

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議事次第

[ 審議事項 ]

- 議題1 医薬品アミティーザカプセル24 $\mu$ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ソマチュリン皮下注60mg、同皮下注90mg及び同皮下注120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品イメンドカプセル80mg、同カプセル125mg及び同カプセルセットの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品ペンレステープ18mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品リリカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 ミガラス外塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 トレレプチンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 放射性医薬品基準の改正について

[ 報告事項 ]

- 議題1 医薬品エパデールカプセル300、同S300、同S600及び同S900の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ネキシウムカプセル10mg及び同カプセル20mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ノボラピッド注100単位/mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品レニベース錠2.5、同錠5、同錠10、エナラート細粒1%、同錠2.5mg、同錠5mg及び同錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品ゼストリル錠5、同錠10、同錠20、ロンゲス錠5mg、同錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品ノルバスク錠2.5mg、同錠5mg、同OD錠2.5mg、同OD錠5mg、アムロジン錠2.5mg、同錠5mg、同OD錠2.5mg、同OD錠5mg、アムロジピン錠2.5mg「アメル」、同錠5mg「アメル」、同OD錠2.5mg「アメル」、同OD錠5mg「アメル」、アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」、同内用ゼリー5mg「トーフ」、同OD錠2.5mg「トーフ」、同OD錠5mg「トーフ」、同錠2.5mg「トーフ」及び同錠5mg「トーフ」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について

[ その他 ]

平成24年6月1日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	アミティーザカプセル24μg	(株)スキャンボ ファーマ	製販	承認	ルビプロ ストン	慢性便秘症(器質 的疾患による便秘 を除く)を効能・効 果とする新有効成 分含有医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:非該 当
審議	ソマチュリン皮下注60mg 同 皮下注90mg 同 皮下注120mg	帝人ファーマ(株)	製販 製販	承認 承認	ランレオ チド酢酸 塩	先端巨大症・下垂 体性巨人症(外科 的処置で効果が不 十分な場合又は施 行が困難な場合) における成長ホル モン、IGF-I(ソマ トメジニン-C)分泌 過剰状態及び諸症 状の改善を効能・ 効果とする新有効 成分含有医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	イメンドカプセル80mg 同 カプセル125mg 同 カプセルセット	小野薬品工業(株)	製販 製販	一変 一変 一変	アプレピ タント	抗悪性腫瘍剤(シ スプラチン等)投与 に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐)(遅 発期を含む)を効 能・効果とする新用 量医薬品		残余 (平成 29年 10月 15日 まで)	原体:非該 当 製剤:非該 当
審議	ベンレステープ18mg	日東電工(株)	製販	一変	リドカイン	伝染性軟属腫摘除 時の疼痛緩和の効 能・効果を追加と する新効能・新用量 医薬品		4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	リリカカプセル25mg 同 カプセル75mg 同 カプセル150mg	ファイザー(株)	製販 製販	一変 一変 一変	プレガバ リン	線維筋痛症に伴う 疼痛の効能・効果 を追加とする新効 能・新用量医薬品	【優先審 査】	残余 (平成 30年4 月15 日まで)	原体:非該 当 製剤:非該 当

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	エパデールカプセル300 同 S300 同 S600 同 S900	持田製薬(株)	製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変	イコサペン ト酸エ チル	高脂血症を効能・ 効果とする新用量 医薬品		—	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	ネキシウムカプセル10mg 同 カプセル20mg	アストラゼネカ(株)	製販 製販	— 変 — 変	エソメプ ラゾール マグネシ ウム水和 物	低用量アスピリン投 与時における胃潰 瘍又は十二指腸潰 瘍の再発抑制の効 能・効果を追加とす る新効能・新用量 医薬品		残余 (平成 31年6 月30 日まで)	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	ノボラピッド注100単位/mL	ノボ ノルディスク ファーマ(株)	製販	— 変	インスリ ン アス パルト (遺伝子 組換え)	インスリン療法が適 応となる糖尿病を 効能・効果とする新 投与経路・新用量 医薬品		—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	①レニベース錠2.5 ② 同 錠5 ③ 同 錠10 ④エナラート細粒1% ⑤ 同 錠2.5mg ⑥ 同 錠5mg ⑦ 同 錠10mg	①～③ MSD(株) ④～⑦ 共和薬品工業(株)	製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変	エナラプ リルマレ イン酸	高血圧症を効能・ 効果とし、小児用量 を追加する新用量 医薬品	【事前評 価済公知 申請】	—	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	①ゼストリル錠5 ② 同 錠10 ③ 同 錠20 ④ロンゲス錠5mg ⑤ 同 錠10mg ⑥ 同 錠20mg	①～③ アストラゼネカ(株) ④～⑥ 塩野義製薬(株)	製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変	リシノプリ ル水和 物	高血圧症を効能・ 効果とし、小児用量 を追加する新用 量医薬品	【事前評 価済公知 申請】	—	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	①ノルバスク錠2.5mg ② 同 錠5mg ③ 同 OD錠2.5mg ④ 同 OD錠5mg ⑤アムロジン錠2.5mg ⑥ 同 錠5mg ⑦ 同 OD錠2.5mg ⑧ 同 OD錠5mg ⑨アムロジピン錠2.5mg「アメル」 ⑩ 同 錠5mg「アメル」 ⑪ 同 OD錠2.5mg「アメル」 ⑫ 同 OD錠5mg「アメル」 ⑬アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーワ」 ⑭ 同 内用ゼリー5mg「トーワ」 ⑮ 同 OD錠2.5mg「トーワ」 ⑯ 同 OD錠5mg「トーワ」 ⑰ 同 錠2.5mg「トーワ」 ⑱ 同 錠5mg「トーワ」	①～④ ファイザー(株) ⑤～⑧ 大日本住友製薬 (株) ⑨～⑫ 共和薬品工業(株) ⑬～⑱ 東和薬品(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変	アムロジ ピンベシ ル酸塩	高血圧症を効能・ 効果とし、小児用量 を追加する新用 量医薬品	【事前評 価済公知 申請】	—	原体:毒薬 製剤:劇薬

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ミガラスト塩酸塩	<p>ファブリー病</p> <p>※ファブリー病は、リソソーム内でのグロボトリアオシルセラミド(GL-3)の異化にかかわる<math>\alpha</math>-ガラクトシダーゼ A(<math>\alpha</math>-Gal A、酵素)の遺伝子変異により、細胞内にGL-3が蓄積する疾患で、腎不全、心疾患、脳卒中などに至る場合のある重篤な疾患である。ファブリー病を含むライソソーム病患者の2011年3月31日時点における特定疾患医療受給者証交付件数は760件とされており、疫学調査では2003年から2008年までに確認されたファブリー病患者は315人と報告されている。</p> <p>既存の治療法として、<math>\alpha</math>-Gal Aの補充療法があるものの、補充した<math>\alpha</math>-Gal Aに対する免疫反応を発現する場合があること、各臓器における酵素活性にばらつきがある可能性があることなどから更なる治療選択肢が求められている。本剤は変異した<math>\alpha</math>-Gal Aに結合し、<math>\alpha</math>-Gal Aのリソソーム内へ移行を可能にして酵素活性を発現させることができることが報告されており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>現在、国際共同第III相試験が実施中であり、日本もこの試験に参加予定であることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	グラクソ・スミスクライン株式会社

2	メトレレプチン	<p>脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療</p> <p>※脂肪萎縮症は、脂肪組織の完全な消失あるいは著しい減少を呈し、高血糖、高中性脂肪血症、インスリン抵抗性のような重度の代謝異常が生じる重篤な疾患である。2007年の専門医へのアンケート調査では、31例の患者が報告されている。</p> <p>脂肪萎縮症については、現在、原因療法はなく、標準治療は確立されていない。脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主な原因は、通常、脂肪組織より産生されるレプチンの欠乏に起因すると考えられている。本剤は、ヒトレプチンのアミノ末端にメチオニンを1個付加したヒトレプチンアナログであり、有用な薬剤になることが期待される。</p> <p>現在、国内において医師主導治験等が実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	塩野義製薬株式会社
---	---------	---	-----------

## 放射性医薬品基準の改正について

医薬食品局審査管理課

### 1 制度の概要

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項の規定において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品について、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることされており、同条第 1 項の規定に基づき、放射性医薬品基準（平成 8 年 10 月厚生省告示第 242 号）において、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準について具体的に定めている。

### 2 改正の概要

現行の放射性医薬品基準は、平成 8 年 10 月厚生省告示第 242 号をもって定め、その後適宜各条の追加等を行ってきたところであるが、今般、科学技術の進歩に即した試験方法への対応、日本薬局方（以下「日局」という。）との整合性を図ることなどを目的とし、改正するもの。

平成24年6月1日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	①アザニン錠50mg ②イムラン錠50mg	①田辺三菱製薬(株) ②グラクソ・スミスクライン(株)	アザチオプリン	肝移植及び心移植における拒絶反応の抑制	10年	平成13年6月20日
				肺移植における拒絶反応の抑制	上記の残余期間(平成23年6月19日まで)	平成15年1月31日
2	プログラフカプセル0.5mg	アステラス製薬(株)	タクロリムス水和物	全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)	10年	平成12年9月22日
	プログラフカプセル1mg					
	プログラフ顆粒0.2mg					
	プログラフ顆粒1mg					

様式 3  
(新聞発表用)

1	販売名	①エパデール カプセル 300 ②エパデール S300、同 S600、同 S900
2	一般名	イコサペント酸エチル
3	申請者名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	①エパデール カプセル 300 (1カプセル中に、日局イコサペント酸エチル300 mgを含有する)  ②エパデール S300、同 S600、同 S900 (1包中に、日局イコサペント酸エチル 300 mg、600 mg 及び 900 mg を含有する)
5	用法・用量	①エパデール カプセル 300 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回 600 mg (2カプセル) を1日3回、毎食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ・高脂血症 イコサペント酸エチルとして、通常、成人 <u>1回 900 mg (3カプセル)</u> を1日2回又は1回 600 mg (2カプセル) を1日3回、食直後に経口投与する。 ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回 900 mg (3カプセル)、1日3回まで増量できる。  ②エパデール S300、同 S600、同 S900 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回 600 mg を1日3回、毎食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ・高脂血症 イコサペント酸エチルとして、通常、成人 <u>1回 900 mg を1日2回又は1回 600 mg</u> を1日3回、食直後に経口投与する。 ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回 900 mg、1日3回まで増量できる。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 高脂血症



7	備考	取扱区分：(6) 新用量医薬品 添付文書(案)は別紙として添付 本剤は高純度のイコサペント酸エチルを含有する製剤であり、今回高脂血症に関して1回900mg1日2回投与の用法・用量について申請したものである。
---	----	---

※※ 2012年\*\*月改訂 (第8版)  
 ※ 2011年4月改訂

日本標準商品分類番号

873399  
872189

EPA製剤  
**エパデール**カプセル300

**EPADEL CAPSULES**

(イコサベント酸エチル・軟カプセル剤)

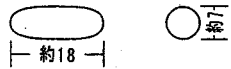
承認番号	(02AM) 第0642号
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年6月
再審査結果	2009年3月
効能追加	1994年10月

貯 法：室温保存  
 注 意：開封後は高温、湿気、光を避けて保存すること  
 使用期限：外箱に表示

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

出血している患者 (血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) [止血が困難となるおそれがある。]

**【組成・性状】**

販売名	エパデールカプセル300	
成分・含量	1カプセル中 日局 イコサベント酸エチル 300mg	
添加物	トコフェロール	
	カプセル本体	ゼラチン コハク化ゼラチン 濃グリセリン パラオキシ安息香酸エチル パラオキシ安息香酸プロピル
色調・剤形	淡黄色透明・軟カプセル剤	
外形 (mm)		
識別コード	MO207 (PTP に表示)	

**【使用上の注意】**

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 月経期間中の患者
  - 出血傾向のある患者
  - 手術を予定している患者

[(1)~(3) 出血を助長するおそれがある。]
- 重要な基本的注意
  - 本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。
  - 本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。
    - 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
    - あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
    - 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 相互作用
 

併用注意 (併用に注意すること)

※※ **【効能・効果】 【用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサベント酸エチルとして、通常、成人1回600mg (2カプセル) を1日3回、毎食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサベント酸エチルとして、通常、成人1回900mg (3カプセル) を1日2回又は1回600mg (2カプセル) を1日3回、食直後に経口投与する。 ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg (3カプセル)、1日3回まで増量できる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサベント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相対的に出血傾向が増大すると考えられる。

※※ 4. 副作用

閉塞性動脈硬化症患者及び高脂血症患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査において、本剤を使用した14,605例中、647例(4.4%)に副作用が認められている。(再審査終了時)

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験における、1回900mg 1日2回投与あるいは1回600mg 1日3回投与において、それぞれ241例中9例(3.7%)及び235例中9例(3.8%)に副作用が認められている。(用法・用量追加承認時)

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、痒感等		
出血傾向 <sup>注2)</sup>		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等	
血液	貧血等		
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渴、腹部膨満感等	
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器 <sup>注2)</sup>		咳嗽	呼吸困難
その他	CK(CPK)の上昇	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、しびれ、関節痛、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感	女性化乳房

発現頻度は承認時(用法・用量追加承認時を含む)までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分にを行い、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。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- 妊婦中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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のみ投与すること。
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 服用時

- 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させること。
- 本剤は噛まずに服用させること。

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

8. その他の注意

コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。

※※【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子に本剤1,800mgあるいは2,700mg\*を食直後に単回経口投与したところ、投与6時間後に最高血漿中濃度に達し、24時間後にはほぼ前値のレベルに戻った。また、1回600mgあるいは900mgを1日3回、毎食直後に連日4週間経口投与したところ、血漿中濃度はおよそ投与開始1週間後に定常状態に達した。

本剤1回900mgを1日2回(朝・夕)あるいは1回600mgを1日3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間反復経口投与したときの薬物動態は類似しており、血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5~6日目に定常状態に達したり。

\*: 本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

2. 排泄(参考)

雄ラットに<sup>14</sup>C標識EPA-Eを経口投与したところ、投与168時間までの尿中への排泄は2.7%、糞中へは16.7%であった。なお、呼気中へ放射活性の44.4%が排泄された<sup>2)</sup>。

【臨床成績】

1. 閉塞性動脈硬化症

二重盲検比較試験を含む臨床試験<sup>3~6)</sup>において、末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、有用以上55.9%(52/93)、やや有用以上88.2%(82/93)であった。

※※ 2. 高脂血症

二重盲検比較試験を含む臨床試験<sup>7~12)</sup>において、高脂血症に対する全般改善度は、改善以上43.8%(163/372)、軽度改善以上68.0%(253/372)であった。

長期投与試験(24~52週間)<sup>8~12)</sup>では、血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上137例)は3~6%、血清トリグリセリド(投与前値150mg/dL以上97例)は14~20%それぞれ低下し、その作用は安定したものであった。

