2025年7月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
872171

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

高血圧症・狭心症治療薬
持続性Ca拮抗薬
日本薬局方　アムロジピンベシル酸塩錠

ノルバスク®錠2.5mg
ノルバスク®錠5mg
ノルバスク®錠10mg
NORVASC® Tablets

日本薬局方　アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

ノルバスク®OD錠2.5mg
ノルバスク®OD錠5mg
ノルバスク®OD錠10mg
NORVASC® OD Tablets

剤形	錠2.5mg、錠5mg、錠10mg　：フィルムコーティング錠 OD錠2.5mg、OD錠5mg、OD錠10mg　：素錠（口腔内崩壊錠）
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	錠2.5mg、OD錠2.5mg ：1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩3.47mg （アムロジピンとして2.5mg） 錠5mg、OD錠5mg ：1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩6.93mg （アムロジピンとして5mg） 錠10mg、OD錠10mg ：1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩13.87mg （アムロジピンとして10mg）
一般名	和名：アムロジピンベシル酸塩（JAN） 洋名：Amlodipine Besilate（JAN）、amlodipine（INN）

製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
	錠2.5mg、錠5mg	1993年10月 1日	1993年11月26日	1993年12月 3日
	錠10mg	2010年 7月15日	2010年11月19日	2010年12月14日
	OD錠2.5mg、OD錠5mg	2008年 2月14日	2008年 7月 4日	2008年 7月 4日
	OD錠10mg	2010年 7月15日	2010年11月19日	2010年12月14日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル　0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2025年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業

が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アムロジピンベシル酸塩は英国ファイザー社中央研究所において、作用持続時間の長いジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の開発を目標に各種の誘導体をスクリーニングした結果開発されたCa拮抗薬である。本剤はジヒドロピリジン受容体と高い親和性を示す。作用の発現は緩徐かつ持続的であり、1日1回の投与により24時間にわたり降圧効果と抗狭心症効果を示すことが明らかにされている。我国においては1986年より高血圧症、狭心症に対する臨床試験が実施され、1日1回の投与により優れた効果を有することが認められ、1993年10月に承認され、同年12月発売された。

市販後、10,475例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2002年8月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、2008年2月に口腔内崩壊錠、2009年2月に高血圧症に対して1日10mgまでの増量が承認された。さらに、小児（6歳以上）の用法・用量の追加承認を公知申請し、2012年6月に承認された。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

（1）血中濃度半減期は約36時間と長く、1日1回、2.5～10mgの投与で24時間優れた降圧効果と抗狭心症効果を示す。

（「Ⅶ-1. 血中濃度の推移」の項参照）

（2）徐々に血中濃度が上昇するため、急激な血管拡張作用を示さない。
血漿カテコールアミン値、心拍数の上昇をきたしにくい。

（「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照）

（3）長期投与試験においても、安定した降圧効果、抗狭心症効果、並びに忍容性が認められた。

（「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照）

（4）生物学的利用率（Bioavailability）は64%と高く、薬物相互作用をきたしにくい。

（「Ⅶ-4. 吸収」の項参照）

（5）臨床検査値異常を含む副作用発現状況は下記のとおりであった。

・開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）：
11,578例中529例(4.57%)に認められ、主なものは、ほてり(熱感、顔面潮紅等)（0.80%）、眩暈・ふらつき（0.67%）、頭痛・頭重（0.58%）、動悸（0.29%）等であった。

・高用量（10mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）：
アムロジピンとして5mgを投与後に収縮期血圧が140mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に5mg又は10mgを投与した二重盲検比較試験において、5mg投与を継続した群では154例中6例（3.90%）、10mgに増量した群では151例中15例（9.93%）に認められた。
高用量（10mg）投与時に浮腫が高頻度で発現した［5mg投与群で154例中1例（0.65%）に対し、10mg投与群で151例中5例（3.31%）］。
その継続試験として10mgを投与した長期投与試験では、134例中33例(24.6%)に認められ、主なものは、浮腫（10.4%）、眩暈・ふらつき（2.99%）等であった。

重大な副作用として

1）劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害、黄疸（0.1%未満）
2）無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）
3）房室ブロック（0.1%未満）
4）横紋筋融解症（頻度不明）

の報告がある。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

OD錠はスイートミント味の製剤である。

（「IV-1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

〈公知申請による用法及び用量の追加〉

小児の高血圧症について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2012年6月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノルバスク錠
ノルバスクOD錠

(2) 洋名

Norvasc Tablets
Norvasc OD Tablets

(3) 名称の由来

Normalize Vascular（血管を正常化させる）から来ている。
また、Orally Disintegrating からODとした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アムロジピンベシル酸塩（JAN）

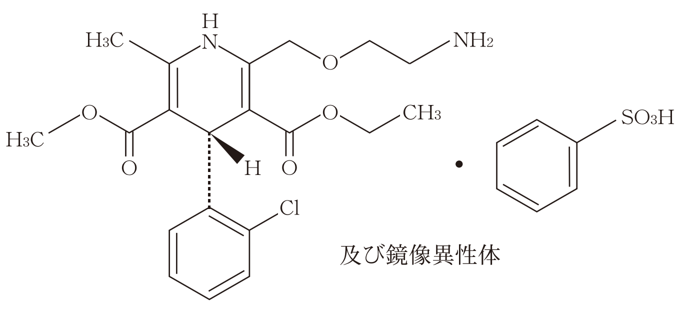
(2) 洋名（命名法）

Amlodipine Besilate（JAN）
amlodipine（INN）

(3) ステム

ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$・$C_6H_6O_3S$
分子量：567.05

5. 化学名（命名法）又は本質

3-Ethyl 5-methyl(4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号（治験番号）：UK-48,340-26

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により各種相対湿度槽（43～92%、25℃）に 7 日間保存したときの吸湿増量を測定した結果、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：約 198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝8.85（中和滴定法）

(6) 分配係数

pH7 における水-オクタノール系の分配係数は 26.1 であった。

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）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) 固体状態における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果		
					性状	残存率（%）	分解物の検索
長期保存試験		室温（13～29℃）	36 ヵ月	ポリエチレン袋（ファイバードラム）	規格内	99.0～101.7	分解物のスポットを認めず
苛酷試験	熱	40℃	12 ヵ月	褐色ガラスバイアル（密栓）	規格内	99.0～102.9	分解物のスポットを認めず
		50℃	6 ヵ月		わずかに黄色化	98.4～101.8	分解物のスポットを認めず
	湿度	25℃、75%RH	6 ヵ月	褐色ガラスバイアル（開栓）	わずかに黄色化	99.3～100.6	分解物のスポットを認めず
		25℃、85%RH			わずかに黄色化	98.2～102.9	分解物のスポットを認めず
	熱及び湿度	40℃、75%RH	6 ヵ月	褐色ガラスバイアル（開栓）	わずかに黄色化	98.5～102.2	分解物のスポットを認めず
	光	室内散光（500 ルクス）	6 ヵ月	無色透明ガラスシャーレ	わずかに黄色化	98.3～101.0	わずかに分解物 I のスポットを認めた

(2) 溶液状態における安定性

	試料溶液	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
					外　観	残存率（%）	分解物の検索
濃度	0.05～0.2w/v%水溶液	25℃	21 日	褐色ガラスアンプル	規格内	99.5～101.0	分解物のスポットを認めず
熱	0.1w/v%水溶液	37℃	14 日	褐色ガラスアンプル	規格内	98.3	わずかに分解物Ⅲのスポットを認めた
		50℃	7 日		規格内	96.0	わずかに分解物Ⅲのスポットを認めた
光	0.1w/v%水溶液	室内散光(500 ルクス)	21 日	無色透明ガラスアンプル	規格内	98.1	分解物のスポットを認めず
	0.1w/v%メタノール溶液				規格内	100.1	分解物のスポットを認めず
		キセノン光	6 時間		規格内	91.5	分解物Ⅰのスポットを認めた
pH	0.1w/v%緩衝溶液	25℃、pH2	3 日	褐色ガラスアンプル	規格内	88.8	分解物Ⅱのスポットを認めた
		25℃、pH4	7 日		規格内	92.9	分解物Ⅱのスポットを認めた
		25℃、pH6			規格内	98.6	分解物のスポットを認めず
		25℃、pH8			微黄色澄明液アムロジピンが沈殿	96.8	分解物Ⅲのスポットを認めた
		25℃、pH10 注)	3 日		微黄色澄明液アムロジピンが沈殿	94.0	分解物Ⅲのスポットを認めた

注）溶解度が低いため混濁液となった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
(2) 紫外可視吸光度測定法
(3) 赤外吸収スペクトル測定法
(4) 塩化バリウム試液による沈殿反応

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

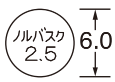
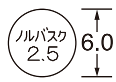
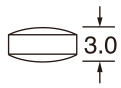
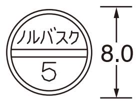
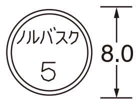
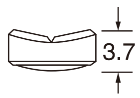
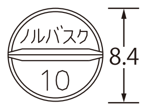
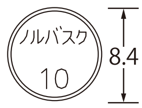
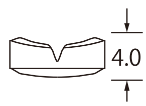
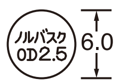
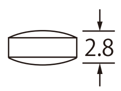
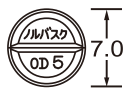
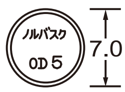
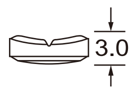
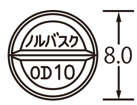
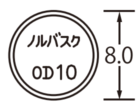
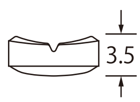
1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠 2.5mg、5mg、10mg：フィルムコーティング錠

OD 錠 2.5mg、5mg、10mg：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	重量	外形（mm）			色調等
		上面	下面	側面	
ノルバスク錠 2.5mg	0.10g				白色 フィルムコーティング錠
ノルバスク錠 5mg	0.21g				白色 フィルムコーティング錠 割線入り
ノルバスク錠 10mg	0.25g				白色 フィルムコーティング錠 割線入り
ノルバスク OD 錠 2.5mg	0.08g				淡黄色 素錠 味：スイートミント
ノルバスク OD 錠 5mg	0.12g				淡黄色 素錠 割線入り 味：スイートミント
ノルバスク OD 錠 10mg	0.18g				淡黄色 素錠 割線入り 味：スイートミント

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

〔ノルバスク錠 2.5mg、OD 錠 2.5mg〕
1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg（アムロジピンとして 2.5mg）
〔ノルバスク錠 5mg、OD 錠 5mg〕
1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）
〔ノルバスク錠 10mg、OD 錠 10mg〕
1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 13.87mg（アムロジピンとして 10mg）

添加剤
〔ノルバスク錠 2.5mg、5mg、10mg〕
結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

〔ノルバスク OD 錠 2.5mg、5mg、10mg〕
結晶セルロース、クロスポビドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、含水二酸化ケイ素、D-マンニトール、スクラロース、黄色三二酸化鉄、香料、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分製造工程中に 0.05％を超えて混入が予想される類縁物質はなく、通常の保存条件において分解生成物は認められない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔錠〕

(1) ノルバスク錠 2.5mg、ノルバスク錠 5mg の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果		
					外観	含量 (%)	分解物の検索
長期保存試験[a]		室温 (16～29℃)	48 ヵ月	PTP 包装[c]	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 99.3～100.4 錠 5mg： 99.0～100.0	分解物のスポットを認めず
苛酷試験[a]	熱	40℃	6 ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 98.0～ 99.7 錠 5mg： 97.9～101.4	分解物のスポットを認めず
		50℃			規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 99.3～100.6 錠 5mg： 99.6～100.4	分解物のスポットを認めず
	湿度	25℃、75%RH	6 ヵ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 98.3～ 99.8 錠 5mg： 98.4～ 99.4	分解物のスポットを認めず
		25℃、85%RH			規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 98.4～100.3 錠 5mg： 99.6～101.2	分解物のスポットを認めず
	光	室内散光 (500 ルクス)	6 ヵ月	無色透明 ガラスシャーレ	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 98.5～ 99.9 錠 5mg： 97.6～101.5	分解物のスポットを認めず
加速試験[a]		40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 96.0～ 98.7 錠 5mg： 97.5～100.2	分解物のスポットを認めず
相対比較試験[a]		40℃、75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン瓶 (密栓)	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 97.0～ 99.2 錠 5mg：100.3～101.4	分解物のスポットを認めず
			3 ヵ月	透明ガラス瓶 (密栓)	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg：100.4～105.0 錠 5mg： 99.3～104.3	分解物のスポットを認めず
				PTP 包装	規格内 (変化なし)	錠 2.5mg： 99.5～104.2 錠 5mg： 98.4～102.5	分解物のスポットを認めず
分割錠相対比較試験[b]		40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	規格内 (変化なし)	(分割錠) 錠 5mg：101.8～102.1	分解物のスポットを認めず

a) 錠 2.5mg、錠 5mg (割線なし) で実施

b) 錠 5mg (分割錠) で実施

c) PTP 包装の材質：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合シート／アルミニウム箔

ノルバスク錠 5mg (割線なし) と錠 5mg 分割錠の相対比較試験において、分割錠は割線のない錠剤と同様に安定であることが認められた。

(2) ノルバスク錠 5mg の分割後の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
				外観	含量 (%)	分解物の検索
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯 1000 ルクス・ 24 時間/日＊	30 日	無色透明 ガラスシャーレ	規格内 (変化なし)	103.2～104.4	分解物のスポットを認めず
		60 日		分割面がわずかに淡黄色に着色	103.5～103.9	

＊本試験での 30 日間での積算光照射量は 720000 ルクス・時間であり、JIS の照明基準に適合した病院での室内散光下の 120～300 日間に相当する。

(3) ノルバスク錠 10mg の安定性（包装した状態の安定性）

1）加速試験　40℃、75%RH、ポリエチレン瓶

試験項目	開始時	1.5ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	割線を施した白色のﾌｨﾙﾑｺｰﾄ錠	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）
含量（%）	101.9	101.0	101.0	100.5
類縁物質 酸化体（%）	0.07	0.09	0.16	0.14
溶出性	適合	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）

2）加速試験　40℃、75%RH、PTP 包装

試験項目	開始時	1.5ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	割線を施した白色のﾌｨﾙﾑｺｰﾄ錠	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）
含量（%）	101.9	101.1	99.5	97.4
類縁物質 酸化体（%）	0.07	0.11	0.23	0.32
溶出性	適合	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）

3）長期試験　25℃、60%RH、ポリエチレン瓶

試験項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月
外観	割線を施した白色のﾌｨﾙﾑｺｰﾄ錠	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）
含量（%）	101.9	99.7	101.0
類縁物質 酸化体（%）	0.07	0.08	0.08
溶出性	適合	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）

4）長期試験　25℃、60%RH、PTP 包装

試験項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月
外観	割線を施した白色のﾌｨﾙﾑｺｰﾄ錠	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）
含量（%）	101.9	99.9	100.5
類縁物質 酸化体（%）	0.07	0.08	0.10
溶出性	適合	規格内（変化なし）	規格内（変化なし）

(4) ノルバスク錠 10mg の無包装状態の安定性

25℃、75%RH、褐色ガラス（開栓）

試験項目	開始時	3ヵ月
外観	割線を施した白色のﾌｨﾙﾑｺｰﾄ錠	規格内（変化なし）
硬度（kgf）	12.8	5.8※
溶出性	適合	規格内（変化なし）

※：硬度変化が30%以上

〔OD 錠〕

（1）ノルバスク OD 錠 2.5mg の各種条件下における安定性[1)]

1）無包装状態の安定性

①40℃、褐色ガラス、密栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	101.2	－	99.6	100.0
硬度（kgf）	適合 4.7	規格内 （変化なし） 5.3	規格内 （変化なし） 5.7	規格内 （変化なし） 5.2	規格内 （変化なし） 5.1
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

②50℃、褐色ガラス、密栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	98.0	98.8	100.8	98.4
硬度（kgf）	適合 4.7	規格内 （変化なし） 5.3	規格内 （変化なし） 5.7	規格内 （変化なし） 5.5	規格内 （変化なし） 5.4
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

③25℃、75%RH、褐色ガラス、開栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	100.0	－	100.4	101.2
硬度（kgf）	適合 4.7	規格外 （変化あり） 1.3	規格外 （変化あり） 1.3	規格外 （変化あり） 1.3	規格外 （変化あり） 1.3
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	－	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

④60 万 lux・hr 及び 120 万 lux・hr、ガラスシャーレ（苛酷試験、光）

試験項目	開始時	60万lux・hr	120万lux・hr
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	101.2	100.0
硬度（kgf）	適合 4.7	規格内 （変化なし） 4.4	規格内 （変化なし） 3.6
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

2）アルミピロー開封後の安定性

①25℃、60%RH、PTP 包装（長期試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	100.0	−	101.2	98.4
硬度（kgf）	適合 4.7	規格内 （変化なし） 4.6	−	規格内 （変化なし） 3.6	規格内 （変化なし） 3.3
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

②25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	101.2	−	101.2	99.2
硬度（kgf）	適合 4.7	規格内 （変化なし） 4.4	規格内 （変化なし） 3.4	規格内 （変化あり） 3.1	規格内 （変化あり） 2.4
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

③40℃、75%RH、PTP 包装（加速試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	102.7	98.4	99.6	97.2	94.8
硬度（kgf）	適合 4.7	規格外 （変化あり） 2.3	規格外 （変化あり） 1.6	規格外 （変化あり） 1.4	規格外 （変化あり） 1.2
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

(2) ノルバスク OD 錠 5mg の各種条件下における安定性[1)]

1）無包装状態の安定性

①40℃、褐色ガラス、密栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	101.2	－	100.0	100.2
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 (変化なし) 5.4	規格内 (変化なし) 5.6	規格内 (変化なし) 5.6	規格内 (変化なし) 5.5
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

