

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

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

塩酸ベニジピン錠2「NP」

塩酸ベニジピン錠4「NP」

塩酸ベニジピン錠8「NP」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
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	塩酸ベニジピン錠2「NP」、同錠4「NP」、同錠8「NP」 1錠中 日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 2mg、4mg、8mg
一般名	和名：ベニジピン塩酸塩（JAN） 洋名：Benidipine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	塩酸ベニジピン錠2「NP」、同錠4「NP」 製造販売承認年月日：2006年 2月 20日 薬価基準収載年月日：2012年 10月 1日（販売名変更による） 発売年月日：2006年 7月 7日 塩酸ベニジピン錠8「NP」 製造販売承認年月日：2007年 3月 14日 薬価基準収載年月日：2012年 10月 1日（販売名変更による） 発売年月日：2007年 7月 6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2013 年 12 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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/> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI F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，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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，「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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，I F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，I F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，I F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

I F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。I F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，I F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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 17
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. トランスポーターに関する情報 19
8. 透析等による除去率 19

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 20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 20
5. 慎重投与内容とその理由 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 20
7. 相互作用 21
8. 副作用 22
9. 高齢者への投与 22
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 23
11. 小児等への投与 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 23
13. 過量投与 23
14. 適用上の注意 23
15. その他の注意 23
16. その他 23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 24
2. 毒性試験 24

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	25	14. 再審査期間	27
2. 有効期間又は使用期限	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
3. 貯法・保存条件	25	16. 各種コード	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	25	17. 保険給付上の注意	27
5. 承認条件等	25	XI. 文献	
6. 包装	26	1. 引用文献	28
7. 容器の材質	26	2. その他の参考文献	28
8. 同一成分・同効薬	26	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	26	1. 主な外国での発売状況	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26	2. 海外における臨床支援情報	29
11. 薬価基準収載年月日	26	XIII. 備考	
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	26	その他の関連資料	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	27		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン塩酸塩はジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬であり、本邦では 1991 年に上市されている。

ベニジピン塩酸塩をそれぞれ 2mg、4mg、8mg 含有する塩酸ベニジピン錠 2 NT、同錠 4 NT、同錠 8 NT は、竹島製薬株式会社（現ニプロジェネファ株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号及び薬審第 718 号（1980 年 5 月 30 日）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た。塩酸ベニジピン錠 2 NT、同錠 4 NT は 2006 年 2 月に承認を取得、2006 年 7 月に販売を開始し、塩酸ベニジピン錠 8 NT は 2007 年 3 月に承認を取得、2007 年 7 月に販売を開始した。

その後、2012 年 10 月 1 月に、製造販売承認をニプロファーマ(株)が承継し、それに伴い販売名を塩酸ベニジピン錠 2「NP」、同錠 4「NP」、同錠 8「NP」に変更した。更に、2013 年 12 月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤は、膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

○臨床的には、高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、肝機能障害、黄疸があらわれることがある（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

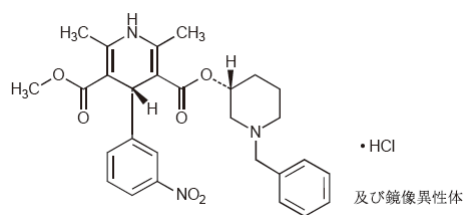
1. 販売名

- (1) 和名：塩酸ベニジピン錠 2「NP」
塩酸ベニジピン錠 4「NP」
塩酸ベニジピン錠 8「NP」
- (2) 洋名：BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS
- (3) 名称の由来：有効成分である塩酸ベニジピンに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

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)
- (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：C₂₈H₃₁N₃O₆・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 (IUPAC)

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

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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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。

乾燥減量: 0.5%以下 (0.5g、105°C、2 時間) ¹⁾

強熱残分: 0.1%以下 (1g) 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 ¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ベニジピン塩酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法 ¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ベニジピン塩酸塩」定量法による。








