

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

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「TYK」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」

Benidipine Hydrochloride Tab.2mg・4mg・8mg「TYK」

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	2mg:1錠中 日局 ベニジピン塩酸塩 2mg 含有 4mg:1錠中 日局 ベニジピン塩酸塩 4mg 含有 8mg:1錠中 日局 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	製造販売承認年月日 2mg・4mg : 2006年 3月 15日 8mg : 2009年 6月 19日 薬価基準収載年月日 2mg・4mg : 2006年 7月 7日 8mg : 2009年 11月 13日 発売年月日 2mg・4mg : 2006年 7月 7日 8mg : 2009年 11月 13日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	販 売:武田薬品工業株式会社 発 売 元:武田テバファーマ株式会社 製造販売元:武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2016年10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、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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	13
II 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	13
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	13
(1)和名	2	14. その他	13
(2)洋名	2	V 治療に関する項目	14
(3)名称の由来	2	1. 効能又は効果	14
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	14
(1)和名(命名法)	2	3. 臨床成績	14
(2)洋名(命名法)	2	(1)臨床データパッケージ	14
(3)ステム	2	(2)臨床効果	14
3. 構造式又は示性式	2	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	14
4. 分子式及び分子量	2	(4)探索的試験：用量反応探索試験	14
5. 化学名(命名法)	2	(5)検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	14
7. CAS 登録番号	3	2) 比較試験	14
III 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	14
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	14
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	14
(2)溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)	
(3)吸湿性	4	・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	14
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(5)酸塩基解離定数	4	実施した試験の概要	14
(6)分配係数	4	VI 薬効薬理に関する項目	15
(7)その他の主な示性値	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬理作用	15
3. 有効成分の確認試験法	4	(1)作用部位・作用機序	15
4. 有効成分の定量法	5	(2)薬効を裏付ける試験成績	15
IV 製剤に関する項目	6	(3)作用発現時間・持続時間	15
1. 剤 形	6	VII 薬物動態に関する項目	16
(1)剤形の区別、規格及び性状	6	1. 血中濃度の推移・測定法	16
(2)製剤の物性	6	(1)治療上有効な血中濃度	16
(3)識別コード	6	(2)最高血中濃度到達時間	16
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨		(3)臨床試験で確認された血中濃度	16
及び安定な pH 域等	6	(4)中毒域	18
2. 製剤の組成	6	(5)食事・併用薬の影響	18
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した	
(2)添加物	7	薬物体内動態変動要因	18
(3)その他	7	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(1)コンパートメントモデル	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2)吸収速度定数	19
5. 調製法および溶解後の安定性	9	(3)バイオアベイラビリティ	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	(4)消失速度定数	19
7. 溶出性	9	(5)クリアランス	19
8. 生物学的試験法	13	(6)分布容積	19
		(7)血漿蛋白結合率	19

3. 吸収	19
4. 分布	19
(1)血液-脳関門通過性	19
(2)血液-胎盤関門通過性	19
(3)乳汁への移行性	19
(4)髄液への移行性	19
(5)その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1)代謝部位及び代謝経路	20
(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	20
(3)初回通過効果の有無及びその割合	20
(4)代謝物の活性の有無及びその比率	20
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1)排泄部位及び経路	20
(2)排泄率	20
(3)排泄速度	20
7. 透析等による除去率	20
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に關連する 使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に關連する 使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	21
(1)併用禁忌とその理由	21
(2)併用注意とその理由	22
8. 副作用	22
(1)副作用の概要	22
(2)重大な副作用と初期症状	22
(3)その他の副作用	23
(4)項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覽	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	23
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
(1)薬効薬理試験	25
(2)副次的薬理試験	25
(3)安全性薬理試験	25
(4)その他の薬理試験	25
2. 毒性試験	25
(1)単回投与毒性試験	25
(2)反復投与毒性試験	25
(3)生殖発生毒性試験	25
(4)その他の特殊毒性	25
X 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
(1)薬局での取り扱いについて	26
(2)薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27
XI 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
XII 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII 備考	28
その他の関連資料	28

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン塩酸塩は、本邦で合成・開発された第2世代に属するジヒドロピリジン系持続性 Ca 拮抗薬であり、1991年に上市されている。

