

2023年5月改訂(第22版)

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

Ca拮抗性降圧剤

ニカルジピン塩酸塩製剤

ペルジピン[®]錠10mgペルジピン[®]錠20mgペルジピン[®]散10%Perdipine[®] Tablets 10mg・20mg, Powder 10%

剤形	糖衣錠、散剤	
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	錠10mg：1錠中に日局ニカルジピン塩酸塩を10mg含有する。 錠20mg：1錠中に日局ニカルジピン塩酸塩を20mg含有する。 散10%：1g中に日局ニカルジピン塩酸塩を100mg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	錠10mg	製造販売承認年月日：1982年5月24日 薬価基準収載年月日：1982年9月1日 販売開始年月日：1982年11月22日
	錠20mg 散10%	製造販売承認年月日：2001年7月17日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2001年9月7日(販売名変更による) 販売開始年月日：1981年9月1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2023年4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（<https://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か審査・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	12
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	14
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	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	15
6. RMPの概要	1	6. 代謝	16
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄	17
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	17
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	17
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	17
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	17
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 ·	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	18
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由	18
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	18
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
1. 剤形	5	7. 相互作用	19
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
4. 力価	6	10. 過量投与	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	26
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	26
10. 容器・包装	8	X. 管理的事項に関する項目	28
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	28
12. その他	8	2. 有効期間	28
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	28
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	28
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	28
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	28
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	28
5. 臨床成績	9	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	28
VI. 薬効薬理に関する項目	11	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	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	29
2. 薬理作用	11		

目次

11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29
X I . 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
X II . 参考資料	31
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
X III . 備考	32
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	32
2. その他の関連資料	32

略語表

略語	フルスペル	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome	シトクロム
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	シトクロム P450 3A4
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICR (マウス)	Institute of Cancer Research mouse	スイス系マウスを起源とするアルビノマウス
IgE 抗体	Immuno globulin E	アレルゲンに対して働きかけ身体を守る機能を持つ抗体
<i>in vitro</i>	in vitro	イン・ビトロ：試験管内で
<i>in vivo</i>	in vivo	イン・ビボ：生体内で
LD ₅₀	Lethal Dose 50	50%致死量
LDH	L-lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PCA 反応	Passive Cutaneous Anaphylaxis	受動皮膚アナフィラキシー反応
pKa	pKa	酸塩基解離定数
PTP	press through pack	PTP 包装シート
SD (ラット)	Sprague-Dawley rat	非近交系のアルビノラット
t _{1/2}	half life	半減期
T _{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
λ _{max}	λ _{max}	光の最大部分が溶液によって吸収される波長

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を見出した。基礎的研究を経て1974年より臨床試験を実施し、1981年に「脳血流障害にもとづく諸症状の改善：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症」の効能・効果を取得し、「ペルジピン錠」「ペルジピン散」の販売名で発売した。1982年には「本態性高血圧症」の効能・効果と10mg錠の追加剤形「ペルジピン錠10mg」の承認を取得した。その後再評価結果に基づき1996年に「脳動脈硬化症」を、1999年に「慢性脳循環障害による諸症状の改善：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」を効能・効果から削除した。その後、医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日)に基づく販売名変更承認を2001年7月に取得し、「ペルジピン錠」は「ペルジピン錠20mg」に、「ペルジピン散」は「ペルジピン散10%」とした。

なお、有効成分であるニカルジピン塩酸塩は第12改正日本薬局方第1追補(1993)により収載され、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」に名称変更となった。

2019年4月、LTLファーマ株式会社はペルジピン錠・散・LAカプセル・注射液の製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1)冠・腎血流量を増やししながら、1日3回投与で、穏和で的確な降圧効果が認められている。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2)副作用発現頻度は2.60%(529/20,361例)で、主なものは、熱感、のぼせ、顔面潮紅、動悸等の循環器系症状であった。(再審査結果通知：1989年1月)

なお、重大な副作用として血小板減少、肝機能障害、黄疸が認められている。

(「VIII. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、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材	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

ペルジピン錠 10mg、ペルジピン錠 20mg、ペルジピン散 10%

(2) 洋名

Perdipine tablets 10mg、Perdipine tablets 20mg、Perdipine powder 10%

(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)

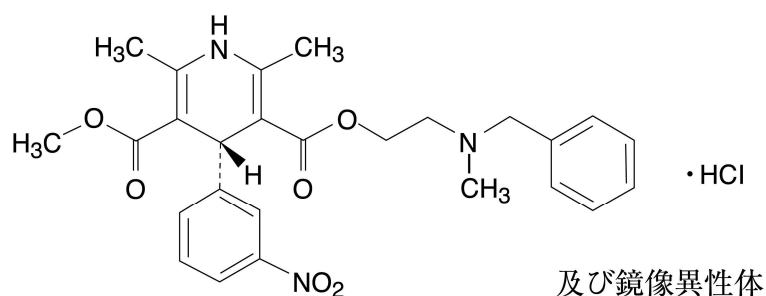
Nicardipine Hydrochloride (JAN)

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

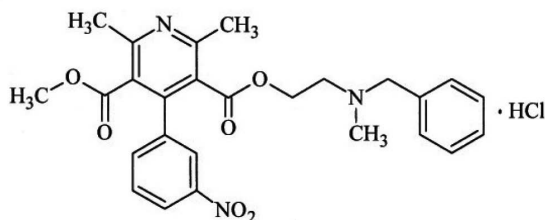
2. 有効成分の各種条件下における安定性

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、その他の測定項目は、規格内の変化であった。	

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

ペルジピン錠 10mg・20mg : 糖衣錠

ペルジピン散 10% : 散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調	外形・大きさ・質量		
		表	裏	側面
ペルジピン錠10mg	白色			
		直径	厚さ	質量
		6.1mm	3.4mm	0.095g
ペルジピン錠20mg	白色			
		直径	厚さ	質量
		7.1mm	3.7mm	0.135g
販売名	色調			
ペルジピン散10%	淡黄色			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ペルジピン錠 10mg・錠 20mg :