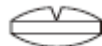

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（フィルムコート錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		塩酸ベニジピン 錠 2「NP」	塩酸ベニジピン 錠 4「NP」	塩酸ベニジピン 錠 8「NP」
外 形				
				
				
形 状		黄色のフィルム コート錠		黄色の割線入りフィルムコート錠
大 き さ	直径 (mm)	6.1	7.2	8.1
	厚さ (mm)	3.0	3.1	3.6
	重量 (mg)	83	135	200
識別コード		TP-230	TP-231	TP-232

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

(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

塩酸ベニジピン錠 2「NP」

1 錠中 日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 2mg

塩酸ベニジピン錠 4「NP」

1 錠中 日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 4mg

塩酸ベニジピン錠 8「NP」

1 錠中 日本薬局方 ベニジピン塩酸塩 8mg

(2) 添加物

乳糖水和物、バレイショデンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(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²⁾

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①塩酸ベニジピン錠2「NP」

PTP包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔（ポリプロピレン製ピロー包装））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（黄色のフィルムコート錠である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験（30分間の溶出率：80%以上）	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	102.0	100.4	101.1	100.9

(n=3)

②塩酸ベニジピン錠4「NP」

PTP包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔（ポリプロピレン製ピロー包装））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（黄色のフィルムコート錠である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験（30分間の溶出率：80%以上）	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.8	100.2	100.6	101.6

(n=3)

③塩酸ベニジピン錠8「NP」

PTP包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔（ポリプロピレン製ピロー包装））

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（黄色のフィルムコート錠である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験（45分間の溶出率：85%以上）	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	102.6	101.9	101.9	99.4

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

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）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における類似性

（「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 日一部改正 医薬審発第 786 号」）

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第 1 液

pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第 2 液

水

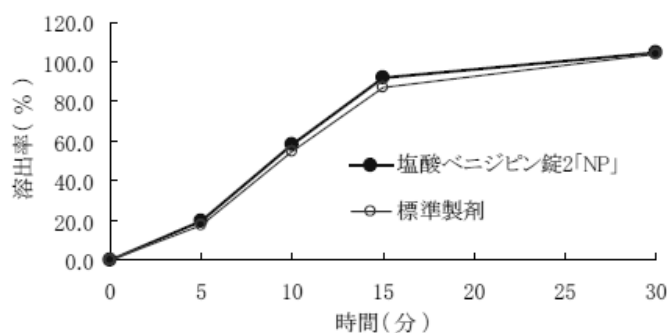
回転数 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH5.0

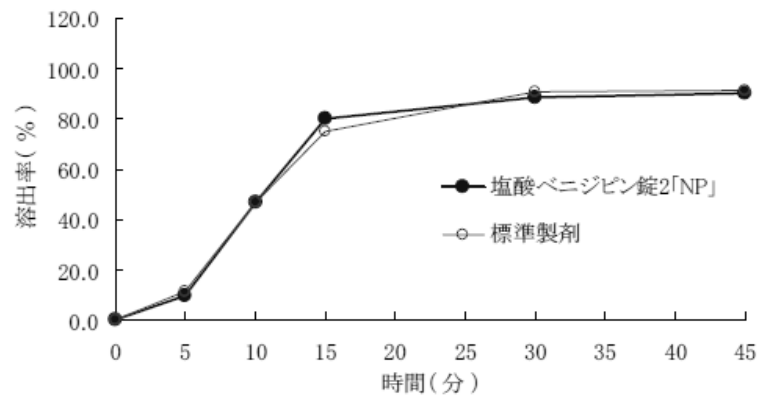
試験結果 : 各試験条件において塩酸ベニジピン錠 2「NP」、塩酸ベニジピン錠 4「NP」及び塩酸ベニジピン錠 8「NP」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

