

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/4mg/8mg 「トーワ」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2 mg “TOWA” /
TABLETS 4 mg “TOWA” / TABLETS 8 mg “TOWA”

製 品 名	ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」	ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」
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1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	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
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	2013年2月15日		
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2013年6月21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：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/		

本 IF は 2013 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の電子添文情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://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、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医薬品情報提供ホームページ(<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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	29
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	29
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	31
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	32
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	32
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	32
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	32
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	32
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	33
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	33
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	33
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	34
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	2. 有効期間又は使用期限	34
7. 溶出性	12	3. 貯法・保存条件	34
8. 生物学的試験法	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	5. 承認条件等	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	6. 包装	35
11. 力価	19	7. 容器の材質	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	8. 同一成分・同効薬	35
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19	9. 国際誕生年月日	35
14. その他	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
V. 治療に関する項目	20	11. 薬価基準収載年月日	35
1. 効能・効果	20	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
2. 用法・用量	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
3. 臨床成績	20	14. 再審査期間	36
VI. 薬効薬理に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	16. 各種コード	36
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	36
VII. 薬物動態に関する項目	23	XI. 文 献	37
1. 血中濃度の推移・測定法	23	1. 引用文献	37
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の参考文献	37
3. 吸収	26	XII. 参考資料	37
4. 分布	26	1. 主な外国での発売状況	37
5. 代謝	27	2. 海外における臨床支援情報	37
6. 排泄	27	XIII. 備 考	38
7. トランスポーターに関する情報	27	その他の関連資料	38
8. 透析等による除去率	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン塩酸塩錠は高血圧症・狭心症治療剤(持続性 Ca 拮抗薬)であり、本邦では 1991 年から上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ベニトロー錠 2mg 及びベニトロー錠 4mg の開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 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、2005 年 12 月にそれぞれ承認を取得、2006 年 7 月に発売した。

また、ベニトロー錠 8mg は「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成 18 年 3 月 10 日 医政発第 0310001 号)に基づき、2008 年 1 月に承認を取得、2008 年 7 月に発売した。その後、医療事故防止のため、2013 年 6 月にベニジピン塩酸塩錠 2mg「トロー」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トロー」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg「トロー」と販売名の変更をそれぞれ行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トロー」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トロー」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg「トロー」は、高血圧症、腎実質性高血圧症には、通常、成人にはベニジピン塩酸塩錠として 1 日 1 回 2～4mg を朝食後経口投与、狭心症には、通常、成人にはベニジピン塩酸塩錠として 1 回 4mg を 1 日 2 回朝・夕食後経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、肝機能異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇等〕、BUN 上昇、クレアチニン上昇、白血球減少、好酸球増加、動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下、頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ、便秘、発疹、浮腫(顔・下腿・手)、CK(CPK)上昇等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

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 2 mg 「トーワ」

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg 「トーワ」

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg 「トーワ」

(2) 洋名

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2 mg “TOWA”

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 4 mg “TOWA”

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 8 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベニジピン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

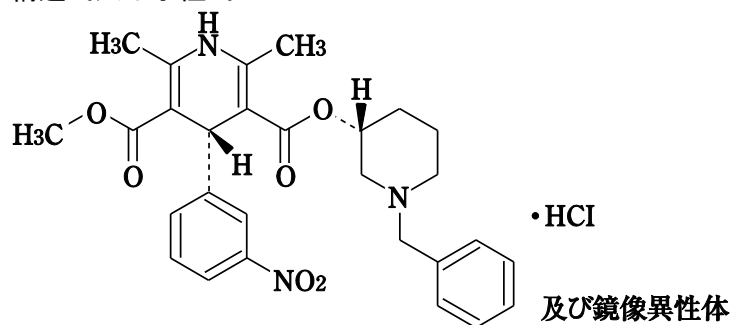
Benidipine Hydrochloride (JAN)

Benidipine (INN)

(3) ステム

-dipine : フェニルピリジン系のカルシウム拮抗薬(末梢血管拡張剤)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

分子量 : 542.02

5. 化学名(命名法)

3-[(3*RS*)-1-Benzylpiperidin-3-yl]5-methyl(4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride (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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
ギ酸	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	10000mL 以上	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

