

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

持続性Ca拮抗剤

**日本薬局方 ベニジピン塩酸塩錠**  
**ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」**  
**ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」**  
**ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」**

Benidipine Hydrochloride Tablets 2mg/4mg/8mg 「TSURUHARA」

|                           |   |   |
|---------------------------|---|---|
| 剤形                        | 2mg：黄色のフィルムコーティング錠<br>4mg：黄色の割線入りフィルムコーティング錠<br>8mg：黄色の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<br>(注意－医師等の処方箋により使用すること)  |   |
| 規格・含量                     | 2mg：1錠中ベニジピン塩酸塩 2mg 含有する<br>4mg：1錠中ベニジピン塩酸塩 4mg 含有する<br>8mg：1錠中ベニジピン塩酸塩 8mg 含有する  |   |
| 一般名                       | 和名：ベニジピン塩酸塩<br>洋名：Benidipine Hydrochloride  |   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | 2mg   | 製造販売承認年月日：2011年1月14日<br>薬価基準収載年月日：2011年11月28日<br>販売年月日：2012年2月15日                   |
|                           | 4mg   | 製造販売承認年月日：2009年5月28日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による）<br>販売年月日：2006年7月7日 |
|                           | 8mg   | 製造販売承認年月日：2011年1月14日<br>薬価基準収載年月日：2011年11月28日<br>販売年月日：2012年2月15日                   |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名  | 製造販売元：鶴原製薬株式会社  |   |
| 医薬情報担当者の連絡先               |   |   |
| 問い合わせ窓口                   | 鶴原製薬株式会社 医薬情報部<br>TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/">http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/</a> |   |

本 I F は 2011 年 10 月 改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

## I F 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとす。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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

## 目 次

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| [ I ] 概要に関する項目              | 1  |
| [ II ] 名称に関する項目             | 2  |
| [ III ] 有効成分に関する項目          | 3  |
| [ IV ] 製剤に関する項目             | 4  |
| [ V ] 治療に関する項目              | 13 |
| [ VI ] 薬効薬理に関する項目           | 14 |
| [ VII ] 薬物動態に関する項目          | 15 |
| [ VIII ] 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 19 |
| [ IX ] 非臨床試験に関する項目          | 23 |
| [ X ] 管理的事項に関する項目           | 24 |
| [ X I ] 文 献                 | 27 |
| [ X II ] 参考資料               | 27 |
| [ X III ] 備 考               | 27 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

塩酸ベニジピン錠 4mg「ツルハラ」は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2006年2月27日に承認を取得、2006年7月7日に上市した。その後、医療過誤防止のため、2009年5月28日に製品名を「塩酸ベニジピン錠 4mg「ツルハラ」」から「ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」」に変更の承認を得て、2009年5月28日より販売の運びとなった。

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」および、ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」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)により、薬食発第0331015号(平成17年3月31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、2011年1月14日に承認を取得、2012年2月に発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は血管平滑筋の細胞膜に対する親和性が高いため、作用の持続は薬物血中濃度とは相関せず、1日1回投与で降圧効果が持続する。

## 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 「ツルハラ」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」

2) 洋名：

Benidipine Hydrochloride Tablets 2mg 「TSURUHARA」

Benidipine Hydrochloride Tablets 4mg 「TSURUHARA」

Benidipine Hydrochloride Tablets 8mg 「TSURUHARA」

3) 名称の由来：特になし

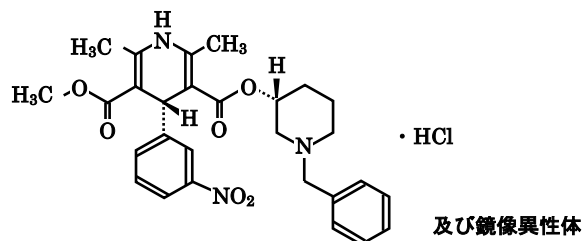
### 2. 一般名

1) 和名（命名法）：ベニジピン塩酸塩

2) 洋名（命名法）：Benidipine Hydrochloride

3) ステム：ニフェジピン系カルシウム拮抗剤：-dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

塩酸ベニジピン

### 7. CAS登録番号

91599-74-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

##### 2) 溶解性

ギ酸に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### 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

