

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 「TCK」
アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」
AZELNIDIPINE Tablets 「TCK」

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 8mg：1錠中にアゼルニジピン（日局）を 8.0mg 含有する。 錠 16mg：1錠中にアゼルニジピン（日局）を 16.0mg 含有する。
一般名	和名：アゼルニジピン（JAN） 洋名：Azelnidipine（JAN、INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2013年2月15日
薬価基準収載 ・販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2013年6月21日 販売開始年月日：2013年6月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事・学術課 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向け情報 https://www.tatsumi-kagaku.com/public/info_medical/list.php

本IFは2026年3月改訂（第5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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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 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	8.	トランスポーターに関する情報	24
1.	開発の経緯	1	9.	透析等による除去率	24
2.	製品の治療学的特性	1	10.	特定の背景を有する患者	24
3.	製品の製剤学的特性	1	11.	その他	25
4.	適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
5.	承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1.	警告内容とその理由	26
6.	RMP の概要	1	2.	禁忌内容とその理由	26
II.	名称に関する項目	2	3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	26
1.	販売名	2	4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	26
2.	一般名	2	5.	重要な基本的注意とその理由	26
3.	構造式又は示性式	2	6.	特定の背景を有する患者に関する注意	26
4.	分子式及び分子量	2	7.	相互作用	28
5.	化学名（命名法）又は本質	2	8.	副作用	31
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	2	9.	臨床検査結果に及ぼす影響	32
III.	有効成分に関する項目	3	10.	過量投与	32
1.	物理化学的性質	3	11.	適用上の注意	32
2.	有効成分の各種条件下における安定性	3	12.	その他の注意	33
3.	有効成分の確認試験法、定量法	3	IX.	非臨床試験に関する項目	34
IV.	製剤に関する項目	4	1.	薬理試験	34
1.	剤形	4	2.	毒性試験	34
2.	製剤の組成	4	X.	管理的事項に関する項目	35
3.	添付溶解液の組成及び容量	5	1.	規制区分	35
4.	力価	5	2.	有効期間	35
5.	混入する可能性のある夾雑物	5	3.	包装状態での貯法	35
6.	製剤の各種条件下における安定性	5	4.	取扱い上の注意	35
7.	調製法及び溶解後の安定性	8	5.	患者向け資材	35
8.	他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6.	同一成分・同効薬	35
9.	溶出性	9	7.	国際誕生年月日	35
10.	容器・包装	13	8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準取載年月日、販売開始年月日	35
11.	別途提供される資材類	14	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	35
12.	その他	14	10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
V.	治療に関する項目	15	11.	再審査期間	36
1.	効能又は効果	15	12.	投薬期間制限に関する情報	36
2.	効能又は効果に関連する注意	15	13.	各種コード	36
3.	用法及び用量	15	14.	保険給付上の注意	36
4.	用法及び用量に関連する注意	15	XI.	文献	37
5.	臨床成績	15	1.	引用文献	37
VI.	薬効薬理に関する項目	18	2.	その他の参考文献	38
1.	薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	XII.	参考資料	39
2.	薬理作用	18	1.	主な外国での発売状況	39
VII.	薬物動態に関する項目	19	2.	海外における臨床支援情報	39
1.	血中濃度の推移	19	XIII.	備考	40
2.	薬物速度論的パラメータ	23	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	40
3.	母集団（ポピュレーション）解析	23	2.	その他の関連資料	41
4.	吸収	23			
5.	分布	23			
6.	代謝	24			
7.	排泄	24			

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アゼルニジピン錠 8mg「TCK」／錠 16mg「TCK」は、辰巳化学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（2005 年 3 月 31 日）に基づき、承認申請し、2013 年 2 月に承認を得て、2013 年 6 月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

本剤は、アゼルニジピン（日局）を有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。

主な副作用として頭痛・頭重感、ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇、尿酸上昇がある。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. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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
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