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

旋光度：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ベニジピン塩酸塩」の確認試験による










4. 有効成分の定量法

日局「ベニジピン塩酸塩」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」			ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」			ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」		
剤形の区別		フィルムコーティング錠								
性状		黄色のフィルムコーティング錠			黄色の割線入りのフィルムコーティング錠					
識別コード	本体	Tw220			Tw230			Tw270		
	包装									
外形		表	裏	側面	表	裏	側面	表	裏	側面
										
錠径(mm)		6.1			7.1			8.1		
厚さ(mm)		2.6			3.2			3.9		
質量(mg)		80			133			210		

(2) 製剤の物性

製品名	ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」	ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」	ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」
硬度	6.7kg 重	6.3kg 重	9.3kg 重

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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 「トーワ」

1錠中 日局 ベニジピン塩酸塩 2mg を含有する。

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」

1錠中 日局 ベニジピン塩酸塩 4mg を含有する。

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」

1錠中 日局 ベニジピン塩酸塩 8mg を含有する。

(2) 添 加 物

ベニジピン塩酸塩錠 2mg/4mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	乳糖水和物、バレイショデンプン
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、マクロゴール、乳糖水和物、酸化チタン、タルク
着色剤	黄色三二酸化鉄

その他 1 成分

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	乳糖水和物、バレイショデンプン
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
着色剤	黄色三二酸化鉄
光沢化剤	カルナウバロウ

その他 1 成分

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	92.1~103.4	92.3~104.0
含量(%)	99.6~102.5	99.0~102.1

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	93.3~101.1	91.0~101.5
含量(%)	98.4~100.4	99.0~100.8

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.2~101.1	91.8~102.0
含量(%)	99.7~101.8	99.9~102.7

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	84~100	76~101*
含量(%)	99.4~100.5	100.1~100.7

*：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット n=1)

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」⁵⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」⁶⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」⁷⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり* (規格内)	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

*：9.3kg 重（開始時）→6.8kg 重（規格内、1 箇月）→6.5kg 重（規格内、3 箇月）

注）評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

<参考> 日本病院薬剤師会の評価基準

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり（規格内）	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上
変化あり（規格外）	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(4) 分割後の安定性

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」⁸⁾

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表面	黄色	同左	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左	同左
溶出率(%)		85.0~105.2	87.2~101.3	94.6~100.7	95.1~101.7
含量(%)		102.0	101.1	100.6	100.6

*：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1 ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月
性状	表面	黄色	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左
溶出率(%)		85.0~105.2	87.2~101.3	89.7~101.0
含量(%)		102.0	101.1	100.8

*：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

包装形態：ラップフィルムで蓋をしたシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、3000lx 散光下、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	表面	黄色	同左	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左	同左
溶出率(%)		85.0~105.2	87.2~101.3	87.3~98.6	93.2~100.6
含量(%)		102.0	101.1	100.5	100.3

*：溶出率のみ n = 1 で実施したデータ

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」⁹⁾

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1箇月	3箇月
性状	表面	黄色	同左	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左	同左
溶出率(%)		96.3~99.1	99.2~102.6	96.6~102.3	97.1~102.2
含量(%)		102.5	102.8	101.8	102.0

*：溶出率のみ n = 1 で実施したデータ

包装形態：開放シャーレ

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1箇月
性状	表面	黄色	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左
溶出率(%)		96.3~99.1	99.2~102.6	97.9~101.5
含量(%)		102.5	102.8	101.8

*：溶出率のみ n = 1 で実施したデータ

包装形態：ラップフィルムで蓋をしたシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、3000lx 散光下、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	表面	黄色	同左	同左	同左
	分割面	—	黄色	同左	同左
溶出率(%)		96.3~99.1	99.2~102.6	94.1~99.1	98.2~101.4
含量(%)		102.5	102.8	101.8	100.9

*：溶出率のみ n = 1 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25℃、相対湿度 60%、遮光保存 (3 箇月)、25℃、相対湿度 75%、遮光保存 (1 箇月) 及び 25℃、相対湿度 60% (120 万 lx・hr))の結果、ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」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それぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法、ただしシンカーを用いる)

試験液：日局崩壊試験法第1液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：錠 2mg；30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

