

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

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「BMD」 アゼルニジピン錠16mg「BMD」 AZELNIDIPINE TABLETS
---

剤形	錠剤（割線入り素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アゼルニジピン錠8mg「BMD」：1錠中アゼルニジピン（日局）8.0mg アゼルニジピン錠16mg「BMD」：1錠中アゼルニジピン（日局）16.0mg
一般名	和名：アゼルニジピン（JAN） 洋名：Azelnidipine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年10月1日（販売名変更による） 販売開始年月日：2017年10月1日（販売名変更による）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社バイオメディクス
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社バイオメディクス 信頼性保証部 電話(03)5244-9264 医療関係者向けホームページ <a href="https://biomedix.co.jp/medical/">https://biomedix.co.jp/medical/</a>

本IFは2024年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	20
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	20
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	22
1. 販売名	2	8. 副作用	24
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	24
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	24
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	IX. 非臨床試験に関する項目	26
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	26
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	27
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	27
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	27
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	5. 患者向け資材	27
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	27
9. 溶出性	5	11. 再審査期間	28
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	28
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	28
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	28
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	29
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	29
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	29
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	30
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	30
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	30
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XIII. 備考	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	31
2. 薬理作用	13	2. その他の関連資料	31
VII. 薬物動態に関する項目	14		
1. 血中濃度の推移	14		
2. 薬物速度論的パラメータ	17		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17		
4. 吸収	17		
5. 分布	17		
6. 代謝	17		
7. 排泄	18		
8. トランスポーターに関する情報	18		
9. 透析等による除去率	18		
10. 特定の背景を有する患者	18		
11. その他	19		

## 略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	area under the blood concentration-time curve from 0 to 24	血中濃度-時間曲線下面積 (0~24 時間)
AUC <sub>0-48</sub>	area under the blood concentration-time curve from 0 to 48	血中濃度-時間曲線下面積 (0~48 時間)
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the blood concentration-time curve from time 0 to infinity	血中濃度-時間曲線下面積 (0~無限大時間)
AUC <sub>0-tz</sub>	area under the blood concentration-time curve from 0 to tz	血中濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時間 (tz))
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続的外来腹膜透析
CL/F	Applied total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum blood concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DOCA	desoxycorticosterone acetate	デスオキシコルチコステロン酢酸エステル
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IC <sub>50</sub>	50% (half) maximal binding inhibitory concentration	特異的結合に対する 50%阻害濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T <sub>1/2</sub>	terminal half life	消失半減期
t <sub>1/2</sub> α	terminal half life α	α相の半減期
t <sub>1/2</sub> β	terminal half life β	β相の半減期
T <sub>max</sub>	time taken to reach maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アゼルニジピン錠は、持続性 Ca 拮抗剤であり、2003 年に上市されている。アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」及びアゼルニジピン錠 16mg 「BMD」は、興和株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日付）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、2013 年 2 月に承認を取得した。株式会社バイオメディクスは 2017 年 10 月 1 日に興和株式会社より製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」及びアゼルニジピン錠 16mg 「BMD」は、健康な成人男性を対象に、薬物動態パラメータ（AUC 及び  $C_{max}$ ）を評価した試験により、カルブブロック錠との生物学的同等性が確認された後発医薬品である。  
（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 高血圧症に適応を有する。  
（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (3) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがある。  
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」

アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」

#### (2) 洋名

AZELNIDIPINE TABLETS

#### (3) 名称の由来

薬食審査発第 0922001 号（平成 17 年 9 月 22 日）に基づく。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

アゼルニジピン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Azelnidipine（JAN）

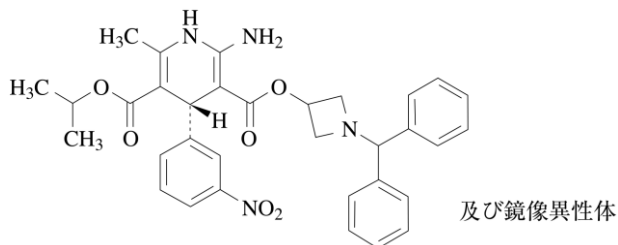
azelnidipine（INN）

#### (3) ステム

calcium channel blockers, nifedipine derivatives（カルシウムチャネル拮抗剤、ニフェジピン誘導体）：-dipine

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：582.65

### 5. 化学名（命名法）又は本質

3-[1-(Diphenylmethyl)azetidin-3-yl]5-(1-methylethyl)(4*RS*)-2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate（IUPAC）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・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。

