

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 2018(2019年更新版)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 「OME」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「OME」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg, 4mg, 8mg 「OME」

剤形	錠 2mg : 錠剤(フィルムコーティング錠) 錠 4mg, 8mg : 錠剤(割線入りフィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 2mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 2mg を含有する。 錠 4mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 4mg を含有する。 錠 8mg : 1 錠中日局ベニジピン塩酸塩 8mg を含有する。
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	製造販売承認年月日 : 錠 2mg, 4mg 2006年3月15日 錠 8mg 2008年3月14日 薬価基準収載年月日 : 錠 2mg, 4mg 2006年7月7日 錠 8mg 2008年7月4日 発売年月日 : 錠 2mg, 4mg 2006年7月7日 錠 8mg 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 : 大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 IF は 2023 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II 名称に関する項目

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

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 10
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 15
11. 別途提供される資材類…………… 15
12. その他…………… 15

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 16
3. 用法及び用量…………… 16
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 16
5. 臨床成績…………… 16

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…………… 18
2. 薬理作用…………… 18

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 22
4. 吸収…………… 22
5. 分布…………… 22
6. 代謝…………… 23
7. 排泄…………… 23
8. トランスポーターに関する情報…………… 23
9. 透析等による除去率…………… 23
10. 特定の背景を有する患者…………… 23
11. その他…………… 24

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…………… 25
2. 禁忌内容とその理由…………… 25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 25
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 25
7. 相互作用…………… 26
8. 副作用…………… 27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 28
10. 過量投与…………… 28
11. 適用上の注意…………… 28
12. その他の注意…………… 29

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 30
2. 毒性試験…………… 30

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 31
2. 有効期間…………… 31
3. 包装状態での貯法…………… 31
4. 取扱い上の注意…………… 31
5. 患者向け資材…………… 31
6. 同一成分・同効薬…………… 31
7. 国際誕生年月日…………… 31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，
薬価基準収載年月日，販売開始年月日…………… 31
9. 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…………… 32
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 32
11. 再審査期間…………… 32
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 32
13. 各種コード…………… 32
14. 保険給付上の注意…………… 32

X I 文献

1. 引用文献…………… 33
2. その他の参考文献…………… 34

X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 35
2. 海外における臨床支援情報…………… 35

X III 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての
参考情報…………… 36
2. その他の関連資料…………… 37

付表-1 …………… 38

付表-2 …………… 39

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DHP	dihydropyridine	ジヒドロピリジン
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
t _{1/2}	elimination half-life	半減期
t _{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン 塩酸塩(一般名)は、持続性 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 塩酸塩錠 2mg、4mg 及び 8mg 「OME」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号及び薬食発第 0331015 号の別表 1 及び別表 2-(1) (付表参照)に基づき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、錠 2mg、4mg は 2006 年 3 月に、錠 8mg は 2008 年 3 月に製造販売承認を取得し、それぞれ 2006 年 7 月、2008 年 7 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は高血圧症及び狭心症の治療薬である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) ベニジピンは細胞膜の膜電位性 Ca²⁺チャネルの DHP 結合部位で結合し、細胞内への Ca²⁺流入を抑制し、冠血管や末梢血管を拡張させる(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 重大な副作用として、**肝機能障害、黄疸**、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」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号、識別コード、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (2) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設ける事によって廃棄時の負担軽減に配慮している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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「OME」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」

(2) 洋名

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg 「OME」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 4mg 「OME」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 8mg 「OME」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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）

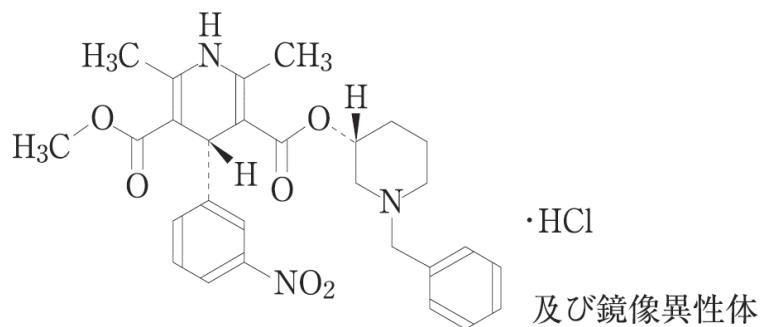
Benidipine Hydrochloride (JAN)

Benidipine (INN)

(3) ステム

ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式： $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

(2) 分子量：542.02

5. 化学名（命名法）又は本質

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 命名法)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK5051 (ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」)

OHK5052 (ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」)

OHK5053 (ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
ギ酸	極めて溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
水	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)¹⁾

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

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¹⁾

pK_a : 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

旋光度: 本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (237nm 付近): 約 525²⁾

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、定量法

確認試験法

日局「ベニジピン塩酸塩」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (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