硬度	ペルジピン錠10mg	3.6~4.8kg
	ペルジピン錠20mg	4.6~5.7kg

ペルジピン散 10% :

安息角	40℃以下
飛散率	約20%

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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
ペルジピン錠10mg	日局 ニカルジピン塩酸塩 10mg (1錠中)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、部分アルファー化デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、乳酸カルシウム水和物、結晶セルロース、酸化チタン、マクロゴール20000、カルナウバロウ
ペルジピン錠20mg	日局 ニカルジピン塩酸塩 20mg (1錠中)	
ペルジピン散10%	日局 ニカルジピン塩酸塩 100mg (1g中)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

5. 混入する可能性のある夾雑物

光分解物として、L1 が混入する可能性がある。

L1：ペルジピンの光分解物(「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

6. 製剤の各種条件下における安定性

ペルジピン錠 10mg・錠 20mg：

試験	保存条件	保存形態*	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP	36箇月	変化なし

測定項目：性状、溶出性、含量

*最終包装形態

ペルジピン散 10%：

試験	保存条件	保存形態*	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	プラボトル	60箇月	変化なし

測定項目：性状、溶出性、含量

*最終包装形態

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ペルジピン散 10%：「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。

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg、ニカルジピン塩酸塩錠 20mg、ニカルジピン塩酸塩散 10%

方 法：日局溶出試験法第2法(パドル法)

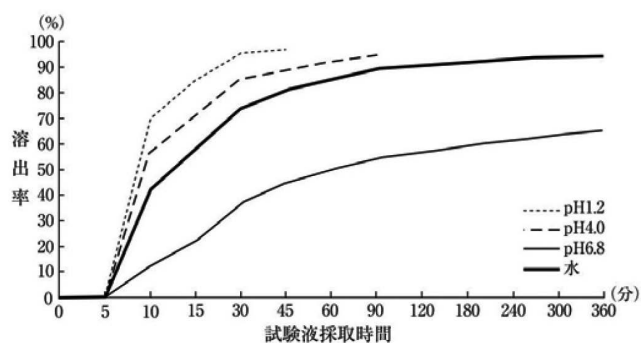
条 件：回転数 50rpm

試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

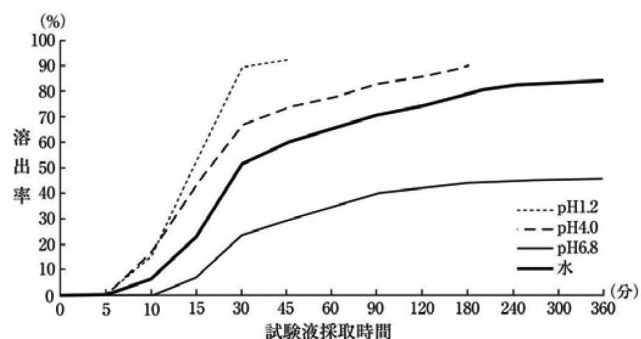
溶出率：下記の溶出規格を満たす。

	ニカルジピン塩酸塩錠10mg	ニカルジピン塩酸塩錠20mg	ニカルジピン塩酸塩散10%
規定時間	45分	90分	15分
溶出率	70%以上	70%以上	85%以上

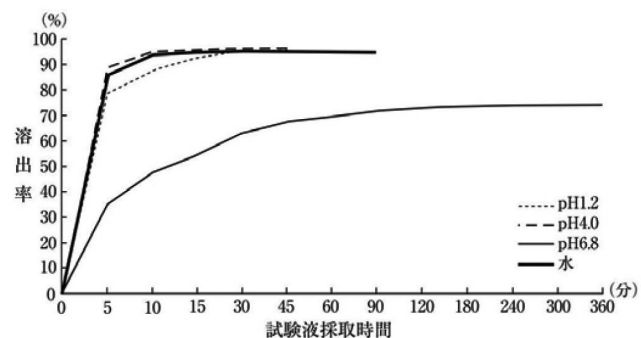
ニカルジピン塩酸塩錠10mg



ニカルジピン塩酸塩錠20mg



ニカルジピン塩酸塩散10%



IV. 製剤に関する項目

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

〈ペルジピン錠 10mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈ペルジピン錠 20mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈ペルジピン散 10%〉

100g [瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ペルジピン錠 10mg・錠 20mg :

PTP シート : 表-ポリ塩化ビニル、裏-アルミニウム

ピロー : ポリプロピレン

ペルジピン散 10% :

瓶 : キャップ-ブリキ (ポリエチレンパッキン)、本体-ポリエチレン

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

本態性高血圧症

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

通常成人には1回ニカルジピン塩酸塩として10～20mgを1日3回経口投与する。

(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

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(3) 用量反応探索試験

本態性高血圧症患者を対象に、本剤30mg(10mg×3回)/日投与群と60mg(20mg×3回)/日投与群の比較³⁾、又は30mg/日より投与を開始し、その後60mg/日に増量する方法⁴⁾で、本剤の高血圧症に対する至適用量が検討された。

その結果、本剤1日60mg投与による高血圧症に対する有用性と安全性が確認され、60mg/日が至適用量と考えられた。一方、30mg/日投与群においても、約半数の症例に有効であったので、30mg/日投与にて治療が行われる症例もあることを考慮し、用法及び用量を10～20mg 1日3回とした。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