#### (2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の表現
エタノール (99.5)	溶けやすい
酢酸 (100)	溶けやすい
水	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

該当資料なし

#### (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

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。

### 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、定量法

確認試験法：日本薬局方「アゼルニジピン」の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法：日本薬局方「アゼルニジピン」の定量法による。

電位差滴定法









## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

割線入りの素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」
直径 (mm)	7.1	9.1
厚さ (mm)	3.3	4.1
重量 (g)	0.14	0.28
表面		
裏面		
側面		
色調	淡黄白色	淡黄白色
剤形	割線入りの素錠	割線入りの素錠

#### (3) 識別コード

販売名	アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」
識別コード (PTP)	BMD49	BMD50

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」
有効成分	1錠中アゼルニジピン（日局）8.0mg	1錠中アゼルニジピン（日局）16.0mg
添加剤	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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

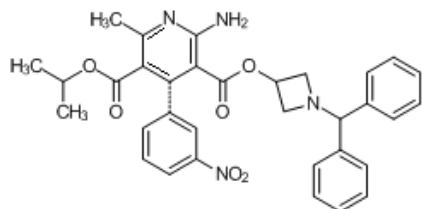
該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物<sup>1)</sup>

主な類縁物質は、ジヒドロピリジン環が酸化された化合物である。



#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」<sup>2)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP シートをアルミピロー包装	変化なし (規格内)

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性、定量法

アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」<sup>3)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP シートをアルミピロー包装	変化なし (規格内)

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性、定量法

アゼルニジピン錠 8mg・16mg 「BMD」の貯法は室温保存、有効期間は3年である。

(「X. 管理的事項に関する項目」参照)

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

#### 9. 溶出性

溶出挙動における類似性

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」<sup>4)</sup>

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」 (試験製剤) と標準製剤 (錠剤、8mg) との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った。

##### 【方法】

##### (1) 試験条件

装置：パドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液 (回転数 (rpm))：pH1.2 溶出試験第1液 (50、100)、pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液 (50)、pH6.8 溶出試験第2液 (50)、水 (50)

(2) 溶出率の算出

アゼルニジピンは、溶出試験液中で分解することが認められており、pH1.2 試験液中での溶出率を算出するにあたり、試験液中に溶出したアゼルニジピンとその後に生成した分解物の合計量として紫外可視吸光度測定法により測定し、溶出率を算出した。

