

# 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 拮抗薬

ベック®カプセル 5mg

ベック®カプセル 10mg

ベック®顆粒 2%

BEC®

剤形	カプセル 5mg/10mg：カプセル剤 顆粒 2%：顆粒剤		
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	カプセル 5mg：1カプセル中アラニジピン 5mg 含有 カプセル 10mg：1カプセル中アラニジピン 10mg 含有 顆粒 2%：1g 中アラニジピン 20mg 含有		
一般名	和名：アラニジピン 洋名：Aranidipine		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		カプセル 5mg/10mg	顆粒 2%
	承認年月日	2003年 3月 14日	2007年 3月 22日
	薬価基準収載	2003年 7月 4日	2007年 6月 15日
	発売年月日	2004年 12月 1日	2004年 12月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2012年6月改訂（第7版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、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ホームページ（<http://www.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式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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	27
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	27
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	27
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	43
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	43
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	46
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	48
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	48
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	51
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	53
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	53
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	53
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	54
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	54
4. 有効成分の定量法 .....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	54
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	54
1. 剤形 .....	6	5. 慎重投与内容とその理由 .....	54
2. 製剤の組成 .....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	54
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	7	7. 相互作用 .....	55
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	8. 副作用 .....	56
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	12	9. 高齢者への投与 .....	61
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	61
7. 溶出性 .....	13	11. 小児等への投与 .....	61
8. 生物学的試験法 .....	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	62
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	16	13. 過量投与 .....	62
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	16	14. 適用上の注意 .....	62
11. 力価 .....	16	15. その他の注意 .....	62
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	17	16. その他 .....	62
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	17	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	63
14. その他 .....	17	1. 薬理試験 .....	63
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	18	2. 毒性試験 .....	67
1. 効能又は効果 .....	18	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	71
2. 用法及び用量 .....	18	1. 規制区分 .....	71
3. 臨床成績 .....	18		

2. 有効期間又は使用期限	71
3. 貯法・保存条件	71
4. 薬剤取扱い上の注意点	71
5. 承認条件等	71
6. 包装	71
7. 容器の材質	71
8. 同一成分・同効薬	71
9. 国際誕生年月日	71
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	72
11. 薬価基準収載年月日	72
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	72
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	72
14. 再審査期間	72
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	72
16. 各種コード	72
17. 保険給付上の注意	72
<b>X I. 文献</b>	<b>73</b>
1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	77
<b>X II. 参考資料</b>	<b>78</b>
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	78
<b>X III. 備考</b>	<b>78</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

「ベックカプセル5mg」, 「ベックカプセル10mg」及び「ベック顆粒2%」は, マルコ製薬株式会社と大鵬薬品工業株式会社で共同開発されたアラニジピンを有効成分とする持続性Ca拮抗薬である。

ジヒドロピリジン系化合物を基本として医薬品創製に着手し, 1981年にニフェジピンのエステル側鎖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) において降圧効果を示すことが確認された。1987年から臨床試験が開始され, 1日1回経口投与で安定した降圧効果を示すことが認められた。1996年1月31日に「ベック顆粒」の製造承認を取得した。その後, 2003年3月14日に「ベックカプセル5mg」及び「ベックカプセル10mg」の製造承認を取得した。

その後, 2004年12月1日より日医工株式会社から発売を開始した。  
また, 医療過誤防止のため, 2007年3月22日に販売名を「ベック顆粒」から「ベック顆粒2%」に変更の承認を取得し, 販売した。

2009年6月1日にマルコ製薬株式会社は, 社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。  
2012年6月1日に, 日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され, 製造販売が日医工株式会社に承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 臨床試験において, 高血圧症における有効性と安全性が確認されている。

[p18~p26参照]

(2) 製剤規格として, カプセル製剤2規格及び顆粒剤がある。

(3) カプセル製剤は「ヒプロメロースカプセル」を用いて製造している。 [p7参照]

(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%,  $\gamma$ -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

ベック®カプセル 5mg

ベック®カプセル 10mg

ベック®顆粒 2%

#### (2) 洋名

BEC®

#### (3) 名称の由来

絶え間なくさらさらと流れる山間の小川 (BECK) から、安定した血液・血流をイメージした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アラニジピン (JAN)

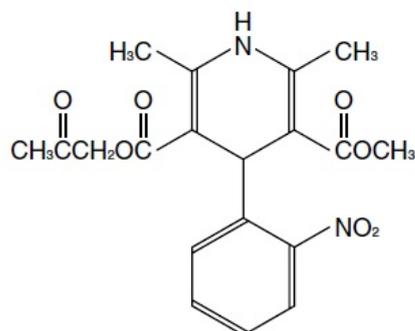
#### (2) 洋名 (命名法)

Aranidipine (JAN)

#### (3) ステム

ニフェジピン系の Ca<sup>2+</sup>チャンネル拮抗薬：-dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

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 (開発番号)

### 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。

##### (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

※=Britton Robinson緩衝液  
(n=3, 平均値±標準偏差)

##### (3) 吸湿性

20℃・66%RH及び20℃・92%RHで1ヵ月保存した結果、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

##### (6) 分配係数

$3 \times 10^2$  (1-オクタノール/水系溶媒, pH2~9)

◇アラニジピンの分配係数(25℃)

水 層	分配係数 (1-オクタノール/緩衝液※)
水	277.1±16.8
pH2	321.6±7.3
pH3	278.8±3.8
pH4	277.8±29.0
pH5	268.4±21.3
pH6	275.0±32.6
pH7	280.1±48.9
pH8	294.0±15.7
pH9	344.8±4.3

※: Britton Robinson緩衝液  
(n=3, 平均値±標準偏差)

##### (7) その他の主な示性値

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

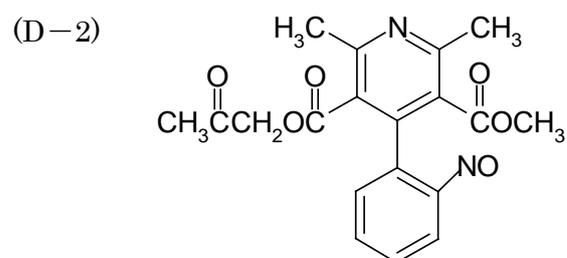
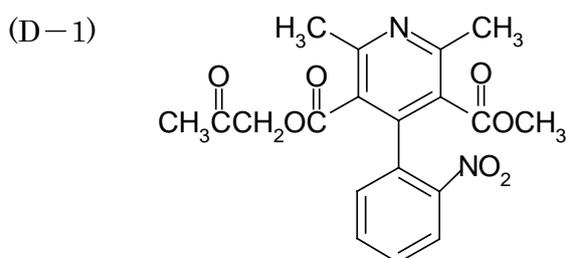
[安定性試験結果]

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℃	6ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）	—	変化なし
60℃	3ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）	—	変化なし
40℃ 75%RH	6ヶ月	褐色ガラス瓶（開栓）	—	変化なし
40℃ 93.6%RH	3ヶ月	褐色ガラス瓶（開栓）	—	変化なし
蛍光灯 1000Lx	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。

### (2) 強制分解による生成物

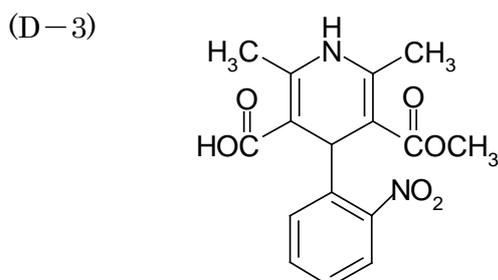
[各種条件下で確認された分解生成物]

	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時間過熱	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時間過熱	D-3
直射日光	メタノール溶液, 直射日光, 2時間爆光	D-2
紫外線	メタノール溶液, 紫外線ランプ, 24時間爆光	D-2 D-1
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時間過熱	D-1



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

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



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

### 3. 有効成分の確認試験法

#### (1) 定性反応

本品にエタノールを加えて溶かし、塩酸及び亜鉛末を加えてろ過する。ろ液につき芳香族第一アミンの定性反応を行うとき、液は赤紫色を呈する。

#### (2) 沈殿反応

本品にエタノールを加えて溶かし、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試薬を加えるとき、黄赤色の沈殿を生じる。

#### (3) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長235～238nmに吸収の極大を示し、344～365nmに極大を有する幅広い吸収を示す。

#### (4) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数3324  $\text{cm}^{-1}$ , 1707  $\text{cm}^{-1}$ , 1677  $\text{cm}^{-1}$ , 1527  $\text{cm}^{-1}$  及び1207  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

### 4. 有効成分の定量法

#### 電位差滴定法

本品にトリエチルアミン・メタノール液及び塩酸ヒドロキシアンモニウム・メタノール液を加えて溶解し、過塩素酸・2-メトキシエタノール液で滴定する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形状 質量 号数	本体コード 包装コード
ベックカプセル 5mg	橙色の 硬カプセル剤	 138mg 4号	本体：☉2NE 包装：☉2NE
ベックカプセル 10mg	橙色の 硬カプセル剤	 246mg 3号	本体：☉2NH 包装：☉2NH
ベック顆粒 2%	黄白色～帯褐黄白色 の顆粒剤	—	本体：なし 包装 0.25g 分包：☉2CL 0.5 g 分包：☉2CM

#### (2) 製剤の物性

ベック顆粒 2%

粒度分布：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

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

ベックカプセル 5mg : 1 カプセル中アラニジピン 5mg 含有

ベックカプセル 10mg : 1 カプセル中アラニジピン 10mg 含有

ベック顆粒 2% : 1g 中アラニジピン 20mg 含有

## (2) 添加物

ベックカプセル 5mg, ベックカプセル 10mg

添加目的	添加物
賦形剤	精製白糖
コーティング剤	メタクリル酸コポリマーS, アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS, マクロゴール 6000, タルク
滑沢剤	タルク
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

ベック顆粒 2%

添加目的	添加物
賦形剤	精製白糖球状顆粒, メタクリル酸コポリマーS, アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS, マクロゴール 6000, タルク, 酸化チタン
コーティング剤	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, マクロゴール 6000
着色剤	酸化チタン, 黄色三二酸化鉄
滑沢剤	タルク, ステアリン酸マグネシウム

## (3) その他

該当記載事項なし

### 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<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験, 長期試験及び苛酷試験

ベックカプセル5mg, ベックカプセル10mg :

PTP包装, バラ包装品ともに長期保存試験 (3年間) 及び加速試験を行った結果, 3年間安定であることが確認された。

また, 120万Lx・hr及び近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup> 照射試験の結果, 光安定性が確認できた。

[ベックカプセル5mg及びベックカプセル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	36ヵ月	PTP包装	乾燥減量の減少が認められたが, その他の試験項目においては変化が認められなかった。
			バラ包装	
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP包装	類縁物質(D-1)の僅かな増加, 乾燥減量の減少が認められたが, その他の試験項目においては変化が認められなかった。
			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℃ 2000Lx + 400μW/m <sup>2</sup>	120万Lx・hr + 200W・h/m <sup>2</sup>	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。

ベック顆粒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年間安定であると推定できた。

また, 苛酷試験では72万Lx・hr で類縁物質の規格を越えたが, 48万Lx・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Lx・hrでは品質の確保が可能であると判断した。

[ベック顆粒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ヵ月	0.5gアルミ分包	乾燥減量の増加及び類縁物質の増加が認められたが, 規格範囲内の変化であり, 安定性に問題はなかった。
	40℃ 75%RH	6ヵ月	100gポリ瓶 (乾燥剤3g)	乾燥減量の増加, わずかな溶出率の下傾向及び類縁物質の増加が認められたが, 規格範囲内の変化であり, 安定性に問題はなかった。
苛酷試験	白色蛍光灯 (1000Lx) 25℃	30日間 (連続) [72万Lx・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Lx・hrまでは規格範囲内の変化であった。

## (2) 無包装の安定性試験

◇ベックカプセル 5mg 無包装 60°C [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	10日	20日	30日
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C403	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C403	適合	同左	同左	<b>不適合</b> (規格外)
溶出性 (%) <60分, 25~45%> <150分, 75%以上>	C403	33.7~44.8 82.1~90.7	25.9~35.8 77.5~88.4	31.3~36.0 79.8~89.2	27.4~36.7 78.5~100.8
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C403	102.2	102.1	102.1	103.2

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は0.5%以下で, 0.25%以上のピークは1個以下かつ総量が1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 5mg 無包装 40°C・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	10日	20日	30日
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C403	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C403	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60分, 25~45%> <150分, 75%以上>	C403	33.7~44.8 82.1~90.7	28.5~39.4 80.1~92.5	25.6~37.0 74.1~85.1	<b>23.4~37.8</b> <b>71.1~88.3</b> (規格外)
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C403	102.2	101.7	101.9	102.5

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は0.5%以下で, 0.25%以上のピークは1個以下かつ総量が1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 5mg 無包装 25°C, 曝光 120万 Lx・hr [白色蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C403	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C403	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60分, 25~45%> <150分, 75%以上>	C403	33.7~44.8 82.1~90.7	27.7~44.7 78.8~94.5	26.0~44.4 77.4~95.8	28.5~43.1 80.9~95.9
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C403	102.2	101.7	102.2	102.8

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は0.5%以下で, 0.25%以上のピークは1個以下かつ総量が1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 5mg 無包装 25℃, 曝光 120 万 Lx·hr+200W·h/m<sup>2</sup> [近紫外蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	曝光量			
		開始時	50W·h/m <sup>2</sup>	100W·h/m <sup>2</sup>	200W·h/m <sup>2</sup>
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C403	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C403	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60 分, 25~45%> <150 分, 75%以上>	C403	28.5~43.1 80.9~95.9	30.2~44.0 79.8~93.8	34.4~42.2 83.8~94.5	28.7~44.0 81.6~96.6
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C403	102.8	102.4	102.6	101.6

