

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩錠

ノルバスク[®]錠 2.5mg

ノルバスク[®]錠 5mg

ノルバスク[®]錠 10mg

NORVASC[®] Tablets

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

ノルバスク[®]OD錠 2.5mg

ノルバスク[®]OD錠 5mg

ノルバスク[®]OD錠 10mg

NORVASC[®] OD Tablets

| | 錠2.5mg | 錠5mg | 錠10mg |
|-------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 20500AMZ00550 | 20500AMZ00551 | 22200AMX00424 |
| 薬価収載 | 1993年11月 | 2010年11月 | 2010年11月 |
| 販売開始 | 1993年12月 | 2010年12月 | 2010年12月 |
| 再審査結果 | 2002年8月 | - | - |
| 国際誕生 | 1989年3月 | | |

| | OD錠2.5mg | OD錠5mg | OD錠10mg |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22000AMX00051 | 22000AMX00052 | 22200AMX00728 |
| 薬価収載 | 2008年7月 | 2010年11月 | 2010年11月 |
| 販売開始 | 2008年7月 | 2010年12月 | 2010年12月 |

貯法：室温保存（ノルバスク錠）
 気密容器・室温保存（ノルバスクOD錠）
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (2)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

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

| 販売名 | ノルバスク錠2.5mg | ノルバスク錠5mg | ノルバスク錠10mg |
|----------|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| 有効成分(含量) | 日局 アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg） | 日局 アムロジピンベシル酸塩6.93mg（アムロジピンとして5mg） | 日局 アムロジピンベシル酸塩13.87mg（アムロジピンとして10mg） |
| 添加物 | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ | | |

| 販売名 | ノルバスクOD錠2.5mg | ノルバスクOD錠5mg | ノルバスクOD錠10mg |
|----------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| 有効成分(含量) | 日局 アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg） | 日局 アムロジピンベシル酸塩6.93mg（アムロジピンとして5mg） | 日局 アムロジピンベシル酸塩13.87mg（アムロジピンとして10mg） |
| 添加物 | 結晶セルロース、クロスボドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、含水二酸化ケイ素、D-マンニトール、スクラロース、黄色三酸化鉄、香料、ステアリン酸マグネシウム | | |

2. 性状

| 販売名 | 外形 (mm) | | | 識別コード | 色調等 |
|--------------|---------|----|----|-------|---------------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ノルバスク錠 2.5mg | | | | — | 白色 フィルムコーティング錠 |
| ノルバスク錠 5mg | | | | — | 白色 フィルムコーティング錠 割線入り |
| ノルバスク錠 10mg | | | | — | 白色 フィルムコーティング錠 割線入り |

| 販売名 | 外形 (mm) | | | 識別コード | 色調等 |
|---------------|---------|----|----|-------|-------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ノルバスクOD錠2.5mg | | | | — | 淡黄色 素錠 |
| ノルバスクOD錠5mg | | | | — | 淡黄色 素錠 割線入り |
| ノルバスクOD錠10mg | | | | — | 淡黄色 素錠 割線入り |

【効能・効果】

高血圧症、狭心症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

【用法・用量】

成人への投与

・高血圧症

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

・狭心症

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

小児への投与〔ノルバスク錠2.5mg、5mg、ノルバスクOD錠2.5mg、5mg〕

・高血圧症

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

〔ノルバスク錠2.5mg、5mg、ノルバスクOD錠2.5mg、5mg〕

6歳以上の小児への投与に際しては、1日5mgを超えないこと。

〔ノルバスクOD錠〕

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと〔「適用上の注意」の項参照〕。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (2)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、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。高用量（10 mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること（「薬物動態」、「副作用」の項参照）。〕
- (3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者〔一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 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。

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 | 相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 | 相互に作用を増強するおそれがある。 |
| CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等 | エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。 |
| CYP3A4誘導剤 リファンピシン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。 |
| グレープフルーツ ジュース | 本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。 | 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80 mg（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。 | 機序不明。 |
| ※ 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。 |

4. 副作用

開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）：

11,578例中529例（4.57%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の主なものは、ほてり（熱感、顔面潮紅等）（0.80%）、眩暈・ふらつき（0.67%）、頭痛・頭重（0.58%）、動悸（0.29%）等であった。

高用量（10 mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）：

アムロジピンとして5 mgを投与後に収縮期血圧が140 mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5 mg投与を継続又は10 mgに増量した第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）において、5 mg群では154例中6例（3.90%）に、10 mg群では151例中15例（9.93%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量（10 mg）投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5 mg群で0.65%、10 mg群で3.31%であった。

