

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 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 「NP」

アゼルニジピン錠 16mg 「NP」

AZELNIDIPINE TABLETS

剤形	錠剤（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	アゼルニジピン錠 8mg 「NP」 1錠中 日本薬局方 アゼルニジピン 8mg アゼルニジピン錠 16mg 「NP」 1錠中 日本薬局方 アゼルニジピン 16mg
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・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載年月日：2013年6月21日 発売年月日：2013年6月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX: 06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2017 年 4 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 17
6. 排泄 17
7. トランスポーターに関する情報 17
8. 透析等による除去率 17

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 18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 18
5. 慎重投与内容とその理由 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 18
7. 相互作用 19
8. 副作用 21
9. 高齢者への投与 22
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 22
11. 小児等への投与 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 23
13. 過量投与 23
14. 適用上の注意 23
15. その他の注意 23
16. その他 23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 24
2. 毒性試験 24

X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	25	
2. 有効期間又は使用期限	25	
3. 貯法・保存条件	25	
4. 薬剤取扱い上の注意点	25	
5. 承認条件等	25	
6. 包装	26	
7. 容器の材質	26	
8. 同一成分・同効薬	26	
9. 国際誕生年月日	26	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26	
11. 薬価基準収載年月日	26	
12. 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	26	
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	26	
		14. 再審査期間
		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
		16. 各種コード
		17. 保険給付上の注意
		26
		27
		27
		27
		XI. 文献
		1. 引用文献
		2. その他の参考文献
		28
		28
		XII. 参考資料
		1. 主な外国での発売状況
		2. 海外における臨床支援情報
		29
		29
		XIII. 備考
		その他の関連資料
		30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アゼルニジピンは、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。本邦では 2003 年に上市されている。

1錠中にアゼルニジピンを 8mg 及び 16mg 含有するアゼルニジピン錠 8mg「NP」及びアゼルニジピン錠 16mg「NP」は、ニプロファーマ(株)が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 2 月に承認を取得、2013 年 6 月にニプロ(株)より販売を開始した。その後、2014 年 2 月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

○降圧作用の発現が緩徐かつ 1 日 1 回の投与で持続性がある。

○臨床的には、高血圧症に有用性が認められている。

○PTP シートの裏面に「高血圧症の薬です」を記載した。

○重大な副作用としては、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（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

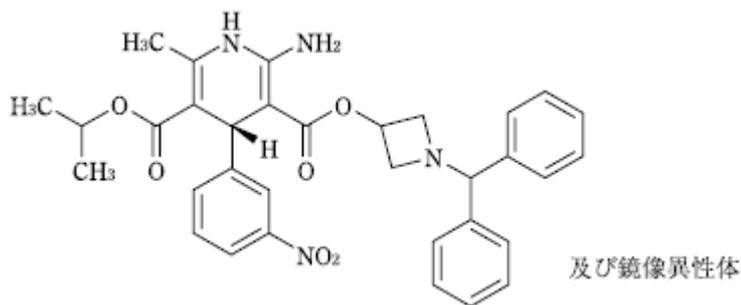
1. 販売名

- (1) 和 名 : アゼルニジピン錠 8mg 「NP」
アゼルニジピン錠 16mg 「NP」
- (2) 洋 名 : AZELNIDIPINE TABLETS
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるアゼルニジピンに剤形及び含量を記載し、NIPROから「NP」を付した。

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)
- (3) ステム : ニフェジピン系カルシウム拮抗剤 : -dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{33}H_{34}N_4O_6$

分子量 : 582.65

5. 化学名 (命名法)

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

7. CAS 登録番号

123524-52-7

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¹⁾

25℃、相対湿度 32～93%に保った環境下で 10 日間保存しても吸湿性は認められない。

(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。

乾燥減量：0.5%以下 (1g、減圧、70℃、5 時間)¹⁾。

強熱残分：0.1%以下 (1g)¹⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

光により着色する。

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アゼルニジピン」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アゼルニジピン」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（素錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名	アゼルニジピン錠 8mg 「NP」	アゼルニジピン錠 16mg「NP」	
外形	  	  	
形状	淡黄白色の割線入り素錠		
大きさ	直径(mm)	7.0	9.0
	厚さ(mm)	3.4	4.2
	重量(mg)	140	280
識別コード	NP-553	NP-555	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アゼルニジピン錠 8mg 「NP」 1錠中 日本薬局方 アゼルニジピン 8mg

