

4. 排泄添付資料へ-5~7、28、参考資料

(1) 尿糞中排泄添付資料へ-5~7、参考資料

1) ラット単回投与添付資料へ-5、参考資料

ウィスター今道系雄性ラット（体重240～250g、n=5）に、¹⁴C-アゼルニジピン（1.43MBq/mg）の1mg/kgを絶食下で単回経口（CMC懸濁液）又は静脈内投与（DMA溶液）後、経時的に尿及び糞を採取して放射能を測定し、尿糞中排泄率を求めた。結果は表へ-12に示す通りで、投与後96時間までの尿中及び糞中における累積排泄率は、経口投与が6.0%及び89.9%、静脈内投与が9.8%及び96.0%で、ともに尿中よりも糞中の排泄率が高かった。なお、別途検討した経口投与時の呼気中排泄率は投与後168時間までで1.8%であった。

表へ-12 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）をラットに単回経口及び静脈内投与後の尿糞中排泄率

採取時間 (時間)	経口投与			静脈内投与		
	尿	糞	総排泄率	尿	糞	総排泄率
0～6	2.19±0.2	—	2.19±0.2	3.12±0.4 ^{a)}	—	3.12±0.4
0～24	5.12±0.5	72.75±12.6	77.87±12.2	8.24±0.2	64.29±3.7	72.53±3.8
0～48	5.71±0.8	83.70±7.4	89.35±6.7	9.45±0.2	89.41±3.2	98.86±3.3
0～72	5.85±0.9	89.47±3.7	95.32±3.5	9.71±0.2	94.56±2.2	104.27±2.2
0～96	5.95±0.9	89.89±3.6	95.84±3.5	9.83±0.2	95.98±2.1	105.81±2.1

数値は投与放射能に対する割合 (%) 平均値±標準誤差 (n=5、^{a)}: n=4) — : 未採取

2) イヌ単回投与添付資料へ-6

雄性ビーグル犬（体重11～14kg）に¹⁴C-アゼルニジピン（1.43MBq/mg、PEG400溶液）の2mg/kgを単回経口（n=4）又は静脈内投与（n=3）後、経時的に尿及び糞を採取して放射能を測定し、尿糞中排泄率を求めた。結果は表へ-13に示す通りで、経口投与では投与後14日までに尿中に14.6%、糞中に81.8%が排泄され、静脈内投与では投与後7日までに尿中に23.8%、糞中に76.9%が排泄され、ともに尿中よりも糞中の排泄率が高かった。

表へ-13 ¹⁴C-アゼルニジピン（2mg/kg）をイヌに単回経口及び静脈内投与後の尿糞中排泄率

投与後の日数 (日)	経口投与 (n=4)			静脈内投与 (n=3)		
	尿	糞	総排泄率	尿	糞	総排泄率
1	0～6時間	—	—	—	5.62±0.7	—
	0～24時間	12.32±0.6	64.88±2.4	77.21±2.2	17.47±0.2	39.92±4.3
2	13.64±0.6	74.90±1.3	88.53±0.7	20.96±0.6	62.70±2.0	83.66±1.4
3	13.94±0.6	77.00±1.3	90.94±0.7	22.10±0.7	69.70±1.9	91.80±1.3
4	14.11±0.6	77.76±1.3	91.87±0.7	—	—	—
5	—	—	—	23.18±0.6	74.59±1.1	97.77±0.6
6	14.25±0.6	78.54±1.3	92.80±0.7	23.45±0.6	76.14±0.9	99.59±0.3
7	—	—	—	23.75±0.7	76.91±0.9	100.66±0.3
8	14.47±0.7	79.06±1.3	93.53±0.7	数値は投与放射能に対する割合 (%)		
10	14.52±0.7	79.95±1.3	94.47±0.7	平均値±標準誤差		
13	14.56±0.7	81.42±1.4	95.97±0.8	— : 未採取		
14	14.57±0.7	81.83±1.4	96.41±0.9			

