

貯法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠8mg	錠16mg
承認番号	22500AMX00845000	22500AMX00846000
販売開始	2013年6月	2013年6月

持続性 Ca 拮抗剤

日本薬局方 アゼルニジピン錠

アゼルニジピン錠8mg「TCK」

アゼルニジピン錠16mg「TCK」

AZELNIDIPINE Tablets 「TCK」

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）







- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤）（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビル含有製剤）、コピシスタット含有製剤を投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
アゼルニジピン錠8mg「TCK」	アゼルニジピン(日局) 8.0mg	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート80、メグルミン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム
アゼルニジピン錠16mg「TCK」	アゼルニジピン(日局) 16.0mg	

## 3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形	識別 コード
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)		
アゼルニジピン錠8mg「TCK」	 7.1	 3.3	 140	淡黄白色 素錠 (割線入り)	TU 244
アゼルニジピン錠16mg「TCK」	 9.1	 4.1	 280	淡黄白色 素錠 (割線入り)	TU 245

## 4. 効能又は効果

高血圧症

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

## 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すること。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 まれに過度の血圧低下を起こすおそれがあるので、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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。

## 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

重篤な肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## 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）で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。[2.1 参照]

## 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）で乳汁中へ移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

## 10. 相互作用

本剤は、主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。[16.4 参照]

## 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール）、ミコナゾール（フロリード）、フルコナゾール（ジフルカン）、ホスフルコナゾール（プロジフ）、ボリコナゾール（ピフェンド） [2.3、16.7.1 参照]	イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.8倍に上昇することが報告されている。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）、ネルフィナビル（ピラセプト）、アタザナビル（レイアタツ）、ホスアンブレナビル（レクシヴァ）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコピックス） コビスタット含有製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコピックス [2.3 参照]	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤	過度の降圧が起こるおそれがある。必要があれば他の降圧剤あるいは本剤を減量すること。	作用メカニズムの異なる降圧剤の併用により薬理作用が増強される。
ジゴキシン	ジゴキシンのCmaxが1.5倍、AUCが1.3倍に上昇することが報告されている。必要があればジゴキシンを減量すること。	ジゴキシンの腎排泄（尿細管分泌）及び腎外からの排泄を阻害するためと考えられる。
シメチジン イマチニブメシル酸塩 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤を減量あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。
シンバスタチン [16.7.2 参照]	シンバスタチンのAUCが2.0倍に上昇することが報告されている。必要があれば本剤又はシンバスタチンの投与を中止すること。	これらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。腎機能障害のある患者は特に注意すること。
シクロスポリン	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤又はこれらの薬剤を減量すること。	これらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。腎機能障害のある患者は特に注意すること。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム等 経口黄体・卵胞ホルモン 経口避妊薬等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤又はこれらの薬剤を減量すること。	これらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
タンドスピロンクエン酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤を減量あるいはタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止すること。	セロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用が降圧作用を増強する。

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 フェニトイン フェノバルビタール	本剤の作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、本剤のクリアランスが上昇すると考えられる。
グレープフルーツジュース [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4による本剤の代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

#### 11.1.2 房室ブロック（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、徐脈（頻度不明）

めまい、ふらつき等の症状があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

	1～3%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒、発疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	頭痛・頭重感	立ちくらみ、ふらつき、めまい	眠気
消化器		便秘	胃部不快感、悪心、腹痛、下痢、歯肉肥厚、口内炎
循環器		動悸、顔面潮紅、ほてり	
血液		好酸球増多	
肝臓	ALT上昇、AST上昇、LDH上昇	ALP上昇、総ビリルビン上昇	$\gamma$ -GTP上昇、肝機能異常
泌尿器		BUN上昇、尿硝子円柱増加	クレアチニン上昇、頻尿
その他	尿酸上昇	総コレステロール上昇、カリウム上昇、カリウム低下	倦怠感、異常感（浮遊感、気分不良等）、浮腫、しびれ、乳び腹水 <sup>注)</sup>

注) 低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は明らかではないが、本剤による治療中に心筋梗塞、心不全や不整脈（心房細動等）がみられたとの報告がある。

15.1.2 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. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