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下かつ総量が 1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 10mg 無包装 60℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	10 日	20 日	30 日
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C303	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C303	適合	同左	同左	<b>不適合</b> (規格外)
溶出性 (%) <60 分, 25%~45%> <150 分, 75%以上>	C303	29.0~44.7 80.7~93.6	25.4~36.2 79.3~97.2	<b>22.0</b> ~37.0 <b>70.0</b> ~90.6 (規格外)	<b>21.3</b> ~34.4 <b>73.9</b> ~93.0 (規格外)
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C303	103.3	103.5	103.0	102.2

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下かつ総量が 1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 10mg 無包装 40℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	10 日	20 日	30 日
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C303	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C303	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60 分, 25%~45%> <150 分, 75%以上>	C303	29.0~44.7 80.7~93.6	25.9~42.9 79.8~91.9	<b>22.7</b> ~38.5 75.2~88.9 (規格外)	<b>23.6</b> ~36.1 75.2~86.7 (規格外)
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C303	103.3	103.4	103.3	103.0

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下かつ総量が 1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

◇ベックカプセル 10mg 無包装 25°C, 曝光 120 万 Lx·hr [白色蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx·hr	80 万 Lx·hr	120 万 Lx·hr
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C303	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C303	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60 分, 25%~45%> <150 分, 75%以上>	C303	29.0~44.7 80.7~93.6	31.9~44.8 84.9~94.8	29.3~44.2 81.3~93.0	25.9~44.3 76.0~94.4
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C303	103.3	103.2	103.5	102.3

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下かつ総量が 1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%)

◇ベックカプセル 10mg 無包装 25°C, 曝光 120 万 Lx·hr+200W·h/m<sup>2</sup> [近紫外蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	曝光量			
		開始時	50W·h/m <sup>2</sup>	100W·h/m <sup>2</sup>	200W·h/m <sup>2</sup>
性状 <橙色の硬カプセル剤※1>	C303	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※2>	C303	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60 分, 25%~45%> <150 分, 75%以上>	C303	25.9~44.3 76.0~94.4	26.8~44.6 78.8~94.4	27.2~43.1 82.5~93.0	27.5~43.9 79.3~94.3
含量 (%) ※3 <93.0~107.0%>	C303	102.3	102.4	100.8	102.0

※1: 内容物は黄色の顆粒 ※2: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下かつ総量が 1.0%以下  
 ※3: 表示量に対する含有率 (%)

◇ベック顆粒 2% 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <黄白色~帯褐黄白色の顆粒 剤>	適合	同左	同左※3	同左※3
純度試験 (TLC) <※1>	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <30 分, 15~40%> <60 分, 35~65%> <180 分, 80%以上>	23.01~24.63 48.31~51.45 92.86~96.84	18.09~19.99 41.44~43.38 87.67~91.57	19.86~21.35 45.37~47.15 88.55~91.47	18.64~22.26 40.90~44.77 90.85~94.64
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	99.27~102.00	101.22~102.13	100.09~101.98	100.12~101.40

※1: 類縁物質は 0.5%以下で, 0.25%以上のピークは 1 個以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)  
 ※3: 吸湿に伴う顆粒の凝集が見られたが, 速やかに崩れた。

◇ベック顆粒 2% 無包装 室温 [白色蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <黄白色～帯褐黄白色の 顆粒剤>	適合	同左	同左	同左
純度試験 (TLC) <※1>	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%)				
<30 分, 15～40%>	22.98～26.21	17.09～20.59	16.44～ 19.26	15.07～17.70
<60 分, 35～65%>	46.26～52.40	39.70～45.33	38.37～ 43.66	35.03～40.41
<180 分, 80%以上>	88.66～94.88	90.99～98.54	93.66～103.39	83.11～90.31
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	102.29～103.83	102.06～103.42	101.88～103.05	99.20～99.24

※1：類縁物質は 0.5%以下で、0.25%以上のピークは 1 個以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ベック顆粒 2% 無包装 25℃, 3W/m<sup>2</sup> [近紫外蛍光灯, 開放]

測定項目 <規格>	照射量		
	開始時	100W・h/m <sup>2</sup>	200W・h/m <sup>2</sup>
性状 <黄白色～帯褐黄白色の 顆粒剤>	適合	同左	同左
純度試験 (TLC) <※1>	適合	同左	同左
溶出性 (%)			
<30 分, 15～40%>	22.98～26.21	19.62～23.59	20.14～23.47
<60 分, 35～65%>	46.26～52.40	40.09～46.46	41.97～47.17
<180 分, 80%以上>	88.66～94.88	88.12～98.05	87.63～98.51
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	102.29～103.83	100.18～101.60	100.71～101.64

※1：類縁物質は 0.5%以下で、0.25%以上のピークは 1 個以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

**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(物理化学的变化)**

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) ベックカプセル 5mg の溶出挙動

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液： 50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

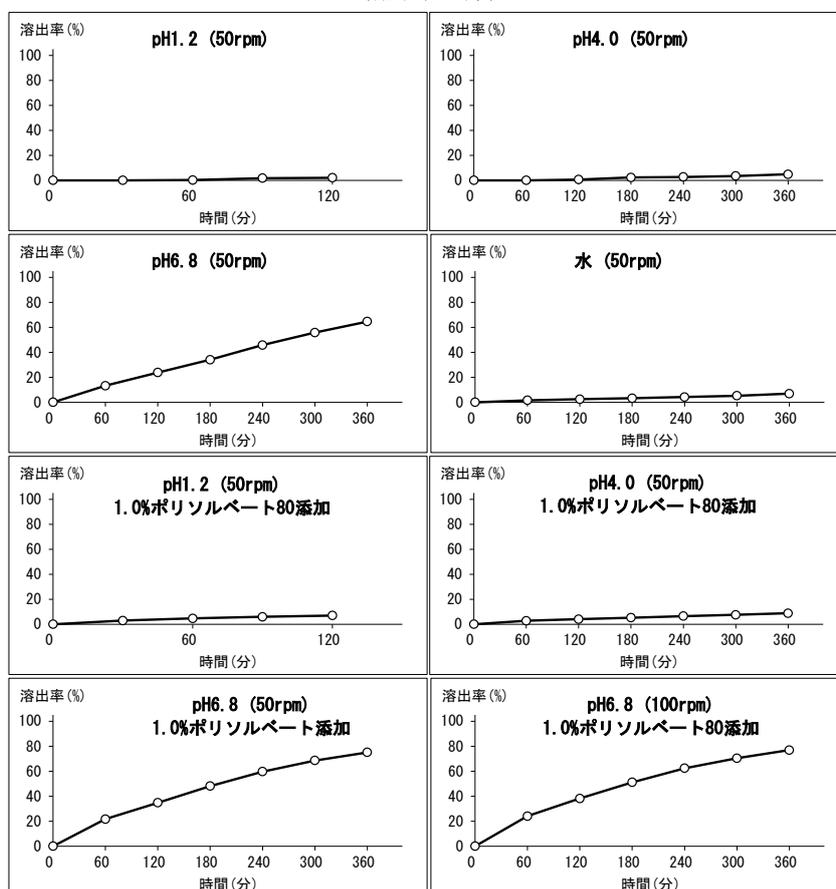
50rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH1.2, pH4.0, pH6.8)

100rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH6.8)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- pH4.0 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- 水 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- pH1.2 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- pH4.0 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 100rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。

(溶出曲線)



(n=12)

## (2) ベックカプセル 10mg の溶出挙動

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液： 50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

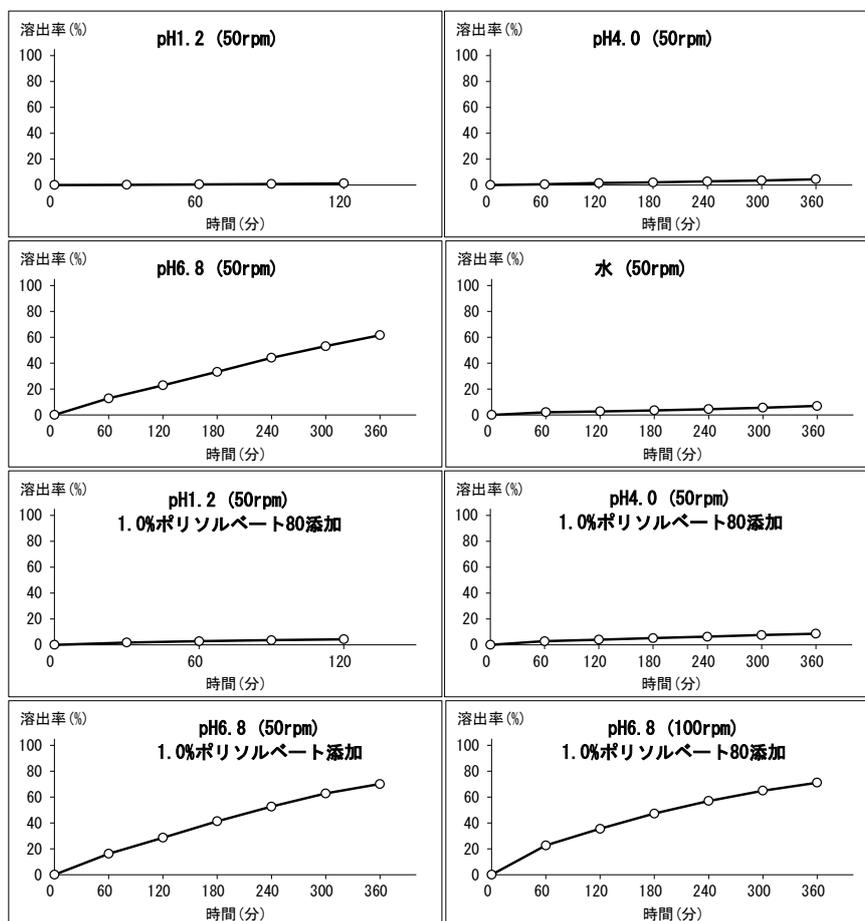
50rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH1.2, pH4.0, pH6.8)

100rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH6.8)

### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH1.2 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH4.0 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 100rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。

### (溶出曲線)



(n=12)

### (3) ベック顆粒 2%の溶出挙動

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液： 50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

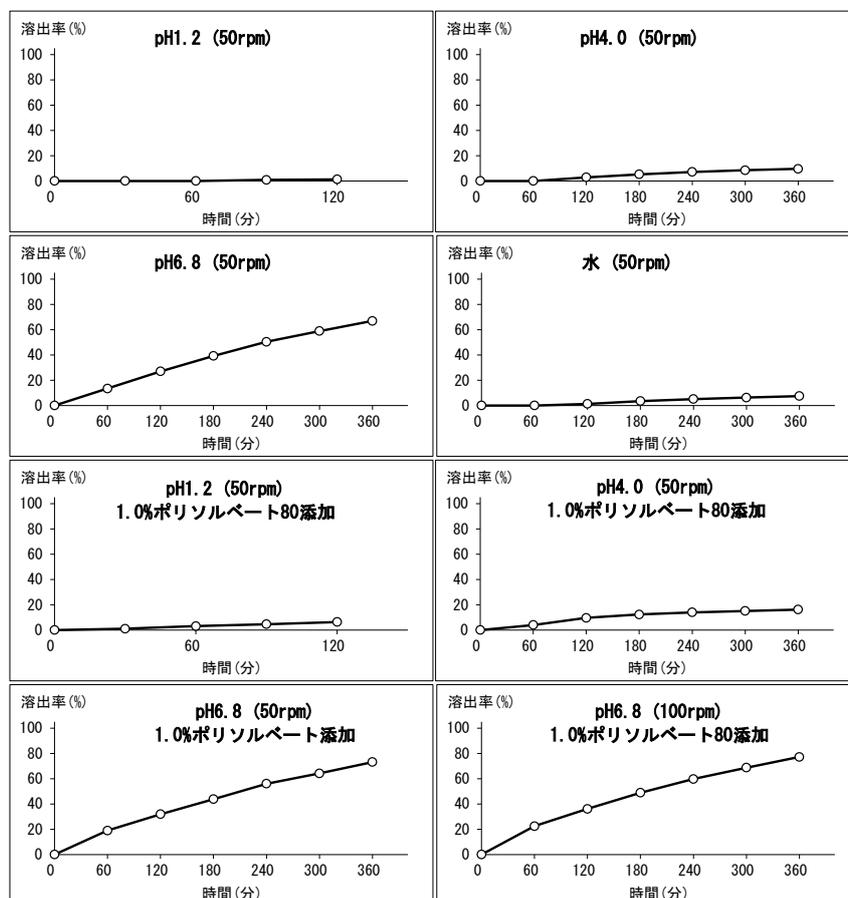
50rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH1.2, pH4.0, pH6.8)

100rpm (1.0%ポリソルベート 80 添加 pH6.8)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH1.2 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH4.0 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 50rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。
- ・ pH6.8 (1.0%ポリソルベート80添加, 100rpm) では、規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。

#### (溶出曲線)



(n=12)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

<ベックカプセル 5mg, ベックカプセル 10mg>

### (1) 紫外可視吸光度測定法

本カプセルの内容物を取り出しメタノールを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 235～238nm に吸収の極大を示し、344～365nm 極大を有する幅広い吸収を示す。

### (2) 液体クロマトグラフィー

定量法に準じて調製した標準溶液及び試料溶液につき定量法の条件で試験を行うとき、標準溶液及び試料溶液のアラニジピンのピークの保持時間は一致する。

<ベック顆粒 2%>

### (1) 呈色反応

本品を粉末とし酢酸エチルを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液を蒸発乾固し、エタノールを加えて溶かし、塩酸及び亜鉛末を加えてろ過する。ろ液に亜硝酸ナトリウム試液を加えて振り混ぜ、アミド硫酸アンモニウム試液を加えてよく振り混ぜ、N,N'-ジエチル-N'-1-ナフチルエチレンジアミンシュウ酸塩試液に加えるとき、液は赤紫色を呈する。