該当資料なし

##### 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

日本薬局方ベニジピン塩酸塩の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方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) 剤形の区別及び性状

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「ツルハラ」：黄色のフィルムコーティング錠

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」：黄色の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 「ツルハラ」：黄色の割線入りフィルムコーティング錠

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|  |  |  | 直径：約 6.1mm<br>厚さ：約 2.9mm<br>質量：約 80mg  |
|  |  |  | 直径：約 6.7mm<br>厚さ：約 3.0mm<br>質量：約 110mg |
|  |  |  | 直径：約 8.1mm<br>厚さ：約 3.6mm<br>質量：約 200mg |

#### 2) 製剤の物性

該当資料なし

#### 3) 識別コード

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「ツルハラ」： E21

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」： E22

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」： E27

#### 4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 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 「ツルハラ」： 1 錠中ベニジピン塩酸塩 2mg

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」： 1 錠中ベニジピン塩酸塩 4mg

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」： 1 錠中ベニジピン塩酸塩 8mg

#### 2) 添加物

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース 2910、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、カルナウバロウ

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース 2910、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ



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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」:

| 試験条件及び保管                        | 試験期間 | 保存包装  | 試験項目   | 試験ロット                |
|---------------------------------|------|---|--|----------------------|
| 加速試験<br>40±1℃<br>75±5%RH<br>※ 1 | 6箇月  | ①PTP包装後、紙袋に入れた。<br>②ポリエチレン容器に入れ紙箱に入れた(バラ包装) | 1) 性状<br>2) 確認試験<br>3) 純度試験<br>4) 含量均一性<br>5) 溶出性<br>6) 定量 | 4B-1<br>4B-2<br>4B-3 |

※ 1 エスペック株式会社 (CSH-110) 自記記録計につき恒温恒湿機にいれる

| 試験条件及び保管     | 試験期間 | 保存包装              | 試験項目                                      | 試験ロット             |
|--------------|------|-------------------|---|-------------------|
| 長期保存試験<br>室温 | 3年   | ①PTP包装しセロニウム袋に入れる | 1) 性状<br>2) 硬度<br>3) 定量<br>4) 溶出<br>5) 純度 | 603<br>603<br>604 |

安定性に関する考察

性状：全ての検体において、規格に適合した。

確認試験：全ての検体において、規格に適合した。

純度試験：全ての検体において、規格に適合した。

含量均一性：全ての検体において、規格に適合した。

溶出性：全ての検体において、規格に適合した。

定量：全ての検体において、規格に適合した。

硬度：全ての検体において、規格に適合した。

純度：全ての検体において、規格に適合した。

結論：上記試験結果より、本品は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」の経時変化試験成績表

| 包装    | 保存条件         | 保存期間 | ロット番号 | 性状                 |                    |                    | 確認試験（紫外可視吸光度測定法） |    |    | 純度試験 |    |    |    |
|-------|--------------|------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|----|----|------|----|----|----|
|       |              |      |       | 1回                 | 2回                 | 3回                 | 1回               | 2回 | 3回 | 1回   | 2回 | 3回 |    |
| PTP包装 | 40℃<br>75%RH | 製造時  | 4B-1  | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 適                | 適  | 適  | 適    | 適  | 適  |    |
|       |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 |    |
|       |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 |    |
|       |              | 1箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              | 3箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              | 6箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|       |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」の経時変化試験成績表

| 包装   | 保存条件         | 保存期間 | ロット番号 | 性状                 |                    |                    | 確認試験（紫外可視吸光度測定法） |    |    | 純度試験 |    |    |    |
|------|--------------|------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|----|----|------|----|----|----|
|      |              |      |       | 1回                 | 2回                 | 3回                 | 1回               | 2回 | 3回 | 1回   | 2回 | 3回 |    |
| バラ包装 | 40℃<br>75%RH | 製造時  | 4B-1  | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 適                | 適  | 適  | 適    | 適  | 適  |    |
|      |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 |    |
|      |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 |    |
|      |              | 1箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              | 3箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              | 6箇月  | 4B-1  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-2  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |
|      |              |      | 4B-3  | 同上                 | 同上                 | 同上                 | 同上               | 同上 | 同上 | 同上   | 同上 | 同上 | 同上 |