①塩酸ベニジピン錠 2「NP」³⁾

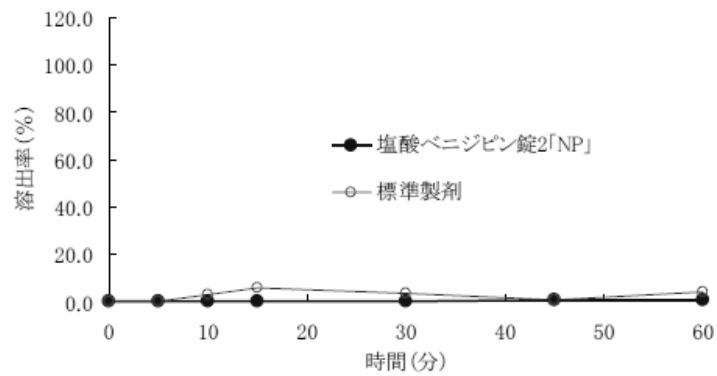
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



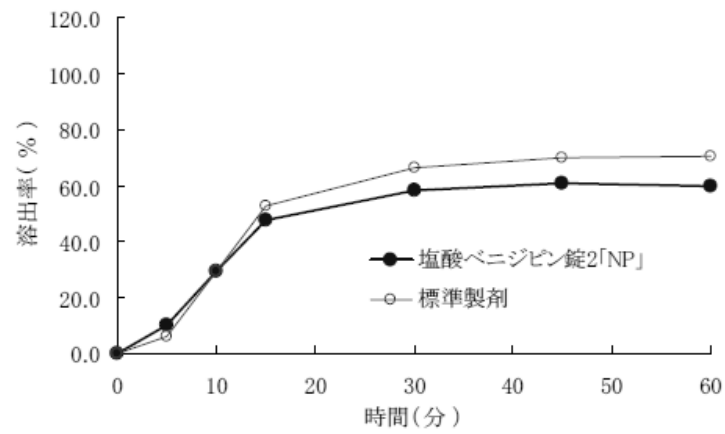
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



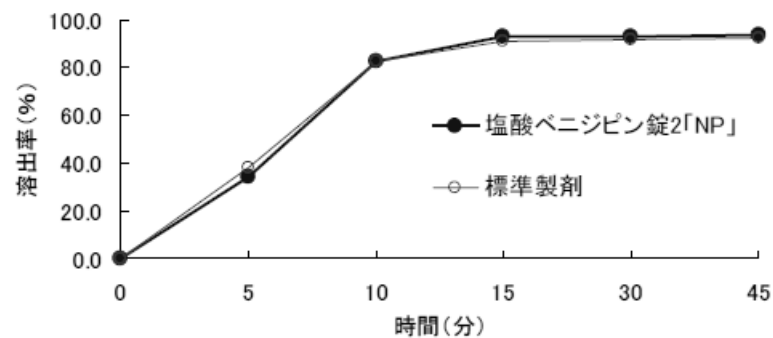
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