錠 4mg；30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

錠 8mg；45 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」¹³⁾

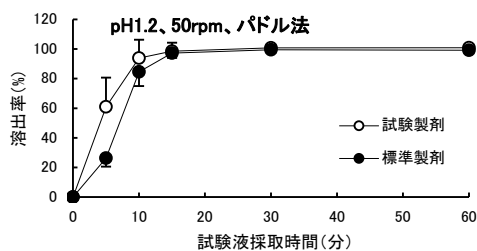
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日 医薬審発第487号)

(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

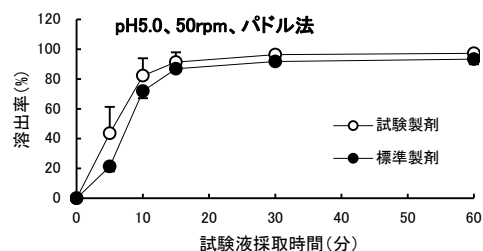
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ベニジピン塩酸塩錠2mg「トーワ」

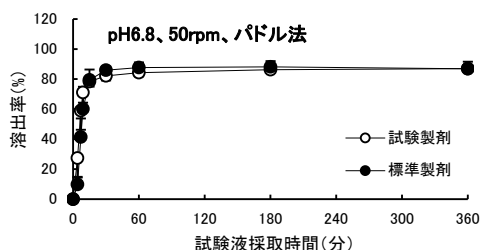
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、2mg



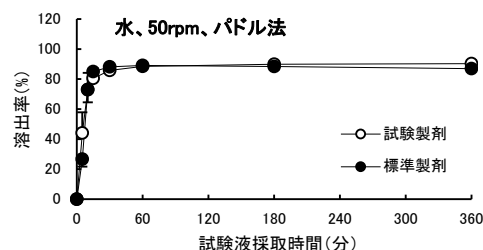
時間(分)	0	5	10	15	30	60
試験製剤	0	61.0	93.9	98.6	100.8	100.9
標準偏差	0	19.66	12.34	5.70	1.44	1.03
標準製剤	0	26.3	84.6	97.3	99.5	99.2
標準偏差	0	5.77	9.65	3.34	2.22	2.07



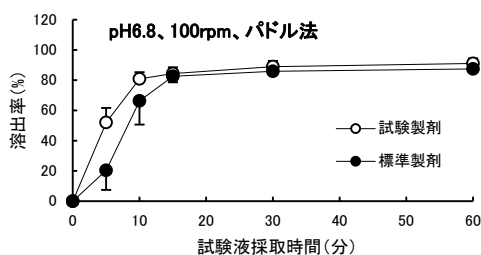
時間(分)	0	5	10	15	30	60
試験製剤	0	43.6	82.3	91.4	96.4	97.3
標準偏差	0	17.75	11.65	6.55	2.16	1.88
標準製剤	0	21.4	71.9	86.9	91.8	93.4
標準偏差	0	3.40	4.80	2.12	1.89	3.48



時間(分)	0	4	7	9	15	30	60	180	360
試験製剤	0	27.4	59.0	71.1	78.4	82.2	84.3	86.3	87.0
標準偏差	0	12.96	12.77	6.81	3.42	3.10	2.54	1.80	1.94
標準製剤	0	9.8	41.4	60.1	79.5	86.0	87.7	88.2	86.9
標準偏差	0	5.10	12.34	14.79	6.84	2.52	3.38	3.75	4.72



時間(分)	0	5	10	15	30	60	180	360
試験製剤	0	44.1	73.0	80.5	85.8	88.5	89.9	90.3
標準偏差	0	13.76	11.11	6.85	3.34	2.54	1.66	2.25
標準製剤	0	26.7	73.0	85.0	88.2	89.1	88.4	87.0
標準偏差	0	5.01	8.50	3.29	1.94	1.60	2.03	1.85



時間(分)	0	5	10	15	30	60
試験製剤	0	52.1	80.9	84.4	89.0	91.1
標準偏差	0	9.55	4.35	4.14	3.78	3.26
標準製剤	0	20.4	66.4	82.6	85.9	87.5
標準偏差	0	12.97	15.71	3.98	2.27	1.91

