

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

持続性Ca拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE Tablets [SAWAI]

剤形	錠 2 mg : フィルムコーティング錠 錠 4 mg : 割線入りフィルムコーティング錠 錠 8 mg : 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 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 2 mg : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 2 mg 含有 錠 4 mg : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 4 mg 含有 錠 8 mg : 1 錠 中日局ベニジピン塩酸塩 8 mg 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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2006年3月15日 (錠 2 mg) 2006年2月20日 (錠 4 mg/錠 8 mg) 薬価基準収載年月日 : 2006年7月7日 販売開始年月日 : 2006年7月7日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	発売元 : 沢井製薬株式会社 製造販売元 : メディサ新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL : 0120-381-999、FAX : 06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト : https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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)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(<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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。

(2020年4月改訂)

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	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	24
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	25
1. 販売名	2	8. 副作用	26
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	27
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	27
5. 化学名(命名法)又は本質	2	12. その他の注意	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	28
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	28
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	29
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	29
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	29
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	29
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	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	30
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	30
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	30
10. 容器・包装	14	12. 投薬期間制限に関する情報	30
11. 別途提供される資材類	14	13. 各種コード	30
12. その他	14	14. 保険給付上の注意	30
V. 治療に関する項目	15	XI. 文献	31
1. 効能又は効果	15	1. 引用文献	31
2. 効能又は効果に関連する注意	15	2. その他の参考文献	32
3. 用法及び用量	15	XII. 参考資料	33
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 主な外国での発売状況	33
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	33
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XIII. 備考	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	34
2. 薬理作用	17	2. その他の関連資料	35
VII. 薬物動態に関する項目	18		
1. 血中濃度の推移	18		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
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	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベニジピン塩酸塩錠 2mg/錠 4mg/錠 8mg「サワイ」は、日局ベニジピン塩酸塩を含有する持続性Ca拮抗剤 高血圧症・狭心症治療剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、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、承認を得て上市に至った。

	ベニジピン塩酸塩 錠 2mg「サワイ」	ベニジピン塩酸塩 錠 4mg/錠 8mg「サワイ」
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年 4月 8日 医薬発第481号	
承認	2006年 3月	2006年 2月
上市	2006年 7月	

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「高血圧症、腎実質性高血圧症」「狭心症」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 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作用の持続性を示す。(VI. -2. 参照)^{1~3)}
- 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. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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

(2024年 6月 3日時点)

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

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「サワイ」

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」

2) 洋名

BENIDIPINE HYDROCHLORIDE Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

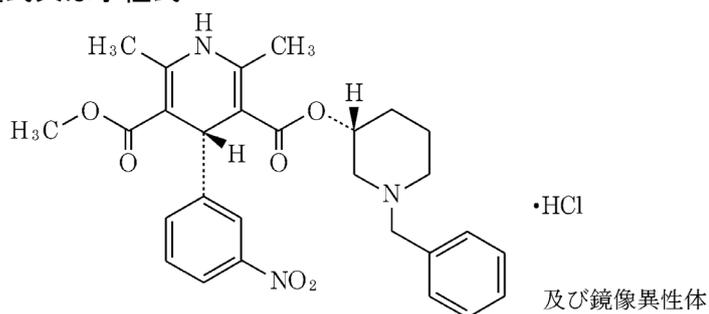
Benidipine Hydrochloride (JAN)

Benidipine (INN)

3) ステム(stem)

-dipine : nifedipine系のcalcium ion channel blocker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)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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

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。

溶解度(37°C)⁴⁾ : 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

乾燥減量 : 0.5%以下(0.5g、105°C、2時間)

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

pKa=7.34(ピペリジン環、滴定法)⁴⁾

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、定量法

<確認試験法>

日局「ベニジピン塩酸塩」の確認試験に準ずる。

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) 塩化物の定性反応

<定量法>

日局「ベニジピン塩酸塩」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」：フィルムコーティング錠

ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」：割線入りフィルムコーティング錠

ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」：割線入りフィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」	ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
外形			
性状	黄色		
直径(mm)	6.1	7.1	8.1
厚さ(mm)	3.2	3.3	3.9
重量(mg)	約99	約138	約210

