

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)

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」
BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg, 4mg, 8mg「OME」

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

| | 錠 2 mg | 錠 4 mg | 錠 8 mg |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 21800AMZ10317000 | 21800AMZ10318000 | 22000AMX01197000 |
| 販売開始 | 2006年7月 | 2006年7月 | 2008年7月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 心原性ショックの患者[症状が悪化するおそれがある。]
2.2 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「OME」 | ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」 | ベニジピン塩酸塩錠8mg「OME」 |
|------|--|------------------------|------------------------|
| 有効成分 | 1錠中 日局ベニジピン塩酸塩2mg含有 | 1錠中 日局ベニジピン塩酸塩4mg含有 | 1錠中 日局ベニジピン塩酸塩8mg含有 |
| 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「OME」 | ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」 | ベニジピン塩酸塩錠8mg「OME」 |
|-------|---|---|---|
| 性状・剤形 | 黄色 フィルムコーティング錠 | 黄色 割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色 割線入りフィルムコーティング錠 |
| 外形 | 表面 裏面 側面  | 表面 裏面 側面  | 表面 裏面 側面  |
| 大きさ | 直径：6.1mm 厚さ：2.8mm | 直径：7.1mm 厚さ：3.0mm | 直径：8.6mm 厚さ：3.9mm |
| 質量 | 83.0mg | 125.0mg | 248.0mg |
| 識別コード | OH-272 | OH-273 | OH-274 |

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

- 8.1 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。
8.2 本剤の投与により、過度の血圧低下を起こし、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。
8.3 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 | 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。 |

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 |
| 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 | | | 菌肉肥厚 |
| 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>

14.1.1 錠剤半切機には適用できないことがある。均等に二分できない場合がある。

14.1.2 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、腹膜炎等との鑑別に留意すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性6例にベニジピン塩酸塩2mg、4mg及び8mgをそれぞれ空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量 | t _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC(ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-----|-----------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|
| 2mg | 1.1±0.5 | 0.55±0.41 | 1.04±1.26 | — |
| 4mg | 0.8±0.3 | 2.25±0.84 | 3.94±0.96 | 1.70±0.70 |
| 8mg | 0.8±0.3 | 3.89±1.65 | 6.70±2.73 | 0.97±0.34 |

mean±S.D., n=6

16.1.2 生物学的同等性試験

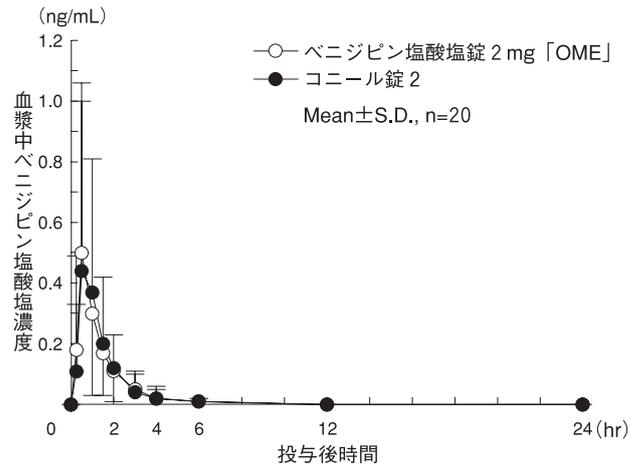
<ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」>

ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」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それぞれ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⁾。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→24} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-------------------|----|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」 | 20 | 0.65±0.62 | 0.60±0.54 | 0.7±0.3 | 1.1±0.4 |
| コニール錠2 | 20 | 0.66±0.73 | 0.57±0.59 | 0.8±0.4 | 1.2±0.6 |

(Mean±S.D.)



血漿中ベニジピン塩酸塩濃度の推移

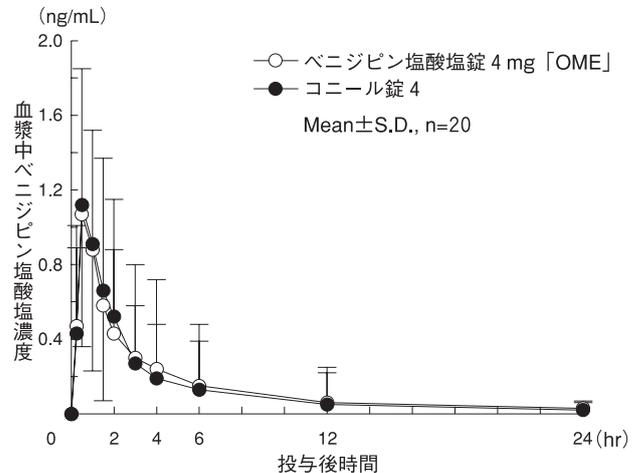
<ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」>

ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」とコニール錠4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それぞれ4mg)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⁾。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→24} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-------------------|----|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」 | 20 | 3.49±5.38 | 1.34±0.73 | 0.7±0.6 | 4.8±3.9 |
| コニール錠4 | 20 | 3.39±4.48 | 1.48±0.76 | 0.7±0.4 | 4.0±3.2 |

(Mean±S.D.)