3) ラット反復経口投与 添付資料へ-7

ウィスター今道系雄性ラット（体重320～323g、n=3）に、¹⁴C-アゼルニジピン（1.39MBq/mg、PEG400溶液）の1mg/kgを1日1回21日間反復経口投与し、投与1～20日目の投与後24時間まで、及び投与21日目の投与後168時間までの尿及び糞をそれぞれ採取して放射能を測定し尿糞中排泄率を求めた。結果は表へ-14に示す通りで、投与後24時間までの尿中排泄率は、投与1～21日までいずれも約4%であった。同じく糞中排泄率は、投与1日目に75.3%を示した後徐々に増加し、投与8日目から21日目までは87～89%のほぼ一定の値を示した。

表へ-14 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）をラットに21日間反復経口投与後の尿糞中排泄率

投与日数 (日)	投与後24時間までの排泄率(投与放射能に対する%)		
	尿	糞	総排泄率
1	4.1±0.0	75.3±3.7	79.4±3.7
2	3.9±0.1	79.7±1.7	83.7±1.6
3	4.1±0.1	82.8±1.9	86.9±1.8
4	4.1±0.1	83.9±0.8	88.0±0.7
5	4.1±0.1	82.8±1.0	86.9±1.0
6	4.2±0.1	83.4±0.5	87.5±0.5
7	4.2±0.1	85.7±1.0	89.9±1.1
8	4.2±0.1	87.9±1.2	92.1±1.2
9	4.2±0.1	87.2±0.7	91.4±0.7
10	4.3±0.1	88.0±1.6	92.3±1.6
11	4.2±0.1	87.8±2.0	92.0±2.1
12	4.2±0.1	87.7±2.0	92.0±2.1
13	4.2±0.1	87.7±1.5	91.9±1.6
14	4.2±0.1	87.4±1.3	91.7±1.4
15	4.2±0.1	87.8±1.3	91.9±1.4
16	4.2±0.1	87.5±1.3	91.7±1.3
17	4.2±0.1	87.9±1.0	92.0±1.1
18	4.2±0.1	87.5±0.7	91.7±0.8
19	4.2±0.1	88.7±1.2	92.9±1.3
20	4.2±0.1	88.7±1.0	92.9±1.1
21	投与後24時間	4.3±0.1	89.1±0.9
	投与後48時間	4.3±0.2	90.3±1.2
	投与後72時間	4.3±0.2	90.4±1.1
	投与後96時間	4.3±0.2	90.5±1.1
	投与後120時間	4.3±0.2	90.5±1.1
	投与後144時間	4.3±0.2	90.5±1.1
	投与後168時間	4.3±0.2	90.6±1.1

平均値±標準誤差(n=3)

(2) 胆汁中排泄 添付資料へ-5、28

1) 胆汁中排泄率 添付資料へ-5、28

胆管カニュレーションを施したウィスター今道系雄性ラット（体重240～250g、n=4）に、¹⁴C-アゼルニジピン（1.43MBq/mg）の1mg/kgを絶食下で静脈内投与（DMA溶液）後、経時に胆汁を採取して放射能を測定し、胆汁中排泄率を求めた。結果は表へ-15に示す通りで、投与後48時間までに放射能の71%が胆汁中に排泄された。一方、¹⁴C-アゼルニジピン（1.88MBq/mg、DMA-PEG400溶液）の5mg/kgをラットに十二指腸内投与した場合の投与後24時間までの胆汁中排泄率は38%であり、静脈内投与後24時間までの胆汁中排泄率63%から算出した吸収率は60%であった。

表へ-15 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）をラットに静脈内投与後の胆汁中排泄率

採取時間(時間)	胆汁中排泄率(投与放射能に対する%)
0～2	20.18±3.8
0～4	31.58±5.0
0～6	37.59±5.3
0～24	62.87±3.1
0～30	66.15±2.3
0～48	70.94±1.3

平均値±標準誤差(n=4)

