

## 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・狭心症治療剤  
持続性 Ca 拮抗剤

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩錠  
アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」 アムロジピン OD 錠 2.5mg「トーワ」  
アムロジピン錠 5mg「トーワ」 アムロジピン OD 錠 5mg「トーワ」  
AMLODIPINE TABLETS 2.5mg "TOWA" AMLODIPINE OD TABLETS 2.5mg "TOWA"  
/ TABLETS 5mg "TOWA" / OD TABLETS 5mg "TOWA"

| 販売名                   | アムロジピン錠「トーワ」   |                                 | アムロジピン OD 錠「トーワ」                  |                                 |
|-----------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
|                       | 2.5mg  | 5mg                             | 2.5mg                             | 5mg                             |
| 剤形                    | フィルムコーティング錠  |                                 | 口腔内崩壊錠                            |                                 |
| 製剤の規制区分               | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |                                 |                                   |                                 |
| 規格・含量                 | 1錠中 日局アムロジピンベシル酸塩  |                                 |                                   |                                 |
|                       | 3.47mg 含有<br>(アムロジピンとして<br>2.5mg)  | 6.93mg 含有<br>(アムロジピンとして<br>5mg) | 3.47mg 含有<br>(アムロジピンとして<br>2.5mg) | 6.93mg 含有<br>(アムロジピンとして<br>5mg) |
| 一般名                   | 和名：アムロジピンベシル酸塩 (JAN)<br>洋名：Amlodipine Besilate (JAN)   |                                 |                                   |                                 |
| 製造販売承認年月日             | 2008年3月14日   |                                 |                                   |                                 |
| 薬価基準収載年月日             | 2008年7月4日  |                                 |                                   |                                 |
| 販売開始年月日               | 2008年7月4日  |                                 |                                   |                                 |
| 製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：東和薬品株式会社<br>販売元：共創未来ファーマ株式会社   |                                 |                                   |                                 |
| 医薬情報担当者の<br>連絡先       |  |                                 |                                   |                                 |
| 問い合わせ窓口               | 共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室<br>TEL 050-3383-3846<br>受付時間：9時～17時（土、日、祝祭日、弊社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html">https://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html</a> |                                 |                                   |                                 |

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。  
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。

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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。

(2020年4月改訂)

# 目 次

|                       |    |                                      |    |
|-----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目           | 1  | 8. トランスポーターに関する情報                    | 47 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 9. 透析等による除去率                         | 47 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 1  | 10. 特定の背景を有する患者                      | 47 |
| 3. 製品の製剤学的特性          | 1  | 11. その他                              | 48 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性    | 1  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目             | 49 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 2  | 1. 警告内容とその理由                         | 49 |
| 6. RMPの概要             | 2  | 2. 禁忌内容とその理由                         | 49 |
| II. 名称に関する項目          | 3  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 49 |
| 1. 販売名                | 3  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 49 |
| 2. 一般名                | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 49 |
| 3. 構造式又は示性式           | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 49 |
| 4. 分子式及び分子量           | 3  | 7. 相互作用                              | 51 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 4  | 8. 副作用                               | 51 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 4  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 52 |
| III. 有効成分に関する項目       | 5  | 10. 過量投与                             | 52 |
| 1. 物理化学的性質            | 5  | 11. 適用上の注意                           | 53 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性  | 5  | 12. その他の注意                           | 53 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法     | 5  | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 54 |
| IV. 製剤に関する項目          | 6  | 1. 薬理試験                              | 54 |
| 1. 剤形                 | 6  | 2. 毒性試験                              | 54 |
| 2. 製剤の組成              | 7  | X. 管理的事項に関する項目                       | 55 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量       | 7  | 1. 規制区分                              | 55 |
| 4. 力価                 | 7  | 2. 有効期間                              | 55 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物      | 7  | 3. 包装状態での貯法                          | 55 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性    | 8  | 4. 取扱い上の注意                           | 55 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性       | 13 | 5. 患者向け資材                            | 55 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）  | 14 | 6. 同一成分・同効薬                          | 55 |
| 9. 溶出性                | 15 | 7. 国際誕生年月日                           | 55 |
| 10. 容器・包装             | 23 | 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 | 55 |
| 11. 別途提供される資材類        | 24 | 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    | 55 |
| 12. その他               | 24 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 56 |
| V. 治療に関する項目           | 25 | 11. 再審査期間                            | 56 |
| 1. 効能又は効果             | 25 | 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 56 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意      | 25 | 13. 各種コード                            | 56 |
| 3. 用法及び用量             | 25 | 14. 保険給付上の注意                         | 56 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意      | 25 | XI. 文献                               | 57 |
| 5. 臨床成績               | 25 | 1. 引用文献                              | 57 |
| VI. 薬効薬理に関する項目        | 39 | 2. その他の参考文献                          | 58 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 39 | XII. 参考資料                            | 59 |
| 2. 薬理作用               | 39 | 1. 主な外国での発売状況                        | 59 |
| VII. 薬物動態に関する項目       | 40 | 2. 海外における臨床支援情報                      | 59 |
| 1. 血中濃度の推移            | 40 | XIII. 備考                             | 60 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ        | 45 | 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      | 60 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析    | 46 | 2. その他の関連資料                          | 62 |
| 4. 吸収                 | 46 |                                      |    |
| 5. 分布                 | 46 |                                      |    |
| 6. 代謝                 | 46 |                                      |    |
| 7. 排泄                 | 47 |                                      |    |

# 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、作用持続時間の長いジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤であり、本邦では 1993 年（普通錠）、2006 年（口腔内崩壊錠）から製造販売されている。

東和薬品株式会社は後発医薬品として、アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2008 年 3 月に承認を取得、2008 年 7 月に発売した。

高血圧症患者及び狭心症患者には、その合併症によって飲水が制限された患者あるいは高齢者等、服用が円滑にできない患者も多く含まれ、口腔内崩壊錠はそのような患者にとって容易に服用可能な製剤として有用である。そこで東和薬品株式会社は、口腔内崩壊錠としてアムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2008 年 3 月に承認を取得、2008 年 7 月に発売した。

アムロジピン錠 2.5mg/5mg・OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」は、2011 年 12 月 22 日開催「第 10 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の結果を受け、公知申請を行い、2012 年 6 月 22 日に小児の高血圧症に対する用法及び用量追加の承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アムロジピンベシル酸塩を有効成分とする高血圧症・狭心症治療剤、持続性 Ca 拮抗剤であり「高血圧症、狭心症」の効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 重大な副作用として劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症が報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・全規格に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「アムロジ 2.5」「アムロジ 5」の表示が残る（IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状の項参照）

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」

- ・東和薬品独自の OD 錠製造技術である RACTAB 技術を採用した、水なしでも服用できるペパーミント風味の OD 錠
- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・全規格に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「2.5 アムロジ」「5 アムロジ」の表示が残る（IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状の項参照）

共通

- ・PTP シートに薬効 [高血圧または狭心症の薬] を表示
- ・PTP シートに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能。

## 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  |

---

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

アムロジピン錠 2.5mg 「トーフ」  
アムロジピン錠 5mg 「トーフ」  
アムロジピン OD 錠 2.5mg 「トーフ」  
アムロジピン OD 錠 5mg 「トーフ」

#### (2) 洋 名

AMLODIPINE TABLETS 2.5mg “TOWA”  
AMLODIPINE TABLETS 5mg “TOWA”  
AMLODIPINE OD TABLETS 2.5mg “TOWA”  
AMLODIPINE OD TABLETS 5mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

### 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

カルシウム拮抗薬：-dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

---

### 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。

##### (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

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験による

##### 定量法

日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目







### 1. 剤形







#### (1) 剤形の区別

アムロジピン錠 2.5mg/5mg 「トーワ」：フィルムコーティング錠

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg 「トーワ」：口腔内崩壊錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名     |    | アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」  | アムロジピン錠 5mg 「トーワ」  |
|---------|----|--|--|
| 性状・剤形   |    | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠  |  |
| 本体表示    | 表  | アムロジ 2.5   | アムロジ 5   |
|         | 裏  | アムロジピン<br>2.5 トーワ  | アムロジピン<br>5 トーワ  |
| 外形      | 表  |   |   |
|         | 裏  |   |   |
|         | 側面 |  |  |
| 直径 (mm) |    | 6.1  | 8.1  |
| 厚さ (mm) |    | 2.9  | 3.4  |
| 質量 (mg) |    | 106  | 209  |

| 販売名     |    | アムロジピン OD 錠 2.5mg 「トーワ」   | アムロジピン OD 錠 5mg 「トーワ」   |
|---------|----|---|---|
| 性状・剤形   |    | 淡黄色の割線入りの口腔内崩壊錠   | 割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠   |
| 本体表示    | 表  | 2.5 アムロジ  | 5 アムロジ  |
|         | 裏  | 2.5 アムロジピン<br>OD トーワ  | 5 アムロジピン<br>OD トーワ  |
| 外形      | 表  |  |  |
|         | 裏  |  |  |
|         | 側面 |  |  |
| 直径 (mm) |    | 7.5   | 8.5   |
| 厚さ (mm) |    | 3.2   | 3.5   |
| 質量 (mg) |    | 150   | 205   |

(3) 識別コード  
該当しない

(4) 製剤の物性

| 販売名 | アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」 | アムロジピン錠<br>5mg「トーワ」 | アムロジピンOD錠<br>2.5mg「トーワ」 | アムロジピンOD錠<br>5mg「トーワ」 |
|-----|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 硬度  | 90N                   | 100N                | 64N                     | 79N                   |
| 摩損度 |                       |                     | 0.07%                   | 0.07%                 |

(5) その他  
該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

| 販売名      | アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」   | アムロジピン錠 5mg「トーワ」                            |
|----------|--|---|
| 1錠中の有効成分 | 日局 アムロジピンベシル酸塩<br>3.47mg<br>(アムロジピンとして 2.5mg)  | 日局 アムロジピンベシル酸塩<br>6.93mg<br>(アムロジピンとして 5mg) |
| 添加剤      | 無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ |   |

| 販売名      | アムロジピン OD 錠<br>2.5mg「トーワ」   | アムロジピン OD 錠<br>5mg「トーワ」                     |
|----------|---|---|
| 1錠中の有効成分 | 日局 アムロジピンベシル酸塩<br>3.47mg<br>(アムロジピンとして 2.5mg)   | 日局 アムロジピンベシル酸塩<br>6.93mg<br>(アムロジピンとして 5mg) |
| 添加剤      | D-マンニトール、タルク、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、l-メントール、ステアリン酸マグネシウム、香料、アラビアガム、デキストリン、その他 3 成分 |   |

(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  
該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」

#### (1) 加速試験<sup>33)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時            | 6 箇月      |
|--------|----------------|-----------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左        |
| 確認試験   | 規格内            | 同左        |
| 製剤均一性  | 規格内            | 同左        |
| 溶出率(%) | 88.6~99.3      | 81.9~98.7 |
| 含量(%)  | 98.9~101.3     | 96.9~98.4 |

#### (2) 長期保存試験<sup>34)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1\*)

| 試験項目   | 開始時            | 4 年       |
|--------|----------------|-----------|
| 性状     | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左        |
| 溶出率(%) | 86.1~100.1     | 76.2~88.3 |
| 含量(%)  | 99.1~99.7      | 98.5~99.2 |

\*：含量のみ n=2 で実施

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、4 年)の結果、アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」は通常の市場流通下において 4 年間安定であることが確認された。

#### (3) 無包装状態における安定性<sup>35)</sup>

| 試験項目                   | 外観   | 含量   | 硬度    | 溶出性  |
|------------------------|------|------|-------|------|
| 温度<br>(40℃、3 箇月)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化あり* | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr)      | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |

\*：90N (開始時) →48N (規格内、1 箇月、3 箇月)

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

#### 【評価基準】

| 分類            | 外観  | 含量                  | 硬度*                                  | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---------------|---|---------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 変化なし          | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合                                  | 含量低下が 3%未満の場合       | 硬度変化が 30%未満の場合                       | 規格値内の場合            |
| 変化あり<br>(規格内) | わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重 (20N) 以上の場合 | 規格値外の場合            |
| 変化あり<br>(規格外) | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合                        | 規格値外の場合             | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重 (20N) 未満の場合 |                    |

\*：硬度 2.0kg 重 (20N) を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(4) 分割後の安定性<sup>36)</sup>

試験条件：25°C、60%RH、3ロット

| 試験項目   | 開始時                 | 3 箇月      |
|--------|---------------------|-----------|
| 性状     | 分割された白色のフィルムコーティング錠 | 同左        |
| 溶出率(%) | 89~95               | 88~89     |
| 含量(%)  | 98.8~98.9           | 95.0~96.8 |

分割後の安定性試験の結果、アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」は、各条件において変化を認めなかった。

アムロジピン錠 5mg 「トーワ」

(1) 加速試験<sup>37)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40°C、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目   | 開始時                 | 6 箇月      |
|--------|---------------------|-----------|
| 性状     | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左        |
| 確認試験   | 規格内                 | 同左        |
| 製剤均一性  | 規格内                 | 同左        |
| 溶出率(%) | 90.0~99.6           | 82.0~99.6 |
| 含量(%)  | 99.5~101.1          | 97.7~98.7 |

(2) 長期保存試験<sup>38)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25°C、60%RH、3ロット(n=1\*)

| 試験項目   | 開始時                 | 4 年       |
|--------|---------------------|-----------|
| 性状     | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 同左        |
| 溶出率(%) | 84.7~99.7           | 77.5~87.3 |
| 含量(%)  | 98.6~99.6           | 97.3~98.2 |

\*：含量のみ n=2 で実施

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度 60%、4 年)の結果、アムロジピン錠 5mg 「トーワ」は通常の市場流通下において 4 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性<sup>39)</sup>

| 試験項目                    | 外観   | 含量   | 硬度    | 溶出性  |
|-------------------------|------|------|-------|------|
| 温度<br>(40°C、3 箇月)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |
| 湿度<br>(25°C、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化あり* | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし |

\*：100N（開始時）→62N（規格内、1 箇月）→67N（規格内、3 箇月）

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

## 【評価基準】

| 分類            | 外観  | 含量                  | 硬度*                                | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---------------|---|---------------------|------------------------------------|--------------------|
| 変化なし          | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合                                  | 含量低下が 3%未満の場合       | 硬度変化が 30%未満の場合                     | 規格値内の場合            |
| 変化あり<br>(規格内) | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）以上の場合 | /                  |
| 変化あり<br>(規格外) | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合                        | 規格値外の場合             | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）未満の場合 |                    |

\*：硬度 2.0kg 重（20N）を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(4) 分割後の安定性<sup>40)</sup>

保存形態：開放シャーレ

試験条件：25°C、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=3\*)

| 試験項目   |     | 開始時       | 分割直後      | 3 箇月      |
|--------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 性状     | 表面  | 白色        | 同左        | 同左        |
|        | 分割面 | —         | 白色        | 同左        |
| 溶出率(%) |     | 84.5～92.8 | 92.0～98.5 | 85.3～99.1 |
| 含量(%)  |     | 102.4     | 100.3     | 99.5      |

\*：溶出率のみ n=1 で実施

保存形態：開放シャーレ

試験条件：25°C、75%RH、遮光保存、1 ロット(n=3\*)

| 試験項目   |     | 開始時       | 分割直後      | 1 箇月      |
|--------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 性状     | 表面  | 白色        | 同左        | 同左        |
|        | 分割面 | —         | 白色        | 同左        |
| 溶出率(%) |     | 84.5～92.8 | 92.0～98.5 | 87.1～99.8 |
| 含量(%)  |     | 102.4     | 100.3     | 100.8     |