3) 識別コード

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW BN 2

●ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW BN 4

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW BN 8

4) 製剤の物性

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg/錠 4mg/錠 8mg「サワイ」

製剤均一性：日局ベニジピン塩酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ベニジピン塩酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」	ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」	ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局ベニジピン塩酸塩		
	2 mg	4 mg	8 mg
添加剤	カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、乳糖、バレイ シヨデンプン、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マク ロゴール6000		
	タルク		—

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁵⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	103.3	102.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁶⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性 状	黄色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (k g)	8.3	8.2	6.6	7.6
純 度 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験※	100.0	98.5	99.1	98.3

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したもののについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
純 度 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験※	102.5	103.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したもののについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験※	102.5	102.6

※：表示量に対する含有率(%)

3) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁷⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレンフィルム)したもののについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.5	101.3

※：表示量に対する含有率(%)

4)バラ包装品の安定性(長期保存試験)⁷⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したもののについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.6	102.6

※：表示量に対する含有率(%)

5)無包装下の安定性試験⁸⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.6	7.0	5.1	5.3
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.8	100.0	101.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

6)分割後の安定性試験⁹⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」を割線で二分割後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	40°C75%遮光 (3 ヶ月)	25°C散光 (3 ヶ月)
性状	黄色のフィルムコーティング錠(半錠)	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	98.4	98.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹⁰⁾

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.7	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹¹⁾

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	黄色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	9.3	8.5	6.5	8.7
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.3	99.6	100.3

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

3) 分割後の安定性試験¹²⁾

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」を割線で二分割後、下記条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	40°C75%遮光 (3ヵ月)	25°C散光 (3ヵ月)
性状	黄色のフィルムコーティング錠(半錠)	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.1	99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

該当資料なし

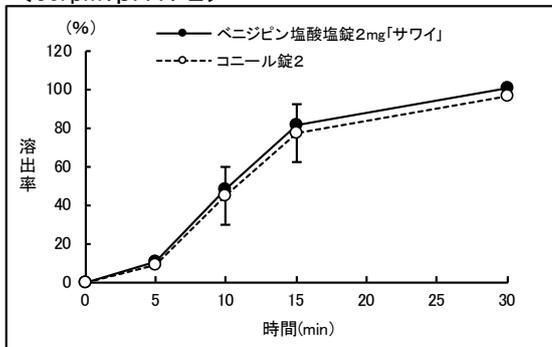
9. 溶出性.....

<溶出挙動における同等性及び類似性>

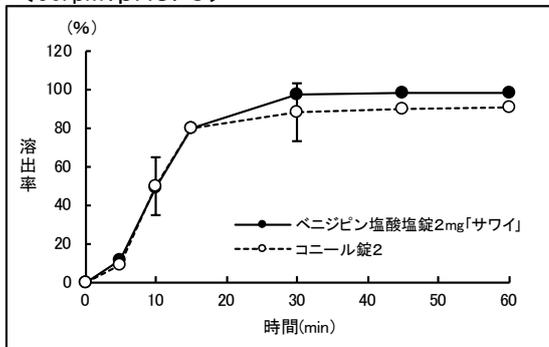
●ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」¹³⁾

通知等	「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
試験条件	パドル法 50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH5.0)
試験回数	12ベッセル
試験製剤	ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠2
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の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%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の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%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*</p> <p><50rpm : 水> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (45分) 付近の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%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。</p> <p>※本剤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。</p>

