

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 2013 に準拠して作成

持続性 Ca 拮抗剤

サプレスタ[®]カプセル 5mg

サプレスタ[®]カプセル 10mg

サプレスタ[®]顆粒 2%

Sapresta[®]capsule 5mg · capsule 10mg · granule 2%

剤形	サプレスタカプセル 5mg・サプレスタカプセル 10mg：カプセル剤 サプレスタ顆粒 2%：顆粒剤(コーティング顆粒)
製剤の規制区分	劇薬、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	サプレスタカプセル 5mg： 1 カプセル中にアラニジピン 5mg を含有する。 サプレスタカプセル 10mg： 1 カプセル中にアラニジピン 10mg を含有する。 サプレスタ顆粒 2%： 1g中にアラニジピン20mgを含有する。
一般名	和名：アラニジピン(JAN) 洋名：Aranidipine(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	サプレスタカプセル 5mg・サプレスタカプセル 10mg 製造販売承認年月日：2003年 3月 14日 薬価基準収載年月日：2003年 7月 4日 発売年月日：2003年 7月 7日 サプレスタ顆粒 2% 製造販売承認年月日：2007年 2月 28日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2007年 6月 15日 (販売名変更による) 発売年月日：1996年 4月 24日
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元： 大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 FAX：03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2015 年 2 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 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、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。

[IF 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。

- ②IF 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「IF 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。

【IF の作成】

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

【IF の発行】

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF 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、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薬剤師等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、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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 11

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…………… 21
2. 薬理作用…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 39
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 44
3. 吸 収…………… 45
4. 分 布…………… 46
5. 代 謝…………… 48
6. 排 泄…………… 50
7. トランスポーターに関する情報…………… 51
8. 透析等による除去率…………… 51

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…………… 52
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 52
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由…………… 52
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由…………… 52
5. 慎重投与内容とその理由…………… 52
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法…………… 52
7. 相互作用…………… 53
8. 副作用…………… 54
9. 高齢者への投与…………… 60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 60
11. 小児等への投与…………… 60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 60

13. 過量投与	60
14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	61
16. その他	61

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	65

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	69
2. 有効期間又は使用期限	69
3. 貯法・保存条件	69
4. 薬剤取扱い上の注意点	69
5. 承認条件等	69
6. 包装	69
7. 容器の材質	69
8. 同一成分・同効薬	69
9. 国際誕生年月日	70
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	70
11. 薬価基準収載年月日	70

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	70
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	70
14. 再審査期間	70
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	70
16. 各種コード	70
17. 保険給付上の注意	70

XI. 文献

1. 引用文献	71
2. その他の参考文献	75

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	76

XIII. 備考

その他の関連資料	77
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サプレスタ顆粒(一般名アラニジピン)は、マルコ製薬株式会社(現：日医工株式会社)と大鵬薬品工業株式会社で共同開発された持続性 Ca 拮抗剤である。

降圧作用がよく知られているジヒドロピリジン系化合物を基本としてより優れた医薬品創製の目的で研究に着手し、1981年にニフェジピンのエステル残基中にカルボニル基を導入したアラニジピンが合成され、動物実験において、冠動脈及び椎骨動脈の血流量増加作用を示し、高血圧自然発症ラット(SHR)においても降圧効果を示すことが見いだされた。

1981年より基礎的研究が開始され、1987年より臨床試験が開始された。1日1回経口投与で血圧日内変動に影響を与えることなく、安定した降圧効果を示すことが認められ、1996年1月31日に製造承認された。

さらに、適宜増減が可能である顆粒剤の製剤的特徴を生かすため、製剤検討を行い、光に対する安定性を改善した顆粒へ処方変更した。

その後、吸収を安定化させた顆粒剤の特徴を生かし、さらに飲みやすい剤型であるカプセル剤の開発を行い、2003年3月サプレスタカプセル5mg、同10mgの製造承認を取得した。また、2007年2月28日にサプレスタ顆粒2%が販売名変更代替新規承認された。

承認後は使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2008年2月26日付で再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 血圧日内変動に影響を与えず、降圧効果が24時間持続する。

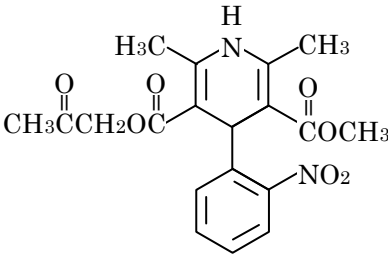
アラニジピン本体のみならず、その代謝物も降圧活性を有し、持続的な降圧効果の発現に寄与する(ラット)。

(2) 顆粒剤は飲みやすく、吸収を安定させた製剤で、腸溶性基剤を用いた固体分散体の顆粒とすることで、急激な血中濃度の上昇を抑え、吸収パターンの個体差を少なくすることを目的とした。

(3) 顆粒剤は光に対する安定性を改善した製剤で、特にバラ包装品は患者さんの病状に応じた用量調節が容易である。また、カプセル剤の追加により剤型の選択肢が広がった。

(4) 承認時、使用成績調査及び特別調査における安全性評価例数は4,765例であり、副作用発現率は11.2%(534例)であった。主な副作用は頭痛1.4%、潮紅1.4%、ほてり感1.2%、動悸0.6%、貧血0.6%、めまい0.6%等であった。また、主な臨床検査値の異常変動はALT(GPT)上昇1.0%、AST(GOT)上昇0.9%、 γ -GTP上昇0.8%、BUN上昇0.7%、Al-P上昇0.6%、LDH上昇0.6%、尿酸上昇0.6%であった(再審査終了時)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	サプレスタカプセル 5mg サプレスタカプセル 10mg サプレスタ顆粒 2%
(2) 洋名	Sapresta capsule 5mg Sapresta capsule 10mg Sapresta granule 2%
(3) 名称の由来	血圧をサプレス(低下)することから商品名をサプレスタとした。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	アラニジピン(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Aranidipine(JAN、INN)
(3) ステム	ニフェジピン系カルシウムチャンネル拮抗薬：-dipine
3. 構造式又は示性式	構造式： 
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₇ 分子量：388.37
5. 化学名(命名法)	(±)-Methyl 2-oxopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	MPC-1304(治験番号)
7. CAS登録番号	86780-90-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。光によって変化する。

(2) 溶解性

アセトン、ジクロロメタン又は 1,4-ジオキサンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アラニジピンの各種有機溶媒に対する溶解度(20℃)

溶 媒	溶解度(w/v%)
アセトン	14.9 ±0.61
ジクロロメタン	25.4 ±0.46
1,4-ジオキサン	11.1 ±0.29
メタノール	2.00 ±0.06
エタノール(99.5)	1.07 ±0.04
ジエチルエーテル	0.13 ±0.01

n=3、平均値±標準偏差

アラニジピンの各種 pH 緩衝液*に対する溶解度(20℃)

pH	溶解度(w/v%)
3	0.0014 ±0.0000
5	0.0014 ±0.0001
7	0.0013 ±0.0000
9	0.0013 ±0.0000

n=3、平均値±標準偏差

* : Britton Robinson 緩衝液

(3) 吸湿性

温度 20℃、相対湿度 66 及び 92% で 1 ヶ月保存した結果、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 : 148~151℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

アラニジピンは酸性、アルカリ性ともほとんど水層に分配されなかった。なお、アラニジピンはアルカリ性側では不安定なため pH10 以上では測定しなかった。

アラニジピンの分配係数 (25°C)

水 層	分 配 係 数 (1-オクタノール/緩衝液*)
水	277.1 ± 16.8
pH 2	321.6 ± 7.3
pH 3	278.8 ± 3.8
pH 4	277.8 ± 29.0
pH 5	268.4 ± 21.3
pH 6	275.0 ± 32.6
pH 7	280.1 ± 48.9
pH 8	294.0 ± 15.7
pH 9	344.8 ± 4.3

n=3、平均値±標準偏差

*: Britton Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

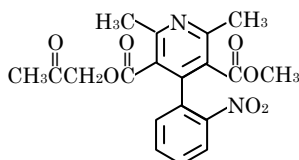
旋光度：1,4-ジオキサン溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

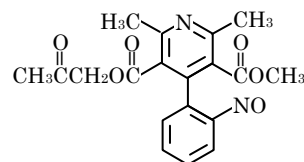
(1) 各種条件下における安定性

安定性試験結果

保存条件	保存期間	保 存 形 態	分解生成物	結 果
室 温	3 年	褐色ガラス瓶(密栓)	—	変化なし
40°C	6 箇月	褐色ガラス瓶(密栓)	—	変化なし
60°C	3 箇月	褐色ガラス瓶(密栓)	—	変化なし
40°C 75%RH	6 箇月	褐色ガラス瓶(開栓)	—	変化なし
40°C 93.6%RH	3 箇月	褐色ガラス瓶(開栓)	—	変化なし
蛍光灯 1000lux	48 時間	秤量瓶に入れ、口はポリ塩化ビニリデンのフィルムでおおう。	D-1 (0.15~0.3%) D-2 (1.5~3.0%)	表面が黄褐色に変化し、含量の低下が認められた。



Methyl 2-oxopropyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate
(D-1)



Methyl 2-oxopropyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate
(D-2)

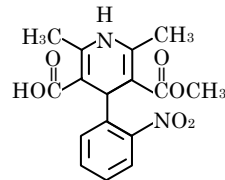
Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下
における安定性
(つづき)

(2) 強制分解による生成物

各種条件下で確認された分解生成物

	条 件	分解生成物
酸 性	0.1mol/L 塩酸溶液・2-プロパノール溶液、 遮光、80℃、4 時間加熱	分解せず
塩 基 性	0.01mol/L 水酸化ナトリウム溶液・2-プロパ ノール溶液、遮光、60℃、2 時間加熱	D-3
直 射 日 光	メタノール溶液、 直射日光、2 時間曝光	D-2
紫 外 線	メタノール溶液、 紫外線ランプ、24 時間曝光	D-1 D-2
加 熱	遮光、70℃、 14 日間加熱	分解せず
加熱(溶液)	2-プロパノール・水溶液、 遮光、80℃、24 時間加熱	D-1



1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-
4-(2-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid
(D-3)

3. 有効成分の確認試験法

- (1) ニトロ基による確認
定性反応による。
- (2) カルボニル基による確認
定性反応による。
- (3) 紫外可視吸光度測定法による。
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法による。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法による。

IV. 製剤に関する項目



1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg

区 別：カプセル剤

外観及び性状：橙色の硬カプセル剤で、内容物は黄色の顆粒である。

販売名	サプレスタカプセル5mg				サプレスタカプセル10mg			
外 形	4号カプセル 				3号カプセル 			
大きさ・重量	全長 (mm)	長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)	全長 (mm)	長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)
	14.3	5.3	5.1	138	15.8	5.8	5.6	246

・ サプレスタ顆粒 2%

区 別：顆粒剤

外観及び性状：黄白色～帯褐黄白色の顆粒剤で、においはない。

アラニジピン含有量	包装外観
1包(0.25g)中 5mg	銀色アルミ ヒートシール
1包(0.5g)中 10mg	
1g 中 20mg	ポリ瓶(バラ)

(2) 製剤の物性

・ サプレスタ顆粒 2%

本品は製剤の粒度の試験法(1)顆粒剤を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

・ サプレスタカプセル 5mg : TC267

・ サプレスタカプセル 10mg : TC268

・ サプレスタ顆粒 2%

0.25g 分包 : TC263

0.5g 分包 : TC264

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

・ サプレスタカプセル 5mg : 1カプセル中にアラニジピン 5mg を含有する。

・ サプレスタカプセル 10mg : 1カプセル中にアラニジピン 10mg を含有する。

・ サプレスタ顆粒 2% : 1g 中にアラニジピン 20mg を含有する。

(2) 添加物

- ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg
精製白糖、メタクリル酸コポリマーS、タルク、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、マクロゴール 6000
カプセル本体：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、ジメチルポリシロキサン、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、酸化チタン、黄色 5 号、カルナウバロウ、ステアリン酸マグネシウム
- ・ サプレスタ顆粒 2%
精製白糖球状顆粒、酸化チタン、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、メタクリル酸コポリマーS、タルク、マクロゴール 6000、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、黄色三二酸化鉄、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

- ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg
PTP 包装、バラ包装品とも長期保存試験、加速試験の結果から、本剤は 3 年間は安定であった。
また、カプセル剤皮に遮光性を高めた基材を用いることにより、120 万 lux・hr 及び近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 照射で、安定性が確認できた。

サプレスタカプセル 5mg、10mg の安定性試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期試験	25℃ 60%RH	3 年	PTP 包装	変化なし(規格の範囲内)
			バラ包装	
加速試験	40℃ 75%RH	6 箇月	PTP 包装	変化なし(規格の範囲内)
			バラ包装	
苛酷試験	60℃	30 日	PTP 包装	類縁物質(D-1)の僅かな増加、溶出率の僅かな低下及び乾燥減量の減少が認められた。
			バラ包装	
	40℃ 75%RH 遮光	30 日	褐色ガラス瓶	類縁物質(D-1)の僅かな増加、溶出率の低下及び乾燥減量の増加が認められた。
	25℃ 2000lux + 400 μW/m ²	120 万 lux・hr + 200W・h/m ²	ガラス シャーレ	類縁物質(D-2)の僅かな増加が認められたが、その他の試験項目においては全照射期間中変化は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性(つづき)

・ サプレスタ顆粒 2%

分包品、バラ包装品とも加速試験の安定性が確認でき、本剤は3年間
は安定であると推定できた。

また、苛酷試験では72万 lux・hr で類縁物質の規格を越えたが、48
万 lux・hr では規格の範囲内の変化であり、その他の試験項目におい
ても変化は認められなかった。したがって、48万 lux・hr では品質の確
保が可能であると判断した。

サプレスタ顆粒 2%の安定性試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速 試験	40℃ 75%RH	6 箇月	0.5g アルミ分包	変化なし (規格の範囲内)
	40℃ 75%RH	6 箇月	100g ポリ瓶 (乾燥剤 3g)	変化なし (規格の範囲内)
苛酷 試験	白色蛍光灯 (1000 lux) 25℃	30 日間 (連続) [72 万 lux・hr]	ガラスシャーレ	類縁物質の増加が認められた。 ただし、48 万 lux・hr までは規格範 囲内の変化であった。

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

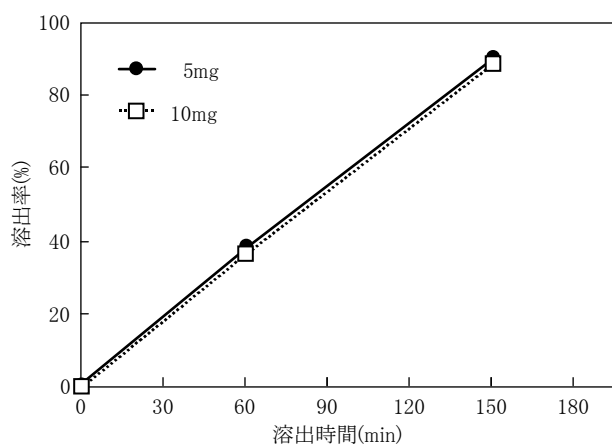
7. 溶出性

・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第二法(パドル法)

回転数：75rpm

試験液：ポリソルベート 80・pH 7.0 の薄めた McIlvaine 緩衝液 900mL



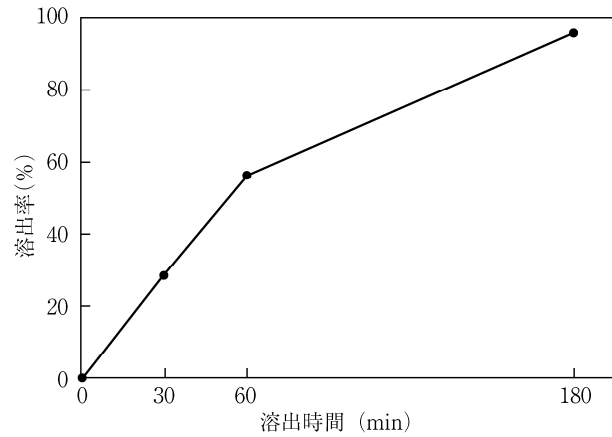
7. 溶出性(つづき)

- ・ サプレスタ顆粒 2%

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第二法(パドル法)

回転数：100rpm

試験液：ポリソルベート 80・pH 6.8 の 0.1mol/L リン酸塩緩衝液 900mL



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

- ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg
 - (1) 紫外可視吸光度測定法による。
 - (2) 液体クロマトグラフィーによる。
- ・ サプレスタ顆粒 2%
 - (1) ニトロ基による確認
定性反応による。
 - (2) カルボニル基による確認
定性反応による。
 - (3) 紫外可視吸光度測定法による。

10. 製剤中の有効成分の
定量法

- ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg、サプレスタ顆粒 2%
液体クロマトグラフィーによる。

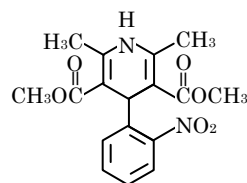
11. カ 価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある
夾雑物

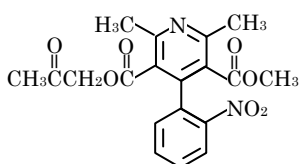
(1) 原薬の合成過程上混入する可能性のある類縁物質



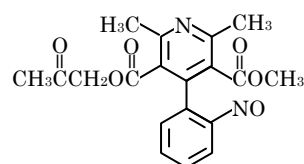
Dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate
(ニフェジピン)

(2) 混入する可能性のある分解物

本剤の熱、湿度、光の苛酷試験により分解物の生成が認められた。



Methyl 2-oxopropyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate
(D-1)



Methyl 2-oxopropyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate
(D-2)

13. 注意が必要な容器・
外観が特殊な容器に
関する情報

該当しない

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

アラニジピンとして初回投与量を 5mg とし、通常、成人には 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状によって適宜増減するが、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 20mg まで増量することができる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{1~10)}

顆粒の承認時における二重盲検比較、一般臨床及び長期臨床を含む臨床試験を集計した成績は以下のとおりであった。

効果判定可能症例 413 例における有効率(降圧度判定基準「下降」以上)は 89.1%(368/413 例)であった。

なお、投与は 1 日 1 回 5mg より開始し、効果が不十分な場合は 10mg、20mg に増量した。

1) 疾患別有効率

疾 患	有 効 率
軽・中等症の本態性高血圧症	90.0% (314/ 349)
重 症 高 血 圧 症	88.9% (32/ 36)
腎障害を伴う高血圧症	78.6% (22/ 28)
合 計	89.1% (368/ 413)

() : 「下降」以上の例数/判定可能例数

2) 1 日投与量別有効率

投 与 量	有効率(累積降圧率)
5mg	34.4% (142/413)
10mg	65.1% (269/413)
20mg	89.1% (368/413)

() : 「下降」以上の例数/判定可能例数

3) 投与期間別有効率

投 与 期 間	有 効 率
～4 週未満	85.7% (24/ 28)
4～8 週未満	82.4% (14/ 17)
8～12 週未満	87.9% (152/173)
12～24 週未満	91.3% (178/195)
合 計	89.1% (368/413)

() : 「下降」以上の例数/判定可能例数

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果^{1~10)} (つづき)

4) 背景別有効率

患者背景		有効率	
総症例数		89.1% (368/413)	
性別	男	89.6% (172/192)	
	女	88.7% (196/221)	
年齢	30~39歳	78.3% (18/23)	
	40~49歳	90.5% (86/95)	
	50~59歳	89.5% (111/124)	
	60~69歳	87.8% (115/131)	
	70歳~	95.0% (38/40)	
観察 期 血 圧	収縮 期 血 圧	~169mmHg	88.9% (201/226)
		170~179mmHg	87.4% (90/103)
		180~189mmHg	94.0% (47/50)
		190~199mmHg	83.3% (20/24)
		200~209mmHg	100.0% (6/6)
		210mmHg~	100.0% (4/4)
	拡張 期 血 圧	90~99mmHg	87.7% (143/163)
		100~109mmHg	89.5% (162/181)
		110~119mmHg	93.3% (56/60)
		120mmHg~	77.8% (7/9)
平均 血 圧	~109mmHg	100.0% (1/1)	
	110~119mmHg	82.2% (60/73)	
	120~129mmHg	90.8% (227/250)	
	130~139mmHg	90.0% (63/70)	
	140mmHg~	89.5% (17/19)	

(): 「下降」以上の例数/判定可能例数

(3) 臨床薬理試験^{11,12)}

1) 単回投与試験¹¹⁾

健康成人男子(6例)に本剤(1.25、2.5、5、10、20mg 顆粒)を空腹時単回経口投与した。血漿中薬物濃度については未変化体及び M-1(活性代謝物)の C_{max}、AUC が用量依存的に増加し、T_{1/2}に変化は認められなかった(「VII. 薬物動態」の項参照)。自覚症状は 10mg 投与時に 1例(頭重感、頭がボーッとする)、20mg 投与時に 4例(頭重感 3件、頭痛、口渇、頭がボーッとする各 1件)に認められた。臨床検査値異常変動は認められなかった。

[出典] 織部尚利 他：臨床薬理，21(3)，507-512(1990)

2) 反復投与試験¹²⁾

健康成人男子(各 8例)に本剤 10mg 顆粒を 1日 1回又は 5mg 顆粒を 1日 2回 7日間反復経口投与した(各群に対照薬(ニフェジピン)を用いた二重盲検交差比較試験)。

自覚症状は 1日 1回投与で 7例(頭痛 5件、頭重感 4件、顔のほてり、立ちくらみ、動悸、頭がボーッとする各 1件)に、1日 2回投与で 6例(頭痛 4件、頭重感 4件、顔のほてり 2件、耳鳴り 2件、胃のもたれ 1件)

(3) 臨床薬理試験^{11,12)}
(つづき)

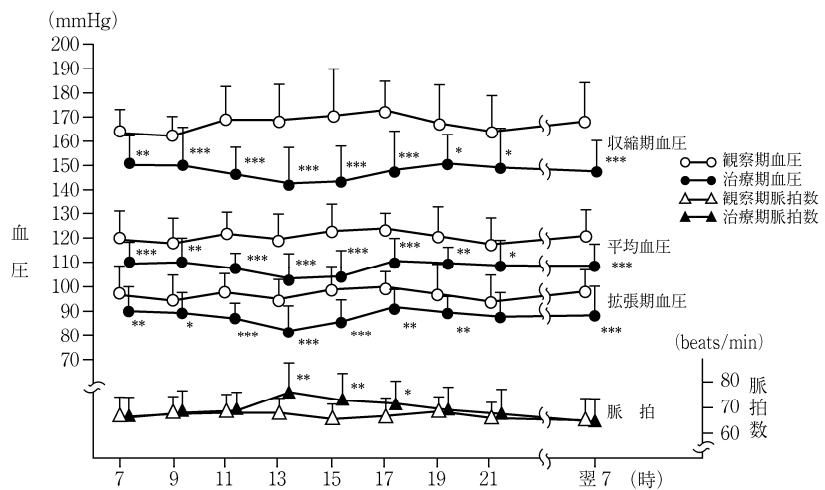
に認められた。臨床検査値異常変動は1日1回投与で2例(BUN増加(16.9→23.1mg/dL)、総ビリルビン増加(2.0→3.1mg/dL))、1日2回投与で1例(GPT増加(15→58IU))に認められた。

[出典] 織部尚利 他：臨床薬理，21(3)，513-520(1990)
注)本剤の用法は1日1回投与です。

(4) 探索的試験^{1~4,8)}

1) 血圧日内変動試験¹⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg/日)を1日1回朝食後(夕食後はプラセボ)又は1日2回朝・夕食後に9~15日間経口投与し(漸増法)、血圧日内変動試験(二重盲検群間比較試験)を実施した。降圧効果の「下降」は1日1回投与群88.2%(15例/17例)、1日2回投与群91.3%(21例/23例)であった。血圧日内変動全般的評価においては両投与群間に差は認められなかった。投与翌朝の血圧値はいずれも観察期に比べて有意な血圧下降が認められた。副作用(自他覚症状)発現率は1日1回投与群11.8%(2例/17例)(顔面紅潮、頭重感)、1日2回投与群8.7%(2例/23例)(顔面紅潮、胸やけ)で、臨床検査値異常変動発現率は1日1回投与群18.8%(3例/16例)(GOT・GPT・ γ -GTP・ALP増加、好酸球増加、K値増加)、1日2回投与群13.0%(3例/23例)(赤血球・血色素・ヘマトクリットの減少、GPT増加、空腹時血糖増加)であった。