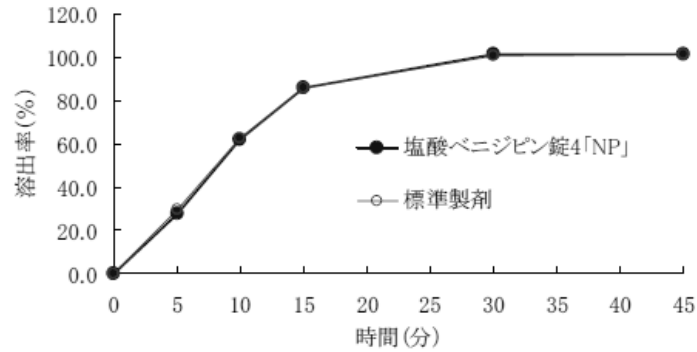


試験液 pH5.0 (毎分 100 回転) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

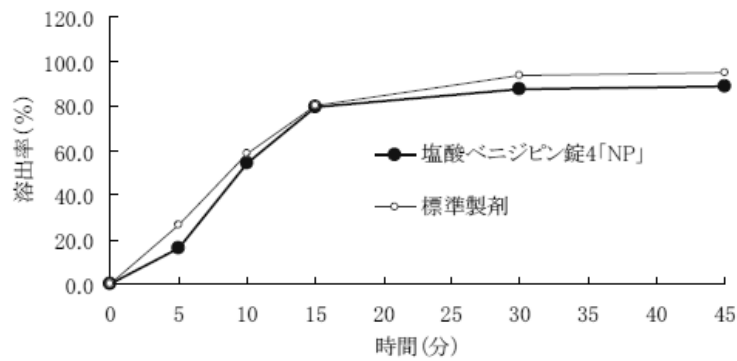


②塩酸ベニジピン錠4「NP」⁴⁾

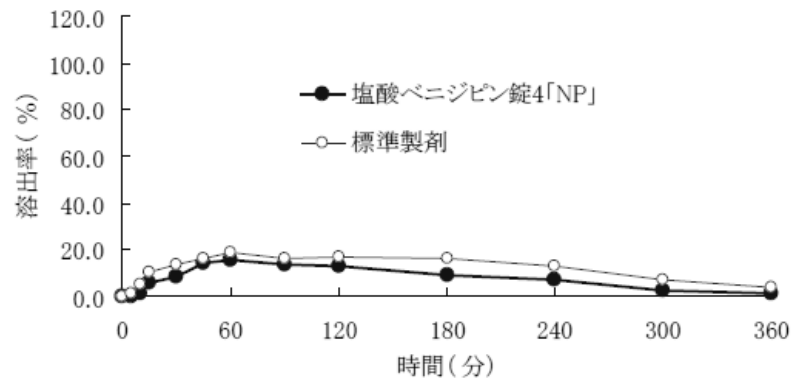
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



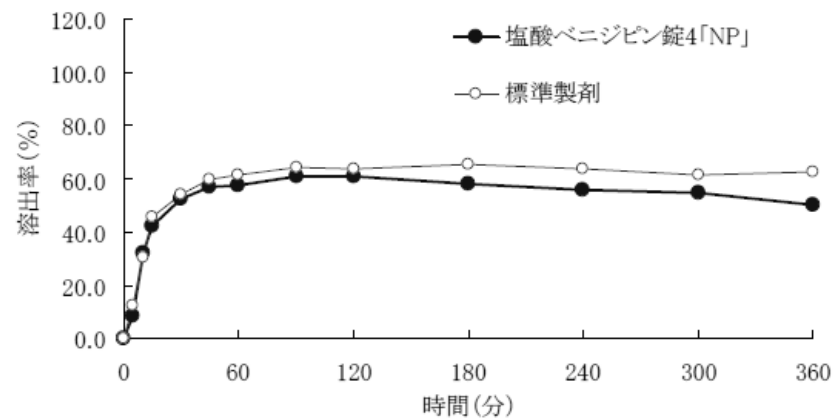
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



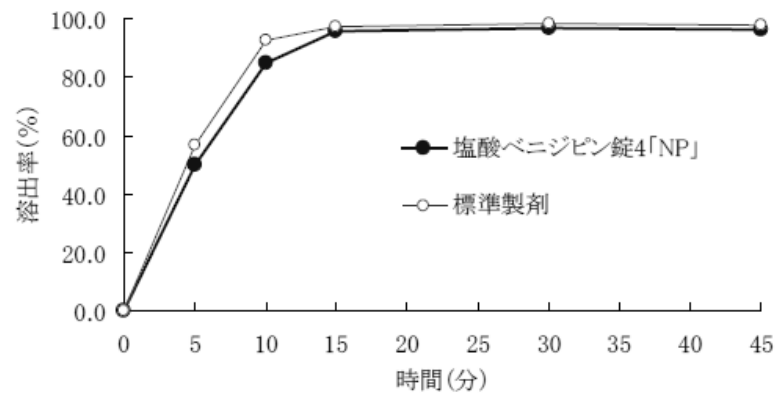
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