ベニジピン塩酸塩錠 2mg・4mg「TYK」は、高血圧症・狭心症治療剤の後発医薬品として武田テバ薬品株式会社(旧大正薬品工業株式会社)が開発を企画し、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、2006年3月に承認され、同年7月発売に至った。また、ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」は、2009年7月に承認され、同年11月に発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 1日1回の投与で、緩徐で安定した降圧作用を示す。

2) 高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症に適応を有している。

(「V 1. 効能又は効果」の項参照)

3) 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(「VIII 8. 副作用」の項参照)

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」

(2) 洋名

Benidipine Hydrochloride Tab.2mg・4mg・8mg「TYK」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベニジピン塩酸塩(JAN)

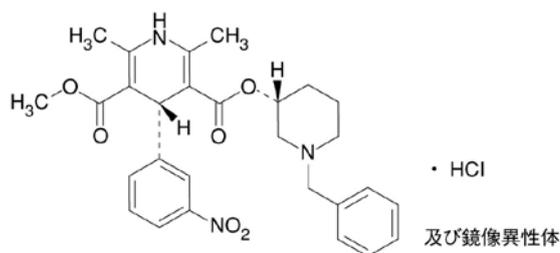
(2) 洋名(命名法)

Benidipine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

-dipine:ニフェジピン系カルシウム拮抗薬

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*R*S)-1-Benzylpiperidin-3-yl]5-methyl(4*R*S)-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

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。

各種 pH における溶解度 (37°C)¹⁾

溶液	溶解度
pH1.2	0.22 mg/mL
pH4.0	0.25 mg/mL
pH6.8	1.7×10^{-4} mg/mL
水	0.01 mg/mL

(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¹⁾

pKa: 7.34(ピペリジン環、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

日局「ベニジピン塩酸塩」確認試験による

- 1) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)
- 3) 塩化物の定性反応(2)

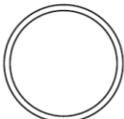
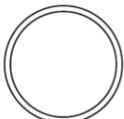
4. 有効成分の定量法

日局「ベンジピン塩酸塩」定量法による
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

販売名	ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」	ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」
性状	黄色フィルムコーティング錠	割線入り黄色フィルムコーティング錠	割線入り黄色フィルムコーティング錠
外形	  	  	  
大きさ	直径:6.1mm 厚み:2.9mm 質量:約 85mg	直径:7.1mm 厚み:3.3mm 質量:約 135mg	直径:8.2mm 厚み:3.6mm 質量:約 200mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

2mg 錠:  431 (錠本体)、TYK431 (PTP シート)

4mg 錠:  432 (錠本体)、TYK432 (PTP シート)

8mg 錠:  433 (錠本体)、TYK433 (PTP シート)

(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

2mg: 1 錠中に日局 ベニジピン塩酸塩を 2mg 含有する。

4mg: 1 錠中に日局 ベニジピン塩酸塩を 4mg 含有する。

8mg: 1 錠中に日局 ベニジピン塩酸塩を 8mg 含有する。

(2) 添加物

2mg 錠

乳糖水和物、バレイシヨデンブ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

4mg 錠

乳糖水和物、バレイシヨデンブ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

8mg 錠

乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、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 6000、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

加速試験²⁾³⁾⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、ベニジピン塩酸塩錠 2mg・4mg・8mg「TYK」は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。

試験結果

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」

PTP包装

試験項目	Lot	保存期間			
		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 (黄色のフィルムコーティング錠である)	1	黄色のフィルムコーティング錠であった	変化なし	変化なし	変化なし
	2	同上	同上	同上	同上
	3	同上	同上	同上	同上
溶出 (30 分:80%以上)	1	94.0 (86.8 ~ 98.5)	97.5 (94.2 ~ 101.0)	96.6 (91.2 ~ 99.2)	97.2 (93.5 ~ 99.7)
	2	93.4 (87.8 ~ 99.2)	92.5 (89.8 ~ 95.4)	94.6 (85.9 ~ 98.7)	94.8 (87.5 ~ 97.4)
	3	97.9 (94.6 ~ 101.1)	95.1 (92.1 ~ 99.4)	94.7 (88.4 ~ 97.0)	95.6 (90.9 ~ 100.6)

