

\*\* 2024年8月改訂(第3版)

\* 2024年6月改訂

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

日本標準商品分類番号

872149

	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 イトラコナゾール、ミコナゾール（経口剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビル含有製剤）、コピシタット含有製剤、抗ウイルス剤（ニルマトレルビル・リトナビル）、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者 [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
** 以下のアゾール系抗真菌剤 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)(経口剤、注射剤)、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)、ポリコナ	アゼルニジピン8mgとイトラコナゾール50mg <sup>(注)</sup> 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
ゾール(アイフェンド)、 ポサコナゾール(ノク サフィル) [2.3,16.7.1 参照]		
** HIVプロテアーゼ阻害 剤 リトナビル含有製剤 (ノービア、カイトラ)、 アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)、ホス アンプレナビルカル シウム水和物(レクシ ヴァ)、ダルナビル含 有製剤(プリジスタ、プ レジコビックス) コピシタット含有製剤 スタリビルド、ゲンボイ ヤ、プレジコビックス 抗ウイルス剤 ニルマトレルビル・リト ナビル(パキロビッド) [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CYP3 A4を阻害し、本剤のク リアランスが低下すると考 えられる。
** エンシトレルビル フマ ル酸 (ゾコーバ) [2.3 参照]		

注)低用量のイトラコナゾールとの併用試験結果に基づく。イトラコナゾールの用量は、イトラコナゾールの電子添文を参照すること。

#### \*\* 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。
** アゾール系抗真菌剤 (併用禁忌の薬剤を除 く) ホスラブコナゾール 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又 は中止、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CYP3 A4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CYP3 A4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 [16.7.3 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CYP3 A4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CYP3 A4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。
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		
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	本剤の作用が減弱され 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 [16.7.4 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、CK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 反復投与

健康な成人男性 6 例にアゼルニジピン錠 8mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与したところ、最高血漿中濃度に到達する時間は 2 ~ 3 時間であり、半減期は 19 ~ 23 時間であった。投与後 24 時間の血漿中濃度は、投与 2 日目からほぼ一定の値を示し、速やかに定常状態に達した<sup>1)</sup>。

アゼルニジピン錠 8mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与(食後投与)した場合の血漿中未変化体濃度

投与量	投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	t <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
8mg	1日目	11.8±1.4	3.2±0.3	1.3±0.2	23.1±8.1	59.7±6.9
	7日目	14.7±1.6	2.2±0.3	1.0±0.1	19.2±2.2	81.6±13.4

n=6, mean ± SE

### 16.1.2 単回投与

軽症・中等症本態性高血圧症患者 6 例にアゼルニジピン錠 8mg を朝食後単回経口投与したところ、最高血漿中濃度に到達する時間は 3.7 時間、Cmax は 9.4ng/mL、半減期(一相性)は 6.1 時間、AUC<sub>0-24</sub> は 66.5ng·hr/mL であった。血漿中濃度は健康な成人と同様のレベルと考えられた<sup>1),2)</sup>。

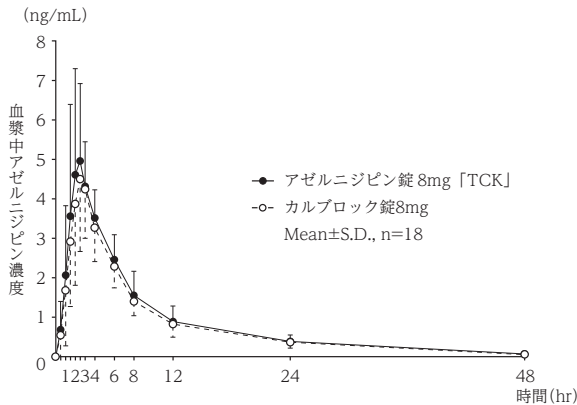
### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈アゼルニジピン錠 8mg [TCK]〉

アゼルニジピン錠 8mg [TCK] とカルブロック錠 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>3)</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
カルブロック錠 8mg	37.56±11.17	4.85±1.79	2.81±0.55	9.87±3.45

(Mean ± S.D., n=18)