また、第Ⅲ相試験対象症例のうち、継続して10 mg長期投与試験の対象となった134例では、投与開始後52週までに33例（24.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用の主なものは浮腫（10.4%）、眩暈・ふらつき（2.99%）等であった。

(1) 重大な副作用

- ※※1) **劇症肝炎（頻度不明*）、肝機能障害、黄疸（0.1%未満）**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- ※※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*）**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **房室ブロック（0.1%未満）**：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※4) **横紋筋融解症（頻度不明*）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全の発症に注意すること。

*：自発報告のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|--------------------|--|--|-------------------------------|
| 肝臓 | ALT（GPT）、AST（GOT）の上昇、肝機能障害、Al-P、LDHの上昇 | γ -GTP上昇、黄疸 | 腹水 |
| 循環器 | 浮腫 ^{注2)} 、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 | 眩暈・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 | 肺炎 |
| 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（CPK）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 ^{注3)} | 発疹 | 掻痒、蕁麻疹、光線過敏症 | 多形紅斑、血管炎、血管浮腫 |
| 口腔 ^{注3)} | | （連用により）菌肉肥厚 | |
| 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：自発報告のため頻度不明。

注2：10 mgへの増量により高頻度で認められた〔高用量（10 mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）参照〕。

注3：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与¹⁾

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされていること及び高齢者での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ので、低用量（2.5 mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{2,3)}

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物実験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〕。
- (2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている〕。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与⁴⁾

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。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血流量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。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。

9. 適用上の注意

〔ノルバスク錠〕

(1)分割後

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。

(2)薬剤交付時

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

〔ノルバスクOD錠〕

(1)分割後

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。

(2)薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

2) 本剤をPTPシート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。

(3)服用時

本剤は舌の上のせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

10. その他の注意

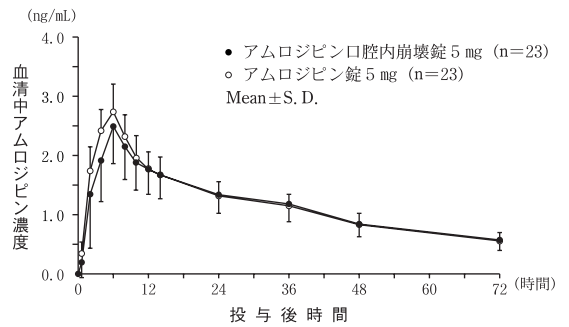
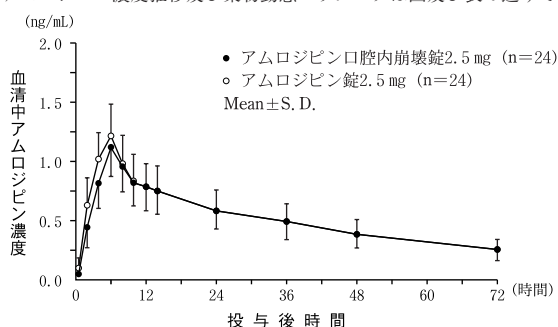
因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

健常成人にアムロジピンベシル酸塩錠又は口腔内崩壊錠をクロスオーバー法にてアムロジピンとして2.5 mg又は5 mgを単回経口投与したときの血清中アムロジピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図及び表の通りである。



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

T_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度

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

また、健常成人20名（平均年齢32.1歳）にアムロジピンとして10 mgを単回投与した時の血漿中濃度のT_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}及びT_{1/2}は、それぞれ9.3時間、5.84 ng/mL、298 ng·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⁵⁾。

(2)連続投与⁶⁾

健常成人6名（平均年齢33.5歳）にアムロジピンとして2.5 mgを1日1回14日間連続投与した場合の血清中濃度は投与開始6日目以降にプラトーに達した。最終投与日（14日目）のC_{max}及びAUC_{0-24hr}はそれぞれ3.5 ng/mL及び61.8 ng·hr/mLであり、初回投与時（1.4 ng/mL及び19.3 ng·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0.24 ng/mLとなった。

2. 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。

3. 尿中排泄⁶⁻⁸⁾

アムロジピンとして2.5 mg又は5 mgを健常成人に単回経口投与した場合の投与後6日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約8%であった。また2.5 mg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。

<参考>

Beresfordらは健常成人に¹⁴C-標識アムロジピン15 mg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、尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められたと報告している。

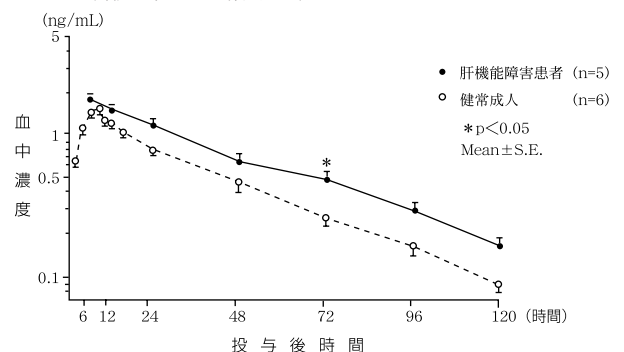
なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