(n=17、平均値±標準偏差、Paired t-test、*** P<0.001、** P<0.01、* P<0.05)

血圧と脈拍数の推移(血圧日内変動試験)

1日1回投与で血圧日内変動に影響を与えず、降圧効果が24時間持続する。

[出典] 荒川規矩男 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，3-23(1993)
注)本剤の用法は1日1回投与です。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験^{1~4,8)} (つづき)

2) パイロット試験²⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~10週間経口投与した(漸増法)。降圧効果が「下降」の累積降圧率(判定不能2例を除外)は5mgで27.5%(11例/40例)、10mg迄で65.0%(26例/40例)、20mg迄で90.0%(36例/40例)であった。血圧正常化率(150/90mmHg未満)は57.5%(23例/40例)であった。副作用(自覚症状)発現率は23.8%(10例/42例)(5mg:顔面紅潮、顔面紅潮・のぼせ感・頭重感、頭痛・顔面紅潮、口渇・舌のしびれ感、口渇、心悸亢進、10mg:顔面紅潮・のぼせ感、動悸、動悸・熱感・異味感、20mg:動悸)であり、臨床検査値異常変動発現率は17.1%(7例/41例)(5mg:GOT・GPT増加、白血球数減少、10mg:CK増加、20mg:尿酸増加(2例)、CK・Cl・空腹時血糖増加、CK・LDH・血色素増加)であった。

[出典] 荒川規矩男 他:臨床医薬, 9(Suppl.6), 25-40(1993)

3) 用量検索試験³⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~12週間経口投与した(漸増法)。降圧効果が「下降」の累積降圧率(判定不能3例を除外)は5mgで37.9%(36例/95例)、10mg迄で68.4%(65例/95例)、20mg迄で93.7%(89例/95例)であった。血圧正常化率(150/90mmHg未満)は5mgで29.5%(28例/95例)、10mg迄で49.5%(47例/95例)、20mg迄で62.1%(59例/95例)であった。副作用(自覚症状)発現率は7.3%(7例/96例)(5mg:頭重感・全身発赤・熱感、のぼせ感・眼球結膜充血・頭痛、頭重感・全身倦怠感・手のむくみ、湿疹、顔面紅潮・口渇、10mg:動悸、20mg:顔のほてり)、臨床検査値異常変動発現率は7.3%(7例/96例)(5mg:赤血球数・血色素量・ヘマトクリット値減少、白血球数減少、10mg:総コレステロール増加、好酸球増加、20mg:GPT増加、CK増加、 γ -GTP増加)であった。

[出典] 荒川規矩男 他:臨床医薬, 9(Suppl.6), 41-57(1993)

4) β 遮断薬併用試験⁴⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~12週間経口投与し(漸増法)、 β 遮断薬との併用試験を実施した。降圧効果が「下降」の累積降圧率(判定不能2例を除外)は5mgで47.1%(16例/34例)、10mg迄で61.8%(21例/34例)、20mg迄で85.3%(29例/34例)であった。血圧正常化率(150/90mmHg未満)は5mgで38.2%(13例/34例)、10mg迄で50.0%(17例/34例)、20mg迄で67.6%(23例/34例)であった。副作用(自覚症状)発現率は15.2%(5例/33例)(5mg:顔のほてり・めまい、顔面紅潮・下腿浮腫、10mg:顔面紅潮・倦怠感、20mg:顔のほてり、頭痛)であり、臨床検査値異常変動は認められなかった。

[出典] 荒川規矩男 他:社内資料, 研究報告書 No.89(1996)

(4) 探索的試験^{1~4,8)}
(つづき)

5) 重症高血圧症に対する臨床試験⁸⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に4~8週間(外来患者)、2~4週間(入院患者)経口投与した(漸増法)。降圧効果が「下降」の累積降圧率(外来患者で判定不能5例を除外)は外来患者で86.7%(26例/30例)、入院患者で100%(6例/6例)であった。副作用(自他覚症状)発現率は15.4%(6例/39例)(5mg 頭痛・ほてり・眼痛、頭痛・嘔気・眼痛、しびれ感・熱感、10mg : 頭痛(5mg)・顔のほてり(10mg)、20mg : めまい、頻脈)であり、臨床検査値異常は認められなかった。

[出典] 吉永 馨 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，117-136(1993)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験

該当しない

2) 比較試験⁵⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検群間比較試験の結果、有用性が認められた。(本剤：5、10、20mg 顆粒を1日1回朝食後経口投与(漸増法)及び対照薬(塩酸ニカルジピン)：20、40mg カプセルを1日2回朝夕食後経口投与(漸増法)、投与期間は8~12週間)

[出典] 荒川規矩男 他：臨床医薬，11(7)，1503-1534(1995)

3) 安全性試験¹³⁾

○長期投与試験¹³⁾

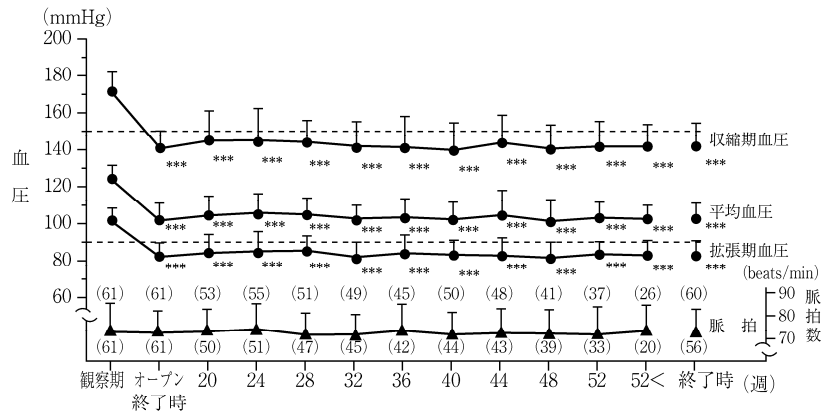
軽症・中等症の本態性高血圧症患者において実施されたオープン試験(用量検索試験(単独投与)、併用試験)終了後に、降圧効果が良好で忍容性・安全性に問題がない症例について、長期投与試験(投与期間：52週間(オープン試験期間を含む))を実施した。本剤の投与量はオープン試験終了時の投与量と同じとし、血圧のコントロールに応じて5~20mgの範囲で増減し、1日1回朝食後に経口投与した。

投与期間は49.8±9.3週間(平均値±標準偏差)であった。血圧のコントロール状況で「コントロール良好」と判定された症例は単独投与86.0%(37例/43例)、併用療法88.9%(16例/18例)であった。投与期間中投与量を増量した症例は単独療法7例、併用療法1例であり、減量した症例は単独療法3例であった。図に長期投与期間中の血圧値及び脈拍数の推移を示した。安定した降圧効果が認められ、脈拍数の増加も認められなかった。

副作用(自他覚症状)発現率は1.6%(1例/61例)で、症状はふらつき(24週、5mg投与、β遮断剤併用)であった。臨床検査値異常発現率は7.4%(4例/54例)で、単独投与で「GOT(27→60)・γ-GTP(87→166)増加(60週、10mg)」、併用療法で「γ-GTP(73→93)増加、(58週、10mg)」、「GOT(27→40)・GPT(39→51)・CK(91→236)・尿酸(7.6→9.0)増加(55週、5mg)」、「尿素窒素(16.9→24.0)増加(63週、5mg)」であった。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験¹³⁾ (つづき)



((): 症例数、平均値±標準偏差、Paired t-test、***P<0.001)

血圧及び脈拍数の推移(長期投与試験)

背景別血圧のコントロール状況(長期投与試験)

患者背景		血圧のコントロール状況「良好」	
総症例数		88.3% (53/60)	
性別	男	91.2% (31/34)	
	女	84.6% (22/26)	
年齢	40~49歳	75.0% (6/8)	
	50~59歳	84.2% (16/19)	
	60~69歳	91.7% (22/24)	
	70歳~	100.0% (9/9)	
観察期間血圧	収縮期血圧	~169mmHg	91.4% (32/35)
		170~179mmHg	94.7% (18/19)
		180~189mmHg	75.0% (3/4)
		190~199mmHg	— (0/2)
	拡張期血圧	90~99mmHg	89.3% (25/28)
		100~109mmHg	88.0% (22/25)
		110~119mmHg	100.0% (6/6)
		120mmHg~	— (0/1)
平均血圧	110~119mmHg	85.7% (6/7)	
	120~129mmHg	93.3% (42/45)	
	130~139mmHg	71.4% (5/7)	
	140mmHg~	— (0/1)	
投与期間	24~52週未満	91.7% (22/24)	
	52週~	86.1% (31/36)	

((): 「良好」と評価された例数/判定可能例数

[出典] 荒川規矩男 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，85-108(1993)

4) 患者・病態別
試験^{6,7,9,10)}① 腎障害を伴う高血圧症患者⁹⁾

腎障害を伴う高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~10週間(外来患者)、3~4週間(入院患者)経口投与した(漸増法)。

その結果、降圧効果が「下降」の累積降圧率(腎実質性高血圧症で判定不能1例を除外)は本態性高血圧症80.0%(8例/10例)、腎実質性高血圧症77.8%(14例/18例)、全体78.6%(22例/28例)であった。副作用(自他覚症状)発現率は6.9%(2例/29例)であり、1例は投与1日目(5mg/日)に顔面紅潮・のぼせ感、他の1例は投与30日目(5mg/日)に頭痛・嘔気、投与49日目(10mg/日)に顔面紅潮・浮腫であった。臨床検査値異常変動発現率は3.4%(1例/29例)で、異常変動は20mg投与で尿素窒素(46.3→61.4(→追跡59.3)mg/dL)、クレアチン(2.1→3.2(→追跡3.3)mg/dL)の上昇であった。

血清クレアチニン、尿素窒素では投与前後で有意な変動を認めなかった。血清K値は観察期クレアチニン1.5mg/dL未満で上昇傾向(4.17±0.20→4.37±0.29mEq/dL)を認めたものの、個々の症例の血清K値は全て正常の範囲であった。クレアチニン1.5mg/dL以上では有意な変動を認めなかった。

[出典] 猿田享男 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，151-167(1993)

② 糖尿病を伴う本態性高血圧症患者⁶⁾

糖尿病を合併した軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~12週間経口投与し(漸増法)、本剤の降圧効果及び耐糖能に及ぼす影響を検討した。

その結果、降圧効果が「下降」の累積降圧率は5mgで46.2%(6例/13例)、10mg迄で76.9%(10例/13例)、20mg迄で84.6%(11例/13例)であった。糖尿病のコントロール状態が改善又は不変と判定された症例は86.7%(13例/15例)であり、空腹時血糖値(FBS)の上昇により悪化と判定された2例はともに糖化ヘモグロビン(HbA_{1c})は変動していなかった。

FBS、HbA_{1c}、フルクトサミン値には有意な変動は認められず、糖代謝に影響を及ぼさなかった。また、経口ブドウ糖負荷試験において血糖(BS)、血中インスリン(IRI)、インスリン分泌指標(Δ IRI/ Δ BS(30分)、 Σ IRI/ Σ BS(120分))に有意な変動を認められず、耐糖能に影響を及ぼさなかった。

副作用(自他覚症状)発現率は6.7%(1例/15例)であり、20mgへの増量時に顔面紅潮が認められた。臨床検査値異常変動は認めなかった。

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別 試験^{6,7,9,10)} (つづき)

経口ブドウ糖負荷試験における血糖値および IRI 値

測定項目 時期	0分		30分		60分		120分	
	血糖 (mg/dL)	IRI (μ U/dL)	血糖 (mg/dL)	IRI (μ U/dL)	血糖 (mg/dL)	IRI (μ U/dL)	血糖 (mg/dL)	IRI (μ U/dL)
観察期間	136.3 ±8.7 n=15	9.3 ±1.1 n=14	225.0 ±11.4 n=14	27.4 ±5.5 n=13	285.3 ±14.2 n=15	45.4 ±9.5 n=14	294.7 ±18.2 n=15	51.0 ±10.0 n=14
治療期 12週目	133.1 ±8.1 n=15	10.0 ±1.5 n=15	225.9 ±8.6 n=15	32.0 ±5.6 n=15	278.8 ±16.3 n=15	39.1 ±4.9 n=15	302.1 ±23.1 n=15	49.4 ±7.6 n=15

(平均値±標準誤差)

[出典] 坂本信夫 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，191-203(1993)

③ 脂質・糖代謝に及ぼす影響試験⁷⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8~12週間経口投与し(漸増法)、降圧効果及び糖代謝に及ぼす影響を検討した(アテノロールとの比較(封筒法))。降圧効果が「下降」の降圧率は81.5%(22例/27例)であった。血清脂質への影響は「改善」2例、「やや改善」5例であり、アポA-I(139±31→148±31mg/dL)、アポA-II(34.0±4.8→35.8±5.0mg/dL)で有意な増加(p<0.05)を認めたが、血清脂質、リポ蛋白、アポ蛋白(B、C-II、C-III、E)には有意な変動を認めなかった。また、糖代謝への影響(空腹時血糖、HbA_{1c}、インスリン、C-ペプチド)も有意な変動を認めなかった。副作用(自他覚症状)発現率は9.7%(3例/31例)(頭痛2件、便秘1件)で、臨床検査値異常変動発現率は3.4%(1例/29例)(CK増加(99→890))であった。

血清脂質、アポ蛋白およびリポ蛋白へ及ぼす影響

	例数	投与前	終了時	検定
コレステロール (mg/dL)				
トータル	29	211±39	208±24	N.S.
LDL	29	131±40	126±28	N.S.
HDL	29	53.7±18.6	56.6±17.0	N.S.
HDL ₂	29	33.3±15.9	34.7±14.7	N.S.
HDL ₃	29	21.6±3.9	21.9±3.7	N.S.
トリグリセライド (mg/dL)	29	127±61	127±72	N.S.
リン脂質 (mg/dL)	29	238±28	246±27	N.S.
遊離脂肪酸 (mEq/L)	29	0.4±0.3	0.5±0.3	N.S.
アポ蛋白 (mg/dL)				
A-I	29	139±31	148±31	p<0.05
A-II	29	34.0±4.8	35.8±5.0	p<0.05
B	29	104±24	100±17	N.S.
C-II	29	4.3±1.2	4.3±1.4	N.S.
C-III	29	11.3±2.8	11.7±3.2	N.S.
E	29	5.7±1.4	5.9±1.6	N.S.

(平均値±標準偏差、Paired t-test、N.S.：有意差なし)

[出典] 荒川規矩男 他：臨床医薬，9(Suppl.6)，179-190(1993)

4) 患者・病態別
試験^{6,7,9,10)}
(つづき)

④ 循環動態に及ぼす影響¹⁰⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者に本剤(5、10、20mg 顆粒)を1日1回朝食後に8週間経口投与した(漸増法)。降圧効果が「下降」の降圧率は80%(8例/10例)であった。全末梢血管抵抗係数(TPRI)は安静時16%、運動負荷時11%の低下が認められた。1回心拍出量係数(SVI)は投与前後で不変であり、本剤の降圧効果は主として末梢血管抵抗の減少によると考えられた。安静時の左室内径短縮率(FS)、左室駆出率(EF)は増加し、運動負荷によるFS、EFの増加が抑制傾向にあった。副作用(自覚症状)及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

投与前後及び運動負荷前後の循環動態の影響

項目	投与前		投与後		対応のあるt検定			
	安静時	負荷時	安静時	負荷時	投与前後		負荷の前後	
					安静	負荷	投与	投与
収縮期血圧(SBP) : mmHg	163 ± 13	204 ± 25	146 ± 19	194 ± 19	**	*	***	***
拡張期血圧(DBP) : mmHg	106 ± 6	115 ± 8	92 ± 11	111 ± 7	***	N.S.	***	***
平均血圧(MBP) : mmHg	125 ± 7	145 ± 13	110 ± 13	139 ± 11	***	*	***	***
心拍数(HR) : beats/min	70 ± 10	104 ± 9	73 ± 15	106 ± 12	N.S.	N.S.	***	***
左室拡張末期径(Dd) : mm	48.6 ± 3.9	48.5 ± 4.5	47.2 ± 6.0	46.9 ± 4.8	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
左室収縮末期径(Ds) : mm	28.1 ± 3.3	23.7 ± 2.4	24.4 ± 5.1	22.1 ± 3.3	*	*	**	N.S.
心係数(CI) : L/min/m ²	3.3 ± 0.7	5.3 ± 1.5	3.4 ± 1.2	5.1 ± 1.6	N.S.	N.S.	***	**
1回心拍出量係数(SVI) : mL/m ²	50.7 ± 10.0	56.7 ± 14.1	51.7 ± 15.4	52.8 ± 14.9	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
左室内径短縮率(FS) : %	42.2 ± 4.3	50.5 ± 5.8	48.3 ± 8.0	52.6 ± 8.1	*	N.S.	**	N.S.
左室駆出率(EF) : %	73.0 ± 5.1	81.4 ± 4.8	79.0 ± 7.8	83.0 ± 6.8	*	N.S.	**	N.S.
全末梢血管抵抗係数(TPRI) : dyne·sec·cm ⁻⁵ ·m ²	2050.8 ± 548.5	1576.6 ± 415.4	1721.3 ± 681.0	1401.1 ± 427.3	N.S.	N.S.	*	N.S.

N.S. : 有意差なし、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001、Mean±S.D.

[出典] Suzuki, S. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 43(11), 1152-1156 (1993)

(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)

① 使用成績調査

全国のべ417施設で使用成績調査を実施した。その結果、安全性評価症例3443例中、副作用発現症例数は292例、発現件数は443件であり、副作用発現率は8.51%(292/3443例)であった。有効性評価については血圧コントロール状況「ほぼ良好」以上を有効とした有効率は89.2%(2915/3267例)であった。

② 特定使用成績調査(特別調査)

a. 長期使用に関する調査

安全性評価症例589例中、副作用発現症例数は103例、発現件数は167件であり、副作用発現率は17.5%(103/589例)であった。承認時までの副作用発現率は17.9%(126/704例)であることから、長期使用に関する調査ではほぼ同様な副作用発現率が認められた。

V. 治療に関する項目

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)(つづき)

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

b. 血圧日内変動に及ぼす影響に関する試験

「血圧日内変動を減らした」及び「血圧日内変動に影響がなかった」を有効とした有効率は 72.4% (21/29 例)であり、臨床試験で入院患者を対象に実施した有効性データ 82.4% (14/17 例)とよく似た傾向であった。

該当しない

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化合物(エホニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、アムロジピンベシル酸、アゼルニジピンなど)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14~18)}

1) 作用部位

血管平滑筋細胞

2) 作用機序

本剤の主たる作用機序は血管平滑筋細胞におけるカルシウムチャンネルに作用して、細胞外より細胞内へのカルシウムイオンの流入を抑制することにより、血管平滑筋を弛緩し、血管を拡張してその降圧効果を発揮するものと考えられる。

① カルシウム拮抗作用

a. ⁴⁵Ca 取り込みに対する作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

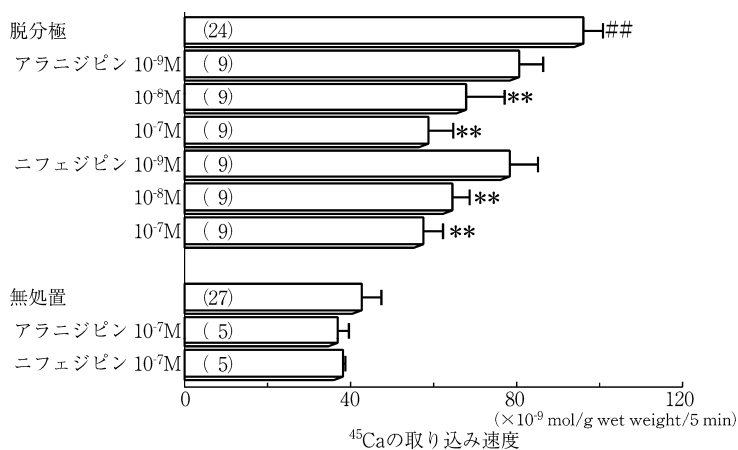
[方法]

モルモットの胸部大動脈を摘出し、アラニジピン及び⁴⁵CaCl₂を含む等張性高 KCl 溶液にてインキュベートした後、組織中の放射能を測定した。

[結果]

濃度依存的に KCl 刺激時の⁴⁵Ca 取り込みを抑制した。IC₅₀ 値(⁴⁵Ca 取り込みを 50%抑制する濃度)は 9.1nM であった。

なお、無刺激時の⁴⁵Ca 取り込みに対しては影響しなかった。



(5~27例の平均値±標準誤差、(): 例数、無処置群に対して**P<0.01、刺激群(脱分極群)に対して**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

モルモット大動脈標本での⁴⁵Ca 取り込みに対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{14~18)}
(つづき)

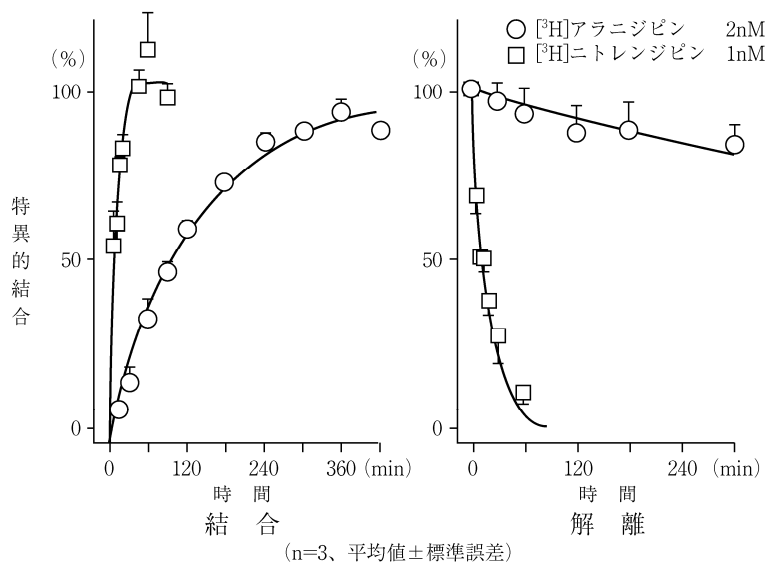
b. カルシウムチャネルに対する結合性 (*in vitro*)¹⁵⁾

[方法]

ブタ心筋膜標本を³Hアラニジピンを含む溶液中にて、25°Cでインキュベートした後、吸引濾過しフィルター上の放射能を測定した。

[結果]

アラニジピンはカルシウムチャネルに対し、ニトレンジピンより緩徐に結合し、徐々に解離した。



受容体との結合、解離

c. Ca²⁺電流に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

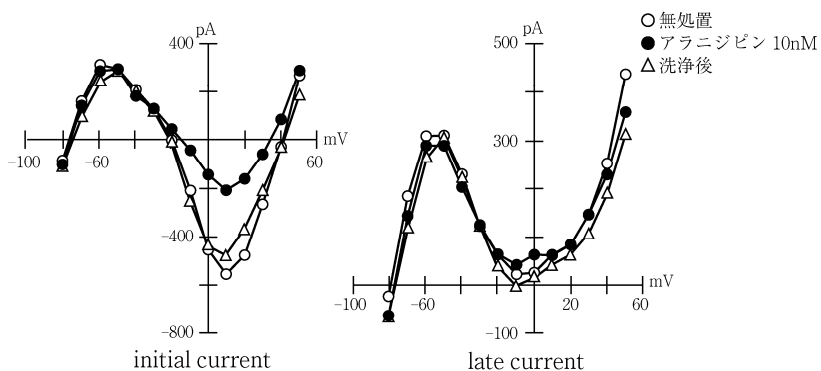
[方法]

モルモットの心臓より心室筋細胞を単離し、whole-cell パッチクランプ法により膜電流を測定した。

結果は initial current (刺激パルス開始直後の電流) 及び late current (刺激パルス終了直前の電流) の電流-電圧曲線で示した。

[結果]

アラニジピンは 10⁻⁹~10⁻⁷M で initial current の内向き電流を抑制した。10mV での IC₅₀ 値 (電流を 50% 抑制する濃度) は 10nM であった。なお、この内向き電流は主に Ca²⁺電流であることが報告されている。また、late current に対しては影響を及ぼさなかった。



単一心室筋細胞の膜電流に対する作用

(1) 作用部位・
作用機序^{14~18)}
(つづき)

② 末梢抵抗血管拡張作用¹⁷⁾

a. α アゴニスト及び脊髄電気刺激による昇圧反応に対する作用(経口投与)