アゼルニジピン錠 16mg 「NP」 1錠中 日本薬局方 アゼルニジピン 16mg

(2) 添加物

結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート 80、メグルミン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①アゼルニジピン錠 8mg 「NP」²⁾

包装形態（内包装：ポリプロピレン・アルミ箔、外包装：アルミニウム袋）

項目及び規格	試験開始時	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である）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
純度試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	—	—	適 合
溶出試験（45 分間の溶出率：75%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	100.1～ 100.9	100.2～ 100.5	99.3～ 100.1	99.6～ 100.5

(n=3)

②アゼルニジピン錠 16mg 「NP」³⁾

包装形態（内包装：ポリプロピレン・アルミ箔、外包装：アルミニウム袋）

項目及び規格	試験開始時	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である）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
純度試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	—	—	適 合
溶出試験（45 分間の溶出率：75%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	99.8～ 100.5	100.1～ 100.9	99.2～ 100.8	99.0～ 100.2

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日 一部改正 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 一部改正 薬食審査発第1124004号」)

①アゼルニジピン錠 8mg 「NP」⁴⁾

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液
pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH1.2

判定基準 : すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

(1) 標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 :

試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する。

(2) 標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 :

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。

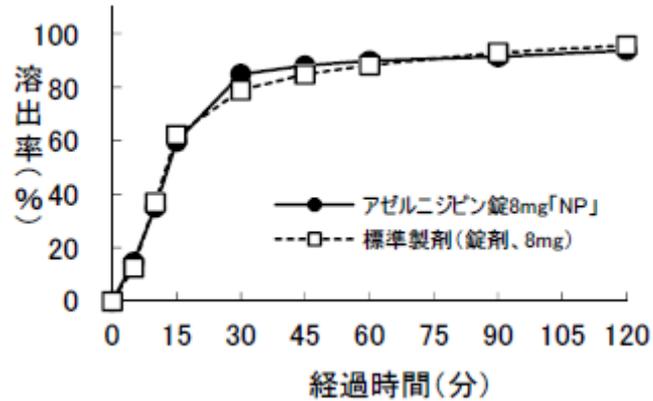
b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 85% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の $1/2$ の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、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、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、

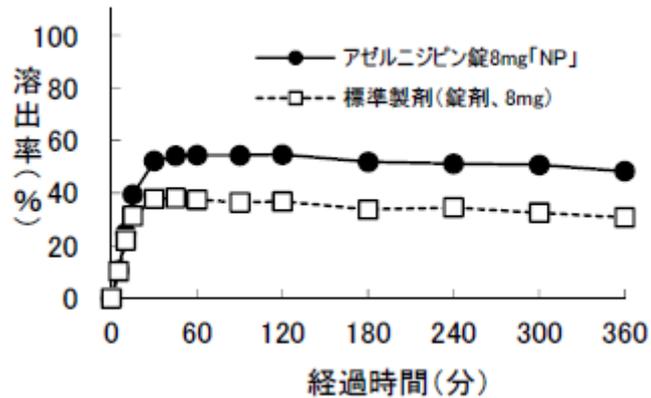
又は f2 関数の値が 53 以上である。

試験結果 : 各試験条件においてアゼルニジピン錠 8mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

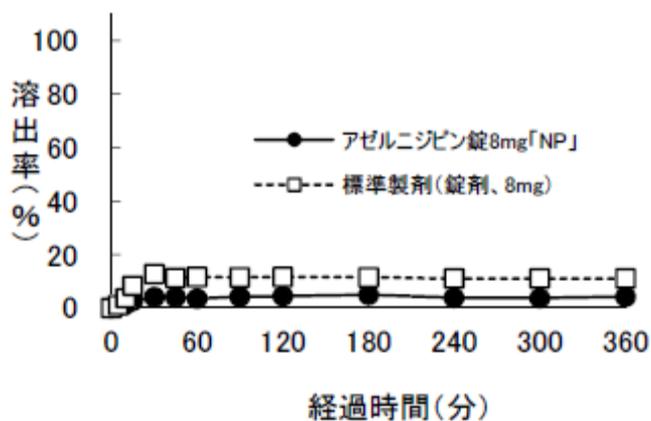
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