定量法

日局「ベニジピン塩酸塩」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

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	性状	外形・サイズ		
			表面	裏面	側面
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径：6.1mm 厚さ：2.8mm 質量：83.0 mg		
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」	割線入りフィルムコーティング錠	黄色			
			直径：7.1mm 厚さ：3.0mm 質量：125.0 mg		
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」	割線入りフィルムコーティング錠	黄色			
			直径：8.6mm 厚さ：3.9mm 質量：248.0 mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」：OH-272

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」：OH-273

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」：OH-274

(4) 製剤の物性^{3~8)}

販売名	含量均一性試験 ^{※1} (%, n=3)	硬度 ^{※2} (kp, n=5)	崩壊試験(日局;水) ^{※2} (min, n=18)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」	判定値：3.4~4.9 ³⁾	5.1(4.9~5.3) ⁶⁾	5.4(4.0~6.5)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」	判定値：1.6~4.3 ⁴⁾	4.9(4.2~5.1) ⁷⁾	5.4(4.0~7.0)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」	判定値：3.4~6.3 ⁵⁾	7.7(7.3~8.3) ⁸⁾	

※1 最小値~最大値 ※2 平均値(最小値~最大値)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」	ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」
有効成分	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 2mg 含有	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 4mg 含有	1錠中日局ベニジピン塩酸塩 8mg 含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、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 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

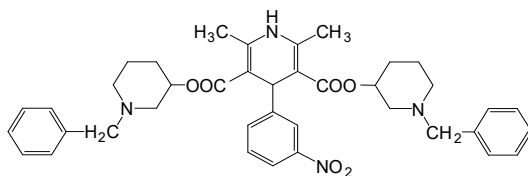
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

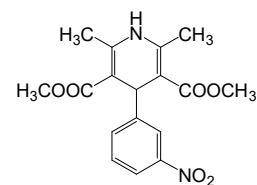
4. 力価

該当しない

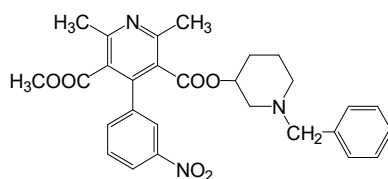
5. 混入する可能性のある夾雑物



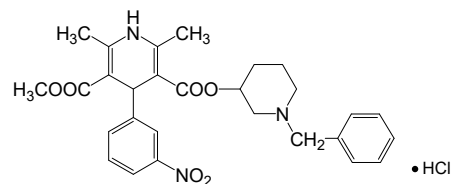
ビスベンジルピペリジルエステル体
(副生成物)



ジメチルエステル体
(副生成物)



酸化体
(分解物)



β体(3R, 4S 体及び 3S, 4R 体)
(副生成物)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性^{9~11)}

- 保存形態：
PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れ封を施した。
- 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
- 保存期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、純度試験(酸化体)、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

1) ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」⁹⁾

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	酸化体増加(規格内)。その他は変化なし。

2) ベニジピン塩酸塩錠 4mg、8mg「OME」^{10, 11)}

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験^{3~5)}

- 保存形態：
PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れ封を施した。
- 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、純度試験(酸化体)、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

ベニジピン塩酸塩錠 2mg、4mg、8mg「OME」

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験^{6~8)}

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「OME」⁶⁾

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	硬度低下(規格内)。その他は変化なし。
光	総照射量 60 万 lx・hr(開放)	硬度低下(規格内)。その他は変化なし。

2) ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「OME」⁷⁾

	試験条件	結果
湿度	25°C、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 60 万 lx・hr(開放)	全て変化なし。

3) ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」⁸⁾

	試験条件	結果
湿度	25°C、60%RH、2 週間(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 60 万 lx・hr(開放)	全て変化なし。

(4) 分割後の安定性試験^{12,13)}

分割錠について各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験(酸化体)、定量)を行った。

1) ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「OME」¹²⁾

試験条件	結果
40°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
照射量 1000lx、25°C、27.6~36.8%RH、3 ヶ月(開放)	全て変化なし*。

2) ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」¹³⁾

試験条件	結果
40°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
照射量 1000lx、25°C、60%RH、3 ヶ月(開放)	全て変化なし*。

※曝光条件下でも安定であったが主成分は光により着色するため、分割後は遮光下で保存することが望ましい。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(1) 公的溶出試験^{14~16)}

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 溶出試験 第1液

試験結果：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(錠 2mg、4mg：30 分間に 80%以上溶出、錠 8mg：45 分間に 85%以上溶出)に適合した。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」 ¹⁴⁾	30 分	98.3% (88.8～103.0%)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」 ¹⁵⁾	30 分	98.9% (90.8～102.7%)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」 ¹⁶⁾	45 分	98.1% (89.5～105.5%)

