

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

処方箋医薬品

日本薬局方 アゼルニジピン錠

カルブロック[®]錠 8mg**カルブロック[®]錠 16mg****CALBLOCK[®] TABLETS**

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	カルブロック錠 8mg：1錠中にアゼルニジピン（日局）8.0mg を含有 カルブロック錠 16mg：1錠中にアゼルニジピン（日局）16.0mg を含有
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年1月31日 薬価基準収載年月日：2003年4月1日 販売開始年月日：2003年5月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 技術提携：UBE株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2022 年 4 月改訂（第 3 版）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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

01)14987081120007

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（<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、「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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	9
6. RMP の概要	2	12. その他	9
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	11
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	4	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	13
(3) 吸湿性	4	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	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	14
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	19
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	20
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	20
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	23
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	23
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	23
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	23
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス	23	(1) 臨床使用に基づく情報	46
(5) 分布容積	24	(2) 非臨床試験に基づく情報	46
(6) その他	24		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	IX. 非臨床試験に関する項目	47
(1) 解析方法	24	1. 薬理試験	47
(2) パラメータ変動要因	24	(1) 薬効薬理試験	47
4. 吸収	24	(2) 安全性薬理試験	47
5. 分布	24	(3) その他の薬理試験	49
(1) 血液－脳関門通過性	24	2. 毒性試験	49
(2) 血液－胎盤関門通過性	25	(1) 単回投与毒性試験	49
(3) 乳汁への移行性	26	(2) 反復投与毒性試験	50
(4) 髄液への移行性	26	(3) 遺伝毒性試験	50
(5) その他の組織への移行性	26	(4) がん原性試験	50
(6) 血漿蛋白結合率	29	(5) 生殖発生毒性試験	51
6. 代謝	29	(6) 局所刺激性試験	52
(1) 代謝部位及び代謝経路	29	(7) その他の特殊毒性	52
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	30	X. 管理的事項に関する項目	53
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	1. 規制区分	53
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31	2. 有効期間	53
7. 排泄	31	3. 包装状態での貯法	53
8. トランスポーターに関する情報	31	4. 取扱い上の注意	53
9. 透析等による除去率	31	5. 患者向け資材	53
10. 特定の背景を有する患者	32	6. 同一成分・同効薬	53
11. その他	34	7. 国際誕生年月日	53
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35	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	53
1. 警告内容とその理由	35	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	53
2. 禁忌内容とその理由	35	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	11. 再審査期間	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35	12. 投薬期間制限に関する情報	54
5. 重要な基本的注意とその理由	35	13. 各種コード	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36	14. 保険給付上の注意	54
(1) 合併症・既往歴等のある患者	36	XI. 文 献	55
(2) 腎機能障害患者	36	1. 引用文献	55
(3) 肝機能障害患者	36	2. その他の参考文献	56
(4) 生殖能を有する者	36	XII. 参考資料	57
(5) 妊婦	36	1. 主な外国での発売状況	57
(6) 授乳婦	37	2. 海外における臨床支援情報	57
(7) 小児等	37	XIII. 備 考	58
(8) 高齢者	37	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	58
7. 相互作用	37	(1) 粉碎	58
(1) 併用禁忌とその理由	38	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	58
(2) 併用注意とその理由	39	2. その他の関連資料	58
8. 副作用	43		
(1) 重大な副作用と初期症状	43		
(2) その他の副作用	43		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46		
10. 過量投与	46		
11. 適用上の注意	46		
12. その他の注意	46		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Ach	acetylcholine	アセチルコリン
BCO	bilateral carotid closure	両側頸動脈閉鎖
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
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DHP	dihydropyridine	ジヒドロピリジン
GC/MS	gas chromatography - mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
NA	noradrenalin	ノルアドレナリン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高血圧は、生活習慣病の代表的疾患であり、脳血管障害や虚血性疾患における危険因子としてその管理が極めて重要であることは、これまでの大規模介入試験成績からも明らかである。近年、高血圧治療の進歩、特に新たな降圧薬の開発により高血圧症患者の長期予後は改善されてきており、脳血管障害の発症及び死亡率は明らかに減少している。しかしながら、虚血性心疾患の罹患率は種々の薬剤の開発にも拘らず漸増してきており、依然として我が国における死因の上位を占めている。

カルシウム (Ca) 拮抗薬は降圧効果の確実性など臨床上の広範な適応から、降圧薬の第一選択薬として主流を占めている。ジヒドロピリジン (DHP) 系 Ca 拮抗薬は血管選択性が高いことから高血圧治療に汎用されているが、作用が短時間で消失するため、1日2~3回投与が必要であること、急激な血管拡張作用により顔面潮紅や頭痛といった副作用を頻発させ、圧受容体を介した反射性の頻脈、交感神経系あるいはレニン・アンジオテンシン系の活性化を生じさせるなどの問題点が残されている。また、このような頻脈などの交感神経系の興奮が虚血性心疾患の予後を悪化させるとの指摘もなされている。

従って、降圧作用の発現が緩徐かつ1日1回投与可能な持続的な DHP 系 Ca 拮抗薬の開発は、患者の服薬コンプライアンスの向上並びに安全性の向上が期待され、臨床的に意義が大きいと考えられる。

宇部興産株式会社（現：UBE 株式会社）と三共株式会社（現：第一三共株式会社）は、共同で降圧作用の発現が緩徐でかつ持続性にも優れた DHP 系 Ca 拮抗薬を見出すべく、高血圧自然発症ラットを用いたスクリーニングを開始し、1,4-DHP 環の2位メチル基をアミノ基に置換し、3位に環状アミノ基を導入した2-アミノ-1,4-DHP 誘導体を種々検討した結果、CS-905（アゼルニジピン）に期待した降圧作用プロファイルを見出した。

健康人を対象とした第I相臨床試験、軽症・中等症の本態性高血圧症、腎機能障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症を対象とした第II相、第III相臨床試験の結果、アゼルニジピンは従来の長時間型 Ca 拮抗薬と同等の降圧効果を示し、安全性の面では急激な血管拡張に伴うと考えられる頭痛、顔面潮紅、ほてり等をはじめとした副作用の発現率が有意に低く、さらに長期投与により心拍数は増加することはなく、むしろ低下する傾向を示したことから、降圧作用の発現が緩徐かつ持続的であり、反射性頻脈をきたしにくい薬剤と考えられた。そこで、カルブブロック（原薬）の製造承認申請を宇部興産株式会社より、カルブブロック錠 8mg 及び錠 16mg の製造販売承認申請を三共株式会社よりそれぞれ行い、2003年1月に承認された。

また、2012年12月19日に再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1日1回投与で24時間持続した降圧作用を示す長時間作用型カルシウム拮抗剤である（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 日内変動に影響を与えず、緩徐な降圧作用を示す（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 高い血管組織親和性により、持続した降圧作用を示す（ラット）（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 他の降圧薬の効果不十分例に対し、本剤の追加投与の有用性が確認されている（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (5) 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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

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、参照先等
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

カルブロック®錠 8mg

カルブロック®錠 16mg

(2)洋名

CALBLOCK® TABLETS 8mg

CALBLOCK® TABLETS 16mg

(3)名称の由来

カルシウムチャンネルをブロックする医薬品 (Calcium channel blocker) よりカルブロック (CALBLOCK) と命名した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

アゼルニジピン (JAN)

(2)洋名 (命名法)

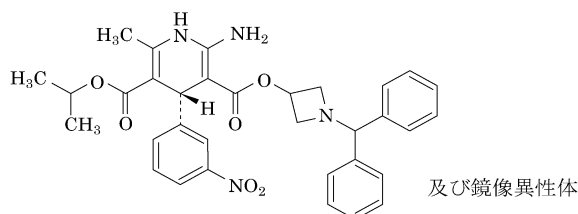
Azelnidipine (JAN)

azelnidipine (INN)

(3)ステム

カルシウム拮抗薬、ニフェジピン誘導体：-dipine

3. 構造式又は示性式



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

CS-905

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

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。

アゼルニジピンの各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶解性(日局表現)
N,N-ジメチルホルムアミド	極めて溶けやすい
アセトン	極めて溶けやすい
アセトニトリル	極めて溶けやすい
酢酸エチル	溶けやすい
アセトニトリル/水混液(4:1)	溶けやすい
酢酸(100)	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
メタノール	溶けにくい
水	ほとんど溶けない
ヘキサン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性なし

アゼルニジピンを 25℃、相対湿度 32～93% に保った環境下で 10 日間保存し、重量変化から吸湿量を求めた結果、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：121～125℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.89

エタノール (99.5) /水混液 (エタノール濃度：70～90%) に溶解後、中和滴定法により解離定数を求め、エタノール濃度 0% (水中) へ外挿。

(6) 分配係数

アゼルニジピンの水/オクタノール系での分配係数は、アゼルニジピンが水相にほとんど分配されないため測定できず、また pKa が 7.89 であることから非解離状態で測定可能な pH9 及び 10 の移動相を用いた HPLC 法で測定した。

アゼルニジピンの分配係数 (HPLC 法)

pH	9	10
分配係数(log P)	4.43	4.42

(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

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH 暗所	39 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、ファイバードラム	類縁物質が総量として極くわずかに 増加した以外、ほとんど変化なし
加速試験		40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月		
苛酷試験	温度	50°C 暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶(密栓)	類縁物質の増加が認められた
		60°C 暗所	4 週間		
		70°C 暗所			
	湿度	40°C/31%RH 暗所	6 ヶ月	ガラス製シャーレ(開放)	変化なし
		40°C/53%RH 暗所			
		40°C/75%RH 暗所			
光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ(ポリ塩化 ビニリデン製フィルム覆い)	変化なし	

分解生成物 (類縁物質)

<p>3-(1-diphenylmethylazetid-3-yl) 5-isopropyl 2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate</p>	
---	--

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「アゼルニジピン」による

定量法：日局「アゼルニジピン」による







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	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
カルブロック錠 8mg	素錠 (割線入)	淡黄白色			
			8.2	約 2.6	約 160
カルブロック錠 16mg					
			9.2	約 3.3	約 260

(3) 識別コード

カルブロック錠 8mg : SANKYO 241

カルブロック錠 16mg : SANKYO 242

(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	添加剤
カルブロック錠 8mg	1錠中 アゼルニジピン（日局） 8.0mg	D-マンニトール、カルメロースカルシウム、 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、 炭酸水素ナトリウム、ポリソルベート 80、 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質 無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、 タルク、ステアリン酸マグネシウム
カルブロック錠 16mg	1錠中 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. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1)カルブブロック錠 8mg

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期 保存 試験		25℃/60%RH 暗所	36 ヶ月	PTP、アルミピローパック、 箱	含量の低下はほとんど認められな かった。類縁物質がわずかに増加 した。
	加速 試験	40℃/75%RH 暗所	6 ヶ月	着色 PTP、アルミニウム・ポ リエチレンラミネート袋(乾 燥剤入り)	含量低下はわずかで、類縁物質が わずかに増加した。
苛 酷 試 験	温 度	50℃ 暗所	8 週間	褐色ガラス瓶(密栓)	含量低下はわずかで、類縁物質が わずかに増加した。
		60℃ 暗所	4 週間		
	湿 度	40℃/31%RH 暗所	3 ヶ月	無包装(ガラス製シャーレ、 開放)	含量の低下並びに類縁物質のわ ずかな増加が認められた。湿度の 上昇に伴って乾燥減量がわずかに 増加した。75%RHにおける溶出 率は開始時に比して低下した。
		40℃/53%RH 暗所			
		40℃/75%RH 暗所			
	光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	無包装(ガラス製シャーレ、 開放)	含量が低下し、それに伴って類縁 物質が増加した。外観は淡黄褐色 となった。
				着色 PTP	類縁物質が極くわずかに増加した が、含量の低下はほとんど認めら れなかった。
				褐色ガラス板遮光	ほとんど変化なし
				アルミホイル遮光(対照)	乾燥減量が開始時に比較してわ ずかに増加した。
	開封	25℃/60%RH 暗所	6 ヶ月	着色 PTP	ほとんど変化なし

試験項目:外観、類縁物質総量、含量、溶出試験

IV. 製剤に関する項目

(2)カルブロック錠 16mg

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH 暗所	36 ヶ月	PTP、アルミピローパック、箱	含量の低下はほとんど認められなかった。類縁物質がわずかに増加した。
加速試験		40℃/75%RH 暗所	6 ヶ月	着色 PTP、アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋(乾燥剤入り)	含量低下はわずかで、類縁物質がわずかに増加した。
苛酷試験	温度	50℃ 暗所	8 週間	褐色ガラス瓶(密栓)	含量低下はわずかで、類縁物質がわずかに増加した。
		60℃ 暗所	4 週間		
	湿度	40℃/31%RH 暗所	3 ヶ月	無包装(ガラス製シャーレ、開放)	含量の低下、類縁物質の増加はほとんど認められなかった。湿度の上昇に伴って乾燥減量がわずかに増加した。75%RHにおける溶出率は開始時に比して低下した。
		40℃/53%RH 暗所			
		40℃/75%RH 暗所			
	光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	無包装(ガラス製シャーレ、開放)	含量が低下し、それに伴って類縁物質が増加した。外観は淡黄褐色となった。
				着色 PTP	ほとんど変化なし
				褐色ガラス板遮光	ほとんど変化なし
				アルミホイル遮光(対照)	乾燥減量が開始時に比較してわずかに増加した。
	開封		25℃/60%RH 暗所	6 ヶ月	着色 PTP

試験項目:外観、類縁物質総量、含量、溶出試験

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

日局「アゼルニジピン錠」による

(試験液に溶出試験第1液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 75%以上。)

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

〈カルブブロック錠 8mg〉

(PTP : 乾燥剤入り) 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)

〈カルブブロック錠 16mg〉

(PTP : 乾燥剤入り) 100 錠 (10 錠×10) 140 錠 (14 錠×10)

500 錠 (10 錠×50) 700 錠 (14 錠×50)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

着色 PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム

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。

<参考：服用時間とその理由>

食事の影響に関して体内動態を検討した結果、食事摂取が臨床効果に及ぼす影響は少ないと考えられたが、臨床試験では朝食後経口投与を設定してデータを集積したことを考慮し、朝食後投与とした。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

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

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人男性23例（パイロット試験5例、本試験18例）を対象に、1群2例のパイロット試験では本剤の0.5～20mgを、1群6例の本試験では5、10、15mgを空腹時単回経口投与した結果、安全性に問題となる点は認められず、忍容性は良好であると考えられた。

2) 単回投与試験（食事の影響）²⁾

健康成人男性6例を対象に本剤の10mgを空腹時及び朝食後に単回経口投与し、安全性について検討した結果、問題は認められなかった。

3) 反復投与試験³⁾

健康成人男性6例を対象に本剤の1日1回8mgを7日間朝食後連続経口投与した結果、重篤な副作用は認められず、忍容性は良好であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3)用量反応探索試験**1) パイロット I 試験⁴⁾**

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 58 例（平均年齢±標準偏差：59.4±10.2 歳）を対象に、本剤 1 日 1 回 1～8mg を 8～12 週間朝食後経口投与するパイロット I 試験を実施した結果、軽症・中等症の本態性高血圧症患者に有効で臨床用量は 4mg/日を初回投与量とし 8mg/日以上が適当であり、1mg/日、2mg/日は初回投与量としては不十分であると考えられた。

