

# 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

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

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」

Benidipine

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（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	錠 2mg：1 錠中ベニジピン塩酸塩 2mg 含有 錠 4mg：1 錠中ベニジピン塩酸塩 4mg 含有 錠 8mg：1 錠中ベニジピン塩酸塩 8mg 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		錠 2mg/錠 4mg	錠 8mg
	承認年月日	2005年12月27日	2008年3月14日
	薬価基準収載	2006年7月7日	2008年7月4日
発売年月日	2006年7月7日	2008年7月4日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2011年2月改訂（第5版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

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

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

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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、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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	17
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	18
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	18
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	21
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	21
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	21
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	22
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	22
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	22
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	23
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	23
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	23
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	23
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	23
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	23
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	23
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	24
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10	9. 高齢者への投与 .....	25
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	25
7. 溶出性 .....	11	11. 小児等への投与 .....	25
8. 生物学的試験法 .....	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	14	13. 過量投与 .....	25
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	14	14. 適用上の注意 .....	25
11. 力価 .....	14	15. その他の注意 .....	25
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	15	16. その他 .....	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	26
14. その他 .....	15	1. 薬理試験 .....	26
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	16	2. 毒性試験 .....	26
1. 効能又は効果 .....	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	27
2. 用法及び用量 .....	16	1. 規制区分 .....	27
3. 臨床成績 .....	16		

2.	有効期間又は使用期限	27
3.	貯法・保存条件	27
4.	薬剤取扱い上の注意点	27
5.	承認条件等	27
6.	包装	27
7.	容器の材質	27
8.	同一成分・同効薬	27
9.	国際誕生年月日	27
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	28
11.	薬価基準収載年月日	28
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	28
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	28
14.	再審査期間	28
15.	投与期間制限医薬品に関する情報	28
16.	各種コード	28
17.	保険給付上の注意	28
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>29</b>
1.	引用文献	29
2.	その他の参考文献	29
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>29</b>
1.	主な外国での発売状況	29
2.	海外における臨床支援情報	29
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>30</b>
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	30
2.	その他の関連資料	33

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は持続性 Ca 拮抗薬ベニジピン塩酸塩を有効成分とする、高血圧症・狭心症治療剤である。

「ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工）」及び「ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2005年12月27日に承認を取得、2006年7月7日に販売を開始した。(医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき承認申請)

また、「ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2008年3月14日に承認を取得、2008年7月4日に販売を開始した。(薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき承認申請)

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は持続性 Ca 拮抗薬ベニジピン塩酸塩を有効成分とする、高血圧症・狭心症治療剤である。
- (2) 錠 4mg は分割性を配慮した、独自デザインのクロスタップ®錠である。
- (3) 各規格の PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (4) 重大な副作用(頻度不明)として、肝機能障害、黄疸が報告されている。

## 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 2mg「日医工」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」

#### (2) 洋名

Benidipine

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ベニジピン塩酸塩 (JAN)

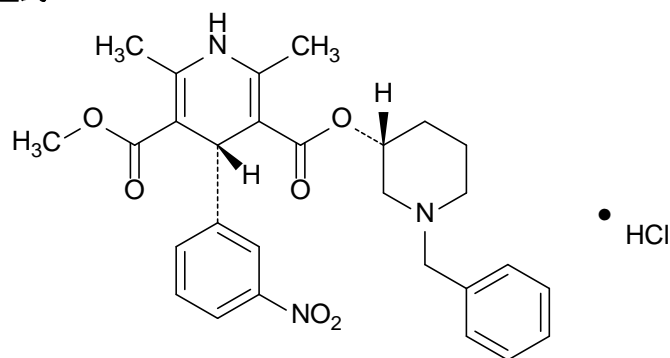
#### (2) 洋名 (命名法)

Benidipine Hydrochloride (JAN)

#### (3) システム

ニフェジピン系の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル拮抗薬 : -dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$

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℃（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

本品のメタノール溶液（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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (3) 定性反応

本品の水溶液にアンモニア試液を加え、水浴上で加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えた液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

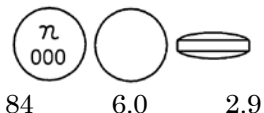
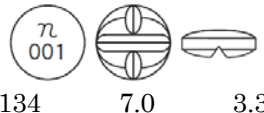
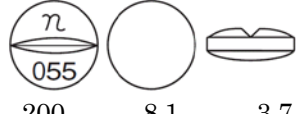
本品をギ酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。



