

# 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（1998年9月）に準拠して作成

高血圧症・狭心症治療剤（持続性Ca拮抗薬）

劇薬  
処方箋医薬品

日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠

**ベニジピン** 塩酸塩錠2mg「NPI」  
塩酸塩錠4mg「NPI」  
塩酸塩錠8mg「NPI」  
**Benidipine**

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」： 1錠中（日局）ベニジピン塩酸塩 2mg 含有 ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」： 1錠中（日局）ベニジピン塩酸塩 4mg 含有 ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」： 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 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2mg 製剤、4mg 製剤 2006年3月3日 8mg 製剤 2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2mg 製剤、4mg 製剤 2006年7月7日 8mg 製剤 2008年7月4日 発売年月日：2mg 製剤、4mg 製剤 2006年7月7日 8mg 製剤 2008年7月4日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：日本薬品工業株式会社 販売元：日本ケミファ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	

本 IF は 2017 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

## 3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 3
2. 製剤の組成…………… 3
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 4
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 4
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 4
6. 溶出試験…………… 4
7. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 5
8. 製剤中の有効成分の定量法…………… 5
9. 容器の材質…………… 5
10. その他…………… 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 6
2. 用法及び用量…………… 6
3. 臨床成績…………… 6

## 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…………… 7
2. 薬理作用…………… 7

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 8
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 10
3. 吸収…………… 10
4. 分布…………… 10
5. 代謝…………… 10
6. 排泄…………… 11
7. 透析等による除去率…………… 11

## 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…………… 12
2. 禁忌内容とその理由…………… 12
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 12
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 12
5. 慎重投与内容とその理由…………… 12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 12
7. 相互作用…………… 12
8. 副作用…………… 13
9. 高齢者への投与…………… 14
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 15
11. 小児等への投与…………… 15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 15
13. 過量投与…………… 15
14. 適用上及び薬剤交付時の注意  
（患者等に留意すべき必須事項等）…………… 15
15. その他の注意…………… 15
16. その他…………… 15

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 15
2. 毒性…………… 15

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 16
2. 貯法・保存条件…………… 16
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 16
4. 承認条件…………… 16
5. 包装…………… 16
6. 同一成分・同効薬…………… 16
7. 国際誕生年月日…………… 16
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号…………… 16
9. 薬価基準収載年月日…………… 16
10. 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…………… 16
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 16
12. 再審査期間…………… 16
13. 長期投与の可否…………… 16
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 17
15. 保険給付上の注意…………… 17

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 17
2. その他の参考文献…………… 17
3. 文献請求先…………… 17

## XII. 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 17

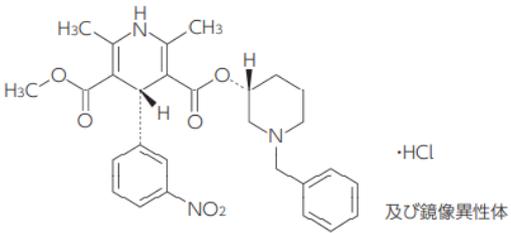
## XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 17

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	該当しない
2. 製品の特徴及び有用性	<p>1)ベニジピン塩酸塩はジヒドロピロジン系Ca拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。</p> <p>2)「高血圧症」、「腎実質性高血圧症」に対して、1日1回の投与により効果を発揮する。</p> <p>3)「狭心症」に対して、1日2回の投与により効果を発揮する。</p> <p>4)重大な副作用（13頁参照）として肝機能障害、黄疸があらわれることがある（頻度不明）。</p>

## II. 名称に関する項目

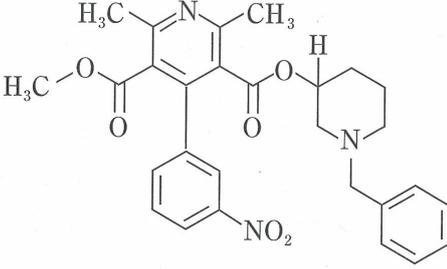
1. 販売名 (1) 和名  (2) 洋名 (3) 名称の由来	<p>ベニジピン塩酸塩錠 2mg「NPI」 ベニジピン塩酸塩錠 4mg「NPI」 ベニジピン塩酸塩錠 8mg「NPI」</p> <p>Benidipine 「有効成分」+「剤形」+「含量」+「屋号」より命名した。</p>
2. 一般名 (1) 和名（命名法） (2) 洋名（命名法）	<p>ベニジピン塩酸塩（JAN） Benidipine Hydrochloride（JAN） Benidipine（INN）</p>
3. 構造式又は示性式	 <p>・HCl 及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	<p>分子式：C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>・HCl 分子量：542.02</p>
5. 化学名（命名法）	<p>3-[(3<i>RS</i>)-1-Benzylpiperidin-3-yl] 5-methyl(4<i>RS</i>)-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate monohydrochloride (IUPAC)</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	該当しない
7. CAS 登録番号	91599-74-5