2) パイロット II 試験⁵⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 45 例（平均年齢±標準偏差：56.0±11.7 歳）を対象に、有効投与量の範囲を検討するため、本剤 1 日 1 回 4～16mg を 8～10 週間朝食後経口投与する用量推定試験を実施した結果、軽症・中等症の本態性高血圧症患者に有用であることが示され、初回投与量としては 8mg/日前後、最高用量としては 16mg/日前後の用量が必要であると推定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(4)検証的試験**1) 有効性検証試験****①無作為化並行用量反応試験⁶⁾**

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 222 例を対象に、至適用量を検討するため、本剤 1 日 1 回 8～16mg [高用量群：H 群 (112 例；平均年齢±標準偏差：57.4±10.4 歳)] と 6～12mg [低用量群：L 群 (110 例；平均年齢±標準偏差：57.5±8.7 歳)] を用いた 8～10 週間朝食後経口投与による 2 群間至適用量検討二重盲検試験を実施した結果、本剤は本態性高血圧症に対し 1 日 1 回 8mg より投与を始め、効果不十分ならば 16mg まで増量することにより、臨床的有用性を示す降圧薬であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

②比較試験**国内第Ⅲ相試験⁷⁾**

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 408 例を対象に、本剤の臨床的有用性を客観的に評価することを目的として、本剤 1 日 1 回 8～16mg (208 例；平均年齢±標準偏差：58.8±9.9 歳)、12 週間朝食後経口投与した降圧効果を対照薬 1 日 1 回 5～10mg (200 例；平均年齢±標準偏差：57.7±10.3 歳) とした多施設共同二重盲検群間比較試験により検討した結果、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%) であり、本剤の臨床的有用性が確認された。

本剤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 (ただし、入院患者では 140/85mmHg 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

①国内第Ⅱ相試験（長期投与）⁸⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 111 例を対象に、長期投与による有効性、安全性、有用性を検討するため、本剤 1 日 1 回 8~16mg を 52 週間朝食後経口投与した（長期移行例は 95 例でその平均年齢±標準偏差：57.6±10.6 歳）結果、1 年間を通じて安全性に問題はなく、有効性が確認された。降圧率は「判定不能」を含む場合 87.4%（83/95 例）、「判定不能」を除いた場合は 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。

②国内第Ⅱ相試験（長期投与）⁹⁾

Ca 拮抗薬以外の降圧薬で十分な降圧効果が得られなかった軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 228 例（平均年齢±標準偏差：64.0±10.8 歳）を対象に、Ca 拮抗薬以外の降圧薬との併用による長期投与での有効性、安全性、有用性を検討するため、本剤 1 日 1 回 8~16mg を 52 週間朝食後経口投与した（長期移行例 172 例）結果、特定の併用降圧薬に偏ることなく、また 1 年間を通じて安全性に問題は認められず、有効性が確認された。降圧率は「判定不能」を含む場合 76.7%（132/172 例）、「判定不能」を除いた場合は 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。

(5)患者・病態別試験

1) 重症高血圧症を対象とする試験（国内第Ⅲ相試験）¹⁰⁾

未治療時の拡張期血圧が 115mmHg 以上あり、Ca 拮抗薬以外の降圧薬 1 剤以上投与しても拡張期血圧が 110mmHg 以上である重症高血圧症患者 30 例（36~69 歳、平均年齢±標準偏差：53.8±9.9 歳）を対象に、本剤 1 日 1 回 8~16mg（外来 4~8 週間、入院 2~4 週間）を朝食後追加併用投与（経口投与）し、有効性、安全性、有用性について検討した結果、降圧効果判定で「下降」と判定された降圧率は「判定不能」を含む場合 86.7%（26/30 例）、「判定不能」を除いた場合は 92.9%（26/28 例）、脈拍数に有意な変動は見られず、概括安全度において「全く問題がない」と判定された率は「判定不能」を含む場合 70.0%（21/30 例）、「判定不能」を除いた場合は 75.0%（21/28 例）であり、有用度における有用率は「判定不能」を含む場合 76.7%（23/70 例）、「判定不能」を除いた場合は 82.1%（23/28 例）と臨床的有用性が確認され、軽症・中等症本態性高血圧症患者と同様に重症高血圧症患者においても 1 日 1 回 8~16mg の用法用量が妥当であると判断された。

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。

2) 腎機能障害を伴う高血圧症を対象とする試験（国内第Ⅱ相試験）¹¹⁾

未治療あるいは利尿薬 1 剤による治療を行っている患者で血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 4.0mg/dL 未満の高血圧症患者、又は諸検査により診断の確定した腎実質性疾患（慢性糸球体腎炎など）で血清クレアチニン値が 4.0mg/dL 未満の高血圧症患者 29 例（平均年齢±標準偏差：61.0±9.8 歳）を対象に、本剤 1 日 1 回 8~16mg（外来 8~10 週間、入院 2~4 週間）を朝食後経口投与し、有効性、安全性、有用性について多施設オープン試験にて検討した結果、全症例における降圧率は「判定不能」を含む場合 69.0%（20/29 例）、「判定不能」を除いた場合は 74.1%（20/27 例）であり、腎機能障害を伴う本態性高血圧症における降圧率は 85.7%で、腎実質性高血圧症では 63.6%（判定不能を除くと 70.0%）であった。投与後、血圧は緩徐に下降し、外来例では投与 2 週間目より、入院例では 7 日目から有意な降

圧が認められたが、脈拍数に有意な変動は見られなかった。概括安全度において「全く問題がない」と判定された症例は 29 例中 23 例で 79.3% (判定不能含む) であり、有用度において「有用」と判定された症例の割合は「判定不能」を含めた場合 62.1% (18/29 例)、判定不能を除いた場合は 64.3% (18/28 例) と臨床的有用性が確認され、軽症・中等症本態性高血圧症患者と同様に腎機能障害を伴う高血圧症患者においても 1 日 1 回 8~16mg の用法用量が妥当であると判断された。

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。

(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

①使用成績調査¹²⁾

本使用成績調査は、日常の診療における本剤の使用実態下での安全性、有効性に関する問題点、疑問点、その他の適正使用情報を早期に把握することを目的として、販売開始直後から実施した。調査に登録した 5,303 例の患者から 5,292 例の調査票を収集した。

安全性に関して、副作用発現症例の割合は、安全性解析対象 5,146 例において 3.5% であった。主な副作用は、頭痛、浮動性めまい、肝機能異常、発疹、 γ -GTP 増加、血中尿素窒素増加、ALT 増加等であった。本剤認可以前に観察されなかった主な副作用は、 γ -GTP 増加 17 例 (0.3%)、肝機能異常 12 例 (0.2%)、異常感 6 例 (0.1%)、悪心 5 例 (0.1%)、胃不快感 5 例 (0.1%)、血中クレアチニン増加 5 例 (0.1%)、血中トリグリセリド増加 5 例 (0.1%) であった。患者背景因子や併用薬の各要因と副作用発現率との有意な関連は、次の因子で認められた；肝疾患あり、過敏性素因 (薬剤) あり、降圧薬併用あり、 β 遮断薬併用あり、カルシウム拮抗薬併用あり (薬剤別ジルチアゼム併用あり)、シクロスポリン併用あり。

有効性解析対象 5,032 例において、アゼルニジピン投与は血圧を治療開始前の 165.5/92.7mmHg から投与 12 週間で 142.7/80.7mmHg に、脈拍を 75.1 回/分から 71.9 回/分に有意に低下させた ($p < 0.0001$)。安全性及び有効性の要因分析においても大きな問題は認められなかった。

②特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)¹³⁾

2 年間の長期使用における安全性及び有効性等の適正使用情報の検出又は確認を行うことを目的として調査を実施し、3,553 例が登録され、3,534 例の調査票が収集された。安全性評価対象 3,454 例における副作用発現症例率は 4.52% (156 例) であった。副作用の多くは投与 6 ヶ月未満に発現し、長期使用に伴う副作用の発現頻度の増加傾向や特定の副作用の発現を認めなかった。安全性の要因分析において、臨床上問題となる要因は認められなかった。有効性評価対象 3,045 例における血圧及び脈拍は、投与開始時の 160.3/89.9mmHg、75.1 回/分から投与 6 ヶ月後には 139.8/79.0mmHg、71.6 回/分へと有意な低下を認め、その効果は 24 ヶ月にわたり持続した ($p < 0.0001$)。140/90mmHg 未満の降圧目標到達率は全例で 55.8% (1,698/3,045 例) であり良好であった。

③特定使用成績調査 (家庭血圧に及ぼす影響の検討 (At-HOME study))¹⁴⁾

日常診療下における本剤の外来血圧、家庭血圧への影響、早朝高血圧抑制効果、及び脈拍数への影響について検討することを目的として調査を実施し、5,433 例が登録され、5,395 例の調査票が収集された。安全性評価対象 5,265 例における副作用発現症例率は 2.92% (154 例) であった。有効性評価対象 4,852 例における外来血圧、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧は、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) とともに、投与 4 週後には有意に降圧し、その効果は投与 16 週後まで持続した ($p < 0.0001$)。本剤投与後の外来 SBP140mmHg 未満への到達率は 56.1%、早朝家庭 SBP135mmHg 未満への到達率は

43.3%であった。本剤投与後にコントロール良好高血圧（外来 SBP<140mmHg、早朝家庭 SBP<135mmHg）となった患者は全体の 32.2%であり、本剤投与前にコントロール不良高血圧（外来 SBP \geq 140mmHg、早朝家庭 SBP \geq 135mmHg）、仮面高血圧（外来 SBP<140mmHg、早朝家庭 SBP \geq 135mmHg）であった患者では、それぞれ 41.0%、47.1%が本剤投与後に早朝家庭 SBP135mmHg 未満に達していた。脈拍数は投与 4 週後に有意に低下し、投与 16 週後まで持続した（ $p<0.0001$ ）。

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（併合解析結果）

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、本剤 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）。

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 Ca 拮抗薬（ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、アムロジピンベシル酸塩 等）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

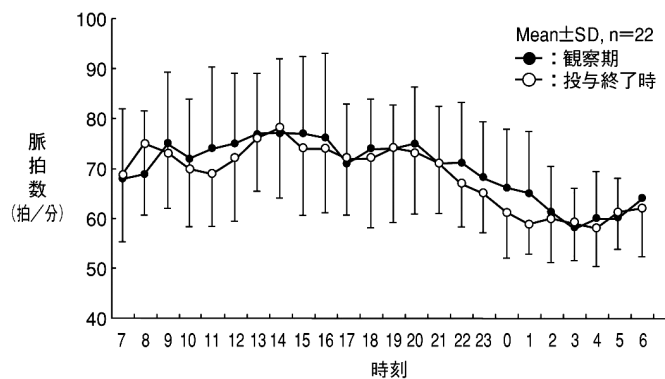
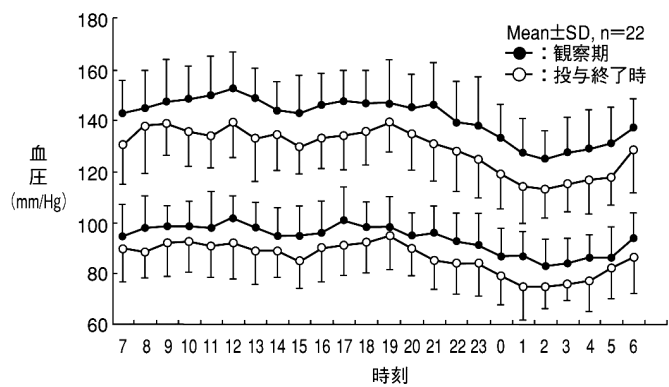
アゼルニジピンは肝初回通過効果の影響を受けにくく、降圧作用は緩徐で持続的である。

1) 臨床試験

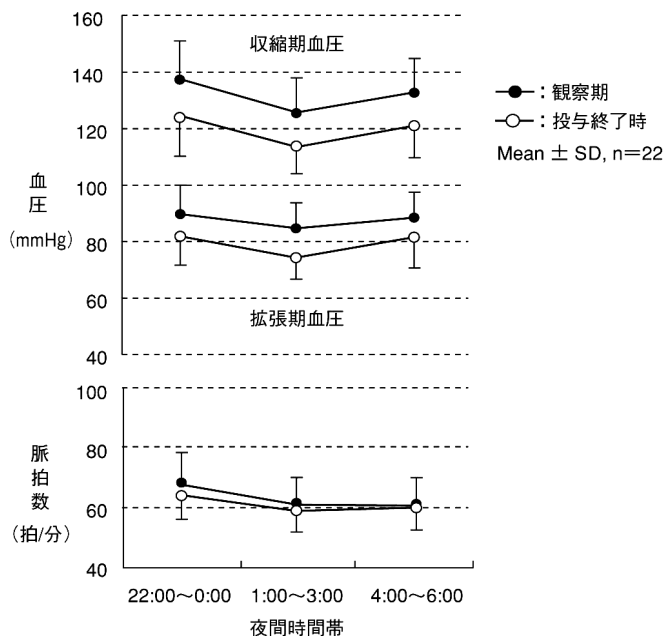
①降圧作用

軽症・中等症本態性高血圧症入院患者 10 例（30～69 歳、平均年齢±標準偏差：55.5±11.2 歳）を対象に、本剤 1 日 1 回 8～16mg を 2～4 週間朝食後経口投与し、血圧と心拍日内変動に及ぼす影響について検討した。本剤の投与により、血圧値は昼間・夜間を通じて降下し、24 時間にわたる良好な血圧コントロールが認められた。降圧のピークは投与 8.4 時間後に認められ、T/P 比（トラフ時降圧度/ピーク時降圧度）は 57.5%であった。降圧に伴う心拍数の増加は認められず、レニン・アンジオテンシン系、交感神経系に関する内分泌指標への降圧に伴う影響は認められなかった。尿量・尿中電解質のうち、尿中 Na 排泄量が増加した¹⁵⁾。

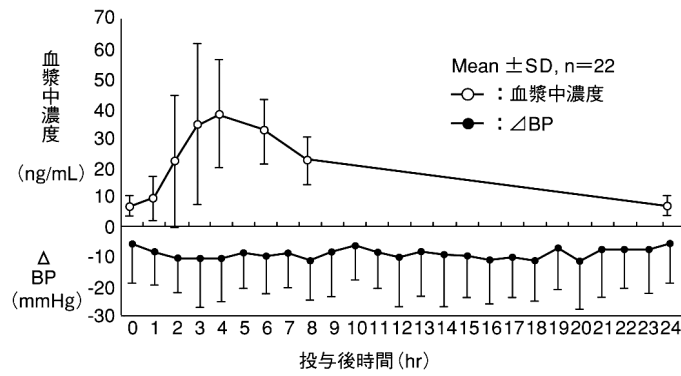
軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 22 例（平均年齢±標準偏差：54±7.2 歳）を対象に、本剤 1 日 1 回 16mg を 6 週間朝食後経口投与し、血圧と脈拍数の推移、あわせて血漿中薬物濃度推移を検討した。降圧効果は血圧日内変動に影響を及ぼすことなく 24 時間持続し、夜間及び昼間における降圧は同程度であって夜間血圧の過度の低下は認められず、また脈拍数に有意な変化は認められなかった¹⁶⁾。