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」の経時変化試験成績表

| 包装     | 保存条件 | 保存期間 | ロット番号 | 性状                 | 硬度<br>5 kg | 定量 (%)<br>95.0~105.0 | 溶出 (%)<br>30分 80%以上     | 純度 (%)<br>0.5%以下 |
|--------|------|------|-------|--------------------|------------|----------------------|-------------------------|------------------|
| PTP 包装 | 室温   | 製造時  | 602   | 黄色の割線入りフィルムコーティング錠 | 8.3~9.0    | 100.1                | 97.4~101.3<br>AV. 100.1 | 0.09             |
|        |      |      | 603   | 同上                 | 8.3~9.2    | 100.3                | 98.4~101.1<br>AV. 99.8  | 0.08             |
|        |      |      | 604   | 同上                 | 8.4~8.8    | 99.2                 | 96.3~98.2<br>AV. 97.5   | 0.13             |
|        |      | 3年   | 602   | 同上                 | 8.6~9.5    | 97.9                 | 89.1~96.3<br>AV. 94.5   | 0.32             |
|        |      |      | 603   | 同上                 | 6.8~8.9    | 98.3                 | 93.6~96.1<br>AV. 94.4   | 0.32             |
|        |      |      | 604   | 同上                 | 7.6~8.4    | 98.0                 | 94.8~98.2<br>AV. 96.8   | 0.30             |

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性<sup>2)</sup>

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方医薬品各条「ベニジピン塩酸塩錠」の溶出規格に適合した。

試験製剤：ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」

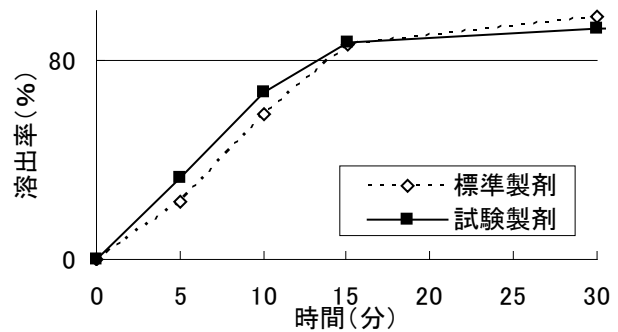
試験方法：溶出試験法第2法

（ただし、シンカーを用いる）

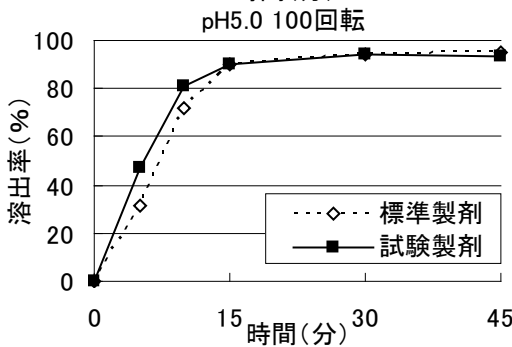
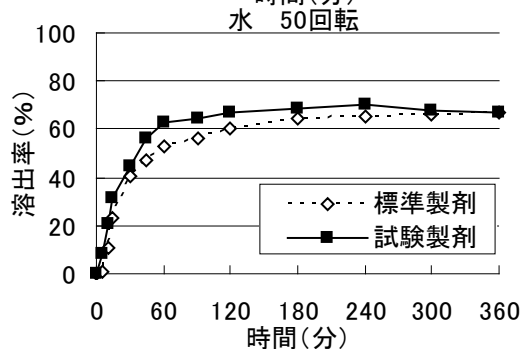
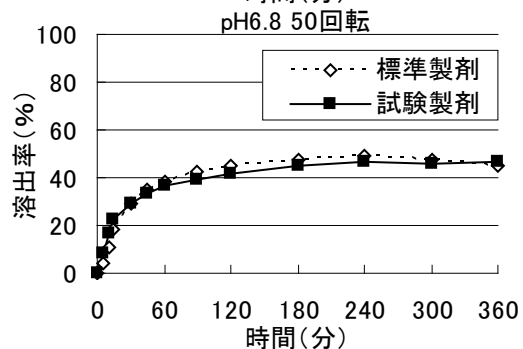
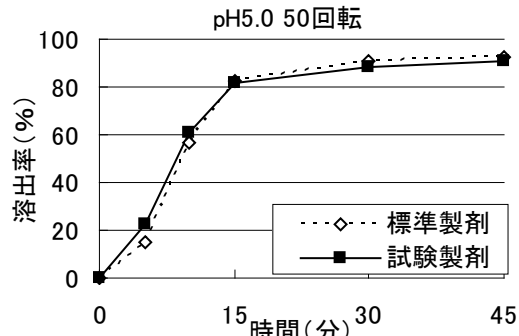
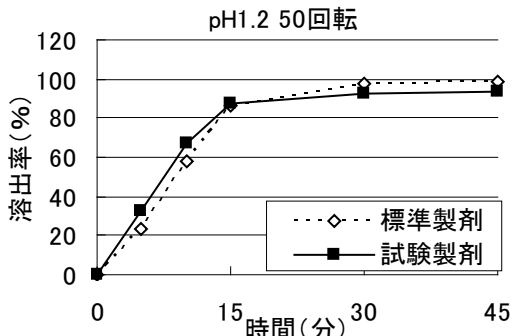
回転数：毎分50回転