※3Lot 平均値

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験^{14,15)}

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「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。これによりベニジピン塩酸塩錠 2mg 及び 4mg「OME」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(コニール錠 2 及び 4)と同等であると判定された。

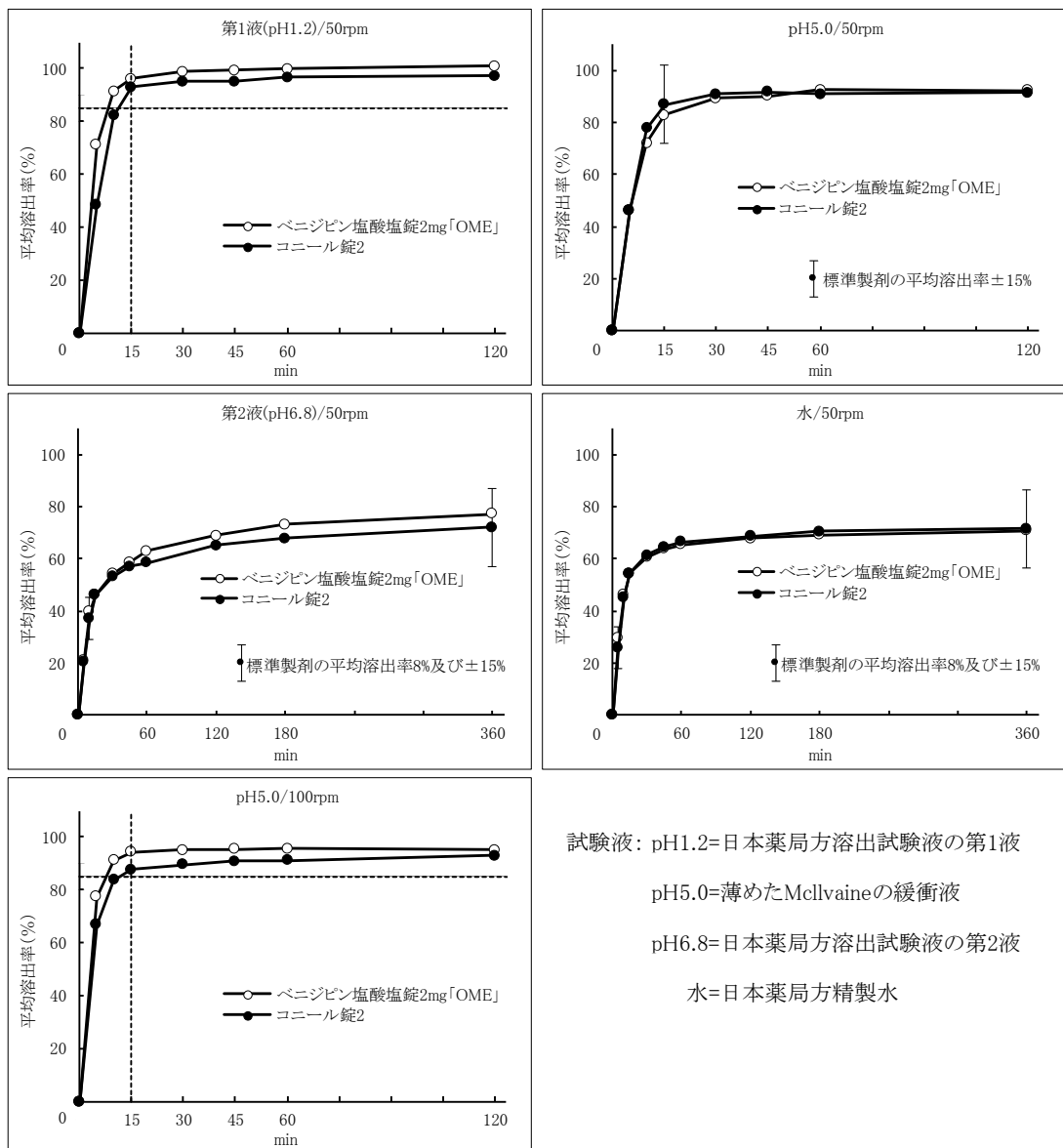
1) ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「OME」¹⁴⁾

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	コニール錠2			
50rpm	pH1.2	15	96.1	93.0	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	同等
	pH5.0	15	82.7	86.9	15分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
	pH6.8	10	39.6	37.0	10及び360分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±8%及び±15%の範囲	同等
		360	77.2	72.1		
	水	5	29.4	26.1	5及び360分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±8%及び±15%の範囲	同等
		360	70.7	71.4		
100rpm	pH5.0	15	94.4	87.7	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	同等

(n=12)

(溶出曲線)



