


—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。

—必ずお読みください。—

平成19年5月

持続性 Ca 拮抗剤
高血圧・狭心症治療剤
ラミタレート®L 錠 10mg
ラミタレート®L 錠 20mg
 (一般名：ニフェジピン徐放錠)
使用上の注意改訂のお知らせ

発売元
株式会社 ポーラファルマ
 東京都品川区西五反田 8-9-5

製造販売元

大洋薬品工業株式会社
 名古屋市中区丸の内二丁目16-29

謹啓 時下益々ご盛栄のこととお慶び申し上げます。
 弊社製品につきましては、平素より格別のご芳情を賜り、厚くお礼申し上げます。
 この度、**持続性 Ca 拮抗剤『ラミタレートL 錠 10mg・ラミタレートL 錠 20mg』**に関しまして、【使用上の注意】を改訂致しましたので、今後のご使用の際には、下記内容にご留意下さいますようお願い申し上げます。
 なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、何卒ご了承下さいますようお願い申し上げます。

謹白

記

1. 改訂内容

品 名：ラミタレートL 錠 10mg・ラミタレートL 錠 20mg

添付文書：【使用上の注意】の改訂箇所のみ記載 (下線部 自主改訂に基づく追記箇所)

| 改訂後 | | | 改訂前 | | |
|---------------------------|---|---|---------------------------|---|---|
| (改訂項目のみ記載) | | | (改訂項目のみ記載) | | |
| 【使用上の注意】 | | | 【使用上の注意】 | | |
| 3. 相互作用 | | | 3. 相互作用 | | |
| 【併用注意】 (併用に注意すること) | | | 【併用注意】 (併用に注意すること) | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| < 略 > | | | < 略 > | | |
| リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン | 本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P-450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。 | リファンピシン、フェニトイン | 本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトインの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | リファンピシン、フェニトインにより誘導された肝薬物代謝酵素 (チトクローム P-450) が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。 |
| < 略 > | | | < 略 > | | |
| グレープフルーツジュース | < 略 > | | グレープフルーツジュース | < 略 > | |
| キヌプリスチン・ダルホプリスチン | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。 | < 記載なし > | | |

| 改訂後 | | | 改訂前 | | |
|--|--|-------------------------------------|--|--|----------------------------------|
| 4. 副作用 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。 | | | 4. 副作用 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。 | | |
| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇 | 黄疸 | 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇 | 黄疸 |
| 腎臓 | BUN 上昇 | クレアチニン上昇 | 腎臓 | BUN 上昇 | クレアチニン上昇 |
| 循環器 | 顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等) | 胸部痛、頻脈、頻尿、発汗、悪寒 | 循環器 | 顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等) | 胸部痛、頻脈、頻尿、発汗 |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、倦怠感 | 眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、振戦 | 精神神経系 | 頭痛、めまい、倦怠感 | 眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、便秘 | 上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振 | 消化器 | 悪心・嘔吐、便秘 | 上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振 |
| 過敏症 | 発疹、痒痒 | 光線過敏症、紫斑 | 過敏症 | 発疹、痒痒 | 光線過敏症、紫斑 |
| 口腔 | | 歯肉肥厚 | 口腔 | | 歯肉肥厚 |
| 代謝異常 | | 高血糖 | 代謝異常 | | 高血糖 |
| 血液 | | 血小板減少、貧血 | 血液 | | 血小板減少、貧血 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、咳嗽 | 呼吸器 | | 呼吸困難、咳嗽 |
| その他 | | 女性化乳房、視力異常(霧視等)、筋肉痛、関節痛、勃起不全 | その他 | | 女性化乳房、視力異常(霧視等) |

2. 改訂理由

自主改訂に基づき使用上の注意を改訂致しました。

次頁に【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご覧下さい。

3. 改訂後の【使用上の注意】全文

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3)心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化するおそれがある。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2)過度に血圧の低い患者〔更に血圧が低下するおそれがある。〕
- (3)血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5)重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
- (6)うっ血性心不全（特に高度の左室収縮機能障害）のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
- (7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2)まれに**過度の血圧低下**を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------------|--|--|
| 他の降圧剤 レセルピン、メチルドパ、塩酸プラゾシン等 | 相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。 | 薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。 |
| β遮断剤 アテノロール、塩酸アセブトロール、塩酸プロプラノロール等 | 相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。 | 薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------------|---|--|
| シメチジン | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。 |
| ジルチアゼム | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝（チトクロームP-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。 |
| トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等 | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝（チトクロームP-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。 |
| リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン | 本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクロームP-450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。 |
| タクロリムス | タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝（チトクロームP-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。 |
| シクロスポリン | 歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。 | 発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------|--|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤 サキナビル、リトナビル等 | 本剤のAUCが上昇することが予想される。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。 |
| グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。またグレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。 | 発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。 |
| キヌプリスチン・ダルホプリスチン | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用 (0.1%未満)

次のような副作用があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 2) 無顆粒球症、血小板減少
- 3) ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 意識障害：血圧低下に伴う一過性の意識障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

| | 0.1%~5%未満 | 0.1%未満 |
|-----|--|-----------------|
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇 | 黄疸 |
| 腎臓 | BUN上昇 | クレアチニン上昇 |
| 循環器 | 顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等) | 胸部痛、頻脈、頻尿、発汗、悪寒 |

| | 0.1%~5%未満 | 0.1%未満 |
|-------|------------|------------------------------|
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、倦怠感 | 眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、振戦 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、便秘 | 上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振 |
| 過敏症 | 発疹、痒痒 | 光線過敏症、紫斑 |
| 口腔 | | 歯肉肥厚 |
| 代謝異常 | | 高血糖 |
| 血液 | | 血小板減少、貧血 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、咳嗽 |
| その他 | | 女性化乳房、視力異常(霧視等)、筋肉痛、関節痛、勃起不全 |

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されている]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 徴候と症状：過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。
- (2) 処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐、下痢及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

シサプリドとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

2007年5月改訂(下線部 改訂箇所)