2025 年 4 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号：872149

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「日医工」
アゼルニジピン錠 16mg「日医工」
Azelnidipine Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	8mg：1 錠中アゼルニジピン　8mg 含有 16mg：1 錠中アゼルニジピン 16mg 含有
一般名	和　名：アゼルニジピン 洋　名：Azelnidipine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2013 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2013 年 6 月 21 日 販 売 開 始：2013 年 6 月 21 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2025 年 3 月改訂（第 3 版）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム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（https://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、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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3

1．物理化学的性質……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4

1．剤形……4
2．製剤の組成……4
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……5
7．調製法及び溶解後の安定性……8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……8
9．溶出性……8
10．容器・包装……11
11．別途提供される資材類……11
12．その他……11

Ⅴ．治療に関する項目……12

1．効能又は効果……12
2．効能又は効果に関連する注意……12
3．用法及び用量……12
4．用法及び用量に関連する注意……12
5．臨床成績……12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……14

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……14
2．薬理作用……14

Ⅶ．薬物動態に関する項目……15

1．血中濃度の推移……15
2．薬物速度論的パラメータ……18
3．母集団（ポピュレーション）解析……19
4．吸収……19
5．分布……19
6．代謝……19
7．排泄……19
8．トランスポーターに関する情報……19
9．透析等による除去率……20
10．特定の背景を有する患者……20
11．その他……20

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……21

1．警告内容とその理由……21
2．禁忌内容とその理由……21
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……21
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……21
5．重要な基本的注意とその理由……21
6．特定の背景を有する患者に関する注意……21
7．相互作用……23
8．副作用……25
9．臨床検査結果に及ぼす影響……25
10．過量投与……25
11．適用上の注意……25
12．その他の注意……26

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……27

1．薬理試験……27
2．毒性試験……27

Ⅹ．管理的事項に関する項目……28

1．規制区分……28
2．有効期間……28
3．包装状態での貯法……28
4．取扱い上の注意点……28
5．患者向け資材……28

６．同一成分・同効薬 28
７．国際誕生年月日 28
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 28
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 28
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 28
11．再審査期間 28
12．投薬期間制限に関する情報 28
13．各種コード 29
14．保険給付上の注意 29

ＸＩ．文献 30

１．引用文献 30
２．その他の参考文献 30

ＸⅡ．参考資料 31

１．主な外国での発売状況 31
２．海外における臨床支援情報 31

ＸⅢ．備考 32

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 32
２．その他の関連資料 34

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、アゼルニジピンを有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。

「アゼルニジピン錠 8mg「日医工」」及び「アゼルニジピン錠 16mg「日医工」」は、日医工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、2013 年 2 月 15 日に承認を取得し、2013 年 6 月 21 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、アゼルニジピンを有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。

（２）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、徐脈が報告されている。

（「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

（１）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量、屋号を表示した。

（２）錠 16mg には、ウィークリー包装がある。

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材、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材	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「日医工」

アゼルニジピン錠 16mg「日医工」

（２）洋名

Azelnidipine Tablets

（３）名称の由来

一般名より

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）

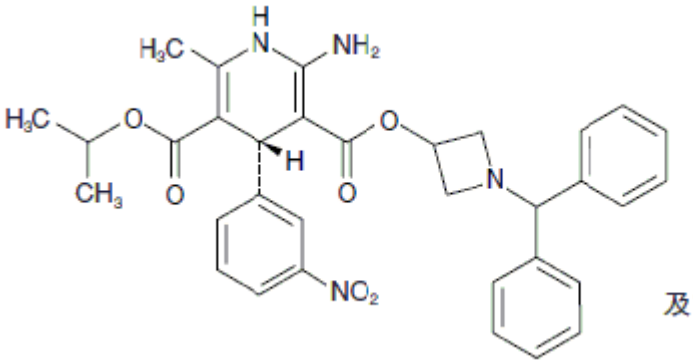
azelnidipine（INN）

（３）ステム（stem）

ニフェジピン系の Ca^{2+}チャネル拮抗薬：-dipine

３．構造式又は示性式

化学構造式：



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{33}H_{34}N_4O_6$

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

特になし

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。

結晶多形が認められる。

（２）溶解性

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。

（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。

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

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のエタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

ペースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かした後、過塩素酸で滴定する。

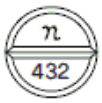
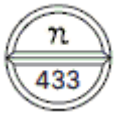
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

素錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		アゼルニジピン錠 8mg 「日医工」	アゼルニジピン錠 16mg 「日医工」
剤形		割線入りの素錠	
色調		淡黄白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		7.1	9.1
厚さ（mm）		3.3	4.1
質量（mg）		140	280
本体コード		n 432 8	n 433 16
包装コード		ⓝ432	ⓝ433

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

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 「日医工」	アゼルニジピン錠 16mg 「日医工」
有効成分	1 錠中 アゼルニジピン 8mg	1 錠中 アゼルニジピン 16mg
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	

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性 [1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2011/8/24～2012/2/17

◇アゼルニジピン錠 8mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸光度測定法）	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	WHAA WHAB WHAC	2.65～3.43 2.14～4.44 4.22～5.10	—	—	3.47～5.59 3.23～4.25 5.90～6.17
溶出性（%）　n=18 ＜45 分、75%以上＞	WHAA WHAB WHAC	83.0～89.0 81.2～88.4 82.1～84.0	82.5～90.7 82.3～89.8 83.3～89.9	82.5～91.3 82.0～91.6 83.2～90.1	84.0～90.2 81.7～91.8 83.5～90.2
含量（%）[※2]　n=3 ＜95.0～105.0%＞	WHAA WHAB WHAC	100.4～101.3 99.3～100.8 100.6～101.0	100.0～100.9 99.7～100.6 99.2～100.8	99.2～ 99.5 99.8～100.3 99.4～100.0	100.5～100.6 99.0～ 99.9 98.9～100.2

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2011/8/24～2012/2/16

◇アゼルニジピン錠 16mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH　［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸光度測定法）	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	WHAA WHAB WHAC	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	WHAA WHAB WHAC	2.70～3.79 7.15～8.06 2.76～3.14	—	—	3.36～6.17 3.94～4.63 2.38～5.17
溶出性（%）　n=18 ＜45 分、75%以上＞	WHAA WHAB WHAC	81.8～88.0 82.4～86.6 81.3～87.5	81.5～87.3 83.1～89.6 82.7～89.7	81.8～90.8 81.0～89.5 82.9～88.8	83.3～89.4 84.1～89.3 84.2～90.5
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	WHAA WHAB WHAC	97.6～101.3 98.6～102.7 99.2～101.4	100.0～101.0 100.1～101.4 99.5～100.4	100.6～101.0 98.0～100.0 98.0～100.5	98.8～ 99.5 99.8～100.7 98.3～ 99.6

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

（2）無包装状態の安定性

◇アゼルニジピン錠 8mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験報告日：2013/4/4

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	86～96	88～93	87～93	85～90
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.1	97.1	100.0	99.3
（参考値） 硬度（kg）　n=10	6.1	6.0	6.1	6.5

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

◇アゼルニジピン錠 8mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH　［遮光、開放］

試験報告日：2013/4/4

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	86～96	88～91	87～91	88～93
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.1	100.8	100.2	100.9
（参考値） 硬度（kg）　n=10	6.1	3.2	3.5	3.5

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

◇アゼルニジピン錠 8mg「日医工」　無包装　なりゆき温度、曝光　［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量		
	開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	適合	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	83～85	82～87	83～88
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	99.2	101.0	**92.2**
（参考値） 硬度（kg）　n=10	5.5	5.6	5.8