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤1回900mgを1日2回(朝・夕)あるいは1回600mgを1日3回(朝・昼・夕)、食直後に12週間投与したとき、1日2回投与(230例、血清TGの投与前値256.7mg/dL)及び1日3回投与(224例、血清TGの投与前値249.4mg/dL)の最終評価時の血清TG変化率は、それぞれ-12.62%及び-10.65%であり、事前に設定した非劣性限界値10%を下回ったことから、1日2回投与の1日3回投与に対する有効性(血清TG変化率)の非劣性が確認されている<sup>13)</sup>。

### 3. 市販後調査: JELIS

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者(安定している虚血性心疾患合併患者を含む)を、HMG-CoA還元酵素阻害剤(プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日)とエパデール1,800mg/日の併用による治療(エパデール群)又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療(対照群)に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例(エパデール群:9,326例、対照群:9,319例)において、心血管イベント(突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術)は、エパデール群で262例(2.8%)、対照群で324例(3.5%)に認められ、ハザード比は0.81(95%信頼区間:0.69-0.95、以下同様)であり、エパデール群で有意に減少した。心血管死(突然心臓死又は致死性心筋梗塞)は、エパデール群で29例(0.3%)、対照群で31例(0.3%)、ハザード比は0.94(0.57-1.56)、総死亡は、エパデール群で286例(3.1%)、対照群で265例(2.8%)、ハザード比は1.09(0.92-1.28)であり、いずれも有意差は認められなかった<sup>14)</sup>。

### 【薬効薬理】

#### 1. 血清脂質低下作用

- (1) 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる<sup>7-12,15)</sup>。
- (2) 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物(ラット、ウサギ)、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物(ラット、ハムスター)において血中脂質低下作用を示す<sup>16-18)</sup>。
- (3) ラットに経口投与すると、リポ蛋白中EPA含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される<sup>19,20)</sup>。
- (4) コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す(ラット)<sup>19)</sup>。
- (5) トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進などの作用を示す(ラット)<sup>20,21)</sup>。

#### 2. 抗血小板作用

- (1) 各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する<sup>15)</sup>。
- (2) 主として血小板膜リン脂質中のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサン<sub>2</sub>産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる<sup>22)</sup>。
- (3) コラーゲンによる血小板凝集を抑制する(ウサギ、*ex vivo*)<sup>22)</sup>。
- (4) ラット、ウサギ及びヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する(*in vitro*)<sup>22)</sup>。
- (5) ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の変えないし増加が認められている<sup>23)</sup>。

#### 3. 動脈の伸展性保持作用

- (1) 高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ<sup>24)</sup>。
- (2) 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度(PWV)の増大を抑制し、そのPWV値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である<sup>25)</sup>。
- (3) 高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し<sup>25)</sup>、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

#### 4. 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用

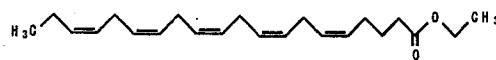
経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死(ラット)<sup>26)</sup>を抑制し、動脈シヤントの血栓性閉塞(ラット)<sup>26)</sup>、エラジン酸誘発血栓(ウサギ)<sup>27)</sup>に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽(ラット)<sup>27)</sup>の進行を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イコサペント酸エチル (ethyl icosapentate)

化学名: ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaenoate

構造式:



分子式: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 330.50

性状: イコサペント酸エチルは無色～微黄色の澄明な液で、わずかに特異なおいがある。本品はエタノール(99.5)、酢酸(100)、ヘキサンと混和する。水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。

### 【包装】

PTP: 100カプセル、500カプセル、1,000カプセル、1,050カプセル

### ※※【主要文献】

- 1) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験-反復投与試験-)
- 2) 石黒淳三 他: 薬物動態 2 (6), 683~702 (1987)
- 3) 桜井健司 他: 脈管学 28 (9), 597~604 (1988)
- 4) 桜井健司 他: 臨床医薬 3 (5), 605~612 (1987)
- 5) 阿部忠昭, 大内 博 他: 臨床医薬 3 (3), 351~360 (1987)
- 6) 安野憲一, 堀 豪一 他: 臨床医薬 3 (4), 481~490 (1987)
- 7) 秦 葭哉 他: 老年医学 30 (5), 819~852 (1992)
- 8) 秦 葭哉 他: 老年医学 30 (5), 799~818 (1992)
- 9) 高久史磨 他: 臨床医薬 7 (11), 2567~2589 (1991)
- 10) 田村 泰 他: 臨床医薬 7 (8), 1817~1834 (1991)
- 11) 松沢佑次 他: 臨床医薬 7 (8), 1801~1816 (1991)
- 12) 都島基夫 他: 臨床医薬 7 (8), 1783~1799 (1991)
- 13) 持田製薬社内資料(非劣性試験-血清中トリグリセリドが高値の患者における1日用量1800mgの1日3回投与に対する1日2回投与の有効性に関する非劣性及び安全性の検討-)
- 14) Yokoyama, M. et al.: Lancet 369 (9567), 1090~1098 (2007)
- 15) 五島雄一郎 他: 臨床医薬 8 (6), 1293~1309 (1992)
- 16) Mizuguchi, K. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 59, 307~312 (1992)
- 17) 水口 清 他: 動脈硬化 18 (5), 471 (1990)
- 18) 矢野 崇 他: 動脈硬化 18 (5), 535 (1990)
- 19) Mizuguchi, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. 231, 121~127 (1993)
- 20) Mizuguchi, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. 235, 221~227 (1993)
- 21) 水口 清 他: 動脈硬化 18 (5), 536 (1990)
- 22) Sato, M. et al.: Biol. Pharm. Bull. 16 (4), 362~367 (1993)
- 23) Hamazaki, T. et al.: Prostaglandins 23 (4), 557~567 (1982)
- 24) 溝田雅洋 他: 日本薬理学雑誌 91 (4), 255~266 (1988)
- 25) Sato, M. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, 1~9 (1993)

26) Yamaguchi, K. et al. : Prostaglandins Leukotrienes Med. 28, 35  
~43 (1987)

27) 溝田雅洋 他 : 日本薬理学雑誌 91 (2), 81~89 (1988)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

持田製薬株式会社 学術

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

N 18 D

製造販売元



**持田製薬株式会社**  
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

EPA製剤

エパデールS300

エパデールS600

エパデールS900

**EPADELS**

(イコサペント酸エチル・軟カプセル剤)

	300mg	600mg	900mg
承認番号	21000AMZ00809000	21000AMZ00810000	21600AMZ00409000
薬価収載	1998年12月	1998年12月	2004年6月
販売開始	1999年1月	1999年1月	2004年7月

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

再審査結果 2009年3月

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

出血している患者 (血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) [止血が困難となるおそれがある。]

**【組成・性状】**

販売名	エパデールS300	エパデールS600	エパデールS900
成分・含量	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 300mg	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 600mg	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 900mg
添加物	トコフェロール		
	カプセル 本体	ゼラチン D-ソルビトール 濃グリセリン パラオキシ安息香酸エチル パラオキシ安息香酸プロピル	
色調・剤形	微黄色透明・軟カプセル剤		
外形	直径約4mmの球形		
識別コード (分包に表示)	MO209	MO20A	MO20D

**【使用上の注意】**

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 月経期間中の患者
  - 出血傾向のある患者
  - 手術を予定している患者

[(1)~(3) 出血を助長するおそれがある。]
- 重要な基本的注意
  - 本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。
  - 本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。
    - 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
    - あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
    - 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 相互作用
 

併用注意 (併用に注意すること)

※※ **【効能・効果】 【用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。 ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量できる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相対的に出血傾向が増大すると考えられる。

※※ 4. 副作用

閉塞性動脈硬化症患者及び高脂血症患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査において、本剤を使用した14,605例中、647例(4.4%)に副作用が認められている。(再審査終了時)

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験における、1回900mg 1日2回投与あるいは1回600mg 1日3回投与において、それぞれ241例中9例(3.7%)及び235例中9例(3.8%)に副作用が認められている。(用法・用量追加承認時)

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、痒感等		
出血傾向 <sup>注2)</sup>		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等	
血液	貧血等		
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感等	
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器 <sup>注2)</sup>		咳嗽	呼吸困難
その他	CK(CPK)の上昇	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、しびれ、関節痛、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感	女性化乳房

発現頻度は承認時(用法・用量追加承認時を含む)までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 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。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

服用時

(1) 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させること。

(2) 本剤は噛まずに服用させること。

8. その他の注意

コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。

※※【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子に本剤2,700mg<sup>a</sup>を食直後に単回経口投与したところ、投与約6時間後に最高血漿中濃度に達した。

エバデールカプセル300を1回600mgあるいは900mg、1日3回、毎食直後に連日4週間経口投与したところ、血漿中濃度はおよそ投与開始1週間後に定常状態に達した。

エバデールカプセル300を1回900mg、1日2回(朝・夕)あるいは1回600mg、1日3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間反復経口投与したときの薬物動態は類似しており、血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5~6日目に定常状態に達したり。

\*: 本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

2. 排泄(参考)

雄ラットに<sup>14</sup>C標識EPA-Eを経口投与したところ、投与168時間までの尿中への排泄は2.7%、糞中へは16.7%であった。なお、呼気中へ放射活性の44.4%が排泄された<sup>2)</sup>。

【臨床成績】

●エバデールS300・600データ

高脂血症を対象とした臨床試験における全般改善度は、中等度改善以上47.5%(19/40)であった<sup>3,4)</sup>。

●エバデールカプセル300データ(参考)

1. 閉塞性動脈硬化症

二重盲検比較試験を含む臨床試験<sup>5-8)</sup>において、末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、有用以上55.9%(52/93)、やや有用以上88.2%(82/93)であった。

※※

2. 高脂血症

二重盲検比較試験を含む臨床試験<sup>9-14)</sup>において、高脂血症に対する全般改善度は、改善以上43.8%(163/372)、軽度改善以上68.0%(253/372)であった。

長期投与試験(24~52週間)<sup>10-14)</sup>では、血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上137例)は3~6%、血清トリグリセリド(投与前値150mg/dL以上97例)は14~20%それぞれ低下し、その作用は安定したものであった。

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験において、エバデールカプセル300を1回900mg、1日2回(朝・夕)あるいは1回600mg、1日3回(朝・昼・夕)、食直後に12週間投与したとき、1日2回投与(230例、血清TGの投与前値256.7mg/dL)及び1日3回投与(224例、血清TGの投与前値249.4mg/dL)の最終評価時の血清TG変化率は、それぞれ-12.62%及び-10.65%であり、事前に設定した非劣性限界値10%を下回ったことから、1日2回投与の1日3回投与に対する有効性(血清TG変化率)の非劣性が確認されている<sup>15)</sup>。

### 3. 市販後調査：JELIS

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者（安定している虚血性心疾患合併患者を含む）を、HMG-CoA還元酵素阻害剤（プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日）とエパデール1,800mg/日の併用による治療（エパデール群）又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療（対照群）に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例（エパデール群：9,326例、対照群：9,319例）において、心血管イベント（突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術）は、エパデール群で262例（2.8%）、対照群で324例（3.5%）に認められ、ハザード比は0.81（95%信頼区間：0.69-0.95、以下同様）であり、エパデール群で有意に減少した。心血管死（突然心臓死又は致死性心筋梗塞）は、エパデール群で29例（0.3%）、対照群で31例（0.3%）、ハザード比は0.94（0.57-1.56）、総死亡は、エパデール群で286例（3.1%）、対照群で265例（2.8%）、ハザード比は1.09（0.92-1.28）であり、いずれも有意差は認められなかった<sup>16)</sup>。

### 【薬効薬理】

#### 1. 血清脂質低下作用

- (1) 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる<sup>9-14,17)</sup>。
- (2) 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物（ラット、ウサギ）、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物（ラット、ハムスター）において血中脂質低下作用を示す<sup>18-20)</sup>。
- (3) ラットに経口投与すると、リポ蛋白中EPA含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される<sup>21,22)</sup>。
- (4) コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す（ラット）<sup>21)</sup>。
- (5) トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性亢進などの作用を示す（ラット）<sup>22,23)</sup>。

#### 2. 抗血小板作用

- (1) 各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する<sup>17)</sup>。
- (2) 主として血小板膜リン脂質中のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサン<sub>2</sub>産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる<sup>24)</sup>。
- (3) コラーゲンによる血小板凝集を抑制する（ウサギ、*ex vivo*）<sup>24)</sup>。
- (4) ラット、ウサギ及びヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する（*in vitro*）<sup>24)</sup>。
- (5) ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の変えないし増加が認められている<sup>25)</sup>。

#### 3. 動脈の伸展性保持作用

- (1) 高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ<sup>26)</sup>。
- (2) 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度（PWV）の増大を抑制し、そのPWV値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である<sup>27)</sup>。
- (3) 高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し<sup>27)</sup>、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

#### 4. 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用

経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死（ラット）<sup>28)</sup>を抑制し、動脈シャントの血栓性閉塞（ラット）<sup>28)</sup>、エラジン酸誘発血栓（ウサギ）<sup>29)</sup>に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽（ラット）<sup>29)</sup>の進行を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イコサペント酸エチル（ethyl icosapentate）

化学名：ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaenoate

構造式：



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>

分子量：330.50

性状：イコサペント酸エチルは無色～微黄色の澄明な液で、わずかに特異なおいがある。本品はエタノール(99.5)、酢酸(100)、ヘキサンと混和する。水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。

### 【包装】

300mg：84包、420包

600mg：84包、420包

900mg：84包、420包

### ※※【主要文献】

- 1) 持田製薬社内資料（臨床薬物動態試験-反復投与試験-）
- 2) 石黒淳三 他：薬物動態 2 (6), 683-702 (1987)
- 3) 秦 茂哉 他：臨床と研究 75 (10), 2263-2278 (1998)
- 4) 齋藤 康 他：薬理と治療 26 (12), 2047-2062 (1998)
- 5) 桜井健司 他：脈管学 28 (9), 597-604 (1988)
- 6) 桜井健司 他：臨床医薬 3 (5), 605-612 (1987)
- 7) 阿部忠昭, 大内 博 他：臨床医薬 3 (3), 351-360 (1987)
- 8) 安野憲一, 堀 豪一 他：臨床医薬 3 (4), 481-490 (1987)
- 9) 秦 茂哉 他：老年医学 30 (5), 819-852 (1992)
- 10) 秦 茂哉 他：老年医学 30 (5), 799-818 (1992)
- 11) 高久史磨 他：臨床医薬 7 (11), 2567-2589 (1991)
- 12) 田村 泰 他：臨床医薬 7 (8), 1817-1834 (1991)
- 13) 松沢佑次 他：臨床医薬 7 (8), 1801-1816 (1991)
- 14) 都島基夫 他：臨床医薬 7 (8), 1783-1799 (1991)
- 15) 持田製薬社内資料（非劣性試験-血清中トリグリセリドが高値の患者における1日用量1800mgの1日3回投与に対する1日2回投与の有効性に関する非劣性及び安全性の検討-）
- 16) Yokoyama, M. et al. : Lancet 369 (9567), 1090-1098 (2007)
- 17) 五島雄一郎 他：臨床医薬 8 (6), 1293-1309 (1992)
- 18) Mizuguchi, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 59, 307-312 (1992)
- 19) 水口 清 他：動脈硬化 18 (5), 471 (1990)
- 20) 矢野 崇 他：動脈硬化 18 (5), 535 (1990)
- 21) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 231, 121-127 (1993)
- 22) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 235, 221-227 (1993)
- 23) 水口 清 他：動脈硬化 18 (5), 536 (1990)
- 24) Sato, M. et al. : Biol. Pharm. Bull. 16 (4), 362-367 (1993)
- 25) Hamazaki, T. et al. : Prostaglandins 23 (4), 557-567 (1982)