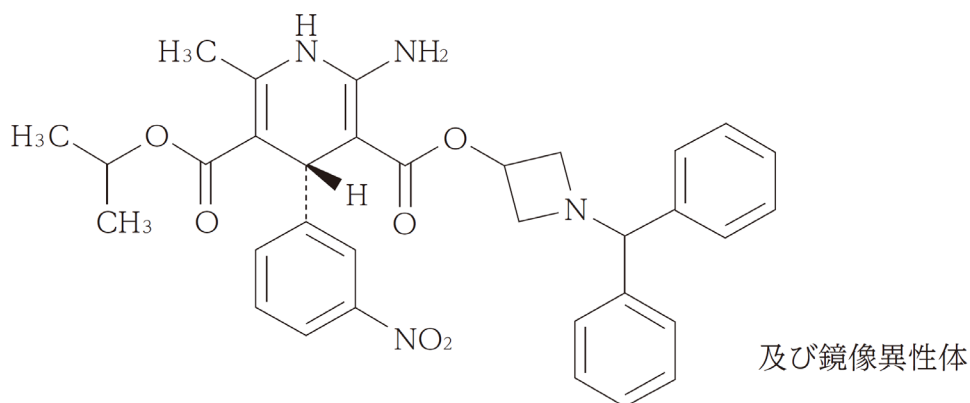
- (1) 和名：アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」
アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」
- (2) 洋名：AZELNIDIPINE Tablets 8mg 「TCK」
AZELNIDIPINE Tablets 16mg 「TCK」
- (3) 名称の由来
有効成分に係る一般的名称+剤形+含量+屋号

2. 一般名

- (1) 和名：アゼルニジピン (JAN)
- (2) 洋名：Azelnidipine (JAN、INN)
- (3) ステム：Ca拮抗薬、ニフェジピン誘導体：-dipine

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₃H₃₄N₄O₆

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

該当資料なし

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

確認試験法

日本薬局方による

定量法

日本薬局方による







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調 剤形
	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)
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)

(3) 識別コード

販売名	本体	包装材料
アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」	TU 244	TU 244
アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」	TU 245	TU 245

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	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	

(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

混入が予想される類縁物質としてジヒドロピリジン環が酸化された化合物が日本薬局方医薬品各条で規定されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目及び規格

試験項目	規 格
性状	淡黄白色の割線入り素錠
確認試験	紫外可視吸収スペクトル 規格：波長 252～256nm 及び 338～346nm に吸収の極大を示す
純度試験	1) 類縁物質 (1) 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間約 0.10、約 0.50 及び約 1.42 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/2 より大きくなく (0.5%)、試料溶液のアゼルニジピン及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/5 より大きくない (0.2%)。また、試料溶液のアゼルニジピン及び相対保持時間約 0.17 以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 2.5 倍より大きくない (2.5%)。なお、相対保持時間約 0.17 のピークが 0.2%以上検出された場合は類縁物質 (2) を行う 2) 類縁物質 (2) 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間約 0.55 付近の類縁物質は 0.2%以下で、その合計は 0.5%以下である
製剤均一性 (含量均一性)	判定値は 15.0%を超えない
溶出性	45 分間の溶出率は 75%以上である (パドル法、溶出試験第 1 液、50rpm)
定量	表示量の 95.0～105.0%を含む

<加速試験>

●アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」¹⁾

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋）

試験結果：

	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状	淡黄白色の割線 入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	適合	/		適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	/		適合
溶出性	適合	適合	適合	適合
定量 (%)	100.9	100.5	99.3	100.5
	100.1	100.2	100.1	99.6
	100.8	100.2	99.7	99.7

1ロット n=3 3ロット

●アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」²⁾

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋）

試験結果：

	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状	淡黄白色の割線 入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	適合	/		適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	/		適合
溶出性	適合	適合	適合	適合
定量 (%)	99.8	100.5	100.8	99.2
	100.5	100.9	99.2	100.2
	100.4	100.1	99.6	99.0

1ロット n=3 3ロット

< 無包装下の安定性 >

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」
（日本病院薬剤師会）を参考に、無包装状態の試験を行った。

●アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果			
				開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2°C 遮光 気密容器	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	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	6.1	6.0	6.1	6.5
		純度試験	*3	適合	適合	適合	適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値～最大値)	86～96	88～93	87～93	85～90
		定量 (%)	95.0%～105.0%	100.1	97.1	100.0	99.3
湿度	25±1°C 75±5%RH 遮光 開放	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	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	6.1	3.2	3.5	3.5
		純度試験	*3	適合	適合	適合	適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値～最大値)	86～96	88～91	87～91	88～93
		定量 (%)	95.0%～105.0%	100.1	100.8	100.2	100.9

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	温度 なりゆき 1000lx/hr 気密容器	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
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	5.3	5.5	5.3
		純度試験	*3	適合	不適合	不適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値～最大値)	80～87	84～89	84～89
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.7	97.3	97.4

*1 n=10 の平均値

*2 n=6

*3 【類縁物質 (1)】 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間約 0.10、約 0.50 及び約 1.42 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/2 より大きくなく (0.5%)、試料溶液のアゼルニジピン及び上記以外のピーク的面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/5 より大きくない (0.2%)。また、試料溶液のアゼルニジピン及び相対保持時間約 0.17 以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 2.5 倍より大きくない (2.5%)。なお、相対保持時間約 0.17 のピークが 0.2%以上検出された場合は類縁物質 (2) を行う。

【類縁物質 (2)】 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間 0.55 付近の類縁物質は 0.2%以下で、その合計は 0.5%以下である。

●アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果			
				開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2°C 遮光 気密容器	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	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	7.8	7.6	7.3	7.9
		純度試験	*3	適合	適合	適合	適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値~最大値)	85~90	83~90	85~89	85~91
		定量 (%)	95.0%~105.0%	100.4	98.1	102.2	101.9
湿度	25±1°C 75±5%RH 遮光 開放	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	変化なし	変化なし	変化なし
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	7.8	5.0	5.0	5.4
		純度試験	*3	適合	適合	適合	適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値~最大値)	85~90	85~91	85~91	86~88
		定量 (%)	95.0%~105.0%	100.4	101.6	101.3	101.5

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	温度 なりゆき 1000lx/hr 気密容器	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
		硬度*1 (kg)	2.0kg 以上 (参考)	7.2	7.3	7.0
		純度試験	*3	適合	不適合	不適合
		溶出性*2 (%)	45 分間、75%以上 (最小値~最大値)	83~88	83~87	84~87
		定量 (%)	95.0%~105.0%	98.7	95.5	97.1

*1 n=10 の平均値

*2 n=6

*3 【類縁物質 (1)】 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間約 0.10、約 0.50 及び約 1.42 のピーク面積は、それぞれ標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/2 より大きくなく (0.5%)、試料溶液のアゼルニジピン及び上記以外のピーク的面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 1/5 より大きくない (0.2%)。また、試料溶液のアゼルニジピン及び相対保持時間約 0.17 以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼルニジピンのピーク面積の 2.5 倍より大きくない (2.5%)。なお、相対保持時間約 0.17 のピークが 0.2%以上検出された場合は類縁物質 (2) を行う。

【類縁物質 (2)】 試料溶液のアゼルニジピンに対する相対保持時間 0.55 付近の類縁物質は 0.2%以下で、その合計は 0.5%以下である。

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)

該当資料なし

9. 溶出性

< 溶出挙動における類似性 >

●アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」³⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号、2006 年 11 月 24 日）に従いアゼルニジピン錠 8mg 「TCK」（試験製剤）とカルブロック錠 8mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

○pH 1.2（毎分 50 回転）

標準製剤の平均溶出率が 40 及び 85% 付近となる適当な 2 時点（10 分及び 45 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。

○pH 3.0（毎分 50 回転）

標準製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（10 分）、及び規定された試験時間^{注)}（45 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 9%の範囲になかったが、 f_2 関数の値は 62 であり、53 以上であった。

○pH 6.8（毎分 50 回転）

標準製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（15 分）、及び規定された試験時間^{注)}（30 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 9%の範囲にあった。

○水（毎分 50 回転）

標準製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（15 分）、及び規定された試験時間^{注)}（60 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 9%の範囲にあった。