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

規格外：太字

◇アゼルニジピン錠 16mg「日医工」　無包装　40℃　［遮光、気密容器］

試験報告日：2013/4/4

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	85～90	83～90	85～89	85～91
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.4	98.1	102.2	101.9
（参考値） 硬度（kg）　n=10	7.8	7.6	7.3	7.9

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

◇アゼルニジピン錠 16mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH　［遮光、開放］

試験報告日：2013/4/4

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠	淡黄白色の 割線入りの素錠
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	85～90	85～91	85～91	86～88
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.4	101.6	101.3	101.5
（参考値） 硬度（kg）　n=10	7.8	5.0	5.0	5.4

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

◇アゼルニジピン錠 16mg「日医工」　無包装　なりゆき温度、曝光　［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量		
	開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 ＜淡黄白色の割線入りの素錠＞	淡黄白色の 割線入りの素錠	一部黄色に変色	一部黄色に変色
純度試験（HPLC） ＜※1＞	適合	**不適合**	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜45 分、75%以上＞	83～88	83～87	84～87
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	98.7	95.5	97.1
（参考値） 硬度（kg）　n=10	7.2	7.3	7.0

※1：個々の類縁物質 0.5%以下、総類縁物質 2.5%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

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（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

（1）溶出規格

アゼルニジピン錠 8mg「日医工」及びアゼルニジピン錠 16mg「日医工」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。

（試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
8mg、16mg	45 分	75%以上

（２）溶出試験 [2)]

＜アゼルニジピン錠 8mg「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH3.0（50rpm）では、f2 関数の値は 53 以上であった。

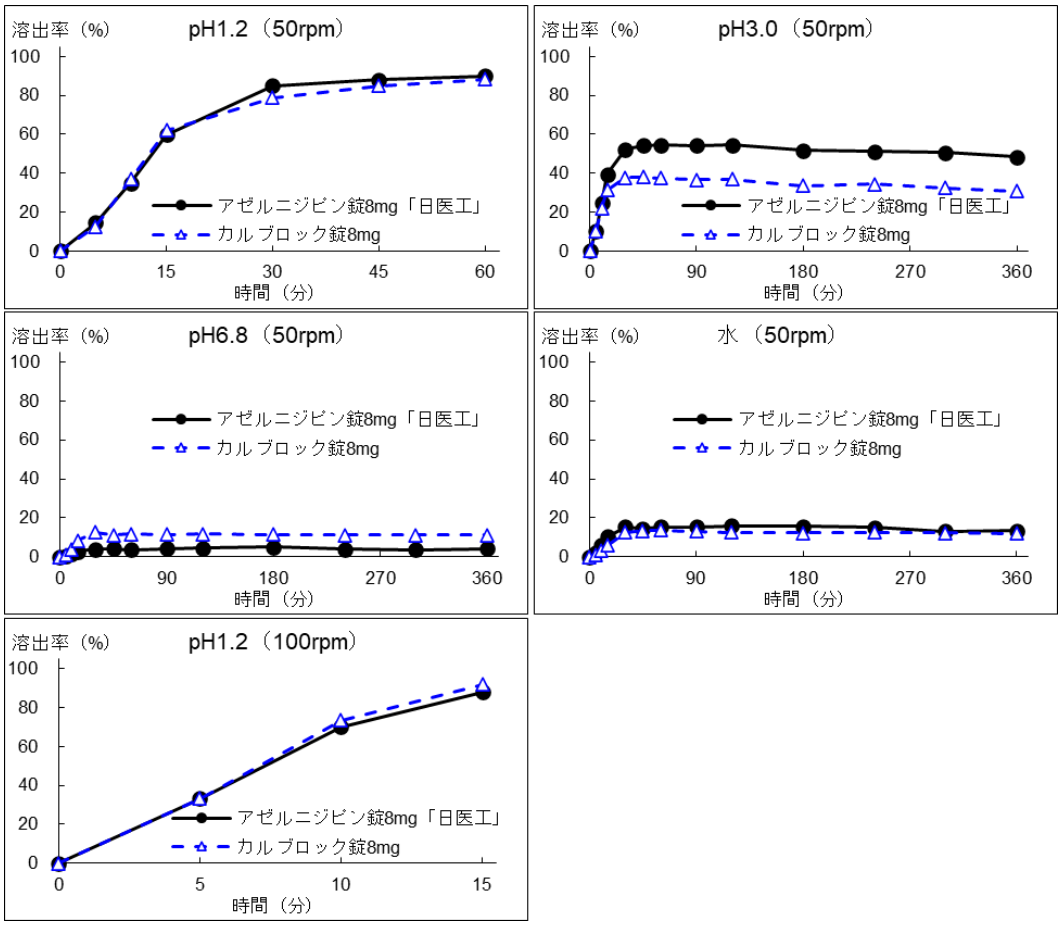
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（カルブロック錠 8mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