## 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	色調 剤形	形 状 質量(mg) 直径(mm) 厚さ(mm)	本体コード 包装コード
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」	黄色のフィルムコーテ ィング錠	 84 6.0 2.9	本体：n 000 包装：n 000
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	片面に割線を有する 黄色のフィルムコーテ ィング錠	 134 7.0 3.3	本体：n 001 包装：n 001
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	片面に割線を有する 黄色のフィルムコーテ ィング錠	 200 8.1 3.7	本体：n 055 包装：n 055

#### (2) 製剤の物性

(「IV - 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (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「日医工」：1 錠中ベニジピン塩酸塩 2mg 含有

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」：1 錠中ベニジピン塩酸塩 4mg 含有

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」：1 錠中ベニジピン塩酸塩 8mg 含有

#### (2) 添加物

販売名	添加物
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	乳糖, バレイシヨデンプン, ポリビニルアルコール (部分けん化物), ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール, タルク, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, カルナウバロウ
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	乳糖, セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 二酸化ケイ素, 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

該当記載事項なし

### 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<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験

◇ ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 加速試験 (40°C・75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜黄色のフィルム コーティング錠＞	EC220 EC230 EC240	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	EC220 EC230 EC240	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	EC220 EC230 EC240	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	EC220 EC230 EC240	91.5~95.5 92.7~96.0 90.4~94.9	92.0~96.1 91.7~97.3 93.3~96.6	87.0~94.4 92.6~95.2 92.4~95.7	88.8~93.7 86.8~93.0 87.5~93.7	93.8~96.3 89.8~96.9 91.1~97.1
含量 (%) ※2 ＜95.0~105.0%＞	EC220 EC230 EC240	97.3 97.9 97.8	97.7 97.6 98.3	98.0 97.4 97.7	97.9 97.1 98.0	97.8 97.7 97.4

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 加速試験 (40°C・75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠＞	BNP4T-2 BNP4T-3 BNP4T-4	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法, 薄層クロマトグラフィー)	BNP4T-2 BNP4T-3 BNP4T-4	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	BNP4T-2 BNP4T-3 BNP4T-4	93.8~99.7 94.5~98.4 92.7~98.4	93.1~96.3 93.8~96.9 88.2~97.7	89.4~99.5 91.0~100.7 89.5~99.7	82.9~99.3 90.1~98.0 92.2~97.4
含量 (%) ※ ＜95.0~105.0%＞	BNP4T-2 BNP4T-3 BNP4T-4	97.6 97.2 97.8	98.0 97.6 98.7	97.0 96.4 97.8	96.7 97.6 96.6

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」 加速試験 (40°C・75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	PEBA PEBB PEBC	適合	適合	適合	適合
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	PEBA PEBB PEBC	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	PEBA PEBB PEBC	適合	適合	適合	適合
含量均一性 (%) <15.0%以下>	PEBA PEBB PEBC	1.79~2.22 1.45~2.77 5.04~7.30	2.00~5.34 3.34~4.24 2.67~4.51	5.96~8.32 2.82~5.22 2.94~7.38	6.55~7.40 7.72~11.37 3.27~3.84
溶出性 (%) <45 分, 85%以上>	PEBA PEBB PEBC	97.7~102.0 94.5~101.5 94.4~102.4	96.7~97.8 95.9~97.6 94.5~99.7	95.8~97.3 93.0~97.8 96.5~97.9	91.1~95.0 91.9~94.4 97.6~99.6
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	PEBA PEBB PEBC	99.0~99.9 99.5~99.7 97.5~99.4	99.1~100.2 100.7~101.8 99.1~100.1	100.7~102.0 100.1~100.7 98.4~100.6	99.3~102.6 99.9~100.5 99.5~100.2

※1: 酸化体 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

(2) 長期保存試験

◇ ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 長期保存試験 (25°C・60%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	12 ヶ月	36 ヶ月
性状 <黄色のフィルム コーティング錠>	BN0201 AI1101	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	BN0201 AI1101	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	BN0201 AI1101	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	BN0201 AI1101	1.2 2.2	—	2.2 2.2
溶出性 (%) <30 分, 80%以上>	BN0201 AI1101	99.7~101.0 98.3~101.7	99.3~103.9 98.8~105.0	99.2~101.9 96.4~101.9
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	BN0201 AI1101	100.3 101.9	100.9 100.7	101.4 100.2

