

## 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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

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

コニール錠<sup>®</sup> 2

コニール錠<sup>®</sup> 4

コニール錠<sup>®</sup> 8

Coniel<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	コニール錠 2 : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 2mg コニール錠 4 : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 4mg コニール錠 8 : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 8mg
一般名	和名：ベニジピン塩酸塩 洋名：Benidipine Hydrochloride
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1991年10月4日 薬価基準収載年月日：1991年11月29日 発売年月日：1991年11月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2021年4月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# 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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。
- ②IF 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 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF 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	2.用法及び用量	10
1.開発の経緯	3.臨床成績	10
2.製品の治療学的・製剤学的特性		
1		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1.販売名	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2.一般名	2.薬理作用	13
3.構造式又は示性式		
4.分子式及び分子量		
5.化学名（命名法）	VII. 薬物動態に関する項目	
6.慣用名、別名、略号、記号番号	1.血中濃度の推移・測定法	24
7.CAS登録番号	2.薬物速度論的パラメータ	26
	3.吸収	27
	4.分布	27
	5.代謝	27
	6.排泄	29
	7.トランスポーターに関する情報	30
	8.透析等による除去率	30
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1.物理化学的性質	1.警告内容とその理由	31
2.有効成分の各種条件下における安定性	2.禁忌内容とその理由	31
4	3.効能又は効果に関連する注意とその理由	31
3.有効成分の確認試験法	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5	5.重要な基本的注意とその理由	31
4.有効成分の定量法	6.特定の背景を有する患者に関する注意	31
5	7.相互作用	32
	8.副作用	33
	9.臨床検査結果に及ぼす影響	38
	10.過量投与	38
	11.適用上の注意	38
	12.その他の注意	39
IV. 製剤に関する項目	IX. 非臨床試験に関する項目	
1.剤形	1.薬理試験	40
2.製剤の組成	2.毒性試験	40
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		
7		
4.製剤の各種条件下における安定性		
7		
5.調製法及び溶解後の安定性		
8		
6.他剤との配合変化（物理化学的变化）		
8		
7.溶出性		
8		
8.生物学的試験法		
8		
9.製剤中の有効成分の確認試験法		
8		
10.製剤中の有効成分の定量法		
8		
11.力価		
8		
12.混入する可能性のある夾雑物		
8		
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
9		
14.その他		
9		
V. 治療に関する項目		
1.効能又は効果		
10		

## X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	42
2.有効期間又は使用期限	42
3.貯法・保存条件	42
4.薬剤取扱い上の注意点	42
5.承認条件等	42
6.包装	43
7.容器の材質	43
8.同一成分・同効薬	43
9.国際誕生年月日	43
10.製造販売承認年月日及び承認番号	43
11.薬価基準収載年月日	43
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	43
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	44
14.再審査期間	44
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16.各種コード	44
17.保険給付上の注意	44

## X I. 文献

1.引用文献	45
2.その他の参考文献	46

## X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	47
2.海外における臨床支援情報	47

## X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	48
2.その他の関連資料	49

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

コニール（一般名：日局ベニジピン塩酸塩）は、弊社医薬研究所におけるジヒドロピリジン（DHP）誘導体の系統的なスクリーニングの結果、1981年に合成・開発されたカルシウム拮抗薬である。

本剤の薬理学的研究は主として名古屋市立大学薬学部薬品作用学教室との共同研究によって進められ、持続的な抗高血圧作用と抗狭心症作用を有することが明らかにされた。また、本剤は血管平滑筋の細胞膜に対する親和性が高く、降圧作用等の薬理効果は薬物血中濃度と相関することなく長時間持続することも明らかにされている。

臨床研究は1984年より開始され、高血圧症と狭心症に対する本剤の有用性が確認された。また、2005年に製剤及び原薬が日本薬局方に収載された。

### 2.製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 電位依存性のCaチャンネルのDHP結合部位に主としてMembrane approachで強力に結合し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入を抑制する。

（「VI.2. 薬理作用」の項参照）

(2) 1日1回投与で、降圧効果を示した。

（「V. 治療に関する項目」の項参照）

(3) 1日2回投与で狭心症に対しても効果を示した。

（「V. 治療に関する項目」の項参照）

(4) コニール錠4、コニール錠8は分割錠として設計されている。特に、4mg錠は二分割しやすいSnap Tap錠である。

（「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照）

(5) 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。

・ **重大な副作用**

肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）

・ **その他の副作用**（0.1～5%未満）

肝機能異常（AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, ビリルビン, Al-P, LDH 上昇等）、BUN 上昇、クレアチニン上昇、白血球減少、好酸球増加、動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下、頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ、便秘、発疹、浮腫（顔・下腿・手）、CK 上昇

（「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：

コニール錠 2・4・8

(2) 洋名：

Coniel Tablets 2・4・8

(3) 名称の由来：

特になし

### 2.一般名

(1) 和名（命名法）：

ベニジピン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

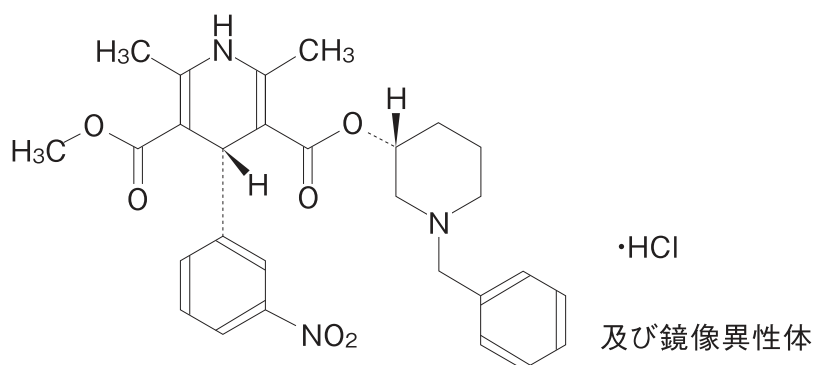
Benidipine Hydrochloride（JAN）

Benidipine（INN）

(3) ステム：

カルシウム拮抗薬、ニフェジピン誘導体：-dipine

### 3.構造式又は示性式



### 4.分子式及び分子量

分子式： $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

分子量：542.02

5.化学名 (命名法)

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

6.慣用名、別名、略号、記号番号

開発治験番号 : KW-3049

7.CAS 登録番号

91599-74-5



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶解性：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。

各種溶媒に対する溶解性は下記のとおりである。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
ギ酸	1 以下
ジメチルホルムアミド	8
メタノール	21
エタノール	23
無水酢酸	約 600
水	10,000 以上
エーテル	10,000 以上

(3) 吸湿性：

吸湿性は低く、相対湿度 92.5%RH25℃, 25 日で吸湿量は 1.10%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 200℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa'：7.34

(6) 分配係数：

log P'oct = 3.79

（測定法：フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液）

(7) その他の主な示性値：

旋光度：メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験、苛酷試験の結果は下記のとおりである。開放状態で 40℃, 75%RH, 6 ヶ月間保存において TLC 上に 0.1%程度の分解物のスポットが認められた以外に変化は認められず安定であった。

試験名	保存条件	保存期間	保存容器	試験結果	
長期保存試験	室温	6,12,24,36 ヶ月	無色瓶、気密	変化なし	
苛酷試験	加温	40℃	1,3,6 ヶ月	無色瓶、気密	変化なし
		60℃	7,15,30 日	無色瓶、気密	変化なし
	加温・加湿	40℃ 75%RH	1,3,6 ヶ月	無色瓶、開放	6 ヶ月目に、TLC 上に 0.1%程度の分解物のスポットが認められた。
	曝光	蛍光灯下 1,000Lux	15,30,60 日	無色瓶、気密	変化なし

### 3.有効成分の確認試験法

日局「ベニジピン塩酸塩」による。










### 4.有効成分の定量法

日局「ベニジピン塩酸塩」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	コニール錠 2	コニール錠 4	コニール錠 8
直径 (mm)	6.1	7.1	8.1
厚さ (mm)	3.1	3.3	3.8
重量 (g)	0.08	0.13	0.20
表面			
裏面			
側面			
色調 剤皮	黄色 フィルムコーティング錠	黄色 フィルムコーティング錠	黄色 フィルムコーティング錠
識別コード	<b>KH208</b> (錠剤本体、PTPシートに表示)	<b>KH209</b> (錠剤本体、PTPシートに表示)	<b>KH210</b> (錠剤本体、PTPシートに表示)

※4mg錠は Snap-Tap 錠として設計されており、PTP包装のままでも、錠剤の表裏の向きに関係なく、シートの上から指で押すことにより容易に2分割することができる。

#### (2) 製剤の物性：

硬度

コニール錠 2：5.4kg

コニール錠 4：5.4kg

崩壊試験

「日局」の崩壊試験法に適合する。

#### (3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (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：

販売名	コニール錠 2	コニール錠 4	コニール錠 8
有効成分	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 2mg	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 4mg	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 8mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウパロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、バレイショデンプン、ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 6000		

(2) 添加物 :

「IV.2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照

(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

4.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の概要

■コニール錠 2・コニール錠 4・コニール錠 8

保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
25°C,60%RH	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし
		ボトル包装	

測定項目：外観、確認試験、酸化体、製剤均一性、溶出性、定量法 等

申請時のデータ (苛酷試験等)

検討製剤	試験名	保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
4mg 錠 (旧製剤*)	苛酷試験 加温	40°C	1,3,6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
		60°C	7,15,30 日	PTP 包装	15 日、30 日目にわずかな崩壊時間の延長、TLC 上に 0.1%程度の分解物のスポットが認められた。
	加温・加湿	40°C,75%RH	1,3,6 ヶ月	PTP 包装 バラ包装	変化なし
		25°C,75%RH	1,3 ヶ月	無色瓶開放	
	曝光	蛍光灯下 1,000lx	1,2,3 ヶ月	PTP 包装	変化なし
2mg 錠及び 8mg 錠 (旧製剤*)	加速試験	40°C,75%RH 室温	1,3,6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
	相対比較試験	40°C,75%RH	1,3,6 ヶ月	バラ包装#	変化なし
4mg 錠	相対比較試験	40°C,75%RH	1,2,3,6 ヶ月	PTP 包装 バラ包装	変化なし

