

持続性Ca拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤

劇薬・処方せん医薬品*

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「MED」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「MED」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「MED」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 7 9

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

	錠 2 mg	錠 4 mg	錠 8 mg
承認番号	21900AMX00389000	21900AMX00390000	21900AMX00391000
薬価収載	2007年7月	2007年7月	2007年7月
販売開始	2007年8月	2007年8月	2007年8月

※注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

組成

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「MED」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 2 mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、バレイショデンブ、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000を含有する。

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「MED」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 4 mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、バレイショデンブ、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000を含有する。

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 8 mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、乳糖、バレイショデンブ、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000を含有する。

製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	識別 コード	性状
ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「MED」	フィルムコーティング錠	6.1 約99 3.2	MED 220	黄色
ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「MED」	割線入りフィルムコーティング錠	7.1 約138 3.3	MED 221	黄色
ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」	割線入りフィルムコーティング錠	8.1 約210 3.9	MED 222	黄色

【効能・効果】

高血圧症、腎実質性高血圧症
狭心症

【用法・用量】

1. 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2～4 mg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8 mg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4～8 mgを朝食後経口投与する。
2. 狭心症
通常、成人にはベニジピン塩酸塩として1回4 mg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。

【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) 過度に血圧の低い患者
 - 2) 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。〕
 - 3) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照)
2. 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。
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
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	ジゴキシン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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	血圧が過度に低下することがある。	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。

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)

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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

		頻度不明
肝臓	肝臓	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDH上昇等)
腎臓	腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
血液	血液	白血球減少、好酸球増加、血小板減少
循環器	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
精神神経系	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	消化器	便秘、腹部不快感、嘔気、胸やけ、口渴、下痢、嘔吐
過敏症	過敏症	発疹、痒痒感、光線過敏症
口腔	口腔	歯肉肥厚
*その他	その他	浮腫(顔・下腿・手)、CK(CPK)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

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされていることから、高血圧症の高齢者に使用する場合は、低用量(2 mg/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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。〔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。〕
- 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(ラット)で母乳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(使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与により過度の血圧低下を起こすおそれがある。著しい血圧低下が認められた場合には下肢の挙上、輸液投与、昇圧剤投与等の適切な処置を行う。なお、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。

9. 適用上の注意

- 4 mg製剤、8 mg製剤の分割使用時**：分割後は遮光のうえ早めに使用すること。
- 薬剤交付時**：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報告されている)

10. その他の注意

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、腹膜炎等との鑑別に留意すること。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

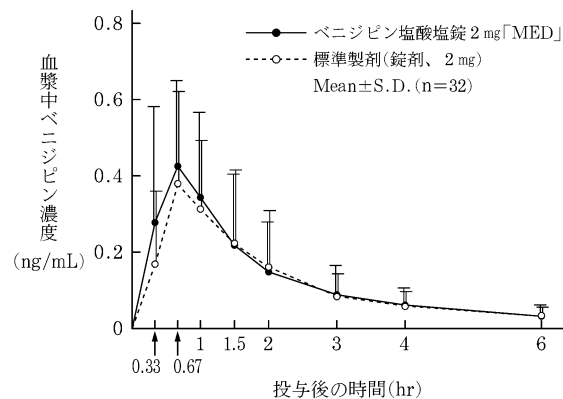
○ベニジピン塩酸塩錠 2 mg〔MED〕

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg〔MED〕と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として2 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)
ベニジピン塩酸塩錠 2 mg〔MED〕	0.53 ± 0.29	0.7 ± 0.3	2.3 ± 0.7	0.81 ± 0.50
標準製剤(錠剤、2 mg)	0.48 ± 0.26	0.7 ± 0.4	2.3 ± 0.7	0.75 ± 0.41

(Mean ± S. D.)