### (2) 沈殿反応

本品を粉末とし酢酸エチルを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液を蒸発乾固し、エタノールを加えて溶かし、希硫酸を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液に2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・ジエチレングリコールジメチルエーテル試薬を加えるとき、黄～橙黄色の沈殿を生じる。

### (3) 紫外可視吸光度測定法

本品を粉末とし酢酸エチルを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液を蒸発乾固し、メタノールを加えて溶かし、吸収スペクトルを測定するとき、波長 235～238nm に吸収の極大を示し、344～365nm に極大を有する幅広い吸収を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

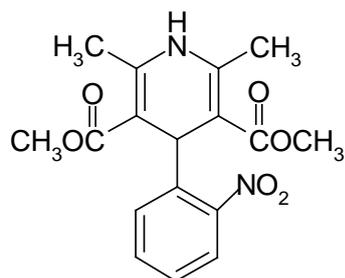
移動相：過塩素酸ナトリウム，リン酸，メタノール混液

## 11. 力価

該当しない

## 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

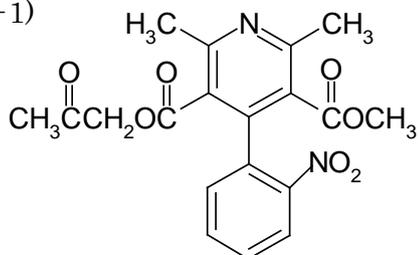


Dimethyl, 4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinecarboxylate  
(ニフェジピン)

(2) 混入する可能性のある分解物

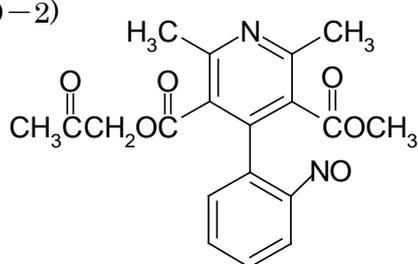
本剤の熱、湿度、光の苛酷試験により分解物の生成が認められた。

(D-1)



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

(D-2)



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

## 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

## 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

該当資料なし

#### (2) 臨床効果<sup>1)～10)</sup>

全国のべ491施設で実施された二重盲検比較、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

#### 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)
	拡張期 血圧	210mmHg～	100.0% ( 4/ 4)
		90～ 99mmHg	87.7% (143/163)
		100～109mmHg	89.5% (162/181)
		110～119mmHg	93.3% ( 56/ 60)
	平均 血圧	120mmHg～	77.8% ( 7/ 9)
		～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：忍容性試験

#### 1) 単回投与試験<sup>11)</sup>

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<sub>max</sub>, AUCが用量依存的に増加し, T<sub>1/2</sub>に変化は認められなかった。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<sup>12)</sup>

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)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)

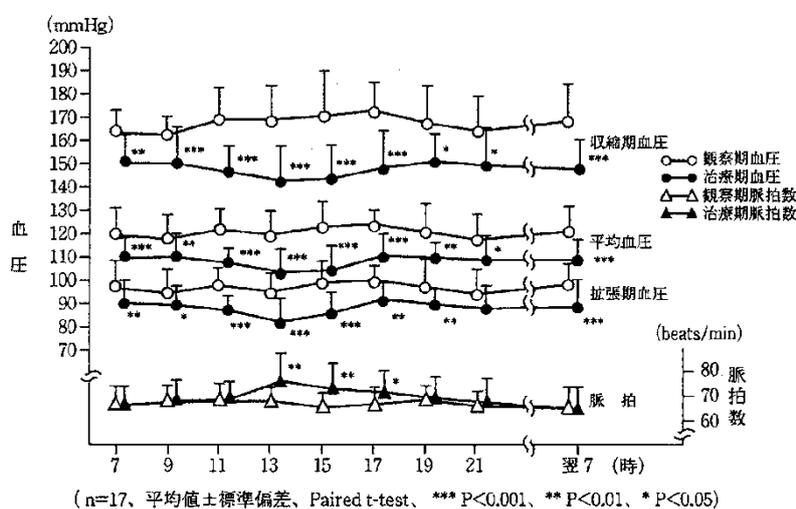
(注意：本剤の用法は1日1回投与。)

#### (4) 探索的試験

##### 1) 血圧日内変動試験<sup>1)</sup>

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・ $\gamma$ -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。

（注意：本剤の用法は1日1回投与。）



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)

##### 2) パイロット試験<sup>2)</sup>

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（自他覚症状）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，口渴・舌のしびれ感，口渴，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<sup>3)</sup>

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（自他覚症状）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・全身けん怠感・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， $\gamma$ -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) $\beta$ 遮断薬併用試験<sup>4)</sup>

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）， $\beta$  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（自他覚症状）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・けん怠感，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)

### 5) 重症高血圧症に対する臨床試験<sup>8)</sup>

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

該当資料なし

### 2) 比較試験

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)

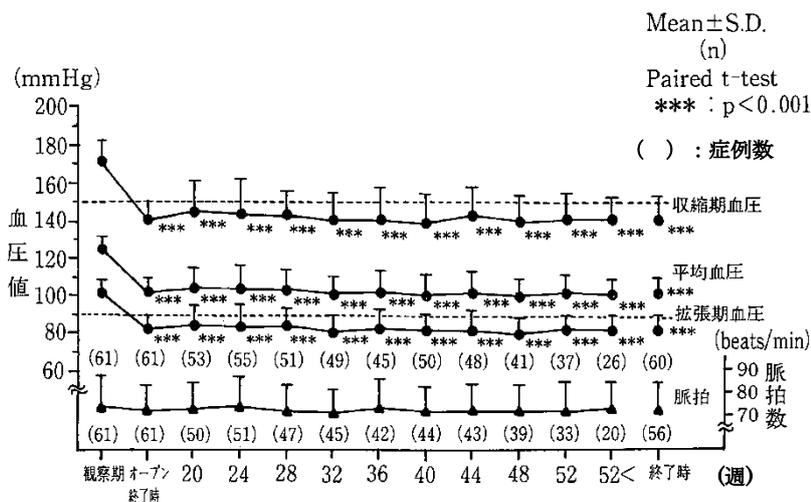
### 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>13)</sup>

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。



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

##### ①腎障害を伴う高血圧症患者<sup>9)</sup>

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<sup>6)</sup>

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<sub>1c</sub>）は変動していなかった。

FBS, HbA<sub>1c</sub>, 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（ $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS（30分）， $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ 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。

経口ブドウ糖負荷試験における血糖値及びIRI値

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

(平均値 $\pm$ 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<sup>7)</sup>

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 $\pm$ 31 $\rightarrow$ 148 $\pm$ 31mg/dL），アポA-II（34.0 $\pm$ 4.8 $\rightarrow$ 35.8 $\pm$ 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<sub>1c</sub>，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 $\rightarrow$ 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 <sub>2</sub>	29	33.3±15.9	34.7±14.7	N.S.
HDL <sub>3</sub>	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循環動態に及ぼす影響<sup>10)</sup>

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(自他覚症状)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	投与の前後		負荷の前後	
					安静	負荷	投与前	投与後
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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	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.: Arzheim.-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。

##### 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。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連の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塩, アゼルニジピンなど)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：血管平滑筋細胞

2) 作用機序：

①カルシウム拮抗作用

a.  $^{45}\text{Ca}$ 取り込みに対する作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

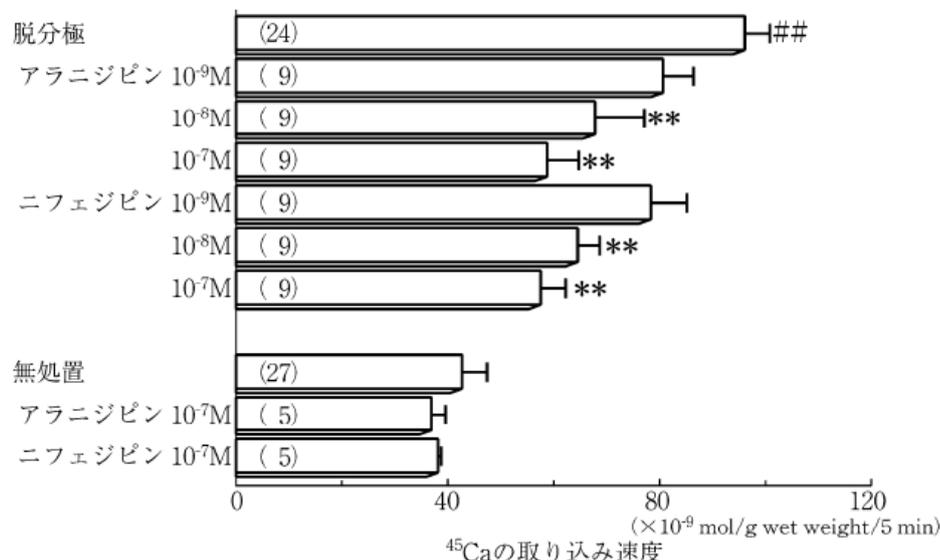
[方法]

モルモットの胸部大動脈を摘出し、アラニジピン及び $^{45}\text{CaCl}_2$ 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 $^{45}\text{Ca}$ 取り込みを抑制した。IC<sub>50</sub>値 ( $^{45}\text{Ca}$ 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 $^{45}\text{Ca}$ 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 $^{45}\text{Ca}$ 取り込みに対する作用

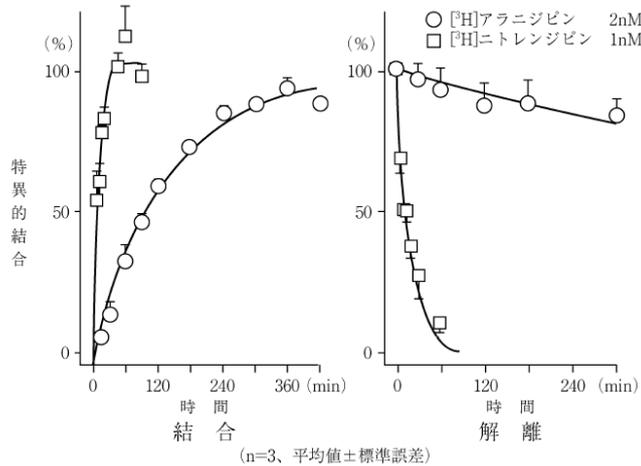
b. カルシウムチャネルに対する結合性 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

[方法]

ブタ心筋膜標本を<sup>[3H]</sup>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

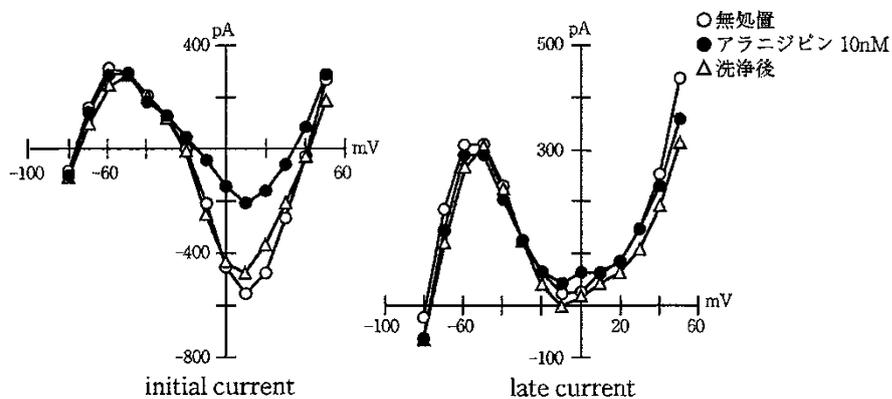
c. Ca<sup>2+</sup>電流に対する作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

[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<sup>-9</sup>~10<sup>-7</sup>Mでinitial currentの内向き電流を抑制した。10mVでのIC<sub>50</sub>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Ca<sup>2+</sup>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

②末梢抵抗血管拡張作用<sup>17)</sup>

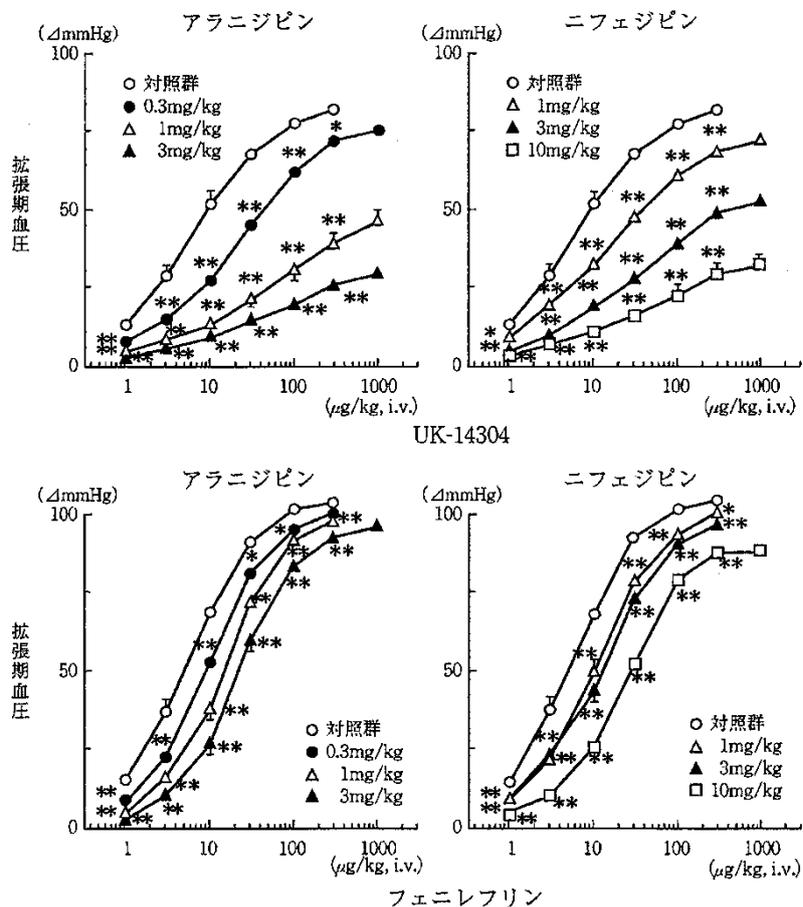
a.  $\alpha$  アゴニスト及び脊髄電気刺激による昇圧反応に対する作用 (経口投与)