※ コニール錠 4 は 1998 年 10 月に、コニール錠 8 は 2004 年 3 月に剤形変更を行った。

# 現在、コニール錠 2 およびコニール錠 8 のバラ包装はない。

測定項目：外観、含量 (定量)、類縁物質試験 (TLC)、崩壊試験、乾燥減量、溶出試験 等

<参考：4mg錠（二分割線錠）分割後の安定性>

試験条件	試験項目	保 存 期 間			
		Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
40℃,75%RH ガラス瓶 開放	外 観	分割面黄色	—	—	—
	乾燥減量 (%)	3.11	4.65	4.92	4.88
	残存率 (%)	100	100.5	99.9	99.6
白色蛍光灯 1,000lx,25℃ シャーレ	外 観	分割面黄色	—	±	±
	乾燥減量 (%)	3.11	4.51	4.00	3.94
	残存率 (%)	100	100.2	100.2	100.2

—：変化なし

±：分割面の黄色がわずかに濃くなった。

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

試験法：パドル法

測定法：液体クロマトグラフィー

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

日局「ベニジピン塩酸塩錠」による。

10.製剤中の有効成分の定量法

日局「ベニジピン塩酸塩錠」による。

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

---

## 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
- 狭心症

### 2. 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。

#### 〔解説〕

食後設定の根拠：健常成人男子にクロスオーバー法によりコニール8mgを空腹時及び食後30分に経口投与して血中濃度を測定したところ、食事によりコニールの血漿中濃度が上昇し、生物学的利用率（Bioavailability）の上昇が認められたためである。

### 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：

##### 1. 国内臨床試験

#### 〈高血圧症〉

本態性高血圧患者（軽症～中等症）549例を対象に、本剤1～8mgを経口投与したとき、有効率は84.2%（443/526例<sup>註1</sup>）であった。

副作用発現頻度は、7.8%（43/549例）であった。主な副作用は、動悸12件、顔面紅潮7件、ふらつき及び頭重・頭重感各6件、めまい、立ちくらみ及び顔面のむくみ各3件、便秘、手のむくみ、浮腫（下腿）及び耳鳴各2件であった。

重症高血圧患者37例を対象に、本剤2～8mgを経口投与したとき、有効率は94.4%（34/36例<sup>註1</sup>）であった<sup>1)</sup>。

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。

腎実質性高血圧患者39例を対象に、本剤2～8mgを経口投与したとき、有効率は82.4%（28/34例<sup>註1</sup>）であった<sup>2,3)</sup>。

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。

注) 有効率は降圧効果判定の「下降」以上で集計した。

- 1) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1990; 18: S785-S799
- 2) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1990; 18: S801-S822
- 3) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1992; 20: S3647-S3664

#### 〈狭心症〉

狭心症患者 216 例を対象に、本剤 2~12mg を経口投与したとき、狭心症に対しては 60.8% (110/181 例) の改善率(改善以上)を示した。その内訳は労作狭心症 59.2% (71/120 例)、労作・安静狭心症 63.9% (39/61 例) の改善率であった。

副作用発現頻度は、3.7% (8/216 例) であった。認められた副作用は、頭痛 3 件、嘔気 2 件、ふらつき、眠気、顔面紅潮、顔のほてり、かゆみ・そう痒及び発疹 各 1 件であった。

#### 〈参考〉

狭心症に対してニフェジピン製剤を対照薬とした二重盲検比較試験より、ニフェジピンと同等若しくは同等以上の有用性が確認された<sup>4)</sup>。

#### 有用度

判定 投与群	極めて 有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	計	U 検定	$\chi^2$ 検定
コニール	8 (15.1%)	24 (45.3%)	19 (35.8%)	2 (3.8%)	0	0	53	N. S.	有用以上 N. S. やや有用 以上 P < 0.001
ニフェジピン	7 (12.1%)	24 (41.4%)	9 (15.5%)	12 (20.7%)	1 (1.7%)	5 (8.6%)	58		

[コニールは 1 日 8mg (分 2)、ニフェジピンは 1 日 30mg (分 3) を投与]

- 4) 山田和生ほか：Ther Res. 1990; 11: 1637-1656

また、異型狭心症例を対象として、ベニジピンを 1 日 8mg または 16mg 投与し、その臨床効果を 24 時間心電図法を用いて評価した結果、24 時間心電図改善度では、8mg 投与群の 5 例中 4 例 (80.0%)、16mg 投与群の 14 例中 11 例 (78.6%) が「改善」以上であった<sup>5)</sup>。

- 5) 泰江弘文ほか：薬理と治療. 1990; 18: S909-S927

#### (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：

該当資料なし



(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：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(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）：

該当資料なし

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：

該当資料なし

## 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

ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩などのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

本剤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、本剤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作用の持続性を示す<sup>6,7)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

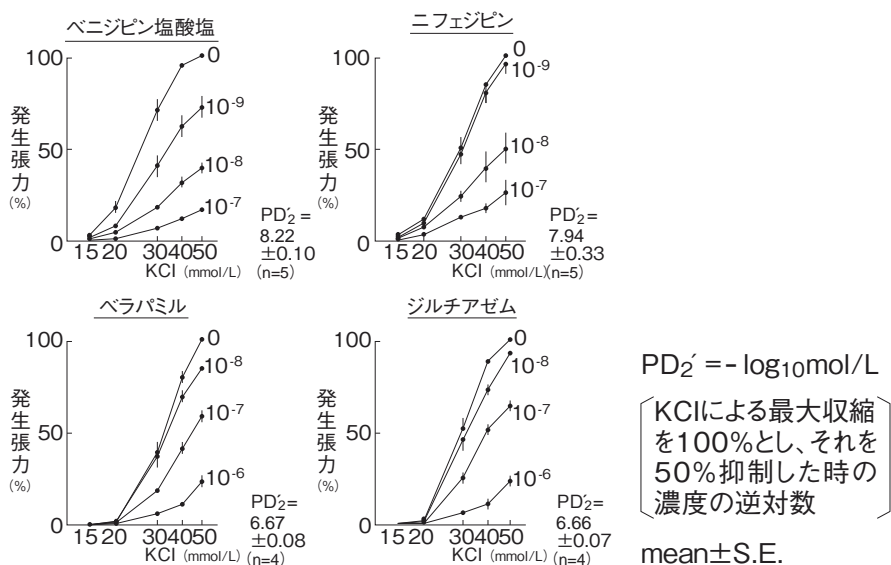
##### 1. カルシウム拮抗作用

##### 1) KCl 拘縮抑制作用<sup>8)</sup> (*in vitro*)

ウサギ摘出腸間膜動脈を Krebs-Henseleit 溶液中に置き、外液のカリウム濃度を増加させると標本は持続性の収縮を生じる。この収縮は脱分極に基づく細胞内への Ca<sup>2+</sup>流入により生じる。

本薬はニフェジピン、ベラパミル塩酸塩及びジルチアゼム塩酸塩より強い KCl 収縮阻害効果を示した。

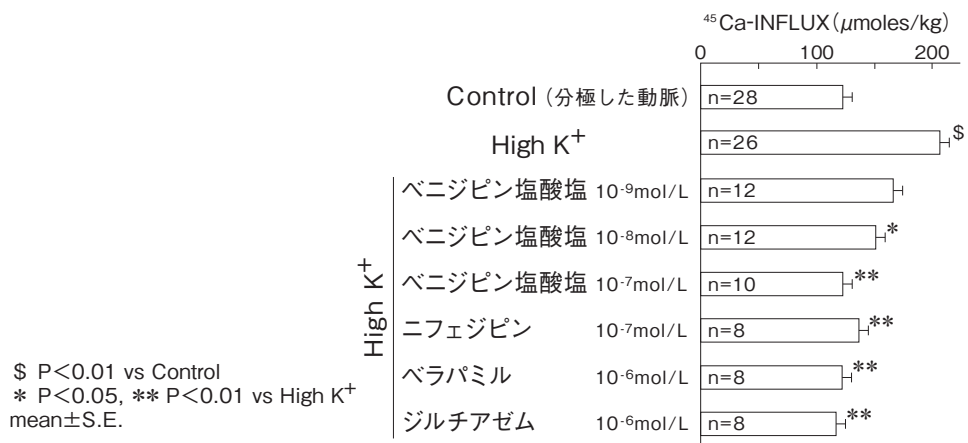
#### —ウサギ腸間膜動脈 KCl 収縮阻害作用—



## 2) <sup>45</sup>Ca 取り込み抑制作用<sup>6)</sup> (in vitro)

イヌ冠状動脈における脱分極 (High K<sup>+</sup>) による <sup>45</sup>Ca 取り込みに及ぼす作用を検討した。その結果、本薬はニフェジピン、ベラパミル及びジルチアゼムと同様に <sup>45</sup>Ca 取り込みを抑制し、その効果は濃度依存的であった。

### —冠状動脈における脱分極による <sup>45</sup>Ca 取り込み抑制効果—



## 2. 降圧作用

本剤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、本剤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<sup>9~11)</sup>。

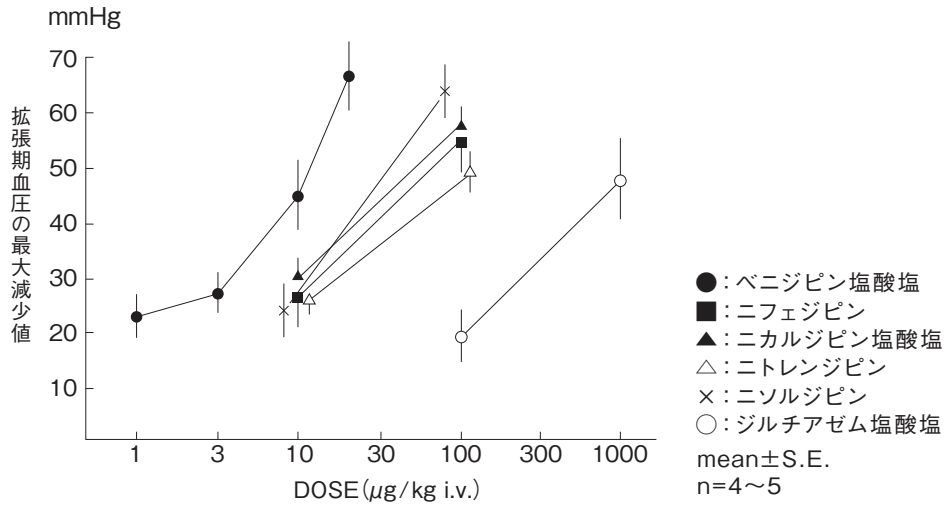
### 1) SHR における降圧作用<sup>12)</sup>

SHR (高血圧自然発症ラット) 1群 4~5 匹に無麻酔下、本剤及び他の Ca 拮抗薬を静脈内投与し、降圧作用の持続性及び降圧度を比較した。

その結果、本薬は他の Ca 拮抗薬と比べて低用量で、緩徐で持続的な降圧効果を示した。他の Ca 拮抗薬の降圧作用のピークが投与直後であったのに対して、本剤のピークは投与後 10~30 分であった。

