

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

注射用Ca拮抗剤

日本薬局方 ニカルジピン塩酸塩注射液

ペルジピン[®]注射液2mg
ペルジピン[®]注射液10mg
ペルジピン[®]注射液25mg
Perdipine[®] Injection 2mg・10mg・25mg

剤形	注射液		
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	ペルジピン注射液 2mg : 1管(2mL)中に日局ニカルジピン塩酸塩を 2mg 含有する。 ペルジピン注射液 10mg : 1管(10mL)中に日局ニカルジピン塩酸塩を 10mg 含有する。 ペルジピン注射液 25mg : 1管(25mL)中に日局ニカルジピン塩酸塩を 25mg 含有する。		
一般名	和名：ニカルジピン塩酸塩 (JAN) 洋名：Nicardipine Hydrochloride (JAN) nicardipine (INN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		注射液2mg・10mg	注射液25mg
	製造販売承認年月日	1988年9月20日	1999年3月4日
	薬価基準収載年月日	1988年11月16日	1999年5月14日
	販売開始年月日	1989年1月10日	1999年7月5日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：LTL ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	LTL ファーマ株式会社 LTL ファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/		

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	19
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	21
6. RMPの概要	1	6. 代謝	23
		7. 排泄	24
II. 名称に関する項目	2	8. トランスポーターに関する情報	24
1. 販売名	2	9. 透析等による除去率	24
2. 一般名	2	10. 特定の背景を有する患者	24
3. 構造式又は示性式	2	11. その他	24
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	25
		2. 禁忌内容とその理由	25
III. 有効成分に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
1. 物理化学的性質	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	5. 重要な基本的注意とその理由	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
		7. 相互作用	27
IV. 製剤に関する項目	5	8. 副作用	29
1. 剤形	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 製剤の組成	5	10. 過量投与	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	11. 適用上の注意	33
4. 力価	5	12. その他の注意	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 薬理試験	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 毒性試験	35
9. 溶出性	7		
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	37
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	37
12. その他	7	2. 有効期間	37
		3. 包装状態での貯法	37
V. 治療に関する項目	8	4. 取扱い上の注意	37
1. 効能又は効果	8	5. 患者向け資材	37
2. 効能又は効果に関連する注意	8	6. 同一成分・同効薬	37
3. 用法及び用量	8	7. 国際誕生年月日	37
4. 用法及び用量に関連する注意	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	37
5. 臨床成績	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	37
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	38
VI. 薬効薬理に関する項目	12		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12		
2. 薬理作用	12		

目次

11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
X I. 文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40
X II. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	42
X III. 備考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1,4-ジヒドロピリジン誘導体の化学合成は、既に1800年代になされていたが、1970年代になり、心臓及び末梢の血流量を増加し血圧を低下させることが報告されたことにより、その薬理作用が注目されるようになった。しかし、水に不溶性であることや、光に対して不安定な性質を有していた。山之内製薬(現 アステラス製薬)中央研究所では、1971年以降、光に対して安定でかつ水に溶ける性質を有する多くの1,4-ジヒドロピリジン誘導体を合成し、脳血管拡張作用、血圧低下作用、カルシウム拮抗作用及び急性毒性を検討し、1972年に静脈内投与及び経口投与可能なニカルジピン塩酸塩を見出した。基礎的研究を経て1974年より経口投与及び静脈内投与による第I相試験、1981年より臨床試験が実施された結果、1988年9月に手術時の異常高血圧の救急処置を適応とする承認を取得し、1989年1月に「ペルジピン注射液 2mg、10mg」を発売した。その後、1994年9月に高血圧性緊急症を、1998年1月に急性心不全の適応の承認を取得した。1999年3月には「ペルジピン注射液 25mg」も追加承認され、1999年7月に発売した。なお、有効成分「塩酸ニカルジピン」は、第12改正日本薬局方第1追補(1998)より収載され、製剤は第14改正日本薬局方(2001)より「塩酸ニカルジピン注射液」として収載された。その後、第15改正日本薬局方(2006)で、有効成分は「ニカルジピン塩酸塩」、製剤は「ニカルジピン塩酸塩注射液」に名称変更となった。

2. 製品の治療学的特性

(1)手術時の異常高血圧の救急処置、高血圧性緊急症において

1)速やかに降圧効果を発揮し、安定した血圧を維持する。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

2)手術時の異常高血圧の救急処置においては、点滴静注の他、ワンショット静注も可能である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(2)急性心不全において、後負荷を軽減し、心拍出量を増加させる。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3)主な副作用は、頻脈、心電図変化、肺動脈圧の上昇(急性心不全時)、心係数の低下(急性心不全時)、心室頻拍(急性心不全時)、チアノーゼ(急性心不全時)、肝機能異常、BUN上昇、クレアチニン上昇であり、重大な副作用としては、麻痺性イレウス、低酸素血症、肺水腫・呼吸困難、狭心痛、血小板減少、肝機能障害・黄疸が報告されている。(「VIII. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本品が少容量の注射液であること、及び溶解状態での光に対する安定性を考慮して褐色のガラスアンプルに密封し窒素置換している。(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

特になし

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペルジピン注射液 2mg、ペルジピン注射液 10mg、ペルジピン注射液 25mg

(2) 洋名

Perdipine Injection 2mg、Perdipine Injection 10mg、Perdipine Injection 25mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニカルジピン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

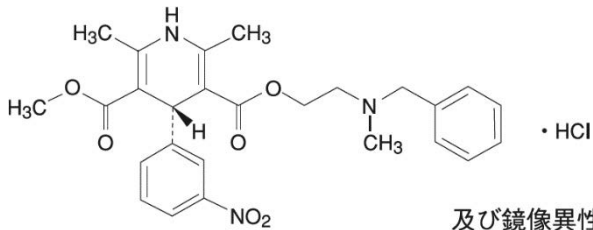
Nicardipine Hydrochloride (JAN)

nicardipine (INN)

(3) ステム

ニフェジピン系カルシウムチャネル拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₂₉N₃O₆ · HCl

分子量：515.99

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[Benzyl(methyl)amino]ethyl methyl(4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YC-93

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ニカルジピン塩酸塩は、わずかに緑みを帯びた黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

(測定温度：24℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)	本品1gを溶かすのに 要した溶媒量(mL)	日本薬局方の 溶解性の表現
メタノール	119.0	8.4	溶けやすい
酢酸(100)	142.9	7.0	溶けやすい
エタノール(99.5)	12.9	77.3	やや溶けにくい
水	6.0	166	溶けにくい
アセトニトリル*	5.7	175	溶けにくい
無水酢酸	4.6	216	溶けにくい

*：測定温度20℃

(3) 吸湿性

通常の保存条件下では吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～171℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約 7.1(25℃)

(6) 分配係数

(測定温度：25℃)

pH	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
水/クロロホルム	0.018	0.063	0.062	0.012	0.001	0.000

(7) その他の主な示性値

吸光度：

(無水エタノール)

$\lambda_{\max}(\text{nm})$	237	353
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	538	131

旋光性：本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

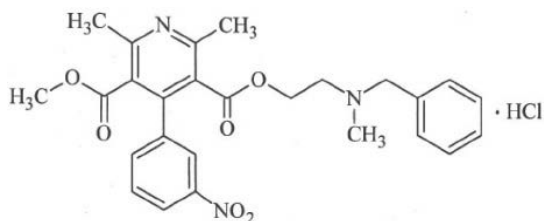
2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温、遮光	密閉	30箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃、遮光	密閉	6箇月	変化なし
		50℃、遮光	密閉	6箇月	変化なし
		60℃、遮光	密閉	6箇月	変化なし
	湿度	30℃、84%RH、遮光	開放	6箇月	変化なし
		40℃、82%RH、遮光	開放	6箇月	変化なし
		50℃、81%RH、遮光	開放	6箇月	変化なし
光	室温、室内散乱光	密閉	3箇月	2箇月で外観に変化が認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。	
	直射日光下	密閉	30日	12日で外観に変化が認められたが、その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。	

測定項目：確認試験、融点、薄層クロマトグラフィー、乾燥減量、含量

強制分解による生成物：直射日光下(無色びん)保存に次の分解物が生成した。

L1:



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ニカルジピン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

日局「ニカルジピン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射液

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調・形状
ペルジピン注射液2mg	微黄色澄明の液
ペルジピン注射液10mg	微黄色澄明の液
ペルジピン注射液25mg	微黄色澄明の液

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

浸透圧比：約 1(生理食塩液に対する比)

pH：3.0～4.5

(5) その他

アンプル内は窒素置換している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ペルジピン注射液2mg	日局 ニカルジピン塩酸塩 2mg (2mL) (1管中)	D-ソルビトール100mg、 pH調節剤 (1管中)
ペルジピン注射液10mg	日局 ニカルジピン塩酸塩 10mg (10mL) (1管中)	D-ソルビトール500mg、 pH調節剤 (1管中)
ペルジピン注射液25mg	日局 ニカルジピン塩酸塩 25mg (25mL) (1管中)	D-ソルビトール1250mg、 pH調節剤 (1管中)

(2) 電解質等の濃度

ペルジピン注射液 2mg：1管(2mL)中に Cl 0.006mEq を含有する。

ペルジピン注射液 10mg：1管(10mL)中に Cl 0.031mEq を含有する。

ペルジピン注射液 25mg：1管(25mL)中に Cl 0.078mEq を含有する。

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物として、L1、A3、A4、A5 等が混入する可能性がある。
分解物の構造式

略号	主分解条件	構造式
A3	弱酸性	
A4	弱酸性	
A5	熱	
L1	光	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験（ペルジピン注射液 2mg、ペルジピン注射液 10mg、ペルジピン注射液 25mg）

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃(暗所)	褐色ガラス アンプル	36箇月	類縁物質の増加及び定量の低下を認めたが、規格の範囲内であった。

測定項目：性状、pH、類縁物質、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量

(2) 苛酷試験（ペルジピン注射液 2mg）

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	30℃(暗所)	褐色ガラス アンプル	12箇月	定量値が3～5%低下し、L1及びその他分解物の増加をわずかに認めた。
	40℃(暗所)		6箇月	
	50℃(暗所)		3箇月	
光	室温室内散乱光	褐色ガラス アンプル	24箇月	定量値が3～5%低下し、L1の増加をわずかに認めた。
	蛍光ランプ (2000 lx)		3箇月	
	ウェザーメーターによる 人工光線の照射		5時間	

L-1：ペルジピンの光分解物(構造式については「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

測定項目：性状、pH、類縁物質、不溶性異物、無菌、定量

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

<点滴静注時の調製法の例示>

点滴静注する場合の本剤の 0.01～0.02%溶液は、下表の例示を参考に本剤と配合可能な輸液に本剤の必要量を加えて調製する。

配合する輸液の量(mL)	調製するペルジピン溶液の濃度		
	約0.01%	約0.015%	約0.02%
	加えるペルジピン注射液の量(mL)		
100	12	18	24
250	30	45	60
500	60	90	120

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「LTL ファーマ株式会社医療従事者向け情報サイト <https://www.ltl-pharma.com/>」を参照ください。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

ペルジピン注射液 2mg/ 2mL : 10 管

ペルジピン注射液 10mg/10mL : 10 管

ペルジピン注射液 25mg/25mL : 5 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

褐色のガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 手術時の異常高血圧の救急処置
- 高血圧性緊急症
- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈手術時の異常高血圧の救急処置〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり2～10 μ gの点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重1kg当たりニカルジピン塩酸塩として10～30 μ gを静脈内投与する。

〈高血圧性緊急症〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり0.5～6 μ gの点滴速度で投与する。なお、投与に際しては1分間に、体重1kg当たり0.5 μ gより開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

〈急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり1 μ gの点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて1分間に、体重1kg当たり0.5～2 μ gの範囲で点滴速度を調節する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈高血圧性緊急症〉

7.1 本剤投与により目的の血圧が得られた後、引き続いて降圧治療が必要で経口投与が可能な場合には、経口投与に切り替えること。

7.2 本剤投与終了後に血圧が再上昇することがあるので、本剤の投与を終了する際には徐々に減量し、投与終了後も血圧を十分に管理すること。なお、経口投与に切り替えた後にも血圧の再上昇等に留意すること。

〈急性心不全〉

7.3 本剤の投与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他の治療法（利尿薬、陽性変力作用をもついわゆる強心薬、血管拡張薬等の静脈内投与又は機械的補助循環等）に切り替えるなど必要な措置を講じること。

(解説)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 5 名に本剤 4mg/時(1.1 μ g/kg/分)の速度で 2 時間持続投与を 1 日 1 回 5 日間連続投与したところ、軽度の血圧下降と心拍数の増加を起したが、心エコー法で測定した心機能及び心電図所見には影響を及ぼさなかった¹⁴⁾。

[椎名 明 他：基礎と臨床. 20(2)：1114, 1986.]