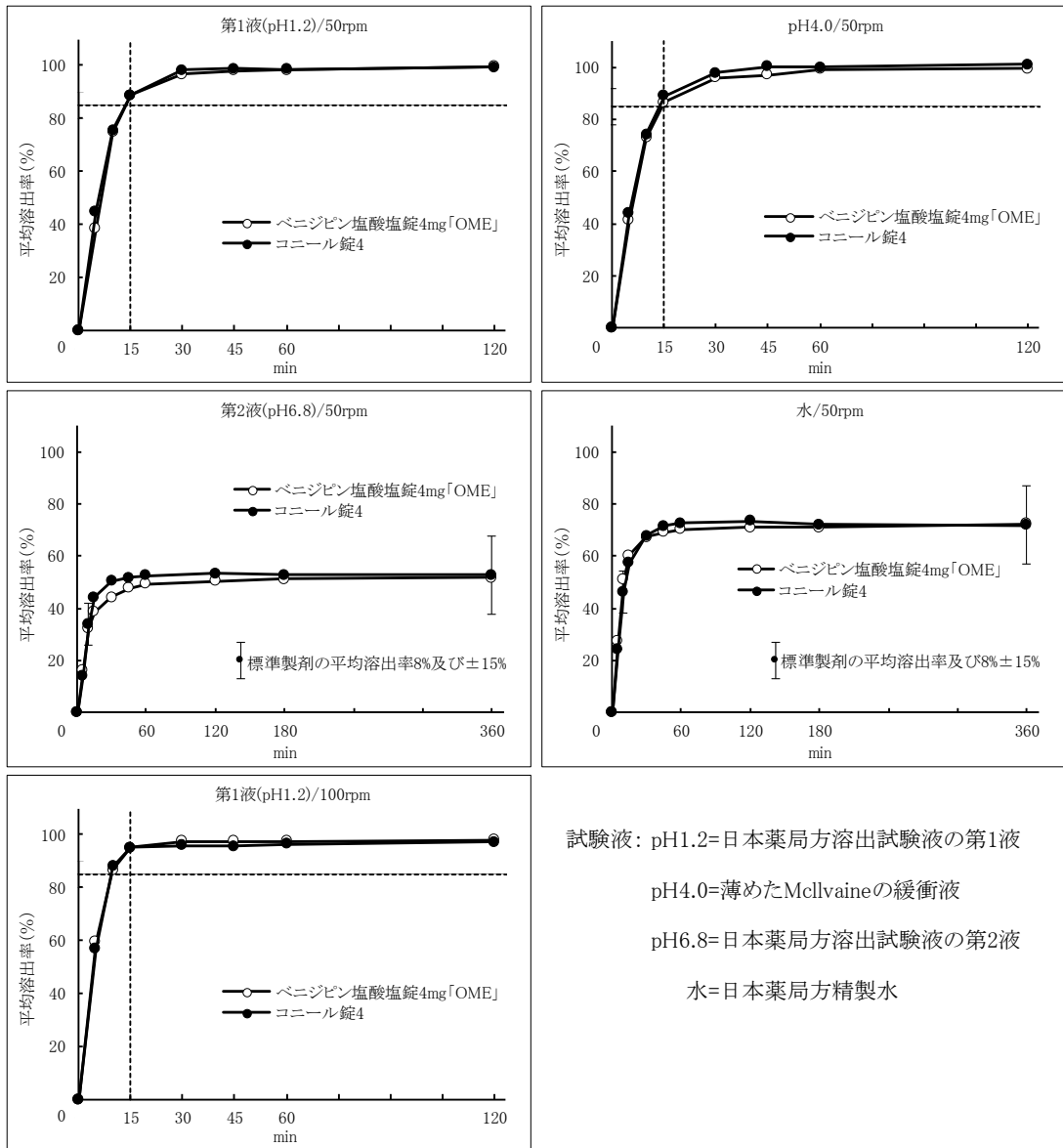
2) ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「OME」¹⁵⁾

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	コニール錠4			
50rpm	pH1.2	15	88.8	88.8	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	86.4	88.9		同等
	pH6.8	10	32.4	33.9	10及び360分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±8%及び±15%の範囲	同等
		360	51.7	52.7		
	水	10	51.0	46.3	10及び360分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±8%及び±15%の範囲	同等
		360	72.4	71.8		
100rpm	pH1.2	15	95.0	95.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	同等

(n=12)

(溶出曲線)