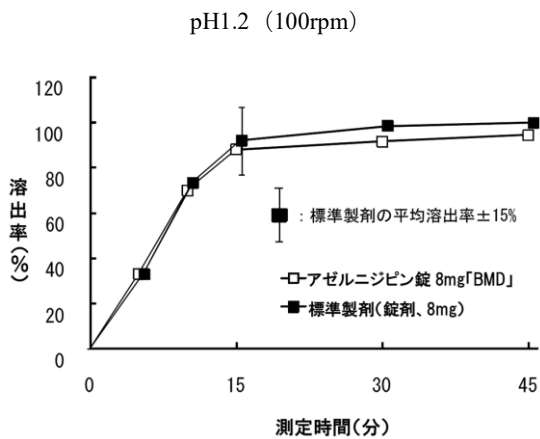
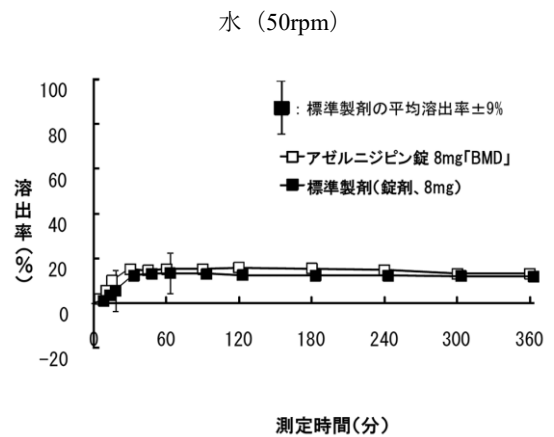
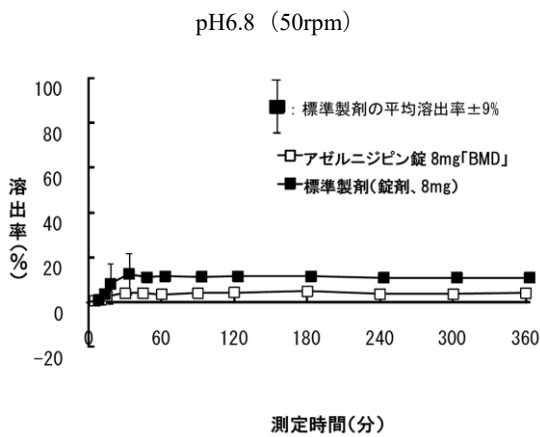
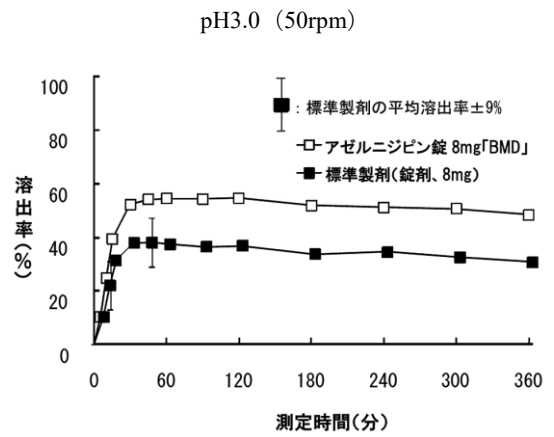
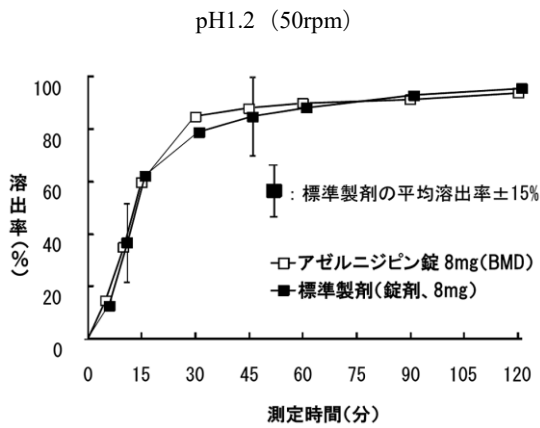
また、その他の試験液では、その分解速度は pH1.2 試験液より遅いため、アゼルニジピンのみを液体クロマトグラフィーにより測定して溶出率を算出した。

【結果】

試験剤の平均溶出率を、標準剤の平均溶出率と比較した結果、全ての溶出試験条件において、下記の判定基準に適合しており、また少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準剤の平均溶出率が 85% 以上に達したため、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

なお、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について」等の改正について』(2006 年 11 月 24 日 事務連絡) の Q-42 において、「溶出した測定対象成分が分解、反応、析出などによって見かけ上減少するような場合には、極大までの推移で溶出挙動を比較する。」とあり、pH3.0 試験液は試験開始後 45 分、pH6.8 試験液は試験開始後 30 分、水は試験開始後 60 分までの推移で比較した。

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準剤	試験剤	差		
pH1.2	50	10 45	36.8 84.8	35.0 88.1	-1.8 +3.3	標準剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
pH3.0	50	10 45	22.0 38.1	24.7 54.1	+2.7 +16.0	標準剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 9% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。	適合
pH6.8	50	15 30	8.3 12.6	2.7 4.0	-5.6 -8.6		適合
水	50	15 60	5.7 13.5	10.2 15.4	+4.5 +1.9		適合
pH1.2	100	15	92.0	88.1	-3.9	標準剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 試験剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。	適合



### アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」<sup>5)</sup>

アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」(試験製剤)と標準製剤(錠剤、16mg)との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った。

#### 【方法】

##### (1) 試験条件

装置：パドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液(回転数 rpm)：pH1.2 溶出試験第1液(50、100)、pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液(50)、pH6.8 溶出試験第2液(50)、水(50)

(2) 溶出率の算出

アゼルニジピンは、溶出試験液中で分解することが認められており、pH1.2 試験液での溶出率を算出するにあたり、試験液中に溶出したアゼルニジピンとその後に生成した分解物の合計量として紫外可視吸光度測定法により測定し、溶出率を算出した。