定量 (95~105%)	1	101.6	100.9	99.9	100.7
	2	101.6	100.5	100.6	100.8
	3	101.5	99.7	100.5	101.1

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」

PTP包装

試験項目	Lot	保存期間			
		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状 (黄色のフィルムコーティング錠である)	1	黄色のフィルムコーティング錠であった	変化なし	変化なし	変化なし
	2	同上	同上	同上	同上
	3	同上	同上	同上	同上
溶出 (30分:80%以上)	1	99.5 (98.4 ~ 101.5)	/	/	98.0 (92.7 ~ 100.3)
	2	99.4 (94.3 ~ 102.5)			99.4 (94.0 ~ 102.4)
	3	98.9 (93.6 ~ 101.8)			99.2 (93.6 ~ 102.0)
定量 (95~105%)	1	100.1	99.6	99.9	99.2
	2	100.4	99.6	99.6	99.2
	3	100.1	100.0	99.9	99.4

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」

PTP包装

試験項目	包装	保存期間			
		試験開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (黄色の割線入りフィルムコーティング錠である)	1	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	変化なし	変化なし	変化なし
	2	同上	同上	同上	同上
	3	同上	同上	同上	同上
溶出 (45分:85%以上)	1	99.6 (96.1~105.6)	97.3 (94.0~101.0)	96.6 (87.9~102.0)	93.5 (88.2~98.0)
	2	97.2 (91.4~105.2)	96.6 (89.9~100.8)	95.9 (86.9~103.6)	92.9 (88.4~99.8)
	3	97.1 (89.8~106.0)	97.1 (92.5~101.9)	97.2 (93.4~100.8)	98.7 (93.5~103.1)
定量 (95~105%)	1	99.4	99.8	101.5	100.5
	2	99.6	101.1	100.4	100.2
	3	98.7	99.6	99.5	99.9

5. 調製法および溶解後の安定性

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

< 標準製剤との溶出比較試験 >⁵⁾⁶⁾⁷⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成13年5月31日、医薬審発第786号)に従い、標準製剤と試験製剤との溶出性の比較を行った結果、ベニジピン塩酸塩錠 2mg・4mg・8mg「TYK」は標準製剤と同様の溶出挙動を示した。

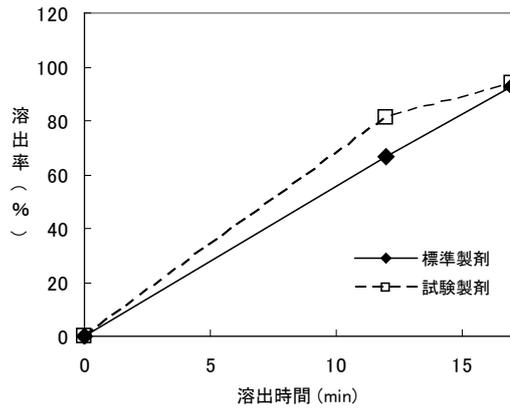
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5℃
試験液	pH1.2: 日本薬局方崩壊試験の第1液		
	pH5.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第2液		
	水: 日本薬局方精製水		
界面活性剤	なし		
回転数	50回転:pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 100回転:pH5.0		

試験結果

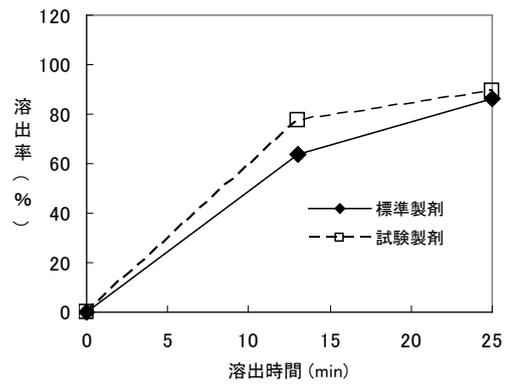
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」

試験条件				標準製剤	ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)
パドル法	50回転	pH1.2	12分	66.9	81.3
			17分	92.7	94.1
		pH5.0	13分	63.7	77.8
			25分	86.5	89.1
		pH6.8	11分	37.1	43.5
			360分	69.9	70.9
	水	10分	42.5	38.5	
		360分	68.2	58.8	
100回転	pH5.0	15分	88.5	91.9	