(3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験¹⁶⁾

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」

A水準の判定基準に適合した。これによりベニジピン塩酸塩錠 8mg

「OME」は、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」を標準製剤としたとき、

溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

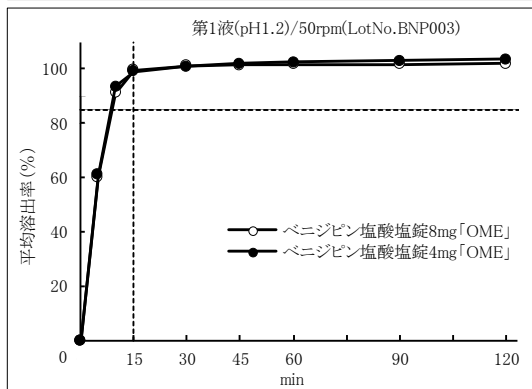
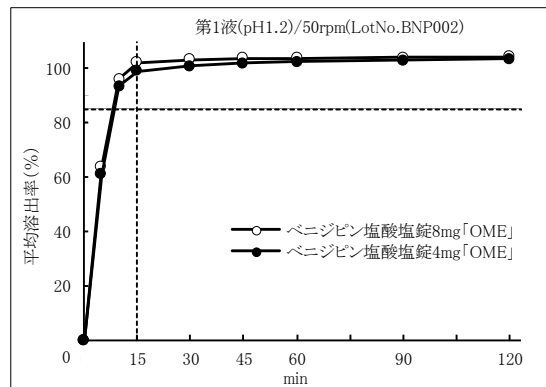
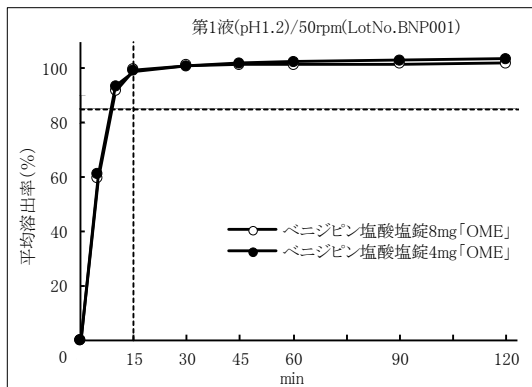
① 平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

試験条件	錠 8mg LotNo.	判定時点(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
pH1.2 /50rpm	BNP001	15	99.5	99.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出	同等
	BNP002	15	102.2	99.2		同等
	BNP003	15	99.7	99.2		同等

標準製剤：ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」 LotNo. HG02 (n=12)

(溶出曲線)



試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

②個々の溶出率での判定

試験条件	錠 8mg LotNo.	判定 時点 (分)	ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」の溶出率(%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出 条件)	判定
			最小値	最大値	平均値		
pH1.2 /50rpm	BNP001	15	93.8	104.8	99.5	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	BNP002	15	97.3	105.4	102.2		同等
	BNP003	15	92.2	103.8	99.7		同等

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」： (PTP) 100錠(10錠×10)

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」： (PTP) 100錠(10錠×10)

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」： (PTP) 100錠(10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

国内臨床試験

〈高血圧症〉

重症高血圧患者 37 例を対象に、ベニジピン塩酸塩 2～8mg を経口投与したとき、有効率は 94.4%(34/36 例^{注)})であった。

副作用発現頻度は、5.4%(2/37 例)であった。認められた副作用は、全身倦怠感及び頭痛 各 1 件であった¹⁷⁾。

腎実質性高血圧患者 39 例を対象に、ベニジピン塩酸塩 2～8mg を経口投与したとき、有効率は 82.4%(28/34 例^{注)})であった。

副作用発現頻度は、5.1%(2/39 例)であった。認められた副作用は、頭痛、顔面紅潮及び倦怠感 各 1 件であった^{18,19)}。

注) 有効率は降圧効果判定の「下降」以上で集計した。

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、ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ベニジピン塩酸塩は細胞膜の膜電位依存性 Ca チャネルの DHP 結合部位に結合することによって細胞内への Ca 流入を抑制し、冠血管や末梢血管を拡張させる。なお、ベニジピン塩酸塩は細胞膜への移行性が高く、主として細胞膜内を通過して DHP 結合部位に結合すると推定されており、更に摘出血管収縮抑制作用及び DHP 結合部位親和性等の検討により DHP 結合部位への結合性が強く、また解離速度も非常に遅いことが確認されており、薬物血中濃度とほとんど相関せずに作用の持続性を示す^{2, 20, 21}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

ベニジピン塩酸塩は高血圧自然発症ラット、DOCA-食塩高血圧ラット、腎性高血圧イヌに経口投与したとき、作用の発現が緩徐で持続性の降圧作用が認められた。なお、長期間投与においても耐性は生じなかった。また、ベニジピン塩酸塩は本態性高血圧症患者に 1 日 1 回経口投与したとき、血圧の日内変動に影響を及ぼさずに 24 時間にわたり安定した降圧効果を示した^{22~24}。

2) 抗狭心症作用

ベニジピン塩酸塩は実験的狭心症モデル(ラット)及びイヌ冠動脈結紮再灌流による心機能の低下、虚血性心電図変化を有意に改善した。また、ベニジピン塩酸塩は労作性狭心症患者に経口投与したとき、運動負荷による虚血性変化(心電図 ST 下降)に対して改善効果を示した^{25~27}。