※1: 酸化体 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

◇ ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 長期保存試験 (25°C・60%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠＞	BO1301 CO0801 CO0901	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	BO1301 CO0801 CO0901	適合	適合	適合	適合
純度試験 <sup>※1</sup> (HPLC)	BO1301 CO0801 CO0901	0.22 0.20 0.20	0.33 0.29 0.39	0.38 0.38 0.40	0.41 0.37 0.32
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	BO1301 CO0801 CO0901	91.0～103.3 99.2～103.2 98.7～102.6	92.5～95.7 93.0～96.0 92.2～96.0	95.2～99.5 96.0～99.6 96.0～101.3	96.2～100.4 98.5～99.6 98.7～100.5
含量 (%) <sup>※2</sup> ＜95.0～105.0%＞	BO1301 CO0801 CO0901	99.6 99.3 100.4	101.4 102.9 101.9	100.0 101.2 100.5	98.1 98.0 99.0

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 長期保存試験 (25°C・60%RH) [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	12 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠＞	KN1702	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	KN1702	適合	適合	適合
純度試験 <sup>※1</sup> (HPLC)	KN1702	0.16	0.23	0.32
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	KN1702	2.1	—	2.2
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	KN1702	95.2～99.3	98.7～102.7	88.1～99.3
含量 (%) <sup>※2</sup> ＜95.0～105.0%＞	KN1702	97.8	100.0	98.8

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

### (3) 無包装の安定性試験

#### 本資料の情報に関する注意

本資料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、可否を示すものではない。

試験期間：2008/5/30～2008/9/5

#### ◇ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	AD2101	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	AD2101	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 80%以上＞	AD2101	95.1～103.9	91.7～99.9	73.1～99.6 <sup>※3</sup>	<b>52.8～100.5<sup>※4</sup></b>	77.3～104.2 <sup>※5</sup>
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 ＜95.0～105.0%＞	AD2101	99.1～99.7	98.4～99.1	98.1～98.9	96.3～99.5	96.2～97.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	AD2101	62～81	65～81	65～74	64～77	67～84

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：11/12 錠が適合のため、規格に適合した。 ※4：3/12 錠が不適合のため、規格を逸脱した。 ※5：10/12 錠が適合のため、規格に適合した。 規格外：太字

#### ◇ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	AD2101	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	AD2101	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 80%以上＞	AD2101	95.1～ 103.9	82.4～ 101.6	92.9～ 102.0	93.2～ 100.5	67.4～ 103.6 <sup>※3</sup>
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 ＜95.0～105.0%＞	AD2101	99.1～99.7	99.1～100.4	97.8～99.3	98.3～99.9	98.2～99.4
(参考値) 硬度 (N) n=10	AD2101	62～81	57～64	57～66	58～71	55～67

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：10/12 錠適合のため、規格に適合した。

#### ◇ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜黄色のフィルムコーティング錠＞	AD2101	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	AD2101	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 80%以上＞	AD2101	95.1～103.9	92.3～99.0	91.5～99.3	87.3～101.0
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 ＜95.0～105.0%＞	AD2101	99.1～99.7	97.1～98.1	96.6～97.5	97.2～97.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	AD2101	62～81	64～82	54～70	49～66

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2006/4/4～2006/10/10

◇ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	C0080	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	C0080	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <30分, 80%以上>	C0080	88.9～99.3	92.9～97.1	91.7～103.7	98.4～103.9	89.8～102.3
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	C0080	99.2～100.3	100.4～100.6	97.6～100.2	98.1～99.5	99.5～102.2
(参考値) 硬度 (kg) n=10	C0080	6.52～7.99	6.40～7.71	5.63～6.35	4.80～6.00	5.25～6.58

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=1 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	C0080	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠	割線入りの黄色 のフィルムコー ティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	C0080	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <30分, 80%以上>	C0080	88.9～99.3	92.9～100.5	91.2～100.7	80.3～102.3	94.5～105.4
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	C0080	99.2～100.3	100.0～100.5	99.6～104.5	98.4～98.6	98.5～100.5
(参考値) 硬度 (kg) n=10	C0080	6.52～7.99	5.08～6.26	4.33～5.34	3.95～4.75	3.74～5.02

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [白色蛍光灯 (1600Lx), シヤ  
レをポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=1 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	C0080	割線入りの黄色の フィルムコーティン グ錠	割線入りの黄色の フィルムコーティン グ錠	割線入りの黄色の フィルムコーティン グ錠	割線入りの黄色の フィルムコーティン グ錠
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	C0080	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <30分, 80%以上>	C0080	88.9～99.3	93.4～99.4	99.2～104.1	102.3～104.3
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	C0080	99.2～100.3	99.3～99.5	98.4～101.1	98.0～98.8
(参考値) 硬度 (kg) n=10	C0080	6.52～7.99	6.35～7.80	5.70～6.73	4.85～5.40

※1：酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」 無包装 40℃ [気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <45 分, 85%以上>	94.8~99.6	96.1~99.2	96.1~98.9	96.8~100.5
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	98.0	97.6	99.5	98.8
(参考値) 硬度 (kg) n=10	8.0	6.9	7.1	7.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [開放]

