

※※2021年8月改訂(第3版)

※2018年12月改訂(第2版)

貯法：気密容器、遮光、室温保存
「取扱い上の注意」の項参照

使用期限：外箱に表示

注)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 | 22500AMX00263 | 22500AMX00264 |
| 薬価収載 | 2017年10月 | |
| 販売開始 | 2017年10月 | |

持続性Ca拮抗剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 アゼルニジピン錠

アゼルニジピン錠8mg「BMD」

アゼルニジピン錠16mg「BMD」

AZELNIDIPINE TABLETS

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- ※※
- (1)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)
 - (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (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、ポリコナゾール)、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、ホスアンブレナビル、ダルナビル含有製剤)、コビシスタット含有製剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)重篤な肝・腎機能障害のある患者[本剤は肝臓で代謝される。また一般に重篤な腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。]
- (2)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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、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。
- (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。

3. 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。

※※(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) ポリコナゾール(ブイフェンド) | 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。 |

【組成・性状】

| 販売名 | アゼルニジピン錠 8mg「BMD」 | アゼルニジピン錠 16mg「BMD」 |
|-------|--|--|
| 成分・含量 | 1錠中 アゼルニジピン 8.0mg | 1錠中 アゼルニジピン 16.0mg |
| 添加物 | 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 | 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 |
| 色調・剤形 | 淡黄白色・割線入りの素錠 | 淡黄白色・割線入りの素錠 |
| 外形 |    直径7.1mm 厚さ3.3mm 重量0.14g |    直径9.1mm 厚さ4.1mm 重量0.28g |
| 識別コード | BMD 49 | BMD 50 |

【効能・効果】

高血圧症

【用法・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。

| 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(ビラセプト) 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 (ブリジスタ、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 | 併用により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。 |

(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 | 併用によりジゴキシンのC _{max} 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 | 併用により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 | 併用によりシンバスタチンの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 | 併用により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。 |
| 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 | 併用により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。 | 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。 |
| タンドスピロンクエン酸塩 | 併用により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 | 併用により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 | 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。 |

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用(頻度不明)

1)肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、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)房室ブロック、洞停止、徐脈:房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、めまい、ふらつき等の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

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|--------------------|---|
| 過敏症 ^{注1)} | 発疹、そう痒、血管浮腫 |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重感、ふらつき、めまい、立ちくらみ、眠気 |
| 消化器 | 胃部不快感、悪心、便秘、腹痛、下痢、歯肉肥厚、口内炎 |
| 循環器 | 動悸、ほてり、顔面潮紅 |
| 血液 | 好酸球増多 |
| 肝臓 | ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常、ALP上昇、総ビリルビン上昇 |
| 泌尿器 | BUN上昇、クレアチニン上昇、尿硝子円柱増加、頻尿 |
| その他 | 尿酸上昇、総コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、カリウム上昇、倦怠感、異常感(浮遊感、気分不良等)、カリウム低下、浮腫、しびれ、乳び腹水 ^{注2)} |

注1)投与を中止すること。また、類薬では光線過敏症が報告されている。

注2)低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

5. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は、8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、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。[一般に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞が起こるおそれがある)。]

6. 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。また、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)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中止させること。〔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。〕

7. 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)。

8. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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。)