臨床効果

本態性高血圧症について二重盲検比較試験を含む臨床試験(446例)が行われ、臨床効果は、427例で検討された。

降圧総合効果判定は次のとおりであった。

疾患名	有効以上
本態性高血圧症	69.3%(296/427)

なお、二系統の二重盲検比較試験の結果、60mg/日、12週間経口投与で本剤の有用性が認められた^{1,2)}。

V. 治療に関する項目

比較試験

① プラセボとの比較¹⁾

本態性高血圧症患者 124 例を対象とし、トリクロロメチアジドを基礎薬として、本剤(20mg 1 日 3 回投与)とプラセボとの二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、降圧効果、自覚症状の改善、有用度のいずれの項目においても本剤はプラセボに有意に勝り、副作用の発現率においては、プラセボとの間に有意差は認められなかった。

② 塩酸エカラジンとの比較²⁾

本態性高血圧症患者 171 例を対象とし、本剤(20mg 1 日 3 回投与)と塩酸エカラジン(20mg 1 日 3 回投与)との二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、降圧効果、有用性において本剤は塩酸エカラジンに有意に勝っていた。なお副作用の発現率は両薬剤間に有意差は認められなかった。

2) 安全性試験

本態性高血圧症患者 78 例を対象とし、本剤 20mg を 1 日 3 回にて 4 ヶ月～2 年間投与した結果、本剤の長期投与による有効性、安全性及び有用性が確認された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

市販後の使用成績調査(1981 年 5 月 1 日～1987 年 4 月 30 日)より、本剤の本態性高血圧症患者 5,213 例に対する有効率は、有効以上 75.8%(承認時 69.3%)、やや有効以上 95.3%(承認時 89.5%)で、承認時と比較して高い有効率を示した。以上より本剤は現在でも承認時と同等以上の臨床効果が期待できると推察された。

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

特になし

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

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Ca²⁺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⁵⁾。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、血管選択性は他のカルシウム拮抗薬(ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム)より高かった⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧降下作用

ニカルジピン塩酸塩は、種々の実験的高血圧動物において的確な降圧作用を示した。また、長期間投与によっても耐薬性を生ずることなく、持続的な降圧作用を示し、高血圧に伴う心臓肥大の進展及び脳卒中の発生を防止した⁷⁻⁹⁾。本態性高血圧症患者に投与した場合、穏和で日内変動¹⁰⁾や体位変換に伴う血圧変動の少ない⁴⁾安定した降圧効果が認められている。

2) 血管拡張作用

ニカルジピン塩酸塩は、麻酔イヌにおいて末梢血管抵抗を低下させ、用量依存的な血圧降下作用を示した^{8,9)}。また、本薬は麻酔イヌにおいて椎骨動脈、冠動脈、大腿動脈、腎動脈等の血管を拡張し、これら臓器への血流を増加させた^{9,11)}。

3) 血管平滑筋弛緩作用⁹⁾

ニカルジピン塩酸塩は、イヌ摘出冠動脈での実験においてK⁺イオンにより誘発された収縮を用量依存的に弛緩した。その作用はニフェジピンの約10倍、ベラパミルの約1,000倍強かった。

4) 利尿作用^{9,12)}

ニカルジピン塩酸塩は、ラットにおいて用量依存的にナトリウム利尿作用を示した。麻酔イヌにおいては、腎血流量及び糸球体濾過率を増加させナトリウム利尿を起こした。

5) その他^{8,9)}

ニカルジピン塩酸塩は、麻酔イヌにおいて、他のカルシウム拮抗薬に比べて房室伝導障害及び心収縮抑制を起こしにくかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

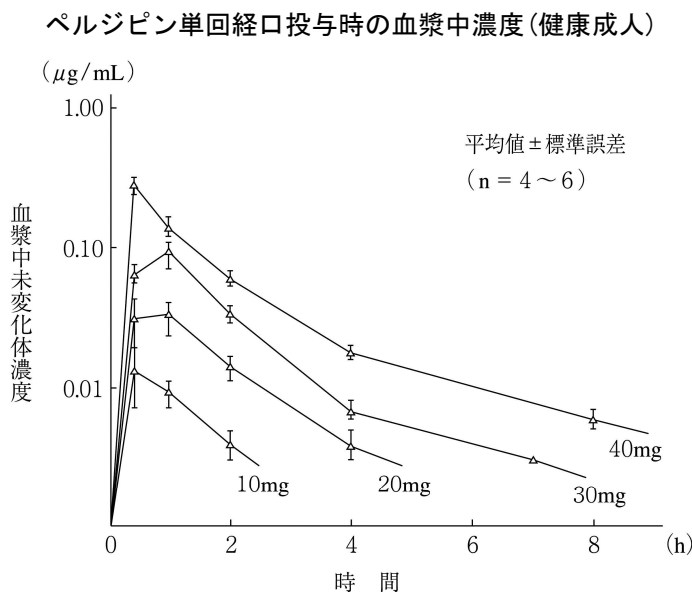
1. 血中濃度の推移

(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) 単回経口投与¹³⁾

健康成人に本剤 10~40mg を経口投与したとき、その血漿中未変化体濃度は投与後 30~60 分に最高濃度に達し、半減期は約 90 分であった。(半減期は投与後 8 時間までの数値より算出した。)



<薬動力学パラメータ>

投与量 (mg)	n	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg・min/mL)	クリアランス (mL/min・kg)	Bioavailability (%)
10	4	0.5	0.013±0.006	1.4±0.3	131±21	6.5±1.1
20	5	1.0	0.032±0.009	4.6±1.0	90±14	10.2±2.0
30	6	1.0	0.091±0.021	10.3±1.6	54±8**	16.5±2.2**
40	4	0.5	0.253±0.052	24.2±2.3	27±2**	30.3±2.3**

**p<0.01

(Mean±S.E.)