- 26) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 91 (4), 255~266 (1988)
- 27) Sato, M. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, 1~9 (1993)
- 28) Yamaguchi, K. et al. : Prostaglandins Leukotrienes Med. 28, 35~43 (1987)
- 29) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 91 (2), 81~89 (1988)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

持田製薬株式会社 学術

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

N 16 D

製造販売元



MOCHIDA

**持田製薬株式会社**  
東京都新宿区四谷1丁目7番地

(報道発表用)

1	販 売 名	ネキシウムカプセル 10 mg ネキシウムカプセル 20 mg
2	一 般 名	エソメプラゾールマグネシウム水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ネキシウムカプセル 10 mg (1 カプセル中エソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 含有) ネキシウムカプセル 20 mg (1 カプセル中エソメプラゾールマグネシウム水和物 22.3 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>&lt;ネキシウムカプセル 10 mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p>○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。 なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回 10~20 mg を1日1回経口投与する。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10 mg を1日1回経口投与する。 なお、通常、4週間までの投与とする。</p> <p>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。</p> <p>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg (力価) の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg (力価) 1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>&lt;ネキシウムカプセル 20 mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間ま</p>

		<p>での投与とする。</p> <p>○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。 なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 （下線部は今回追加）</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>&lt;ネキシウムカプセル10mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、<u>低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</u></p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</p> <p>&lt;ネキシウムカプセル20mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、<u>低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</u></p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 （下線部は今回追加）</p>
7	<p>備考</p>	

\*\*2012年6月改訂案(第4版)  
\*2012年5月改訂

日本標準商品分類番号
872329

処方せん医薬品:  
注意-医師等の処方せんにより使用すること

プロトンポンプ・インヒター  
**ネキシウムカプセル10mg**  
**ネキシウムカプセル20mg**

	10mg	20mg
承認番号	22300AMX00598	22300AMX00599
薬価収載	2011年9月	
販売開始	2011年9月	
国際誕生	2000年3月	

貯法:室温保存  
使用期限:ケース等に表示

エソメプラノールマグネシウム水和物カプセル  
**Nexium®capsules**

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】**

**1. 組成**

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
有効成分 (1カプセル中)	エソメプラノール10mg (エソメプラノールマグネシウム 水和物として11.1mg)	エソメプラノール20mg (エソメプラノールマグネシウム 水和物として22.3mg)
添加物	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロ キシプロピルセルロース、ヒプロ メロス、ステアリン酸マグネシウ ム、メタクリル酸コポリマー-LD、 ポリソルベート80、白糖・デンプ ン球状顆粒、タルク、クエン酸トリ エチル	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロ キシプロピルセルロース、ヒプロ メロス、ステアリン酸マグネシウ ム、メタクリル酸コポリマー-LD、 ポリソルベート80、白糖・デンプ ン球状顆粒、タルク、クエン酸トリ エチル、青色1号、赤色102号

**2. 性状**

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
剤形	白色〜ごくうすい黄色の腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤	
色調	灰紫色(キャップ) うすい黄色(ボディ)	濃い青色(キャップ) ごくうすい黄赤(ボディ)
外形	5号カプセル (カプセル周囲に 「AZネキシウム10」の記載あり)	5号カプセル (カプセル周囲に 「AZネキシウム20」の記載あり)
長径(mm)	11.40	
短径(mm)	4.90	
識別コード	AZネキシウム10	AZネキシウム20

**\*\*【効能・効果】**

**<ネキシウムカプセル10mg>**

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、**低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制**
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

**<ネキシウムカプセル20mg>**

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、**低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制**
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

**\*\*【効能・効果に関連する使用上の注意】**

1. **非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合**  
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。
2. **低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発**

**抑制の場合**

血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、**胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。**

3. **ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合**

- (1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

**\*\*【用法・用量】**

**<ネキシウムカプセル10mg>**

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10~20mgを1日1回経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラノールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

**<ネキシウムカプセル20mg>**

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10~20mgを1日1回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制  
通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラノールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びイトロコナゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

**【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者[本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。](「薬物動態」の項参照)
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
  - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
  - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
  - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
  - 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。

(3) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。

- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。
- (4) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタック)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(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
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
*チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のCmax及びAUCが増加するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
*セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導することが考えられる。
*メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	相互作用の機序は不明である。

副作用

○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢7例(0.93%)、CK(CPK)上昇7例(0.93%)、肝機能異常5例(0.66%)、ALT(GPT)上昇4例(0.53%)等であった。(承認時)

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

アジア共同第III相比較試験(日本人患者を含む)で総症例数214例中31例(14.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢2例(0.9%)、びらん性胃炎2例(0.9%)、腹部膨満2例(0.9%)、胃ボリープ2例(0.9%)、貧血2例(0.9%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(血管浮腫、気管支痙攣等)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) 汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明): 血小球減少(1%未満): 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少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。

- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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。
- 5) 間質性腎炎(頻度不明):間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、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。
- 6) 低ナトリウム血症(頻度不明):低ナトリウム血症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。
- 7) 錯乱状態(頻度不明):錯乱、激越、攻撃性、幻覚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。

(2) 重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血:溶血性貧血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) 視力障害:視力障害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。
- 3) 急性腎不全:急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、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) 間質性肺炎:間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 横紋筋融解症:筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

**胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合**

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心、顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯感覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK(CPK)上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋性めまい、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 <sup>(注1)</sup>		発疹	

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 <sup>(注2)</sup>			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 <sup>(注2)</sup>			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分類異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 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。

5. 高齢者への投与  
本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回るかと判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]  
(2) 授乳婦: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。[本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]
7. 小児等への投与  
小児等に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。
8. 過量投与  
徴候、症状:エソメプラゾールの過量投与(280mg)により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。  
処置:症状に応じて適切な処置を行うこと。
9. 適用上の注意  
薬剤交付時:  
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
10. その他の注意  
(1) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。  
(2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。  
(3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。  
(4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高年齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。  
(5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(一年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。  
(6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメロニダゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。  
(7) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者 (n=24, CYP2C19のhomo EM, hetero EM及びPMが同数) にエソメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>1)</sup>。

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC(ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	245.2 (186.5-328.1)	2.50 (1.00-5.00)	552.6 <sup>a)</sup> (369.6-822.1)	1.05 <sup>a)</sup> (0.85-1.31)
20mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、それ以外は幾何平均(95%信頼区間)、

a) n=23

(2) 反復投与

健康成人男性被験者 (n=24, CYP2C19のhomo EM, hetero EM及びPMが同数) にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間反復経口投与したときの第5日目(空腹時投与)の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>1)</sup>。

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC(ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	376.5 (283.2-497.4)	1.75 (1.00-5.00)	822.1 <sup>a)</sup> (556.1-1219.3)	1.16 <sup>a)</sup> (0.94-1.43)
20mg	884.2 (670.1-1167.5)	2.25 (1.00-4.00)	2068.9 (1485.2-2880.6)	1.25 (1.06-1.46)

T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、それ以外は幾何平均(95%信頼区間)、

a) n=23

投与3日目及び5日目のC<sub>max</sub>は同程度であったことから、反復投与開始後3日には血漿中エソメプラゾール濃度は定常状態に到達したと考えられた。投与5日目の投与後12時間における血漿中エソメプラゾール濃度はほぼ検出限界以下に低下し、1日1回反復投与しても累積は認められなかった<sup>1)</sup>。

2. 代謝

*in vitro* 肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている<sup>2)</sup>。エソメプラゾールの*in vitro* 肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL<sub>int</sub>)は73%であった<sup>2)</sup>。外国人のデータでは、健康成人に<sup>14</sup>C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった<sup>3)</sup>。

3. 排泄

外国人のデータでは、<sup>14</sup>C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった<sup>3)</sup>。

4. 高齢者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目のAUC及びC<sub>max</sub>は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも高い傾向を示し、幾何平均の比(健康高齢/非高齢患者)は各々1.25(95%信頼区間:0.94-1.67)、1.18(同:0.91-1.52)であった<sup>4)</sup>。

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUCは、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度~中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4~1.8であった<sup>5)</sup>。

\*\*6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro* 試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した(K<sub>i</sub>値:7.9及び8.6μM)が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した<sup>6)</sup>。外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン(R-ワルファリン)(以上、CYP2C19の基質)と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した<sup>7)</sup>。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUCは増大した。また、エソメプラゾールのAUCは非併用時の約2倍に増大した<sup>8)</sup>。キニジン<sup>9)</sup>、ナプロキセン<sup>9)</sup>、ロキソプロフェナトリウム<sup>10)</sup>、アスピリン<sup>11)</sup>と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール(添加濃度:2又は20μmol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった<sup>3)</sup>。

【臨床成績】

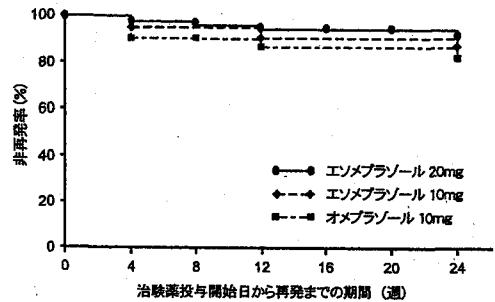
1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている<sup>12)</sup>。また、逆流性食道炎の治療患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている<sup>13)</sup>。

	エソメプラゾール 20mg(188例)	エソメプラゾール 10mg(188例)	オメプラゾール 10mg(187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の 非再発率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43 [0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 <sup>b)</sup>	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%、Hochbergの方法による検定の多重性の調整



At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
エソメプラゾール 20mg	188	185	174	170	162	161	160
エソメプラゾール 10mg	188	184	168	168	154	154	154
オメプラゾール 10mg	187	185	163	161	147	147	147

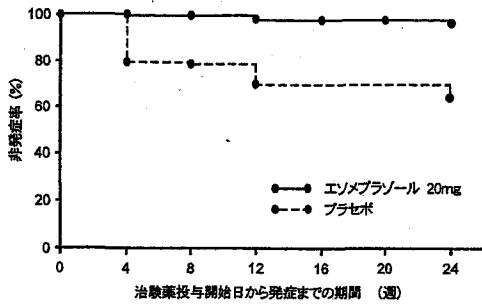
Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

2. 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている<sup>14)</sup>。

	エソメプラゾール20mg (173例)	プラセボ(168例)
発症例数	6例	56例
投与24週間後の 非発症率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	96.0% [92.8~99.1%]	64.4% [56.8~71.9%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.09 [0.04~0.20]	
p値 <sup>b)</sup>	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側5%



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである<sup>15)</sup>。

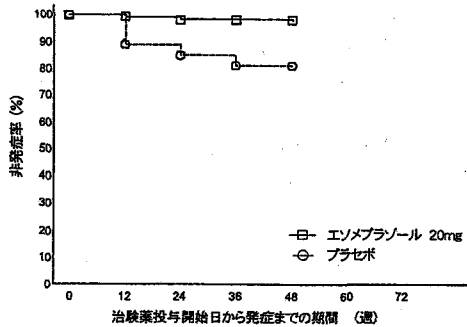
投与群	52週後非発症率 (Kaplan-Meier法)
エソメプラゾール20mg群 (130例)	95.9%

**\*\* 3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制**

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン(81~324mg)継続服用患者を対象としたアジア共同第III相比較試験(日本人患者含む)の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた<sup>16)</sup>。

	エソメプラゾール20mg (182例)	プラセボ(182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間後の非発症率 <sup>a)</sup> [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02~0.41]	
p値 <sup>b)</sup>	p < 0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (中間解析における結果)

**【薬効薬理】**

**1. ヒトでの作用**

**胃内pHに及ぼす影響**

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった<sup>17),18)</sup>。

**2. 非臨床試験**

**(1) プロトンポンプ阻害作用**

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase)に対して阻害作用を示した<sup>19)</sup>。

**(2) 胃酸分泌抑制作用**

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した<sup>19)</sup>。

た<sup>19)</sup>。

胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した<sup>21),22)</sup>。

本剤の有効成分であるエソメプラゾールは、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体(S体)である。

**3. 作用機序**

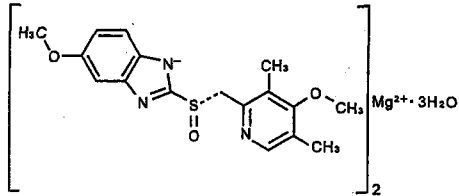
胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内からH<sup>+</sup>を放出し、代わりにK<sup>+</sup>を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: エソメプラゾールマグネシウム水和物 (Esomeprazole Magnesium Hydrate) (JAN)

化学名: Bis{5-methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl} monomagnesium trihydrate

構造式:



分子式: C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Mg·3H<sub>2</sub>O

分子量: 767.17

融点: 約170℃

性状: エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色〜ごくうすい灰色又はごくうすい黄色の粉末である。

**【包装】**

- ネキシウムカプセル10mg: [PTP] 100カプセル(10カプセル×10) 140カプセル(14カプセル×10) 500カプセル(10カプセル×50) 700カプセル(14カプセル×50) [バラ] 500カプセル
- ネキシウムカプセル20mg: [PTP] 100カプセル(10カプセル×10) 140カプセル(14カプセル×10) 500カプセル(10カプセル×50) 700カプセル(14カプセル×50) [バラ] 500カプセル

**【主要文献】**

- 社内資料(日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- Ábelö A., et al.: Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- Andersson T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- Hasselgren G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- Sjövall H., et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- Li XQ., et al.: Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 社内資料(*in vitro*代謝酵素阻害, 1998)
- Andersson T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- Hassan-Alin M., et al.: Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 社内資料(ロキソプロフェンナトリウムとの薬物相互作用試験, 2008)
- Niazi M., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009
- 社内資料(日本人逆流性食道炎患者における第III相比較試験, 2009)
- 社内資料(日本人逆流性食道炎治療患者における第III相比較試験, 2009)
- 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における第III相比較試験, 2009)
- 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における長期投与試験, 2009)
- 社内資料(LDA継続投与患者におけるアジア共同第III相比較試験, 2011)
- 社内資料(日本人健康成人被験者における薬理試験, 2008)
- 社内資料(日本人健康成人被験者における薬理試験, 2010)



- 19) 社内資料(ウサギH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaseに対する作用, 1988)
- 20) 社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 21) 社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 22) 社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8246 東京都中央区日本橋本町3-5-1

☎ 0120-189-132

®:アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca 

製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

(報道発表用)

