

貯法：カプセル：室温保存、気密容器
 顆粒：遮光、室温保存、気密容器
 (「取扱い上の注意」の項参照)
 使用期限：ラベル又は外箱に表示

	サブresta カプセル5mg	サブresta カプセル10mg	サブresta顆粒2%
承認番号	21500AMZ00370000	21500AMZ00371000	21900AMX00155000
薬価収載	2003年7月	2003年7月	2007年6月
販売開始	2003年7月	2003年7月	1996年4月
再審査結果	—	—	2008年2月

持続性Ca拮抗剤

※劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

サブresta®カプセル 5mg
サブresta®カプセル 10mg
サブresta®顆粒 2%

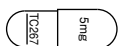

Sapresta®capsule 5mg・capsule 10mg・granule 2%

アラニジピンカプセル剤・顆粒剤

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	サブresta カプセル5mg	サブresta カプセル10mg	サブresta顆粒2%
成分・含量	1カプセル中 アラニジピン5mg	1カプセル中 アラニジピン10mg	1g中 アラニジピン20mg
※添加物	精製白糖、メタクリル酸コポリマーS、タルク、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、マクロゴール6000 カプセル本体：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、ジメチルポリシロキサン、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、酸化チタン、黄色5号、カルナウバロウ、ステアリン酸マグネシウム	精製白糖球状顆粒、酸化チタン、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、メタクリル酸コポリマーS、タルク、マクロゴール6000、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	
性状	橙色の硬カプセル剤で、内容物は黄色の顆粒である。	黄白色～帯褐黄白色の顆粒剤で、においはない。	
外形	4号カプセル 	3号カプセル 	顆粒
大きさ・重量	全長(mm) 14.3 長径(mm) 5.3 短径(mm) 5.1 重量(mg) 138	全長(mm) 15.8 長径(mm) 5.8 短径(mm) 5.6 重量(mg) 246	1包中 0.25g (アラニジピン5mg含有) 1包中 0.5g (アラニジピン10mg含有)
識別コード	TC267	TC268	TC263 TC264

【効能・効果】

高血圧症

【用法・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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝機能障害のある患者[副作用があらわれやすい。]
 - 腎機能障害のある患者[副作用があらわれやすい。]
 - 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

患者

(4)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

3.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)。

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 メチルドバ水化物 ブラゾシン塩酸塩等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

顆粒の承認時^{1~13)} 使用成績調査及び特別調査における安全性評価例数は4,765例であり、副作用発現率は11.2% (534例)であった。主な副作用は頭痛1.4%、潮紅1.4%、ほてり感1.2%、動悸0.6%、貧血0.6%、めまい0.6%等であった。また、主な臨床検査値の異常変動はALT(GPT)上昇1.0%、AST(GOT)上昇0.9%、 γ -GTP上昇0.8%、BUN上昇0.7%、ALP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)。次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
肝 臓 ^{注)}		肝機能障害(ALT(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇等)	
腎 臓 ^{注)}		尿酸上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇	
血 液 ^{注)}		貧血、白血球減少	
循 環 器		顔面紅潮、動悸、ほてり感、のぼせ感、熱感、倦怠感、浮腫、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 ^{注)}		発疹	
そ の 他		CK(CPK)上昇、血糖値上昇、総コレステロール上昇	眼痛、結膜充血、異味感、多汗、頻尿

注)異常が認められた場合には投与を中止すること。

5. 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。

6. 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^{14,15)}]

(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¹⁶⁾]

7. 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。]

8. 適用上の注意

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

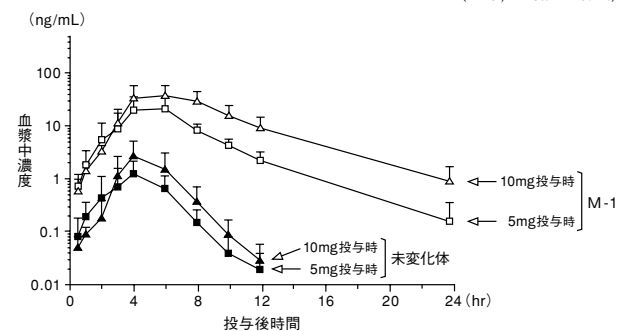
【 薬 物 動 態 】

1. 血漿中濃度^{17,18)}

健康成人男子(6例)にアラニジピンとして5mg又は10mgを単回経口投与した場合の未変化体及び活性代謝物ヒドロキシピロピル体(以下M-1と略す。)の血漿中濃度は図のごとく推移した。

	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
未変化体	5mg	3.8±1.3	1.88±0.31	4.9±0.8	1.2±0.3
	10mg	4.5±1.2	4.05±1.42	9.6±2.4	1.1±0.2
M-1	5mg	4.8±1.3	28.44±15.47	128.2±42.5	2.7±1.0
	10mg	5.0±1.7	49.62±18.63	305.7±121.2	3.3±0.7

(n=6, mean±S.D.)