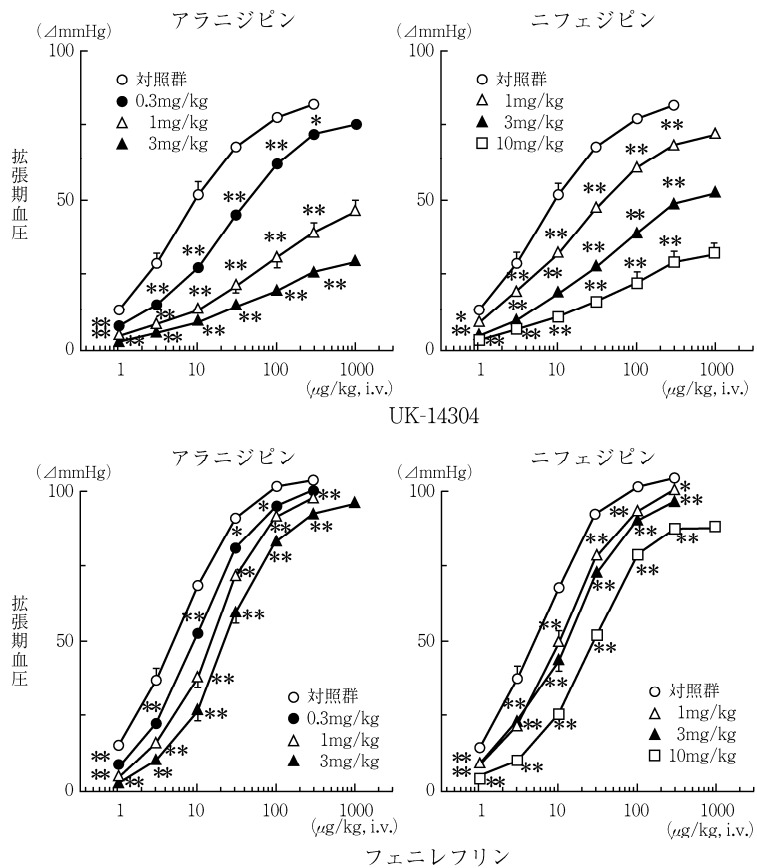
[方法]

脊髄破壊を施したラットにフェニレフリン(アドレナリン α_1 受容体作動薬)ならびに UK-14304(アドレナリン α_2 受容体作動薬)を静脈内投与し、拡張期血圧を測定した。また、脊髄を電気刺激して拡張期血圧を測定した。

アラニジピンは脊髄破壊処置の1時間前に経口投与した。

[結果]

アラニジピンはフェニレフリンに比較して、UK-14304による昇圧反応を強く抑制した。アラニジピン 1mg/kg は UK-14304 の ED₃₀ 値(拡張期血圧を 30mmHg 上昇させる用量)を 63 倍に増加させた。



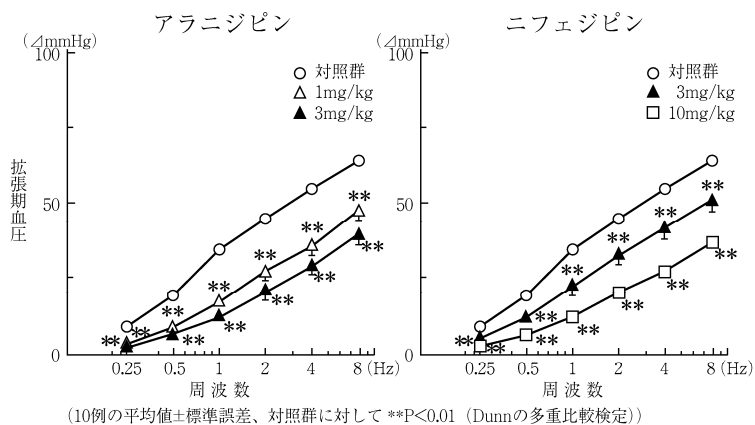
(5~7例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05、**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

UK-14304 及びフェニレフリン昇圧反応に対する作用

また、アラニジピンは脊髄電気刺激による昇圧反応を抑制した。アラニジピン 3mg/kg は電気刺激の ED₃₀ 値(拡張期血圧を 30mmHg 上昇させる刺激頻度)を 5.2 倍に増加させた。

VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{14~18)}
(つづき)



脊髄電気刺激による昇圧反応に対する作用

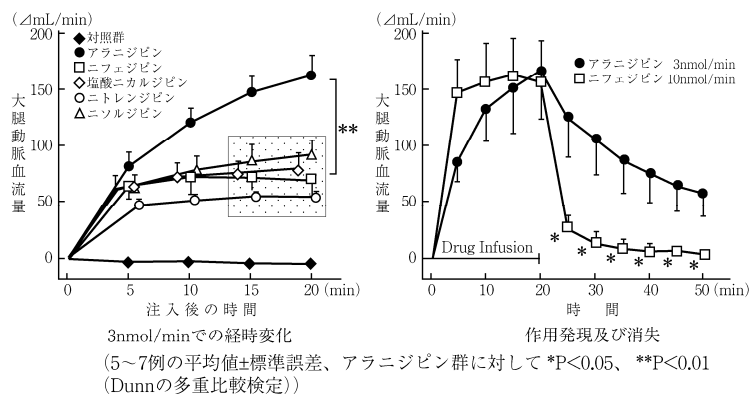
- b. 大腿動脈血流量に対する作用(動脈内持続注入)¹⁸⁾

[方法]

麻酔下のイヌを使用し、大腿動脈に電磁血流計プローブを装着し、人工呼吸下に大腿動脈血流量を測定した。アラニジピンは測定動脈内へ持続注入した。

[結果]

アラニジピンは血流量を最も強く増加させた。また、アラニジピンの作用発現並びに消失はニフェジピンに比べて緩徐であった。



大腿動脈血流量に対する作用

- ③ カルシウム取り込みに対する作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

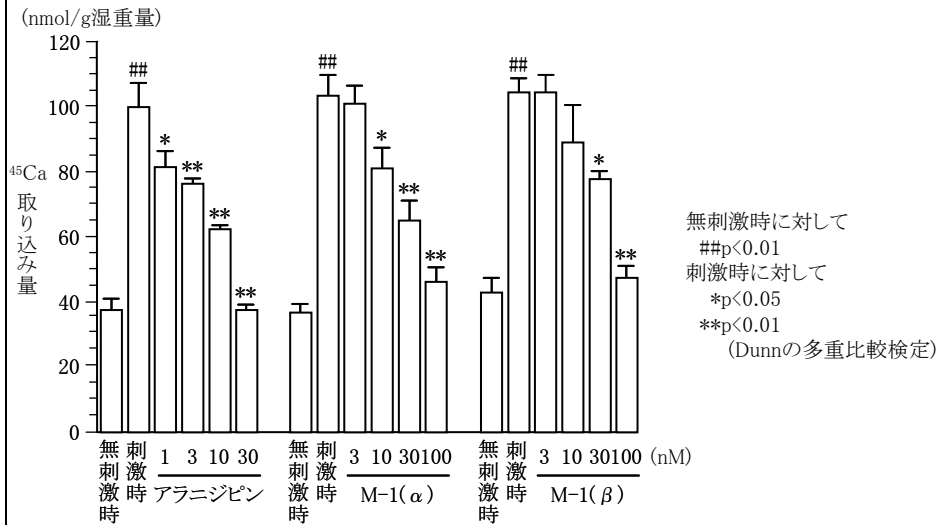
[方法]

モルモット胸部大動脈標本を作製し、被験薬を含む緩衝液中で 37°C、60 分間インキュベートした後、さらに被験薬及び ⁴⁵CaCl₂ を含む等張性高 K⁺(100mM) 緩衝液中で 37°C、5 分間インキュベートした。標本を洗浄後、液体シンチレーションアナライザーにより動脈片中の ⁴⁵Ca 量を測定した。

[結果]

アラニジピンは電位依存性カルシウムチャンネルに働き、細胞外からのカルシウムイオンの取り込みを抑制した。また、活性代謝物(M-1 : M-1(α)、M-1(β)の混合物)にも同様の作用が認められており、未変化体の約 1/5~1/6 の活性を示した。

(1) 作用部位・
作用機序^{14~18)}
(つづき)



	IC ₅₀ 値(95%信頼限界:nM)	活性比較
アラニジピン	4.2 (2.6- 6.4)	1
M-1(α)	21.8 (16.0- 30.5)	1/5
M-1(β)	23.4 (14.5- 41.7)	1/6

IC₅₀: ⁴⁵Ca取り込みを50%抑制する濃度
Mean±S.E.(n=4)

モルモット大動脈標本での ⁴⁵Ca 取り込み抑制作用

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}

1) 降圧作用

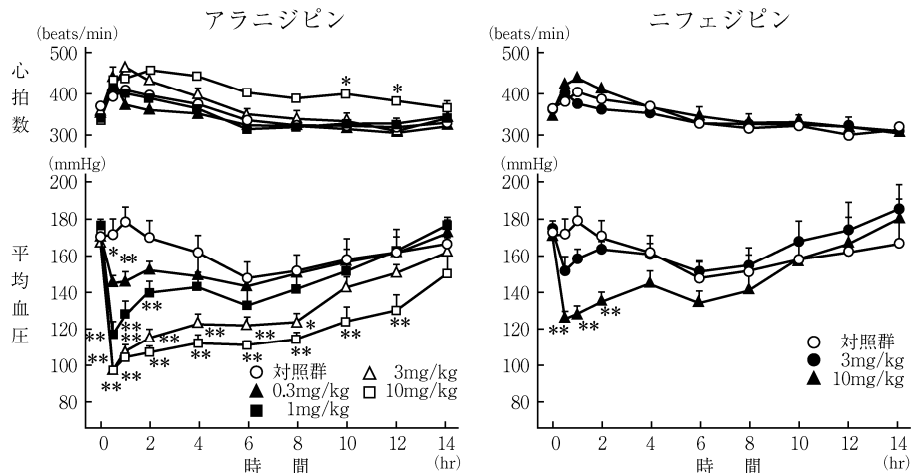
① 高血圧ラット及び腎性高血圧イヌでの単回経口投与^{19, 20)}

[方法]

高血圧自然発症ラット(SHR)、腎性高血圧ラット(RHR)、DOCA (deoxycorticosterone acetate)高血圧ラット(DHR)及び腎性高血圧イヌ(RHD)を用い、腹部大動脈内へ慢性的に植え込んだカニューレを通じて無麻酔無拘束下にて連続的に血圧及び心拍数を測定した。

[結果]

アラニジピンは SHR、RHR、DHR 及び RHD において、0.1~0.3mg/kg 以上の単回経口投与により用量に依存した降圧活性を示したが、正常ラットにおける作用は弱かった。



(6~7例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05、**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

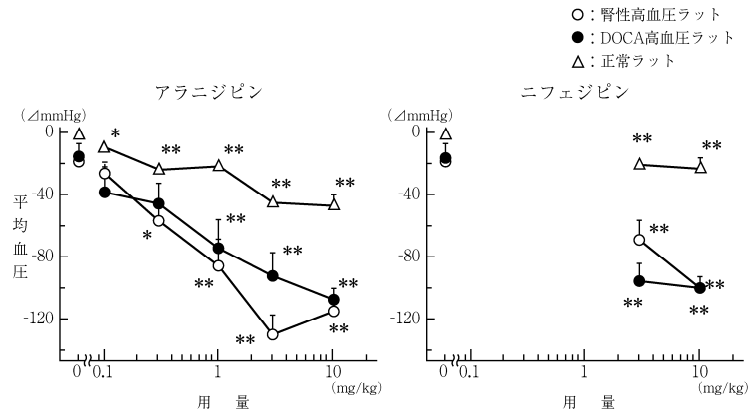
高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける

試験成績^{14, 19~25)}

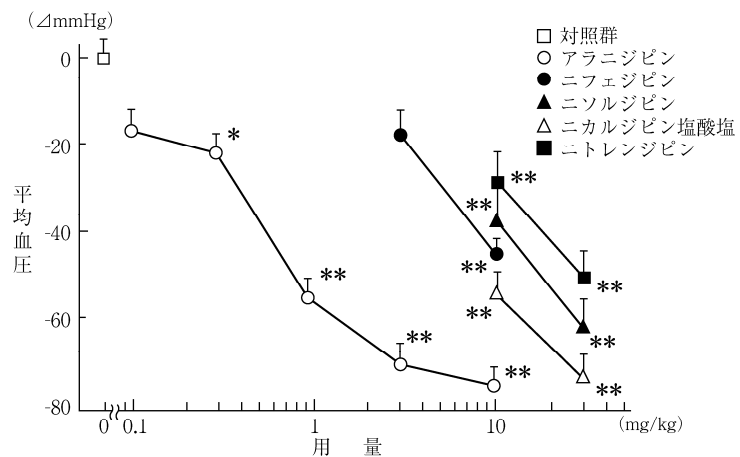
(つづき)



(6~7例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05, **P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

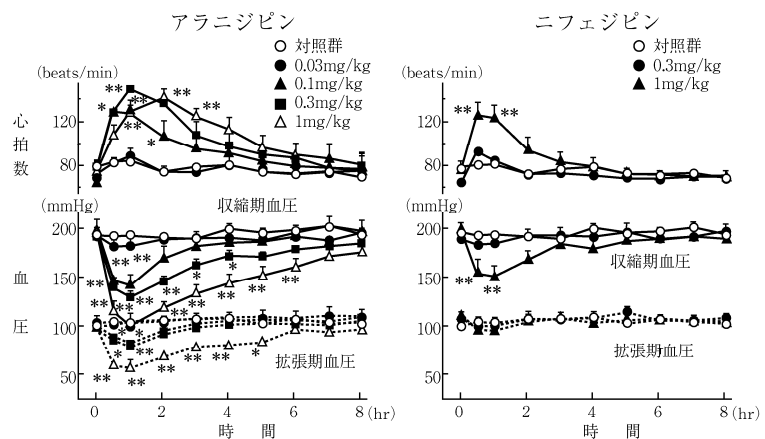
腎性高血圧ラット、DOCA 高血圧ラット及び正常ラットにおける最大降圧作用の用量反応曲線

また、SHR において算出した ED₄₀ 値(平均血圧を 40mmHg 下げるのに要する薬物の用量)の比較から、アラニジピンの降圧活性はニカルジピン塩酸塩の約 7 倍、ニフェジピンの約 13 倍、ニソルジピンの約 17 倍及びニトレンジピンの約 29 倍であった。



(6~7例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05, **P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

高血圧自然発症ラットにおける最大降圧作用の用量反応曲線



(5~6例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05, **P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

腎性高血圧イヌの血圧及び心拍数に及ぼす影響

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

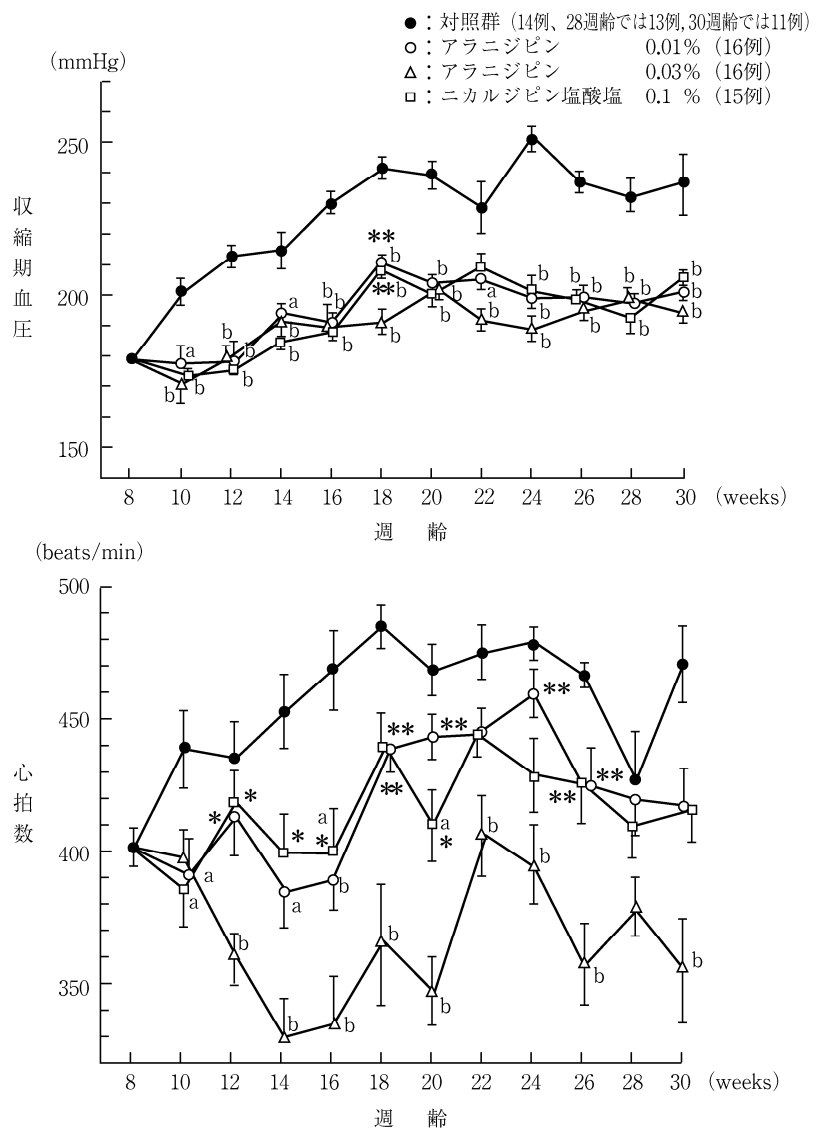
② 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) での長期投与²¹⁾

[方法]

SHRSP を用い、アラニジピンの 0.01% (4~8mg/kg/day)、0.03% (12~22mg/kg/day) 又はニカルジピン塩酸塩の 0.1% (36~65mg/kg/day) を含む飼料を 22 週間摂取させ、収縮期血圧及び心拍数 (tail cuff 法により午前 9~11 時に測定) を 2 週間ごとに測定した。また、最終測定の翌日に血液検査、組織学的検査を実施した。

[結果]

アラニジピンは血圧の上昇を抑制した。また、0.01% 投与は心拍数の増加を抑制し、0.03% 投与では心拍数を減少させた。



(平均値±標準誤差、対照群に対して^a P<0.05、^b P<0.01、アラニジピン0.03%群に対して^{*} P<0.05、^{**} P<0.01 (schefféの多重比較検定))

脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数に及ぼす
長期投与の影響

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

また、血清生化学値に対してはアラニジピンは尿素窒素、クレアチニン、トリグリセライド、総コレステロール、HDL-コレステロール、遊離コレステロール及びリン脂質を低下させた。

組織学的検査の結果、アラニジピンは脳卒中の発症、心筋線維化を抑制し、左心室壁厚及び大動脈壁厚を減少させた。また、腎臓において増殖性及びフィブリノイド細動脈炎、糸球体硬化の発症を抑制した。

なお、対照群では投与期間中に5例死亡したのに対し、アラニジピン投与群では死亡例は認められなかった。

SHRSP の高血圧性臓器障害に及ぼす長期投与の影響

(n)	対照群 (9)	アラニジピン 0.01% (16)	アラニジピン 0.03% (16)	ニカルジピン塩酸塩 0.1% (15)	WKY (8)
脳卒中発症	7/9 (+3/5)	0/16**	0/16**	0/15**	0/8**
左心室壁厚(μm)	2323±38	1926±24**	1840±19**	1854±37**	1757±92**
大動脈壁厚(μm)	167.6±3.4	120.7±1.1**	111.2±1.7**b	125.4±1.7**a	113.5±2.2**
腎障害(数/視野)					
1) フィブリノイド細動脈炎	1.04±0.22	0**	0**	0**	0**
2) 増殖性細動脈炎	3.31±0.28	0.28±0.03**	0.17±0.02**	0.30±0.04**	0.13±0.02**
3) 糸球体硬化	2.39±0.27	0.07±0.01**	0.09±0.01**	0.07±0.01**	0.04±0.01**
肝臓の脂肪化					
(-)	0	0	0	0	0
(+)	9	16	15	0	6
(2+)	0	0	1	0	2
(3+)	0	0	0	15	0

(平均値±標準誤差)

脳卒中発症の対照群での(+3/5)：投与期間中に14例中5例が死亡、内3例が脳卒中発症、

脳卒中発症：対照群に対して**P<0.01(χ²検定)、

他：対照群に対して**P<0.01、WKY群(正常血圧ラット群)に対して*P<0.01、

ニカルジピン塩酸塩群に対して^bP<0.01(schefféの多重比較検定)、(n)：例数

2) 心臓・血管に対する作用

① 摘出心房標本に対する作用(*in vitro*)²²⁾

[方法]

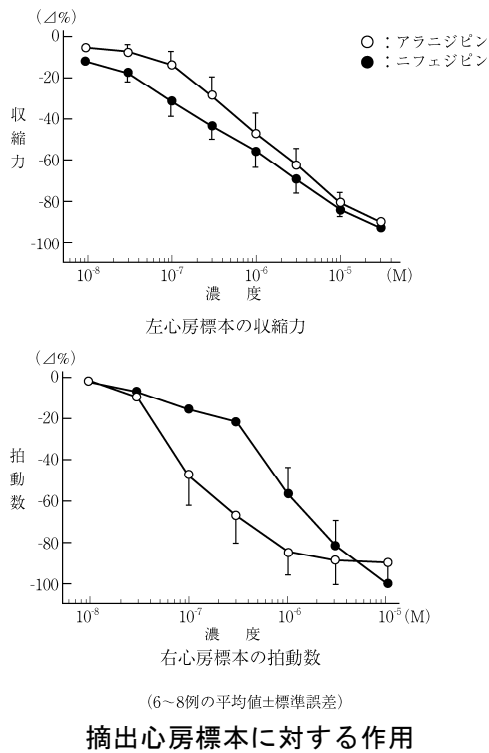
モルモットの左右心房標本をそれぞれ Krebs-Henseleit 液中に懸垂し、左心房標本では電気刺激(1Hz)下に収縮力を、右心房標本では自発収縮下に拍動数を測定した。

[結果]

左心房標本において、アラニジピンは 10^{-8} ~ 3×10^{-5} Mで用量に依存した収縮力の抑制作用を示し、ED₃₀値(収縮力を30%減少させる濃度)は0.32 μMであった。

右心房標本において、アラニジピンは 10^{-8} ~ 10^{-5} Mで用量に依存した拍動数の減少作用を示し、ED₃₀値(拍動数を30%減少させる濃度)は0.06 μMであった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績 14, 19~25)
(つづき)



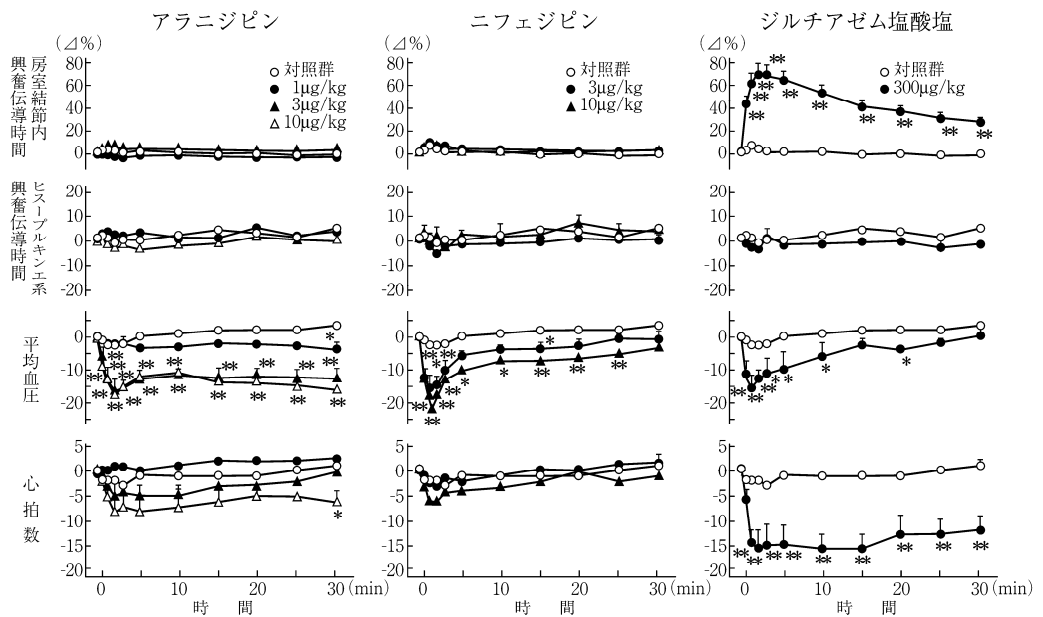
② 房室(A-V)伝導系に対する作用(大腿静脈内投与)²²⁾

[方法]