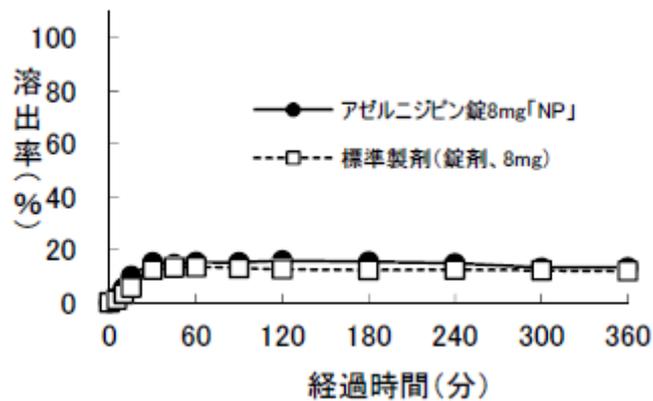
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



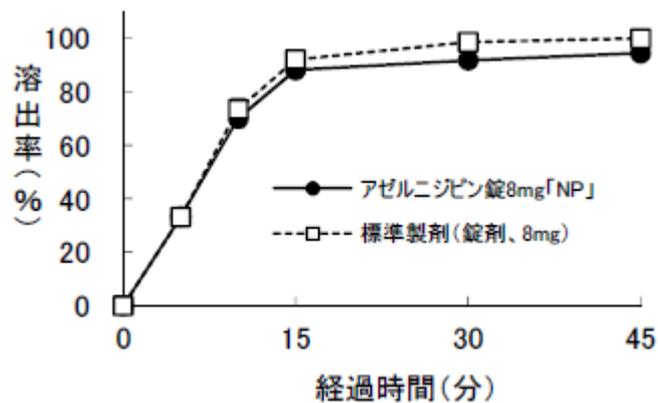
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH1.2 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



②アゼルニジピン錠 16mg 「NP」⁵⁾

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液
 pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
 pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
 水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH1.2

判定基準 : すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

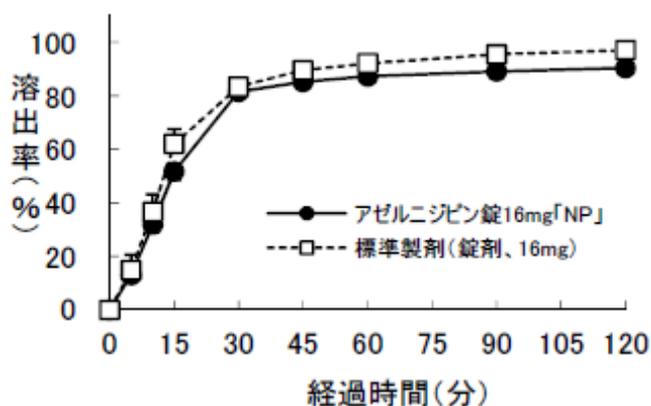
- (1) 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :
 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

(2) 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

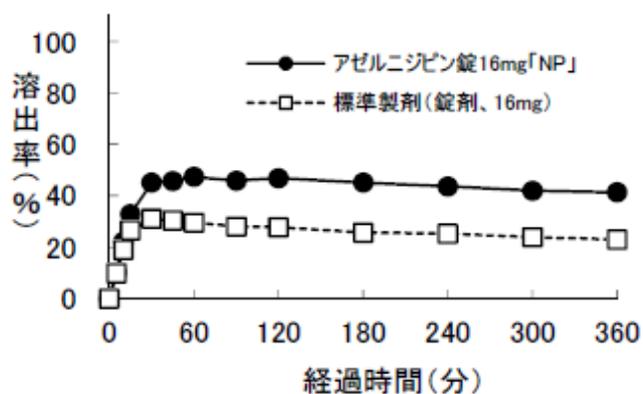
- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
- c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、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、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

