

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

持続性 Ca 拮抗剤

ヒポカ[®] 5mgカプセル

ヒポカ[®] 10mgカプセル

ヒポカ[®] 15mgカプセル

Hypoca[®] 5mg Capsules・10mg Capsules・15mg Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	ヒポカ 5mg カプセル: 1カプセル中にバルニジピン塩酸塩 5mgを含有する。 ヒポカ 10mg カプセル: 1カプセル中にバルニジピン塩酸塩 10mgを含有する。 ヒポカ 15mg カプセル: 1カプセル中にバルニジピン塩酸塩 15mgを含有する。
一般名	和名: バルニジピン塩酸塩 (JAN) 洋名: Barnidipine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日: 1992年7月3日 製造販売一部変更承認年月日: 1994年9月7日(効能・効果の追加による) 薬価基準収載年月日: 1992年8月28日 発売年月日: 1992年9月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: LTLファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	LTLファーマ株式会社 LTLファーマコールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引の概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I . 概要に関する項目	1	VII . 薬物動態に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	15
II . 名称に関する項目	2	3. 吸収	16
1. 販売名	2	4. 分布	16
2. 一般名	2	5. 代謝	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 排泄	18
4. 分子式及び分子量	2	7. トランスポーターに関する情報	18
5. 化学名（命名法）	2	8. 透析等による除去率	18
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	VIII . 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
7. CAS 登録番号	2	1. 警告内容とその理由	19
III . 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 慎重投与内容とその理由	19
4. 有効成分の定量法	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
IV . 製剤に関する項目	5	7. 相互作用	19
1. 剤形	5	8. 副作用	20
2. 製剤の組成	5	9. 高齢者への投与	23
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	11. 小児等への投与	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	13. 過量投与	23
7. 溶出性	6	14. 適用上の注意	23
8. 生物学的試験法	6	15. その他の注意	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	16. その他	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	IX . 非臨床試験に関する項目	24
11. 力価	6	1. 薬理試験	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 毒性試験	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	X . 管理的事項に関する項目	26
14. その他	7	1. 規制区分	26
V . 治療に関する項目	8	2. 有効期間又は使用期限	26
1. 効能又は効果	8	3. 貯法・保存条件	26
2. 用法及び用量	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
3. 臨床成績	8	5. 承認条件等	26
VI . 薬効薬理に関する項目	11	6. 包装	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	7. 容器の材質	26
2. 薬理作用	11	8. 同一成分・同効薬	26
		9. 国際誕生年月日	26

目 次

10.	製造販売承認年月日及び承認番号	27
11.	薬価基準収載年月日	27
12.	効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
13.	再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	27
14.	再審査期間	27
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16.	各種コード	27
17.	保険給付上の注意	27
XI.	文 献	28
1.	引用文献	28
2.	その他の参考文献	28
XII.	参考資料	29
1.	主な外国での発売状況	29
2.	海外における臨床支援情報	29
XIII.	備 考	30
	その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

山之内製薬（現 アステラス製薬）では数多くの 1, 4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬に関する研究の結果、1984 年に強力で作用時間の長い血管拡張作用を有し、腎糸球体や血管の高血圧性病変抑制作用（ラット）を有する新しい Ca 拮抗薬バルニジピン塩酸塩を発見した。本剤は 1 日 1 回投与で良好に血圧をコントロールする徐放性製剤で、高血圧症並びに腎実質性高血圧症に優れた有用性が認められることが国内の臨床試験で確認され、1992 年 7 月に承認を取得し、同年 9 月に販売を開始した。また、1994 年 9 月、腎血管性高血圧症に対する適応の追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ヒポカは血圧日内変動に配慮した降圧剤であり、1 日 1 回投与で血圧を良好にコントロールし、夜間に過度な降圧を示すことなく、早朝の血圧上昇を抑制する。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) 高血圧症だけではなく、腎実質性・腎血管性高血圧症にも効能・効果を有する。
(「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照)
- (3) 1 日 1 回投与であるため、アドヒアランスの向上が期待できる。
(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 腎臓及び血管の高血圧性病変の進行を抑制する（ラット）。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (5) 承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度は 4.2%（397/9,543 例）で、主なものは顔面潮紅、動悸、ほてり、頭痛、めまい等であった。
(再審査結果通知：2002 年 3 月)
なお、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、過度の血圧低下、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヒポカ 5mg カプセル、ヒポカ 10mg カプセル、ヒポカ 15mg カプセル

(2) 洋名

Hypoca 5mg Capsules、Hypoca 10mg Capsules、Hypoca 15mg Capsules

(3) 名称の由来

hypotensive drug(降圧薬)及びCa拮抗剤よりhypocaと命名。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

バルニジピン塩酸塩(JAN)

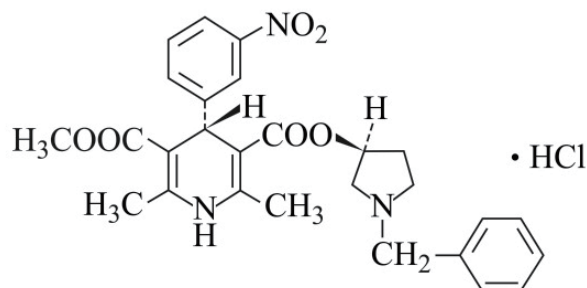
(2) 洋名(命名法)

Barnidipine Hydrochloride(JAN)

(3) ステム

ニフェジピン系カルシウムチャンネル拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$

分子量：528.00

5. 化学名(命名法)

(+)-(3'S,4S)-3-(1'-Benzyl-3'-pyrrolidinyl)methyl-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate hydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM730

7. CAS登録番号

104757-53-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡帯緑黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

原薬の室温における各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
酢酸 (100)	48.8	20.5	やや溶けやすい
メタノール	40.0	25.0	やや溶けやすい
エタノール (95)	25.0	40.0	やや溶けにくい
水	2.89	346	溶けにくい
無水酢酸	2.38	420	溶けにくい
ジエチルエーテル	0.00166	602000	ほとんど溶けない

原薬の各種 pH での水 (20℃) に対する溶解度

pH	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
1.2	0.146	6850	極めて溶けにくい
2.1	0.851	1180	極めて溶けにくい
3.1	2.04	490	溶けにくい
4.1	2.33	429	溶けにくい
5.0	0.300	3330	極めて溶けにくい
6.1	0.0331	30200	ほとんど溶けない
6.5	0.0121	82600	ほとんど溶けない
7.1	0.0016	630000	ほとんど溶けない
11.3	0.0003	3000000	ほとんど溶けない
12.0	0.0003	3000000	ほとんど溶けない

* : 0.01 ~ 1N 塩酸又は 0.01N 水酸化ナトリウム溶液により調整した。

(3) 吸湿性

40℃ 75% RH(遮光)及び 40℃ 84% RH(遮光) 6 箇月間保存条件下では、試験開始時と比べ変化は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 229℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 6.99