試験液：溶出試験法の第1液

溶出規格：30分 80%以上



標準製剤を対照としたベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



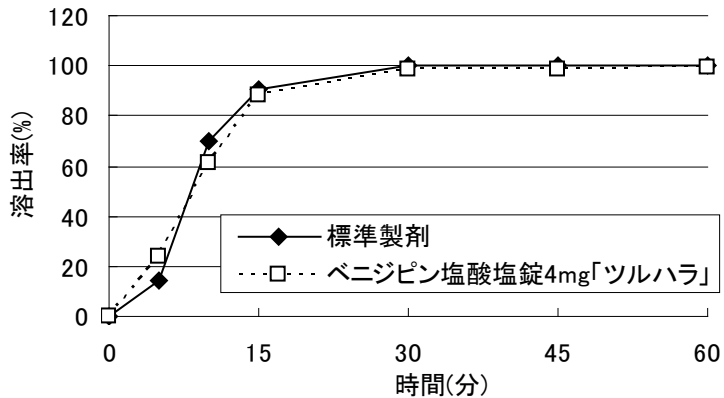
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方医薬品各条「ベニジピン塩酸塩錠」の溶出規格に適合した。

試験方法：溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)

回転数：毎分50回転

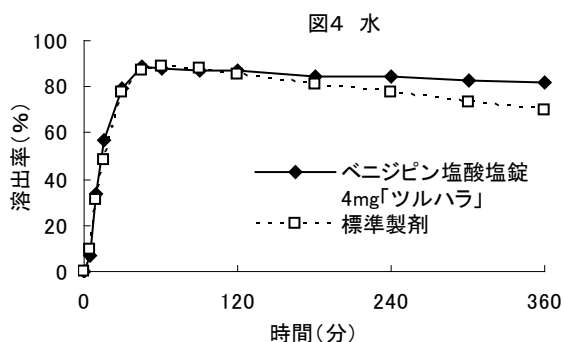
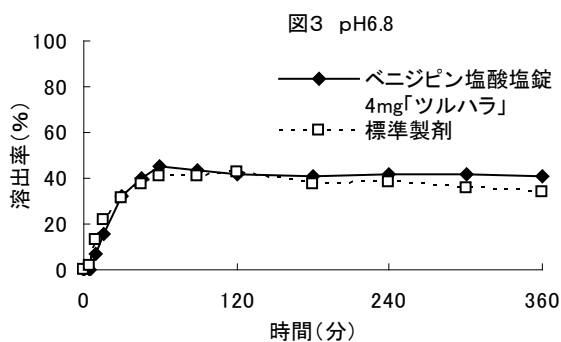
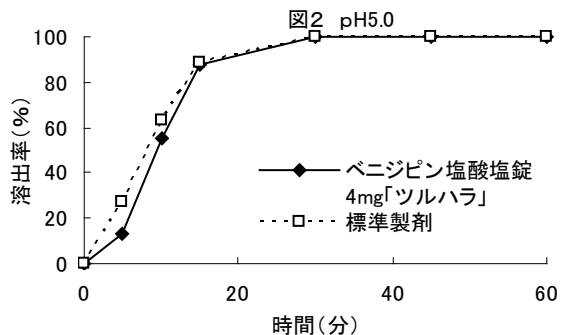
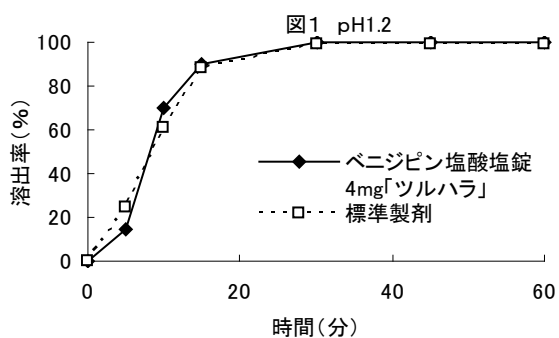
試験液：溶出試験法の第1液