麻酔下開胸イヌの心臓を用い、ヒス束心電図を記録した。

[結果]

アラニジピンはジルチアゼム塩酸塩と同程度の降圧作用を示し、房室結節内興奮伝導時間(AH 間隔)及びヒス-プルキンエ系興奮伝導時間(HV 間隔)には影響しなかった。



麻酔下イヌの房室(AV)伝導系に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

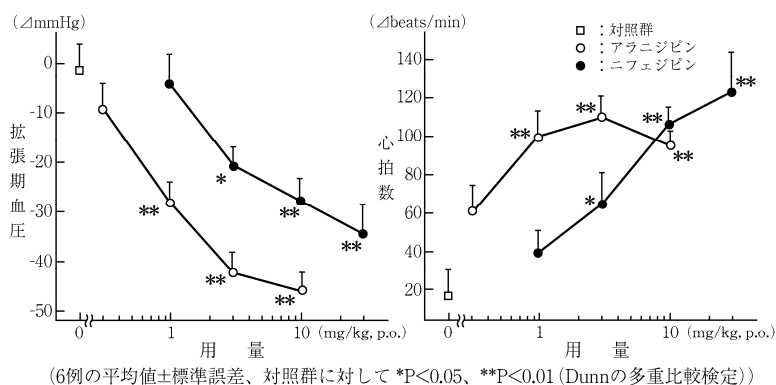
③ 心拍数に対する作用(経口投与)²³⁾

[方法]

血圧測定用テレメトリーを腹腔内に装着した SHR を用い、無麻酔無拘束下で血圧及び心拍数を測定した。

[結果]

アラニジピンは 0.3~10mg/kg で用量に依存した降圧作用を示し、心拍数は bell 型の用量反応曲線となった。



心拍数及び血圧に対する作用

④ 各種摘出血管に対する作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

[方法]

ネコ、ウサギ、ラットの摘出動脈標本を用いて等尺性に張力を測定した。

1.25mM CaCl₂、40mM KCl 及び 10⁻⁵M ノルアドレナリン (NAd) 収縮に対するアラニジピンの用量反応曲線より、IC₅₀ 値(最大収縮を 50%抑制する濃度)を算出した。

[結果]

アラニジピンは各動脈標本において、Ca²⁺収縮と KCl 収縮を 10⁻¹⁰~10⁻⁸M で濃度依存的に抑制し、大動脈標本の NAd 収縮に対する抑制作用は 10⁻⁶M の高濃度でも軽度であった。

各種摘出血管の収縮に対する抑制効果 (IC₅₀ 値、単位 : M)

	ウサギ		ラット		ネコ	
	アラニジピン	ニフェジピン	アラニジピン	ニフェジピン	アラニジピン	ニフェジピン
胸部大動脈						
Ca ²⁺ 収縮	5.0×10 ⁻⁹ (4.0~6.2×10 ⁻⁹)	3.7×10 ⁻⁹ (3.0~4.3×10 ⁻⁹)	2.3×10 ⁻⁹ (2.0~2.7×10 ⁻⁹)	2.9×10 ⁻⁹ (2.5~3.4×10 ⁻⁹)		
KCl 収縮	2.2×10 ⁻⁸ (1.5~3.4×10 ⁻⁸)	1.3×10 ⁻⁸ (1.1~1.5×10 ⁻⁸)	7.2×10 ⁻⁹ (6.2~8.3×10 ⁻⁹)	6.6×10 ⁻⁹ (5.2~8.6×10 ⁻⁹)		-
NAd 収縮	>10 ⁻⁵	>10 ⁻⁵	>10 ⁻⁶	>10 ⁻⁶		
上腸間膜動脈						
Ca ²⁺ 収縮	8.7×10 ⁻⁹ (7.4~10.2×10 ⁻⁹)	3.9×10 ⁻⁹ (3.2~4.7×10 ⁻⁹)	7.2×10 ⁻¹⁰ (6.2~8.2×10 ⁻¹⁰)	5.7×10 ⁻¹⁰ (4.2~7.1×10 ⁻¹⁰)		-
NAd 収縮	-	-	3.6×10 ⁻⁹ (1.6~6.4×10 ⁻⁹)	5.5×10 ⁻⁹ (2.5~10.4×10 ⁻⁹)		
腎動脈						
Ca ²⁺ 収縮	3.0×10 ⁻⁹ (2.3~3.7×10 ⁻⁹)	3.8×10 ⁻⁹ (3.4~5.2×10 ⁻⁹)	-	-		-
中大脳動脈						
Ca ²⁺ 収縮	-	-	-	-	2.0×10 ⁻⁹ (1.7~2.4×10 ⁻⁹)	4.2×10 ⁻⁹ (3.4~5.2×10 ⁻⁹)
冠動脈						
Ca ²⁺ 収縮	-	-	-	-	8.6×10 ⁻¹⁰ (6.5~11.0×10 ⁻¹⁰)	9.7×10 ⁻¹⁰ (7.7~12.1×10 ⁻¹⁰)

() : 95%信頼限界、- : 実施せず(4~7例)

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

3) 循環動態・代謝系に対する作用

① 心筋酸素消費量に対する作用(十二指腸内投与)²²⁾

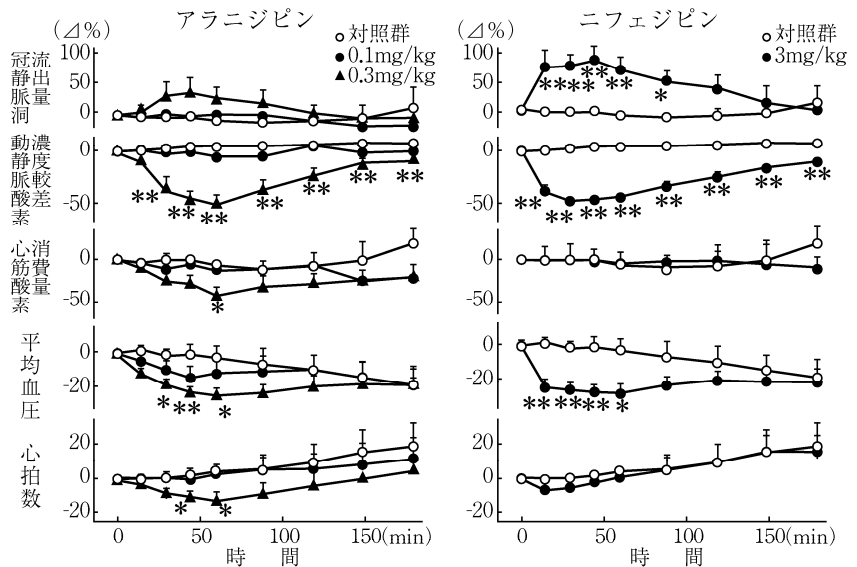
[方法]

麻酔下開胸イヌを用いて、冠静脈洞に Morawitz のカニューレを挿入し、流出する血液量を超音波血流計にて測定した。

心筋酸素消費量は冠静脈血と頸動脈血の酸素濃度較差を連続的に測定し、算定した。また、血圧及び心拍数も測定した。

[結果]

アラニジピン 0.3mg/kg の投与により、血圧、心拍数及び動静脈酸素濃度較差が低下し、心筋酸素消費量も減少した。



(4~5例の平均値±標準誤差、対照群に対して *P<0.05, **P<0.01(Dunnの多重比較検定))

心筋酸素消費量に対する作用

② 心拍出量に対する作用(経口投与)¹⁹⁾

[方法]

イヌの左冠動脈回旋枝又は上行大動脈に血流量測定用プローブを慢性的に植え込み、1週間以上経過した後に無麻酔無拘束下で冠血流量、大動脈血流量(心拍出量)、血圧及び心拍数を測定した。

[結果]

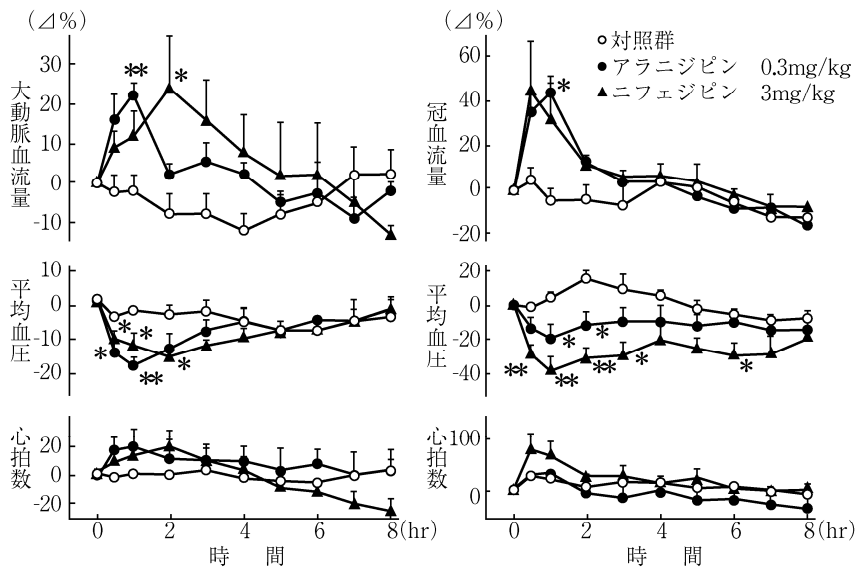
アラニジピンは 0.3mg/kg で冠血流量及び心拍出量の増加作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける

試験成績^{14, 19~25)}

(つづき)



(3~4例の平均値±標準誤差、対照群に対して* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ (Dunnの多重比較検定))

心拍出量に対する作用

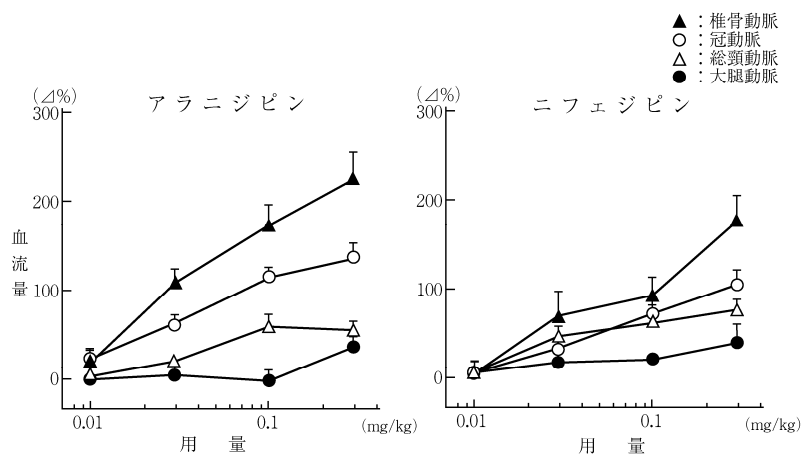
③ 動脈血流量に対する作用(十二指腸内投与)²²⁾

[方法]

麻酔下開胸イヌを用いて椎骨、総頸、冠及び大腿動脈血流量を電磁血流計にて測定した。

[結果]

アラニジピンは0.03~0.3mg/kgで用量依存的に動脈血流量を増加させ、部位間の比較では椎骨、冠、総頸、大腿動脈の順に増加率は大きかった。



(3~6例の平均値±標準誤差)

動脈血流量に対する作用

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

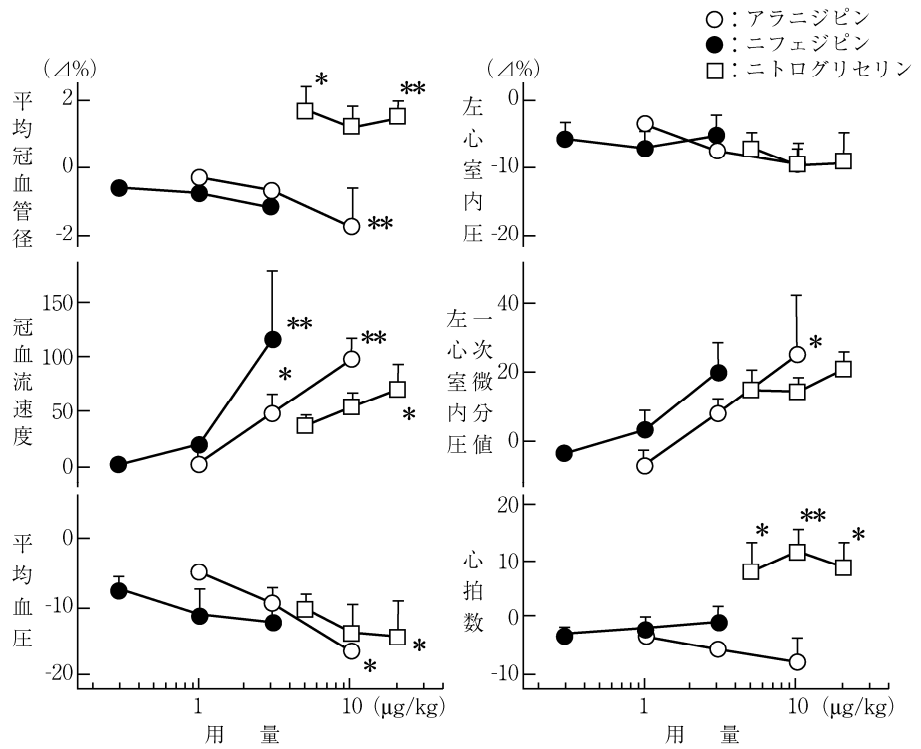
④ 心収縮力に対する作用(大腿静脈内投与)²²⁾

[方 法]

麻酔下開胸イヌを用いて左心室内にカテーテル型マノメータを挿入し、左心室内圧及びその微分値(dp/dt)を測定した。また、冠動脈左回旋枝に超音波変位計及び超音波血流計のプロープをそれぞれ装着し、冠血管径及び冠血流速度を測定した。

[結 果]

アラニジピンの 1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で左心室内圧に影響は認められず、dp/dt は増加した。冠血流速度は用量依存的に増加し、平均冠血管径は減少した。



(3~6例の平均値 \pm 標準誤差、対照群に対して * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ (Dunnの多重比較検定))

心収縮力に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

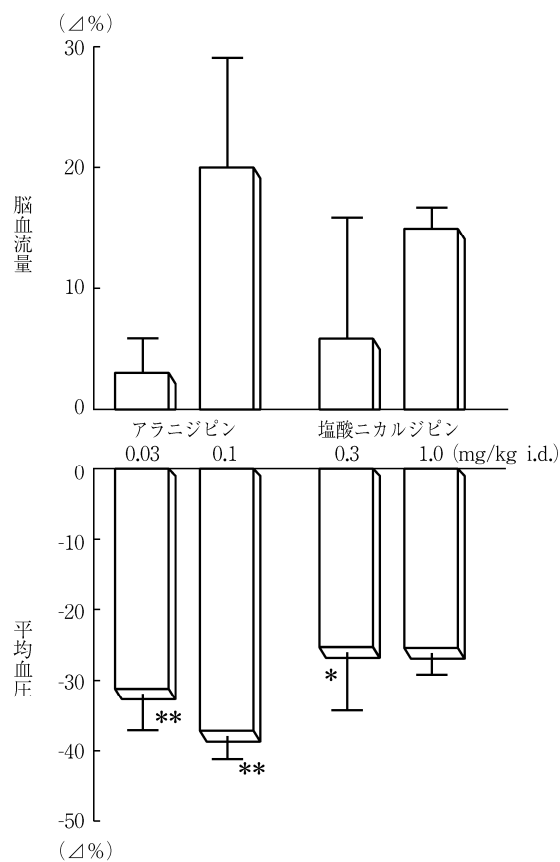
⑤ 脳血流量に対する作用(十二指腸内投与)²²⁾

[方法]

麻酔下のイヌを用いて脳表面血流量をレーザードップラー血流計にて測定した。

[結果]

アラニジピンは 0.03 及び 0.1mg/kg で用量依存的な降圧作用を示し、有意ではないが、脳血流量を 0.03mg/kg で 3%、0.1mg/kg で 20% 増加させた。



(3~4例の平均値±標準誤差、対照群に対して
*P<0.05、**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

脳血流量に対する作用

⑥ 腎機能に対する作用(腎動脈内へ持続注入)²⁴⁾

[方法]

麻酔下のイヌを用いてクレアチニンクリアランスより糸球体濾過量を、また、パラアミノ馬尿酸クリアランスより腎血漿流量を求めた。尿量、尿中 Na⁺、K⁺量及び血圧も同時に測定した。

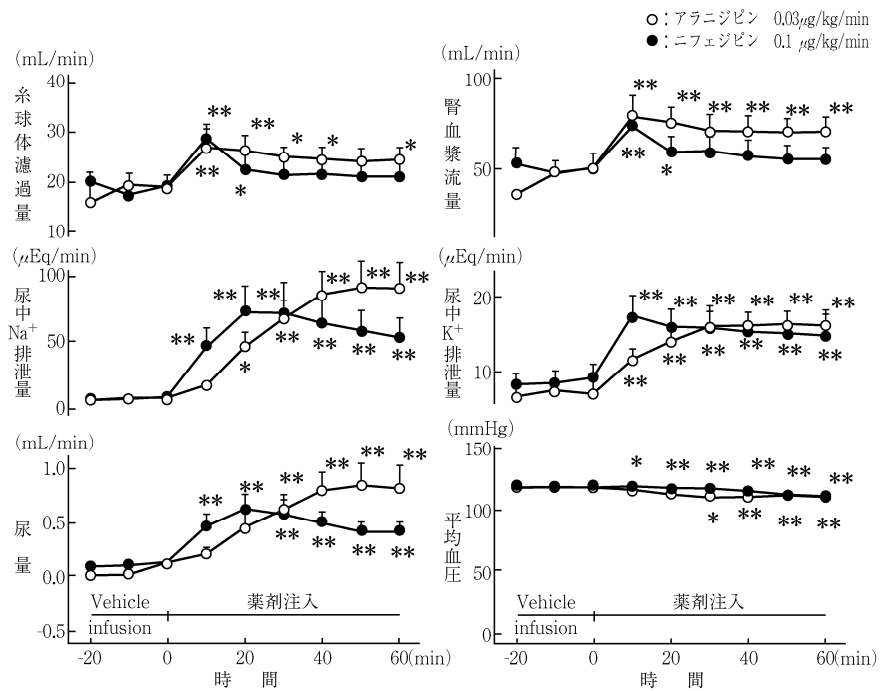
[結果]

アラニジピンは 0.03 μg/kg/min で糸球体濾過量及び腎血漿流量を持続的に増加させ、尿量、尿中 Na⁺及び K⁺の排泄量の増加作用を示した。

(2) 薬効を裏付ける

試験成績^{14, 19~25)}

(つづき)



(8例の平均値 \pm 標準誤差、投与前値(0分値)に対して *P<0.05, **P<0.01(二元配置分散分析後、Dunnの多重比較検定))

腎機能に対する作用

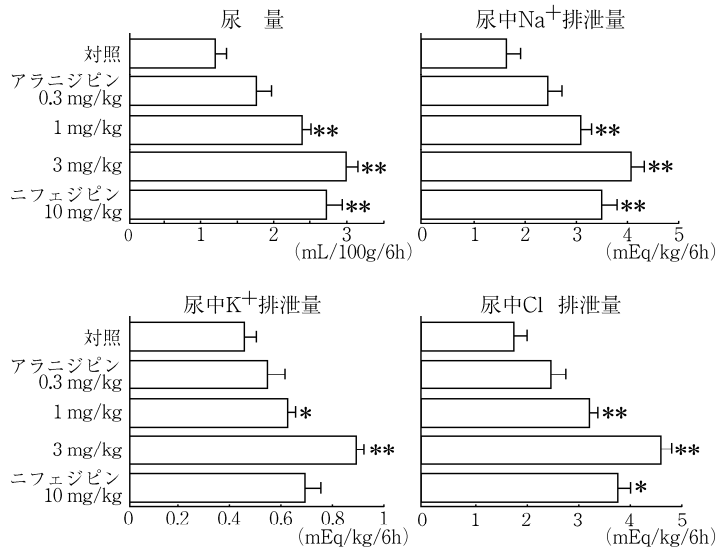
⑦ 利尿作用(経口投与)²⁴⁾

[方法]

SHRを用いて生理食塩液負荷と同時に経口投与後、6時間までの尿量、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻量を測定した。

[結果]

アラニジピンは0.3~3mg/kgで用量依存的に尿量、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量を増加させた。



(8例の平均値 \pm 標準誤差、対照群に対して *P<0.05, **P<0.01(Dunnの多重比較検定))

利尿作用

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

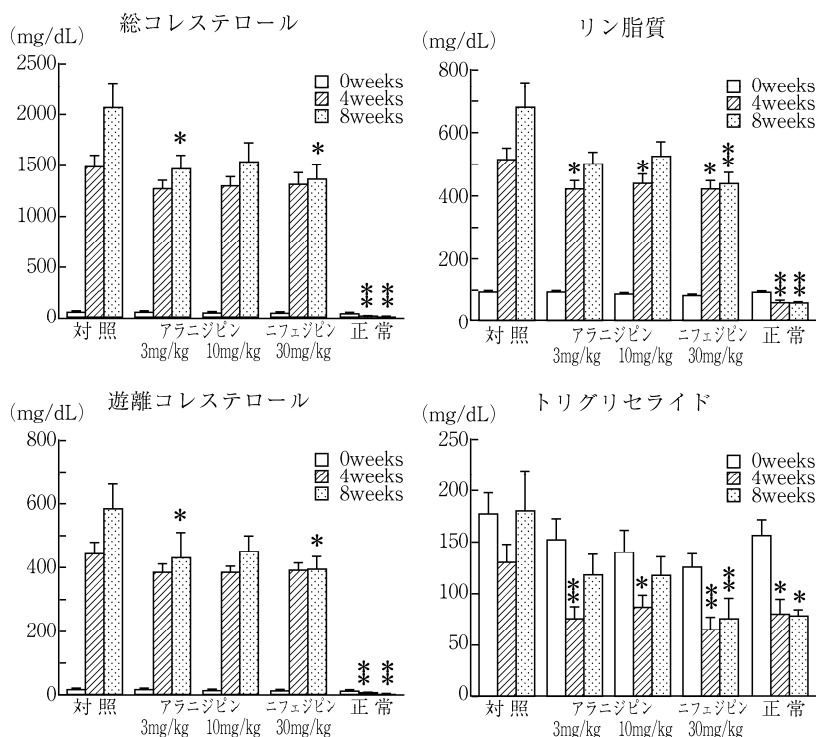
⑧ 脂質代謝に対する作用(経口投与)²²⁾

[方法]

ウサギに 2% コレステロール含有飼料を摂取させ、アラニジピンを 1 日 1 回、8 週間連続経口投与した。4 及び 8 週間後に血中脂質を測定し、また、8 週間後に大動脈の脂質沈着面積を測定した。

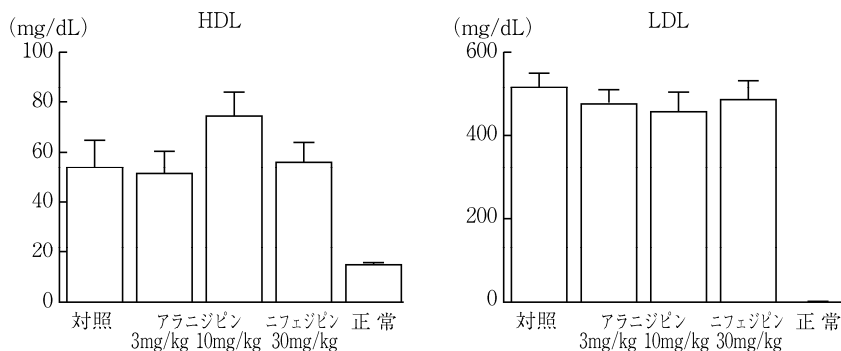
[結果]

アラニジピンは 3 及び 10mg/kg で血中脂質の増加を抑制し、有意ではないが、大動脈への脂質沈着を抑制した。



(7~12例の平均値±標準誤差、対照群に対して*P<0.05、**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