(6) 分配係数

測定温度 : 37℃

pH*	1.0	3.0	5.0	6.0	7.0
1- オクタノール / 水	80	22	270	1000	> 2000

* : pH1.0 は Clark-Lubs の緩衝液、pH3.0 ~ 7.0 は紫外吸収スペクトル測定用広域緩衝液を使用した。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品は (S,S) の立体配置を有する光学活性な化合物であり、メタノール中での比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は +115.3° であった。

吸光度：

吸収極大波長 (nm)	237	355
$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	512	127

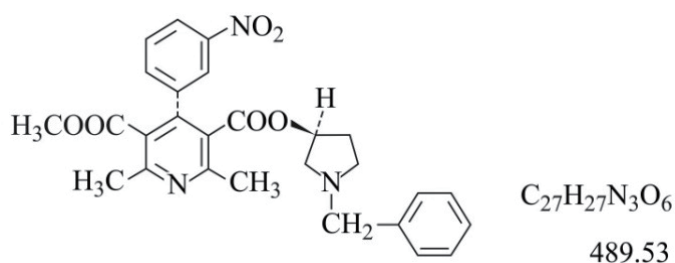
(メタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温 (遮光)	ポリエチレン袋、紙箱	36 箇月	変化なし
加速試験	40°C、75% RH (遮光)	ガラス瓶	6 箇月	変化なし
	室温 (遮光)	ガラス瓶	18 箇月	変化なし
苛酷試験	温度 50°C (遮光)	ガラス瓶	6 箇月	変化なし
	湿度 40°C、84% RH (遮光)	ガラス瓶	6 箇月	変化なし
	光 室温、白色蛍光灯 (1000lx)	シャーレ	1 箇月	1 週間後より黄色味を増し、時間の経過とともに徐々に濃くなった。分解物 (A-8*) が認められた。

測定項目：性状、確認試験、比旋光度、水分、溶状、定量、類縁物質、等

* 光分解物 A-8：



3. 有効成分の確認試験法

- 1) 芳香族第一アミンの定性反応
- 2) ヨウ素試液による赤褐色の沈殿
- 3) 紫外可視吸光度測定法 (吸収極大波長：235 ~ 239nm, 353 ~ 357nm, 吸収極小波長：301 ~ 305nm)
- 4) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法 (波数：3170cm⁻¹, 1699cm⁻¹, 1532cm⁻¹, 1494cm⁻¹, 1350cm⁻¹, 1206cm⁻¹)
- 5) 塩化物の定性反応 (1)

4. 有効成分の定量法

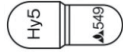
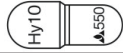

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：硬カプセル剤

販売名	色	外形	号数	重量
ヒポカ 5mg カプセル	白色の帯状シールが 施された帯褐色黄色 不透明		5号	0.10g
ヒポカ 10mg カプセル			4号	0.18g
ヒポカ 15mg カプセル			3号	0.26g

(2) 製剤の物性

徐放製剤である。（「7. 溶出性」の項参照）

(3) 識別コード

ヒポカ 5mg カプセル：▲549

ヒポカ 10mg カプセル：▲550

ヒポカ 15mg カプセル：▲551

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ヒポカ 5mg カプセル：1 カプセル中にバルニジピン塩酸塩 5mg を含有する。

ヒポカ 10mg カプセル：1 カプセル中にバルニジピン塩酸塩 10mg を含有する。

ヒポカ 15mg カプセル：1 カプセル中にバルニジピン塩酸塩 15mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物
ヒポカ 5mg カプセル	白糖、ヒプロメロース、マクロゴール、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリソルベート 80、エチルセルロース、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、酸化チタン、ゼラチン
ヒポカ 10mg カプセル	
ヒポカ 15mg カプセル	

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験		含量規格	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5mg カプセル 10mg カプセル 15mg カプセル	25°C、60% RH (暗所)	PTP + アルミ包装 (乾燥剤入り) ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	変化は認められなかった。
無包装試験	温度	15mg カプセル	50°C (暗所)	PTP 包装	6 箇月	類縁物質*が1%増加、溶出試験で5時間値が約5%増加した。
	湿度		30°C、75% RH (暗所)	PTP 包装	6 箇月	類縁物質*が0.6%増加した。
苛酷試験	光		白色蛍光ランプ (1000lx)	シャーレ	75 日	変化は認められなかった。

※類縁物質：主なものは A-8 である（認められた類縁物質の約 50%以上）

測定項目：性状、溶出性、含量、類縁物質

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

<ヒポカ 5mg カプセル、ヒポカ 10mg カプセル、ヒポカ 15mg カプセル>

方 法：日局 溶出試験法（パドル法）

条 件：回転数 100rpm

試験液：水 500mL

結 果：1 時間値 30～44%、2 時間値 38～62%、5 時間値 70%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（吸収極大波長：235～239nm、353～357nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

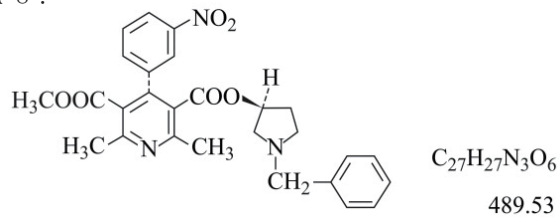
該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

光分解物、副生成物として A-8* が混入する可能性がある。

*A-8 :



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

本剤は徐放性製剤であることから、カプセルを開いて使用すると製剤特性が損われ体内薬物動態が変化する可能性があるため、カプセルを容易に解体できないようにシールを施してある。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症
腎実質性高血圧症
腎血管性高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として10～15mgを1日1回朝食後に経口投与する。ただし、1日5～10mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

高血圧症¹⁾、腎実質性高血圧症²⁾及び腎血管性高血圧症^{3,4)}について検討した。
臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名		「下降」以上の有効率
高血圧症	軽・中等症本態性高血圧症（判定不能24例を除く）	84.2%（422/501）
	重症高血圧症	87.5%（35/40）
腎実質性高血圧症（判定不能1例を除く）		81.3%（26/32）
腎血管性高血圧症（判定不能1例を除く）		66.7%（10/15）

また、高血圧症に対する二重盲検比較試験の結果、本剤5～15mg 1日1回投与で有効性が認められた⁵⁾。

（吉永 馨 他：診療と新薬. 27(9)：1657, 1990.）

（吉永 馨 他：腎と透析. 29(6)：1045, 1990.）

（吉永 馨 他：腎と透析. 30(1)：121, 1991.）

（吉永 馨 他：Ther. Res. 15(8)：3267, 1994.）

（吉永 馨 他：医学のあゆみ. 156(8)：543, 1991.）

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象に、バルニジピン塩酸塩乳糖倍散製剤の単回投与（0.6～20mg、4例）あるいは1日2回 7日間投与（15mg/日、5例）、並びにバルニジピン塩酸塩徐放製剤1日1回7日間投与（15mg/日、6例）を行ったところ、頭痛、顔面紅潮、動悸などの自覚症状が認められたが、いずれも一過性で血漿中未変化対濃度の減少とともに消失した⁶⁾。

（橋本 敬太郎 他：基礎と臨床. 24(9)：4443, 1990.）

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として10～15mgを1日1回朝食後に経口投与する。ただし、1日5～10mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

1) パイロット試験⁷⁾

用法・用量を予備的に検討するため、パイロット試験を実施した。本態性高血圧症患者 63 例を対象に本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回 朝食後投与) を漸増法により 8 週間投与した結果、降圧効果が「下降」以上の症例は 76.7%であった (判定不能を除く)。投与量別降圧効果をみると、5mg から 15mg に増量した場合、用量依存的に降圧増強効果が認められた。

(吉永 馨 他：医学と薬学 . 23(6) : 1365, 1990.)