[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  $\alpha_1$  受容体作動薬) ならびに UK-14304 (アドレナリン  $\alpha_2$  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。

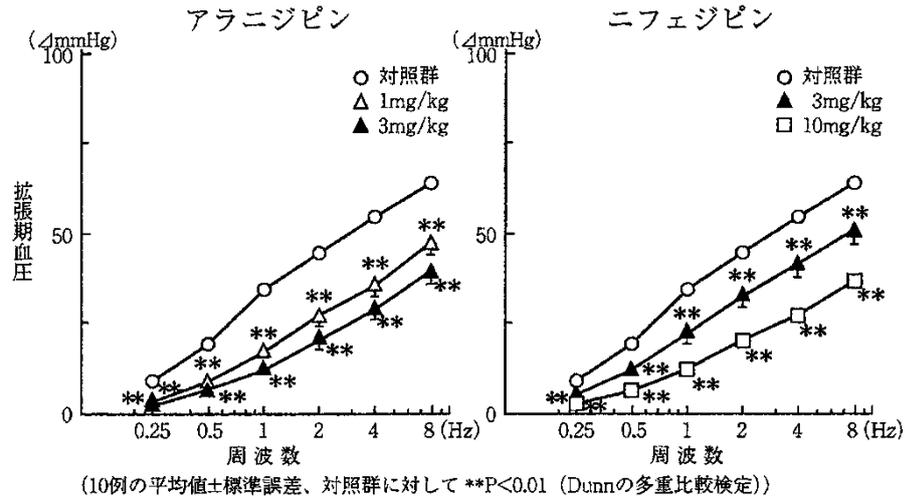
[結果]

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ED<sub>30</sub>値 (拡張期血圧を30mmHg上昇させる用量) を63倍に増加させた。



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ED<sub>30</sub>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。



脊髄電気刺激による昇圧反応に対する作用

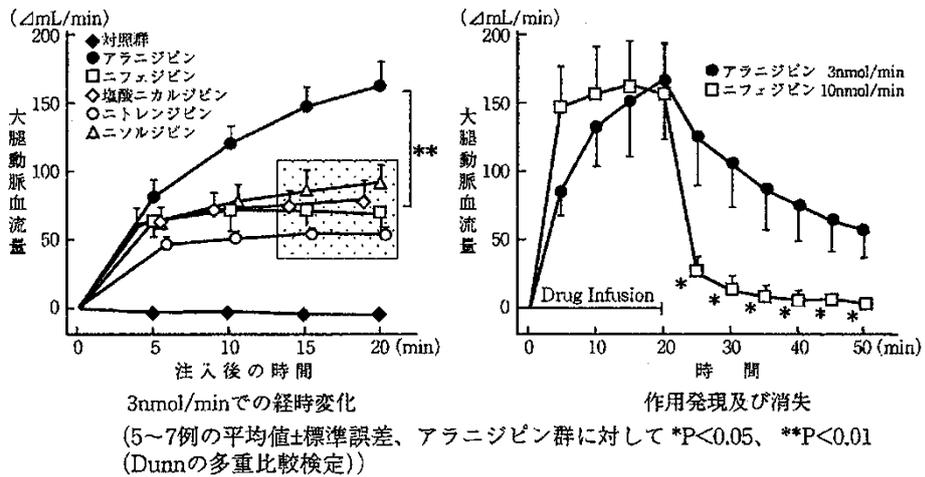
b. 大腿動脈血流量に対する作用 (動脈内持続注入) 18)

[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。



大動脈血流量に対する作用

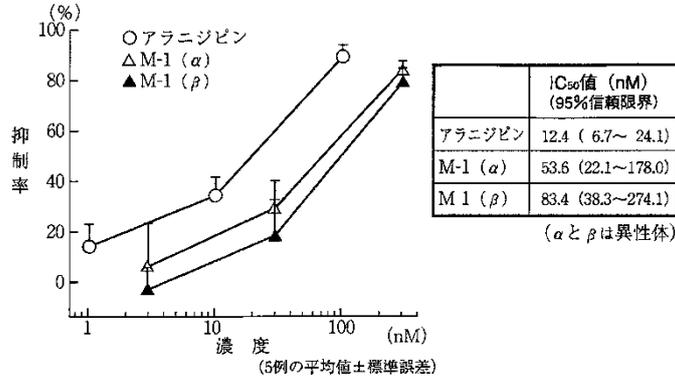
③代謝物M-1のカルシウム拮抗作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

[方法]

モルモットの胸部大動脈を摘出し、代謝物M-1及び<sup>45</sup>CaCl<sub>2</sub>を含む等張性高KCl溶液中  
でインキュベートした後、組織中の放射能を測定した。

[結果]

代謝物M-1は濃度依存的にKCl刺激時の<sup>45</sup>Ca取り込みを抑制し、その活性はアラニジピ  
ンの1/4~1/7であった。



モルモット大動脈標本での<sup>45</sup>Ca取り込み抑制作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧効果

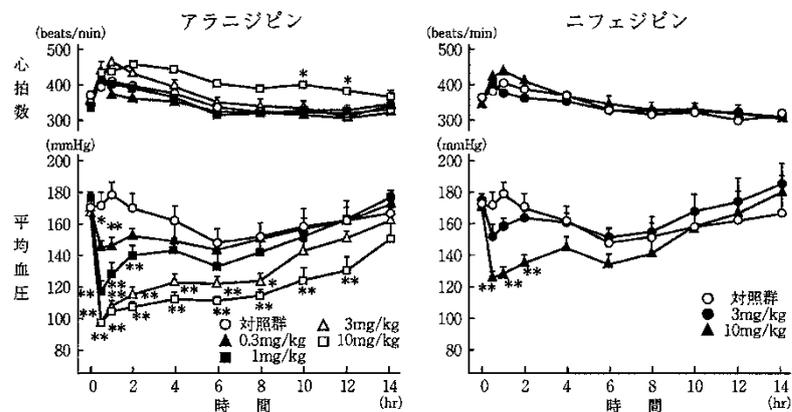
①高血圧ラット及び腎性高血圧イヌでの単回経口投与<sup>19, 20)</sup>

[方法]

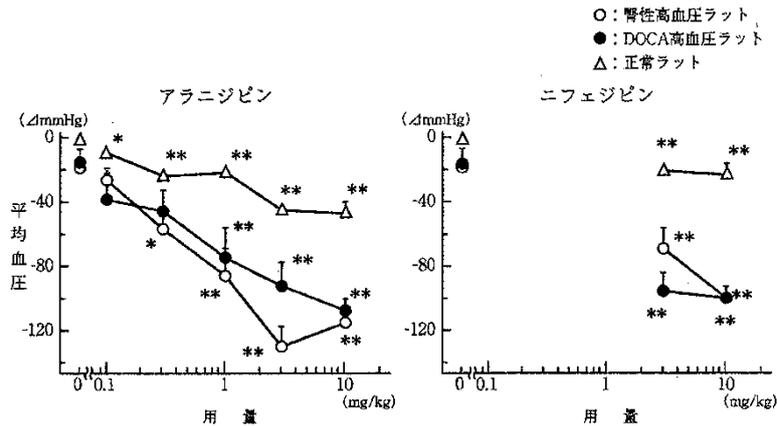
高血圧自然発症ラット (SHR), 腎性高血圧ラット (RHR), DOCA (deoxycorticosterone acetate) 高血圧ラット (DHR) 及び腎性高血圧イヌ (RHD) を用い、腹部大動脈内へ慢性的に植え込んだカニューレを通じて無麻酔無拘束下にて連続的に血圧及び心拍数を測定した。

[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。



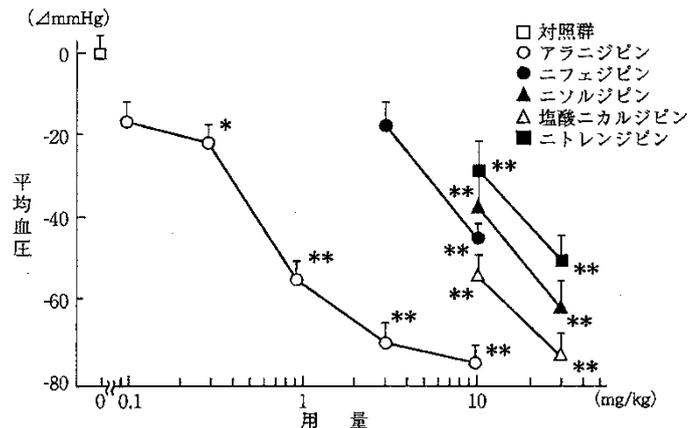
高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響



(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))

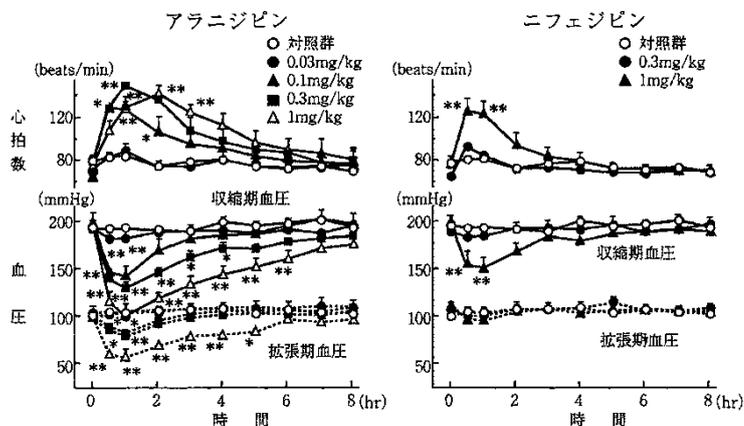
腎性高血圧ラット，DOCA高血圧ラット及び正常ラットにおける最大降圧作用の用量反応曲線

また，SHRにおいて算出したED<sub>40</sub>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塩酸ニカルジピンの約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

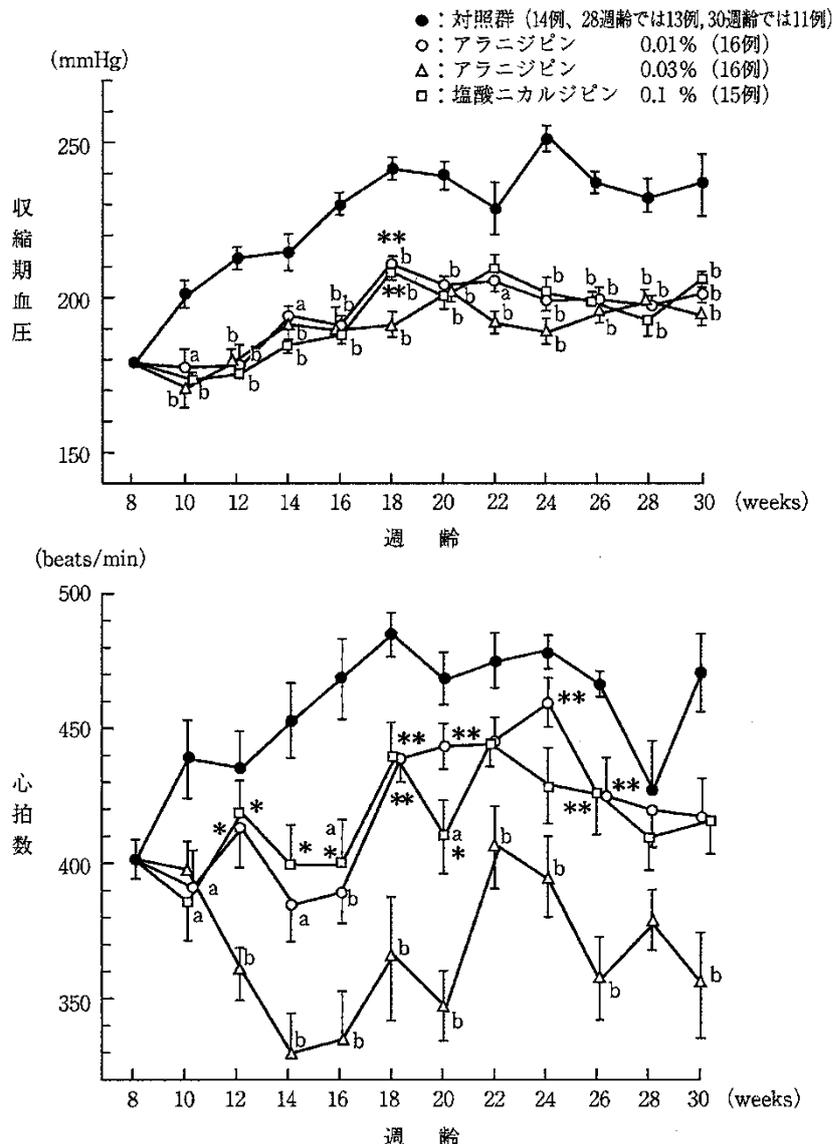
②脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) での長期投与<sup>21)</sup>

[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) 又は塩酸ニカルジピンの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<sup>a</sup>P<0.05、<sup>b</sup>P<0.01、アラニジピン0.03%群に対して<sup>\*</sup>P<0.05、<sup>\*\*</sup>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