4. 食事の影響⁹⁾

健常成人にアムロジピンとして5 mg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。

5. 肝機能障害患者¹⁰⁾

成人肝硬変患者（Child分類A,B）5例にアムロジピンとして2.5 mg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。健常成人に比し、投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、T_{1/2}、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった。

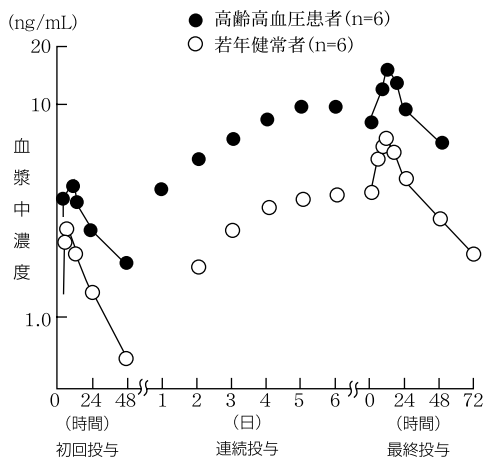


| | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|--------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 肝機能障害患者 | 7.2±1.2 | 1.9±0.2 | 104.0±15.5 | 43.0±8.0 |
| 健常成人 ⁵⁾ | 7.3±0.4 | 1.64±0.07 | 68.1±5.4 | 33.3±2.2 |

有意差検定：n. s.
Mean±S. E.

6. 高齢者¹⁾

高齢高血圧患者6例(男2、女4、平均年齢79.7歳)にアムロジピンとして5mgを単回、及び8日間連続投与した場合の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。若年健常者(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。



| | 高齢高血圧患者 | | 若年健常者 | |
|--------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | 単回投与時 | 連続投与時 | 単回投与時 | 連続投与時 |
| C _{max} (ng/mL) | 4.24±0.08** | 14.9±2.2* | 2.63±0.35 | 7.51±0.32 |
| T _{max} (hr) | 7.2±0.49 | 8.0±1.8 | 6.7±0.42 | 8.0±0.7 |
| T _{1/2} (hr) | 37.5±6.0 | 47.4±11.3 | 27.7±4.6 | 34.7±2.7 |
| AUC (ng·hr/mL) | 116.9±8.4** | — | 63.2±5.5 | — |

Mean±S. E.、AUC：0～48時間値
*p<0.05、**p<0.01 (vs健常者)

7. 小児患者 (外国人データ)¹¹⁾

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

(注) 小児患者において本剤の承認された1日通常用量は2.5mgである。

【臨床成績】

1. 臨床効果

アムロジピンベシル酸塩錠の二重盲検比較試験を含む成人を対象とした臨床成績の概要は次のとおりである。

(1) 高血圧症¹²⁻¹⁹⁾

本態性高血圧症に対する有効率(「下降」以上、判定不能例は除く)は85.8%(467/544例)であった。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。

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。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。

(2) 狭心症²⁰⁻²³⁾

狭心症に対する有効率(「改善」以上、判定不能例は除く)は74.0%(108/146例)であった。病型別の有効率は労作性狭心症82.0%(73/89例)、労作兼安静狭心症61.4%(35/57例)であった。

2. 高齢者への投与

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)、狭心症に対する有効率は82.8%(24/29例)であった。副作用発現率は3.8%、臨床検査値異常は3.0%であった。副作用の主なものはいずれも軽微であり、臨床検査値の変動はAST(GOT)、ALT(GPT)及びAl-Pの上昇等であった。

3. その他²⁴⁾

糖尿病を合併する本態性高血圧症患者にアムロジピンベシル酸塩錠を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。

【薬効薬理】

1. 降圧作用^{25, 26)}

各種高血圧病態モデル(高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット・イス)においてアムロジピン1日1回投与により持続的な降圧作用が認められ、20日間の連続投与によっても耐性は生じなかった。麻酔又は無麻酔イスにおいてアムロジピン投与により大腿動脈、冠動脈及び椎骨動脈の血流量は持続的に増加し、血圧の下降及び全末梢血管抵抗の持続的な減少が認められた。

2. 高血圧に伴う心血管障害への作用^{27, 28)}

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79週間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、尿管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された。

3. 抗狭心症作用²⁹⁻³¹⁾

アムロジピンは麻酔モルモットでのセファデックス冠動脈塞栓による心筋虚血性ST上昇を抑制した。また、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Ca²⁺量の増加が抑制された。組織内ATP量及びクレアチニ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。