試験項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠	片面に割線を有する 黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 <45 分, 85%以上>	94.8~99.6	94.6~98.5	95.9~98.5	97.2~99.8
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	101.0	97.9	100.4	99.0
(参考値) 硬度 (kg) n=10	8.0	5.1	4.1	4.1

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」 無包装 曝光 [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 <片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠>	片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠	片面に割線を有する黄色の フィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 <45 分, 85%以上>	94.8~99.6	95.6~100.4
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	101.0	98.4
(参考値) 硬度 (kg) n=10	8.0	3.9

※：表示量に対する含有率 (%)

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)

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 溶出規格

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」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」の溶出性の項に適合していることが確認されている。

(試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う)

#### 溶出規格

	規定時間	溶出率
2mg 錠	30 分	80%以上
4mg 錠	30 分	80%以上
8mg 錠	45 分	85%以上

### (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

<ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

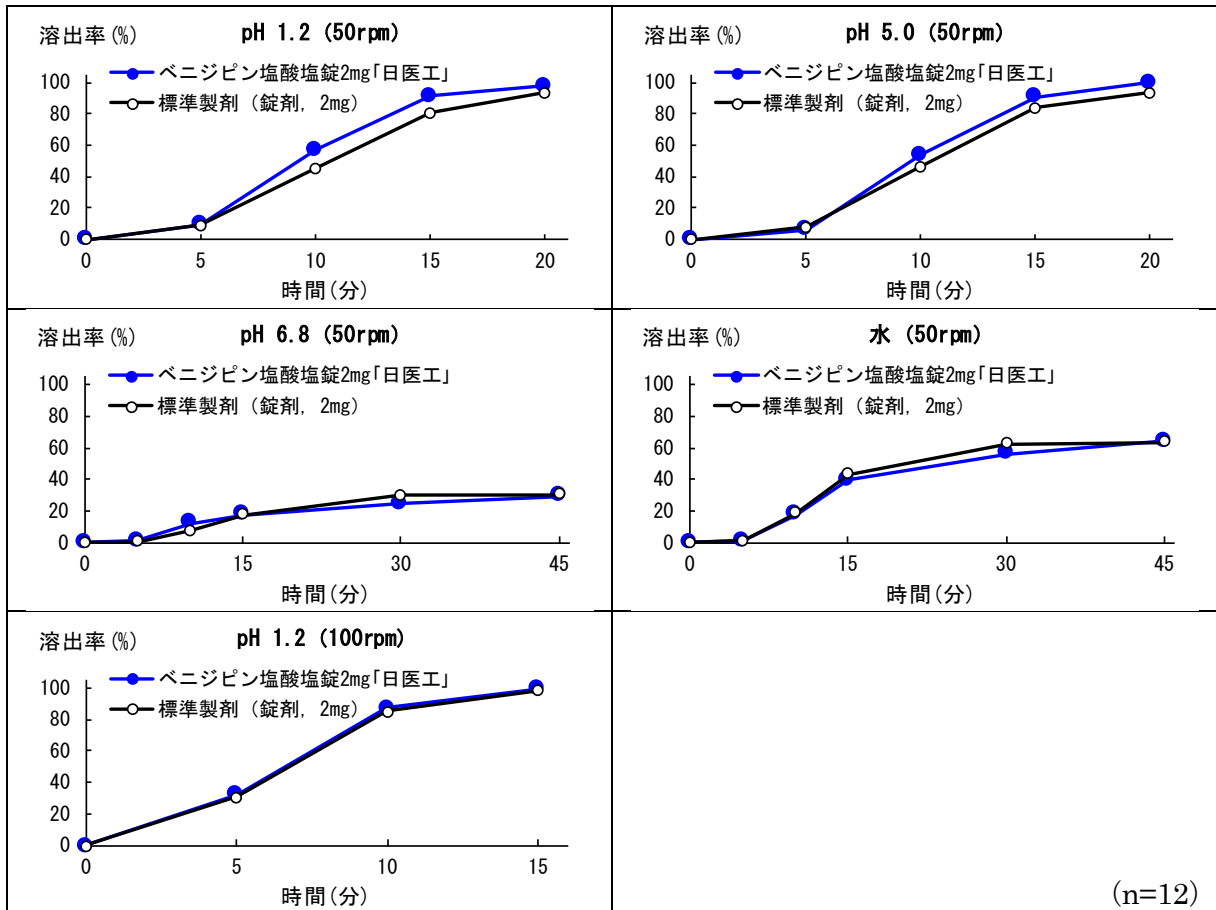
[判定]