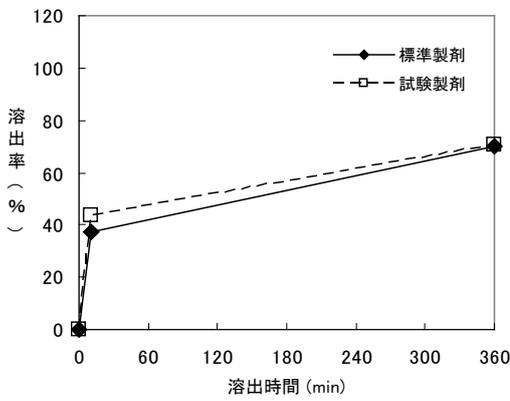
pH1.2 溶出曲線



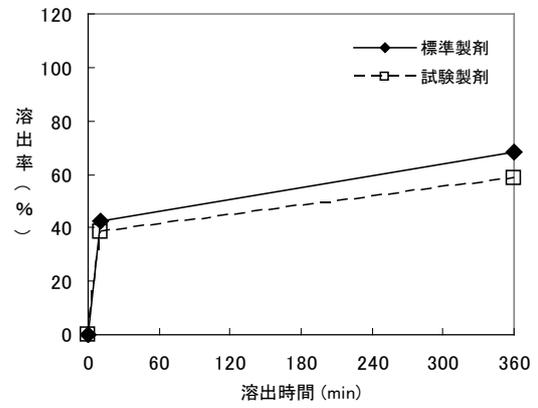
pH5.0 溶出曲線



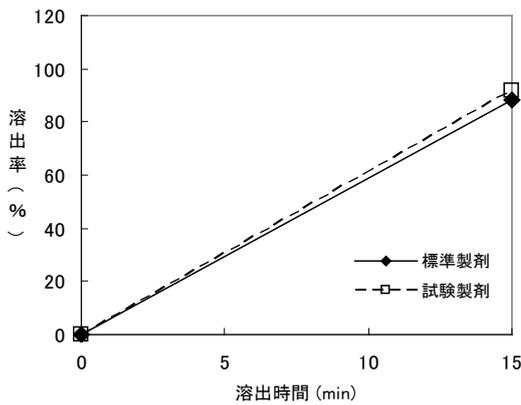
pH6.8 溶出曲線



水 溶出曲線



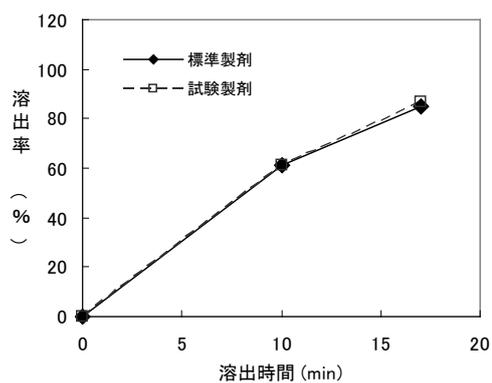
100 回轉(pH5.0) 溶出曲線



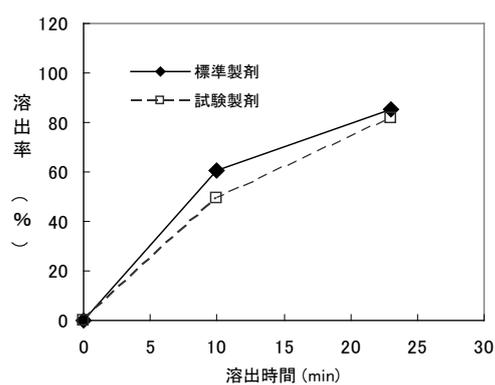
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」

試験条件				標準製剤	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)
パドル法	50 回転	pH1.2	10 分	61.2	61.0
			17 分	85.0	87.0
		pH5.0	10 分	60.3	49.4
			23 分	85.5	81.7
		pH6.8	8 分	35.7	34.5
			360 分	74.5	65.6
	水	8 分	33.8	41.5	
		360 分	67.9	70.9	
	100 回転	pH5.0	7 分	62.5	49.0
			18 分	88.7	92.4

