

貯法：室温保存
有効期間：3年

高血圧症・狭心症治療剤（持続性Ca拮抗薬）

劇薬 処方箋医薬品^注

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「杏林」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「杏林」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「杏林」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE Tablets

	2mg	4mg
承認番号	22400AMX00101000	22400AMX00102000
販売開始	2010年5月	2006年7月
	8mg	
承認番号	22400AMX00100000	
販売開始	2010年5月	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

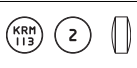


- 1 心原性ショックの患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベニジピン 塩酸塩錠 2mg「杏林」	ベニジピン 塩酸塩錠 4mg「杏林」	ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「杏林」
有効成分 (1錠中)	日局 ベニジピン 塩酸塩 2mg	日局 ベニジピン 塩酸塩 4mg	日局 ベニジピン 塩酸塩 8mg
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	ベニジピン 塩酸塩錠 2mg「杏林」	ベニジピン 塩酸塩錠 4mg「杏林」	ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「杏林」
剤形	フィルム コーティング錠	割線入りフィルム コーティング錠	割線入りフィルム コーティング錠
色調	黄色		
外形			
直径(mm)	6.1	7.1	8.6
厚さ(mm)	2.8	3.2	3.9
質量(mg)	83	126	248
識別コード	KRM113	PH733	KRM114

4. 効能又は効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症
- 狭心症

6. 用法及び用量

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはベニジピン塩酸塩として1日1回2～4mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には、1日1回8mgまで増量することができる。ただし、重症高血圧症には1日1回4～8mgを朝食後経口投与する。

〈狭心症〉

通常、成人にはベニジピン塩酸塩として1回4mgを1日2回朝・夕食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 1 カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2 本剤の投与により、過度の血圧低下を起し、一過性の意識消失等があらわれるおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

本剤の降圧作用により血圧低下が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。〔2.2参照〕

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）で母乳中へ移行することが報告されている。

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。

9.8 高齢者

一般に過度の降圧は好ましくないとされていることから、高血圧症に使用する場合は、低用量（2mg/日）から投与を開始するなど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。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。

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
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下することがある。	降圧作用が増強される。
ジゴキシン	ジギタリス中毒があらわれるおそれがある。ジゴキシンの血中濃度と心臓の状態をモニターし、異常が認められた場合には、ジゴキシンの用量の調節又は本剤の投与を中止する。	カルシウム拮抗剤が、ジゴキシンの尿細管分泌を阻害し、血中ジゴキシン濃度を上昇させるとの報告がある。
シメチジン	血圧が過度に低下するおそれがある。	シメチジンが肝ミクロソームにおけるカルシウム拮抗剤の代謝酵素を阻害する一方で胃酸を低下させ、薬物の吸収を増加させるとの報告がある。
リファンピシン	降圧作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンが肝の薬物代謝酵素を誘導し、カルシウム拮抗剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させるとの報告がある。
イトラコナゾール	血圧が過度に低下することがある。	イトラコナゾールが、肝臓における本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース		グレープフルーツジュースが、肝臓における本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。

11. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（0.1%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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常（AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDH上昇等）		
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇		
血液	白血球減少、好酸球増加		血小板減少
循環器	動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下	胸部重圧感、徐脈、頻脈	期外収縮

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ	眠気、しびれ感	
消化器	便秘	腹部不快感、嘔気、胸やけ、口渇	下痢、嘔吐
過敏症	発疹	そう痒感	光線過敏症
口腔			歯肉肥厚
その他	浮腫（顔・下腿・手）、CK上昇	耳鳴、手指の発赤・熱感、肩こり、咳嗽、頻尿、倦怠感、カリウム上昇	女性化乳房、結膜充血、霧視、発汗

注）発現頻度は、1997年10月までの使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下を起こすおそれがある。

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有用ではない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠4mg、錠8mg〉

分割後は遮光のうえ、早めに使用すること。

14.2 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

CAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されているので、腹膜炎等の鑑別に留意すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈ベニジピン塩酸塩錠2mg「杏林」〉

ベニジピン塩酸塩錠2mg「杏林」とコニール錠2をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ベニジピン塩酸塩として2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出速度が同等であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

表16-2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
ベニジピン塩酸塩錠2mg「杏林」	0.649 ±0.616	0.598 ±0.535
コニール錠2	0.656 ±0.727	0.570 ±0.592

(Mean±S. D., n=20)