2) 胆汁中再排泄率 添付資料へ-28

ウイスター今道系雄性ラット（体重181～193g、n=4）に¹⁴C-アゼルニジピン（1.88MBq/mg、DMA-PEG400溶液）の5mg/kgを十二指腸内投与して得られた胆汁を、別のラットに1ml/bodyで十二指腸内投与し、以後経時的に胆汁を採取し放射能を測定して胆汁中再排泄率を求めた。結果は表へ-16に示す通りで、投与後24時間までに投与放射能の24%が胆汁中に再排泄された。

表へ-16 ¹⁴C-アゼルニジピンを投与したラット胆汁（1ml/body）を十二指腸内に再投与後の胆汁中再排泄率

採取時間（時間）	再排泄率（投与放射能に対する%）
0～3	7.96±1.23
0～6	18.24±0.84
0～24	23.70±0.78

平均値±標準誤差 (n=4)

(3) 乳汁への移行 添付資料へ-7

分娩後11日目の哺育中のSD系ラットに、¹⁴C-アゼルニジピン（1.88MBq/mg、PEG400溶液）の1mg/kgを非絶食下で単回経口投与した後、経時的に乳汁及び血漿を採取して放射能を測定した。結果は表へ-17に示す通りで、乳汁中濃度は投与後6時間に最高値となり、血漿中濃度の約10倍を示したが、その後減少し投与後48時間には検出限界以下になった。

表へ-17 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）を分娩後11日目のラットに単回経口投与後の乳汁及び血漿中濃度

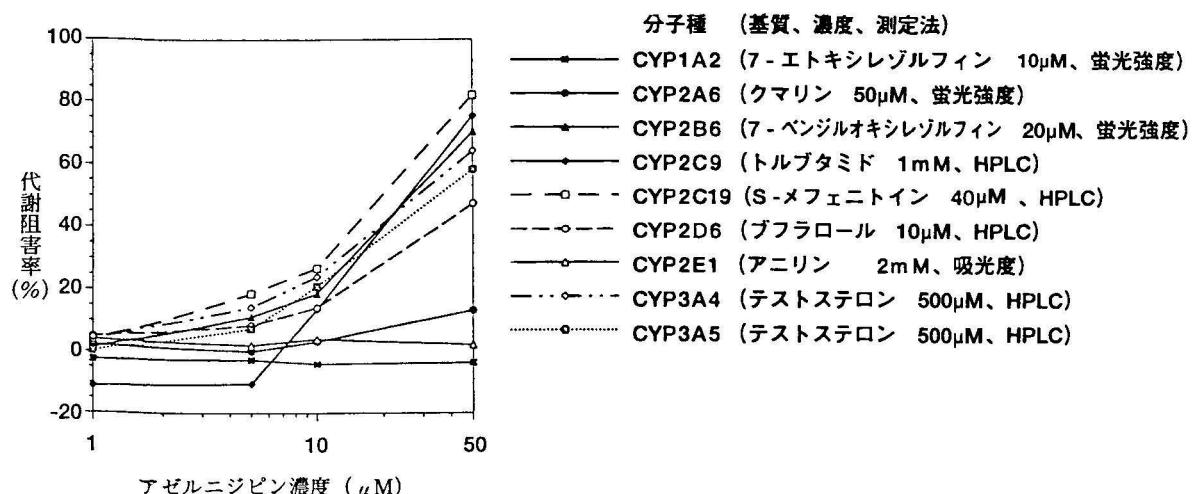
投与後の時間 (時間)	濃 度 (ng/ml)	
	乳 汁	血 漿
1	59±18	51±5
6	258±40	27±3
24	13±2	4±0
48	N.D.	N.D.
96	N.D.	N.D.

平均値±標準誤差 (n=3) N.D.：検出限界以下

5. 薬物相互作用 添付資料へ-20、32、33

(1) P450分子種による*in vitro*代謝活性に対する影響 添付資料へ-32

ヒトP450を発現させたHep G2細胞ミクロソーム懸濁液に、各P450分子種の基質及びアゼルニジピン（最終濃度：1、5、10及び50 μM）を添加して37°Cでインキュベートし、代謝物を測定してアゼルニジピンによる各P450分子種の代謝阻害率を求めた。結果は図へ-29に示す通りで、50 μMの高濃度において、CYP2B6、2C9、2C19、3A4及び3A5のP450分子種に対し50%以上の代謝阻害が認められた。1 μMではCYP2D6の4.8%が最高であり、代謝阻害はほとんど認められなかった。また、CYP3A4に対するKi値は5.8 μMであった。