### III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	毒薬、劇薬、処方箋医薬品										
2. 物理化学的性質 (1) 外観・性状 (2) 溶解性  (3) 吸湿性 (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 (5) 酸塩基解離定数 (6) 分配係数 (7) その他の主な示性値	黄色の結晶性の粉末である。 <table border="1" data-bbox="518 405 1286 633"> <thead> <tr> <th>日局表現</th> <th>溶 媒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>極めて溶けやすい</td> <td>ギ酸</td> </tr> <tr> <td>やや溶けやすい</td> <td>メタノール</td> </tr> <tr> <td>やや溶けにくい</td> <td>エタノール (99.5)</td> </tr> <tr> <td>ほとんど溶けない</td> <td>水</td> </tr> </tbody> </table> 溶解度 (37℃) pH1.2 : 0.22 mg/mL pH4.0 : 0.25 mg/mL pH6.8 : $1.7 \times 10^{-4}$ mg/mL 水 : 0.01 mg/mL (3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点 : 約 200℃ (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 : メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。	日局表現	溶 媒	極めて溶けやすい	ギ酸	やや溶けやすい	メタノール	やや溶けにくい	エタノール (99.5)	ほとんど溶けない	水
日局表現	溶 媒										
極めて溶けやすい	ギ酸										
やや溶けやすい	メタノール										
やや溶けにくい	エタノール (99.5)										
ほとんど溶けない	水										
3. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし										
4. 有効成分の確認試験法	1)本品のメタノール溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 2)本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。 3)本品の水溶液(1→10) 5mLにアンモニア試液5mLを加え、水浴上で5分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応(2)を呈する。										
5. 有効成分の定量法	本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、ギ酸10mLに溶かし、無水酢酸70mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。 0.1mol/L 過塩素酸 1mL=54.20mg C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> ・HCl										

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形																																				
(1) 剤形の区別及び性状	ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」：黄色のフィルムコーティング錠である。 ベニジピン塩酸塩錠 4mg・8mg 「NPI」：割線入りの黄色のフィルムコーティング錠である。																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>表面</th> <th>裏面</th> <th>側面</th> <th>色調</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td colspan="5">直径:6.1mm、厚さ:3.1mm、重量:85mg</td> </tr> <tr> <td>ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td colspan="5">直径:7.1mm、厚さ:3.2mm、重量:135mg</td> </tr> <tr> <td>ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>黄色</td> </tr> <tr> <td colspan="5">直径:8.1mm、厚さ:3.6mm、重量:200mg</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	表面	裏面	側面	色調	ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」				黄色	直径:6.1mm、厚さ:3.1mm、重量:85mg					ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」				黄色	直径:7.1mm、厚さ:3.2mm、重量:135mg					ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」				黄色	直径:8.1mm、厚さ:3.6mm、重量:200mg				
販売名	表面	裏面	側面	色調																																
ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」				黄色																																
直径:6.1mm、厚さ:3.1mm、重量:85mg																																				
ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」				黄色																																
直径:7.1mm、厚さ:3.2mm、重量:135mg																																				
ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」				黄色																																
直径:8.1mm、厚さ:3.6mm、重量:200mg																																				
(2) 製剤の物性	なし																																			
(3) 識別コード	2mg 製剤：NPI 217 4mg 製剤：NPI 217A 8mg 製剤：NPI 117																																			
2. 製剤の組成																																				
(1) 有効成分（活性成分）の含量	2mg 製剤：1錠中（日局）ベニジピン塩酸塩 2mg 含有 4mg 製剤：1錠中（日局）ベニジピン塩酸塩 4mg 含有 8mg 製剤：1錠中（日局）ベニジピン塩酸塩 8mg 含有																																			
(2) 添加物	2mg・4mg 製剤：黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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  8mg 製剤：黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、マクロゴール 6000、タルク																																			