また、血清生化学値に対して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)	塩酸ニカルジピン 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 ( $\mu\text{m}$ )	2323 $\pm$ 38	1926 $\pm$ 24**	1840 $\pm$ 19**	1854 $\pm$ 37**	1757 $\pm$ 92**
大動脈壁厚 ( $\mu\text{m}$ )	167.6 $\pm$ 3.4	120.7 $\pm$ 1.1**	111.2 $\pm$ 1.7** <sup>b</sup>	125.4 $\pm$ 1.7** <sup>a</sup>	113.5 $\pm$ 2.2**
腎障害 (数/視野)					
1)フィブリノイド再動脈炎	1.04 $\pm$ 0.22	0**	0**	0**	0**
2)増殖性細動脈炎	3.31 $\pm$ 0.28	0.28 $\pm$ 0.03**	0.17 $\pm$ 0.02**	0.30 $\pm$ 0.04**	0.13 $\pm$ 0.02**
3)糸球体硬化	2.39 $\pm$ 0.27	0.07 $\pm$ 0.01**	0.09 $\pm$ 0.01**	0.07 $\pm$ 0.01**	0.04 $\pm$ 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

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\*\* $P < 0.01$  ( $\chi^2$ 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<sup>a</sup> $P < 0.01$ ，

塩酸ニカルジピン群に対して<sup>b</sup> $P < 0.01$  (scheffé の多重比較検定)，(n)：例数

## 2) 心臓・血管に対する作用

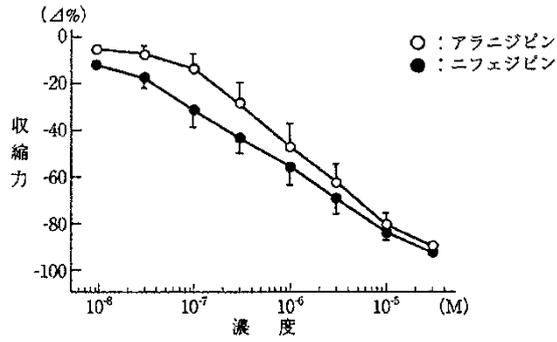
### ①摘出心房標本に対する作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

#### [方法]

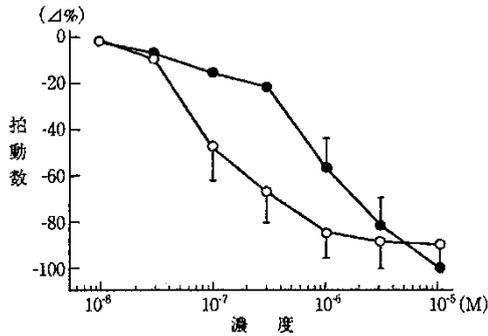
モルモットの左右心房標本をそれぞれKrebs-Henseleit液中に懸垂し、左心房標本では電気刺激(1Hz)下に収縮力を、右心房標本では自発収縮下に拍動数を測定した。

#### [結果]

左心房標本において、アラニジピンは $10^{-8}$ ~ $3 \times 10^{-5}$ Mで用量に依存した収縮力の抑制作用を示し、ED<sub>30</sub>値(収縮力を30%減少させる濃度)は $0.32 \mu\text{M}$ 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、ED<sub>30</sub>値(拍動数を30%減少させる濃度)は $0.06 \mu\text{M}$ であった。



左心房標本の収縮力



右心房標本の拍動数

(6~8例の平均値±標準誤差)

摘出心房標本に対する作用

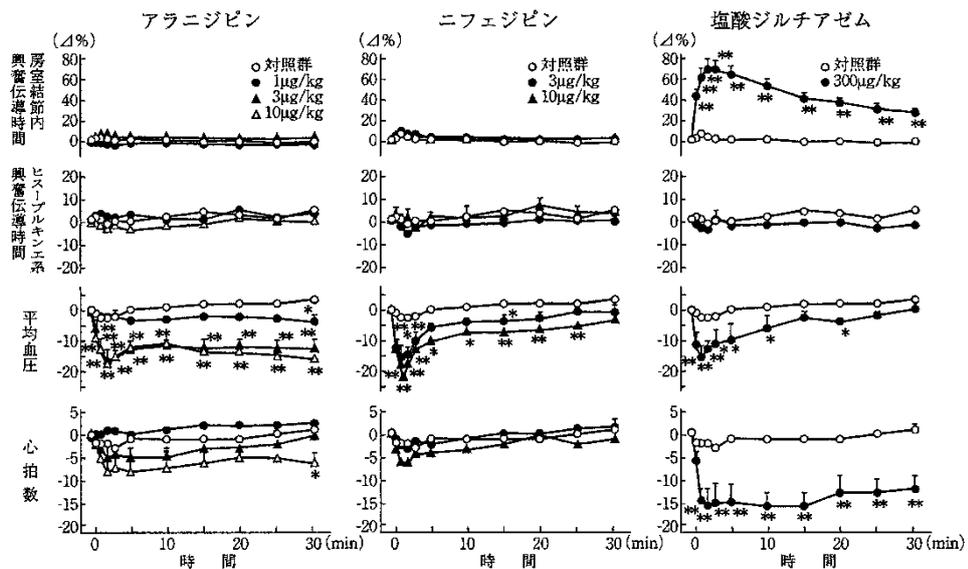
## ②房室 (A-V) 伝導系に対する作用 (大腿静脈内投与) <sup>22)</sup>

[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]

アラニジピンは塩酸ジルチアゼム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。



(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))

麻酔下イヌの房室 (AV) 伝導系に対する作用

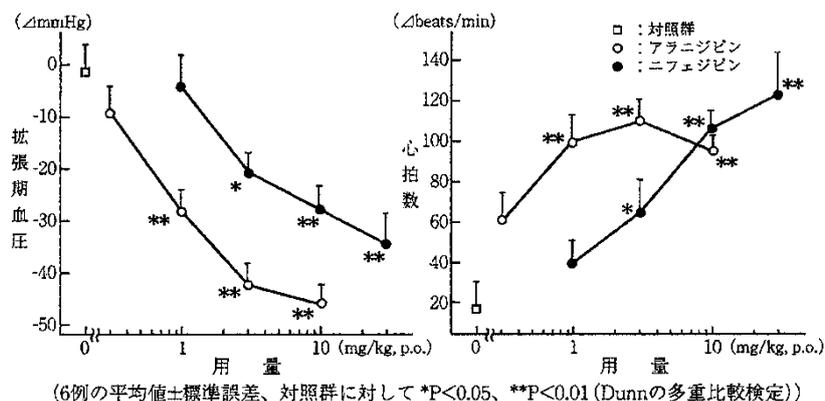
③心拍数に対する作用（経口投与）<sup>23)</sup>

[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*）<sup>14)</sup>

[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 CaCl<sub>2</sub>、40mM KCl及び10<sup>-5</sup>M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、IC<sub>50</sub>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、Ca<sup>2+</sup>収縮とKCl収縮を10<sup>-10</sup>~10<sup>-8</sup>M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<sup>-6</sup>M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（IC<sub>50</sub>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 <sup>2+</sup> 収縮	5.0 × 10 <sup>-9</sup> (4.0~6.2 × 10 <sup>-9</sup> )	3.7 × 10 <sup>-9</sup> (3.0~4.3 × 10 <sup>-9</sup> )	2.3 × 10 <sup>-9</sup> (2.0~2.7 × 10 <sup>-9</sup> )	2.9 × 10 <sup>-9</sup> (2.5~3.4 × 10 <sup>-9</sup> )		
KCl収縮	2.2 × 10 <sup>-8</sup> (1.5~3.4 × 10 <sup>-8</sup> )	1.3 × 10 <sup>-8</sup> (1.1~1.5 × 10 <sup>-8</sup> )	7.2 × 10 <sup>-9</sup> (6.2~8.3 × 10 <sup>-9</sup> )	6.6 × 10 <sup>-9</sup> (5.2~8.6 × 10 <sup>-9</sup> )	—	
NAd収縮	>10 <sup>-5</sup>	>10 <sup>-5</sup>	>10 <sup>-6</sup>	>10 <sup>-6</sup>		
上腸間膜動脈						
Ca <sup>2+</sup> 収縮	8.7 × 10 <sup>-9</sup> (7.4~10.2 × 10 <sup>-9</sup> )	3.9 × 10 <sup>-9</sup> (3.2~4.7 × 10 <sup>-9</sup> )	7.2 × 10 <sup>-10</sup> (6.2~8.2 × 10 <sup>-10</sup> )	5.7 × 10 <sup>-10</sup> (4.2~7.1 × 10 <sup>-10</sup> )		
NAd収縮	—	—	3.6 × 10 <sup>-9</sup> (1.6~6.4 × 10 <sup>-9</sup> )	5.7 × 10 <sup>-9</sup> (2.5~10.4 × 10 <sup>-9</sup> )		
腎動脈						
Ca <sup>2+</sup> 収縮	3.0 × 10 <sup>-9</sup> (2.3~3.7 × 10 <sup>-9</sup> )	3.8 × 10 <sup>-9</sup> (3.4~5.2 × 10 <sup>-9</sup> )	—	—		
中大動脈						
Ca <sup>2+</sup> 収縮	—	—	—	—	2.0 × 10 <sup>-9</sup> (1.7~2.4 × 10 <sup>-9</sup> )	4.2 × 10 <sup>-9</sup> (3.4~5.2 × 10 <sup>-9</sup> )
冠動脈						
Ca <sup>2+</sup> 収縮	—	—	—	—	8.6 × 10 <sup>-10</sup> (6.5~11.0 × 10 <sup>-10</sup> )	9.7 × 10 <sup>-10</sup> (7.7~12.1 × 10 <sup>-10</sup> )

( ) : 95%信頼限界, — : 実施せず(4~7例)

### 3) 循環動態・代謝系に対する作用

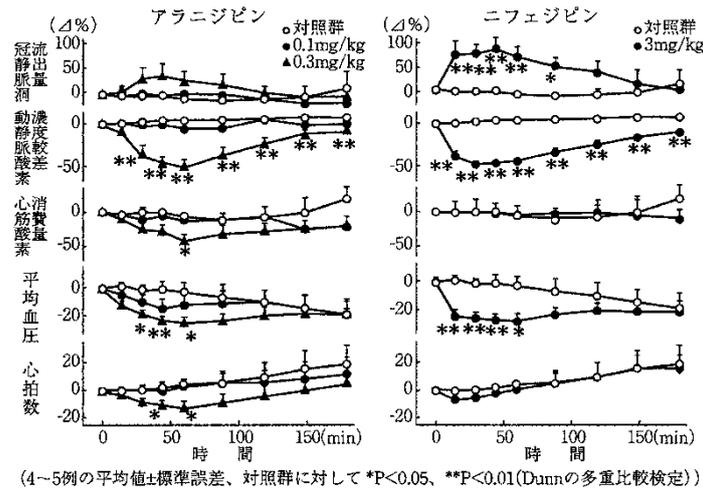
#### ①心筋酸素消費量に対する作用（十二指腸内投与）<sup>22)</sup>

##### [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

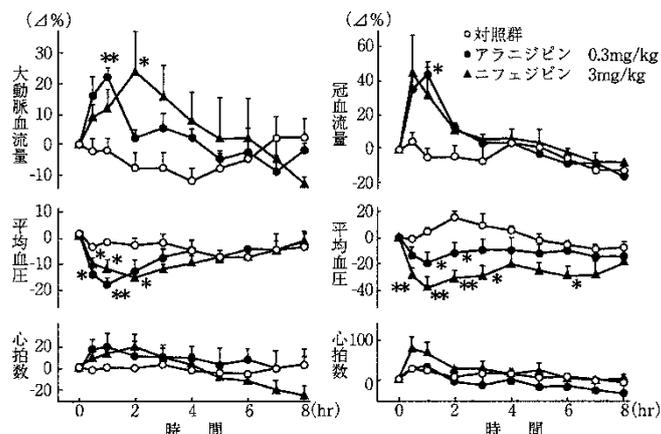
#### ②心拍出量に対する作用（経口投与）<sup>19)</sup>

##### [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。



(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

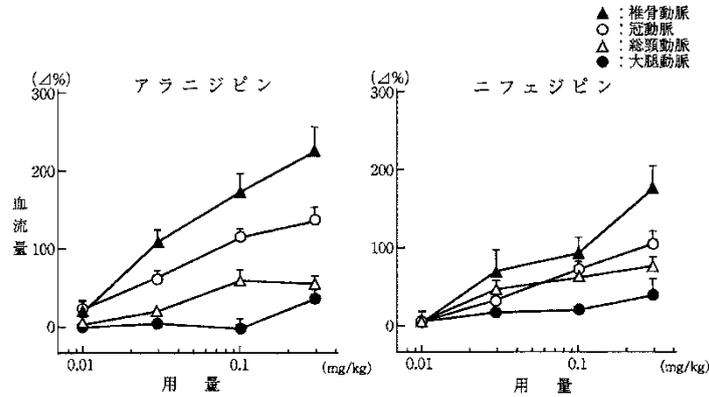
③動脈血流量に対する作用（十二指腸内投与）<sup>22)</sup>

[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

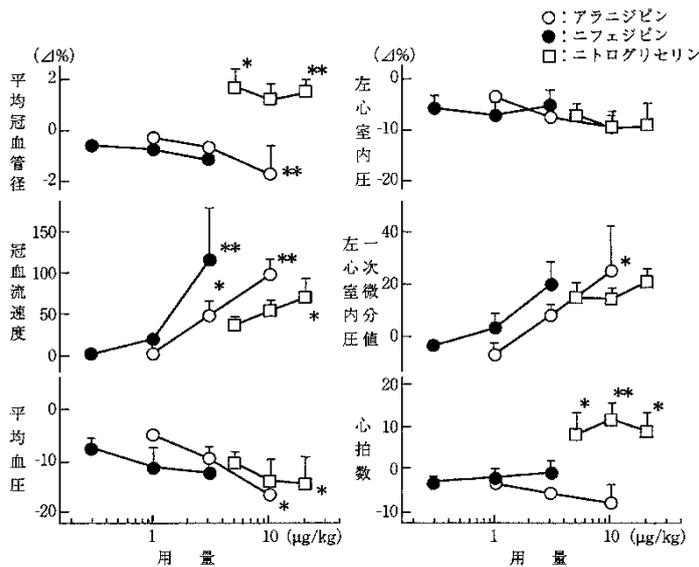
④心収縮力に対する作用（大腿静脈内投与）<sup>22)</sup>

[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ブをそれぞれ装着し，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1~10μg/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±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