(3) 用量反応探索試験

1) 手術時の異常高血圧の救急処置

全身麻酔中、異常高血圧を呈した患者 23 例を対象に、本剤 0.17mg \sim 2mg の範囲で、血圧の上昇度により 1 回静脈内投与した結果、本剤の 1 回静脈内投与での至適投与量は 0.5 \sim 2mg(10 \sim 20 μ g/kg)と示唆された²⁾。

[石井 奏 他：基礎と臨床. 20(1)：503, 1986.]

全身麻酔中、異常高血圧を呈した患者 85 例を対象に、初期投与速度を 1mg/5 分として本剤の投与を開始し、血圧の下降をモニターしながら適宜点滴速度を調節した結果、初期投与速度で血圧は有意に下降し、術中の血圧のコントロールに有用であることが示唆された³⁾。

[吉矢 生人 他：麻酔. 35(4)：520, 1986.]

注) 本剤の急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)に対して承認されている用法・用量は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01 \sim 0.02%(1mL 当たり 0.1 \sim 0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 1 μ g の点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5 \sim 2 μ g の範囲で点滴速度を調節である。

2) 高血圧性緊急症⁷⁾

高血圧性緊急症患者 32 例を対象に 2 \sim 30mg/時の点滴静脈内投与を行うか、又は 0.5 \sim 2mg(10 \sim 40 μ g/kg/分に相当)の静脈内投与後に 2 \sim 30mg/時の点滴静脈内投与を行った結果、点滴静脈内投与のみで優れた有効性及び安全性が確認されたことから、高血圧性緊急症に対する用法としては点滴静脈内投与のみで十分であることが考えられた。

[吉永 馨 他：薬理と臨床. 3(3)：245, 1993.]

注) 本剤の高血圧性緊急症に対して承認されている用法・用量は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01 \sim 0.02%(1mL 当たり 0.1 \sim 0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5 \sim 6 μ g の点滴速度で投与する。なお、投与に際しては 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5 μ g より開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節である。

3) 急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)⁹⁾

急性心不全患者 28 例を対象に、本剤 10 μ g/kg/5 分、20 μ g/kg/5 分、40 μ g/kg/5 分を 30 分間隔で投与した結果、いずれの投与量においても投与 30 分後には効果が減弱したことから、静脈内持続投与が望ましいと考えられた。

[木之下 正彦 他：薬理と治療. 23(2)：345, 1995.]

注) 本剤の急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)に対して承認されている用法・用量は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01 \sim 0.02%(1mL 当たり 0.1 \sim 0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 1 μ g の点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5 \sim 2 μ g の範囲で点滴速度を調節である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

① 手術時の異常高血圧の救急処置

該当資料なし

② 高血圧性緊急症

該当資料なし

V. 治療に関する項目

③ 急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）¹⁰⁾

急性心不全患者 67 例を対象に、本剤を 1、2、3 μ g/kg/分の 3 用量のいずれかを 2 時間静脈内持続投与した二重盲検群間比較法により検討した結果、本剤の急性心不全患者における用法・用量は 1 μ g/kg/分であると判断された。

[弘田 雄三 他：薬理と治療. 23(2) : 357, 1995.]

注) 本剤の急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)に対して承認されている用法・用量は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として 0.01~0.02% (1mL 当たり 0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合 1 分間に、体重 1kg 当たり 1 μ g の点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて 1 分間に、体重 1kg 当たり 0.5~2 μ g の範囲で点滴速度を調節である。

比較試験

① 手術時の異常高血圧の救急処置⁶⁾

全身麻酔中、異常高血圧を呈した 174 例に、本剤あるいはカンシル酸トリメタフェンのいずれかを、投与開始直前の収縮期血圧値の 70% \pm 10mmHg を目標として、投与速度を適宜調節しながら 30 分間静脈内投与した二重盲検法による臨床比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

[玉井 直 他：麻酔. 35(4) : 528, 1986.]

② 高血圧性緊急症⁸⁾

高血圧性緊急症患者 59 例を対象に、本剤 0.5~6 μ g/kg/分又は塩酸ジルチアゼム 5~15 μ g/kg/分を血圧の推移に応じて速度を調節しながら 24 時間静脈内投与した単盲検群間比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

[吉永 馨 他：医学のあゆみ. 165(7) : 437, 1993.]

③ 急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）¹¹⁾

急性心不全患者 81 例を対象に、本剤 1 μ g/kg/分又はプラセボを 1 時間投与したプラセボ対照多施設共同二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

[久萬田 俊明 他：薬理と治療. 23(2) : 375, 1995.]

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

臨床効果

		手術時の異常高血圧の救急処置	高血圧性緊急症	急性心不全
試験方法		二重盲検比較試験他 ¹⁻⁶⁾	単盲検比較試験他 ^{7,8)}	二重盲検比較試験他 ⁹⁻¹³⁾
有用度判定		82.9%(557/672) 有用以上	94.4%(51/54) やや有用以上	71.7%(86/120) 有用以上
投与方法別 有効率	単回静脈内	78.6%(301/383)	—	—
	点滴静脈内	88.6%(256/289)	94.4%(51/54)	72.3%(102/141)

[田中 陽一 他：臨床麻酔. 7(10) : 1399, 1983.]

[石井 奏 他：基礎と臨床. 20(1) : 503, 1986.]

[吉矢 生人 他：麻酔. 35(4) : 520, 1986.]

[松本 信夫 他：循環制御. 7(2) : 737, 1986.]

[佐久間 祝子 他：臨床麻酔. 9(4) : 407, 1985.]

[玉井 直 他：麻酔. 35(4) : 528, 1986.]

[吉永 馨 他：薬理と臨床. 3(3) : 245, 1993.]

[吉永 馨 他：医学のあゆみ. 165(7) : 437, 1993.]

[木之下 正彦 他：薬理と治療. 23(2) : 345, 1995.]

[弘田 雄三 他：薬理と治療. 23(2) : 357, 1995.]

[久萬田 俊明 他：薬理と治療. 23(2) : 375, 1995.]

[弘田 雄三 他：薬理と治療. 23(3) : 703, 1995.]

[小川 宏 他：薬理と治療. 23(4) : 887, 1995.]

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

「X. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Ca拮抗剤である下記薬剤

ジヒドロピリジン系 : ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、
バルニジピン等の各製剤

ベンゾチアゼピン系 : ジルチアゼム製剤

フェニルアルキルアミン系 : ベラパミル製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序：ニカルジピン塩酸塩は、血管平滑筋細胞中への Ca^{2+} の取り込みを抑制することにより、血管拡張作用を発揮する¹⁵⁾。ニカルジピン塩酸塩は、血管平滑筋において心筋の30,000倍の強いカルシウム拮抗作用を示し、血管選択性は他のCa拮抗薬より高かった¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

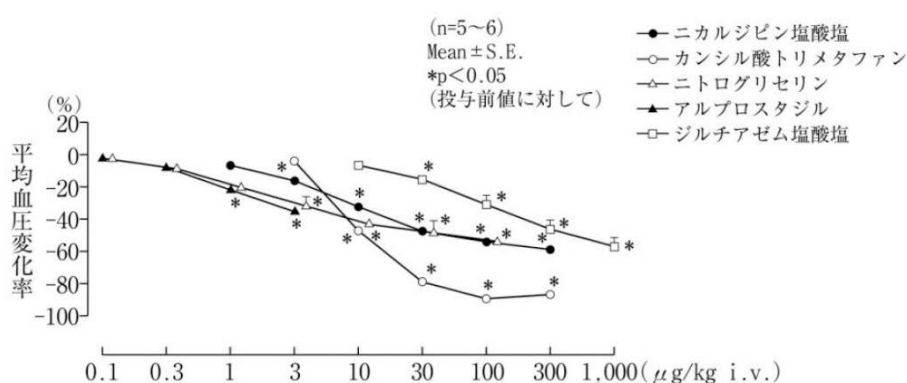
1) 血圧降下作用

① 血圧降下作用

麻酔イヌにおいて、本薬は用量依存的な血圧降下作用を示し、その用量作用曲線の傾きは穏やかであった。このことより、血圧管理において過度の血圧低下を起こしにくく、調節性に優れることが示唆される¹⁷⁾。

無麻酔イヌにおいても、本薬は刺激伝導系を抑制することなく用量依存的な血圧降下作用を示した¹⁸⁾。

平均血圧に対する作用(ペントバルビタール麻酔イヌ)

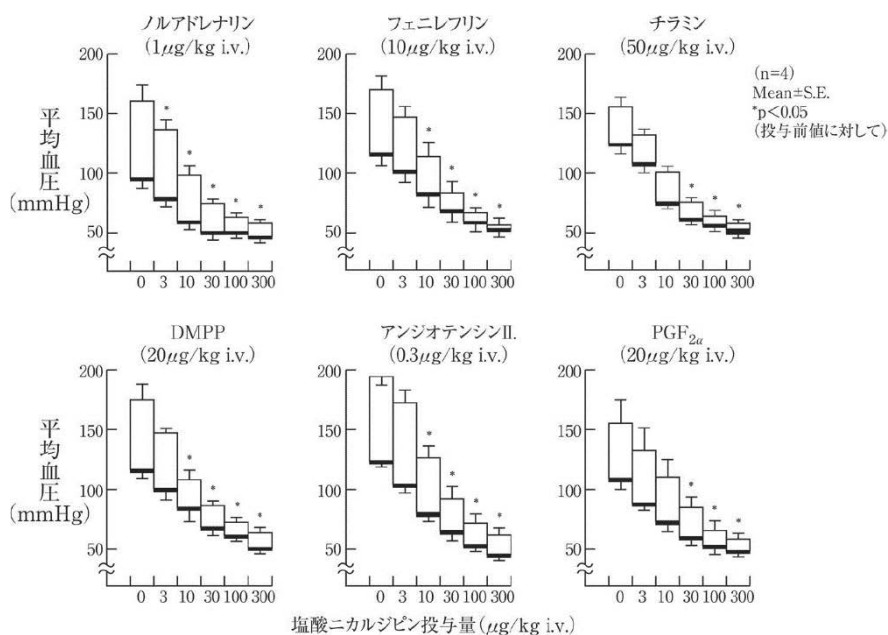


VI. 薬効薬理に関する項目

② 異常高血圧抑制作用

麻酔イヌにおいて、麻酔時の偶発的な異常高血圧の発症の原因として考えられている内因性昇圧物質(ノルアドレナリン、アンジオテンシンⅡ)による血圧上昇を本薬は用量依存的に抑制した¹⁷⁾。昇圧物質(アンジオテンシンⅡ)の持続投与により誘発した高血圧状態の無麻酔イヌにおいて、本薬は刺激伝導系に影響を及ぼすことなく、用量依存的に血圧を下降させた¹⁸⁾。