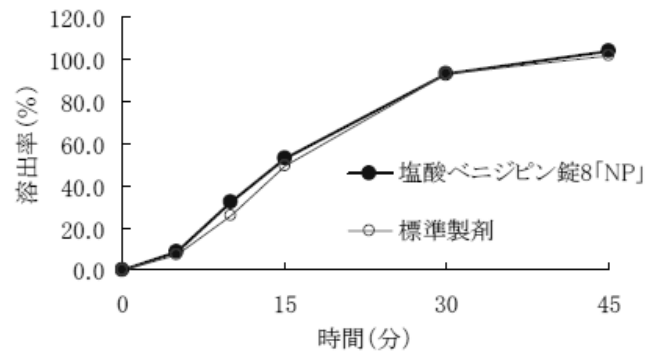


試験液 pH5.0 (毎分 100 回転) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

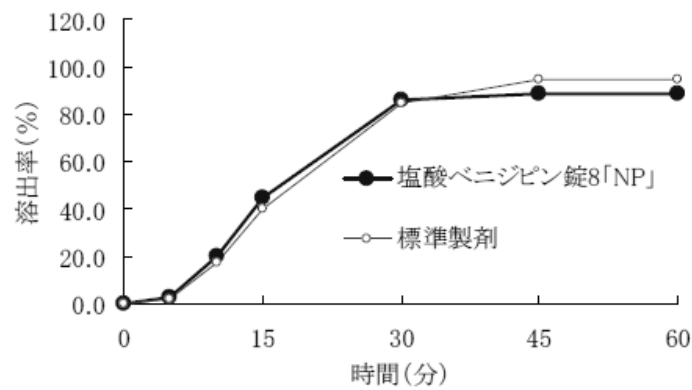


③塩酸ベニジピン錠 8「NP」⁵⁾

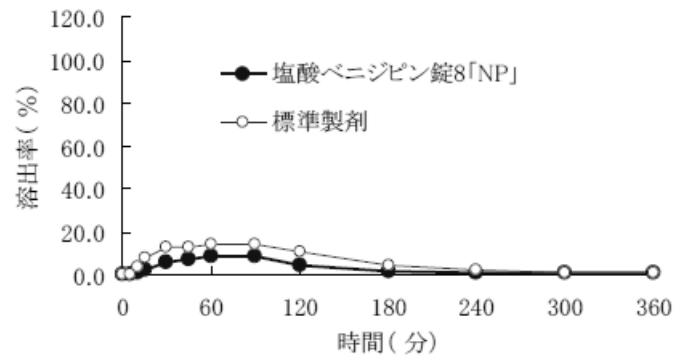
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



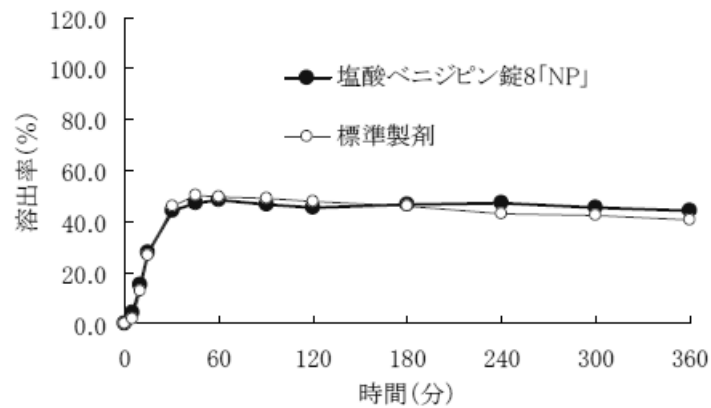
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



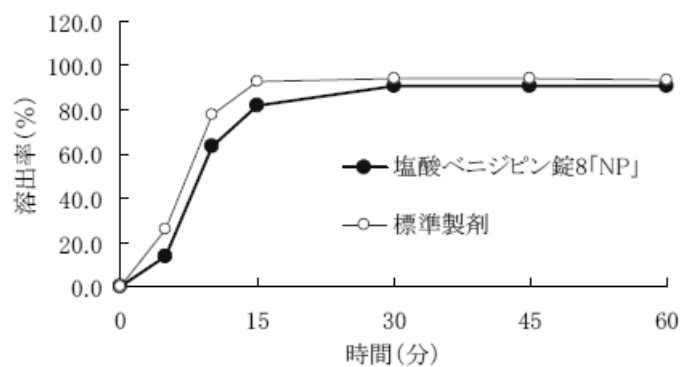
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH5.0 (毎分 100 回転) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