○pH1.2（毎分 100 回転）

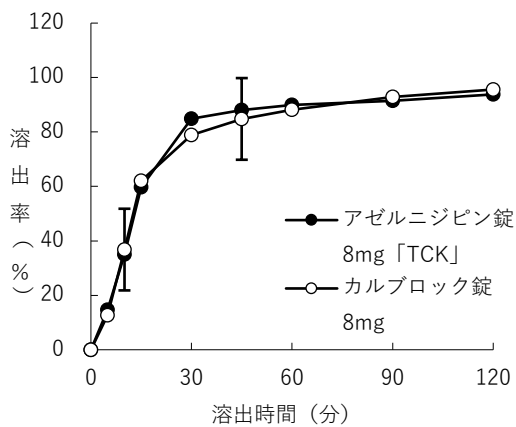
試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85%以上であった。

注) 『「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(A)内「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」に従い、それぞれの試験液において極大となる溶出率を示す時間を規定時間とした。

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カルブロック錠 8mg	アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	10	36.8	35.0	範囲内
		45	84.8	88.1	範囲内
pH 3.0	50 回転/分	10	22.0	24.7	範囲内
		45	38.1	54.1	範囲外
		f2 関数の値は 62 で 53 以上			適合
pH 6.8	50 回転/分	15	8.3	2.7	範囲内
		30	12.6	4.0	範囲内
水	50 回転/分	15	5.7	10.2	範囲内
		60	13.5	15.4	範囲内
pH 1.2	100 回転/分	15	92.0	88.1	範囲内

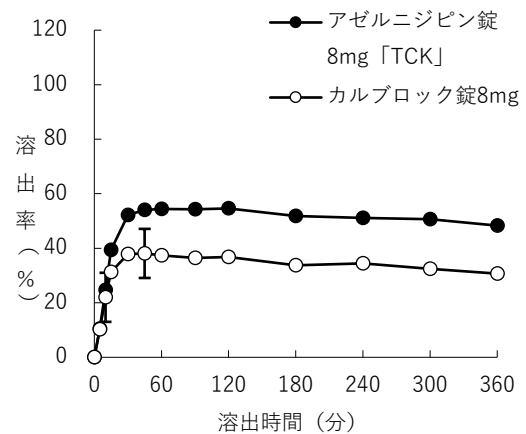
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



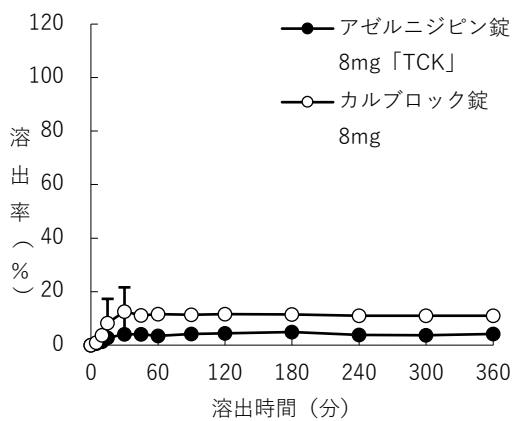
(n=12)

pH 3.0 (毎分 50 回転)



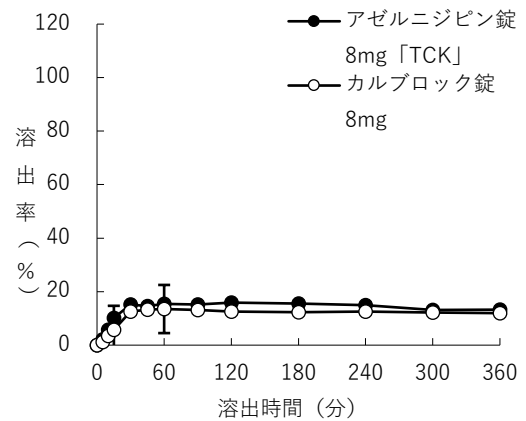
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



