

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2008に準拠して作成

持続性 Ca 拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」 ベニジピン塩酸塩錠4mg「サワイ」 ベニジピン塩酸塩錠8mg「サワイ」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 錠 2 mg : フィルムコーティング錠 錠 4 mg : 割線入りフィルムコーティング錠 錠 8 mg : 割線入りフィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方せん医薬品※ ※注意－医師等の処方せんにより使用すること |
| 規格・含量 | 錠 2 mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 2 mg 含有 錠 4 mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 4 mg 含有 錠 8 mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 8 mg 含有 |
| 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 : 2006年 3月15日(錠 2 mg) 2006年 2月20日(錠 4 mg/錠 8 mg) 薬価基準収載年月日 : 2006年 7月 7日 発売年月日 : 2006年 7月 7日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 発売元 : 沢井製薬株式会社 製造販売元 : メディサ新薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL : 0120-381-999、FAX : 06-6394-7355 医療関係者向けホームページ : http://med.sawai.co.jp |

本IFは2011年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目次

| | | | |
|--------------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 25 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 25 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 25 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 25 |
| 1. 販売名 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 25 |
| 2. 一般名 | 2 | 7. 相互作用 | 25 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 8. 副作用 | 26 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 9. 高齢者への投与 | 27 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 27 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 11. 小児等への投与 | 28 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 28 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 13. 過量投与 | 28 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 14. 適用上の注意 | 28 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 15. その他の注意 | 28 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | 16. その他 | 28 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 薬理試験 | 29 |
| 1. 剤形 | 6 | 2. 毒性試験 | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 1. 規制区分 | 30 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 | 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 10 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 7. 溶出性 | 10 | 5. 承認条件等 | 30 |
| 8. 生物学的試験法 | 15 | 6. 包装 | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 15 | 7. 容器の材質 | 31 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 15 | 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 11. 力価 | 15 | 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 15 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 15 | 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 14. その他 | 15 | 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 | 31 |
| V. 治療に関する項目 | 16 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 1. 効能又は効果 | 16 | 14. 再審査期間 | 31 |
| 2. 用法及び用量 | 16 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 32 |
| 3. 臨床成績 | 16 | 16. 各種コード | 32 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 18 | 17. 保険給付上の注意 | 32 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 18 | XI. 文献 | 33 |
| 2. 薬理作用 | 18 | 1. 引用文献 | 33 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 19 | 2. その他の参考文献 | 33 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 19 | XII. 参考資料 | 34 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 22 | 1. 主な外国での発売状況 | 34 |
| 3. 吸収 | 23 | 2. 海外における臨床支援情報 | 34 |
| 4. 分布 | 23 | XIII. 備考 | 34 |
| 5. 代謝 | 24 | その他の関連資料 | 34 |
| 6. 排泄 | 24 | | |
| 7. 透析等による除去率 | 24 | | |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 25 | | |
| 1. 警告内容とその理由 | 25 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン塩酸塩錠 2mg/錠 4mg/錠 8mg「サワイ」は、日局ベニジピン塩酸塩を含有する持続性Ca拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤である。

ベニジピン塩酸塩は、ジヒドロピリジン系のCa拮抗薬で¹⁾、高血圧症、腎実質性高血圧症及び狭心症に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

| | ベニジピン塩酸塩 錠 2mg「サワイ」 | ベニジピン塩酸塩 錠 4mg/錠 8mg「サワイ」 |
|----------------|------------------------|------------------------------|
| 承認申請に際し準拠した通知名 | 平成11年4月8日 医薬発第481号 | |
| 承認 | 2006年3月 | 2006年2月 |
| 上市 | 2006年7月 | |

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1)ジヒドロピリジン系のCa拮抗薬である。¹⁾
- 2)膜電位依存性L型カルシウムチャン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。¹⁾
- 3)細胞膜への移行性が高く、membrane approachにより、カルシウムチャンネルを遮断する。²⁾
- 4)作用発現は緩徐で降圧作用は持続的である。
- 5)既存のベニジピン塩酸塩製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 6)重大な副作用として、肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。
また、その他の副作用として、肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDH上昇等)、BUN上昇、白血球減少、動悸、頭痛、便秘、発疹、浮腫(顔・下腿・手)等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」