2) 用法・用量検討試験⁸⁾

本態性高血圧症患者 175 例 (単独投与 110 例、利尿降圧薬との併用投与 65 例) を対象に本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を漸増法により 8 週間投与した。降圧効果の「下降」以上は単独投与例で 87.0%、併用投与例では 80.3%であった (判定不能を除く)。また、単独投与例並びに併用投与例とも、増量に伴って用量依存的な降圧効果の増強が認められた。

(吉永 馨 他：薬理と治療 . 18(8) : 3103, 1990.)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁵⁾

本態性高血圧症患者を対象に、本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回食後投与、103 例)、あるいはペルジピン LA (20 ~ 40mg 1 日 2 回朝・夕食後投与、107 例) を 12 週間投与した二重盲検比較試験の結果、本剤はペルジピン LA と同様優れた有用性が確認された。

二重盲検比較試験結果

	降圧効果「下降」以上	副作用発現率	有用度「有用」以上	検定
ヒポカ	85.9%	14.7%	82.8%	N. S
ペルジピン LA	85.4%	11.5%	81.7%	

(判定不能を除く)

(吉永 馨 他：医学のあゆみ . 156(8) : 543, 1991.)

3) 安全性試験⁹⁾

本態性高血圧症患者を対象に本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を 1 年間以上長期投与した単独投与例 58 例、併用投与例 33 例において、副作用として、顔面紅潮、頭痛、動悸などがみられたが、長期連用による新たな副作用の出現は認められなかった。また、臨床検査値においても、特に問題となるような変動は認められなかった。

(吉永 馨 他：薬理と治療 . 18(8) : 3121, 1990.)

4) 患者・病態別試験

① 高齢者¹⁰⁾

65 歳以上の本態性高血圧症患者 8 例を対象に本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を漸増法により 14 日間投与した。その結果、有効性評価例全例で「下降」以上の降圧効果が認められるとともに、24 時間にわたり安定した降圧効果を示した。

(鈴木 伸 他：診療と新薬 . 27(9) : 1671, 1990.)

② 重症高血圧症患者を対象とした試験¹⁾

未治療時の拡張期血圧が 120mmHg 以上あり、降圧薬を 1 剤以上投与しても、なお 110mmHg 以上の重症高血圧症患者 40 例を対象に、本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を漸増法により 2 ~ 8 週間投与したところ、降圧効果の「下降」以上は 87.5%であった。

(吉永 馨 他：診療と新薬 . 27(9) : 1657, 1990.)

V. 治療に関する項目

③ 腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験

i) 腎機能への影響試験¹¹⁾

腎機能障害を伴う高血圧症患者 10 例を対象に本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) 漸増法 (3 ~ 5 日間隔) により投与した。観察期と治療期を比較し、腎血管抵抗は減少したが、腎血流量及び糸球体濾過率は特に変化は見られなかった。しかし、血清クレアチニンが 4.0mg/dL を超える患者では、腎血流量及び糸球体濾過率が観察期と比較し増加した。

(鈴木 洋通 他：新薬と臨牀 . 39(10) : 2061, 1990.)

ii) 腎実質性高血圧症患者を対象とした試験²⁾

腎実質性障害あるいは血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上の高血圧症患者を対象に、本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を漸増法により 2 ~ 8 週間投与したところ、Cr ≤ 4.0mg/dL の腎実質性高血圧症患者 33 例における降圧効果の「下降」以上は 81.3%であった (判定不能を除く)。

(吉永 馨 他：腎と透析 . 29(6) : 1045, 1990.)

iii) 腎血管性高血圧症患者を対象とした試験⁴⁾

腎血管性高血圧症患者 16 例を対象に、本剤 (5 ~ 15mg 1 日 1 回朝食後投与) を漸増法により 2 ~ 8 週間投与した。降圧効果の「下降」以上は 66.7%であった (判定不能を除く)。

(吉永 馨 他：Ther. Res. 15(8) : 3267, 1994.)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

[バルニジピンの高血圧症に対する血圧日内変動試験 (J-MUBA)]¹²⁾

高血圧症患者における本剤の長期投与時の血圧日内変動に与える影響につき 24 時間自動血圧計 (ABPM) を用いて検討した。全国 121 施設から 612 例が登録され、本剤は 24 時間を通じて血圧を良好にコントロールした。総じて高い血圧は下げ、低い血圧は下げず、夜間に過度な降圧は起こさないことが伺えた。また、ヒポカの降圧効果は翌朝まで持続し、早朝昇圧度が大きい場合には、急峻な血圧上昇をも抑制した。

(阿部 圭志 他：Ther. Res. 20(9) : 2697, 1999.)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

1,4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤：ニカルジピン、ニフェジピン等

ベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗剤：ジルチアゼム

フェニルアルキルアミン系 Ca 拮抗剤：ベラパミル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋

作用機序：細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に作用し、細胞内への Ca^{2+} の流入を抑制することにより、末梢血管や冠血管の平滑筋を選択的に弛緩させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