各種昇圧物質に対する拮抗作用(ペントバルビタール麻酔イヌ)



各カラム下端の太線：各昇圧物質処置前の平均血圧 各カラム上端の細線：処置後の平均血圧の上昇

2) 心血管系に対する作用

① 心血行動態¹⁹⁾

本薬は麻酔イヌにおいて、強力な冠拡張作用を有し、冠血流量を増加させるとともに末梢血管抵抗を低下させ、後負荷を軽減することにより心筋酸素消費量を低下させる。

冠循環に対する作用(麻酔イヌ)

	ニカルジピン塩酸塩 0.01mg/kg i.v.		
	投与前	投与後	変化率(Δ %)
平均血圧 (mmHg)	104 \pm 4.4	78.2 \pm 4.3***	-24.9 \pm 1.8
冠血流量 (mL/mim/100g L.V.W.)	41.5 \pm 1.2	78.2 \pm 2.7***	+88.5 \pm 4.8
心筋酸素消費量 (mL/mim/100g L.V.W.)	5.0 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3***	-9.3 \pm 1.6
心拍出量 (mL/min)	1101 \pm 90	1354 \pm 104***	+23.2 \pm 1.7
全末梢血管抵抗 (dyne \cdot sec/cm ⁵)	7730 \pm 472	4699 \pm 274***	-39.0 \pm 2.2

(n=6) Mean \pm S.E.

***p<0.001(投与前値に対して)

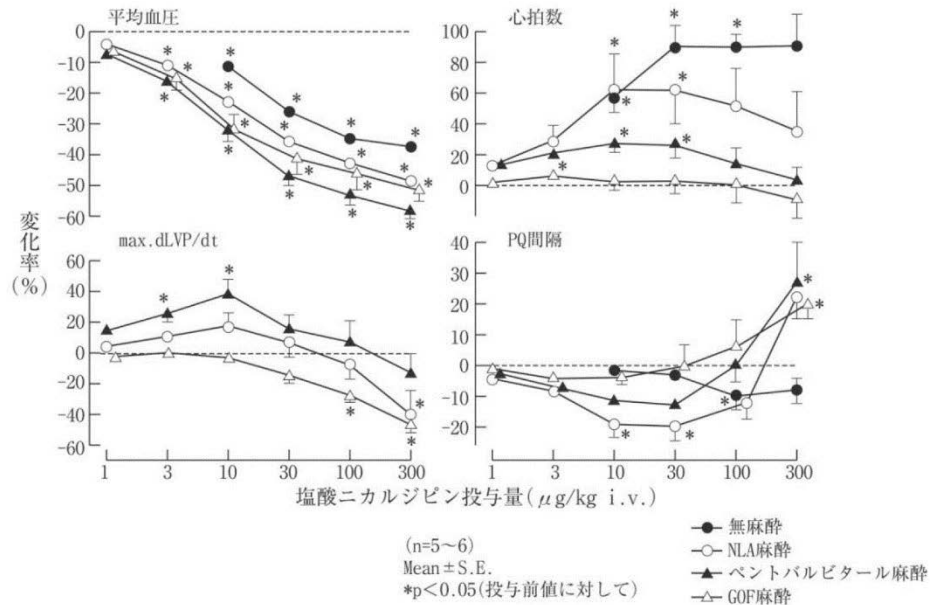
VI. 薬効薬理に関する項目

② 各種麻酔状態での心血管系に対する作用

ペントバルビタール、GOF 及び NLA のいずれかで麻酔したイヌ²⁰⁾、サル²¹⁾ においてもほぼ同等の降圧作用を示した。

イヌにおいて血圧を約 30% 低下させる用量では、ペントバルビタール麻酔、NLA 麻酔下で反射性の心拍数及び心収縮性の軽度の増加を起こしたが、GOF 麻酔ではこれらに対し無影響であった。一方、血圧を 50% 以上低下させる高用量では、いずれの麻酔法においても、心収縮性の低下及び房室伝導の延長を起こした。

各種麻酔下における血圧降下作用と心機能(イヌ)



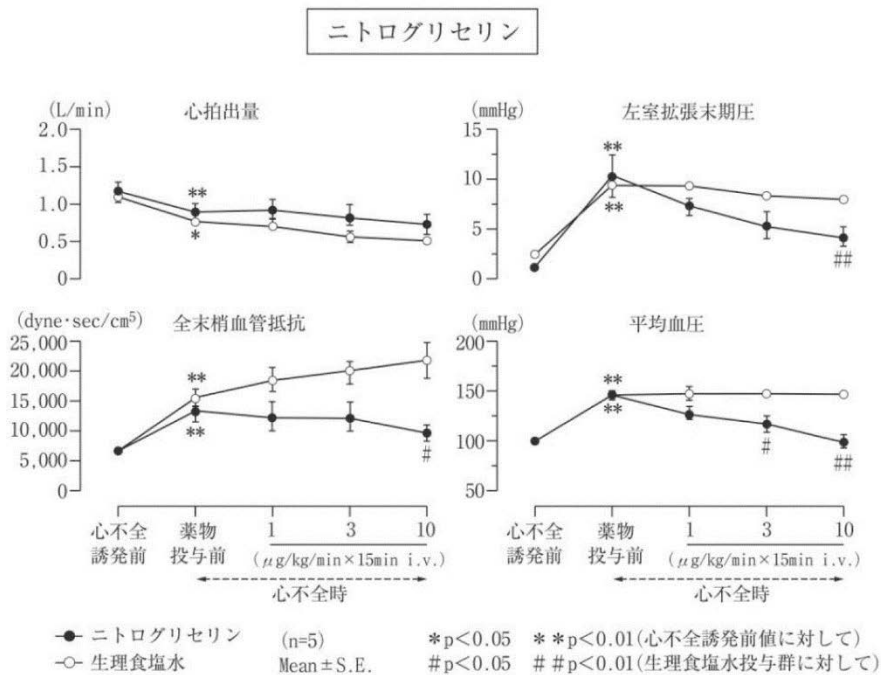
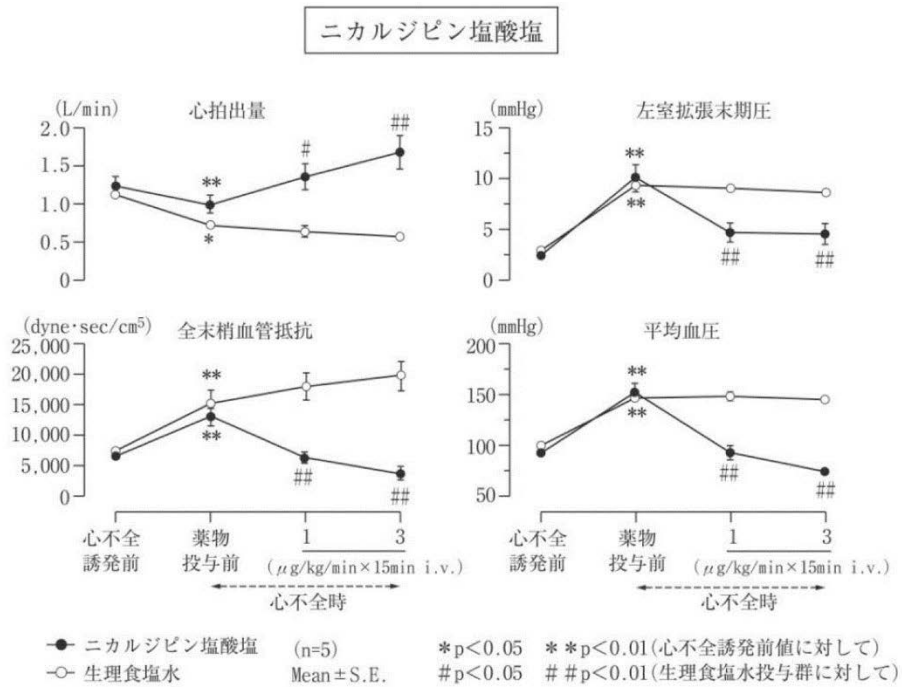
VI. 薬効薬理に関する項目

3) 抗心不全作用

① 抗心不全作用

冠動脈結紮により誘発した麻酔イヌ虚血性急性心不全モデル及び冠動脈結紮に加えアンジオテンシンⅡの投与により誘発した麻酔イヌ虚血性急性心不全モデルにおいて、本薬は心収縮力を低下させることなく心拍出量及び一回拍出量を用量依存的に増加させ、後負荷軽減作用を発現することにより、急性心不全状態を改善した。一方、ニトログリセリンは心拍数及び心収縮力を変化させることなく、左室拡張末期圧を用量依存的に降下させ、急性心不全状態を改善した²²⁾。

