

## 使用上の注意改訂のお知らせ

注射用 Ca 拮抗剤

日本薬局方 ニカルジピン塩酸塩注射液

サリペックス注 0.1%

ニカルジピン塩酸塩注射液 25mg「日医工」

劇薬  
処方せん医薬品

劇薬  
処方せん医薬品

製造販売元 日医工株式会社  
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

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は若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> ( \_\_\_\_\_ 部：自主改訂, \_\_\_\_\_ 部：削除)

改訂後	現行
<p><b>【警告】</b> <u>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、<u>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。</u></u></p>	← 記載なし
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li><li>2. 急性心不全において、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。〕</li><li>3. 急性心不全において、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。〕</li></ol>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <u>頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者〔出血を促進させる可能性がある。〕</u></li><li>2. <u>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。〕</u></li><li>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li><li>4. 急性心不全において、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。〕</li><li>5. 急性心不全において、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。〕</li></ol>

改訂後	現行
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) <u>脳出血急性期の患者</u> [出血を促進させる可能性がある<u>ので、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。</u>]</p> <p>(2) <u>脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者</u> [頭蓋内圧を高めるおそれがある<u>ので、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。</u>]</p> <p>(3)～(6)：項番号変更のみ</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)～(4)：略</p>

\* 改訂内容につきましては、DSU No.201（2011年7月発行）に掲載の予定です。

#### <改訂理由>

本剤につきましては、従来、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」を禁忌対象として参りましたが、日本脳卒中学会及び日本高血圧学会、日本脳神経外科学会から、ニカルジピン静注薬の禁忌を見直しの要望が示されたことを受け、(独)医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）にてニカルジピン静注薬の脳卒中急性期における使用に関する有効性・安全性についての検討がなされました。

その結果、欧米においてニカルジピン製剤の脳出血患者等への使用が禁忌となっていないこと、国内外の関連ガイドラインにおいて、血腫の増大抑制や血腫周囲浮腫拡大・再出血防止を目的として血圧が上昇した急性期出血患者に対する降圧療法が推奨されていること、国内副作用報告を確認した結果、ニカルジピン静注薬投与により血腫の拡大等をきたした症例の集積が認められなかったこと等の理由により、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」を禁忌から解除し、これら患者への使用に際して慎重に投与すべき旨の注意喚起に変更することが妥当であるとの判断が示されました。

また、検討に際し、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」の表記について、頭蓋内出血で止血が完成しているかどうか判断する方法がないことから、「脳出血急性期の患者」と表現を改めることが適当であるとの判断も併せて示されています。

PMDAによるこれらの検討結果については、平成23年6月23日に開催された「平成23年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第2回）」において了承されました。

これらを踏まえ、「警告」の項を新設して脳出血急性期の患者及び脳梗塞急性期の患者に本剤を投与する際の注意事項を記載し、「脳出血急性期の患者」（従来の「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」）及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」を「禁忌」から「慎重投与」に変更することになりました。

<改訂後の使用上の注意全文>

【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。

【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. 急性心不全において、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。〕
3. 急性心不全において、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。〕

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 高血圧性緊急症においては、本剤投与により目的の血圧が得られた後、引き続き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。
2. 高血圧性緊急症において、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。
3. 急性心不全において、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。
4. 点滴静注時の薬剤の調製法の例示  
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)	調製するニカルジピン塩酸塩溶液の濃度		
	約0.01%	約0.015%	約0.02%
100	12	18	24
250	30	45	60
500	60	90	120

【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) 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のみ投与すること。〕
  - (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のみ投与すること。〕
  - (3) 肝・腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝される。また、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。〕
  - (4) 大動脈弁狭窄症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
  - (5) 急性心不全において、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。〕
  - (6) 急性心不全において、血圧が低い患者〔更なる血圧低下を来す可能性がある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (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。

- (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。
- (3) 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。
- (4) 急性心不全において、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。
- (5) 急性心不全において、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、嚴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。
- (6) 急性心不全において、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。
- (7) 急性心不全において、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。
- (8) 急性心不全において、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。

3. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。

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	血圧降下作用が増強されることがある。	両剤の薬理学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。	両剤の薬理学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
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。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
ジゴキシン	ジゴキシンの作用を増強し、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	他のカルシウム拮抗剤（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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニトログリセリン	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 バンクロニウム臭化物, ベクロニウム臭化物等	筋弛緩剤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も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。
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、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) 本剤の作用が减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。
リファンピシン	本剤の作用が减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。	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		

#### 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。

##### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

###### 1) 麻痺性イレウス

麻痺性イレウス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。

###### 2) 低酸素血症

低酸素血症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。

###### 3) 肺水腫、呼吸困難

肺水腫、呼吸困難があらわれることがあるので、これらの症状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) 狭心痛

外国においてニカルジピン塩酸塩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。このような症状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) 血小板減少

血小板減少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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 6) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)・ALT (GPT)・ $\gamma$ -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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

	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 (GOT)・ALT (GPT) 等の上昇)
腎臓	BUN・クレアチニンの上昇
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

##### 5. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は低用量(例えば 0.5  $\mu$ g/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。

[高齢者では生理機能(肝機能、腎機能等)が低下していることが多い。]

##### 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

[動物実験で、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。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験で、乳汁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. 適用上の注意

###### (1) 調製時

本剤を点滴静注する場合、配合する輸液によっては pH が高いなど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。

###### (2) アンブルカット時

本剤はワンポイントカットアンブルを使用しているため、アンブル枝部のマークを上にして反対方向に折ること。

なお、アンブルカット時の異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。

##### 9. その他の注意

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、有効性は確立していない。

----- : 自主改訂