②50℃、褐色ガラス、密栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	100.8	98.8	98.6	98.2
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 (変化なし) 5.5	規格内 (変化なし) 5.6	規格内 (変化なし) 5.5	規格内 (変化なし) 5.2
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

③25℃、75%RH、褐色ガラス、開栓（苛酷試験、湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	100.2	－	100.6	99.8
硬度（kgf）	適合 5.8	規格外 (変化あり) 1.5	－	規格外 (変化あり) 1.4	規格外 (変化あり) 1.5
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	－	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

④60 万 lux・hr 及び 120 万 lux・hr、ガラスシャーレ（苛酷試験、光）

試験項目	開始時	60万lux・hr	120万lux・hr
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	101.5	101.0	100.2
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 （変化なし） 4.4	規格内 （変化なし） 4.1
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

2）アルミピロー開封後の安定性

①25℃、60%RH、PTP 包装（長期試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	101.8	－	100.0	101.6
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 (変化なし) 4.5	規格内 (変化あり) 3.6	規格内 (変化あり) 3.4	規格内 (変化あり) 3.1
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

②25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	100.8	–	101.4	99.0
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 (変化なし) 4.2	規格内 (変化あり) 3.6	規格内 (変化あり) 3.4	規格内 (変化あり) 3.1
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

③40℃、75%RH、PTP 包装（加速試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	99.8	96.6	98.2	94.8
硬度（kgf）	適合 5.8	規格内 (変化あり) 2.2	規格外 (変化あり) 1.6	規格外 (変化あり) 1.4	規格外 (変化あり) 1.2
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

3) 分割後の安定性

①40℃、75%RH、褐色ガラス、開栓（加速試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観 錠剤表面	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
外観 分割面	淡黄色の圧密された断面	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	101.5	98.2	96.6	96.0

②60 万 lux・hr 及び 120 万 lux・hr、ガラスシャーレ（光）

試験項目	開始時	60万lux・hr	120万lux・hr
外観 錠剤表面	淡黄色の割線入り素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
外観 分割面	淡黄色の圧密された断面	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	101.5	100.6	99.6

(3) ノルバスク OD 錠 10mg の各種条件下における安定性[1)]

1) 無包装状態の安定性

①40℃、褐色ガラス、密栓(苛酷試験、温度)

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量(%)	100.7	99.7	99.7	99.5
硬度(kgf)	適合 6.2	規格内 (変化なし) 6.1	規格内 (変化なし) 5.8	規格内 (変化なし) 6.3
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

②50℃、褐色ガラス、密栓(苛酷試験、温度)

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量(%)	100.7	99.1	98.9	98.4
硬度(kgf)	適合 6.2	規格内 (変化なし) 6.1	規格内 (変化なし) 6.1	規格内 (変化なし) 5.8
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

③25℃、75%RH、褐色ガラス、開栓(苛酷試験、湿度)

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量(%)	100.7	98.9	99.6	99.9
硬度(kgf)	適合 6.2	規格外 (変化あり) 1.9	規格内 (変化あり) 2.0	規格内 (変化あり) 2.0
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

④120 万 lux・hr、ガラスシャーレ（苛酷試験、光）

試験項目	開始時	120万lux・hr
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 （変化なし）
含量（%）	100.7	98.9
硬度（kgf）	適合 6.2	規格内 （変化あり） 3.5
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）

2）アルミピロー開封後の安定性

①25℃、60%RH、PTP 包装（長期試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	100.7	100.2	101.3	99.4
硬度（kgf）	適合 6.2	規格内 （変化なし） 5.4	規格内 （変化なし） 4.9	規格内 （変化なし） 4.5
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

②25℃、75%RH、PTP 包装（湿度）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
含量（%）	100.7	99.0	99.0	99.9
硬度（kgf）	適合 6.2	規格内 （変化なし） 5.3	規格内 （変化あり） 4.3	規格内 （変化あり） 4.3
崩壊試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）
溶出試験	適合	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）	規格内 （変化なし）

③40℃、75%RH、PTP 包装（加速試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	100.7	99.6	97.4	98.4
硬度（kgf）	適合 6.2	規格内 (変化あり) 3.4	規格内 (変化あり) 2.4	規格内 (変化あり) 2.0
崩壊試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
溶出試験	適合	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)

3）分割後の安定性

①40℃、75%RH、褐色ガラス、開栓（苛酷試験）

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観 錠剤表面	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
外観 分割面	淡黄色の圧密された断面	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)	規格内 (変化なし)
含量（%）	100.7	100.2	97.8	97.3

②120 万 lux・hr、ガラスシャーレ（光）

試験項目	開始時	120万lux・hr
外観 錠剤表面	淡黄色の割線入り素錠	規格内 (変化なし)
外観 分割面	淡黄色の圧密された断面	規格内 (変化なし)
含量（%）	100.7	99.8

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

〔ノルバスク錠〕

試験法：局外規第三部による

〔ノルバスク OD 錠〕

試験法：日局溶出試験法第 2 法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ノルバスク錠2.5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

500錠［瓶、バラ］

〈ノルバスク錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

500錠［瓶、バラ］

〈ノルバスク錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈ノルバスクOD錠2.5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

500錠［10錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈ノルバスクOD錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈ノルバスクOD錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔ノルバスク錠〕

PTP　　：ポリ塩化ビニール、ポリ塩化ビニリデン、アルミ箔

瓶　　　：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

〔ノルバスクOD錠〕

PTP　　：ポリ塩化ビニール、ポリ塩化ビニリデン、アルミ箔

瓶　　　：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
○高血圧症
○狭心症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈錠2.5mg、錠5mg、OD錠2.5mg、OD錠5mg〉
高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
狭心症
通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。
〈錠10mg、OD錠10mg〉
高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
狭心症
通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

> 7. 用法及び用量に関連する注意
> 〈錠 2.5mg、錠 5mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 5mg〉
> 6 歳以上の小児への投与に際しては、1 日 5mg を超えないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

※小児の高血圧症

該当しない。(本剤は公知申請に基づき、小児の高血圧症の用法及び用量を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

健康成人 6 名に対し本剤 1.25～5mg を単回投与した結果、一般症状、臨床検査所見に異常は認められず、安静時血圧及び心拍数にも影響は認められなかった。また、健康成人 8 名(アムロジピン投与 6 名、プラセボ投与 2 名)を対象に、アムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回、14 日間投与した結果、反復投与による自覚症状、血圧及び心拍数への影響はなく、試験前後での臨床検査所見にも異常は認められなかった[2)]。

さらに、日本人 20 例、外国人 20 例の健康成人男性にアムロジピン 10mg を単回経口投与した試験において、5 例(日本人 3 例、外国人 2 例)に 6 件(日本人、外国人各 3 件)の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現(頭痛 2 件、腹部不快感、下痢、鼻閉、咽喉頭疼痛各 1 件)したが、いずれも軽度～中等度であり、死亡、重篤な有害事象、並びに有害事象による投与中止例は認められなかったことから、日本人及び外国人健康成人におけるアムロジピン 10mg 単回経口投与の忍容性は良好であることが示された[3)]。

注)本剤の承認用法及び用量:

- 高血圧症:通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。
- 狭心症:通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

（3）用量反応探索試験

・高血圧症：軽～中等症成人本態性高血圧症患者 72 例[4]、129 例[5]を対象に本剤の初期投与量を 2.5mg 1 日 1 回とし、4 週間隔で 7.5mg まで漸増して 12 週間投与した結果、本剤の高血圧治療における用法及び用量は 2.5～5mg、1 日 1 回が妥当であると判断された。

・狭心症：成人狭心症患者 54 例を対象に本剤の初期投与量を 5mg 1 日 1 回とし、2 週間隔で 15mg まで漸増して 6 週間投与した結果、本剤の 5～15mg/日は狭心症において有用であることが示された[6]。

注）本剤の承認用法及び用量：

・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

・狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

・**高血圧症**：軽・中等症成人本態性高血圧症患者 117 例にノルバスク 2.5mg を 1 日 1 回朝食後に投与し、効果不十分の場合には 5mg まで増量して 12 週間投与したところ、投与開始 2 週目には、収縮期・拡張期血圧とも投与開始時に比し有意な下降を示し、治療 12 週後には 145/90mmHg 以下の安定した降圧効果が認められた。また、心拍数に有意な変化は認められなかった[7]。

さらに、20 歳～80 歳の本態性高血圧症患者を対象として、アムロジピン 5mg 投与群（154 例）、10mg 投与群（151 例）の有効性及び安全性を比較した結果、有効性ではアムロジピン 10mg 群が 5mg 群に比べ有意な降圧効果を示し、10mg 群の因果関係を否定できない有害事象発現率は 5mg 群の 3.9％に対し 9.9％であり、浮腫の発現率は 5mg 群で 0.65％（1 例）、10mg 群で 3.31％（5 例）であった。しかしながら、両群で認められた有害事象の重症度や有害事象による投与中止率に差は認められなかったことから、アムロジピン 10mg 投与時の忍容性に問題はないと考えられた[8]。

この結果から、5mg で降圧目標値に達していない患者の血圧管理を十分に行うために、必要に応じ 10mg へ増量することは降圧治療の選択肢として意義あるものと考えられた。

（社内資料）

・**狭心症**：成人狭心症患者 104 例を対象に本剤 2.5mg、5mg、10mg 1 日 1 回を二重盲検法にて 4 週間投与した結果、本剤の狭心症治療における用法及び用量は 5mg、1 日 1 回が妥当であると判断された[9]。

成人狭心症患者 66 例にノルバスク 5mg を朝食後 1 日 1 回、4 週間投与した。効果判定可能例 59 例において、狭心症発作回数と硝酸薬使用量はともにノルバスク投与 1 週間後には有意に減少し、4 週後に平均発作回数は 6.9 回/週から 2.8 回/週へ、平均硝酸薬使用量は 3.9 錠から 1.0 錠まで減少した。血圧は収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に下降したが、観察期、治療期とも正常血圧範囲にあり、過度な降圧は認められず、心拍数に有意な変化はなかった。副作用は 5 例（7.6％）に認められた[10]。

2）安全性試験

・**高血圧症**：後期第Ⅱ相試験終了の成人本態性高血圧患者 82 例を対象に、第Ⅱ相試験終了時の用法及び用量を基準として以後 9 ヵ月投与した結果、本剤の長期連用による忍容性は優れていると判断された [11]。

・効果不十分例にアムロジピン 10mg を長期投与し、52 週時まで観察した結果、忍容性に大きな問題はないものと考えられ、アムロジピン 10mg の長期投与の治療を継続することが可能であった。また、アムロジピン 10mg 投与時の年齢、体重及び性別の違いによる安全性及び忍容性に差は認められなかった [12]。

以上の結果から、アムロジピン 5mg で効果不十分な本態性高血圧症患者に対するアムロジピン 10mg の投与は、安全性に大きな問題は認められず、忍容性に問題はないものと判断された。

・**狭心症**：成人狭心症患者 10 例を対象に、本剤 5mg 1 日 1 回を 6 ヵ月投与した結果、安定した抗狭心症効果と安全性が確認された [13]。

(5) 患者・病態別試験

・腎障害を伴う高血圧症：腎障害を伴う成人高血圧症患者 35 例を対象に、本剤 2.5～5mg 1 日 1 回を 8 週間投与した結果、有用性が認められた [14]。
・重症高血圧症：成人重症高血圧症患者 20 例を対象に、アムロジピン 2.5～7.5mg 1 日 1 回を 2～8 週間（外来：4～8 週間、入院：2～4 週間）投与した結果、有用性が確認された [15]。
・糖尿病合併高血圧症：糖尿病を合併する成人本態性高血圧症患者 16 例を対象に、本剤 2.5～5mg 1 日 1 回を 12 週間投与し、糖代謝に対する影響について糖尿病非合併本態性高血圧患者 22 例と比較検討したところ、アムロジピンは糖代謝にほとんど影響を与えないことが確認された [16]。

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査結果

高血圧症：投与前収縮期血圧 160mmHg 以上かつ拡張期血圧 95mmHg 以上の症例を評価対象とした有効率は、85.9％（1,479/1,721 例）であった。

狭 心 症：発作回数「週 3 回以上、1 日 5 回以下かつ 75 歳未満」の症例を評価対象とした有効率は、73.0％（116/159 例）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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

1,4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬
一般名：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[17)、18)]

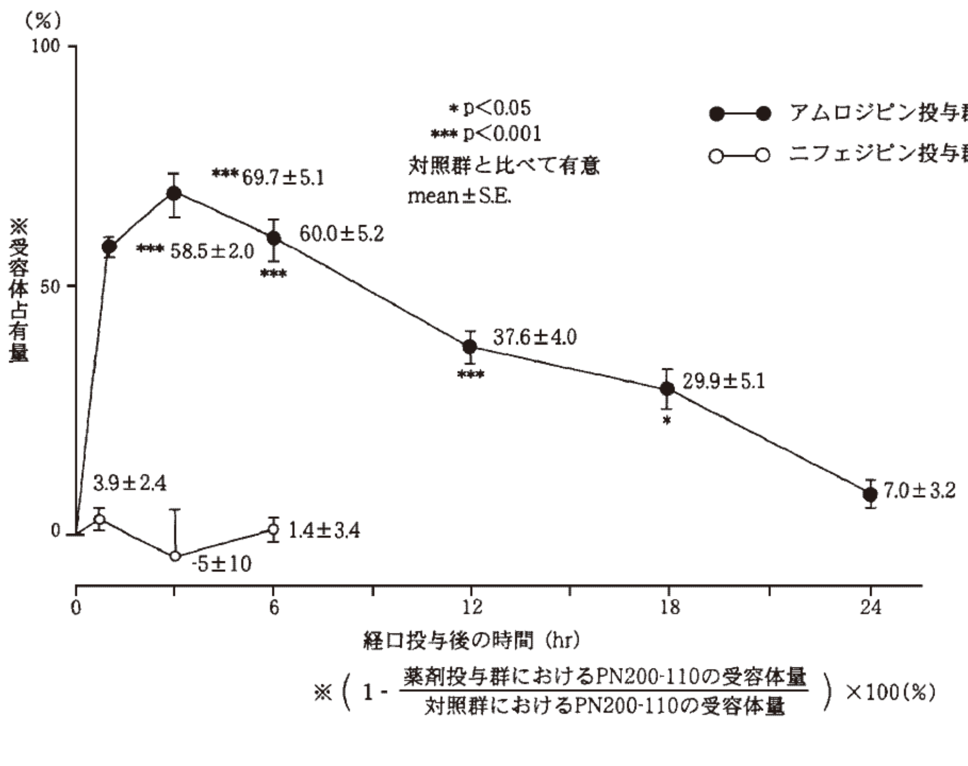
細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内への Ca^{2+} の流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。
カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）受容体に対する結合性[19)]

ニフェジピンを対照薬として、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 PN200-110 の受容体との結合様式がアムロジピンを投与することにより、どのように変化するかによってアムロジピンの結合特性を検討した。高血圧自然発症ラット（SHR）にアムロジピン又はニフェジピンをいずれも 10mg/kg 単回経口投与し、経時的に屠殺して、その心筋膜標本における〔^{3}H〕PN200-110 結合を測定し、スキャッチャード解析により解離定数（親和性）と最大結合部位数（受容体量）を求めた。その結果アムロジピン投与群では、PN200-110 の受容体への親和性の低下とともに受容体量の持続的な減少が観察されたが、ニフェジピン投与群では受容体の親和性の低下のみが認められ、その作用持続は短かった。
従ってアムロジピンは生体内で Ca チャンネル受容体へ結合後、その解離速度が極めて遅いことが推定された。

ラット心筋膜標本における受容体占有量



2）Ca 拮抗作用

①K^+脱分極性収縮に対する弛緩作用[17)]

イヌ摘出冠動脈標本の K^+（150mM）収縮に対してアムロジピンは濃度依存的に弛緩を示した。この作用発現はニフェジピンが速やかなのに対し極めて緩徐であるのが特徴的であった。
また、K^+収縮を50%弛緩させる用量（IC_{50}）からアムロジピンのCa 拮抗作用を他剤と比較すると表の通りであった。

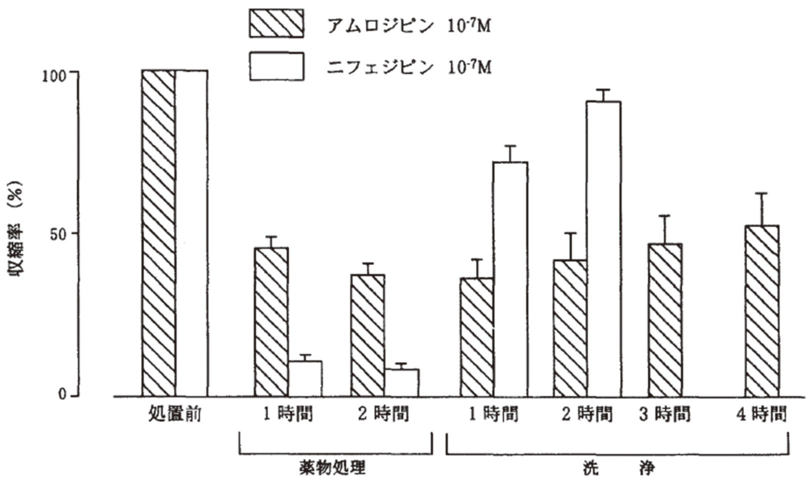
イヌ摘出冠動脈のK^+収縮に対する弛緩作用

薬　物	IC_{50}（95%信頼限界）	溶解性
アムロジピン	6.5×10^{-9} M（$5.1\text{-}8.2\times10^{-9}$）	1
ニフェジピン	2.9×10^{-9} M（$1.7\text{-}4.5\times10^{-9}$）	2.2
ニカルジピン	2.9×10^{-10}M（$2.1\text{-}3.9\times10^{-10}$）	22.4
ベラパミル	6.0×10^{-8} M（$4.3\text{-}8.7\times10^{-8}$）	0.1
ジルチアゼム	1.5×10^{-7} M（$1.2\text{-}2.1\times10^{-7}$）	0.04