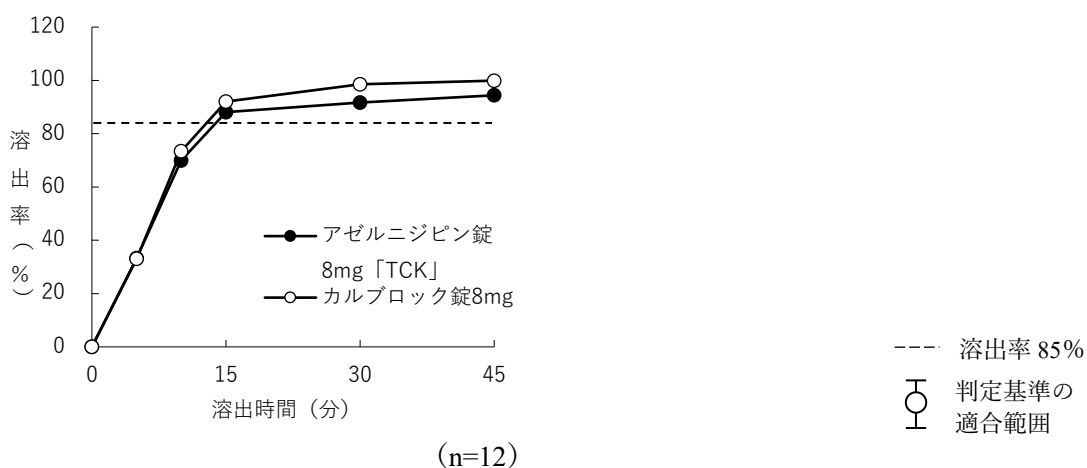
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 1.2 (毎分 100 回転)



●アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」⁴⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号、2006 年 11 月 24 日）に従いアゼルニジピン錠 16mg（「TCK」試験製剤）とカルブプロック錠 16mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

○pH 1.2 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（10 分及び 30 分）において、試験製剤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。

○pH 3.0 (毎分 50 回転)

標準製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（10 分）、及び規定された試験時間^{注)}（30 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲になかったが、f2 関数の値は 70 であり、53 以上であった。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)

標準製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（10 分）、及び規定された試験時間^{注)}（30 分）において、試験製剤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 (毎分 50 回転)

標準製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（15 分）、及び規定された試験時間^{注)}（60 分）において、試験製剤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。

○pH 1.2 (毎分 100 回転)

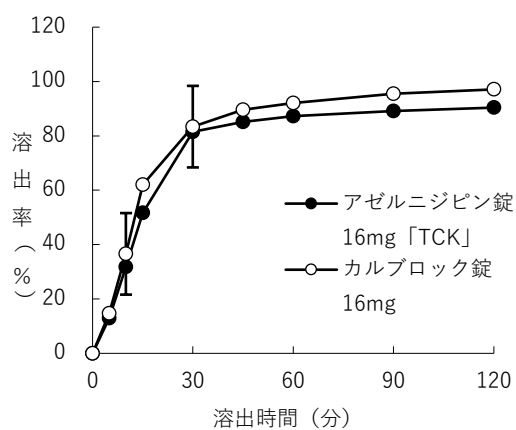
試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85%以上であった。

注) 『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 (A)内「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」に従い、それぞれの試験液において極大となる溶出率を示す時間を規定時間とした。

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カルブブロック錠 16mg	アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	10	36.6	31.8	範囲内
		30	83.4	81.5	範囲内
pH 3.0	50 回転/分	10	18.9	22.1	範囲内
		30	31.0	45.1	範囲外
		f2 関数の値は 70 で 53 以上			適合
pH 6.8	50 回転/分	10	5.0	1.4	範囲内
		30	13.0	4.1	範囲内
水	50 回転/分	15	5.2	7.7	範囲内
		60	13.8	14.8	範囲内
pH 1.2	100 回転/分	15	93.9	85.2	範囲内

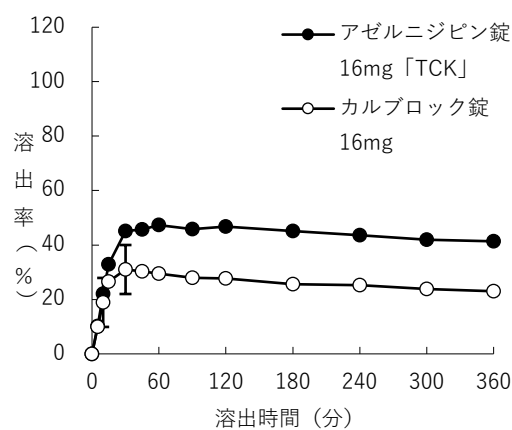
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