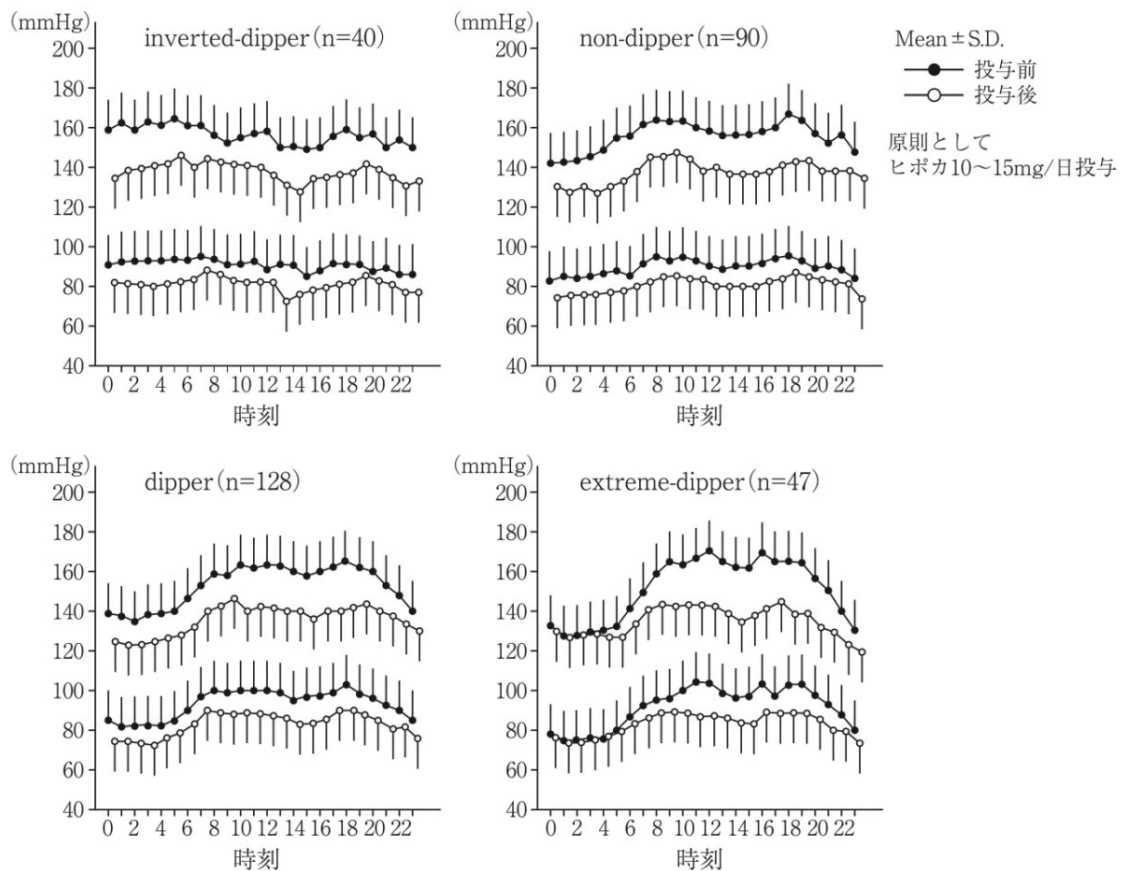
1) 血圧降下作用¹³⁾

各種高血圧病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット及び DOCA-食塩高血圧ラット）において、持続的で著明な降圧作用を示した。また、長期投与によっても耐性は認められなかった。

2) 血圧日内変動への影響^{14, 15)}

本態性高血圧症患者に投与した場合、血圧日内変動に影響を及ぼさず、1日1回投与で夜間の血圧を下げ過ぎることなく24時間にわたり降圧効果が持続し、また翌朝の血圧上昇に対しても有効に作用することを確認した。

血圧日内変動に及ぼす影響



VI. 薬効薬理に関する項目

3) 血管拡張作用

- ①麻酔イヌにおいて、用量依存的に全末梢血管抵抗及び冠血管抵抗を低下させた。また、冠動脈、椎骨動脈、大腿動脈及び腎動脈などの血管を拡張し、これら臓器への血流量を増加させた¹⁶⁾。
- ②本態性高血圧症患者において、全末梢血管抵抗、腎血管及び肝血管抵抗を有意に減少させた¹⁷⁾。

4) 腎機能に対する作用

生理食塩液負荷高血圧自然発症ラットにおいて、尿量及び尿中電解質排泄量を増加させるとともに尿中ナトリウム/カリウム比を上昇させた¹⁸⁾。麻酔イヌでの腎動脈内投与実験において、低用量では主に尿細管でのナトリウム再吸収の抑制、また、高用量では腎血流量及び糸球体濾過量の増加を示した¹⁹⁾。

5) 高血圧病変に対する作用

無麻酔脳卒中易発症高血圧自然発症ラットを用いた試験において、腎臓及び血管の高血圧性病変を抑制した²⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

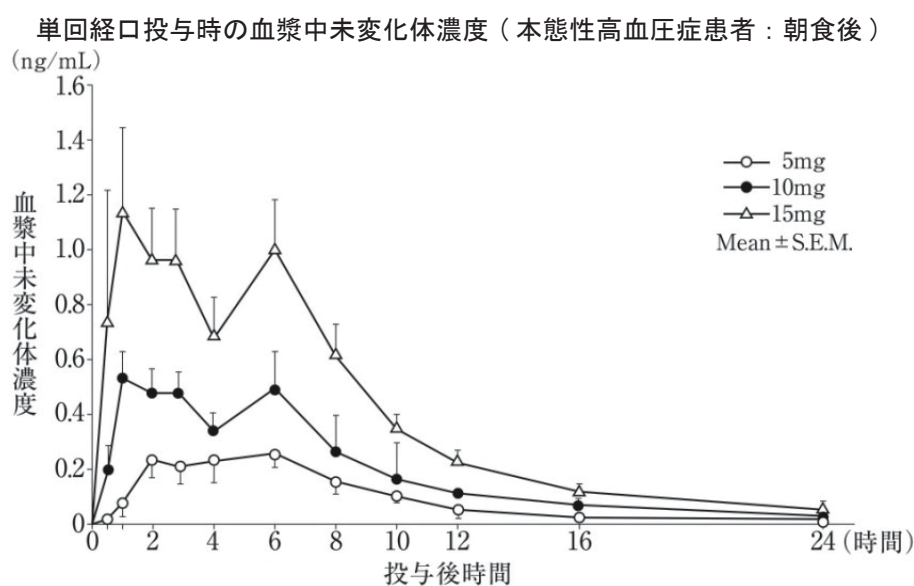
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²¹⁾

本態性高血圧症患者 9 名にバルニジピン塩酸塩徐放製剤 5mg、10mg、15mg を朝食後単回投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した結果、10mg、15mg 投与時の C_{max} 、AUC は 5mg 投与時のそれぞれ 2 倍、4 倍の値を示した。



血漿中未変化体濃度より算出した薬動学的パラメータ

投与量	T_{max1} (h)	T_{max2} (h)	C_{max1} (ng/mL)	C_{max2} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)
5mg	2.0	6.0	0.24	0.26	2.18
10mg	1.0	6.0	0.53	0.51	4.64
15mg	1.0	6.0	1.16	0.99	9.82

T_{max1} : C_{max1} に到達した時間

T_{max2} : C_{max2} に到達した時間

C_{max1} : 第 1 ピークの血漿中濃度

C_{max2} : 第 2 ピークの血漿中濃度

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として 10 ～ 15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。ただし、1 日 5 ～ 10mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