②K^+収縮抑制作用発現及び持続時間[17)、19)、20)]

ラット摘出大動脈[17)、19)]及びラット摘出門脈標本[21)]のK^+収縮に対するアムロジピンの抑制作用発現は緩徐であった。また、薬物洗浄後の作用消失もニフェジピンに比べて明らかに緩徐で、アムロジピンの作用発現の緩徐さと作用持続性が示唆された。

ラット摘出大動脈に対するアムロジピン及びニフェジピン処置／洗浄後のK^+収縮[19)]



③電位依存性Ca チャンネルに対する選択性[17)]

イヌ摘出大腿動脈標本のK^+収縮に対するIC_{50}値（電位依存性Ca チャンネル遮断作用）とノルアドレナリン収縮に対するIC_{50}値（受容体作動性Ca チャンネル遮断作用）を測定したところ、アムロジピンの電位依存性Ca チャンネルに対する選択性はニフェジピンの約17倍高かった。

電位依存性Ca チャンネルに対する選択性

	K^+収縮拮抗作用（IC_{50}）	NA 収縮拮抗作用（IC_{50}）	選択性（NA 収縮拮抗作用/K^+収縮拮抗作用）
アムロジピン	6.5×10^{-9}M	5.5×10^{-6}M	846
ニフェジピン	4.6×10^{-9}M	2.3×10^{-7}M	50

NA:ノルアドレナリン

3）血圧降下作用

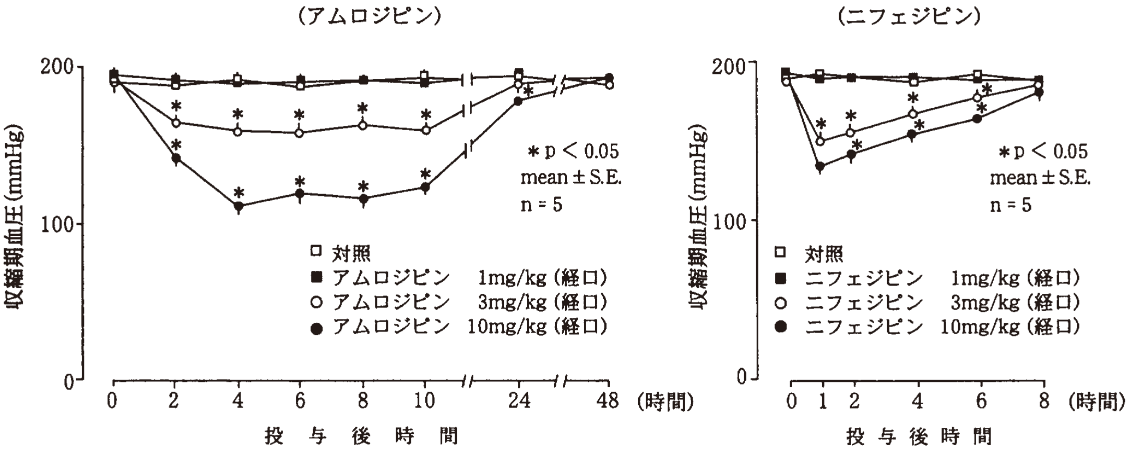
①単回投与

(a) 高血圧自然発症ラット（SHR）[22)]

アムロジピン 1～10mg/kg を経口投与した場合、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降（各々最大 34mmHg、82mmHg）がみられた。血圧下降の発現は緩徐であり、投与後 4～6 時間で最大となった。又その作用持続時間は長く、10mg/kg 投与では投与 24 時間後も対照群に比較して有意な血圧下降が認められた。一方、ニフェジピンは血圧下降が投与 1 時間後に最大となったが、8 時間後には投与前の血圧に回復し、その作用持続時間はアムロジピンより短かった。

血圧を 30mmHg 下降させるアムロジピンの用量（ED_{30} 経口）は表に示した通りであり、ニフェジピンの約 1.2 倍、ベラパミルの約 4 倍、ジルチアゼムの約 9 倍であり、ニカルジピンよりやや弱かった。

SHR におけるアムロジピン及びニフェジピンの降圧作用



SHR における各種 Ca 拮抗薬の降圧作用の効力比

薬　物	ED_{30} (mg/kg)	効力比
ア ム ロ ジ ピ ン	2.3	1.00
ニ フ ェ ジ ピ ン	2.7	0.85
ニ カ ル ジ ピ ン	1.4	1.64
ベ ラ パ ミ ル	9.1	0.25
ジ ル チ ア ゼ ム	21.6	0.11

(b) 腎性高血圧ラット [22)]

アムロジピン 1～10mg/kg を経口投与したところ、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降がみられた。作用発現は緩徐で 4～6 時間に最大となり投与 10 時間後も血圧下降が認められた。

アムロジピン ED_{30}＝2.4mg/kg

ニフェジピン ED_{30}＝2.4mg/kg

(c) DOCA 高血圧ラット [22)]

アムロジピン 1～10mg/kg を経口投与したところ、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降がみられた。作用発現は緩徐で 6～8 時間に最大となり、投与 10 時間後も血圧下降が認められた。

アムロジピン ED_{30}＝2.2mg/kg

ニフェジピン ED_{30}＝2.1mg/kg

(d) 正常血圧ラット[21)]

アムロジピン 10mg/kg 経口投与では、収縮期血圧に変化はみられなかったが、30mg/kg 投与では投与 4 時間後に有意な低下が認められた。正常血圧ラット及び SHR におけるアムロジピンの降圧作用 (ED_{30}) をニフェジピン、マニジピンと比較すると下表のようであり、アムロジピンは高血圧動物に対してより選択的に降圧作用を示すことが示唆された。

SHR、正常血圧ラットにおけるアムロジピン、ニフェジピン、マニジピンの降圧作用

	ED_{30} (mg/kg)		
	アムロジピン	ニフェジピン	マニジピン
SHR	2.3	2.7	2.0
正常血圧ラット (NR)	78.8	9.1	7.8
比 (NR/SHR)	34.3	3.4	3.9

(n=5)

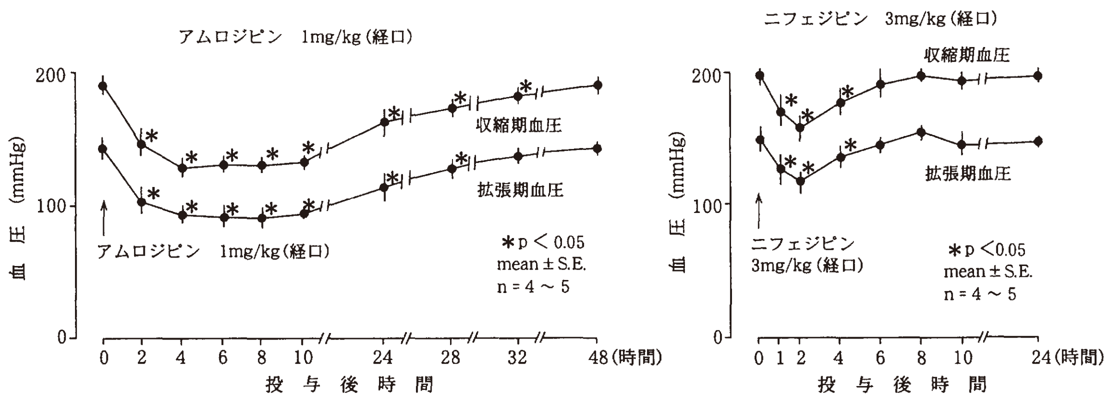
(e) 腎性高血圧イヌ[22)]

アムロジピン 0.1～1.0mg/kg を経口投与した場合、0.3mg 及び 1.0mg で用量に対応した収縮期血圧/拡張期血圧の下降がみられた。この血圧下降の発現は緩徐で、投与 4～6 時間後に最大となり、1.0mg では 24 時間後においても有意な血圧下降が認められた。

アムロジピン収縮期血圧 ED_{30}=0.3mg/kg

ニフェジピン収縮期血圧 ED_{30}=1.3mg/kg

腎性高血圧イヌにおけるアムロジピン及びニフェジピンの降圧作用

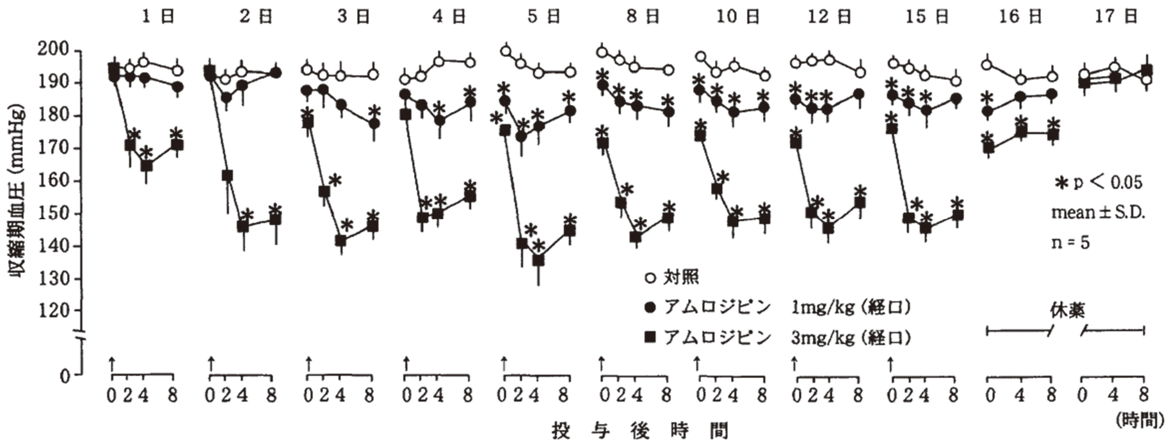


②連続投与

（a）高血圧自然発症ラット（SHR）[22)]

アムロジピン 1、3mg/kg を 1 日 1 回 15 日間経口投与した場合、投与 3～5 日目から投与前血圧が有意に低下し、その後一定の降圧作用が認められ、耐性発現はなかった。投与終了後は 2 日間で、もとの血圧レベルまで復し、この間急激な血圧上昇（リバウンド現象）はみられなかった。

SHRにおけるアムロジピン連続投与時の降圧作用



（b）腎性高血圧イヌ[22)]

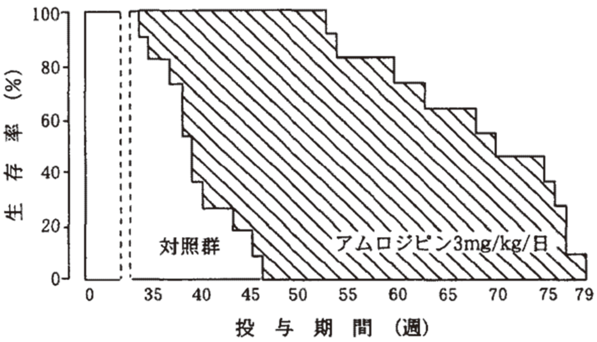
アムロジピン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 20 日間経口投与した場合、投与 7 日目から投与前血圧が有意に低下し、その後一定の降圧作用が認められ、耐性発現はなかった。又、心拍数に殆ど影響を及ぼさなかった。投与終了後は 3～4 日間でもとの血圧レベルに復し、この間急激な血圧上昇（リバウンド現象）はみられなかった。

（c）脳卒中易発症高血圧ラット（SHR-SP）[23)]

SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 79 週間連続経口投与した結果、高血圧の進展は明らかに抑制され、脳卒中による死亡時期も有意に延長し、延命効果が認められた。

また、SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 15 週間連続投与した結果、心臓・腎臓・脳における病理組織学的変化は著明に抑制された。

SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を連続経口投与した場合の延命効果〔n=11〕



SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 15 週間連続投与した場合の心臓、腎臓及び脳における病理組織学的変化に対する抑制効果

病理組織学的変化	対照群	アムロジピン投与群（3mg/kg/日）
心臓		
心筋線維化	5[a)] / 5[b)]	1[a)] / 5[b)]
腎臓		
フィブリノイド壊死	5 / 5	1 / 5
増殖性動脈炎	5 / 5	1 / 5
糸球体基底膜肥厚	5 / 5	0 / 5
尿細管萎縮	5 / 5	0 / 5
間質線維化	5 / 5	0 / 5
間質性細胞浸潤	5 / 5	1 / 5
尿細管腔内蛋白様円柱	5 / 5	1 / 5
脳		
出血巣	1 / 5	0 / 5
血栓形成	1 / 5	0 / 5

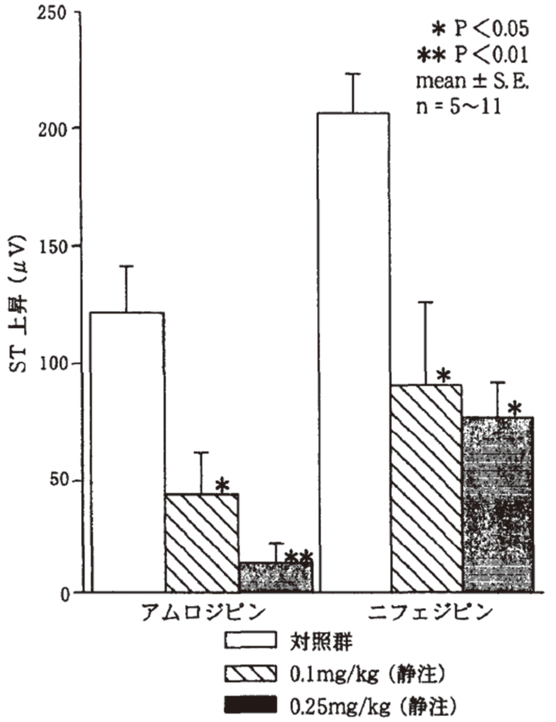
a）変化を示した動物数　b）使用した動物数

4）抗狭心症作用

①冠動脈塞栓による虚血心に対する作用[24)]

麻酔モルモットを用いたセファデックス微粒子の冠動脈塞栓による心筋虚血に対する作用を検討した。アムロジピン 0.1、0.25mg/kg の静脈内投与で心筋虚血性の ST 上昇を用量に対応して抑制した。又この作用はニフェジピンよりやや強かった。

モルモットの冠動脈塞栓に伴う心筋虚血性の ST 上昇に対する
アムロジピン、ニフェジピンの作用



②冠動脈結紮による虚血心に対する作用[25)]

麻酔開胸イヌの冠動脈を 45 分間結紮し、その後 60 分間再灌流した心臓について、アムロジピン静脈内投与の効果を調べた。アムロジピン 200μg/kg を結紮 15 分前に投与した場合、再灌流後の心収縮力の回復は著明に促進され、心筋内アデニンヌクレオチド量の低下及びクレアチンリン酸量の増加は抑制された。

③心筋保護作用

（a）供血ネコを用いた血液灌流摘出心臓標本において、60 分間虚血/60 分間再灌流を施し、アムロジピンを静脈内投与した場合の心筋保護作用を調べた。アムロジピン 150μg/kg 静脈内投与では、対照群で認められた左心室収縮期血圧及び左心室 dp/dt の著明な低下をいずれも有意に抑制した。また虚血による細胞内ホメオスタシスの消失に伴う心筋内 K 含量の低下及び Ca 含量の増加も有意に抑制した[26)]。

（b）ラット摘出灌流心臓

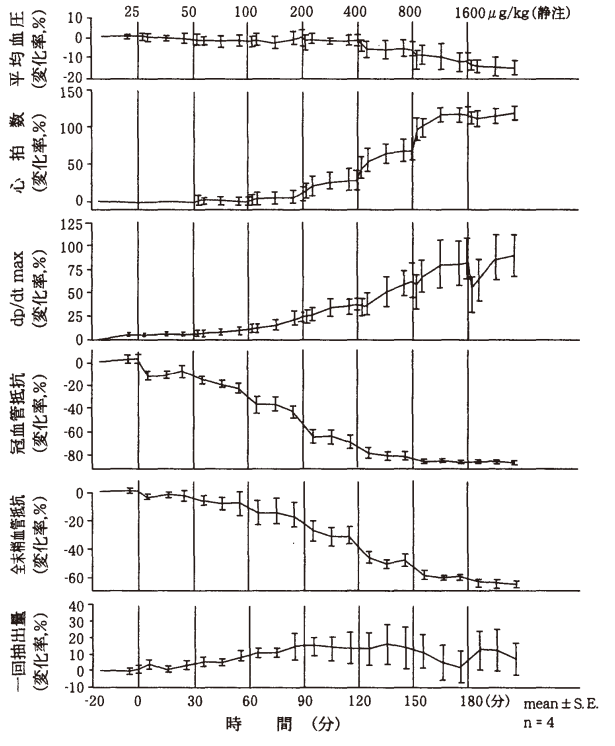
ラットにアムロジピン 0.25mg/kg を静脈内投与し、5 時間後に心臓を摘出して虚血（30 分）/再灌流（15 分間）した場合、アムロジピンは虚血による心筋内 ATP の低下及びリン酸クレアチン量の低下を抑制し、再灌流後の心収縮力、ATP 及びリン酸クレアチン量の回復を促進した。又、心筋内 Ca 含量は再灌流時に著明に増加するが、アムロジピンはこの増加を有意に抑制した[27)]。

5) 循環器系に対する作用

①血行動態に対する作用 [28)]