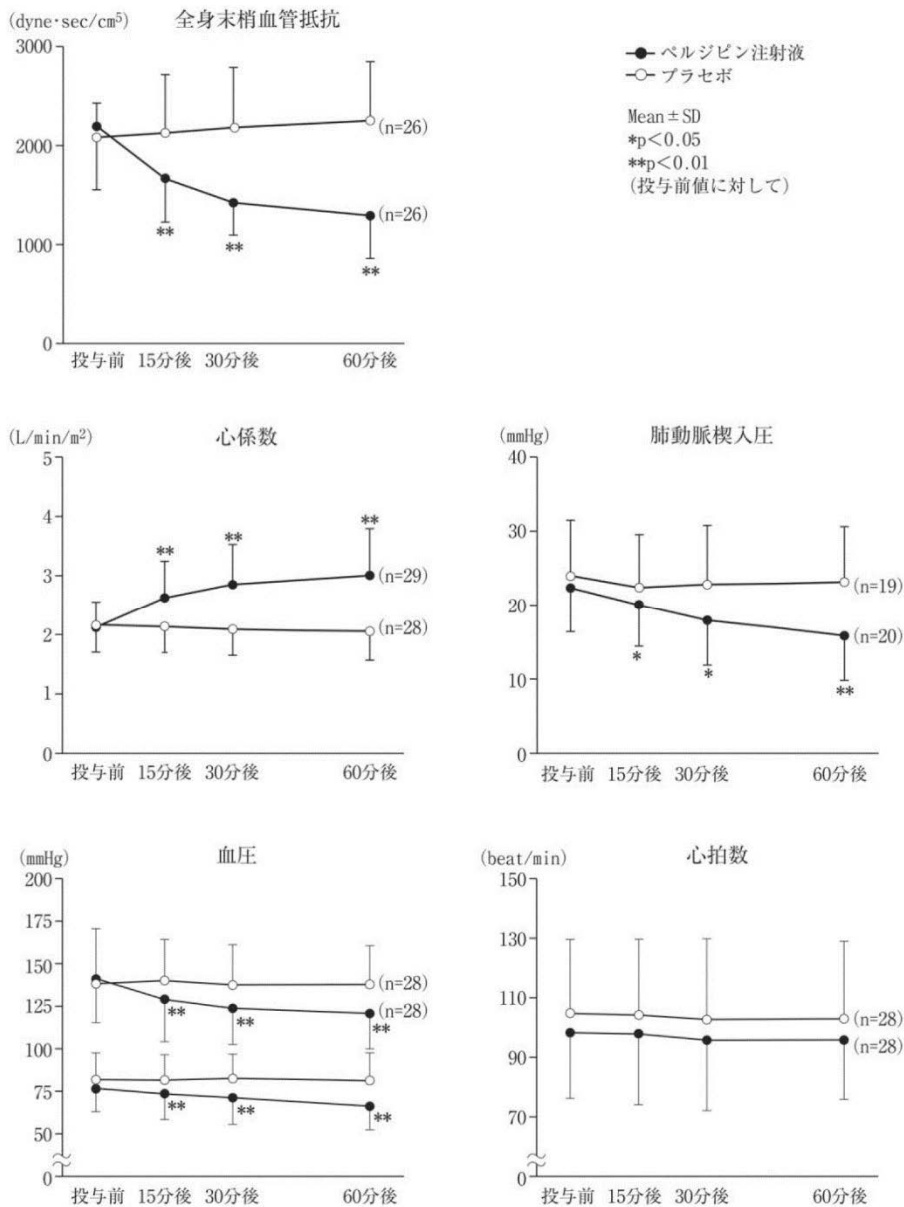
抗心不全作用(麻酔イヌ冠動脈結紮/アンジオテンシンⅡ誘発急性心不全モデル)



VI. 薬効薬理に関する項目

急性心不全患者において、本薬は心拍数に影響を及ぼすことなく、心係数の増加、全末梢血管抵抗の減少、肺動脈楔入圧の下降が認められた¹¹⁾。

血行動態に及ぼす影響(急性心不全患者)

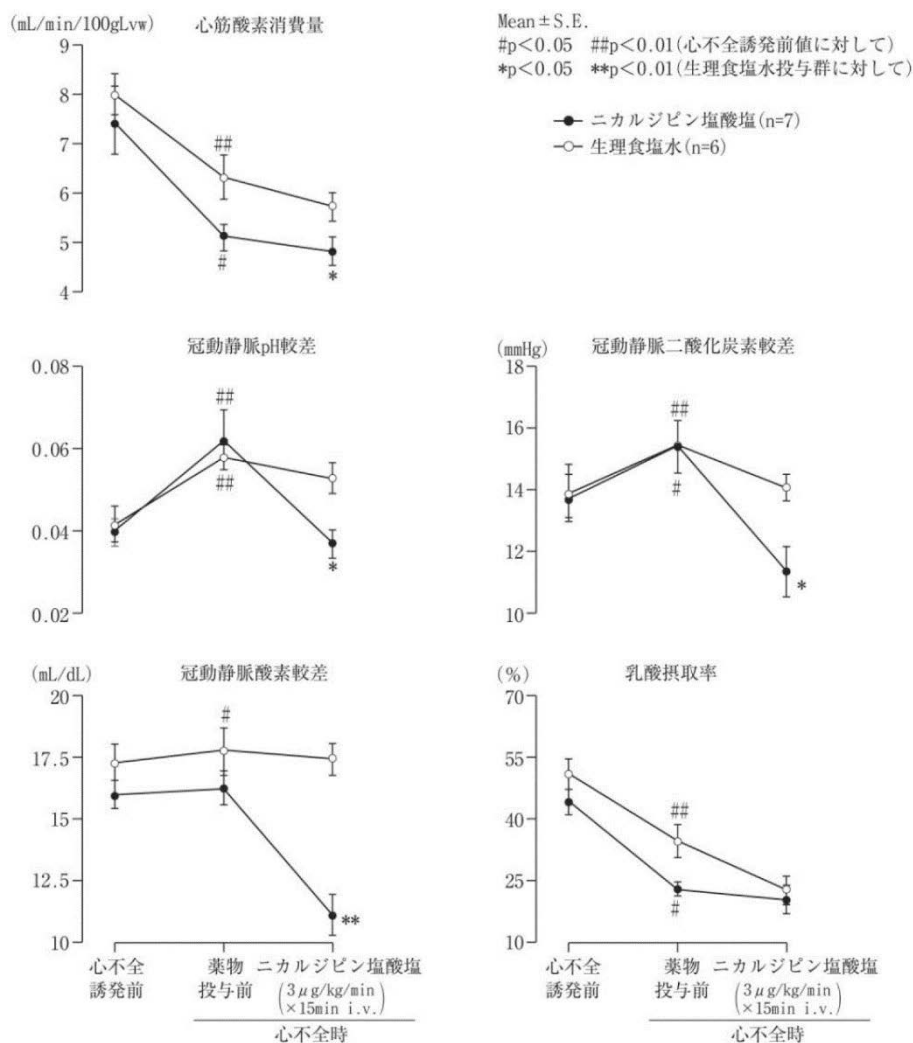


VI. 薬効薬理に関する項目

② 心筋代謝に対する作用²³⁾

冠動脈結紮により誘発した麻酔イヌ虚血性急性心不全モデルにおいて本薬は抗心不全作用を発現させるとともに冠動脈間の酸素較差、二酸化炭素較差、pH 較差及び心筋酸素消費量を減少させた。このとき、心筋乳酸摂取率に影響を与えなかった。

心筋代謝に対する作用(麻酔イヌ虚血性急性心不全モデル)



4) 臓器循環及び血液ガス

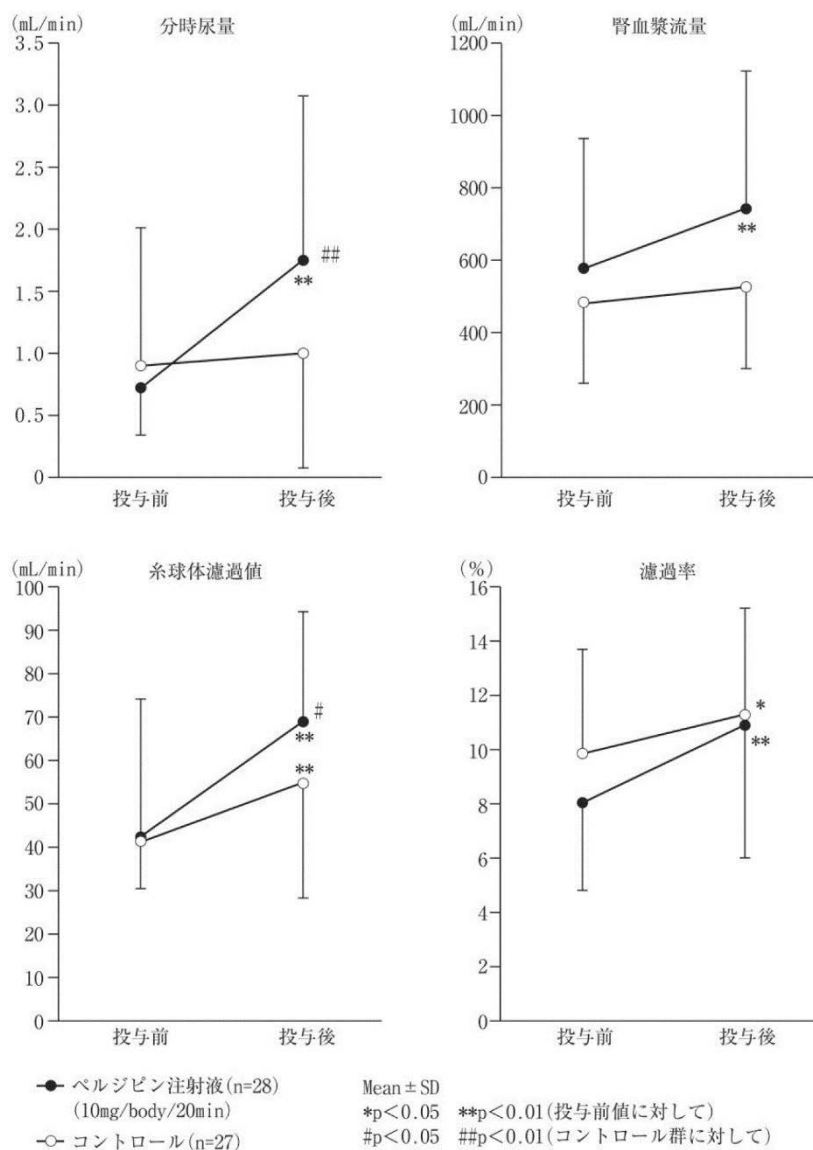
麻酔ネコにおいて血圧を下降させると同時に、心拍出量を増加させ、脳、心臓をはじめとする各種臓器の血流量を増加させた²⁴⁾。また麻酔下のヒト及びイヌ²⁵⁾において、血液ガス(Po₂、Pco₂、pH)にはほとんど変化を及ぼさなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 利尿作用²⁶⁾

覚醒時ならびに麻酔時のヒトにおいて、本剤は腎血流量及び糸球体濾過値を増加させ、尿量の増加を認めた。

腎機能に及ぼす影響(全身麻酔下開腹手術患者)



(3) 作用発現時間・持続時間

手術時の異常高血圧患者に単回静脈投与したときの効果発現時間と効果持続時間¹⁾

投与量	効果発現時間	最大効果到達時間	効果持続時間
0.5mg	8.4 ± 6.6分	18.6 ± 16.6分	36.6 ± 26.6分
1.0mg	5.6 ± 1.7分*	18.2 ± 20.8分	55.8 ± 56.4分

平均 ± 標準偏差 *p<0.05

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

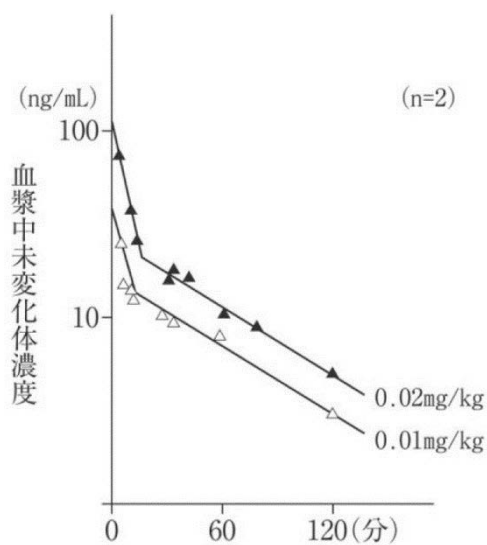
1) 単回静脈内投与^{27,28)}

健康成人に 0.01~0.02mg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の半減期は 50~63 分であり、全身麻酔下患者に 0.01~0.03mg/kg 単回静脈内投与したときは 22~45 分であった。また静脈内投与時には、肝臓での初回通過効果を受けないため経口投与時に比べ、高い血漿中未変化体濃度を示したが、半減期には大きな差がなかった。