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、2mg)	ベニジピン 塩酸塩錠 2mg 「トーワ」		
50rpm	pH1.2	15分	97.3	98.6	1.3	適
	pH5.0	15分	86.9	91.4	4.5	適
	pH6.8	9分	60.1	71.1	11.0	適
		30分	86.0	82.2	-3.8	
	水	15分	85.0	80.5	-4.5	適
100rpm	pH6.8	10分	66.4	80.9	14.5	適
		30分	85.9	89.0	3.1	

(n=12)

判定基準

[pH1.2、pH5.0、水(各 50rpm)]

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

[pH6.8(50rpm、100rpm)]

標準製剤が 15 分～30 分に平均 85%以上溶出する場合：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、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 45 以上である。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

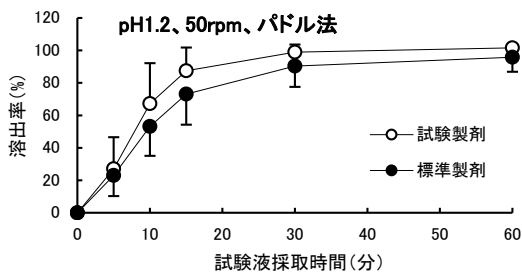
ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」¹⁴⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」について、「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 医薬審発第487号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

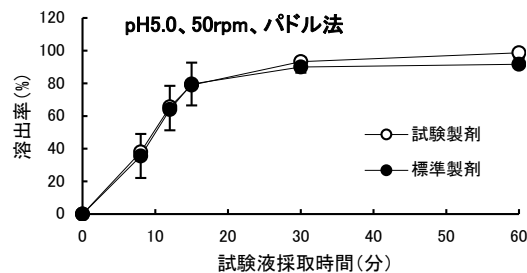
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ベニジピン塩酸塩錠4mg「トーワ」

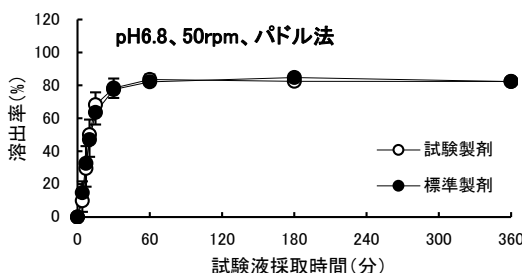
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、4mg



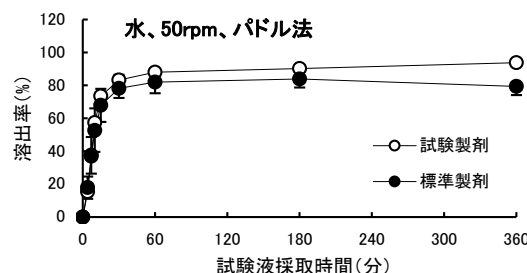
時間(分)	0	5	10	15	30	60
試験製剤	0	27.1	67.3	87.5	99.0	101.6
標準偏差	0	19.48	24.81	14.27	4.66	1.35
標準製剤	0	23.0	53.2	73.1	90.4	95.8
標準偏差	0	12.69	18.14	18.80	12.84	8.93



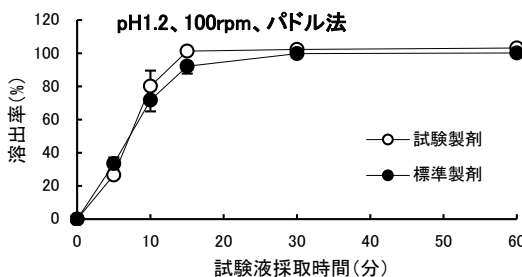
時間(分)	0	8	12	15	30	60
試験製剤	0	38.0	65.6	78.9	93.3	98.7
標準偏差	0	15.88	14.35	12.42	6.81	2.99
標準製剤	0	35.6	64.0	79.6	90.0	91.7
標準偏差	0	13.42	14.47	13.07	5.73	3.97