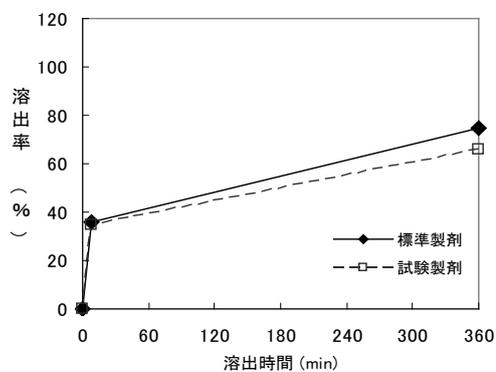
pH1.2 溶出曲線



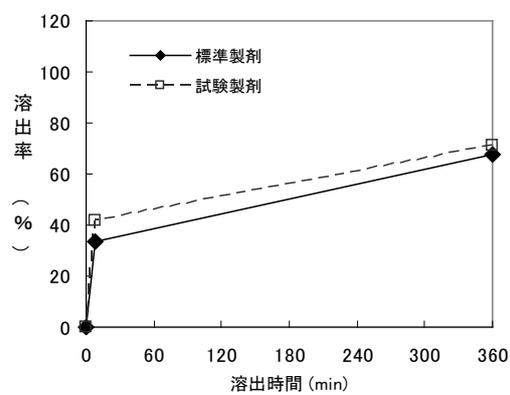
pH5.0 溶出曲線



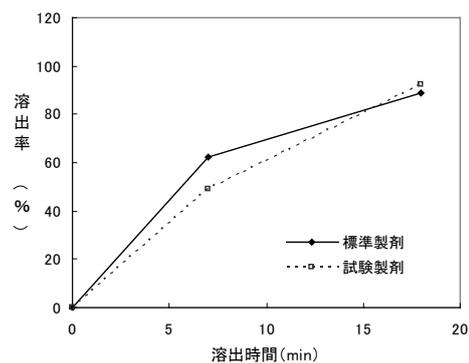
pH6.8 溶出曲線



水 溶出曲線



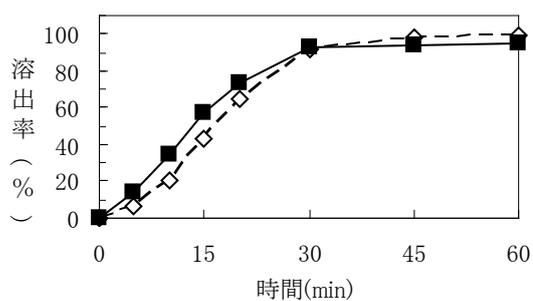
100 回転(pH5.0) 溶出曲線



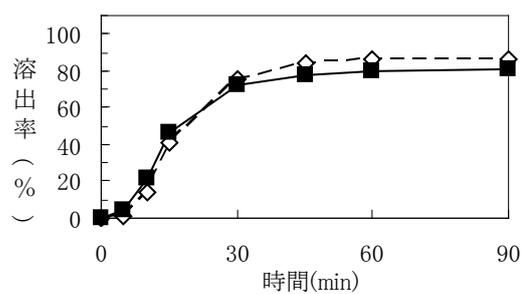
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」

試験条件				標準製剤 (錠剤、8mg)	ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)
パドル法	50 回転	pH1.2	20	64.2	73.3
			30	91.2	92.5
		pH5.0	15	41.5	46.6
			45	84.3	77.8
		pH6.8	15	14.0	12.5
			360	20.2	22.0
	水	15	19.1	22.7	
		360	43.4	46.3	
100 回転	pH5.0	15	63.9	73.9	
		30	87.5	92.2	