- ・pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、本品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。
- ・pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、本品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。
- ・pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 45 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 45 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・水 (50rpm) では、標準製剤が 45 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 45 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%及び±15%の範囲にあった。
- ・pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。



(溶出曲線)



<ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

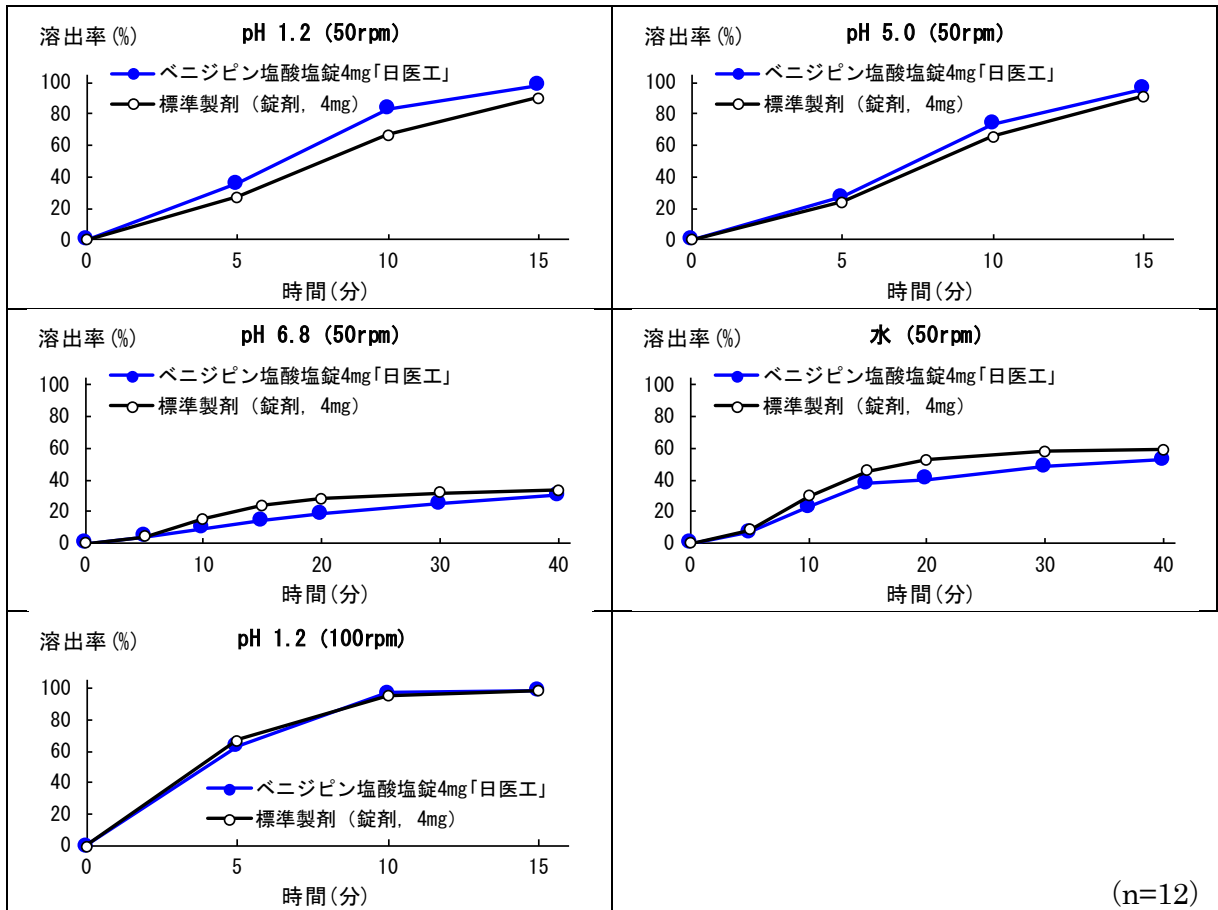
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 40 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 40 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 40 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 40 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%及び±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