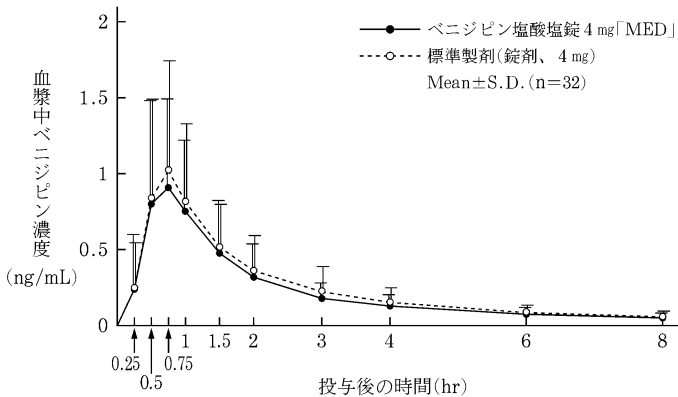
○ベニジピン塩酸塩錠 4 mg〔MED〕

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg〔MED〕と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として4 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)
ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「MED」	1.25 ± 0.65	0.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	1.82 ± 0.83
標準製剤(錠剤, 4 mg)	1.28 ± 0.68	0.8 ± 0.4	2.8 ± 0.5	2.04 ± 0.97

(Mean ± S. D.)



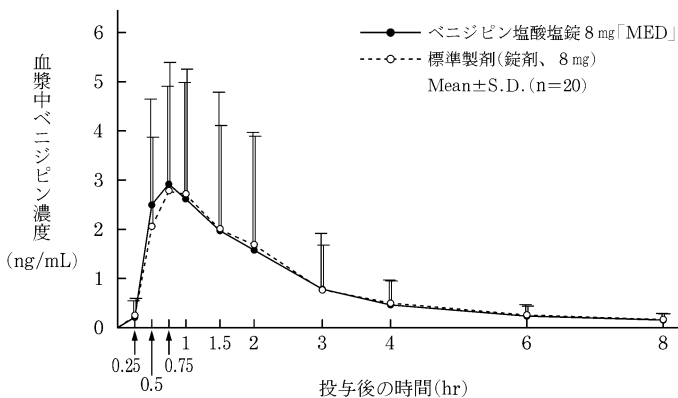
○ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として8 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)
ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」	4.13 ± 2.92	0.8 ± 0.4	2.9 ± 0.6	6.68 ± 6.33
標準製剤(錠剤, 8 mg)	4.25 ± 2.88	0.9 ± 0.5	2.9 ± 0.8	6.73 ± 5.59

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびに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。

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤で、血管平滑筋の電位依存性Ca²⁺チャネル(L型チャネル)を選択的に遮断し、細動脈の拡張による血圧下降をもたらす。作用発現は緩徐で降圧作用は持続的である。

【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)

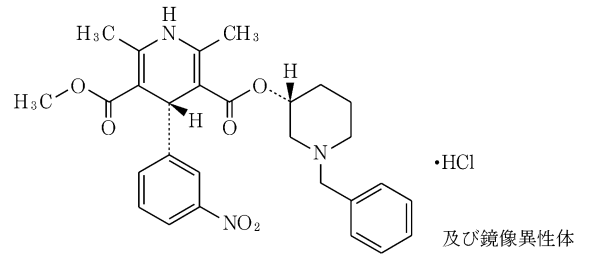
化学名：3-[(3RS)-1-Benzylpiperidin-3-yl]-5-methyl (4RS)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride

分子式：C₂₈H₃₁N₃O₆・HCl

分子量：542.02

融点：約200℃(分解)

構造式：



性状：ベニジピン塩酸塩は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。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

各製剤をそれぞれPTP包装したのものについて、40℃75%RHの保存条件下で6ヶ月間保存したものは定量試験等いずれの試験項目においても規格に適合した。^{4)、5)、6)}

【包装】

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「MED」：

PTP：100錠(10錠×10)

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「MED」：

PTP：100錠(10錠×10)

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「MED」：

PTP：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)～3) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]

4)～6) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

☎0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K04 A110104