3. 製剤の各種条件下における安定性 <sup>1)</sup>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>規格</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">2mg ・4mg</td> <td rowspan="2">40℃、75%RH</td> <td rowspan="2">6ヵ月</td> <td>PTP包装</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>バラ包装</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">25℃、75%RH</td> <td>3ヵ月</td> <td>無包装</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>1ヵ月</td> <td>粉砕</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">蛍光灯下 2000 lx</td> <td rowspan="2">120万 lx・hr</td> <td>PTP包装</td> <td rowspan="2">色調が黄白色に退色し、若干の硬度低下が認められたが、定量・純度試験等は変化なし</td> </tr> <tr> <td>無包装</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">8mg</td> <td>40℃、75%RH</td> <td>6ヵ月</td> <td>PTP包装</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃</td> <td>3ヵ月</td> <td rowspan="3">無包装</td> <td>3ヵ月目で溶出試験が規格外</td> </tr> <tr> <td>25℃、75%RH</td> <td>3ヵ月</td> <td>2ヵ月目で硬度低下(規格内)</td> </tr> <tr> <td>25℃</td> <td>60万 lx・hr</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>25℃、75%RH</td> <td>4週間</td> <td>粉砕</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table>	規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果	2mg ・4mg	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP包装	変化なし	バラ包装	25℃、75%RH	3ヵ月	無包装	変化なし	1ヵ月	粉砕	蛍光灯下 2000 lx	120万 lx・hr	PTP包装	色調が黄白色に退色し、若干の硬度低下が認められたが、定量・純度試験等は変化なし	無包装	8mg	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP包装	変化なし	40℃	3ヵ月	無包装	3ヵ月目で溶出試験が規格外	25℃、75%RH	3ヵ月	2ヵ月目で硬度低下(規格内)	25℃	60万 lx・hr	変化なし	25℃、75%RH	4週間	粉砕	変化なし
規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果																																						
2mg ・4mg	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP包装	変化なし																																						
			バラ包装																																							
	25℃、75%RH	3ヵ月	無包装	変化なし																																						
		1ヵ月	粉砕																																							
	蛍光灯下 2000 lx	120万 lx・hr	PTP包装	色調が黄白色に退色し、若干の硬度低下が認められたが、定量・純度試験等は変化なし																																						
			無包装																																							
8mg	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP包装	変化なし																																						
	40℃	3ヵ月	無包装	3ヵ月目で溶出試験が規格外																																						
	25℃、75%RH	3ヵ月		2ヵ月目で硬度低下(規格内)																																						
	25℃	60万 lx・hr		変化なし																																						
	25℃、75%RH	4週間	粉砕	変化なし																																						
4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない																																									
5. 混入する可能性のある 夾雑物	<p>保存期間中に生成してくる類縁物質は酸化体のみであることから酸化体が純度試験の対象とされている。酸化体の許容限度値は0.5%以下である。</p> <p>なお、本剤の加速試験、PTP包装品及び無包装品の光安定性試験並びに粉砕品の安定性試験において純度試験を実施し、適合していることを確認している。</p> <div style="text-align: center;">  <p>(酸化体)</p> </div>																																									
6. 溶出試験 <sup>2)</sup>	<p>日本薬局方医薬品各条に定められたベニジピン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。</p> <p>方法：日局一般試験法溶出試験法 パドル法(ただし、シンカーを用いる) 回転数：50rpm 試験液：日局崩壊試験法第1液</p> <p>結果：</p> <p>2mg 製剤：30分後の溶出率は80%以上であった。</p> <p>4mg 製剤：30分後の溶出率は80%以上であった。</p> <p>8mg 製剤：45分後の溶出率は85%以上であった。</p>																																									

7. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>本品を粉末とし、「ベニジピン塩酸塩」10mg に対応する量を取り、メタノール 100mL を加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液 10mL にメタノールを加えて 100mL とし、試料溶液とする。試料溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 235～239nm 及び 350～360nm に吸収の極大を示す。</p>
8. 製剤中の有効成分の定量法	<p>液体クロマトグラフィーにより試験を行う  検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)  カラム：内径：4.6mm、長さ 10cm のステンレス管に 3<math>\mu</math>m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。  カラム温度：25℃付近の一定温度  移動相：pH3.0 の 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液/メタノール/テトラヒドロフラン混液 (65 : 27 : 8)  流量：ベニジピンの保持時間が約 20 分になるように調整する。</p>
9. 容器の材質	<p>PTP：  2mg・4mg 製剤：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔  8mg 製剤：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔  ピロー(又は内袋)：  2mg・4mg 製剤：ポリエチレン、ポリプロピレン  8mg 製剤：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム  バラ：ポリエチレン(瓶・詰め物)、ポリプロピレン(キャップ)</p>
10. その他	