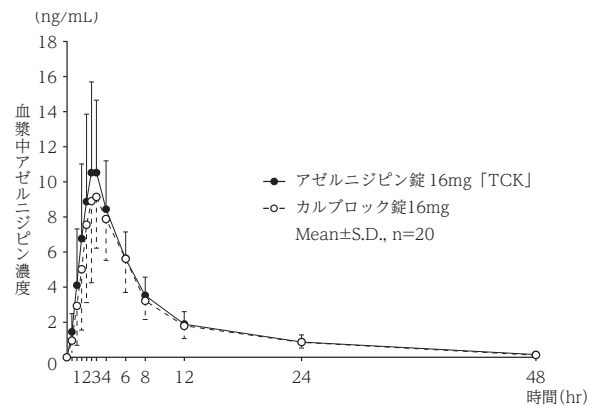


#### 〈アゼルニジピン錠 16mg [TCK]〉

アゼルニジピン錠 16mg [TCK] とカルブロック錠 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>4)</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
カルブロック錠 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。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康な成人男性 6 例にアゼルニジピン 10mg を空腹時投与したとき Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は食後投与と比較してそれぞれ 38% 及び 69% であった<sup>5)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

アゼルニジピンの *in vitro* の血漿蛋白結合率は 90 ~ 91% で、主にリポ蛋白に非特異的に結合する<sup>6)</sup>。

### 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>7),8)</sup>。[10. 参照]

### 16.5 排泄

健康な成人男性 4 例に <sup>14</sup>C-アゼルニジピン 4mg を単回経口投与したところ、投与後 7 日までの尿及び糞中への総投与放射能排泄率は、尿中が 26%、糞中が 63% であった<sup>9)</sup>(外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は 1 日に 8 ~ 16mg である。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能低下を伴う高血圧症患者 6 例(血清クレアチニン 1.5 ~ 5.3mg/dL) にアゼルニジピン錠 8mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間連続経口投与したところ、投与 1 日目及び投与 7 日目の最高血漿中濃度は 8.6ng/mL 及び 17.1ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は 67.3ng·hr/mL 及び 154.5ng·hr/mL と、7 日目で有意に大きな値を示したが、投与 24 時間後の血漿中濃度は 6 日目以降ほぼ一定の値を示し定常状態に達した<sup>10)</sup>。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
1日目	8.6±0.87	4.7±0.67	9.1±1.34	67.3±5.81
7日目	17.1±2.08 <sup>注1)</sup>	3.5±0.56	19.7±4.86	154.5±17.9 <sup>注1)</sup>

n=6, mean ± SE, 注 1) p < 0.01 (paired t-test)

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度・中等度の肝機能障害患者及び健康人各 8 例にアゼルニジピン錠 8mg を単回経口投与したところ、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示した<sup>11)</sup>(外国人データ)。

対象	Cmax <sup>注2)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注2)</sup> (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)
肝機能障害患者	6.0	52.8	3152.5±2342.2
健康人	8.2	68.0	2345.2±1449.1

n=8, mean ± SD, 注 2) 幾何平均

#### 16.6.3 高齢者

高齢高血圧症患者(65 ~ 84 歳) 5 例にアゼルニジピン錠 8mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間連続経口投与したところ、投与 1 日目及び投与 7 日目の最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ 4.4 時間及び 3.2 時間、半減期はそれぞれ 6.4 時間及び 8.6 時間、AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ 107.0ng·hr/mL 及び 242.8ng·hr/mL であり、最高血漿中濃度、半減期及び AUC<sub>0-24</sub> は 7 日目に有意



に大きな値を示したが、投与 24 時間後の血漿中濃度は 7 日目までにほぼ一定の値を示し定常状態に達した<sup>12)</sup>。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
1 日目	15.8±2.1	4.4±1.0	6.4±1.7 <sup>注3)</sup>	107.0±16.9
7 日目	25.7±3.6 <sup>注4)</sup>	3.2±0.5	8.6±1.6 <sup>注4)</sup>	242.8±48.8 <sup>注4)</sup>

n=5 [注 3) n=4]、mean ± SE、注 4) p < 0.05 (paired t-test)

## 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錠 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>13)</sup>。[2.3, 10.1 参照]