\*：溶出率のみ n=1 で実施

保存形態：開放シャーレに入れラップで覆う

試験条件：25℃、60%RH、3000lx、1ロット(n=3\*)

| 試験項目   |     | 開始時       | 分割直後      | 60万lx・hr  |
|--------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 性状     | 表面  | 白色        | 同左        | 同左        |
|        | 分割面 | —         | 白色        | 同左        |
| 溶出率(%) |     | 84.5~92.8 | 92.0~98.5 | 85.7~94.9 |
| 含量(%)  |     | 102.4     | 100.3     | 97.9      |

\*：溶出率のみ n=1 で実施

分割後の安定性試験(25℃・相対湿度 60%・遮光保存(3 箇月)、25℃・相対湿度 75%・遮光保存(1 箇月)及び 25℃・相対湿度 60%(60 万 lx・hr))の結果、アムロジピン錠 5mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

### アムロジピン OD 錠 2.5mg 「トーワ」

#### (1) 加速試験<sup>41)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目    | 開始時        | 6 箇月      |
|---------|------------|-----------|
| 性状      | 淡黄色の口腔内崩壊錠 | 同左        |
| 確認試験    | 規格内        | 同左        |
| 純度試験    | 規格内        | 同左        |
| 製剤均一性   | 規格内        | 同左        |
| 崩壊時間(秒) | 22~32      | 18~24     |
| 溶出率(%)  | 77.0~82.5  | 78.3~83.5 |
| 含量(%)   | 98.4~101.4 | 98.0~99.3 |

#### (2) 長期保存試験<sup>42)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目    | 開始時        | 3 年       |
|---------|------------|-----------|
| 性状      | 淡黄色の口腔内崩壊錠 | 同左        |
| 確認試験    | 規格内        | 同左        |
| 純度試験    | 規格内        | 同左        |
| 製剤均一性   | 規格内        | 同左        |
| 崩壊時間(秒) | 22~32      | 20~27     |
| 溶出率(%)  | 77.0~82.5  | 77.1~87.7 |
| 含量(%)   | 98.4~101.4 | 98.4~99.2 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、アムロジピン OD 錠 2.5mg 「トーワ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性<sup>43)</sup>

| 試験項目                   | 外観   | 含量   | 硬度    | 崩壊性  | 溶出性  |
|------------------------|------|------|-------|------|------|
| 温度<br>(40℃、3 箇月)       | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化あり* | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx・hr)      | 変化なし | 変化なし | 変化なし  | 変化なし | 変化なし |

\* : 64N (開始時) →42N (規格内、1 箇月) →49N (規格内、3 箇月)

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

## 【評価基準】

| 分類            | 外観  | 含量                  | 硬度*                                  | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---------------|---|---------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 変化なし          | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合                                  | 含量低下が 3%未満の場合       | 硬度変化が 30%未満の場合                       | 規格値内の場合            |
| 変化あり<br>(規格内) | わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重 (20N) 以上の場合 | /                  |
| 変化あり<br>(規格外) | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合                        | 規格値外の場合             | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重 (20N) 未満の場合 |                    |

\* : 硬度 2.0kg 重 (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

## アムロジピン OD 錠 5mg 「トーワ」

(1) 加速試験<sup>44)</sup>

包装形態 : PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件 : 40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目    | 開始時                 | 6 箇月      |
|---------|---------------------|-----------|
| 性状      | 割線入りの淡黄色の<br>口腔内崩壊錠 | 同左        |
| 確認試験    | 規格内                 | 同左        |
| 純度試験    | 規格内                 | 同左        |
| 製剤均一性   | 規格内                 | 同左        |
| 崩壊時間(秒) | 19~25               | 18~23     |
| 溶出率(%)  | 79.0~82.9           | 79.1~82.8 |
| 含量(%)   | 98.3~99.1           | 98.0~98.9 |

(2) 長期保存試験<sup>45)</sup>

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

| 試験項目    | 開始時                 | 4年6箇月      |
|---------|---------------------|------------|
| 性状      | 割線入りの淡黄色の<br>口腔内崩壊錠 | 同左         |
| 純度試験    | 規格内                 | 同左         |
| 崩壊時間(秒) | 18~23               | 18~26      |
| 溶出率(%)  | 80.1~88.9           | 78.3~89.5  |
| 含量(%)   | 99.5~104.2          | 99.4~102.9 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、4年6箇月)の結果、アムロジピンOD錠5mg「トーワ」は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性<sup>46)</sup>

| 試験項目                  | 外観   | 含量              | 硬度     | 崩壊性  | 溶出性  |
|-----------------------|------|-----------------|--------|------|------|
| 温度<br>(40℃、3箇月)       | 変化なし | 変化なし            | 変化なし   | 変化なし | 変化なし |
| 湿度<br>(25℃、75%RH、3箇月) | 変化なし | 変化なし            | 変化あり*1 | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(60万lx・hr)       | 変化なし | 変化あり*2<br>(規格内) | 変化なし   | 変化なし | 変化なし |

\*1：79N(開始時)→53N(規格内、1箇月)→61N(規格内、3箇月)

\*2：約3%低下(規格内、60万lx・hr)

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

【評価基準】

| 分類            | 外観  | 含量                 | 硬度*                             | 崩壊性<br>溶出性<br>類縁物質 |
|---------------|---|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| 変化なし          | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合                                  | 含量低下が3%未満の場合       | 硬度変化が30%未満の場合                   | 規格値内の場合            |
| 変化あり<br>(規格内) | わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | 含量低下が3%以上で、規格値内の場合 | 硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重(20N)以上の場合 | 規格値外の場合            |
| 変化あり<br>(規格外) | 形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合                        | 規格値外の場合            | 硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重(20N)未満の場合 |                    |

\*：硬度2.0kg重(20N)を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

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（物理化学的变化）

### 服薬補助ゼリーとの配合変化

#### アムロジピン錠 5mg・OD錠 5mg「トーワ」

#### ■方法

##### (1) 試験概要

アムロジピン錠 5mg「トーワ」（1錠）及びアムロジピン OD錠 5mg「トーワ」（1錠）と服薬補助ゼリー（大さじ1（およそ 15mL））を配合した。

##### (2) 保存条件

保存条件：室内散光下、成り行き温湿度

保存容器：密栓した透明ガラス容器

#### ■結果

| 試験製剤                       | 服薬補助ゼリー<br>(メーカー名)               | 測定項目    | 測定時点                             |                                     |  |
|----------------------------|----------------------------------|---------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
|                            |                                  |         | 配合前                              | 配合直後                                | 3時間後   |
| アムロジピン<br>錠 5mg<br>「トーワ」   | らくらく服薬<br>ゼリー<br>(龍角散)           | 外観      | 試験製剤：<br>白色の割線入りのフィルムコーティング錠であった | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠が微黄白色のゼリーに包まれていた | 白色の割線入りのフィルムコーティング錠が微黄白色のゼリーに包まれていた。フィルムコーティング錠の周囲のゼリーは白色に濁っていた。 |
|                            |                                  | におい     | 試験製剤：無臭だった                       | レモン様のにおいであった                        | 同左   |
|                            |                                  | 含量 (%)  | 試験製剤：101.6                       | 99.8                                | 100.0  |
|                            |                                  | 残存率 (%) |                                  | 100.0                               | 100.2  |
| アムロジピン<br>OD錠 5mg<br>「トーワ」 | らくらく服薬<br>ゼリー<br>(龍角散)           | 外観      | 試験製剤：<br>割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠         | 微黄白色のゼリー剤に淡黄色の錠剤が包まれていた             | 微黄白色のゼリー剤に膨潤し、一部崩壊した淡黄色の錠剤が包まれていた                                |
|                            |                                  | におい     |                                  | レモン様のにおい                            | 同左   |
|                            |                                  | 含量 (%)  | 試験製剤：100.5                       | 100.6                               | 100.8  |
|                            |                                  | 残存率 (%) |                                  | 100.0                               | 100.2  |
|                            | おくすり<br>飲めたね<br>いちご味<br>(龍角散)    | 外観      | 試験製剤：<br>割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠         | 紫みの赤色を帯びたゼリー剤に淡黄色の錠剤が包まれていた         | 紫みの赤色を帯びたゼリー剤に膨潤し、一部崩壊した淡黄色の錠剤が包まれていた                            |
|                            |                                  | におい     |                                  | いちご様のにおい                            | 同左   |
|                            |                                  | 含量 (%)  | 試験製剤：100.5                       | 100.3                               | 99.9   |
|                            |                                  | 残存率 (%) |                                  | 100.0                               | 99.6   |
|                            | おくすり<br>飲めたね<br>チョコレート味<br>(龍角散) | 外観      | 試験製剤：<br>割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠         | 濃褐色のゼリー剤であった                        | 同左   |
|                            |                                  | におい     |                                  | チョコレート様のにおい                         | 同左   |
|                            |                                  | 含量 (%)  | 試験製剤：100.5                       | 98.5                                | 99.3   |
|                            |                                  | 残存率 (%) |                                  | 100.0                               | 100.8  |

---

## 9. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」<sup>47), 48)</sup>

アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたアムロジピンベシル酸塩錠の溶出規格 b に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：75rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。（錠 2.5mg）

45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（錠 5mg）

〔出典：日本薬局方外医薬品規格第3部〕

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」<sup>49), 50)</sup>

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

## (2) 生物学的同等性試験

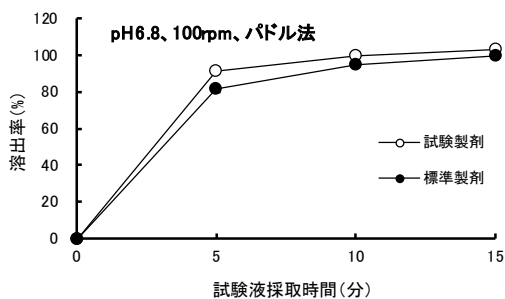
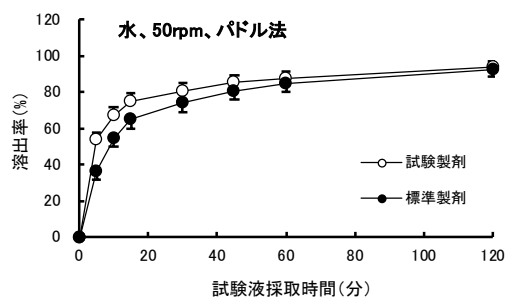
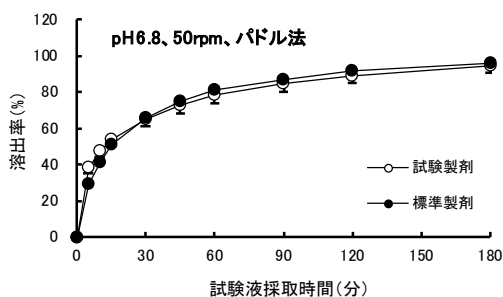
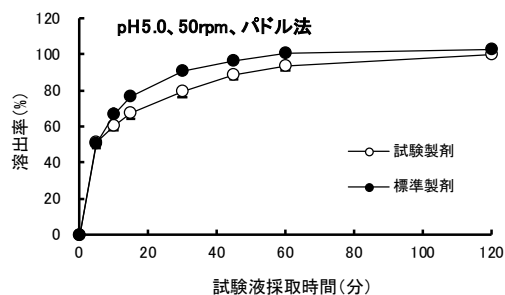
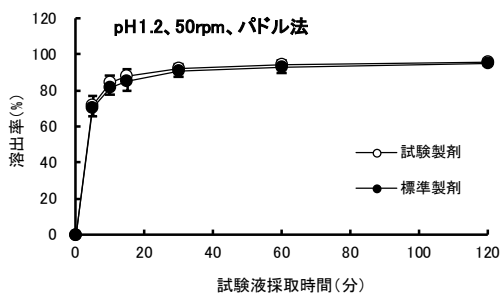
### アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」<sup>51)</sup>

アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
回転数 : 50rpm、100rpm  
試験製剤 : アムロジピン錠2.5mg「トーワ」

検体数 : n=12  
試験法 : パドル法  
標準製剤 : ノルバスク錠2.5mg



平均溶出率(%)±S.D.

同等性の判定基準及び判定結果

| 試験条件           |       | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率(%) |      | f <sub>2</sub> 値 | 同等性の判定基準                | 判定                      |                         |                 |
|----------------|-------|-------------|----------|------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
|                |       |             | 試験製剤     | 標準製剤 |                  |                         |                         |                         |                 |
| パドル法<br>50rpm  | pH1.2 | 15          | 88.1     | 85.1 |                  | 15分以内に平均85%以上溶出         | 適                       |                         |                 |
|                | pH5.0 | 15          | 67.2     | 76.4 | 51.2             | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適                       |                         |                 |
|                |       | 30          | 79.7     | 90.4 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                |       | 45          | 88.4     | 96.5 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                | pH6.8 | 30          | 65.1     | 65.6 | 83.3             |                         | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適                       |                 |
|                |       | 60          | 78.5     | 80.9 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                |       | 90          | 84.7     | 86.5 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                |       | 120         | 89.1     | 91.4 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                | 水     | 15          | 74.6     | 64.7 | 58.7             |                         |                         | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適               |
|                |       | 30          | 80.7     | 73.7 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                |       | 45          | 85.1     | 80.6 |                  |                         |                         |                         |                 |
|                |       | 60          | 87.5     | 84.6 |                  |                         |                         |                         |                 |
| パドル法<br>100rpm | pH6.8 | 15          | 102.8    | 99.6 |                  |                         |                         |                         | 15分以内に平均85%以上溶出 |

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等と判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

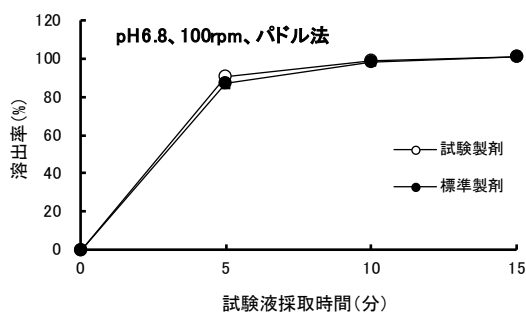
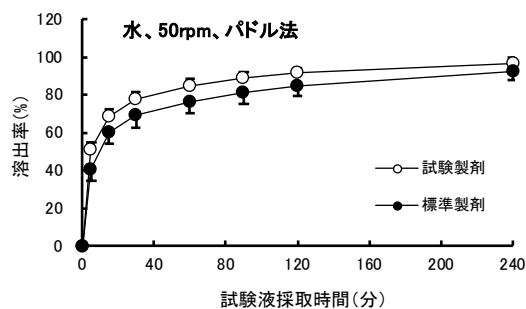
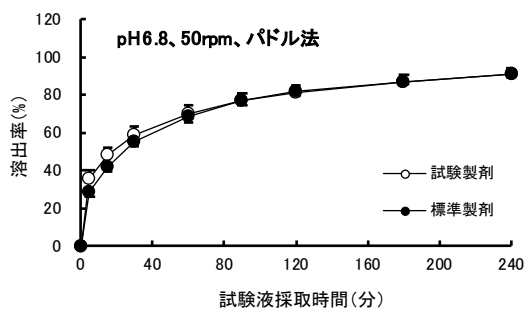
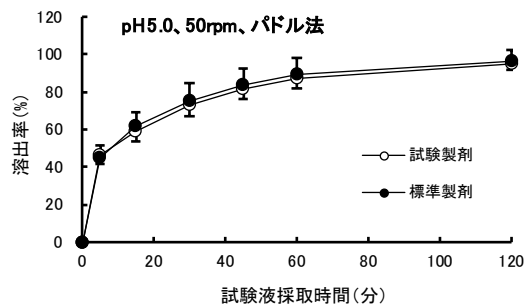
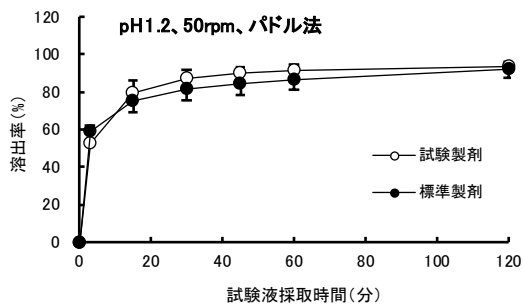
## アムロジピン錠 5mg 「トーワ」<sup>52)</sup>

アムロジピン錠 5mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : アムロジピン錠5mg「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ノルバスク錠5mg



平均溶出率(%)±S.D.