＜アゼルニジピン錠 16mg「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH3.0（50rpm）では、f2 関数の値は 53 以上であった。

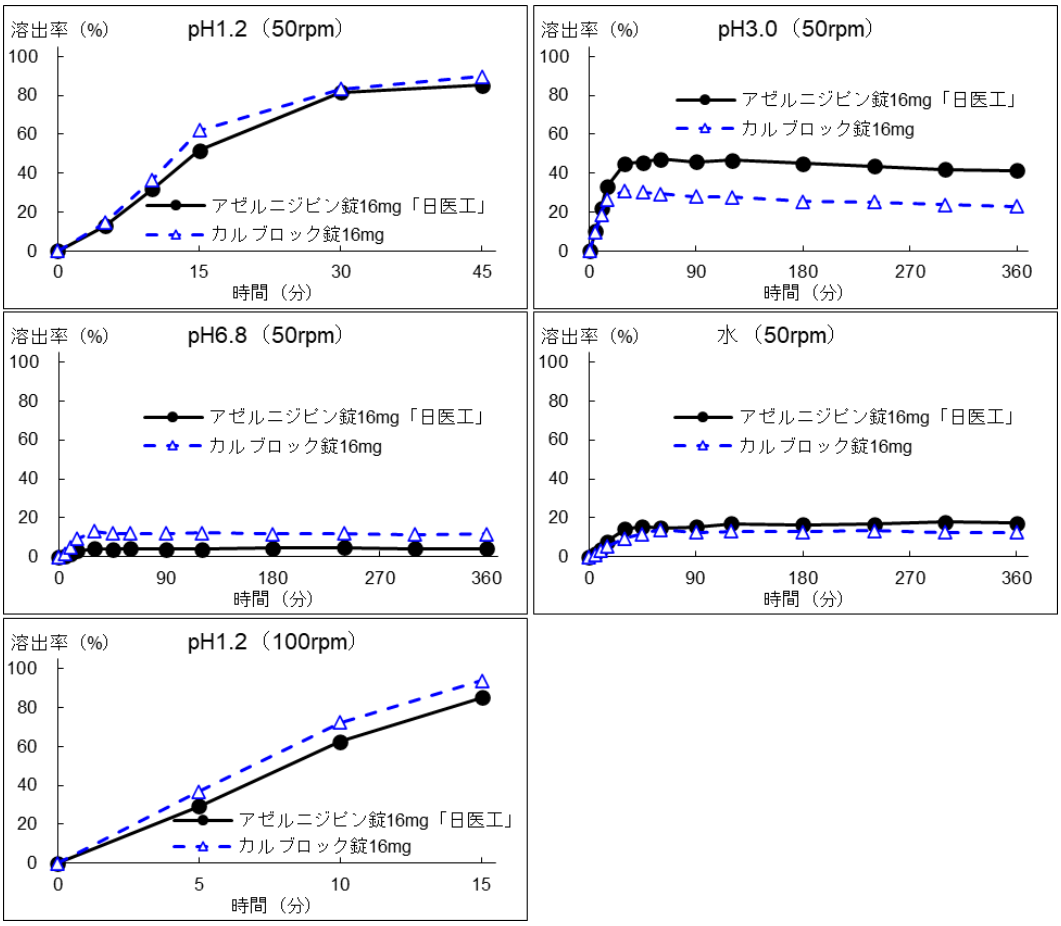
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（カルブロック錠 16mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