なお、健康成人男子(8例)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場合、未変化体及びM-1の血漿中濃度は投与2日目で定常に達した。

2. 蛋白結合率

アラニジピン：91.3%、M-1：94.3%(ヒト血清、*in vitro*)

3. 代謝¹⁹⁾

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(以下M-5と略す。)が確認された。

4. 尿中排泄²⁰⁾

健康成人男子(6例)にアラニジピンとして5mgを単回経口投与したときの投与後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。尿中主代謝物はM-5であった。

【 臨 床 成 績 】

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

1. 有効率^{1~10)}

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)であり、各疾患別有効率は以下のとおりであった。

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 ⁸⁾	88.9% (32/ 36)
腎障害を伴う高血圧症 ⁹⁾	78.6% (22/ 28)

2. 二重盲検比較試験⁵⁾

軽・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした比較試験の結果、

有用性が認められた。

3. 長期投与試験¹¹⁾

軽・中等症の本態性高血圧症患者を対象として長期投与した結果、効果減弱を認めず血圧コントロールが「良好」と評価された症例は88.3% (53/60例)であった。

【薬効薬理】

1. 降圧作用^{1,21,22)}

(1) 高血圧症患者に1日1回投与することにより、血圧日内変動に影響を与えることなく、翌日まで安定した降圧効果が認められた。

(2) 高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、酢酸デオキシコルチコステロン・食塩負荷高血圧ラット及び腎性高血圧イヌを用いた単回経口投与において、用量依存性の降圧作用が認められた。

また、脳卒中易発症高血圧自然発症ラットを用いた22週間混餌投与において、血圧上昇を抑制し、さらに高血圧性臓器障害(脳卒中、心筋線維化、増殖性及び壊死性細動脈炎、悪性腎硬化症等)の発症を抑制し、延命効果が認められた。

2. 循環動態に対する作用^{10,23,24)}

(1) 軽・中等症の高血圧症患者を対象とし循環動態について検討した結果、降圧効果は主として全末梢血管抵抗の減少(11~16%)によることが判明した。

(2) 高血圧自然発症ラットを用いた経口投与において、腎血流量、尿量、尿中Na⁺及びK⁺排泄量の増加が認められた。

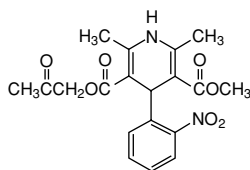
3. 降圧作用機序^{25~27)}

(1) モルモットの大動脈標本において、カルシウムイオンの細胞内への流入を抑制し、ブタ大動脈標本において、ニトレンジピンのレセプターへの結合を濃度依存的に阻害した。また、モルモット単離心室筋細胞において、内向きのカルシウムイオン電流を濃度依存的に抑制した。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アラニジピン (Aranidipine : JAN)

化学名：(±)-Methyl 2-oxopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₇

分子量：388.37

融点：148~151℃

分配係数：3×10² (1-オクタノール/水系溶媒、pH2~9)

性状：黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

アセトン、ジクロロメタン又は1,4-ジオキサランに溶けやすく、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。

光によって変化する。

1,4-ジオキサラン溶液(1→50)は旋光性を示さない。

【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ご留意下さい。

【包装】

サプレスタカプセル5mg

P T P 包装：100カプセル(10カプセル×10)

サプレスタカプセル10mg

P T P 包装：100カプセル(10カプセル×10)

サプレスタ顆粒2%

ヒートシール：0.25g×105包、0.25g×525包

0.5g×105包、0.5g×525包

バラ包装：100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 3 (1993)
- 2) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 25 (1993)
- 3) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 41 (1993)
- 4) 荒川規矩男 他：本態性高血圧症におけるMPC-1304の降圧効果と安全性の検討—β遮断剤との併用療法—, 社内資料, 研究報告書No.89 (1996)
- 5) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 11 (7) 1503 (1995)
- 6) 坂本信夫 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 191 (1993)
- 7) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 179 (1993)
- 8) 吉永 馨 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 117 (1993)
- 9) 猿田享男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 151 (1993)
- 10) Suzuki, S. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 43 (11) 1152 (1993)
- 11) 荒川規矩男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 85 (1993)
- 12) 猿田享男 他：臨床医薬, 9 (Suppl.6) 169 (1993)
- 13) 荒川規矩男 他：本態性高血圧症におけるMPC-1304の初期パロット試験, 社内資料, 研究報告書No.90 (1996)
- 14) 山北 修 他：薬理と治療, 21 (Suppl.4) s1095 (1993)
- 15) 島津 宏 他：薬理と治療, 21 (Suppl.4) s1115 (1993)
- 16) 百瀬裕子 他：薬理と治療, 21 (Suppl.4) s1181 (1993)
- 17) 織部尚利 他：臨床薬理, 21 (3) 507 (1990)
- 18) 織部尚利 他：MPC-1304の体内動態(第5報)—ヒトにおける1日1回反復経口投与での吸収, 排泄—, 社内資料, 研究報告書No.88 (1996)
- 19) 山本佳男：MPC-1304代謝酵素の同定, 社内資料, 研究報告書No.176 (2001)
- 20) 織部尚利 他：臨床薬理, 22 (4) 757 (1991)
- 21) Kanda, A. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 20 (5) 723 (1992)
- 22) Niwa, M. et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 327 (3) 309 (1994)
- 23) Miyoshi, K. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277 (3) 1328 (1996)
- 24) Ichihara, K. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 31 (2) 277 (1998)
- 25) 田島清孝 他：新規Ca²⁺拮抗剤, MPC-1304の血管平滑筋でのCa²⁺拮抗作用, 社内資料, 研究報告書No.86 (1996)
- 26) Miyoshi, K. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, 238, 139 (1993)
- 27) Sunami, A. et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 330 (2) 151 (1995)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