## V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>高血圧症、腎実質性高血圧症 狭心症</p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床効果</p> <p>(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験</p> <p>(3) 探索的試験： 用量反応探索試験</p> <p>(4) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量 反応試験</p> <p>2) 比較試験</p> <p>3) 安全性試験</p> <p>4) 患者・病態別試験</p> <p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別 調査・市販後臨床試 験</p> <p>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</p>	<p>該当資料なし</p>

## VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬： ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン等</p>																																																
<p>2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序<sup>3)</sup>  (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>4)</sup></p>	<p>ベニジピン塩酸塩はジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬である。膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。</p> <p>高血圧自然発症ラット(SHR)を用いた降圧作用</p> <p>SHR にベニジピン塩酸塩錠 4mg「NPI」を投与した結果、収縮期血圧の持続的な低下、ならびに心拍数の一過的な軽度上昇が認められ、その程度は、標準製剤(ベニジピン塩酸塩 4mg 含有錠)と同等であった。</p> <p>試験方法: 粉碎したベニジピン塩酸塩錠 4mg「NPI」または標準製剤を、カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、SHR に単回経口投与(ベニジピン塩酸塩として 3mg/kg)した。収縮期血圧と心拍数は、投与前、1.5、4、6 及び 24 時間後に測定した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>収縮期血圧の推移</p> <table border="1"> <caption>収縮期血圧の推移 (mmHg)</caption> <thead> <tr> <th>時間 (hr)</th> <th>対照群 (▲)</th> <th>ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)</th> <th>標準製剤群 (●)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>200</td> <td>125**</td> <td>125**</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>180</td> <td>125**</td> <td>125**</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>170</td> <td>140*</td> <td>140*</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>180</td> <td>145*</td> <td>145*</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>心拍数の推移</p> <table border="1"> <caption>心拍数の推移 (beats/min)</caption> <thead> <tr> <th>時間 (hr)</th> <th>対照群 (▲)</th> <th>ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)</th> <th>標準製剤群 (●)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>400</td> <td>400</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>400</td> <td>400</td> <td>480*</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>400</td> <td>400</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>370</td> <td>370</td> <td>370</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>350</td> <td>350</td> <td>350</td> </tr> </tbody> </table> </div>	時間 (hr)	対照群 (▲)	ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)	標準製剤群 (●)	0	200	200	200	1.5	200	125**	125**	4	180	125**	125**	6	170	140*	140*	24	180	145*	145*	時間 (hr)	対照群 (▲)	ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)	標準製剤群 (●)	0	400	400	400	1.5	400	400	480*	4	400	400	400	6	370	370	370	24	350	350	350
時間 (hr)	対照群 (▲)	ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)	標準製剤群 (●)																																														
0	200	200	200																																														
1.5	200	125**	125**																																														
4	180	125**	125**																																														
6	170	140*	140*																																														
24	180	145*	145*																																														
時間 (hr)	対照群 (▲)	ベニジピン塩酸塩錠「NPI」群 (■)	標準製剤群 (●)																																														
0	400	400	400																																														
1.5	400	400	480*																																														
4	400	400	400																																														
6	370	370	370																																														
24	350	350	350																																														

## 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

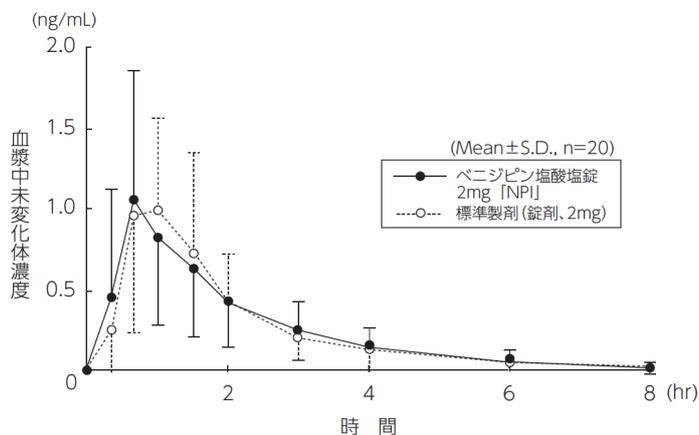
(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