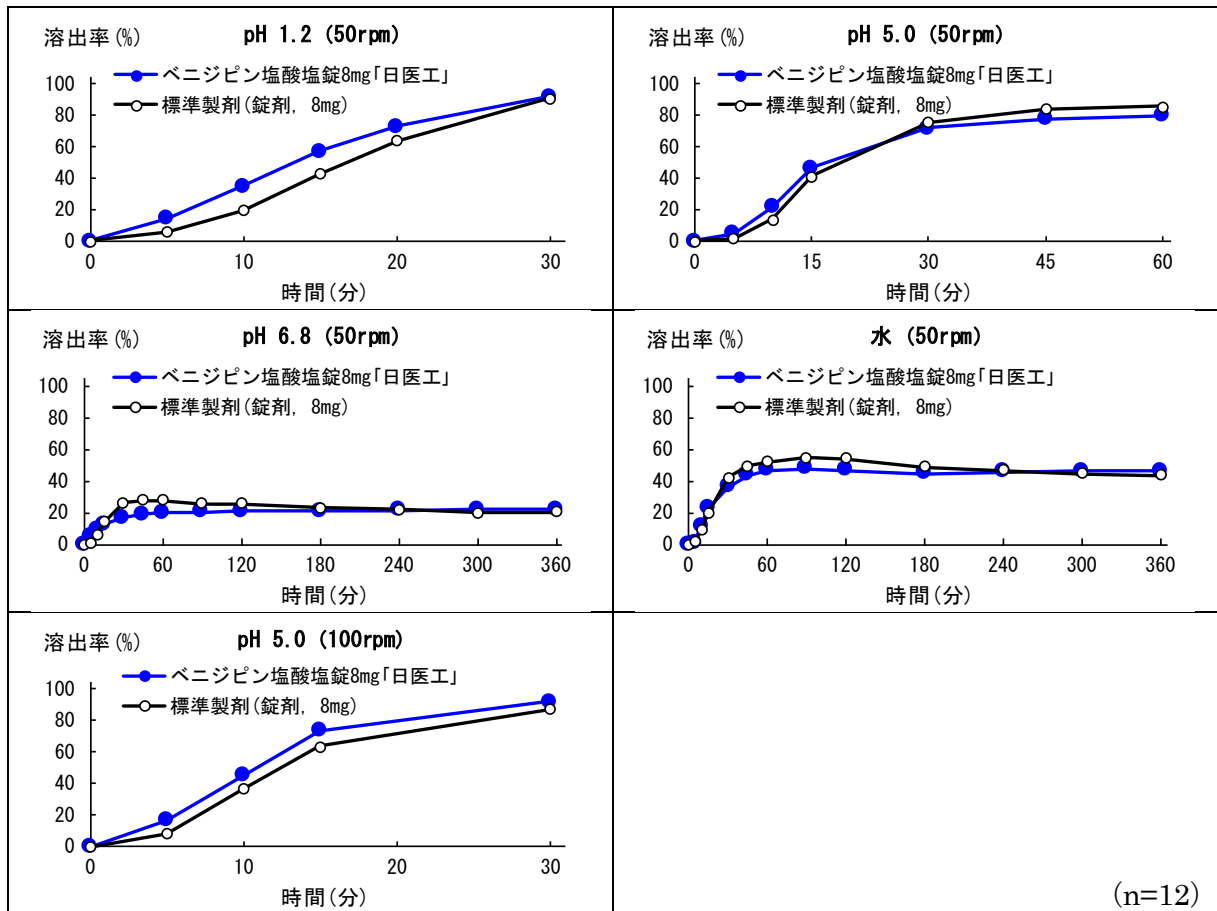
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH5.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 8%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 8%の範囲にあった。
- pH5.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

本品をメタノールに溶解した溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 235～239nm 及び 350～360nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：リン酸二水素カリウム試液，メタノール，テトラヒドロフラン混液

## 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**

## 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2～4mgを朝食後経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，効果不十分な場合には，1日1回8mgまで増量することができる。ただし，重症高血圧症には1日1回4～8mgを朝食後経口投与する。

#### (2) 狭心症

通常，成人にはベニジピン塩酸塩として1回4mgを1日2回朝・夕食後経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。

### 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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

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<sup>3)</sup>

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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

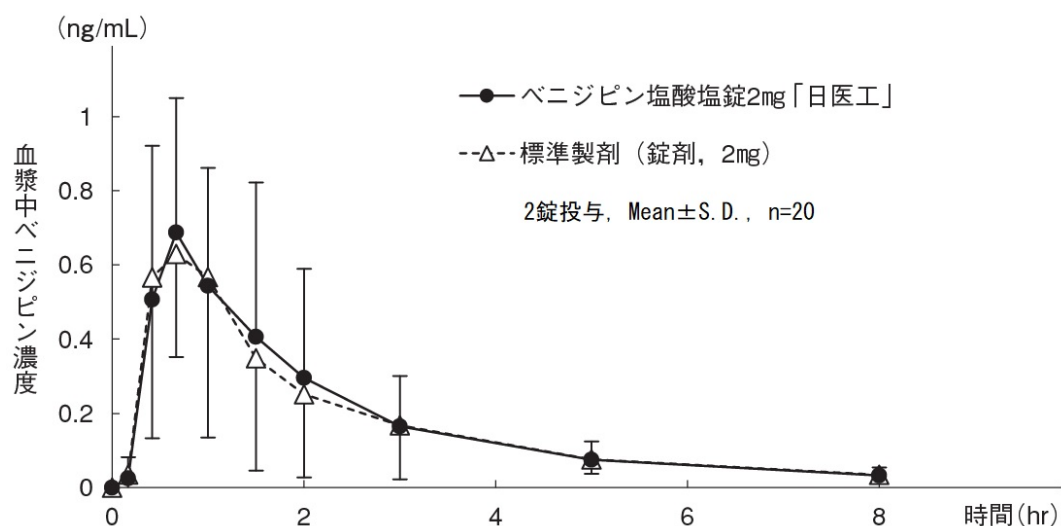
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

<ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日医薬審発第786号)

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(ベニジピン塩酸塩として4mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ベニジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(注意：本剤の承認用法は食後投与である。)



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」	1.471±0.839	0.929±0.409	0.84±0.65	2.45±0.62
標準製剤 (錠剤, 2mg)	1.426±0.728	0.923±0.368	0.73±0.42	2.67±0.86

(2錠投与, Mean±S.D., n=20)

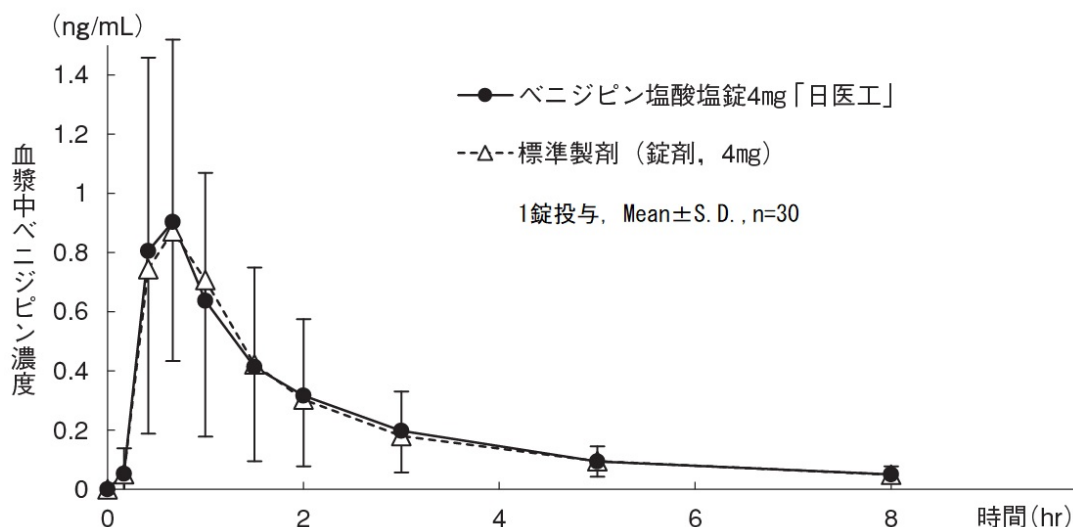
血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 4mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ベニジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

（注意：本剤の承認用法は食後投与である。）



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	1.793±0.964	1.15±0.633	0.73±0.36	2.70±0.59
標準製剤 (錠剤, 4mg)	1.765±0.932	1.14±0.583	0.73±0.32	2.86±0.66

(1 錠投与, Mean±S.D., n=30)