同等性の判定基準及び判定結果

| 試験条件           |       | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率(%) |       | f <sub>2</sub> 値 | 同等性の判定基準                | 判定 |
|----------------|-------|-------------|----------|-------|------------------|-------------------------|----|
|                |       |             | 試験製剤     | 標準製剤  |                  |                         |    |
| パドル法<br>50rpm  | pH1.2 | 15          | 79.7     | 75.5  | 63.7             | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適  |
|                |       | 30          | 87.3     | 81.6  |                  |                         |    |
|                |       | 45          | 90.1     | 84.2  |                  |                         |    |
|                |       | 60          | 91.7     | 86.8  |                  |                         |    |
|                | pH5.0 | 15          | 58.8     | 61.6  | 79.0             |                         | 適  |
|                |       | 30          | 72.8     | 75.2  |                  |                         |    |
|                |       | 45          | 81.5     | 83.6  |                  |                         |    |
|                |       | 60          | 86.9     | 89.3  |                  |                         |    |
|                | pH6.8 | 60          | 69.6     | 68.1  | 94.5             |                         | 適  |
|                |       | 120         | 80.9     | 81.5  |                  |                         |    |
|                |       | 180         | 86.9     | 86.9  |                  |                         |    |
|                |       | 240         | 90.8     | 90.8  |                  |                         |    |
|                | 水     | 30          | 77.5     | 69.0  | 55.2             |                         | 適  |
|                |       | 60          | 84.9     | 76.3  |                  |                         |    |
|                |       | 90          | 88.6     | 81.2  |                  |                         |    |
|                |       | 120         | 91.3     | 84.7  |                  |                         |    |
| パドル法<br>100rpm | pH6.8 | 15          | 101.0    | 101.1 |                  | 15分以内に平均85%以上溶出         | 適  |

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、アムロジピン錠 5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等と判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、アムロジピン錠 5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

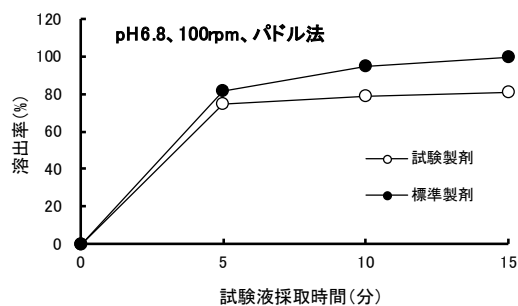
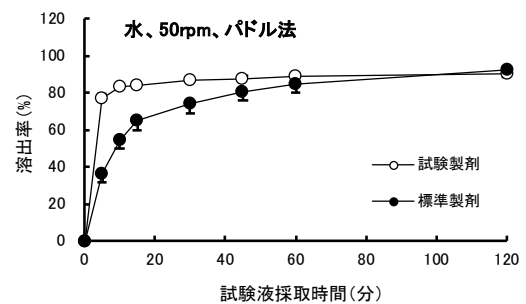
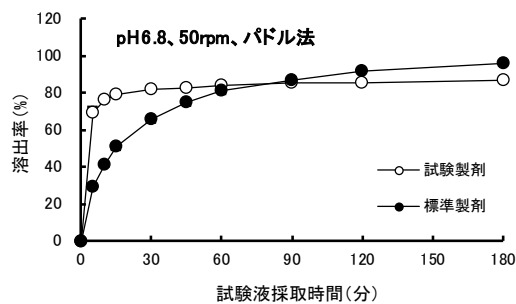
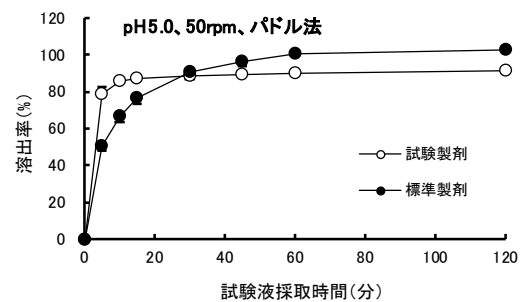
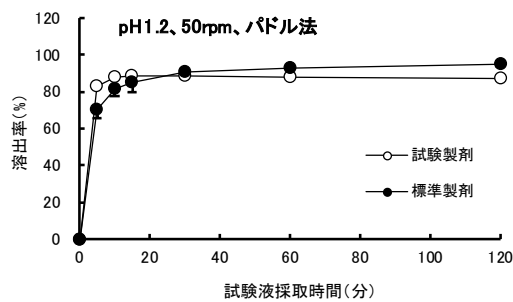
アムロジピン OD錠 2.5mg「トーワ」<sup>53)</sup>

アムロジピン OD錠 2.5mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第783号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ノルバスク錠2.5mg



平均溶出率(%)±S.D.

同等性の判定基準及び判定結果

| 試験条件          |                | 判定時間(分) | 平均溶出率(%) |      | 溶出率の差(%) | f <sub>2</sub> 値 | 同等性の判定基準         | 判定                      |                         |                         |   |
|---------------|----------------|---------|----------|------|----------|------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
|               |                |         | 試験製剤     | 標準製剤 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
| パドル法<br>50rpm | pH1.2          | 15      | 88.7     | 85.1 | /        | 56.3             | 15 分以内に平均85%以上溶出 | 適                       |                         |                         |   |
|               | pH5.0          | 15      | 87.1     | 76.4 |          |                  | /                | 56.3                    | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適                       |   |
|               |                | 30      | 88.9     | 90.4 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               |                | 45      | 89.6     | 96.5 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               | pH6.8          | 30      | 81.7     | 65.6 |          | /                | 52.8             | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 |                         | 適                       |   |
|               |                | 60      | 83.8     | 80.9 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               |                | 90      | 85.3     | 86.5 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               |                | 120     | 85.5     | 91.4 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               | 水              | 15      | 83.8     | 64.7 |          | /                | 45.7             |                         |                         | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適 |
|               |                | 30      | 86.4     | 73.7 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               |                | 45      | 87.6     | 80.6 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               |                | 60      | 88.5     | 84.6 |          |                  |                  |                         |                         |                         |   |
|               | パドル法<br>100rpm | pH6.8   | 15       | 80.9 |          | 99.6             | -18.7            |                         |                         |                         | / |

上記の結果より、pH6.8 (100rpm) の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は同等ではないと判断した。なお、いずれの試験条件も標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」を認めなかったため、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性試験を行い、アムロジピン OD 錠 2.5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

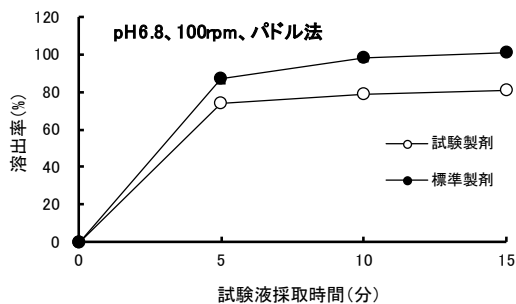
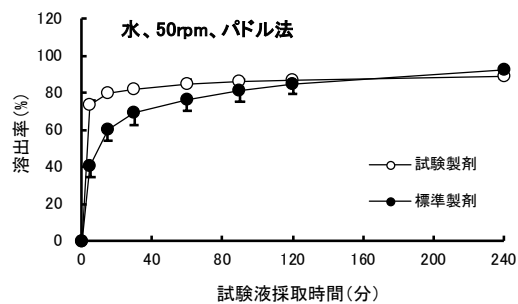
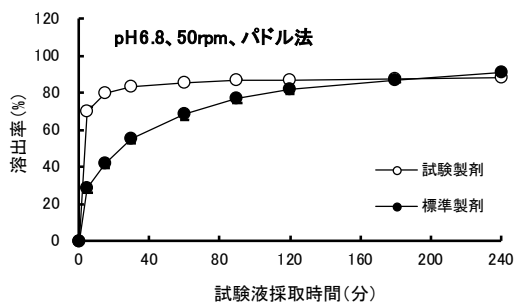
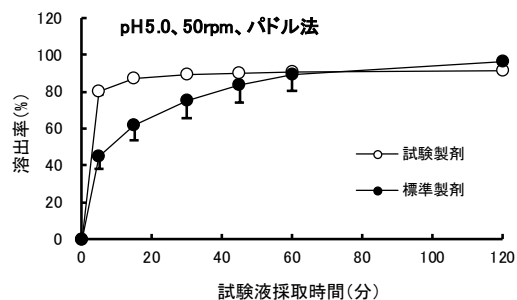
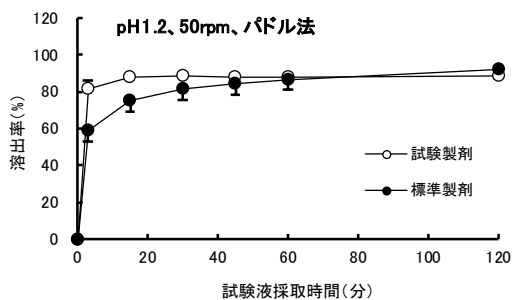
## アムロジピン OD錠 5mg「トーワ」<sup>54)</sup>

アムロジピン OD錠 5mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第783号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm、100rpm  
 試験製剤 : アムロジピンOD錠5mg「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ノルバスク錠5mg



平均溶出率(%)±S.D.

同等性の判定基準及び判定結果

| 試験条件           |       | 判定時間(分) | 平均溶出率(%) |       | 溶出率の差(%) | f <sub>2</sub> 値 | 同等性の判定基準                | 判定 |
|----------------|-------|---------|----------|-------|----------|------------------|-------------------------|----|
|                |       |         | 試験製剤     | 標準製剤  |          |                  |                         |    |
| パドル法<br>50rpm  | pH1.2 | 15      | 87.9     | 75.5  | /        | 56.4             | f <sub>2</sub> 値が 45 以上 | 適  |
|                |       | 30      | 88.4     | 81.6  |          |                  |                         |    |
|                |       | 45      | 88.1     | 84.2  |          |                  |                         |    |
|                |       | 60      | 88.1     | 86.8  |          |                  |                         |    |
|                | pH5.0 | 15      | 87.5     | 61.6  |          | 40.9             |                         | 不適 |
|                |       | 30      | 89.4     | 75.2  |          |                  |                         |    |
|                |       | 45      | 90.2     | 83.6  |          |                  |                         |    |
|                |       | 60      | 90.7     | 89.3  |          |                  |                         |    |
|                | pH6.8 | 60      | 85.2     | 68.1  |          | 52.1             |                         | 適  |
|                |       | 120     | 86.5     | 81.5  |          |                  |                         |    |
|                |       | 180     | 87.5     | 86.9  |          |                  |                         |    |
|                |       | 240     | 88.1     | 90.8  |          |                  |                         |    |
|                | 水     | 30      | 82.0     | 69.0  |          | 54.1             |                         | 適  |
|                |       | 60      | 84.9     | 76.3  |          |                  |                         |    |
|                |       | 90      | 85.9     | 81.2  |          |                  |                         |    |
|                |       | 120     | 86.8     | 84.7  |          |                  |                         |    |
| パドル法<br>100rpm | pH6.8 | 15      | 80.9     | 101.1 | -20.2    |                  | 標準製剤の平均溶出率の±15%以内       | 不適 |

上記の結果より、pH5.0 (50rpm) 及び pH6.8 (100rpm) の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は同等ではないと判断した。なお、いずれの試験条件も標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」を認めなかったため、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性試験を行い、アムロジピン OD 錠 5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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

〈アムロジピン錠 2.5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP]

1000錠 [10錠×100: PTP]

〈アムロジピン錠 5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP]

1000錠 [10錠×100: PTP]

〈アムロジピン OD 錠 2.5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP、乾燥剤入り]

1000錠 [10錠×100: PTP、乾燥剤入り]

〈アムロジピン OD 錠 5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP、乾燥剤入り]

1000錠 [10錠×100: PTP、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

---

(4) 容器の材質

| 販売名                               | 包装形態   | 材質                       |
|-----------------------------------|--------|--------------------------|
| アムロジピン錠<br>2.5mg/5mg 「トーワ」        | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔       |
| アムロジピン<br>OD 錠 2.5mg/5mg<br>「トーワ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔       |
|                                   |        | ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート |

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

##### <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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

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

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈高血圧症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

アムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与後に、収縮期血圧が 140mmHg 以上を示す患者 305 例を二群に分けて、アムロジピンとして 10mg 又は 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、10mg 群で 13.7mmHg の低下、5mg 群で 7.0mmHg の低下であり、両群間に統計的に有意な差がみられた。

臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、5mg 群では 3.9% (6/154 例) に、10mg 群では 9.9% (15/151 例) に認められた。高用量 (10mg) 投与時に浮腫が高い頻度で認められ、10mg 群で 3.3%であった。<sup>22)</sup> [11.2 参照]

さらに、継続試験として実施した長期投与試験でアムロジピンとして 10mg を 1 日 1 回通算して 52 週間投与した際、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、15.6mmHg の低下を示した。<sup>23)</sup>

2) 安全性試験

「V. 5. (4). 1)有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

17.1.3 国内臨床試験

アムロジピンベシル酸塩錠を投与した高齢者 (70 歳以上) における高血圧症に対する有効率は 86.5% (45/52 例) であった。<sup>21)</sup>

17.3.1 糖代謝に及ぼす影響

糖尿病合併例を含む本態性高血圧症患者 43 例 (39 歳以下から 70 歳以上) にアムロジピンベシル酸塩錠 1 日 1 回 2.5~5mg (一部の症例には 7.5mg まで増量) を 12 週間投与しても糖代謝にはほとんど影響を与えなかった。<sup>24)</sup>

(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

〈参考〉<sup>55)</sup>

東和薬品株式会社では、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP)」及び「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」に則り、アムロジピン OD 錠 2.5mg/OD 錠 5mg「トーワ」及びアムロジピン錠 2.5mg/錠 5mg「トーワ」の高血圧症に関する使用成績調査(企業による自主的な調査)を実施した。

その結果、2251 例の調査票を収集し、契約・登録違反症例及び初回投与後来院のない症例を除いた 2220 例を安全性評価対象症例とし、安全性評価対象症例から有効性評価除外症例を除いた 2067 例を有効性評価対象症例とした。

調査方法 : 中央登録方式によるプロスペクティブ調査  
調査期間 : 2008 年 10 月~2010 年 10 月  
標準観察期間 : 12 週間  
調査目標例数 : 2000 例

症例構成 : 安全性評価対象症例 . . . . . 2220 例  
( アムロジピン製剤(他社)からの切替え例 . . . . . 570 例  
上記以外 . . . . . 1650 例 )

有効性評価対象症例・・・・・・・・・・2067例  
 アムロジピン製剤(他社)からの切替え例・・・・537例  
 初めて降圧薬治療を行った例・・・・794例  
 降圧薬(アムロジピン製剤を除く)からの切替え例・・382例  
 前治療の降圧薬への追加投与例・・・・337例  
 切替え前休薬例・・・・・・・・・・17例