麻酔イヌにアムロジピン 25～1600μg/kg を静脈内投与した場合、血圧下降、全末梢血管抵抗及び冠血管抵抗の減少、心拍数の増加、左心室dp/dtの上昇及び一回拍出量の軽度増加がみられた。

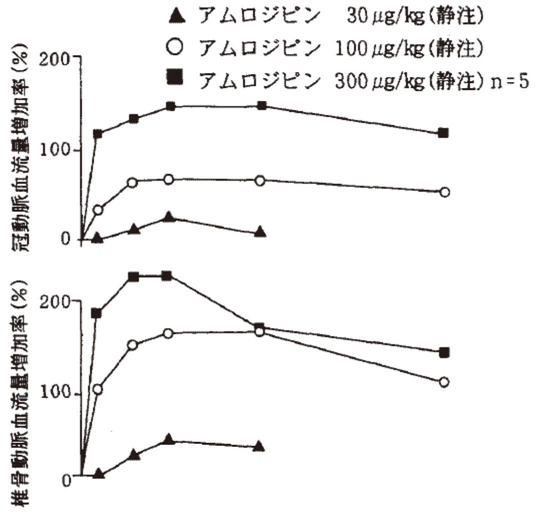
麻酔イヌの血行動態に対するアムロジピンの作用



②冠及び脳血流量に対する作用 [28)]

麻酔イヌにアムロジピン 30～300μg/kgを静脈内投与した場合、冠動脈、椎骨動脈のいずれにおいても、用量に対応した血流量の持続的な増加がみられた。

麻酔イヌの冠動脈及び椎骨動脈血流量に対するアムロジピンの作用



6）心抑制作用[29)]

モルモット摘出右心房標本におけるアムロジピンの拍動数及び収縮力に対する抑制作用 IC_{50} は、6.8×10^{-6}、1.6×10^{-6}M であり、他の Ca 拮抗薬に比べて最も弱かった。

モルモット摘出右心房標本における各種 Ca 拮抗薬の抑制作用

薬　物	IC_{50} (M)		収縮力抑制の効力比
	拍動数	収縮力	
アムロジピン	6.8×10^{-6}	1.6×10^{-6}	1
ニフェジピン	1.1×10^{-7}	7.3×10^{-8}	21.9
ニカルジピン	1.0×10^{-8}	1.2×10^{-9}	133.3
ベラパミル	3.3×10^{-7}	1.7×10^{-7}	9.4
ジルチアゼム	2.5×10^{-7}	3.6×10^{-7}	4.4

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

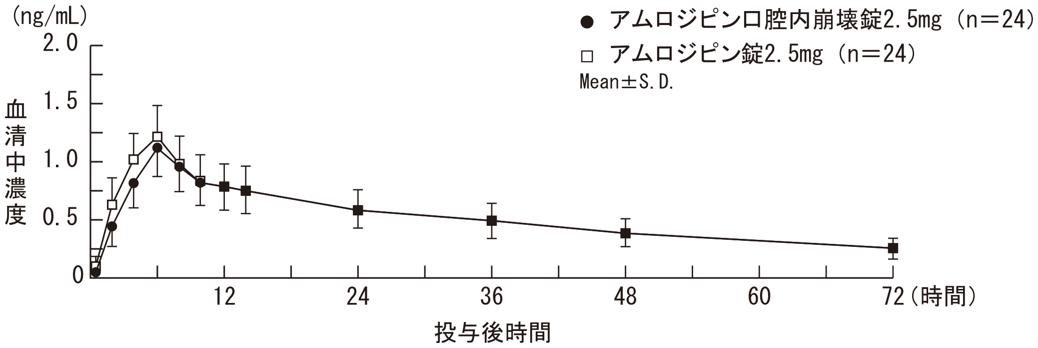
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

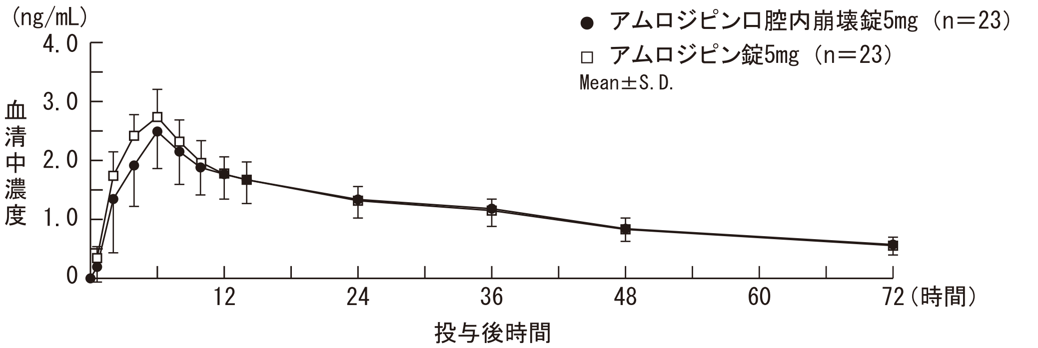
1) 健康成人

〔単回投与〕

①健康成人にアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg をそれぞれクロスオーバー法にて単回経口投与したときの血清中アムロジピン濃度は図及び表の通りである。

アムロジピン錠、アムロジピン口腔内崩壊錠
単回投与時の血清中濃度



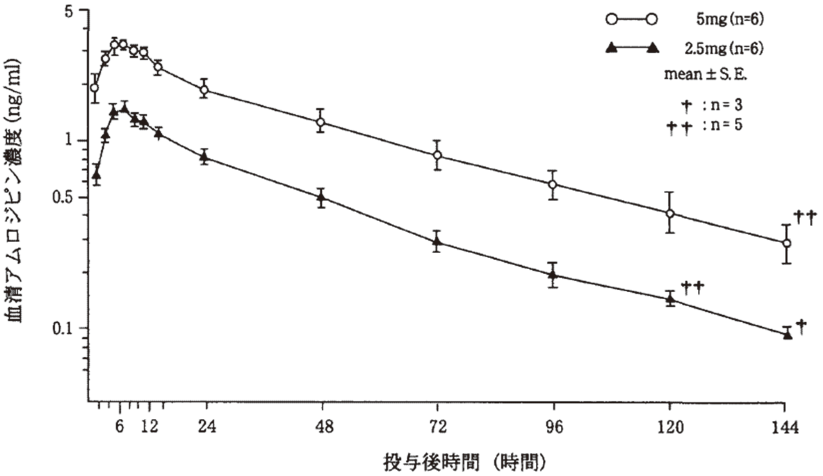


投与量	剤形	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.5mg	アムロジピン口腔内崩壊錠	6.0±0.8	1.13±0.25	37.1±10.2	37.8±6.8
	アムロジピン錠	5.8±1.0	1.23±0.26	38.0±10.1	36.5±4.2
5mg	アムロジピン口腔内崩壊錠	5.6±1.0	2.51±0.66	84.3±20.8	36.2±5.0
	アムロジピン錠	5.5±1.4	2.81±0.40	84.8±15.0	35.4±7.4

T_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度　　Mean±S.D.
AUC：血清中濃度－時間曲線下面積（0～72 時間値）、$T_{1/2}$：血清中濃度半減期

②健康成人男子6名を対象にアムロジピンとして2.5mg及び5.0mgを2週間間隔で空腹時単回経口投与したところ、血清中アムロジピン濃度は投与量に比例し、最高血清中濃度（C_{max}）はそれぞれ1.64ng/mL及び3.39ng/mLであり、投与後7〜8時間で最高血清中濃度に達した後に緩徐に減少した。血清中濃度半減期($T_{1/2}$)は33.3時間及び39.4時間、$AUC_{0\sim\infty}$は68.1ng･hr/mL、178.2ng･hr/mLであった[18)]。

健康成人男子におけるアムロジピンの単回投与時の血清濃度

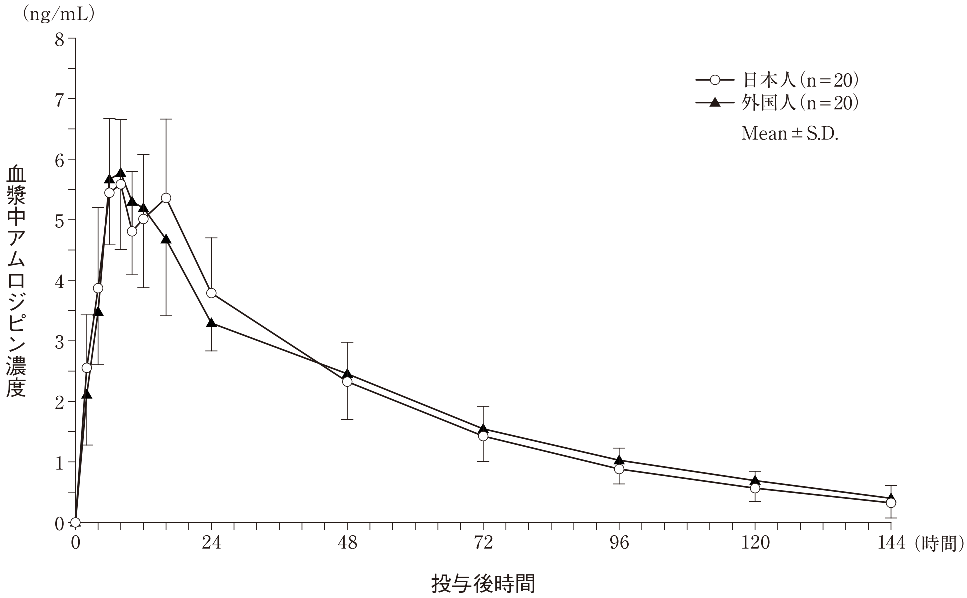


単回投与時の健康成人男子6名の薬物速度論的パラメータ[2)]

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	Kel_{β} (hr^{-1})	Vd_{β} (1/kg)
2.5	7.3 ±0.4	1.64 ±0.07	68.1 ±5.4	33.3 ±2.2	0.0214 ±0.0018	31.0 ±2.3
5.0	7.7 ±1.2	3.39 ±0.15	178.2 ±22.4	39.4 ±3.6	0.0184 ±0.0018	28.4 ±2.2

n＝5〜6　Mean±S.E.

③日本人及び外国人健康成人を対象に、アムロジピン10mg（ノルバスク錠5mg×2錠）を単回経口投与したときのアムロジピンの薬物動態を検討した[3)]。
日本人20名にアムロジピン10mgを投与したときのアムロジピンの血漿中濃度推移は、外国人20名における推移と類似していた（図）。日本人におけるアムロジピンのT_{max}及び$t_{1/2}$（算術平均値）は、それぞれ9.3時間及び35.1時間であり、C_{max}及び$AUC_{0\sim\infty}$（算術平均値）は、それぞれ5.84ng/mL及び298ng･hr/mLであった（表）。この成績は、アムロジピン錠1.25〜5mgの単回投与時におけるT_{max}及び$t_{1/2}$と同様の値であり、C_{max}及び$AUC_{0\sim\infty}$は、ともにほぼ投与量に応じて増加した。
また、アムロジピン 10mg 単回投与時のこれらの薬物動態パラメータは、いずれも日本人と外国人で同様であった。



日本人（n=20）及び外国人（n=20）健康成人にアムロジピン 10mg を単回経口投与したときのアムロジピンの血漿中濃度推移

日本人及び外国人健康成人にアムロジピン 10mg を単回経口投与したときのアムロジピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	日本人	外国人
n	20	20
C_{max} (ng/mL)	5.74 (5.84±1.24)	6.00 (6.11±1.18)
T_{max} (hr)	8.0 (9.3±4.1)	8.0 (8.0±2.4)
$AUC_{0\sim last}$ (ng･hr/mL)	269 (278±72.4)	272 (284±78.8)
$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	288 (298±84.3)	298 (312±93.1)
$t_{1/2}$ (hr)	35.1±6.2	37.6±7.5

n：被験者数

C_{max}、$AUC_{0\sim last}$及び$AUC_{0\sim\infty}$：幾何平均値（Mean±S.D.）

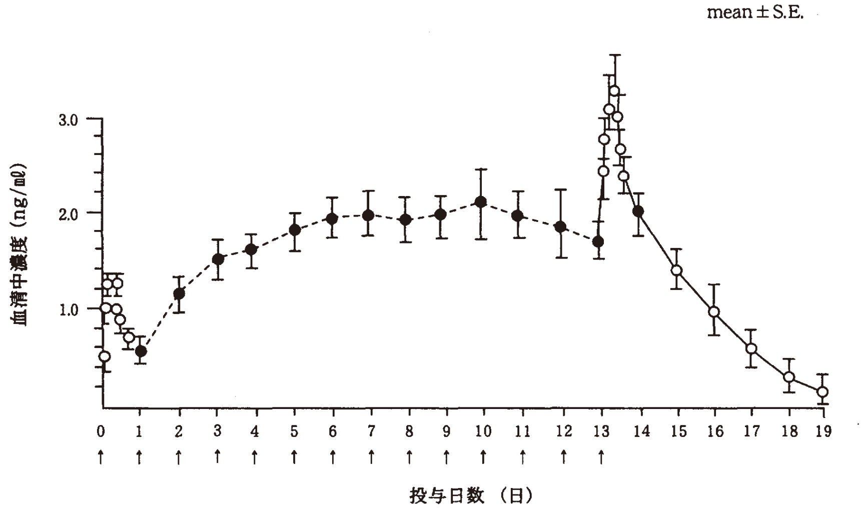
T_{max}：中央値（Mean±S.D.）

$t_{1/2}$：Mean±S.D

〔連続投与〕[2)]

健康成人男子6名を対象にアムロジピンとして2.5mgを1日1回毎朝食30分後に14日間経口投与したところ、14日目までの毎回投与直前の血清中濃度は投与6日目まで漸増したが、以降はほぼ定常状態（1.78～2.16ng/mL）に達し、その値は投与初日（0.6ng/mL）の約3倍であった。また14日目のC_{max}及び血清中濃度－時間曲線下面積($AUC_{0\sim24}$)はそれぞれ3.5ng/mL及び61.8ng･hr/mLであり、投与初日（1.4ng/mL及び19.3ng・hr/mL）の約3倍であった。

健康成人男子におけるアムロジピン2.5mg連続投与時の血清濃度（n=6）



●投与後24時間目での血清中アムロジピン濃度

○投与初日及び14日目でのアムロジピン投与後の経時的血清中アムロジピン濃度

（↑）アムロジピン2.5mg投与

注）本剤の承認用法及び用量：

・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

・狭心症:通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

2）成人高血圧症患者[8)]

アムロジピン5mgで効果不十分の本態性高血圧症成人患者を対象としたアムロジピン5mgと10mg（ノルバスク錠5mg×2錠)の二重盲検群間比較第Ⅲ相試験において､アムロジピンの薬物動態(定常状態における血漿中トラフ濃度）を検討した。

5mg群における4週及び8週時のトラフ濃度（幾何平均値）は、それぞれ6.83及び7.03ng/mLであり、二重盲検期開始時（ベースライン時、7.02ng/mL）とほぼ同じであった。10mg群における4週及び8週時のトラフ濃度は、いずれも16.9ng/mLであり、5mg群及び10mg群のベースライン時（7.18ng/mL）の約2倍であることから、ほぼ投与量に応じた血漿中濃度の上昇が認められた。

アムロジピン5mgで効果不十分の高血圧症患者にアムロジピン5mg継続投与（5mg群）あるいは10mgへ増量投与（10mg群）したときの定常状態におけるアムロジピンの血漿中トラフ濃度

測定時期（二重盲検期）	5mg群			10mg群		
	n	トラフ濃度（ng/mL）	95%信頼区間（ng/mL）	n	トラフ濃度（ng/mL）	95%信頼区間（ng/mL）
ベースライン時[a)]	147	7.02 (7.65±3.07)	6.5～7.5 (7.2～8.2)	145	7.18 (7.69±2.67)	6.7～7.7 (7.2～8.1)
4週時	146	6.83 (7.64±3.38)	6.3～7.4 (7.1～8.2)	144	16.9 (18.2±6.55)	15.7～18.1 (17.1～19.3)
8週時	145	7.03 (7.60±3.33)	6.6～7.5 (7.1～8.1)	143	16.9 (18.0±6.25)	15.7～18.2 (16.9～19.0)

n：解析対象例数

トラフ濃度：幾何平均値（Mean±S.D.）

95%信頼区間：幾何平均値の95%信頼区間（算術平均値の95%信頼区間）

a）スクリーニング期にアムロジピン5mgを8週間投与した後の二重盲検期開始時

社内資料

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

[併用薬の影響]

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

[食事の影響]

アムロジピンの吸収は食事の影響を受けにくく、T_{max}が食後投与でやや遅延する以外は、C_{max}、$T_{1/2}$及びAUCはいずれも空腹時及び食後で有意な差はみられなかった[30)]。

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
該当資料なし

(3) 消失速度定数 [2)]
0.0184/hr（健康成人男子、5mg 単回経口投与時）

(4) クリアランス [2)]
8.9mL/min/kg
（健康成人男子、5mg 単回経口投与時、CL＝Kel_{β}・Vd で計算）
（外国人データ）[31)]
Faulkner らは､健康成人男子にアムロジピン 10mg を静注したところクリアランスは 7mL/min/kgであった。

(5) 分布容積 [2)]
28.4L/kg（健康成人男子、5mg 単回経口投与時）

(6) その他
該当資料なし

注）本剤の承認用法及び用量：
・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。
・狭心症:通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：腸管

吸収率：

（外国人データ）[32)]

Beresford らが、健康成人男子 2 名にアムロジピンを単回経口（15mg）投与又は静注（5mg）したところ、吸収率は 96%であった。

（外国人データ）[31)]