2) 洋名

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

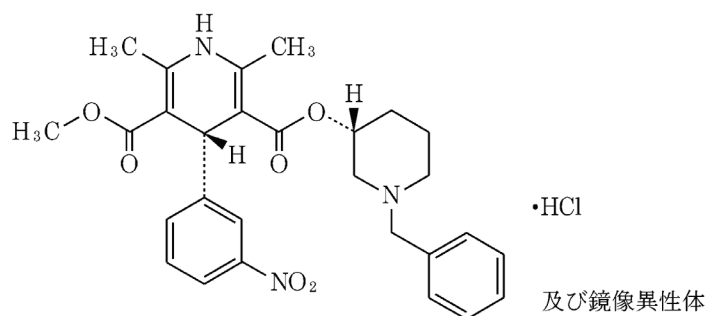
Benidipine Hydrochloride (JAN)

Benidipine (INN)

3) ステム

-dipine : nifedipine系のcalcium ion channel blocker末梢血管拡張剤

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
別名：塩酸ベニジピン

7. CAS 登録番号
91599-74-5[Benidipine Hydrochloride]
105979-17-7[Benidipine]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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。

臭いはない。³⁾

2) 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。

| 溶媒 | 本品 1 gを溶解するための溶媒量 ¹⁾ |
|-------------|---------------------------------|
| ギ酸 | 1 mL以下 |
| メタノール | 約15mL |
| エタノール(99.5) | 約80mL |

溶解度(37°C)⁴⁾ : pH1.2 : 0.22mg/mL、pH4.0 : 0.25mg/mL、pH6.8 : 1.7×10^{-4} mg/mL、
水 : 0.01mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(0.5g、105°C、2時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約200°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa=7.34(ピペリジン環、滴定法)⁴⁾

6) 分配係数

1.23×10^3 (n-オクタノール/水、pH6.4、22°C)⁵⁾

7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

比吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (237nm) : 約525[本品のメタノール溶液(1→100000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法










日局「ベニジピン塩酸塩」の確認試験に準ずる。

4. 有効成分の定量法
日局「ベニジピン塩酸塩」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

| 品名 | 剤形 | 表 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|---------------------------|---------------------|--|--|--|----|
| ベニジピン 塩酸塩錠 2mg「サワイ」 | フィルム コーティング錠 |  6.1 |  約99 |  3.2 | 黄色 |
| ベニジピン 塩酸塩錠 4mg「サワイ」 | 割線入りフィルム コーティング錠 |  7.1 |  約138 |  3.3 | 黄色 |
| ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「サワイ」 | 割線入りフィルム コーティング錠 |  8.1 |  約210 |  3.9 | 黄色 |

2) 製剤の物性

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg/錠 4mg「サワイ」

製剤均一性：日局ベニジピン塩酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ベニジピン塩酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(溶出試験第1液、30分：80%以上)

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」

製剤均一性：日局ベニジピン塩酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ベニジピン塩酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(溶出試験第1液、45分：85%以上)

3) 識別コード

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」：SW-BN2(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

●ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」：SW-BN4(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」：SW-BN8(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 2mgを含有
- ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 4mgを含有
- ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」：1錠中に日局ベニジピン塩酸塩 8mgを含有

2) 添加物

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」

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、バレイショデンブン、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 4mg「サワイ」

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、バレイショデンブン、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 8mg「サワイ」

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、バレイショデンブン、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。

3) その他

該当資料なし

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

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|-------|--------------------|---------------------|
| 性状 | 黄色のフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 103.3 | 102.8 |

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

| 保存条件 | イニシャル | 温度 (40°C 3 ヶ月) | 湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月) | 光 (総照射量 60万lx・hr) |
|---------|----------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|
| 性状 | 黄色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度 (kg) | 8.3 | 8.2 | 6.6 | 7.6 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 98.5 | 99.1 | 98.3 |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

| 保存条件 | イニシャル | 40°C 75%RH・遮光 6 ヶ月 |
|-------|------------------------|-----------------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.5 | 103.0 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

| 保存条件 | イニシャル | 40°C 75%RH・遮光 6 ヶ月 |
|-------|------------------------|-----------------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.5 | 102.6 |

※：表示量に対する含有率(%)

3) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレンフィルム)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁹⁾

| 保存条件 | イニシャル | 室温・遮光 3年 |
|-------|------------------------|-------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.5 | 101.3 |

※：表示量に対する含有率(%)

4) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁹⁾

| 保存条件 | イニシャル | 室温・遮光 3年 |
|-------|------------------------|-------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.6 | 102.6 |

※：表示量に対する含有率(%)

5) 無包装下の安定性

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。¹⁰⁾

| 保存条件 | イニシャル | 温度 (40°C 3ヵ月) | 湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月) | 光 (総照射量 60万lx・hr) |
|--------|--------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 7.6 | 7.0 | 5.1 | 5.3 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 100.8 | 100.0 | 101.4 |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹¹⁾

IV. 製剤に関する項目

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|------------------------|---------------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 100.7 | 101.2 |

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。¹²⁾

| 保存条件 | イニシャル | 温度 (40°C 3ヵ月) | 湿度 (25°C75%RH 3ヵ月) | 光 (総照射量 60万lx・hr) |
|--------|--------------------|------------------|--------------------------|-------------------------|
| 性状 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 9.3 | 8.5 | 6.5 | 8.7 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 99.3 | 99.6 | 100.3 |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、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。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」¹³⁾

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) | |
| 試験条件 | パドル法 | 50r. p. m. (pH1.2、5.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH5.0) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*

<50r. p. m. : 水>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*

<100r. p. m. : pH5. 0>

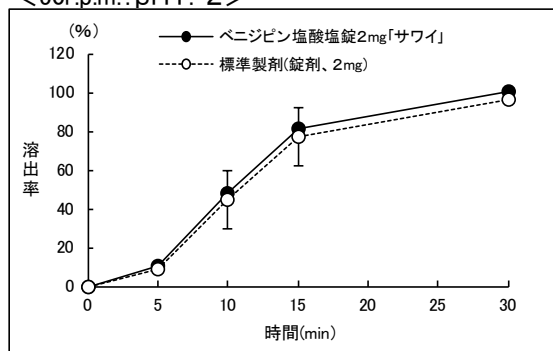
標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。

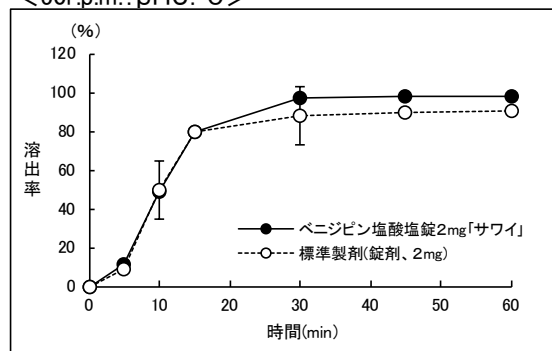
※本剤の主成分であるベニジピン塩酸塩(無水)は溶解度の低い一水和物に結晶転移すると報告されている。¹⁴⁾ 両製剤の溶出挙動の違いは、混在するベニジピン塩酸塩(一水和物)の影響によるものであり、溶出試験液中での結晶転移速度の違いに起因すると考えられた。

(溶出曲線)