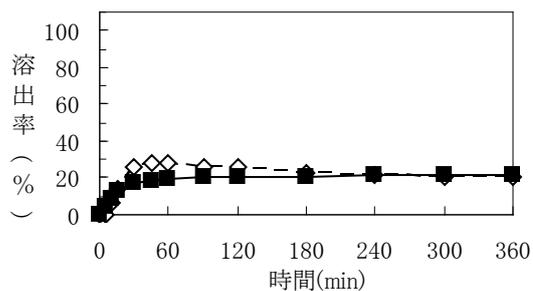
pH1.2 50 回転 溶出曲線



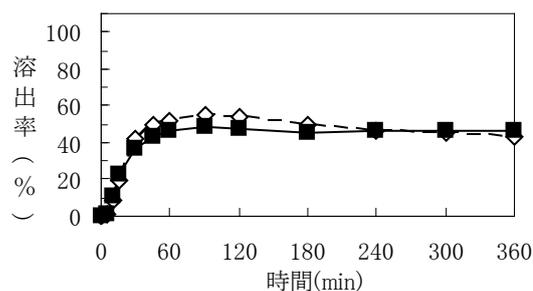
pH5.0 50 回転 溶出曲線

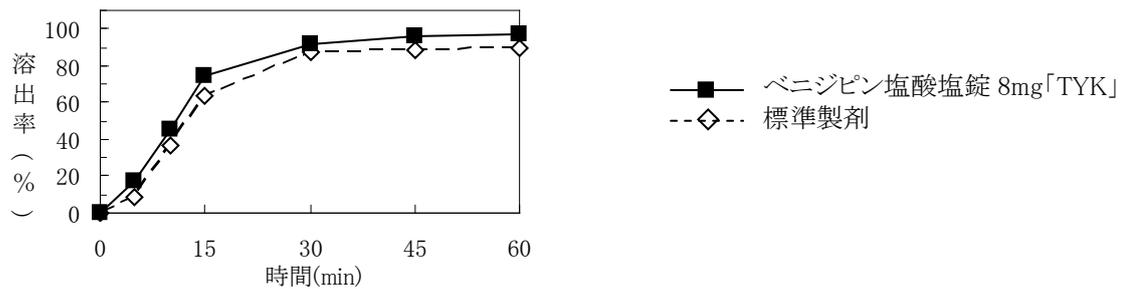


pH6.8 50 回転 溶出曲線



水 50 回転 溶出曲線





<ベニジピン塩酸塩錠 2mg・4mg・8mg「TYK」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

該当資料なし

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」確認試験による
紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ベニジピン塩酸塩錠」定量法による
液体クロマトグラフィー

11. カ 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. 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

特になし

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2～4mg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

該当資料なし

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

(2) 臨床効果

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

(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)

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

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 Ca 拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁸⁾

ベニジピン塩酸塩は、ジヒドロピリジン系の Ca^{2+} チャンネル遮断薬で、血管平滑筋の電位依存性 Ca^{2+} チャンネル(L 型チャンネル)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

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

「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

＜生物学的同等性＞⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」又はベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれベニジピン塩酸塩として 4mg 又は 8mg を健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。

「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)及び、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成13年5月31日、医薬審発第786号)

被験者数	2mg錠:20名、4mg錠:12名(そのうち脱落1名)、8mg錠:20名
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法
	空腹時単回経口投与
投与量	2mg錠・4mg錠:製剤2錠又は1錠(ベニジピン塩酸塩として4mg) 8mg錠:製剤1錠(ベニジピン塩酸塩として8mg)
休薬期間	7日間
採血時間	2mg錠:投与前、投与後0.33、0.67、1、1.5、2、4、8、12及び24時間後の10時点 4mg錠:投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、8、12及び24時間後の10時点 8mg錠:投与前、投与後0.33、0.67、1、1.5、2、4、6、9及び12時間後の10時点
分析法	2mg錠・4mg錠:LC/MS/MS法、8mg錠:GC-MS法