単回投与時の薬動力学パラメータ

対象	投与量 (mg/kg iv)	例数 (n)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC (ng · h/mL)	クリアランス (mL/h · kg)	Vd β (mL/kg)
健康成人	0.01	2	63	23.3	4.20	644
	0.02	2	50	38.3	5.40	641
全身麻酔下 手術患者	0.01	7	28	21.8	517	321
	0.02	5	22	29.8	1,010	495
	0.03	4	45	68.7	504	609

血液中未変化体濃度推移(健康成人、静脈内投与)



VII. 薬物動態に関する項目

2) 持続静脈内投与

急性心不全患者にペルジピン注射液を持続静脈内投与したときの半減期は130分であり、健康成人との間に大きな差はみられなかった。血中濃度の推移も健康人とほぼ一致していた。

持続投与時の薬動学的パラメータ

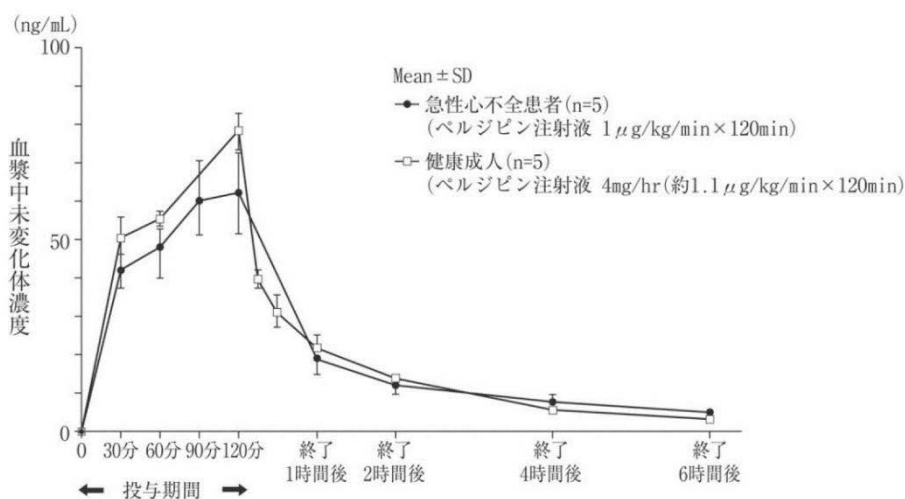
対象	例数 (n)	$t_{1/2\beta}$ (min)	CL_{tot} (mL/kg/min)	$Vd\beta$ (mL/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)
健康成人(1日目) ^{a) 14,29)}	5	109	10.7	1683	—
高血圧性緊急症患者 ^{b) 29)}	5	160	14.2	3,083	—
急性心不全患者 ^{c) 30)}	5	130	11.5	—	2,091

a) 4mg/hr(約1.1 μ g/kg/min)の速度で2時間持続投与を1日1回5日間連続投与

b) 0.5 μ g/kg/minで5～24時間持続静脈内投与逐時増量又は減量

c) 1.0 μ g/kg/minで2時間持続静脈内投与

持続静脈内投与における血中濃度推移(急性心不全患者及び健康成人)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

高血圧性緊急症患者5例に血圧モニターをしながら本剤を0.5 μ g/kg/分の速度で持続静脈内投与をして血漿中未変化体濃度を測定した。血漿中濃度の推移を2コンパートメントモデルにあてはめて解析したところ、いずれの患者においても実測値と理論曲線がよく一致した²⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

(6) その他

特になし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)³³⁾

ラットへ静脈内投与(1mg/kg)したときの大脳、小脳への移行は、10 分後では血漿中濃度より低い値を示し、1 時間後には速やかな減少を認め、24 時間後には検出限界以下となった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)³³⁾

妊娠 13 日目及び 19 日目のラットへ静脈内投与(1mg/kg)したときの胎児内濃度は、母体全血、血漿より低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)³³⁾

分娩後 12 日目の哺育中ラットに静脈内投与したとき、乳汁中濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示し、投与後 6 時間には 1 時間時濃度の 5%、24 時間後には 1%に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-ニカルジピン塩酸塩を静脈内投与したときの各組織濃度(1mg/kg : 雄ラット)³³⁾

組 織	濃度(ng equiv. ニカルジピン塩酸塩/g or mL)				
	10分	1時間	6時間	24時間	96時間
血漿	626.0±50.5	467.4±29.6	65.9±0.6	4.6±0.2	N.D.
血液	454.0±17.2	303.7±17.3	43.9±1.1	5.7±0.3	N.D.
大脳	362.4±18.9	64.9±7.2	4.8±0.4	N.D.	N.D.
小脳	337.4±19.9	69.1±6.1	4.6±0.4	N.D.	N.D.
脳下垂体	2,827.6±193.7	757.1±151.0	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	385.1±24.5	86.1±5.2	6.0±0.5	N.D.	N.D.
脊髄	340.4±15.5	136.0±10.0	7.5±0.8	N.D.	N.D.
甲状腺	1,408.4±37.4	330.1±46.6	20.6±3.3	N.D.	N.D.
眼球	210.7±8.5	74.0±5.6	10.0±0.9	4.2±2.1	N.D.
顎下腺	2,307.5±76.2	557.8±23.3	34.8±1.0	4.5±0.0	N.D.
ハーダー腺	2,309.9±44.6	2,778.4±102.2	911.4±109.9	50.3±3.1	3.0±0.4
気管	1,482.8±45.6	666.0±183.1	42.9±2.5	11.0±1.4	N.D.
胸腺	955.7±54.3	370.3±4.1	17.3±1.1	4.7±1.2	N.D.
心臓	1,814.1±174.2	367.2±38.5	29.0±1.7	3.6±0.3	N.D.
肺	3,871.9±310.4	1,023.1±123.7	55.6±4.2	6.9±0.5	N.D.
肝臓	3,424.4±493.0	3,377.9±86.1	1,014.8±42.8	347.5±24.5	82.5±2.8
腎臓	3,349.0±101.2	1,681.4±113.8	148.6±2.3	36.9±3.0	10.5±0.8
脾臓	1,287.7±213.4	497.6±45.1	27.4±2.9	6.3±0.4	1.8±0.3
膵臓	4,082.1±199.3	733.4±55.2	43.4±4.3	4.1±0.7	N.D.
胃	1,543.2±339.3	390.9±52.8	47.2±5.2	4.4±0.5	N.D.
副腎	11,561.6±1,244.3	3,725.1±329.6	348.7±17.5	202.1±19.2	69.1±3.0
脂肪	647.1±76.6	1,810.6±86.3	419.8±46.1	20.7±2.6	5.7±0.6
褐色脂肪	8,377.0±823.6	1,331.1±137.4	89.9±8.0	11.7±0.6	4.9±1.8
十二指腸	2,757.9±692.9	2,277.4±148.9	71.3±10.0	7.8±0.5	N.D.
空腸	3,993.5±666.1	1,298.3±126.1	128.7±6.4	8.6±0.6	N.D.
回腸	976.8±74.2	641.7±53.9	484.2±32.4	31.5±14.6	2.5±0.1
結腸	947.1±33.7	448.6±80.7	1,616.2±274.8	39.2±2.2	2.4±0.2
膀胱	560.9±80.1	1,068.7±175.3	194.2±14.9	10.0±1.6	N.D.
睾丸	310.7±21.7	295.7±28.1	93.5±6.0	31.6±2.7	2.4±0.0
副睾丸	391.0±28.1	485.0±28.6	95.2±8.6	9.3±1.7	N.D.
筋肉	1,094.2±113.9	212.0±20.2	21.4±1.2	3.2±0.3	N.D.
骨髄	1,781.5±149.4	711.2±156.0	33.4±2.9	N.D.	N.D.
皮膚	607.7±80.1	501.6±51.0	44.0±2.8	10.1±0.8	3.8±0.3
毛	19.7±2.9	114.6±9.2	81.3±25.4	65.6±13.4	43.6±8.5
大動脈	3,052.4±310.0	635.6±43.3	62.2±11.2	N.D.	N.D.

平均±S.E. n=3
N.D.: 検出せず

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白との結合率は健康成人(*in vitro*)³¹⁾、急性心不全患者(*in vitro*)³⁰⁾、全身麻酔下患者(*in vivo*)³²⁾ともに90%以上であった。

6. 代謝

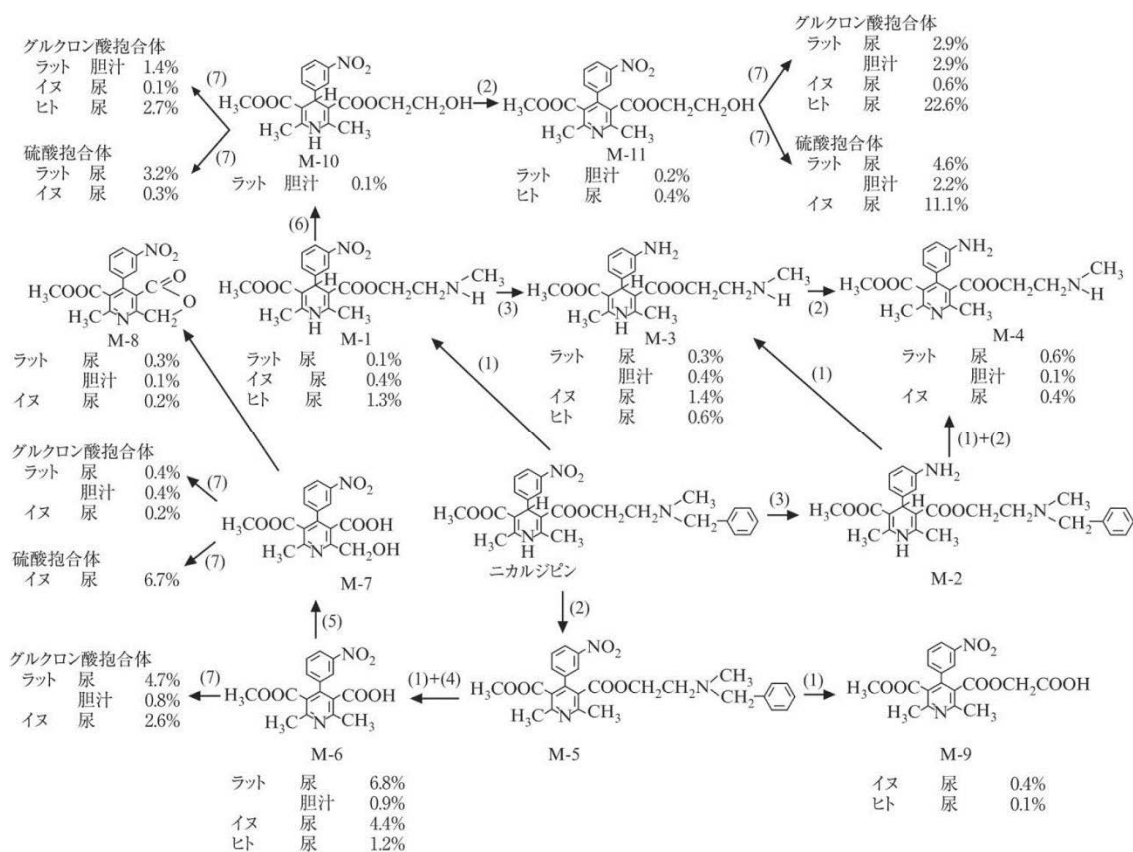
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：