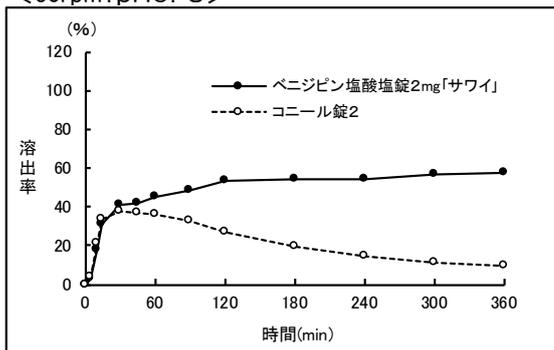
<50rpm:pH1.2>



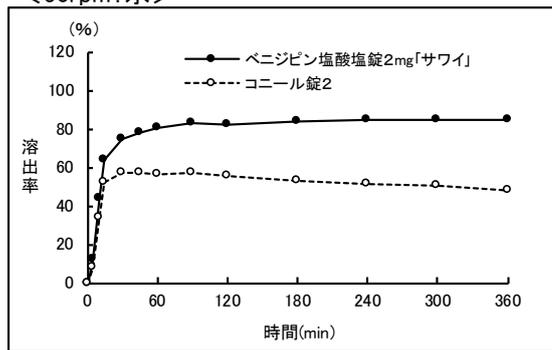
<50rpm:pH5.0>



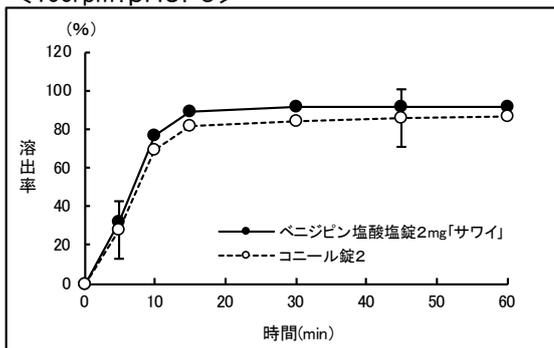
<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH5.0>



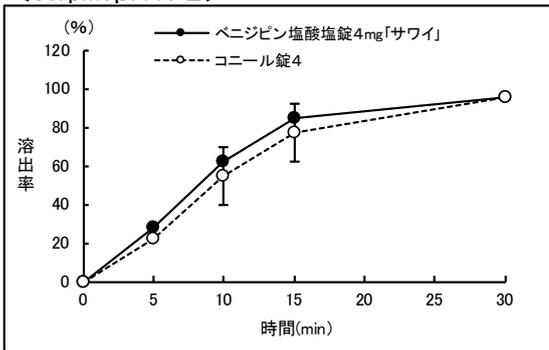
([] : 判定基準の適合範囲)

●ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」¹⁴⁾

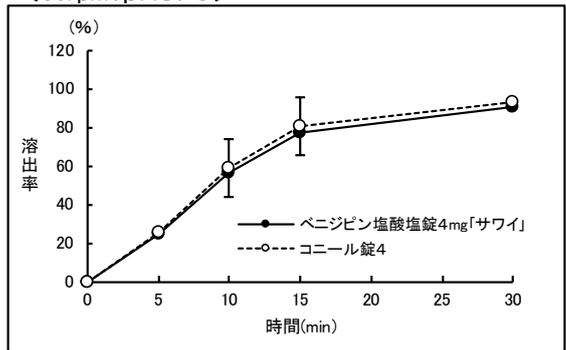
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成13年5月31日 医薬審発第786号
試験条件	パドル法 50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH1.2)
試験回数	12ベッセル
試験製剤	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠 4
結果及び考察	<p><50rpm: pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm: pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の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%の範囲にあった。</p> <p><50rpm: pH6.8> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*</p> <p><50rpm: 水> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。</p> <p><100rpm: pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。</p> <p>※本剤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。</p>