1	販 売 名	ノボラピッド注 100 単位/mL
2	一 般 名	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル (10mL) 中インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 1000 単位含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。</p> <p>通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、<u>持続型インスリン製剤と併用することがある</u>。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、<u>持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である</u>。</p> <p><u>必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。</u></p> <p>(点線部削除、実線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
7	備 考	今回は既承認品目であるノボラピッド注 100 単位/mL の用法・用量変更のための承認事項一部変更申請である。

\*\*2012年XX月改訂(第X版)  
\*2011年9月改訂

日本標準商品分類番号	872492
------------	--------

Draft 2012/05/15

承認番号	22000AMX02125000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

製薬  
処方せん医薬品<sup>2)</sup>

## ノボラピッド<sup>®</sup>注 100単位/mL

**NovoRapid<sup>®</sup> 100U/mL**  
超速効型インスリンアナログ注射液

貯 法:凍結を避け、2~8°Cに遮光して保存する。  
使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること  
注)注意-医師等の処方せん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.低血糖症状を呈している患者  
2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

1 バイアル(10mL)中

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		1000 単位 <sup>注1)</sup>
添加物	酸化亜鉛	196µg <sup>注2)</sup>
	フェノール	15mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	160mg
	リン酸水素ナトリウム二水和物	12.5mg
	塩化ナトリウム	5.8mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状		注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH		7.20~7.60

注1) 1 単位は 6nmol に相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト 1 単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の 1 国際単位と同等である。  
注2) 亜鉛含量として

### 【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### \*＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。  
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

#### \*\*【用法・用量】

通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。  
必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

#### \*\*＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。
- 静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射は、医師等の管理下で行うこと。

### 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
    - インスリン需要の変動が激しい患者
      - 手術、外傷、感染症等の患者
      - 妊婦(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
    - 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
      - 重篤な肝又は腎機能障害
      - 下垂体機能不全又は副腎機能不全
      - 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
      - 飢餓状態、不規則な食事摂取
      - 激しい筋肉運動
      - 過度のアルコール摂取者
      - 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
    - \*8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3.相互作用」の項参照)
  - 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- 重要な基本的注意
    - インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
    - 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
    - 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
    - インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。  
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
    - 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
    - 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
    - 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
    - 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

\* 3. 相互作用

[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
糖尿病用薬 ピグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジニピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクトド酢酸		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイ

塩		下の分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
オクトレオチド		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例 178 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 78 例 573 件(発現症例率 43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61 例 417 件(発現症例率 34.3%)であった(承認時)。製造販売後調査において、総症例 2030 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 616 例 3039 件(発現症例率 30.3%)認められた。主なものは低血糖症 578 例(28.5%)、低血糖昏睡 23 例(1.13%)、低血糖痙攣 6 例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不

安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴン筋内又は静脈内投与すること。低血糖は臨時的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)アナフィラキシーショック(頻度不明)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫(頻度不明)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)その他の副作用

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	血圧低下、蕁麻疹		アレルギー、発疹、そう痒感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔吐		食欲不振、嘔気、腹痛
神経系	治療後神経障害(主に痛性)		
眼	屈折異常、白内障		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	注射部位反応(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)、リポデイスτροφイー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)		
呼吸器系			呼吸困難
血液	血小板減少		
その他	発熱、頭痛、浮腫	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊婦への使用経験は少ない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7.小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8.過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある(「2.重要な基本的注意」の項(3)及び「4.副作用」の項参照)。

(2)処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4.副作用」の項参照)。

9.適用上の注意

\*\* (1)調製時・調製方法

1)本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。

本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、各製剤の1mLあたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。

2)本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム40mmol/Lを加えた溶液に混合し、0.05単位/mLから1.0単位/mLの範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24時間後までは安定である。

インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

(2)投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3)その他

バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。

10.その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>1)</sup>。

\* (2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリンアスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

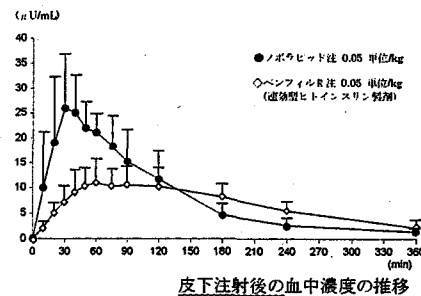
1.皮下注射後の血中濃度<sup>2)</sup>

ノボラピッド注投与後のΔIRIのCmaxは速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、Tmaxは約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (0.05単位/kg)	n	Cmax (μU/mL)	Tmax (min)	AUC (μU·min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

(平均±SD)



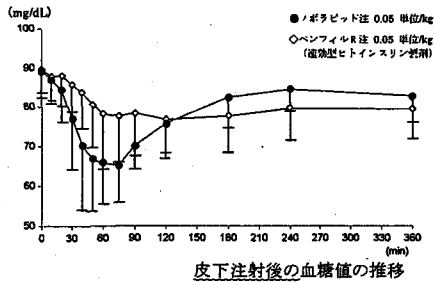
2.皮下注射後の血糖値<sup>3)</sup>

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のCmax)は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量 (0.05単位/kg)	n	Cmax (mg/dL)	Tmax (min)	AUC (mg·min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

(平均±SD)



皮下注射後の血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

\*\*\*3. 持続静脈内注入後の血中濃度<sup>4)</sup>

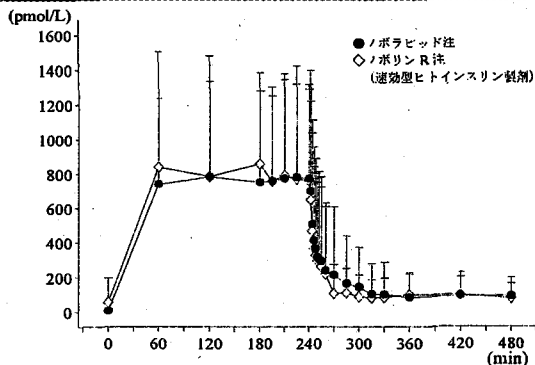
日本人1型糖尿病患者7例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリンを持続静脈内注入したときの薬物動態パラメータを示す。ノボラピッド注又はヒトインスリンの投与は、最初の1分間は初回負荷用量として注入速度3.56 m単位/kg/minで持続静脈内注入し、続く9分間は1分間隔で段階的に注入速度を調節、その後は1.25 m単位/kg/minの一定速度で240分まで注入を継続した。

持続静脈内注入時及び注入終了後の薬物動態パラメータ

	n	Cl <sub>ss</sub> (L/h)	t <sub>1/2</sub> (4.0~4.5h) (h)	t <sub>1/2</sub> (4.5h~) (h)*
ノボラピッド注	7	42.919	0.142	0.900
速効型ヒトインスリン	7	41.025	0.134	1.213
比	7	1.046	1.059	0.741
[95%信頼区間]		[0.967; 1.132]	[0.914; 1.227]	[0.540; 1.019]

幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)  
Cl<sub>ss</sub>: 定常状態(注入開始後180~240分)におけるクリアランス  
\*n=6

ノボラピッド注と速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血清中濃度は同様のプロファイルを示した。ノボラピッド注とヒトインスリンの血清中濃度はともに持続注入開始直後から上昇し、注入終了時まで定常状態を維持した。注入終了後にはともに二相性の消失プロファイルを示し、注入終了後30分までは急速に、その後は緩やかに減少した。



持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血中濃度の推移

\*\*\*4. 筋肉内注射後の血中濃度<sup>4)</sup>

日本人1型糖尿病患者6例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.2単位/kgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを示す。

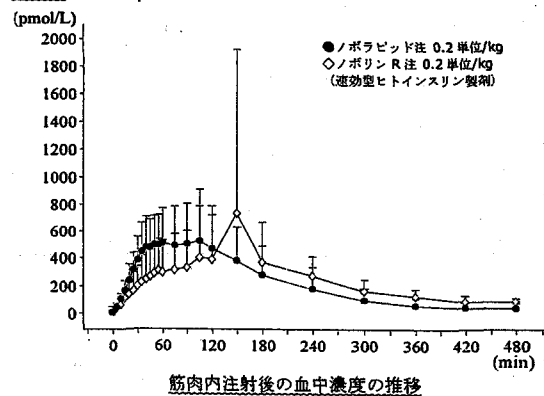
筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

投与量 (0.2 単位/kg)	n	C <sub>max</sub> (pmol/L)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-480min</sub> (h:pmol/L)
ノボラピッド注	6	538.201	1.222	1509.190
速効型ヒトインスリン	6	451.734	2.542	1543.517
比又は差	6	1.191	-1.319	0.978
[95%信頼区間]		[0.557; 2.546]	[-2.378; -0.261]	[0.825; 1.159]

C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-480min</sub> は幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)  
T<sub>max</sub> は平均値及び平均値の差(ノボラピッド注-速効型ヒトインスリン)

ノボラピッド注の単回筋肉内投与後の血清中濃度推移からは、その吸

収及び消失が速効型ヒトインスリンと比べてわずかに速い傾向がみられた。



【臨床成績】

1. 国内試験<sup>5)</sup>

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.51%、投与終了時7.36%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.57%及び7.60%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験<sup>6)7)</sup>

1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与群1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し<sup>8)</sup>、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

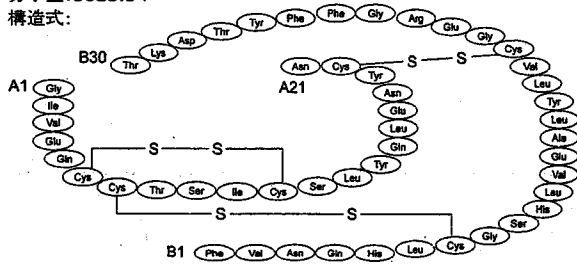
2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し<sup>9)10)11)</sup>、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取り込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン アスパルト(遺伝子組換え)[命名法:JAN]  
 insulin aspart (genetical recombination)[命名法:JAN]  
 分子式： $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$   
 分子量：5825.54  
 構造式：



性状：白色の粉末である。

【包装】

1 バイアル 10mL(100単位/mL)：1本

\*\*【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
- 3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)

(社内資料)

\*\*\*4) A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Insulin Aspart with Fast-acting Insulin Human Following Intravenous Infusion or Intramuscular Injection in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (社内資料)

- 5) 岩本 安彦ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
- 6) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
- 7) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
- 8) 正常ブタにおける血糖降下作用 (社内資料)
- 9) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
- 10) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
- 11) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
 Tel 0120-180363(フリーダイヤル)  
 受付：月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)  
 午前9時～午後6時

ノボラピッド®、NovoRapid®, ペンフィル及びノボリンは Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
 www.novonordisk.co.jp

(報道発表用)

1	販 売 名	レニベース®錠 2.5、同錠 5、同錠 10
2	一 般 名	エナラプリルマレイン酸塩
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中、エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg、5mg 又は 10mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。 <u>通常、生後 1 ヶ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として 0.08mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p>2. 慢性心不全（軽症～中等症）： 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では 2.5mg (初回量) から投与を開始することが望ましい。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧</p> <p>2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全(軽症～中等症)</p>
7	備 考	「添付文書(案)」は、別紙として添付



持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤  
日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩錠

日本標準商品分類番号
872144, 872179

レニベース<sup>®</sup>錠2.5  
レニベース<sup>®</sup>錠5  
レニベース<sup>®</sup>錠10

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること。）

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示







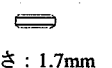
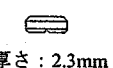
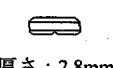
RENIVACE<sup>®</sup> Tablets 2.5, 5, 10

	2.5mg	5mg	10mg
承認番号	16100AMZ03244000	16100AMZ03245000	16100AMZ03246000
薬価収載	1986年6月		
販売開始	1986年7月		
効能追加	1991年3月		
再審査結果	1993年9月(高血圧)		
	1998年3月(慢性心不全)		

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスを施行中の患者【「相互作用」の項参照】
- アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析施行中の患者【「相互作用」の項参照】
- 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】

【組成・性状】

販売名	レニベース <sup>®</sup> 錠2.5	レニベース <sup>®</sup> 錠5	レニベース <sup>®</sup> 錠10	
剤形・色調	円形・裸錠・うすい桃色			
有効成分の名称	日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩			
含 量	2.5mg	5mg	10mg	
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム			
外 形	表面	 直径：5.1mm	 直径：6.4mm	 直径：8.0mm
	裏面			
	側面	 厚さ：1.7mm	 厚さ：2.3mm	 厚さ：2.8mm
識別コード	MSD14	MSD712	MSD713	

【効能・効果】

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
- 下記の状態、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全（軽症～中等症）

【用法・用量】

1. 高血圧症：

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 慢性心不全（軽症～中等症）：

本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
- 小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

【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）

- 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者【「重要な基本的注意」の項参照】
- 高カリウム血症の患者【「重要な基本的注意」の項参照】
- 重篤な腎機能障害のある患者（〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照）
- 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
- 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

2. 重要な基本的注意

- 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- 高血圧症の場合  
本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。  
ア. 重症の高血圧症患者  
イ. 血液透析中の患者  
ウ. 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）  
エ. 嚴重な減塩療法中の患者
- 慢性心不全（軽症～中等症）の場合  
○ ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。  
○ 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。〔使用経験が少ない。〕  
○ 初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある

ので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。

- ア. 腎障害のある患者
- イ. 利尿剤投与中の患者
- ウ. 嚴重な減塩療法中の患者

- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

【併用禁忌】(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行： リポソーパー イムソーパー セルソーパー 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析： AN69	アナフィラキシー様症状を発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積す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
カリウム保持性利尿剤： スピロラクトン トリウムテレン カリウム補給剤： 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
利尿降圧剤、利尿剤： ヒドロクロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすことがある。【「重要な基本的注意」の項参照】	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者(特に最近投与を開始した患者)には特に注意すること。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬： 硫酸グアナネジジン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明

ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4. 副作用

臨床試験 (治験)

高血圧症及び慢性心不全における臨床試験の総症例1,106例中、副作用が報告されたのは116例(10.48%)であり、主な副作用はめまい20件(1.81%)、咳嗽11件(0.99%)であった。また、主な臨床検査値異常は血清カリウム上昇9件(0.81%)、血清クレアチニン上昇3件(0.33%)であった。

使用成績調査 (再審査結果)

高血圧症及び慢性心不全における使用成績調査の総症例10,616例中、副作用が報告されたのは456例(4.30%)であり、主なものは咳嗽226件(2.13%)、めまい32件(0.30%)、BUN上昇25件(0.24%)、血清クレアチニン上昇22件(0.21%)、血清カリウム上昇17件(0.16%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫 (頻度不明)：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) ショック (頻度不明)：ショック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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞、狭心症 (いずれも頻度不明)：心筋梗塞、狭心症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全 (0.1%未満)：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症 (いずれも頻度不明)、血小板減少 (0.1%未満)：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 肺炎 (頻度不明)：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎 (頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚

粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡 (いずれも頻度不明) : 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡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、直ちに適切な処置を行うこと。