溶出規格：30分 80%以上



ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果：ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方医薬品各条「ベニジピン塩酸塩錠」の溶出規格に適合した。

試験製剤：ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」

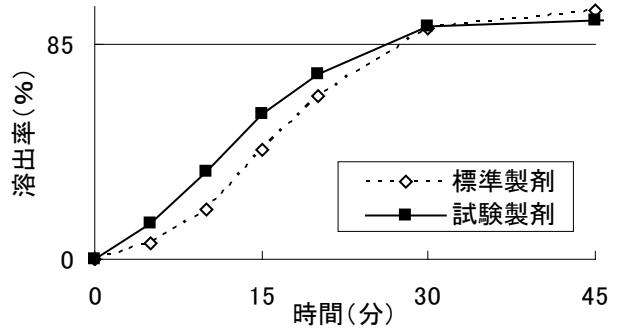
試験方法：溶出試験法第2法

(ただし、シンカーを用いる)

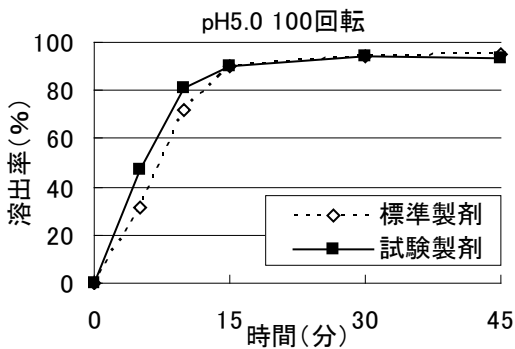
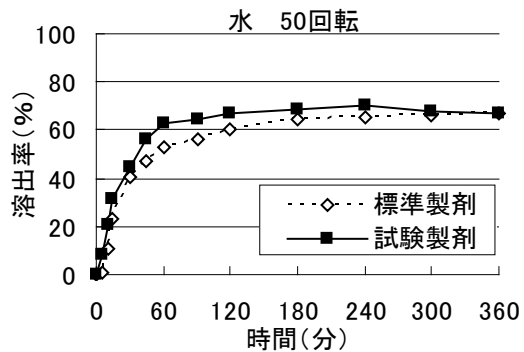
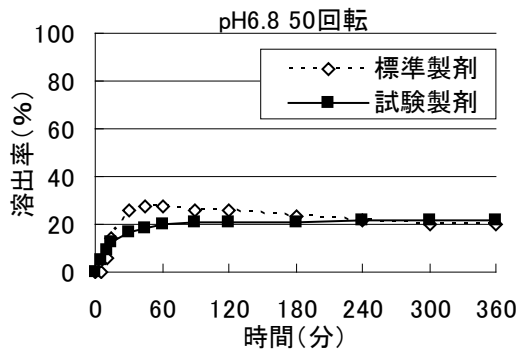
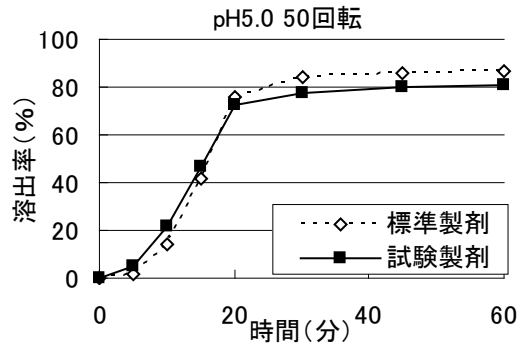
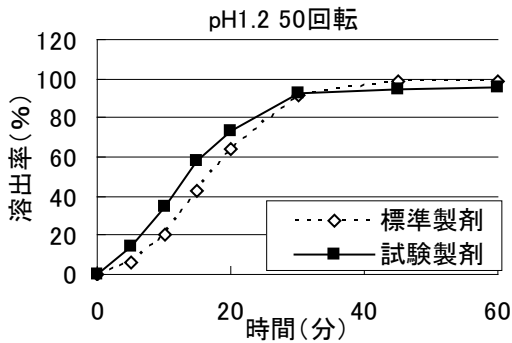
回転数：毎分50回転