尿中代謝物の検討結果によりニカルジピンは、イヌ及びヒトにおいて、次の(1)から(6)の経路により代謝されることが示唆された。(1)側鎖の脱ベンジル化(2)ジヒドロピリジン環のピリジン環への酸化(3)ニトロ基のアミノ基への還元(4)N-ベンジル-N-メチルアミノエチルエステル基の加水分解(5)2位メチル基の水酸化(6)N-ベンジル-N-メチルアミノ基の酸化的脱離、さらにいくつかの代謝物は(7)グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体に代謝された。

静脈投与時のニカルジピンの代謝経路(ラット、イヌ、ヒト)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される³⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ニカルジピンの代謝物 M-1～M-9 と M-11 の血管拡張作用は、ニカルジピンの 1/100 以下であるが、M-10 には 1/10 の作用が認められたことから、M-10 について血漿中濃度を測定した。その結果、ペルジピン注射液を健康人に静注したときの血漿中には、M-10 は検出されなかった。したがってニカルジピンを静注したときの血管拡張作用に代謝物はほとんど関与していないと考えられた。なお、M-10 の急性毒性はニカルジピンより弱かった^{35,36)}。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤を健康成人男子に静脈内持続注入(8mg/2 時間)したとき、24 時間までの未変化体及び代謝物を含めた尿中排泄率は 28.9%であった¹⁴⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、ニカルジピンはジゴキシンの P-糖蛋白質を介した輸送を臨床血漿中濃度と比較して高濃度で阻害することが報告されている(IC₅₀ : 4.54μmol/L)³⁷⁾。

9. 透析等による除去率

ニカルジピンは血漿蛋白と結合し、透析膜を通過しない³⁸⁾。

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を脳出血急性期の患者及び脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。[9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈急性心不全〉

2.2 高度な大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄、肥大型閉塞性心筋症、低血圧（収縮期血圧 90mmHg 未満）、心原性ショックのある患者 [心拍出量及び血圧が更に低下する可能性がある。]

2.3 発症直後で病態が安定していない重篤な急性心筋梗塞患者 [広範囲、3 枝病変による梗塞等の重篤な急性心筋梗塞患者では血行動態の急激な変化を生じることがあり、更に病態が悪化するおそれがある。]

(解説)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用には個人差があるので、血圧、心拍数等を十分に管理しながら慎重に投与すること。

8.2 本剤の過剰投与により著明な低血圧を来した場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には昇圧剤（ノルアドレナリン）を投与すること。

〈急性心不全〉

8.3 血圧、心拍数、尿量、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。

8.4 本剤の血管拡張作用による過度の血圧低下、動脈血酸素分圧の低下が発現することがあるので注意すること。特に本剤には血圧低下作用があることから、血圧がやや低く（収縮期血圧が 100mmHg 未満を目安）、循環血液量が相対的に減少しているような場合、厳重な血圧モニターを行い、更なる血圧低下が認められた場合には、投与を中止するなど必要な措置を講じること。[9.1.6 参照]

8.5 本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期の状態を脱した場合）には、漫然と投与することなく他の治療法に変更すること。投与期間は患者の反応性に応じて異なるが、急性心不全に対する 24 時間を超える使用経験が少ないので、これを超えて投与する必要性が生じた場合には、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.6 他の血管拡張薬との併用に際しては過度の血圧低下に注意すること。[10.2 参照]
8.7 急性心筋梗塞による急性心不全に対して本剤を使用する場合は、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与すること。

(解説)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 脳出血急性期の患者

出血を促進させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[1. 参照]

9.1.2 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者

頭蓋内圧を高めるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[1. 参照]

9.1.3 大動脈弁狭窄症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

〈急性心不全〉

9.1.5 重篤な不整脈のある患者

一般にこのような患者では、不整脈を慎重に管理しながら治療する必要がある。

9.1.6 血圧が低い患者

更なる血圧低下を来す可能性がある。[8.4 参照]

(解説)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

一般に重篤な腎機能障害のある患者では、急激な降圧に伴い腎機能低下を来す可能性がある。

(解説)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓で代謝される。

(解説)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、妊娠末期に投与すると高用量では胎児死亡の増加、分娩障害、出生児の体重減少及びその後の体重増加の抑制が報告されている。

(解説)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量（例えば 0.5µg/kg/分で点滴静注）から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。生理機能（肝機能、腎機能等）が低下していることが多い。

(解説)

7. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
他の血圧降下剤 [8.6 参照]	血圧降下作用が増強されることがある。	両剤の薬理的な相加作用等による。
β-遮断剤 プロプラノロール 等	うっ血性心不全患者では、過度の血圧低下、心機能の低下があらわれることがある。必要に応じどちらかを減量又は投与を中止する。	両剤の薬理的な相加作用による。 (1) 血圧降下作用の増強 (2) 陰性変力作用の増強 ¹⁾

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニール	フェンタニール麻酔時、β-遮断剤と本剤の併用で血圧低下がみられることがある ²⁾ 。必要に応じどちらかを減量又は投与を中止する。	機序不明
ジゴキシシン	ジゴキシシンの作用を増強し ³⁾ 、中毒症状（嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等）があらわれることがある。必要に応じジゴキシシンを減量する。	本剤が、主に腎でのクリアランスを減少させ、ジゴキシシンの血中濃度が上昇する。
ダントロレンナトリウム水和物	他のCa拮抗剤（ベラパミル等）の動物実験で心室細動、循環虚脱がみられたとの報告がある。	高カリウム血症を来すと考えられる。
タンドスピロンクエン酸塩	動物実験で血圧降下作用が増強されたとの報告がある。	タンドスピロンクエン酸塩は中枢性の血圧降下作用を有し、相加的な降圧作用を示す ⁴⁾ 。
ニトログリセリン [8.6 参照]	動物実験で房室ブロックを起こしたとの報告がある。	機序不明
筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 等	筋弛緩の作用が増強することがある。筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部位において、シナプス前あるいは後にアセチルコリン放出を抑制させること、及び骨格筋の筋小胞体でのCa遊離抑制による筋自体の収縮力の低下等が考えられている ⁵⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物 等	免疫抑制剤の作用を増強し ⁶⁾ 、中毒症状（特に腎機能異常）があらわれることがある。また、本剤の作用を増強し、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。必要に応じ免疫抑制剤及び本剤を減量する。	本剤あるいは免疫抑制剤によりCYP3A4が阻害され、免疫抑制剤あるいは本剤の血中濃度が上昇する。
フェニトイン	(1) フェニトインの作用を増強し、中毒症状（神経的）があらわれることがある。必要に応じフェニトインを減量する。 (2) 本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。	(1) 本剤の蛋白結合率が高いため、血漿蛋白結合競合により、遊離型フェニトインが上昇する。 (2) CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される ^{7),8)} 。
リファンピシン	本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。
シメチジン	本剤の作用が増強され、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。必要に応じ本剤を減量する ⁹⁾ 。	これらの薬剤によりCYP3A4が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル リトナビル 等	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。	
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等		

(解説)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
 11.1.1 麻痺性イレウス（頻度不明）
 11.1.2 低酸素血症（0.1～5%未満）
 11.1.3 肺水腫、呼吸困難（各 0.1%未満）
 11.1.4 狭心痛（頻度不明）
 外国において本注射剤で治療した冠動脈疾患患者の 1%未満に狭心痛の発現あるいは悪化が認められたとの報告がある。
 11.1.5 血小板減少（0.1%未満）
 11.1.6 肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）
 AST・ALT・ 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。

(解説)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	頻脈、心電図変化、血圧低下、肺動脈圧の上昇（急性心不全時）、心係数の低下（急性心不全時）、心室頻拍（急性心不全時）、チアノーゼ（急性心不全時）	動悸、顔面潮紅、全身倦怠感、心室性期外収縮	房室ブロック
肝臓	肝機能異常（AST・ALT等の上昇）		
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇		
消化器		嘔気、嘔吐、むかつき	
過敏症			皮疹
その他		頭痛、体温の上昇、尿量減少、血中総コレステロールの低下、悪寒、背部痛、血清カリウムの上昇	静脈炎

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果に基づいている。

(解説)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

承認時及び使用成績調査の結果を以下に示す。

〔各適応症の市販後調査期間〕

手術時の異常高血圧の救急処置：1988年9月20日～1994年9月19日

高血圧性緊急症：1994年9月7日～1994年9月19日

急性心不全：1998年1月21日～2002年1月20日

時 期	手術時の異常高血圧 の救急処置			高血圧性緊急症			急性心不全			総合計
	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	
調 査 症 例 数	634	5,596	6,230	59	121	180	187	679	866	7,277 ^{注)}
副作用等の発現症例数	60	50	110	10	4	14	21	38	59	183
副作用等の発現件数	84	52	136	12	7	19	28	60	88	243
副作用等の発現症例率	9.46%	0.89%	1.77%	16.95%	3.31%	7.78%	11.23%	5.60%	6.81%	2.51%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)									
	手術時の異常高血圧 の救急処置			高血圧性緊急症			急性心不全			総合計
	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	
中枢・末梢神経系障害	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
筋弛緩作用増強・遷延	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
消化管障害	0	0	0	1(1.69)	0	1(0.56)	2(1.07)	0	2(0.23)	3(0.04)
むかつき	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
嘔気	0	0	0	1(1.69)	0	1(0.56)	0	0	0	1(0.01)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	18(2.84)	8(0.14)	26(0.42)	0	3(2.48)	3(1.67)	0	9(1.33)	9(1.04)	38(0.52)
肝機能障害	0	6(0.11)	6(0.10)	0	2(1.65)	2(1.11)	0	2(0.29)	2(0.23)	10(0.14)
肝障害	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
AST(GOT)上昇	14(2.21)	0	14(0.22)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	3(0.44)	3(0.35)	18(0.25)
ALT(GPT)上昇	13(2.05)	1(0.02)	14(0.22)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	3(0.44)	3(0.35)	18(0.25)
血清ビリルビン上昇	4(0.63)	0	4(0.06)	0	0	0	0	4(0.59)	4(0.46)	8(0.11)
ウロビリノーゲン陽性	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
代謝・栄養障害	10(1.58)	3(0.05)	13(0.21)	0	1(0.83)	1(0.56)	1(0.53)	6(0.88)	7(0.81)	21(0.29)
LDH上昇	1(0.16)	0	1(0.02)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	4(0.59)	4(0.46)	6(0.08)
血清カリウム上昇	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	1(0.15)	2(0.23)	2(0.03)
血清カリウム低下	2(0.32)	0	2(0.03)	0	0	0	0	0	0	2(0.03)
血清総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
総コレステロール低下	3(0.47)	1(0.02)	4(0.06)	0	0	0	0	0	0	4(0.05)
Al-P上昇	2(0.32)	0	2(0.03)	0	0	0	0	0	0	2(0.03)
ナトリウム低下	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
血清カルシウム低下	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0	0	0	0	2(0.03)
血清アミラーゼ上昇	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
心・血管障害(一般)	7(1.10)	9(0.16)	16(0.26)	0	0	0	8(4.28)	12(1.77)	20(2.31)	36(0.49)
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
血圧低下	2(0.32)	4(0.07)	6(0.10)	0	0	0	7(3.74)	11(1.62)	18(2.08)	24(0.33)
心係数低下	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	2(0.29)	3(0.35)	3(0.04)
心電図変化	4(0.63)	2(0.04)	6(0.10)	0	0	0	0	0	0	6(0.08)
ST低下	1(0.16)	3(0.05)	4(0.06)	0	0	0	0	0	0	4(0.05)