血圧・脈拍数の日内推移



投与前後の夜間血圧・脈拍数

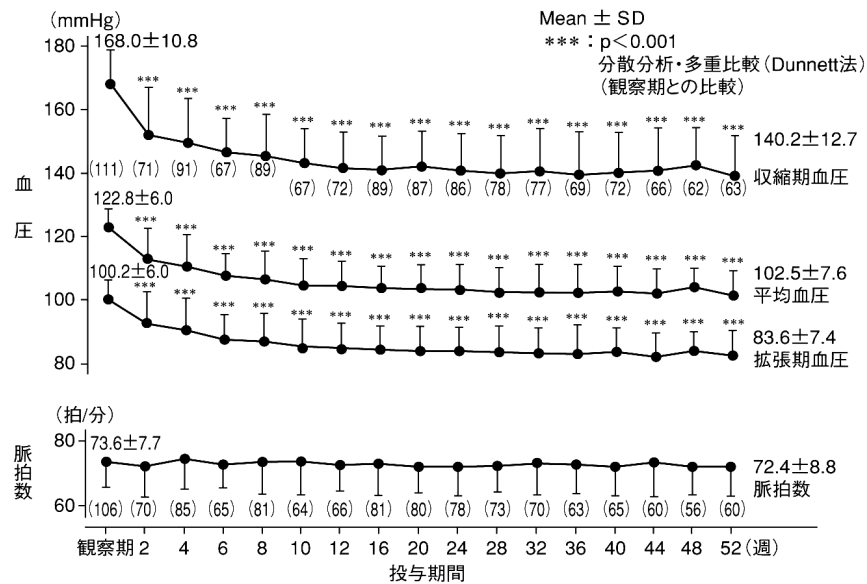


血漿中薬物濃度と平均血圧 (ΔBP) の推移

②長期投与例

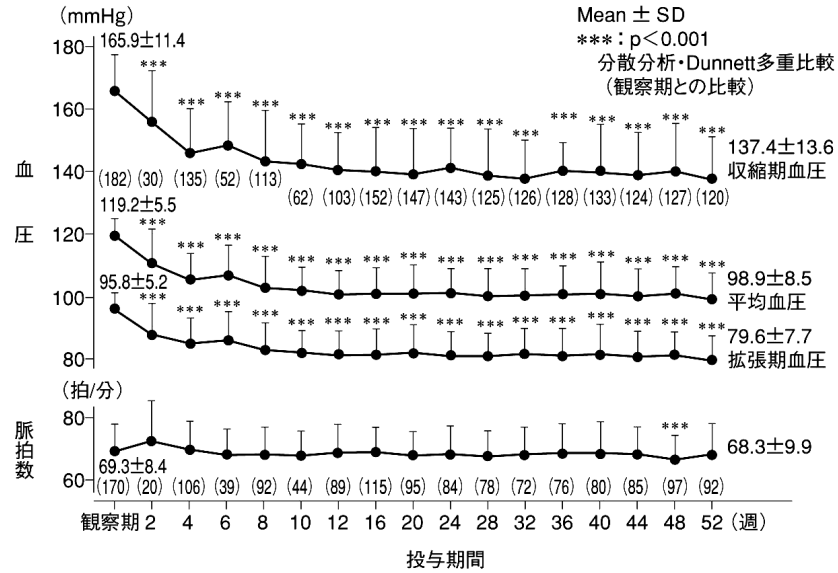
(i) 単独投与⁸⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 111 例を対象に本剤 1 日 1 回 8~16mg を 52 週間朝食後経口投与した (長期移行例は 95 例でその平均年齢±標準偏差 : 57.6±10.6 歳)。収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は投与 2 週後から有意に低下し、脈拍数は投与期間中有意な変動はみられなかった。



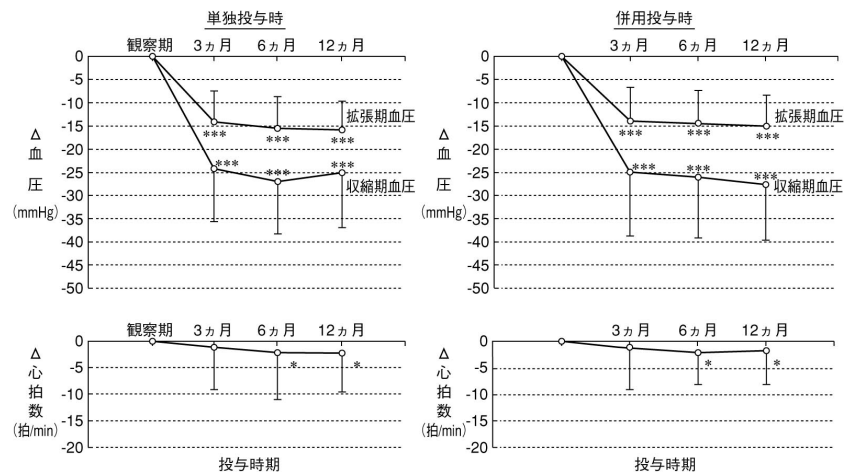
(ii) 併用投与⁹⁾

Ca拮抗薬以外の降圧薬で十分な降圧効果が得られなかった軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 228 例（長期移行例は 172 例でその平均年齢±標準偏差：64.3±10.8 歳）を対象とした Ca拮抗薬以外の降圧薬との併用による長期投与試験（1日1回 8~16mg を 52 週間朝食後経口投与）では、投与 2 週間後には収縮期血圧、拡張期血圧いずれも有意な降下が認められ、脈拍数は 48 週時に有意な減少を示したが、その他に有意な変動はみられなかった。



(iii) 心拍数に及ぼす影響¹⁷⁾

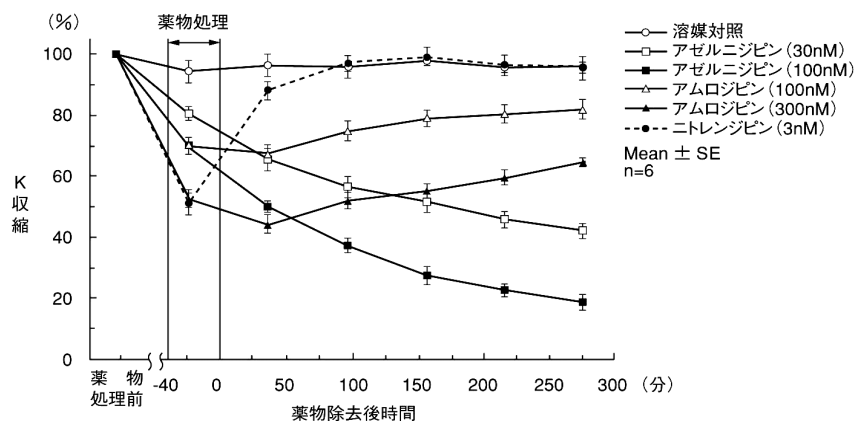
長期投与例において心拍数の推移を観察期と比較したところ、単独投与では心拍数は投与 6 カ月後から有意に減少し、投与 12 カ月後には -2.2±7.7 拍/分となった。また、併用投与においても単独投与の場合と同様に心拍数は投与 6 カ月後から有意に減少し、投与 12 カ月後には -1.4±6.6 拍/分となった。



アゼルニジピン長期投与時の血圧及び心拍数の推移
Mean±SD, Paired t-test, * : p<0.05, *** : p<0.001

2) 非臨床試験

- ① 正常及び各種高血圧ラット¹⁸⁾(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¹⁹⁾。
- ② 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、アゼルニジピンはL型Caチャンネルに対するリガンドである³H-ニトレンジピンの特異的結合を濃度依存的に阻害し、その50%阻害濃度(IC₅₀値)は3.1nM、阻害定数(Ki値)は2.1nMであった^{20,21)}。
また、チャンネルに対する結合は速やかであり、ほぼ30分~1時間で平衡状態に達した(*in vitro*)²¹⁾。
- ③ ラット胸部大動脈由来の単一平滑筋細胞株であるA7r5細胞を用いたパッチクランプ法による電気生理学的検討では、アゼルニジピンはL型Caチャンネルを濃度依存的に抑制し、その作用発現は緩徐であり、50%抑制濃度は約170nMであった。また、ラット褐色細胞腫由来PC12細胞、及びラット胸部大動脈由来A10細胞を用いた同様の検討からは、N型Caチャンネル、T型Caチャンネル何れにも作用しないものと考えられた(*in vitro*)。(社内資料)
- ④ ラット胸部大動脈摘出標本における高濃度カリウム(K⁺)添加による細胞内へのCa²⁺流入に基づく収縮反応(K収縮)に対して、アゼルニジピンは濃度依存的(1、3、10nM)にK収縮を抑制した¹⁸⁾。その作用発現はニカルジピンに比し緩徐であり¹⁸⁾、ニトレンジピン、アムロジピンと比較して持続的で洗浄後も回復は見られなかった²¹⁾(*in vitro*)。また、ラットへ投与した時も標的組織である動脈壁に分布した後、平滑筋細胞壁へ浸透し、その存在は持続的であり、血管壁に対して親和性を示した²²⁾。



アゼルニジピン及び類薬添加除去後のラット摘出大動脈のK収縮反応高推移

- ⑤ イヌ *in situ* 洞結節灌流実験ではアゼルニジピン 10 μ g の投与により心拍数はゆっくりとかつ持続的に減少するとともに穏やかな洞結節動脈血流量の増加が観察され、直接の洞結節抑制作用発現は緩やかであった²³⁾。摘出ラット心筋標本においてアゼルニジピンの陰性変時作用と陰性変力作用の濃度-作用曲線は類薬と比較して大きく乖離しており、アゼルニジピン 10⁻⁵M で3時間処理しても心筋収縮力抑制作用は非常に弱かった²⁴⁾。

(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

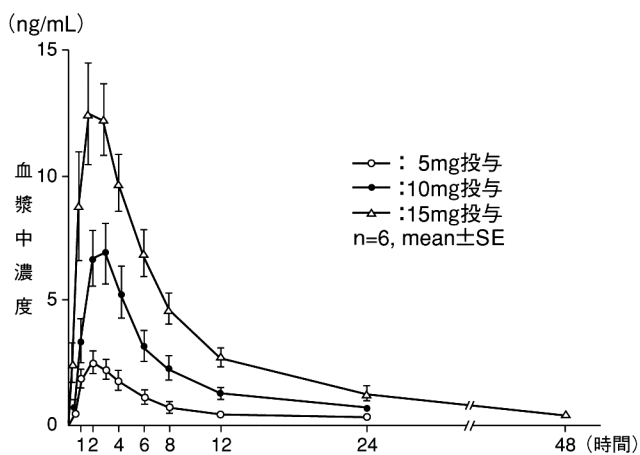
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

単回投与¹⁾

健康成人男性 18 例（24～43 歳、体重 51～75kg）にアゼルニジピン 5、10、15mg をそれぞれ空腹時単回経口投与し、以後 24 時間まで経時的に採血（15mg 投与では 48 時間後にも採血）して GC/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。血漿中アゼルニジピン濃度は投与後速やかに上昇し、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は 2～3 時間であり、血漿中からの消失半減期は α 相（ $t_{1/2\alpha}$ ）及び β 相の 2 相性（ $t_{1/2\beta}$ ）を示した。最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-∞}）は投与量に比例した増加を示した。

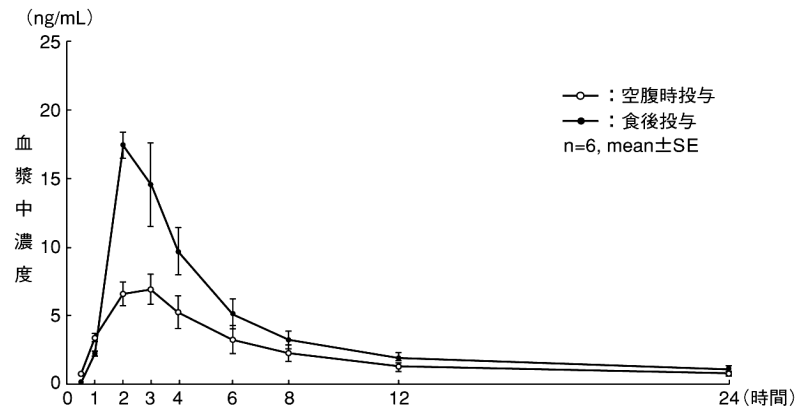


投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
5	6	3.0±0.3	2.3±0.4	1.4±0.3	16.3±3.6	27.5±3.4
10	6	7.1±1.2	2.7±0.2	1.4±0.1	20.9±6.4	79.4±21.2
15	6	13.1±1.7	2.3±0.2	1.9±0.1	14.6±0.7	135.8±19.1

mean ± SE

単回投与（食事の影響）²⁾

健康成人男性 6 例（26～42 歳、体重 51～70kg）を 2 群各 3 例に分け、クロスオーバー法で 1 週間の間隔をおいて空腹時及び朝食後（30 分）にアゼルニジピンの 10mg 錠を 1 錠投与し、各投与後経時的に採血して GC/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。空腹時投与の C_{max} 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。その他のパラメータに有意な差は認められなかった。



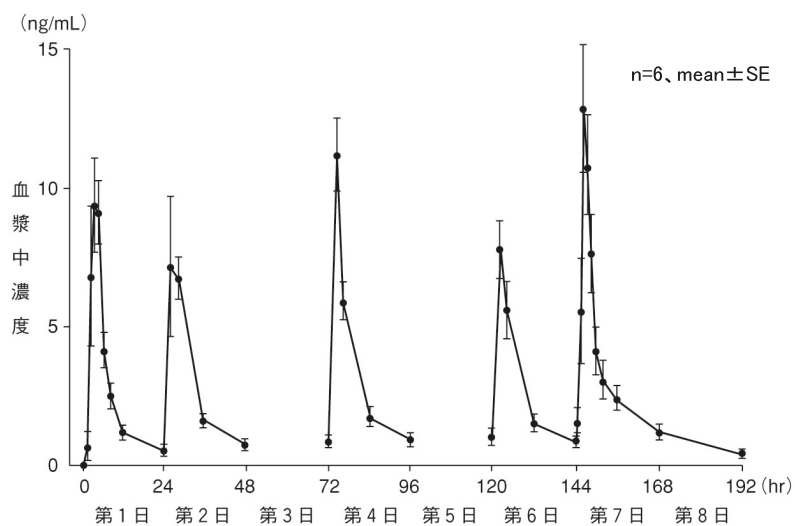
投与量 (mg)	投薬条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} α (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
10	空腹時	7.1 ± 1.2	2.7 ± 0.2	1.4 ± 0.1	20.9 ± 6.4	79.4 ± 21.2
	食後	18.5 ± 2.9	2.3 ± 0.2	1.3 ± 0.1	16.2 ± 2.0	115.4 ± 12.3
空腹時 vs. 食後		p < 0.05	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

n=6、mean ± SE、Paired t-test

N.S.: 有意差なし

反復投与³⁾

健康成人男性 6 例（25～45 歳、体重 55～81kg）にアゼルニジピン 8mg 錠を 7 日間連続で 1 日 1 回 1 錠朝食後経口投与した。投与 1、2、4、6 及び 7 日目の各投与後に経時的に採血し、GC/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定したところ、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ていた。また、投与 1 日目と 7 日目はほぼ同様の血漿中濃度推移を示し、薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。



投与量 (mg)	投与 日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
8	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
1 日目 vs. 7 日目		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