図へ-29 各種P450分子種の*in vitro*代謝活性に対するアゼルニジピンの影響

(2) 代謝に及ぼすCYP3A4代謝阻害薬物の影響 添付資料へ-39~42

本薬の*in vitro*代謝に及ぼすCYP3A4代謝阻害薬物（イトラコナゾール、ケトコナゾール、シメチジン、シンバスタチン、ミダゾラム、アトルバスタチン、リトナビル及びエリスロマイシン）の影響について、ヒト肝臓ミクロソームを用いて検討した。対照薬には、ニフェジピン及びフェロジピンを用いた。

アゼルニジピン及びCYP3A4代謝阻害薬物並びにNADPH生成系を添加したヒト肝臓ミクロソームを37°Cで5分間インキュベートし、反応液中の酸化体（代謝物M1）の生成量から代謝生成50%濃度（IC₅₀値）及び阻害定数（Ki値）を求めた。ニフェジピン及びフェロジピンについても同様にしてIC₅₀値及びKi値を求めた（エリスロマイシンはIC₅₀値のみ）。

その結果、下表に示すように、アゼルニジピンの代謝に対するIC₅₀値及びKi値は、イトラコナゾールが0.23及び0.0042 μM、ケトコナゾールが0.064及び0.015 μM、シメチジンが2.7及び0.80 mM、シンバスタチンが14及び0.53 μM、リトナビルが0.015 μM及び6.8 nMであった。ミダゾラム及びアトルバスタチンでは阻害が弱く、IC₅₀値及びKi値は求められなかった。同様に、ニフェジピンではイトラコナゾールが0.69及び0.0033 μM、ケトコナゾールが0.30及び0.014 μM、

シメチジンが3.5及び0.42 mM、シンバスタチンが50及び0.30 μM、リトナビルが0.10 μM及び3.5 nMで、フェロジピンではイトラコナゾールが0.52及び0.012 μM、ケトコナゾールが0.20及び0.026 μM、シメチジンが2.3及び1.0 mM、シンバスタチンが30及び0.97 μM、リトナビルが0.032 μM及び1.8 nMであった。従って、アゼルニジピンの*in vitro*代謝に及ぼすCYP3A4代謝阻害薬物の影響は、類薬と同程度と考えられた。

表へ-18 アゼルニジピン、ニフェジピン及びフェロジピンの*in vitro*代謝反応に及ぼす各種CYP3A4代謝阻害薬物の影響

阻害薬 (終濃度) ¹⁾	アゼルニジピン (終濃度12.5, 25, 40 μM)		ニフェジピン (終濃度12.5, 25, 40 μM)		フェロジピン (終濃度10, 15, 30 μM)	
	IC ₅₀ ²⁾	Ki	IC ₅₀ ²⁾	Ki	IC ₅₀ ²⁾	Ki
イトラコナゾール	0.23 μM	0.0042 μM	0.69 μM	0.0033 μM	0.52 μM	0.012 μM
ケトコナゾール	0.064 μM	0.015 μM	0.30 μM	0.014 μM	0.20 μM	0.026 μM
シメチジン	2.7 mM	0.80 mM	3.5 mM	0.42 mM	2.3 mM	1.0 mM
シンバスタチン	14 μM	0.53 μM	50 μM	0.30 μM	30 μM	0.97 μM
ミダゾラム	—	—	57 μM	—	—	—
アトルバスタチン	—	—	—	—	—	—
リトナビル	0.015 μM	6.8 nM	0.10 μM	3.5 nM	0.032 μM	1.8 nM
エリスロマイシン	>400 μM	—	360 μM	—	>400 μM	—