注) 適応外使用症例1例を含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)									
	手術時の異常高血圧の救急処置			高血圧性緊急症			急性心不全			総合計
	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	承認時	市販後	合計	
心拍数・心リズム障害	25(3.94)	24(0.43)	49(0.79)	5(8.47)	0	5(2.78)	3(1.60)	4(0.59)	7(0.81)	61(0.84)
心室性期外収縮	0	4(0.07)	4(0.06)	0	0	0	1(0.53)	1(0.15)	2(0.23)	6(0.08)
心室頻拍	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	1(0.15)	2(0.23)	2(0.03)
上室性不整脈	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
上室性期外収縮	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0	0	0	0	2(0.03)
頻脈	25(3.94)	15(0.27)	40(0.64)	3(5.08)	0	3(1.67)	1(0.53)	0	1(0.12)	44(0.60)
動悸	0	0	0	2(3.39)	0	2(1.11)	0	0	0	2(0.03)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
房室解離	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
洞不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
脚ブロック	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
接合部調律	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
呼吸器系障害	1(0.16)	4(0.07)	5(0.08)	0	0	0	10(5.35)	1(0.15)	11(1.27)	16(0.22)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2(1.07)	0	2(0.23)	2(0.03)
肺水腫	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	2(0.03)
低酸素血症	1(0.16)	3(0.05)	4(0.06)	0	0	0	7(3.74)	1(0.15)	8(0.92)	12(0.16)
赤血球障害	1(0.16)	0	1(0.02)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	2(0.29)	2(0.23)	4(0.05)
貧血	1(0.16)	0	1(0.02)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	1(0.15)	1(0.12)	3(0.04)
赤血球減少	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
ヘマトクリット値減少	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
血小板・出血凝血障害	3(0.47)	1(0.02)	4(0.06)	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	5(0.07)
血小板減少(症)	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	2(0.03)
血小板増加	2(0.32)	0	2(0.03)	0	0	0	0	0	0	2(0.03)
プロトロンビン時間延長	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
泌尿器系障害	4(0.63)	1(0.02)	5(0.08)	1(1.69)	1(0.83)	2(1.11)	0	12(1.77)	12(1.39)	19(0.26)
腎機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
腎機能悪化	0	0	0	0	0	0	0	2(0.29)	2(0.23)	2(0.03)
血中クレアチニン上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0	0	7(1.03)	7(0.81)	8(0.11)
BUN上昇	3(0.47)	1(0.02)	4(0.06)	0	1(0.83)	1(0.56)	0	6(0.88)	6(0.69)	11(0.15)
腎不全悪化	0	0	0	0	0	0	0	1(0.15)	1(0.12)	1(0.01)
BUN低下	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)
尿量減少	0	0	0	1(1.69)	0	1(0.56)	0	0	0	1(0.01)
一般的全身障害	1(0.16)	0	1(0.02)	5(8.47)	0	5(2.78)	2(1.07)	0	2(0.23)	8(0.11)
悪寒	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
背(部)痛	0	0	0	0	0	0	1(0.53)	0	1(0.12)	1(0.01)
顔面紅潮	0	0	0	3(5.08)	0	3(1.67)	0	0	0	3(0.04)
全身倦怠感	0	0	0	1(1.69)	0	1(0.56)	0	0	0	1(0.01)
頭痛	0	0	0	1(1.69)	0	1(0.56)	0	0	0	1(0.01)
体温上昇	1(0.16)	0	1(0.02)	0	0	0	0	0	0	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

再審査結果が公表された「手術時の異常高血圧の救急処置」の使用成績調査結果である。

患者背景要因		調査症例数	副作用発現		χ^2 検定
			症例数	症例率	
性	男	2,725	22	0.81%	N.S.
	女	2,734	27	0.99%	
年齢	0～15歳	36	0	0%	N.S.
	16～39歳	367	3	0.82%	
	40～49歳	807	10	1.24%	
	50～59歳	1,313	15	1.14%	
	60～69歳	1,544	11	0.71%	
	70～79歳	1,095	7	0.64%	
	80歳以上	297	3	1.01%	
投与方法	単回静脈内投与	3,907	22	0.56%	p=0.0000
	点滴静脈内投与	1,153	17	1.47%	
	単回・点滴静脈内投与	399	10	2.51%	
総投与量※ (mg)	1未満	5,459	9	0.16%	—
	1～1.9	4,688	6	0.13%	
	2～3.9	3,196	6	0.19%	
	4～5.9	1,816	2	0.11%	
	6～9.9	1,353	7	0.52%	
	10以上	916	19	2.07%	
目的血圧到達 までの投与量 (mg/kg)	0.01未満	1,018	10	0.98%	N.S.
	0.01～0.019	2,086	16	0.77%	
	0.02～0.029	995	7	0.70%	
	0.03～0.049	824	11	1.33%	
	0.05以上	488	5	1.02%	
	未記載	48	0	0%	
合併症有無	なし	2,501	20	0.80%	N.S.
	あり	2,953	29	0.98%	
	不明	5	0	0%	
高血圧症合併有無	なし	3,658	32	0.87%	N.S.
	あり	1,801	17	0.94%	
麻酔方法	NLA	289	2	0.69%	N.S.
	NLA変法	357	6	1.68%	
	GOE	1,562	15	0.96%	
	GOF	148	1	0.68%	
	GOI	1,023	10	0.98%	
	GOS	569	1	0.18%	
	局所麻酔	174	4	2.30%	
	静脈麻酔	80	0	0%	
	吸入麻酔	16	0	0%	
	バランス麻酔	10	0	0%	
	複数記載	1,228	9	0.73%	
	未記載	3	1	33.33%	
	併用薬(同種効能・効果 を有する併用薬)有無	なし	5,052	45	
あり		407	4	0.98%	
過敏性素因有無	なし	5,044	45	0.89%	N.S.
	あり	256	2	0.78%	
	不明	159	2	1.26%	

※ここでの症例数は、累積症例数

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		調査症例数	副作用発現		χ ² 検定
			症例数	症例率	
手術部位	開頭術	839	7	0.83%	N.S.
	顔面・頭・頸部手術	1,029	9	0.87%	
	開胸術	213	0	0%	
	開腹術	2,140	18	0.84%	
	四肢・骨・関節手術	719	7	0.97%	
	体表部	361	4	1.11%	
	その他	47	2	4.26%	
	複数記載	107	1	0.93%	
	未記載	4	1	25.00%	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 点滴静注する場合の本剤の0.01～0.02%溶液は、下表の例示を参考に本剤と配合可能な輸液に本剤の必要量を加えて調製する。

配合する輸液の量 (mL)	調製するニカルジピン塩酸塩溶液の濃度		
	約0.01%	約0.015%	約0.02%
	加えるニカルジピン塩酸塩注射液の量 (mL)		
100	12	18	24
250	30	45	60
500	60	90	120

14.1.2 本剤を点滴静注する場合、配合する輸液によってはpHが高い等の原因で本剤が析出することがあるので、十分注意すること。

なお、本剤との配合試験の結果、下記に示す輸液は配合が可能であった。

生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、10%EL-3号、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、フィジオゾール・3号、ポタコールR、リンゲル液

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位を中心に炎症・硬結等を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

14.2.2 本剤を長時間投与し、注入部位に痛みや発赤等がみられた場合には、注入部位を変更すること。

(解説)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

開心術後の回復管理期においては、症例によっては循環不全を生じ、心不全状態になることが知られているが、それらにおける本剤の使用経験が少なく（計 21 例）、有効性は確立していない。

(解説)

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系⁴⁸⁾

マウスに対し、常用量(1mg/kg、経口投与)では影響を及ぼさなかったが、常用量の100倍の高用量で自発運動量の低下、チオペンタール麻酔時間の延長など非特異的抑制作用を示した。

2) 自律神経系⁴⁸⁾

交感神経節、交感神経及びβ受容体、迷走神経機能に対し特異的な抑制作用を示さなかった。摘出平滑筋(モルモット)における自律神経相互作用の検討より、ニカルジピン塩酸塩はパペペリン様の向筋肉性非特異的弛緩作用を示した。

3) 呼吸器系⁴⁸⁾

イヌ及びサルにおいて、高用量で圧受容器からの反射による呼吸数の増加がみられ、ヒスタミンによる気道抵抗上昇に拮抗した。

4) 消化器系⁴⁹⁾

高用量で、腸管運動(イヌ、0.3mg/kg、静脈内)、消化管輸送能(マウス、100mg/kg、経口)、胃液分泌(ラット \geq 10mg/kg、皮内)を抑制した。

5) 泌尿生殖器系⁴⁹⁾

ラットで、軽度の利尿作用を示した。高用量(\geq 0.1mg/kg、静脈内)では、妊娠及び非妊娠子宮運動の抑制を示した。

6) その他⁴⁹⁾

血管拡張作用を起こすより10~300倍の高用量において血管透過性抑制(マウス)、抗浮腫作用(ラット)を起こしたが、抗潰瘍作用(ラット)、胃粘膜障害作用(ラット)、神経筋伝達作用(ラット)、筋弛緩作用(ラット)、鎮痛作用(マウス)、局所麻酔(モルモット)及び刺激作用(ウサギ)、メトヘモグロビン形成作用(イヌ)を示さず、血液凝固時間(ウサギ、イヌ)及びポルフィリン代謝(ラット)に影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性(LD₅₀(mg/kg))⁵⁰⁾

動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg)			
		静脈内	皮下	経口	腹腔内
マウス (JCL : ICR)	雄	20.7	540	634	144
	雌	19.9	710	650	161
ラット (JCL : SD)	雄	18.1	735	643	171
	雌	25.0	683	557	155

中毒症状：自発運動の抑制、歩行失調、腹臥、呼吸困難、全身筋弛緩、振せん、痙攣、立毛、眼瞼下垂

死因：呼吸困難による呼吸停止

最大無作用量：該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、静脈内投与により検討した。ラットにおける毒性学的無影響量は、1 ヶ月間投与で 1.5mg/kg であった。イヌにおける毒性学的無影響量は、1 ヶ月間投与で 1.0mg/kg、6 ヶ月間投与で 0.1mg/kg であった。ラットの雌において、0.5mg/kg 以上で心臓及び肝臓重量の軽度増加が認められ、雄の 5.0mg/kg で血中 T₄ の軽度減少がみられたが、いずれの臓器にも病理組織学的な異常はみられなかった。

イヌにおいて、0.01mg/kg 以上で心拍数増加あるいは呼吸数増加などの薬理作用による変化が認められたが、心臓を含めていずれの臓器にも病理組織学的な異常はみられなかった。

サルを用いて点滴静脈内投与により検討した。その結果、16mg/kg/24 時間の 7 日間連続投与においても、薬理作用による血圧の低下がみられた以外には、心臓を含めていずれの臓器にも病理組織学的な異常はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当しない