また、拡張期血圧の最大減少値の用量-反応曲線を比較したとき、本剤の降圧作用はニトレンジピン、ニソルジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピンの約 3 倍、ジルチアゼムの約 30 倍であった。

—SHR に Ca 拮抗薬静脈内投与時の用量—血圧反応—

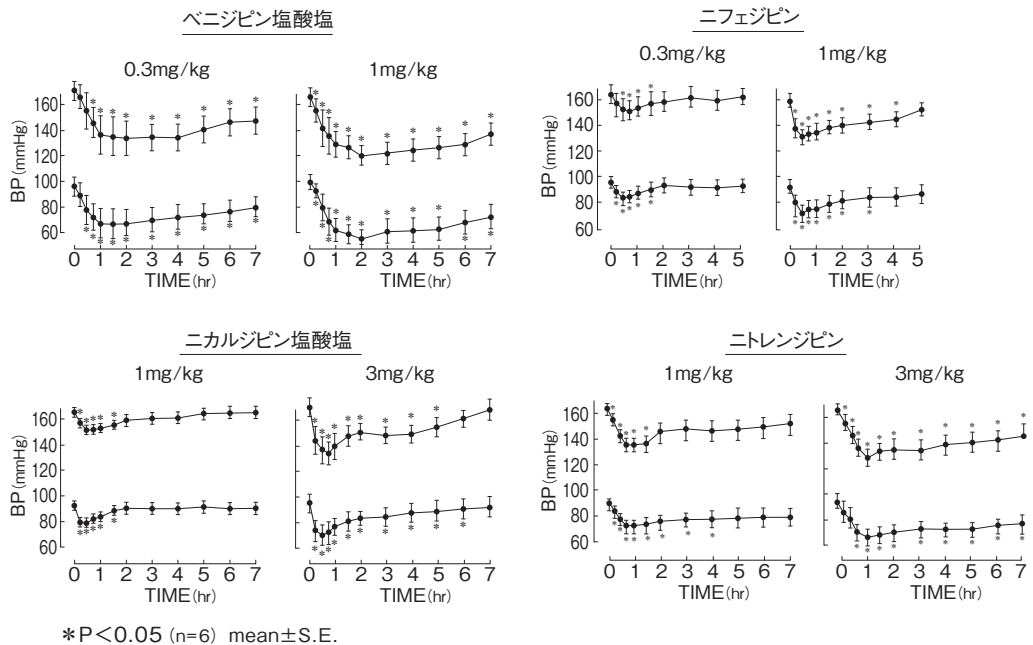


2) 腎性高血圧イヌにおける降圧作用<sup>10)</sup>

左腎動脈を結紮し、収縮期血圧 150mmHg 以上を示した腎性高血圧イヌに本薬及び他の Ca 拮抗薬を経口投与し、降圧作用を比較検討した。

その結果、本薬はニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニトレンジピンと比べて低用量より降圧作用を示した。また、降圧作用のピークも他剤が 30 分～1 時間であったのに対して本薬のピークは 1～2 時間であった。

—腎性高血圧イヌにおける降圧作用—



また、本実験から得られた ED<sub>20</sub> 及び薬理的半減期は下記のとおりであり、本薬の降圧作用活性は最も強く、薬理的半減期も長かった。

—腎性高血圧イヌにおける Ca 拮抗薬の抗高血圧作用—

	ベニジピン塩酸塩	ニフェジピン	ニカルジピン塩酸塩	ニトレンジピン
ED <sub>20</sub> (mg/kg)	0.13	0.81	1.62	1.21
薬理的半減期 (hr)	4.9	1.3	1.1	4.0

ED<sub>20</sub>：拡張期血圧を 20mmHg 下降させる用量

薬理的半減期：拡張期血圧の最大下降から 50%回復するのに要する時間

※（一部社内資料参考）

3. 抗狭心症作用

本剤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、本剤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<sup>13~15</sup>。

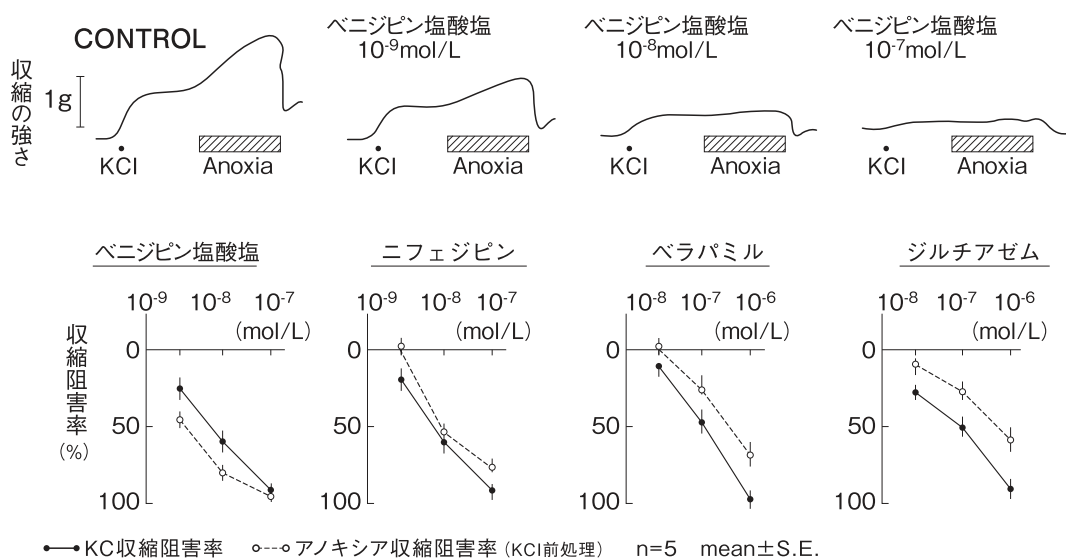
1) イヌ摘出冠動脈のアノキシア収縮に対する抑制作用<sup>8)</sup>

摘出イヌ冠動脈を 20mol/L KCl で収縮させ、次いでアノキシア（無酸素状態）により更に収縮を増幅させ、本薬及び他の Ca 拮抗薬の収縮阻害効果を比較検討した。

その結果、本薬はイヌ摘出冠動脈の KCl 収縮に対して最も低濃度より用量依存的に抑制した。また、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼムと異なり KCl 収縮よりアノキシア負荷による収縮を強く抑制し、本剤が狭心症のような虚血状況下でより有効に作用する可能性が示唆された。

—摘出冠動脈（イヌ）のアノキシア収縮の抑制効果—

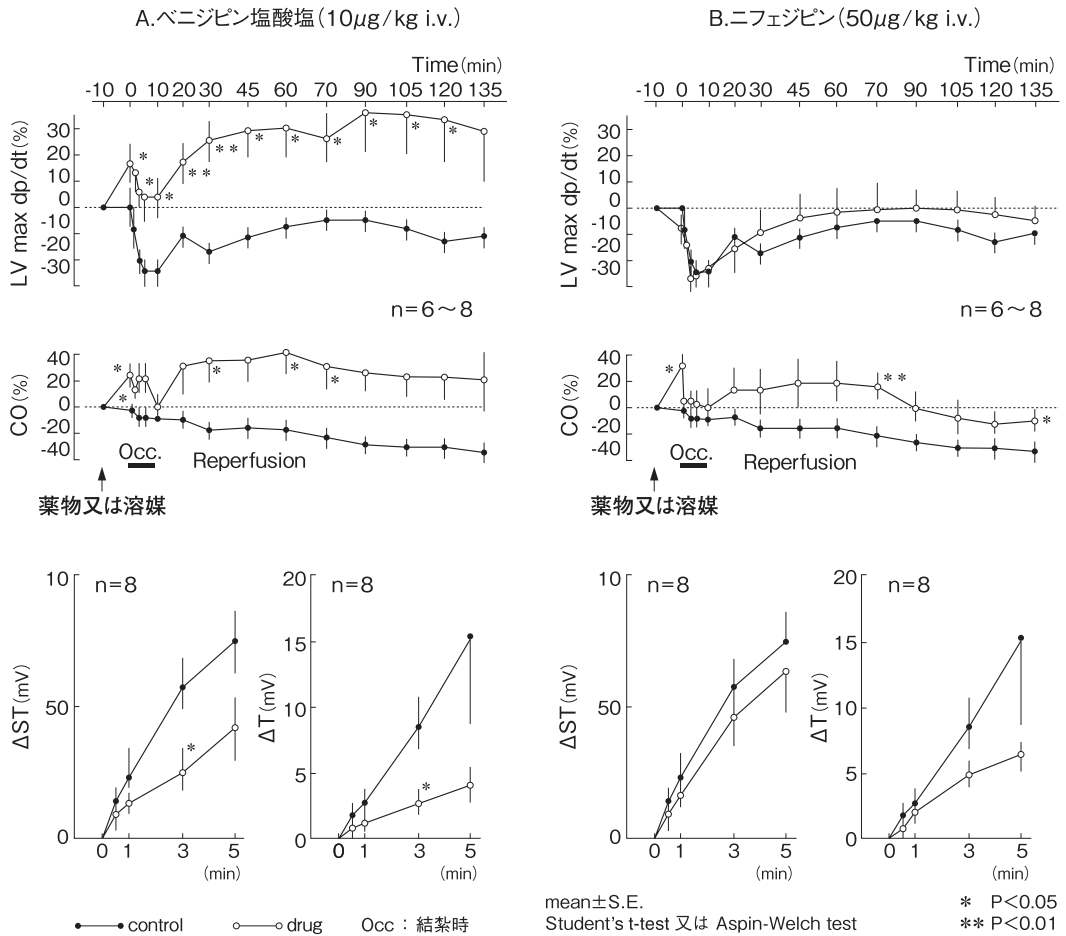
KCl + アノキシア負荷時



## 2) 冠動脈結紮イヌの再灌流時の心機能に対する作用<sup>14)</sup>

雑種成犬の左冠動脈前下行枝を10分間結紮し、その後再灌流して心機能障害を発生させるモデルを作製した。これに本剤あるいはニフェジピンを結紮10分前に静脈内投与し、心機能に及ぼす作用を検討した結果、本薬は再灌流時に生じたLVmax dp/dt、心拍出量の低下及び心表面心電図におけるST上昇を有意に抑制した。