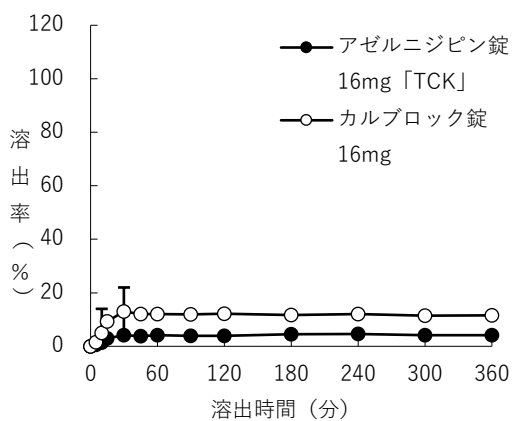
(n=12)

pH 3.0 (毎分 50 回転)



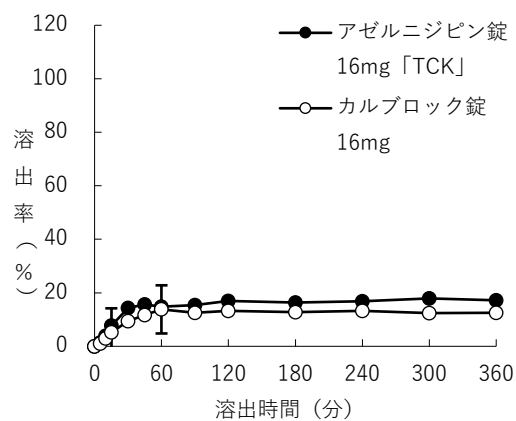
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



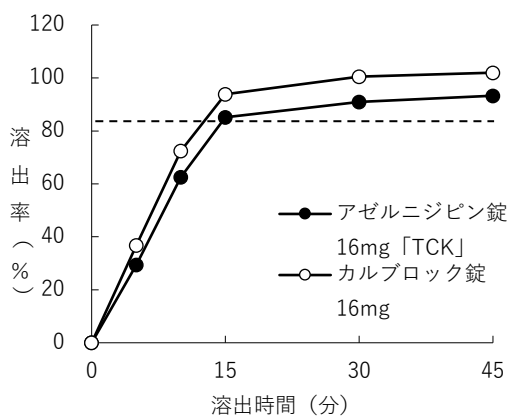
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 1.2 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 ⊥ 適合範囲

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

該当資料なし

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	ポリプロピレンフィルム アルミニウム箔 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

無し

12. その他

該当資料なし

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

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^{注1)}/評価例数）は 72.6%（判定不能を除く場合 83.4%）であった⁵⁾。

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。

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^{注2)}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

2) 安全性試験

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⁶⁾。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。

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⁷⁾。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) 患者・病態別試験

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⁸⁾。

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。

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⁹⁾。

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。

(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)¹⁰⁾。

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

アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など

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、³H-ニトレンジピンの特異的結合に対する50%阻害濃度(IC₅₀値)及び阻害定数(K_i値)はそれぞれ3.1nM、2.1nMであった¹¹⁾ (*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¹²⁾ (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¹³⁾。

(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¹⁴⁾。

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 _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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 ± 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、AUC₀₋₂₄ 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^{14),15)}。