(3) 通常用量での血中濃度<sup>5)</sup>

#### 1. ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」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。

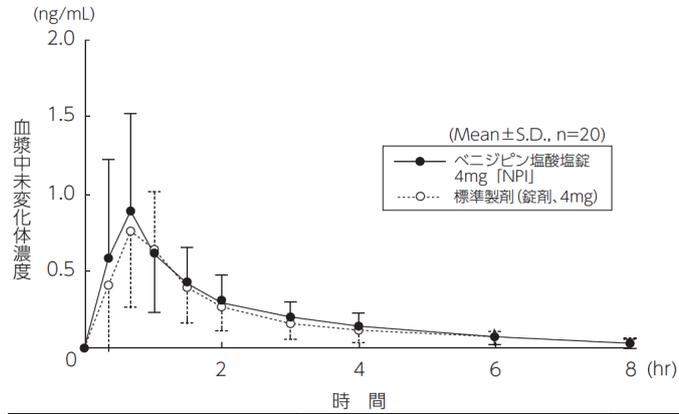


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→8</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ベニジピン 塩酸塩錠 2mg 「NPI」	2.073 ±1.251	1.223 ±0.756	0.88 ±0.42	1.63 ±0.70
標準製剤 (錠剤、2mg)	2.047 ±1.160	1.267 ±0.541	0.88 ±0.29	1.61 ±0.67

(mean ± S.D., n=20)

## 2. ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」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。

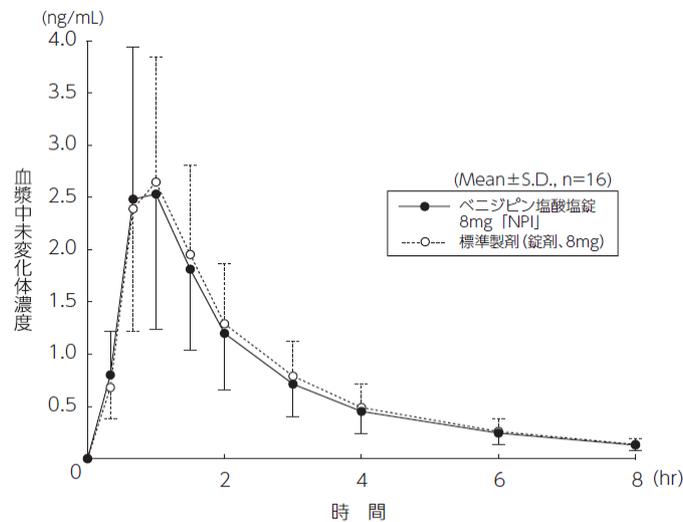


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→8</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ベニジピン 塩酸塩錠 4mg 「NPI」	1.700 ±1.078	0.953 ±0.638	0.62 ±0.20	2.08 ±1.15
標準製剤 (錠剤、4mg)	1.534 ±0.768	0.906 ±0.506	0.74 ±0.32	2.56 ±1.15

(mean ± S.D., n=20)

## 3. ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」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8mg）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。



	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">判定パラメータ</th> <th colspan="2">参考パラメータ</th> </tr> <tr> <th>AUC<sub>0→8</sub> (ng・hr/mL)</th> <th>C<sub>max</sub> (ng/mL)</th> <th>T<sub>max</sub> (hr)</th> <th>t<sub>1/2</sub> (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「NPI」</td> <td>5.963 ±2.585</td> <td>2.772 ±1.311</td> <td>0.84 ±0.24</td> <td>2.28 ±0.53</td> </tr> <tr> <td>標準製剤 (錠剤、8mg)</td> <td>6.250 ±2.602</td> <td>2.782 ±1.208</td> <td>0.84 ±0.24</td> <td>2.20 ±0.41</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(mean ± S.D., n=16)</p> <p>血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。</p>		判定パラメータ		参考パラメータ		AUC <sub>0→8</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「NPI」	5.963 ±2.585	2.772 ±1.311	0.84 ±0.24	2.28 ±0.53	標準製剤 (錠剤、8mg)	6.250 ±2.602	2.782 ±1.208	0.84 ±0.24	2.20 ±0.41
	判定パラメータ		参考パラメータ																	
	AUC <sub>0→8</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)																
ベニジピン 塩酸塩錠 8mg「NPI」	5.963 ±2.585	2.772 ±1.311	0.84 ±0.24	2.28 ±0.53																
標準製剤 (錠剤、8mg)	6.250 ±2.602	2.782 ±1.208	0.84 ±0.24	2.20 ±0.41																
(4) 中毒症状を発現する 血中濃度	該当資料なし																			
2. 薬物速度論的パラメータ (1) 吸収速度定数 (2) バイオアベイラビリティ (3) 消失速度定数 (4) クリアランス (5) 分布容積 (6) 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 (2) 胎児への移行性 (3) 乳汁中への移行性 (4) 髄液への移行性 (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 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (3) 初回通過効果の有無及びその割合 (4) 代謝物の活性の有無及び比率 (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	<p>該当資料なし</p> <p>本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>																			