### —イヌ冠動脈結紮再灌流時の心機能低下改善効果—



## 4. 腎機能保持作用

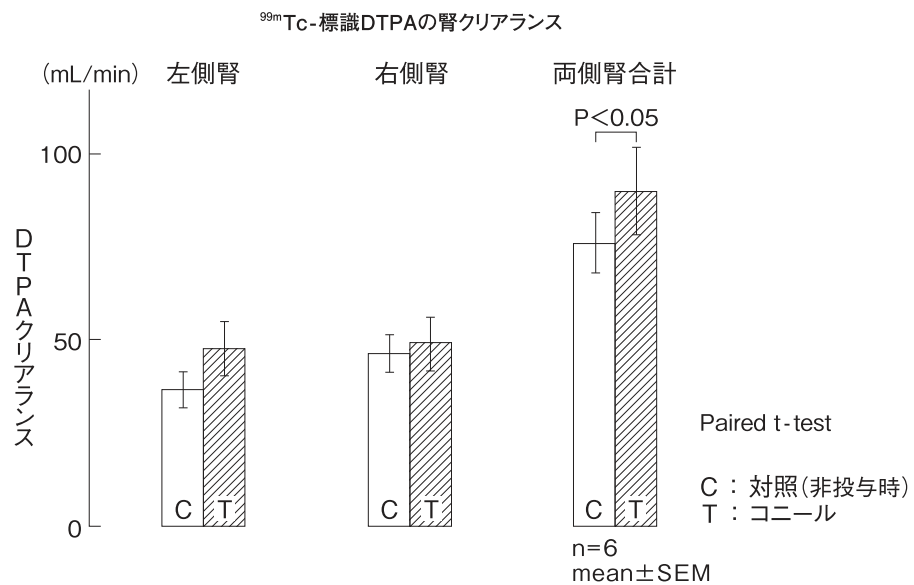
本剤は腎不全モデル (5/6 腎摘) 高血圧自然発症ラットに連続経口投与したとき、降圧作用を示すとともに腎機能を改善した。また、本剤は本態性高血圧症患者に投与したとき、腎血流量の有意な増加が認められた。更に、高血圧を伴った慢性腎不全患者に投与したとき、クレアチニンクリアランス及び尿素窒素クリアランスを有意に増加させ、腎機能保持作用を示した<sup>16~19)</sup>。

### 1) 糸球体濾過率増加作用<sup>18)</sup>

本態性高血圧症患者に本剤 1 日 2~8mg を経口投与し、投与前、投与 6 週後の腎機能を測定した。

その結果、本剤は糸球体濾過値 (GFR) を反映すると想定される <sup>99m</sup>Tc 標識 DTPA の腎クリアランスを有意に増加させた。

#### —本態性高血圧症における <sup>99m</sup>Tc 標識 DTPA の腎クリアランスに及ぼす影響—

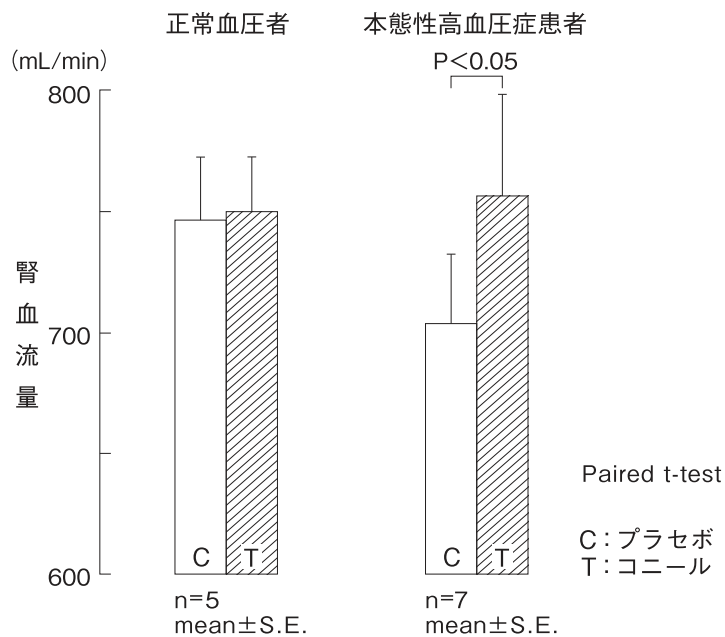


### 2) 腎血流量増加作用<sup>17)</sup>

入院中の本態性高血圧症患者又は正常血圧者に本剤 1 日 1 回 2~8mg を経口投与し、本剤投与 12 日後にパラアミノ馬尿酸クリアランスにより腎血流量を測定した。その結果、本剤は正常血圧者の腎血流量にはほとんど影響を及ぼさず、本態性高血圧症患者の腎血流量を有意に増加させた。

また、同試験において、本剤は本態性高血圧症患者の尿量及び尿中ナトリウム排泄量も有意に増加させた。

—本態性高血圧症患者の腎血流量に及ぼす影響—



3) 腎不全患者の腎機能に及ぼす影響

高血圧を伴った慢性腎不全患者 7 例に本剤 1 日 1 回 2~8mg を 8~14 日間投与し、腎機能に及ぼす影響を検討した。

その結果、クレアチニンクリアランスは 9.1 (投与前) → 12.6 (1 日目) → 11.2 mL/min (終了時)、尿素窒素クリアランスは 3.8 (投与前) → 5.2 (1 日目) → 4.9 mL/min (終了時) と推移し、慢性腎不全患者の腎機能を本剤は改善した。

(社内資料)

5. DHP 結合部位に対する結合親和性

1) 各種受容体に対する結合性<sup>20)</sup> (in vitro)

本薬の各種受容体に対する結合性を他の Ca 拮抗薬と比較検討した。

その結果、本薬はニトレンジピン受容体 (DHP 結合部位) に対して高い親和性を示し、その他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。



—ベニジピン塩酸塩及び他の Ca 拮抗薬の各種受容体に対する結合親和性—

受容体	Ki値(nmol/L)									
	ニトレンジピン (ラット心筋)	$\alpha 1$ (ラット前脳)	D <sub>2</sub> (ラット線条体)	H <sub>1</sub> (モルモット小脳)	S <sub>2</sub> (ラット前頭葉皮質)	$\alpha 2$ (ラット大脳皮質)	$\beta$ (ラット大脳皮質)	mACh (ラット線条体)	アデノシン1 (モルモット前脳)	アデノシン2 (ラット線条体)
ベニジピン塩酸塩	0.13	1,200	—	—	—	—	—	—	—	—
ニカルジピン塩酸塩	0.22	860	1,700	4,900	7,600	52,000	—	—	—	—
ニトレンジピン	0.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ニフェジピン	1.2	—	—	—	—	—	—	—	36,000	8,000

KiはIC<sub>50</sub>より算出  
—:IC<sub>50</sub>>100,000nmol/L

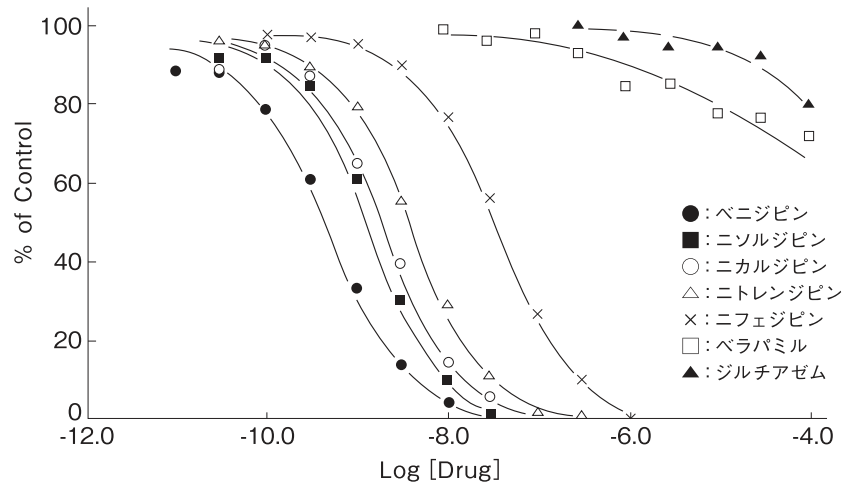
2) ラット心筋膜への結合性<sup>7)</sup> (*in vitro*)

ラット心筋膜における [<sup>3</sup>H] ベニジピンの特異的な結合に対する各種 Ca 拮抗薬の阻害活性を測定した。

その結果、DHP 系 Ca 拮抗薬により [<sup>3</sup>H] ベニジピン結合は濃度依存的に完全に阻害された。

本薬による阻害活性は其中で最も高く、DHP 結合部位に対する結合親和性が強いことが示唆された。

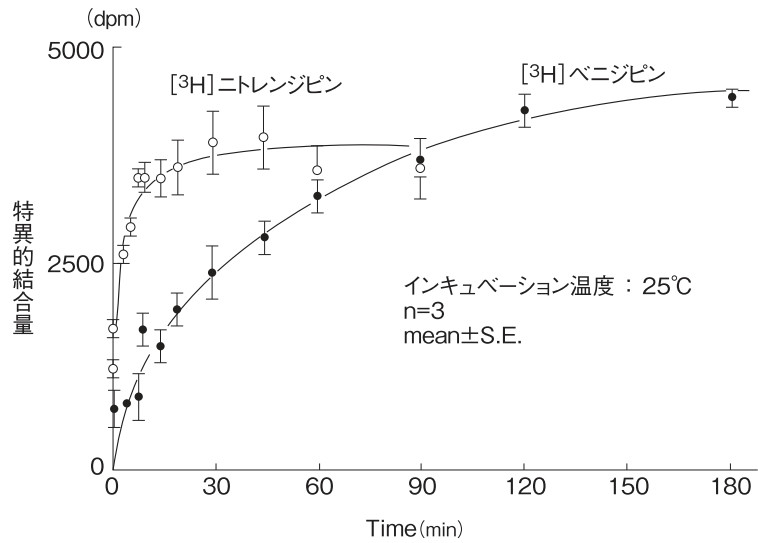
—各種 Ca 拮抗薬によるラット心筋膜への [<sup>3</sup>H] ベニジピン結合の阻害曲線—