3) 生物学的同等性試験

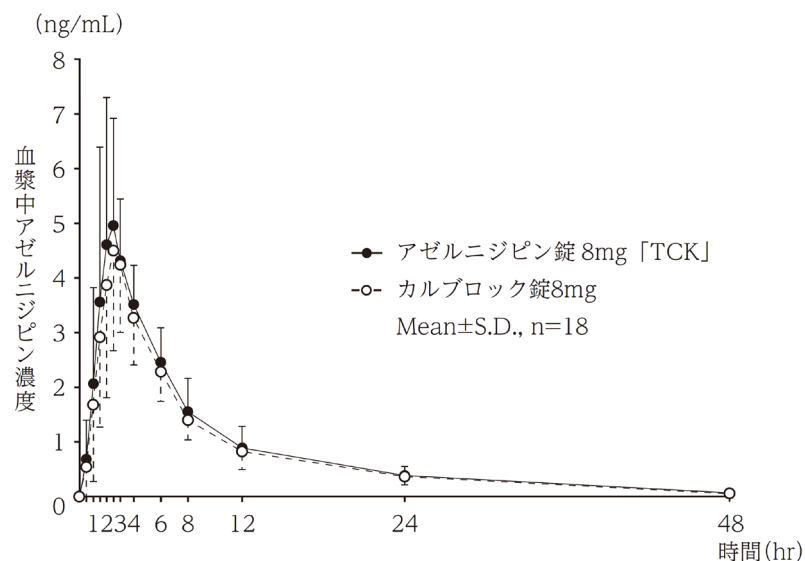
●アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」

生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号 2006 年 11 月 24 日）

アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」とカルブブロック錠 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¹⁶⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (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)



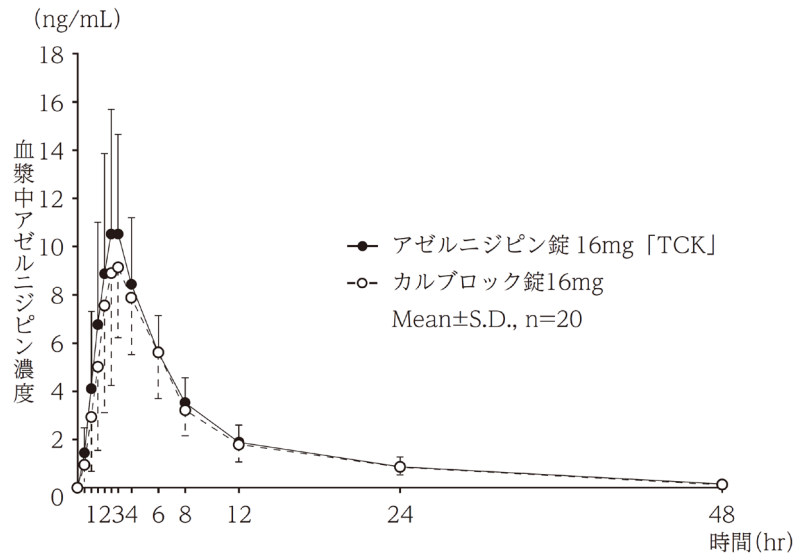
●アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」

生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号 2006 年 11 月 24 日）

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¹⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (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。

(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 Cmax 及び AUC_{0-∞} は食後投与と比較してそれぞれ 38% 及び 69% であった¹⁸⁾。

2) 併用薬の影響

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¹⁹⁾。[2.3, 10.1 参照]

投与方法	Cmax ^{注5)} (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-tz} ^{注5)} (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)

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-∞} 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²⁰⁾。

投与方法	Cmax ^{注6)} (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} ^{注6)} (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)

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²¹⁾。

投与方法	Cmax ^{注7)} (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-tz} ^{注7)} (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_{0-∞} 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²²⁾。[10.2 参照]

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²³⁾。[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9)} (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{注9)} (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 ^{注8)} (12.8~19.2)	3.9 ^{注8)} (3.0~4.7)	147.9 ^{注8)} (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

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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、主にリポ蛋白に非特異的に結合する²⁴⁾。

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^{25), 26)}。[10. 参照]

(2) 代謝に關与する酵素（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 ¹⁴C-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²⁷⁾（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

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、AUC₀₋₂₄ 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²⁸⁾。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	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 ^{注1)}	3.5±0.56	19.7±4.86	154.5±17.79 ^{注1)}

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

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²⁹⁾ (外国人データ)。

対象	Cmax ^{注2)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注2)} (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

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、AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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³⁰⁾。

投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
1 日目	15.8±2.1	4.4±1.0	6.4±1.7 ^{注3)}	107.0±16.9
7 日目	25.7±3.6 ^{注4)}	3.2±0.5	8.6±1.6 ^{注4)}	242.8±48.8 ^{注4)}

n=5 (注3) n=4)、mean±SE、注4) 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、ダルナビル含有製剤）、コビスタット含有製剤、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、クラリスロマイシン、セリチニブを投与中の患者 [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 (ブイフェンド)、ポサコナゾール (ノクサフィール) [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。