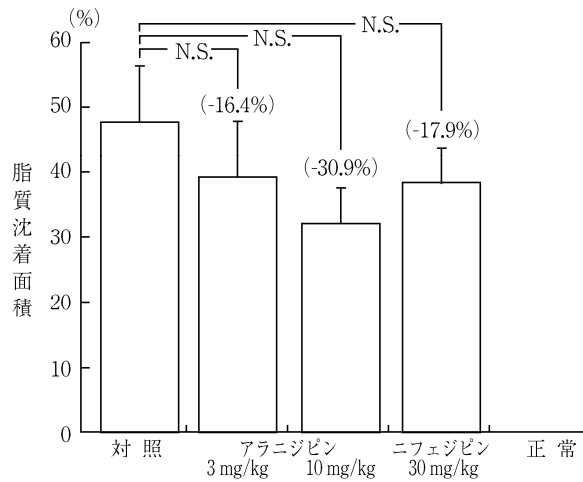
血中脂質に対する作用



(投与開始4週間後、7~12例の平均値±標準誤差)

血中 HDL、LDL コレステロールに対する作用

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)



(7~10例の平均値±標準誤差、N.S.: 対照群に対して有意差なし (Dunnの多重比較検定))

大動脈脂質沈着に対する作用

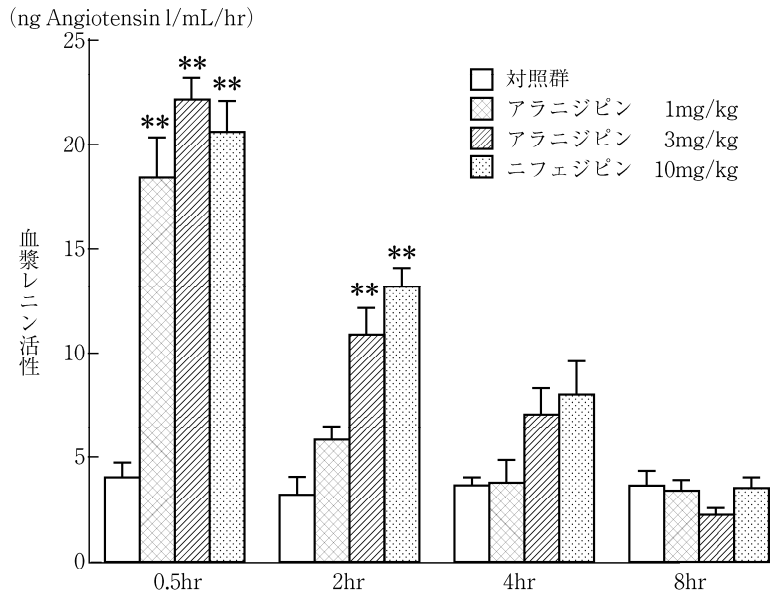
⑨ レニン活性に対する作用 (経口投与)²⁵⁾

[方法]

Wistar ラットに採血用カニューレを大腿動脈より腹部大動脈に植え込み、採血し、レニン活性を測定した。

[結果]

アラニジピンは1及び3mg/kgで用量に依存したレニン活性の増加作用を示した。



(6~8例の平均値±標準誤差、対照群に対して**P<0.01 (Dunnの多重比較検定))

レニン活性に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{14, 19~25)}
(つづき)

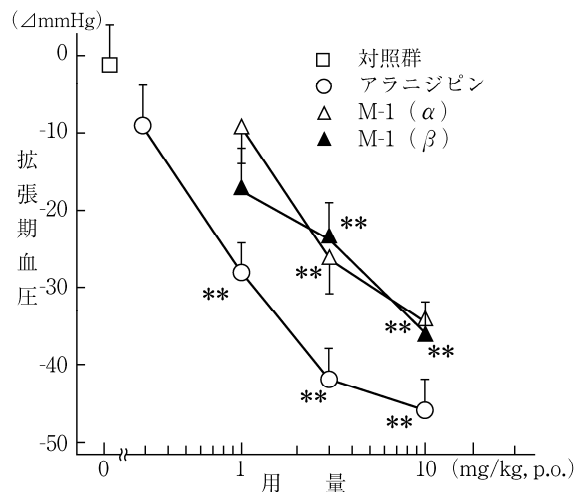
4) 代謝物 M-1 の降圧作用(経口投与)²³⁾

[方法]

SHR においてアラニジピン及び代謝物 M-1 を単回経口投与し、無麻酔無拘束下で血圧を測定した。

[結果]

代謝物 M-1 は 1~10mg/kg で用量に依存した降圧作用を示し、その活性はアラニジピンの約 1/5 倍(平行線検定)であった。



(6例の平均値±標準誤差、対照群に対して**P<0.01(Dunnの多重比較検定)、αとβは異性体)

高血圧自然発症ラットにおける最大降圧作用の用量反応曲線

〈薬理学的特徴〉

- ① アラニジピンはニカルジピン塩酸塩の約 7 倍、ニフェジピンの約 13 倍、ニソルジピンの約 17 倍及びニトレンジピンの約 29 倍の降圧活性を有する (SHR、ED₄₀)。
- ② 代謝物 M-1 もアラニジピンの約 1/5 倍の降圧活性を有する (SHR)。
- ③ アラニジピンは動脈内持続注入時に大腿動脈血流量を増加させ、その作用はニフェジピンの約 4 倍であり(麻酔下イヌ)、ウサギ摘出大動脈標本での血管拡張作用はニフェジピンよりも弱いことから、アラニジピンは選択的に細動脈平滑筋を弛緩させることが示唆される。
- ④ アラニジピンはニフェジピンに比べ収縮力よりも拍動数の減少作用が強く(摘出心房標本)、また、心筋酸素消費量を低下させ(麻酔下開胸イヌ)、心負担を軽減させる。
- ⑤ アラニジピンは血圧上昇を抑制し、脳卒中及び高血圧性臓器障害の発症を抑制する (SHRSP)。

(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

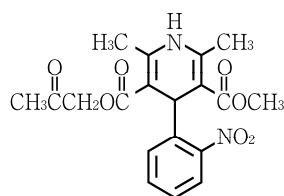
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達
時間¹¹⁾

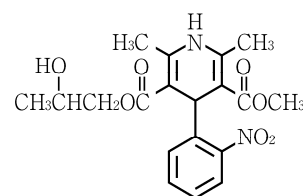
健康人にアラニジピンとして 5、10 及び 20mg を単回経口投与した時の T_{max} は以下のとおりであった。

	投与量	T _{max} (hr)
未変化体	5mg	3.8±1.3
	10mg	4.5±1.2
	20 mg	4.8±1.8
M-1 (活性代謝物)	5mg	4.8±1.3
	10mg	5.0±1.7
	20 mg	6.0±1.8

(n=6、平均値±標準偏差)



アラニジピン



M-1

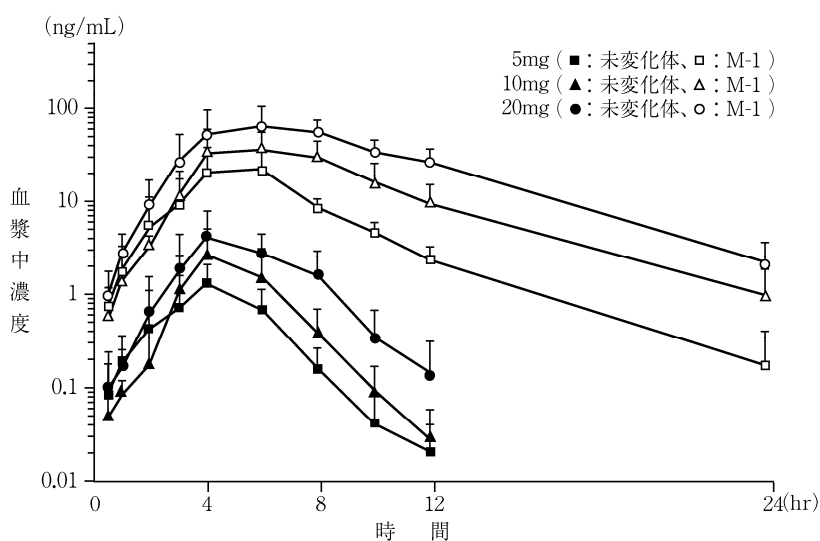
(3) 臨床試験で確認され
た血中濃度^{11, 26, 28~31)}

1) 健康人への投与

① 単回投与¹¹⁾

健康人(22~34歳)にアラニジピンとして 5、10 及び 20mg を単回経口投与した後の未変化体及び活性代謝物 M-1 の血漿中濃度を図に示した。

未変化体と M-1 の血漿中濃度を比較すると、M-1 の C_{max} は未変化体の約 12~15 倍と高かった。



(n=6、平均値±標準偏差)

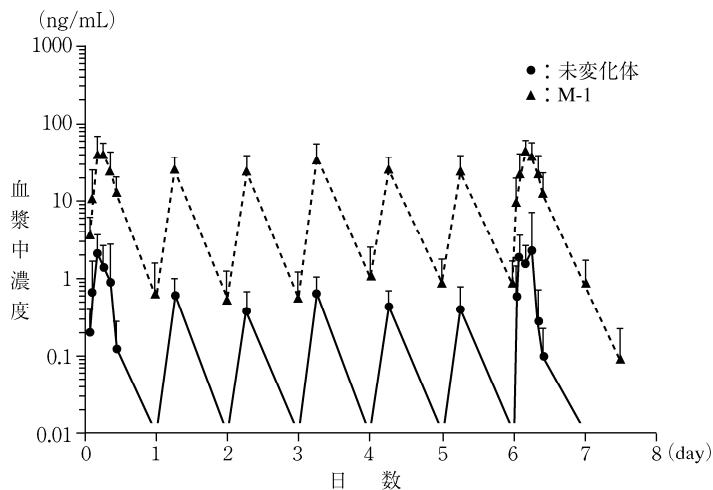
健康人における単回経口投与後の血漿中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{11, 26, 28~31)}
(つづき)

② 反復投与試験²⁶⁾

健康人(25~39歳)にアラニジピンとして10mgを1日1回7日間反復経口投与した時の未変化体及びM-1の血漿中濃度を図に示した。未変化体とM-1の血漿中濃度は、投与2日目で定常に達した。また、投与1日目と7日目で、ほぼ同様な濃度推移を示した。



(投与量: 10mg×1回/日×7, n=8, 平均値±標準偏差)

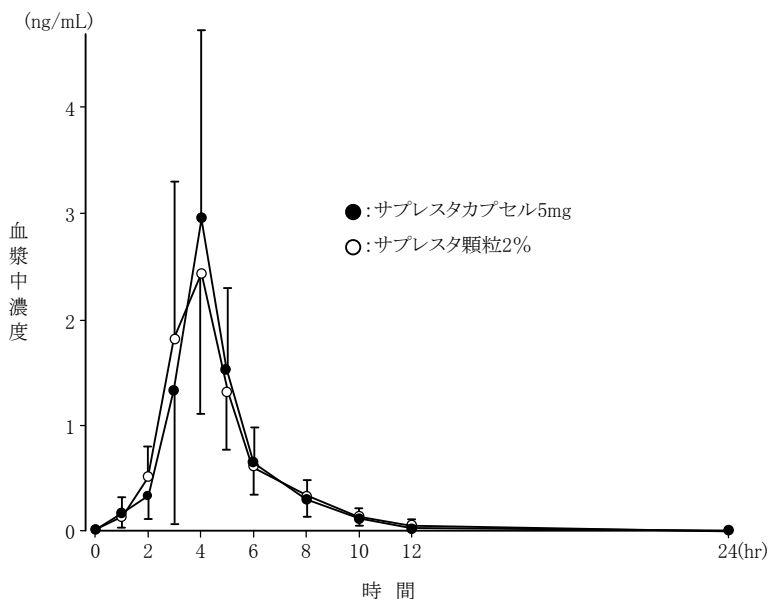
健康人における反復経口投与時の血漿中濃度

③ 生物学的同等性²⁸⁾

サプレスタカプセル5mgとサプレスタ顆粒2%の生物学的同等性試験を行った。

健康成人男子20名を対象にアラニジピンとして10mg(サプレスタカプセル5mgを2カプセル又はサプレスタ顆粒2%(5mg分包品)を2包)を投与し、2剤2期のクロスオーバー法で実施した。

両製剤の血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータは以下のとおりであり、両製剤は生物学的に同等であった。



(n=20, 平均値±標準偏差)

血漿中濃度曲線

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{11, 26, 28~31)}
(つづき)

薬物速度論的パラメータ

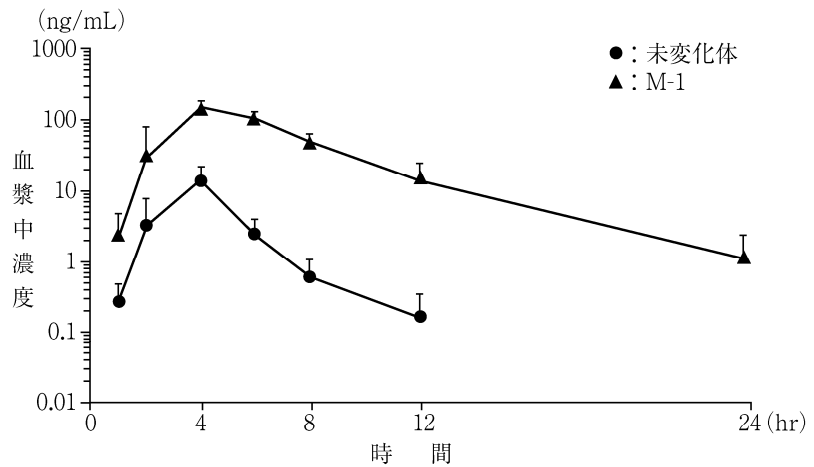
	サプレスタカプセル 5mg	サプレスタ顆粒 2%
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	8.50±2.60	8.38±1.97
C _{max} (ng/mL)	3.352±1.754	3.278±1.277
T _{max} (hr)	4.1±0.5	3.9±0.6
T _{1/2} (hr)	1.539±0.387	1.526±0.531
K _{el} (/hr)	0.4760±0.1130	0.5043±0.1564
MRT ₀₋₂₄ (hr)	4.824±0.577	4.719±0.638
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	8.45±2.61	8.29±1.92

(n=20、平均値±標準偏差)

2) 患者への投与

① 本態性高血圧症患者²⁹⁾

本態性高血圧症患者(46~64歳)にアラニジピンとして10mgを単回経口投与した後の未変化体及びM-1の血漿中濃度を図に示した。



(投与量:10mg、n=6、平均値±標準偏差)

本態性高血圧症患者における単回経口投与後の血漿中濃度

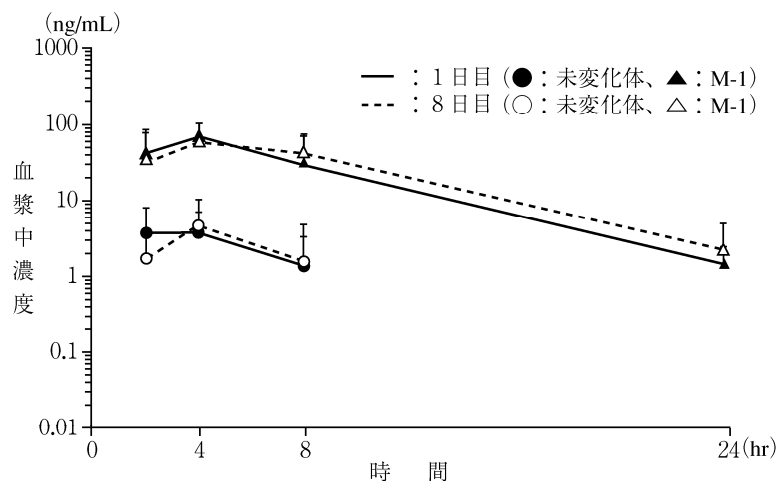
② 腎機能障害を伴う高血圧症患者³⁰⁾

高血圧を合併している慢性腎不全患者(32~75歳、血清クレアチニン値0.9~4.9mg/dL)にアラニジピンとして10mgを1日1回8日間反復経口投与した場合の投与後1日目と8日目の未変化体及びM-1の血漿中濃度を図に示した。

未変化体とM-1の両者とも、その薬物動態値は投与1日目と8日目ではほぼ同じ値であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{11, 26, 28~31)}
(つづき)

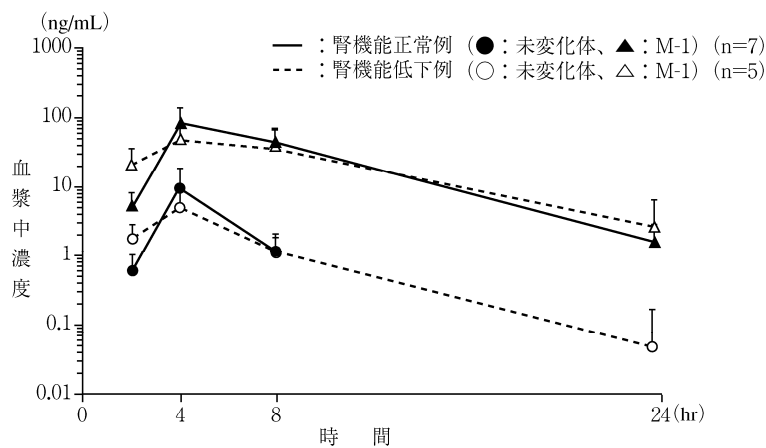


(投与量：10mg×1回/日×8、n=10、平均値±標準偏差)

慢性腎不全患者における反復経口投与時の血漿中濃度

③ 高齢者高血圧症患者³¹⁾

軽症ないし中等症の高齢者本態性高血圧症患者(60~84歳)を腎機能正常群と低下群の2群に分け、アラニジピンとして10mgを単回経口投与した後の未変化体及びM-1の血漿中濃度推移を図に示した。



(投与量：10mg、平均値±標準偏差)

高齢者本態性高血圧症患者における単回経口投与後の血漿中濃度

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響²⁷⁾

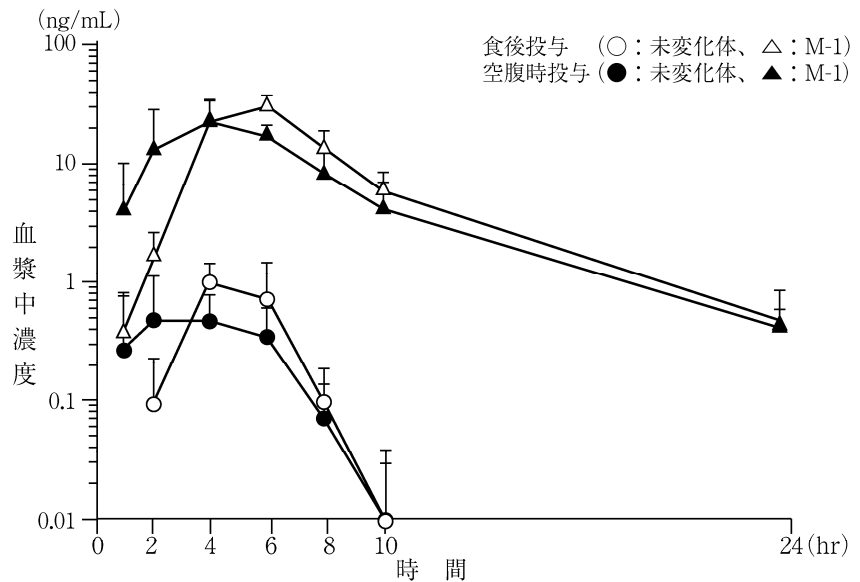
同一健康人(23~35歳)にアラニジピンとして5mgを空腹時及び食後30分に単回投与した後の未変化体及びM-1の血漿中濃度を図に示した。

食後30分投与の未変化体のTmaxが空腹時投与に比べ、やや遅延したが、Cmax、AUCはいずれも有意差はみられず、食事の影響はないものと考えられた。

空腹時及び食後投与における薬物速度論的パラメータ

		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
食 後	未変化体	4.3±0.8	1.28±0.41	3.3±1.6	1.2 ¹⁾
	M-1	5.0±2.4	31.88±7.16	182.8±31.5	3.4±0.9
空腹時	未変化体	3.7±1.5	0.84±0.42	2.6±1.6	0.9 ²⁾
	M-1	4.0±1.3	25.86±6.48	150.5±45.9	4.0±0.6

(n=6、平均値±標準偏差、1)n=1、2)n=2)



(投与量: 5mg、n=6、平均値±標準偏差)

空腹時及び食後投与における血漿中濃度

(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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的

パラメータ ^{11, 26, 29~32)}

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積

(1) 健康人への投与 ^{11, 26)}

健康人における単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	アゾビオン 投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
未変化体	5mg	3.8±1.3	1.88±0.31	4.9±0.8	1.2±0.3
	10mg	4.5±1.2	4.05±1.42	9.6±2.4	1.1±0.2
	20mg	4.8±1.8	6.06±2.64	18.4±5.6	1.1±0.4 ¹⁾
M-1	5mg	4.8±1.3	28.44±15.47	128.2±42.5	2.7±1.0
	10mg	5.0±1.7	49.62±18.63	305.7±121.2	3.3±0.7
	20mg	6.0±1.8	78.09±27.94	618.0±190.4	3.5±0.6

(n=6、平均値±標準偏差) 1)n=5

健康人における反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ

		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	未変化体	5.3±1.5	3.13±1.76	9.7±5.8	—
	M-1	5.0±1.5	53.01±21.26	319.6±148.8	—
7日目	未変化体	3.8±1.7	4.43±3.74	11.0±8.5	1.4±0.2
	M-1	4.3±1.3	54.65±13.35	346.2±138.8	3.6±0.7

(投与量：10mg×1回/日×7、n=8、平均値±標準偏差、—：解析せず)

(2) 患者への投与 ^{29~31)}

本態性高血圧症患者における単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
未変化体	3.7±0.8	14.15±6.18	37.6±15.1	1.6±0.2 ¹⁾
M-1	4.0±0.0	144.13±28.42	798.4±151.9	2.7±0.7

(投与量：10mg、n=6、平均値±標準偏差) 1)n=5

慢性腎不全患者における反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ

		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	未変化体	3.8±1.8	6.28±3.83	20.9±10.7	—
	M-1	3.8±1.8	84.99±34.07	581.4±371.0	4.2±0.9
8日目	未変化体	4.4±1.3	5.09±4.88	19.8±15.8	—
	M-1	5.2±2.5	76.01±38.93	679.1±357.2	3.2±1.1

(投与量：10mg×1回/日×8、n=10、平均値±標準偏差、—：解析不能)

高齢者本態性高血圧症患者における単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

腎機能		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
正常例	未変化体	4.6±1.5	9.91±8.60	33.4±26.7	1.5±0.6 ¹⁾
	M-1	4.6±1.5	86.91±60.55	721.0±401.4	3.2±0.4
低下例	未変化体	4.4±2.2	5.39±4.10	26.3±24.7	1.6±0.5 ²⁾
	M-1	4.8±1.8	52.77±29.01	594.4±434.9	3.8±0.7

(投与量：10mg、正常例 n=7、低下例 n=5、平均値±標準偏差) 1)n=6、2)n=4

(7) 血漿蛋白結合率³²⁾

(3) 蛋白結合率³²⁾

各種動物及びヒト血清での蛋白結合率

	蛋白結合率 (%)					
	ラット ¹⁾	イヌ ²⁾	サル ²⁾	ヒト ²⁾	HSA ³⁾	α_1 -AGP ³⁾
アラニジピン	93.5	84.1±0.1	95.2±0.6	91.3±1.7	85.0	28.2
M-1	95.1	80.5±0.4	92.0±2.7	94.3±0.7	83.0	22.3

1) 3匹分の血清を混合して測定、2) 3例の平均値±標準偏差
3) 2回測定の平均値、濃度：1 µg/mL

3. 吸収³³⁾

吸収部位：該当資料なし

<参考>³³⁾

胃から結腸までの範囲より吸収される(ラット)。

¹⁴C-アラニジピンのラット胃腸管ループ内投与後の
in situ 吸収率

吸収部位	in situ 吸収率 (%)
胃	38.5±4.3
十二指腸	76.3±2.1
小腸 上部	84.6±1.8
下部	78.3±2.6
盲腸	63.5±2.8
結腸	81.5±3.2

(投与量：30 µg/0.3mL、15分値、n=3、平均値±標準偏差)

吸収率：該当資料なし

腸肝循環：該当資料なし

<参考>³³⁾

ラットに ¹⁴C-アラニジピンを経口投与した場合、胆汁中へ 58.57%、尿中へ 36.57%、糞中へ 2.42%が排泄されたことにより、ラットでの吸収率は 95%以上と推定された。また、胆汁中放射能の再吸収率は 62.5%であることより、腸肝循環が示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

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³⁴⁾

該当資料なし

<参考>胎盤・胎児への移行(ラット)