繰り返し2回測定 — : 阻害の程度が弱いため算出せず

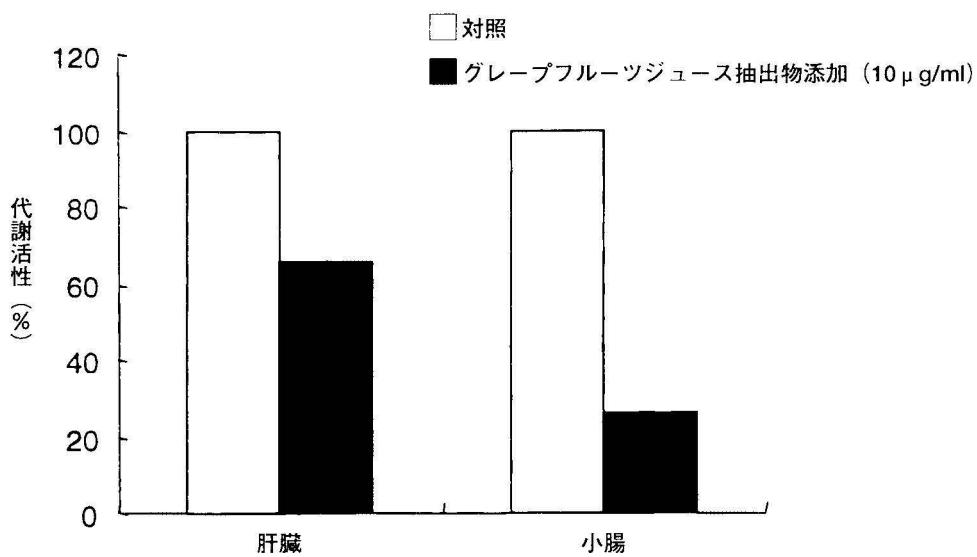
1) 算出に用いた終濃度は、アゼルニジピン及びニフェジピンが25 μM、フェロジピンが10 μM

(3) 代謝に及ぼすグレープフルーツジュースの影響添付資料へ-33

本薬の代謝に関与すると考えられるCYP3A4は、グレープフルーツジュースにより代謝活性が阻害されることが知られている。そこで、本薬の*in vitro*代謝に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を検討した。

グレープフルーツジュース抽出物を添加したヒト肝及び小腸ミクロソームに、¹⁴C-アゼルニジピンを20 μMの濃度で添加して37°Cで60分間インキュベートし、経時的に採取した反応液中の代謝物M1の生成量をTLCにて測定した。結果は図へ-30に示す通りで、グレープフルーツジュース抽出物の添加により代謝活性は阻害され、肝ミクロソームよりも小腸ミクロソームの方がより阻害の程度が大きかった。

本薬をグレープフルーツジュースで服用した場合、水で服用した場合に比較し血漿中アゼルニジピン濃度が高くなることがわかっているが（概要326頁）、小腸あるいは肝臓のCYP3A4による代謝がグレープフルーツジュースにより阻害されることがその原因と考えられた。



図ヘ-30 アゼルニジピンのヒト肝及び小腸ミクロソーム代謝における
グレープフルーツジュースの影響

(4) 他剤共存下における血清蛋白結合率 (*in vitro*)添付資料ヘ-20

ヒト血清に¹⁴C-アゼルニジピン (1.43及び1.88MBq/mg) を0.2 μMになるよう添加し、37°Cで15分間インキュベートした後、リポ蛋白に結合するキニジン、プロプラノロール及びプロブコール、並びにワルファリン及びトリクロルメチアジドをそれぞれ¹⁴C-アゼルニジピンと等モル又は100倍モル添加し、さらに15分間インキュベートして、平衡透析法により¹⁴C-アゼルニジピンの蛋白結合率を求めた。その結果、いずれの薬物の共存下においても¹⁴C-アゼルニジピンの蛋白結合率は、非共存下の99%以上を示し、これらの薬物の影響は認められなかった。

(5) 薬物相互作用に関する考察

アゼルニジピンは、P450代謝活性に対する影響の検討結果より、P450によって代謝される他剤の血漿中濃度を増加させる可能性が考えられる。しかし健常人を対象とした試験 (16mg錠単回投与) における最高血漿中濃度は、最も高い被験者でも33.8ng/ml (58nM) であり、本検討において阻害が認められた濃度が50 μMであったことを考慮すると、アゼルニジピンのP450代謝阻害は臨床上問題にならないものと考えられた。