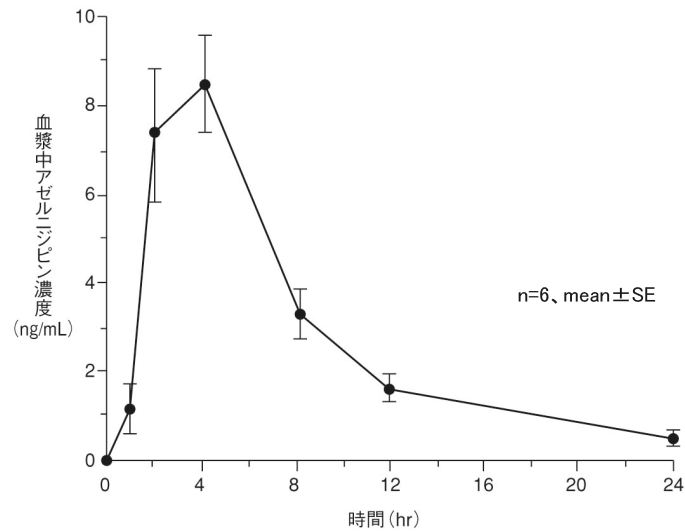
n=6、mean±SE、Paired t-test

N.S.: 有意差なし

2) 本態性高血圧症患者

単回投与²⁵⁾

軽症・中等症本態性高血圧症患者 6 例（30～81 歳、体重 53～72kg）にアゼルニジピン 8mg 錠を 1 錠朝食後単回経口投与した後、経時的に採血し、GC/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。血漿中アゼルニジピン濃度は投与後速やかに上昇し、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。



Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} ^{#1)} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
9.4±1.3	3.7±0.3	6.1±0.4	66.5±10.0

n=6、mean±SE

#1)採血時点が少ないため一相性として求めた値(参考)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VII.1.(2)1)健康成人 単回投与（食事の影響）」、「VIII.7.相互作用」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

全身クリアランス：2998.4±494.4mL/min

(健康成人男性 8 例にアゼルニジピン 8mg を空腹時単回経口投与)

(社内資料)

(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

吸収部位

<動物データ（ラット）>

ラットにおける十二指腸及び小腸からの吸収率は 36～51%であり、消化管全体から広い範囲で吸収される（ラット消化管結紮ループ法による）。

吸収率

<動物データ（ラット、イヌ）>

ラットに ^{14}C -アゼルニジピンを絶食下に 1mg/kg 単回経口投与して $\text{AUC}_{0-\infty}$ から算出した吸収率は 22.9%であり、イヌに ^{14}C -アゼルニジピンを絶食下に 2mg/kg 単回経口投与して $\text{AUC}_{0-\infty}$ から算出した吸収率は 55.5%であった。

胆汁中再排泄率

<動物データ（ラット）>

ラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 5mg/kg 十二指腸内投与して得られた胆汁を別のラットに 1mL/body で十二指腸内投与して求めた投与後 24 時間までの胆汁中再排泄率は 24%であった。 (社内資料)

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

<動物データ（ラット）>

ラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与し、96 時間まで経時的に組織を採取して組織内放射能を測定した。肝臓、副腎、腎臓及び褐色脂肪において血漿中濃度に比較し高い濃度が認められたが、脳においては低い濃度であった（「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照）。また、ラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/kg、1 日 1 回反復経口投与し、投与 21 日の投与後 6、24 及び 96 時間に全身オートラジオグラムを作成した。投与 6 時間では消化管内容物、胆汁及び膀胱内尿に、24 時間では消化管内容物、肝臓、脂肪、副腎及び腎臓等に高い放射能が認められ、96 時間では脂肪、肝臓、副腎及び腎臓等に低い放射能が認められたが、いずれの時間にも脳に放射能はほとんど認められなかった。 (社内資料)

(2)血液-胎盤関門通過性

＜動物データ（ラット）＞

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与し、投与後 1、6、及び 24 時間目に組織を採取して組織内放射能を測定した。妊娠 13 日目及び 18 日目ともに胎児の放射能はわずかに認められた程度で、羊水にはほとんど放射能は認められなかった。妊娠 18 日目の胎児では、各時点で母体の血漿中濃度を上回る濃度分布を示した組織はほとんどなかった。また、妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与し、投与後 1、6、及び 24 時間目に全身オートラジオグラムを作成した結果、投与後 6 時間では胎児にも低い放射能が認められたが、投与後 24 時間には減少した。 (社内資料)

^{14}C -アゼルニジピン(1mg/kg)を妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに
単回経口投与後の組織内濃度

組 織	放射能濃度(アゼルニジピン換算 ng/mL 又は ng/g tissue)						
	妊娠 13 日目ラット			妊娠 18 日目ラット			
	1 時間	6 時間	24 時間	1 時間	6 時間	24 時間	
血 漿	35±11	42±7	6±0	59±6	83±11	12±0	
血 液	26±8	33±5	6±1	41±3	60±5	9±0	
大 脳	3±1	5±1	N.D.	2±0	5±0	N.D.	
心 臓	98±31	227±22	19±1	86±11	252±26	27±3	
動 脈	35±7	104±43	14±4	15±3	80±23	39±13	
静 脈	N.D.	135±65	22±7	24±3	165±33	43±9	
肺	164±39	258±27	28±1	123±16	276±14	40±3	
肝 臓	544±178	1042±97	126±5	513±60	1062±117	160±10	
腎 臓	123±40	318±44	44±2	113±10	379±27	59±5	
副 腎	335±125	570±69	60±2	309±31	654±74	94±9	
子 宮	19±6	78±5	14±0	19±1	69±5	17±1	
卵 巢	43±13	87±9	31±2	41±4	90±3	29±3	
胎 盤	32±10	114±15	29±6	50±3	109±12	34±2	
羊 水	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	4±1	N.D.	
胎 児	3±1	11±1	4±0	N.D.	10±0	7±0	
胎 膜	—	—	—	7±2	60±2	27±3	
胎児組織	血 液	—	—	—	N.D.	9±0	6±1
	脳	—	—	—	2±0	6±0	4±0
	心 臓	—	—	—	N.D.	13±0	8±1
	肺	—	—	—	3±0	14±1	8±0
	肝 臓	—	—	—	6±0	31±6	14±1
	腎 臓	—	—	—	N.D.	15±0	8±1
	消化管	—	—	—	3±0	14±1	9±0

n=3、mean±SE N.D.:検出限界以下 —:未測定

(3) 乳汁への移行性

＜動物データ（ラット）＞

分娩後 11 日目の哺育中のラットに ^{14}C -アゼルニジピン 1mg/kg を非絶食下で単回経口投与した後、経時的に乳汁及び血漿を採取して放射能を測定した結果、乳汁中濃度は投与後 6 時間に最高値となり、血漿中濃度の約 10 倍を示したが、その後減少し投与後 48 時間には検出限界以下になった。 (社内資料)

^{14}C -アゼルニジピン(1mg/kg)を分娩後 11 日目のラットに
単回経口投与後の乳汁及び血漿中濃度

投与後の時間 (時間)	濃度 (ng/mL)	
	乳汁	血漿
1	59±18	51±5
6	258±40	27±3
24	13±2	4±0
48	N.D.	N.D.
96	N.D.	N.D.

n=3、mean±SE N.D.: 検出限界以下

(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

＜動物データ（ラット）＞

ラット単回経口投与

ラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与し、96 時間まで経時的に組織を採取して組織内放射能を測定した。多くの組織が投与後、4 ないし 6 時間に最高濃度を示し、特に肝臓、副腎、腎臓及び褐色脂肪において血漿中濃度に比較して高い濃度が認められた。 (社内資料)

¹⁴C-アゼルニジピン(1mg/kg)をラットに単回経口投与後の組織内濃度

組織	放射能濃度(アゼルニジピン換算 ng/mL 又は ng/g tissue)									
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	48時間	72時間	96時間
血液	8±1	19±1	30±3	42±4	30±5	22±1	6±1	7±1	N.D.	N.D.
血漿	9±3	14±1	33±4	50±7	25±5	29±1	6±1	4±0	N.D.	N.D.
大脳	1±0	2±0	4±0	8±1	9±2	8±1	3±0	2±0	3±0	2±0
小脳	N.D.	2±0	4±0	8±1	9±2	8±1	3±0	3±0	3±0	3±0
眼球	N.D.	5±0	7±1	14±2	18±5	14±1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	5±2	13±1	32±3	71±14	95±25	75±2	13±1	6±0	5±1	6±1
甲状腺	N.D.	N.D.	39±10	82±17	99±32	59±4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	8±3	18±2	43±7	76±19	77±16	43±4	5±0	5±1	3±0	2±0
動脈	N.D.	N.D.	18±3	46±7	40±11	28±3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
静脈	N.D.	N.D.	N.D.	44±7	64±24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	N.D.	7±1	15±1	31±5	43±12	35±3	13±1	7±0	6±1	5±0
気管	23±9	78±53	28±4	47±7	55±16	40±3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肺	15±5	28±3	62±9	110±29	99±18	59±4	10±0	6±1	5±1	4±0
肝臓	98±34	231±27	604±84	897±98	788±180	476±27	70±5	43±1	38±4	27±4
膵臓	6±2	16±1	32±4	82±17	104±27	85±1	24±11	6±1	5±1	4±1
脾臓	10±4	18±2	39±6	68±16	65±13	39±2	10±1	8±1	6±0	5±0
胃	3470±1080	1960±600	1740±640	815±210	231±87	106±7	22±2	19±6	6±0	5±0
小腸	1440±420	840±270	1900±280	1060±150	380±90	149±24	27±5	14±4	5±0	3±0
大腸	17±10	15±3	987±520	2850±2170	703±220	323±80	37±1	19±6	7±1	8±1
腎臓	23±7	39±4	88±10	181±34	194±34	112±5	23±1	14±1	11±1	10±1
副腎	24±7	50±6	111±19	248±61	239±49	129±13	22±2	14±1	12±1	N.D.
白色脂肪	N.D.	5±0	10±0	20±3	31±7	27±2	15±1	11±1	11±2	10±2
褐色脂肪	N.D.	17±1	53±2	143±40	195±73	147±7	33±2	21±1	23±3	21±2
精巣上体	N.D.	N.D.	10±0	20±3	31±7	27±2	15±1	11±1	11±2	10±2
精巣	1±0	2±0	5±0	11±1	14±3	11±0	6±0	4±0	4±0	3±0
骨格筋	13±8	7±0	19±4	35±8	42±15	28±3	5±0	N.D.	N.D.	N.D.
骨髄	N.D.±2	N.D.±4	34±7	67±14	66±11	51±4	16±1	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	N.D.	7±1	14±1	33±6	44±14	38±3	17±1	8±1	7±1	9±2
リンパ節	N.D.	N.D.	21±2	43±7	50±11	45±3	14±1	9±1	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	89±28	62±1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	N.D.	9±2	13±2	30±4	40±12	36±3	15±3	9±1	10±3	5±2
精嚢	N.D.	5±1	11±2	24±3	30±8	22±1	9±1	5±1	5±0	4±1
ハーダー腺	4±1	12±1	29±1	68±8	105±21	98±10	81±8	37±1	34±4	25±3

n=4, mean±SE N.D.:検出限界以下

VII. 薬物動態に関する項目

ラット反復経口投与

ラットに ^{14}C -アゼルニジピンの 1mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、投与 1、7、14 及び 21 日目に組織を採取して組織内放射能を測定した。投与 1 日の投与後 6 時間では肝臓、小腸、副腎、大腸、褐色脂肪、腎臓及び膵臓が、投与後 24 時間では肝臓、ハーダー腺、褐色脂肪及び白色脂肪が高濃度であった。投与後 96 時間では約半数の組織が検出限界以下となったが、白色脂肪及び肝臓が高濃度であった。投与 7、14 及び 21 日目の各投与後 24 時間の組織内濃度は、多くの組織で投与回数に伴った増加を示し、血液、白色脂肪、皮膚、骨格筋、骨髄及び副腎で増加の程度が大きかった。投与 21 日目の投与後 96 時間では白色脂肪、褐色脂肪及び肝臓が高濃度であり、投与後 168 時間以降はすべての組織内濃度が最高濃度のほぼ半分以下となった。

(社内資料)

^{14}C -アゼルニジピン(1mg/kg)をラットに 21 日間反復経口投与した際の組織内濃度

組織	放射能濃度(アゼルニジピン換算 ng/mL 又は ng/g tissue)									
	投与 1 日			投与 7 日	投与 14 日	投与 21 日				
	6 時間	24 時間	96 時間	24 時間	24 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間	1344 時間
血液	32±0	5±1	N.D.	18±1	27±1	63±3	36±1	28±1	21±1	N.D.
血漿	45±3	5±1	N.D.	13±1	17±1	63±6	19±1	7±1	N.D.	N.D.
大脳	4±1	5±2	N.D.	9±1	13±0	23±1	17±0	16±1	13±0	6±0
小脳	6±0	N.D.	N.D.	10±0	14±0	25±2	18±0	16±1	15±1	5±0
眼球	13±1	3±1	N.D.	8±0	12±1	29±1	15±1	10±1	9±0	5±0
顎下腺	131±9	13±0	5±0	35±2	49±2	175±8	57±2	34±1	24±1	N.D.
甲状腺	130±21	N.D.	N.D.	73±7	84±6	272±27	125±22	64±6	49±8	N.D.
心臓	107±8	7±1	N.D.	21±1	27±1	143±15	35±1	23±2	18±0	5±1
動脈	59±1	N.D.	N.D.	31±3	57±6	117±12	53±9	36±5	28±4	12±3
静脈	87±20	23±6	N.D.	91±29	65±19	221±81	99±34	58±18	60±9	15±4
胸腺	55±3	13±1	N.D.	33±2	38±5	99±9	60±4	27±3	16±3	N.D.
肺	127±8	14±1	4±1	37±3	43±4	184±15	54±3	33±2	23±3	5±0
肝臓	645±62	117±7	29±2	273±17	316±12	1072±77	383±25	149±4	82±5	6±0
膵臓	164±12	14±2	4±0	40±3	50±3	221±15	60±3	31±1	25±2	N.D.
脾臓	73±6	14±1	5±0	43±3	56±3	157±13	73±4	51±1	47±5	13±1
胃	81±17	16±3	4±0	37±4	49±3	138±29	52±4	30±2	20±2	4±1
小腸	350±40	28±7	6±0	50±8	59±7	484±97	70±16	46±8	30±3	9±2
大腸	302±77	27±8	4±1	37±4	54±13	264±96	47±9	22±1	17±2	8±5
腎臓	240±14	29±1	12±1	96±7	138±7	401±45	147±4	94±5	70±7	10±1
副腎	308±8	30±3	12±1	94±11	129±8	475±18	165±13	113±8	86±8	20±2
脂肪	97±8	53±4	30±1	208±26	299±19	348±24	340±29	217±20	175±6	37±8
褐色脂肪	298±48	61±8	19±1	197±26	275±17	588±57	326±26	167±8	131±13	16±4
精巣上体	28±5	18±2	7±1	52±5	50±6	83±3	64±5	42±6	35±7	7±2
精巣	12±2	6±0	N.D.	18±0	24±1	54±10	31±2	22±2	19±1	N.D.
骨格筋	61±2	5±1	N.D.	16±2	21±2	74±7	28±1	21±1	16±2	3±1
骨髄	95±6	12±1	N.D.	38±1	42±4	148±8	67±13	36±1	19±3	N.D.
皮膚	69±7	26±2	12±2	94±13	94±6	190±9	146±13	70±7	58±8	13±2
リンパ節	78±4	15±1	N.D.	38±1	49±1	128±8	64±2	34±0	23±1	9±4
下垂体	140±12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	192±19	68±14	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	47±2	16±1	3±1	32±2	42±6	94±3	37±4	17±0	10±1	N.D.
ハーダー腺	108±8	80±2	17±2	186±26	204±14	299±10	212±11	52±10	23±3	4±1

n=3、mean±SE N.D.:検出限界以下

(6)血漿蛋白結合率

本剤の *in vitro* 血漿蛋白結合率（超遠心法）は、90～91%で、主にリポ蛋白に非特異的に結合する²⁶⁾。

<外国人データ>

健康成人男性 4 例（34～46 歳、体重 63～93kg）に ¹⁴C-アゼルニジピン 4mg を空腹時単回経口投与（溶液投与）し、投与後 1.5～8 時間に採取した血漿を用いて *ex vivo* 血漿蛋白結合率を測定した結果、血漿蛋白結合率は 65～79%であった。