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「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

＜アゼルニジピン錠 16mg「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］

140 錠［14 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP　：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー：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

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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

該当資料なし

（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

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

アゼルニジピン錠投与群での副作用発現頻度は、自他覚症状が 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 [3)]。

#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#2) 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

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。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、自他覚症状が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[4)]。

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。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、自他覚症状が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[5)]。

（５）患者・病態別試験

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。

副作用発現頻度は、自他覚症状が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[6)]。

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。

副作用発現頻度は、自他覚症状が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[7)]。

（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

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[8)]（判定不能を含む）。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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

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、^{3}H-ニトレンジピンの特異的結合に対する 50%阻害濃度（IC_{50} 値）及び阻害定数（Ki 値）はそれぞれ 3.1nM、2.1nM であった[9]（*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[10]（イヌ）。

（２）薬効を裏付ける試験成績

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[11]。

（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

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[12)]。

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)	$t_{1/2}\alpha$ (hr)	$t_{1/2}\beta$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (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±S.E.

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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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[13)]。

16.1.3 生物学的同等性試験

①アゼルニジピン錠 8mg「日医工」

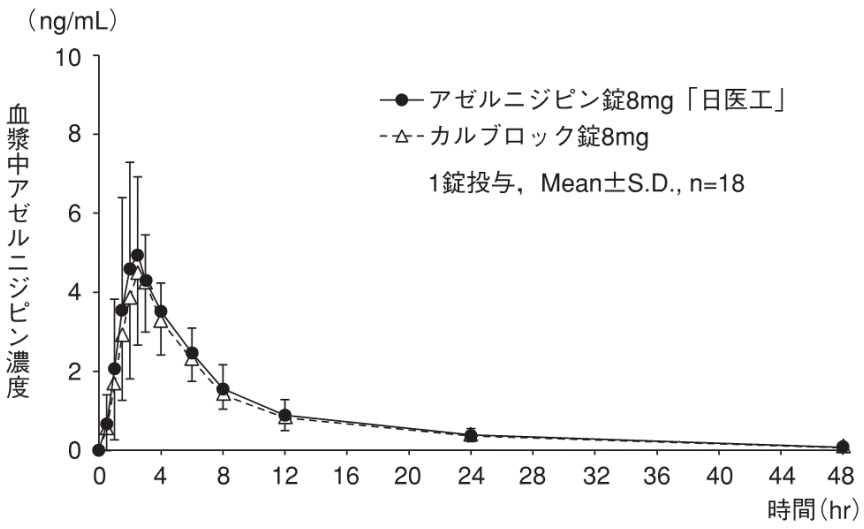
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）

アゼルニジピン錠 8mg「日医工」及びカルブロック錠 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）健康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、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[14)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to48}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アゼルニジピン錠 8mg「日医工」	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