- 9) 錯乱 (頻度不明) : 錯乱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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) 肝機能障害、肝不全 (いずれも頻度不明) : 肝機能障害、肝不全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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 11) 高カリウム血症 (0.22%) : 重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	
血液		ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血	白血球減少、好酸球増多
皮膚	光線過敏症、多汗、脱毛	発疹	痒疹、蕁麻疹
精神神経系	抑うつ	めまい	頭痛、眠気、いらいら感、不眠
循環器		低血圧	動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害 (頻脈、徐脈)
消化器	舌炎、便秘	腹痛	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	黄疸
呼吸器		咳嗽、咽 (喉) 頭炎	喘息、嘔声
その他	耳鳴、筋肉痛、低血糖	倦怠感	ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンシ、血清ナトリウム値低下

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量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。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成

不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕

- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量 (値) が  $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  未満の小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析を行わないこと。〔禁忌〕及び「相互作用」の項参照

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。〕

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒 (ハチ毒) による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mg を1回経口投与した場合、速やかに吸収され、活性体ジアシド体の血漿中濃度は投与後約4時間でピークに達し、半減期は約14時間である。<sup>1)</sup>
- (2) 腎機能正常な本態性高血圧症患者及び慢性腎不全を伴う本態性高血圧症患者にエナラプリルマレイン酸塩10mg を1回経口投与した場合、慢性腎不全患者の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比べ半減期の延長、最高血中濃度と血中濃度曲線下面積の増大が認められる。<sup>2)</sup>
- (3) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mg を1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、蓄積性は認められない。<sup>3)</sup>
- (4) 生後2ヵ月~15歳の小児の高血圧症患者に、エナラプリルマレイン酸塩 (6歳未満:  $0.15 \text{ mg} / \text{kg}$ 、6歳以上で体重28 kg 未満:  $2.5 \text{ mg}$ 、6歳以上で体重28 kg 以上:  $5 \text{ mg}$ 、12歳以上:  $5 \text{ mg}$ ) を1日1回7日間反復経口投与した試験において、活性体ジアシド体の  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$  及び  $C_{\text{max}}$  は年齢によりほぼ同程度であった。体重あたりの用量に換算した  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$  及び  $C_{\text{max}}$  は年齢に伴って増加したが、体表面積あたりの用量に換算した  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$  及び  $C_{\text{max}}$  に増加は認められなかった。定常状態で活性体ジアシド体の半減期は14時間であった (外国人データ)。<sup>4)</sup>

2. 代謝・排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mg を1回経口投与した場合、主に尿中に排泄され、投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸塩 (未変化エナラプリルマレイン酸塩+ジアシド体) の尿中排泄率は約52及び64%である。<sup>1)</sup>

**【臨床成績】**

**1. 各種高血圧症**

国内241施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計935例 (降圧効果解析対象例) の臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数 (有効率)
軽・中等症本態性高血圧症	734	561 (76.4)
重症本態性高血圧症	67	61 (91.0)
腎性高血圧症	83	67 (80.7)
腎血管性高血圧症	36	28 (77.8)
悪性高血圧	15	12 (80.0)
計	935	729 (78.0)

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験及び重症本態性高血圧症患者を対象とした比較試験<sup>7)</sup>の結果、本剤の有用性が認められている。

**2. 慢性心不全**

国内46施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計138例 (全般改善度解析対象例) の臨床試験において、改善以上の改善率は43.5% (60/138例) であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の改善率は49% (32/65例) であり、プラセボに比べ有意に優れており、本剤の有用性が認められている。<sup>6)</sup>

**【薬効薬理】**

**1. 高血圧に対する作用**

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

**(1) アンジオテンシン変換酵素阻害作用**

*in vitro* 試験においてエナラプリルマレイン酸塩のジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイヌにエナラプリルマレイン酸塩を経口投与すると外因性のアンジオテンシンIに対する昇圧反応を抑制する。

**(2) 降圧作用**

- 1) エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1腎型腎性高血圧ラット、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約3~5倍強い。なお、その降圧効果は2腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である。<sup>7)</sup> また、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。
- 2) エナラプリルマレイン酸塩を2腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない。<sup>7), 8)</sup>
- 3) イヌを用いた試験で、エナラプリルマレイン酸塩は血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

**2. 慢性心不全に対する作用**

エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体が、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって、主に末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる。

**(1) 血行動態に及ぼす影響**

- 1) ラットの慢性心不全モデルにおいて、ジアシド体は心拍数、心収縮性にはほとんど影響を与えることなく、前負荷 (左室拡張末期圧) 及び後負荷 (平均動脈圧) を軽減させ、心機能を改善する。<sup>9)</sup>
- 2) イヌの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩は心拍数にはほとんど影響を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる。<sup>10)</sup> なお、イヌの急性心不全モデルにおいて、ジアシド体は、上昇した血漿アンジオテンシンII及びアルドステロン濃

度を抑制することによって、前負荷 (肺動脈楔入圧) 及び後負荷 (平均動脈圧) を軽減し、心拍出量を増大させることが認められる。<sup>11)</sup>

**(2) 延命効果**

ラットの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩を1年間経口投与した結果、対照群に比べ生存期間ないし生存率が有意に増加し、さらに心肥大が改善する。<sup>12), 13)</sup>

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: エナラプリルマレイン酸塩 (Enalapril Maleate)

化学名: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

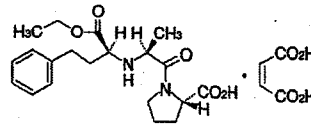
分子式: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 492.52

融点: 約145°C (分解)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

構造式:



**【包装】**

- レニベース®錠2.5 1錠2.5mg : PTP100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)  
 レニベース®錠5 1錠5mg : PTP100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)  
 700錠 (14錠×50)、1,000錠 (10錠×100) 瓶 500錠  
 レニベース®錠10 1錠10mg : PTP100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

**【主要文献】**

- 1) 中島光好 他: 薬理と治療, 12 (8): 3357, 1984
- 2) 塩之入 洋 他: 日本腎臓学会誌, 27 (9): 1291, 1985
- 3) 中島光好 他: 薬理と治療, 12 (8): 3375, 1984
- 4) Wells, T. et al.: J. Clin. Pharmacol., 41: 1064, 2001
- 5) 吉利 和 他: 臨床評価, 13 (2): 333, 1985
- 6) 新谷博一 他: 医学のあゆみ, 152 (10): 677, 1990
- 7) 大村一平 他: 日薬理誌, 86: 293, 1985
- 8) 大村一平 他: 日薬理誌, 86: 303, 1985
- 9) Emmert, S. E. et al.: Clin. and Exper. - Theory and Practice, A9 (2&3): 297, 1987
- 10) Leddy, C. L. et al.: J. Clin. Pharmacol., 23: 189, 1983
- 11) Hall, C. et al.: Res. Exp. Med., 186: 387, 1986
- 12) Sweet, C. S. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 10 (6): 636, 1987
- 13) Sweet, C. S. et al.: Eur. J. Pharmacol., 147: 29, 1988

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
 東京都千代田区九段北1-13-12  
 医療関係者の方: フリーダイヤル0120-024-961  
 <受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12



(新聞発表用)

1	販売名	①エナラート細粒 1% ②エナラート錠 2.5mg、③同 5mg、④同 10mg
2	一般名	エナラプリルマレイン酸塩 (Enalapril Maleate)
3	申請者名	共和薬品工業株式会社
4	成分・含量	①1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する細粒剤 ②1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する錠剤 ③1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する錠剤 ④1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する錠剤
5	用法・用量	1. 高血圧症 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。 <u>通常、生後 1 ヶ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として 0.08mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> 2. 慢性心不全（軽症～中等症） 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では 2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧 2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）
7	備考	添付文書案は別紙として添付

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩錠

エナラート®錠 2.5mg

エナラート®錠 5mg

エナラート®錠 10mg

エナラート®細粒 1%

(エナラプリルマレイン酸塩細粒剤)

ENALART

	錠 2.5mg	錠 5mg	錠 10mg	細粒 1%
承認番号	22300AM00325	20300AM00325	22300AM00111	21200AM00402
薬価収載	2011年6月	2000年7月	2010年5月	2001年7月
販売開始	2011年6月	2000年7月	2010年5月	2001年7月

規制区分：  
処方せん医薬品<sup>(※)</sup>

貯 法：  
室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）

使用期限：  
包装箱、ラベルに表示。  
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕
- (3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者（「相互作用」の項参照）
- (4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者（「相互作用」の項参照）
- (5) 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）




【組成・性状】

1. 組成

販売名	エナラート錠 2.5mg	エナラート錠 5mg
有効成分	1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。	1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デキストリン、乾燥炭酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、三酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号アルミニウムレーキ

販売名	エナラート錠 10mg	エナラート細粒 1%
有効成分	1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。	1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デキストリン、乾燥炭酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、三酸化鉄	乳糖水和物、メチルセルロース、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
エナラート錠 2.5mg	素錠	うすい桃色	 直径：約 5.0mm 厚さ：約 1.9mm 質量：約 50mg	KW078
エナラート錠 5mg	割線入り素錠	淡黄赤色	 直径：約 6.5mm 厚さ：約 2.3mm 質量：約 100mg	KW080
エナラート錠 10mg	割線入り素錠	うすい桃色	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.0mm 質量：約 200mg	KW082

販売名	剤形	色	識別コード
エナラート細粒 1%	細粒剤	白色～微黄白色	KW079

分包品もある。

【効能・効果】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全（軽症～中等症）

【用法・用量】

1. 高血圧症

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 慢性心不全（軽症~中等症）

本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

(2)重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕

【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)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2)高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3)重篤な腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (4)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3)高血圧症の場合

本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

- ア. 重症の高血圧症患者
- イ. 血液透析中の患者
- ウ. 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
- エ. 厳重な減塩療法中の患者

(4)慢性心不全（軽症~中等症）の場合

○ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。

○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない（使用経験が少ない）。

○初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。

- ア. 腎障害のある患者
- イ. 利尿剤投与中の患者
- ウ. 厳重な減塩療法中の患者

(5)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(6)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスの施行（リポソーム、イムソーム、セルソーム等）	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のシヨック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析（AN69）	アナフィラキシー様症状を発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

(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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
利尿降圧剤、利尿剤 ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起すことがある。(「重要な基本的注意」の項参照)	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者(特に最近投与を開始した患者)には特に注意すること。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起ると考えられている。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬 グアネチジン硫酸塩	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	降圧作用が减弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を减弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
リファンピシン	降圧作用が减弱されることがある。	機序不明
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 血管浮腫：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) ショック：ショック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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞、狭心症：心筋梗塞、狭心症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。



- 6) 肺炎：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) 錯乱：錯乱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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) 肝機能障害、肝不全：肝機能障害、肝不全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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 11) 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
血液	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血、白血球減少、好酸球増多
皮膚	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多汗、脱毛
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、いらいら感、不眠、抑うつ
循環器	低血圧、動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害 (頻脈、徐脈)
消化器	腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎、舌炎、便秘
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸
呼吸器	咳嗽、咽 (喉) 頭炎、喘息、嘔声
その他	倦怠感、ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下、耳鳴、筋肉痛、低血糖

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量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。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量 (値) が 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去出来る。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析を行わないこと。〔禁忌〕及び「相互作用」の項参照

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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)

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒 (ハチ毒) による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

【薬物動態】

〈生物学的同等性試験〉

エナラート錠 5mg と標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, C<sub>max</sub>) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

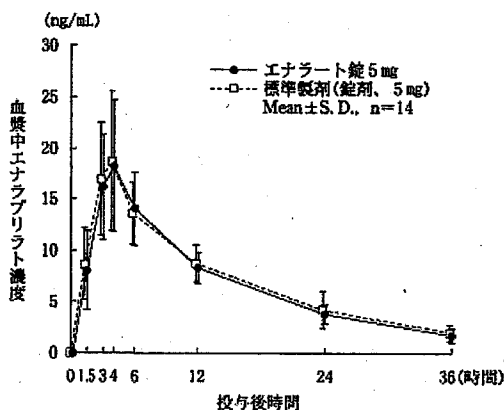
また、エナラート錠 10mg 及びエナラート細粒 1% と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, C<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

エナラート錠 2.5mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、既承認品目であるエナラプリルマレイン酸塩 5mg 製剤を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。<sup>2)</sup>

	標準製剤	試験投与量	血漿中測定対象
エナラート錠5mg	錠剤, 5mg	それぞれ1錠 (エナラプリルマレイン酸塩として5mg)	エナラプリラト (活性代謝物)
エナラート錠10mg	錠剤, 10mg	それぞれ1錠 (エナラプリルマレイン酸塩として10mg)	
エナラート細粒1%	錠剤, 5mg	エナラート細粒1% 0.5g, 標準製剤1錠 (いずれもエナラプリルマレイン酸塩として5mg)	エナラプリル (未変化体)

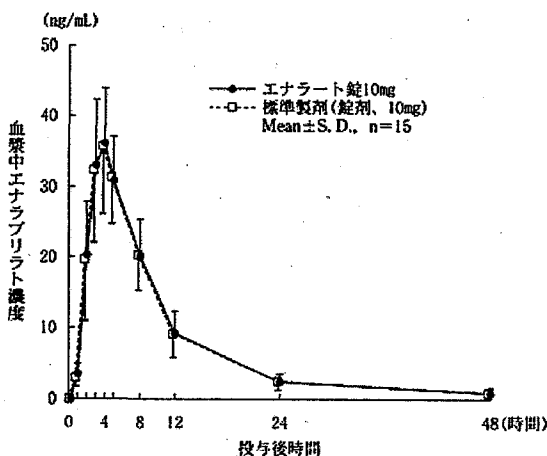
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
エナラート錠5mg	247.17±64.62	20.08±6.28	3.64±0.50	12.18±5.00
標準製剤 (錠剤, 5mg)	258.27±66.44	20.64±6.46	3.57±0.51	11.90±3.23

(Mean±S.D., n=14)



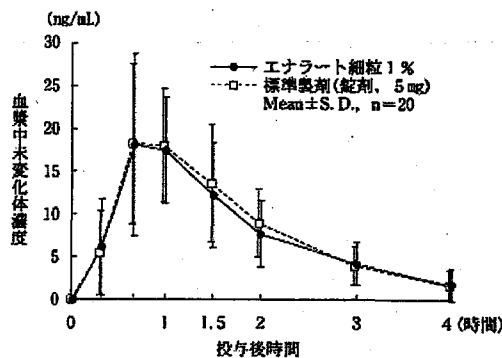
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
エナラート錠10mg	351.7±76.1	36.74±7.79	3.7±0.6	9.06±3.92
標準製剤 (錠剤, 10mg)	352.5±72.9	36.47±9.72	3.9±0.6	8.96±3.72

(Mean±S.D., n=15)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
エナラート細粒1%	32.4±12.2	22.3±8.4	0.81±0.25	1.12±0.60
標準製剤 (錠剤, 5mg)	33.8±12.3	22.1±8.7	0.87±0.17	1.22±0.74

(Mean±S.D., n=20)



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。

#### 〈溶出挙動〉<sup>3)</sup>

エナラート錠 2.5mg・錠5mg・錠10mgは、日本薬局方医薬品各条に定められたエナラプリルマレイン酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