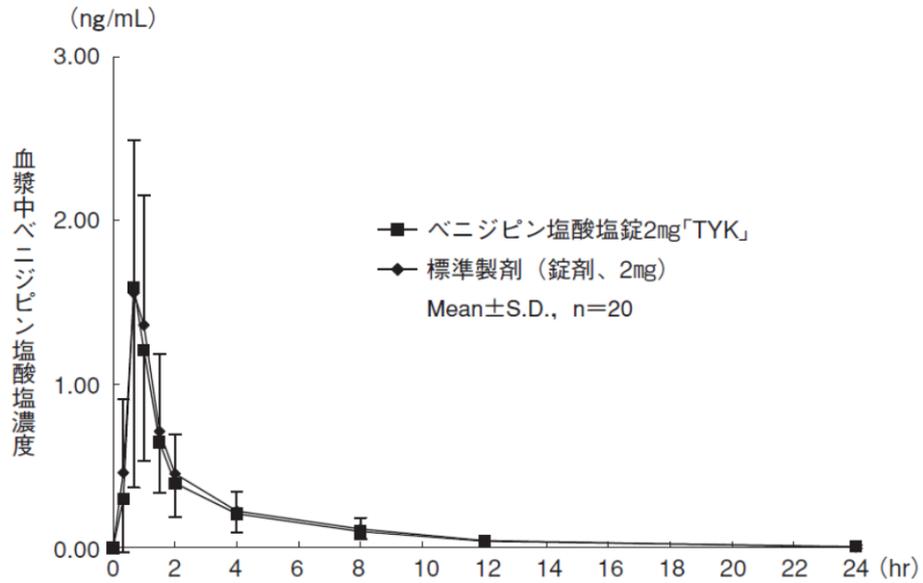
試験結果

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」

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		
	AUC _{0~24} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Kel (/hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」	3.36±1.29	1.84±1.16	0.79±0.20	0.177±0.065	4.55±2.02
標準製剤 (錠剤、2mg)	3.68±1.69	1.82±0.91	0.75±0.18	0.191±0.050	3.92±1.24

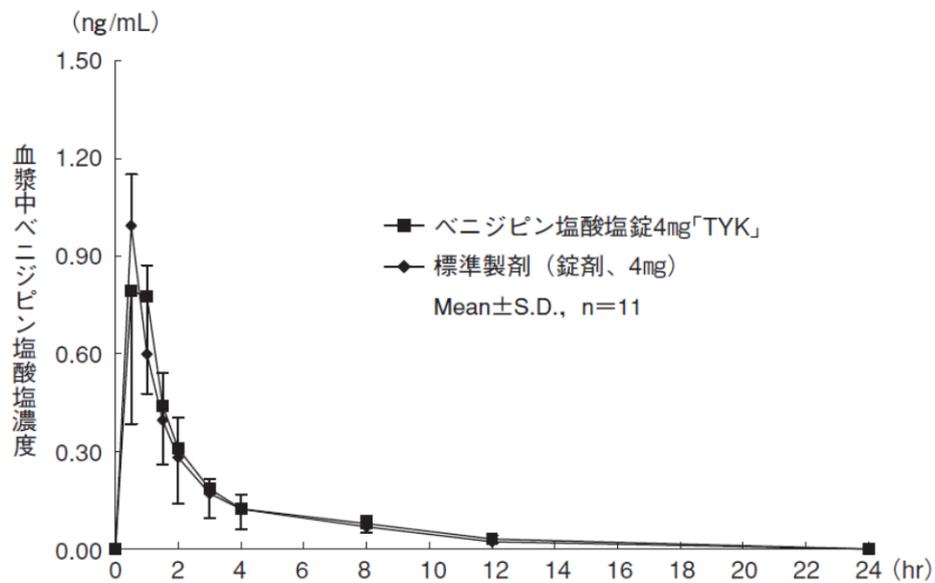
	AUC _{0~24}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.93683)	log(0.98825)
90%信頼区間 (%)	log(0.82197)~log(1.06775)	log(0.85450)~log(1.14295)



ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~24} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	Kel (/hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」	2.29 ± 0.46	1.09 ± 0.11	0.73 ± 0.26	0.172 ± 0.057	4.56 ± 1.80
標準製剤 (錠剤、4mg)	2.13 ± 0.56	1.03 ± 0.15	0.59 ± 0.20	0.187 ± 0.031	3.81 ± 0.72