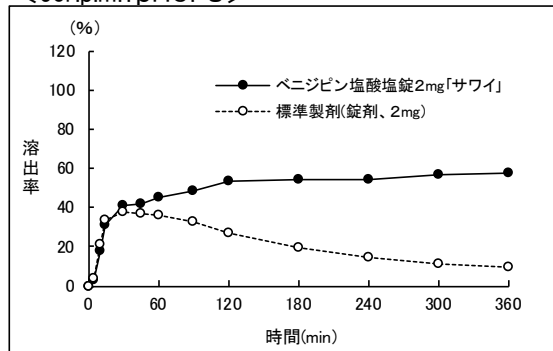
<50r.p.m.: pH1. 2>



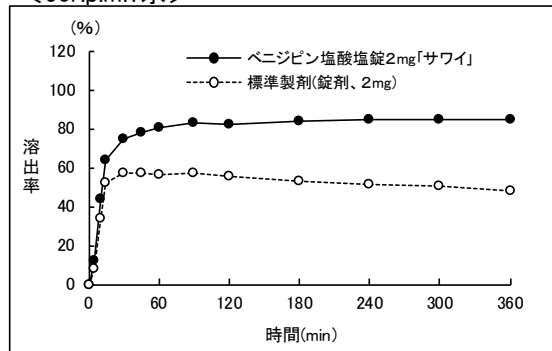
<50r.p.m.: pH5. 0>



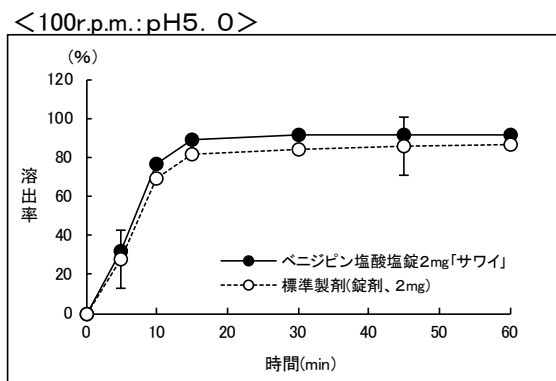
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」¹⁵⁾

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) | |
| 試験条件 | パドル法 | 50r. p. m. (pH1.2、5.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH1.2) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5.0>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6.8>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。^{*}

<50r. p. m. : 水>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)の2時点の平均溶出率で判定した。360分の時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあったが、15分の時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の判定基準を満たさなかった。

<100r. p. m. : pH1.2>

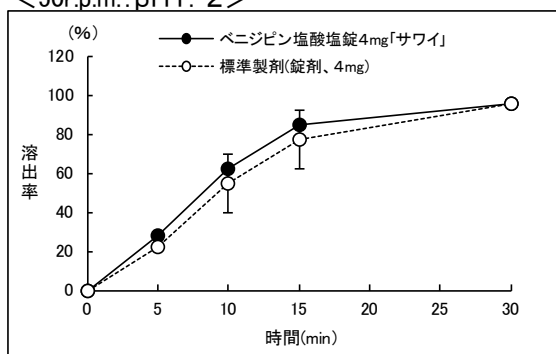
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。

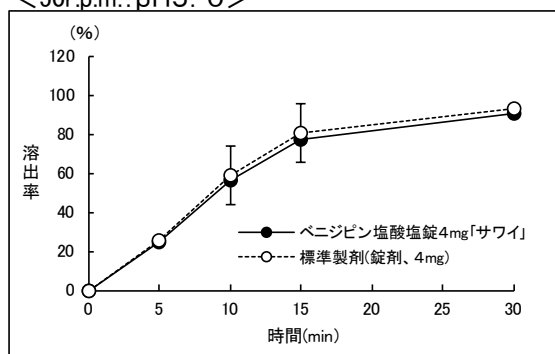
^{*}本剤の主成分であるベニジピン塩酸塩(無水)は溶解度の低い一水和物に結晶転移すると報告されている。¹⁴⁾両製剤の溶出挙動の違いは、混在するベニジピン塩酸塩(一水和物)の影響によるものであり、溶出試験液中での結晶転移速度の違いに起因すると考えられた。

(溶出曲線)

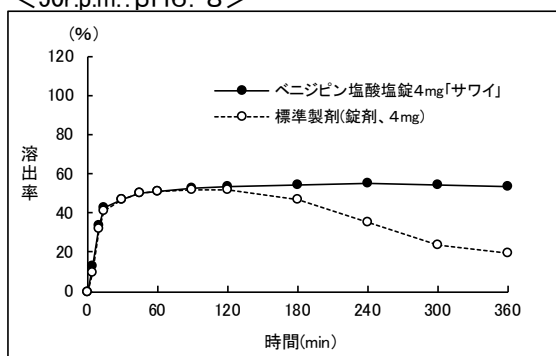
<50r.p.m.: pH1. 2>



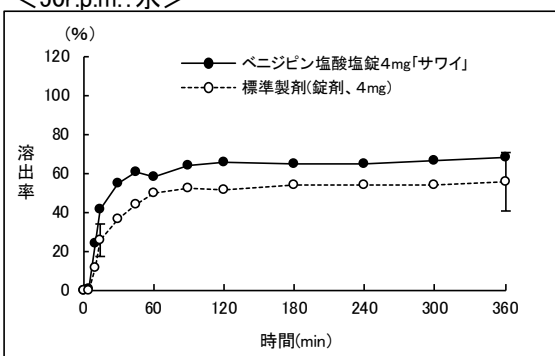
<50r.p.m.: pH5. 0>



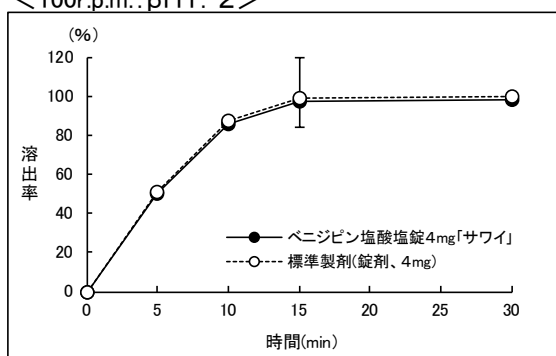
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH1. 2>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ベンジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」¹⁶⁾