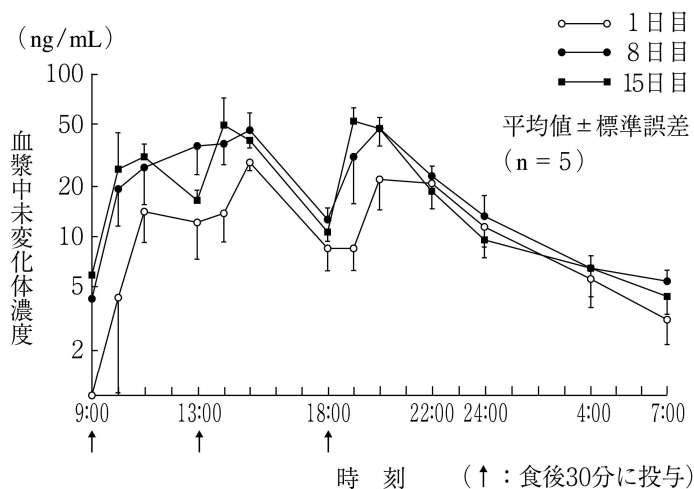
注) 本剤の承認された用法・用量は「通常成人には1回ニカルジピン塩酸塩として10~20mgを1日3回投与する。」である。

2) 連続経口投与¹⁴⁾

健康成人に本剤 20mg を 1 日 3 回経口投与したとき、投与 1、8、15 日目いずれにおいても夕食後服用時の半減期は約 4 時間であった。また、8 日目と 15 日目の AUC に差は見られず、8 日以内に定常状態に達していると考えられる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ペルジピン連続経口投与時の血漿中濃度(健康成人)



<薬物力学パラメータ>

	AUC(ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	269	4.4
8日目	463	3.7
15日目	447	4.1

(3) 中毒域

該当資料なし

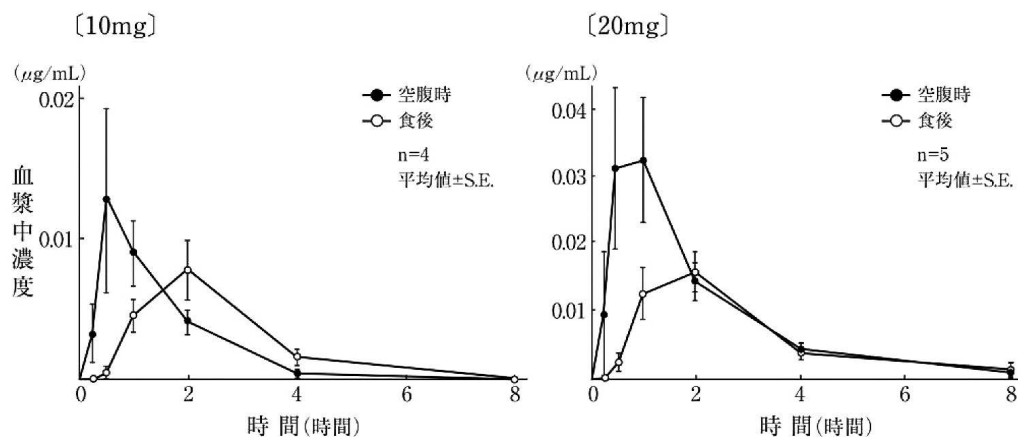
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁵⁾

健康成人男子 4 名を対象に本剤 10mg 錠を、別の健康成人男子 5 名を対象に本剤 20mg 錠をクロスオーバー法で空腹時及び食後 30 分に投与したときの血漿中濃度を測定した。

その結果、10mg 投与群の最高血漿中濃度は、空腹時投与 0.013 μ g/mL(30 分)、食後投与 0.008 μ g/mL(120 分)であり、20mg 投与群の最高血漿中濃度は、空腹時投与 0.032 μ g/mL(60 分)、食後投与 0.016 μ g/mL(120 分)であった。この結果より、本剤は食後の方が空腹時よりも最高血漿中濃度到達時間が遅れ、その濃度も低く、血漿中濃度曲線下面積(AUC)も小さいことが認められた。

ペルジピンを空腹時及び食後に投与したときの血漿中の未変化体濃度(健康成人)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(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

健康成人4例に 0.01mg/kg あるいは 0.02mg/kg を単回静脈内投与したときの見かけ上の分布容積は 0.64L/kg であった¹³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常成人には1回ニカルジピン塩酸塩として10~20mgを1日3回経口投与する。」である。

(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

(1) 吸収部位

腸管

(2) 吸収率

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-ニカルジピン3mg/kgを経口投与したとき、30分後に脳への移行は認められたが、その濃度は低く、6時間後には検出限界以下となった¹⁷⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに経口投与したとき、胎仔への移行が認められた¹⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中の母ラットにおいて乳汁中への移行が認められた¹⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-ニカルジピン3mg/kgを経口投与したとき、各臓器とも30分で最高濃度に達し、胃、小腸、肝臓、腎臓、肺に高い分布が認められ、脳及び循環器系では低かった¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ニカルジピンのヒト血漿タンパク結合率は0.1μg/mLの濃度で90%以上である¹⁶⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