一方、アゼルニジピンは他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と同様にCYP3Aにより代謝を受けるため、CYP3Aを阻害するシメチジン等あるいは誘導するリファンピシン等との併用では、アゼルニジピンの血漿中濃度が上昇あるいは低下する可能性がある。実際、*in vitro*代謝阻害試験において、シメチジンあるいはイトラコナゾール等のCYP3A4代謝阻害薬により、アゼルニジピンの代謝反応は他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と同程度の阻害を受け、ヒトにおいてもイトラコナゾールの併用により血中濃度が高くなることが確認されている。ま

た、CYP3Aを阻害する成分を含むグレープフルーツジュースでアゼルニジピンを服薬した場合、血漿中濃度が高くなることもヒトで確認されている。従って、これらの薬物相互作用については、類薬と同様に使用上の注意において注意を促す必要があると考えられたことから、「相互作用」の項にその旨を記載した。

なお、血漿蛋白結合に関する検討の結果、アゼルニジピンは*in vitro*で90%以上の高い血漿蛋白結合率を示したが、リポ蛋白への非特異的結合が主であり他剤の影響を受けなかった。従つて、アルブミンに高い結合率を示す薬剤や同じリポ蛋白に結合する薬剤と併用しても、結合蛋白からの追い出しによる血漿中濃度の上昇はなく、蛋白結合に基づく薬物相互作用については、特に注意を促す必要はないものと考えられた。

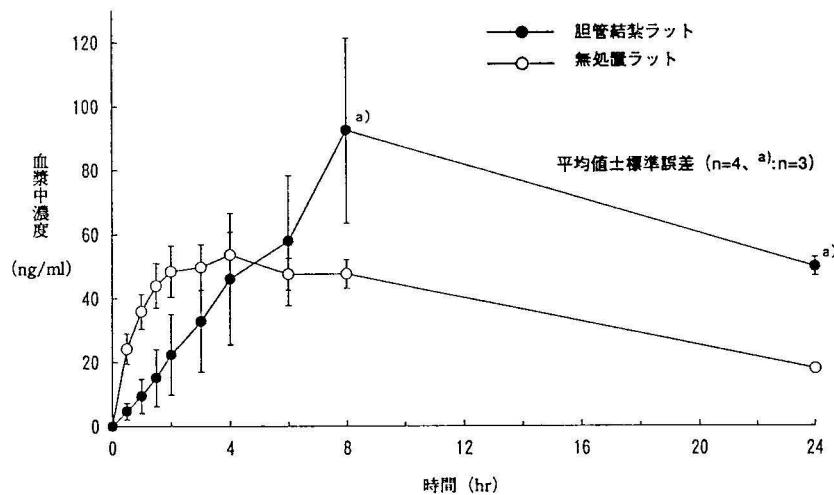
6. 肝・腎障害動物における体内動態添付資料へ-34、35

(1) 胆管結紮ラット添付資料へ-34

ウイスター今道系雄性ラット（体重160～190g）の総胆管を結紮して作製した胆管結紮ラット（n=4）、及び対照群として無処置ラット（n=4）に、¹⁴C-アゼルニジピン（1.88MBq/mg、DMA-PEG400溶液）の1mg/kgをそれぞれ経口投与した後、経時的に採血し血漿中放射能を測定した。また胆管結紮ラット（n=3）に、¹⁴C-アゼルニジピン1mg/kgを静脈内投与し、経時的に尿及び糞を採取し尿糞中放射能濃度を測定した。血漿中濃度の結果は図へ-31に示す通りで、胆管結紮ラットと無処置ラットの薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。尿糞中排泄の結果は表へ-18に示す通りで、投与後24時間までには尿中に62.3%、糞中に3.5%が排泄され、投与後168時間までには尿中に82.3%、糞中に10.9%が排泄された。アゼルニジピンのラットにおける主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であるが、胆管を結紮した場合は大部分が代償的に尿中に排泄されるものと考えられた。