3) 腎機能保持作用

ベニジピン塩酸塩は腎不全モデル(5/6 腎摘)高血圧自然発症ラットに連続経口投与したとき、降圧作用を示すとともに腎機能を改善した。また、ベニジピン塩酸塩は本態性高血圧症患者に投与したとき、腎血流量の有意な増加が認められた。更に、高血圧を伴った慢性腎不全患者に投与したとき、クレアチニンクリアランス及び尿素窒素クリアランスを増加させ、腎機能保持作用を示した^{28~31}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性6例にベニジピン塩酸塩2mg、4mg及び8mgをそれぞれ空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³²⁾。

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	t_{\max} (hr)	C_{\max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2mg	1.1±0.5	0.55±0.41	1.04±1.26	—
4mg	0.8±0.3	2.25±0.84	3.94±0.96	1.70±0.70
8mg	0.8±0.3	3.89±1.65	6.70±2.73	0.97±0.34

Mean±S. D., n=6

2) 生物学的同等性試験^{33, 34)}

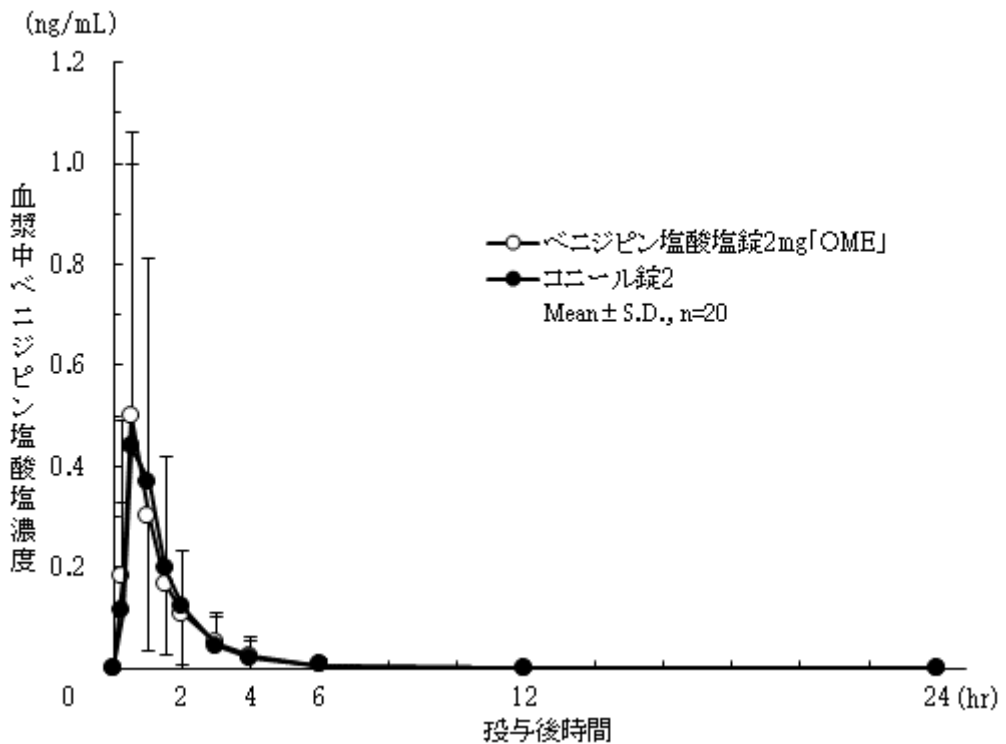
ベニジピン塩酸塩錠2mg及び4mg「OME」とコニール錠2及び4を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩としてそれぞれ2mg及び4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{\max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

<ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」>³³⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠2mg「OME」	20	0.65±0.62	0.60±0.54	0.7±0.3	1.1±0.4
コニール錠2	20	0.66±0.73	0.57±0.59	0.8±0.4	1.2±0.6

(Mean±S. D.)