試験液：溶出試験法の第1液

溶出規格：45分 85%以上



標準製剤を対照としたベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症、腎実質性高血圧症

狭心症

### 2. 用法及び用量

#### 1. 高血圧症、腎実質性高血圧症

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

#### 2. 狭心症

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

### 3. 臨床成績

#### (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：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬。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。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い<sup>4)</sup>。

#### (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

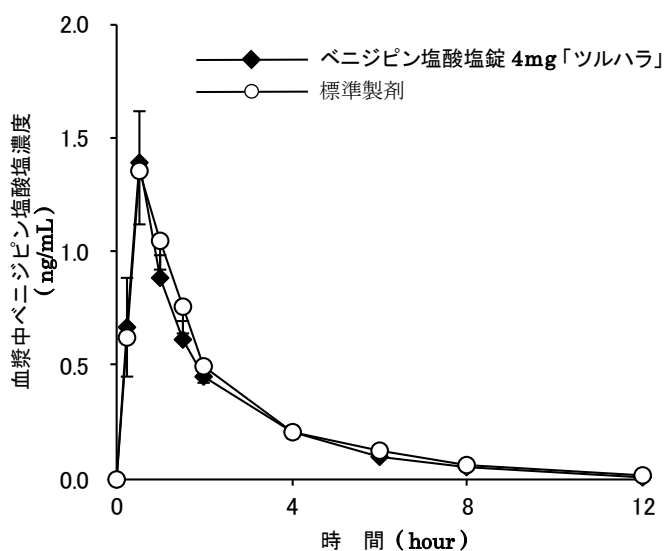
#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>3)</sup>

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「ツルハラ」は、「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 24 年 2 月 29 日 : 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、既承認ベニジピン塩酸塩製剤 (錠剤、4mg) を標準製剤とした時、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

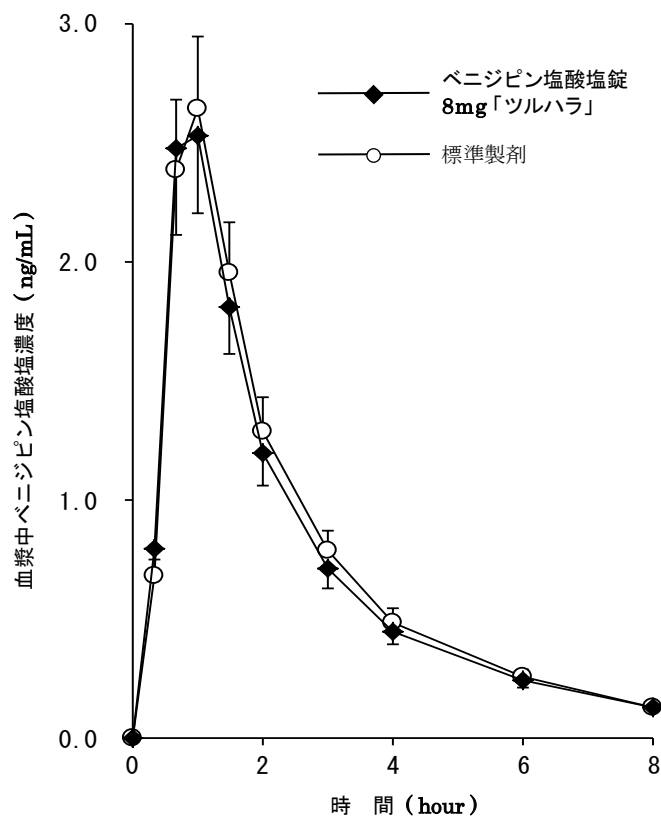
ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」と標準製剤をそれぞれ 1 錠 (ベニジピン塩酸塩 4mg)、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



|                         | 判定パラメータ                             |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                         | AUC <sub>0-12</sub><br>(ng · hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ベニジピン塩酸塩錠<br>4mg 「ツルハラ」 | 2.75 ± 0.34                         | 1.59 ± 0.21     | 0.73 ± 0.09  | 2.3 ± 0.2                |
| 標準製剤<br>(錠剤、4mg)        | 3.03 ± 0.39                         | 1.61 ± 0.20     | 0.84 ± 0.11  | 2.8 ± 0.2                |