Faulkner らは、健康成人男子 12 名にアムロジピン 10mg を単回経口投与又は静注したところ生物学的利用率は 64（52～88）%であった。

腸肝循環:ラットにアムロジピン 2mg/kg を経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸に注入したところ、投与した胆汁中放射能の 28%が再び胆汁中に回収され、腸肝循環が認められた。

注）本剤の承認用法及び用量：

・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

・狭心症:通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞[33)]

ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与後の脳への分布は少なく（検出限界以下）、脳関門の通過性は低いと思われる。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞[33)]

妊娠ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与した時、胎仔への移行が認められたが、母体組織内濃度の 1/7～1/60 と低かった。

(3) 乳汁中への移行性[34)]

妊娠高血圧症を有する授乳婦 31 例を対象に、アムロジピンの初期投与量を 5mg 1 日 1 回として、目標血圧（140/90mmHg 未満）に従って用量を変化させ反復経口投与し、血漿中濃度及び乳汁中への移行を検討した。平均投与量は 6mg/日であり、投与 10 日目のアムロジピンの血漿中及び乳汁中濃度の中央値は15.5ng/mL及び11.5ng/mLであった。アムロジピンは血漿と同じレベルで乳汁中へ移行した。この乳汁を摂取した哺乳児の相対的乳児投与率（RID）の中央値は 4.18%であった。

(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

＜参考＞[33)]

ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与した場合、いずれの臓器でも投与後 1～4 時間で最高値を示し、肝臓、肺臓、腎臓の順に高濃度を示した。各組織内濃度は 48 時間後にはほとんど検出限界以下となり消失した。

(6) 血漿蛋白結合率[35)]

ヒト血漿蛋白にアムロジピンを 50ng/mL 又は 500ng/mL を添加した時の血漿蛋白結合率を平衡透析法で検討したところ、血漿蛋白結合率は添加濃度に影響されず 97.1%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

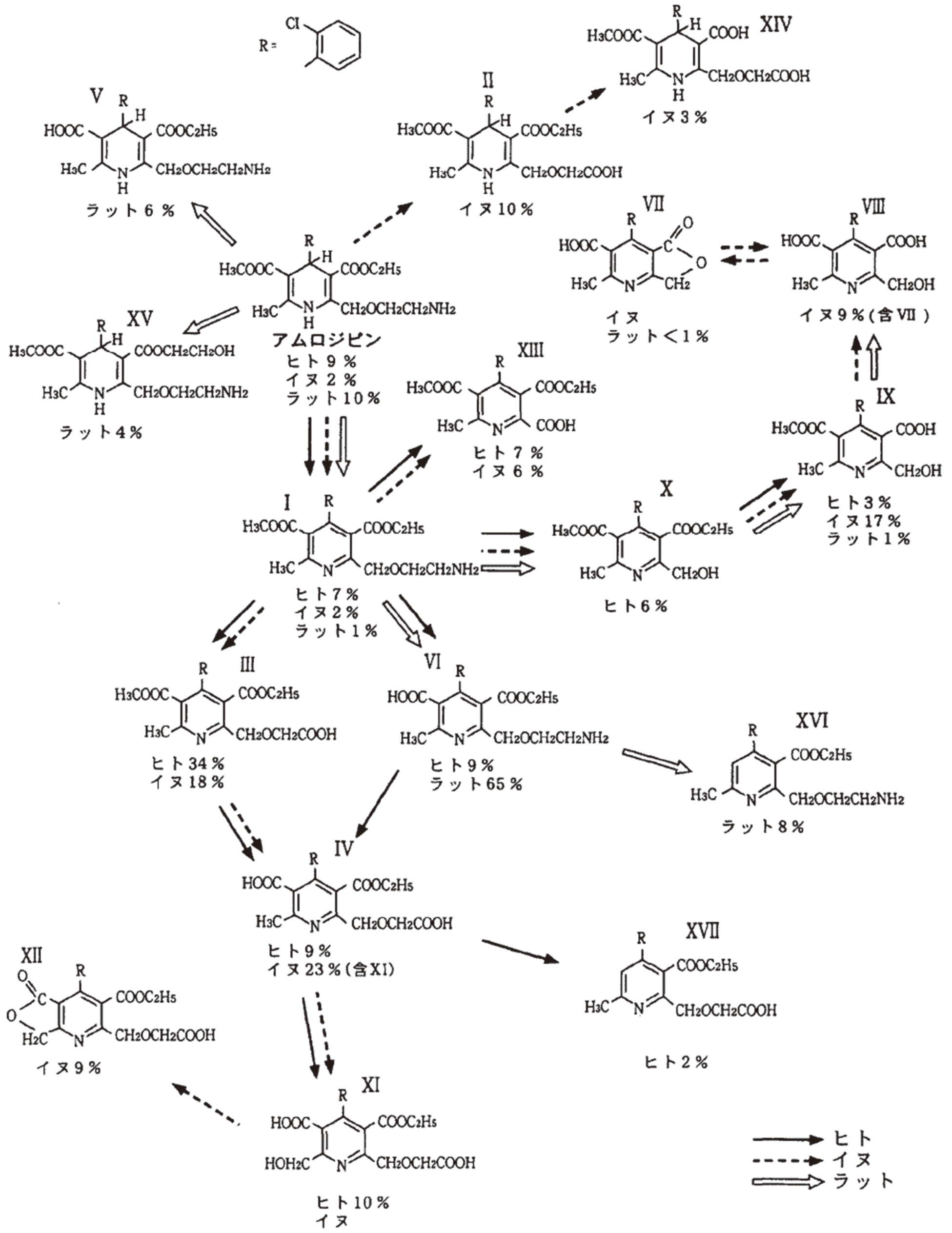
（外国人データ）[32)]

Beresford らが、健康成人男子 2 名にアムロジピンを単回経口（15mg）投与又は静注（5mg）し、投与 72 時間までの尿中代謝物の検索を行った結果、代謝経路は下記の様に推定された。

代謝部位：肝臓

代謝経路：アムロジピンの主要代謝経路は、ジヒドロピリジン環の酸化にひきつづき、5 位の脱メチル化並びに 2 位の酸化的脱アミノ化の両経路をとる。

アムロジピンの代謝経路及び尿中代謝物の割合[36)]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率[37)]

他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と同様、本剤も主に CYP3A4 により代謝されると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比べ、生体内利用率が高いことより、初回通過効果は他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比べ低いと考えられる。

＜参考＞ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の生物学的利用率[38)]

薬　物　名	バイオアベイラビリティ（%）
ニフェジピン	56
ニフェジピン持効錠	52
ニカルジピン徐放製剤	49
ニルバジピン	14
ニトレンジピン	49
マニジピン	データなし
ベニジピン	データなし
アムロジピン	64

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

主要代謝物の薬理作用として､ラット摘出大動脈標本の Ca 収縮に対する抑制作用を検討したところ､最も強力な代謝物 XV でもその効力は未変化体の 1/25 であり､他の代謝物で薬理作用はほとんど認められなかった[39)]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路[2)]

「Ⅶ-2. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率[2)]

健康成人男子 6 名を対象にアムロジピン錠 2.5mg 又は 5.0mg を 2 週間間隔で空腹時単回経口投与したところ、いずれの投与量でも投与後 144 時間までに尿中に未変化体が約 8%排泄された。

また、健康成人男子 6 名を対象にアムロジピン錠 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したところ、投与後 24 時間の尿中への未変化体排泄率は投与初日で 3.1%であり、以降漸増して投与 6 日目以降には 6.3～7.4%（1 回投与量に対する排泄率）と定常状態となった。

（外国人データ）[32)]

Beresford らは、健康成人にアムロジピンを単回経口（15mg）投与し、投与 12 日目までの尿中及び糞便中代謝物の検索を行った結果、投与量の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中の 9%は未変化体であり、その他に 9 種の代謝物が認められた。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注）本剤の承認用法及び用量：

・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

・狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

14～18%[40)]

（外国人データ）[41)]

Laher らは、血液透析患者にアムロジピン 5mg/日を 14 日間経口投与したときの血漿中アムロジピン濃度と、健康成人男子 6 例に投与した時の血漿中濃度を比較した結果、差は認められなかった。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

注）本剤の承認用法及び用量：

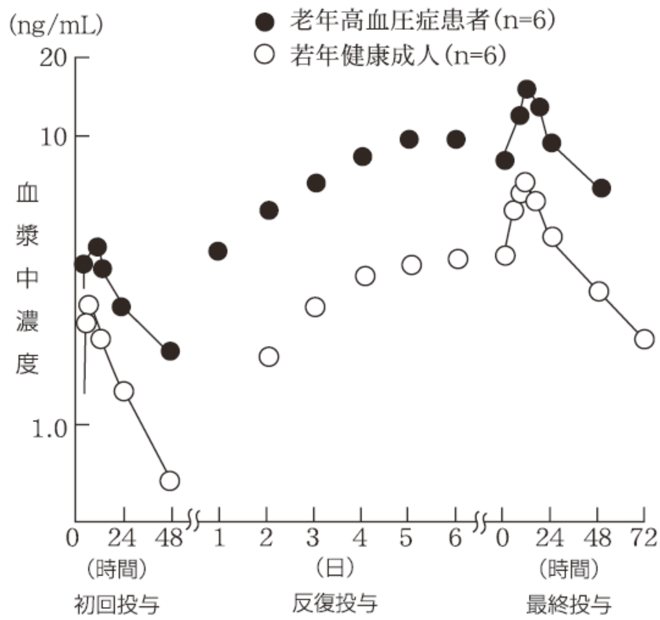
・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

・狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

10. 特定の背景を有する患者

1）高齢者[42)]

老年高血圧患者 6 例（男 2、女 4、平均年齢 79.7 歳）にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間連続投与した場合の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。単回投与した場合、若年健康成人（男 6、平均年齢 22.3 歳）に比し、C_{max}、AUC は有意に高値を示したが、$T_{1/2}$ に有意差は認められなかった。連続投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった。



	老年高血圧患者		若年健康成人	
	単回投与時	連続投与時	単回投与時	連続投与時
C_{max} (ng/mL)	4.24±0.08**	14.9± 2.2*	2.63±0.35	7.51±0.32
T_{max} (hr)	7.2 ±0.49	8.0± 1.8	6.7 ±0.42	8.0 ±0.7
$T_{1/2}$ (hr)	37.5 ±6.0	47.4±11.3	27.7 ±4.6	34.7 ±2.7
AUC (ng･hr/mL)	116.9 ±8.4**	—	63.2 ±5.5	—

Mean±S.E.、AUC：0～48 時間値

＊p＜0.05、＊＊p＜0.01（vs 健康者）

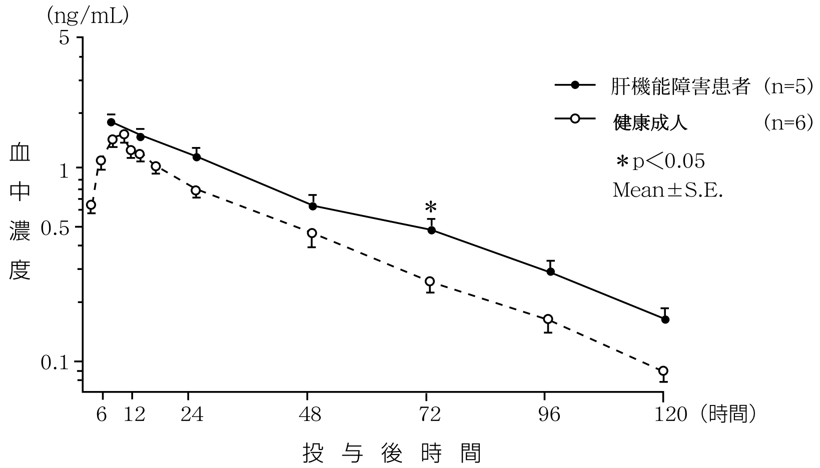
注）本剤の承認用法及び用量：

・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

・狭心症:通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

2）成人肝機能障害患者[43)]

成人肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合の血中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、$T_{1/2}$、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。



	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
肝機能障害患者	7.2±1.2	1.9±0.2	104.0±15.5	43.0±8.0
健康成人	7.3±0.4	1.64±0.07	68.1±5.4	33.3±2.2

有意差検定：n.s.
Mean±S.E.

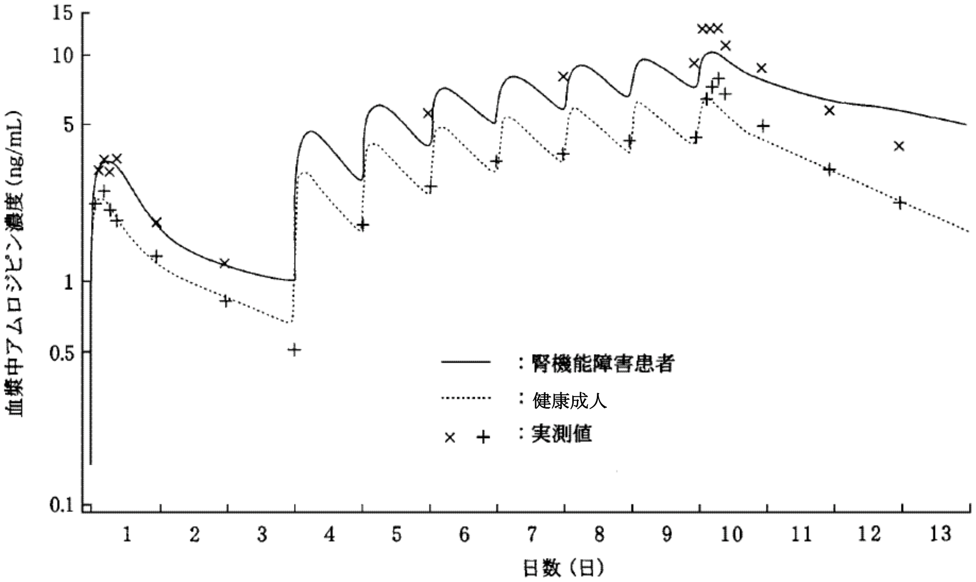
3) 成人腎機能障害患者[44)]

腎機能障害を伴う高血圧症入院患者 11 例、平均年齢 49.3 歳（38～64 歳）と健康成人男子 6 例、平均年齢 22.3 歳（20～24 歳）にアムロジピン 5mg 錠、1 錠を 1 日目及び 4 日目から 10 日目まで連日朝食後に 1 日 1 回経口投与した。2 日目、3 日目は休薬し、前者を単回投与試験、後者を連続投与試験とした。

腎機能障害患者及び健康成人の単回投与による血漿中濃度曲線の推移をもとに連続投与時の血漿中濃度をシミュレーションした曲線を図に示す。また、薬物動態指標は表の通りである。

腎機能障害患者は健康成人に比し、C_{max}、AUC の増大が認められたが、加齢に起因する可能性が大きいと考察された。

血漿中アムロジピン濃度のシミュレーション



腎機能障害患者にアムロジピン 5mg を単回投与及び連続投与したときの薬物動態

パラメーター	腎機能障害患者（n=11）		健康成人（n=6）	
	単回投与時	連続投与時	単回投与時	連続投与時
C_{max}（ng/mL）	4.2± 1.4*	13.2± 4.2**、++	2.6± 0.9	7.5± 0.8++
T_{max}（hr）	6.4± 2.5	6.7± 1.4	6.7± 1.0	8.0± 1.8
$T_{1/2}$（hr）	38.2±16.1	40.7±12.0	34.4±12.9	39.8± 6.6
$AUC_{0\sim24}$（ng･hr/mL）	60.4±26.3	242.8±76.9**、++	40.5±11.4	137.0±18.5++

Mean±S.D.

健康成人との比較（＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01）

単回投与との比較（＋：p＜0.05、＋＋：p＜0.01）

（外国人データ）[41)]

健康成人から血液透析患者までの 27 例を腎機能障害の程度により 5 つのグループに分け、アムロジピン 5mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、薬物動態を比較検討したところ、いずれのグループにおいてもアムロジピンはほぼ同様の血中濃度推移を示した。

グループ	C_{max} (ng/mL)		最終投与後
	1 日目	14 日目	$T_{1/2}$（時間）
A	2.5±0.4	6.3±0.7	42.2±6.0
B	3.6±0.5	10.9±1.1	55.0±5.7
C	3.5±0.6	11.4±2.1	53.3±10.0
D	2.4±0.2	6.2±1.3	51.6±9.0
E	2.3±0.2	7.8±1.3	51.8±4.5

Mean±S.E.