### 患者背景

| 患者背景要因       |                          | 症例数(構成比%)        |
|--------------|--------------------------|------------------|
| 性別           | 男性                       | 1068 ( 48.1% )   |
|              | 女性                       | 1152 ( 51.9% )   |
| 年齢           | 65歳未満                    | 927 ( 41.8% )    |
|              | 65歳以上                    | 1293 ( 58.2% )   |
|              | 中央値 [min~max]            | 67 [28~100]歳     |
| BMI          | 25.0未満                   | 1127 ( 50.8% )   |
|              | 25.0以上                   | 495 ( 22.3% )    |
|              | 不明                       | 598 ( 26.9% )    |
|              | 中央値 [min~max]            | 23.4 [13.5~48.1] |
| 罹病期間         | 1年未満                     | 224 ( 10.1% )    |
|              | 1年以上5年未満                 | 688 ( 31.0% )    |
|              | 5年以上                     | 687 ( 30.9% )    |
|              | 不明                       | 621 ( 28.0% )    |
|              | 中央値 [min~max]            | 3 [0~56]年        |
| 投与対象         | アムロジピン製剤(他社)からの切替え例      | 570 ( 25.7% )    |
|              | 上記以外                     | 1650 ( 74.3% )   |
|              | 初めて降圧薬治療を行った例            | 866 ( 39.0% )    |
|              | 降圧薬(アムロジピン製剤を除く)からの切替え例※ | 405 ( 18.2% )    |
|              | Ca拮抗薬                    | 256 ( 11.5% )    |
|              | ARB                      | 72 ( 3.2% )      |
|              | ACE阻害薬                   | 46 ( 2.1% )      |
|              | 利尿薬                      | 23 ( 1.0% )      |
|              | β遮断薬(含αβ遮断薬)             | 19 ( 0.9% )      |
|              | その他の降圧薬                  | 9 ( 0.4% )       |
|              | 前治療の降圧薬への追加投与例※          | 361 ( 16.3% )    |
|              | Ca拮抗薬                    | 20 ( 0.9% )      |
|              | ARB                      | 283 ( 12.7% )    |
|              | ACE阻害薬                   | 46 ( 2.1% )      |
|              | 利尿薬                      | 50 ( 2.3% )      |
| β遮断薬(含αβ遮断薬) | 48 ( 2.2% )              |                  |
| その他の降圧薬      | 12 ( 0.5% )              |                  |
| 切替え前休薬例      | 18 ( 0.8% )              |                  |

※ 内訳は重複集計

BMI : 体格指数 (Body Mass Index)

ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker)

ACE 阻害薬 : アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)

患者背景（続き）

| 患者背景要因           |               | 症例数(構成比%)      |                |
|------------------|---------------|----------------|----------------|
| 合併症              | 無             | 867 ( 39.1% )  |                |
|                  | 有*            | 1353 ( 60.9% ) |                |
|                  |               | 脳血管障害          | 164 ( 7.4% )   |
|                  |               | 心疾患            | 212 ( 9.5% )   |
|                  |               | 腎機能障害          | 41 ( 1.8% )    |
|                  |               | 高脂血症(脂質異常症)    | 717 ( 32.3% )  |
|                  |               | 肝機能障害          | 112 ( 5.0% )   |
|                  |               | 高尿酸血症          | 168 ( 7.6% )   |
|                  |               | 糖尿病            | 301 ( 13.6% )  |
| その他              | 524 ( 23.6% ) |                |                |
| 生活習慣の修正          | 無             | 543 ( 24.5% )  |                |
|                  | 有*            | 1677 ( 75.5% ) |                |
|                  |               | 減塩             | 1395 ( 62.8% ) |
|                  |               | 食事療法           | 948 ( 42.7% )  |
|                  |               | 禁煙             | 144 ( 6.5% )   |
|                  |               | 運動療法           | 705 ( 31.8% )  |
| アルコール制限          | 190 ( 8.6% )  |                |                |
| 併用薬              | 無             | 714 ( 32.2% )  |                |
|                  | 有             | 1506 ( 67.8% ) |                |
| 併用降圧薬            | 無             | 1267 ( 57.1% ) |                |
|                  | 有*            | 953 ( 42.9% )  |                |
|                  |               | Ca拮抗薬          | 40 ( 1.8% )    |
|                  |               | ARB            | 668 ( 30.1% )  |
|                  |               | ACE阻害薬         | 147 ( 6.6% )   |
|                  |               | 利尿薬            | 198 ( 8.9% )   |
|                  |               | β遮断薬(含αβ遮断薬)   | 168 ( 7.6% )   |
| その他の降圧薬          | 44 ( 2.0% )   |                |                |
| 製剤               | OD錠           | 1666 ( 75.0% ) |                |
|                  | 普通錠           | 554 ( 25.0% )  |                |
| 1日投与量<br>(最終投与時) | 2.5mg         | 570 ( 25.7% )  |                |
|                  | 5mg           | 1598 ( 72.0% ) |                |
|                  | 7.5mg         | 6 ( 0.3% )     |                |
|                  | 10mg          | 46 ( 2.1% )    |                |
| 投与期間             | 12週 ≥         | 2007 ( 90.4% ) |                |
|                  | 12週 <         | 213 ( 9.6% )   |                |
|                  | 中央値 [min~max] | 119 [2~559]日   |                |

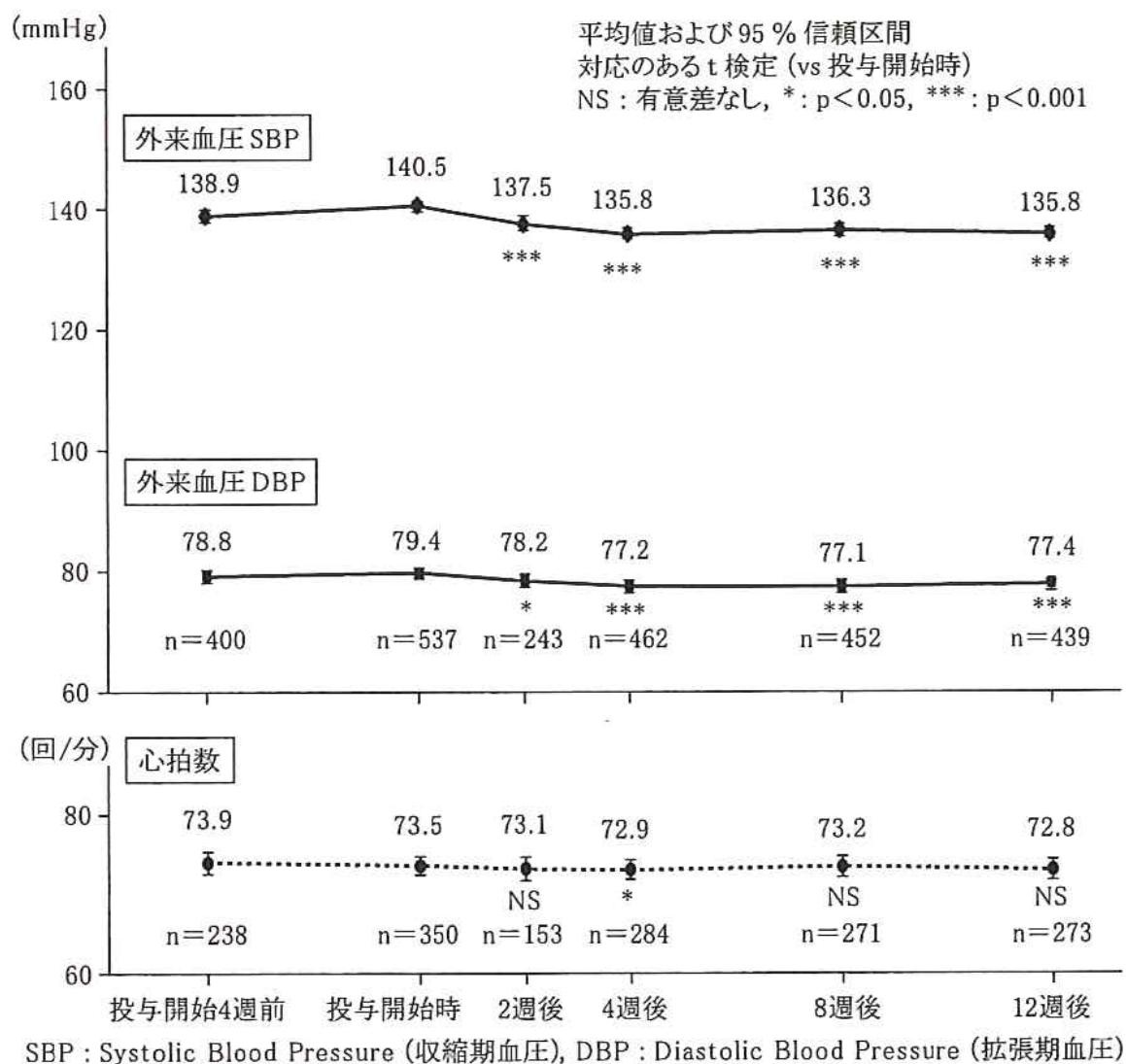
※ 内訳は重複集計

① 有効性

有効性評価対象症例 2067 例における投与対象別の血圧及び心拍数の推移は以下のとおりであった。

a) アムロジピン製剤(他社)からの切替え例(537 例)

切替え後の血圧は安定しており、収縮期、拡張期ともに良好にコントロールされていた。また、心拍数においても投与開始時から 12 週後まで安定した推移が得られた。

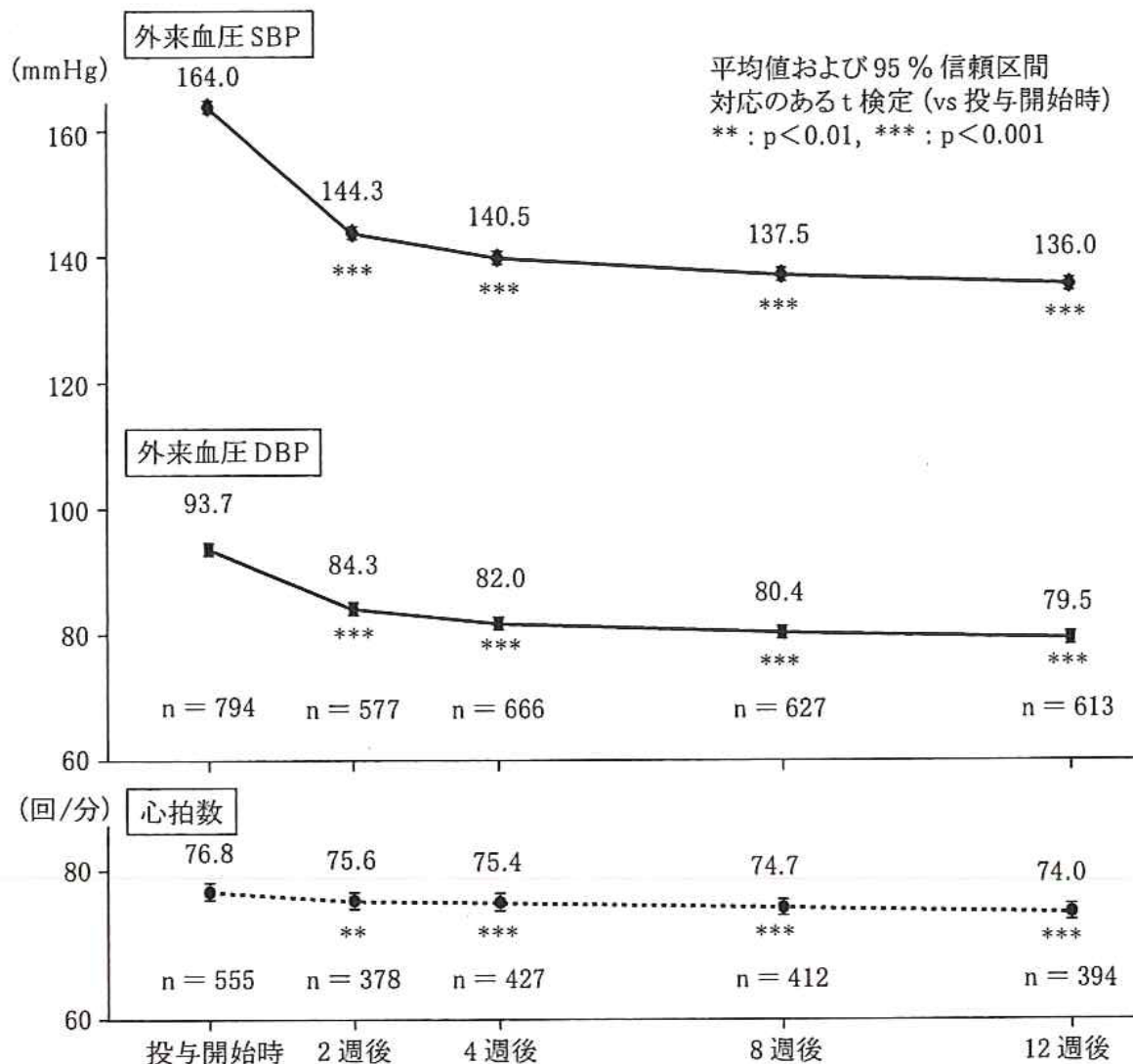


血圧・心拍数の推移〔アムロジピン製剤(他社)からの切替え例〕

b) 初めて降圧薬治療を行った例(794例)

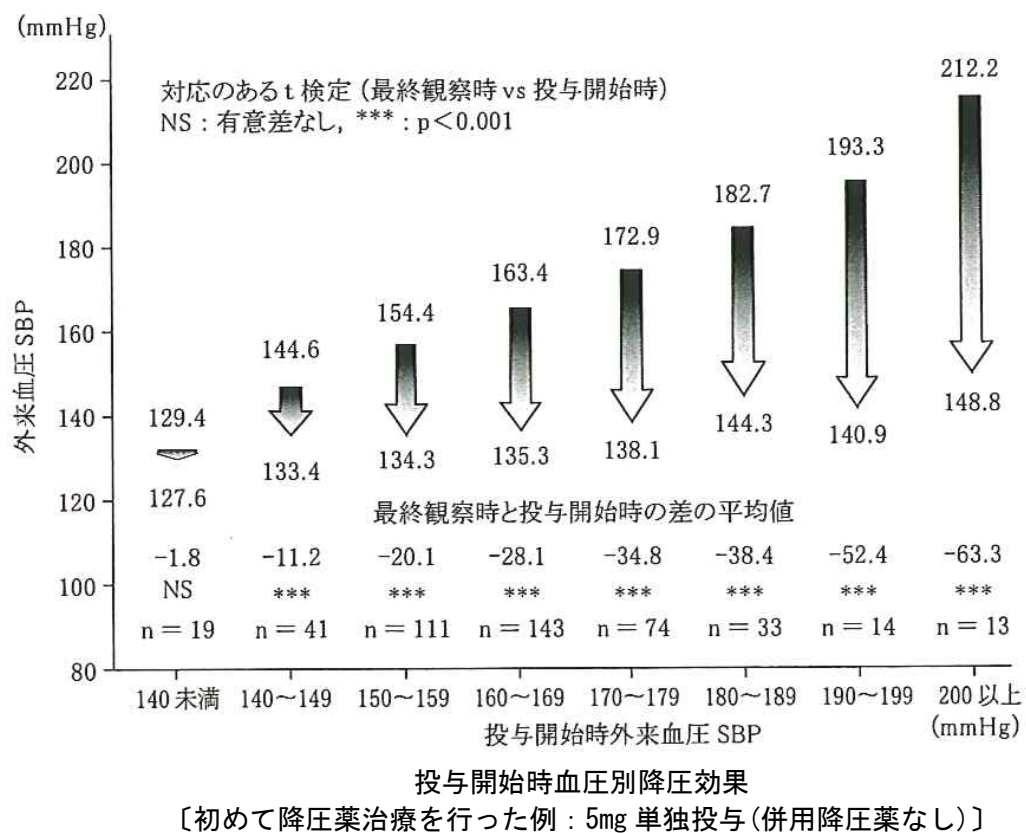
投与開始後の血圧は、収縮期、拡張期ともに2週後までに有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移が12週後まで認められた。