6. 排泄 (1) 排泄部位 (2) 排泄率 (3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率 (1) 腹膜透析 (2) 血液透析 (3) 直接血液灌流	該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (1) 禁忌とその理由	(1)心原性ショックの患者 [症状が悪化するおそれがある。] (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(2) 原則禁忌とその理由	該当しない
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	(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（「VIII-9.高齢者への投与」の項参照）
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。 (2)本剤の投与により、過度の血圧低下を起こし、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 (1) 併用禁忌とその理由 (2) 原則併用禁忌とその理由	本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。 該当しない 該当しない

(3) 併用注意とその理由

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

1) 重大な副作用と初期症状

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。

**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 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。  
 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	頻 度 不 明
肝 臓	肝機能異常 [AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 $\gamma$ -GTP、 ビリルビン、Al-P、LDH 上昇等]
腎 臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
血 液	白血球減少、好酸球増加、血小板減少
循 環 器	動悸、顔面紅潮、ほてり、血圧低下、胸部重圧感、徐脈、頻脈、期外収縮
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、 しびれ感
消 化 器	便秘、腹部不快感、嘔気、胸やけ、口渇、下痢、嘔吐
過 敏 症	<b>発疹、そう痒感、光線過敏症</b>
口 腔	歯肉肥厚
そ の 他	浮腫（顔・下腿・手）、CK (CPK) 上昇、耳鳴、手指の発赤・熱感、肩こり、咳嗽、頻尿、倦怠感、カリウム上昇、 <b>女性化乳房</b> 、結膜充血、霧視、発汗

(2) 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

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**副作用**

2) 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投与を中止すること。

	頻 度 不 明
<b>過 敏 症</b>	<b>発疹、そう痒感、光線過敏症</b>

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。  [動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]</p> <p>(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。  [動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]</p>
11. 小児等への投与	<p>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）。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当しない</p>
13. 過量投与	<p>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。</p>
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>(1) 4mg 製剤、8mg 製剤の分割使用時:分割後は遮光のうえ、早めに使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>[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。]</p>
15. その他の注意	<p>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。</p>
16. その他	

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	<p>該当資料なし</p>
2. 毒性 (1) 単回投与毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験 (4) その他の特殊毒性	<p>該当資料なし</p>

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）</p> <p>4mg 製剤、8mg 製剤の分割使用時：分割後は遮光のうえ、早めに使用すること。</p> <p><b>安定性試験</b></p> <p>加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「NPI」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「NPI」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg 「NPI」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。<sup>1)</sup></p>
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	<p>2mg 製剤：100 錠(10 錠×10)</p> <p>4mg 製剤：100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、500 錠(バラ)、700 錠(14 錠×50)</p> <p>8mg 製剤：100 錠(10 錠×10)</p>
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：コニール錠 2・4・8</p> <p>同 効 薬：ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン等</p>
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>製造販売承認年月日：2mg・4mg 製剤：2006 年 3 月 3 日</p> <p>8mg 製剤：2008 年 3 月 14 日</p> <p>承認番号：2mg 製剤：21800AMZ10160000</p> <p>4mg 製剤：21800AMZ10161000</p> <p>8mg 製剤：22000AMX01397000</p>
9. 薬価基準収載年月日	<p>2mg・4mg 製剤：2006 年 7 月 7 日</p> <p>8mg 製剤：2008 年 7 月 4 日</p>
10. 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
11. 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
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2mg 製剤：2171021F1016 4mg 製剤：2171021F2012 8mg 製剤：2171021F3019
15. 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) 日本薬品工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料） 2) 日本薬品工業株式会社：溶出に関する資料（社内資料） 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C-4985,廣川書店,東京,2016 4) 河村 公太郎 他：医学と薬学,56(3),395,2006 5) 日本薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）
2. その他の参考文献	第十七改正 日本薬局方 医療用医薬品 品質情報集 No.10
3. 文献請求先	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225/FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nc-medical.com/">https://www.nc-medical.com/</a>

## X II . 参考資料

主な外国での発売状況	
------------	--

## X III . 備考

その他の関連資料	
----------	--