<動物データ（ラット、イヌ、サル）>

in vitro 血漿蛋白結合率（超遠心法）²⁶⁾

ラット血漿：95～97%

イヌ血漿：92～94%

サル血漿：95～97%

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²⁷⁾。

<動物データ>

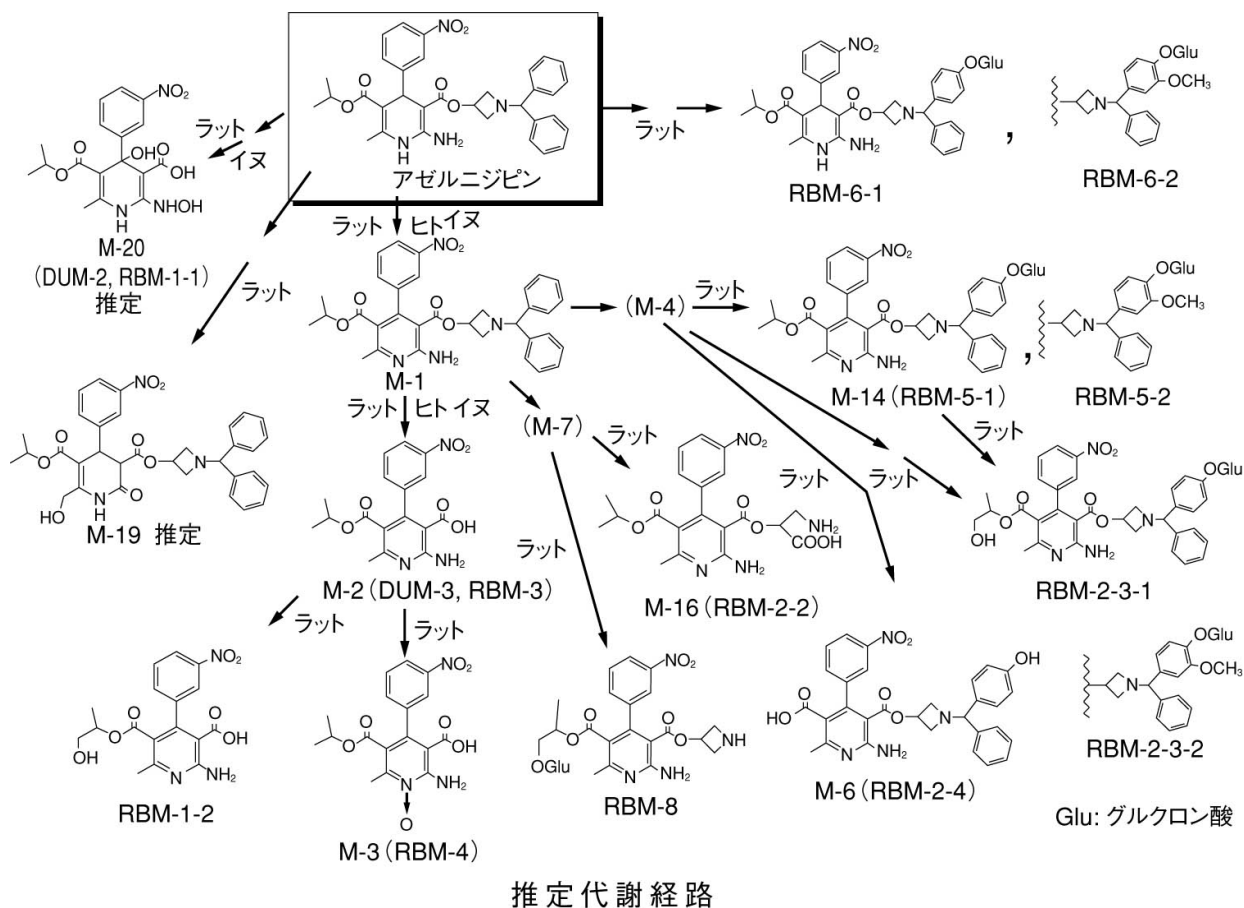
代謝部位

ラットから調製した肝臓、腎臓及び小腸の 9000×g 上清並びに血漿に、¹⁴C-アゼルニジピンを 50μM の濃度で添加して 37℃、15 分間インキュベートし、生成する代謝物総量を測定した結果、肝臓でのみ代謝物の生成が認められた。また、代謝（「VII.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」参照）に及ぼすグレープフルーツジュース抽出物の影響について、ヒト肝及び小腸ミクロソームを用いて検討したところ、小腸ミクロソームにおいてより強く阻害された。アゼルニジピンの主代謝部位は小腸及び肝臓であることが示唆された²⁷⁾。

代謝経路

ラット胆汁、イヌ尿及びヒト尿から単離した代謝物の構造から、次に示す代謝経路が推定された。また、ラットに ¹⁴C-アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与後、1、4 及び 6 時間に採取した血漿、心臓、肝臓及び腎臓を用いて未変化体、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の分離定量を行った結果、血漿では M-2、肝臓では M-2 及び M-3 が主代謝物として存在した。なお、ヒトの尿中主要代謝物は M-2 であった（健康成人男性 6 例にアゼルニジピン 16mg 錠を 1 錠空腹時単回経口投与した時の投与後 24 時間までの M-2 尿中排泄率は 0.63%）。

（社内資料）



¹⁴C-アゼルニジピン(1mg/kg)をラットに単回経口投与後の
血漿及び臓器中代謝物プロファイル

臓器	投与後時間 (時間)	血漿又は各臓器中総放射能に対する割合(%)			
		未変化体	M-1	M-2	M-3
血漿	1	13.2±1.7	5.2±0.4	16.5±1.6	N.D.
	4	13.2±1.5	3.4±0.4	32.8±2.5	N.D.
	6	21.1±1.3	6.0±0.7	19.6±5.8	N.D.
肝臓	1	30.3±3.6	8.3±0.6	7.6±0.7	15.3±0.5
	4	10.2±1.5	2.5±0.4	16.2±0.6	13.4±0.9
	6	12.5±1.7	3.1±0.4	20.5±0.5	14.5±0.7
腎臓	1	35.5±1.3*	8.7±2.8*	14.5±1.8*	10.4±0.3*
	4	39.4±4.6	7.5±1.2	14.3±2.3	9.9±0.7
	6	28.4±3.3	5.3±0.2	13.7±0.3	9.9±0.9
心臓	1	38.6±4.3	18.2±2.5	N.D.	N.D.
	4	61.3±2.6	13.3±0.7	N.D.	N.D.
	6	63.9±8.8	12.9±1.6	N.D.	N.D.

n=4(*n=3)、mean±SE

N.D.: 検出限界以下

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒトにおけるアゼルニジピンの代謝には CYP3A4 が関与し、代謝の第一段階はジヒドロピリジン環の酸化 (M-1 の生成) と考えられる。
(社内資料)

(3)初回通過効果の有無及びその割合

<動物データ(イヌ)>

イヌにアゼルニジピン 10mg/body を投与(静脈内及び門脈内)した後の血漿中濃度から得られた AUC_{0-∞}をもとに初回通過効果を算出した結果、8.2%と求められた。
(社内資料)

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

＜動物データ（ラット）＞

高血圧自然発症ラットを用いた検討から、代謝物 M-1 は降圧作用を有していないことが示された。

(社内資料)

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

＜動物データ（ラット、イヌ）＞

ラット及びイヌにおける検討から、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄と考えられる。

(2)排泄率

1) 健康成人における検討

＜外国人データ＞

単回投与

健康成人男性 4 例（34～46 歳、体重 63～93kg）に ^{14}C -アゼルニジピン 4mg を空腹時単回経口投与（溶液投与）し、以後 168 時間まで経時的に尿及び糞便を採取し、尿中及び糞中の放射能を測定した。その結果、尿及び糞中放射能排泄率は、投与後 96 時間以降ほぼ一定の値を示し、168 時間までに尿中に 26%、糞中に 63%が排泄された²⁸⁾。

また、健康成人男性 4 例にアゼルニジピン 0.5～20mg を空腹時単回経口投与し、以後 24 時間まで分画蓄尿し、GC/MS 法にて尿中アゼルニジピン濃度を測定した結果、尿中の未変化体の排泄はわずかであった（0.1%以下）¹⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日に 8～16mg である。

2) 腎機能障害患者²⁹⁾

反復投与

血清クレアチニン値 1.5～5.3 mg/dL、クレアチニンクリアランス 14～64mL/min を示す腎機能低下を伴う高血圧症患者 6 例（23～72 歳、体重 46～70kg）に、アゼルニジピン 8mg 錠を 7 日間連続で 1 日 1 回 1 錠朝食後経口投与した。投与 1 日目及び 7 日目に 0～6 時間まで、6～12 時間まで、12～24 時間までの蓄尿を行い、GC/NICI-MS 法（測定限界 0.63ng/mL）にてアゼルニジピン濃度を測定した結果、未変化体の尿中排泄は投与 1 日目、7 日目とも 24 時間を通じて検出限界以下であった。

8. トランスポーターに関する情報

P-糖蛋白の基質であるジゴキシンと本剤の併用投与によりジゴキシンの血漿中濃度上昇が認められたことから、本剤は P-糖蛋白を阻害する可能性がある（「VIII.7.(2)併用注意とその理由 ジゴキシン」参照）。

9. 透析等による除去率

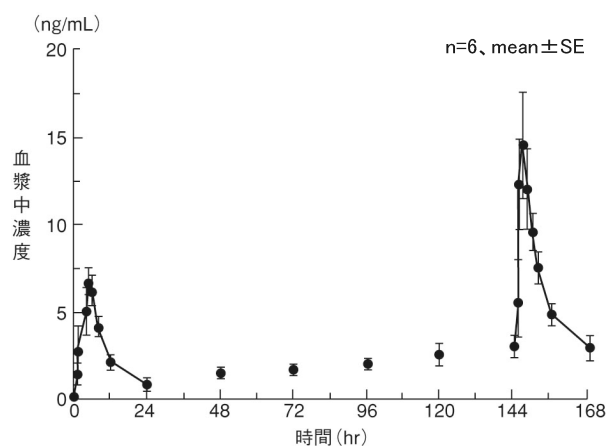
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

反復投与

血清クレアチニン値 1.5~5.3 mg/dL、クレアチンクリアランス 14~64mL/min を示す腎機能低下を伴う高血圧症患者 6 例（23~72 歳、体重 46~70kg）に、アゼルニジピン 8mg 錠を 7 日間連続で 1 日 1 回 1 錠朝食後経口投与した。投与 1 日目及び 7 日目の各投与後 24 時間まで経時的に採血し、GC/NICI-MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。また、投与 2~7 日目は、投与直前（前日の投与後 24 時間）の血漿中濃度を測定した。投与 1 日目の血漿中薬物濃度及び AUC、Cmax は健康成人³⁾と比較して変化はみられず、投与 7 日目の Cmax、AUC₀₋₂₄ は 1 日目に比較し有意に高値を示し、全身クリアランス（CL/F）は有意に低下したが、各投与日の投与後 24 時間の血漿中濃度は 6 日目以降ほぼ一定の値を示し、定常状態に達した²⁹⁾。



投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)
1 日目	8.6±0.87	4.7±0.67	9.1±1.34	67.3±5.81	78.3±6.67	1766.9±153.8
7 日目	17.1±2.08 ^{#1)}	3.5±0.56	19.7±4.86	154.5±17.79 ^{#1)}	—	913.0±90.2 ^{#1)}

n=6, mean ± SE

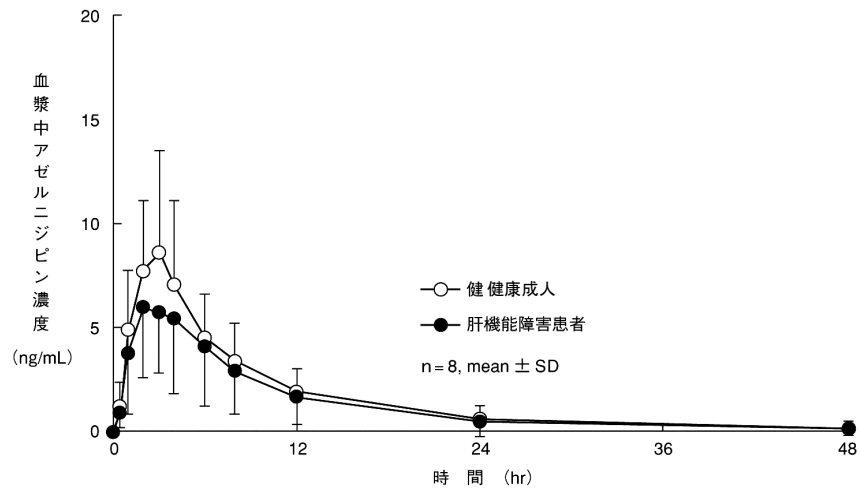
#1) p<0.01 (paired t-test)、—: 未算出

(2) 肝機能障害患者

<外国人データ³⁰⁾>

単回投与

肝機能障害患者 8 例 [41~69 歳、体重 55~102kg、Childs Pugh 分類の Grade A (軽度) 5 例及び Grade B (中等度) 3 例] 及び健康成人 8 例 (35~63 歳、体重 70~95kg) にアゼルニジピン 8mg 錠を空腹時単回経口投与し、投与後 48 時間まで経時的に採血し、LC-MS/MS 法により血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。肝機能障害患者及び健康成人ともにはほぼ同様の血漿中濃度推移を示し、薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。



対象		例数	Cmax ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·hr/mL)	AUC _{0-tz} ^{a)*} (ng·hr/mL)	MRT ^{b)} (hr)	CL/F ^{b)} (mL/min)
全症例	肝機能障害患者	8	6.0	52.8	42.7	10.2±4.1	3152.5±2342.2
	健康成人	8	8.2	68.0	59.7	10.4±5.2	2345.2±1449.1
肝機能別	肝機能障害患者 (Grade A)	5	7.9	66.4	55.7	10.4±4.6	2400.4±1439.4
	健康成人	5	10.7	90.4	79.9	11.8±6.0	1740.5±1235.0
	肝機能障害患者 (Grade B)	3	3.9	36.1	27.4	9.8±4.1	4406.0±3359.3
	健康成人	3	5.3	42.2	36.7	7.9±2.5	3353.0±1364.4

a) 幾何平均 b) mean±SD *最終測定時点までの AUC

検定法：一元配置の分散分析 (ANOVA)

(MRT : Mean Residence Time : 平均滞留時間)

