

日本薬局方 **ベニジピン塩酸塩錠**

J・P Benidipine Hydrochloride Tablets

劇薬

処方箋医薬品(注意-医師等の

処方箋により使用すること)

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(容器又は外箱に記載)

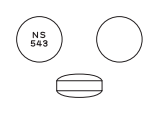
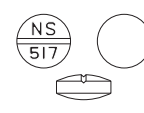
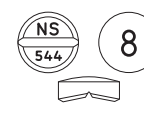
****ベニジピン塩酸塩錠2mg「NS」**
****ベニジピン塩酸塩錠4mg「NS」**
****ベニジピン塩酸塩錠8mg「NS」**

	2 mg	4 mg	8 mg
**承認番号	22700.AMX00036	22700.AMX00037	22700.AMX00035
**薬価収載	2015年6月		
**販売開始			

【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】**

販売名	ベニジピン塩酸塩錠2mg「NS」	ベニジピン塩酸塩錠4mg「NS」	ベニジピン塩酸塩錠8mg「NS」
	有効成分・含量(1錠中)	日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 2mg	日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 4mg
添加物	乳糖水和物、バレイショデンブ、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、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、バレイショデンブ、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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、バレイショデンブ、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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ
性状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の片面割線入りのフィルムコーティング錠	
外形			
大きさ	錠径: 6.1mm 錠厚: 3.2mm 重量: 99mg	錠径: 7.1mm 錠厚: 3.3mm 重量: 140mg	錠径: 8.1mm 錠厚: 3.9mm 重量: 210mg
識別コード	NS 543	NS 517	NS 544

【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2～4mg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。
2. 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。

【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。
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	肝機能異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 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、痒痒感、光線過敏症
口腔	歯肉肥厚
* 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

- (1) 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。]
- (2) 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

- (1) 4mg製剤、8mg製剤の分割使用時：分割後は早めに使用すること (分割後は遮光のうえ、なるべく60日以内にご使用下さい)。
- (2) 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、更には穿孔を起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。

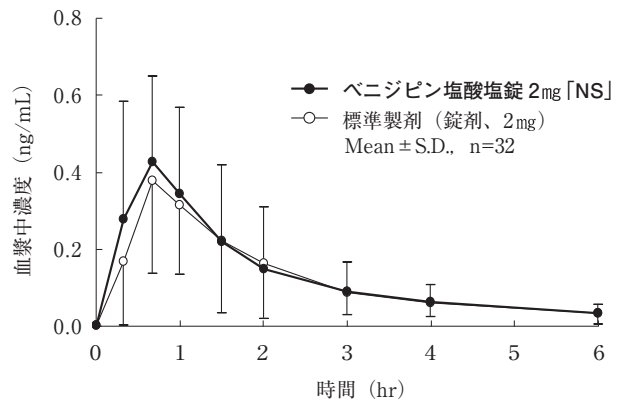
【薬物動態】

** 1. 生物学的同等性試験¹⁾

(1) ベンジピン塩酸塩錠 2mg [NS] と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ベンジピン塩酸塩として2mg) 健康成人男子に絶食時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、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)~log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベンジピン塩酸塩錠 2mg [NS]	0.81 ± 0.50	0.53 ± 0.29	0.65 ± 0.27	2.34 ± 0.65
標準製剤 (錠剤、2mg)	0.75 ± 0.41	0.48 ± 0.26	0.74 ± 0.38	2.33 ± 0.70

(Mean ± S.D., n=32)