4. 作用機序^{32, 33)}

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、細胞内へのカルシウム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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

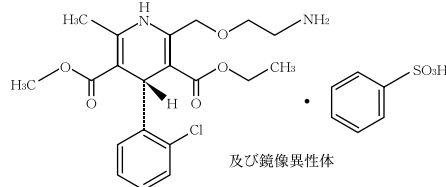
化学名：3-Ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₅O₃S

分子量：567.05

融点：約198℃(分解)

構造式：



及び鏡像異性体

性状：アムロジピンベシル酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。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。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

※〔ノルバスク錠〕

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

〔ノルバスクOD錠〕

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

瓶の開封後は湿気、光を避けて保存すること。

【包 装】

ノルバスク錠2.5mg : 100、500、700、1,000錠 (PTP)、
500錠 (瓶)

ノルバスク錠5mg : 100、500、700、1,000錠 (PTP)、
500錠 (瓶)

ノルバスク錠10mg : 100、500錠 (PTP)、500錠 (瓶)

ノルバスクOD錠2.5mg : 100、500、700、1,000錠 (PTP)、
500錠 (瓶)

ノルバスクOD錠5mg : 100、500、700、1,000錠 (PTP)、
500錠 (瓶)

ノルバスクOD錠10mg : 100、500錠 (PTP)、500錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) 桑島 巖ほか：Geriatric Medicine 29(6) : 899, 1991 [L19961015202]
- 2) 堀本政夫ほか：応用薬理 42(2) : 167, 1991 [L19961015105]
- 3) 社内資料：ラットにおけるアムロジピンの乳汁中への移行 [L20060313007]
- 4) Laine, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 43(1) : 29, 1997 [L19970613039]
- 5) 社内資料：健康成人におけるアムロジピン10mg単回投与時の安全性と薬物動態 [L20090113020]
- 6) 中島光好ほか：臨床医薬 7(7) : 1407, 1991 [L19961015104]
- 7) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica 18(2) : 245, 1988 [L19961011314]
- 8) 社内資料：主要代謝物及び分解物の薬理作用 [L20060313008]
- 9) 浦江隆次ほか：薬理と治療 19(7) : 2933, 1991 [L19961101209]
- 10) 足立幸彦ほか：薬理と治療 19(7) : 2923, 1991 [L19961016301]

- 11) Flynn, J.T. et al. : J Clin Pharmacol 46 : 905, 2006 [L20060727047]
- 12) 増山善明ほか：薬理と治療 19(7) : 2853, 1991 [L19961108112]
- 13) 増山善明ほか：薬理と治療 19(7) : 2873, 1991 [L19961021104]
- 14) 増山善明ほか：薬理と治療 19(7) : 2895, 1991 [L19961015304]
- 15) 増山善明ほか：臨床評価 19(2) : 213, 1991 [L19961015305]
- 16) 猿田享男ほか：薬理と治療 21(2) : 505, 1993 [L19961014113]
- 17) 山田和生ほか：薬理と治療 19(8) : 3189, 1991 [L19961015302]
- 18) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens 23(8) : 521, 2009 [L20090113021]
- 19) 社内資料：アムロジピン5mgで効果不十分な患者に対するアムロジピン10mgの長期投与時の安全性及び有効性 [L20090113022]
- 20) 加藤和三ほか：基礎と臨床 26(2) : 683, 1992 [L19961015203]
- 21) 加藤和三ほか：臨床評価 19(3) : 355, 1991 [L19961030108]
- 22) 加藤和三ほか：臨床評価 19(3) : 379, 1991 [L19961014317]
- 23) 渡邊賢一ほか：薬理と治療 19(7) : 2909, 1991 [L19980625002]
- 24) 中島 譲ほか：薬理と治療 19(8) : 3205, 1991 [L19961015406]
- 25) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌97(2) : 115, 1991 [L19961015403]
- 26) 社内資料：降圧作用 [L20080515002]
- 27) Fleckenstein, A. et al. : Am J Cardiol 64(17) : 21 I, 1989 [L19961011112]
- 28) Suzuki, M. et al. : Eur J Pharmacol 228(5-6) : 269, 1993 [L19961014106]
- 29) 社内資料：抗狭心症作用 [L20080515003]
- 30) Nayler, W. G. et al. : Am J Cardiol 64(17) : 65 I, 1989 [L19961014313]
- 31) 田村裕男ほか：薬理と治療 18(Suppl. 2) : S-339, 1990 [L19961015407]
- 32) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌 97(3) : 167, 1991 [L19961015404]
- 33) 社内資料：作用機序 [L20080515004]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7