時間(分)	0	4	7	10	15	30	60	180	360
試験製剤	0	9.9	29.5	50.0	68.2	78.4	83.6	82.5	82.4
標準偏差	0	6.75	11.08	13.44	11.98	6.02	2.88	1.97	3.13
標準製剤	0	14.8	32.6	47.0	63.6	77.5	82.2	84.8	82.3
標準偏差	0	6.87	10.50	12.17	12.16	6.67	4.36	1.46	4.41



時間(分)	0	4	7	10	15	30	60	180	360
試験製剤	0	15.4	37.6	57.4	73.5	83.3	88.0	90.2	93.8
標準偏差	0	9.22	11.01	8.61	4.40	3.12	1.99	2.00	1.37
標準製剤	0	18.0	37.0	52.6	67.9	78.2	82.0	83.9	79.4
標準偏差	0	6.91	10.63	13.01	10.13	5.89	6.82	5.20	5.32



時間(分)	0	5	10	15	30	60
試験製剤	0	26.6	80.2	101.3	102.3	103.2
標準偏差	0	10.54	9.29	2.25	1.45	2.35
標準製剤	0	33.5	71.8	92.2	99.8	100.2
標準偏差	0	3.76	6.86	4.50	0.66	0.44

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、4mg)	ベニジピン 塩酸塩錠 4mg 「トーワ」		
50rpm	pH1.2	10分	53.2	67.3	14.1	適
		30分	90.4	99.0	8.6	
	pH5.0	12分	64.0	65.6	1.6	適
		30分	90.0	93.3	3.3	
	pH6.8	10分	47.0	50.0	3.0	適
		360分	82.3	82.4	0.1	
	水	7分	37.0	37.6	0.6	適
		360分	79.4	93.8	14.4	
100rpm	pH1.2	15分	92.2	101.3	9.1	適

(n=12)

判定基準

[pH1.2 (100rpm)]

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

[pH1.2、pH5.0(各 50rpm)]

標準製剤が 15 分～30 分に平均 85%以上溶出する場合：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、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 45 以上である。

[pH6.8、水 (各 50rpm)]

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間(360分)以内に 85%に達しない場合：標準製剤が規定された試験時間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、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f_2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

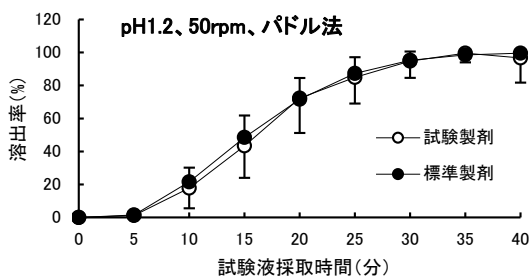
ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」¹⁵⁾

「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)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

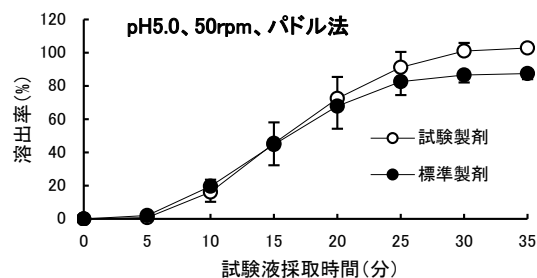
<測定条件>

試験液 pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 50rpm、100rpm
 試験製剤 ベニジピン塩酸塩錠8mg「トーワ」

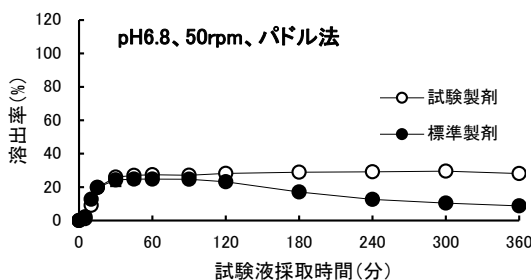
検体数 n=12
 試験法 バドル法
 標準製剤 錠剤、8mg



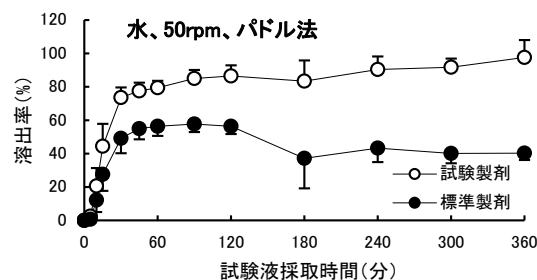
時間(分)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
試験製剤	0	1.2	17.8	43.4	72.3	84.9	94.8	99.6	96.7
標準偏差	0	1.5	12.3	19.4	21.1	15.9	10.2	5.6	15.0
標準製剤	0	1.5	21.6	48.6	71.7	87.3	95.3	98.6	99.6
標準偏差	0	1.3	8.6	13.2	12.8	9.8	5.3	2.3	1.5