#### 【薬効薬理】<sup>4)</sup>

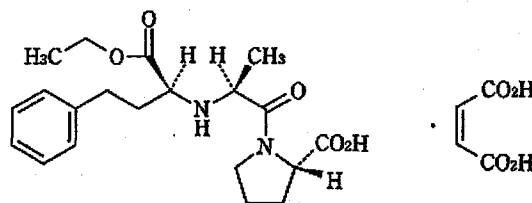
プロドラッグであり、吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、昇圧物質であるアンジオテンシンIIの産生を抑制する。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エナラプリルマレイン酸塩 (Enalapril Maleate)

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>=492.52

構造式：



化学名：(2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。  
融点：約145℃(分解)。

#### 【取扱い上の注意】

##### 〈安定性試験〉<sup>5)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、エナラート錠 2.5mg・錠5mg・錠10mg及び細粒1%は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包 装】

エナラート錠 2.5mg :

PTP100 錠 (10 錠×10)

エナラート錠 5mg :

PTP100 錠 (10 錠×10) 、1,000 錠 (10 錠×100)

バラ 500 錠

エナラート錠 10mg :

PTP100 錠 (10 錠×10)

エナラート細粒 1% :

分包 0.5g×300 包

バラ 100g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験  
(溶出挙動比較)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) 第十五改正日本薬局方第一追補解説書, C-83 (2008)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈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下さい。

共和薬品工業株式会社 薬事部、安全管理部

〒532-0011 大阪市淀川区西中島 5-13-9

☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)

FAX 06-6308-0334

(報道発表用)

1	販売名	ゼストリル錠5 ゼストリル錠10 ゼストリル錠20
2	一般名	リシノプリル水和物
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	ゼストリル錠5 (1錠中、リシノプリル無水物として5mgを含有) ゼストリル錠10 (1錠中、リシノプリル無水物として10mgを含有) ゼストリル錠20 (1錠中、リシノプリル無水物として20mgを含有)
5	用法・用量	1.高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10~20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> 2.慢性心不全(軽症~中等症) 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、成人にはリシノプリル(無水物)として5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mgから投与を開始することが望ましい。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	1.高血圧症 2.下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全(軽症~中等症)
7	備考	添付文書(案)は、別紙として添付

処方せん医薬品：  
注意-医師等の処方せんにより使用すること

# ゼストリル錠 5 ゼストリル錠 10 ゼストリル錠 20

日本薬局方 リシノプリル錠  
ZESTRIL<sup>®</sup> Tablets 5, 10, 20

	5mg	10mg	20mg
承認番号	(3AM輸)183	(3AM輸)184	(3AM輸)185
薬価収載	1991年8月		
販売開始	1991年8月		
再審査結果	2002年3月		
効能追加	1995年6月		

貯法：室温保存  
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期限内に使用すること

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)










1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
3. デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者[ショックを起こすことがある。](「相互作用」の項参照)
4. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析施行中の患者[アナフィラキシー様症状を発現することがある。](「相互作用」の項参照)
5. 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)

## 【組成・性状】

### 1. 組成

販売名	ゼストリル錠5	ゼストリル錠10	ゼストリル錠20
成分・含量 (1錠中)	リシノプリル水和物 5.45mg (無水物として5mg)	リシノプリル水和物 10.9mg (無水物として10mg)	リシノプリル水和物 21.8mg (無水物として20mg)
添加物	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム		

### 2. 性状

販売名	ゼストリル錠5	ゼストリル錠10	ゼストリル錠20
剤形・性状	割線のある白色・円形の素錠で、ごくわずかに特異なおいがあり、味はない。		
外形 表面			
外形 裏面			
外形 側面			
直径	約6.0mm	約8.0mm	約8.0mm
厚さ	約2.4mm	約2.7mm	約2.9mm
重量	約0.11g	約0.21g	約0.22g
識別コード	ZNC 201:5	ZNC 201:10	ZNC 201:20

## 【効能・効果】

1. 高血圧症
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全(軽症～中等症)

## 【用法・用量】

1. 高血圧症  
通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。  
通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 慢性心不全(軽症～中等症)  
本剤はジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、成人にはリシノプリル(無水物)として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mgから投与を開始することが望ましい。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。](「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
2. 6歳以上の小児に投与する場合には1日20mgを超えないこと。

## 【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (3) 重篤な腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
  - (4) 脳血管障害のある患者[過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある。]
  - (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 高血圧症及び慢性心不全(軽症～中等症)共通
    - 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
    - 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。  
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
    - 3) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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。
    - 4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
  - (2) 高血圧症の場合
    - 1) 本剤の投与によって、特に次の患者では、初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるため、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
      - a) 重症の高血圧症患者
      - b) 血液透析中の患者
      - c) 利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤の投与を開始した患者)(「相互作用」の項参照)
      - d) 厳重な減塩療法中の患者
    - 2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - (3) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合
    - 1) ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
    - 2) 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない(使用経験が少ない)。
    - 3) 初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるため、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
      - a) 腎障害のある患者
      - b) 利尿剤投与中の患者(「相互作用」の項参照)
      - c) 厳重な減塩療法中の患者

- d) 低ナトリウム血症の患者
  - e) 低血圧の患者
  - f) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者
- 4) カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリウムテン等)、カリウム補給剤を併用すると、血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- 5) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者では過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがあるので観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行 リポソープ イムソープTR セルソープ	臨床症状: 血圧低下、潮紅、嘔気・嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	機序: 陰性に荷電した吸着材により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 AN69	臨床症状: 血管浮腫(顔面浮腫、咽頭浮腫)、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、テアノーゼ等のアフライキシー様症状を発現することがある。	機序: 多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。

(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
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリウムテン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	臨床症状: 血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法: 血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	機序: ACE阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことからACE阻害薬との併用によりカリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。 危険因子: 腎機能障害のある患者、糖尿病の患者
利尿降圧剤、 利尿剤 トリクロルメチアジド、 ヒドロクロチアジド 等	臨床症状: 利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。 措置方法: 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	機序: 利尿剤の治療を受けている患者ではNa利尿により血漿レニン活性の亢進がみられ、ACE阻害薬の投与により急激な降圧を来すことがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	臨床症状: リチウム中毒(錯乱、振戦、消化器痙攣等)があらわれることがある。 措置方法: 併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	機序: リチウムの近位尿管での再吸収はナトリウムと競合するため、ACE阻害薬のナトリウム排泄増加作用によるナトリウム欠乏によりリチウムの再吸収が促進されリチウム貯留を来すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	臨床症状: 本剤の降圧効果が減弱するとの報告がある。	機序: ACE阻害薬の降圧作用の一部にプロスタグランジンの作用の関与が考えられる。一方、非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの生成阻害を来す。
カリジノゲナーゼ製剤	臨床症状: 本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	機序: ACE阻害薬のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、キニンが増加し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4. 副作用

高血圧症患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例21635例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は1416例(6.54%)に認められた。主なものは咳1029件(4.76%)等であった。

慢性心不全患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例3825例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は715例(18.69%)に認められた。主なものは咳277件(7.24%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫:

呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保など適切な処置を行うこと。

腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 急性腎不全(0.1~5%未満): 急性腎不全があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、減量又は休業するなど適切な処置を行うこと。

3) 高カリウム血症(0.1%未満): 重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

4) 肺炎(0.1%未満): 肺炎があらわれることがある。このような異常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。

5) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、天疱瘡様症状(いずれも頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、天疱瘡様症状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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満): 溶血性貧血、血小板減少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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。

8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明): 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	Al-P上昇等	
腎臓 <sup>注2)</sup>		BUN上昇、クレアチニンの上昇	尿量減少	
血液 <sup>注3)</sup>		貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)	白血球減少、好酸球増加、血小板減少	
皮膚 <sup>注4)</sup>			発疹、そう痒、光線過敏症等	
呼吸器	咳嗽	咽頭部刺激感・不快感	気管支喘息の誘発、嘔声、鼻炎	副鼻腔炎
精神神経系		頭痛・頭重、めまい・ふらつき	傾眠、抑うつ等の気分変動等	しびれ、錯乱、睡眠障害(不眠等)、感覚異常(刺痛、灼熱感等)
循環器		過度の血圧低下	動悸、起立性低血圧、胸部不快感、頻脈等	失神
消化器			胃痛、胃不快感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛等	

発現部位	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		血清カリウム値上昇 <sup>2)</sup> (特に重篤な腎機能障害を有する患者)、尿酸上昇	CK (CPK) 上昇、ほてり、倦怠感及び脱力感、口渇、味覚異常、血清ナトリウム値低下等	脱毛、勃起障害、発汗、低血糖

注1) 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。  
注2) 症状(異常)が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

#### 5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、低用量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。
- 慢性心不全の場合は、2.5mgから投与を開始することが望ましい。〔薬物動態〕の項参照)
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。
- 国内で実施された慢性心不全患者での臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用発現率は27.5%(36例/131例)であった。このうち75歳以上の高齢者に投与された例数は34例であり、うち14例に副作用の発現がみられた。75歳以上の高齢者の副作用の主なものは、咳4例、血圧低下2例、BUNの上昇2例、クレアチニンの上昇1例等であった。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある<sup>1)</sup>。〕
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁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(使用経験がない)。
- 糸球体ろ過量が30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等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

徴候・症状: 過量投与時にみられる主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。

処置: 通常、生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行い血圧を維持すること。また、本剤は血液透析により除去される。(ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析を行わないこと。)(「禁忌」及び「相互作用」の項参照)

#### 9. 適用上の注意

##### 薬剤交付時:

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

#### 10. その他の注意

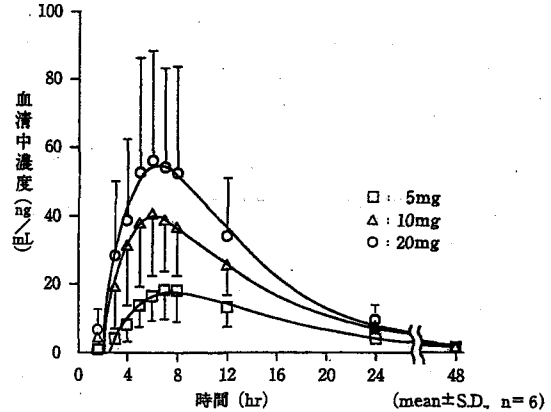
- インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>2)</sup>。
- 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜濾目毒(ハチ毒)による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 【薬物動態】

#### 1. 血清中濃度

##### (1) 健康成人<sup>1)</sup>

健康成人男子にリシノプリル 5, 10, 20mgを単回経口投与したときの血清中濃度の推移及び健康成人男子に10mgを単回・反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。



##### 健康成人、10mg投与時

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
単回投与	40.0±16.8	6.7±0.8	636±209	4.5±1.7	33.7±10.3
反復投与	49.8±16.3	6.8±1.0	643±192*	4.4±1.7	39.2±15.8

(測定法:RIA法、※:定常状態時のAUC<sub>0-24</sub>に相当、mean±S.D., n=6)

##### (2) 腎機能障害高血圧症患者<sup>2)</sup>

腎機能正常(血清クレアチニン1.0±0.0mg/dL)及び腎機能が低下(血清クレアチニン1.7±0.2mg/dL)した高血圧症の患者にリシノプリル1日1回10mgを4~8日間連続経口投与した。腎機能低下患者では腎機能正常患者に比べリシノプリルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することが示唆された。

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
腎機能正常患者	8	45.1±4.5	5.5±0.3	614.0±52.4	7.6±0.4
腎機能低下患者	9	91.8±11.9*	7.1±0.4*	1503.2±228.6*	10.0±1.1

(測定法:RIA法、※:p<0.01, mean±S.E.)

##### (3) 小児高血圧症患者<sup>3)</sup>

高血圧の病歴がある6~16歳未満の小児患者29例にリシノプリル0.1~0.2 mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。(外国人によるデータ)

年齢	n	平均投与量 (体重で調整) (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
6-12歳未満	12	0.15	44.7(34.0~58.7)	570.3(420.0~774.4)
12-16歳未満	17	0.12	43.5(34.6~54.7)	549.8(425.2~711.0)

(測定法:RIA法、幾何平均(95%信頼区間))

##### (4) 高齢慢性心不全患者<sup>4)</sup>

高齢慢性心不全患者にリシノプリル1日1回5mgを7日間投与したときの血清濃度時間曲線下面積(AUC)は健康若年者に比べ約2倍を示した。リシノプリル腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと正の相関が認められた。(外国人によるデータ)

患者 (平均年齢)	n	クレアチニンクリアランス (mL/min) 投与前	クレアチニンクリアランス (mL/min) 投与後	リシノプリルクリアランス (mL/min)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
健康若年者 (28.7歳)	6	110.6±11.4	110.5±9.8	47.5±8.3	526.2±77.8
健康高齢者 (76.3歳)	6	67.2±8.1	58.0±7.2	20.8±5.0	870.4±139.2
高齢慢性心不全患者 (77.8歳)	6	31.2±12.0	38.8±10.7	12.2±3.7	1195.9±145.8

(測定法:RIA法、mean±S.E.)