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）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、ブレジコビックス、シムツーザ） コビシスタット含有製剤 ゲンボイヤ、ブレジコビックス、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 ゴコーバ [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。
クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド [2.3 参照]		
セリチニブ ジカディア [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。		

(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
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。	すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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	血管性浮腫、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」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 「TCK」

アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」

処方箋医薬品（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 処方箋医薬品

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

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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者用資料：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カルブロク錠 8mg/錠 16mg

同効薬：アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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 「TCK」	2013年2月15日	22500AMX00845000	2013年6月21日	2013年6月21日
アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」	2013年2月15日	22500AMX00846000	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（あるいは投与）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番号 (9桁)	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 「TCK」	2149043F1011	2149043F1070	122537201	622253701
アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」	2149043F2077	2149043F2077	122538901	622253801

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（錠 8mg）
- 2) 社内資料：安定性試験（錠 16mg）
- 3) 社内資料：溶出試験（錠 8mg）
- 4) 社内資料：溶出試験（錠 16mg）
- 5) 吉永馨 他：臨床医薬. 2000；16（5）：671-739
- 6) 吉永馨 他：臨床医薬. 1999；15（6）：943-983
- 7) 平井愛山 他：臨床医薬. 1999；15（9）：1505-1545
- 8) 荻原俊男 他：臨床医薬. 1999；15（6）：985-1004
- 9) 猿田享男 他：臨床医薬. 1999；15（6）：1005-1031
- 10) 全評価患者における有効性のまとめ（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要ト-II-12）
- 11) アゼルニジピンの作用機序（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要ホ-I-2）
- 12) アゼルニジピンの初回通過効果（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-II-1）
- 13) アゼルニジピンの降圧作用（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要ホ-I-1）
- 14) 中島光好 他：臨床医薬. 2000；16（2）：191-205
- 15) 本態性高血圧症患者における薬物動態（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-III-2）
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 8mg）
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 16mg）
- 18) 中島光好 他：臨床医薬. 2000；16（2）：179-190
- 19) イトラコナゾール併用投与時の薬物動態（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ- III -6）
- 20) 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)
- 21) シンバスタチン併用投与時の薬物動態（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要 へ- III -6）
- 22) 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（カルブブロック錠：2012 年 12 月 19 日承認、再審査報告書）
- 23) Hirashima, H. et al.：臨床薬理. 2006；37（3）：127-133
- 24) アゼルニジピンの血漿蛋白結合率（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-II-2）
- 25) チトクローム P450 分子種（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-II-3）
- 26) 代謝に及ぼすグレープフルーツジュースの影響（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-II-5）
- 27) アゼルニジピンの排泄（カルブブロック錠：2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要へ-III-1）
- 28) 小口寿夫 他：臨床医薬. 1999；15（5）：765-777

- 29) 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）
- 30) 桑島巖 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

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。

(1) 粉砕

粉砕時の安定性試験結果

●アゼルニジピン錠 8mg 「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
25±1℃ 75±5%RH 遮光 開放	定量 (%)	95.0%~105.0%	100.1	92.6	94.4

●アゼルニジピン錠 16mg 「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	2週間	4週間
25±1℃ 75±5%RH 遮光 開放	定量 (%)	95.0%~105.0%	100.4	94.1	92.4

(2) 崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック 第二版(監修：藤島一郎、執筆：倉田なおみ)、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55°Cの温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、破壊（乳棒で数回叩く）後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

判定方法

水（約55°C）

製剤を55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

破壊→水

製剤を破壊した後に、55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

○：経管チューブを通過

△：時間をかければ崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある

×：通過困難

結果

●アゼルニジピン錠8mg「TCK」

経管チューブサイズ	水（約55°C）		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	×	△	○	

●アゼルニジピン錠16mg「TCK」

経管チューブサイズ	水（約55°C）		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	×	×	○	

2. その他の関連資料

該当資料なし