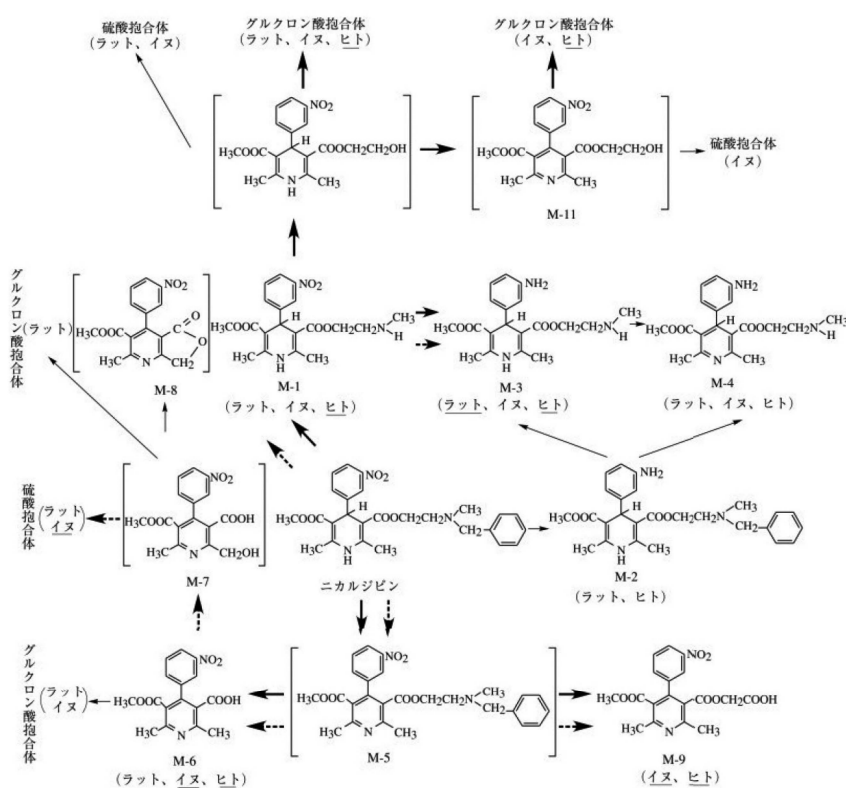
尿中代謝産物の検討結果によりニカルジピンはラット、イヌ¹⁷⁾及びヒト¹⁹⁾において、図に示したように次の(1)から(6)の経路により代謝されると示唆された。

(1)側鎖の脱ベンジル、(2)1,4-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位のメチル基の水酸化、(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グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体に代謝された。

ニカルジピン塩酸塩をラット、イヌ及びヒトに経口投与したときの代謝経路

(ヒト主代謝経路は太実線矢印で示し、動物の主代謝経路は太点線矢印で示した。尿中に投与量の1%以上排泄された代謝物については、ヒト及び動物名に下線を示した。)

[] : 経口投与したとき、尿中に検出されなかった。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 CYP3A4²⁰⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ニカルジピンの体内への吸収は良好であるにもかかわらず、経口投与後のアベイラビリティは低いことから初回通過効果の存在が示唆されている¹³⁾。

(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、本剤 40mg(20mg 錠 2 錠)を健康人に投与したときの血漿中には M-10 は検出されなかった。従って、ニカルジピンを投与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^{21,22)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

排泄部位及び経路

健康成人に本剤 40mg を経口投与したとき、24 時間までの尿中への未変化体の排泄率は投与量の 0.01% 以下であり、主代謝物であるニカルジピンの脱ベンジル体(M-1)が 3.2% と最も多く排泄された¹⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常成人には 1 回ニカルジピン塩酸塩として 10~20mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

排泄率

(外国人データ)

¹⁴C-ニカルジピン 30mg を健康成人男性に経口投与したところ、投与量の 60% が尿中に、35% が糞中に排泄された。投与量のほとんど(94.8%)は投与後 96 時間以内に排出した²³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常成人には 1 回ニカルジピン塩酸塩として 10~20mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

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)²⁴⁾。

9. 透析等による除去率

ニカルジピン塩酸塩は血漿蛋白と結合し、透析膜を通過しない²⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

設定されていない

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）

2.1 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血が促進する可能性がある。]

2.2 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧が高まるおそれがある。]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 Ca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。

8.2 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。

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

9.1.1 低血圧症の患者

血圧がさらに低下する可能性がある。

9.1.2 緑内障の患者

血管拡張作用により眼圧の上昇を招くおそれがある。

(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、降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。

(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。

(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投与しないこと。動物実験（ラット）で、妊娠末期に投与すると出生児の体重が少なく、その後の体重増加も抑制された。[2.3 参照]

(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。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。一般的に過度の降圧は好ましくないとされている。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。

(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	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
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 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。

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
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
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。
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。	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。	
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツジュースにより CYP3A4 が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

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 血小板減少（頻度不明）

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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。

(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
肝 臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇
腎 臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇
血 液		顆粒球減少
消 化 器	悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲不振	胸やけ、口渇、便秘、下痢、腹痛
循 環 器	顔面潮紅、熱感、動悸、血圧低下、浮腫、倦怠感、のぼせ	立ちくらみ、頻脈
過 敏 症	発疹	そう痒感、光線過敏症
口 腔		歯肉肥厚
そ の 他	頭痛・頭重、めまい	耳鳴、眠気、しびれ感、不眠、胸部不快感、流涎、発赤、頻尿

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。

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覧

副作用等発現状況一覧

	承認時	使用成績調査 1981年5月1日～1987年4月30日	合計
調査施設数	249	1,288	1,537
調査症例数	1,315	19,046	20,361
副作用等の発現症例数	104	425	529
副作用等の発現件数	142	630	772
副作用等の発現症例率(%)	7.91	2.23	2.60