IV. 製剤に関する項目

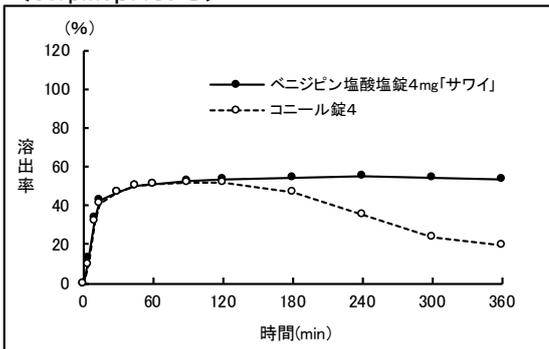
<50rpm:pH1.2>



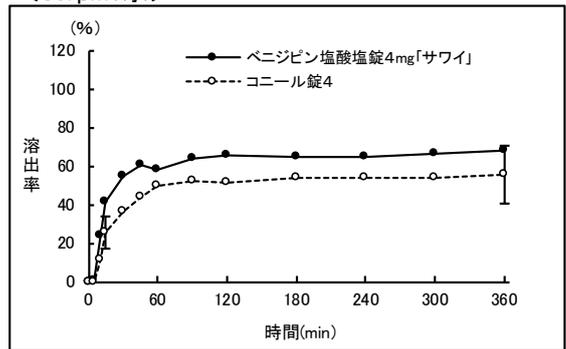
<50rpm:pH5.0>



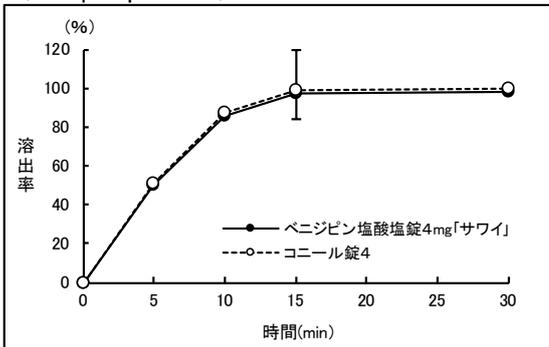
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH1.2>



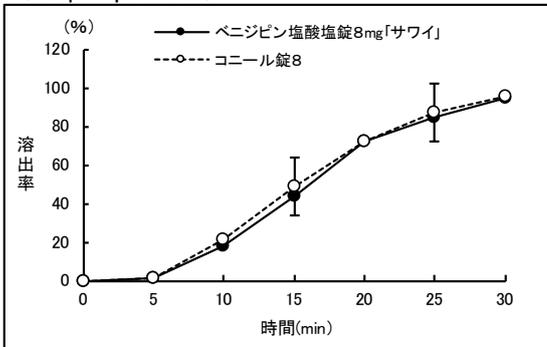
(I : 判定基準の適合範囲)

●ベニジピン塩酸塩錠8mg「サワイ」¹⁵⁾

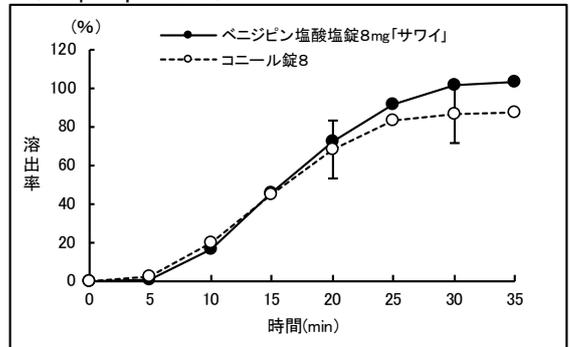
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成13年5月31日 医薬審発第786号
試験条件	パドル法 50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH5.0)
試験回数	12ベッセル
試験製剤	ベニジピン塩酸塩錠8mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠8
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (25分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (20分) 及び85% (30分) 付近の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%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*</p>

結果及び考察	<p><50rpm：水> 両製剤の溶出挙動に差異が認められた。*</p> <p><100rpm：pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が60%（10分）及び85%（15分）付近の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%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は非同等であると判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は治療学的に同等であると判断した。</p> <p>※本剤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。</p>
--------	--