血漿中ベニジピン塩酸塩濃度の推移

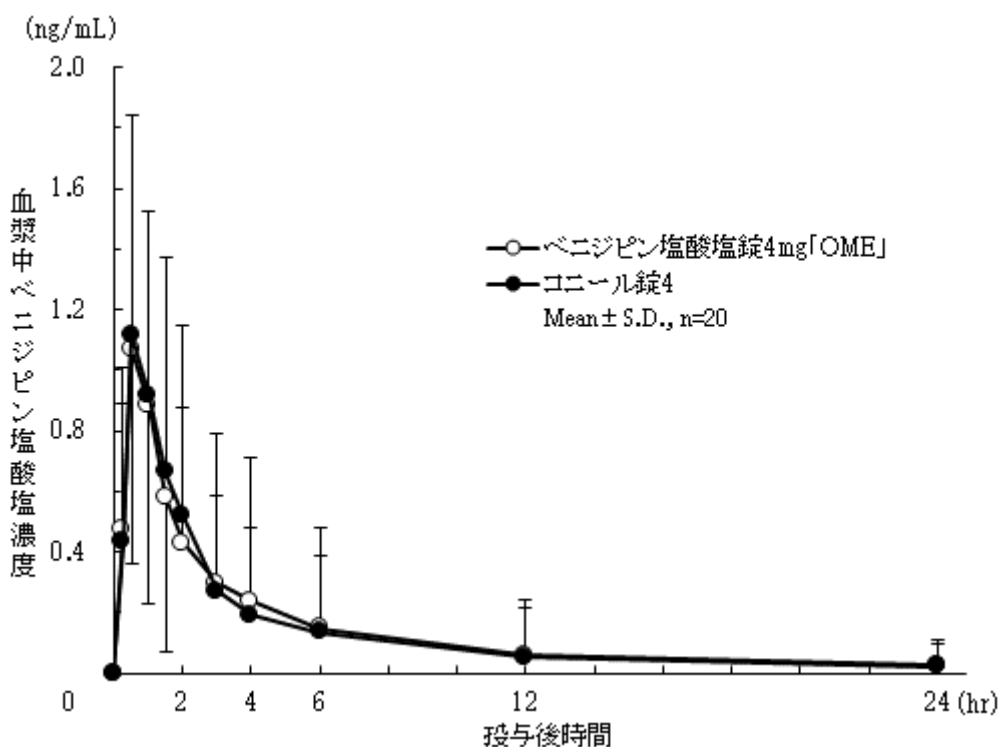
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」>³⁴⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠4mg「OME」	20	3.49±5.38	1.34±0.73	0.7±0.6	4.8±3.9
コニール錠4	20	3.39±4.48	1.48±0.76	0.7±0.4	4.0±3.2

(Mean±S.D.)



血漿中ベニジピン塩酸塩濃度の推移

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

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) 消失速度定数^{33,34)}

健康成人男子単回投与

投与量	2mg (n=20) ³³⁾	4mg (n=20) ³⁴⁾
Kel (/hr)	0.695 ± 0.193	0.220 ± 0.110

(Mean ± S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

<参考>

¹⁴C-ベンジピン塩酸塩 1mg/kg を妊娠ラットに経口投与したとき、胎児への移行性が認められ、その総量は母体血漿中の 1/3 以下であった³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-ベンジピン塩酸塩 1mg/kg を授乳ラットに経口投与したとき、乳汁中濃度は血漿中濃度と同様の推移を示した³⁵⁾。

(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

<参考>

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 1mg/kg をラットに経口投与したとき、肝臓、腎臓、副腎、顎下腺、肺、下垂体、膵臓の順に移行が認められ、脳、脊髄、精巣への移行は少なかった³⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は ¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 200ng/mL の濃度で 99.7%であった (*in vitro*、平衡透析法)³⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトの血漿中、尿中に検出された代謝物及び動物での代謝研究から、ヒトにおける代謝反応は主として3位側鎖のベンジル基の脱離(N-脱アルキル化)、3位の1-ベンジル-3-ピペリジルエステル及び5位のメチルエステルの加水分解、ジヒドロピリジン環の酸化、2位のメチル基の酸化と考えられている^{37,38)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

CYP3A4

(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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

外国人健康成人男性 5 例に ¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 8mg を単回経口投与したとき、累積放射能排泄率は投与後 48 時間までに尿中に投与量の約 35%、糞中には約 36% が排泄され、投与後 120 時間では尿中で約 36%、糞中で約 59% が排泄された³⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 心原性ショックの患者[症状が悪化するおそれがある。]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

8.2 本剤の投与により、過度の血圧低下を起し、一過性の意識消失等があらわれるおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

本剤の降圧作用により血圧低下が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。[2.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に過度の降圧は好ましくないとされていることから、高血圧症に使用する場合は、低用量(2mg/日)から投与を開始するなど経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。

7. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下することがある。	降圧作用が増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常 (AST, ALT, γ -GTP, ビリルビン, ALP, LDH 上昇等)		

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇		
血液	白血球減少、好酸球増加		血小板減少
循環器	動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下	胸部重圧感、徐脈、頻脈	期外収縮
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ	眠気、しびれ感	
消化器	便秘	腹部不快感、嘔気、胸やけ、口渇	下痢、嘔吐
過敏症	発疹	そう痒感	光線過敏症
口腔			歯肉肥厚
その他	浮腫(顔・下腿・手)、CK上昇	耳鳴、手指の発赤・熱感、肩こり、咳嗽、頻尿、倦怠感、カリウム上昇	女性化乳房、結膜充血、霧視、発汗

注)発現頻度は、1997年10月までの使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 過度の血圧低下を起こすおそれがある。</p> <p>13.2 処置 本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有用ではない。</p>
--