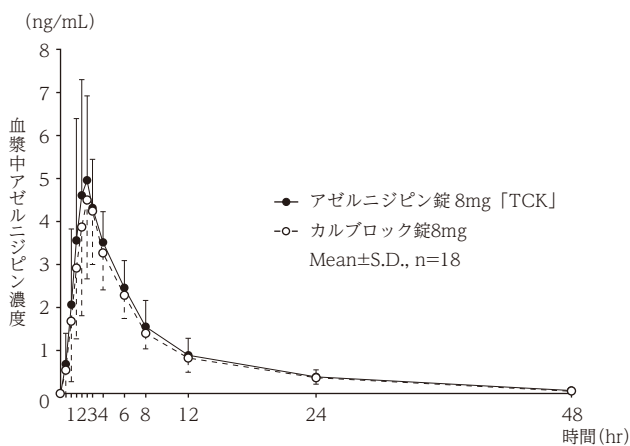
#### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### 〈アゼルニジピン錠 8mg [TCK]〉

アゼルニジピン錠 8mg [TCK] とカルブロク錠 8mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (アゼルニジピン 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、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<sup>1)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アゼルニジピン錠 8mg [TCK]	40.94±12.25	5.52±2.46	2.67±0.73	9.82±2.49
カルブロク錠 8mg	37.56±11.17	4.85±1.79	2.81±0.55	9.87±3.45

(Mean±S.D., n=18)

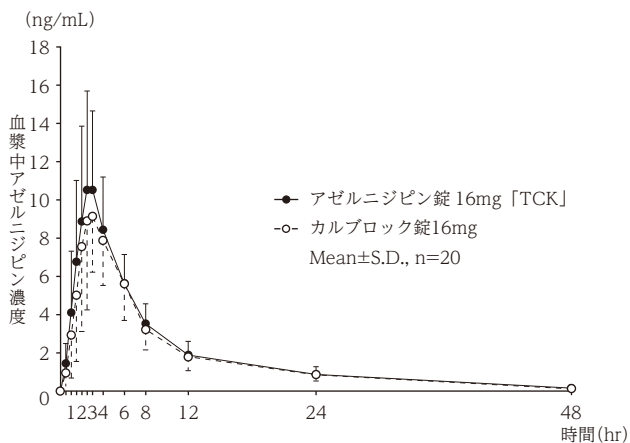


##### 〈アゼルニジピン錠 16mg [TCK]〉

アゼルニジピン錠 16mg [TCK] とカルブロク錠 16mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (アゼルニジピン 16mg) 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、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<sup>2)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アゼルニジピン錠 16mg [TCK]	91.34±24.39	11.51±4.65	3.15±0.89	10.38±2.69
カルブロク錠 16mg	84.42±22.29	10.20±4.16	3.05±0.63	10.86±3.19

(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。

## 16.4 代謝

主な代謝部位は小腸及び肝臓であり、CYP3A4 によりジヒドロピリジン環が酸化される<sup>3),4)</sup>。[10. 参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 イトラコナゾールとの相互作用

健康な成人男性 8 例にアゼルニジピン 8mg 及びイトラコナゾール 50mg を併用投与したところ、血漿中アゼルニジピンの Cmax 及び AUC は単独投与に比較してそれぞれ 1.6 倍、2.8 倍に増加した<sup>5)</sup>。[2.3、10.1 参照]

投与方法	Cmax <sup>注1)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> <sup>注1)</sup> (ng・hr/mL)
アゼルニジピン単独	12.3 (0.4)	2.9±0.6	8.7±1.9	61.0 (0.4)
アゼルニジピン+イトラコナゾール併用	19.7 (0.2)	3.6±1.3	10.0±1.6	170.9 (0.2)

n=8、mean±SD、注1) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

### 16.7.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用

健康な成人男性 8 例にアゼルニジピン 8mg 及びシンバスタチン 10mg を併用投与したところ、単独投与に比較して血漿中アゼルニジピン濃度はほとんど変化しなかったが、血漿中シンバスタチン濃度は Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.9 倍、2.0 倍に増加した<sup>6)</sup>。