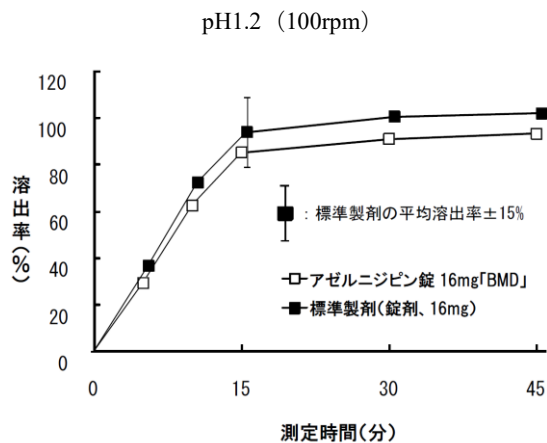
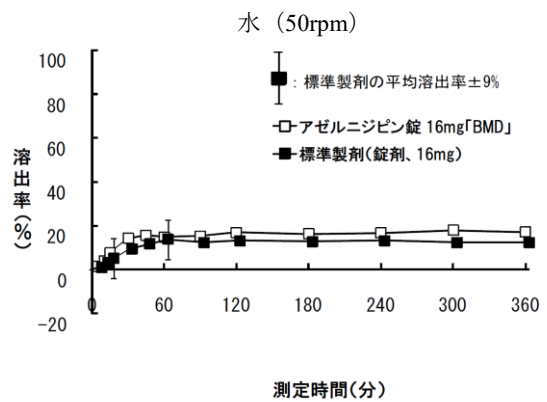
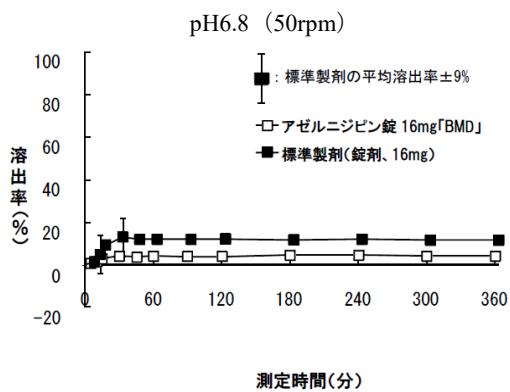
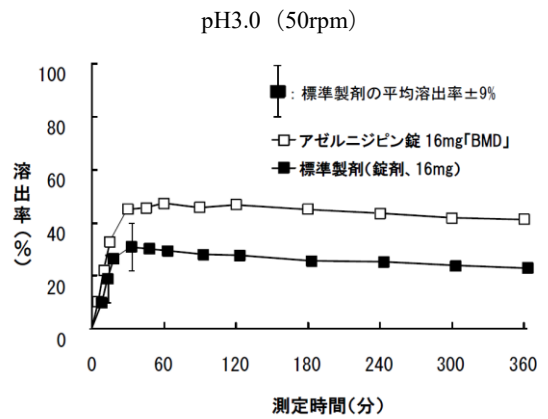
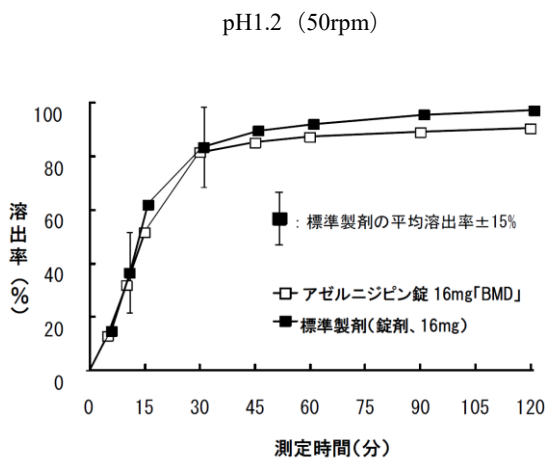
また、その他の試験液では、その分解速度は pH1.2 試験液より遅いため、アゼルニジピンのみを液体クロマトグラフィーにより測定して溶出率を算出した。

【結果】

試験剤の平均溶出率を、標準剤の平均溶出率と比較した結果、全ての溶出試験条件において、下記の判定基準に適合しており、また少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準剤の平均溶出率が 85% 以上に達したため、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

なお、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について」等の改正について』(2006 年 11 月 24 日 事務連絡) の Q-42 において、「溶出した測定対象成分が分解、反応、析出などによって見かけ上減少するような場合には、極大までの推移で溶出挙動を比較する。」とあり、pH3.0 及び pH6.8 試験液は試験開始後 30 分、水は試験開始後 60 分までの推移で比較した。