また、心拍数においても、投与開始時から12週後まで安定した推移が得られた。



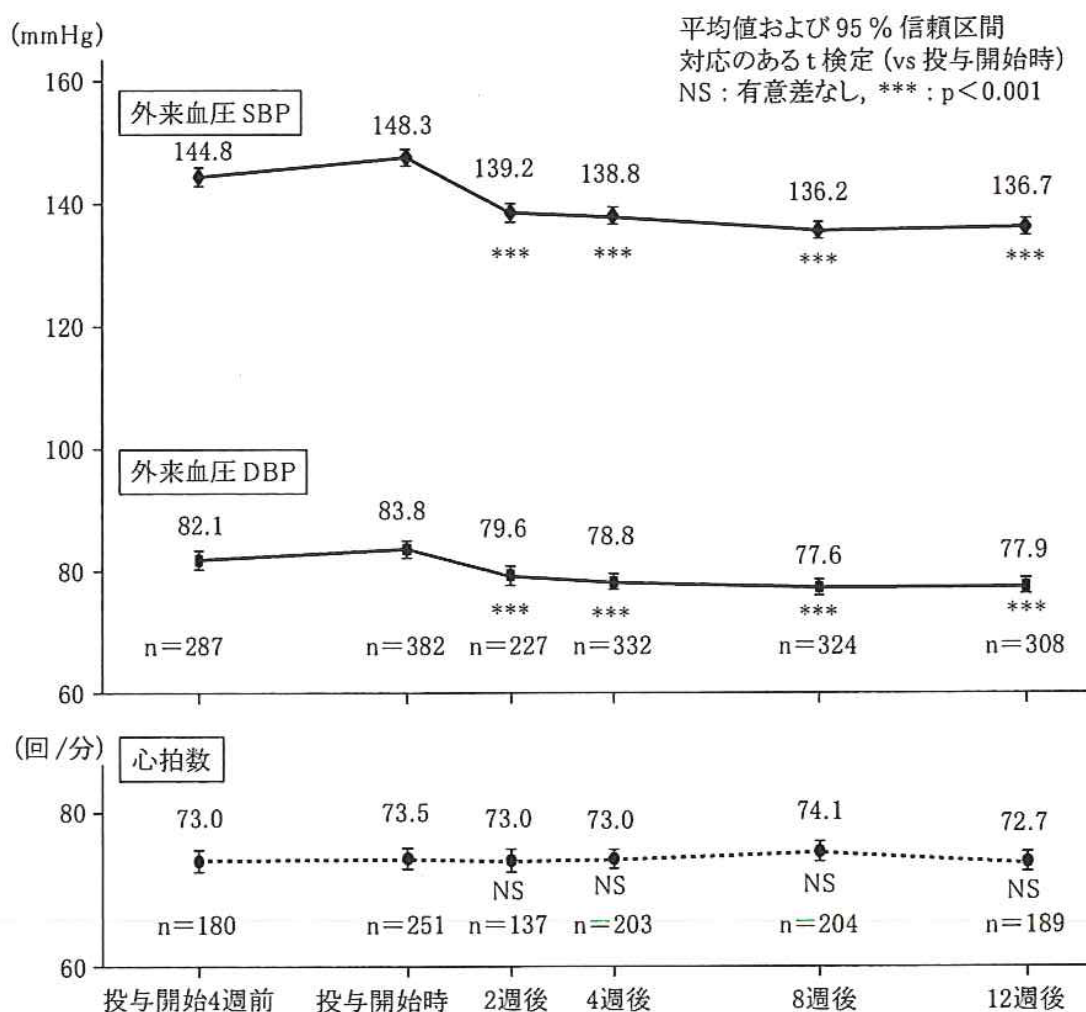
血圧・心拍数の推移(初めて降圧薬治療を行った例)

5mg 単独投与症例(448 例)のみを対象とした場合の、投与開始時の収縮期血圧別降圧効果を、投与開始時及び最終評価時の平均値で示したが、投与開始時収縮期血圧 140mmHg 以上において、投与前値の血圧に応じた有意な降圧効果が認められた。



c) 降圧薬(アムロジピン製剤を除く)からの切替え例(382例)

切替え後の血圧は、収縮期、拡張期ともに良好なコントロールを示した。また、心拍数においても投与開始時から12週後まで安定した推移が得られた。

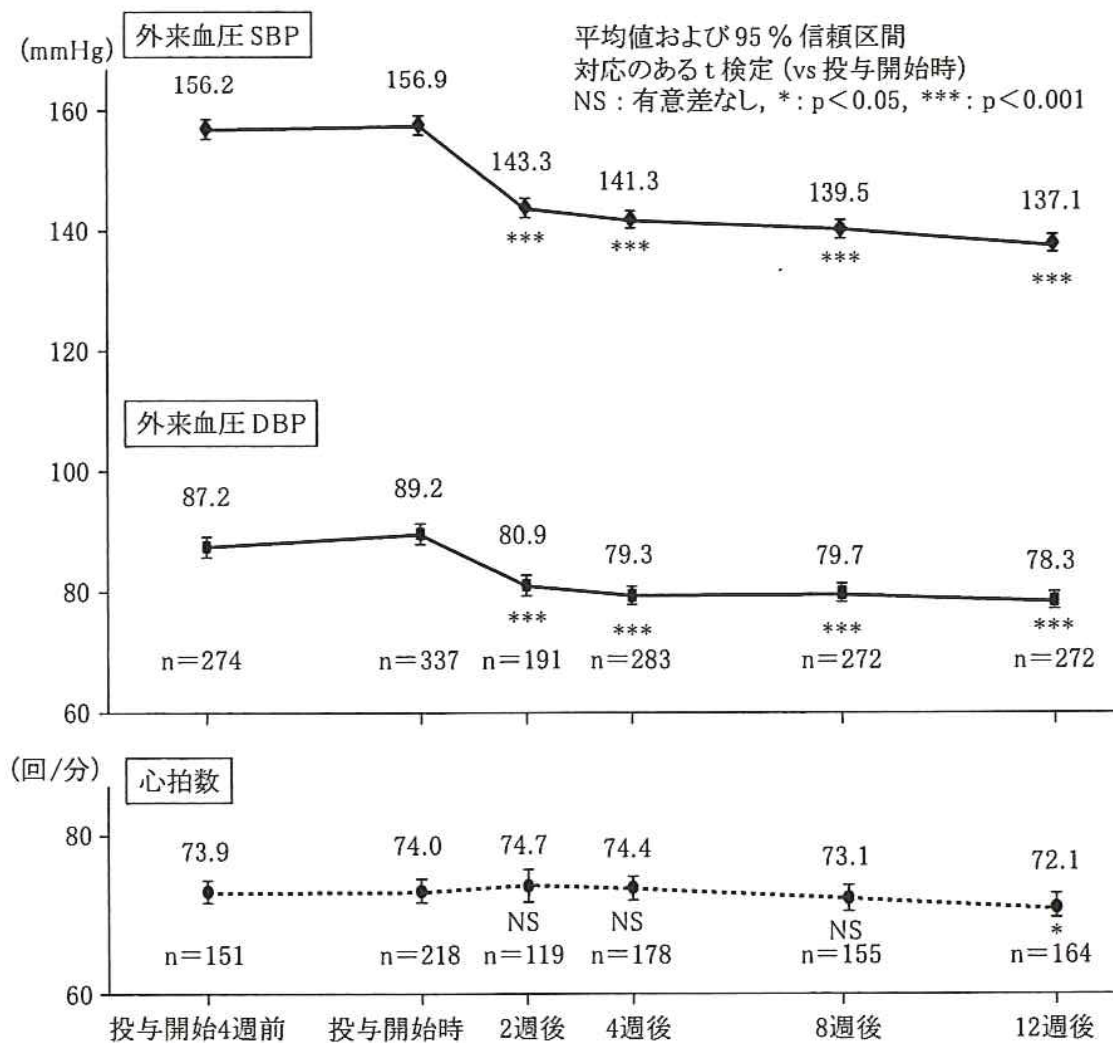


血圧・心拍数の推移〔降圧薬(アムロジピン製剤を除く)からの切替え例〕

d) 前治療の降圧薬への追加投与例(337例)

投与開始後の血圧は、収縮期、拡張期ともに2週後までに有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移が12週後まで認められた。

また、心拍数においても、投与開始時から12週後まで安定した推移が得られた。



血圧・心拍数の推移(前治療の降圧薬への追加投与例)

## ② 安全性

安全性評価対象症例 2220 例における副作用発現状況、発現時期別の副作用発現状況及び患者背景要因別の副作用発現状況は以下のとおりであった。

### a) 副作用発現状況

安全性評価対象症例 2220 例における副作用発現数は 56 例 79 件であり、副作用発現率は 2.52% であった。主な副作用は、頭部ふらつき感、頭痛、浮動性めまい等の神経系障害 16 例(0.72%)、ALP 増加、クレアチニン増加等の臨床検査値異常 9 例(0.41%)、そう痒、発疹等の皮膚及び皮下組織障害 8 例(0.36%)であった。担当医師により重篤と評価された副作用は腎不全及び閉塞性動脈硬化症の 2 例であった。腎不全の症例(合併症：腎機能障害、心不全、併用薬：フロセミド他 7 剤)は本剤投与継続中に軽快しており、担当医師の因果関係判定は「おそらく関連なし」であった。閉塞性動脈硬化症の症例は新規に高血圧治療を行った患者(合併症：胃潰瘍、併用薬：消化器系治療薬 3 剤)で、その後、他院で手術が施行されたが、詳細は不明で、担当医師の因果関係判定は「おそらく関連なし」であった。

副作用発現状況 (安全性対象全症例)

|                      | 切り替え例*         | 切り替え例*以外     | 全体           |
|----------------------|----------------|--------------|--------------|
| 調査症例数<br>(安全性評価対象症例) | 570 例          | 1650 例       | 2220 例       |
| 副作用発現症例数 (発現率)       | 10 例 (1.75%)   | 46 例 (2.79%) | 56 例 (2.52%) |
| 副作用発現件数              | 11 件           | 68 件         | 79 件         |
| 副作用の種類               | 発現症例 [件数(発現率)] |              |              |
| 血液およびリンパ系障害          | 1 (0.18%)      | -            | 1 (0.05%)    |
| 腎性貧血***              | 1 (0.18%)      | -            | 1 (0.05%)    |
| 心臓障害                 | -              | 4 (0.24%)    | 4 (0.18%)    |
| 動悸                   | -              | 3 (0.18%)    | 3 (0.14%)    |
| 頻脈***                | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 心筋障害***              | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 胃腸障害                 | 1 (0.18%)      | 3 (0.18%)    | 4 (0.18%)    |
| 口角炎***               | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 腸炎                   | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 嘔気                   | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 胃痛                   | 1 (0.18%)      | -            | 1 (0.05%)    |
| 全身障害および投与局所様態        | 1 (0.18%)      | 3 (0.18%)    | 4 (0.18%)    |
| 気分不良                 | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 浮腫                   | 1 (0.18%)      | 1 (0.06%)    | 2 (0.09%)    |
| 下肢浮腫                 | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 肝胆道系障害               | -              | 7 (0.42%)    | 7 (0.32%)    |
| 肝機能障害                | -              | 7 (0.42%)    | 7 (0.32%)    |
| 臨床検査                 | -              | 9 (0.55%)    | 9 (0.41%)    |
| 赤血球数減少               | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 白血球増加                | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| ALP増加                | -              | 2 (0.12%)    | 2 (0.09%)    |
| γ-GTP増加              | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| LDH増加                | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| BUN増加                | -              | 2 (0.12%)    | 2 (0.09%)    |
| クレアチニン増加             | -              | 3 (0.18%)    | 3 (0.14%)    |
| コレステロール増加            | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 脂質異常***              | -              | 1 (0.06%)    | 1 (0.05%)    |
| 血糖値上昇                | -              | 2 (0.12%)    | 2 (0.09%)    |

副作用発現状況（続き）

|                        | 切り替え例 <sup>※</sup> | 切り替え例 <sup>※</sup> 以外 | 全体         |
|------------------------|--------------------|-----------------------|------------|
| 代謝および栄養障害              | 1 (0.18%)          | 3 (0.18%)             | 4 (0.18%)  |
| 高カリウム血症 <sup>※※</sup>  | 1 (0.18%)          | 1 (0.06%)             | 2 (0.09%)  |
| 低カリウム血症                | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 高尿酸血症 <sup>※※</sup>    | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 神経系障害                  | 2 (0.35%)          | 14 (0.85%)            | 16 (0.72%) |
| 浮動性めまい                 | -                  | 4 (0.24%)             | 4 (0.18%)  |
| 立ちくらみ                  | 1 (0.18%)          | 1 (0.06%)             | 2 (0.09%)  |
| 頭痛                     | -                  | 4 (0.24%)             | 4 (0.18%)  |
| 頭重感                    | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 頭部ふらつき感                | -                  | 9 (0.55%)             | 9 (0.41%)  |
| 片頭痛                    | 1 (0.18%)          | -                     | 1 (0.05%)  |
| 腎および尿路障害               | 1 (0.18%)          | 2 (0.12%)             | 3 (0.14%)  |
| 腎不全 <sup>※※</sup>      | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 慢性腎不全増悪                | 1 (0.18%)          | -                     | 1 (0.05%)  |
| 腎機能障害 <sup>※※</sup>    | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 皮膚および皮下組織障害            | 1 (0.18%)          | 7 (0.42%)             | 8 (0.36%)  |
| そう痒                    | -                  | 2 (0.12%)             | 2 (0.09%)  |
| 皮膚そう痒症                 | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 発赤                     | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 発疹                     | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 全身性発疹                  | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 湿疹                     | 1 (0.18%)          | -                     | 1 (0.05%)  |
| 光線過敏性皮膚炎               | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |
| 血管障害                   | 3 (0.53%)          | 4 (0.24%)             | 7 (0.32%)  |
| ほてり感                   | 1 (0.18%)          | -                     | 1 (0.05%)  |
| 顔面潮紅                   | -                  | 2 (0.12%)             | 2 (0.09%)  |
| 低血圧                    | 1 (0.18%)          | 1 (0.06%)             | 2 (0.09%)  |
| 起立性低血圧                 | 1 (0.18%)          | -                     | 1 (0.05%)  |
| 閉塞性動脈硬化症 <sup>※※</sup> | -                  | 1 (0.06%)             | 1 (0.05%)  |