〈公的溶出規格への適合〉

塩酸ベニジピン錠 2「NP」、塩酸ベニジピン錠 4「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : pH1.2=薄めた McIlvaine の緩衝液 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 30 分間以内に 80%以上溶出した。

塩酸ベニジピン錠 8「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : pH1.2=薄めた McIlvaine の緩衝液 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 45 分間以内に 85%以上溶出した。

塩酸ベニジピン錠 2「NP」、塩酸ベニジピン錠 4「NP」及び塩酸ベニジピン錠 8「NP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたベニジピン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

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⁶⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ベンジピン塩酸塩錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁶⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ベンジピン塩酸塩錠」定量法による。

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

該当資料なし

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

カルシウム拮抗薬 ジヒドロピリジン系化合物、ベンゾジアゼピン化合物、フェニルアルキルアミン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬。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。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

(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

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

健康成人男子に、塩酸ベニジピン錠 2「NP」を 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 2mg、n=20）経口投与した時のベニジピン塩酸塩の T_{max} は約 0.7 時間⁷⁾、塩酸ベニジピン錠 4「NP」を 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 4mg、n=18）経口投与した時のベニジピン塩酸塩の T_{max} は約 0.6 時間⁸⁾、塩酸ベニジピン錠 8「NP」を 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 8mg、n=37）経口投与した時のベニジピン塩酸塩の T_{max} は約 1.0 時間であった⁹⁾。

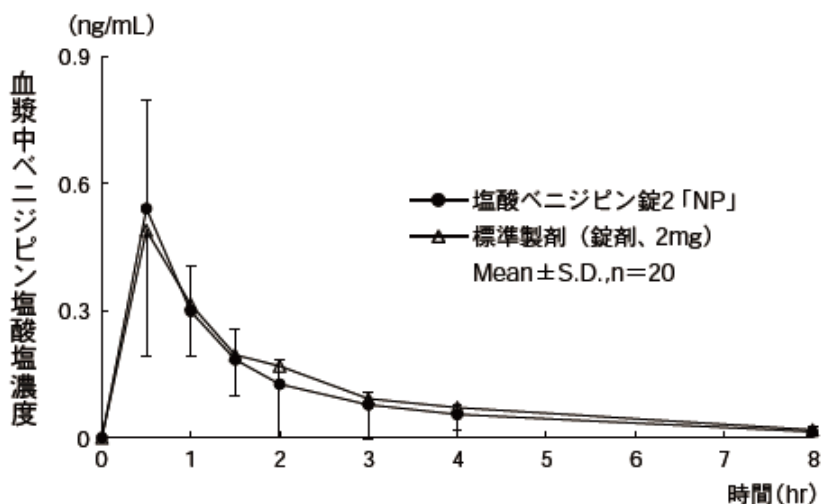
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

（「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 医薬発第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号」）

① 塩酸ベニジピン錠 2「NP」⁷⁾

塩酸ベニジピン錠 2「NP」と標準製剤のそれぞれ 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 2mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に空腹時に経口投与して血漿中ベニジピン塩酸塩濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 8hr}$ 、 C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