試験結果 : 各試験条件においてアゼルニジピン錠 16mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

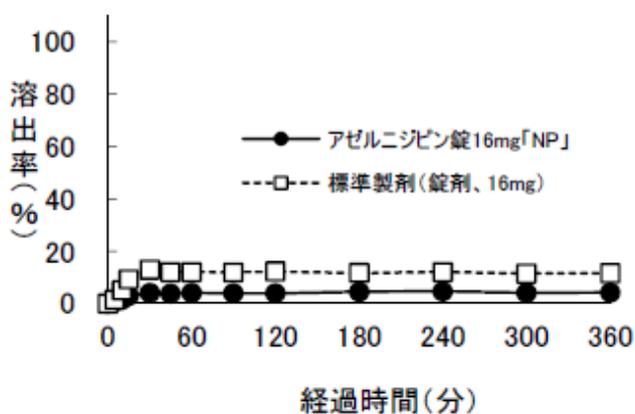
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



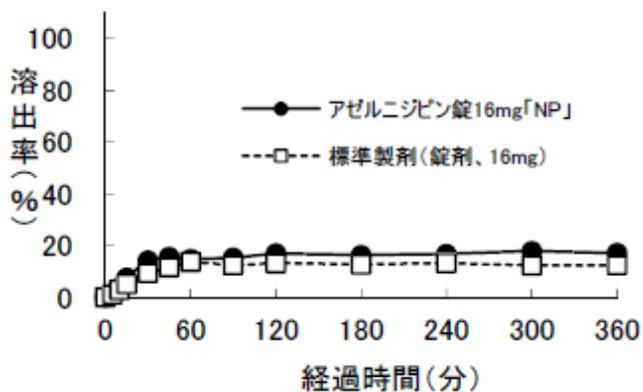
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



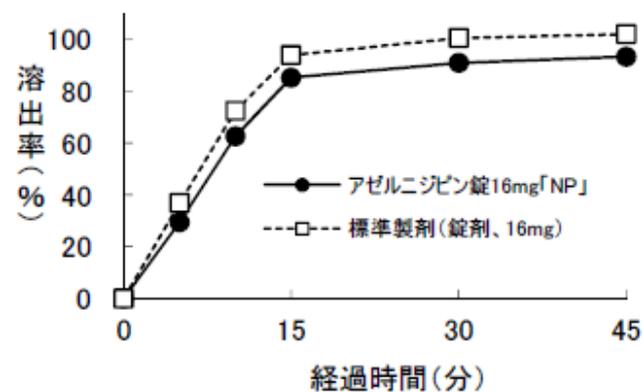
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH1.2 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



〈公的溶出規格への適合〉

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : 日本薬局方 溶出試験第 1 液 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 45 分以内に 75%以上溶出した。

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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法⁶⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アゼルニジピン錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁶⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アゼルニジピン錠」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬。膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。なお、本薬は作用の持続性が特徴とされる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子に、アゼルニジピン錠 8mg 「NP」を 1 錠（アゼルニジピンとして 8mg、n=18）絶食時に経口投与した時の T_{max} は約 2.67 時間⁴⁾、アゼルニジピン錠 16mg 「NP」を 1 錠（アゼルニジピンとして 16mg、n=20）絶食時に経口投与した時の T_{max} は約 3.15 時間であった⁵⁾。