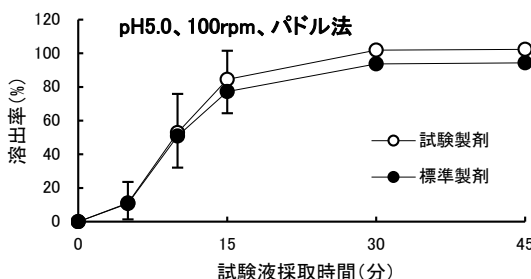
時間(分)	0	5	10	15	20	25	30	35
試験製剤	0	0.8	16.2	45.5	72.5	91.2	101.0	102.9
標準偏差	0	0.9	7.4	12.6	12.9	9.3	4.9	2.3
標準製剤	0	2.1	19.7	44.8	67.9	82.6	86.6	87.5
標準偏差	0	2.1	9.4	12.5	13.6	8.1	4.5	3.4



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	0	1.1	9.1	19.8	26.0	27.0	27.4	27.1	28.2	28.9	29.2	29.6	28.1
標準偏差	0	2.4	6.7	4.3	1.7	1.4	1.4	1.4	0.7	0.9	1.8	1.6	1.7
標準製剤	0	2.2	12.8	19.8	24.3	24.8	24.8	24.7	23.2	17.1	12.7	10.5	8.8
標準偏差	0	1.8	3.7	2.6	0.4	0.5	0.7	1.0	1.1	1.7	1.1	1.4	1.0



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	0	2.5	20.6	44.4	73.6	77.6	79.5	85.0	86.5	83.4	90.4	91.8	97.6
標準偏差	0	2.7	10.7	13.4	6.0	4.9	4.1	5.1	6.4	12.4	7.8	5.1	10.4
標準製剤	0	0.7	12.2	27.6	49.2	55.0	56.4	57.7	56.4	37.2	43.3	40.1	40.3
標準偏差	0	1.5	7.2	9.9	9.0	6.5	5.8	4.8	4.7	18.0	8.4	5.9	4.1



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	11.1	52.9	84.5	101.9	102.4
標準偏差	0	12.5	23.0	17.0	1.0	0.8
標準製剤	0	10.8	50.9	77.3	93.7	94.4
標準偏差	0	9.5	18.8	12.9	1.0	0.5

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、8mg)	ベニジピン 塩酸塩錠 8mg 「トーワ」		
50rpm	pH1.2	20分	71.7	72.3	0.6	適
		25分	87.3	84.9	-2.4	
	pH5.0	20分	67.9	72.5	4.6	適
		30分	86.6	101.0	14.4	
	pH6.8	5分	2.2	1.1	-1.1	(注)
		360分	8.8	28.1	19.3	
	水	15分	27.6	44.4	16.6	(注)
		360分	40.3	97.6	57.3	
100rpm	pH5.0	15分	77.3	84.5	7.2	適
		30分	93.7	101.9	8.2	

(n=12)

(注) pH6.8、水(各 50rpm)において、両製剤の溶出挙動に差異が認められ、溶出挙動の同等性の評価から除外した。

これは、本品の主成分であるベニジピン塩酸塩(無水)は溶解度の低い一水和物に結晶転移すると報告されている。両製剤の pH6.8 及び水における溶出挙動の違いは、混在するベニジピン塩酸塩(一水和物)の影響によるものであり、溶出試験液中での結晶転移速度の違いに起因すると考えられた。

判定基準

[pH1.2(50rpm)、pH5.0(50rpm、100rpm)]

標準製剤が 15 分～30 分に平均 85%以上溶出する場合：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、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 45 以上である。

[pH6.8、水(各 50rpm)]

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間(360分)以内に 85%に達しない場合：標準製剤が規定された試験時間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、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f_2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。