また、ラット心筋膜に対する [<sup>3</sup>H] ベニジピン又は [<sup>3</sup>H] ニトレンジピンの結合の時間的推移について検討した。

その結果、[<sup>3</sup>H] ニトレンジピンの結合は迅速で 20 分後に平衡に達したのに対して、[<sup>3</sup>H] ベニジピンの結合は緩やかで 180 分後に平衡に達した。この事実は本薬の作用が緩徐に発現することと関連性があると推察された。

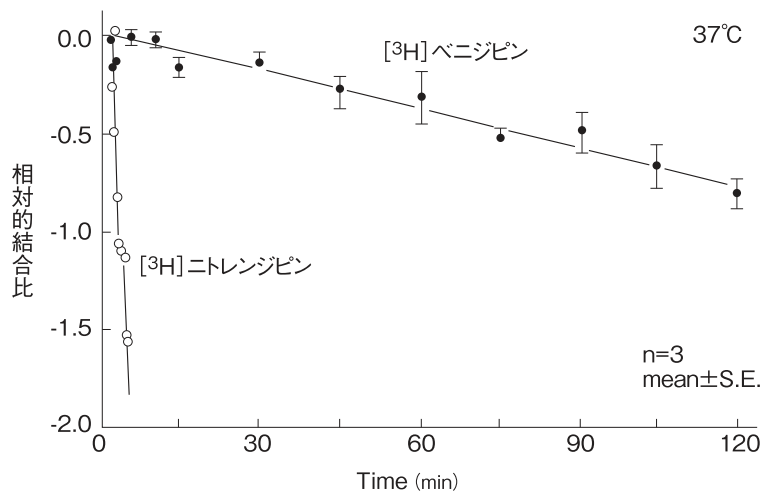
—ラット心筋膜に対する結合の時間的推移—



3) ラット心筋膜からの解離<sup>7, 21)</sup> (*in vitro*)

ラット心筋膜に結合した [<sup>3</sup>H] ベニジピン又は [<sup>3</sup>H] ニトレンジピンを大量のニフェジピンで拮抗させ、膜からの解離の時間的推移を検討した。その結果、本薬はニトレンジピンに比べて膜からの解離速度が遅く、薬理効果の持続性との関連性が推察された。

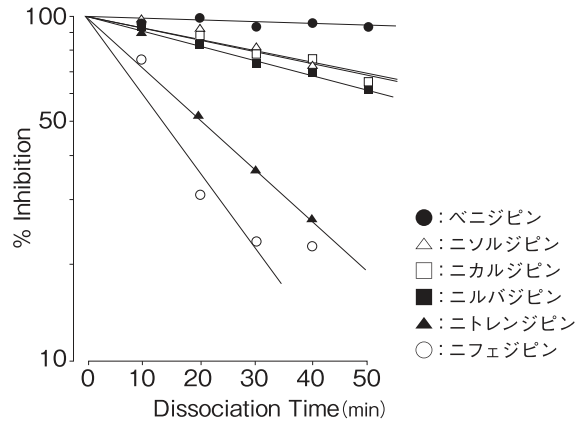
—ラット心筋膜に対する結合の時間的推移—



註) 相対的結合比 =  $\ln \left[ \frac{t \text{ 分後の特異的結合量}}{\text{平衡時の特異的結合量}} \right]$

他方、ラット心筋膜に各種 DHP 系 Ca 拮抗薬を結合させた後、[<sup>3</sup>H] ニトレンジピン添加による解離速度を検討した。その結果、本薬は他の DHP 系 Ca 拮抗薬と比べて緩徐に解離することが明らかにされた。

—ラット心筋膜ニトレンジピン結合部位からのCa拮抗薬の経時的解離—



6. 血管への親和性<sup>6)</sup> (*in vitro*)

イヌ左冠動脈回旋枝を摘出し、薬物を含む溶液の中で30分間インキュベーションしKCl収縮阻害効果を観察した後、薬物を含まないKrebs-Henseleit溶液で動脈を3回洗浄した。

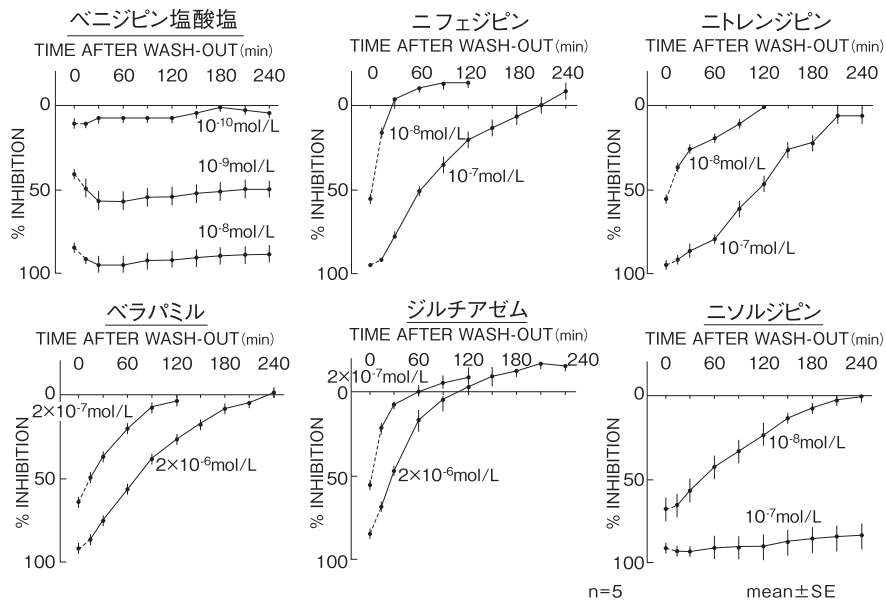
更に15分あるいは30分間隔でKCl 55mmol/Lによる収縮及び組織の洗浄(3回)を初回洗浄後4時間までくり返した。

その結果、本薬のKCl収縮阻害作用は洗浄によっても全く影響を受けなかった。他方、ニフェジピン、ニトレンジピン、ベラパミル塩酸塩及びジルチアゼム塩酸塩の収縮阻害作用は洗浄により消失した。

また、ニソルジピンは高濃度群では洗浄による影響を受けなかったが、低濃度では収縮阻害作用は消失した。

本試験データから本薬の血管への親和性が示唆された。

—薬物洗浄後のイヌ冠動脈KCl収縮阻害効果—

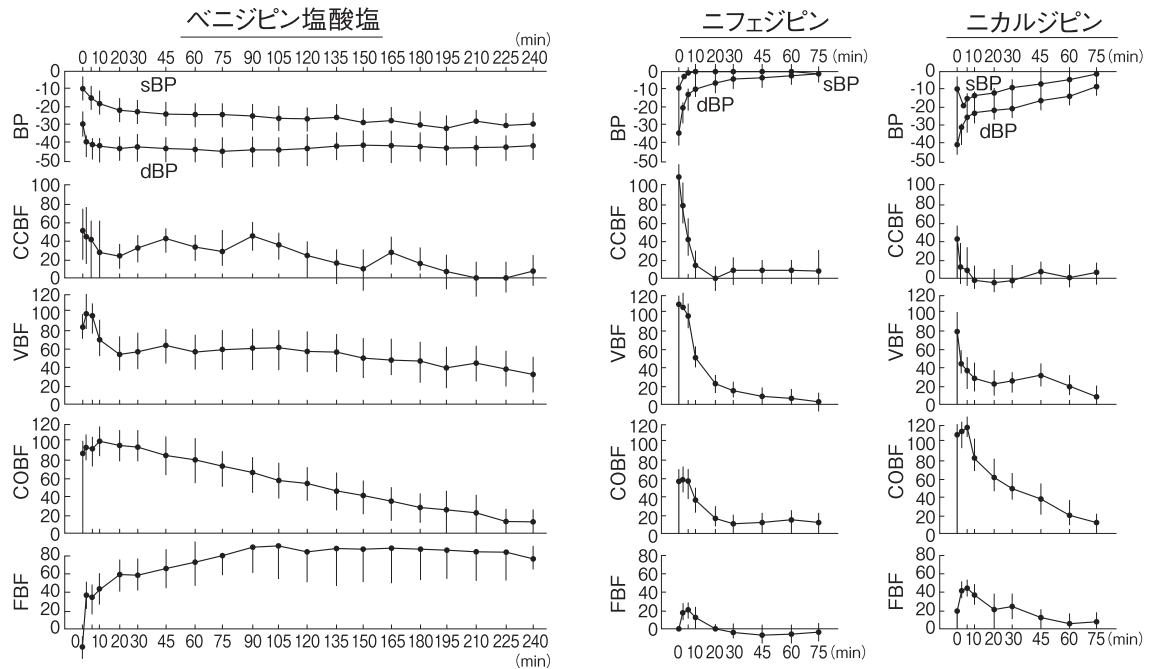


## 7. イヌの臓器血流量に及ぼす影響<sup>22)</sup>

イヌ麻酔開胸下、薬物を静脈内投与し総頸動脈血流、椎骨動脈血流、冠動脈血流及び大腿動脈血流を経時的に測定した。

その結果、本薬、ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩ともに臓器血流を増したが、本薬の作用は最も持続した。

### —臓器血流量に及ぼす影響—



n=5~6 CCBF:総頸動脈血流量、VBF:椎骨動脈血流量、COBF:冠動脈血流量、FBF:大腿動脈血流量 縦軸の数字は変化率を示す。  
mean±S.D.

### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>23)</sup> :

作用発現時間 : 約 30 分

作用持続時間 : 約 24 時間

## 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：

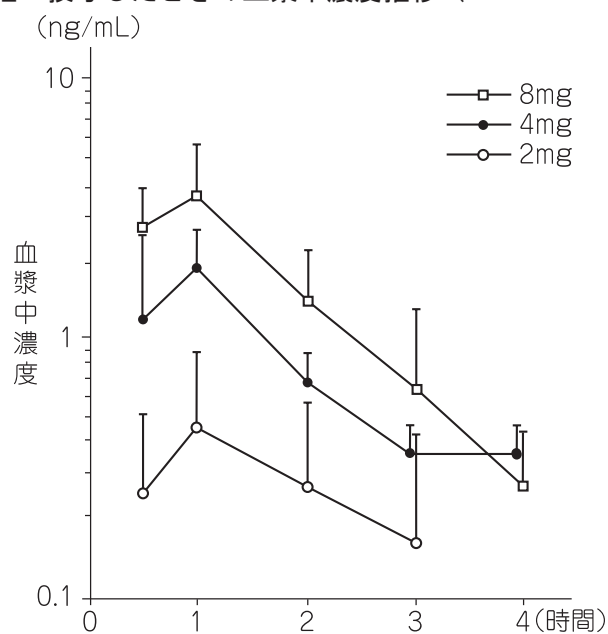
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与<sup>24)</sup>

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血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (mean±S.D., n=6)



単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
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

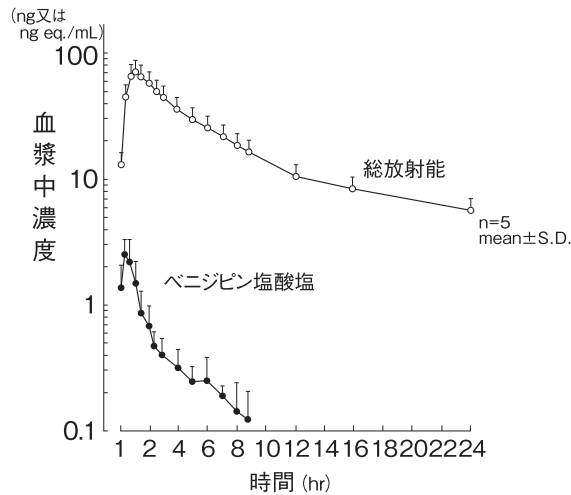
mean±S.D., n=6

<外国人データ（放射性標識化合物での検討）> <sup>25)</sup>

西欧健常成人男子 5 名に <sup>14</sup>C-ベニジピン塩酸塩 8mg を絶食後経口投与した時の血漿中濃度の推移は下記に示すとおりであった。

未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC は総放射能濃度のそれぞれ約 1/30, 1/100 と小さく、広範な代謝を受けることが推察された。

健常成人男子に <sup>14</sup>C-ベニジピン塩酸塩 8mg 経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度の推移  
(イギリスでの試験成績)

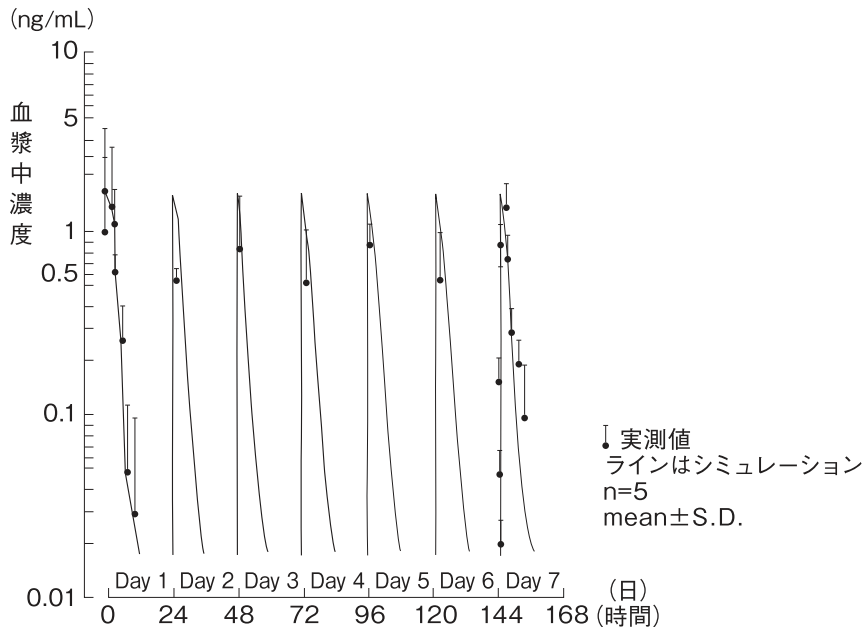


2) 反復投与

健常成人男子に本剤 1 日 1 回 4mg を 7 日間反復経口投与時の血漿中濃度及びシミュレーションは下記のとおりであった。

初回投与後と最終投与後の薬物動態パラメータには大きな差異は認められなかった。

健常成人男子に 4mg 錠 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の血漿中濃度及びシミュレーション



### 薬物動態パラメータ

	初回投与後	最終投与後
$t_{\max}$ (h)	2.4±0.90	3.0±0.00
$C_{\max}$ (ng/mL)	2.17±1.78	1.34±0.47
$t_{1/2}$ (h)	3.5±1.8	3.8±0.9
$AUC_{0-24}$ (ng・h/mL)	6.61±5.05	5.36±2.05

なお、健常成人男子に本剤 6mg1 日 2 回 7 日間投与時の AUC 比較による蓄積率は 1.5 と算出されたが、安全性上問題となる蓄積性は認められなかった。

(社内資料)

#### (4) 中毒域：

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響：

健康成人男性 8 例にベニジピン塩酸塩 8mg を空腹時及び食後 30 分に経口投与したとき、摂食により  $t_{\max}$  の遅延、AUC の増加及び見かけのクリアランスの減少が認められた。食後投与によりベニジピン塩酸塩の吸収速度の低下及び生物学的利用率の上昇が認められたことから、投与方法として食後投与が好ましいと考えられた<sup>26)</sup>。

#### (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

#### (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

#### (6) 分布容積：

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率：

ヒト血清蛋白結合率は<sup>3</sup>H-ベニジピン塩酸塩 1~100,000ng/mL の濃度で 98.46~98.93% であった<sup>27)</sup> (*in vitro*、平衡透析法)。

3.吸収

吸収部位：小腸（推定）

4.分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）><sup>28)</sup>

<sup>14</sup>C-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。

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）><sup>28)</sup>

<sup>14</sup>C-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) 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：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）><sup>29)</sup>

<sup>14</sup>C-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、膵臓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。

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

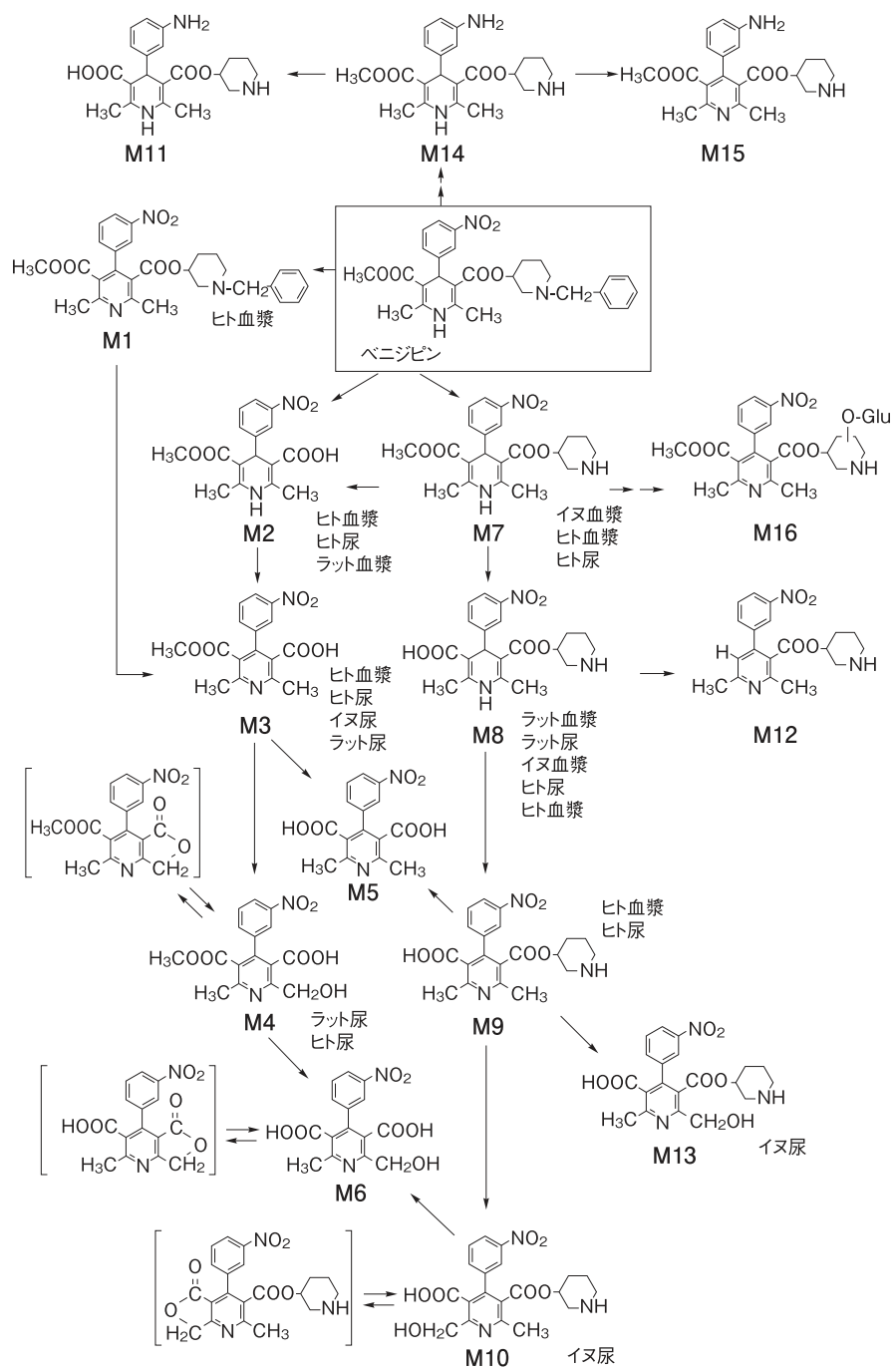
代謝部位：肝臓（主として CYP3A4）

代謝経路は下記のように推定される。

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<sup>30, 31)</sup>。



—推定代謝経路—



(2) 代謝に關与する酵素（CYP450 等）の分子種：

「VIII.7. 相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

あると推定されるがその割合は不詳である。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

抗高血圧作用は3位側鎖のベンジル基の脱離で生じた代謝物 M7 が最も活性が強いが、未変化体の 1/375 である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

健常成人男子 5 例に本剤 8mg 食後経口投与して得られたパラメータは下記のとおりである。

	M2	M3	ベニジピン塩酸塩
$t_{max}$ (h)	2.0±0.7	3.0±1.0	1.4±0.6
$C_{max}$ (ng/mL)	3.2±0.6	5.7±1.2	5.2±2.6
(nmol/L)	9.5±1.9	17.1±3.6	9.6±4.8
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · h/mL)	70.1±66.7	47.6±20.4	13.0±2.9
(nmol · h/L)	211.0±200.8	144.2±61.8	24.0±5.3
$t_{1/2}$ (h)	23.1±24.0	8.5±7.1	3.7±0.4

mean±S.D.