パラメータ	胆管結紮ラット (n=3)	無処置ラット (n=4)
Cmax(ng/ml)	96.4±24.9	57.2±4.0
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml)	1529.0±375.1	884.2±60.5
MRT ₀₋₂₄ (hr)	12.2±1.4	9.1±0.2

平均値±標準誤差 t-test有意差なし (p>0.05)



図へ-31 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）を胆管結紮ラット及び無処置ラットに単回経口投与した場合の血漿中総放射能濃度推移

表へ-18 ¹⁴C-アゼルニジピン（1mg/kg）を胆管結紮ラットに静脈内投与後の尿糞中放射能排泄率

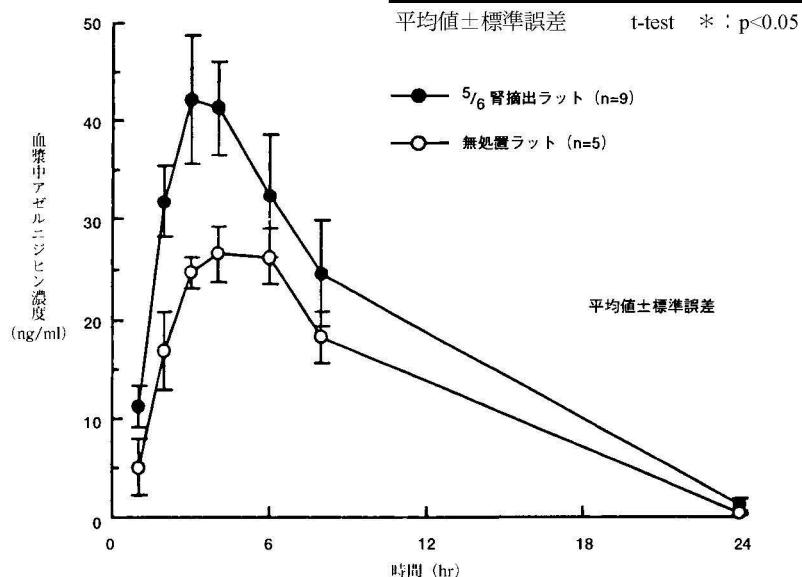
採取時間 (時間)	排泄率 (投与放射能に対する%)		
	尿	糞	総排泄率
0～ 24	62.3±0.4	3.5±2.0	65.9±2.2
24～ 48	10.0±1.1	2.0±0.9	12.0±1.5
48～ 72	5.8±0.6	1.3±0.1	7.0±0.5
72～144	3.7±0.9	3.6±3.1	7.3±2.3
144～168	0.5±0.1	0.6±0.6	1.1±0.6
0～168	82.3±2.2	10.9±2.4	93.3±3.6

平均値±標準誤差 (n=3)

(2) 5/6腎摘出ラット 添付資料へ-35

ウィスター今道系雄性ラット（体重250～350g）の左腎を2/3及び右腎を全摘出して作製した5/6腎摘出ラット（n=9）、及び対照として無処置ラット（n=5）に、アゼルニジピン（Tween80溶液）の1mg/kgをそれぞれ経口投与した後、経時的に採血して血漿を分離し、GC/NICI-MS法にて血漿中アゼルニジピン濃度を測定した。その結果を図へ-32に示した。無処置ラットよりも5/6腎摘出ラットの方が高い血漿中濃度推移を示し、Cmaxは5/6腎摘出ラットの方が有意に高い値を示した。その他のパラメータに有意な差は認められなかった。

パラメータ	5/6腎摘出ラット (n=9)	無処置ラット (n=5)
Cmax(ng/ml)	46.1± 6.1*	29.9± 2.0
Tmax(hr)	3.4± 0.2	3.8± 0.7
t _{1/2} (hr)	4.3± 0.7	4.8± 0.7
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml)	435.9± 78.3	303.9± 27.7



図へ-32 アゼルニジピン（1mg/kg）を5/6腎摘出ラット及び無処置ラットに単回経口投与した場合の血漿中アゼルニジピン濃度推移