

————— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —————

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2011年7月

注射用Ca拮抗剤
日本薬局方 ニカルジピン塩酸塩注射液
劇薬
処方せん医薬品
アプロバン[®]注射液10mg
APROVAN Inj.

販売元

アイロム製薬株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号

製造販売元



株式会社 富士薬品

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

この度、「アプロバン注射液 10mg」の【警告】を新設し、【禁忌】【使用上の注意】の記載内容を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しまして、ご参照下さいますようお願い申し上げます。

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.201（2011年7月）に掲載される予定です。

I . 改訂内容（該当部分のみ）

改 訂 後	改 訂 前
<p>【警告】 <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>	<p>該当の項無し</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(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</u> [出血を促進させる可能性がある。]</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。]</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>
<p>【使用上の注意】</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) <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。]</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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）]</p>	<p>【使用上の注意】</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) 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。]</p> <p>(2) 大動脈弁狭窄症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 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。]</p> <p>(4) 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。（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）]</p>

_____ : 下線部分は改訂箇所

~~~~~ : 波線部分は削除箇所

## II . 改訂理由（自主改訂）

- ・【警告】の項を新設し、「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」に投与する際の注意を追記しました。
- ・【禁忌】の項から「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」を削除し、「慎重投与」の項に追記しました。  
 なお、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」との記載は「脳出血急性期の患者」に表現を改めました。

医薬品添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されています。

# 改訂後の「使用上の注意」(下線部分改訂)

2011年7月改訂

## 【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。]

## 【用法及び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) | 調製するアプロバン溶液の濃度 |         |        |
|--------------|----------------|---------|--------|
|              | 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にのみ投与すること。]
- (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にのみ投与すること。]
- (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。(「2. 重要な基本的注意(5)」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に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依り異なるが、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。                                  |
| $\beta$ -遮断薬<br>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。必要に応じて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。<br>(1) 血圧降下作用の増強<br>(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、 $\beta$ -遮断剤と本剤の併用で血圧低下がみられることがある。必要に応じて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。必要に応じて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。              |

| 薬剤名等                          | 臨床症状・措置方法                                                                                      | 機序・危険因子                                                                               |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。                                               |
| 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<br>バ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。 |
| 免疫抑制剤<br>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。<br>(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。<br>(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<br>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<br>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）

- 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。
- 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。
- 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（外国症例）：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)・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 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                                                     |

#### 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0.5μg/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。

[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) 妊婦等：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にのみ投与すること。

[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) 授乳婦：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

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。
- 本品は、ワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

#### 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なく、有効性は確立していない。