※ アムロジピン製剤(他社)からの切替え例

※※ 使用上の注意から予測できない副作用(予測性は最新の電子添文(2010年8月改訂)から再判定)  
副作用の種類は、MedDRA/Jを使用し、網掛けの部分は器官別大分類毎の例数を記載

b) 発現時期別の副作用発現状況

副作用発現時期について分析を行った結果、投与開始後 4 週未満での発現件数が最も多く、時間とともに減少していた。

発現時期別の副作用発現状況

| 発現時期              | 副作用の種類(SOC)     |                 | 副作用発現件数     |             |             |
|-------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|
|                   |                 |                 | 切替え例*       | 切替え例*以外     | 総計          |
| 4 週未満             | 2 週未満           | 神経系障害**         | -           | 11          | 11          |
|                   |                 | 心臓障害**          | -           | 2           | 2           |
|                   |                 | 血管障害**          | 1           | 1           | 2           |
|                   |                 | 胃腸障害**          | -           | 2           | 2           |
|                   |                 | 皮膚および皮下組織障害**   | -           | 4           | 4           |
|                   |                 | 臨床検査            | -           | 1           | 1           |
|                   | 小計              |                 | 1           | 21          | 22          |
|                   | 2 週以上<br>4 週未満  | 神経系障害**         | -           | 4           | 4           |
|                   |                 | 心臓障害**          | -           | 2           | 2           |
|                   |                 | 血管障害**          | 1           | -           | 1           |
|                   |                 | 肝胆道系障害          | -           | 1           | 1           |
|                   |                 | 全身障害および投与局所様態** | -           | 3           | 3           |
|                   |                 | 皮膚および皮下組織障害**   | -           | 1           | 1           |
|                   | 臨床検査            | -               | 1           | 1           |             |
| 小計                |                 | 1               | 12          | 13          |             |
| 小計 [件数]           |                 |                 | 2           | 33          | 35          |
| 累積件数 (4 週未満/全期間)  |                 |                 | 2 (18.2%)   | 33 (48.5%)  | 35 (44.3%)  |
| 4 週以上<br>8 週未満    | 神経系障害**         | 1               | 4           | 5           |             |
|                   | 血管障害**          | -               | 2           | 2           |             |
|                   | 胃腸障害**          | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 肝胆道系障害          | -               | 2           | 2           |             |
|                   | 代謝および栄養障害       | 1               | 1           | 2           |             |
|                   | 皮膚および皮下組織障害**   | -               | 1           | 1           |             |
|                   | 臨床検査            | -               | 5           | 5           |             |
| 小計 [件数]           |                 | 3               | 15          | 18          |             |
| 累積件数 (8 週未満/全期間)  |                 |                 | 5 (45.5%)   | 48 (70.6%)  | 53 (67.1%)  |
| 8 週以上<br>12 週未満   | 心臓障害**          | -               | 1           | 1           |             |
|                   | 血管障害**          | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 血液およびリンパ系障害     | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 胃腸障害**          | -               | 1           | 1           |             |
|                   | 肝胆道系障害          | -               | 1           | 1           |             |
|                   | 腎および尿路障害        | 1               | 2           | 3           |             |
|                   | 全身障害および投与局所様態** | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 代謝および栄養障害       | -               | 2           | 2           |             |
|                   | 皮膚および皮下組織障害**   | -               | 1           | 1           |             |
| 臨床検査              | -               | 4               | 4           |             |             |
| 小計 [件数]           |                 | 4               | 12          | 16          |             |
| 累積件数 (12 週未満/全期間) |                 |                 | 9 (81.8%)   | 60 (88.2%)  | 69 (87.3%)  |
| 12 週以上            | 神経系障害**         | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 血管障害**          | -               | 1           | 1           |             |
|                   | 肝胆道系障害          | -               | 3           | 3           |             |
|                   | 皮膚および皮下組織障害**   | 1               | -           | 1           |             |
|                   | 臨床検査            | -               | 4           | 4           |             |
| 小計 [件数]           |                 | 2               | 8           | 10          |             |
| 累積件数              |                 |                 | 11 (100.0%) | 68 (100.0%) | 79 (100.0%) |

\* アムロジピン製剤(他社)からの切替え例

\*\*※ 降圧薬で投与開始直後に発現が多い、「浮動性めまい、頭痛、不整脈、動悸、ほてり、悪心・嘔吐症状、表皮・皮膚異常、無力症」の MedDRA/J の器官別大分類(SOC: 神経系障害, 心臓障害, 血管障害, 胃腸障害, 皮膚および皮下組織障害, 全身障害および投与局所様態)に分類される副作用

c) 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因別の副作用発現状況につき分析を行った結果、合併症の腎障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、その他の患者背景には有意差は認められなかった。

患者背景要因別の副作用発現状況

| 患者背景要因           |                         | 対象例数 | 発現例数<br>(発現率) | 検定<br>(Fisher's p 値) |                  |
|------------------|-------------------------|------|---------------|----------------------|------------------|
| 性別               | 男性                      | 1068 | 27 ( 2.53% )  | NS<br>(p=1.0000)     |                  |
|                  | 女性                      | 1152 | 29 ( 2.52% )  |                      |                  |
| 年齢               | 65歳未満                   | 927  | 18 ( 1.94% )  | NS<br>(p=0.1697)     |                  |
|                  | 65歳以上                   | 1293 | 38 ( 2.94% )  |                      |                  |
| BMI              | 25未満                    | 1127 | 33 ( 2.93% )  | NS<br>(p=0.0510)     |                  |
|                  | 25以上                    | 495  | 6 ( 1.21% )   |                      |                  |
|                  | 不明                      | 598  | 17 ( 2.84% )  |                      |                  |
| 罹病期間             | 1年未満                    | 224  | 8 ( 3.57% )   | NS<br>(p=0.5035)     |                  |
|                  | 1年以上5年未満                | 688  | 15 ( 2.18% )  |                      |                  |
|                  | 5年以上                    | 687  | 18 ( 2.62% )  |                      |                  |
|                  | 不明                      | 621  | 15 ( 2.42% )  |                      |                  |
| 投与対象             | アムロジピン製剤(他社)からの切替え例     | 570  | 10 ( 1.75% )  | NS<br>(p=0.1689)     |                  |
|                  | 上記以外                    | 1650 | 46 ( 2.79% )  |                      |                  |
|                  | 初めて降圧薬治療を行った例           | 866  | 19 ( 2.19% )  |                      |                  |
|                  | 降圧薬(アムロジピン製剤を除く)からの切替え例 | 405  | 12 ( 2.96% )  |                      |                  |
|                  | 前治療の降圧薬への追加投与例          | 361  | 14 ( 3.88% )  |                      |                  |
|                  | 切替え前休薬例                 | 18   | 1 ( 5.56% )   |                      |                  |
| 合併症              | 無                       | 867  | 13 ( 1.50% )  | *                    |                  |
|                  | 有                       | 1353 | 43 ( 3.18% )  |                      | (p=0.0175)       |
|                  | 脳血管障害                   | 無    | 2056          | 48 ( 2.33% )         | NS<br>(p=0.0631) |
|                  |                         | 有    | 164           | 8 ( 4.88% )          |                  |
|                  | 心疾患                     | 無    | 2008          | 47 ( 2.34% )         | NS<br>(p=0.1038) |
|                  |                         | 有    | 212           | 9 ( 4.25% )          |                  |
|                  | 腎機能障害                   | 無    | 2179          | 52 ( 2.39% )         | *                |
|                  |                         | 有    | 41            | 4 ( 9.76% )          |                  |
|                  | 高脂血症(脂質異常症)             | 無    | 1503          | 39 ( 2.59% )         | NS<br>(p=0.8850) |
|                  |                         | 有    | 717           | 17 ( 2.37% )         |                  |
|                  | 肝機能障害                   | 無    | 2108          | 50 ( 2.37% )         | NS<br>(p=0.0599) |
|                  |                         | 有    | 112           | 6 ( 5.36% )          |                  |
|                  | 高尿酸血症                   | 無    | 2052          | 50 ( 2.44% )         | NS<br>(p=0.3118) |
|                  |                         | 有    | 168           | 6 ( 3.57% )          |                  |
|                  | 糖尿病                     | 無    | 1919          | 44 ( 2.29% )         | NS<br>(p=0.1096) |
| 有                |                         | 301  | 12 ( 3.99% )  |                      |                  |
| その他              | 無                       | 1696 | 33 ( 1.95% )  | **<br>(p=0.0036)     |                  |
|                  | 有                       | 524  | 23 ( 4.39% )  |                      |                  |
| 併用薬              | 無                       | 714  | 12 ( 1.68% )  | NS<br>(p=0.0839)     |                  |
|                  | 有                       | 1506 | 44 ( 2.92% )  |                      |                  |
| 1日投与量<br>(最終投与時) | 2.5mg                   | 570  | 18 ( 3.16% )  | NS<br>(p=0.5355)     |                  |
|                  | 5mg                     | 1598 | 37 ( 2.32% )  |                      |                  |
|                  | 7.5mg                   | 6    | 0 ( 0.00% )   |                      |                  |
|                  | 10mg                    | 46   | 1 ( 2.17% )   |                      |                  |

NS:有意差なし, \*:p<0.05, \*\*:p<0.01

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

〈高血圧症〉

17.1.1 国内臨床試験

高血圧症に対する有効率（「下降」以上）は85.5%（503/588例）であり、二重盲検比較試験によってもアムロジピンの有用性が認められた。また、腎障害を伴う高血圧症に対しては80.0%（28/35例）、重症高血圧症に対しては88.9%（8/9例）の有効率を示した。<sup>15)~21)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

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

##### 18.1 作用機序

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  $\text{Ca}^{2+}$  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。<sup>25),26),27)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 降圧作用

各種高血圧病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧イヌ）において、単回投与で血圧下降の発現が緩徐で作用持続時間が長いことが認められており、連続投与でも耐性の発現しないことが認められている。<sup>28)</sup>

##### 18.3 高血圧に伴う心血管障害への作用

食塩感受性 Dahl ラットにアムロジピンを 10 週間以上連続投与することにより、加齢に伴う血圧上昇及び腸間膜動脈の石灰沈着、フィブリン沈着等の血管病変が抑制された。

脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン 3mg/kg/日を連続投与することにより、血圧上昇の抑制及び延命効果が認められた。また、心筋の線維化、腎の増殖性動脈炎、糸球基底膜肥厚、尿細管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された。<sup>29),30)</sup>

##### 18.4 抗狭心症作用

摘出ラット心臓において、虚血/再灌流時の心筋保護作用を調べた結果、アムロジピン投与群では対照群に比べて心収縮力の回復が促進され、組織内  $\text{Ca}^{2+}$  量の増加が抑制された。組織内 ATP 量及びクレアチンリン酸量の回復も促進され、心筋保護作用が示された。

ネコ血液灌流摘出心臓において、左室 dp/dt 及び左室収縮期圧は低下し、心筋酸素消費量も減少した。<sup>31),32)</sup>

#### (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

##### 16.1.1 単回投与

健康成人 20 例にアムロジピンとして 10mg を単回投与した時の血漿中濃度の  $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $T_{1/2}$  は、それぞれ 8.0 時間 (中央値)、5.84ng/mL (平均値、以下同様)、278ng · hr/mL 及び 35.1 時間であり、外国人と比較した結果、同様であった。<sup>6)</sup>

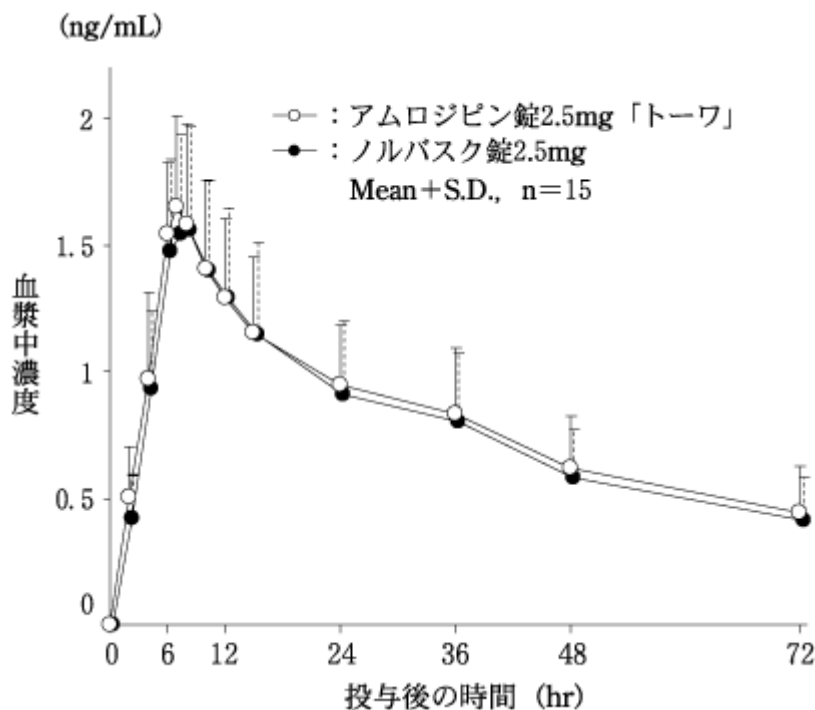
##### 16.1.2 反復投与

健康成人 6 例 (平均年齢 33.5 歳) にアムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の血清中アムロジピン濃度は、投与 6~8 日後に定常状態に達し、以後の蓄積は認められなかった。最終投与日 (14 日目) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  はそれぞれ 3.5ng/mL 及び 61.8ng · hr/mL であり、初回投与時 (1.4ng/mL 及び 19.3ng · hr/mL) の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止 5 日目には 0.24ng/mL となった。<sup>7)</sup>

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

###### 〈アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」〉

アムロジピン錠 2.5mg 「トーワ」とノルバスク錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (アムロジピンとして 2.5mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ ( $AUC$ 、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>8)</sup>



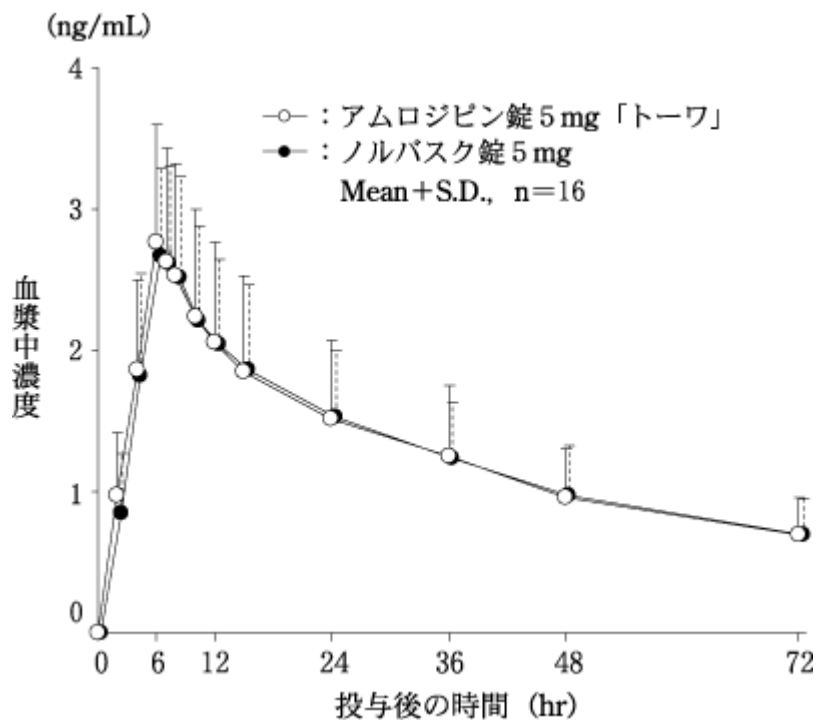
|                        | 判定パラメータ                           |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| アムロジピン錠 2.5mg<br>「トーワ」 | 58.6±16.2                         | 1.672±0.367                 | 7.0±0.7                  | 40.79±9.85               |
| ノルバスク錠 2.5mg           | 56.3±17.4                         | 1.623±0.401                 | 7.2±0.9                  | 39.38±7.09               |

Mean±S.D., n=15

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### 〈アムロジピン錠 5mg 「トーワ」〉

アムロジピン錠 5mg 「トーワ」とノルバスク錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>8)</sup>



|                      | 判定パラメータ                           |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                      | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| アムロジピン錠 5mg<br>「トーワ」 | 93.5±32.8                         | 2.804±0.828                 | 6.4±0.6                  | 44.98±11.23              |
| ノルバスク錠 5mg           | 92.9±30.0                         | 2.741±0.635                 | 6.4±0.8                  | 42.00±9.47               |