対象：グループ A：健康成人 6 例
グループ B：Ccr38～65mL/min 6 例
グループ C：Ccr20～29mL/min 5 例
グループ D：Ccr 7～15mL/min 6 例
グループ E：血液透析患者 4 例
※Ccr：クレアチニン・クリアランス

注）本剤の承認用法及び用量：
・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。
・狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

4）小児患者（外国人データ）[45)]

高血圧症患者にアムロジピンとして 1 日 1.25～20mg を連続投与した母集団薬物動態試験の結果、クリアランス（平均値）は、6～12 歳（34 例）で 24.9L/hr、13～17 歳（28 例）で 27.9L/hr と推定され、成人における値と同様であった。

注）小児患者において本剤の承認された 1 日通常用量は 2.5mg である。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

さらに血圧が低下するおそれがある。

9.1.2 心不全のある患者

非虚血性心筋症による重度心不全患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤投与群で肺水腫の発現頻度が高かったとの報告がある[46)]。

注）本剤の承認された効能又は効果は「高血圧症」及び「狭心症」である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者 降圧に伴い腎機能が低下することがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 増量時には慎重に投与すること。高用量（10mg）において副作用の発現頻度が高くなる可能性がある。本剤は主として肝臓で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。［11.2、16.6.1 参照］

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている[47]。

＜解説＞
「Ⅸ-2. 毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている[34]。

＜解説＞
「Ⅶ-5. 分布」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者 低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている[42)]。［16.6.3 参照］

＜解説＞

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

7. 相互作用

10. 相互作用 本剤の代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	シンバスタチン80mg(国内未承認の高用量) との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	本剤とタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

＜解説＞

1) 降圧作用を有する薬剤

(外国人データ)

・シルデナフィル

アムロジピン5～10mgを常時服用している本態性高血圧症患者16例を対象に、アムロジピンの薬物動態及び血行動態に及ぼすシルデナフィルの影響を二重盲検クロスオーバー法により検討した[48]。アムロジピンを空腹時に投与し、その2時間後(食後約2時間)にシルデナフィル100mg又はプラセボを単回併用投与した。

その結果、シルデナフィルはアムロジピンの薬物動態に有意な影響を与えなかった。一方、シルデナフィル併用群ではプラセボ併用群に比べ心拍数の基準値からの有意な上昇と仰臥位及び立位における収縮期及び拡張期血圧の基準値からの有意な低下が認められた。

したがって、アムロジピンとシルデナフィルなどのように降圧作用を有する薬剤との併用は注意すべきと考えられる。

アムロジピンの薬物動態に及ぼすシルデナフィルの影響
（本態性高血圧症患者）

併用薬剤	アムロジピンの薬物動態パラメータ		
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng・hr/mL)
シルデナフィル プラセボ	2.1±2.8 3.9±3.3	11.6±7.0 11.7±6.1	78.8±45.4 79.7±45.2
p 値	0.17	0.87	0.90

(mean±S.D.、n＝16)

アムロジピンの降圧作用に及ぼすシルデナフィルの影響
（本態性高血圧症患者）

併用薬剤	姿勢	基準値からの最大変化		
		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)
シルデナフィル	仰臥位 立　位	-17.0±9.7** -20.1±13.3**	-7.9±5.2*** -11.6±11.2*	+1.2±4.7* +3.7±6.8***
プラセボ	仰臥位 立　位	-8.7±5.4 -9.6±7.7	-2.1±5.4 -3.0±4.6	-0.7±5.1 -3.7±4.1

(mean±S.D.、n＝16)
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01、＊＊＊：p＜0.001、vs プラセボ併用群
（注：シルデナフィルの日本での承認用量は 1 日 1 回 25mg～50mg である。）

2）CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、イトラコナゾール等）

・エリスロマイシン

海外の臨床薬理試験※において、アムロジピンとエリスロマイシンの併用による薬物相互作用を検討した結果、21.8%の $AUC_{0-\infty}$の上昇が認められた。エリスロマイシンとの併用により、アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

※社内資料

・ジルチアゼム

臨床薬理試験において、ジルチアゼムで前治療した群と前治療しなかった群に、それぞれアムロジピンを単回投与し、併用による薬物相互作用を検討した。その結果、ジルチアゼムで前治療しなかった群と比較して前治療した群は、アムロジピンの血中濃度が有意に高いことが認められた（C_{max}：3.0±0.8→4.7±1.2ng/mL、AUC_{0-48}：83±18→130±39ng・h/mL）。ジルチアゼムとの併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした[49]。

・イトラコナゾール

イトラコナゾールは一般的に強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

3）CYP3A4 誘導剤（リファンピシン等）

リファンピシンは一般的に強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがあることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

4) グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースと本剤の同時服用によりアムロジピンの血中濃度が上昇し、アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。また、国内でアムロジピンとグレープフルーツとの相互作用による症例が報告されていることから、同時服用をしないよう注意喚起を行うこととした。

（外国人データ）

アムロジピンの薬物動態に影響を認めないとする報告[50)]と軽度ではあるが血中濃度の上昇を認めたとする報告[51)]がある。

健康成人男性20例にアムロジピン10mgを静注又は経口投与し、グレープフルーツジュース併用（服薬時240mL、その後8日間朝食時200mLを飲用）による薬物動態への影響を水で服用した場合とクロスオーバー法で比較したところ、ノルバスクはグレープフルーツジュース同時飲用による影響をほとんど受けないことが確認された。また、両群間の血圧や心拍数に有意差は認められなかった[50)]。

グレープフルーツジュースの併用及び非併用時の
アムロジピン経口投与における薬物動態パラメータの比較[30)]

グレープフルーツジュース併用の有無	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	Kel (hr^{-1})	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	AUCの比 (a/b%)
併用（a)	6.2±1.1	7.6±1.4	0.0166±0.0034	315±76	107.8
非併用（b)	5.8±1.1	7.9±1.7	0.0177±0.0034	293±58	

（mean±S.D.）

健康成人男性12例を対象として、アムロジピン5mgをグレープフルーツジュース250mLで服用した場合と水250mLで服用した場合の薬物体内動態をクロスオーバー法で比較検討したところ、グレープフルーツジュースで服用した場合には、アムロジピンのC_{max}やAUCが軽度ではあるものの有意に上昇した。なお、両群間の血圧や心拍数に有意差は認められなかった[51)]。

アムロジピン単回投与時の体内動態指標（n=12）[51)]

	水	グレープフルーツジュース
AUC_{0-72} (ng･hr/mL)	94 ±17	107 ±24*
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	126 ±30	144 ±38*
C_{max} (ng/mL)	2.7± 0.5	3.1± 0.6*
T_{max} (hr)	7.0± 2.0	7.6± 1.5
CL_0 (mL/min･kg)	9.3± 2.8	8.2± 2.5
$T_{1/2}$ (hr)	35.8± 8.3	35.8± 7.1

＊p＜0.05（対水服用）、mean±S.D.

5) シンバスタチン

FDAの勧告により、米国の添付文書が改訂になったこと、また米国添付文書改訂に伴いCompany Core Data Sheet：企業中核データシート（CCDS）*も改訂されたことに基づき、国内の添付文書及びインタビューフォームなども同様に注意喚起を行うこととした。

6) タクロリムス

CCDS*との整合性に基づき、国内の添付文書及びインタビューフォームなども注意喚起を行うこととした。

本剤との併用時には、腎障害等のタクロリムスの副作用発現に注意すること。

＊：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている開発会社 米国ファイザー社が作成する文書

7）その他

・ジゴキシン

健康成人を対象にアムロジピンとジゴキシンの相互作用を検討したところ、ジゴキシンの血中濃度及び腎クリアランスに影響を認めなかった[52)]。

・シメチジン

健康成人を対象にアムロジピンとシメチジンとの相互作用を検討したところ、アムロジピンの薬物動態に影響を認めなかった[53)]。

・シクロスポリン

腎移植後高血圧症患者を対象に、アムロジピンとシクロスポリンの相互作用を検討したところ、シクロスポリンの薬物動態に影響を認めなかった[54)]。

・その他の薬剤

ヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験において、アムロジピンはフェニトイン、ワーファリン、インドメタシンの血漿蛋白結合に影響しないことが示された。さらに、健康成人にアムロジピンとワーファリンを併用投与しても、プロトロンビン時間に影響を認めなかった[55)]。

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 **11.1.1 劇症肝炎**（頻度不明）**、肝機能障害、黄疸**（0.1%未満） AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。 **11.1.2 無顆粒球症**（頻度不明）**、白血球減少**（0.1%未満）**、血小板減少**（頻度不明） **11.1.3 房室ブロック**（0.1%未満） 徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。 **11.1.4 横紋筋融解症**（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

＜解説＞

11.1.1 国内の症例報告にて肝機能障害、黄疸がある。

なお、開発時及び承認後 6 年間の使用成績調査（再審査終了時）では、肝機能障害 20 例（0.17%）が報告されており、黄疸は報告されていない。

また、国内市販後のアムロジピンベシル酸塩含有製剤（本剤を含む）において、因果関係を否定できない重篤な劇症肝炎が報告されている。

劇症肝炎は、進行性の黄疸を認め、黄疸の増強に伴い、発熱、全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、上腹部不快感、上腹部痛等の自覚症状も増強する。また、覚醒リズムの逆転、多幸、抑うつ、指南力障害、嗜眠傾向、羽ばたき振戦等の神経障害が発現し、深昏睡にいたる。発現後の劇的な進行、

きわめて不良な予後などから注意を要し、そのためにも早期診断、早期治療が必要である。治療にあたっては、全身状態の管理（各種バイタルサイン、昏睡度、腹水、尿量等のチェック、糖質・各種ビタミンの補給）が最も重要とされる[56)]。

薬剤による肝機能障害の初期症状としては、通常、発熱（38～39℃）、発疹などのアレルギー性症状が早期に現れ、しだいに強くなる全身倦怠感と嘔気、嘔吐などの消化器症状が出現する。一般的に多くの症例で、2 週間以内に発熱、約 3 週間で発疹、約 1 ヵ月で消化器症状、黄疸（皮膚や白目の黄変等）が出現する。原因薬剤の特定においては、まず初期症状から 4 週間以内に投与された薬剤を疑う。初期症状を認め、適切な検査により確定診断がなされたら直ちに服用を中止し安静を保ち、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う[57)]。
（日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集より抜粋）

【症例概要】

患者 性 年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
女 50代	高血圧 （高脂血症、不眠症、網膜静脈閉塞）	不明 143 日間	**劇症肝炎** 虫垂炎の既往歴があった。 投与開始日　本剤及びアトルバスタチンカルシウム水和物の投与を開始した。 投与 141 日目　自覚症状が発現した。AST 738IU/L、ALT 912IU/L、総ビリルビン 0.94mg/dL と肝機能異常を認めた。アトルバスタチンカルシウム水和物の投与を中止した。 投与 144 日目（投与中止日）　本剤を投与中止した。 中止 2 日後　腹部エコー、CT に著変はみられなかった。 中止 5 日後　本剤及びアトルバスタチンカルシウム水和物中止後も改善しないため入院した。ビリルビンの上昇、プロトロンビン時間の低下を認めた。だるい、気持ち悪いといった症状の訴えがあった。治療として、ウルソデオキシコール酸の服用及びグリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物配合剤の静注投与を開始した。 中止 43 日後　肝生検結果は急性肝炎であり、自己免疫性は否定的とされた。肝萎縮は認められなかった。 中止 54 日後　総ビリルビン 22.73mg/dL、プロトロンビン時間 38%に至り、劇症化と判断した（肝性脳症：Ⅰ度）。腹水、肝萎縮を認めた。 中止 57 日後　血漿交換、血液濾過透析を開始し、その後計 7 回（週 3 回、隔日）施行したが、効果がなかった。同時にステロイドパルス療法を開始した。 中止 79 日後　肺炎、脳腫瘍を発症した。 中止 83 日後　播種性血管内凝固（DIC）を発症した。 中止 92 日後　成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を発症した。 中止 98 日後　肝性脳症：Ⅲ-300 中止 99 日後　集中治療が続けられたが死亡した。死因は肝不全であり、剖検所見は劇症肝炎（広汎な肝細胞壊死、胆汁うっ滞）、アスペルギルス症による敗血症、大葉性肺炎であった。

臨床検査値

	投与14日前	投与141日目	中止5日後	中止26日後	中止54日後	中止98日後
T-Bil（mg/dL）	0.40	0.94	2.99	22.84	22.73	20.20
AST（IU/L）	23	738	1060	693	931	－
ALT（IU/L）	18	912	1239	509	364	37
PT-P（%）	－	－	103	66	38	31
HPT（%）	－	－	80	47	22	26
PLT（$\times 10^4$/mm^3）	－	－	17.1	16.1	11.2	4.8
NH_3（μg/dL）	－	－	－	－	118	139

併用薬（下線は併用被疑薬）：<u>アトルバスタチンカルシウム水和物</u>、ブロチゾラム

備考：企業報告

11.1.2 国内の症例報告にて白血球減少、血小板減少がある。

なお、開発時及び承認後6年間の使用成績調査(再審査終了時)では、白血球減少(症)1例(0.01%)が報告されており、血小板減少(症)は報告されていない。

また、国内市販後のアムロジピンベシル酸塩含有製剤(本剤を含む)において、因果関係を否定できない重篤な無顆粒球症が報告されている。

薬剤による無顆粒球症及び白血球減少の初期症状としては、細菌感染に対する抵抗力が弱くなることにより、突然の高熱、悪寒、咽頭痛、全身の違和感などがみられる。薬剤の投与期間と発症の関係は、服用開始直後から数ヵ月後にみられるものなど様々である。初期症状を認め、適切な検査により確定診断がなされたら、直ちに服用を中止し、38℃以上の発熱をみた場合は、抗生物質の投与等の適切な処置を行う[58)]。

一方、血小板減少の初期症状としては、点状出血及び紫斑が最も多く、一部の症例では鼻出血、歯肉出血などがみられる。一般的に、服用開始後、症状が現れるまでの期間は数週間から、数ヵ月である。初期症状に気づいたら、直ちに服用を中止し副腎皮質ホルモンの投与や血小板輸血などの適切な処置を行う[58)]。

(日本病院薬剤師会 編:重大な副作用回避のための服薬指導情報集より抜粋)

【症例概要】

患者 性 年齢	患者 使用理由(合併症)	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	
女 30代	高血圧 (IgA腎症)	2.5mg 1177日間	**無顆粒球症、血小板減少症**	
			投与約4年前	IgA腎症と診断された。高血圧を発症し降圧療法を開始した。血圧は低下し、同時に蛋白尿低下、血清クレアチニン値低下を示し、腎機能の改善を得ていた。
			投与約2年前	メチルドパ水和物の投与を開始した。
			投与189日前	カンデサルタン シレキセチルの投与を開始した。
			投与約5ヵ月前	ドキサゾシンメシル酸塩、血小板凝集抑制のためジラゼプ塩酸塩水和物の投与を開始した。メチルドパ水和物の投与は中止した。
			投与133日前	テモカプリル塩酸塩の投与を開始した。
			投与開始日	高血圧に対して本剤2.5mg/日の投与を開始した。咳が出現したため、テモカプリル塩酸塩を中止した。
			投与1174日目	全身倦怠感、感冒様症状が出現した。
			投与1177日目 (投与中止日)	全身倦怠感、感冒様症状は継続していた。白血球数低下、血小板数低下を認めた。骨髄穿刺にて無顆粒球症と診断された。本剤、ドキサゾシンメシル酸塩、カンデサルタン シレキセチル及びジラゼプ塩酸塩水和物を中止した。 同日と翌日にフィルグラスチム投与による処置がされた。
			中止4日後	無顆粒球症、血小板減少症は回復した。
			中止7日後	自覚症状は軽快した。

臨床検査値

	投与 203日前	投与 1051日目	投与 1079日目	投与 1121日目	投与 1177日目 (投与中止日)	中止4日後	中止7日後
RBC (/mm³)	4510000	4290000	4460000	4620000	4480000	4580000	−
Hb (g/dL)	12.3	12.1	12.0	12.6	12.2	12.7	−
Ht (%)	37.7	35.7	37.5	39.3	37.5	38.5	−
WBC (/mm³)	5000	2500	4100	3800	1200	6400	5200
Neu (%)	−	47.3	63.6	58.4	0	36	63
Lym (%)	−	41.7	29.6	33.1	71.5	32.0	25.0
PLT (/mm³)	188000	142000	178000	165000	83000	142000	169000
CRP(mg/dL)	0.05	−	−	−	1.35	−	0.05

併用薬(下線は併用被疑薬):ドキサゾシンメシル酸塩、カンデサルタン シレキセチル、ジラゼプ塩酸塩水和物、メチルドパ水和物、テモカプリル塩酸塩

備考:企業報告

11.1.3 高用量(10mg)投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験で房室ブロックの発現が報告された。

房室ブロックの初期症状としては徐脈、めまい、失神などが認められる。一般に脈拍は 50/分以下の徐脈となり、少ないほど重症である。心電図上の所見より確定診断がなされ、伝導障害の程度によりⅠ度からⅢ度の房室ブロックに分類される。Ⅲ度房室ブロックでは房室伝導は完全に遮断され（完全房室ブロック）心房と心室がそれぞれ独自のリズムで活動する。初期症状が認められ、心電図等により確定診断がなされたら直ちに服用を中止し、適切な処置を行う。他に心疾患をもたないⅠ度房室ブロックの経過は良好であり治療の対象とはならないが、心機能の低下した症例ではペースメーカーの適応となることがある。高度房室ブロック患者に対する薬物療法で明確に有効性が示されているものはなく、ペースメーカーの植え込みが唯一の有効な治療法である。
（医学書院：2001 版 今日の診断 Vol.11 より抜粋）

11.1.4 国内市販後のアムロジピンベシル酸塩含有製剤（本剤）において、因果関係を否定できない重篤な横紋筋融解症が報告されている。

横紋筋融解症は骨格筋の融解、壊死により筋細胞成分が血液中へ流出した病態である。自覚症状としては四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンのほか、CK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼ等の筋逸脱酵素群の急激な上昇が認められ、CK は 1000IU/L 以上の高値となる。この場合、同時に急性腎障害を併発することが多く、これは急激に大量のミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられている[59]。
対処法・治療法としては被疑薬物の中止とともに十分な輸液を行う。また、腎機能が低下している場合には透析の実施が必要となる場合もある[60]。

【症例概要】

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女 70代	高血圧 （糖尿病、喘息、高脂血症、脳梗塞）	10mg 6日間	**横紋筋融解症** 虚血性大腸炎、前置胎盤の既往歴があった。	
			投与開始日	ニフェジピン徐放錠を中止し、本剤 10mg/日に変更した。
			投与6日目 （投与中止日）	両下肢痛出現、歩行困難となった。両側ふくらはぎもつるような感じがし、両大腿から両ふくらはぎにかけて下肢全体が痛くなった。本剤による薬剤性筋融解症と考え、本剤を中止し、ニフェジピン徐放錠に変更した。
			中止3日後	左下肢のつっぱり感はあるものの、両下肢の強い痛みは本剤中止後軽減してきたが、左下肢の筋肉痛の様な痛みはまだ残っていた。両上肢もつるような感じであった。
			中止後(時期不明)	尿の色調変化は認めず、尿の潜血反応は陰性であった。