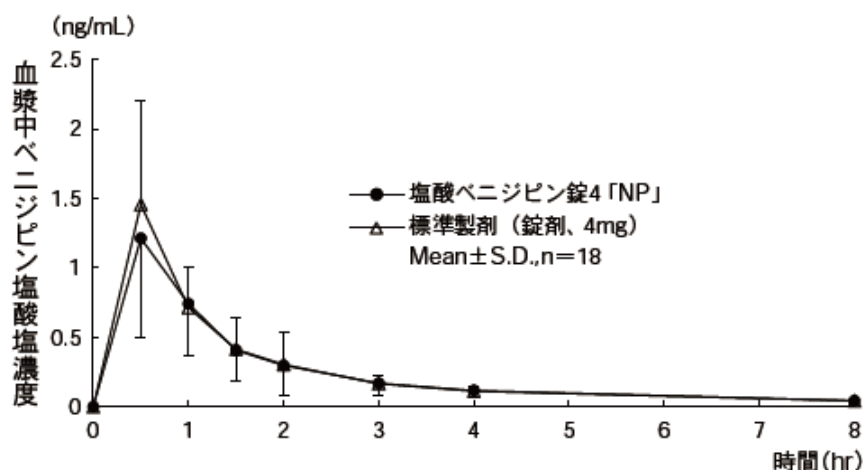
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→8hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
塩酸ベニジピン錠 2「NP」(1錠)	0.85±0.26	0.57±0.23	0.7±0.4	2.5±0.6
標準製剤 (錠剤、2mg、)	0.94±0.48	0.58±0.29	0.9±0.8	2.5±0.8

(Mean±S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②塩酸ベニジピン錠 4「NP」⁸⁾

塩酸ベニジピン錠 4「NP」と標準製剤のそれぞれ 1錠（ベニジピン塩酸塩として 4mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に空腹時に経口投与して血漿中ベニジピン塩酸塩濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→8hr}、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。



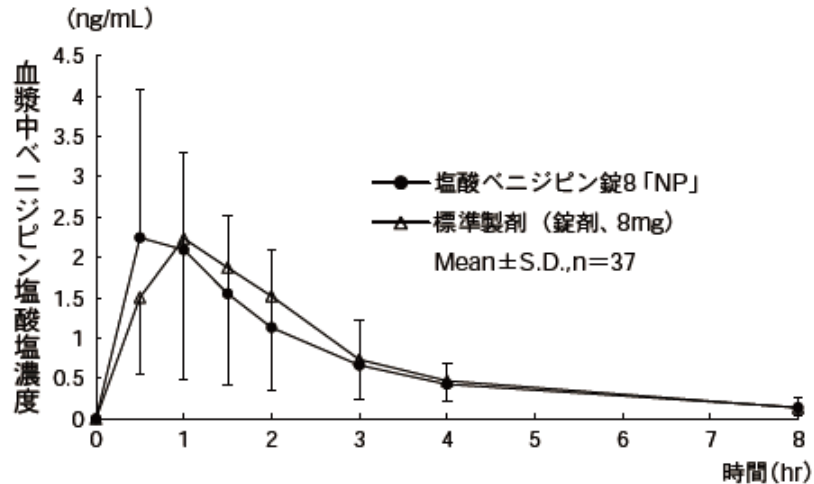
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→8hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
塩酸ベニジピン錠 4「NP」(1錠)	1.95±0.72	1.42±0.50	0.6±0.2	2.7±0.4
標準製剤 (錠剤、4mg、)	2.05±0.61	1.53±0.65	0.6±0.3	2.7±0.4

(Mean±S. D., n=18)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

③塩酸ベニジピン錠 8「NP」⁹⁾

塩酸ベニジピン錠 8「NP」と標準剤のそれぞれ 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 8mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に空腹時に経口投与して血漿中ベニジピン塩酸塩濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0\rightarrow 8hr}$ 、 C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 8hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
塩酸ベニジピン錠 8「NP」 (1 錠)	5.79 ± 2.85	3.17 ± 1.57	1.0 ± 0.6	2.5 ± 1.9
標準剤 (錠剤、8mg、)	6.12 ± 3.23	2.85 ± 1.68	1.1 ± 0.6	2.2 ± 0.7

(Mean ± S. D. , n=37)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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¹⁾

約 99%

3. 吸収

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

動物試験（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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

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。

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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）

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

該当しない

(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、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