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数及び件数(%)		
皮膚付属器官障害	5 (0.38)	25 (0.13)	30 (0.15)
発疹	2(0.15)	18(0.09)	20(0.10)
掻痒	3(0.23)	7(0.04)	10(0.05)
発汗	0	1(0.01)	1(0.005)
寝汗	0	1(0.01)	1(0.005)
水疱性皮疹	0	1(0.01)	1(0.005)
中枢・末梢神経系障害	30 (2.28)	104 (0.55)	134 (0.66)
めまい・ふらふら感	8(0.61)	57(0.30)	65(0.32)
立ちくらみ	4(0.30)	8(0.04)	12(0.06)
頭痛	10(0.76)	23(0.12)	33(0.16)
頭重(感)	6(0.46)	15(0.08)	21(0.10)
肩こり	1(0.08)	1(0.01)	2(0.01)
振戦	0	2(0.01)	2(0.01)
しびれ(感)	1(0.08)	4(0.02)	5(0.02)
意識障害	0	1(0.01)	1(0.005)
運動障害増悪	0	1(0.01)	1(0.005)
冷感	0	1(0.01)	1(0.005)
舌のもつれ	0	1(0.01)	1(0.005)
自律神経系障害	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.01)
流涎	1(0.08)	1(0.01)	2(0.01)
視覚障害	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.01)
眼のチカチカ	0	1(0.01)	1(0.005)
結膜充血	1(0.08)	1(0.01)	2(0.01)
聴覚前庭障害	2 (0.15)	6 (0.03)	8 (0.04)
耳鳴	2(0.15)	6(0.03)	8(0.04)
精神障害	5 (0.38)	19 (0.10)	24 (0.12)
眠気	4(0.30)	8(0.04)	12(0.06)
不眠(症)	1(0.08)	9(0.05)	10(0.05)
いらいら感	0	2(0.01)	2(0.01)
抑うつ	0	1(0.01)	1(0.005)
幻覚	0	1(0.01)	1(0.005)

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(%)		
	承認時	使用成績調査	合計
胃腸系障害	35 (2.66)	80 (0.42)	115 (0.56)
悪心・嘔吐	14(1.06)	39(0.20)	53(0.26)
食欲不振	14(1.06)	15(0.08)	29(0.14)
胃腸障害	0	4(0.02)	4(0.02)
胸やけ	3(0.23)	2(0.01)	5(0.02)
下痢	6(0.46)	2(0.01)	8(0.04)
便秘	5(0.38)	7(0.04)	12(0.06)
腹痛	1(0.08)	3(0.02)	4(0.02)
胃部不快感	2(0.15)	16(0.08)	18(0.09)
腹部膨満感	0	2(0.01)	2(0.01)
胃潰瘍	0	1(0.01)	1(0.005)
口内炎	1(0.08)	2(0.01)	3(0.01)
肝臓・胆管系障害	2 (0.15)	55 (0.29)	57 (0.28)
肝機能異常	2(0.15)	17(0.09)	19(0.09)
総ビリルビン値上昇	0	1(0.01)	1(0.005)
直接ビリルビン値上昇	0	1(0.01)	1(0.005)
血清AST上昇	0	28(0.15)	28(0.14)
血清ALT上昇	0	25(0.13)	25(0.12)
血清γ-GTP値上昇	0	5(0.03)	5(0.02)
血清Al-P値上昇	0	4(0.02)	4(0.02)
代謝・栄養障害	1 (0.08)	18 (0.09)	19 (0.09)
口渇	1(0.08)	5(0.03)	6(0.03)
血清LDH上昇	0	4(0.02)	4(0.02)
血中尿酸上昇	0	4(0.02)	4(0.02)
血清コレステロール上昇	0	1(0.01)	1(0.005)
血清トリグリセライド値上昇	0	2(0.01)	2(0.01)
血糖値上昇	0	2(0.01)	2(0.01)
血清K値上昇	0	1(0.01)	1(0.005)
血清K値低下	0	1(0.01)	1(0.005)
心・血管障害	8 (0.61)	60 (0.32)	68 (0.33)
血圧低下	5(0.38)	37(0.19)	42(0.21)
起立性低血圧	0	3(0.02)	3(0.01)
浮腫	3(0.23)	19(0.10)	22(0.11)
心電図異常	0	1(0.01)	1(0.005)
心拍数・心リズム障害	8 (0.61)	39 (0.20)	47 (0.23)
動悸	5(0.38)	25(0.13)	30(0.15)
心悸亢進	3(0.23)	5(0.03)	8(0.04)
徐脈	0	3(0.02)	3(0.01)
頻脈	0	5(0.03)	5(0.02)
心室性期外収縮	0	1(0.01)	1(0.005)
心房細動	0	1(0.01)	1(0.005)
不整脈	0	3(0.02)	3(0.01)