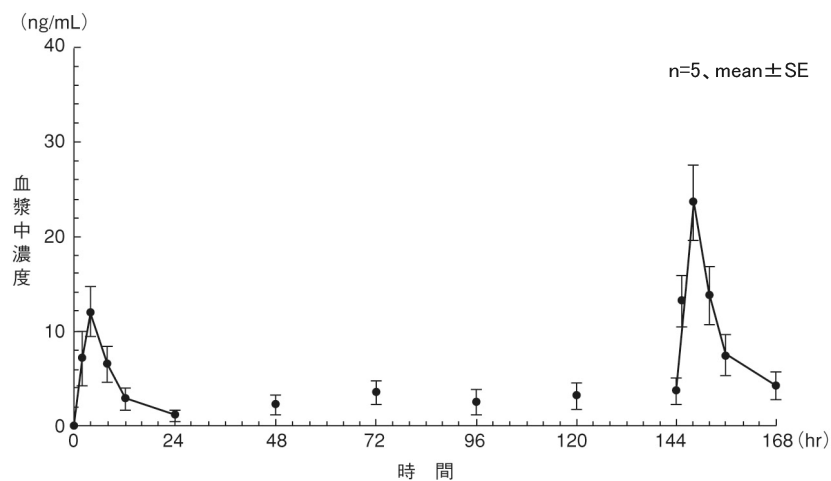
(3) 高齢高血圧症患者³¹⁾

反復投与

65 歳以上の高齢高血圧症患者 5 例 (65~84 歳、体重 42~68kg) にアゼルニジピン 8mg を 7 日間連続で 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与 1 日目及び 7 日目の各投与後 24 時間まで経時的に採血し、GC/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。また、投与 2~7 日目は、投与直前 (前日の投与後 24 時間) の血漿中濃度を測定した。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、

VII. 薬物動態に関する項目

投与7日目の C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24} は1日目に比較し有意に大きな値を示し、 CL/F は有意に低下したが、各投与日の投与後24時間の血漿中濃度は7日目までにはほぼ一定の値を示し定常状態に達した。



投与日数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)
1日目	15.8 ± 2.1	4.4 ± 1.0	$6.4 \pm 1.7^{(a)}$	107.0 ± 16.9	120.6 ± 22.6	1321.3 ± 299.7
7日目	$25.7 \pm 3.6^{#1)}$	3.2 ± 0.5	$8.6 \pm 1.6^{#1)}$	$242.8 \pm 48.8^{#1)}$	—	$640.3 \pm 124.3^{#1)}$

n=5、^(a)n=4)、mean ± SE

#1) $p < 0.05$ (paired t-test)、—:未算出

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 アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤）（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビル含有製剤）、コビスタット含有製剤を投与中の患者 [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。

解説：

8. カルシウム拮抗剤についての一般的な注意事項である。カルシウム拮抗剤の投与を急に中止すると、症状が悪化するおそれがある。血圧が安定している等の理由により休薬する場合には、徐々に減量すること。本剤

の服薬により血圧が安定していても、患者が勝手に服薬を中止すると、再び血圧が上昇し、症状が悪化することがあるので、医師の指示なしに服薬を中止しないように患者に注意をすること。また、過度の降圧（症状）や副作用が発現した場合等で服薬中止が必要となることがあるので、何か異常があれば医師に相談するよう患者に依頼すること。

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：

9.2 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 C_{max} 、 AUC_{0-24} 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（「VII.10.(1)腎機能障害患者」参照）。

(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：

9.3 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：

9.5 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。

解説：

- 9.6 ラット経口投与後に乳汁中への移行が認められており、授乳婦に投与する場合には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。

(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。

解説：

- 9.7 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を行っていない。

(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：

- 9.8 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 歳以上の高齢者での副作用は 383 例中 48 例（12.5%）にみられたが、65 歳未満の副作用 720 例中 111 例（15.4%）と比較して、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 C_{max} 、 AUC_{0-24} 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（「VII.10.(3) 高齢高血圧症患者」参照）。

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]

解説：

10. アゼルニジピンは主として CYP3A4 により代謝を受け、またその CYP3A4 に対する K_i 値は $5.8\mu M$ と求められている（*in vitro*）。
(社内資料)

(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
	アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール）、ミコナゾール（フロリード）、フルコナゾール（ジフルカン）、ホスフルコナゾール（プロジフ）、ボリコナゾール（ブイフェンド） [2.3、16.7.1 参照]	イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.8倍に上昇することが報告されている。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。
	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）、ネルフィナビル（ビラセプト）、アタザナビル（レイアタツ）、ホスアンプレナビル（レクシヴァ）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス） コピシスタット含有製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス [2.3 参照]	本剤の作用が増強されるおそれがある。	

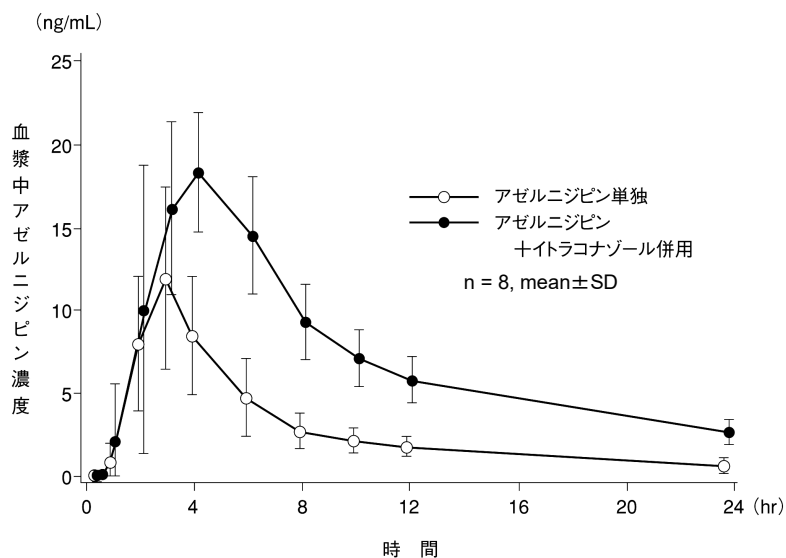
解説：非臨床及び臨床試験成績に基づき、同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤）

イトラコナゾールとの相互作用

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はアゼルニジピンの代謝を阻害し、その K_i 値は 4.2nM と求められている。 (社内資料)

薬物動態：アゼルニジピンの血漿中濃度に及ぼすイトラコナゾールの影響について、カルブロック錠 8mg 及びイトラコナゾール 50mg を健康成人男性 8 例（20～29 歳、体重 56～75kg）に併用投与することにより検討したところ、併用投与時の薬物動態学的パラメータは単独投与時と比較して C_{max} 、 AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.6 倍（0.8～3.1 倍）、2.8 倍（1.7～5.4 倍）、2.8 倍に増加した³²⁾。



アゼルニジピン単独又はイトラコナゾール併用時の血漿中アゼルニジピン濃度推移

投与法	C_{max} 注) (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-tz} 注) (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ 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)	73.8(0.3)
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)	208.2(0.2)

n=8、mean±SD、注)幾何平均(対数変換後の標準偏差)

HIV プロテアーゼ阻害剤

リトナビルは CYP3A4 代謝阻害物質であり、*in vitro* 代謝実験においてアゼルニジピンの代謝を阻害し、その Ki 値は 6.8nM と求められている。CYP3A4 阻害活性がイトラコナゾールと同様に著しく強く、併用により本剤の血漿中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。（社内資料）

(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 [16.7.2 参照]	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。
シメチジン イマチニブメシル酸塩 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤を減量あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。
シンバスタチン [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。
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。	腎機能障害のある患者は特に注意すること。
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。

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。

アゼルニジピンは CYP3A4 により代謝を受けるため、CYP3A4 を阻害するシメチジン、マクロライド系抗生物質、シクロスポリン、ベンゾジアゼピン系薬剤及び経口黄体・卵胞ホルモン等、あるいは誘導するリファンピシン等との併用では本剤の血中濃度が上昇あるいは低下する可能性がある。なお、*in vitro* 代謝実験ではシメチジン及びシンバスタチンはアゼルニジピンの代謝を阻害することが示されており、その Ki 値はそれぞれ 0.80mM 及び 0.53 μ M と求められている。

また、動物実験（ラット）において β 遮断薬アテノロールとの併用投与により相加的な降圧作用の増強が認められている。（社内資料）

ジゴキシシ

健康成人男性 16 例 (22~41 歳) にカルブロック錠 8mg 及びジゴキシシ 0.25mg を併用投与したところ、血漿中ジゴキシシの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は単独投与に比較してそれぞれ 1.5 倍 (0.8~3.1 倍)、1.3 倍 (0.6~2.3 倍) に増加した。(社内資料)

投与法	C_{max} 注) (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL_R^* (L/hr)	AUC_{0-tz} 注) (ng·hr/mL)
ジゴキシシ単独	1.1(0.4)	1.7±0.6	14.6±6.4	5.7(0.6)
アゼルニジピン併用	1.6(0.4)	1.1±0.7	12.2±8.5	7.4(0.7)

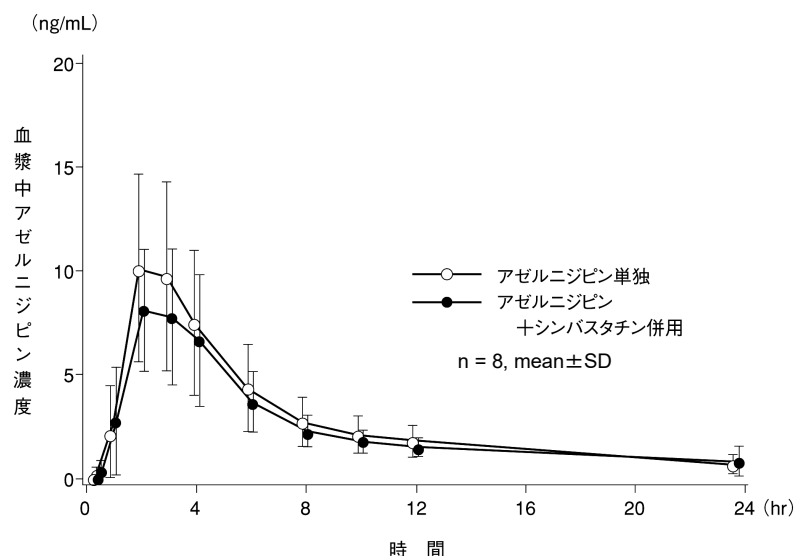
n=15(*n=14)、mean±SD、注)幾何平均(対数変換後の標準偏差)

シンバスタチン³³⁾

健康成人男性 8 例 (22~34 歳、体重 55~72kg) を 2 群各 4 例に分け、クロスオーバー法にてカルブロック錠 8mg 及びシンバスタチン 10mg を 1 日目、7 日目に 1 日 1 回経口投与してアゼルニジピン及びシンバスタチンとその活性代謝物である β -ヒドロキシシンバスタチンの血中濃度推移並びに薬物動態学的パラメータを求めた。その結果、単独及び併用投与時におけるアゼルニジピン (カルブロック錠) の薬物動態学的パラメータには有意差は認められなかったが、シンバスタチンのそれでは C_{max} 、 AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.9 倍、2.0 倍及び 1.9 倍に増加した。また、 β -ヒドロキシシンバスタチン (活性代謝物) では、同様に 1.4 倍、1.3 倍及び 1.2 倍であり、 C_{max} 及び AUC_{0-tz} に有意差が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ に有意差は認められなかった。

<参考>

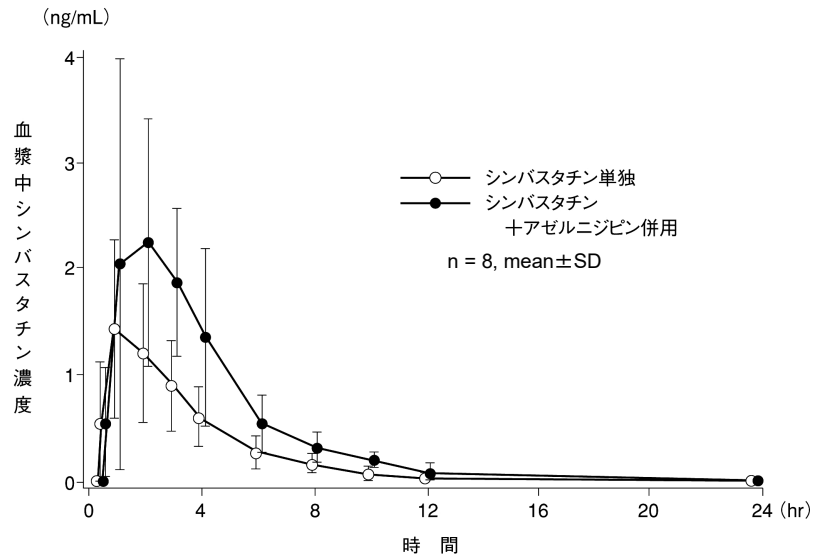
なお、カルブロック錠 8mg とアトルバスタチン 10mg 又はプラバスタチン 10mg の併用投与では、血漿中アゼルニジピン濃度にほとんど変化はなく、血漿中アトルバスタチン濃度は C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.0 倍 (0.4~2.0 倍)、1.0 倍 (0.5~1.4 倍)、血漿中プラバスタチン濃度は同じく 0.9 倍 (0.4~1.9 倍)、1.0 倍 (0.3~2.3 倍) であった。



アゼルニジピン単独又はシンバスタチン併用時の血漿中アゼルニジピン濃度推移

投与法	C_{max} 注) (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-tz} 注) (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ 注) (ng·hr/mL)
アゼルニジピン単独	11.2(0.3)	2.6±0.7	8.9±1.3	58.0(0.5)	70.5(0.4)
シンバスタチン併用	9.6(0.3)	2.9±0.8	7.5±2.3	52.2(0.4)	63.2(0.3)

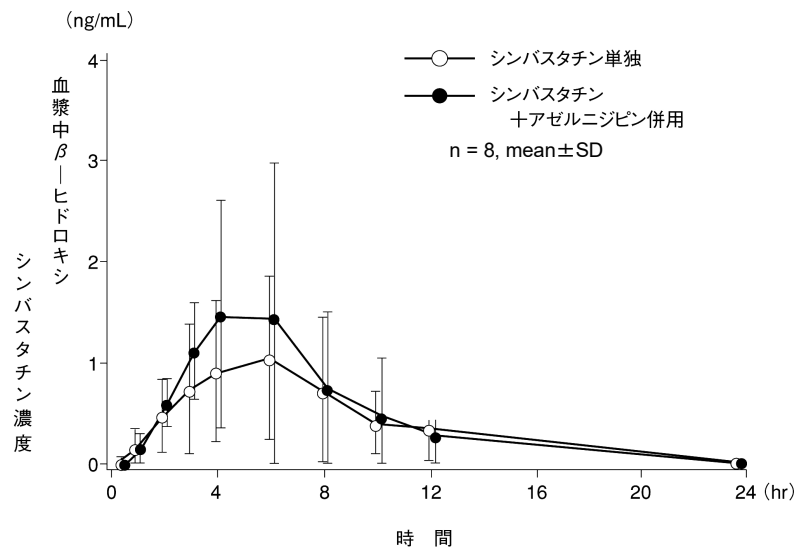
n=8、mean±SD、注)幾何平均(対数変換後の標準偏差)



シンバスタチン単独又はアゼルニジピン併用時の血漿中シンバスタチン濃度推移

投与方法	C _{max} ^{注)} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-tz} ^{注)} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} ^{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(0.5)	5.1(0.5)
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)	9.8(0.4)

n=8、mean ± SD、注)幾何平均(対数変換後の標準偏差)