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-アラニジピンを単回経口投与した後の臓器・組織内濃度を測定した。その結果、投与後 2 時間で母体及び胎児のほとんどの臓器・組織は最も高い濃度を示した後、緩やかに消失した。また、胎児中の臓器・組織内濃度は母体の濃度よりも低かった。妊娠 11 日目のラットにおいても胎児への移行は低かった。

妊娠ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (F 値)				
	2 時 間	8 時 間	24 時 間		
妊 娠 18 日 目	母 体	血 漿	118.13±11.78 (1.00)	39.85± 4.69 (1.00)	7.35±0.34 (1.00)
		血 液	78.29± 7.24 (0.66)	28.02± 2.95 (0.70)	5.84±0.67 (0.79)
		心 臓	45.05± 7.11 (0.38)	14.88± 2.55 (0.37)	1.82±0.34 (0.25)
		肺	69.80±11.17 (0.59)	27.02± 3.31 (0.68)	4.70±0.98 (0.64)
		肝	272.14±22.74 (2.30)	210.46±35.90 (5.28)	38.96±7.08 (5.30)
		腎 臓	168.43±12.11 (1.43)	54.76± 7.41 (1.37)	4.72±0.71 (0.64)
	胎 児	卵 巢	61.56± 8.54 (0.52)	24.93± 4.08 (0.63)	4.75±1.53 (0.65)
		子 宮	59.74±12.65 (0.51)	43.50± 7.17 (1.09)	5.35±1.76 (0.73)
		乳 腺	43.03± 4.90 (0.36)	13.26± 0.98 (0.33)	3.84±0.87 (0.52)
		胎 児	22.25± 3.08 (0.19)	9.76± 2.26 (0.24)	3.98±0.68 (0.54)
		胎 盤	44.30± 4.16 (0.38)	31.12± 4.84 (0.78)	5.14±0.89 (0.70)
		羊 水	9.80± 2.29 (0.08)	3.18± 0.47 (0.08)	0.68±0.20 (0.09)
		羊 膜	53.64± 7.95 (0.45)	36.01± 4.96 (0.90)	5.20±0.69 (0.71)
11 日 目	母 体	血 液	20.69± 3.10 (0.18)	8.97± 1.02 (0.23)	7.04±0.96 (0.96)
		血 漿	11.70± 1.88 (0.10)	10.10± 1.81 (0.25)	7.18±1.72 (0.98)
		脳	17.37± 2.48 (0.15)	5.85± 1.36 (0.15)	1.65±0.35 (0.22)
	胎 児	心 臓	21.35± 3.18 (0.18)	9.89± 1.61 (0.25)	4.01±0.74 (0.55)
		肺	18.42± 2.74 (0.16)	7.89± 1.10 (0.20)	3.95±0.90 (0.54)
		肝	21.67± 2.96 (0.18)	9.74± 1.82 (0.24)	5.02±1.05 (0.68)
		腎 臓	25.10± 4.19 (0.21)	12.68± 1.97 (0.32)	4.58±1.49 (0.62)
腸	21.96± 3.26 (0.19)	9.03± 1.37 (0.23)	3.62±0.93 (0.49)		
11 日 目	母 体	血 漿	111.20±14.75 (1.00)	39.53± 1.70 (1.00)	9.72±1.16 (1.00)
		胎 児	17.06± 2.28 (0.15)	13.50± 3.10 (0.34)	1.95±0.44 (0.20)

投与量：3mg/kg、n=5、平均値±標準偏差、
()内の数値は母体血漿中濃度に対する比率を示す。

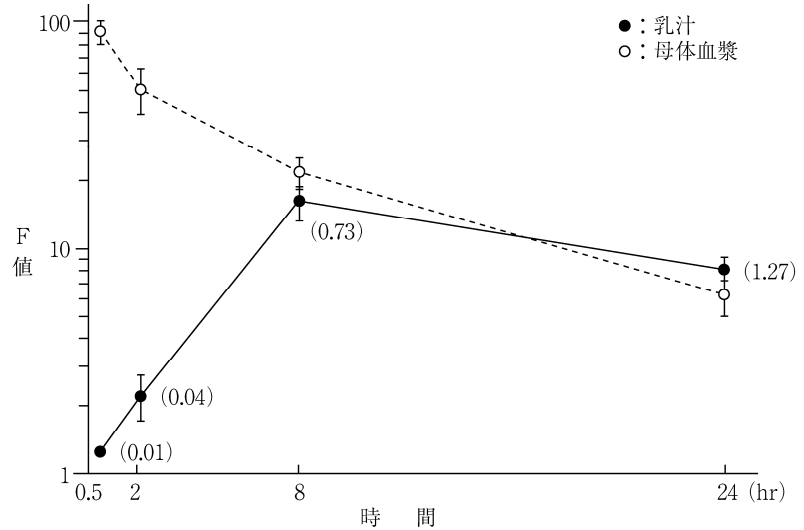
(3) 乳汁への移行性³⁴⁾

該当資料なし

<参考>乳汁中への移行性(ラット)

授乳ラットに¹⁴C-アラニジピンを単回経口投与した後、母体血漿中及び乳汁中濃度を測定した。

乳汁中濃度は投与後8時間に最高値(F値約16)を示し、その濃度は母体血漿中濃度よりも低かった。



(投与量: 3mg/kg, n=5, ()内は乳汁/母体血漿の値を示す。)

授乳ラットにおける経口投与後の母体血漿中及び乳汁中濃度

(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^{34, 35)}

該当資料なし

<参考>組織内濃度(ラット)³⁴⁾

雄ラットに¹⁴C-アラニジピンを単回経口投与した後の臓器・組織内濃度は、腎臓、肝臓、血漿で高かった。各臓器・組織からの消失は緩やかであったが、特に高い貯留性を示すものは認められなかった。また、7日間反復経口投与した後は単回投与と比べて顕著な消失の遅延は認められなかった。

ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度

組 織	放 射 能 濃 度 (F 値)		
	30 分	8 時 間	24 時 間
血 漿	123.95±4.96 (1.00)	16.64±1.09 (1.00)	4.03±0.39 (1.00)
血 液	70.15±2.41 (0.57)	11.78±1.55 (0.71)	3.04±0.14 (0.75)
脳	4.27±0.47 (0.03)	2.93±0.56 (0.18)	0.41±0.06 (0.10)
脳下垂体	16.77±2.71 (0.14)	7.44±1.17 (0.45)	1.79±0.59 (0.44)
眼 球	9.53±1.54 (0.08)	2.09±0.23 (0.13)	0.49±0.11 (0.12)
ハーダー氏腺	19.24±2.98 (0.16)	21.43±1.03 (1.29)	16.71±1.72 (4.15)
舌	21.55±1.43 (0.17)	2.37±0.44 (0.14)	1.62±0.14 (0.40)
舌下腺	23.52±6.54 (0.19)	8.91±1.43 (0.54)	1.10±0.18 (0.27)
顎下腺	23.61±3.61 (0.19)	7.32±1.50 (0.44)	1.22±0.17 (0.30)
甲状腺	19.97±2.52 (0.16)	4.84±0.81 (0.29)	2.70±0.74 (0.67)
胸 腺	16.24±2.27 (0.13)	3.49±0.30 (0.21)	1.09±0.15 (0.27)
心 臓	25.88±3.02 (0.21)	3.48±0.45 (0.21)	0.94±0.05 (0.23)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性^{34, 35)}
(つづき)

ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度(つづき)

組 織	放 射 能 濃 度 (F 値)		
	30 分	8 時 間	24 時 間
肺	59.11± 4.64 (0.48)	8.02± 0.78 (0.48)	2.23± 0.23 (0.55)
肝	188.81± 23.72 (1.52)	32.29± 6.89 (1.94)	9.15± 0.77 (2.27)
腎 臓	232.45± 21.10 (1.88)	26.15± 5.31 (1.57)	2.19± 0.15 (0.54)
副 腎	58.92± 8.95 (0.48)	6.85± 1.06 (0.41)	2.83± 0.52 (0.70)
脾 臓	31.88± 3.68 (0.26)	10.09± 1.45 (0.61)	1.23± 0.06 (0.31)
膵 臓	15.76± 2.87 (0.13)	19.87± 2.38 (1.19)	1.56± 0.09 (0.39)
筋 肉	10.24± 1.46 (0.08)	1.82± 0.41 (0.11)	0.74± 0.08 (0.18)
脂 肪	19.90± 1.50 (0.16)	4.07± 1.68 (0.24)	2.08± 0.10 (0.52)
骨	1.01± 0.14 (0.01)	1.14± 0.11 (0.07)	0.42± 0.09 (0.10)
骨 髄	21.55± 1.91 (0.17)	5.66± 0.52 (0.34)	2.06± 0.07 (0.51)
腸間膜リンパ節	34.24± 5.27 (0.28)	8.51± 2.01 (0.51)	2.88± 0.62 (0.71)
動脈血管	43.56± 4.06 (0.35)	4.67± 0.53 (0.28)	0.88± 0.15 (0.22)
坐骨神経	16.44± 1.54 (0.13)	2.40± 0.33 (0.14)	1.88± 0.41 (0.47)
膀 胱	29.59± 2.92 (0.24)	61.33± 16.41 (3.69)	2.20± 0.57 (0.55)
食 道	64.48± 8.35 (0.52)	5.16± 0.89 (0.31)	1.67± 0.16 (0.41)
胃	919.40± 168.96 (7.42)	22.79± 6.78 (1.37)	1.83± 0.23 (0.45)
小 腸	349.30± 21.93 (2.82)	139.31± 14.93 (8.37)	2.34± 0.40 (0.58)
大 腸	107.71± 8.95 (0.87)	394.90± 73.36 (23.73)	3.51± 0.28 (0.87)
皮 膚	22.97± 1.45 (0.19)	3.99± 0.26 (0.24)	1.64± 0.24 (0.41)
精 巢	7.10± 0.51 (0.06)	3.33± 0.91 (0.20)	0.84± 0.04 (0.21)
精巢上体	19.91± 2.08 (0.16)	5.07± 2.21 (0.30)	1.63± 0.14 (0.40)
精 囊	28.94± 6.07 (0.23)	9.75± 1.70 (0.59)	2.00± 0.30 (0.50)
前立腺	23.09± 3.51 (0.19)	6.80± 0.86 (0.41)	1.31± 0.27 (0.33)
胃内容物	15.81± 5.58*	0.06± 0.02*	0.02± 0.00*
小腸内容物	21.18± 8.83*	3.56± 0.64*	0.12± 0.04*
大腸内容物	1.88± 0.68*	19.31± 3.80*	0.38± 0.10*

投与量：3mg/kg、n=5、平均値±標準偏差、*：% of dose、
()内の数値は母体血漿中濃度に対する比率を示す。

<参考> 標的臓器における組織中濃度(ラット)³⁵⁾

ラットにアラニジピンを経口投与した後の標的臓器・組織中濃度を測定した。動脈、心臓中の未変化体及びM-1はともに血漿に比べて低い値を示した。

ラットにおける標的組織中濃度

	濃 度 (ng/mL or ng/g)	
	アラニジピン	M-1
血 漿	306.02± 96.36	211.87± 75.94
大動脈	47.91± 15.94	21.77± 11.78
心 臓	63.39± 20.17	50.97± 23.64

投与量：3mg/kg、投与後 30 分値、n=3、平均値±標準偏差

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{36, 37)}

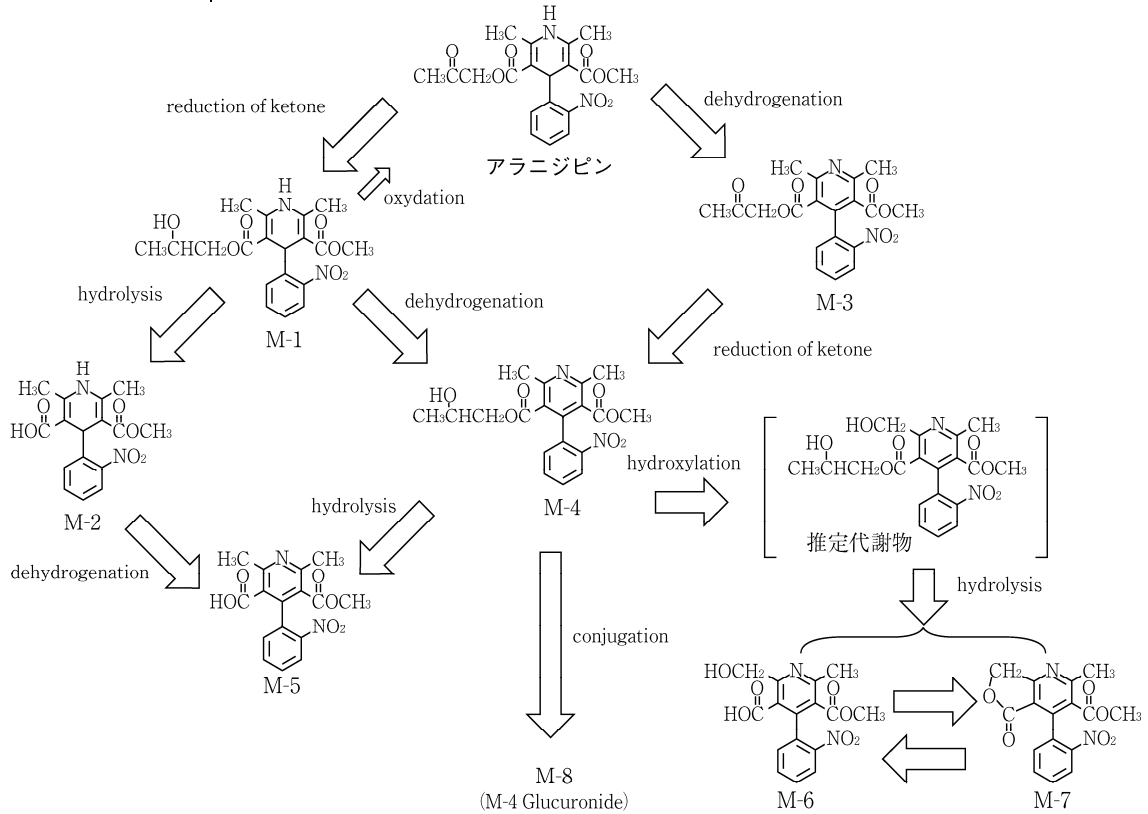
・推定される代謝経路³⁶⁾

アラニジピンは主としてカルボニル還元酵素により側鎖のケトン基が還元された活性代謝物(M-1)に、さらにチトクローム P450 (CYP3A4)によりジヒドロピリジン環が酸化されたピリジン体(M-4)に代謝された。さらに脱エステル化された代謝物(M-5)が確認された。

(1) 代謝部位及び
代謝経路^{36, 37)}
(つづき)

<参考>代謝経路(ラット)³⁷⁾

ラットにアラニジピンを経口投与した後の尿及び胆汁中代謝物の中から、8個の代謝物が同定された。



アラニジピンの推定代謝経路(ラット)

アラニジピンは主に側鎖のケトン基が還元された M-1 へ代謝された後、M-1 のジヒドロピリジン環が酸化された M-4 の生成を経て、M-4 の脱エステル化による M-5 の生成へと代謝されるものと考えられた。また、アラニジピンからそのピリジン体 M-3 を経て M-4 へ至る経路、M-1 から脱エステル体 M-2 の生成を経て M-5 へ至る経路、M-4 からそのピリジン環 2 位メチル基が水酸化を受けた後、加水分解により M-6、M-7 へ至る経路、M-4 から M-8 (M-4 のグルクロン酸抱合体) へ至る経路も存在するものと考えられた。

なお、ラットに M-1 を静脈内投与した後の血漿中にアラニジピンが確認されたことより M-1 から未変化体(アラニジピン)に戻る酸化反応が示唆されたが、M-1 への代謝速度が大きいと考えられるヒトにおいては、この反応が薬効の持続性へ関与する可能性は少ないものと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び
代謝経路^{36,37)}
(つづき)

<参考>代謝部位 (*in vitro*)³⁷⁾

アラニジピンは血漿中では代謝を受けず、小腸、腎では主に M-1 への代謝が、肝では M-1 以外に M-4、M-5、M-6、M-3 などへの代謝がみられた。なお、主な代謝臓器は肝であり、M-1 に至る代謝酵素はケトン還元酵素と推定された。

(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP450 等)
の分子種³⁶⁾

CYP3A4 (M-1 から M-4 への代謝)

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合^{32,33)}

該当資料なし

<参考>

ラットにおける吸収率は約 95%以上と考えられることから、ラットにおける生物学的利用率(約 48%)は主として肝の代謝による初回通過率を示しているものと推察された。

(4) 代謝物の活性の
有無及び比率³⁸⁾

ウサギ摘出大動脈標本を用いて代謝物の CaCl₂ 収縮に対する作用を検討した結果、アラニジピンならびに M-1 に薬理活性がみられた。

ウサギ摘出大動脈標本の CaCl₂ 収縮に対する代謝物の作用

被 験 薬	IC ₅₀ (M) (95%信頼限界)
アラニジピン	5.0 (4.0~6.2) × 10 ⁻⁹
活性代謝物 M-1(α)	2.2 (1.8~2.6) × 10 ⁻⁸
活性代謝物 M-1(β)	5.2 (4.1~7.0) × 10 ⁻⁸

(活性のない代謝物は省略した。αとβは異性体。)

また、M-1 は SHR において用量依存的に降圧作用を示し、その力価はアラニジピンの約 1/5 であった(「VI-2. 薬理作用」の項参照)。

(5) 活性代謝物の速度
論的パラメータ

VII-2. 薬物速度論的パラメータの項参照

6. 排泄^{26,27,33)}

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

(2) 排泄率

1) 単回投与時の尿中排泄²⁷⁾

(3) 排泄速度

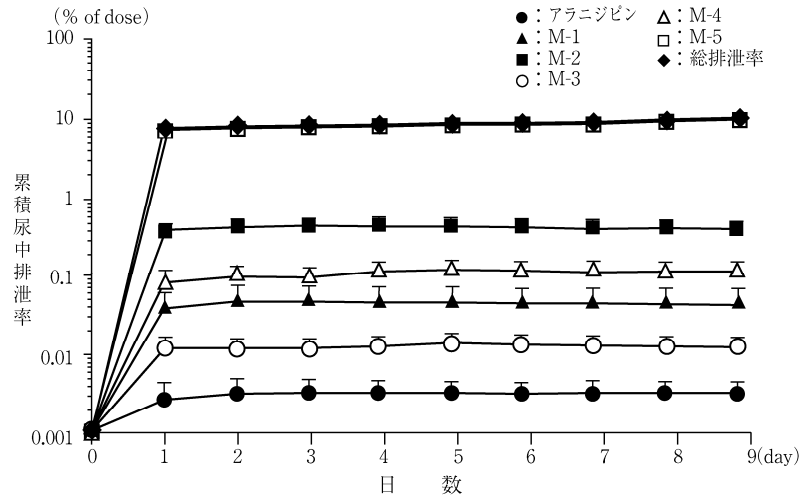
健康人(23~43歳)にアラニジピンとして 5mg を空腹時に単回経口投与した後の 24 時間までの尿中累積排泄率は未変化体が投与量の約 0.003%、M-1 が約 0.055%で、総排泄率は約 6.7%であった。

- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度
(つづき)

2) 反復投与時の尿中排泄²⁶⁾

健康人(25~39歳)にアラニジピンとして10mgを1日1回7日間反復経口投与した時の投与期間中ならびに最終投与後の各日の尿中排泄率を測定した。

未変化体及び代謝物の累積排泄率は投与期間中はほぼ一定値を示し、最終投与後3日目の代謝物を含めた総排泄率は約11.4%であった。



(投与量: 10mg×1回/日×7, n=8, 平均値±標準偏差)

健康人における反復経口投与時のアラニジピン及び代謝物の累積尿中排泄率

<参考>尿、糞中及び呼気中への排泄(ラット)³³⁾

雌雄ラットに¹⁴C-アラニジピンを単回経口投与した後の尿、糞及び呼気中への排泄率を測定した。雄ラットにおいて、放射能は投与後72時間までに尿中へ51.53%、糞中へ44.69%、呼気中へ4.43%、雌ラットでは尿中へ56.11%、糞中へ34.43%、呼気中へ3.08%が排泄され、そのほとんどが24時間までに終了した。

72時間における体内残存は雄で1.14%、雌で0.93%であった。

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

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

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)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;">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</div> <p>(解説)</p> <p>(1) 動物実験(マウス、ラット)で催奇形性が認められたため(「IX-2. 毒性(3)生殖発生毒性試験」の項参照)。</p> <p>(2) 本剤における過敏症の発現頻度(発疹: 0.2%)は高くないが、一般に過敏症の既往歴のある患者には再投与すべきではない。</p>
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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝機能障害のある患者 [副作用があらわれやすい。] (2) 腎機能障害のある患者 [副作用があらわれやすい。] (3) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</div> <p>(解説)</p> <p>(1) 使用成績調査において、肝機能障害のある患者で副作用発現頻度が高かった。本剤は主に肝で代謝されると推定されるため。</p> <p>(2) 使用成績調査において、腎機能障害のある患者で副作用発現頻度が高かった。</p> <p>(3) 具体的症例はないが、本剤でも過敏症をおこすおそれがある。</p>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>(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。</p><p>(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。</p><p>(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。</p></div>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

(1)～(3)はカルシウム拮抗剤又は降圧剤において基本的な注意を記載している。

7. 相互作用 ^{36, 39～45)}

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される(「薬物動態」の項参照)。 ³⁶⁾

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意と

その理由 ^{39～45)}

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 レセルピン メチルドパ水和物 プラゾシン塩酸塩 等 β遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩等	降圧作用が増強されることがある。	両薬剤の薬理学的な相加作用等により降圧作用が増強される。
ジルチアゼム塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ジルチアゼムが肝の薬物代謝酵素チトクロームP450を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、めまい、徐脈、不整脈)があらわれるおそれがある。症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止する。	腎又は腎外クリアランス減少等のため、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある。	シメチジンが肝の薬物代謝酵素チトクロームP450を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
リファンピシン フェノバルビタール	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素チトクロームP450を誘導し、本剤の血中濃度が低下する。
エリスロマイシン イトラコナゾール	他のカルシウム拮抗剤(フェロジピン等)でその作用が増強したとの報告がある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素チトクロームP450を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ ジュース	他のカルシウム拮抗剤(ニフェジピン等)でその血中濃度が上昇したとの報告がある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が薬物代謝酵素チトクロームP450を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

(解説)

- (1) 高血圧自然発症ラット(SHR)を用いた実験で、レセルピン、メチルドパ、塩酸プラゾシン及び塩酸プロプラノロールとの併用により本剤の降圧効果が増強された。^{39, 40)}
- (2) 健康人を用いた実験で、ジルチアゼムとの併用により、本剤及び活性代謝物 M-1 の血中濃度(C_{max}、AUC_{0-24hr})の有意な増加が認められた。⁴¹⁾
- (3) ビーグル犬を用いた実験で、本剤がジゴキシンの血清中濃度(C_{max})を有意ではないが、増加させた。⁴²⁾
- (4) SHR を用いた実験で、シメチジンとの併用により、活性代謝物 M-1 の血漿中濃度(投薬後 1 時間値)が有意に増加した。⁴⁰⁾
- (5) SHR を用いた実験で、フェノバルビタール及びリファンピシンとの反復併用投与により本剤及び活性代謝物 M-1 の血漿中濃度(投薬後 1 時間値)が有意に減少した。⁴⁰⁾
- (6) 他のカルシウム拮抗剤でエリスロマイシン、イトラコナゾールとの相互作用の報告がある。^{43, 44)}
- (7) 他のカルシウム拮抗剤でグレープフルーツジュースとの相互作用の報告がある。⁴⁵⁾

8. 副作用

(1) 副作用の 概要^{1~10, 13, 46, 47)}

顆粒の承認時^{1~10, 13, 46, 47)}、使用成績調査及び特別調査における安全性評価例数は 4,765 例であり、副作用発現率は 11.2% (534 例)であった。主な副作用は頭痛 1.4%、潮紅 1.4%、ほてり感 1.2%、動悸 0.6%、貧血 0.6%、めまい 0.6%等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は ALT(GPT) 上昇 1.0%、AST(GOT) 上昇 0.9%、 γ -GTP 上昇 0.8%、BUN 上昇 0.7%、Al-P 上昇 0.6%、LDH 上昇 0.6%、尿酸上昇 0.6%であった(再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と 初期症状