9. その他の注意

(1)因果関係は明らかではないが、アゼルニジピン製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。

(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。

【薬物動態】

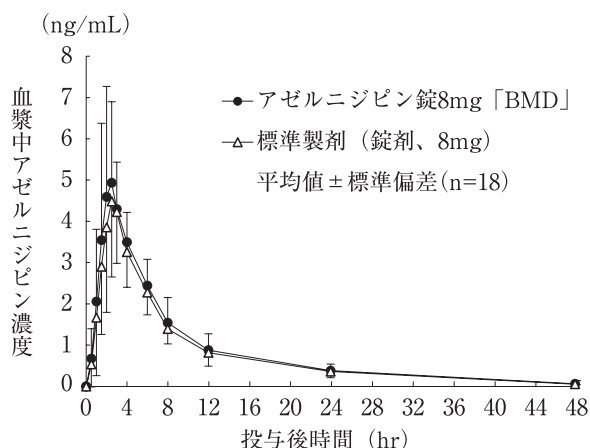
1. 生物学的同等性試験

(1)アゼルニジピン錠8mg「BMD」¹⁾

アゼルニジピン錠8mg「BMD」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アゼルニジピンとして8mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中アゼルニジピン濃度を測定し、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)~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 _{0→48} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| アゼルニジピン錠8mg「BMD」 | 40.935 ± 12.250 | 5.515 ± 2.460 | 2.67 ± 0.73 | 9.82 ± 2.49 |
| 標準製剤(錠剤、8mg) | 37.558 ± 11.166 | 4.852 ± 1.793 | 2.81 ± 0.55 | 9.87 ± 3.45 |

(平均値 ± 標準偏差、n=18)



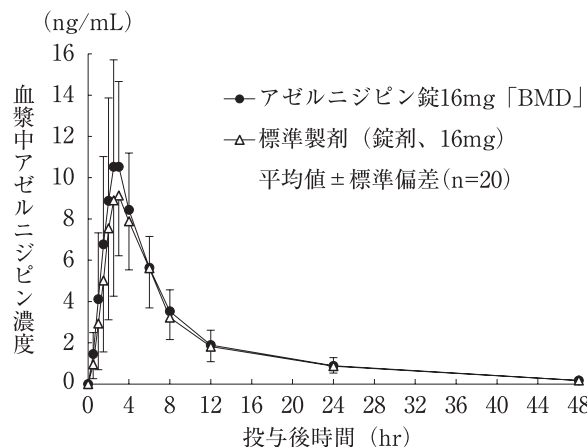
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2)アゼルニジピン錠16mg「BMD」²⁾

アゼルニジピン錠16mg「BMD」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アゼルニジピンとして16mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中アゼルニジピン濃度を測定し、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)~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 _{0→48} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| アゼルニジピン錠16mg「BMD」 | 91.341 ± 24.391 | 11.510 ± 4.654 | 3.15 ± 0.89 | 10.38 ± 2.69 |
| 標準製剤(錠剤、16mg) | 84.421 ± 22.292 | 10.196 ± 4.160 | 3.05 ± 0.63 | 10.86 ± 3.19 |

(平均値 ± 標準偏差、n=20)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

2. 溶出挙動³⁾⁴⁾

アゼルニジピン錠8mg「BMD」及びアゼルニジピン錠16mg「BMD」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアゼルニジピンの溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

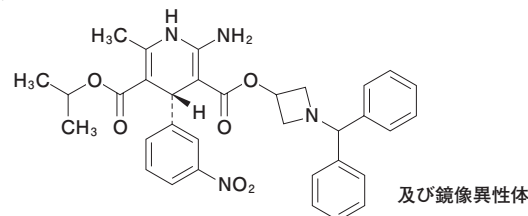
ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬。膜電位依存性L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。なお、本薬は作用の持続性が特徴とされる。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アゼルニジピン(Azelnidipine)

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₃₃H₃₄N₄O₆

分子量：582.65

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。

【取扱い上の注意】

1. 保管方法

本剤は光により影響を受けるため開封後も遮光して保存すること。

2. 安定性試験⁶⁾⁷⁾

PTP包装(PTPシートをビロー包装)を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アゼルニジピン錠8mg「BMD」及びアゼルニジピン錠16mg「BMD」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。

【包装】

アゼルニジピン錠8mg「BMD」

PTP:100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50)

アゼルニジピン錠16mg「BMD」

PTP:100錠(10錠×10)

140錠(14錠×10)

500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠8mg「BMD」
生物学的同等性試験
- 2) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠16mg「BMD」
生物学的同等性試験
- 3) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠8mg「BMD」
溶出試験
- 4) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠16mg「BMD」
溶出試験
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書. 東京: 廣川書店; 2016. C-155-C-160.
- 6) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠8mg「BMD」
安定性試験
- 7) (株)バイオメディクス 社内資料:アゼルニジピン錠16mg「BMD」
安定性試験

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

株式会社バイオメディクス 品質保証部 安全管理室
〒104-0033 東京都中央区新川2-9-11
TEL (03)5244-9264
FAX (03)5244-9265

~~~~~