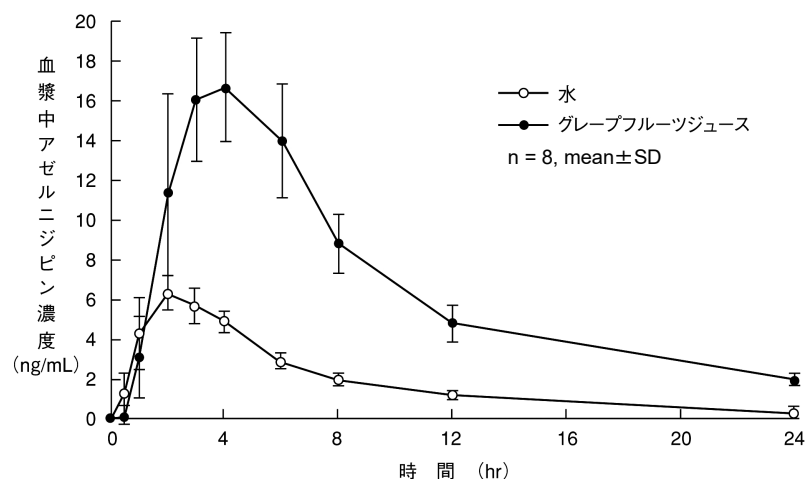
シンバスタチン単独又はアゼルニジピン併用時の血漿中β-ヒドロキシシンバスタチン濃度推移

投与方法	C _{max} ^{注)} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-tz} ^{注)} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} ^{注)} (ng·hr/mL)
シンバスタチン単独	0.9(0.6)	5.3 ± 1.0	3.8 ± 1.2	6.0(0.6)	7.7(0.7)
アゼルニジピン併用	1.3(0.7)	4.3 ± 1.2	3.0 ± 0.5	7.9(0.6)	9.1(0.6)

n=8、mean ± SD、注)幾何平均(対数変換後の標準偏差)

グレープフルーツジュース³⁴⁾

健康成人男性 8 例（23～40 歳、体重 53～73kg）を 2 群各 4 例に分け、クロスオーバー法で 7 日間の間隔をおいてカルブロック錠 8mg を空腹時、水又はグレープフルーツジュースで 1 回服用させ、以後経時的に採血して LC-MS/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。グレープフルーツジュース服用時の薬物動態学的パラメータを水服用時と比較したところ、C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ がそれぞれ 2.5 倍（1.6～3.2 倍）及び 3.3 倍（2.3～4.3 倍）に増加したほか、いずれのパラメータにおいても有意差が認められた。



服用法	C _{max} ^{注)} (ng/mL)	T _{max} (hr)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{注)} (ng·hr/mL)	CL/F ₀₋₂₄ (mL/min)
水	6.3 (5.6～7.0)	2.1 (1.8～2.4)	6.3 (5.6～7.1)	45.1 (39.0～52.0)	2998 (2585～3412)
グレープフルーツジュース	15.7** (12.8～19.2)	3.9** (3.0～4.7)	8.3** (7.9～8.6)	147.9** (120.6～181.4)	926** (723～1129)

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

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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（自他覚症状及び臨床検査値異常を含む）

	承認時までの 状況	使用成績 調査	合 計
調査施設数	158	1393	1542
調査症例数	1103	5169	6272
副作用等の発現症例数	159	182	341
副作用等の発現件数	240	252	492
副作用等の発現症例率	14.42%	3.52%	5.44%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの 状況	使用成績 調査	合 計
血液及びリンパ系障害	—	3(0.06)	3(0.05)
貧 血	—	3(0.06)	3(0.05)
代謝及び栄養障害	—	4(0.08)	4(0.06)
高カリウム血症	—	1(0.02)	1(0.02)
高尿酸血症	—	2(0.04)	2(0.03)
食欲減退	—	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	2(0.18)	1(0.02)	3(0.05)
自殺既遂	—	1(0.02)	1(0.02)
気力低下	1(0.09)	—	1(0.02)
気分変化	1(0.09)	—	1(0.02)
神経系障害	26(2.36)	41(0.79)	67(1.07)
脳梗塞	—	1(0.02)	1(0.02)
浮動性めまい	8(0.73)	16(0.31)	24(0.38)
体位性めまい	6(0.54)	1(0.02)	7(0.11)
味覚異常	1(0.09)	—	1(0.02)
頭 痛	12(1.09)	18(0.35)	30(0.48)
感覚鈍麻	1(0.09)	2(0.04)	3(0.05)
傾 眠	1(0.09)	2(0.04)	3(0.05)
一過性脳虚血発作	—	1(0.02)	1(0.02)
耳及び迷路障害	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
耳 鳴	—	1(0.02)	1(0.02)
回転性めまい	1(0.09)	—	1(0.02)
心臓障害	7(0.63)	13(0.25)	20(0.32)
不整脈	—	3(0.06)	3(0.05)
徐 脈	—	2(0.04)	2(0.03)
心筋梗塞	—	1(0.02)	1(0.02)
動 悸	7(0.63)	8(0.15)	15(0.24)
上室性期外収縮	—	1(0.02)	1(0.02)
頻 脈	—	1(0.02)	1(0.02)
心室性期外収縮	—	1(0.02)	1(0.02)
血管障害	13(1.18)	8(0.15)	21(0.33)
潮 紅	4(0.36)	4(0.08)	8(0.13)
低血圧	—	1(0.02)	1(0.02)
起立性低血圧	—	1(0.02)	1(0.02)
末梢冷感	1(0.09)	—	1(0.02)
ほてり	8(0.73)	2(0.04)	10(0.16)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	3(0.06)	3(0.05)
咳 嗽	—	2(0.04)	2(0.03)
鼻出血	—	1(0.02)	1(0.02)
胃腸障害	16(1.45)	19(0.37)	35(0.56)
腹部不快感	2(0.18)	6(0.12)	8(0.13)
腹部膨満	1(0.09)	—	1(0.02)
腹 痛	—	1(0.02)	1(0.02)
上腹部痛	1(0.09)	3(0.06)	4(0.06)
便 秘	5(0.45)	—	5(0.08)
下 痢	2(0.18)	—	2(0.03)
消化不良	1(0.09)	2(0.04)	3(0.05)
硬 便	1(0.09)	—	1(0.02)
胃腸障害	—	1(0.02)	1(0.02)
悪 心	2(0.18)	5(0.10)	7(0.11)
心窩部不快感	2(0.18)	—	2(0.03)
口の感覚鈍麻	1(0.09)	—	1(0.02)
口の錯感覚	—	1(0.02)	1(0.02)
肝胆道系障害	—	14(0.27)	14(0.22)
肝機能異常	—	12(0.23)	12(0.19)
肝障害	—	2(0.04)	2(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計
皮膚及び皮下組織障害	9(0.82)	13(0.25)	22(0.35)
脱毛症	—	1(0.02)	1(0.02)
冷汗	—	1(0.02)	1(0.02)
薬疹	—	1(0.02)	1(0.02)
湿疹	1(0.09)	—	1(0.02)
紅斑	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
寝汗	1(0.09)	—	1(0.02)
そう痒症	4(0.36)	1(0.02)	5(0.08)
発疹	3(0.27)	9(0.17)	12(0.19)
全身性そう痒症	1(0.09)	—	1(0.02)
筋骨格系及び結合組織障害	4(0.36)	2(0.04)	6(0.10)
関節痛	1(0.09)	—	1(0.02)
背部痛	—	1(0.02)	1(0.02)
筋痙縮	—	1(0.02)	1(0.02)
筋骨格痛	—	1(0.02)	1(0.02)
筋骨格硬直	3(0.27)	—	3(0.05)
腎及び尿路障害	—	1(0.02)	1(0.02)
頻尿	—	1(0.02)	1(0.02)
一般・全身障害及び投与部位の状態	10(0.91)	22(0.43)	32(0.51)
無力症	—	2(0.04)	2(0.03)
胸部不快感	—	1(0.02)	1(0.02)
顔面浮腫	—	1(0.02)	1(0.02)
疲労	—	1(0.02)	1(0.02)
異常感	4(0.36)	6(0.12)	10(0.16)
熱感	2(0.18)	1(0.02)	3(0.05)
倦怠感	3(0.27)	6(0.12)	9(0.14)
浮腫	—	1(0.02)	1(0.02)
末梢性浮腫	—	4(0.08)	4(0.06)
発熱	1(0.09)	—	1(0.02)
口渇	—	1(0.02)	1(0.02)
臨床検査	94(8.52)	60(1.16)	154(2.46)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28(2.54)	9(0.17)	37(0.59)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21(1.90)	5(0.10)	26(0.41)
血中アルブミン増加	1(0.09)	—	1(0.02)
血中ビリルビン増加	4(0.36)	—	4(0.06)
血中カルシウム増加	2(0.18)	—	2(0.03)
血中コレステロール増加	11(1.00)	3(0.06)	14(0.22)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10(0.91)	4(0.08)	14(0.22)
血中クレアチニン増加	—	5(0.10)	5(0.08)
血中ブドウ糖増加	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	15(1.36)	7(0.14)	22(0.35)
血中カリウム減少	3(0.27)	—	3(0.05)
血中カリウム増加	5(0.45)	6(0.12)	11(0.18)
血圧低下	—	1(0.02)	1(0.02)
血中トリグリセリド増加	—	5(0.10)	5(0.08)
血中尿素増加	6(0.54)	12(0.23)	18(0.29)
血中尿酸増加	15(1.36)	5(0.10)	20(0.32)
C-反応性蛋白増加	1(0.09)	—	1(0.02)
好酸球数増加	4(0.36)	—	4(0.06)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	17(0.33)	17(0.27)
尿中ブドウ糖陽性	—	1(0.02)	1(0.02)
ヘマトクリット減少	—	1(0.02)	1(0.02)
ヘモグロビン減少	1(0.09)	3(0.06)	4(0.06)
高比重リボ蛋白増加	—	1(0.02)	1(0.02)
血小板数減少	1(0.09)	—	1(0.02)
総蛋白増加	1(0.09)	—	1(0.02)
赤血球数減少	1(0.09)	2(0.04)	3(0.05)
尿中赤血球陽性	1(0.09)	—	1(0.02)
尿円柱	3(0.27)	—	3(0.05)
白血球数減少	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
白血球数増加	2(0.18)	2(0.04)	4(0.06)
尿中白血球陽性	2(0.18)	—	2(0.03)
尿中蛋白陽性	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.27)	7(0.14)	10(0.16)
抗核抗体陽性	1(0.09)	—	1(0.02)

注) MedDRA/J version 13.1

承認時までの副作用は「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成元年3月31日付薬審1第8号）」に則り取り扱った。

SOC（器官別大分類）は発現症例数、PT（基本語）は発現件数（PT毎の発現症例数）を集計した。

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. 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。

解説：

15.1.1 承認時までの臨床試験において、因果関係は否定されているが、心筋梗塞、心不全、不整脈（心房細動等）が報告されている。高血圧症患者では心疾患発症のリスクが高くなっており、注意すべき事象である。

15.1.2 アゼルニジピンを含むカルシウム拮抗剤の一部において、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。本剤の投与中にCAPD排液が白濁した場合は、腹膜炎等との鑑別に留意が必要である。

(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

一般薬理試験³⁵⁾

薬理作用である Ca 拮抗作用に基づく作用以外は、臨床適用量に比べて極めて高用量を投与してもほとんど影響を及ぼさなかった。

試験項目 (試験方法等)	動物種 系統 性別・例数	投与経路 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	試験成績	
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 法による多元観察)	マウス ddY 雄・5	経口	1 10 100 300	300mg/kg で鎮静	
	ラット SD 雄・5		1 10 100 300		
中 枢 神 経 系	2. 自発運動量に及ぼす影響 (自発運動測定装置)	マウス ddY 雄・12	経口	1 10 100	100mg/kg で減少
	3. 麻酔時間に及ぼす影響 (チオペンタールナトリウム 30mg/kg、iv)	マウス ddY 雄・10	経口	1 10 100	100mg/kg で延長
	4. 抗痙攣作用 1) ペンチレンテトラゾール痙攣 (100mg/kg、sc)	マウス ddY 雄・10	経口	1 10 100	影響なし
		2) 最大電撃痙攣 (1000V、10mA、0.2 秒)		マウス ddY 雄・10	
	5. 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス ddY 雄・10~12	経口	1 10 100	影響なし
	6. 体温に及ぼす影響 (直腸温)	ラット SD 雄・5	経口	100	影響なし
	7. 自発脳波に及ぼす影響 (慢性電極植込)	ラット ウイスター 雄・5	経口	10 30 100	100mg/kg で覚醒時間の 増加と逆説睡眠時間の 減少

a) 投与形態 経口、十二指腸内:CMC 懸濁 静注:DMSO 又は DMF 溶液

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目 (試験方法等)	動物種 系統 性別・例数	投与経路 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	試験成績	
呼吸・循環器系	8. 呼吸、血圧・心拍数、血流量、心拍出量及び心電図に及ぼす影響	麻酔犬 ビーグル 雄・4	累積静注 (30分間隔)	0.03 + 0.07 (累積0.1) + 0.2 (累積0.3)	0.1mg/kg より血圧下降、0.3mg/kg で心拍出量増加。心拍数・総頸動脈血流量、呼吸数及び心電図には影響なし
	9. ノルアドレナリン (NA)、アセチルコリン (Ach) 及び両側頸動脈閉鎖 (BCO) による血圧変化に及ぼす影響	麻酔犬 ビーグル 雄・4	累積静注 (30分間隔)	0.03 + 0.07 (累積0.1) + 0.2 (累積0.3)	0.3mg/kg で NA 昇圧を抑制。Ach 降圧及び BCO 昇圧には影響なし
	10. 摘出心筋に及ぼす影響 (右心房収縮力及び拍動数)	モルモット ハートレー 雄・5	<i>in vitro</i>	10^{-8} g/mL 10^{-7} g/mL 10^{-6} g/mL	影響なし
自律神経系・平滑筋	11. 摘出回腸での鎮痙作用 (マグヌス法) アゴニスト: ヒスタミン 10^{-8} g/mL Ach 10^{-8} g/mL 塩化バリウム 10^{-4} g/mL	モルモット ハートレー 雄・5	<i>in vitro</i>	10^{-7} g/mL	ヒスタミン及び塩化バリウム収縮を抑制
	12. 各種摘出器官・組織に及ぼす影響 (マグヌス法) 1) モルモット気管筋 アゴニスト: ヒスタミン 10^{-6} g/mL	モルモット ハートレー 雄・5	<i>in vitro</i>	10^{-8} g/mL 10^{-7} g/mL 10^{-6} g/mL	トースス及びヒスタミン収縮に影響なし
	2) ウサギ回腸	ウサギ 日本白色 雄・5	<i>in vitro</i>	10^{-8} g/mL 10^{-7} g/mL 10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL で自動運動抑制
	3) ラット非妊娠子宮及び妊娠子宮	ラット SD 雌・5	<i>in vitro</i>	10^{-8} g/mL 10^{-7} g/mL 10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL で自動運動抑制
消化器系	13. 腸管内輸送能に対する作用 (炭末法)	マウス ddY 雄・10	経口	1 10 100	100mg/kg で輸送能遅延
	14. 排便時間に対する作用 (炭末法)	マウス ddY 雄・10	経口	1 10 100	影響なし
	15. 胃液分泌に及ぼす影響 (胃幽門輪部結紮)	麻酔ラット SD 雄・10	十二指腸内	1 10 100	胃液分泌量は 1mg/kg で増加、10mg/kg 以上で減少
16. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度)	ラット SD 雄・9	経口	1 10 100	10mg/kg 以上で尿量 (24 時間) 減少、100mg/kg で尿中電解質 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-) 排泄量 (24 時間) の減少	

a) 投与形態 経口、十二指腸内:CMC 懸濁 静注:DMSO 又は DMF 溶液

試験項目 (試験方法等)		動物種 系統 性別・例数	投与経路 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	試験成績
血液系	17. 血液凝固系に及ぼす影響 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間)	ラット SD 雄・10	経口	1 10 100	影響なし
	18. 血小板凝集に対する作用 (比濁法)	モルモット ハートレー 雄・5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ g/mL 10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	ADP(0.1μg/mL)凝集に影響なし
	19. 溶血作用に及ぼす影響 (赤石法)	ヒト 健康人 男・5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ g/mL 10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	影響なし
その他	20. 血糖値に及ぼす影響 (グルコース分析法)	ラット SD 雄・10	経口	1 10 100	10mg/kg 以上で血糖値上昇
	21. 局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット ハートレー 雄・5	点眼	1% 5%	影響なし
	22. 局所刺激作用 (Draize 法及び Kay and Calandra 法)	ウサギ 日本白色 雄・5	点眼	1% 5%	影響なし

a) 投与形態 経口、十二指腸内:CMC 懸濁 静注:DMSO 又は DMF 溶液

(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³⁶⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口投与	979	785	1971	1267	>800	>800