上記の結果より、ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」は pH6.8、水(各 50rpm)以外の試験条件でガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

また、血中濃度比較試験において両製剤は同等であることが確認されたため、pH6.8、水(各 50rpm)における溶出挙動の差異は *in vitro* 溶出試験でのみ認められる現象であり、両製剤は治療学的に同等であると判断した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ベンジピン塩酸塩錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ベンジピン塩酸塩錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ビスベンジルピペリジルエステル、酸化体

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

高血圧症、腎実質性高血圧症
狭心症

2. 用法・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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ニフェジピン、アムロジピン、ニカルジピンなどの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

ジヒドロピリジン系の Ca²⁺チャネル遮断薬で、血管平滑筋の電位依存性 Ca²⁺チャネル(L型チャネル)を選択的に遮断し、細動脈の拡張による血圧下降をもたらす。作用発現は緩徐で降圧作用は持続的である。1日1回投与で24時間にわたり安定した降圧効果が得られ、長期間投与でも耐性は生じないといわれる。抗狭心症作用及び腎不全時の腎機能改善作用もある。

(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

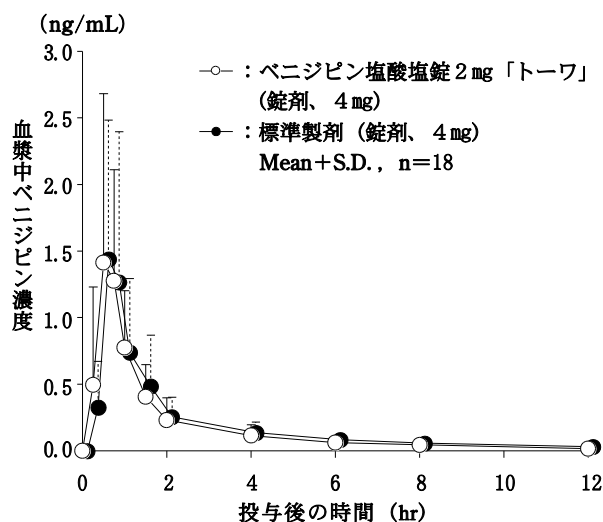
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg 「トーワ」¹⁶⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 4 mg) 健康成人男子 (n=18) 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

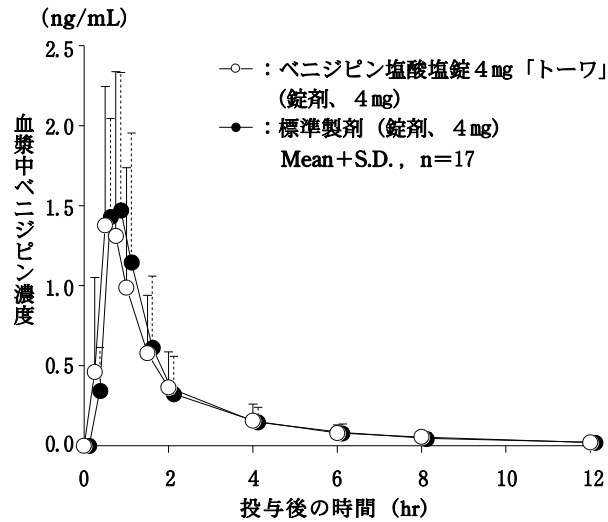
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 2 mg 「トーワ」 (錠剤、4 mg)	2.093 ± 0.993	1.880 ± 1.056	0.63 ± 0.29	3.90 ± 1.40
標準製剤 (錠剤、4 mg)	2.267 ± 1.083	1.877 ± 1.179	0.64 ± 0.26	4.75 ± 1.10

(Mean ± S.D., n=18)

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 4 mg 「トーワ」¹⁶⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg 「トーワ」と標準製剤を、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4 mg)健康成人男子(n=17)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(0.80)～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。