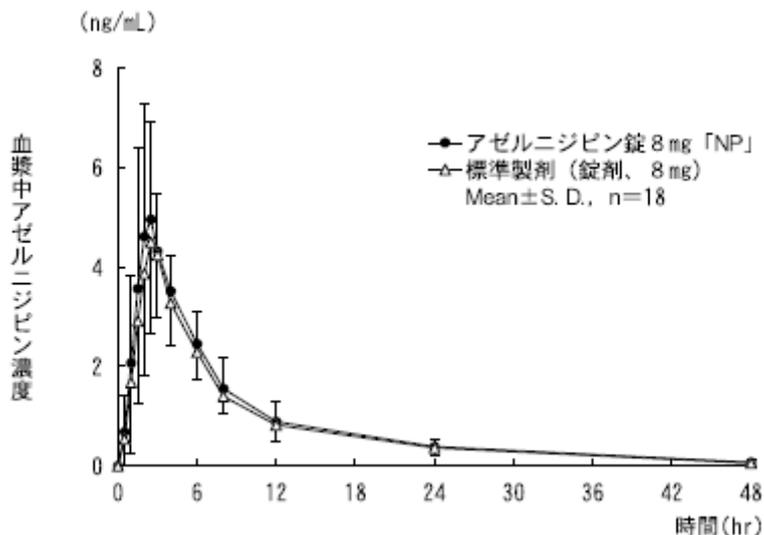
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号及び平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号、平成 15 年 6 月 12 日一部改正 厚生労働省令第 106 号、平成 16 年 12 月 21 日一部改正 厚生労働省令第 172 号、平成 18 年 3 月 31 日一部改正 厚生労働省令第 72 号及び平成 20 年 2 月 29 日一部改正 厚生労働省令第 24 号」）

①アゼルニジピン錠 8mg 「NP」⁴⁾

アゼルニジピン錠 8mg 「NP」と標準剤のそれぞれ 1 錠（アゼルニジピンとして 8mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LS/MS/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0-48hr} 、 C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



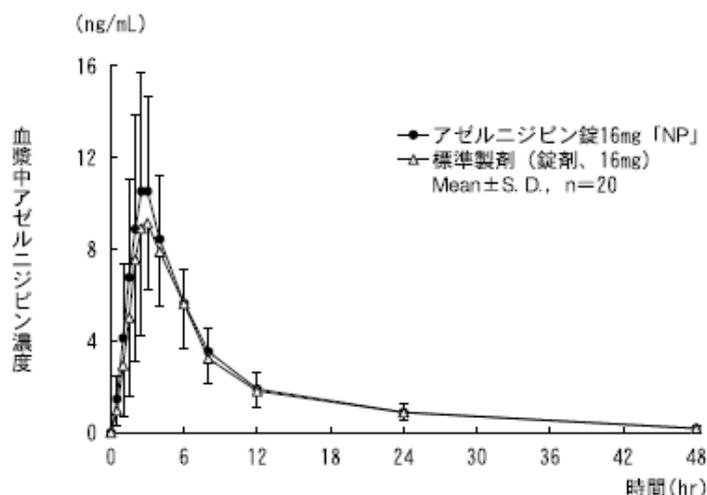
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アゼルニジピン錠 8mg 「NP」	40.935± 12.250	5.515± 2.460	2.67±0.73	9.82±2.49
標準製剤 (錠剤、8mg)	37.558± 11.166	4.852± 1.793	2.81±0.55	9.87±3.45

(Mean±S. D., n=18)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②アゼルニジピン錠 16mg 「NP」⁵⁾

アゼルニジピン錠 16mg 「NP」と標準製剤のそれぞれ 1 錠（アゼルニジピンとして 16mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LS/MS/MS 法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→48hr}、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。



	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 「NP」	91.341± 24.391	11.510± 4.654	3.15±0.89	10.38±2.69
標準製剤 (錠剤、16mg)	84.421± 22.292	10.196± 4.160	3.05±0.63	10.86±3.19

(Mean±S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	8mg (n=18)	16mg (n=20)
kel (/hr)	0.0754±0.0209	0.0723±0.0242

(Mean±S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾

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。

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

〈参考〉

動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率¹⁾

健康成人男子（外国人）に¹⁴C-アゼルニジピン 4mg を空腹時単回経口投与したところ、尿及びふん中放射能排泄率は、168時間までに尿中に26%、ふん中に63%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）（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、ボリコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、サキナビル、インジナビル、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、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) 本剤の投与により、まれに過度の血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等、危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