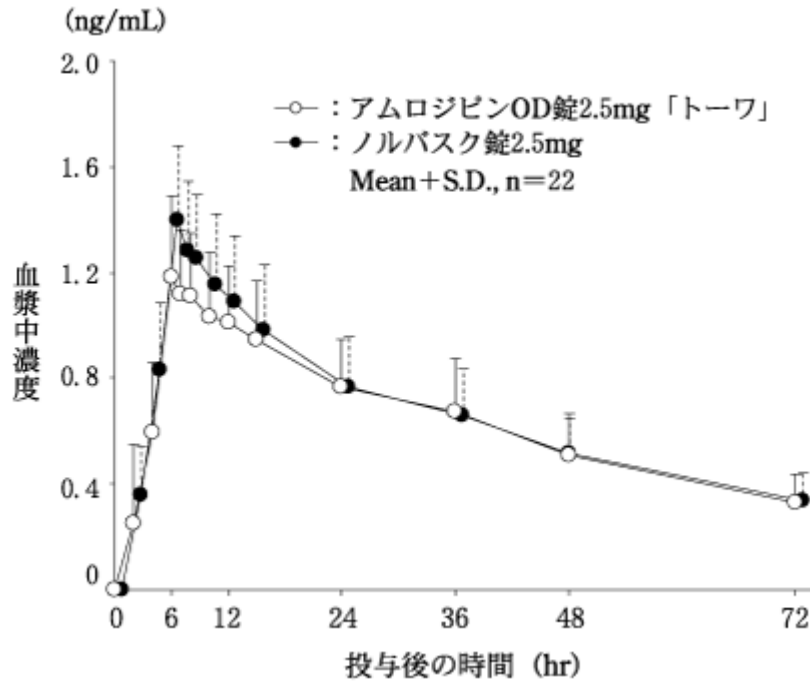
Mean±S.D., n=16

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈アムロジピン OD錠 2.5mg 「トーワ」〉

アムロジピン OD錠 2.5mg 「トーワ」とノルバスク錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1錠 (アムロジピンとして 2.5mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与 (水なしで服用及び水で服用) して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>9)</sup>

(1) 水なしで服用 (ノルバスク錠 2.5mg は水で服用)

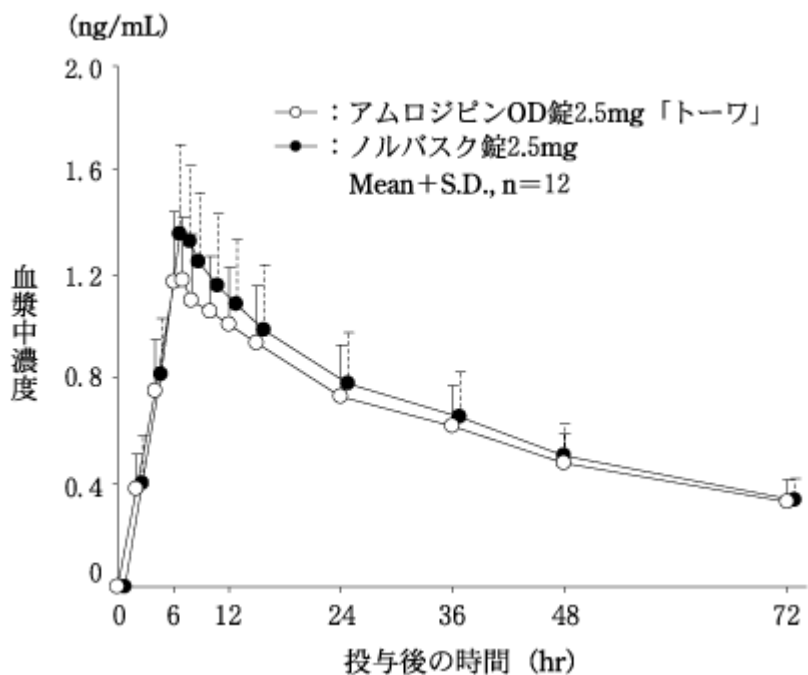


|                           | 判定パラメータ                             |                      | 参考パラメータ           |                   |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
|                           | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng · hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(hr) | $T_{1/2}$<br>(hr) |
| アムロジピン OD錠<br>2.5mg 「トーワ」 | 45.72 ± 11.57                       | 1.232 ± 0.279        | 7.9 ± 2.8         | 36.42 ± 5.02      |
| ノルバスク錠 2.5mg              | 47.81 ± 11.52                       | 1.425 ± 0.284        | 6.7 ± 1.3         | 38.80 ± 8.72      |

Mean ± S.D., n=22

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 水で服用



|                            | 判定パラメータ                             |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                            | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| アムロジピン OD 錠<br>2.5mg 「トーワ」 | 44.65 ± 9.83                        | 1.245 ± 0.257               | 7.2 ± 1.9                | 41.51 ± 12.31            |
| ノルバスク錠 2.5mg               | 47.65 ± 11.33                       | 1.399 ± 0.343               | 6.5 ± 0.7                | 39.25 ± 8.65             |

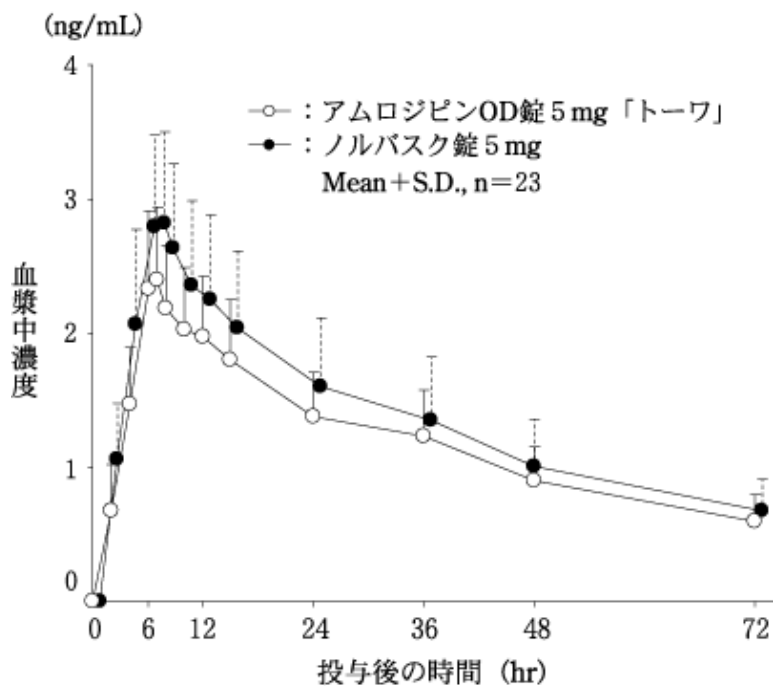
Mean ± S.D., n=12

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈アムロジピン OD 錠 5mg 「トーワ」〉

アムロジピン OD 錠 5mg 「トーワ」とノルバスク錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>9)</sup>

(1) 水なしで服用 (ノルバスク錠 5mg は水で服用)

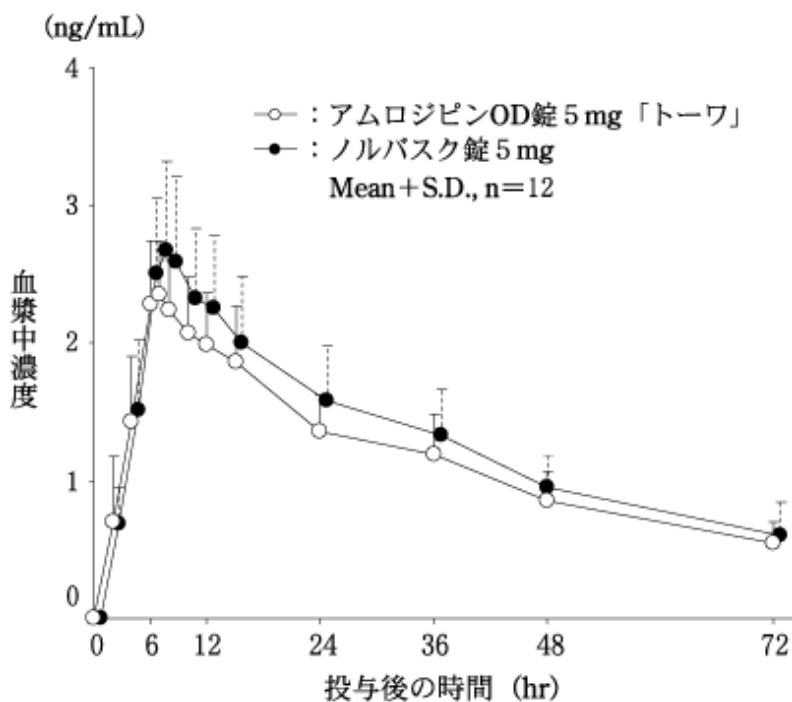


|                          | 判定パラメータ                             |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                          | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| アムロジピン OD 錠<br>5mg 「トーフ」 | 85.8 ± 20.7                         | 2.460 ± 0.575               | 7.0 ± 1.1                | 37.83 ± 10.87            |
| ノルバスク錠 5mg               | 99.0 ± 29.7                         | 2.903 ± 0.686               | 6.7 ± 0.6                | 37.03 ± 6.60             |

Mean ± S.D., n=23)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 水で服用



|                         | 判定パラメータ                           |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                         | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| アムロジピン OD 錠<br>5mg「トーワ」 | 84.3±17.8                         | 2.431±0.425                 | 6.7±0.7                  | 33.71±6.35               |
| ノルバスク錠 5mg              | 93.8±22.9                         | 2.743±0.642                 | 7.3±1.6                  | 33.65±5.35               |

Mean±S.D., n=12  
 血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人にアムロジピンとして 5mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータに有意差は認められず、アムロジピンの吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられる。<sup>10)</sup>

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

| 販売名                                 | kel  |
|-------------------------------------|--|
| アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」 <sup>8)</sup> | 0.01781±0.00369hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) |
| アムロジピン錠<br>5mg「トーワ」 <sup>8)</sup>   | 0.01643±0.00456hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) |

| 販売名                                     | kel  |  |
|---|--|--|
|   | 水なしで服用   | 水ありで服用   |
| アムロジピン OD 錠<br>2.5mg「トーワ」 <sup>9)</sup> | 0.01938±0.00269hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) | 0.01786±0.00452hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) |
| アムロジピン OD 錠<br>5mg「トーワ」 <sup>9)</sup>   | 0.01959±0.00492hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) | 0.02119±0.00367hr <sup>-1</sup><br>(健康成人男子、絶食単回経口投与) |

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

---

### 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

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

##### 16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は97.1%(*in vitro*、平衡透析法)であった。<sup>11)</sup>

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

##### 16.4 代謝

主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体であった。<sup>12)</sup>

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (5) 排泄」の項参照

## 7. 排泄

### 16.5.1 尿中排泄

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった。また 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった。<sup>7),12)</sup>

健康成人 2 例に <sup>14</sup>C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9%が未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた (外国人データ)。<sup>12)</sup>

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。<sup>12)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

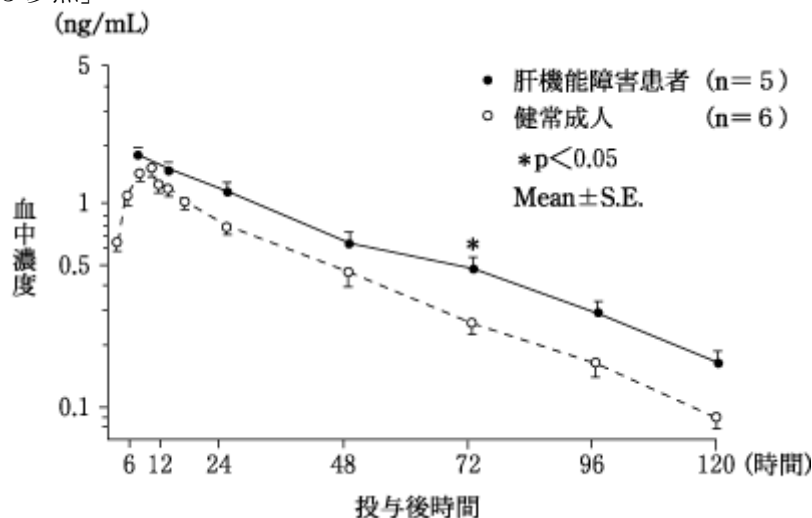
## 9. 透析等による除去率

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

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。<sup>7),13)</sup> [9.3 参照]



|                    | $T_{max}$<br>(hr) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng · hr/mL) | $T_{1/2}$<br>(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 <sup>6)</sup> | 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.

### 16.6.2 小児

高血圧症患者にアムロジピンとして 1 日 1.3~20mg 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 (外国人データ)。<sup>14)</sup>

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。

### 16.6.3 高齢者

老年高血圧症患者 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 日間反復投与した場合の薬物動態パラメータは表の通りである。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。反復投与時には老年者の血漿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。<sup>4)</sup> [9.8 参照]

|                   | 老年高血圧症患者                |                        | 若年健康成人    |           |
|-------------------|-------------------------|------------------------|-----------|-----------|
|                   | 単回投与時                   | 反復投与時                  | 単回投与時     | 反復投与時     |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4.24±0.08 <sup>b)</sup> | 14.9±2.2 <sup>a)</sup> | 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 <sup>b)</sup> | —                      | 63.2±5.5  | —         |

Mean±S.E.、AUC：0～48 時間値

<sup>a)</sup>  $p < 0.05$ 、<sup>b)</sup>  $p < 0.01$  (vs 健康者)

### 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」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」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<sup>注)</sup>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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

#### (解説)

厚生労働省「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」の情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）により、妊娠全期間において厳格な血圧コントロールが求められるようになってきた医療環境を踏まえ、Ca拮抗薬のうち医療現場での処方割合の高いアムロジピン及びニフェジピンについて、妊婦・授乳婦への投与に関するWG報告書が取りまとめられた。WG報告書を受けて、PMDAで両薬剤の妊産婦等に係る「使用上の注意」改訂に関する調査結果報告書が取りまとめられ、令和4年11月22日、厚生労働省医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、この内容が審議された結果、”治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与することを可能とする”改訂を行うこととなった。（令和4年12月5日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

※参考資料：令和4年度第19回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_29305.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29305.html)

## (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<sup>3)</sup>。

## (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<sup>4)</sup>。[16.6.3 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<br>エリスロマイシン<br>ジルチアゼム<br>リトナビル<br>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<br>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。 |

## 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、 $\gamma$ -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。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |  |  |                               |
|--------------|--|--|-------------------------------|
|              | 0.1～1%未満 <sup>注2)</sup>                  | 0.1%未満 <sup>注2)</sup>                                  | 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 <sup>注1)</sup> 、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                      | 痔炎                            |
| 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。

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<sup>5)</sup>。

## 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

#### (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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間

4年(錠 2.5mg、錠 5mg、OD 錠 5mg)

3年(OD 錠 2.5mg)

### 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〉

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：アムロジピン錠 2.5mg/5mg/10mg、ノルバスク錠 2.5mg/5mg/10mg、

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg/10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg/5mg/10mg

### 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

| 販売名                       | 製造販売承認<br>年 月 日 | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年 月 日 | 販売開始<br>年 月 日 |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------|
| アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」     | 2008年3月14日      | 22000AMX01010000 | 2008年7月4日       | 2008年7月4日     |
| アムロジピン錠<br>5mg「トーワ」       | 2008年3月14日      | 22000AMX01049000 | 2008年7月4日       | 2008年7月4日     |
| アムロジピン OD 錠<br>2.5mg「トーワ」 | 2008年3月14日      | 22000AMX00940000 | 2008年7月4日       | 2008年7月4日     |
| アムロジピン OD 錠<br>5mg「トーワ」   | 2008年3月14日      | 22000AMX00941000 | 2008年7月4日       | 2008年7月4日     |