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) | |
| 試験条件 | パドル法 | 50r. p. m. (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)、100r. p. m. (pH5. 0) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (25分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (20分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*

IV. 製剤に関する項目

<50r. p. m. : 水>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*

<100r. p. m. : pH5. 0>

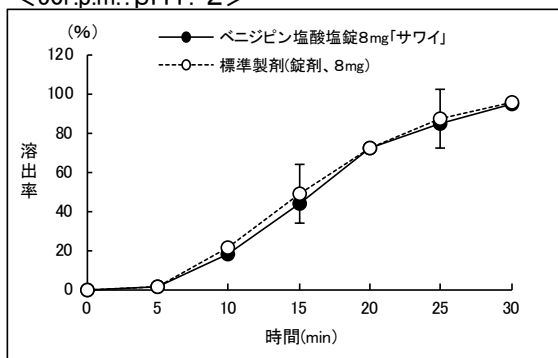
標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。

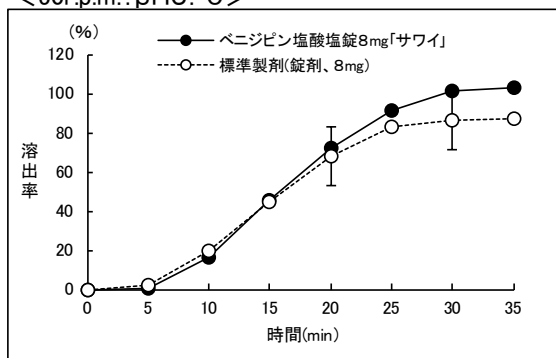
※本剤の主成分であるベニジピン塩酸塩(無水)は溶解度の低い一水和物に結晶転移すると報告されている。¹⁴⁾ 両製剤の溶出挙動の違いは、混在するベニジピン塩酸塩(一水和物)の影響によるものであり、溶出試験液中での結晶転移速度の違いに起因すると考えられた。

(溶出曲線)

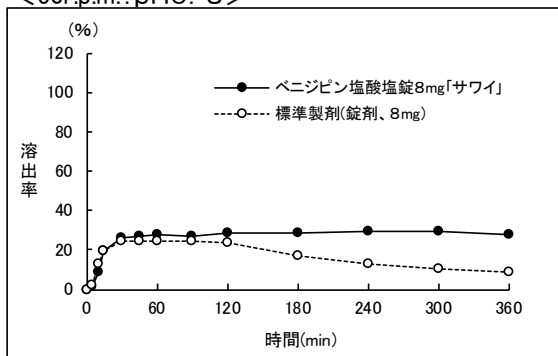
<50r.p.m.: pH1. 2>



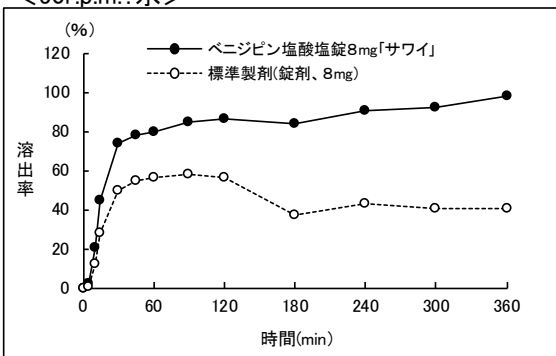
<50r.p.m.: pH5. 0>



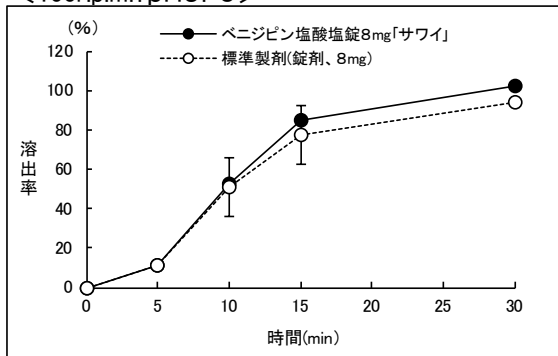
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH5. 0>