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準剤	試験剤	差		
pH1.2	50	10 30	36.6 83.4	31.8 81.5	-4.8 -1.9	標準剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
pH3.0	50	10 30	18.9 31.0	22.1 45.1	+3.2 +14.1	標準剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 9% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。	適合
pH6.8	50	10 30	5.0 13.0	1.4 4.1	-3.6 -8.9		適合
水	50	15 60	5.2 13.8	7.7 14.8	+2.5 +1.0	標準剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 試験剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。	適合
pH1.2	100	15	93.9	85.2	-8.7		適合



公的溶出試験への適合性<sup>4,5)</sup>

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錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【方法】 日局溶出試験パドル法

条件 試験液：溶出試験第1液

回転数：50 rpm

【結果】 45 分間の溶出率は 75% 以上である。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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） 500錠（10錠×50）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」	PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ・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 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>#1</sup>/評価例数）は 72.6%（判定不能を除く場合 83.4%）であった。

アゼルニジピン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<sup>6)</sup>。

#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>#2)</sup>であっても 150/90mmHg 未満に降圧した場合

#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

##### 2) 安全性試験

###### ①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を単独投与した結果、安定した降圧効果が得られた。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<sup>7)</sup>。



## ②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。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<sup>8)</sup>。

## (5) 患者・病態別試験

### 1) 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。

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<sup>9)</sup>。

### 2) 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。

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<sup>10)</sup>。

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### ・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8～16mgを投与された756例の降圧率は73.7%であった<sup>11)</sup>（判定不能を含む）。

## 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

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ・作用機序

アゼルニジピンは、L型Caチャン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>12)</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>13)</sup> (イヌ)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ・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>14)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 反復投与

健康な成人男性 6 例にアゼルニジピン 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>15)</sup>。

アゼルニジピン 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	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2 α</sub> (hr)	t <sub>1/2 β</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

##### 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 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、C<sub>max</sub> 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>16)</sup>。

##### 3) 生物学的同等性試験

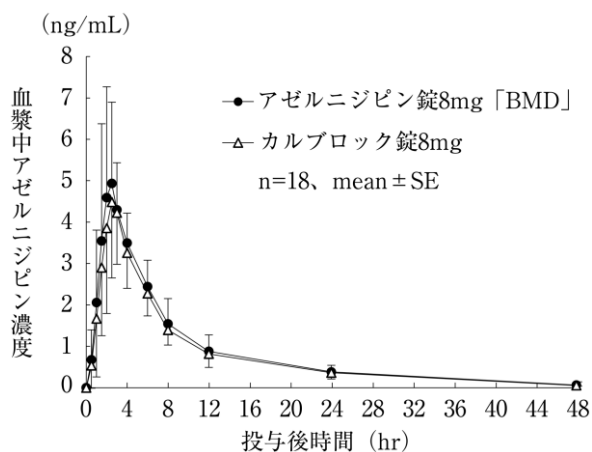
###### ①アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」<sup>17)</sup>

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」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（アゼルニジピンとして 8mg）を健康な成人男性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<sub>max</sub>）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 <sub>0→48</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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
カルブロック錠 8mg	37.558±11.166	4.852±1.793	2.81±0.55	9.87±3.45

n=18、mean±SE

	AUC <sub>0→48</sub>	C <sub>max</sub>
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log (0.9650)~log (1.2497)	log (1.0171)~log (1.2353)



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。

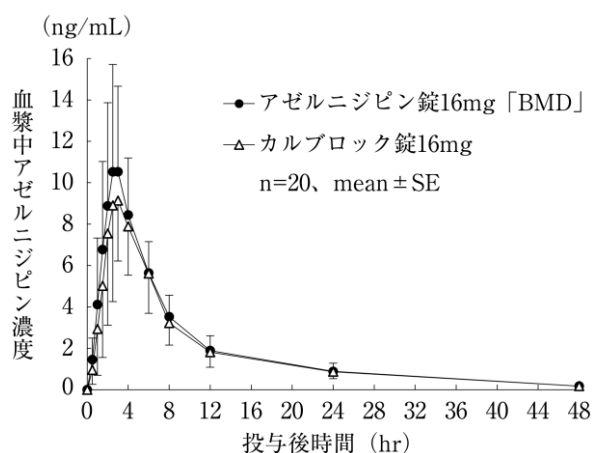
②アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」<sup>18)</sup>

アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」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（アゼルニジピンとして 16mg）を健康な成人男性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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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>0-48</sub> (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
カルブロック錠 16mg	84.421 ± 22.292	10.196 ± 4.160	3.05 ± 0.63	10.86 ± 3.19

n=20, mean ± SE

	AUC <sub>0-48</sub>	$C_{max}$
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	$\log(1.0003) \sim \log(1.1668)$	$\log(1.0146) \sim \log(1.2356)$



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。

(3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は食後投与と比較してそれぞれ 38% 及び 69% であった<sup>19)</sup>。

##### 2) 薬物相互作用

###### 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  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.6 倍、2.8 倍に増加した<sup>20)</sup>。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

投与方法	$C_{max}$ (注) (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-tz}$ (注) (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) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

###### ② ジゴキシンの相互作用

健康な成人男性 16 例にアゼルニジピン 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は単独投与と比較してそれぞれ 1.5 倍、1.4 倍に増加した<sup>21)</sup>。

投与方法	$C_{max}$ (注) (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (注) (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) 幾何平均 (対数変換後の標準偏差)

###### 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 8mg 及びシンバスタチン 10mg を併用投与したところ、単独投与と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  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 1.9 倍、2.0 倍に増加した<sup>22)</sup>。

投与方法	$C_{max}$ (注) (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-tz}$ (注) (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) 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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>23)</sup>。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

###### 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 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、水で服用した場合と比較して  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 2.5 倍、3.3 倍に増加した<sup>24)</sup>。

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

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	$C_{max}$ (注) (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (注) (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>#1)</sup> (12.8~19.2)	3.9 <sup>#1)</sup> (3.0~4.7)	147.9 <sup>#1)</sup> (120.6~181.4)

n=8、mean (95%信頼区間)、#1) p<0.01 (分散分析)、注) 幾何平均

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 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

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

### (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

### (6) 血漿蛋白結合率

アゼルニジピンの *in vitro* の血漿蛋白結合率は 90～91%で、主にリボ蛋白に非特異的に結合する<sup>25)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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>26,27)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

アゼルニジピンは肝初回通過効果を受けにくい<sup>13)</sup>（イヌ）。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

健康な成人男性 4 例に  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピン 4mg<sup>注)</sup> 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>28)</sup> (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は 1 日に 8~16mg である。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (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 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、 $\text{AUC}_{0-24}$  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>29)</sup>。

投与日数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-24}$ (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>#1)</sup>	3.5±0.56	19.7±4.86	154.5±17.79 <sup>#1)</sup>

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

#### (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成人各 8 例にアゼルニジピン 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>30)</sup> (外国人データ)。

対象	$C_{\max}$ <sup>注)</sup> (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ <sup>注)</sup> (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)
肝機能障害患者	6.0	52.8	3152.5±2342.2
健康成人	8.2	68.0	2345.2±1449.1

n=8、mean±SD、注) 幾何平均

#### (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 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、 $\text{AUC}_{0-24}$  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  $\text{AUC}_{0-24}$  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>31)</sup>。

投与日数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-24}$ (ng·hr/mL)
1 日目	15.8±2.1	4.4±1.0	6.4±1.7 <sup>#1)</sup>	107.0±16.9
7 日目	25.7±3.6 <sup>#2)</sup>	3.2±0.5	8.6±1.6 <sup>#2)</sup>	242.8±48.8 <sup>#2)</sup>

n=5 [#1] n=4]、mean±SE、#2) p<0.05 (paired t-test)

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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、口腔用剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール、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、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、ダルナビル含有製剤）、コビシスタット含有製剤、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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

#### 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。

#### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

## 7. 相互作用

### 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]

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 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（経口剤、注射剤、口腔用剤）（フロリード、オラビ）、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（プイフェンド）、ポサコナゾール（ノクサフィル） [2.3、16.7.1 参照]	アゼルニジピン 8 mg 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。
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）、アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）、ホスアンブ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、シムツーザ） コビシスタット含有製剤 ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ ニルマトレルビル・リトナビルパキロピッド エンシトレルビル フマル酸ゾコーバ [2.3 参照]	本剤の作用が増強されるおそれがある。	

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。

## (2) 併用注意とその理由

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C <sub>max</sub> 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 （併用禁忌の薬剤又はそれ以外の外用剤を除く） 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。	
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。	
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		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。
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。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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。

#### (2) その他の副作用

##### 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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

製 剤：アゼルニジピン錠 8mg・16mg 「BMD」

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アゼルニジピン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：カルブロック錠 8mg、カルブロック錠 16mg