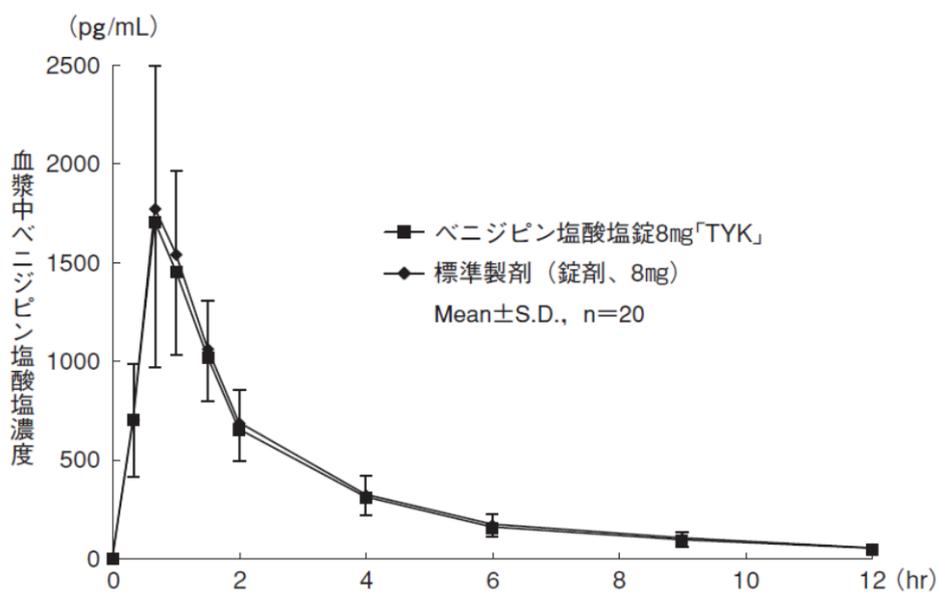
	AUC _{0~24}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.07217)	log(1.05275)
90%信頼区間 (%)	log(0.93989)~log(1.22307)	log(0.95624)~log(1.15900)



ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~12} (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	Kel (/hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」	4084.95 ± 1011.79	1782.85 ± 645.50	0.79 ± 0.22	0.195 ± 0.051	3.79 ± 1.03
標準製剤 (錠剤、8mg)	4292.24 ± 1121.42	1884.08 ± 617.91	0.77 ± 0.16	0.211 ± 0.045	3.45 ± 0.82

	AUC _{0~12}	C _{max}
90%信頼区間(%)	log(0.909)~log(1.005)	log(0.874)~log(1.008)



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) 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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

「VII.1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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⁸⁾

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

「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

肝臓

(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その比率

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⁸⁾

尿中排泄率:約 36%

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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(「10.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

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(「9.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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

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。

	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)}	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)} 、結膜充血、霧視、発汗

注)このような症状があらわ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

過敏症の発疹、そう痒感、光線過敏症の症状が現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

特になし

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

該当資料なし

- (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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

該当資料なし

- (1) 単回投与毒性試験
- (2) 反復投与毒性試験
- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: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:毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: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) 薬局での取り扱いについて

特になし

(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.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

2mg錠:PTP100錠(10錠×10)、PTP500錠(10錠×50)

4mg錠:PTP100錠(10錠×10)、PTP1000錠(10錠×100)

8mg錠:PTP100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装	2mg錠・4mg錠・8mg錠	塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 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

同一成分薬:コニール錠(協和発酵キリン)

同 効 薬:アムロジピンベシル酸塩、マニジピン塩酸塩

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 2mg「TYK」
製造販売承認年月日:2006年3月15日
承認番号 :21800AMZ10319

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」
製造販売承認年月日:2006年3月15日
承認番号 :21800AMZ10316

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」
製造販売承認年月日:2009年6月19日
承認番号 :22100AMX01002

11. 薬価基準収載年月日

2mg錠・4mg錠:2006年7月7日
8mg錠 :2009年11月13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 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト電算コード
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「TYK」	117502804	2171021F1091	620004052
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「TYK」	117508004	2171021F2136	620004060
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「TYK」	119539204	2171021F3019 (2171021F3175)	621953901

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) 医療用医薬品 品質情報集 No.10 2001, 日本公定書協会
- 2) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 加速試験(錠 2mg)
- 3) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 加速試験(錠 4mg)
- 4) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 加速試験(錠 8mg)
- 5) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 溶出試験(錠 2mg)
- 6) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 溶出試験(錠 4mg)
- 7) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 溶出試験(錠 8mg)
- 8) 第十五改正 日本薬局方解説書(2006)
- 9) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 生物学的同等性試験(錠 2mg)
- 10) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 生物学的同等性試験(錠 4mg)
- 11) 武田テバ薬品(株) 社内資料: 生物学的同等性試験(錠 8mg)

2. その他の参考文献

特になし

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