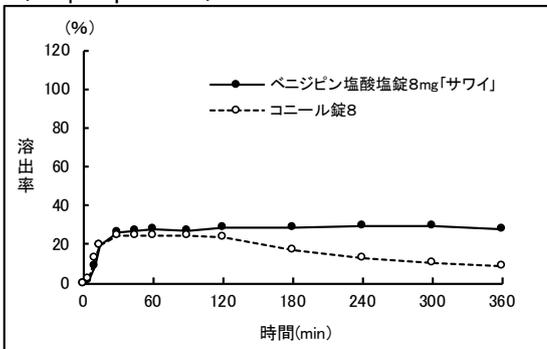
<50rpm:pH1. 2>



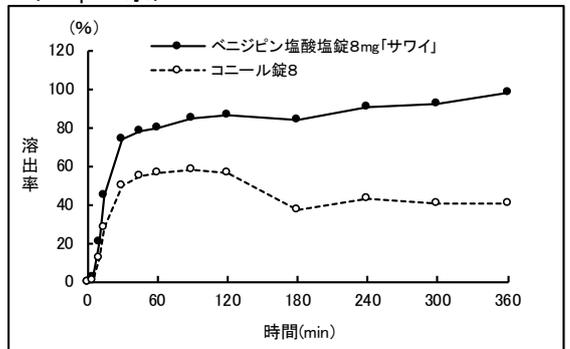
<50rpm:pH5. 0>



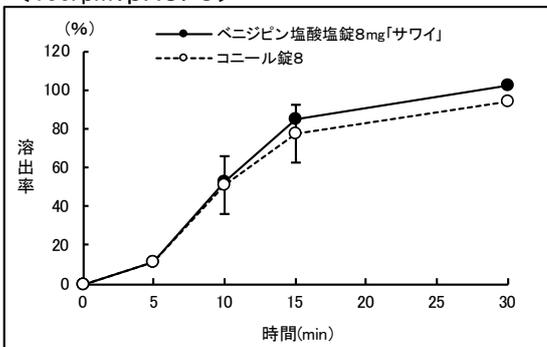
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH5. 0>



([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

〈ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：500錠

〈ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg/錠 8 mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：ポリエチレン袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはベニジピン塩酸塩として1日1回2～4mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には、1日1回8mgまで増量することができる。

ただし、重症高血圧症には1日1回4～8mgを朝食後経口投与する。

〈狭心症〉

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

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

VI. -2. -2) 参照

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.1 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¹⁶⁾。

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。

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^{17, 18)}。

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。

注) 有効率は降圧効果判定の「下降」以上で集計した。

(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

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Caチャンネル遮断作用(ジヒドロピリジン系) :

ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニルバジピン、マニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩、フェロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン¹⁹⁾

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

18.1 作用機序

ベニジピン塩酸塩は細胞膜の膜電位依存性Caチャンネルの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^{1~3)}。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 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^{20~22)}。

18.3 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^{23~25)}。

18.4 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、降圧作用を示すと同時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有意に増加させ、腎機能保持作用を示した^{26~29)}。

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

16.1 血中濃度				
16.1.1 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 ³⁰⁾ 。				
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} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2 mg	1.1±0.5	0.55±0.41	1.04±1.26	—
4 mg	0.8±0.3	2.25±0.84	3.94±0.96	1.70±0.70
8 mg	0.8±0.3	3.89±1.65	6.70±2.73	0.97±0.34
mean±S.D., n=6				