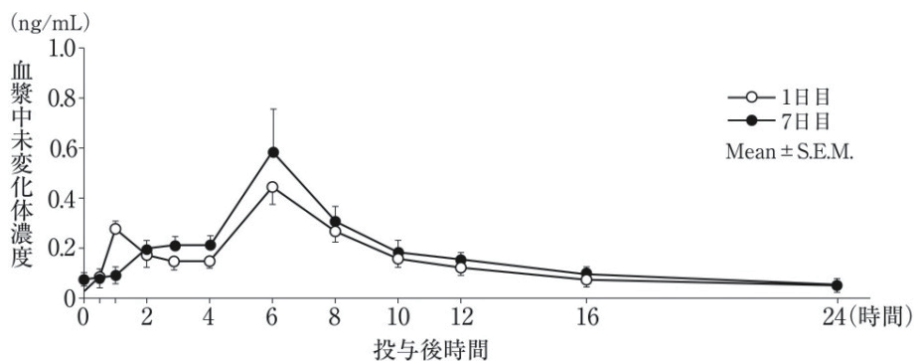
VII. 薬物動態に関する項目

2) 連続投与⁶⁾

健康成人6名に15mgを1日1回7日間食後投与したときの血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。

1日目と7日目で C_{max} 、AUCは、ほぼ等しく蓄積性はないことが確認された。また、消失半減期はいずれも9～11時間であった。

バルニジピン塩酸塩徐放製剤反復経口投与時の血漿中未変化体濃度



血漿中未変化体濃度より算出した薬動的パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{max1} * (h)	T _{max2} * (h)	C _{max1} * (ng/mL)	C _{max2} * (ng/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	3.34	1.0	6.5	0.28	0.40	11.0
7日目	4.11	2.8	6.0	0.27	0.64	9.4

T_{max1} : C_{max1} に到達した時間

T_{max2} : C_{max2} に到達した時間

(平均値、n=6)

C_{max1} : 第1ピークの血漿中濃度

C_{max2} : 第2ピークの血漿中濃度

*: 投与7日目において2名の被験者で二峰性の血漿中濃度推移を示さなかったため、これらを除く4名で計算した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として10～15mgを1日1回朝食後に経口投与する。ただし、1日5～10mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

3) 高齢者体内動態試験²²⁾

高齢本態性高血圧症患者10例に本剤15mgを朝食後単回投与した結果、平均血漿中未変化体濃度は二峰性を示し、血漿中未変化体濃度の上昇、 C_{max} 、AUCともに一般の高血圧症患者と同等であった。

薬物動学的パラメータ

AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{max1} * (h)	T _{max2} * (h)	C _{max1} * (ng/mL)	C _{max2} * (ng/mL)
4.77	0.5	4.0	0.41	0.60

T_{max1} : C_{max1} に到達した時間

T_{max2} : C_{max2} に到達した時間

(平均値、n=10)

C_{max1} : 第1ピークの血漿中濃度

C_{max2} : 第2ピークの血漿中濃度

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として10～15mgを1日1回朝食後に経口投与する。ただし、1日5～10mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 腎障害者での体内動態試験²³⁾

腎障害を伴う高血圧症患者 11 例を対象に本剤 (15mg/日 1日1回朝食後投与) を 7 日間投与し薬物動態を検討したところ、 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-24} は投与 1 日目と 7 日目ではほぼ同じであり、蓄積性のないことを確認した。また、本剤の体内動態は正常腎機能高血圧症患者の単回投与時とほぼ同じ値を示し、本剤の体内動態は腎機能障害による影響を受けなかった。

平均血漿中未変化対濃度より算出した薬物動学的パラメータ

	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
1 日目	12.89	6.0	1.29
7 日目	14.01	6.0	1.30

(平均値、n=11)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として 10～15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。ただし、1 日 5～10mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 6 名を対象に、本剤 15mg を空腹時又は食後 30 分に単回経口投与し、血中濃度推移を比較検討した結果、空腹時と食後では T_{max} は変化しなかったが、空腹時の AUC は食後投与の 1.28 倍に増大した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバルニジピン塩酸塩として 10～15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。ただし、1 日 5～10mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> (イヌ)²⁴⁾

イヌにバルニジピン塩酸塩を 0.2～1mg/kg 経口投与したときのバイオアベイラビリティは 6～9%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿 (*in vitro*) : 92.4 ~ 95.4%

(*in vivo*) : 88.0 ~ 93.0%

3. 吸収

本剤は速やかな吸収を示し、投与量及び投与期間によって影響を受けないと考えられる。

<参考> (ラット、イヌ)²⁵⁾

ラットにおいて本剤は小腸各部位より良好に吸収され、胃からはほとんど吸収されなかった。

また、吸収率はラットで52.2%、イヌで71.5%と推定された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)²⁶⁾

ラットに¹⁴C-バルニジピン塩酸塩を経口投与したときの組織内放射能濃度は、血漿に比べ特に脳で極めて低かった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)²⁶⁾

妊娠ラットに¹⁴C-バルニジピン塩酸塩を経口投与したときの胎仔内放射能濃度は低く、母体血漿の2%以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)²⁶⁾

授乳中のラットに¹⁴C-バルニジピン塩酸塩を経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後1時間後に最高値を示し母体血液の29%以下であった。哺乳仔の体内では胃内容物を除き放射能はほとんど検出されなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)²⁶⁾

ラットに¹⁴C-バルニジピン塩酸塩を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度はいずれの組織においても投与後1時間に最高値を示し、腎臓、肝臓、胃で高かった。他の組織内濃度はいずれも血漿より低く、脳で最も低い値を示した。また、連続投与したとき組織内放射能濃度は投与回数に伴って上昇する傾向を示したが、14日目ではほぼ定常状態となり、投与中止後の各組織からの放射能の消失は速やかで顕著な蓄積は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{24, 27 ~ 29)}

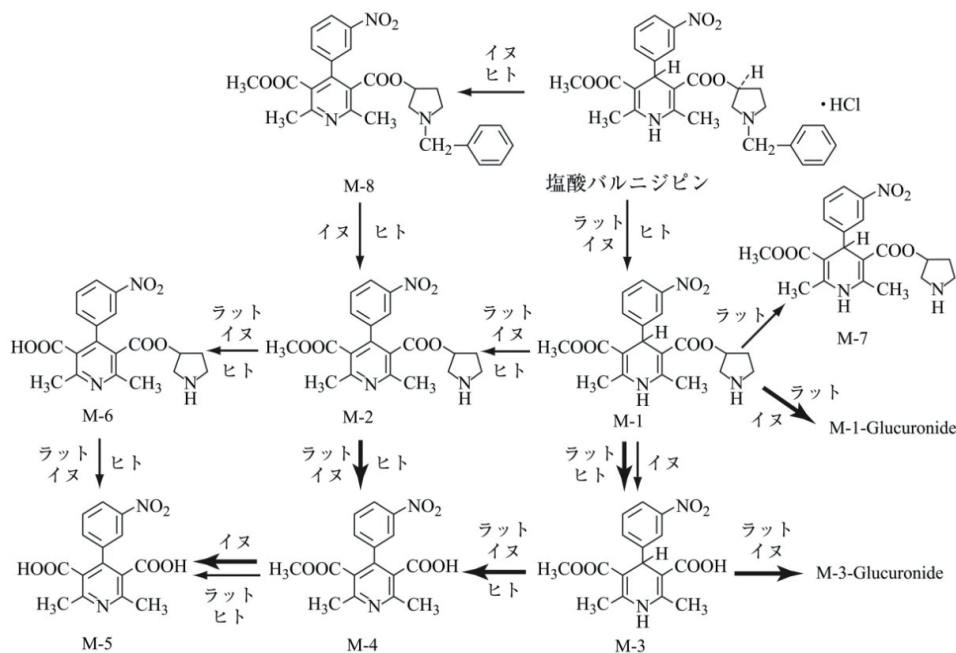
代謝部位：肝臓でほとんどが代謝されると推定される。

代謝経路：主に側鎖のエステルの加水分解及び1,4-ジヒドロピリジン環のピリジン環への酸化が主代謝経路と推定される。

主代謝物：血漿中にはM-3、M-4が最も多く存在し、尿中にはM-4が最も多く排泄された。

バルニジピン塩酸塩の推定代謝経路

(太矢印は主代謝経路)