臨床検査値

	投与 203日前	投与 1051日目	投与 1079日目	投与 1121日目
AST (IU/L)	26	37	38	30
ALT (IU/L)	19	26	27	23
LDH (IU/L)	238	231	247	227
s−Mb (ng/mL)	−	388.6	160.5	144
BUN (mg/dL)	28.6	25.3	21.9	20.9
Cr (mg/dL)	1.10	1.25	1.14	1.19
CRP (mg/dL)	0.74	0.15	0.15	0.12
CK (IU/L)	−	465	332	192
CPK−MB (IU/L)	−	12.4	9.8	5.1
Aldolase (IU/L)	−	5.8	6.0	4.3

併用薬：ニフェジピン、イミダプリル塩酸塩、バルサルタン、チクロピジン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム

備考：企業報告

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満[注2)]	0.1%未満[注2)]	頻度不明
肝臓	ALT、AST の上昇、肝機能障害、ALP、LDH の上昇	γ-GTP 上昇、黄疸	腹水
循環器	浮腫[注1)]、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下	胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神、頻脈	徐脈
精神・神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	眠気、振戦、末梢神経障害	気分動揺、不眠、錐体外路症状
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐	口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎	膵炎
筋・骨格系		筋緊張亢進、筋痙攣、背痛	関節痛、筋肉痛
泌尿・生殖器	BUN 上昇	クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性	勃起障害、排尿障害
代謝異常		血清コレステロール上昇、CK 上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性	
血液		赤血球、ヘモグロビン、白血球の減少、白血球増加、紫斑	血小板減少
過敏症	発疹	そう痒、じん麻疹、光線過敏症	多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔		(連用により)歯肉肥厚	
その他	全身倦怠感	しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少	女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色

注1）増量して 10mg を投与した場合に、高い頻度で認められた［9.3、17.1.2 参照］。

注2）発現頻度は使用成績調査を含む。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計（平成5年10月1日～平成11年9月30日）	計
調査例数	1,103	10,475	11,578
副作用発現症例数	93	436	529
副作用発現件数	146	549	695
副作用発現症例率（%）	8.43	4.16	4.57
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	5（0.45）	23（0.22）	28（0.24）
日光過敏	－	1（0.01）	1（0.01）
紫斑（病）	－	1（0.01）	1（0.01）
蕁麻疹	－	1（0.01）	1（0.01）
瘙痒（症）	－	5（0.05）	5（0.04）
発疹	5（0.45）	15（0.14）	20（0.17）
筋・骨格系障害	－	2（0.02）	2（0.02）
頸部痛	－	2（0.02）	2（0.02）
中枢・末梢神経系障害	20（1.81）	131（1.25）	151（1.30）
筋痙攣	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
発声困難	－	1（0.01）	1（0.01）
肩こり	1（0.09）	2（0.02）	3（0.03）
眩暈	2（0.18）	3（0.03）	5（0.04）
ろれつが回らない	－	1（0.01）	1（0.01）
もうろう状態	－	1（0.01）	1（0.01）
振戦	－	1（0.01）	1（0.01）
手指振戦	－	1（0.01）	1（0.01）
頭痛	9（0.82）	45（0.43）	54（0.47）
頭重（感）	1（0.09）	12（0.11）	13（0.11）
舌しびれ	－	1（0.01）	1（0.01）
手指しびれ（感）	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
上肢しびれ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
しびれ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
下肢しびれ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
顔面しびれ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
めまい	4（0.36）	24（0.23）	28（0.24）
頭のふらつき	－	1（0.01）	1（0.01）
立ちくらみ	－	10（0.10）	10（0.09）
ふらつき（感）	2（0.18）	25（0.24）	27（0.23）
ふらふら（感）	－	6（0.06）	6（0.05）
ふわふわ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
もやもや感	－	1（0.01）	1（0.01）
口唇不随意運動	－	1（0.01）	1（0.01）
視覚障害	1（0.09）	4（0.04）	5（0.04）
眼痛	－	1（0.01）	1（0.01）
眼球結膜充血	1（0.09）	2（0.02）	3（0.03）
視力異常	－	1（0.01）	1（0.01）
眼底出血	－	1（0.01）	1（0.01）
眼のちらつき	－	1（0.01）	1（0.01）
聴覚・前庭障害	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
耳鳴	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
その他の特殊感覚障害	－	2（0.02）	2（0.02）
味覚異常	－	2（0.02）	2（0.02）
精神障害	2（0.18）	10（0.10）	12（0.10）
傾眠	1（0.09）	－	1（0.01）
眠気	1（0.09）	7（0.07）	8（0.07）
不安	－	1（0.01）	1（0.01）
浮遊感	－	3（0.03）	3（0.03）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計（平成5年10月1日～平成11年9月30日）	計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
消化管障害	15（1.36）	47（0.45）	62（0.54）
嘔気	4（0.36）	6（0.06）	10（0.09）
嘔吐	1（0.09）	－	1（0.01）
口渇	2（0.18）	4（0.04）	6（0.05）
下痢	2（0.18）	－	2（0.02）
口内炎	－	1（0.01）	1（0.01）
歯肉肥厚	－	3（0.03）	3（0.03）
出血性胃炎	－	1（0.01）	1（0.01）
消化不良	－	3（0.03）	3（0.03）
胸やけ	－	3（0.03）	3（0.03）
食道炎	－	1（0.01）	1（0.01）
食欲不振	－	3（0.03）	3（0.03）
舌炎	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
胃不快感	－	5（0.05）	5（0.04）
胃痛	－	1（0.01）	1（0.01）
心窩部不快感	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
心窩部痛	1（0.09）	2（0.02）	3（0.03）
胃重感	－	1（0.01）	1（0.01）
便秘	3（0.27）	9（0.09）	12（0.10）
腹部膨満感	－	1（0.01）	1（0.01）
歯痛	－	1（0.01）	1（0.01）
舌異常感	－	1（0.01）	1（0.01）
胃腸障害	－	2（0.02）	2（0.02）
肝臓・胆管系障害	21（1.90）	40（0.38）	61（0.53）
肝機能悪化	－	1（0.01）	1（0.01）
肝機能検査異常	－	1（0.01）	1（0.01）
肝機能障害	3（0.27）	17（0.16）	20（0.17）
AST（GOT）上昇	13（1.18）	11（0.11）	24（0.21）
ALT（GTP）上昇	21（1.90）	14（0.13）	35（0.30）
ビリルビン値上昇	－	1（0.01）	1（0.01）
γ-GTP上昇	1（0.09）	6（0.06）	7（0.06）
代謝・栄養障害	16（1.45）	24（0.23）	40（0.35）
Al-P 上昇	9（0.82）	7（0.07）	16（0.14）
LDH 上昇	6（0.54）	10（0.10）	16（0.14）
CK（CPK）上昇	1（0.09）	3（0.03）	4（0.03）
血清カリウム上昇	1（0.09）	－	1（0.01）
高血糖	－	2（0.02）	2（0.02）
高コレステロール血症	－	1（0.01）	1（0.01）
血清コレステロール上昇	1（0.09）	3（0.03）	4（0.03）
高尿酸血症	－	1（0.01）	1（0.01）
血中尿酸上昇	2（0.18）	－	2（0.02）
低カリウム血症	－	1（0.01）	1（0.01）
低蛋白血症	－	1（0.01）	1（0.01）
心・血管障害（一般）	－	26（0.25）	26（0.22）
起立性低血圧	－	2（0.02）	2（0.02）
心不全	－	1（0.01）	1（0.01）
血圧低下	－	23（0.22）	23（0.20）
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	－	1（0.01）	1（0.01）
心筋梗塞	－	1（0.01）	1（0.01）
心拍数・心リズム障害	5（0.45）	40（0.38）	45（0.39）
期外収縮	－	1（0.01）	1（0.01）
心室性期外収縮	－	1（0.01）	1（0.01）
上室性頻脈	－	2（0.02）	2（0.02）
洞停止	－	1（0.01）	1（0.01）
心悸亢進	－	2（0.02）	2（0.02）
心拍数増加	－	1（0.01）	1（0.01）
動悸	4（0.36）	27（0.26）	31（0.27）
心房細動	－	1（0.01）	1（0.01）
上室性期外収縮	－	1（0.01）	1（0.01）
頻脈	－	3（0.03）	3（0.03）
洞房ブロック	1（0.09）	－	1（0.01）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計（平成5年10月1日～平成11年9月30日）	計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
血管（心臓外）障害	－	4（0.04）	4（0.03）
脳梗塞	－	4（0.04）	4（0.03）
呼吸器系障害	－	4（0.04）	4（0.03）
咽頭異和感	－	1（0.01）	1（0.01）
息苦しい	－	1（0.01）	1（0.01）
咳	－	2（0.02）	2（0.02）
間質性肺炎	－	1（0.01）	1（0.01）
赤血球障害	－	3（0.03）	3（0.03）
貧血	－	3（0.03）	3（0.03）
白血球・網内系障害	5（0.45）	3（0.03）	8（0.07）
好酸球増多（症）	4（0.36）	1（0.01）	5（0.04）
白血球減少（症）	－	1（0.01）	1（0.01）
白血球増多（症）	－	1（0.01）	1（0.01）
リンパ球減少	1（0.09）	－	1（0.01）
好中球増多（症）	1（0.09）	－	1（0.01）
泌尿器系障害	4（0.36）	14（0.13）	18（0.16）
血中クレアチニン上昇	4（0.36）	3（0.03）	7（0.06）
腎機能悪化	－	1（0.01）	1（0.01）
腎機能障害	－	1（0.01）	1（0.01）
腎機能障害の増悪	－	1（0.01）	1（0.01）
尿蛋白陽性	1（0.09）	1（0.01）	2（0.02）
尿異常	1（0.09）	－	1（0.01）
BUN上昇	2（0.18）	7（0.07）	9（0.08）
頻尿	－	2（0.02）	2（0.02）
一般的全身障害	23（2.09）	127（1.21）	150（1.30）
悪寒	－	1（0.01）	1（0.01）
さむけ	－	1（0.01）	1（0.01）
顔面浮腫	－	3（0.03）	3（0.03）
胸痛	－	1（0.01）	1（0.01）
胸部圧迫感	－	1（0.01）	1（0.01）
胸部不快感	－	4（0.04）	4（0.03）
発熱	1（0.09）	－	1（0.01）
疲労	－	1（0.01）	1（0.01）
易疲労感	1（0.09）	－	1（0.01）
倦怠（感）	1（0.09）	9（0.09）	10（0.09）
気分不良	1（0.09）	3（0.03）	4（0.03）
全身倦怠（感）	3（0.27）	7（0.07）	10（0.09）
意欲減退	－	1（0.01）	1（0.01）
浮腫	－	8（0.08）	8（0.07）
ほてり	2（0.18）	17（0.16）	19（0.16）
熱感	1（0.09）	4（0.04）	5（0.04）
顔のほてり	2（0.18）	26（0.25）	28（0.24）
顔面潮紅	8（0.73）	31（0.30）	39（0.34）
顔面熱感	－	1（0.01）	1（0.01）
のぼせ（感）	－	1（0.01）	1（0.01）
下肢浮腫	2（0.18）	7（0.07）	9（0.08）
手掌浮腫	－	1（0.01）	1（0.01）
下肢脱力感	－	1（0.01）	1（0.01）
脱力（感）	1（0.09）	2（0.02）	3（0.03）
下腿浮腫	1（0.09）	2（0.02）	3（0.03）

高用量（10mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験の副作用発現状況（承認事項一部変更承認時）

		第 III 相試験								長期投与試験			
		スクリーニング期※		5mg（二重盲検期）		10mg（二重盲検期）		合計		長期投与期間（44 週間）		二重盲検期を含む 52 週間	
調査例数		356		154		151		356		134		134	
副作用 発現症例数		23		6		15		43		27		33	
副作用 発現件数		30		8		18		56		35		43	
副作用発現症例率（%）		6.46		3.90		9.93		12.08		20.15		24.63	
大分類	使用上の注意用語	件（例）数	発現率（%）	件（例）数	発現率（%）	件（例）数	発現率（%）	件（例）数	発現率（%）	件（例）数	発現率（%）	件（例）数	発現率（%）
肝臓	AlP 上昇					2	1.32	2	0.56			1	0.75
肝臓	肝機能障害	1	0.28	2	1.30	1	0.66	4	1.12	2	1.49	3	2.24
循環器	ほてり（熱感、顔面潮紅等）	6	1.69					6	1.69	1	0.75	1	0.75
循環器	期外収縮	1	0.28					1	0.28	1	0.75	1	0.75
循環器	胸痛	2	0.56					2	0.56	1	0.75	1	0.75
循環器	失神					1	0.66	1	0.28	1	0.75	1	0.75
循環器	心房細動					1	0.66	1	0.28			1	0.75
循環器	動悸	1	0.28					1	0.28	1	0.75	1	0.75
循環器	洞停止									1	0.75	1	0.75
循環器	洞房又は房室ブロック									1	0.75	1	0.75
循環器	不安定狭心症									1	0.75	1	0.75
循環器	浮腫	1	0.28	1	0.65	5	3.31	7	1.97	12	8.96	14	10.45
循環器	急性心筋梗塞									1	0.75	1	0.75
精神・神経	頭痛･頭重	2	0.56	1	0.65			3	0.84	2	1.49	2	1.49
精神・神経	末梢神経障害	1	0.28					1	0.28				
精神・神経	眩暈・ふらつき	4	1.12					4	1.12	4	2.99	4	2.99
消化器	胃腸炎	1	0.28					1	0.28				
消化器	下痢・軟便	1	0.28					1	0.28				
消化器	口渇	1	0.28					1	0.28				
消化器	心窩部痛					1	0.66	1	0.28				
消化器	排便回数増加	1	0.28					1	0.28				
消化器	腹部膨満					1	0.66	1	0.28			1	0.75
消化器	便秘									1	0.75	1	0.75
筋骨格系	筋痙攣					1	0.66	1	0.28				
筋骨格系	背痛	1	0.28					1	0.28				
泌尿生殖器	尿管結石			1	0.65			1	0.28			1	0.75
泌尿生殖器	尿潜血陽性	1	0.28					1	0.28				
泌尿生殖器	尿中蛋白陽性			1	0.65	1	0.66	2	0.56				
代謝異常	糖尿病					1	0.66	1	0.28	1	0.75	1	0.75
代謝異常	尿中ブドウ糖陽性			1	0.65			1	0.28				
血液	白血球増加					1	0.66	1	0.28				
過敏症	発疹	1	0.28					1	0.28				
その他	しびれ					1	0.66	1	0.28	2	1.49	3	2.24
その他	咳			1	0.65			1	0.28				
その他	血中カリウム減少									1	0.75	1	0.75
その他	耳鳴	1	0.28					1	0.28				
その他	多汗	1	0.28					1	0.28				
その他	疲労	1	0.28					1	0.28				
その他	鼻出血					1	0.66	1	0.28	1	0.75	1	0.75
その他	味覚異常	1	0.28					1	0.28				

※5mg 投与時

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

背　景		高血圧症[i)]	狭心症[ii)]
性	男	3.68（81/2203）	3.34（12/359）
	女	3.87（101/2612）	1.56（4/257）
年齢	40 歳未満	3.64（4/110）	0.00（0/4）
	40～50 歳未満	3.80（20/526）	0.00（0/56）
	50～60 歳未満	4.29（47/1096）	2.50（3/120）
	60～70 歳未満	4.22（65/1541）	2.14（4/187）
	70～80 歳未満	3.15（36/1143）	3.87（7/181）
	80 歳以上	2.51（10/399）	2.94（2/68）
合併症	無	3.66（71/1940）	3.05（5/164）
	有	3.86（111/2873）	2.43（11/452）
併用薬	無	3.76（69/1836）	1.92（2/104）
	有	3.79（113/2979）	2.73（14/512）
一日最大投与量（mg）	1.25	0.00（0/1）	
	2.5	4.93（29/588）	2.13（1/47）
	5	3.59（140/3895）	2.95（15/508）
	7.5	5.88（2/34）	0.00（0/5）
	10	3.74（11/294）	0.00（0/55）
	15	0.00（0/3）	0.00（0/1）

i）香本　晃良ほか：新薬と臨床 52（12）：1553，2003
ii）香本　晃良ほか：新薬と臨床 53（3）：233，2004

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。また、非心原性肺水腫が、本剤の過量投与の 24～48 時間後に発現することがある。なお、循環動態、心拍出量維持を目的とした救急措置（輸液の過負荷等）が要因となる可能性もある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。
また、本剤服用直後に活性炭を投与した場合、本剤の AUC は 99％減少し、服用 2 時間後では 49％減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている[61)]。

＜参考＞米国の添付文書には下記の記載がある。

・250mg 服用症例：症状なし。入院はしなかった。
・120mg 服用症例：入院し、胃洗浄を受け、正常血圧を維持した。
・105mg 服用症例：入院し、低血圧（90/50mmHg）であったが、輸液投与後血圧は正常値に回復した。
・ 70mg 服用症例：自殺目的でベンゾジアゼピン系薬（服用量不明）とアムロジピン 70mg を服用。治療抵抗性のショックを起こし、翌日死亡。血漿中ベンゾジアゼピン系薬の濃度は異常な高値を示していた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
〈錠〉
14.1.1 分割後は早めに使用すること。分割後に使用する場合には、遮光の上 30 日以内に使用すること。
〈OD 錠〉
14.1.2 分割後は早めに使用すること。分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。
14.2 薬剤交付時の注意
〈製剤共通〉
14.2.1 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ある。
〈OD 錠〉
14.2.2 本剤を PTP シート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。
14.2.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験[62)]