(マウス) 600~1700mg/kg 投与による死亡例の剖検で腎臓及び肝臓の褪色、脾臓の萎縮等が認められ、病理組織学的検査で肝細胞及び腎近位尿細管上皮細胞の脂肪沈着、脾臓の赤脾髄の萎縮等が認められた。生存例では、投与後に認められた一般状態の変化は投与後 8 日には正常な状態に回復しており、剖検でも異常は認められなかった。

(ラット) 雄 1000~3713mg/kg、雌 455~2856mg/kg 投与による死亡例で肝臓及び肺の鬱血、胸水の増加等循環障害を示唆する変化が認められた。生存例及び死亡例において水様便や腹部膨満等の消化器症状が認められ、投与後 2 日以降の死亡例では消化管の拡張及び膨満も認められたが、生存例の剖検では異常は認められなかった。投与後に認められた一般状態の変化は、るい瘦が投与後 13 日まで認められたほか、それ以外の症状は投与後 7 日までにはほぼ消失した。

(イヌ) 200 及び 800mg/kg の雌雄で嘔吐及び活動性の低下が認められ、嘔吐は投薬による直接的影響、活動性の低下は本剤の血圧低下作用に伴う二次的変化と考えられた。体重と摂餌量の減少が 50mg/kg 以上の投与群で認められたが、病理解剖学的検査では消化管に異常は観察されなかった。800mg/kg の雄では左心室乳頭筋の線維化と、それに関連する AST (GOT)、LDH 及び CK (CPK) の高値が認められた。

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット 90 日間投与試験並びに 28 日間休薬試験

(ラット 1・3・10・30mg/kg/日 90 日間 1 日 1 回反復経口投与)

1 群雌雄各 15 例のうち、30mg/kg 投与群の雌雄各 1 例が全身性の循環障害により投与 77 日目に死亡したが、観察された以下の変化は休薬により消失又は軽減した。3mg/kg 以上の群で肝重量の増加が認められたことより、無毒性量は 1mg/kg と判断された³⁷⁾。

投与量	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
変化	雌で肝臓実重量の増加	雌で肝臓実重量の増加 雌に腹部膨満 雌で摂水量の増加 雌で尿量の増加 雌雄で心重量の増加	雌雄で肝臓相対重量の増加 雌雄に腹部膨満 雌雄で摂水量の増加 雌雄で尿量の増加 雌雄で心重量の増加 雌雄に体重の増加抑制 雌雄に腎糸球体の腫大 雄に近位尿細管の再生と硝子円柱の出現 雌で赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン量の増加

イヌ 90 日間投与試験

(イヌ 1・3・10mg/kg/日 90 日間 1 日 1 回反復経口投与)

死亡例及び状態の悪化例は認められず、10mg/kg の雄で投与 3 時間後の心拍数の有意な増加及び心臓の左心室乳頭筋の変性・壊死及び線維化が認められたのみであった。無毒性量は 3mg/kg と判断された³⁸⁾。

2) 慢性毒性

ラット 12 ヶ月間投与試験

(ラット 0.3・1・3・10mg/kg/日 12 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

10mg/kg の雌雄で尿量の増加と尿比重の低下、血中 BUN 及びクレアチニンの増加が認められたが、腎臓の病理組織学的検査では特に変化は認められなかった。心臓の実重量の増加が 10mg/kg の雄に、相対重量の増加が 10mg/kg の雌雄に認められたが、病理組織学的検査では特に変化は認められなかった。また、類薬でも報告されている軽微な歯肉の過形成（雌雄）及び副腎皮質球状帯細胞の軽度な肥大（雄）が 10mg/kg に認められている。無毒性量は 3mg/kg と判断された³⁹⁾。

イヌ 12 ヶ月間投与試験

(イヌ 1・3・10mg/kg/日 12 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

1 群雌雄各 3 例のうち、病理組織学的検査で 3mg/kg 群の雌 1 例に心臓乳頭筋の石灰沈着病変が認められた。10mg/kg 群の雄 1 例が投与 9 日に死亡したが、病理組織学的検査から心臓乳頭筋の心筋細胞の壊死、及び周囲間質の細胞浸潤、全葉性の浸出性肺炎、並びに肝細胞の萎縮及び空胞変性が認められた。尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び心電図において投薬に起因したと考えられる変化はいずれの投与量でも認められなかった。無毒性量は 1mg/kg と判断された⁴⁰⁾。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験⁴¹⁾

マウス 18 ヶ月間がん原性試験

(マウス 3・10・30mg/kg/日 18 ヶ月間 1 日 1 回 (5 日/週) 反復経口投与)

溶媒対照群（0.5%CMC 溶液）あるいは無処置対照群と各投与群との間に腫瘍性病変の発生頻度、担腫瘍動物数に有意な差は認められなかった。

ラット 24 ヶ月間がん原性試験

（ラット 1・3・10mg/kg/日 24 ヶ月間 1日1回（5日/週）反復経口投与）

溶媒対照群（0.5%CMC 溶液）あるいは無処置対照群と各投与群との間に腫瘍性病変の発生頻度、担腫瘍動物数に有意な差は認められなかった。本剤はマウス及びラットに対してがん原性を示さないものと考えられた。

(5)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I）⁴²⁾

（ラット 1・3・10・30mg/kg/日 雄：交配前9週間～交配期間2週間、雌：交配前2週間～交配期間2週間～妊娠7日まで 1日1回反復経口投与）

親動物：30mg/kg 投与群の雌で着床前及び後の胚死亡数の有意な増加が認められた以外、各投与群ともに一般状態、体重、摂餌量、交尾率・受胎率などの生殖機能に影響は認められなかった。

胚・胎児：妊娠20日に観察した結果、30mg/kg 投与群で1例、骨格異常として頸椎椎弓癒合が観察された以外、致死・催奇形性、発育抑制作用は認められなかった。

本試験における親動物に対する一般毒性的な無毒性量及び生殖に対する無毒性量は 30mg/kg より大きいと判断されたが、次世代の発生に対する無毒性量は 10mg/kg と判断された。

2) 器官形成期投与試験（Segment II）

（ラット 3・10・30mg/kg/日 妊娠7～17日まで 11日間 1日1回反復経口投与）

親動物：30mg/kg 投与群で妊娠9～17日での摂餌量の減少と体重増加の抑制傾向が認められたが、摂餌量は20日以降回復した。37例中3例に自発運動量の減少や立毛などが観察され、うち1例は心肥大や皮下の脱水症状を伴って妊娠18日目に死亡した。

胎児：妊娠末期の剖検では各投与群の胚・胎児の死亡率や形態学的観察において有意差は認められず、本剤に致死・催奇形性はないものと考えられた。

出生児：30mg/kg 投与群で投薬の影響と考えられる体重の有意な低値が認められたが、生存率、生後分化や機能及び行動に異常は認められなかった。

本試験における親動物に対する一般毒性的な無毒性量、並びに次世代の発生に対する無毒性量は 10mg/kg、親動物の生殖に対する無毒性量は 30mg/kg より大きいと判断された⁴³⁾。

（ウサギ 10・30・100mg/kg/日 妊娠6～18日まで 13日間 1日1回反復経口投与）

親動物：100mg/kg 投与群で摂餌量が減少したが、一般状態、体重、剖検に有意な変化は認められなかった。胚・胎児：発育抑制、致死・催奇形性は認められなかった。

本試験における親動物に対する一般毒性的な無毒性量は 30mg/kg、親動物の生殖並びに次世代の発生に対する無毒性量はともに 100mg/kg より大きいと判断された⁴⁴⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験（Segment III）

（ラット 1・3・10mg/kg/日 妊娠17日～出産21日まで 1日1回反復経口投与）

親動物：10mg/kg 投与群で摂餌量の減少とそれに伴う体重増加の抑制が認められ、一部の母体では妊娠末期から出産後に自発運動量の減少、立毛、貧血症状などが観察された。これらの母体では妊娠期間の延長、一部の胎児のみの出産がみられ、出産前あるいは出産後に全例死亡した。これらは薬理作用である平滑筋弛緩作用により子宮筋収縮が抑制されたためと推察された。

出生児 (F₁) : 体重、性比、生存率、神経・筋活動試験、感覚機能試験、情動性試験に有意な差は認められず、出生児の交配試験では妊娠動物はすべて出産し、妊娠期間及び着床痕数にも有意差は認められなかった。

出生児 (F₂) : 出生児数及び性比、外観異常は認められなかった。

本試験における親動物に対する一般毒性的及び生殖に対する無毒性量は 3mg/kg、次世代の発生に対する無毒性量は 10mg/kg より大きいと判断された⁴⁵⁾。

(6)局所刺激性試験

該当しない

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット抗原性試験⁴⁶⁾ : 本剤 0.1、1.0mg/body の単独免疫群 (経口投与)、アジュバント併用免疫群 (皮下投与) の全例において受身皮膚アナフィラキシー反応、全身アナフィラキシー反応は陰性と判断された。

マウス抗原性試験⁴⁶⁾ : 本剤 0.01、0.1mg/body の単独免疫群 (経口投与)、アジュバント併用免疫群 (腹腔内投与) の全例において受身皮膚アナフィラキシー反応は陰性と判断された。

ウサギ抗原性試験 : 本剤 0.2、1.0mg/kg の単独免疫群 (経口投与)、アジュバント併用免疫群 (皮下、筋肉内投与) の全例において受身皮膚アナフィラキシー反応は陰性と判断された。遅延型皮膚反応では、単独免疫群は陰性と判断されたが、アジュバント併用免疫群では 0.2mg/kg で 3 例全例に、1.0mg/kg で 3 例中 2 例に陽性反応が認められた。
(社内資料)

2) 変異原性試験⁴⁷⁾

大腸菌、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験 (5000~50 μ g/plate)、チャイニーズハムスター雌肺由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (直接法 : 24.3~9.8 μ g/mL、代謝活性化法 : 70~16.3 μ g/mL) 及びマウス小核試験 (500~347mg/kg 単回腹腔内投与) のいずれにおいても変異原性はないものと判断された。

3) 光毒性試験、光感作性試験

光毒性試験 (*in vitro* 細胞損傷試験) 及び光感作性試験 (モルモットを用いた *in vivo* 試験) では陰性と判断された。
(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

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：無し くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

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

製造販売承認年月日：2003年1月31日

承認番号：カルブロック錠 8mg：21500AMZ00030

カルブロック錠 16mg：21500AMZ00031

薬価基準収載年月日：2003年4月1日

販売開始年月日：2003年5月20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

再審査結果公表年月日：2012年12月19日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

11.再審査期間

8年（2003年1月31日～2011年1月30日：終了）

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	HOT（13桁）番号	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)	レセプト電算 処理システム用 コード
カルブロック 錠 8mg	1151596010101 (PTP100錠)	2149043F1020	2149043F1020	610470001
	1151596010102 (PTP500錠)			
カルブロック 錠 16mg	1151602010101 (PTP100錠)	2149043F2026	2149043F2026	610470002
	1151602010201 (PTP140錠)			
	1151602010102 (PTP500錠)			
	1151602010202 (PTP700錠)			

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬 2000;16(2):163-177
- 2) 中島光好ほか：臨床医薬 2000;16(2):179-190
- 3) 中島光好ほか：臨床医薬 2000;16(2):191-205
- 4) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1999;15(6):869-890
- 5) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1999;15(6):891-905
- 6) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1999;15(6):907-942
- 7) 吉永 馨ほか：臨床医薬 2000;16(5):671-739
- 8) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1999;15(6):943-983
- 9) 平井愛山ほか：臨床医薬 1999;15(9):1505-1545
- 10) 荻原俊男ほか：臨床医薬 1999;15(6):985-1004
- 11) 猿田享男ほか：臨床医薬 1999;15(6):1005-1031
- 12) 北井敏雄ほか：臨床医薬 2005;21(5):511-527
- 13) 柳沼麻衣ほか：臨床医薬 2009;25(3):297-313
- 14) 苅尾七臣ほか：臨床医薬 2008;24(12):1083-1098
- 15) 栃久保修ほか：臨床医薬 1999;15(3):435-450
- 16) Kuramoto K, et al. : Hypertens Res 2003;26(3):201-208 (PMID : 12675275)
- 17) 猿田享男：血圧 2000;7(5):527-535
- 18) Oizumi K, et al. : Jpn J Pharmacol 1989;51(1):57-64 (PMID : 2810942)
- 19) 社内資料：アゼルニジピンの降圧作用（2003年1月31日承認、申請資料概要 ホ-I-1）
- 20) 社内資料：アゼルニジピンの作用機序（2003年1月31日承認、申請資料概要 ホ-I-2）
- 21) 佐田登志夫ほか：薬理と治療 2002;30(9):703-709
- 22) 佐田登志夫ほか：薬理と治療 2002;30(9):711-720
- 23) 藤澤道雄ほか：薬理と治療 2003;31(7):553-564
- 24) 寄兼良輔：BIO Clinica 2003;18(13):1210-1215
- 25) 社内資料：本態性高血圧症患者における薬物動態（2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-III-2）
- 26) 社内資料：アゼルニジピンの血漿蛋白結合率（2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-II-2）
- 27) 社内資料：チトクローム P450 分子種（2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-II-3）
- 28) 社内資料：アゼルニジピンの排泄（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) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（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
- 32) 社内資料：イトラコナゾール併用投与時の薬物動態（2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-III-6）
- 33) 社内資料：シンバスタチン併用投与時の薬物動態（2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-III-6）
- 34) Hirashima H, et al. : 臨床薬理 2006;37(3):127-133
- 35) 宮本政章ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1127-S1145
- 36) 戸塚繁夫ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S969-S976
- 37) 鈴木登志郎ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S977-S1004
- 38) 森 昌弘ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1005-S1028

- 39) 岡崎修三ほか：薬理と治療 1997;25(7):1757-1771
- 40) 安田充也ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1029-S1055
- 41) 高岡雅哉ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1113-S1126
- 42) 広瀬高一、棚瀬久雄：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1057-S1066
- 43) 広瀬高一、棚瀬久雄：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1067-S1076
- 44) 浅井宗則ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1077-S1081
- 45) 金子洋二ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1083-S1092
- 46) 新海健吉ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1093-S1099
- 47) 平野光一ほか：薬理と治療 1997;25 Suppl.:S1101-S1111

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

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

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132