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。

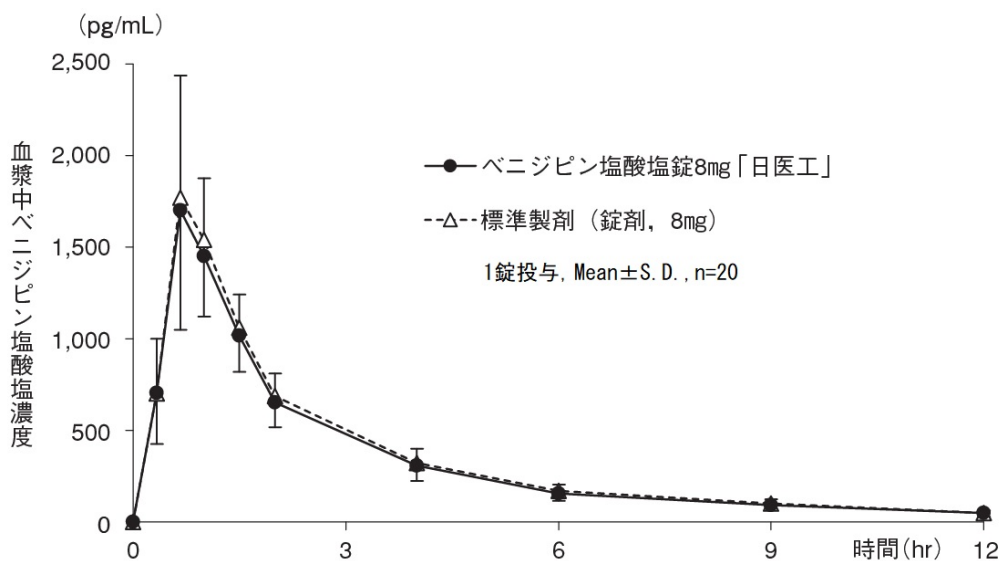


<ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 8mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ベニジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

（注意：本剤の承認用法は食後投与である。）



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	4084.95±1011.79	1782.85±645.50	0.79±0.22	3.79±1.03
標準製剤 (錠剤, 8mg)	4292.24±1121.42	1884.08±617.91	0.77±0.16	3.45±0.82

(1 錠投与, Mean±S.D., n=20)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## 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

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### (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

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は, 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

(「Ⅷ - 13. 過量投与」の項参照)

## 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

該当記載事項なし

### 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

- (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、**症状が悪化**した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2) 本剤の投与により、**過度の血圧低下**を起し、**一過性の意識消失等**があらわれるおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

### 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

該当記載事項なし

#### (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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（頻度不明）

**肝機能障害，黄疸：**AST（GOT），ALT（GPT）， $\gamma$ -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。

	頻度不明
肝臓	肝機能異常〔AST（GOT），ALT（GPT）， $\gamma$ -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 <sup>注)</sup>	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 <sup>注)</sup> ，結膜充血，霧視，発汗

注：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

**その他の副作用**：過敏症（発疹，そう痒感，光線過敏症）があらわれた場合には，投与を中止すること。

## 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。〕
- (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

該当記載事項なし

## 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) **分割使用時（4mg錠，8mg錠）**：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

該当記載事項なし

## 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

該当資料なし

(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

(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	ベンジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」 ベンジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」 ベンジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	劇薬，処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
有効成分	ベンジピン塩酸塩	毒薬 <sup>注</sup> ，劇薬

注) 1錠中ベンジピンとして 7.46mg 以下又は 0.37%以下を含有する内用剤は劇薬である。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 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

（「規制区分」の項参照）

#### (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）

くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

	PTP 包装	バラ包装
錠 2mg	100 錠, 500 錠	—
錠 4mg	100 錠, 500 錠, 700 錠	500 錠
錠 8mg	100 錠	—

### 7. 容器の材質

	PTP 包装	バラ包装
錠 2mg	塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔	—
錠 4mg	塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔	ポリエチレン・ポリプロピレンフィルムの袋
錠 8mg	ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔	—

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：コニール錠 2，コニール錠 4，コニール錠 8

### 9. 国際誕生年月日

不明



**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

販売名	承認年月日	承認番号
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」	2005年 12月 27日	21700AMZ00808000
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	2005年 12月 27日	21700AMZ00807000
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	2008年 3月 14日	22000AMX01144000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価基準収載
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」	2006年 7月 7日
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	2006年 7月 7日
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	2008年 7月 4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. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「日医工」	2171021F1016 (統一収載コード)	620004053	117333801
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「日医工」	2171021F2012 (統一収載コード)	620004061	117334501
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「日医工」	2171021F3019 (統一収載コード)	620008068	118457001

**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。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C - 4982, 廣川書店, 東京 (2016)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

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) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は黄色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2006/4/4～2006/8/9

#### ● 粉砕物 25°C・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	C0080	黄色の粉末	黄色の粉末	黄色の粉末	黄色の粉末	黄色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	C0080	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	C0080	99.2～100.3	100.0～100.2	100.0～101.3	97.8～99.6	99.5～101.8
(参考値) 重量変化(%)	C0080	—	0.74	1.33	1.26	1.71

※1：RRT0.75 の酸化体 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

##### ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「日医工」

粉砕物の安定性を室温・室内散光下の保存条件で検討した結果、含量は規格内であった。

#### ● 粉砕物 室温, 室内散光下 [シャーレ開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	保存期間		
	開始時	2 週	4 週
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	101.0	97.5	97.5

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2019/1/30~2/7

ロット番号：D01000

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「日医工」	5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施した。

## ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2006/5/16

ロット番号：CO080

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2008/7/7

ロット番号：EU1701

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施した。

## 2. その他の関連資料

なし