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意 〈錠 4mg、錠 8mg〉</p> <p>14.1.1 錠剤半切機には適用できないことがある。均等に二分割できない場合がある。</p> <p>14.1.2 分割後は遮光のうえ、早めに使用すること。</p>

14. 適用上の注意

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

CAPD(持続的外来腹膜透析)施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されているので、腹膜炎等との鑑別に留意すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベニジピン塩酸塩 毒薬^{*)}

*)1錠中ベニジピン塩酸塩として、7.46mg以下を含有するものは劇薬である。

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：無し
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者用指導箋：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コニール錠 2、4、8

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

7. 国際誕生年月日

1991年 10月 4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「OME」	2006年 3月 15日	21800AMZ10317000	2006年 7月 7日	2006年 7月 7日
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「OME」	2006年 3月 15日	21800AMZ10318000	2006年 7月 7日	2006年 7月 7日
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「OME」	2008年 3月 14日	22000AMX01197000	2008年 7月 4日	2008年 7月 4日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「OME」	117500401	2171021F1016	620004049
ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「OME」	117506601	2171021F2012	620004057
ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」	118471601	2171021F3019	620008066

14. 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) (財)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) p146 (2001)
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021;C-5219
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(錠 2mg) (2001年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(錠 4mg) (2001年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(錠 8mg) (2007年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(錠 2mg) (2006年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(錠 4mg) (2006年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(錠 8mg) (2008年)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(錠 2mg) (2020年)
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(錠 4mg) (2020年)
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(錠 8mg) (2020年)
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 分割後の安定性試験(錠 4mg) (2007年)
- 13) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 分割後の安定性試験(錠 8mg) (2009年)
- 14) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(錠 2mg) (2001年)
- 15) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(錠 4mg) (2001年)
- 16) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(錠 8mg) (2007年)
- 17) 吉永馨他: 薬理と治療. 1990;18:S785-S799
- 18) 吉永馨他: 薬理と治療. 1990;18:S801-S822
- 19) 吉永馨他: 薬理と治療. 1992;20:S3647-S3664
- 20) Karasawa A, et al. : Jan J Pharmacol. 1988;47:35-44
- 21) Ishii A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21:191-196
- 22) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988;38:1684-1690
- 23) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988;38:1695-1697
- 24) 吉永馨他: 薬理と治療. 1990;18:S721-S729
- 25) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988;38:1702-1707
- 26) Karasawa A, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988;38:1717-1721
- 27) 野田汎史他: 薬理と治療. 1990;18:S843-S850
- 28) 金澤雅之他: 日腎誌. 1990;32:33-44
- 29) Fuji Y, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1988;11:438-443
- 30) 築山久一郎他: 薬理と治療. 1990;18:S713-S719
- 31) Fukuda S, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1988;12:S155-S156
- 32) 宇治康明他: 薬理と治療. 1990;18:S689-S702
- 33) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠 2mg) (2001年)
- 34) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠 4mg) (2001年)
- 35) 小林弘幸他: 薬物動態. 1990;5:103-109

- 36) 小林弘幸他：薬物動態. 1990;5:71-86
- 37) Kobayashi H, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988;38:1753-1756
- 38) Kobayashi H, et al. : *Xenobiotica.* 1997;27:597-608
- 39) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 2mg) (2006 年)
- 40) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 4mg) (2006 年)
- 41) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 2mg) (2006 年)
- 42) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 4mg) (2006 年)
- 43) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 8mg) (2008 年)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、ベニジピン塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2024年1月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

(1) 粉砕^{39,40)}

粉砕品を保存し、安定性試験(性状、定量)を行った。

1) ベニジピン塩酸塩錠 2mg、4mg 「OME」

試験条件	結果
25°C、60%RH、2週間(遮光・開放)	全て変化なし。

2) ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性^{41~43)}

試験方法

〔崩壊懸濁試験〕

ディスペンサー内に試料1錠を入れ、約55°Cの温湯20mLをディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを90度横転(15往復)させてかき混ぜた後、5分間放置し、崩壊・懸濁の状態を確認した。

なお、5分後に崩壊・懸濁しない場合、更に5分間放置した後の崩壊・懸濁の状態を確認した。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、試料を粉砕した後に注射器に入れ、同様に操作した。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(サイズ; 8フレンチ)の通過性を確認した。

なお、8フレンチのチューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察した。

1) ベニジピン塩酸塩錠 2mg、4mg 「OME」^{41,42)}

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

2) ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「OME」⁴³⁾

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	10 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8 フレンチ)を通過した。	適 1

2. その他の関連資料

特になし

付表-1

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承認申請について」※

別表 1 及び別表 2- (1) 医療用医薬品より改変

※注 平成 12 年 4 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

※本通知は平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号により改正された

付表-2

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料*

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

※注 平成 17 年 4 月 1 日から平成 26 年 11 月 24 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

※本通知は平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号により改正された。