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

次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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓 ^{注)}	肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇等)	
腎 臓 ^{注)}	尿酸上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇	
血 液 ^{注)}	貧血、白血球減少	
循 環 器	顔面紅潮、動悸、ほてり感、のぼせ感、熱感、倦怠感、浮腫、頰脈、血圧低下	発赤、立ちくらみ、期外収縮
精 神 神 経 系	頭痛、頭重感、めまい、ふらつき、しびれ感	
消 化 器	嘔気、胃部不快感、口渇	胸やけ、食欲不振、便秘、下痢、腹痛
過 敏 症 ^{注)}	発疹	
そ の 他	CK(CPK)上昇、血糖値上昇、総コレステロール上昇	眼痛、結膜充血、異味感、多汗、頻尿

注)異常が認められた場合には投与を中止すること。

[副作用の発生原因及び処置方法]

発生原因：頭痛、顔面紅潮、動悸、ほてり感などは主として本剤の血管拡張作用に基づくと考えられる。

処置方法：減量又は投与中止する。なお、症状により適切な処置を行う。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

承認時、使用成績調査(1996年8月24日～2001年1月30日)及び特別調査(長期使用調査、日内変動試験)におけるアラニジピン顆粒の副作用発現状況(再審査終了時)を次に示した。

アラニジピンの副作用発現頻度

	承認時迄	使用成績調査	特別調査	合 計
調査施設数	153	417	128	667
調査症例数	704	3433	628	4765
副作用等の発現症例数	126	292	116	534
副作用等の発現件数	223	443	184	850
副作用等の発現率(%)	17.90	8.51	18.47	11.21
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(発現率：%)			
胃腸障害				
嘔 気	6 (0.85)	6 (0.17)	1 (0.16)	13 (0.27)
胃部不快感	3 (0.43)	6 (0.17)	1 (0.16)	10 (0.21)
下 痢	2 (0.28)	1 (0.03)	0	3 (0.06)
胸やけ	1 (0.14)	1 (0.03)	1 (0.16)	3 (0.06)
腹 痛	1 (0.14)	1 (0.03)	0	2 (0.04)
便 秘	1 (0.14)	0	1 (0.16)	2 (0.04)
胃もたれ感	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
腹部膨満感	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
舌 炎	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝胆道系障害				
ALT(GPT)上昇	16 (2.27)	28 (0.82)* ¹	6 (0.96)* ¹	50 (1.05)* ¹
AST(GOT)上昇	12 (1.70)	27 (0.79)* ¹	6 (0.96)* ¹	45 (0.94)* ¹
γ -GTP 上昇	10 (1.42)	18 (0.52)* ¹	9 (1.43)* ¹	37 (0.78)* ¹
肝機能障害	0	10 (0.29)	4 (0.64)	14 (0.29)
血清総蛋白減少	0	4 (0.12)	3 (0.48)	7 (0.15)
尿中ウロビリルン陽性	1 (0.14)	0	2 (0.32)	3 (0.06)
黄 疸	0	2 (0.06)	0	2 (0.04)
血中コリンエステラーゼ低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アラニジピンの副作用発現頻度(つづき)

	承認時迄	使用成績調査	特別調査	合 計
眼障害				
眼 痛	2 (0.28)	1 (0.03)	0	3 (0.06)
眼球結膜充血	1 (0.14)	0	0	1 (0.02)
眼出血	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
筋骨格系及び結合組織障害				
肩こり	0	2 (0.06)	3 (0.48)	5 (0.10)
血液及びリンパ系障害				
貧 血	2 (0.28)* ²	19 (0.55)* ²	9 (1.43)* ²	30 (0.63)* ²
ヘモグロビン減少	2 (0.28)	3 (0.09)	2 (0.32)	7 (0.15)
赤血球数減少	2 (0.28)	2 (0.06)	2 (0.32)	6 (0.13)
ヘマトクリット減少	2 (0.28)	2 (0.06)	1 (0.16)	5 (0.10)
白血球数減少	3 (0.43)	7 (0.20)	3 (0.48)	13 (0.27)
好酸球数増加	3 (0.43)	7 (0.20)	1 (0.16)	11 (0.23)
血小板数減少	0	7 (0.20)	2 (0.32)	9 (0.19)
単球数増加	1 (0.14)	6 (0.17)	1 (0.16)	8 (0.17)
好中球数増加	2 (0.28)	3 (0.09)	0	5 (0.10)
リンパ球数減少	2 (0.28)	2 (0.06)	0	4 (0.08)
好中球数減少	0	2 (0.06)	1 (0.16)	3 (0.06)
白血球数増加	0	2 (0.06)	1 (0.16)	3 (0.06)
ヘモグロビン増加	1 (0.14)	0	0	1 (0.02)
リンパ球数増加	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
単球数減少	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
好塩基球数増加	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血小板数増加	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血管障害				
潮 紅	17 (2.41)	31 (0.90)	17 (2.71)	65 (1.36)
ほてり(のぼせ感を含む)	16 (2.27)	31 (0.90)	12 (1.91)	59 (1.24)
血圧低下	0	3 (0.09)	2 (0.32)	5 (0.10)
高血圧性クリーゼ	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	0	1 (0.03)	1 (0.16)	2 (0.04)
咳 嗽	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
心臓障害				
動 悸	16 (2.27)	8 (0.23)	6 (0.96)	30 (0.63)
頻 脈	1 (0.14)	2 (0.06)	2 (0.32)	5 (0.10)
期外収縮	0	2 (0.06)	0	2 (0.04)
右脚ブロック	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
狭心症	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
徐 脈	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
急性心不全	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
心胸比増大	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
心電図異常 Q 波	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
心電図 ST-T 変化	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
神経系障害				
頭痛(頭重感を含む)	28 (3.98)	29 (0.84)	12 (1.91)	69 (1.45)
めまい(ふらつきを含む)	4 (0.57)	19 (0.55)	5 (0.80)	28 (0.59)
しびれ感	2 (0.28)	2 (0.06)	1 (0.16)	5 (0.10)
異味感	2 (0.28)	0	0	2 (0.04)
立ちくらみ	0	1 (0.03)	1 (0.16)	2 (0.04)
眠気	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
ぼんやり状態	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
会話障害	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アラニジピンの副作用発現頻度(つづき)

	承認時迄	使用成績調査	特別調査	合 計
腎及び尿路障害				
BUN 上昇	3 (0.43)	23 (0.67) ^{*3}	9 (1.43) ^{*3}	35 (0.73) ^{*3}
クレアチニン上昇	2 (0.28)	18 (0.52) ^{*3}	4 (0.64) ^{*3}	24 (0.50) ^{*3}
腎機能障害	0	2 (0.06)	2 (0.32)	4 (0.08)
腎不全	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
蛋白尿	0	5 (0.15)	2 (0.32)	7 (0.15)
尿潜血陽性(血尿を含む)	0	5 (0.15)	2 (0.32)	7 (0.15)
尿糖陽性	0	1 (0.03)	1 (0.16)	2 (0.04)
頻 尿	1 (0.14)	0	1 (0.16)	2 (0.04)
BUN 低下	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
精神障害				
ぼーっとした	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
全身障害及び投与局所様態				
倦怠感	4 (0.57)	4 (0.12)	1 (0.16)	9 (0.19)
熱 感	6 (0.85)	1 (0.03)	1 (0.16)	8 (0.17)
浮 腫	3 (0.43)	2 (0.06)	2 (0.32)	7 (0.15)
口 渴	3 (0.43)	2 (0.06)	0	5 (0.10)
脱力感	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸部異常感	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
体調不良	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
死 亡	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
代謝及び栄養障害				
Al-P 上昇	5 (0.71)	20 (0.58) ^{*1}	5 (0.80)	30 (0.63) ^{*1}
LDH 上昇	4 (0.57)	18 (0.52) ^{*1}	7 (1.11) ^{*1}	29 (0.61) ^{*1}
尿酸上昇	6 (0.85)	13 (0.38) ^{*3}	10 (1.59)	29 (0.61) ^{*3}
総コレステロール上昇	4 (0.57)	16 (0.47)	4 (0.64)	24 (0.50)
CK(CPK)上昇	9 (1.28)	4 (0.12)	3 (0.48)	16 (0.34)
血糖値上昇	3 (0.43)	6 (0.17)	1 (0.16)	10 (0.21)
血中カリウム低下	2 (0.28)	3 (0.09)	2 (0.32)	7 (0.15)
血中カリウム上昇	1 (0.14)	4 (0.12)	1 (0.16)	6 (0.13)
血中塩化物上昇	1 (0.14)	2 (0.06)	0	3 (0.06)
血中カルシウム低下	0	2 (0.06)	1 (0.16)	3 (0.06)
総コレステロール低下	0	2 (0.06)	0	2 (0.04)
血中トリグリセリド上昇	0	2 (0.06)	0	2 (0.04)
血中リン低下	1 (0.14)	0	0	1 (0.02)
糖尿病	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
高脂血症	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.14)	0	0	1 (0.02)
皮膚及び皮下組織障害				
発 疹	2 (0.28)	4 (0.12)	4 (0.64)	10 (0.21)
発 赤	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.32)	4 (0.08)
多 汗	1 (0.14)	2 (0.06)	1 (0.16)	4 (0.08)
全身性痒痒症	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)				
肺 癌	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)

*1: 肝機能障害(14例)の症例での臨床検査値異常(使用成績調査及び特別調査において、それぞれ ALT 上昇: 9、3例、AST 上昇: 10、2例、 γ -GTP 上昇: 3、1例、Al-P 上昇: 3、0例、LDH 上昇: 3、1例)を加えた値。

*2: 臨床検査値異常(ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少)症例を加えた値。承認時までの状況: 2例、使用成績調査: 3例(1例はヘモグロビン減少のみ)、特別調査: 3例(1例はヘモグロビン減少のみ、1例は赤血球数減少のみ)を加えた値。

*3: 腎機能障害(4例)及び腎不全(1例)の症例での臨床検査値異常(使用成績調査及び特別調査において、それぞれ BUN 上昇: 3、2例、クレアチニン上昇: 2、1例、尿酸上昇: 2、0例)を加えた値。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

アラニジピン顆粒の承認時における背景別の副作用発現頻度を次に示した。1日投与量別では5mg/日で頻度が高かったが、本試験が5mg/日より投与開始した漸増法であったためと考えられた。

背景別の副作用発現頻度（承認時）

背景因子		評価例数	副作用発現例数	発現率 (%)
合 計		704	81	11.5
性別	男	356	29	8.1
	女	348	52	14.9
年 齢	30～39 歳	29	4	13.8
	40～49 歳	133	17	12.8
	50～59 歳	225	30	13.3
	60～69 歳	236	24	10.2
	70 歳～	81	6	7.4
1 日 量	5mg	265	36	13.6
	10mg	220	26	11.8
	20mg	218	18	8.3
	40mg	1	1	100.0
投 与 期 間	～ 4 週未満	175	33	18.9
	4～ 8 週未満	39	9	23.1
	8～12 週未満	211	25	11.8
	12～24 週未満	218	13	6.0
	24～52 週未満	25	1	4.0
	52 週～	36	0	0.0

アラニジピン顆粒の使用成績調査における背景別の副作用発現頻度を次に示した。独立影響因子について検討した結果、促進因子として「性別」、「前治療薬」、「投与前肝機能」、「投与前腎機能」、「その他併用薬剤」が、抑制因子として「最終1日投与量」、「投与期間」が抽出された。女性では男性と比べて潮紅、ほてり、貧血等の発現率が高かった。投与前肝機能異常有では無と比べて頭痛等の症状や臨床検査値異常で発現率が高かった。投与前腎機能異常有では無と比べて臨床検査値異常(クレアチニン上昇、BUN上昇、尿酸上昇等)で発現率が高かった。

背景別の副作用発現頻度（使用成績調査）

		評価例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
合 計		3433	292	8.5
性 別	男	1408	102	7.2
	女	2025	190	9.4
年 齢	65 歳未満	1310	109	8.3
	65～74 歳	1078	89	8.3
	75 歳以上	1045	94	9.0
入 院 ・ 外 来	入院	317	38	12.0
	外来	2963	243	8.2
	入院+外来	153	11	7.2
診 断 名	本態性高血圧症	3381	290	8.6
	腎性高血圧(症)	34	2	5.9
	その他	18	0	0.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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(つづき)

背景別の副作用発現頻度(使用成績調査)(つづき)

		評価例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
罹病期間	1年未満	474	32	6.8
	1～4年	794	60	7.6
	5～9年	418	40	9.6
	10～19年	321	31	9.7
	20～39年	88	12	13.6
	40年以上	5	1	20.0
重症度	第Ⅰ期	2067	157	7.6
	第Ⅱ期	781	75	9.6
	第Ⅲ期	518	51	9.8
合併症	無	1329	91	6.8
	心合併症有	574	50	8.7
	脳合併症有	571	55	9.6
	その他合併症有	1539	151	9.8
既往歴有無	無	2534	188	7.4
	有	820	97	11.8
アレルギー有無	無	3265	278	8.5
	有	126	10	7.9
投与前肝機能	正常	2524	189	7.5
	肝機能異常有	474	65	13.7
	軽度障害	404	55	13.6
	中等度障害	63	10	15.9
	高度障害	7	0	0.0
投与前腎機能	正常	2655	214	8.1
	腎機能異常有	325	41	12.6
	軽度障害	256	33	12.9
	中等度障害	26	6	23.1
	高度障害	43	2	4.7
前治療有無	無	1633	119	7.3
	有	1529	158	10.3
併用薬	併用薬無	1101	70	6.4
	降圧作用薬有	1251	125	10.0
	代謝・排泄相互作用薬有	79	4	5.1
	その他の薬有	1729	177	10.2
併用療法	併用療法無	2162	176	8.1
	食事療法有	1194	111	9.3
	運動療法有	466	28	6.0
	その他有	28	2	7.1
投与期間	1～14日	107	52	48.6
	15～28日	141	22	15.6
	29～56日	314	31	9.9
	57～84日	325	26	8.0
	85～168日	1647	85	5.2
	169日以上	897	74	8.2
最終1日投与量	5mg以下	870	87	10.0
	5mg超～10mg以下	2193	181	8.3
	10mg超～20mg以下	357	23	6.4
	20mg超	12	1	8.3

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	<p>注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。 2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。 3) 発疹(頻度：0.2%)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投与を中止すること。
9. 高齢者への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>高齢者では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。)ので、低用量(初回投与量 5mg/日)から投与を開始することを厳守し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>年齢別の副作用発現率に差はない(「VIII-8. 副作用(3)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」の項参照)が、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ので、用法・用量である初回投与量 5mg/日から投与を開始することを厳守する。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ^{34, 58, 59)}	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>(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。[動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]^{58, 59)}</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]³⁴⁾</p> </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 動物実験で催奇形性が認められた(「IX-2. 毒性(3)生殖発生毒性試験」の項参照)。 (2) 「VII-4. 分布(3)乳汁への移行性」の項参照
11. 小児等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>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。]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>小児等に対する使用経験がないため、一般的な注意を促した。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当しない</p>
13. 過量投与	<p>該当しない</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、更には穿孔をお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

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ^{48~51)}

(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

1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響 ⁴⁸⁾

アラニジピンは 30mg/kg で立毛、腹筋緊張の低下を示した。

アラニジピンは 30mg/kg で睡眠延長作用、鎮痛作用、10、30mg/kg で軽度な自発脳波の覚醒を示したが、自発運動量、抗痙攣作用、抗振戦作用、体温、音・光刺激脳波覚醒反応、協調運動には影響しなかった。

一般症状及び中枢神経に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	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 の多次元観察法)	マウス (5~7)	経口	3,10,30	3,10mg/kg で症状に著変なし。30 mg/kg では立毛、眼裂の減少及び腹筋緊張の低下を軽度示した。致死例なし。	
2. 自発運動量に及ぼす影響 (Open field 法)	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。	
3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響)	マウス (10)	経口	0.3,1,3,10,30	0.3,1,3,10mg/kg では影響なし。30 mg/kg では有意 (P<0.01) な睡眠時間の延長と致死例発現。	
4. 抗痙攣作用	最大電撃痙攣	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
	ペンテトラゾール痙攣	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
	ストリキニーネ痙攣	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
5. 抗振戦作用 (オキソトレモリン振戦)	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。	
6. 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (10)	経口	3,10,30	3,10mg/kg では影響なし。30mg/kg では有意 (P<0.05) に疼痛反応を抑制。	
7. 正常体温に及ぼす影響	ラット (7)	経口	3,10,30	影響なし。	
8. 脳波に及ぼす影響	自発脳波	ウサギ (3)	経口	3,10,30	3mg/kg では影響なし。10,30mg/kg では自発脳波を軽度に覚醒。
	脳波覚醒反応	ウサギ (2~3)	経口	3,10,30	音刺激及び光刺激に対する脳波覚醒反応に影響なし。
9. 協調運動に及ぼす影響 (回転棒法)	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。	

(3) 安全性薬理試験
(つづき)2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁴⁹⁾

アラニジピンは静脈内投与試験で麻酔下イヌの血圧を用量依存的で持続的に下降させた。この降圧作用に伴う心拍数及び呼吸数の増加と心拍数の増加に伴う心電図 R-R 間隔の短縮を示した。無麻酔下イヌにおいて用量依存的な降圧作用を示した。また、摘出心臓の冠灌流量を用量依存的に増加させた。

呼吸・循環器系に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 呼吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	イヌ 麻酔下 (5)	静脈内	1,3,10, 30 µg/kg	1 µg/kg で血圧 4mmHg 下降し、15 分で回復。呼吸数、心拍数、心電図影響なし。 3 µg/kg で血圧 9mmHg 下降し、30 分で回復。呼吸数影響なし、心拍数約 10% 増加、心電図 R-R の短縮。 10 µg/kg で血圧 30mmHg 下降し、90 分で回復。呼吸数約 40% 増加、心拍数約 10% 増加、心電図 R-R、P-Q の短縮。 30 µg/kg で血圧 62mmHg 下降し、120 分で回復。呼吸数約 90% 増加、心拍数約 10% 抑制、心電図 R-R の延長に続き短縮。
2. 血圧、心拍数に及ぼす影響	イヌ 無麻酔 無拘束 (3~4)	経口	1,3	1mg/kg で投与 30 分後 26mmHg 下降 (P<0.01)、心拍数約 140% 増加 (P<0.01)。 3mg/kg で投与 30 分後 29mmHg 下降 (P<0.01)、心拍数約 90% 増加 (P<0.01)。
3. 摘出心臓に及ぼす影響 (ランゲンドルフ法)	モルモット (5)	in vitro	10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ g	心収縮力を用量依存的に減少、10 ⁻⁶ g で約 60% 減少。心拍数を一過性に軽度減少。冠灌流量を用量依存的で持続的に増加。
4. 咳反射に及ぼす影響 (器械的刺激)	モルモット (5)	腹腔内	1,3	影響なし。

3) 消化器系に及ぼす影響^{48,50)}

アラニジピンは 30mg/kg で腸管輸送能を抑制し、下痢を抑制した。3、10mg/kg で胃液分泌を抑制し、胃内容排泄を促進したが、唾液分泌、流涙及び胆汁分泌には影響を及ぼさなかった。

消化器系に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 腸管輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス (10)	経口	3,10,30	3,10mg/kg では影響なし。30mg/kg では約 39% (P<0.05) 輸送能を抑制。
2. 胃内容排泄能に及ぼす影響 (エバンスブルー法)	マウス (10)	経口	3,10,30	3,10mg/kg 有意 (P<0.05) に排泄促進。30mg/kg では影響なし。
3. 胃液分泌に及ぼす影響	ラット (7)	十二指腸内	1,3,10	1mg/kg では影響なし。3,10mg/kg では有意に胃液量 (P<0.05, P<0.01) 及び胃酸排出量 (P<0.01) を抑制。
4. 唾液分泌、流涙に及ぼす影響 (オキソトレモリン誘発分泌)	マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
5. 胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (7)	静脈内	0.1,0.3, 1	影響なし。
6. 止瀉作用 (オキソトレモリン誘発下痢)	マウス (10)	経口	3,10,30	3,10mg/kg では影響なし。30mg/kg では下痢を有意 (P<0.001) に抑制。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験 (つづき)

4) 自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響^{48~50)}

アラニジピンは瞬膜収縮、神経・筋接合部、角膜反射に影響を及ぼさず、筋弛緩作用も示さなかった。

自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 神経・筋接合部に及ぼす影響 (坐骨神経腓腹筋)	ラット (5)	静脈内	0.1,0.3, 1	影響なし。
2. 筋弛緩作用	懸垂法 マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
	斜板法 マウス (10)	経口	3,10,30	影響なし。
3. 局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット (6)	点眼	1,3%	影響なし。
4. 瞬膜収縮に及ぼす影響	電気刺激 ネコ (6)	静脈内	0.03,0.1	影響なし。
	ノルアドレナリン収縮 ネコ (6)	静脈内	0.03,0.1	影響なし。

5) 平滑筋に及ぼす影響^{49, 50)}

アラニジピンは摘出回腸の収縮薬による収縮反応及び摘出子宮の自動運動と収縮薬による収縮反応を抑制した。摘出気管筋の収縮薬による収縮反応に対しては $3 \times 10^{-4}M$ で軽度これを抑制した。

平滑筋に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (M)	試験成績
1. 摘出回腸 アセチルコリン ($5 \times 10^{-7}M$) 収縮抑制 ヒスタミン ($2 \times 10^{-6}M$) 収縮抑制 セロトニン ($3 \times 10^{-5}M$) 収縮抑制 塩化バリウム ($10^{-3}M$) 収縮抑制	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 3 \times 10^{-7}$	IC ₅₀ 値: $1.49 \times 10^{-7}M$ IC ₅₀ 値: $3.75 \times 10^{-8}M$ IC ₅₀ 値: $6.48 \times 10^{-8}M$ IC ₅₀ 値: $2.08 \times 10^{-8}M$
2. 摘出気管筋 アセチルコリン ($3 \times 10^{-5}M$) 収縮抑制 ヒスタミン ($3 \times 10^{-5}M$) 収縮抑制	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-4}M$ で約 40% 収縮を抑制。 IC ₅₀ 値: $1.10 \times 10^{-4}M$
3. 摘出輸精管 ノルアドレナリン ($2 \times 10^{-5}M$) 収縮抑制	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-7}$	IC ₅₀ 値: $1.04 \times 10^{-7}M$
4. 摘出子宮	非妊娠発情期 アセチルコリン ($3 \times 10^{-6}M$) 収縮抑制 オキシトシン ($10^{-3}IU/mL$) 収縮抑制	ラット (5)	<i>in vitro</i> $10^{-8} \sim 10^{-6}$	IC ₅₀ 値: $2.09 \times 10^{-7}M$ IC ₅₀ 値: $3.29 \times 10^{-8}M$
	非妊娠発情期	ラット (5)	<i>in vitro</i> $10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$	$10^{-8}M$ まで影響なし。 $3 \times 10^{-8}M$ で収縮の頻度を軽度抑制。 $10^{-7}M$ で収縮の振幅及び頻度を抑制、2例自動運動停止。 $3 \times 10^{-7}M$ で全例自動運動停止。
	妊娠前期及び妊娠後期	ラット (5)	<i>in vitro</i> $10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$	$3 \times 10^{-9}M$ まで影響なし。 $10^{-8}M$ で振幅を軽度抑制。 $3 \times 10^{-8}M$ で収縮の振幅及び頻度を抑制、妊娠前期 1例自動運動停止。 $10^{-7}M$ で妊娠前期 1例と後期 2例自動運動停止。 $3 \times 10^{-7}M$ で全例自動運動停止。

(3) 安全性薬理試験
(つづき)6) 水及び電解質代謝とその他に及ぼす影響^{50,51)}

アラニジピンはナトリウムの尿中排泄を促進し、3mg/kg で尿量の抑制を示した。また、血糖値の上昇及びカラゲニン足蹠浮腫の抑制を示したが、血液凝固及び血小板凝集には影響を及ぼさなかった。

水及び電解質代謝とその他に及ぼす影響

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット (7)	経口	0.1,0.3, 1,3	Na ⁺ 排泄を用量依存的に増加し、1mg/kg で約70%増加。3mg/kg で尿量を有意(P<0.05)に抑制。
2. 血液凝固に及ぼす影響	ウサギ (6)	<i>in vitro</i>	30,100, 300 µg/mL	影響なし。
3. 血小板凝集に及ぼす影響	ラット (6)	経口	1,10	影響なし。
4. 血糖値に及ぼす影響	ラット (7~8)	経口	0.3,1,3, 10,30	0.3mg/kg で影響なし。1~30mg/kg で用量依存的に血糖値を上昇し、30mg/kg で約80% (P<0.01)増加。
5. 抗炎症作用 (カラゲニン足蹠浮腫)	ラット (7~8)	経口	0.3,1,3	0.3mg/kg より用量依存的で有意 (P<0.05,0.01)に浮腫を抑制。
6. トルブタミドの血糖低下作用に及ぼす影響	ラット (5~6)	経口	3,10	影響なし。
7. ワルファリンの抗血液凝固作用に及ぼす影響	ラット (6)	経口	3,10	影響なし。