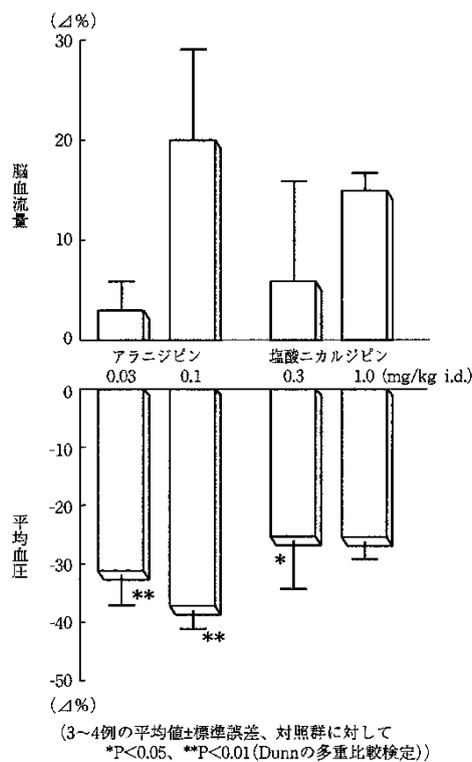
⑤脳血流量に対する作用（十二指腸内投与）<sup>22)</sup>

[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。



脳血流量に対する作用

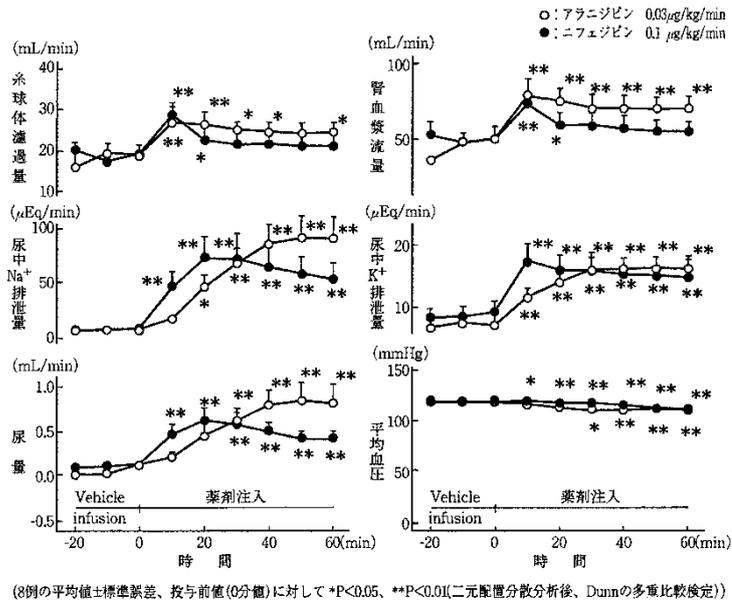
⑥腎機能に対する作用（腎動脈内へ持続注入）<sup>24)</sup>

[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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>量及び血圧も同時に測定した。

[結果]

アラニジピンは0.03μg/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<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>の排泄量の増加作用を示した。



### 腎機能に対する作用

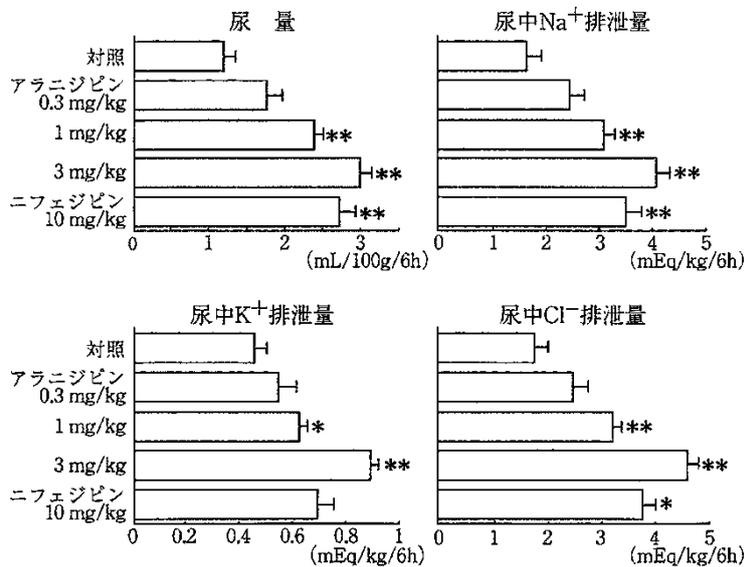
#### ⑦利尿作用 (経口投与) <sup>24)</sup>

[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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄量を増加させた。



### 利尿作用

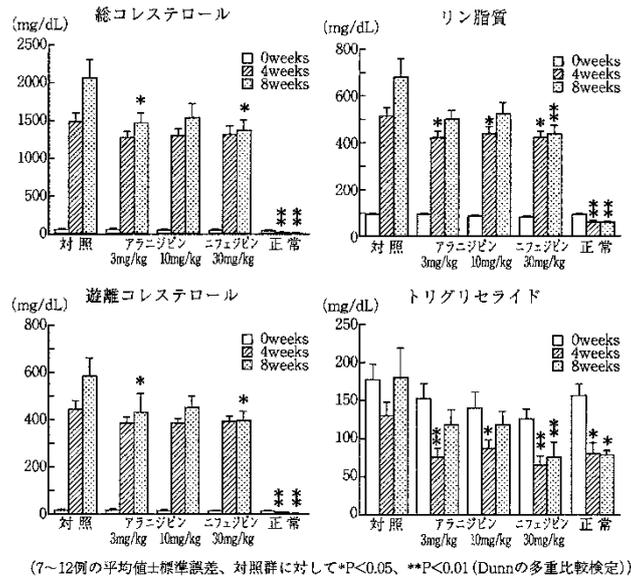
⑧脂質代謝に対する作用（経口投与）<sup>22)</sup>

[方法]

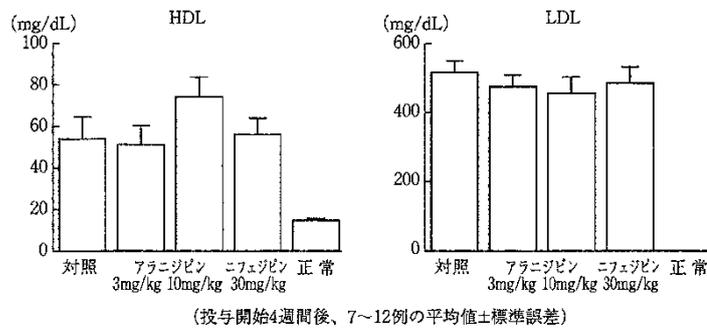
ウサギに2%コレステロール含有飼料を摂取させ、アラニジピンを1日1回、8週間連続経口投与した。4及び8週間後に血中脂質を測定し、また、8週間後に大動脈の脂質沈着面積を測定した。

[結果]

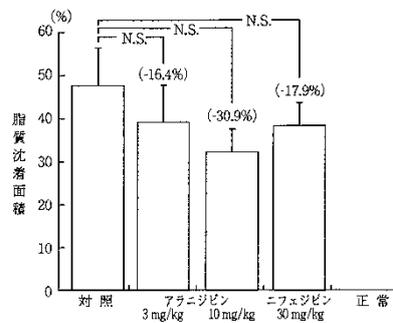
アラニジピンは3及び10mg/kgで血中脂質の増加を抑制し、有意ではないが、大動脈への脂質沈着を抑制した。



血中脂質に対する作用



血中HDL, LDLコレステロールに対する作用



大動脈脂質沈着に対する作用

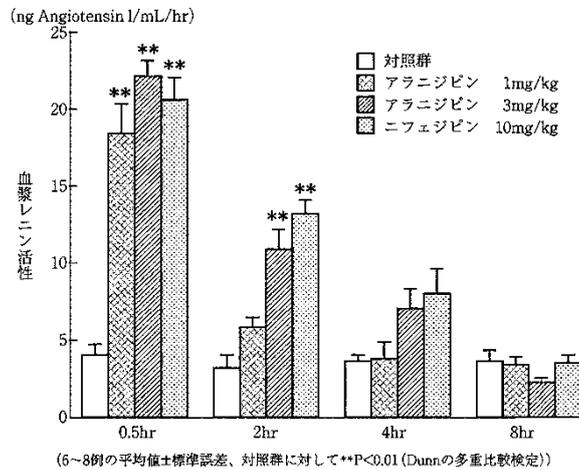
⑨ レニン活性に対する作用（経口投与）<sup>25)</sup>

[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。



レニン活性に対する作用

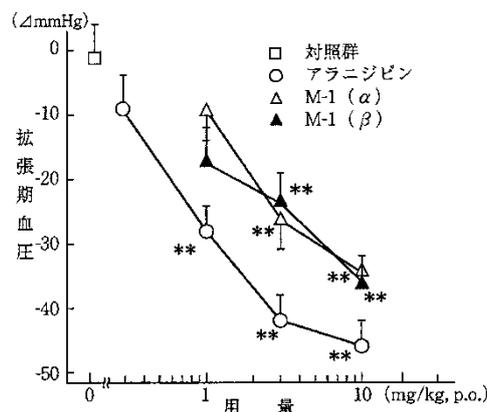
4) 代謝物M-1の降圧作用（経口投与）<sup>23)</sup>

[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。



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

(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

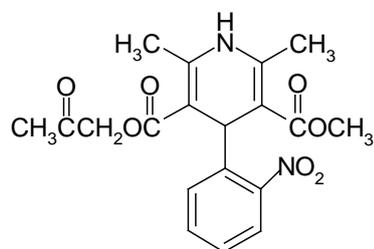
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>1)</sup>

健康成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<sub>max</sub>は以下の通りであった。

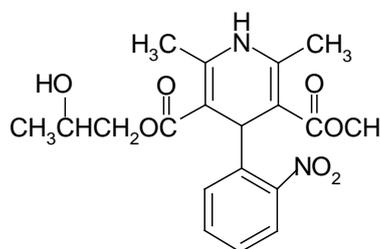
	投与量	T <sub>max</sub> (hr)
未変化体	5mg	3.8±1.3
	10mg	4.5±1.2
	20mg	4.8±1.8
M-1 (活性代謝物)	5mg	4.8±1.3
	10mg	5.0±1.7
	20mg	6.0±1.8

(n=6, 平均値±標準偏差)

アラニジピン



M-1



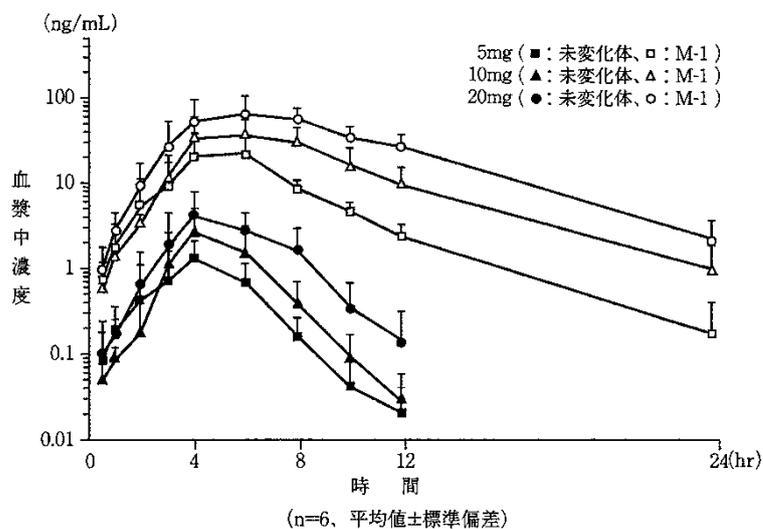
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康人への投与

##### ① 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人(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。

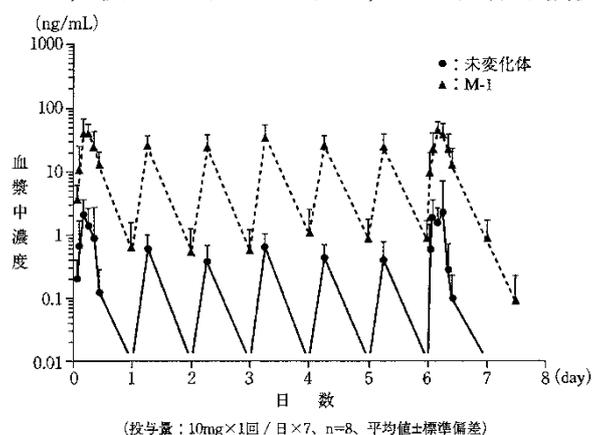
未変化体とM-1の血漿中濃度を比較すると、M-1のC<sub>max</sub>は未変化体の約12~15倍と高かった。