(4) がん原性試験^{59, 60)}

マウスを用いたがん原性試験では、腫瘍に関連した腫瘍性変化は雌雄とも認められなかったが、ラットにニカルジピン 0~45mg/kg/day を 104 週間経口投与した試験では、腫瘍性病変として、45mg/kg/day 投与群の雄に甲状腺の濾胞腺腫及び濾胞がん腫の発生頻度が、対照群の雄と比較して有意に増加したとの報告がある。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギにおいて催奇形性等の生殖毒性は認められなかった⁵¹⁻⁵⁴⁾。

ラットの周産期及び授乳期静脈内投与試験において高用量では胎児死亡の増加、分娩障害、出生児の体重増加の抑制が認められた⁵⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験⁴⁹⁾

ウサギでの局所刺激性試験において、眼粘膜及び血管に対する刺激性は認められなかった。

筋肉内注射時の局所障害性は、陽性対照(0.75%酢酸)と肉眼的及び病理組織学的にはほぼ同質の障害がみられたが、本剤の方が、病変部の範囲は小さく、かつ回復も速かった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験⁵⁵⁾

ラットを用いた身体依存性試験で依存性形成能のないことが確認された。

2) 抗原性試験

モルモットを用いた全身アナフィラキシー及び PCA 反応試験では抗原性は認められなかった⁵⁶⁾。

マウスを用いて IgE 抗体産生能を検討したが、抗体産生はまったく認められなかった⁵⁷⁾。

3) 変異原性試験⁵⁸⁾

修復試験、復帰変異試験及び小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ペルジピン注射液 2mg、ペルジピン注射液 10mg、ペルジピン注射液 25mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ニカルジピン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペルジピン錠・散・LA カプセル(LTL ファーマ)、ニカルジピン塩酸塩錠・注「サワイ」(沢井)、ニカルジピン塩酸塩錠「ツルハラ」(鶴原)、ニカルジピン塩酸塩錠・散「トーワ」(東和)、ニカルジピン塩酸塩錠・散・徐放カプセル・注「日医工」(日医工)、ニカルジピン塩酸塩錠「日新」(日新)、ニカルジピン塩酸塩注「タイヨー」(武田テバ)、ニカルジピン塩酸塩注「FY」(富士)

同 効 薬：ニトログリセリン、イソソルビド、アルプロスタジルアルファデクス、ジルチアゼム塩酸塩、アムリノン、ミルリノン、カルペリチド(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

1981年5月1日(国内開発)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ペルジピン注射液 2mg	1988年9月20日	16300AMZ00964	1988年11月16日	1989年1月10日 製造販売承継 2019年4月1日
ペルジピン注射液10mg	1988年9月20日	16300AMZ00965	1988年11月16日	1989年1月10日 製造販売承継 2019年4月1日
ペルジピン注射液25mg	1999年3月4日	21100AMZ00175	1999年5月14日	1999年7月5日 製造販売承継 2019年4月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1994年9月(高血圧性緊急症)

1998年1月(急性心不全)

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査>

効能・効果	手術時の異常高 血圧の救急処置	高血圧性緊急症	急性心不全	
販 売 名	ペルジピン注射液2mg ペルジピン注射液10mg		ペルジピン注射液 2mg ペルジピン注射液 10mg	ペルジピン注射液 25mg
再 審 査 期 間	1988年9月20日 ～1994年9月19日 終了	1994年9月7日 ～1994年9月19日 終了	1998年1月21日 ～2002年1月20日 終了	1999年3月4日 ～2002年1月20日 終了
再 審 査 結 果 公 表 日	1998年3月12日		2008年2月26日	
再 審 査 結 果	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない			

11. 再審査期間

「X. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ペルジピン注射液 2mg	2149400A1027	2149400A1027	103031002	642140022
ペルジピン注射液10mg	2149400A2023	2149400A2023	103034102	642140023
ペルジピン注射液25mg	2149400A3020	2149400A3020	103038902	640432013

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 田中 陽一 他：臨床麻酔. 7(10) : 1399, 1983.(PD-00892)
- 2) 石井 奏 他：基礎と臨床. 20(1) : 503, 1986.(PD-00194)
- 3) 吉矢 生人 他：麻酔. 35(4) : 520, 1986.(SJI-00162)
- 4) 松本 信夫 他：循環制御. 7(2) : 737, 1986.(PD-00706)
- 5) 佐久間 祝子 他：臨床麻酔. 9(4) : 407, 1985.(PD-00855)
- 6) 玉井 直 他：麻酔. 35(4) : 528, 1986.(SJI-00160)
- 7) 吉永 馨 他：薬理と臨床. 3(3) : 245, 1993.(PD-01817)
- 8) 吉永 馨 他：医学のあゆみ. 165(7) : 437, 1993.(PD-01801)
- 9) 木之下 正彦 他：薬理と治療. 23(2) : 345, 1995.(PD-03002)
- 10) 弘田 雄三 他：薬理と治療. 23(2) : 357, 1995.(PD-03003)
- 11) 久萬田 俊明 他：薬理と治療. 23(2) : 375, 1995.(PD-03004)
- 12) 弘田 雄三 他：薬理と治療. 23(3) : 703, 1995.(PD-03044)
- 13) 小川 宏 他：薬理と治療. 23(4) : 887, 1995.(PD-03114)
- 14) 椎名 明 他：基礎と臨床. 20(2) : 1114, 1986.(PD-00192)
- 15) Terai, M. et al. : Biochem. Pharmacol. 30 : 375, 1981.(PD-01328)
- 16) Bristow, M. R. et al. : Br. J. Pharmacol. 82(2) : 309, 1984.(PD-05313)
- 17) 柴崎 雅之 他：基礎と臨床. 19(14) : 7044, 1985.(PD-00201)
- 18) 佐藤 修一 他：薬理と臨床. 3(4) : 309, 1993.(PD-02090)
- 19) 竹中 登一 他：基礎と臨床. 14(14) : 4477, 1980.(PD-00377)
- 20) 柴崎 雅之 他：基礎と臨床. 22(18) : 6327, 1988.(SJA-01210)
- 21) 柴崎 雅之 他：基礎と臨床. 20(1) : 177, 1986.(PD-00196)
- 22) 田中 秀行 他：薬理と臨床. 5(3) : 371, 1995.(PD-04077)
- 23) 齋藤 親 他：薬理と臨床. 5(3) : 381, 1995.(PD-04076)
- 24) Hof, R. P. : Br. J. Pharmacol. 78 : 375, 1983.(PD-01313)
- 25) 小杉 功 他：基礎と臨床. 13(4) : 1186, 1979.(PD-00402)
- 26) 百瀬 隆：基礎と臨床. 20(7) : 3867, 1986.(SJI-00214)
- 27) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 10(6) : 447, 1980.(PD-01590)
- 28) 江畑 俊哉 他：臨床麻酔. 9(9) : 1071, 1985.(PD-09773)
- 29) 千代 孝夫 他：薬理と治療. 23(3) : 717, 1995.(PD-03043)
- 30) 平沢 邦彦 他：薬理と治療. 23(4) : 901, 1995.(PD-03113)
- 31) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 10(12) : 889, 1980.(PD-01589)
- 32) 社内報告書 (D199700856-01.00)
- 33) 樋口 三朗 他：基礎と臨床. 19(12) : 6079, 1985.(PD-00203)
- 34) Fukunaga, Y. et al. : ISSX Proceedings 13 : 62, 1998.(PD-09954)
- 35) 社内報告書 (D199501704)
- 36) 社内報告書 (D199501705)
- 37) Tajara, K. et al. : Eur. J. Pharm.Sci. 16 : 159-165, 2002.(PD-09969)
- 38) 大倉 誉暢：薬理と治療. 11(12) : 5205, 1983.(PD-00293)
- 39) 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック. 薬業時報社. 96, 1996.(PD-04034)
- 40) Physician's Desk Reference 51Ed. Med. Econom. Co., Montvale. 2815-2817, 1995.(PD-10382)
- 41) 松田 重三 編：この薬の多剤併用副作用. 医歯薬出版. 76-79, 1994.(HY-00205)
- 42) 清水 宏志 他：基礎と臨床. 26(5) : 1681, 1992.(PD-01514)
- 43) 西田 真希 他：臨床麻酔. 23(11) : 1793, 1999.(PD-09119)
- 44) 伊賀 立二 他：治療. 76(9) : 2322, 1994.(PM-01395)
- 45) Capewell, S. et al. : Lancet. 2 : 480, 1988.(PD-04037)
- 46) Woodcock, B. G. et al. : N. Engl. J. Med. 325(16) : 1179, 1991.(PD-04038)
- 47) 松田 重三 編：この薬の多剤併用副作用. 医歯薬出版. 96-99, 1994.(PD-10364)
- 48) 竹中 登一 他：東邦医学会雑誌. 26(2) : 48, 1979.(YP-790012)
- 49) 竹中 登一 他：基礎と臨床. 13(2) : 457, 1979.(PD-00406)
- 50) 小谷 吉春 他：応用薬理. 18(2) : 301, 1979.(PD-00386)

X I. 文献

- 51) 駒井 義生 他：基礎と臨床. 22(7) : 1411, 1988.(PD-00088)
- 52) 淵上 勝野 他：基礎と臨床. 20(10) : 5419, 1986.(SJI-00259)
- 53) 淵上 勝野 他：基礎と臨床. 20(9) : 4641, 1986.(SJI-00274)
- 54) 駒井 義生 他：基礎と臨床. 22(7) : 1419,1988.(PD-00087)
- 55) 社内報告書 (D199801492-01.00)
- 56) 社内報告書 (D199801490-01.00)
- 57) 社内報告書 (D199801499-01.00)
- 58) 社内報告書 (D199801494-01.00)
- 59) 社内報告書 (DIR120223)
- 60) 社内報告書 (DIR120224)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 手術時の異常高血圧の救急処置
- 高血圧性緊急症
- 急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）

6. 用法及び用量

〈手術時の異常高血圧の救急処置〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり2～10 μ gの点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重1kg当たりニカルジピン塩酸塩として10～30 μ gを静脈内投与する。

〈高血圧性緊急症〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり0.5～6 μ gの点滴速度で投与する。なお、投与に際しては1分間に、体重1kg当たり0.5 μ gより開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

〈急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）〉

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01～0.02%（1mL当たり0.1～0.2mg）溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり1 μ gの点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて1分間に、体重1kg当たり0.5～2 μ gの範囲で点滴速度を調節する。

国名	アメリカ
会社名	CHIESI USA INC
販売名	CARDENE IV.
剤形・規格	25mg/10mL, Injectable
承認日	1992年1月30日
効能又は効果	Hypertension Cardene® I.V. (nicardipine hydrochloride) Premixed Injection is indicated for the shortterm treatment of hypertension when oral therapy is not feasible or not desirable. For prolonged control of blood pressure, transfer patients to oral medication as soon as their clinical condition permits.
用法及び用量	Recommended Dosing Cardene I.V. is intended for intravenous use. Titrate dose to achieve the desired blood pressure reduction. Individualize dosage depending on the blood pressure to be obtained and the response of the patient.
備考	改訂日：2014年7月 Drugs@FDA< http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019734s023lbl.pdf > (2016年2月18日アクセス)

上記を含み、2016年2月現在、世界30カ国以上で承認されている。

X II. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、妊娠末期に投与すると高用量では胎児死亡の増加、分娩障害、出生児の体重減少及びその後の体重増加の抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

出典	分類
FDAの分類 Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

(2016年2月時点)

参考：分類の概要

FDA の分類：

C：Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

PRI1301hiA
2021年7月改訂