<生物学的同等性試験>

●ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」^{31, 32)}

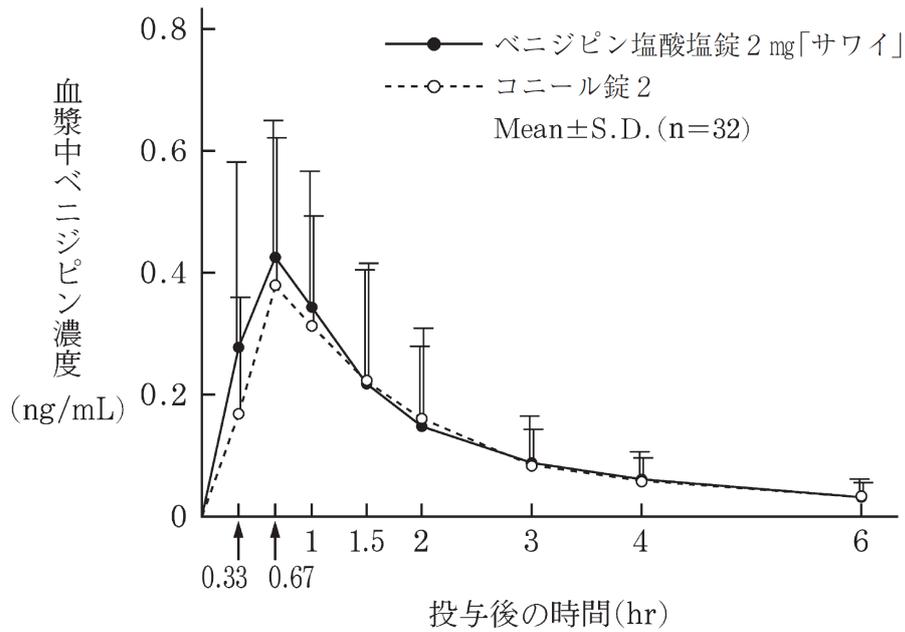
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審発第786号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6 hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠2

ベニジピン塩酸塩錠2mg「サワイ」とコニール錠2を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})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)~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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」	0.53±0.29	0.7±0.3	2.3±0.7	0.81±0.50
コニール錠2	0.48±0.26	0.7±0.4	2.3±0.7	0.75±0.41

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log (0.98) ~ log (1.16)
Cmax	log (1.00) ~ log (1.22)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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「サワイ」^{31, 33)}

通知等	「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
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠 4

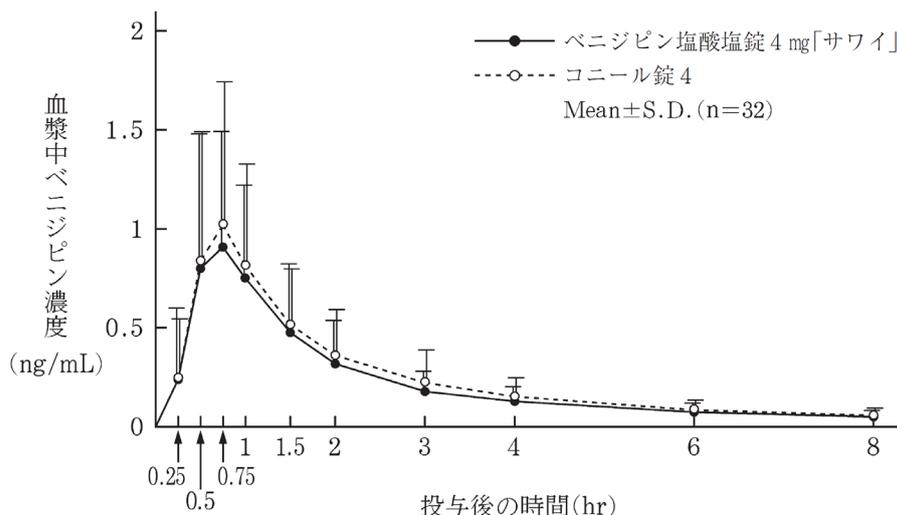
ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」とコニール錠 4 を健康成人男子にそれぞれ 1 錠（ベニジピン塩酸塩として 4 mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中ベニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」	1.25 ± 0.65	0.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	1.82 ± 0.83
コニール錠 4	1.28 ± 0.68	0.8 ± 0.4	2.8 ± 0.5	2.04 ± 0.97

(Mean ± S.D.)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.84) ~ log(0.97)
Cmax	log(0.89) ~ log(1.09)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

● ベンジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」^{31, 34)}

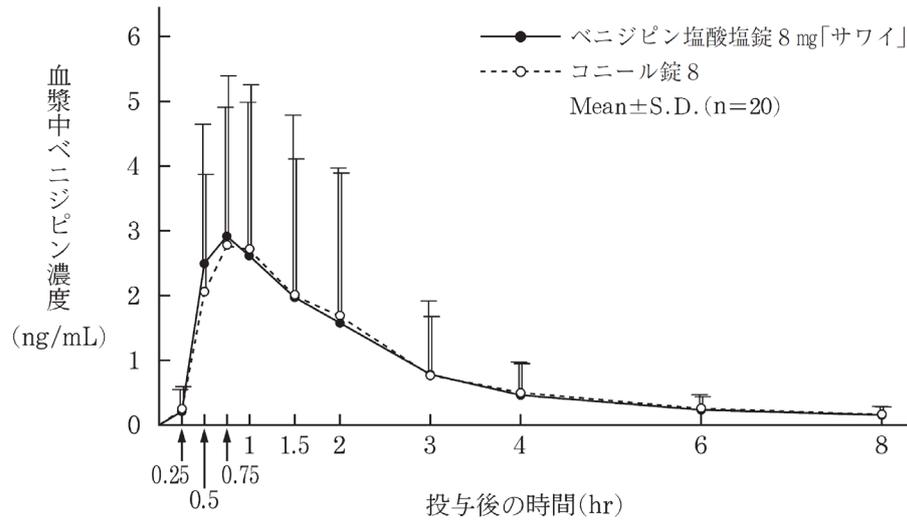
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審発第786号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ベンジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」
標準製剤	コニール錠 8

ベンジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」とコニール錠 8 を健康成人男子にそれぞれ 1 錠 (ベンジピン塩酸塩として 8 mg) 空腹時単回経口投与 (クロスオーバー法) し、血漿中ベンジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、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) ~ 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。

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
ベンジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」	4.13 ± 2.92	0.8 ± 0.4	2.9 ± 0.6	6.68 ± 6.33
コニール錠 8	4.25 ± 2.88	0.9 ± 0.5	2.9 ± 0.8	6.73 ± 5.59

(Mean ± S.D.)



	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.82) ~ log(1.22)
Cmax	log(0.85) ~ log(1.23)

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

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ベニジピン塩酸塩として 2 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{31, 32)}

$$0.318 \pm 0.087 \text{hr}^{-1}$$

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ベニジピン塩酸塩として 4 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{31, 33)}

$$0.245 \pm 0.042 \text{hr}^{-1}$$

●ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ベニジピン塩酸塩として 8 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{31, 34)}

$$0.249 \pm 0.050 \text{hr}^{-1}$$

VII. 薬物動態に関する項目

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

VII. -5. -5) 参照

2) 血液-胎盤関門通過性

16.3.2 胎児移行性

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 1 mg/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

16.3.3 母乳移行性

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 1 mg/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

16.3.1 体組織への分布

¹⁴C-ベニジピン塩酸塩 1 mg/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

16.3.4 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³⁶⁾ (*in vitro*、平衡透析法)。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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

VIII. -7. 参照

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

16.5 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

VIII. -10. 参照

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。
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

10. 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。
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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

11. 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, 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	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

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
過度の血圧低下を起こすおそれがある。
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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
〈錠 4 mg、錠 8 mg〉
分割後は遮光のうえ、早めに使用すること。
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

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験
「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

規制区分	
製剤	劇薬、処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間

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

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

その他患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：コニール錠2/錠4/錠8

同効薬：Caチャネル遮断作用(ジヒドロピリジン系)

ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニルバジピン、マニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩、フェロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン¹⁹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製品名	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「サワイ」	2006年3月15日	21800AMZ10337000	2006年7月7日	2006年7月7日
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」	2006年2月20日	21800AMZ10078000	2006年7月7日	2006年7月7日
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」	2006年2月20日	21800AMZ10083000	2006年7月7日	2006年7月7日