#### 2. 吸収<sup>1)</sup>

尿中回収率からみた吸収率は21~27%であった。

#### 3. 代謝<sup>1)</sup>

本剤は活性体であり、ほとんど代謝を受けない。(外国人によるデータ)

#### 4. 排泄

- 主要排泄経路は腎であり、尿中に主として未変化体として排泄される<sup>1)</sup>。(外国人によるデータ)
- 健康成人男子にリシノプリル5, 10, 20mgを単回経口投与後72時間までの累積尿中排泄率は21~27%であった<sup>1)</sup>。
- 腎クリアランスは健康成人男子で100mL/minであった<sup>1)</sup>。

5. その他

血清蛋白結合率: 10ng/mL以上の濃度で約10%であった<sup>9)</sup>。

【臨床成績】

1. 高血圧症

国内で実施された臨床試験で1日量20mgまで投与された症例での有効率は次のとおりであった。

疾患名・試験名	有効率(%)
一般臨床試験 軽・中等症本態性高血圧症 <sup>9),10),11)</sup> (単独投与)	72.0 (270/375)
一般臨床試験 軽・中等症本態性高血圧症 <sup>9),10),11)</sup> (併用投与)	74.2 (89/120)
一般臨床試験 腎障害を伴う高血圧症(単独投与43例+併用投与24例) <sup>12)</sup>	79.1 (53/67)
一般臨床試験 重症高血圧症(利尿剤併用投与) <sup>13)</sup>	87.7 (57/65)
二重盲検比較試験 <sup>14)</sup> 軽・中等症本態性高血圧症(単独投与)	68.2 (107/157)

(「下降」以上<sup>\*</sup>の症例数/有効性評価対象例数)

\*: 平均血圧で20以上又は、13~19mmHgの下降及び149/89mmHg以下に下降

2. 慢性心不全

国内で実施された臨床試験で1日量10mgまで投与された症例での改善率は次のとおりであった。

試験名	改善率(%)
第II相試験(至適用量検討試験) <sup>15),16)</sup>	45.0 (50/111)
二重盲検試験(プラセボ対照) <sup>17)</sup>	48.0 (47/98)
長期投与試験 <sup>18),19)</sup>	38.9 (14/36)

(改善例数/有効性評価対象例数)

【薬効薬理】

本剤はアンジオテンシン変換酵素を阻害することによりアンジオテンシンIIの生成を抑制し、抗高血圧作用と抗心不全作用を示す。

1. 抗高血圧作用

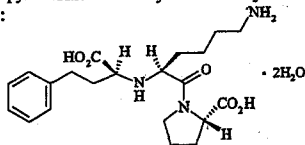
- 本態性高血圧症患者において、1日1回2.5~20mg投与により血圧の日内プロフィール及び変動幅に影響を与えることなく24時間安定した降圧効果が認められた<sup>20)</sup>。
- 高血圧自然発症ラット<sup>21)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>21)</sup>及び腎性高血圧イヌ<sup>22),23)</sup>において著明かつ持続的な降圧作用を示した。
- 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにリシノプリルを8週間経口投与したとき、降圧作用を示すと同時に、脳、心臓、腎臓等の高血圧性血管病変の進行を抑制した<sup>24)</sup>。

2. 抗心不全作用

- ジゴキシン製剤と利尿剤が投与されている慢性心不全患者に、リシノプリル2.5~10mgを単回投与したとき平均動脈圧、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗の低下及び心係数の増加を示した<sup>25)</sup>。
- 冠動脈結紮急性心不全ラット、麻酔下に十二指腸内投与したとき、催不整脈作用及び抗不整脈作用を示さなかった<sup>26)</sup>。
- 冠動脈結紮慢性心不全ラットで12カ月の連続経口投与により、延命効果とともに、左心肥大の抑制を示した<sup>27)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : リシノプリル水和物 (Lisinopril Hydrate) (JAN) (日局)  
 化学名 : (2S)-1-[(2S)-6-Amino-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropylamino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid dihydrate  
 構造式 :



分子式 : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 2H<sub>2</sub>O  
 分子量 : 441.52  
 融点 : 約160°C (分解)  
 分配係数: 0.0004 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]  
 性状 : 白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。  
 水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【包装】

ゼストリル錠5 : [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)  
 ゼストリル錠10 : [PTP]100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、  
 500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)  
 [バラ]500錠  
 ゼストリル錠20 : [PTP]100錠(10錠×10)

【主要文献】

- Cooper, W.O., et al.: N. Engl. J. Med., 354 (23), 2443, 2006
- Herings, R.M.C., et al.: Lancet, 345, 1195, 1995
- Tunon-de-Lara, J.M., et al.: Lancet, 340, 908, 1992
- 中島光好 他: 薬理と治療, 18 (2), 525, 1990
- 塩之入洋 他: 医学と薬学, 23 (1), 161, 1990
- Hogg, R.J., et al.: Pediatr. Nephrol., 22, 695, 2007
- Gautam, P.C., et al.: J. Pharm. Pharmacol., 39, 929, 1987
- Case, D.E.: J. Hum. Hypertens., 3, 127, 1989
- 猿田孝男 他: 基礎と臨床, 24 (3), 1365, 1990
- 荒川規矩男 他: 最新医学, 45 (4), 834, 1990
- 荒川規矩男 他: 基礎と臨床, 24 (4), 2041, 1990
- 尾前照雄 他: 臨床と研究, 67 (4), 1209, 1990
- 石井賞男 他: 基礎と臨床, 24 (3), 1393, 1990
- 荒川規矩男 他: 最新医学, 45 (5), 1031, 1990
- 河合忠一 他: 基礎と臨床, 27 (12), 4757, 1993
- 河合忠一 他: 基礎と臨床, 27 (12), 4777, 1993
- 飯塚昌彦 他: 基礎と臨床, 27 (13), 5227, 1993
- 津田泰夫 他: 臨床と研究, 70 (10), 3309, 1993
- 水谷 登 他: 薬理と治療, 21 (10), 3727, 1993
- 阿部圭志 他: 基礎と臨床, 24 (3), 1381, 1990
- 別所秀樹 他: 応用薬理, 37 (3), 285, 1989
- 織田 実 他: 日本薬理学雑誌, 93 (4), 225, 1989
- 織田 実 他: 日本薬理学雑誌, 93 (4), 235, 1989
- 川上 勝 他: 応用薬理, 44 (3), 295, 1992
- Stone, C.K., et al.: Am. J. Cardiol., 63, 567, 1989
- 山田重行 他: 応用薬理, 46 (2), 89, 1993
- Wollert, K.C., et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 30 A, Abs.845-160, 1994

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号  
 ☎ 0120-189-115  
 FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。  
 © AstraZeneca 1991



製造販売元

アストラゼネカ株式会社  
 大阪市北区大淀中1丁目1番88号



(新聞発表用)

1	販売名	ロンゲス錠5mg, ロンゲス錠10mg, ロンゲス錠20mg
2	一般名	リシノプリル水和物 (JAN) [日局]
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	ロンゲス錠5mg : 1錠中, リシノプリル無水物として5mgを含有 ロンゲス錠10mg : 1錠中, リシノプリル無水物として10mgを含有 ロンゲス錠20mg : 1錠中, リシノプリル無水物として20mgを含有
5	用法・用量	<p>1. 高血圧症</p> <p>通常, 成人にはリシノプリル (無水物) として10~20mgを1日1回経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 ただし, 重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。</p> <p><u>通常, 6歳以上の小児には, リシノプリル (無水物) として, 0.07mg/kgを1日1回経口投与する。</u> <u>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</u></p> <p>2. 慢性心不全 (軽症~中等症)</p> <p>本剤はジギタリス製剤, 利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。 通常, 成人にはリシノプリル (無水物) として5~10mgを1日1回経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 ただし, 腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mgから投与を開始することが望ましい。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 高血圧症</p> <p>2. 下記の状態で, ジギタリス製剤, 利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全 (軽症~中等症)</p>
7	備考	今回「高血圧症」に関する小児の用量追加について申請した。 添付文書(案)は別紙として添付

日本標準商品分類番号
872144
872179

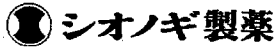
貯 法: 室温保存  
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

アンジオテンシン変換酵素阻害剤  
日本薬局方 リシノプリル錠  
処方せん医薬品<sup>第137</sup>\*

**ロンゲス<sup>®</sup>錠5mg**  
**ロンゲス<sup>®</sup>錠10mg**  
**ロンゲス<sup>®</sup>錠20mg**  
**Longes<sup>®</sup>**

	5mg	10mg	20mg
承認番号	20300AMZ00439	20300AMZ00440	20300AMZ00441
薬価収載	1991年8月	1991年8月	1991年8月
販売開始	1991年8月	1991年8月	1991年8月
再審査結果	2002年3月	2002年3月	2002年3月
効能追加	1995年6月	1995年6月	1995年6月

注1) 注意—医師等の処方せん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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 血管浮腫の既往歴のある患者 (アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫, 遺伝性血管浮腫, 後天性血管浮腫, 特発性血管浮腫等) [高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
3. デキストラン硫酸固定化セルロース, トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーシスを施行中の患者 [ショックを起こすことがある。 (「相互作用」の項参照)]
4. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69<sup>®</sup>) を用いた血液透析施行中の患者 [アナフィラキシー様症状を発現することがある。 (「相互作用」の項参照)]
5. 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]

**【効能・効果】**

1. 高血圧症
2. 下記の状態で, ジギタリス製剤, 利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全 (軽症~中等症)

**【用法・用量】\*\***

1. 高血圧症  
通常, 成人にはリシノプリル (無水物) として10~20mgを1日1回経口投与する。  
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。  
ただし, 重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。  
通常, 6歳以上の小児には, リシノプリル (無水物) として, 0.07mg/kgを1日1回経口投与する。  
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. 慢性心不全 (軽症~中等症)  
本剤はジギタリス製剤, 利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。  
通常, 成人にはリシノプリル (無水物) として5~10mgを1日1回経口投与する。  
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。  
ただし, 腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mgから投与を開始することが望ましい。

**【組成・性状】**

**1. 組成**

販売名	ロンゲス錠5mg	ロンゲス錠10mg	ロンゲス錠20mg
成分・含量 (1錠中)	リシノプリル水和物 5.45mg (無水物として5mgに相当)	リシノプリル水和物 10.9mg (無水物として10mgに相当)	リシノプリル水和物 21.8mg (無水物として20mgに相当)
添加物	D-マンニトール, リン酸水素カルシウム水和物, トウモロコシデンプン, アルファ化デンプン, ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール, リン酸水素カルシウム水和物, トウモロコシデンプン, アルファ化デンプン, ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール, リン酸水素カルシウム水和物, トウモロコシデンプン, アルファ化デンプン, ステアリン酸マグネシウム, 黄色三酸化鉄

**2. 性状**

販売名	ロンゲス錠5mg	ロンゲス錠10mg	ロンゲス錠20mg
性状・外形	割線のある白色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。	割線のある白色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。	割線のある淡黄色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。
外形	表面  裏面  側面	表面  裏面  側面	表面  裏面  側面
大きさ	長径 約7.5mm 短径 約4.5mm 厚さ 約2.4mm	長径 約9.3mm 短径 約5.6mm 厚さ 約3.3mm	長径 約9.3mm 短径 約5.6mm 厚さ 約3.5mm
重量	約0.11g	約0.21g	約0.22g
識別コード	① 126 : 5	① 126 : 10	① 126 : 20

**<用法・用量に関連する使用上の注意>\*\***

1. クレアチンクリアランスが30mL/分以下, 又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では, 投与量を半量にするか, 若しくは投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。 [排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。 (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]
2. 6歳以上の小児に投与する場合には1日20mgを超えないこと。

**【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
  - (2) 高カリウム血症の患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
  - (3) 重篤な腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
  - (4) 脳血管障害のある患者 [過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある。]
  - (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

### (1) 高血圧症及び慢性心不全（軽症～中等症）共通

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。  
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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。
- 4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

### (2) 高血圧症の場合

- 1) 本剤の投与によって、特に次の患者では、**初回投与後一過性の急激な血圧低下**を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - a. 重症の高血圧症患者
  - b. 血液透析中の患者
  - c. 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤の投与を開始した患者）〔「相互作用」の項参照〕
  - d. 厳重な減塩療法中の患者
- 2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

### (3) 慢性心不全（軽症～中等症）の場合

- 1) ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
- 2) 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。〔使用経験が少ない。〕
- 3) **初回投与後一過性の急激な血圧低下**を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
  - a. 腎障害のある患者
  - b. 利尿剤投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
  - c. 厳重な減塩療法中の患者
  - d. 低ナトリウム血症の患者
  - e. 低血圧の患者
  - f. 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者
- 4) カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン等）、カリウム補給剤を併用すると血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 5) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者では過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがあるので観察を十分に行うこと。

## 3. 相互作用

### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスの施行 リポソーム・イムソパTR セルソープ	臨床症状：血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電した吸着材により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタ	臨床症状：血管浮腫（顔面）	多価イオン体であるANG91による

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析AN69*	浮腫、喉頭浮腫、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、チアノーゼ等のアナフィラキシー様症状を発現することがある。	リ血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。

### (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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	臨床症状：血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法：血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	機序：ACE阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことからACE阻害薬との併用により、カリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。 危険因子：腎機能障害のある患者、糖尿病の患者
利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド等	臨床症状：利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。 措置方法：少量から開始するなど慎重に投与すること。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿剤の治療を受けている患者では、ナトリウム利尿により血漿レニン活性の亢進がみられ、ACE阻害薬投与により急激な降圧を来すことがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（錯乱、振戦、消化器障害等）があらわれることがある。 措置方法：併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	近位尿管でのリチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、ACE阻害薬のナトリウム排泄増加作用によるナトリウム欠乏によりリチウムの再吸収が促進されリチウム貯留を来すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	臨床症状：本剤の降圧効果が減弱するとの報告がある。	ACE阻害薬の降圧作用の一部にプロスタグランジンの作用の関与が考えられる。一方、非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの生成阻害を来すことがある。
カリジノゲナーゼ製剤	臨床症状：本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	ACE阻害薬のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼのキニン産生作用により、キニンが増加し血管平滑筋収縮が増強される可能性がある。

## 4. 副作用

高血圧症患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例21635例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は1416例（6.54%）に認められた。主なものは、咳1029件（4.76%）等であった。  
慢性心不全患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例3825例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は715例（18.69%）に認められた。主なものは、咳277件（7.24%）等であった。  
（副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等の集計に基づく。）

### (1) 重大な副作用

- 1) **血管浮腫**：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする**血管浮腫（0.1%未満）**があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。  
腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の**血管浮腫（頻度不明）**があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎不全（0.1～5%未満）**：急性腎不全があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **高カリウム血症（0.1%未満）**：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **肺炎（0.1%未満）**：肺炎があらわれることがある。このような異常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。

- 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群), 天疱瘡様症状 (いずれも頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群), 天疱瘡様症状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, 本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 溶血性貧血 (頻度不明), 血小板減少 (0.1%未満): 溶血性貧血, 血小板減少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, 本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明): AST (GOT), ALT (GPT), ALP,  $\gamma$ -GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害, 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直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。また, ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。
- 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明): 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 <sup>注1</sup>		ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇	ALP 上昇等	
腎臓 <sup>注2</sup>		BUN 上昇, クレアチニン上昇	尿量減少	
血液 <sup>注2</sup>		貧血 (赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少)	白血球減少, 好酸球増多, 血小板減少	
皮膚 <sup>注2</sup>			発疹, そう痒, 光線過敏症等	
呼吸器	咳嗽	喉頭腫脹感・不快感	気管支喘息の誘発, 嘔声, 鼻炎	副鼻腔炎
精神神経系		めまい・ふらつき, 頭痛・頭重	傾眠, 抑うつ等の気分変動等	しびれ, 錯乱, 睡眠障害 (不眠等), 感覚異常 (刺痛, 灼熱感等)
循環器		過度の血圧低下	動悸, 起立性低血圧, 胸部不快感, 頻脈等	失神
消化器			胃痛, 胃不快感, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛等	
その他		血清カリウム値上昇 <sup>注2</sup> (特に重篤な腎機能障害のある患者), 尿酸上昇	血清ナトリウム値低下, CK (CPK) 上昇, ぼてり, 倦怠感及び脱力感, 口渇, 味覚異常等	脱毛, 勃起障害, 発汗, 低血糖

注1: 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。  
注2: 症状 (異常) が認められた場合には, 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

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 (脳梗塞等が起こるおそれがある) ので, 低用量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。
- (2) 慢性心不全患者の場合は, 2.5mg から投与を開始することが望ましい。【「薬物動態」の項参照】
- (3) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, BUN, クレアチニンの上昇等, 腎機能の低下に注意すること。
- (4) 国内で実施された慢性心不全患者での臨床試験において, 65歳以上の高齢者での副作用発現率は27.5% (36例/131例)であった。このうち75歳以上の高齢者に投与された例数は34例であり, うち14例に副作用の発現がみられた。75歳以上の高齢者の副作用の主なものは, 咳

4例, 血圧低下2例, BUNの上昇2例, クレアチニンの上昇1例等であった。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また, 投与中に妊娠が判明した場合には, 直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症, 胎児・新生児の死亡, 新生児の低血圧, 腎不全, 高カリウム血症, 頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮, 頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また, 海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で, 妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において, 胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には, 授乳を中止させること。[動物試験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