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

アムロジピンベシル酸塩の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ネコを用い検討した。

1) 中枢神経系

マウスにおいて 10mg/kg 以上の高用量で自発運動、25mg/kg で四肢緊張度の低下、軽度体温下降、40mg/kg 以上で協調運動の軽度抑制、睡眠延長が認められたが、抗痙れん作用、鎮痛作用並びに条件回避行動への影響は 50mg/kg の用量でも認められなかった。

2) 自律神経系

5mg/kg 以上の用量でラットの胃液分泌量及び小腸輸送能は軽度に抑制されたが、マウスの瞳孔径及びラット胆汁分泌に対しては 40mg/kg 以上の用量でも影響は認められなかった。

3) 摘出平滑筋

ウサギ腸管及びラット子宮の自動運動を 10^{-6}g/mL で抑制し、10^{-5}g/mL でモルモット気管及び輸精管の刺激薬による収縮を抑制した。

4) 血液凝固系に及ぼす影響

ラットに 50mg/kg を経口投与した場合、プロトロンビン時間の軽度な延長が認められた。また、アムロジピン 45μM でヒト血小板のコラーゲン凝集を 50%抑制した。

5) 神経－筋伝達に及ぼす影響

ラットの坐骨神経電気刺激による腓腹筋攣縮に対し、アムロジピン 5mg/kg の静脈内投与は影響を及ぼさなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラット（水負荷）において、アムロジピン 10mg/kg の経口投与により尿量及び尿中 Na^+ 排泄量の増加がみられた。

7) 抗炎症作用

ラットのカラゲニン足蹠浮腫に対し、アムロジピンは 10mg/kg の経口投与では影響を及ぼさず、25mg/kg 以上で軽度な抑制作用を示した。

8) 局所麻酔作用

モルモット角膜反射に対し、アムロジピン 0.25%液の点眼は影響を及ぼさなかった。

9) 血糖及び血清脂質に及ぼす影響

アムロジピン 50mg/kg の経口投与はラットの血糖、血清総コレステロール値及び血清トリグリセリド値に影響を及ぼさなかった。

(3) 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[63)、64)]

（LD_{50}：mg/kg）

投与経路 / 動物	経口		腹腔内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ICRマウス	37	48	31	34	36	37
SD*ラット	393	686	45	42	1158	678

＊Sprague-Dawley

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性[64)]

ラットにアムロジピン3、10、30mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した。30mg/kg/日投与群で軽度な体重増加抑制、投与初期の流涎及び摂餌量減少、飲水量の増加、尿量及び尿中電解質排泄量の増加、血清電解質の低下、BUNの軽度増加が認められ、剖検では小腸管の軽度拡大・心臓比体重値の軽度増加、及び副腎皮質球状帯の軽度肥厚が認められたが、いずれの投与群でも死亡例はなかった。

また休薬1ヵ月目の諸検査値はいずれも対照群と差異はなかった。本剤の最大無影響量は3mg/kg/日とみなされる。

2) 慢性毒性[64)]

ラットにアムロジピン2、10、25mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した。25mg/kg群で、死亡例がみられ、体重増加抑制、摂餌量の軽度減少、飲水量の増加、尿中電解質排泄量の増加、赤血球数、ヘモグロビン量の軽度増加、BUN、総蛋白量の軽度増加、アルブミンの軽度増加、血清電解質の軽度低下、心臓比体重値・副腎重量の軽度増加、小腸管の拡張、副腎皮質球状帯の肥厚が軽度にみられた。

2mg/kg群ではいずれの検査項目でも変化は認められず、本剤の最大無影響量は2mg/kg/日とみなされる。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験[65)]

SD系ラットを用いた24ヵ月投与試験及びICR系マウスを用いた24ヵ月投与試験において、催腫瘍性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験[47)]

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では25mg/kgまで投与しても交尾率､受胎率及び胎児死亡率等の影響は認められなかった。胎児器官形成期投与試験においては、ラット及びウサギについて25mg/kgまで投与して試験を行ったが､いずれの動物においても本剤投与に起因する奇形の発生はなく、催奇形作用はないものと判断された。また、胚、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられなかった。ラットでの周産期及び授乳期投与試験では10mg/kgで分娩時間の延長、出生率、出生児数及び生存率の低下がみられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性[66)]

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 抗体産生試験並びにウサギ抗血清について沈降反応、PCA 反応、赤血球凝集反応を検討した結果、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2) 変異原性[67)]

微生物を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ノルバスク錠 2.5mg、5mg、10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、5mg、10mg
劇薬、処方箋医薬品[注)]

有効成分：日局 アムロジピンベシル酸塩
劇薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

錠 2.5mg・5mg　4 年
錠 10mg　3 年
OD 錠 2.5mg・5mg・10mg　3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
〈OD 錠〉
20.1 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。
20.2 瓶の開封後は湿気、光を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：有り（ノルバスクを服用される患者さんへ）
（「ＸⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アムロジン錠 2.5mg、5mg、10mg、アムロジン OD 錠 2.5mg、5mg、10mg（住友ファーマ）

同 効 薬：ニフェジピン、アゼルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩などのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

7. 国際誕生年月日

1989 年 3 月 8 日（ベルギー）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

<table>
<tr><th>販売名</th><th>製造販売承認年月日</th><th>承認番号</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr>
<tr><td>ノルバスク錠 2.5mg</td><td rowspan="2">1993 年 10 月 1 日
（分割錠）1996 年 4 月 15 日</td><td>20500AMZ00550</td><td rowspan="2">1993 年 11 月 26 日</td><td rowspan="2">1993 年 12 月 3 日</td></tr>
<tr><td>ノルバスク錠 5mg</td><td>20500AMZ00551</td></tr>
<tr><td>ノルバスク錠 10mg</td><td>2010 年 7 月 15 日</td><td>22200AMX00424</td><td>2010 年 11 月 19 日</td><td>2010 年 12 月 14 日</td></tr>
<tr><td>ノルバスク OD 錠 2.5mg</td><td rowspan="2">2008 年 2 月 14 日</td><td>22000AMX00051</td><td rowspan="2">2008 年 7 月 4 日</td><td rowspan="2">2008 年 7 月 4 日</td></tr>
<tr><td>ノルバスク OD 錠 5mg</td><td>22000AMX00052</td></tr>
<tr><td>ノルバスク OD 錠 10mg</td><td>2010 年 7 月 15 日</td><td>22200AMX00728</td><td>2010 年 11 月 19 日</td><td>2010 年 12 月 14 日</td></tr>
</table>

製造販売一部変更承認年月日：2009 年 2 月 23 日（用法・用量変更による）

9. 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

用法・用量追加：2009 年 2 月 23 日（高血圧症）
2012 年 6 月 22 日（小児の高血圧症）
（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2002 年 8 月 8 日
再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

ノルバスク錠 2.5mg、錠 5mg：1993 年 10 月 1 日～1999 年 9 月 30 日（終了）
ノルバスク錠 10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg：該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ノルバスク錠 2.5mg	2171022F1029	2171022F1029	103297002	612170709
ノルバスク錠 5mg	2171022F2025	2171022F2025	103299402	612170710
ノルバスク錠 10mg	2171022F5032	2171022F5032	120027002	622002701
ノルバスク OD 錠 2.5mg	2171022F3048	2171022F3048	118318402	620008040
ノルバスク OD 錠 5mg	2171022F4044	2171022F4044	118319102	620008041
ノルバスク OD 錠 10mg	2171022F6039	2171022F6039	120028702	620002801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1）社内資料：ノルバスクOD錠2.5mg、同5mg、同10mg 開封後安定性試験
2）中島光好ほか：臨床医薬 7（7）：1407, 1991
3）社内資料：健康成人におけるアムロジピン 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態
4）増山善明ほか：薬理と治療 19（7）：2853, 1991
5）増山善明ほか：薬理と治療 19（7）：2873, 1991
6）加藤和三ほか：基礎と臨床 25（11）：3441, 1991
7）増山善明ほか：臨床評価 19（2）：213, 1991
8）Fujiwara T, et al.：J Hum Hypertens 23（8）：521, 2009（PMID:19148107）
9）加藤和三ほか：臨床評価 19（3）：355, 1991
10）加藤和三ほか：臨床評価 19（3）：379, 1991
11）増山善明ほか：薬理と治療 19（7）：2895, 1991
12）社内資料：アムロジピン 5mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10mg の長期投与時の安全性及び有効性
13）安倍成彰ほか：薬理と治療 19（8）：3221, 1991
14）猿田享男ほか：薬理と治療 21（2）：505, 1993
15）山田和生ほか：薬理と治療 19（8）：3189, 1991
16）中島譲ほか：薬理と治療 19（8）：3205, 1991
17）山中教造ほか：日本薬理学雑誌 97（3）：167, 1991
18）社内資料：作用機序
19）Yamada S, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 23（3）：466, 1994（PMID: 7515992）
20）Burges, R. A. et al.：J Cardiovasc Pharmacol 9（1）：110, 1987（PMID:2434785）
21）鈴木真ほか：薬理と治療 21（7）：2137, 1993
22）山中教造ほか：日本薬理学雑誌 97（2）：115, 1991
23）Suzuki M, et al.：Eur J Pharmacol 228（5-6）：269, 1993（PMID:8482318）
24）社内資料：抗狭心症作用
25）Gross GJ, et al. ：Am J Cardiol 64（17）：94I, 1989（PMID:2530891）
26）Hoff PT, et al.：Am J Cardiol 64（17）：101I, 1989(PMID:2530882)
27）Nayler WG, et al.：Am J Cardiol 64（17）：65I, 1989（PMID:2530887）
28）社内資料：降圧作用
29）渡邊賢一ほか：薬理と治療 19（7）：2909, 1991
30）浦江隆次ほか：薬理と治療 19（7）：2933, 1991
31）Faulkner JK, et al.：Br J Clin Pharmacol 22（1）：21, 1986（PMID:2943308）
32）Beresford AP, et al.：Xenobiotica 18（2）：245, 1988（PMID:2967593）
33）社内資料：ラットにおけるアムロジピンの胎児及び組織への移行性
34）Naito T, et al. ：J Hum Lact 31（2）：301, 2015（PMID: 25447596）
35）社内資料：アムロジピンの血漿蛋白結合率
36）社内資料：アムロジピンの代謝経路及び尿・糞中代謝物
37）Guengerich FP, et al.：J Med Chem 34（6）：1838, 1991（PMID:2061924）
38）海老原昭夫：医学と薬学 30（3）：603, 1993
39）社内資料：主要代謝物及び分解物の薬理作用
40）竜崎崇和ほか：日本透析医学会雑誌 31（1）：45, 1998
41）Laher MS, et al.：J Cardiovasc Pharmacol 12（Suppl.7）：S60, 1988（PMID: 2467131）
42）桑島巌ほか：Geriatric Medicine 29（6）：899, 1991
43）足立幸彦ほか：薬理と治療 19（7）：2923, 1991

44）小野山薫ほか：基礎と臨床 25（13）：4073, 1991
45）Flynn JT, et al.：J Clin Pharmacol 46：905, 2006（PMID:16855075）
46）Packer M, et al.：JACC Heart Fail 1（4）：308-314, 2013（PMID:24621933）
47）堀本政夫ほか：応用薬理 42（2）：167, 1991
48）Webb DJ, et al.：Am J Cardiol 83（5A）：21C, 1999（PMID:10078539）
49）Sasaki M, et al.：Eur J Clin Pharmacol 57：85, 2001（PMID:11372598）
50）Vincent J, et al.：Br J Clin Pharmacol 50（5）：455, 2000（PMID:11069440）
51）Josefsson M, et al.：Eur J Clin Pharmacol 51（2）：189, 1996（PMID:8911887）
52）Schwartz JB.：J Cardiovasc Pharmacol 12（1）：1, 1988（PMID:2459525）
53）Abernethy DR, et al.：Am Heart J 118（5-2 Suppl.）：1100, 1989（PMID:2530866）
54）Toupance O, et al.：Hypertension 24（3）：297, 1994（PMID:8082935）
55）Physicians' Desk Reference 50th. Ed.：1940, 1996
56）日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1：70, 1997
57）日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1：49, 1997
58）日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1：192, 1997
59）副島昭典：日本臨床 49（6）：1310, 1991
60）植松和子：Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists 33（3）：271, 1997
61）Laine K, et al.：Br J Clin Pharmacol 43（1）：29, 1997（PMID: 9056049）
62）社内資料：アムロジピンの一般薬理試験
63）飯島護丈ほか：応用薬理 42（2）：177, 1991
64）社内資料：アムロジピンの単回投与毒性試験
65）社内資料：アムロジピンのがん原性試験
66）社内資料：アムロジピンの抗原性試験
67）社内資料：アムロジピンの変異原性試験

2. その他の参考文献

参考文献 1）藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版：41、東京、じほう, 2015
参考文献 2）藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版：494、東京、じほう, 2015

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 1990 年 1 月のイギリス、アイルランドを皮切りに、世界各国で発売されており、2025 年 7 月現在 80 ヵ国以上で承認されている。

主な外国での発売状況

国名	発売名	会社名	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	Norvasc	Viatris Specialty LLC	錠 2.5mg 錠 5mg 錠 10mg	高血圧症、慢性安定狭心症、血管痙攣性狭心症（プリンツメタル狭心症又はバリアント狭心症）、血管造影で診断された冠動脈疾患	2.5～10mg、1 日 1 回
英国	ISTIN	Upjohn UK Limited	錠 5mg 錠 10mg	高血圧、慢性安定狭心症、血管けいれん性（プリンツメタル）狭心症	5～10mg、1 日 1 回

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「**9.5 妊婦**」「**9.6 授乳婦**」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 2 月）	Pregnancy Risk Summary The limited available data based on post-marketing reports with NORVASC use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental effects when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate during organogenesis at doses approximately 10 and 20-times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold). Amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose.

	The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. **Lactation** Risk Summary Limited available data from a published clinical lactation study reports that amlodipine is present in human milk at an estimated median relative infant dose of 4.2%. No adverse effects of amlodipine on the breastfed infant have been observed. There is no available information on the effects of amlodipine on milk production.
オーストラリアの分類 (Prescribing medicines in pregnancy database)	C (2025 年 6 月現在) ＜参考：分類の概要＞ オーストラリアの分類 C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「**9.7 小児等**」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、英国 SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 2 月)	**Pediatric Use** NORVASC (2.5 to 5 mg daily) is effective in lowering blood pressure in patients 6 to 17 years. Effect of NORVASC on blood pressure in patients less than 6 years of age is not known.
英国の添付文書 (2023 年 10 月)	*Paediatric population* Children and adolescents with hypertension from 6 years to 17 years of age The recommended antihypertensive oral dose in paediatric patients ages 6-17 years is 2.5 mg once daily as a starting dose, up-titrated to 5 mg once daily if blood pressure goal is not achieved after 4 weeks. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in paediatric patients. *Children under 6 years old* No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

（1）粉砕

粉砕時の安定性

ノルバスク錠 5mg

ノルバスク錠 5mg 粉砕時の安定性試験結果（※社内資料）

保存容器		試験開始時	透明ガラス瓶（開栓）			透明ガラス瓶（着色プラスチックキャップ密栓）			褐色ガラス瓶（着色プラスチックキャップ密栓）		
試験項目			7 日	14 日	30 日	7 日	14 日	30 日	7 日	14 日	30 日
外観		白色粉末	やや淡黄色化	淡黄色化	淡黄色化	変化なし	やや淡黄色化	やや淡黄色化	変化なし	変化なし	変化なし
含湿度（%）		3.9	－	－	4.9	4.0	4.2	4.1	4.0	4.3	4.0
含量	平均値（mg/g）	24.1	24.0	23.8	23.5	24.0	24.1	24.0	24.0	24.0	24.0
含量	残存率（%）	100	99.6	98.8	97.5	99.6	100	99.6	99.6	99.6	99.6

保存条件：室内保存、温度：19-24℃、湿度：50-92%RH、照度：790-800lux

注）本剤の粉砕での投与は推奨していない

ノルバスク OD 錠

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

＜崩壊懸濁試験＞「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版」参考文献 1)に準じて実施。

錠剤 1 錠を注入器内に入れ、55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後に注入器を手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合はさらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。

＜通過性試験＞「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版」参考文献 1)に準じて実施。

上記の崩壊懸濁試験で得られた各懸濁液を注入器に吸い取り、サイズ 8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. の経管チューブの注入端より高さ 30cm の位置から 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。注入後、適量の水で経管チューブを洗い、懸濁液が残存していなければ通過性に問題なしと判定した。

ノルバスク錠の結果[参考文献 2)]

製品名	崩壊懸濁試験[*1]	通過性試験（最小通過サイズ）	備考
ノルバスク錠 2.5mg	○（5 分）	8Fr. 経鼻チューブ通過	－
ノルバスク錠 5mg	○（5 分）	8Fr. 経鼻チューブ通過	－

*1　○（5 分）：5 分後には完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

注）本剤の簡易懸濁法での投与は推奨していない

ノルバスク OD 錠の結果（※社内資料）

製品名	崩壊懸濁試験[*1]	通過性試験	備考
ノルバスク OD 錠 5mg	○（5 分）	8Fr. 経鼻チューブ及び 18Fr. ガストロボタン通過	注入器内壁の角の部分に崩壊した錠剤の付着がわずかに認められた。

*1　○（5 分）：5 分後には：完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

注）本剤の簡易懸濁法での投与は推奨していない

2. その他の関連資料

患者向け資材：ノルバスクを服用される患者さんへ

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

VIATRIS

MIF135060X