(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⁵²⁾単回投与毒性試験⁵²⁾

アラニジピンの単回投与毒性試験

使用動物	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
ICR マウス	経口	雄	143 (124~166)
		雌	193 (169~220)
	腹腔	雄	7.3 (0.2~12.3)
		雌	9.1 (5.2~12.4)
Wistar ラット	経口	雄	1982 (1772~2307)
		雌	1459 (1285~1659)
ビーグル犬	経口	雄	3333~5000 (体内吸収量としての概略致死量 800mg/kg)*

() : 95%信頼限界、マウス、ラット : Probit 法、

* : 嘔吐物・糞便及び消化管に残存した検体量を測定した結果から概算した数値

中毒症状

マウス : 自発運動の減少、腹臥、呼吸数減少、呼吸困難、貧血色、間代性痙攣等が認められ、比較的早期に死亡がみられた。その剖検で、経口投与では胃に点状出血・出血性潰瘍、肺に斑状出血、腹腔内投与では消化管漿膜面の血管明瞭化、肝のうっ血が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾(つづき)

ラット：投与日は自発運動の減少、腹臥、呼吸数減少、呼吸困難、皮温低下、貧血色、間代性痙攣、排便不良等を呈し、さらに投与後1日以降では排便不良、腹部膨満、自発運動の減少、削瘦、下痢便・粘液便、失調性歩行、呼吸数減少等を呈して死亡した。その剖検で、早期死亡例では胃の膨満、諸臓器のうっ血等が、後期死亡例(4~7日)では胃の膨満、小腸の拡張、胸腺・脾の萎縮、諸臓器のうっ血等が認められた。

イヌ：生存例では眼結膜の充血、鼻端の乾燥、自発運動の減少、ふらつき歩行、腹臥、深呼吸、心拍数の増加、検体を含む嘔吐、未吸収検体の排泄等が認められた。

死亡例ではさらに呼吸時雑音、腹式呼吸、心音の不整、心拍数低下、チアノーゼ、強直性痙攣、振戦等を呈して死亡し、剖検で気管・気管支・肺に泡沫液貯留、肺のびまん性水腫、胸腺結合織・心嚢・縦隔膜部の浮腫、消化管内に検体の貯留等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験^{53~56)}

1) Wistar ラットによる 13 週間反復投与毒性試験⁵³⁾

(0.6、3、15、75mg/kg/day、13 週間経口投与、回復試験 4 週間)

3mg/kg/day 以上で尿量・カルシウム排泄量の増加、15mg/kg/day 以上で尿比重の低下、血清電解質の変動、脾に髄外造血の減少、赤血球数の増加、尿素窒素の増加、尿糖の陽性化、血清脂質の増加、肝細胞の肥大、胃に赤色点が認められ、75mg/kg/day では腺胃粘膜の融解壊死、小腸壁の肥厚等が認められたが、休薬により回復あるいは回復傾向を示した。75mg/kg/day での一部の動物は単回投与毒性試験と類似の変化を呈して死亡した。

3mg/kg/day 以下では本剤の薬理作用によると考えられる変化であり、中毒性変化がみられなかったことにより無影響量は雌雄とも 3mg/kg/day と推定された。

2) Wistar ラットによる 52 週間反復投与毒性試験⁵⁴⁾

(0.4、2、10、50mg/kg/day、52 週間経口投与、回復試験 5 週間)

2mg/kg/day 以上で13週間反復投与毒性試験と類似の変化がみられたほか、髄膜・骨膜の石灰沈着、副腎球状帯細胞の肥大、腎ヘンレ係蹄の核糖原沈着、10mg/kg/day 以上で冠状動脈中膜の肥厚、肝、心の重量比の増加が認められたが、休薬により回復あるいは回復傾向を示した。50mg/kg/day の雌1例は腹水貯留、心室拡張、肺のうっ血、水腫を呈し、死亡した。

無影響量は雌雄ともに 0.4mg/kg/day と推定された。

3) ビーグル犬による 13 週間反復投与毒性試験⁵⁵⁾

(0.6、3、15、75mg/kg/day、13 週間経口投与、回復試験 5 週間)

0.6mg/kg/day 以上で結膜充血、心拍数の増加、3mg/kg/day 以上で尿量の増加、T波の逆転、15mg/kg/day 以上で肝重量の増加等が認められたが、休薬により回復あるいは回復傾向を示した。75mg/kg/day の一部の動物は単回投与毒性試験と類似の変化を呈して死亡した。

3mg/kg/day 以下では本剤の薬理作用によると考えられる変化であり、中毒性変化がみられなかったことより、無影響量は雌雄とも 3mg/kg/day と推定された。

(2) 反復投与毒性
試験^{53~56} (つづき)4) ビーグル犬による 52 週間反復投与毒性試験⁵⁶⁾

(0.2、2、10、50mg/kg/day、52 週間経口投与、回復試験 5 週間)

0.2mg/kg/day 以上で眼結膜の充血、2mg/kg/day 以上で 13 週間反復投与毒性試験と類似の変化がみられたほか、心重量増加、10mg/kg/day 以上で投与前の心拍数減少と Q-T 間隔の延長ならびに投与 1~8 時間にかけての心拍数増加と Q-T 間隔短縮、歯肉の増生、心臓乳頭筋の限局性線維化などがみられたが、休薬により回復あるいは回復傾向を示した。

0.2mg/kg/day では本剤の薬理作用によると考えられる変化であり、中毒性変化がみられなかったことより、無影響量は雌雄ともに 0.2mg/kg/day と推定された。

(3) 生殖発生毒性
試験^{57~61}1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁵⁷⁾

(Wistar ラット : 0.6、3、15mg/kg/day、経口投与)

親動物では雄 15mg/kg/day と雌 3mg/kg/day 以上で体重の増加抑制傾向あるいは摂餌量の減少がみられたが、生殖能への影響は認められなかった。

胎児では 0.6mg/kg/day 以上で骨化の進行がみられたが、3mg/kg/day 以上でみられた胎児体重の増加と関連すると考えられ、胎児の発育及び催奇形性への影響は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験^{58~60)}① ラットにおける胎児の器官形成期投与試験⁵⁸⁾

(Wistar ラット : 1、7.5、15、30mg/kg/day、経口投与)

母動物では 7.5mg/kg/day 以上で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。

母動物の生殖能力及び胎児では 15mg/kg/day 以上で着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下が認められた。

また、高い胎児死亡率を示した 30mg/kg/day で内臓異常(心室中隔欠損)が軽度増加し、弱い催奇形性が示唆された。出生児では 15mg/kg/day 以上で出生率の低下及び体重増加抑制が認められた。

② マウスにおける胎児の器官形成期投与試験⁵⁹⁾

(ICR マウス : 0.4、2、10、50mg/kg/day、経口投与)

母動物では 50mg/kg/day で体重増加抑制が認められた。

母動物の生殖能力及び胎児では、50mg/kg/day で生存胎児数の減少及び胎児体重の低下が認められた。

また、高い胎児死亡率を示した 50mg/kg/day で外形異常、骨格異常が軽度増加し、弱い催奇形性が示唆された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性 試験^{57~61)} (つづき)

③ ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験⁶⁰⁾

(NZW ウサギ : 30、60、120、180mg/kg/day、経口投与)

母動物では 60mg/kg/day 以上で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。母動物の生殖能力及び胎児では 120mg/kg/day 以上で流産、生存胎児数の減少、胎児体重の低下が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁶¹⁾

(Wistar ラット : 0.06、0.6、2、6、18mg/kg/day、経口投与)

母動物では 2mg/kg/day 以上で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。母動物の生殖能力及び胎児では 2mg/kg/day 以上で分娩後の哺育行動不良と出生児の生存率の低下、離乳前出生児体重の低下、18mg/kg/day で妊娠期間の延長がみられた。

離乳後の出生児の発育などへの影響は 2mg/kg/day 以下では認められず、18mg/kg/day においても機能、行動及び生殖の異常は認められなかった。

(4) その他の 特殊毒性^{62~65)}

1) 抗原性試験⁶²⁾

C3H/He 及び BALB/c の 2 系統のマウスを用いた異種(ラット)PCA(受身皮膚アナフィラキシー)反応、また、Hartley モルモットを用いた同種 PCA 反応、ASA(能動的全身アナフィラキシー)反応、PHA(間接赤血球凝集)反応の各試験を実施した。

その結果、いずれの試験においても抗体産生は認められず、抗原性はないと推定された。

2) 変異原性試験⁶³⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験(代謝活性化法併用、*in vitro*)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用いた染色体異常試験(直接法 ; 37.5~150 μ g/mL 及び代謝活性化法 ; 75~300 μ g/mL、*in vitro*)、BDF₁雄マウスを用いた小核試験(4.69~37.5mg/kg、単回経口投与)を実施した。

その結果、いずれの試験も陰性であり、変異原性はないと推定された。

3) がん原性試験⁶⁴⁾

CD-1(ICR)マウス(7、22、70mg/kg/day、78 週間、強制経口投与)及び CD(SD)ラット(2、6.3、20mg/kg/day、104 週間、強制経口投与)を用いてがん原性試験を実施した。

その結果、ラットの雄では精巣間質細胞腫の発生頻度が若干高く、雌では子宮腺癌が少数例認められたが、その発生頻度は低く、これらの腫瘍性変化は自然発生的なものである可能性があることより、がん原性はないと推定された。

4) 眼粘膜刺激性試験⁶⁵⁾

NZW 雄ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(40%、0.1mL 単回点眼、Federal Register 法)を実施した。

その結果、陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：アラニジピン 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg 室温保存、気密容器 ・ サプレスタ顆粒 2% 遮光、室温保存、気密容器
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱い上の留意点について</p> <p>顆粒剤は、有効成分が光に不安定であるため顆粒にコーティングしていますが、調剤する場合はできるだけ光にあてないようにご留意下さい。</p> <p>(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)</p> <p>「VIII-14. 適用上の注意」、「VIII-6. 重要な基本的注意」(1)と(3)及び「VIII-7. 相互作用」(グレープフルーツジュース等)を参照。</p> <p>(3) 調剤時の留意点について</p> <p>該当しない</p>
5. 承認条件等	該当しない
6. 包 装	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg P T P 包 装：100カプセル(10カプセル×10) ・ サプレスタ顆粒 2% ヒートシール：0.25g×105包、0.25g×525包 0.5g×105包、0.5g×525包 バ ラ 包 装：100g
7. 容器の材質	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプレスタカプセル 5mg、サプレスタカプセル 10mg P T P 包 装：ポリ塩化ビニル-アルミニウム(PTP) ポリエチレン-アルミニウム(ピロー(袋)) ・ サプレスタ顆粒 2% ヒートシール：ポリエチレン-アルミニウム バ ラ 包 装：ポリエチレン(瓶) ポリプロピレン(キャップ、パッキン)
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：ベックカプセル 5mg、ベックカプセル 10mg、ベック顆粒 2%</p> <p>同 効 薬：エホニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、アムロジピンベシル酸塩、アゼルニジピン</p>

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日	1996年1月31日																
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプレスタカプセル 5mg 承認年月日：2003年3月14日 承認番号：21500AMZ00370000 ・ サプレスタカプセル 10mg 承認年月日：2003年3月14日 承認番号：21500AMZ00371000 ・ サプレスタ顆粒 2% 承認年月日：2007年2月28日(販売名変更による)^[注1] 承認番号：21900AMX00155000 [注1]旧販売名：サプレスタ顆粒 承認年月日：1996年1月31日 																
11. 薬価基準収載年月日	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプレスタカプセル 5mg : 2003年7月4日 ・ サプレスタカプセル 10mg : 2003年7月4日 ・ サプレスタ顆粒 2% : 2007年6月15日(販売名変更による)^[注2] [注2]サプレスタ顆粒：1996年4月24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	再審査結果公表年月日：2008年2月26日 内容：承認事項の変更なし																
14. 再審査期間	6年(1996年1月31日～2002年1月30日)(終了)																
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。																
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価収載 医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サプレスタ カプセル 5mg</td> <td>115586001</td> <td>2149038M1028</td> <td>620000040</td> </tr> <tr> <td>サプレスタ カプセル 10mg</td> <td>115587701</td> <td>2149038M2024</td> <td>620000041</td> </tr> <tr> <td>サプレスタ 顆粒 2%</td> <td>103017401</td> <td>2149038D1044</td> <td>620005002</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価収載 医薬品コード	レセプト電算コード	サプレスタ カプセル 5mg	115586001	2149038M1028	620000040	サプレスタ カプセル 10mg	115587701	2149038M2024	620000041	サプレスタ 顆粒 2%	103017401	2149038D1044	620005002
販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価収載 医薬品コード	レセプト電算コード														
サプレスタ カプセル 5mg	115586001	2149038M1028	620000040														
サプレスタ カプセル 10mg	115587701	2149038M2024	620000041														
サプレスタ 顆粒 2%	103017401	2149038D1044	620005002														
17. 保険給付上の注意	該当しない																

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 の血圧日内変動に及ぼす影響—1日1回投与と2回投与の二重盲検比較試験—, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 3-23(1993)
- 2) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 のパイロット試験, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 25-40(1993)
- 3) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 の用量検索試験, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 41-57(1993)
- 4) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 の降圧効果と安全性の検討— β 遮断薬との併用療法—, 社内資料, 研究報告書 No.89(1996)
- 5) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 の臨床評価—塩酸ニカルジピン徐放カプセルを対照とした二重盲検群間比較試験—, 臨床医薬, **11**(7), 1503-1534(1995)
- 6) 坂本信夫 他: 糖尿病を合併した高血圧症患者に対する MPC-1304 の降圧効果および耐糖能に及ぼす影響試験, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 191-203(1993)
- 7) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症患者に対する新しい Ca 拮抗薬 MPC-1304 の降圧効果ならびに血清脂質・糖代謝に対する影響—アテノロールとの封筒法を用いた比較—, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 179-190(1993)
- 8) 吉永馨 他: MPC-1304 の重症高血圧症に対する臨床評価, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 117-136(1993)
- 9) 猿田享男 他: 腎障害を伴う高血圧症に対する MPC-1304 の臨床的有用性, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 151-167(1993)
- 10) Suzuki, S. et al. : Effect of a new calcium antagonist on hemodynamics at rest and exercise loading in patients with essential hypertension., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43**(11), 1152-1156(1993)
- 11) 織部尚利 他: 新しい Ca 拮抗薬, MPC-1304 の健常人における薬理作用と薬物動態—1回経口投与の成績—, 臨床薬理, **21**(3), 507-512(1990)
- 12) 織部尚利 他: 新しい Ca 拮抗薬, MPC-1304 の健常人における薬理作用と薬物動態—反復経口投与の成績—, 臨床薬理, **21**(3), 513-520(1990)
- 13) 荒川規矩男 他: 本態性高血圧症における MPC-1304 の長期投与における有効性と安全性の検討, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 85-108(1993)
- 14) 田島清孝 他: 新規 Ca^{2+} 拮抗剤, MPC-1304 の血管平滑筋での Ca^{2+} 拮抗作用, 社内資料, 研究報告書 No. 86(1996)

1. 引用文献
(つづき)

- 15) Miyoshi, K. et al. : Contribution of aranidipine metabolites with slow binding kinetics to the vasodilating activity of aranidipine., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **355**, 119-125 (1997)
- 16) Sunami, A. et al. : Voltage-and frequency-dependent modulation of L-type Ca^{2+} channel by MPC-1304, a novel calcium antagonist in guinea-pig hearts., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **330**(2), 151-164 (1995)
- 17) Ichihara, K. et al. : Effects of MPC-1304, a novel Ca^{2+} entry blocker, on α -adrenoceptor-mediated pressor responses in pithed rats., *Eur. J. Pharmacol.*, **238**(2-3), 283-289 (1993)
- 18) Miyoshi, K. et al. : MPC-1304, another type of dihydropyridine, possessing highly potent vasodilating action., *Eur. J. Pharmacol.*, **238**(2-3), 139-148 (1993)
- 19) Kanda, A. et al. : Antihypertensive effects of MPC-1304, a novel calcium antagonist, in experimental hypertensive rats and dogs., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**(5), 723-730 (1992)
- 20) 神田敦弘 : 新規カルシウム拮抗薬 MPC-1304 の実験的高血圧症ラットにおける降圧作用, 社内資料, 研究報告書 No.96 (1996)
- 21) Niwa, M. et al. : Effects of MPC-1304, a novel calcium antagonist, on stroke-prone spontaneously hypertensive rats., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **327**(3), 309-329 (1994)
- 22) Kanda, A. et al. : Cardiovascular profile of MPC-1304, a novel dihydropyridine calcium antagonist : comparison with other calcium antagonists., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **22**(1), 167-175 (1993)
- 23) 三好和久 : MPC-1304 及び代謝物の心拍数に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No. 97 (1996)
- 24) 神田敦弘 他 : MPC-1304 の腎臓に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No.85 (1996);
Ichihara, K. et al. : Renal effects of the calcium channel blocker aranidipine and its active metabolite in anesthetized dogs and conscious spontaneously hypertensive rats., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31**(2), 277-285 (1998)
- 25) 田島清孝 他 : MPC-1304 のラット尿中カテコラミン及び血漿レニン活性に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No.98 (1996)
- 26) 織部尚利 他 : MPC-1304 の体内動態(第 5 報) - ヒトにおける 1 日 1 回反復経口投与での吸収, 排泄 -, 社内資料, 研究報告書 No. 88 (1996)

1. 引用文献
(つづき)

- 27) 織部尚利 他:新しいCa拮抗薬, MPC-1304の薬物動態における食事と胃内酸度の影響, 臨床薬理, **22**(4), 757-766(1991)
- 28) 蓮沼智子 他:アラニジピンカプセルの生物学的同等性試験, 社内資料, 研究報告書 No. 216(2003)
- 29) 熊谷雄治 他:新しいCa拮抗薬, MPC-1304の高血圧症患者における薬物動態学および薬動力学的研究, 社内資料, 研究報告書 No. 99(1996)
- 30) 鈴木洋通 他:腎機能障害を伴う高血圧症患者におけるCa拮抗薬 MPC-1304の薬物動態, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 137-149(1993)
- 31) 荻原俊男 他:Ca拮抗薬 MPC-1304の高齢者高血圧症患者における薬物動態および降圧効果, 臨床医薬, **9**(Suppl.6), 109-116(1993)
- 32) 山本佳男 他:MPC-1304の体内動態(第4報)-投与量依存性, 動物種差および蛋白結合性-, 薬理と治療, **21**(Suppl.4)s1223-s1236(1993)
- 33) 山本佳男 他:MPC-1304の体内動態(第1報)-ラットにおける吸収, 排泄-, 薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1169-s1179(1993)
- 34) 百瀬裕子 他:MPC-1304の体内動態(第2報)-ラットにおける分布, 胎児, 乳汁移行性および酵素誘導-, 薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1181-s1206(1993)
- 35) 山本佳男 他:MPC-1304の体内動態(第8報)-標的組織中濃度-, 社内資料, 研究報告書 No. 101(1996)
- 36) 山本佳男:MPC-1304代謝酵素の同定, 社内資料, 研究報告書 No.176(2001)
- 37) 山本佳男 他:MPC-1304の体内動態(第3報)-ラットにおける代謝-, 薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1207-s1221(1993)
- 38) Okumura, K. et al. : Calcium entry blocking activities of MPC-1304 and of its enantiomers and metabolites., *Eur. J. Pharmacol.*, **235**(1), 69-74(1993)
- 39) 三好和久 他:MPC-1304の他剤との併用効果の検討, 社内資料, 研究報告書 No.93(1996)
- 40) Nakano, M. et al. : Interaction of some drugs on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of MPC-1304, a dihydropyridine Ca²⁺ antagonist., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **331**(2), 109-123(1996);
中野素子 他:MPC-1304の降圧作用に対する他薬剤の影響, 社内資料, 研究報告書 No.94(1996)
- 41) Ohashi, K. et al. : Effect of diltiazem on the pharmacokinetics of MPC-1304, a new calcium channel blocker., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **30**(8), 271-274(1992)

1. 引用文献
(つづき)

- 42) 山本佳男 他：MPC-1304 の体内動態(第 10 報)－ジゴキシン血清中濃度に及ぼす影響－，社内資料，研究報告書 No.95(1996)
- 43) Liedholm, H. et al. : Erythromycin - felodipine intraction., DICP. The Annals of Pharmacotherapy, **25**(9), 1007-1008(1991)
- 44) Neuvonen, P. J. et al. : Itraconazole intreracts with felodipine., J. Am. Acad. Dermatol., **33**(1), 134-135(1995)
- 45) Bailey, D.G. et al. : Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction?, Clin. Pharmacokinet., **26**(2), 91-98(1994)
- 46) 荒川規矩男 他：本態性高血圧症における MPC-1304 の初期パイロット試験，社内資料，研究報告書 No. 90(1996)
- 47) 猿田享男 他：腎血管性高血圧症に対する MPC-1304 の臨床効果，臨床医薬，**9**(Suppl.6) 169-177(1993)
- 48) 長坂光昭 他：(±)-Methyl 2-oxopropyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(MPC-1304) の一般薬理作用(1) 中枢神経系に対する作用，応用薬理，**45**(4), 315-323(1993)
- 49) 長坂光昭 他：(±)-Methyl 2-oxopropyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(MPC-1304) の一般薬理作用(2) 呼吸・循環器系，体性神経系に対する作用，応用薬理，**45**(4), 325-336(1993)
- 50) 長坂光昭 他：(±)-Methyl 2-oxopropyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(MPC-1304) の一般薬理作用(3) 消化器系，泌尿生殖器系およびその他に対する作用，応用薬理，**45**(4), 337-348(1993)
- 51) 長坂光昭 他：(±)-Methyl 2-oxopropyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(MPC-1304) の代謝物の一般薬理作用(4) 中枢神経系，呼吸・循環器系およびその他に対する作用，応用薬理，**45**(4), 349-361(1993)
- 52) 中野茂樹 他：MPC-1304 のマウス，ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験，薬理と治療，**21**(Suppl.4), s931-s937(1993)
- 53) 岡崎修三 他：MPC-1304 のラット経口投与による 3 ヶ月間反復投与毒性試験および 1 ヶ月間回復試験，薬理と治療，**21**(Suppl.4), s947-s976(1993)
- 54) 岡崎修三 他：MPC-1304 のラット経口投与による 12 カ月間反復投与毒性試験および 1 カ月間回復試験，薬理と治療，**21**(Suppl.4), s1013-s1040(1993)
- 55) 中野茂樹 他：MPC-1304 のイヌ経口投与による 13 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験，薬理と治療，**21**(Suppl.4), s977-s1011(1993)

1. 引用文献
(つづき)

- 56) 大久保満伸 他：MPC-1304 のイヌ経口投与による 52 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1041-s1081(1993)
- 57) 麻生直 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験(第 1 報)ーラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1083-s1093(1993)
- 58) 山北修 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験(第 2 報)ーラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1095-s1113(1993)
- 59) 島津宏 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験(第 3 報)ーマウス経口投与による胎児の器官形成期投与試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1115-s1124(1993)
- 60) 梅村建夫 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験(第 4 報)ーウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1125-s1137(1993)
- 61) 山北修 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験(第 5 報)ーラット経口投与による周産期および授乳期投与試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1139-s1157(1993)
- 62) 河内泰英 他：MPC-1304 の抗原性試験，社内資料，研究報告書 No. 91(1996)
- 63) 大内田昭信 他：MPC-1304 の変異原性試験ー細菌を用いる復帰突然変異試験，培養細胞を用いる染色体異常試験ならびにマウスを用いる小核試験ー，薬理と治療，**21**(Suppl.4)，s1159-s1168(1993)
- 64) P. A. Martin et al. : MPC-1304 のマウス、ラット強制経口投与によるがん原性試験，社内資料，研究報告書 No. 92(1996)
- 65) 山北修 他：MPC-1304 のウサギ眼粘膜刺激性試験，社内資料，研究報告書 No. 100(1996)

2. その他の参考文献

該当しない

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 | 該当しない |

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

MEMO

MEMO

MEMO