（1 錠投与, Mean±S.D., n=18）



単回投与後の血漿中薬物濃度推移

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。

②アゼルニジピン錠 16mg「日医工」

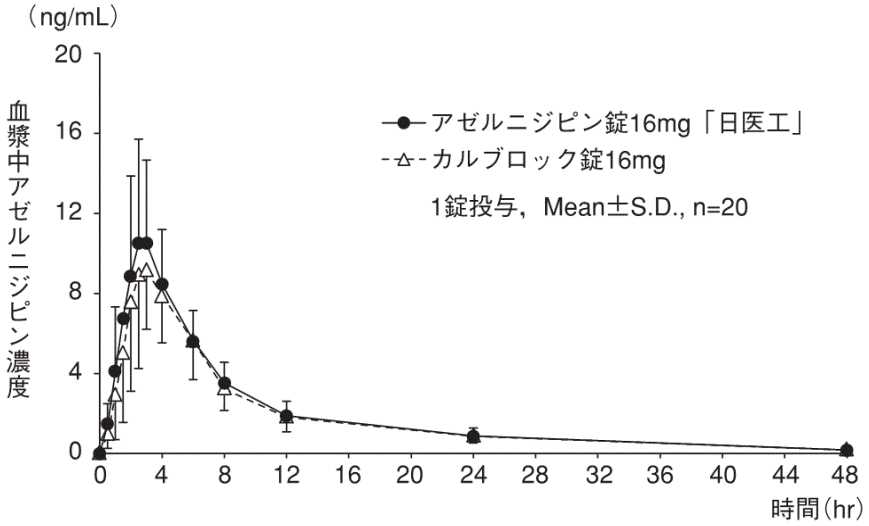
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）

アゼルニジピン錠 16mg「日医工」及びカルブロック錠 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）健康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、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[15)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to48}$（ng・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）
アゼルニジピン錠 16mg「日医工」	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	10.192±4.160	3.05±0.63	10.86±3.19

（1 錠投与, Mean±S.D., n=20）



単回投与後の血漿中薬物濃度推移

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。

16.2.1 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 $AUC_{0-\infty}$は食後投与と比較してそれぞれ 38%及び 69%であった [16)]。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

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 [17)]。［2.3、10.1 参照］

投与法	Cmax 注) (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-tz} 注) (ng・hr/mL)
アゼルニジピン錠単独	12.3（0.4）	2.9±0.6	8.7±1.9	61.0（0.4）
アゼルニジピン錠+ 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±S.D.、注）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 $AUC_{0-\infty}$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 [18)]。

投与法	Cmax 注) (ng/mL)	Tmax (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+ アゼルニジピン錠併用	1.6（0.4）	1.1±0.7	13.6（0.7）

n=16、mean±S.D.、注）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[19]。

投与法	Cmax 注) (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}tz}$ 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+ アゼルニジピン錠併用	2.8（0.4）	1.9±1.1	2.7±0.9	9.2（0.4）

n=8、mean±S.D.、注）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 $AUC_{0\text{-}\infty}$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[20]。［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[21]。［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 注) (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ 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#1) (12.8～19.2)	3.9#1) (3.0～4.7)	147.9#1) (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

（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

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

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[22)]。

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[23)、24)]。［10. 参照］

（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。［16.4 参照］

（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}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[25)]（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

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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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 [26]。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (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[#1)]	3.5±0.56	19.7±4.86	154.5±17.79[#1)]

n=6、mean±S.E.、#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 [27]（外国人データ）。

対象	Cmax [注)] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [注)] (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±S.D.、注）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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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 $AUC_{0\text{-}24}$ 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 [28]。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)
1 日目	15.8±2.1	4.4±1.0	6.4±1.7[#1)]	107.0±16.9
7 日目	25.7±3.6[#2)]	3.2±0.5	8.6±1.6[#2)]	242.8±48.8[#2)]

n=5〔#1）n=4〕、mean±S.E.、#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、ホスアンプ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］

（解説）

非臨床及び臨床試験成績に基づき、同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

2.1 ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で着床前及び着床後胚死亡率の有意な増加、ラット周産期及び授乳期投与試験で妊娠期間及び分娩時間の延長がみられ、またラット経口投与後に乳汁中への移行が認められている。

2.2 ウサギ抗原性試験におけるアジュバント併用免疫群で遅延型皮膚反応陽性が認められている。

2.3 アゼルニジピンは主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝される。*in vitro* 代謝実験において CYP3A4 代謝阻害物質であるイトラコナゾール、リトナビルは本剤の代謝を阻害した（イトラコナゾール：Ki=4.2nM、リトナビル：Ki=6.8nM）。また、臨床試験においてイトラコナゾールとの併用により本剤の AUC が 2.8 倍（1.7～5.4 倍）に上昇することが報告されている（「Ⅷ. 7. 相互作用」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。