投与方法	Cmax <sup>注5)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> <sup>注5)</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 5) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

### 16.7.2 ジゴキシンとの相互作用

健康な成人男性 16 例にアゼルニジピン錠 8mg 及びジゴキシン 0.25mg を併用投与したところ、血漿中ジゴキシンの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は単独投与に比較してそれぞれ 1.5 倍、1.4 倍に増加した<sup>14)</sup>。

投与方法	Cmax <sup>注6)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注6)</sup> (ng·hr/mL)
ジゴキシン単独	1.1 (0.4)	1.7 ± 0.6	9.6 (0.7)
ジゴキシン+アゼルニジピン併用	1.6 (0.4)	1.1 ± 0.7	13.6 (0.7)

n=16、mean ± SD、注 6) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

### 16.7.3 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錠 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>15)</sup>。

投与方法	Cmax <sup>注7)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> <sup>注7)</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 7) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

なお、アゼルニジピン錠 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>16)</sup>。[10.2 参照]

### 16.7.4 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) にアゼルニジピン錠 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>17)</sup>。[10.2 参照]

健康な成人男性にアゼルニジピン錠 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9)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>注9)</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8)</sup> (12.8~19.2)	3.9 <sup>注8)</sup> (3.0~4.7)	147.9 <sup>注8)</sup> (120.6~181.4)

n=8、mean (95% 信頼区間)、注 8) p < 0.01 (分散分析)、注 9)

幾何平均

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者 208 例にアゼルニジピン錠 8 ~ 16mg を二重盲検比較法により 1 日 1 回 12 週間連続経口投与した時の降圧率 (下降例数<sup>注1)</sup> / 評価例数) は 72.6% (判定不能を除く場合 83.4%) であった<sup>18)</sup>。

アゼルニジピン錠投与群での副作用発現頻度は、自覚症状が 10.6% (22/208 例)、臨床検査値異常が 6.7% (14/208 例) であった。主な副作用は、ALT 上昇 3.4% (7/208 例)、AST 上昇 2.9% (6/208 例)、頭痛・頭重感 2.9% (6/208 例) であった。

注 1) 下降: 収縮期血圧 (-20mmHg 以上) 及び拡張期血圧 (-10mmHg 以上) を満たす場合、平均血圧 (-13mmHg 以上) を満たす場合、あるいは下降傾向<sup>注2)</sup>であっても 150/90mmHg 未満に降圧した場合

注 2) 下降傾向: 収縮期血圧 (-10mmHg 以上) 及び拡張期血圧 (-5mmHg 以上) を満たす場合、あるいは平均血圧 (-7mmHg 以上) を満たす場合

#### 17.1.2 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含め軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした試験において、アゼルニジピン錠 8 ~ 16mg を投与された 756 例の降圧率は 73.7% であった (判定不能を含む)<sup>19)</sup>。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験

重症高血圧症患者を対象とした臨床試験成績での判定不能を含む降圧率は 86.7% (26/30 例) であり、判定不能を除く場合は 92.9% (26/28 例) であった<sup>20)</sup>。

副作用発現頻度は、自覚症状が 6.7% (2/30 例)、臨床検査値異常が 16.7% (5/30 例) であった。認められた副作用は、便秘、眠気、全身倦怠感、ふらつき感等が各 3.3% (1/30 例) であった。

#### 17.1.4 国内第Ⅱ相試験

腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした臨床試験成績での判定不能を含む降圧率は 69.0% (20/29 例) であり、判定不能を除く場合は 74.1% (20/27 例) であった<sup>21)</sup>。

副作用発現頻度は、自覚症状が 10.3% (3/29 例)、臨床検査値異常が 3.4% (1/29 例) であった。認められた副作用は、下痢、心窩部重圧感等が各 3.4% (1/29 例) であった。

#### 17.1.5 国内第Ⅱ相試験 (長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回 52 週間アゼルニジピン錠を単独投与した結果、安定した降圧効果が得られた<sup>22)</sup>。判定不能を含む降圧率は 87.4% (83/95 例)、判定不能を除く場合は 91.2% (83/91 例) であった。