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

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。

種類\頻度	頻度不明
肝臓	肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDH上昇等）
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
血液	白血球減少、好酸球増加、血小板減少
循環器	動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下、胸部重圧感、徐脈、頻脈、期外収縮
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、しびれ感
消化器	便秘、腹部不快感、嘔気、胸やけ、口渇、下痢、嘔吐
過敏症 ^{注1)}	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 ^{注1)} 、結膜充血、霧視、発汗

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

「8. 副作用」の項を参照。

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。[動物試験(ラット、ウサギ)で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(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

該当資料なし

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) 4mg 製剤、8mg 製剤の分割使用時
分割後は早めに使用すること(分割後は遮光のうえ、なるべく60日以内にご使用下さい)。
- 2) 薬剤交付時
PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

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

【取扱い上の注意】

4mg 製剤、8mg 製剤の分割使用時

4mg 製剤、8mg 製剤(割線入り錠剤)は、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。]

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

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¹⁰⁾

経口投与の LD₅₀ (mg/kg) : マウス(♂)321.6、(♀)384.5

ラット(♂)87.6、(♀)197.9

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(参考)

動物試験 (ラット、ウサギ) で胎児毒性が報告されている。

(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

製 剤：塩酸ベニジピン錠 2「NP」	劇薬、処方せん医薬品 ^{注2)}
塩酸ベニジピン錠 4「NP」	劇薬、処方せん医薬品 ^{注2)}
塩酸ベニジピン錠 8「NP」	劇薬、処方せん医薬品 ^{注2)}
有効成分：日本薬局方 ベニジピン塩酸塩	毒薬、処方せん医薬品 ^{注2)}

注2) 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：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

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）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

4mg 製剤、8mg 製剤の分割使用時

4mg 製剤、8mg 製剤（割線入り錠剤）は、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。]

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

塩酸ベニジピン錠 2「NP」： 100 錠 (PTP)
1,000 錠 (PTP)
塩酸ベニジピン錠 4「NP」： 100 錠 (PTP)
1,000 錠 (PTP)
塩酸ベニジピン錠 8「NP」： 100 錠 (PTP)

7. 容器の材質

塩化ビニルフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コニール錠 2、同錠 4、同錠 8（協和発酵キリン） 他
同 効 薬：ニフェジピン 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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
塩酸ベニジピン錠 2「NP」	2006 年 2 月 20 日	21800AMZ10085000
塩酸ベニジピン錠 4「NP」		21800AMZ10086000
塩酸ベニジピン錠 8「NP」	2007 年 3 月 14 日	21900AMZ00012000

[注 1]旧販売名：塩酸ベニジピン錠 2NT、塩酸ベニジピン錠 4NT、塩酸ベニジピン錠 8NT

[注 2]2012 年 10 月 1 日に製造販売承認をニプロファーマ(株)に承継。

[注 3]2013 年 12 月 2 日に製造販売承認をニプロ(株)に承継。

11. 薬価基準収載年月日

2012 年 10 月 1 日

[注]塩酸ベニジピン錠 2 NT (旧販売名)：2006 年 7 月 7 日

塩酸ベニジピン錠 4 NT (旧販売名)：2006 年 7 月 7 日

塩酸ベニジピン錠 8 NT (旧販売名)：2007 年 7 月 6 日

経過措置期間終了：2013 年 3 月 31 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

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

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
塩酸ベニジピン錠 2「NP」	117392503	2171021F1245	621739203
塩酸ベニジピン錠 4「NP」	117394903	2171021F2268	621739403
塩酸ベニジピン錠 8「NP」	117831903	2171021F3230	621783103

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-4456 (2011)
- 2) ニプロ (株) 社内資料 : 安定性 (加速) 試験
- 3) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (溶出) 試験
- 4) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (溶出) 試験
- 5) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (溶出) 試験
- 6) 第十六改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-4460 (2011)
- 7) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 試験
- 8) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 試験
- 9) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 試験
- 10) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方 医薬品情報 2011 (じほう) 1785 (2011)

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

該当しない

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

該当資料なし

ニフ.〇株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号