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(%)		
	承認時	使用成績調査	合計
血管心臓障害	2 (0.15)	7 (0.04)	9 (0.04)
発赤	1(0.08)	6(0.03)	7(0.03)
血栓性静脈炎	1(0.08)	0	1(0.005)
点状出血	0	1(0.01)	1(0.005)
呼吸器系障害	0	1 (0.01)	1 (0.005)
鼻出血	0	2(0.01)	2(0.01)
赤血球障害	0	2 (0.01)	2 (0.01)
溶血性貧血	0	1(0.01)	1(0.005)
赤血球減少	0	1(0.01)	1(0.005)
ヘモグロビン減少	0	1(0.01)	1(0.005)
白血球・網内系障害	0	9 (0.05)	9 (0.04)
白血球増多(症)	0	2(0.01)	2(0.01)
白血球減少(症)	0	4(0.02)	4(0.02)
無顆粒球症	0	1(0.01)	1(0.005)
好中球減少	0	1(0.01)	1(0.005)
好酸球増多(症)	0	1(0.01)	1(0.005)
リンパ球増加	0	1(0.01)	1(0.005)
血小板・出血凝血障害	0	2 (0.01)	2 (0.01)
血小板減少(症)	0	2(0.01)	2(0.01)
泌尿器系障害	1 (0.08)	17 (0.09)	18 (0.09)
頻尿	0	5(0.03)	5(0.02)
排尿障害	0	2(0.01)	2(0.01)
尿失禁	0	1(0.01)	1(0.005)
乏尿	0	1(0.01)	1(0.005)
腎機能異常	1(0.08)	2(0.01)	3(0.01)
BUN上昇	0	6(0.03)	6(0.03)
血中クレアチニン上昇	0	1(0.01)	1(0.005)
女性生殖障害	0	1 (0.01)	1 (0.005)
乳房腫脹	0	1(0.01)	1(0.005)
一般的全身障害	26 (1.98)	109 (0.57)	135 (0.66)
頭・体全体のドキドキ感	0	1(0.01)	1(0.005)
顔面紅潮	3(0.23)	42(0.22)	45(0.22)
のぼせ	7(0.53)	10(0.05)	17(0.08)
熱感	8(0.61)	31(0.16)	39(0.19)
脱力・倦怠感	9(0.68)	11(0.06)	20(0.10)
胸痛・胸部圧迫感	2(0.15)	4(0.02)	6(0.03)
胸部不快感	0	4(0.02)	4(0.02)
悪寒	0	2(0.01)	2(0.01)
腰痛	1(0.08)	0	1(0.005)
のどにつまる感じ	0	1(0.01)	1(0.005)
歯がういたような感じ	0	1(0.01)	1(0.005)
アレルギー体質が悪化	0	1(0.01)	1(0.005)
疼痛	0	1(0.01)	1(0.005)
気分不快	0	3(0.02)	3(0.01)

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(%)		
	承認時	使用成績調査	合計
ピリピリ感	0	1(0.01)	1(0.005)
ヒリヒリ感	0	1(0.01)	1(0.005)
圧痛	0	1(0.01)	1(0.005)
眼精疲労	0	1(0.01)	1(0.005)
頸部痛	0	1(0.01)	1(0.005)
不詳不明	0	1(0.01)	1(0.005)

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

合併症有無別副作用発現状況

項目	合併症			合計
	有	無	未記載	
調査症例数	8,961	4,289	203	13,453
副作用発現症例数	219	106	9	334
副作用発現件数	339	151	14	504
副作用発現症例率(%)	2.44	2.47	4.43	2.48
検 定 結 果	χ^2 -検定： $\chi^2=0.0013$ P=0.9715 N.S.			

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

<参考>

本剤の過量投与により重度の血圧低下が起こる可能性がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

<錠>

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに24カ月経口投与した実験で、45mg/kg/日投与群（臨床用量の約40倍）の雄に甲状腺濾胞の腫瘍が対照群に比し有意に増加したとの報告がある。

Ⅷ. 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²⁶⁾

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²⁷⁾

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パ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²⁷⁾

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²⁶⁾

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²⁶⁾

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²⁶⁾

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)及びボルフィリン代謝(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))²⁸⁾

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

(2) 反復投与毒性試験

ラット経口投与における最大無作用量は、5週間投与で雌雄とも10mg/kg²⁹⁾、26週間投与では雄3mg/kg、雌10mg/kgであった³⁰⁾。イヌにおける最大無作用量は、6週間投与で25mg/kg³¹⁾、26週間投与で3mg/kg³²⁾であった。

ラット30mg/kg以上の群では肝臓に脂肪蓄積がみられたが、この変化は投与中止後5~15週で回復した³⁰⁾。イヌ及びサルではこれらの変化は認められなかった^{32,33)}。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

(4) がん原性試験^{39, 40)}

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³⁴⁾

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット器官形成期投与試験及びウサギ器官形成期投与試験において催奇形性は認められなかった。ラット周産期及び授乳期投与試験において出生仔の体重抑制が認められた。

(6) 局所刺激性試験²⁶⁾

0.03、0.1、0.3%液を 5 日間ウサギに点眼したが、0.1、0.3%液で本剤の薬理作用である血管拡張作用(結膜の充血)はみられたが、角膜、虹彩、瞳孔などに変化は見られなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験³⁵⁾

ラットを用いた依存性試験において、依存性形成能がないことが確認された。

2) 抗原性試験^{36, 37)}

モルモットを用いたアナフィラキシー試験及び PCA 反応において抗原性は認められなかった。マウスを用いて IgE 抗体産生能を検討したが、抗体産生は全く認められなかった。

3) 変異原性試験³⁸⁾

代謝産物を含め突然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：ペルジピン錠 10mg、ペルジピン錠 20mg、ペルジピン散 10%
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

錠：3年、散：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 〈散剤〉 開封後は遮光して保存すること。
--

(解説)

光分解物として、L1(ペルジピンの光分解物)が混入する可能性がある。

5. 患者向け資料

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペルジピン LA カプセル・注(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：ニフェジピン(アダラート)、アラニジピン(サブレスタ)、エホニジピン塩酸塩(ランデル)、バルニジピン塩酸塩(ヒポカ)、ベニジピン塩酸塩(コニール)、マニジピン塩酸塩(カルスロット)、シルニジピン(アテレック)、ニトレンジピン(バイロテンシン)、ニルバジピン(ニバジール)、フェロジピン(スプレンジール)、アゼルニジピン(カルブロック)、アムロジピンベシル酸塩(ノルバスク・アムロジン)、ジルチアゼム(ヘルベッサ)、ベラパミル(ワソラン)

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	薬価収載年月日	販売開始年月日
ペルジピン錠 10mg	1982年5月24日	15700AMZ00537	1982年9月1日	1982年11月22日 製造販売承継 2019年4月1日
ペルジピン錠 20mg (旧製品)ペルジピン錠	2001年7月17日 1981年5月1日	21300AMZ00562 15600AMZ00583	2001年9月7日 1981年9月1日	1981年9月1日 製造販売承継 2019年4月1日
ペルジピン散 10% (旧製品)ペルジピン散	2001年7月17日 1981年5月1日	21300AMZ00561 15600AMZ00584	2001年9月7日 1981年9月1日	1981年9月1日 製造販売承継 2019年4月1日