X. 管理的事項に関する項目

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、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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベニジピン塩酸塩 錠 2mg「サワイ」	2171021F1016	2171021F1113	117501101	620004050
ベニジピン塩酸塩 錠 4mg「サワイ」	2171021F2012	2171021F2152	117507301	620004058
ベニジピン塩酸塩 錠 8mg「サワイ」	2171021F3019	2171021F3043	117511001	620004064

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) Karasawa, A. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 1988 ; 47 : 35-44
- 2) Ishii, A. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993 ; 21 : 191-196
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021 ; C-5219-5223
- 4) 医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック) <<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>> (2024/06/03 アクセス)
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
- 16) 吉永馨他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S785-S799
- 17) 吉永馨他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S801-S822
- 18) 吉永馨他 : 薬理と治療, 1992 ; 20 : S3647-S3664
- 19) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/6/3 アクセス)
- 20) Karasawa, A. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res., 1988 ; 38 : 1684-1690
- 21) Karasawa, A. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res., 1988 ; 38 : 1695-1697
- 22) 吉永馨他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S721-S729
- 23) Karasawa, A. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res., 1988 ; 38 : 1702-1707
- 24) Karasawa, A. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res., 1988 ; 38 : 1717-1721
- 25) 野田汎史他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S843-S850
- 26) 金澤雅之他 : 日腎誌, 1990 ; 32 : 33-44
- 27) Fuji, Y. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988 ; 11 : 438-443
- 28) 築山久一郎他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S713-S719
- 29) Fukuda, S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988 ; 12 : S155-S156
- 30) 宇治康明他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 : S689-S702
- 31) 陶易王他 : 医学と薬学, 2006 ; 55(5) : 753-760
- 32) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」
- 33) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」
- 34) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」
- 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

X I. 文献

- 38) Kobayashi, H. et al. : Xenobiotica, 1997 ; 27 : 597-608
- 39) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」
- 40) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」
- 41) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」
- 42) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」
- 43) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」
- 44) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

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

<粉砕後の安定性試験>

●ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」³⁹⁾

ベニジピン塩酸塩錠 2 mg「サワイ」を粉砕後、以下の保存条件下で30日間保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験*	100.0	98.0	97.6	99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」⁴⁰⁾

ベニジピン塩酸塩錠 4 mg「サワイ」を粉砕後、以下の保存条件下で30日間保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験*	100.0	97.8	98.6	100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」⁴¹⁾

ベニジピン塩酸塩錠 8 mg「サワイ」を粉砕後、以下の保存条件下で30日間保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験*	100.0	97.8	98.7	101.5

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」⁴²⁾

試験方法

1. ベニジピン塩酸塩錠 2mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して数回転倒混和し、10分間放置した。
2. 10分後シリンジを再度数回転倒混和し、8 Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は10分後も完全に崩壊しておらず、しばらく激しく振り混ぜることによりほぼ均一に懸濁した
チューブ通過性	通過した

●ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」⁴³⁾

試験方法

1. ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して数回転倒混和し、10分間放置した。
2. 10分後シリンジを再度数回転倒混和し、8 Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は10分後も完全に崩壊しておらず、しばらく激しく振り混ぜることによりほぼ均一に懸濁した
チューブ通過性	通過した

●ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」⁴⁴⁾

試験方法

1. ベニジピン塩酸塩錠 8mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して数回転倒混和し、10分間放置した。
2. 10分後シリンジを再度数回転倒混和し、8 Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は10分後も完全に崩壊しておらず、しばらく激しく振り混ぜることによりフィルム片は若干残るもののほぼ均一に懸濁した
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・サワイの降圧薬を服用される方へ 血圧手帳【数値式】
- ・気をつけよう！血圧と生活習慣
- ・自動車運転等は注意してください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