異性体への変換：バルニジピン塩酸塩 ((S, S) 体) は他の光学異性体に代謝されることはない
と推定された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4³⁰⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は血漿中未変化体濃度は非線形を示すことから、初回通過効果を受けると考えられる⁶⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物 (M-1 ~ M-8) の Ca 拮抗作用は未変化体より弱かった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁹⁾

ヒトにおいて尿中に未変化体は検出されなかった。

(2) 排泄率（外国人データ）²⁵⁾

ヒトに¹⁴C-バルニジピン塩酸塩を経口投与したとき、尿中に約40%、糞中に約60%の放射能が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、バルニジピンはジゴキシンのP-糖蛋白質を介した輸送を臨床血漿中濃度と比較して高濃度で阻害することが報告されている (IC₅₀: 12.6 μmol/L)³¹⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な肝・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、降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) まれに**過度の血圧低下**を起こすことがあるので、このような場合には投与を中止し、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。**

7. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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することがある。	薬理的な相加作用による。
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。必要に応じジゴキシンを減量する。	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。
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。 (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。 (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 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 イトラコナゾール 等		
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン 等		
グレープフルーツジュース		

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における調査症例 9,543 例中、本剤との関連が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）は、397 例（4.2%）に 574 件発現した。主な副作用は、顔面潮紅 60 件（0.6%）、動悸 57 件（0.6%）、ほてり 55 件（0.6%）、頭痛 54 件（0.6%）、めまい 27 件（0.3%）等であった。

（再審査結果通知：2002 年 3 月）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- (1) **アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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) **過度の血圧低下**（頻度不明）：過度の血圧低下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。
- (3) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：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するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 ^{注)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
腎臓		尿酸上昇、BUN上昇、 クレアチニン上昇、頻尿	
消化器	嘔気	嘔吐、便秘、胸やけ、下痢	
循環器	動悸、顔面潮紅、ほてり、浮腫	脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、 頻脈	
精神神経系	頭痛、頭重、めまい・ふらふら感	しびれ感	
過敏症 ^{注)}	発赤・発疹	そう痒感	光線過敏症
口腔		歯肉肥厚	
血液		好酸球増多	
その他		耳鳴、CK(CPK)上昇、 血清コレステロール上昇	女性化乳房

注) 異常があらわれた場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	市販後	合計
調査症例数	872例	8,671例	9,543例
副作用発現件数	186件	388件	574件
副作用発現例数(%)	122例(13.99%)	275例(3.17%)	397例(4.16%)