健康人における単回経口投与後の血漿中濃度

## ②反復投与試験<sup>26)</sup>

健康成人（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。



健康人における反復経口投与時の血漿中濃度

## ③食事の影響<sup>27)</sup>

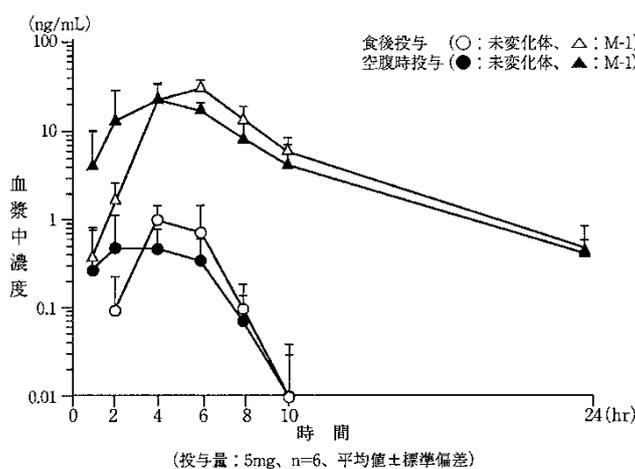
同一健康成人（23～35歳）にアラニジピンとして5mgを空腹時及び食後30分に単回投与した後の未変化体及びM-1の血漿中濃度を図に示した。食後30分投与の未変化体のTmaxが空腹時投与に比べやや遅延したが、Cmax、AUCはいずれも有意差はみられず、食事の影響はないものと考えられた。

空腹時及び食後投与における薬物速度論的パラメータ

		Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
食 後	未変化体	1.28±0.41	3.3±1.6	4.3±0.8	1.2 <sup>1)</sup>
	M-1	31.88±7.16	182.8±31.5	5.0±2.4	3.4±0.9
空腹時	未変化体	0.84±0.42	2.6±1.6	3.7±1.5	0.9 <sup>2)</sup>
	M-1	25.86±6.48	150.5±45.9	4.0±1.3	4.0±0.6

(n=6, 平均値±標準偏差)

1) n=1, 2) n=2

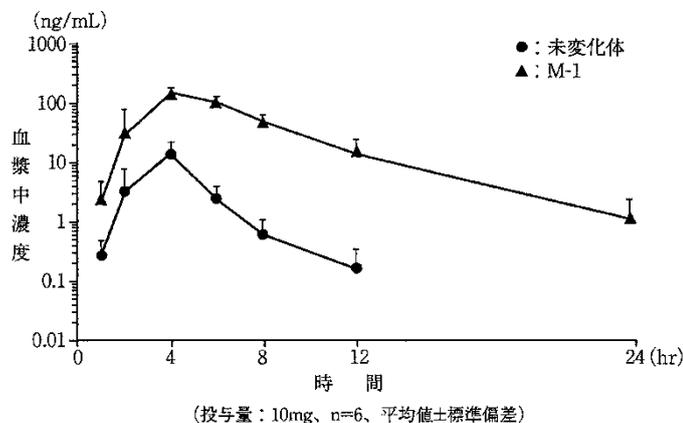


空腹時及び食後投与における血漿中濃度

## 2) 患者への投与

### ①本態性高血圧症患者<sup>28)</sup>

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。

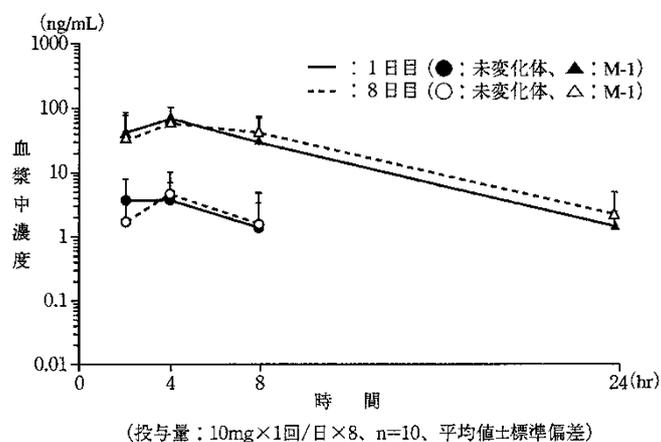


本態性高血圧症患者における単回経口投与後の血漿中濃度

### ②腎機能障害を伴う高血圧症患者<sup>29)</sup>

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。

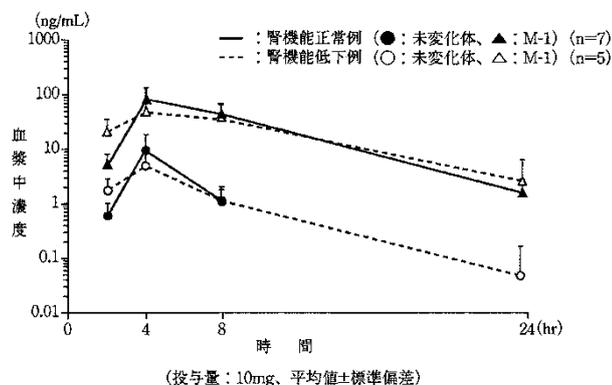
未変化体とM-1の両者とも，その薬物動態値は投与1日目と8日目ではほぼ同じ値であった。



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<sup>30)</sup>

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。



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

(「VII-1.(3)③「食事の影響」, 「VIII - 7.相互作用」の項参照)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

①健康成人への投与<sup>11, 26)</sup>

健康成人における単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	アラニジピン 投与量	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
未変化体	5mg	1.88±0.31	4.9±0.8	3.8±1.3	1.2±0.3
	10mg	4.05±1.42	9.6±2.4	4.5±1.2	1.1±0.2
	20mg	6.06±2.64	18.4±5.6	4.8±1.8	1.1±0.4 <sup>1)</sup>
M-1	5mg	28.44±15.47	128.2±42.5	4.8±1.3	2.7±1.0
	10mg	49.62±18.63	305.7±121.2	5.0±1.7	3.3±0.7
	20mg	78.09±27.94	618.0±190.4	6.0±1.8	3.5±0.6

(n=6, 平均値±標準偏差) 1) n=5

健康成人における反復経口投与後の薬物速度論的パラメータ

		Cmax (ng/mL)	AUCt (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
1日目 (10mg1回/日×1)	未変化体	3.13±1.76	9.7±5.8	5.3±1.5	—
	M-1	53.01±21.26	319.6±148.8	5.0±1.5	—
7日目 (10mg1回/日×7)	未変化体	4.43±3.74	11.0±8.5	3.8±1.7	1.4±0.2
	M-1	54.65±13.35	346.2±138.8	4.3±1.3	3.6±0.7

(n=8, 平均値±標準偏差), —: 解析せず

②患者への投与<sup>28~30)</sup>

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

(10mg1 回投与)	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
未変化体	14.15±6.18	37.6±15.1	3.7±0.8	1.6±0.2 <sup>1)</sup>
M-1	144.13±28.42	798.4±151.9	4.0±0.0	2.7±0.7

(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

		Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
1 日目 (10mg1 回/日×1)	未変化体	6.28±3.83	20.9±10.7	3.8±1.8	—
	M-1	84.99±34.07	581.4±371.0	3.8±1.8	4.2±0.9
8 日目 (10mg1 回/日×8)	未変化体	5.09±4.88	19.8±15.8	4.4±1.3	—
	M-1	76.01±38.93	679.1±357.2	5.2±2.5	3.2±1.1

(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時の薬物速度論的パラメータ

腎機能 (10mg1 回投与)		Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
正常例 (n=7)	未変化体	9.91±8.60	33.4±26.7	4.6±1.5	1.5±0.6 <sup>1)</sup>
	M-1	86.91±60.55	721.0±401.4	4.6±1.5	3.2±0.4
低下例 (n=5)	未変化体	5.39±4.10	26.3±24.7	4.4±2.2	1.6±0.5 <sup>2)</sup>
	M-1	52.77±29.01	594.4±434.9	4.8±1.8	3.8±0.7

(平均値±標準偏差), 1) n=6, 2) n=4

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>31)</sup>

各種動物及びヒト血清での蛋白結合率 (%)

	ラット <sup>1)</sup>	イヌ <sup>2)</sup>	サル <sup>2)</sup>	ヒト		
				血清 <sup>2)</sup>	HSA <sup>3)</sup>	α <sub>1</sub> -AG <sup>3)</sup>
アラジビオン	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 例の血清を混合して測定, 2) 3 例の平均値±標準偏差

3) HSA: ヒト血清アルブミン, α<sub>1</sub>-AG: 酸性グリコプロテイン (2 回測定 of 平均値, 濃度: 1μg/mL)

### 3. 吸収

吸収部位：該当資料なし

<参考><sup>32)</sup>

胃から結腸までの範囲より吸収される（ラット）。

<sup>14</sup>C - 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：30μg/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><sup>32)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C - 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。

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考><sup>33)</sup>

胎盤・胎児への移行（ラット）

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-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)
		卵 巢	61.56± 8.54 (0.52)	24.93± 4.08 (0.63)	4.75±1.53 (0.65)

続き

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	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)
	胎 児	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)
		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	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)	

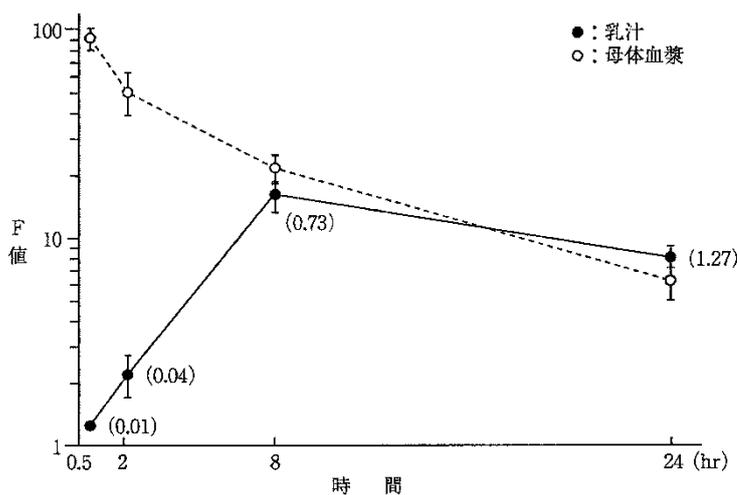
投与量：3mg/kg, n=5, 平均値±標準偏差, ( )内の数値は母体血漿中濃度に対する比率を示す。

### (3) 乳汁への移行性<sup>33)</sup>

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<sup>14</sup>C-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

該当資料なし

<参考>組織内濃度 (ラット) <sup>33)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C - 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)
ハダゲ氏腺	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)
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)
精巢上部	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) <sup>34)</sup>

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

投与量 : 3mg/kg 投与後 30 分値	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

(n=3, 平均値±標準偏差)

## 5. 代謝

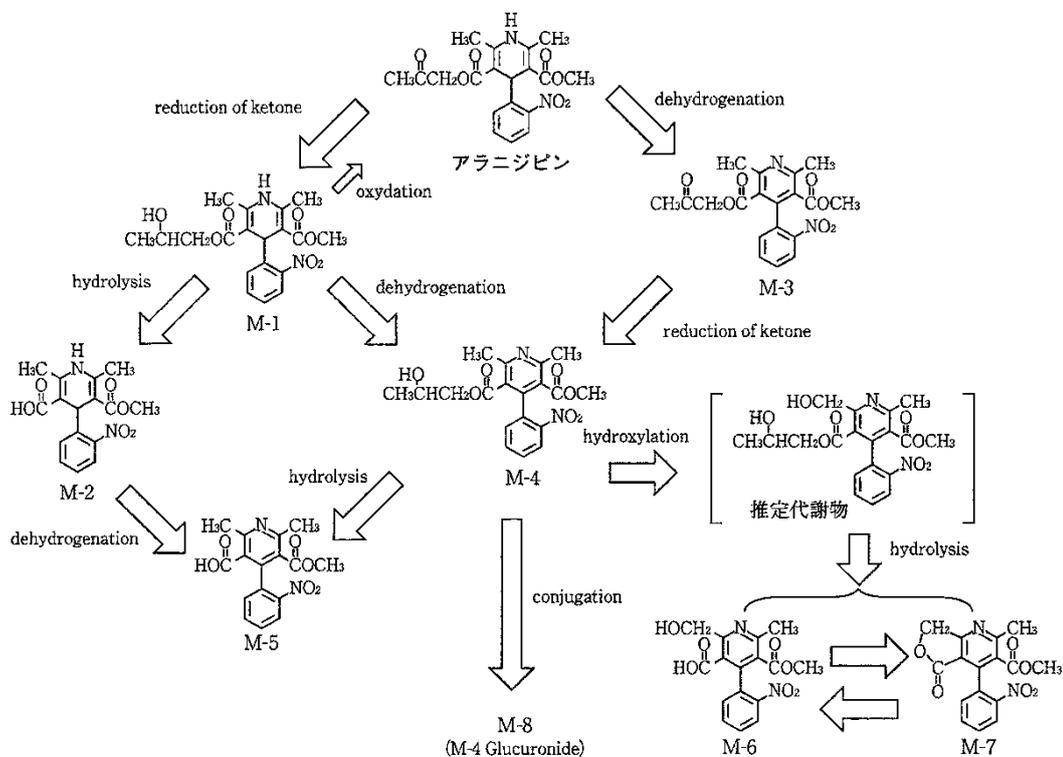
### (1) 代謝部位及び代謝経路

推定される代謝経路<sup>35)</sup>

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。

<参考> 代謝経路 (ラット) <sup>36)</sup>

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。

<参考>代謝部位 (*in vitro*)<sup>36)</sup>

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<sup>35)</sup>

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

該当資料なし<sup>31, 32)</sup>

<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<sup>37)</sup>

ウサギ摘出大動脈標本を用いて代謝物のCaCl<sub>2</sub>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CaCl<sub>2</sub> 収縮に対する代謝物の作用

被験薬	IC <sub>50</sub> (M) (95%信頼限界)
アラニジピン	5.0 (4.0~6.2) ×10 <sup>-9</sup>
活性代謝物 M-1 (α)	2.2 (1.8~2.6) ×10 <sup>-8</sup>
活性代謝物 M-1 (β)	5.2 (4.1~7.0) ×10 <sup>-8</sup>

(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、その効力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