(I : 判定基準の適合範囲)

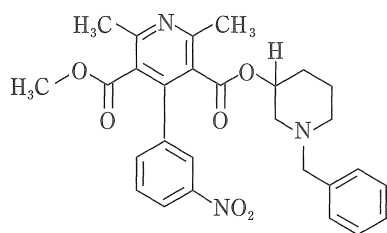
8. 生物学的試験法
該当しない

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」の確認試験に準ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法
日局「ベニジピン塩酸塩錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
混在が予想される類縁物質には酸化体〔1〕などがある。¹⁾



〔1〕

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当資料なし

14. その他
該当資料なし

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
 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。

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
該当資料なし
 - 3) 臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし
 - 4) 探索的試験：用量反応探索試験
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.....

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩等

2. 薬理作用.....

ベニジピン塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

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。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：約30分¹⁷⁾

作用持続時間：約24時間¹⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

ベニジピン塩酸塩錠剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」^{18, 19)}

| | |
|------|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) |
| 採血時点 | 0、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6 hr |
| 休薬期間 | 7日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |

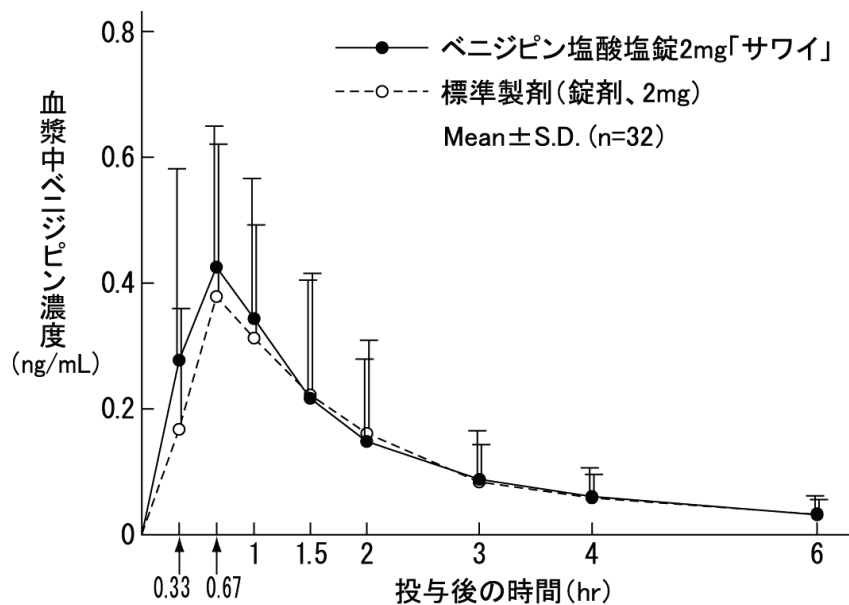
ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として2 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-6hr} (ng•hr/mL) |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|------------------------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」 | 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.)