## 6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

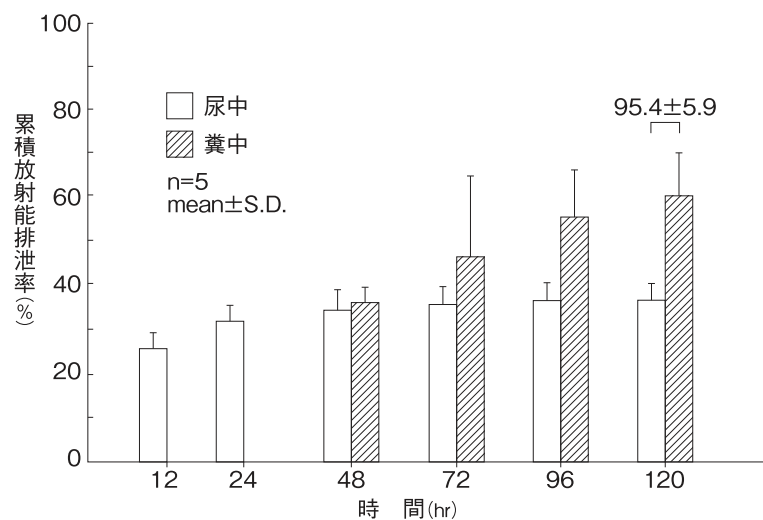
「VII.6.(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

<外国人データ（放射性標識化合物での検討）>

外国人健康成人男性 5 例に  $^{14}C$ -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<sup>25)</sup>。

健常成人男子に  $^{14}C$ -ベニジピン塩酸塩 8mg 経口投与後の累積放射能排泄率  
(イギリスでの試験成績)



(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

該当資料なし

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

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

#### 〔解説〕

8.1 カルシウム拮抗薬共通の注意事項として設定され、これに準拠した。

8.2 薬理作用との関連により類似薬効の薬剤に準拠した。

8.3 眠気、めまい等の副作用が報告されている薬剤の「使用上の注意」に準拠した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 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。

〔解説〕

狭心症患者の中に過度に血圧の低い患者が含まれているため。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

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。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

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]

(6) 授乳婦：

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。

(7) 小児等：

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。

(8) 高齢者：

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。

7.相互作用

10.相互作用

本剤は主として CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

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	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。

## 8. 副作用

### 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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

#### 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、 $\gamma$ -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。

(2) その他の副作用：

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, $\gamma$ -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			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。

項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧表

承認時まで及び市販後に発現した副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

	承認時までの調査	使用成績調査結果 (1991年10月～1997年10月)
調査施設数	184	514
調査症例数	908	3,771
副作用等の発現症例数（率）	125（13.77%）	94（2.49%）
副作用等の発現件数	238	123

種 類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの調査	使用成績調査結果 (1991年10月～1997年10月)
<b>皮膚・皮膚付属器官障害</b>	5例 (0.55)	7例 (0.19)
湿疹	0件	1件 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.11)	1 (0.03)
癢痒	2 (0.22)	1 (0.03)
発赤疹	1 (0.11)	0
発疹	1 (0.11)	3 (0.08)
皮膚炎	1 (0.11)	0
発汗	0	1 (0.03)
<b>膠原病</b>	1例 (0.11)	0
抗核因子陽性*	1件 (0.11)	0
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	27例 (2.97)	26例 (0.69)
肩こり	1件 (0.11)	0件
頭痛	6 (0.66)	14 (0.37)
頭重感	6 (0.66)	3 (0.08)
頭部圧迫感	1 (0.11)	0
全身しびれ感	0	1 (0.03)
手足のしびれ感	0	1 (0.03)
めまい	3 (0.33)	3 (0.08)
立ちくらみ	3 (0.33)	2 (0.05)
ふらつき感	7 (0.77)	5 (0.13)
不安定感	1 (0.11)	0
<b>聴覚・前庭障害</b>	2例 (0.22)	0
耳鳴	2件 (0.22)	0
<b>精神障害</b>	1例 (0.11)	3例 (0.08)
眠気	1件 (0.11)	2件 (0.05)
不眠*	0	1 (0.03)

\*：現行の使用上の注意に記載のない副作用



種 類	発現件数 (発現率%)	
	承認時までの調査	使用成績調査結果 (1991年10月～1997年10月)
<b>消化管障害</b>	6例 (0.66)	6例 (0.16)
嘔気	2件 (0.22)	0件
口渇	0	1 (0.03)
胃膨満	0	1 (0.03)
胸やけ	0	2 (0.05)
食欲不振*	0	1 (0.03)
胃不快感	1 (0.11)	1 (0.03)
上腹部痛	1 (0.11)	0
便秘	3 (0.33)	2 (0.05)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	26例 (2.86)	7例 (0.19)
肝炎	0件	2件 (0.05)
肝機能障害	0	4 (0.11)
血清AST (GOT) 上昇	16 (1.76)	1 (0.03)
血清ALT (GPT) 上昇	24 (2.64)	0
総ビリルビン上昇	1 (0.11)	0
<b>代謝・栄養障害</b>	49例 (5.40)	12例 (0.32)
Al-P 上昇	8件 (0.88)	3件 (0.08)
LDH 上昇	3 (0.33)	4 (0.11)
CK (CPK) 上昇	9 (0.99)	3 (0.08)
CK (CPK) 低下*	1 (0.11)	0
カリウム上昇	2 (0.22)	0
カリウム低下*	1 (0.11)	0
低カリウム血症*	0	2 (0.05)
血糖値上昇*	8 (0.88)	2 (0.05)
総コレステロール上昇*	9 (0.99)	0
高コレステロール血症*	0	2 (0.05)
尿酸上昇*	6 (0.66)	0
クロール上昇*	1 (0.11)	0
カルシウム低下*	2 (0.22)	0
総蛋白減少*	2 (0.22)	0
尿糖陽性*	2 (0.22)	0
トリグリセライド上昇*	12 (1.32)	0
<b>心・血管障害 (一般)</b>	1例 (0.11)	7例 (0.19)
心電図異常*	1件 (0.11)	0件
血圧低下	0	7 (0.19)

\* : 現行の使用上の注意に記載のない副作用

種 類	発現件数 (発現率%)	
	承認時までの調査	使用成績調査結果 (1991年10月～1997年10月)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	15例 (1.65)	10例 (0.27)
徐脈	0件	1件 (0.03)
動悸	15 (1.65)	9 (0.24)
頻脈	0	1 (0.03)
<b>呼吸器系障害</b>	0	1例 (0.03)
咳嗽*	0	1件 (0.03)
<b>赤血球障害</b>	4例 (0.44)	0
血色素増加*	1件 (0.11)	0
赤血球增多*	1 (0.11)	0
赤血球減少*	2 (0.22)	0
ヘマトクリット値減少*	1 (0.11)	0
ヘマトクリット値增多*	1 (0.11)	0
ヘモグロビン減少*	2 (0.22)	0
<b>白血球・網内系障害</b>	14例 (1.54)	4例 (0.11)
白血球減少	4件 (0.44)	1件 (0.03)
白血球增多*	1 (0.11)	0
好塩基球增多*	0	1 (0.03)
好酸球減少	1 (0.11)	0
好酸球增多	5 (0.55)	2 (0.05)
好中球減少	3 (0.33)	0
リンパ球減少	1 (0.11)	0
リンパ球增多*	2 (0.22)	0
単球增多*	1 (0.11)	0
<b>泌尿器系障害</b>	16例 (1.76)	1例 (0.03)
血中クレアチニン上昇	6件 (0.66)	0件
血中クレアチニン減少*	1 (0.11)	0
尿蛋白陽性*	3 (0.33)	0
BUN 上昇	10 (1.10)	0
頻尿	1 (0.11)	1 (0.03)
<b>一般的全身障害</b>	21例 (2.31)	27例 (0.72)
体が冷たくなる*	0件	1件 (0.03)
顔面浮腫	3 (0.33)	2 (0.05)
手掌浮腫	2 (0.22)	0
下腿浮腫	2 (0.22)	0
胸部圧迫感	1 (0.11)	1 (0.03)

\* : 現行の使用上の注意に記載のない副作用

種 類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの調査	使用成績調査結果 （1991年10月～1997年10月）
発熱*	0	1（0.03）
倦怠感	2（0.22）	2（0.05）
易疲労感*	0	1（0.03）
ほてり	3（0.33）	5（0.13）
顔面潮紅★	9（0.99）	13（0.34）
四肢熱感	1（0.11）	0
熱感	0	1（0.03）
のぼせ感	0	2（0.05）

\*：現行の使用上の注意に記載のない副作用  
★：顔面潮紅と同義である。

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

## 10.過量投与

### 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。

## 11.適用上の注意

### 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。均等に二分割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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## 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：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

一般薬理試験の結果の概略は以下のとおりである。

ベニジピン塩酸塩は自発運動抑制、受動性の亢進など一部中枢神経抑制薬様の作用を示したが、いずれも高用量（マウス 30mg/kg、ラット 10mg/kg）経口投与時の作用であり、過度の血圧下降に基づくものと考えられ、本薬は中枢神経系にほとんど作用しないものと思われた。Ca拮抗作用に基づくと思われる作用として、房室伝導系の抑制、摘出平滑筋収縮の抑制、炭末輸送能の抑制、生体位子宮自動運動の抑制などが認められた。その他胃酸分泌抑制作用がみられたが、血圧下降に伴う反射性交感神経緊張の亢進によるものと推察された。