（解説）

腎機能低下例を対象とした 7 日間連続投与での薬物動態の検討から、投与 7 日目の Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1 日目に比し有意に高値であり、CL/F が有意に低下したことが示されている。

（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。

（解説）

ラット臓器を用いた *in vitro* 実験から、代謝部位は肝臓であることが示唆されている。

（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]

（解説）

ラット妊娠前～妊娠初期投与試験で着床前及び着床後胚死亡率の有意な増加、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おり、周産期及び授乳期投与試験で妊娠期間及び分娩時間の延長が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌である。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。

（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。

（解説）

高齢者における臨床試験成績に基づき、同種同効品の使用上の注意を参考に設定した（降圧剤に共通の注意事項）。なお、国内で実施された臨床試験において、65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の副作用を比較して、その比率には違いは認められなかった。

また、65 歳以上の高齢高血圧症患者を対象とした 7 日間連続投与での薬物動態の検討から、投与 7 日目の Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1 日目に比し有意に高値であり、CL/F が有意に低下したことが示されている。

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（ブイフェンド）、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 8mg とイトラコナゾール 50mg 注) 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（レイアタッツ）、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、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 パキロビッド 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。	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。

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 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、γ-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	γ-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[注)]

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。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

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「日医工」 アゼルニジピン錠 16mg「日医工」	処方箋医薬品[注)] 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	なし

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：カルブロック錠 8mg、カルブロック錠 16mg

７．国際誕生年月日

不明

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「日医工」	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00321000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 6 月 21 日
アゼルニジピン錠 16mg「日医工」	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00322000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 6 月 21 日

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、投薬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「日医工」	2149043F1011	2149043F1135	122304001	622230401
アゼルニジピン錠16mg「日医工」	2149043F2131	2149043F2131	122305701	622230501

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶出試験
3） 吉永馨　他：臨床医薬. 2000；16（5）：671-739
4） 吉永馨　他：臨床医薬. 1999；15（6）：943-983
5） 平井愛山　他：臨床医薬. 1999；15（9）：1505-1545
6） 荻原俊男　他：臨床医薬. 1999；15（6）：985-1004
7） 猿田享男　他：臨床医薬. 1999；15（6）：1005-1031
8） 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）
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.（2））
11）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.（1）、ホ.Ⅰ.1.（3））
12）中島光好　他：臨床医薬. 2000；16（2）：191-205
13）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）
14）社内資料：生物学的同等性試験（錠 8mg）
15）社内資料：生物学的同等性試験（錠 16mg）
16）中島光好　他：臨床医薬. 2000；16（2）：179-190
17）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.（1））
18）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）
19）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.6.2））
20）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）
21）Hirashima H., et al.：臨床薬理. 2006；37（3）：127-133
22）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.（4））
23）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））
24）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.（3））
25）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.（4））
26）小口寿夫　他：臨床医薬. 1999；15（5）：765-777
27）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.（4））
28）桑島巌　他：臨床医薬. 2000；16（3）：375-387

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

なし

２．海外における臨床支援情報

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。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

アゼルニジピン錠 8mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、含量は 2 週後規格外であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH　［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間		
	開始時	2 週	4 週
含量（%）※ n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.1	**92.6**	**94.4**

※：表示量に対する含有率（%）　規格外：太字

アゼルニジピン錠 16mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、含量は 2 週後規格外であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH　［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間		
	開始時	2 週	4 週
含量（%）※ n=1 ＜95.0～105.0%＞	100.4	**94.1**	**92.4**

※：表示量に対する含有率（%）　規格外：太字

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

アゼルニジピン錠 8mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アゼルニジピン錠 8mg「日医工」	検体を破壊することで５分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

アゼルニジピン錠 16mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アゼルニジピン錠 16mg「日医工」	検体を破壊することで５分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

該当資料なし