血漿中ベニジピン塩酸塩濃度の推移

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。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩1mg/kgをラットに経口投与したとき、肝臓、腎臓、副腎、顎下腺、肺、下垂体、膀胱の順に移行が認められ、脳、脊髄、精巣への移行は少なかった³⁾。

16.3.2 胎児移行性

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩1mg/kgを妊娠ラットに経口投与したとき、胎児への移行性が認められ、その総量は母体血漿中の1/3以下であった⁴⁾。

16.3.3 母乳移行性

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩1mg/kgを授乳ラットに経口投与したとき、乳汁中濃度は血漿中濃度と同様の推移を示した⁴⁾。

16.3.4 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は¹⁴C-ベニジピン塩酸塩200ng/mLの濃度で99.7%であった(*in vitro*、平衡透析法)³⁾。

16.4 代謝

ヒトの血漿中、尿中に検出された代謝物及び動物での代謝研究から、ヒトにおける代謝反応は主として3位側鎖のベンジル基の脱離(N-脱アルキル化)、3位の1-ベンジル-3-ピペリジルエステル及び5位のメチルエステルの加水分解、ジヒドロピリジン環の酸化、2位のメチル基の酸化と考えられている^{5,6)}。

16.5 排泄

外国人健康成人男性5例に¹⁴C-ベニジピン塩酸塩8mgを単回経口投与したとき、累積放射能排泄率は投与後48時間までに尿中に投与量の約35%、糞中には約36%が排泄され、投与後120時間では尿中で約36%、糞中で約59%が排泄された⁶⁾。

16.8 その他

ベニジピン塩酸塩錠8mg「OME」は、溶出挙動に基づき、ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」と生物学的に同等とみなされた⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

(高血圧症)

重症高血圧患者37例を対象に、ベニジピン塩酸塩2~8mgを経口投与したとき、有効率は94.4%(34/36例^{注)})であった。

副作用発現頻度は、5.4%(2/37例)であった。認められた副作用は、全身倦怠感及び頭痛 各1件であった⁸⁾。

腎実質性高血圧患者39例を対象に、ベニジピン塩酸塩2~8mgを経口投与したとき、有効率は82.4%(28/34例^{注)})であった。

副作用発現頻度は、5.1%(2/39例)であった。認められた副作用は、頭痛、顔面紅潮及び倦怠感 各1件であった^{9,10)}。

注)有効率は降圧効果判定の「下降」以上で集計した。

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^{11~13)}。

18.2 降圧作用

ベニジピン塩酸塩は高血圧自然発症ラット、DOCA-食塩高血圧ラット、腎性高血圧イヌに経口投与したとき、作用の発現が緩徐で持続性の降圧作用が認められた。なお、長期間投与においても耐性は生じなかった。また、ベニジピン塩酸塩は本態性高血圧症患者に1日1回経口投与したとき、血圧の日内変動に影響を及ぼさずに24時間にわたり安定した降圧効果を示した^{14~16)}。

18.3 抗狭心症作用

ベニジピン塩酸塩は実験的狭心症モデル(ラット)及びイヌ冠動脈結紮再灌流による心機能の低下、虚血性心電図変化を有意に改善した。また、ベニジピン塩酸塩は労作性狭心症患者に経口投与したとき、運動負荷による虚血性変化(心電図ST下降)に対して改善効果を示した^{17~19)}。

18.4 腎機能保持作用

ベニジピン塩酸塩は腎不全モデル(5/6腎摘)高血圧自然発症ラットに連続経口投与したとき、降圧作用を示すとともに腎機能を改善した。また、ベニジピン塩酸塩は本態性高血圧症患者に投与したとき、腎血流量の有意な増加が認められた。更に、高血圧を伴った慢性腎不全患者に投与したとき、クレアチニンクリアランス及び尿素窒素クリアランスを増加させ、腎機能保持作用を示した^{20~23)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

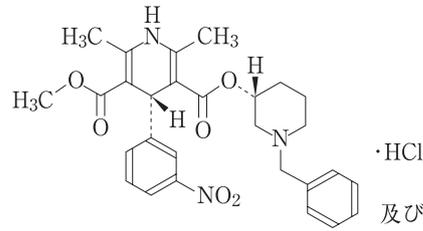
分子量：542.02

性状：本品は黄色の結晶性の粉末である。

本品は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。

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約200℃(分解)

及び鏡像異性体

22. 包装

〈ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」〉

(PTP)100錠(10錠×10)

〈ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」〉

(PTP)100錠(10錠×10)

〈ベニジピン塩酸塩錠8mg「OME」〉

(PTP)100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 宇治康明他：薬理と治療. 1990;18:S689-S702
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(2001年)
- 3) 小林弘幸他：薬物動態. 1990;5:71-86
- 4) 小林弘幸他：薬物動態. 1990;5:103-109
- 5) Kobayashi H, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1753-1756
- 6) Kobayashi H, et al. : *Xenobiotica.* 1997;27:597-608
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(2007年)
- 8) 吉永馨他：薬理と治療. 1990;18:S785-S799
- 9) 吉永馨他：薬理と治療. 1990;18:S801-S822
- 10) 吉永馨他：薬理と治療. 1992;20:S3647-S3664
- 11) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021;C-5219
- 12) Karasawa A, et al. : *Jan J Pharmacol.* 1988;47:35-44
- 13) Ishii A, et al. : *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21:191-196
- 14) Karasawa A, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1684-1690
- 15) Karasawa A, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1695-1697
- 16) 吉永馨他：薬理と治療. 1990;18:S721-S729
- 17) Karasawa A, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1702-1707
- 18) Karasawa A, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1717-1721
- 19) 野田汎史他：薬理と治療. 1990;18:S843-S850
- 20) 金澤雅之他：日腎誌. 1990;32:33-44
- 21) Fuji Y, et al. : *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11:438-443
- 22) 築山久一郎他：薬理と治療. 1990;18:S713-S719
- 23) Fukuda S, et al. : *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12:S155-S156

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室

〒155-8655 東京都世田谷区代沢5-2-1

TEL 050-3383-3846

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大原薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15

26.2 販売

 **共創未来ファーマ株式会社**
東京都品川区広町 1-4-4