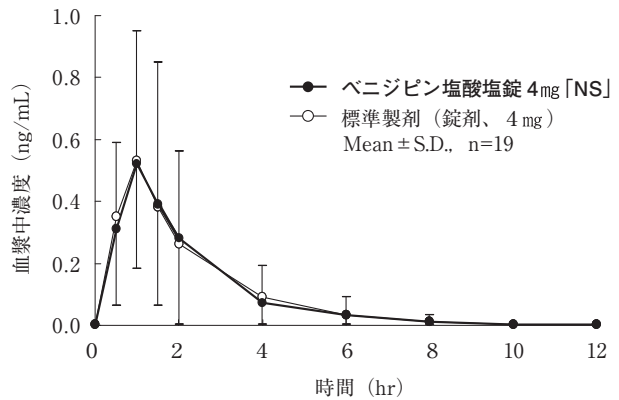


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) ベンジピン塩酸塩錠 4mg [NS] と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ベンジピン塩酸塩として4mg) 健康成人男子に絶食時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、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)~log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベンジピン塩酸塩錠 4mg [NS]	1.19 ± 0.90	0.70 ± 0.44	0.97 ± 0.42	1.21 ± 0.73
標準製剤 (錠剤、4mg)	1.19 ± 0.90	0.68 ± 0.39	0.84 ± 0.41	1.15 ± 0.55

(Mean ± S.D., n=19)

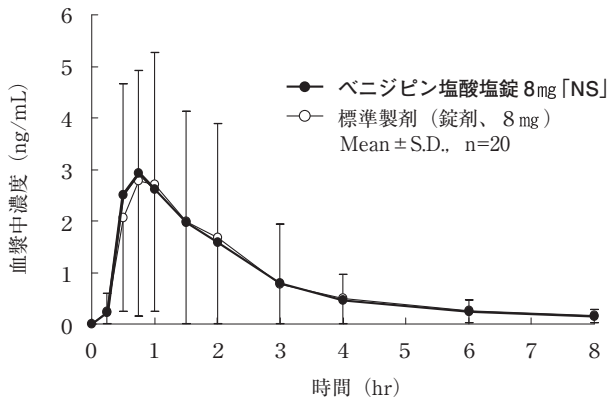


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) ベンジピン塩酸塩錠 8mg [NS] と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ベンジピン塩酸塩として8mg) 健康成人男子に絶食時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、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)~log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベンジピン塩酸塩錠 8mg [NS]	6.68 ± 6.33	4.13 ± 2.92	0.76 ± 0.38	2.88 ± 0.56
標準製剤 (錠剤、8mg)	6.73 ± 5.59	4.25 ± 2.88	0.91 ± 0.51	2.90 ± 0.77

(Mean ± S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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¹⁾**

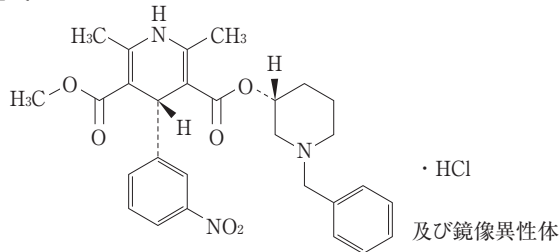
ベニジピン塩酸塩錠 2mg [NS]、ベニジピン塩酸塩錠 4mg [NS] 及びベニジピン塩酸塩錠 8mg [NS] は、それぞれ日本薬局方医薬品各条に定められたベニジピン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

****【薬効薬理】²⁾**

ベニジピン塩酸塩はジヒドロピリジン系Ca拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

【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
 構造式：



性状：本品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。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約200℃(分解)

【取扱い上の注意】

**** 安定性試験³⁾**

ベニジピン塩酸塩錠 2mg [NS]、ベニジピン塩酸塩錠 4mg [NS] 及びベニジピン塩酸塩錠 8mg [NS] は、最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験(室温保存、3年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

****【包装】**

ベニジピン塩酸塩錠 2mg [NS]	(PTP包装) 100錠	500錠
ベニジピン塩酸塩錠 4mg [NS]	(PTP包装) 100錠	1000錠
	(バラ包装)	500錠
ベニジピン塩酸塩錠 8mg [NS]	(PTP包装) 100錠	500錠

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書, C-4456, 廣川書店(2011)
- 3) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 日新製薬株式会社 安全管理部
 〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
 TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
 E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号