薬物動態パラメータ

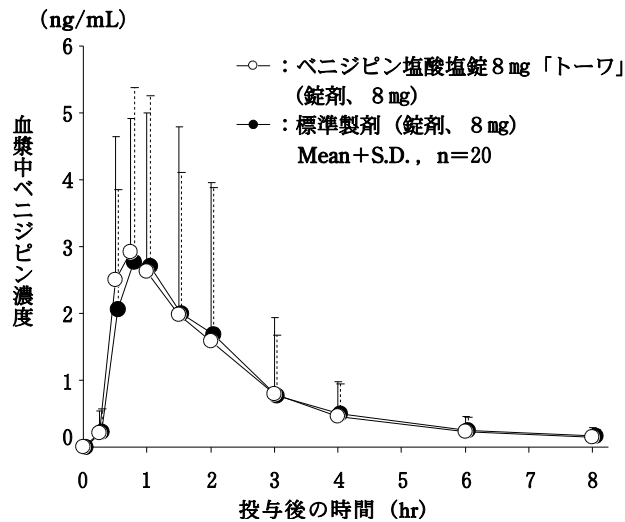
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 4 mg 「トーワ」 (錠剤、4 mg)	2.574±1.338	1.898±0.864	0.66±0.29	3.66±0.72
標準製剤 (錠剤、4 mg)	2.593±1.368	1.756±0.778	0.65±0.18	3.61±1.40

(Mean±S.D., n=17)

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 8 mg 「トーワ」¹⁷⁾

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 8 mg) 健康成人男子 (n=20) 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ベニジピン塩酸塩錠 8 mg 「トーワ」 (錠剤、8 mg)	6.675 ± 6.331	4.133 ± 2.920	0.76 ± 0.38	2.88 ± 0.56
標準製剤 (錠剤、8 mg)	6.728 ± 5.588	4.254 ± 2.883	0.91 ± 0.51	2.90 ± 0.77

(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

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

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」¹⁶⁾

kel : $0.2026 \pm 0.0803 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」¹⁶⁾

kel : $0.1951 \pm 0.0334 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「トーワ」¹⁷⁾

kel : $0.249 \pm 0.050 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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. 過量投与の項を参照

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女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能・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・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

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

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) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇、A1-P 上昇、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2)}	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、けん怠感、カリウム上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、結膜充血、霧視、発汗

注2) 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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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(2 mg/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

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女性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) 授乳中の女性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

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

該当しない

13. 過量投与

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

適用上の注意

- 1) 4 mg製剤、8 mg製剤の分割使用時：分割後は遮光のうえ早めに使用すること。
- 2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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

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

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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：毒薬

毒薬：1錠中 ベニジピンとして7.46mg以下を含有するものは劇薬である。

2. 有効期間又は使用期限

ベニジピン塩酸塩錠 2mg/8mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱に記載)

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「トーワ」

使用期限：5年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

注意

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。]

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」	PTP 包装	100錠、1000錠 700錠(14錠×50)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」	PTP 包装	100錠、1000錠 700錠(14錠×50)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」	PTP 包装	100錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

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

同効薬：ニフェジピン、アムロジピン、ニカルジピンなどのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

9. 国際誕生日

不明

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	備考
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」	2005年12月27日	21700AMZ00809000	
	2013年2月15日	22500AMX00560000	販売名変更による
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」	2005年12月27日	21700AMZ00810000	
	2013年2月15日	22500AMX00564000	販売名変更による
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」	2008年1月31日	22000AMX00031000	
	2013年2月15日	22500AMX00561000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーワ」	2006年7月7日	
	2013年6月21日	販売名変更による
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーワ」	2006年7月7日	
	2013年6月21日	販売名変更による
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーワ」	2008年7月4日	
	2013年6月21日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・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

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「トーフ」	117512701	2171021F1016 (統一名) 2171021F1253 (個別)	622728200 (統一名) 621751201 (個別)
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「トーフ」	117513401	2171021F2012 (統一名) 2171021F2276 (個別)	622728300 (統一名) 621751301 (個別)
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「トーフ」	118671001	2171021F3019 (統一名) 2171021F3248 (個別)	622323500 (統一名) 621867101 (個別)

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 2mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 4mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 8mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 4mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 2mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 4mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 8mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 4mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 8mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 4mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 8mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 2mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 4mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 8mg)
- 16) 保田 国伸ほか：医学と薬学 55(3), 409～415, (2006)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中ベニジピン濃度(錠 8mg)

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

該当資料なし

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

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号