副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)			副作用等の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時	市販後	合計		承認時	市販後	合計
皮膚・皮膚付属器障害	8(0.92)	13(0.15)	21(0.22)	血清コレステロール低下	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
発疹	3(0.34)	7(0.08)	10(0.10)	カルシウム上昇	1(0.11)	0	1(0.01)
紅斑	1(0.11)	0	1(0.01)	血中カリウム低下	1(0.11)	0	1(0.01)
蕁麻疹	0	1(0.01)	1(0.01)	血中ナトリウム低下	1(0.11)	0	1(0.01)
痒痒感	3(0.34)	3(0.03)	6(0.06)	血清クロール低下	0	1(0.01)	1(0.01)
皮膚痒痒感	0	1(0.01)	1(0.01)	尿糖	0	1(0.01)	1(0.01)
冷汗	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	心・血管障害（一般）	0	3(0.03)	3(0.03)
発汗	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	血圧低下	0	2(0.02)	2(0.02)
中枢・末梢神経系障害	37(4.24)	80(0.92)	117(1.23)	低血圧	0	1(0.01)	1(0.01)
頭痛	17(1.95)	37(0.43)	54(0.57)	心拍数・心リズム障害	18(2.06)	46(0.53)	64(0.67)
頭部圧迫感	0	1(0.01)	1(0.01)	動悸	18(2.06)	39(0.45)	57(0.60)
頭部拍動感	0	1(0.01)	1(0.01)	AVブロック、第一度	0	1(0.01)	1(0.01)
頭重(感)	8(0.92)	9(0.10)	17(0.18)	房室ブロック	0	1(0.01)	1(0.01)
めまい	4(0.46)	23(0.27)	27(0.28)	頻脈	0	5(0.06)	5(0.05)
ふらふら(感)	1(0.11)	5(0.06)	6(0.06)	脈拍数増加	0	1(0.01)	1(0.01)
ふらつき(感)	2(0.23)	9(0.10)	11(0.12)	血管(心臓外)障害	0	1(0.01)	1(0.01)
立ちくらみ	5(0.57)	2(0.02)	7(0.07)	末梢冷感	0	1(0.01)	1(0.01)
肩こり	1(0.11)	0	1(0.01)	呼吸器系障害	0	3(0.03)	3(0.03)
しびれ(感)	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	咳	0	3(0.03)	3(0.03)
不全麻痺	1(0.11)	0	1(0.01)	赤血球障害	3(0.34)	1(0.01)	4(0.04)
ボーンとする	1(0.11)	0	1(0.01)	赤血球減少	1(0.11)	0	1(0.01)
冷感	0	1(0.01)	1(0.01)	ヘマトクリット値減少	1(0.11)	0	1(0.01)
自律神経系障害	1(0.11)	2(0.02)	3(0.03)	ヘモグロビン減少	2(0.23)	0	2(0.02)
発赤	1(0.11)	0	1(0.01)	ヘモグロビン増加	1(0.11)	0	1(0.01)
顔面発赤	0	2(0.02)	2(0.02)	貧血	0	1(0.01)	1(0.01)
視覚障害	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	白血球・網内系障害	6(0.69)	10(0.12)	16(0.17)
眼充血	1(0.11)	0	1(0.01)	白血球減少(症)	0	1(0.01)	1(0.01)
羞明	0	1(0.01)	1(0.01)	白血球増多(症)	1(0.11)	0	1(0.01)
聴覚・前庭障害	4(0.46)	1(0.01)	5(0.05)	好中球増多	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
耳鳴	4(0.46)	1(0.01)	5(0.05)	好酸球増多(症)	3(0.34)	5(0.06)	8(0.08)
精神障害	1(0.11)	4(0.05)	5(0.05)	リンパ球減少	0	1(0.01)	1(0.01)
眠気	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	リンパ球増多(症)	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
不眠(症)	0	1(0.01)	1(0.01)	単球増多(症)	0	1(0.01)	1(0.01)
気力喪失	0	1(0.01)	1(0.01)	血小板・出血凝血障害	1(0.11)	2(0.02)	3(0.03)
いらいら感	0	1(0.01)	1(0.01)	鼻出血	1(0.11)	0	1(0.01)
消化管障害	14(1.61)	26(0.30)	40(0.42)	血小板減少(症)	0	2(0.02)	2(0.02)
嘔気	5(0.57)	14(0.16)	19(0.20)	泌尿器系障害	3(0.34)	11(0.13)	14(0.15)
むかつき	0	1(0.01)	1(0.01)	BUN上昇	2(0.23)	5(0.06)	7(0.07)
嘔吐	2(0.23)	3(0.03)	5(0.05)	血中クレアチニン上昇	2(0.23)	2(0.02)	4(0.04)
便秘	5(0.57)	1(0.01)	6(0.06)	頻尿	0	1(0.01)	1(0.01)
下痢	1(0.11)	0	1(0.01)	夜間頻尿	0	1(0.01)	1(0.01)
心窩部不快感	1(0.11)	0	1(0.01)	多尿	0	1(0.01)	1(0.01)
上腹部痛	1(0.11)	0	1(0.01)	血尿	0	1(0.01)	1(0.01)
胸やけ	1(0.11)	3(0.03)	4(0.04)	血尿[顕微鏡的]	0	1(0.01)	1(0.01)
軟便	0	1(0.01)	1(0.01)	尿円柱	0	1(0.01)	1(0.01)
食欲不振	0	1(0.01)	1(0.01)	一般的全身障害	38(4.36)	106(1.22)	144(1.51)
口渇	0	2(0.02)	2(0.02)	顔面潮紅	23(2.64)	37(0.43)	60(0.63)
腹部膨満感	0	1(0.01)	1(0.01)	熱感	1(0.11)	2(0.02)	3(0.03)
歯肉腫脹	0	1(0.01)	1(0.01)	全身熱感	0	1(0.01)	1(0.01)
口腔内灼熱感	0	1(0.01)	1(0.01)	顔面熱感	0	1(0.01)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	11(1.26)	19(0.22)	30(0.31)	ほてり	5(0.57)	50(0.58)	55(0.58)
AST(GOT)上昇	7(0.08)	10(0.12)	17(0.18)	のぼせ(感)	0	7(0.08)	7(0.07)
ALT(GPT)上昇	10(1.15)	9(0.10)	19(0.20)	浮腫	5(0.57)	7(0.08)	12(0.13)
血清ビリルビン上昇	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)	倦怠(感)	3(0.34)	4(0.05)	7(0.07)
γ-GTP上昇	0	7(0.08)	7(0.07)	脱力(感)	0	2(0.02)	2(0.02)
肝機能障害	0	2(0.02)	2(0.02)	疲労	1(0.11)	0	1(0.01)
肝機能障害の増悪	0	1(0.01)	1(0.01)	胸部圧迫感	1(0.11)	0	1(0.01)
代謝・栄養障害	17(1.95)	18(0.21)	35(0.37)	胸内苦悶感	1(0.11)	0	1(0.01)
Al-P上昇	2(0.23)	6(0.07)	8(0.08)	胸部不快感	0	1(0.01)	1(0.01)
LDH上昇	4(0.46)	5(0.06)	9(0.09)	気分不良	0	5(0.06)	5(0.05)
CK(CPK)上昇	5(0.57)	0	5(0.05)	腹水	0	1(0.01)	1(0.01)
血中尿酸上昇	3(0.34)	2(0.02)	5(0.05)				
血清コレステロール上昇	3(0.34)	4(0.05)	7(0.07)				

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
「(2) 重大な副作用と初期症状 (1)」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では、低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。
[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。]

10. 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投与を避けること。[動物実験で、出生児の発育抑制が報告されている。]
(2) 授乳婦：授乳婦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。[動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 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に刺入し、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。]
(2) 服用時：体内動態が変わる可能性があるため、かみくだいたり、カプセルを開けて服用しないよう注意すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験³²⁾

コレステロール食負荷による動脈硬化症モデルウサギにおいて、大動脈壁中のコレステロール含量を低下させ、大動脈の動脈硬化巣形成を有意に抑制した。

(3) 安全性薬理試験

バルニジピン塩酸塩は低用量で平滑筋弛緩作用を、また高用量では中枢神経及び消化器系等に対しても抑制作用を示した。これらの高用量での作用は主として過度の血圧下降又は循環動態変化に起因するものと考えられる³³⁾。なお、バルニジピン塩酸塩の類縁物質及び代謝物は顕著な薬理作用を示さなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{34, 35)}

動物	投与経路		LD ₅₀ (mg/kg)			
	経口		静脈内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	108	131	3.4	3.9	17.1	22.7
ラット	105	113	5.3	5.1	29.9	37.7
	投与量 (mg/kg、経口)	死亡数	—			
イヌ	30	1/4				
	100	2/2				

主な所見：自発運動減少、眼瞼下垂、腹臥、立毛

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{34, 35)}

ラット（強制 1～50mg/kg/日、混餌 3.3～69.6mg/kg/日）及びイヌ（強制 0.1～2mg/kg/日）の3ヵ月間経口投与試験における最大無影響量は、ラット強制投与時、雄 1mg/kg/日、雌 3mg/kg/日、混餌投与では雄雌とも 0.025%（約 17mg/kg/日）、イヌ強制投与で 0.2mg/kg/日であった。

2) 慢性毒性^{34, 35)}

ラット（混餌 1.3～47.9mg/kg/日）、イヌ（強制 0.2～2.0mg/kg/日）及びサル（強制 0.4～10.0mg/kg/日）の12ヵ月間経口投与試験における最大無影響量は、ラット 0.015%（約 8mg/kg/日）、イヌ 0.2mg/kg/日、サル 0.4mg/kg/日であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット、1～20mg/kg/日）において、20mg/kg/日で着床数、生存胎仔数の減少及び胎仔体重、胎盤重量の増加が認められたが、性周期、授精率、妊娠率への影響はみられなかった³⁶⁾。
- 2) 器官形成期投与試験（ラット3～20mg/kg/日、ウサギ5～80mg/kg/日）において、生存胎仔体重の減少（ラット10mg/kg/日）、吸収胚数の増加（ラット20mg/kg/日、ウサギ80mg/kg/日）が認められたが、催奇形性は認められなかった^{37,38)}。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット0.1～20mg/kg/日）では出産仔の低体重（1mg/kg/日）、死産仔数の増加（10mg/kg/日）が認められたが、発育分化、行動機能、生殖機能への影響は認められなかった³⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 癌原性

