

azelnidipine（JP）

アゼルニジピン

持続性Ca拮抗剤

214

【基本電子添文】 カルブロック錠2024年8月改訂

【製品】 規制等：〔処方〕《カルブロック錠8・16mg 2003.01.31承認》
アゼルニジピン〔局〕錠8・16mg（辰巳化学 東和薬品 日医工 ニプロ ニプロES 日本ケミファー日本薬品工業 日本ジェネリックー共創未来 ビオメディクス 陽進堂）
カルブロック〔局〕Calblock錠8・16mg（第一三共）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中8mg, 16mg

【効能・効果】 高血圧症

【用法・用量】 アゼルニジピンとして1日1回8～16mg朝食後経口投与。1回8mgあるいは更に低用量から開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまで

【禁忌】 ①妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意③参照） ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ③イトラコナゾール、ミコナゾール（経口剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、ダルナビル含有製剤）、コビススタット含有製剤、抗ウイルス剤（ニルマトレルビル・リトナビル）、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者（相互作用①，薬物動態⑦a参照）

【重要な基本的注意】 ①カルシウム拮抗剤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、休薬を要する場合は徐々に減量する。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 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 ③降圧作用に基づくめまい等が現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 【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 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 ②肝機能障害患者 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 ③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。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（禁忌①参照） ④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。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 ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥高齢者：8mgあるいは更に低用量から開始し、慎重に投与する。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

【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（薬物動態④参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
次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（フロリード）（経口剤、注射剤） ・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（バイフェンド） ・ポサコナゾール（ノクサフィル） （禁忌③，薬物動態⑦a参照）	アゼルニジピン8mgとイトラコナゾール50mg※との併用により本剤のAUCが2.8倍に上昇することが報告されている	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる
HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ） ・アタザナビル硫酸塩（レイアタツ） ・ホスアンブレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） ・ダルナビル含有製剤（ブリジスタ、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） 抗ウイルス剤 ・ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド） （禁忌③参照） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） （禁忌③参照）	本剤の作用が増強されるおそれがある	

※：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

②併用注意

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	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 （薬物動態⑦b参照）	ジゴキシンのC _{m a x} 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	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	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を中止する	

・エリスロマイシン ・クラリスロマイシン等		
シンバスタチン (薬物動態⑦㉔参照)	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を中止する	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
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
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		
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を中止する	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 (薬物動態⑦㉔参照)	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**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現れることがある ⑥**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現れることがある

②その他の副作用

	1～3%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		痒疹、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	Al-P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※

※：低アルブミン血症の患者で起こりやすい

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 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 ②CAPD（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 【取り扱い上の注意】 ①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 ②アルミピロー開封後は湿気を避けて保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度 ④反復投与：健康成人男性6例に8mgを1日1回7日間連続経口投与（食後）時、 T_{max} は2～3時間、半減期は19～23時間。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

投与 日数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)
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

Mean ± SE

⑥単回投与：軽症・中等症本態性高血圧症患者6例に8mgを朝食後単回経口投与時、 T_{max} は3.7時間、 C_{max} は9.4ng/mL、半減期（一相性）は6.1時間、 AUC_{0-24} は66.5ng・hr/mL。血漿中濃度は健康成人と同様のレベルと考えられた ②吸収 食事の影響：健康成人男性6例に10mgを空腹時投与時、食後投与と比較して C_{max} は38%、 $AUC_{0-\infty}$ は69% ③分布 蛋白結合率（*in vitro*）：90～91%で、主にリボ蛋白に非特異的に結合 ④代謝：主な代謝部位は小腸及び肝臓、CYP3A4でジヒドロピリジン環が酸化（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人男性4例に ^{14}C -標識体4mg※を単回経口投与後7日までの排泄率は、尿中26%、糞中63%（外国人データ）。※：承認用量は1日8～16mg ⑥特定の背景を有する患者 ④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8mgを1日1回朝食後7日間連続経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は次表のとおりで、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

投与 日数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (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※	3.5 ± 0.56	19.7 ± 4.86	154.5 ± 17.79※

Mean ± SE。※：p<0.01（paired t-test）

⑥肝機能障害患者（外国人データ）：軽度・中等度の肝機能障害患者及び健康人各8例に8mgを単回経口投与時、ほぼ同様の血漿中濃度推移

対象	C_{max} ※ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ※ (ng・hr/mL)	CL/F (mL/min)
肝機能障害患者	6.0	52.8	3,152.5 ± 2,342.2
健康人	8.2	68.0	2,345.2 ± 1,449.1

Mean ± SD。※：幾何平均

④高齢者：高齢高血圧症患者（65～84歳）5例に8mgを1日1回朝食後7日間連続経口投与時の T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24} は

次表のとおりで、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} は7日目に有意に大きな値を示したが、投与24時間後の血漿中濃度は7日目までにほぼ一定の値を示し定常状態に達した

投与 日数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (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※1	107.0 ± 16.9
7日目	25.7 ± 3.6※2	3.2 ± 0.5	8.6 ± 1.6※2	242.8 ± 48.8※2

Mean ± SE。※1：4例。※2：p<0.05 (paired t-test)

⑦薬物相互作用 ④イトラコナゾールとの相互作用：健康成人男性8例（20～29歳）に本剤8mg及びイトラコナゾール50mgを併用投与時、単独投与に比較して血漿中本剤の C_{max} は1.6倍（0.8～3.1倍）、AUCは2.8倍（1.7～5.4倍）に増加（禁忌③、相互作用①参照）