副作用発現頻度は、自覚症状が 9.5% (9/95 例)、臨床検査値異常が 6.3% (6/95 例) であった。主な副作用は総コレステロール上昇 3.2% (3/95 例) であった。

#### 17.1.6 国内第Ⅱ相試験 (長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回 52 週間アゼルニジピン錠とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を併用投与した結果、安定した降圧効果が得られた<sup>23)</sup>。判定不能を含む降圧率は 76.7% (132/172 例)、判定不能を除く場合は 85.2% (132/155 例) であった。

副作用発現頻度は、自覚症状が 3.5% (8/228 例)、臨床検査値異常が 14.5% (33/228 例) であった。主な副作用は LDH 上昇 3.5% (8/228 例)、尿酸上昇 3.5% (8/228 例)、ALT 上昇 2.6% (6/228 例) であった。

## 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(Ki値)はそれぞれ3.lnM、2.lnMであった<sup>24)</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>25)</sup>(イヌ)。

## 18.2 降圧作用

高血圧モデル動物(高血圧自然発症ラット、DOCA食塩高血圧ラット、腎性高血圧ラット、腎周囲炎性腎性高血圧犬)への0.1ないし1~3mg/kgの単回経口投与により血圧は用量依存的に下降し、その作用は緩徐に発現しかつ持続的であり、類薬に比べて心拍数にほとんど影響を及ぼさなかった。

また、高血圧自然発症ラット又は腎性高血圧犬への反復経口投与においても安定した降圧作用を示した<sup>26)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

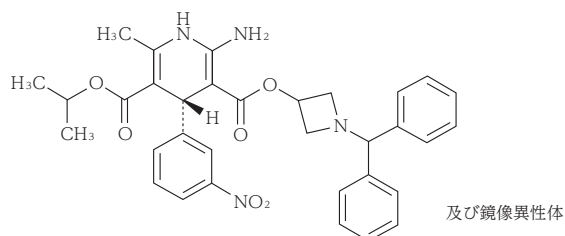
一般的名称：アゼルニジピン (Azelnidipine)

化学名：3-[1-(Diphenylmethyl)azetididin-3-yl]5-(1-methylethyl)(4*RS*)-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)

500錠(10錠(PTP)×50)

## 23. 主要文献

- 1) 中島光好 他：臨床医薬. 2000; 16 (2) : 191-205
- 2) 本態性高血圧症患者における薬物動態 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-2)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 8mg)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 16mg)
- 5) 中島光好 他：臨床医薬. 2000; 16 (2) : 179-190
- 6) アゼルニジピンの血漿蛋白結合率 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-II-2)
- 7) チトクローム P450 分子種 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-II-3)
- 8) 代謝に及ぼすグレープフルーツジュースの影響 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-II-5)
- 9) アゼルニジピンの排泄 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-1)
- 10) 小口寿夫 他：臨床医薬. 1999; 15 (5) : 765-777

- 11) 肝機能障害患者における薬物動態 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-1)
- 12) 桑島巖 他：臨床医薬. 2000; 16 (3) : 375-387
- 13) イトラコナゾール併用投与時の薬物動態 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-6)
- 14) CS-905 臨床薬理試験の要約 (レザルタス配合錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.2.5)
- 15) シンバスタチン併用投与時の薬物動態 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-6)
- 16) 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 (カルブロク錠：2012年12月19日承認、再審査報告書)
- 17) Hirashima, H. et al. : 臨床薬理. 2006; 37 (3) : 127-133
- 18) 吉永馨 他：臨床医薬. 2000; 16 (5) : 671-739
- 19) 全評価患者における有効性のまとめ (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要ト-II-12)
- 20) 荻原俊男 他：臨床医薬. 1999; 15 (6) : 985-1004
- 21) 猿田享男 他：臨床医薬. 1999; 15 (6) : 1005-1031
- 22) 吉永馨 他：臨床医薬. 1999; 15 (6) : 943-983
- 23) 平井愛山 他：臨床医薬. 1999; 15 (9) : 1505-1545
- 24) アゼルニジピンの作用機序 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-2)
- 25) アゼルニジピンの初回通過効果 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要へ-II-1)
- 26) アゼルニジピンの降圧作用 (カルブロク錠：2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-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