マウス20ヵ月間癌原性試験ではいずれの臓器にも腫瘍発現の増加はみられなかった。ラット24ヵ月間癌原性試験では良性の子宮内膜ポリープの発現率が増加したが、自然発生率の範囲を超えない程度であった。

2) その他の特殊毒性

抗原性試験（モルモット、マウス）、変異原性試験（*in vitro*、*in vivo*）及び局所刺激性試験（ウサギ）のいずれの試験においても異常は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヒポカ 5mg カプセル、ヒポカ 10mg カプセル、ヒポカ 15mg カプセル
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）
有効成分：バルニジピン塩酸塩
毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示（製造後 3 年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1) (3)」及び「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mg カプセル：100 カプセル（10 カプセル× 10）
10mg カプセル：100 カプセル（10 カプセル× 10）
15mg カプセル：100 カプセル（10 カプセル× 10）

7. 容器の材質

〔PTP 包装〕

PTP シート：表－ポリプロピレン、裏－アルミニウム
ピロー：アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、ベラパミル塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1992 年 7 月 3 日（国内開発）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ヒポカ 5mg カプセル	1992年7月3日	20400AMZ00889	1992年8月28日
ヒポカ 10mg カプセル		20400AMZ00890	
ヒポカ 15mg カプセル		20400AMZ00891	

製造販売一部変更承認年月日：

1994年9月7日（効能・効果の追加による）

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<効能・効果追加>

1994年9月7日 腎血管性高血圧症

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査>

結果公表日：2002年3月18日

結 果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

高血圧症、腎実質性高血圧症〔6年間〕 1992年7月3日～1998年7月2日（終了）

腎血管性高血圧症 1994年9月7日～1998年7月2日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ヒポカ 5mg カプセル	102992502	2149030N1027	612140697
ヒポカ 10mg カプセル	102993202	2149030N2023	612140698
ヒポカ 15mg カプセル	102994902	2149030N3020	612140699

17. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 吉永 馨 他：診療と新薬. **27**(9) : 1657, 1990. [HY-00029]
- 2) 吉永 馨 他：腎と透析. **29**(6) : 1045, 1990. [HY-00047]
- 3) 吉永 馨 他：腎と透析. **30**(1) : 121, 1991. [HY-00034]
- 4) 吉永 馨 他：Ther. Res. **15**(8) : 3267, 1994. [HY-0082]
- 5) 吉永 馨 他：医学のあゆみ. **156**(8) : 543, 1991. [HY-00026]
- 6) 橋本 敬太郎 他：基礎と臨床. **24**(9) : 4443, 1990. [HY-00013]
- 7) 吉永 馨 他：医学と薬学. **23**(6) : 1365, 1990. [HY-00012]
- 8) 吉永 馨 他：薬理と治療. **18**(8) : 3103, 1990. [HY-0006]
- 9) 吉永 馨 他：薬理と治療. **18**(8) : 3121, 1990. [HY-0005]
- 10) 鈴木 伸 他：診療と新薬. **27**(9) : 1671, 1990. [HY-0007]
- 11) 鈴木 洋通 他：新薬と臨床. **39**(10) : 2061, 1990. [HY-00031]
- 12) 阿部 圭志 他：Ther. Res. **20**(9) : 2697, 1999. [HY-00342]
- 13) 稲垣 治 他：基礎と臨床. **24**(10) : 5271, 1990. [HY-00018、PD-01228]
- 14) 吉永 馨 他：医学と薬学. **23**(6) : 1377, 1990. [HY-00011]
- 15) 吉永 馨 他：基礎と臨床. **24**(9) : 4495, 1990. [HY-00010]
- 16) 稲垣 治 他：基礎と臨床. **26**(7) : 3171, 1992. [HY-014]
- 17) 野田 汎史 他：基礎と臨床. **24**(8) : 4047, 1990. [HY-0004]
- 18) 稲垣 治 他：基礎と臨床. **26**(7) : 3163, 1992. [HY-016]
- 19) 稲垣 治 他：基礎と臨床. **24**(10) : 5285, 1990. [HY-00022]
- 20) Kawashima, K. et al. : Gen. Pharmacol. **22**(2) : 263, 1991. [HY-00023]
- 21) 猿田 享男 他：医学と薬学. **28**(1) : 178, 1992. [HY-00033]
- 22) 春山 和見 他：新薬と臨床. **39**(8) : 1559, 1990. [HY-0002]
- 23) 北島 和一 他：腎と透析. **29**(5) : 809, 1990. [HY-00048]
- 24) Teramura, T. et al. : Xenobiotica. **25**(11) : 1237, 1995. [HY-00240]
- 25) Sakai, T. et al. : Cardiovascular Drug Reviews. **15**(4) : 273, 1997. [HY-00295]
- 26) 寺村 俊夫 他：基礎と臨床. **24**(9) : 4409, 1990. [HY-00025]
- 27) 寺村 俊夫 他：薬物動態. **5**(4) : 548, 1990. [HY-0080]
- 28) Teramura, T. et al. : Xenobiotica. **26**(2) : 177, 1996. [HY-00436]
- 29) Teramura, T. et al. : Xenobiotica. **27**(2) : 203, 1997. [HY-00437]
- 30) Teramura, T. et al. : Xenobiotica. **27**(9) : 885, 1997. [HY-00270]
- 31) Takara, K. et al. : Eur J Pharm Sci. **16** : 159, 2002. [PD-09969]
- 32) 飯泉 裕一 他：基礎と臨床. **26**(7) : 3155, 1992. [HY-015]
- 33) 葛西 智恵子 他：基礎と臨床. **24**(10) : 5245, 1990. [PD-01235]
- 34) Matsuzawa, T. et al. : 基礎と臨床. **24**(9) : 4383, 1990. [HY-00061]
- 35) Okamiya, H. et al. : 基礎と臨床. **24**(9) : 4357, 1990. [HY-00062]
- 36) Higgins, C. et al. : 薬理と臨床. **1**(4) : 157, 1991. [HY-00063]
- 37) 大島 武二 他：基礎と臨床. **24**(9) : 4341, 1990. [HY-00040]
- 38) 大島 武二 他：基礎と臨床. **24**(9) : 4335, 1990. [HY-00039]
- 39) 藤原 道夫 他：応用薬理. **42**(3) : 283, 1991. [HY-00038]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バルニジピン塩酸塩は1992年7月に日本で承認を取得して以来、欧州・アジアを含め10カ国で発売されている(2017年1月現在)。

国名	オランダ
会社名	Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	Cypress 10mg
剤形・規格	Modified release capsules, hard
承認日	1999年6月14日
効能又は効果	Mild to moderate essential hypertension.
用法及び用量	The recommended starting dosage is 10mg once daily, in the morning. It may be increased to 20mg once daily if necessary. The decision to increase the dosage should only be taken after complete stability is achieved on the initial dosage. This usually takes at least 3-6 weeks.
備考	改訂日：2012年12月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号