VII. 薬物動態に関する項目



●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」^{18, 20)}

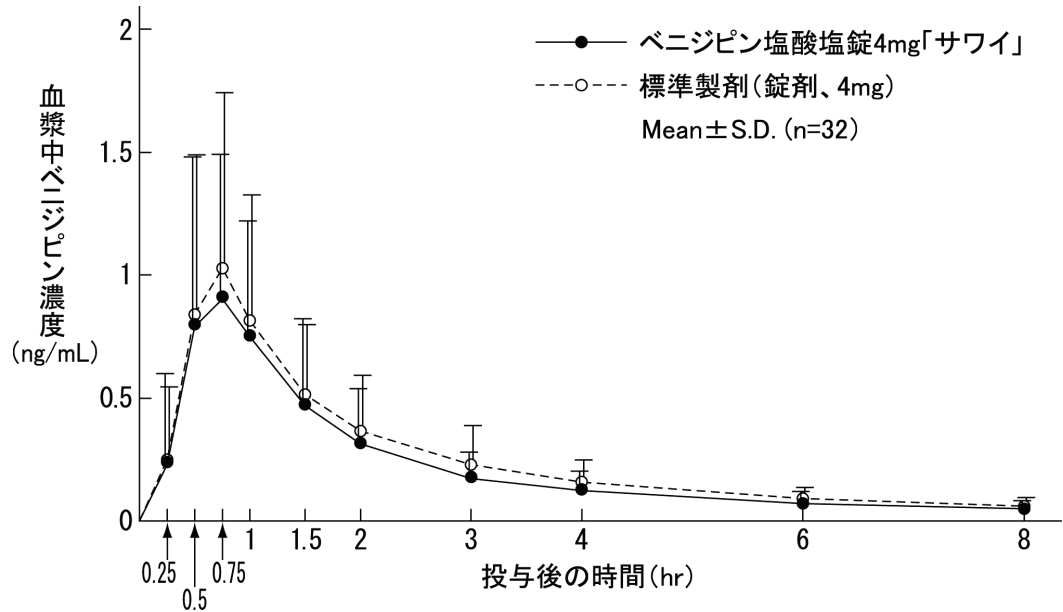
| | |
|------|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) |
| 採血時点 | 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 hr |
| 休薬期間 | 7日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」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、Cmax)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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-8hr} (ng•hr/mL) |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|------------------------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」 | 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8mg「サワイ」^{18, 21)}

| | |
|------|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正) |
| 採血時点 | 0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8hr |
| 休薬期間 | 7日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |

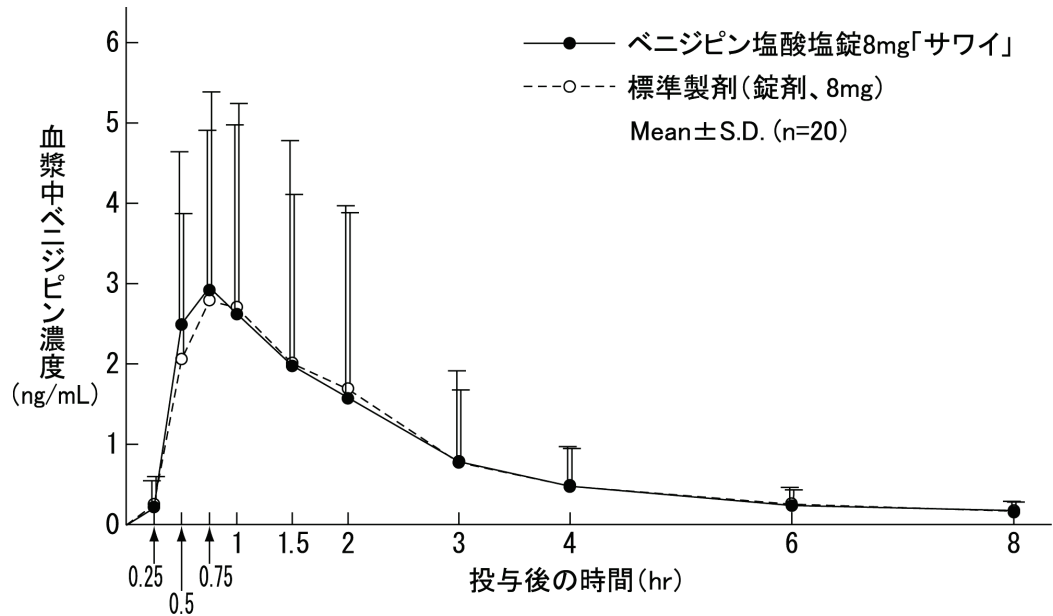
ベニジピン塩酸塩錠8mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として8mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-8hr} (ng•hr/mL) |
|-----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|------------------------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」 | 4.13 ± 2.92 | 0.8 ± 0.4 | 2.9 ± 0.6 | 6.68 ± 6.33 |
| 標準製剤(錠剤、8mg) | 4.25 ± 2.88 | 0.9 ± 0.5 | 2.9 ± 0.8 | 6.73 ± 5.59 |

(Mean ± S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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) コンパートメントモデル

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

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ベニジピン塩酸塩として2 mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{18, 19)}

$$0.318 \pm 0.087 \text{hr}^{-1}$$

- ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ベニジピン塩酸塩として 4 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{18, 20)}

0. 245 ± 0. 042hr⁻¹

- ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ベニジピン塩酸塩として 8 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{18, 21)}