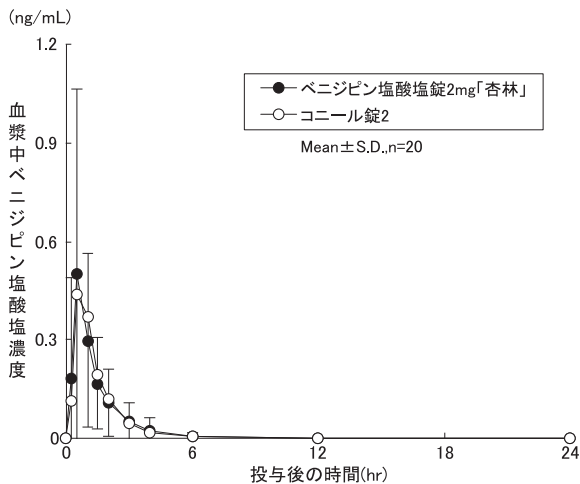


図16-1 血漿中ベニジピン塩酸塩濃度

(ベニジピン塩酸塩錠4mg「杏林」)

ベニジピン塩酸塩錠4mg「杏林」とコニール錠4をクロスオーバー法によりそれぞれ2錠（ベニジピン塩酸塩として8mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

表16-2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
ベニジピン塩酸塩錠4mg「杏林」	4.834 ±2.429	2.875 ±1.007
コニール錠4	4.759 ±1.566	2.862 ±1.088

(Mean ± S. D., n = 20)

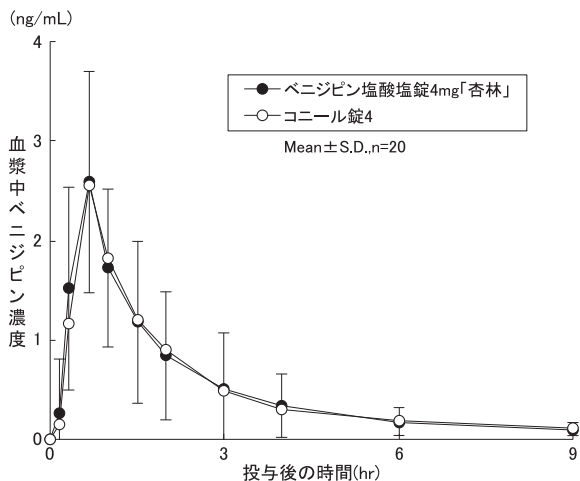


図16-2 血漿中ベニジピン濃度

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.8 その他

(ベニジピン塩酸塩錠8mg「杏林」)

ベニジピン塩酸塩錠8mg「杏林」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、4mg錠を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベニジピン塩酸塩は細胞膜の膜電位依存性CaチャネルのDHP結合部位に結合することによって細胞内へのCa流入を抑制し、冠血管や末梢血管を拡張させる。なお、ベニジピン塩酸塩は細胞膜への移行性が高く、主として細胞膜内を通過してDHP結合部位に結合すると推定されており、更に摘出血管収縮抑制作用及びDHP結合部位親和性等の検討によりDHP結合部位への結合性が強く、また解離速度も非常に遅いことが確認されており、薬物血中濃度とほとんど相関せずに作用の持続性を示す^{2)、3)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベニジピン塩酸塩 (Benidipine Hydrochloride)

化学名：3-[(3*RS*)-1-Benzylpiperidin-3-yl]5-methyl(4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride

分子式：C₂₈H₃₁N₃O₆・HCl

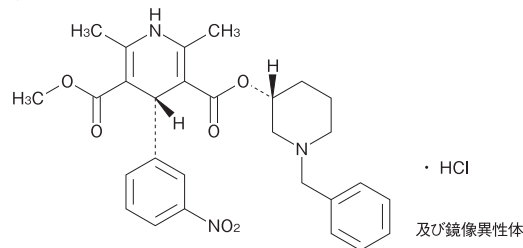
分子量：542.02

性状：黄色の結晶性の粉末である。

ギ酸に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約200°C（分解）

22. 包装

〈ベニジピン塩酸塩錠2mg「杏林」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈ベニジピン塩酸塩錠4mg「杏林」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈ベニジピン塩酸塩錠8mg「杏林」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
ベニジピン塩酸塩錠2mg「杏林」・4mg「杏林」・8mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 2) Karasawa A, et al. : Jan J Pharmacol. 1988; 47: 35-44
- 3) Ishii A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 21: 191-196

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

*26.2 販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号