投与方法	Cmax <sup>注2)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> <sup>注2)</sup> (ng・hr/mL)
シンバスタチン単独	1.5 (0.5)	1.4±0.9	2.3±0.6	4.6 (0.6)
シンバスタチン+アゼルニジピン併用	2.8 (0.4)	1.9±1.1	2.7±0.9	9.2 (0.4)

n=8、mean±SD、注2) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

なお、アゼルニジピン 8mg とアトルバスタチン 10mg 又はプラバスタチン 10mg の併用投与では、血漿中アゼルニジピン濃度にほとんど変化はなく、血漿中アトルバスタチン濃度は Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 1.0 倍、0.8 倍、血漿中プラバスタチン濃度は同じく 0.9 倍、1.0 倍であった<sup>7)</sup>。[10.2 参照]

### 16.7.3 グレープフルーツジュースとの相互作用

健康な成人男性 8 例 (23~40 歳) にアゼルニジピン 8mg をグレープフルーツジュースとともに単回経口投与したところ、水で服用した場合に比較して Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.5 倍、3.3 倍に増加した<sup>8)</sup>。[10.2 参照]

健康な成人男性にアゼルニジピン 8mg を水又はグレープフルーツジュースで単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度

服用法	Cmax <sup>注4)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>注4)</sup> (ng・hr/mL)
水	6.3 (5.6~7.0)	2.1 (1.8~2.4)	45.1 (39.0~52.0)
グレープフルーツジュース	15.7 <sup>注3)</sup> (12.8~19.2)	3.9 <sup>注3)</sup> (3.0~4.7)	147.9 <sup>注3)</sup> (120.6~181.4)

n=8、mean (95%信頼区間)、注3) p < 0.01 (分散分析)、注4) 幾何平均

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アゼルニジピンは、L 型 Ca チャネル拮抗作用に基づき、血管を拡張させることにより降圧作用を発現する。ブタ心臓ミクロソームを用いた受容体結合実験において、<sup>3</sup>H-ニトレンジピンの特異的結合に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) 及び阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) はそれぞれ 3.1nM、2.1nM であった<sup>9)</sup> (*in vitro*)。また、アゼルニジピンは肝初回通過効果を受けにくい<sup>10)</sup> (イヌ)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

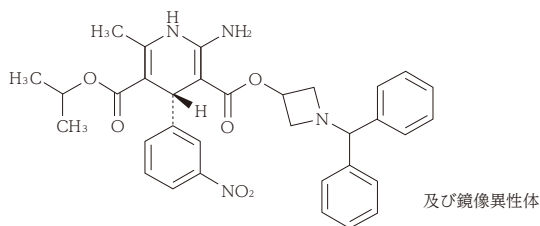
一般的名称：アゼルニジピン (Azelnidipine)

化学名：3-[1-(Diphenylmethyl) azetidino-3-yl] 5-(1-methylethyl) (4R)-2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl) -1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

分子量：582.65

構造式：



性状：淡黄色～黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。

エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エタノール（99.5）溶液（1→100）は旋光性を示さない。

結晶多形が認められる。

## 20. 取扱い上の注意

本剤は光により着色するので、アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

〈アゼルニジピン錠 8mg [TCK]〉

100錠（10錠（PTP）×10）

〈アゼルニジピン錠 16mg [TCK]〉

100錠（10錠（PTP）×10）

140錠（14錠（PTP）×10）

500錠（10錠（PTP）×50）

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 8mg）
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 16mg）
- 3) チトクローム P450 分子種（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ-II-3）
- 4) 代謝に及ぼすグレープフルーツジュースの影響（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ-II-5）
- 5) イトラコナゾール併用投与時の薬物動態（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ-III-6）
- 6) シンバスタチン併用投与時の薬物動態（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ-III-6）
- 7) アトルバスタチン及びプラバスタチン併用投与時の薬物動態（カルブロック錠：2012 年 12 月 19 日、再審査報告書）
- 8) Hirashima H, et al. : 臨床薬理 2006 ; 37 (3) : 127-133
- 9) アゼルニジピンの作用機序（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 ホ-I-2）
- 10) アゼルニジピンの初回通過効果（カルブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ-II-1）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課

〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地

TEL 076-247-2132

FAX 076-247-5740

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安3丁目406番地