### (1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

### (2) 排泄率

#### 1) 単回投与時の尿中排泄<sup>27)</sup>

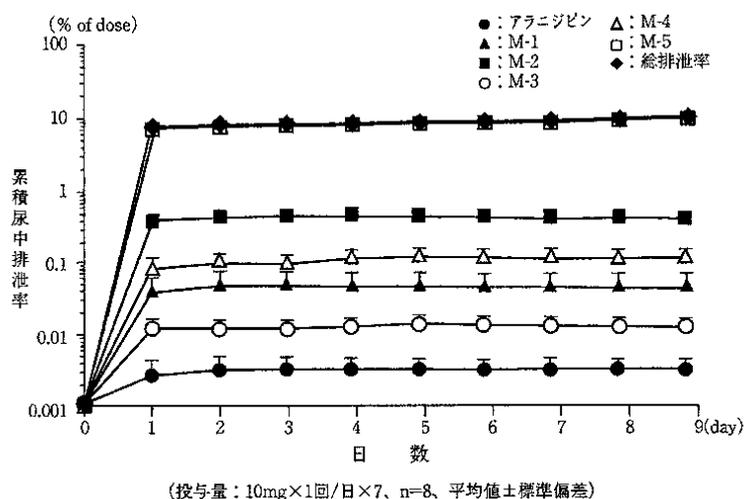
健康人（23～43歳）にアラニジピンとして5mgを空腹時に単回経口投与した後の24時間までの尿中累積排泄率は未変化体が投与量の約0.003%, M-1が約0.055%で、総排泄率は約6.7%であった。

#### 2) 反復投与時の尿中排泄<sup>26)</sup>

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。

### (3) 排泄速度



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) <sup>32)</sup>

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-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

## 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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (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）。
- (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。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 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）

（解説）

- (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。
- (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。
- (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。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

（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

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）。<sup>35)</sup>

### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### (2) 併用注意とその理由

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 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。

(解説)

- 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、プラゾシン塩酸塩及びプロプラノロール塩酸塩との併用により本剤の降圧効果が増強された。<sup>38,39)</sup>
- 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<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub>) の有意な増加が認められた。<sup>40)</sup>
- 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<sub>max</sub>) を有意ではないが、増加させた。<sup>41)</sup>
- 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。<sup>39)</sup>
- 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。<sup>39)</sup>
- 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。<sup>42,43)</sup>
- 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。<sup>44)</sup>

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

顆粒の承認時<sup>1~10, 13, 45, 46)</sup>，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%， $\gamma$ -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

該当記載事項なし

### (3) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 <sup>注)</sup>	肝機能障害（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， $\gamma$ -GTP上昇，Al-P上昇，LDH上昇等）	
腎臓 <sup>注)</sup>	尿酸上昇，BUN上昇，クレアチニン上昇	
血液 <sup>注)</sup>	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，けん怠感，浮腫，頻脈，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 <sup>注)</sup>	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覧

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（2002年3月安全性定期報告時）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 (%)	17.9	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)* <sup>1</sup>	6 (0.96)* <sup>1</sup>	50 (1.05)* <sup>1</sup>
AST (GOT) 上昇	12 (1.70)	27 (0.79)* <sup>1</sup>	6 (0.96)* <sup>1</sup>	45 (0.94)* <sup>1</sup>
γ-GTP 上昇	10 (1.42)	18 (0.52)* <sup>1</sup>	9 (1.43)* <sup>1</sup>	37 (0.78)* <sup>1</sup>
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ן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)
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)* <sup>2</sup>	19 (0.55)* <sup>2</sup>	9 (1.43)* <sup>2</sup>	30 (0.63)* <sup>2</sup>
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)
血液及びリンパ系障害				
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)

続き

	承認時迄	使用成績調査	特別調査	合計
<b>血管障害</b>				
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)
<b>呼吸器, 胸郭及び縦隔障害</b>				
呼吸困難	0	1 (0.03)	1 (0.16)	2 (0.04)
咳 嗽	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
<b>心臓障害</b>				
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)
<b>神経系障害</b>				
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)
<b>腎及び尿路障害</b>				
BUN 上昇	3 (0.43)	23 (0.67)* <sup>3</sup>	9 (1.43)* <sup>3</sup>	35 (0.73)* <sup>3</sup>
クレアチニン上昇	2 (0.28)	18 (0.52)* <sup>3</sup>	4 (0.64)* <sup>3</sup>	24 (0.50)* <sup>3</sup>
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)
<b>精神障害</b>				
ぼーっとした	0	1 (0.03)	0	1 (0.02)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>				
けん怠感	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)

続き

	承認時迄	使用成績調査	特別調査	合計
<b>代謝及び栄養障害</b>				
Al-P 上昇	5 (0.71)	20 (0.58)* <sup>1</sup>	5 (0.80)	30 (0.63)* <sup>1</sup>
LDH 上昇	4 (0.57)	18 (0.52)* <sup>1</sup>	7 (1.11)* <sup>1</sup>	29 (0.61)* <sup>1</sup>
尿酸上昇	6 (0.85)	13 (0.38)* <sup>3</sup>	10 (1.59)	29 (0.61)* <sup>3</sup>
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)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
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)
全身性乱痒症	0	0	1 (0.16)	1 (0.02)
<b>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）</b>				
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， $\gamma$ -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。

### （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	副作用発現率 (%)
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

続き

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」、「投与前期間」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
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	併用有無	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

続き

		評価例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
併用法	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

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：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) **慎重投与**：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) **その他の副作用**：過敏症（発疹）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

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。

（解説）

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。

### 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（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。〕
- (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。〕

（解説）

- (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)乳汁中への移行性」の項参照

### 11. 小児等への投与

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

（解説）

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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

該当記載事項なし

## 14. 適用上の注意

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

## 15. その他の注意

該当記載事項なし

## 16. その他

### 【取扱い上の注意】

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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 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<sup>47)</sup>

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. 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。 30mg/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。 30mg/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	

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>48)</sup>

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 麻酔科 (5)	静脈内	1, 3, 10, 30/ $\mu$ g/kg	1 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 (10)	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)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-9</sup> , 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> g	心収縮力を用量依存的に減少, 10 <sup>-6</sup> 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<sup>47, 49)</sup>

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 (オキシ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 (オキシ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。

4) 自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響<sup>47~49)</sup>

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<sup>48, 49)</sup>

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 $3 \times 10^{-4} \text{M}$ 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( $5 \times 10^{-7} \text{M}$ )収縮抑制 ヒスタミン( $2 \times 10^{-6} \text{M}$ )収縮抑制 セロトニン( $3 \times 10^{-5} \text{M}$ )収縮抑制 塩化バリウム( $10^{-3} \text{M}$ )収縮抑制	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 3 \times 10^{-7}$	IC50値 : $1.49 \times 10^{-7} \text{M}$ IC50値 : $3.75 \times 10^{-8} \text{M}$ IC50値 : $6.48 \times 10^{-8} \text{M}$ IC50値 : $2.08 \times 10^{-8} \text{M}$
2. 摘出気管筋 アセチルコリン( $3 \times 10^{-5} \text{M}$ )収縮抑制 ヒスタミン( $3 \times 10^{-5} \text{M}$ )収縮抑制	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-4} \text{M}$ で約40%収縮を抑制。 IC50値 : $1.10 \times 10^{-4} \text{M}$
3. 摘出輸精管 ノルアドレナリン( $2 \times 10^{-5} \text{M}$ ) 収縮抑制	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-7}$	IC50値 : $1.04 \times 10^{-7} \text{M}$
4. 摘出子宮	非妊娠発情間期 アセチルコリン( $3 \times 10^{-6} \text{M}$ )収縮抑制 オキシトシン( $10^{-3} \text{I.U./mL}$ )収縮抑制	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-6}$ IC50値 : $2.09 \times 10^{-7} \text{M}$ IC50値 : $3.29 \times 10^{-8} \text{M}$
	非妊娠発情期	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$ $10^{-8} \text{M}$ まで影響なし。 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ で収縮の頻度を軽度抑制。 $10^{-7} \text{M}$ で収縮の振幅及び頻度を抑制, 2例自動運動停止。 $3 \times 10^{-7} \text{M}$ 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>	$10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$ $3 \times 10^{-9} \text{M}$ まで影響なし。 $10^{-8} \text{M}$ で振幅を軽度抑制。 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ 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。 $10^{-7} \text{M}$ で妊娠前期1例と後期2例自動運動停止。 $3 \times 10^{-7} \text{M}$ で全例自動運動停止。

6) 水及び電解質代謝とその他に及ぼす影響<sup>49, 50)</sup>

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 <sup>+</sup> 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, 300µg/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<sup>51)</sup>

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 <sub>50</sub> 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。

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・心囊・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

### 1) Wistar ラットによる13 週間反復投与毒性試験<sup>52)</sup>

(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<sup>53)</sup>

(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<sup>54)</sup>

(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。

4) ビーグル犬による52週間反復投与毒性試験<sup>55)</sup>

(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**

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>56)</sup>

(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

①ラットにおける胎児の器官形成期投与試験<sup>57)</sup>

(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)が軽度に増加し, 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<sup>58)</sup>

(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, 骨格異常が軽度に増加し, 弱い催奇形性が示唆された。

③ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験<sup>59)</sup>

(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<sup>60)</sup>

(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

### 1) 抗原性試験<sup>61)</sup>

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<sup>62)</sup>

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; 37.5~150µg/mL及び代謝活性化法; 75~300µg/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<sup>63)</sup>

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<sup>64)</sup>

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	ベックカプセル 5mg ベックカプセル 10mg ベック顆粒 2%	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

ラベル又は外箱に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

ベックカプセル 5mg/10mg：気密容器で室温保存

ベック顆粒 2%：気密容器で室温保存，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項参照）

#### (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）

くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

（「Ⅷ. -16 その他」の項参照）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

	PTP・分包	バラ
ベックカプセル 5mg	100 カプセル	—
ベックカプセル 10mg	100 カプセル	—
ベック顆粒 2%	0.25g×105 包， 0.25g×525 包 0.5g ×105 包， 0.5g ×525 包	100g

### 7. 容器の材質

	PTP・分包	バラ
ベックカプセル 5mg ベックカプセル 10mg	ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔	—
ベック顆粒 2%	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	ポリエチレン容器

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：サプレスタカプセル 5mg・10mg，サプレスタ顆粒 2%

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

### 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**

	承認年月日	承認番号
ベックカプセル 5mg	2003年 3月 14日	21500AMZ00314000
ベックカプセル 10mg	2003年 3月 14日	21500AMZ00315000
ベック顆粒 2%	2007年 3月 22日	21900AMX00778000

	承認年月日	承認番号
ベック顆粒	1996年 1月 31日	20800AMZ00084000

**11. 薬価基準収載年月日**

	薬価収載年月日
ベックカプセル 5mg	2003年 7月 4日
ベックカプセル 10mg	2003年 7月 4日
ベック顆粒 2%	2007年 6月 15日

	薬価収載年月日
ベック顆粒	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. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ベックカプセル 5mg	2149038M1036	620000131	115596902
ベックカプセル 10mg	2149038M2032	620000132	115597602
ベック顆粒 2%	2149038D1052	620005102	103018102

**17. 保険給付上の注意**

特になし

## X I. 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  
－ $\beta$ 遮断薬との併用療法－  
社内資料, 研究報告書 Vol.10 No.5 (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<sup>2+</sup>拮抗剤, MPC-1304 の血管平滑筋でのCa<sup>2+</sup>拮抗作用  
社内資料, 研究報告書 Vol.10 No.2 (1996)

- 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<sup>2+</sup> 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<sup>2+</sup> entry blocker, on  $\alpha$ -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 Vol.10 No.12 (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 Vol.10 No.1 (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 Vol.10 No.2 (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ー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 Vol.10 No.14 (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 Vol.10 No.4(1996)
- 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) 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 Vol.10 No.15(1996)

- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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 Vol.10 No.17 (1996)
- 35) 山本佳男：MPC-1304代謝酵素の同定  
社内資料, 研究報告書Vol.12 No.1 (2003)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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 Vol.10 No.9 (1996)
- 39) Nakano, M. et al. : Interaction of some drugs on the pharmacokinetics or  
pharmacodynamics of MPC-1304, a dihydropyridine Ca<sup>2+</sup> 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  
Vol.10 No.10 (1996)
- 40) 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)
- 41) 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 Vol.10 No.11 (1996)
- 42) Liedholm, H. et al. : Erythromycin - felodipine interaction.  
DICP. The Annals of Pharmacotherapy, **25**(9), 1007-1008(1991)

- 43) Neuvonen, P. J. et al. : Itraconazole intreracts with felodipine.  
J. Am. Acad. Dermatol., **33**(1), 134-135(1995)
- 44) Bailey, D.G. et al. : Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction?  
Clin. Pharmacokinet., **26**(2), 91-98(1994)
- 45) 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 Vol.10 No.6 (1996)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 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(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)
- 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(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)
- 50) 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)
- 51) 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)
- 52) 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)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) 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)

- 56) 麻生直 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験（第1報）  
—ラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1083-s1093(1993)
- 57) 山北修 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験（第2報）  
—ラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1095-s1113(1993)
- 58) 島津宏 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験（第3報）  
—マウス経口投与による胎児の器官形成期投与試験—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1115-s1124(1993)
- 59) 梅村建夫 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験（第4報）  
—ウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1125-s1137(1993)
- 60) 山北修 他：MPC-1304 の生殖・発生毒性試験（第5報）  
—ラット経口投与による周産期および授乳期投与試験—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1139-s1157(1993)
- 61) 河内泰英 他：MPC-1304 の抗原性試験  
社内資料, 研究報告書Vol.10 No.7 (1996)
- 62) 大内田昭信 他：MPC-1304 の変異原性試験—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—  
薬理と治療, **21**(Suppl.4), s1159-s1168(1993)
- 63) 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 Vol.10 No.8 (1996)
- 64) 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 Vol.10 No.16 (1996)

## 2. その他の参考文献

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

## **X III. 備考**

### **その他の関連資料**

なし