(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<sup>32)</sup>：

動物種	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス	♂	321.6	2.5	29.4	33.5
	♀	384.5	4.0	21.5	60.2
ラット	♂	87.6	4.4	15.1	275.5
	♀	197.9	9.4	22.9	338.7

(2) 反復投与毒性試験<sup>32, 33)</sup>：

#### 1) 亜急性毒性

ラットに 0.38, 1.5, 3, 6, 25, 50, 100mg/kg を 3 ヶ月間連続経口投与した結果、6mg/kg 以上で肝臓の脂肪沈着（肝小葉周辺帯から中間帯）が認められたが、休薬により回復あるいは回復傾向のある可逆的なものであった。無影響量は 1.5mg/kg と推察された。

また、イヌに 0.17, 0.5, 1.5, 3, 6, 12mg/kg を 3 ヶ月間連続経口投与した結果、1.5mg/kg 以上で心拍数及び心臓重量の増加、6mg/kg で房室伝導障害がみられた。無影響量は 0.5mg/kg と推察された。

## 2) 慢性毒性

ラットに 0.38, 0.75, 1.5, 6mg/kg を 12 ヶ月間連続経口投与した結果、0.75mg/kg 以上で胸腺重量の減少、肝臓辺縁の鈍化がみられた。1.5mg/kg 以上で心臓、肺、脾臓の重量増加がみられ、6mg/kg で体重増加抑制、肝臓と腎臓の重量増加がみられた。

また、イヌに 0.004, 0.02, 0.1, 0.38, 1.5, 6mg/kg を 12 ヶ月間連続経口投与した結果、1.5mg/kg 以上で心拍数の増加、歯肉肥厚がみられた。6mg/kg で房室伝導障害がみられたが、病理組織学的検査では心臓に問題となる変化は認められなかった。

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>34~37)</sup> :

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット 3~50mg/kg 経口投与)

50mg/kg で黄体数の軽度な減少がみられたが、いずれの投与群も着床数、胎児数は対照群と差がなく、また、胎児の発育も良好であった。

### 2) 器官形成期投与試験 (ラット 6~35mg/kg 経口投与、ウサギ 6~100mg/kg 経口投与)

ラットにおいて 35mg/kg で胎児死亡の軽度増加、ウサギにおいて 100mg/kg で死胚率の増加がうかがわれたが、催奇形性は認められなかった。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット 6~35mg/kg 経口投与)

25mg/kg 以上で妊娠期間の延長、35mg/kg で分娩時間の延長、死産児数の増加がみられた。また、12mg/kg 以上で哺乳期間中の児の体重抑制がみられた。

## (4) その他の特殊毒性 :

抗原性、変異原性及び癌原性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

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 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：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
コニール錠 2	黄緑
コニール錠 4	水色
コニール錠 8	オレンジ

（各製品の色調、外形については「IV.1. 剤形」の項参照）

### 5. 承認条件等

該当しない

## 6.包装

〈コニール錠 2〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

〈コニール錠 4〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)

[バラ] 500 錠

〈コニール錠 8〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

## 7.容器の材質

[PTP]ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔

[瓶]ポリエチレン

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：塩酸ベニジピン錠 2 mg 「マイラン」・ 4 mg 「マイラン」・ 8mg 「マイラン」、  
ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」・ 4mg 「タナベ」・ 8mg 「タナベ」、ベニジ  
ピン塩酸塩錠 2 mg 「トーワ」・ 4 mg 「トーワ」・ 8 mg 「トーワ」 等

同 効 薬：ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩などのジヒドロ  
ピリジン系 Ca 拮抗薬

## 9.国際誕生年月日

1991 年 10 月 4 日 (国内開発)

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
コニール錠 2	1991 年 10 月 4 日	20300AMZ00737000
コニール錠 4		20300AMZ00738000
コニール錠 8		20300AMZ00739000

## 11.薬価基準収載年月日

1991 年 11 月 29 日

## 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

項 目	年月日	内 容
効能又は効果	1994 年 6 月 1 日	腎実質性高血圧症



13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2000年9月28日

再 審 査 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

6年：1991年10月4日～1997年10月3日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

平成14年3月18日付の厚生労働省告示第99号「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない

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
コニール錠2	103294901	2171021F1024	612170662
コニール錠4	103295601	2171021F2020	612170663
コニール錠8	103296301	2171021F3027	612170664

17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文 献

---

1.引用文献	文献請求 No
1) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1990; 18: S785-S799	010-815
2) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1990; 18: S801-S822	010-816
3) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1992; 20: S3647-S3664	010-899
4) 山田和生ほか：Ther Res. 1990; 11: 1637-1656	010-875
5) 泰江弘文ほか：薬理と治療. 1990; 18: S909-S927	010-836
6) Karasawa A, et al. : Jan J Pharmacol. 1988; 47: 35-44 (PMID:3411819)	010-800
7) Ishii A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 21: 191-196 (PMID: 7679151)	010-904
8) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1722-1730 (PMID:3219148)	010-825
9) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1684-1690 (PMID:3064752)	010-801
10) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1695-1697 (PMID:3219142)	010-802
11) 吉永馨ほか：薬理と治療. 1990; 18: S721-S729	010-803
12) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1691-1694 (PMID:3219141)	010-828
13) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1702-1707 (PMID:3219144)	010-804
14) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1717-1721 (PMID:3219147)	010-805
15) 野田汎史ほか：薬理と治療. 1990; 18: S843-S850	010-806
16) 金澤雅之ほか：日腎誌. 1990; 32: 33-44	010-807
17) Fuji Y, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 11: 438-443 (PMID: 2453747)	010-808
18) 築山久一郎ほか：薬理と治療. 1990; 18: S713-S719	010-809
19) Fukuda S, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 12: S155-S156	010-810
20) Ishii A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1677-1680 (PMID: 2851301)	010-826
21) Ishii A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1681-1683 (PMID: 3219140)	010-839
22) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988; 38: 1707-1712 (PMID: 3219145)	010-845
23) 野田汎史ほか：薬理と治療. 1990; 18: S703-S711	010-847
24) 宇治康明ほか：薬理と治療. 1990; 18: S689-S702	010-811
25) Kobayashi H, et al. : Xenobiotica. 1997; 27: 597-608 (PMID:9211659)	013-301
26) 社内資料：食事の影響試験(臨床第 I 相試験)(1991年10月4日承認、資料概要へ. I .2.3))	

- 27) 社内資料： *In vitro* 血清蛋白結合の測定（その1）（1991年10月4日承認、資料概要へ. II.5）
- 28) 小林弘幸ほか：薬物動態. 1990; 5: 103-109 010-873
- 29) 小林弘幸ほか：薬物動態. 1990; 5: 71-86 010-870
- 30) 社内資料：ヒトにおける単回経口投与時の血漿中濃度、尿中排泄及び尿中代謝物（臨床第I相試験）（1991年10月4日承認、資料概要ト. I）
- 31) Kobayashi H, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988; 38: 1753-1756 010-812  
(PMID:3219155)
- 32) 田中博之ほか：基礎と臨床. 1990; 24: 1045-1109 010-819
- 33) 田中博之ほか：基礎と臨床. 1990; 24: 1811-1861 010-820
- 34) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1989; 23: 6733-6746 010-821
- 35) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1989; 23: 6747-6757 010-822
- 36) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1989; 23: 6759-6767 010-823
- 37) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1989; 23: 6769-6780 010-824

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、中国、台湾にて販売されている（2022年6月現在）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎：

##### ● 4mg 錠（二分割線錠）の粉碎後の安定性

保存条件		試験項目	Initial	7日	15日	30日
グラシン紙分包	40℃	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	-0.7	-0.8	-2.0
		残存率 (%)	100.0	100.4	98.3	97.8
	1,000 lx	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	0.8	0.7	0.8
		残存率 (%)	100.0	98.7	93.9	92.3
	25℃ 75%RH	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	2.7	2.4	2.9
		残存率 (%)	100.0	99.6	98.8	98.3
シャーレ開放	40℃	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	-1.5	-0.6	-1.6
		残存率 (%)	100.0	99.6	99.1	96.3
	1,000 lx	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	0.9	0.9	0.6
		残存率 (%)	100.0	94.3	91.4	83.9
	25℃ 75%RH	外観	淡黄白色	—	—	—
		重量変化率 (%)	0.0	2.6	2.4	2.3
		残存率 (%)	100.0	100.1	98.9	97.2

—：変化なし

● 2mg錠・8mg錠の粉碎後の安定性

粉碎品を曝光下で放置しておくとき着色、分解する可能性がある。

・ 加湿条件下：25℃, 75%RH

保存条件		試験項目		7日	14日	30日
グラシン紙分包	2mg錠	外観	—	—	—	
		残存率 (%)	97.1	97.1	97.5	
		分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	
	8mg錠 (旧製剤*)	外観	—	—	—	
		残存率 (%)	98.2	99.3	100.1	
		分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	
シャーレ開放	2mg錠	外観	—	—	—	
		残存率 (%)	97.6	96.6	97.6	
		分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	
	8mg錠 (旧製剤*)	外観	—	—	—	
		残存率 (%)	99.0	99.3	100.1	
		分解物 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	

— : 変化なし  
N.D. : 分解物を認めない

・ 光条件下

保存条件		試験項目		3日	6日	9日	30日
シャーレ開放	10,000 lx	2mg錠	外観	—	±	+	/
			残存率 (%)	94.3	88.7	84.0	/
			分解物 (%)	0.49	0.91	1.27	/
		8mg錠 (旧製剤*)	外観	+	+	++	/
			残存率 (%)	100.3	96.7	94.8	/
			分解物 (%)	N.D.	0.48	0.92	/
グラシン紙分包	1,000 lx	2mg錠	外観	/	/	/	—
			残存率 (%)	/	/	/	94.4
			分解物 (%)	/	/	/	0.51
		8mg錠 (旧製剤*)	外観	/	/	/	—
			残存率 (%)	/	/	/	96.7
			分解物 (%)	/	/	/	N.D.

— : 変化なし、± : わずかに変色、+ : 変色、++ : 明らかに変色  
N.D. : 分解物を認めない  
/ : 未測定

※ コニール錠8は2004年3月に剤形変更を行った

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

2. その他の関連資料

該当資料なし



協和キリン株式会社

CONL0001BGA22G