投与法	C_{max} ※ (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} ※ (ng・hr/mL)
本剤単独	12.3 (0.4)	2.9 ± 0.6	8.7 ± 1.9	61.0 (0.4)
本剤＋イトラコナゾール	19.7 (0.2)	3.6 ± 1.3	10.0 ± 1.6	170.9 (0.2)

Mean ± SD。※：幾何平均（対数変換後の標準偏差）

⑥ジゴキシンとの相互作用：健康成人男性16例（評価例数15例，22～41歳）に本剤8mg及びジゴキシン0.25mgを併用投与時、単独投与に比較して血漿中ジゴキシンの C_{max} は1.5倍（0.8～3.1倍）、AUCは1.3倍（0.6～2.3倍）に増加（相互作用②参照）

投与法	C_{max} ※1 (ng/mL)	T_{max} (hr)	CL_R ※2 (L/hr)	AUC_{0-t} ※1 (ng・hr/mL)
ジゴキシン単独	1.1 (0.4)	1.7 ± 0.6	14.6 ± 6.4	5.7 (0.6)
ジゴキシン＋本剤	1.6 (0.4)	1.1 ± 0.7	12.2 ± 8.5	7.4 (0.7)

Mean ± SD。※1：幾何平均（対数変換後の標準偏差）。※2：14例

③HMG-CoA還元酵素系阻害剤との相互作用：健康成人男性8例（22～34歳）に本剤8mg及びシンバスタチン10mgを併用投与時、単独投与に比較して血漿中本剤濃度はほとんど変化しなかったが、血漿中シンバスタチン濃度は C_{max} が1.9倍（1.4～3.5倍）、AUCが2.0倍（1.6～3.3倍）に増加

投与法	C_{max} ※ (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} ※ (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)
シンバスタチン＋本剤	2.8 (0.4)	1.9 ± 1.1	2.7 ± 0.9	9.2 (0.4)

Mean ± SD。※：幾何平均（対数変換後の標準偏差）

なお、本剤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、血漿中本剤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} が1.0倍（0.4～2.0倍）、

AUCが1.0倍（0.5～1.4倍）、血漿中プラバスタチン濃度は C_{max} が0.9倍（0.4～1.9倍）、AUCが1.0倍（0.3～2.3倍）（相互作用②参照） ④グレープフルーツジュースとの相互作用：健康成人男性8例（23～40歳）に本剤8mgをグレープフルーツジュースとともに単回経口投与時、水で服用した場合に比較して C_{max} は2.5倍（1.6～3.2倍）、AUCは3.3倍（2.3～4.3倍）に増加（相互作用②参照）

服用法	C_{max} ※1 (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} ※1 (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※2 (12.8～19.2)	3.9※2 (3.0～4.7)	147.9※2 (120.6～181.4)

Mean（95%信頼区間）。※1：幾何平均。※2：p<0.01（分散分析）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験 ①軽症・中等症本態性高血圧症患者208例に8～16mgを二重盲検比較法で1日1回12週間連続経口投与時の降圧率（下降例数※1/評価例数）は72.6%（判定不能を除く場合83.4%） ②本剤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、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）。※1：下降；収縮期血圧（－20mmHg以上）及び拡張期血圧（－10mmHg以上）を満たす場合、平均血圧（－13mmHg以上）を満たす場合、あるいは下降傾向※2であつても150/90mmHg未満（ただし、入院患者では

140/85mmHg未満）に降圧した場合。※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756例を対象とした試験で、8～16mg投与の降圧率は73.7%（判定不能を含む） ③国内第Ⅲ相試験 ①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） ⑥副作用発現頻度は、自他覚症状が6.7%（2/30例）、臨床検査値異常が16.7%（5/30例）で、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） ④国内第Ⅱ相試験 ①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） ⑥副作用発現頻度は、自他覚症状が10.3%（3/29例）、臨床検査値異常が3.4%（1/29例）で、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）

⑤国内第Ⅱ相試験（長期投与） ①軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1日1回52週間本剤を単独投与した結果、安定した降圧効果が得られた。判定不能を含む降圧率は

87.4%（83/95例）、判定不能を除く場合は91.2%（83/91例） ⑥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、主な副作用は総コレステロール上昇3.2%（3/95例） ⑥国内第Ⅱ相試験（長期投与） ①軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1日1回52週間本剤とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を併用投与した結果、安定した降圧効果が得られた。判定不能を含む降圧率は76.7%（132/172例）、判定不能を除く場合は85.2%（132/155例） ⑥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、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)

【薬効薬理】 ①作用機序：L型Caチャンネル拮抗作用に基づき、血管を拡張させ降圧作用を発現。ブタ心臓ミクロソームでの受容体結合実験で、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) は3.1nmol/L、阻害定数 (Ki値) は2.1nmol/L (*in vitro*)。また、肝初回通過効果の影響を受けにくい (イヌ) ②降圧作用：高血圧モデル動物 (高血圧自然発症ラット、DOCA食塩高血圧ラット、腎性高血圧ラット、腎周囲炎

性腎性高血圧犬) への0.1ないし1~3mg/kgの単回経口投与で血圧は用量依存的に下降、その作用は緩徐に発現しかつ持続的で、類薬に比べて心拍数にほとんど影響を及ぼさなかった。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でも安定した降圧作用

【性状】 アゼルニジピンは淡黄色~黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。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。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