同効薬：アムロジピンベシル酸塩、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、バルニジピン塩酸塩、フェロジピン、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、アラニジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

### 7. 国際誕生年月日

2003年1月31日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	2013年2月15日	22500AMX00263000	2017年10月1日	2017年10月1日
アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」		22500AMX00264000		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 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



**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」	2149043F1011	2149043F1143	122400902	622240002
アゼルニジピン錠 16mg 「BMD」	2149043F2140	2149043F2140	122401602	622240102

**14. 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) 第十七改正日本薬局方 解説書. 東京: 廣川書店; 2016. C-155-C-160.
- 2) 社内資料: 安定性試験 (8mg 製剤)
- 3) 社内資料: 安定性試験 (16mg 製剤)
- 4) 社内資料: 溶出試験 (8mg 製剤)
- 5) 社内資料: 溶出試験 (16mg 製剤)
- 6) 吉永 馨ほか: 臨床医薬 2000 ; 16 (5) : 671-739
- 7) 吉永 馨ほか: 臨床医薬 1999 ; 15 (6) : 943-983
- 8) 平井愛山ほか: 臨床医薬 1999 ; 15 (9) : 1505-1545
- 9) 荻原俊男ほか: 臨床医薬 1999 ; 15 (6) : 985-1004
- 10) 猿田享男ほか: 臨床医薬 1999 ; 15 (6) : 1005-1031
- 11) 全評価患者における有効性のまとめ (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要ト-II-12)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) アゼルニジピンの降圧作用 (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-1)
- 15) 中島光好ほか: 臨床医薬 2000 ; 16 (2) : 191-205
- 16) 本態性高血圧症患者における薬物動態 (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-2)
- 17) 社内資料: 生物学的同等性試験 (8mg 製剤)
- 18) 社内資料: 生物学的同等性試験 (16mg 製剤)
- 19) 中島光好ほか: 臨床医薬 2000 ; 16 (2) : 179-190
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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日承認、再審査報告書)
- 24) Hirashima H, et al. : 臨床薬理 2006 ; 37 (3) : 127-133
- 25) アゼルニジピンの血漿蛋白結合率 (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要へ-II-2)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) アゼルニジピンの排泄 (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-1)
- 29) 小口寿夫ほか: 臨床医薬 1999 ; 15 (5) : 765-777
- 30) 肝機能障害患者における薬物動態 (カルブロック錠: 2003年1月31日承認、申請資料概要へ-III-1)
- 31) 桑島 巖ほか: 臨床医薬 2000 ; 16 (3) : 375-387

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **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**

該当資料なし

## ⅩⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」

##### 1) 試験項目及び試験方法

- ①崩壊懸濁試験：シリンジ内にアゼルニジピン錠 8mg 「BMD」を 1 錠入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、シリンジを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に 5 分放置後、同様の操作を行った。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止した。中止した場合は、錠剤 1 個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行った。
- ②通過性試験：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブならびに 18Fr.の胃瘻カテーテル（ガストロボタン）に注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に適量の水を同じシリンジで吸い取り、注入して経管チューブならびにガストロボタン内をそれぞれ洗い、残存する薬剤の有無を確認した。

##### 2) 結果

- ①崩壊懸濁試験：錠剤を破壊すれば 5 分以内に錠剤は崩壊・懸濁した。
- ②通過性試験：8Fr.チューブならびに 18Fr.ガストロボタンを通過し、チューブ内に残存もなかった。

崩壊懸濁試験				通過性試験		経管投与の可否
水：約 55℃		破壊後 水：約 55℃		8Fr.チューブ	18Fr.ガストロボタン	
5 分	10 分	5 分	10 分			
×	△	○	—	通過した・残存なし		適 2

○：完全崩壊、またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難な崩壊状況

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況

<経管投与の可否の判定基準>

適 1：10 分以内に溶解・懸濁し、8Fr.チューブまたは 18Fr.ガストロボタンを通過する

適 2：コーティングを破壊すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブあるいは 18Fr.ガストロボタンを通過する

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない

##### 3) 結論

アゼルニジピン錠 8mg 「BMD」の簡易懸濁法を実施した結果、錠剤を破壊すれば 55℃の温湯で 5 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.のチューブ及び 18Fr.のガストロボタンを通過し、「適 2」と判定された。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

**株式会社** **バイオメディクス**

東京都港区港南2-15-2