X. 管理的事項に関する項目

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

<1982年5月24日>

効能・効果・用法・用量に「本態性高血圧症」を追加

<1996年6月3日>

効能・効果から「脳動脈硬化症」を削除

<1999年8月20日>

効能・効果から「下記疾患に伴う慢性脳循環障害による諸症状の改善：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」を削除(錠10mg・散10%)

<1999年9月3日>

同上(錠20mg)

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]

再審査結果公表年月日：1989年1月4日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

[再評価]

再評価結果公表年月日：1996年3月7日

内容：製造承認の一部を変更すれば、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：1999年6月29日

内容：製造承認の一部を変更すれば、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1981年5月1日～1987年4月30日(終了)

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揭示事項等」(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
ペルジピン錠10mg	2149019F1069	2149019F1069	103485102	612190103
ペルジピン錠20mg	2149019F2170	2149019F2170	103503202	610454081
ペルジピン散10%	2149019B1059	2149019B1059	103481302	610454080

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 宮下英夫 他：医学のあゆみ. 1983 ; 124(10) : 934-947 [PD-00318]
- 2) 山田和生 他：医学のあゆみ. 1981 ; 118(5) : 306-324 [PD-00365]
- 3) 社内報告書 : (D200001526-01.00)
- 4) 高島利一 他：基礎と臨床. 1981 ; 15(2) : 781-792 [PD-00374]
- 5) Terai, M. et al. : Biochem. Pharmacol. 1981 ; 30 : 375-378 [PD-01328]
- 6) Bristow, M. R. et al. : Br. J. Pharmacol. 1984 ; 82 : 309-320 [PD-05313]
- 7) 竹中登一 他：基礎と臨床. 1980 ; 14(14) : 4495-4509 [PD-00376]
- 8) 竹中登一 他：基礎と臨床. 1980 ; 14(14) : 4477-4494 [PD-00377]
- 9) Takenaka, T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1985 ; 20 : 7S-22S [PD-01315]
- 10) 尾前照雄 他：臨床と研究. 1981 ; 58(9) : 2963-2969 [PD-00364]
- 11) Takenaka, T. et al. : Arzneim-Forsch. 1976 ; 26 : 2172-2178 [PD-00933]
- 12) Abe, Y. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1983 ; 5(2) : 254-259 [PD-01316]
- 13) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 1980 ; 10(6) : 447-454 [PD-01590]
- 14) 樋口三朗 他：基礎と臨床. 1981 ; 15(13) : 6289-6292 [PD-00359]
- 15) 社内報告書 : (DIR130001)
- 16) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 1980 ; 10(12) : 889-896 [PD-01589]
- 17) Higuchi, S. et al. : Xenobiotica. 1977 ; 7(8) : 469-479 [PD-01323]
- 18) 樋口三朗 他：山之内研究年報. 1977 ; 3 : 175-179 [PD-09356]
- 19) Graham, DJM. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1985 ; 20 : 23S-28S [PD-05276]
- 20) 横井 毅 他：臨床薬理. 1999 ; 30(1) : 85-86 [PD-08844]
- 21) 社内報告書 : (D199501704-01.00)
- 22) 社内報告書 : (D199501705-01.00)
- 23) Rush, W. R. et al. : Xenobiotica. 1986 ; 16(4) : 341-349 [PD-05233]
- 24) Tajara, K. et al. : Eur. J. Pharm. Sci. 2002 ; 16 : 159-165 [PD-09969]
- 25) 大倉誉暢 他：薬理と治療. 1983 ; 11(12) : 5205-5212 [PD-00293]
- 26) 竹中登一 他：基礎と臨床. 1979 ; 13(2) : 457-487 [PD-00406]
- 27) 竹中登一 他：東邦医学雑誌. 1979 ; 26(1・2) : 48 [YP-790012]
- 28) 小谷吉春 他：応用薬理. 1979 ; 18(3) : 301-307 [PD-00386]
- 29) 小谷吉春 他：応用薬理. 1979 ; 18(3) : 309-323 [PD-00385]
- 30) 小谷吉春 他：応用薬理. 1979 ; 18(3) : 391-407 [PD-00383]
- 31) 三木寿雄 他：応用薬理. 1979 ; 18(3) : 409-416 [PD-00384]
- 32) Chesterman, H. et al. : Toxicological Letters. 1979 ; 4 : 57-59 [PD-00929]
- 33) 社内報告書 : (DIR100053)
- 34) 佐藤利和 他：基礎と臨床. 1979 ; 13(4) : 1160-1176 [PD-00404]
- 35) 社内報告書 : (D199801492-01.00)
- 36) 社内報告書 : (D199801490-01.00)
- 37) 社内報告書 : (D199801499-01.00)
- 38) 社内報告書 : (D199801494-01.00)
- 39) 社内報告書 : (DIR120223)
- 40) 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、外国でのニカルジピン製剤の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果
本態性高血圧症

6. 用法及び用量
通常成人には1回ニカルジピン塩酸塩として10～20mgを1日3回経口投与する。

2023年3月現在、ニカルジピン錠・散剤について当社とライセンス関係のある欧米の企業はない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

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、オーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で、妊娠末期に投与すると出生児の体重が少なく、その後の体重増加も抑制された。[2.3 参照]

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

参考：分類の概要

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.

Prescribing medicines in pregnancy database

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

(2023年4月3日アクセス)

(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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

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

PRX1302hjA
2023年5月作成