(Mean ± S.E., n=20)

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」と標準製剤をそれぞれ1錠（ベニジピン塩酸塩 8mg）、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 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><br>(ng · hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ベニジピン塩酸塩錠<br>8mg 「ツルハラ」 | 5.96 ± 0.65                        | 2.77 ± 0.33     | 0.84 ± 0.06  | 2.3 ± 0.1                |
| 標準製剤<br>(錠剤、8mg)        | 6.25 ± 0.65                        | 2.78 ± 0.30     | 0.84 ± 0.06  | 2.2 ± 0.1                |

(Mean ± S.E., n=16)

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

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(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ー

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

### (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. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【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婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

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

- 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

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）

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。

| 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。<br>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）、 $\gamma$ -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。



### (3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。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   | 発疹、痒痒感、光線過敏症  |
| 口 腔   | 歯肉肥厚  |
| その他   | 浮腫 (顔・下腿・手)、CK(CPK)上昇、耳鳴、手指の発赤・熱感、肩こり、咳嗽、頻尿、倦怠感、カリウム上昇、女性化乳房、結膜充血、霧視、発汗 |

### (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

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

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。〔動物実験 (ラット、ウサギ) で胎児毒性が、また妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。〕
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

過量投与により過度の血圧低下を起こすおそれがある。著しい血圧低下が認められた場合には下肢の挙上、輸液投与、昇圧剤投与等の適切な処置を行う。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有用ではない。

## 14. 適用上の注意

- 1) 分割使用時 (4mg、8mg 錠) : 分割後は遮光のうえ早め (なるべく 60 日以内) に使用すること。
- 2) 薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 15. その他の注意

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

## 16. その他

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

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

該当資料なし

#### (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

- 1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
- 2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱いについて

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

#### （2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「ツルハラ」：(PTP) 100錠

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「ツルハラ」：(PTP) 100錠、1000錠

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「ツルハラ」：(PTP) 100錠

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル アルミ箔 紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器 紙箱

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コニール錠 2/コニール錠 4/コニール錠 8（協和発酵キリン）

### 9. 国際誕生年月日

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             |
|---------------------|------------|------------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」 | 2011年1月14日 | 22300AMX00055000 |
| ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」 | 2009年5月28日 | 22100AMX00843000 |
| ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」 | 2011年1月14日 | 22300AMX00056000 |

【旧販売名】 塩酸ベニジピン錠 4mg「ツルハラ」

承認年月日：2006年2月27日

承認番号：21800AMZ10103000

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名                 | 薬価基準収載年月日   |
|---------------------|-------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」 | 2011年11月28日 |
| ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」 | 2009年9月25日  |
| ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」 | 2011年11月28日 |

【旧販売名】 塩酸ベニジピン錠 4mg「ツルハラ」

薬価基準収載年月日：2006年7月7日

経過措置：平成22年6月30日まで

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. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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（9桁）<br>番号 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算<br>コード |
|---------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| ベニジピン塩酸塩錠 2mg「ツルハラ」 | 121262401     | 2171021F1016          | 622126201     |
| ベニジピン塩酸塩錠 4mg「ツルハラ」 | 117396301     | 2171021F2012          | 621739601     |
| ベニジピン塩酸塩錠 8mg「ツルハラ」 | 121263101     | 2171021F3213          | 622126301     |

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I . 文 献**

### 1. 引用文献

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C-4985(2016) (広川書店)

### 2. その他の参考文献

第 17 改正 日本薬局方

## **X II . 参 考 資 料**

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## **X III . 備 考**

### 1. その他の関連資料

なし



製造販売元

**鶴原製薬株式会社**

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部