0. 249 ± 0. 050hr⁻¹

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

約99%¹⁾

3. 吸収

吸収部位 小腸¹⁷⁾

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>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。

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

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

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝を受ける。²²⁾

主な代謝は3位側鎖のベンジル基の脱離(N-脱アルキル)、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である。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主としてCYP3A4で代謝される。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物は活性を示すが、活性は未変化体の1/1,000以下である。²²⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

8 mg投与で120時間までに尿中に投与量の約36%、糞中に約59%が排泄された。²²⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. 透析等による除去率

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。

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
該当項目なし

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)**
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)

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)**
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)

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)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。
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。

- 1)併用禁忌とその理由
該当項目なし

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 |
| 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

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

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。

3) その他の副作用

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 | 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 (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 |

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ベニジピン塩酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は4.7% (219/4,679) であり、主な副作用は動悸0.5%、顔面紅潮0.5%、頭痛0.4% 等であった。²³⁾

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

副作用

2) その他の副作用

| | | 頻度不明 | |
|----------|----------|----------|----------------------|
| 過 | 敏 | 症 | 発疹、そう痒感、光線過敏症 |

9. 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(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. 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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。〕

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

該当項目なし

13. 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。

14. 適用上の注意

1) 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。
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)

15. 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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ベニジピン塩酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

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

LD₅₀ (mg/kg)³⁾

| 動物種 | 性 | 経口 | 皮下注 | 腹腔内 | 静注 |
|-----|---|-------|-------|------|-----|
| マウス | ♂ | 321.6 | 33.5 | 29.4 | 2.5 |
| ラット | ♂ | 87.6 | 275.5 | 15.1 | 4.4 |

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口) : 0.5mg/kg/日(13週) 主な所見として1.5mg/kg/日以上投与群で心拍数、心臓重量の増加が見られた。³⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口) : 0.1mg/kg/日(12ヵ月) 主な所見として0.38mg/kg/日投与群の少数例と1.5mg/kg/日以上投与群で歯肉肥厚が見られた。³⁾

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | 規制区分 |
|------|--------------------------|
| 製剤 | 劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} |
| 有効成分 | 毒薬 |

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：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) 薬局での取り扱いについて

Ⅷ. -14. 参照

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

Ⅷ. -14. 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)、700錠(14錠×50)

●ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、140錠(14錠×10)、
700錠(14錠×50)

バラ：500錠

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)

7. 容器の材質
- ベニジピン塩酸塩錠 2 mg/錠 8 mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
 - ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム
バラ：ポリエチレン袋
8. 同一成分・同効薬
- 同一成分：コニール錠 2 /錠 4 /錠 8
同効薬：ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩等
9. 国際誕生年月日
- 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2006年 3 月 15 日、承認番号：21800AMZ10337000
 - ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2006年 2 月 20 日、承認番号：21800AMZ10078000
 - ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2006年 2 月 20 日、承認番号：21800AMZ10083000
11. 薬価基準収載年月日
- 2006年 7 月 7 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
- 該当しない
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
- 該当しない
14. 再審査期間
- 該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 品名 | HOT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 |
|------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| ベニジピン塩酸塩 錠 2mg「サワイ」 | 117501101 | 2171021F1113 | 620004050 |
| ベニジピン塩酸塩 錠 4mg「サワイ」 | 117507301 | 2171021F2152 | 620004058 |
| ベニジピン塩酸塩 錠 8mg「サワイ」 | 117511001 | 2171021F3043 | 620004064 |

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4456-C-4464.
 - 2) 梅田悦生, 常用医薬品の副作用－禁忌・慎重投与・相互作用への対応, 南江堂, 1996, p. 487-488.
 - 3) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 494.
 - 4) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 10, 薬事日報社, 2001, p. 146.
 - 5) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 173.
 - 6)～12) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 14) 佐藤美香他, 薬理と治療, **34**(11), 1151(2006).
 - 15)～16) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 17) 日本薬剤師研修センター編, 日本薬局方 医薬品情報 2011 JPDI 2011, じほう, 2011, p. 1785-1788.
 - 18) 陶易王他, 医学と薬学, **55**(5), 753(2006).
 - 19)～21) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 22) 柴川雅彦監修, 腎機能障害時における循環器用薬の投与方法, 医薬ジャーナル社, 2003, p. 164-165.
 - 23) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008～2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1756-1757.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