### 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

アムロジピン錠 2.5mg/5mg・OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」

用法・用量追加年月日：2009年10月21日

内容：以下の下線部分を追加した。

|       | 旧   | 新   |
|-------|---|---|
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧症<br/>(略)</li> </ul> なお、症状に応じ適宜増減する。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧症<br/>(略)</li> </ul> なお、症状に応じ適宜増減するが、 <u>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。</u> |

用法・用量追加年月日：2012年6月22日

内容：以下の下線部分を追加した。

|       | 旧   | 新  |
|-------|---|--|
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧症<br/>(略)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧症<br/>(略)</li> </ul> <u>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。</u><br><u>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</u> |

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名                     | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード                |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---|
| アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」   | 2171022F1010              | 2171022F1347            | 118561402      | 622309600<br>(統一名)<br>620007846<br>(個別) |
| アムロジピン錠<br>5mg「トーワ」     | 2171022F2017              | 2171022F2343            | 118580502      | 622309700<br>(統一名)<br>620007880<br>(個別) |
| アムロジピンOD錠<br>2.5mg「トーワ」 | 2171022F3013              | 2171022F3030            | 118544702      | 622892200<br>(統一名)<br>620007817<br>(個別) |
| アムロジピンOD錠<br>5mg「トーワ」   | 2171022F4010              | 2171022F4036            | 118545402      | 622689200<br>(統一名)<br>620007818<br>(個別) |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文献

### 1. 引用文献

電子添文の主要文献

- 1) Packer M., et al. : JACC Heart Fail. 2013 ; 1(4) : 308-314
- 2) 堀本政夫ほか : 応用薬理. 1991 ; 42(2) : 167-176
- 3) Naito, T. et al. : J Hum Lact. 2015 ; 31(2) : 301-306
- 4) 桑島 巖ほか : Geriatric Medicine. 1991 ; 29(6) : 899-902
- 5) Laine, K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43(1) : 29-33
- 6) 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 (ノルバスク錠 : 2009年 2月 23日承認、審査報告書)
- 7) 中島光好ほか : 臨床医薬. 1991 ; 7(7) : 1407-1435
- 8) 陶 易王ほか : 医学と薬学. 2008 ; 59(5) : 807-819
- 9) 降旗謙一ほか : 医学と薬学. 2008 ; 59(5) : 787-806
- 10) 浦江隆次ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2933-2942
- 11) 分布 (ユニシア配合錠 : 2010年 4月 16日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 12) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica. 1988 ; 18(2) : 245-254
- 13) 足立幸彦ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2923-2932
- 14) Flynn, J. T. et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 : 905-916
- 15) 増山善明ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2853-2871
- 16) 増山善明ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2873-2893
- 17) 増山善明ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2895-2908
- 18) 増山善明ほか : 臨床評価. 1991 ; 19(2) : 213-241
- 19) 猿田享男ほか : 薬理と治療. 1993 ; 21(2) : 505-526
- 20) 山田和生ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(8) : 3189-3203
- 21) アムロジピンの高血圧症に対する有効性および安全性 (カデュエット配合錠 : 2009年 7月 7日承認、申請資料概要 2.7.3.4)
- 22) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens. 2009 ; 23(8) : 521-529
- 23) 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 (ノルバスク錠/OD錠・アムロジピン錠/OD錠 : 2009年 2月 23日承認、審査報告書)
- 24) 中島 譲ほか : 薬理と治療. 1991 ; 19(8) : 3205-3219
- 25) 山中教造ほか : 日本薬理学雑誌. 1991 ; 97(3) : 167-178
- 26) Yamada, S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1994 ; 23(3) : 466-472
- 27) Burges, R. A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987 ; 9(1) : 110-119
- 28) 山中教造ほか : 日本薬理学雑誌. 1991 ; 97(2) : 115-126
- 29) Fleckenstein, A. et al. : Am J Cardiol. 1989 ; 64(17) : 21 I -34 I
- 30) Suzuki, M. et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 228(5-6) : 269-274
- 31) Nayler, W. G. et al. : Am J Cardiol. 1989 ; 64(17) : 65 I -70 I
- 32) 田村裕男ほか : 薬理と治療. 1990 ; 18(Suppl.2) : S339-S345

その他の引用文献

- 33) 社内資料 : 加速試験(錠 2.5mg)
- 34) 社内資料 : 長期保存試験(錠 2.5mg)
- 35) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験(錠 2.5mg)
- 36) 社内資料 : 分割後の安定性試験(錠 2.5mg)
- 37) 社内資料 : 加速試験(錠 5mg)
- 38) 社内資料 : 長期保存試験(錠 5mg)
- 39) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験(錠 5mg)
- 40) 社内資料 : 分割後の安定性試験(錠 5mg)
- 41) 社内資料 : 加速試験(OD錠 2.5mg)
- 42) 社内資料 : 長期保存試験(OD錠 2.5mg)

- 
- 43) 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD錠 2.5mg)
  - 44) 社内資料：加速試験(OD錠 5mg)
  - 45) 社内資料：長期保存試験(OD錠 5mg)
  - 46) 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD錠 5mg)
  - 47) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2.5mg)
  - 48) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 5mg)
  - 49) 社内資料：製品試験；溶出試験(OD錠 2.5mg)
  - 50) 社内資料：製品試験；溶出試験(OD錠 5mg)
  - 51) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 2.5mg)
  - 52) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 5mg)
  - 53) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD錠 2.5mg)
  - 54) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD錠 5mg)
  - 55) 東和薬品株式会社 信頼性保証本部 安全管理部：医学と薬学，65(2)，243～259(2011)
  - 56) 社内資料：粉碎後の安定性試験
  - 57) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
  - 58) 社内資料：自動分包機落下試験；湯山製作所製(錠 2.5mg/5mg、OD錠 2.5mg/5mg)
  - 59) 東京都病院薬剤師会雑誌，Vol.57，No.4，56-59(2008)
  - 60) 社内資料：自動分包機落下試験；高園産業製(OD錠 2.5mg/5mg)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当資料なし
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

### 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<sup>56)</sup>

##### ■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

##### ・室内散光

条件：成り行き温度及び湿度、照度は 600lx 付近に調整 (3 箇月後の時点で累計 120 万 lx・hr 以上)

保存形態：シャーレに入れラップで覆う。

##### ・遮光

条件：成り行き温度及び湿度、遮光

保存形態：シャーレに入れラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う。

##### ■ 結果

| 販売名                       | 保存条件 | 試験項目   | 粉砕直後        | 1 箇月後       | 3 箇月後       |
|---------------------------|------|--------|-------------|-------------|-------------|
| アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」     | 室内散光 | 外観     | 白色の粉末       | 白色の粉末       | 微黄白色の粉末     |
|                           |      | 含量(%)  | 104.5       | 96.9        | 95.8        |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 92.7        | 91.7        |
|                           | 遮光   | 外観     | 白色の粉末       | 白色の粉末       | 白色の粉末       |
|                           |      | 含量(%)  | 104.5       | 98.1        | 100.0       |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 93.9        | 95.7        |
| アムロジピン錠<br>5mg「トーワ」       | 室内散光 | 外観     | 白色の粉末       | 白色の粉末       | 微黄白色の粉末     |
|                           |      | 含量(%)  | 102.0       | 98.3        | 98.2        |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 96.4        | 96.3        |
|                           | 遮光   | 外観     | 白色の粉末       | 白色の粉末       | 白色の粉末       |
|                           |      | 含量(%)  | 102.0       | 100.2       | 100.5       |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 98.2        | 98.5        |
| アムロジピン OD<br>錠 2.5mg「トーワ」 | 室内散光 | 外観     | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 |
|                           |      | 含量(%)  | 101.6       | 100.6       | 97.9        |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 99.0        | 96.4        |
|                           | 遮光   | 外観     | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 |
|                           |      | 含量(%)  | 101.6       | 101.8       | 101.8       |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 100.2       | 100.2       |
| アムロジピン OD<br>錠 5mg「トーワ」   | 室内散光 | 外観     | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 |
|                           |      | 含量(%)  | 102.1       | 99.9        | 99.1        |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 97.8        | 97.1        |
|                           | 遮光   | 外観     | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 | 淡黄白色の<br>粉末 |
|                           |      | 含量(%)  | 102.1       | 101.6       | 102.1       |
|                           |      | 残存率(%) | 100.0       | 99.5        | 100.0       |

---

アムロジピン錠 2.5mg/5mg 「トーワ」  
保存期間：2010年9月8日～2010年12月10日  
温度：12.7～26.8℃  
湿度：24～88%RH

アムロジピン OD 錠 2.5mg 「トーワ」  
保存期間：2011年9月20日～2011年12月20日  
温度：8.0～27.8℃  
湿度：22～77%RH

アムロジピン OD 錠 5mg 「トーワ」  
保存期間：2011年9月21日～2011年12月21日  
温度：8.0～27.8℃  
湿度：22～77%RH

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>57)</sup>

### ■ 方法

- ①ディスペンサーのプランジャーを抜き取り、ディスペンサー内に製剤1個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）あるいは室温水を20mL（OD錠2.5mg/5mgの場合、約10mL）吸い取る。
- ②5分間放置後、ディスペンサーを手で90度15往復横転し（OD錠2.5mg/5mgの場合、約30秒間上下に反転して振り混ぜ）、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度5分間放置し、同様の操作を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤を軽くつぶしたものについて①～②の作業を行う。
- ④チューブに取りつけ、流速約2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水20mL（OD錠2.5mg/5mgの場合、約10mL）をディスペンサーで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

### ■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）  
ディスペンサー：オーラルディスペンサー（透明）60mLサイズ

■ 結果

| 販売名                       | 試験項目 | 結果  |
|---------------------------|------|---|
|                           |      | 水(約 55℃)  |
| アムロジピン錠<br>2.5mg「トーワ」     | 崩壊性  | 5分で崩壊した   |
|                           | 通過性  | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)            |
|                           | 残存   | ディスペンサー及びチューブにわずかに認められる<br>(目視で残存物が確認できるが微量である) |
| アムロジピン錠 5mg<br>「トーワ」      | 崩壊性  | 5分で崩壊した   |
|                           | 通過性  | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)            |
|                           | 残存   | ディスペンサー及びチューブにわずかに認められる<br>(目視で残存物が確認できるが微量である) |
| アムロジピン OD 錠<br>2.5mg「トーワ」 | 崩壊性  | 5分で崩壊した   |
|                           | 通過性  | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)            |
|                           | 残存   | ほとんどなし  |
| アムロジピン OD 錠<br>5mg「トーワ」   | 崩壊性  | 5分で崩壊した   |
|                           | 通過性  | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する<br>(全量を押し出せる)            |
|                           | 残存   | ほとんどなし  |

2. その他の関連資料

共創未来ファーマ株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html>

自動分包機落下試験

アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-200FDS)<sup>58)</sup>

検 体：アムロジピン錠 2.5mg/5mg「トーワ」を Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各製剤についてローターカセット位置は構造上最も負荷がかかると考えられる最上段(8段目)に設定し分包を行った。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

| アムロジピン錠<br>2.5mg/5mg「トーワ」 | 1包あたり 5錠包装 |       | 1包あたり 1錠包装 |       |
|---------------------------|------------|-------|------------|-------|
|                           | 2.5mg 錠    | 5mg 錠 | 2.5mg 錠    | 5mg 錠 |
| Initial                   | 0/30包      | 0/30包 | 0/30包      | 0/30包 |
| 25℃75%RH・7日間              | 0/30包      | 0/30包 | 0/30包      | 0/30包 |

(1包中割れ・欠けの認められた錠剤数/分包数)

加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-200FDS)<sup>58),59)</sup>

検 体：アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トーワ」を Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各製剤についてローターカセット位置は構造上最も負荷がかかると考えられる最上段(8段目)に設定し分包を行った。

判定：目視による割れ・欠けの有無

結果：

| アムロジピン OD 錠<br>2.5mg/5mg「トローワ」 | 1包あたり 5錠包装 |       | 1包あたり 1錠包装 |       |
|--------------------------------|------------|-------|------------|-------|
|                                | 2.5mg 錠    | 5mg 錠 | 2.5mg 錠    | 5mg 錠 |
| Initial                        | 0/30包      | 0/30包 | 0/30包      | 0/30包 |
| 25℃75%RH・7日間                   | 0/60包*     | 0/30包 | 0/30包      | 0/30包 |

(1包中割れ・欠けの認められた錠剤数/分包数)

\* 2.5mg 錠は 5mg 錠に比べ、硬度が低く、かつ 5錠分包により負荷が増すと考えられることから試験回数を多く設定した。

加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

ただし、ローターカセット内部に目視で確認できる程度の粉の付着が認められた。

## 2) 高園産業製 全自動錠剤分包機(HP-128H)<sup>60)</sup>

検体：アムロジピン OD 錠 2.5mg/5mg「トローワ」

試験方法：

- ① カセットでの排出試験；カセットに錠剤を 500錠×2回繰り返し充填し、排出チェッカにて排出させた。カセット内での錠剤詰まり・排出過多・錠剤抜け(分包抜け)はチェッカのエラーで確認し、錠剤破損状況は錠剤表面を目視にて確認した。
- ② 落下試験；錠剤自動分包機の下段(1段目)・中段(4段目)・上段(8段目)の3カ所でカセットより自動分包(落下)し、破損状況を目視にて確認した。
- ③ 錠剤破壊試験；環境試験室内を調剤指針にある室温(30℃、55%)に設定して錠剤を放置、1・3・5・7時間後に取り出して破壊試験をした。〔錠剤を長手方向に立てて圧縮し、錠剤の最大破壊値を測定〕

結果：

- ① カセットでの排出試験  
アムロジピン OD 錠 2.5mg/OD 錠 5mg「トローワ」両剤において、1回目、2回目ともに排出エラー、錠剤の破損はみられなかった。

### ② 落下試験

|                                | カセット<br>設置場所 | 試験数  | 錠剤<br>破損数 | カセット内状況 |      | ホッパー内状況 |      |
|--------------------------------|--------------|------|-----------|---------|------|---------|------|
|                                |              |      | 個数        | 欠け残留    | 粉の付着 | 欠け残留    | 粉の付着 |
| アムロジピン<br>OD 錠 2.5mg<br>「トローワ」 | 上段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |
|                                | 中段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |
|                                | 下段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |
| アムロジピン<br>OD 錠 5mg<br>「トローワ」   | 上段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |
|                                | 中段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |
|                                | 下段           | 100錠 | 0         | なし      | なし   | なし      | あり   |

### ③ 破壊荷重(kg)の平均値 (n=3)

|                            | 密封状態 | 1時間 | 3時間 | 5時間 | 7時間 |
|----------------------------|------|-----|-----|-----|-----|
| アムロジピン OD<br>錠 2.5mg「トローワ」 | 4.7  | 4.1 | 4.3 | 4.2 | 4.4 |
| アムロジピン OD<br>錠 5mg「トローワ」   | 4.8  | 4.1 | 4.3 | 4.6 | 4.7 |

カセット単体・錠剤自動分包機のいずれを使用しても錠剤詰まり・排出過多・錠剤抜け(分包抜け)・錠剤破損はみられなかった。錠剤破壊試験に関しては錠剤の元々の硬度が低いという結果であった。

---


カセットからの排出、及び錠剤自動分包機からの排出落下・分包に関しては問題ないと判断した。  
ただし、錠剤自動分包機の主に中段・上段からの排出後にホッパーにて粉が付着していた。

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号

販売元

 **共創未来ファーマ株式会社**

東京都品川区広町1-4-4