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 （外用剤を除く） <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） ・ ポリコナゾール （ブイフェンド） 	イトラコナゾールとの併用により本剤の AUC が 2.8 倍に上昇することが報告されている。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> ・ リトナビル含有製剤 （ノービア、カトレラ） ・ サキナビル （インビラーゼ） ・ インジナビル （クリキシバン） ・ 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） コビススタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）	併用により本剤の作用が増強されるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリ タプレビル・リトナビ ル (ヴィキラックス)	併用により本剤の作用 が増強されるおそれ がある。	リトナビルが CYP3A4 を阻害し、本剤のクリ アランスが低下すると 考えられる。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤	過度の降圧が起こるお それがある。必要があ れば他の降圧剤あるい は本剤を減量するこ と。	作用メカニズムの異な る降圧剤の併用により 薬理作用が増強され る。
ジゴキシン	併用によりジゴキシンの 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	併用により本剤の作用 が増強されるおそれ がある。必要があれば本 剤を減量あるいはこれ らの薬剤の投与を中止 すること。	これらの薬剤がCYP3A4 を阻害し、本剤のクリ アランスが低下すると 考えられる。
シンバスタチン	併用によりシンバスタ チンのAUCが2.0倍に上 昇することが報告され ている。必要があれば 本剤又はシンバスタチ ンの投与を中止するこ と。	これらの薬剤がCYP3A4 を競合的に阻害するこ とにより、相互のクリ アランスが低下すると 考えられる。腎機能障 害のある患者は特に注 意すること。
シクロスポリン	併用により本剤又はこ れらの薬剤の作用が増 強されるおそれがあ る。必要があれば本剤 又はこれらの薬剤を減 量すること。	

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	併用により本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤又はこれらの薬剤を減量すること。	これらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
タンドスピロンクエン酸塩	併用により本剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤を減量あるいはタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止すること。	セロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用が降圧作用を増強する。
リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール	併用により本剤の作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、本剤のクリアランスが上昇すると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4による本剤の代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 房室ブロック、洞停止、徐脈

房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、めまい、ふらつき等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

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

注1) 投与を中止すること。また、類薬では光線過敏症が報告されている。

注2) 低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項

「8. 副作用」の項を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は、8mg あるいは更に低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。[一般に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞が起こるおそれがある)。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物試験(ラット)で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。また、妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。]

2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

- 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。
- 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。

16. その他

【取扱い上の注意】

開封後の注意

本剤は光により着色するので開封後も遮光して保存すること。

Ⅹ. 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) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) 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) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) 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 「NP」	処方箋医薬品 ^{注3)}
アゼルニジピン錠 16mg 「NP」	処方箋医薬品 ^{注3)}
有効成分：日本薬局方 アゼルニジピン	処方箋医薬品 ^{注3)}

注3) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温・遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

開封後の注意

本剤は光により着色するので開封後も遮光して保存すること。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「14. 適用上の注意」及び「16. その他」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

開封後の注意

本剤は光により着色するので開封後も遮光して保存すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アゼルニジピン錠 8mg 「NP」 : 100 錠 (PTP)
500 錠 (PTP)
アゼルニジピン錠 16mg 「NP」 : 100 錠 (PTP)
140 錠 (PTP)
500 錠 (PTP)
700 錠 (PTP)

7. 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : カルブロック錠 8mg、同錠 16mg (第一三共) 他
同効薬 : アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2013 年 2 月 15 日
承認番号 : アゼルニジピン錠 8mg 「NP」 : 22500AMX00279000
アゼルニジピン錠 16mg 「NP」 : 22500AMX00280000

[注]2014 年 2 月 28 日に製造販売承認をニプロ(株)に承継

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 6 月 21 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アゼルニジピン錠 8mg「NP」	122582201	2149043F1062	622258201
アゼルニジピン錠 16mg「NP」	122583901	2149043F2069	622258301

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-155 (2016)
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 6) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-160 (2016)

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

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号