- (1) 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。[使用経験がない。]
- (2) 糸球体ろ過量が30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等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

徴候, 症状: 過量投与時にみられる主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。

処置: 通常, 生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行い血圧を維持すること。また, 本剤は血液透析により除去される。[ただし, アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析を行わないこと。 (「禁忌」及び「相互作用」の項参照)]

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を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。)

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより, 低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が潮熱型目毒 (ハチ毒) による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

【薬物動態】\*\*

1. 血清中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性6例にリシノプリル5, 10, 20mgを単回経口投与したときの血清中濃度を図1に, 健康成人男性6例に10mgを単回・反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す<sup>3)</sup>。

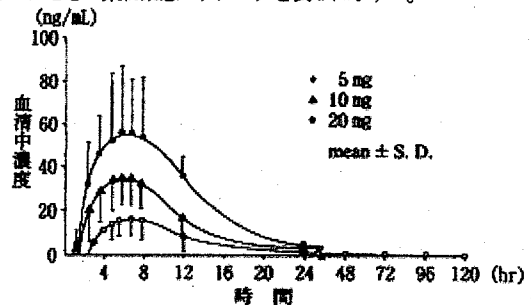


図1 単回経口投与時の血清中濃度のあてはめ曲線  
表1 薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
単回 10mg	40.0 ± 16.8	6.7 ± 0.8	636 ± 209	4.5 ± 1.7	33.7 ± 10.3
反復 10mg	49.8 ± 16.3	6.8 ± 1.0	643 ± 192 <sup>*)</sup>	4.4 ± 1.7	39.2 ± 15.8

注1: 定常状態時のAUC<sub>0-24</sub>に相当

(測定法: RIA) (mean±S.D., n=6)

(2) 腎機能障害者高血圧症患者

腎機能正常及び腎機能が低下した高血圧症の患者に、リシノプリル1日1回10mgを4~8日間連続経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

腎機能低下患者では腎機能正常患者に比べリシノプリルの排泄が遅延し、血中濃度が増大することが示唆された<sup>4)</sup>。

表2 薬物動態パラメータ

腎機能	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
正常例	8	45.1±4.5	5.5±0.3	614.0±52.4	7.6±0.4
低下例	9	91.8±11.9 <sup>※1)</sup>	7.1±0.4 <sup>※1)</sup>	1503.2±228.6 <sup>※1)</sup>	10.0±1.1

注1: p<0.01

(測定法: RIA) (mean±S.E.)

(3) 小児高血圧症患者

高血圧の病歴がある6~16歳未満の小児患者29例にリシノプリル0.1~0.2mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータを表3に示す<sup>5)</sup>。

(外国人によるデータ)

表3 薬物動態パラメータ

年齢	n	平均投与量 [体重で調整] (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
6-12歳未満	12	0.15	44.7 (34.0~58.7)	570.3(420.0~774.4)
12-16歳未満	17	0.12	43.5 (34.6~54.7)	549.8 (425.2~711.0)

(測定法: RIA) (幾何平均(95%信頼区間))

(4) 高齢慢性心不全患者

高齢慢性心不全患者、健康若年者及び健康高齢者にリシノプリル1日1回5mgを7日間経口投与したときの薬物動態パラメータを表4に示す<sup>6)</sup>。(外国人によるデータ)

表4 薬物動態パラメータ

患者 (平均年齢)	n	クレアチンクリアランス (mL/min)		リシノプリル クリアランス (mL/min)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
		投与前	投与後		
健康若年者 (28.7歳)	6	110.6±11.4	110.5±9.8	47.5±8.3	526.2±77.8
健康高齢者 (76.3歳)	6	67.2±8.1	58.0±7.2	20.8±5.0	870.4±139.2
高齢慢性 心不全患者 (77.8歳)	6	31.2±12.0	38.8±10.7	12.2±3.7	1195.9±145.8

(測定法: RIA) (mean±S.E.)

高齢慢性心不全患者の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は、健康若年者に比べ約2倍を示した。リシノプリル腎クリアランスはクレアチンクリアランスと正の相関が認められた。

2. 代謝

本剤は活性体であり、ほとんど代謝を受けない<sup>7)</sup>。(外国人によるデータ)

3. 排泄

- 主要排泄経路は腎であり、尿中に主として未変化体として排泄される<sup>7)</sup>。(外国人によるデータ)
- 健康成人男性にリシノプリル5, 10, 20mgを単回経口投与後72時間までの累積尿中排泄率は21~27%であった<sup>3)</sup>。
- リシノプリル腎クリアランスは健康成人男性で100mL/minであった<sup>3)</sup>。

4. その他

血清蛋白結合率: 10ng/mL以上の濃度で約10%であった<sup>3)</sup>。

【臨床成績】

1. 高血圧症

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験でリシノプリル1日量20mgまで投与された症例での有効性評価対象例は784例で、有効率は73.5%(576例)であった<sup>8)</sup>。

表5 臨床成績(高血圧症)

疾患名・試験名		「下降」以上 <sup>※1)</sup> の症例数 /有効性評価対象例数	有効率 (%)
一般臨床試験	軽・中等症本態性高血圧症 (単独療法)	270/375	72.0
	(併用療法)	89/120	74.2
臨床試験	腎障害を伴う高血圧症 (単独43例+併用24例)	53/67	79.1
	重症高血圧症(利尿剤併用療法)	57/65	87.7
二重盲検比較試験			
軽・中等症本態性高血圧症(単独療法)		107/157	68.2

注1: 平均血圧で20mmHg以上又は13~19mmHgの下降及び149/89mmHg以下に下降

2. 慢性心不全

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験でリシノプリル1日量10mgまで投与された症例での有効性評価対象例は245例で、改善率は45.3%(111例)であった<sup>9)</sup>。

表6 臨床成績(慢性心不全)

試験名	改善例数/有効性評価 対象例数	改善率 (%)
第2相試験(至適用量検討試験)	50/111	45.0
二重盲検比較試験(プラセボ対照)	47/98	48.0
長期投与試験	14/36	38.9

【薬効薬理】

薬理作用

本剤は主としてアンジオテンシン変換酵素を阻害することによりアンジオテンシンIIの生成を抑制し、抗高血圧作用と抗心不全作用を示す。

1. 抗高血圧作用

- 本態性高血圧症患者において、1日1回2.5~20mg投与により血圧の日内プロフィール及び変動幅に影響を与えることなく24時間安定した降圧効果が認められた<sup>10)</sup>。
- 高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、腎性高血圧イヌにおいて、著明かつ持続的な降圧作用を示した。
- 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにリシノプリルを8週間経口投与したとき、降圧作用を示すと同時に、脳、心臓、腎臓等の高血圧性血管病変の進行を抑制した。

2. 抗心不全作用

- ジゴキシン製剤と利尿剤が投与されている慢性心不全患者に、リシノプリル2.5~10mgを単回投与したとき平均動脈圧、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗の低下及び心係数の増加を示した<sup>11)</sup>。
- 冠動脈結紮急性心不全ラット、麻酔イヌに十二指腸内投与したとき、催不整脈作用及び抗不整脈作用を示さなかった。
- 冠動脈結紮慢性心不全ラットで12カ月の連続経口投与により、延命効果と共に、左心肥大の抑制を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: リシノプリル水和物 (JAN) [日局]

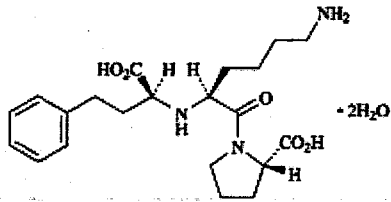
Lisinopril Hydrate

化学名： (2S)-1-((2S)-6-Amino-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropylamino]hexanoyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid dihydrate

分子式：  $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

分子量： 441.52

化学構造式：



性状： 白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

融点： 約 160 °C (分解)

分配係数： 0.0004 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

### 【包装】

- ロングス錠 5mg： PTP100 錠 (10 錠×10) ,  
PTP500 錠 (10 錠×50)
- ロングス錠 10mg： 瓶 600 錠  
PTP100 錠 (10 錠×10) ,  
PTP500 錠 (10 錠×50) ,  
PTP700 錠 (14 錠×50) ,  
PTP1000 錠 (10 錠×100)
- ロングス錠 20mg： PTP100 錠 (10 錠×10)

### 【主要文献】 \*\*

[文献請求番号]

- 1) Herings, R. M. C. et al. : Lancet, 1995, **345**(8959), 1195 [199500416]
- 2) Tunon-de-Lara, J. M. et al. : Lancet, 1992, **340**(8824), 908 [199202359]
- 3) 中島光好ほか：薬理と治療, 1990, **18**(2), 525 [199001572]
- 4) 塩之入洋ほか：医学と薬学, 1990, **23**(1), 161 [199001275]
- 5) Hogg, R. J. et al. : Pediatr. Nephrol., 2007, **22**, 695 [201100341]
- 6) Gautam, P. C. et al. : J. Pharm. Pharmacol., 1987, **39**, 929 [198702497]
- 7) Case, D. E. : J. Human Hypertension, 1989, **3**, 127 [198901919]
- 8) 塩野義製薬集計；荒川規矩男ほか：最新医学, 1990, **45**(5), 1031 [199001013] を含む計 6 文献
- 9) 塩野義製薬集計；飯塚昌彦ほか：基礎と臨床, 1993, **27**(13), 5227 [199301428] を含む計 5 文献
- 10) 阿部圭志ほか：基礎と臨床, 1990, **24**(3), 1381 [199001012]
- 11) Stone, C. K. et al. : Am. J. Cardiol., 1989, **63**, 567 [198902210]

### 【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

⊙：登録商標

(報道発表用)

1	販売名	①ノルバスク錠 2.5mg      ⑤アムロジン錠 2.5mg ②ノルバスク錠 5mg      ⑥アムロジン錠 5mg ③ノルバスク OD錠 2.5mg   ⑦アムロジン OD錠 2.5mg ④ノルバスク OD錠 5mg    ⑧アムロジン OD錠 5mg
2	一般名	アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)
3	申請者名	①～④ ファイザー株式会社 ⑤～⑧ 大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	①③⑤⑦ 1錠中にアムロジピンとして2.5mg含有 ②④⑥⑧ 1錠中にアムロジピンとして5mg含有
5	用法・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。 <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> なお、 <u>年齢、体重、症状により適宜増減する。</u>  ・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。  (下線部は今回追加)
6	効能・効果	・高血圧症 ・狭心症
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付

高血圧症・狭心症治療薬  
持続性Ca拮抗薬  
剤薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>

日本標準商品分類番号  
872171

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

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  
アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

	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
販売開始	1993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
販売開始	2008年7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: 外箱等に記載(取扱い上の注意参照)

注)注意-医師等の処方せん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	軽質無水ケイ酸、メタクリル酸コポリマー-LD、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、黄色三酸化鉄、水酸化ナトリウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム、タウマチン、フマル酸ステアリルナトリウム、香料		

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				PT N01	白色 フィルムコーティング錠
ノルバスク錠 5mg				PT N02	白色 フィルムコーティング錠 割線入り
ノルバスク錠 10mg				PT N05	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				PT N03	淡黄色 素錠
ノルバスクOD錠5mg				PT N04	淡黄色 素錠 割線入り
ノルバスクOD錠10mg				PT N06	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(10mg)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。

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

アムロジピンとして5mgを投与後に収縮期血圧が140mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg投与を継続又は10mgに増量した第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)において、5mg群では154例中6例(3.90%)に、10mg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(10mg)投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5mg群で0.65%、10mg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10mg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

- 肝機能障害、黄疸(0.1%未満)：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。
- 血小板減少(頻度不明\*)、白血球減少(0.1%未満)：血小板減少又は白血球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。
- 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。

\*：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(※1)
肝 臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇、肝機能障害、AI-P、LDHの上昇	γ-GTP上昇、黄疸	腹水

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明(※1)
循 環 器	浮腫(※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	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
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(※3)	発疹	痒疹、蕁麻疹、光線過敏症	多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口 腔(※3)		(運用により)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：自発報告のため頻度不明。

注2：10mgへの増量により高頻度で認められた「高用量(10mg)投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時)」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<sup>1)</sup>

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(25mg/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<sup>2,3)</sup>

- (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<sup>4)</sup>

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、循環血液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

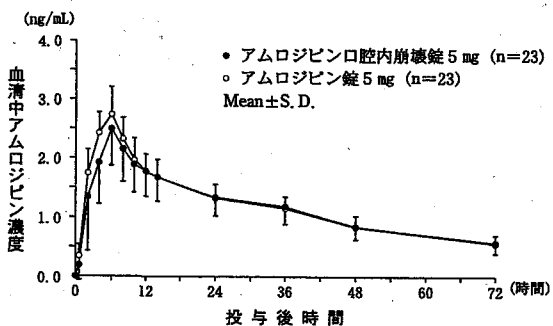
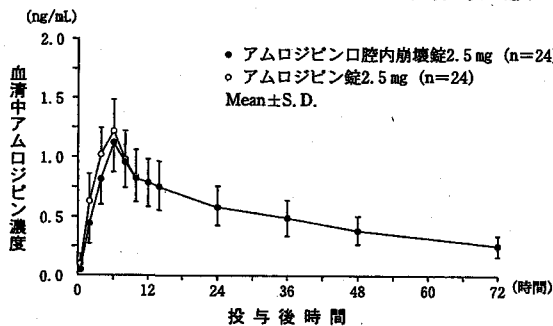
因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈 (心室性頻拍を含む) がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与<sup>5)</sup>

健康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25 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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
25 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<sub>max</sub>: 最高血清中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 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<sub>1/2</sub>: 血清中濃度半減期、Mean±S.D.

また、健康成人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<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及びT<sub>1/2</sub>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。

(2)連続投与<sup>6)</sup>

健康成人6名 (平均年齢33.5歳) にアムロジピンとして25 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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>はそれぞれ35 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<sup>6-8)</sup>

アムロジピンとして25 mg又は5 mgを健康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25 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らは健康成人に<sup>14</sup>C-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。

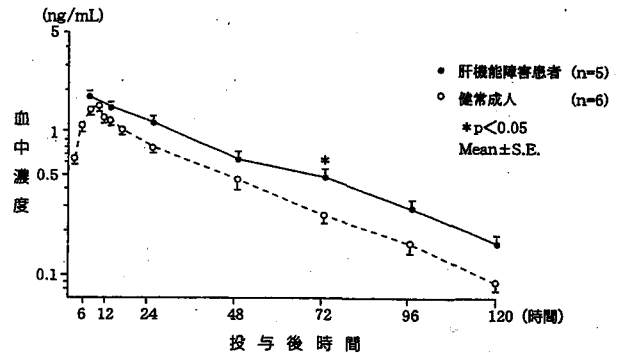
なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない。

4.食事の影響<sup>9)</sup>

健康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<sup>10)</sup>

※成人肝硬変患者 (Child分類A, B) 5例にアムロジピンとして25 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<sub>1/2</sub>、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった。

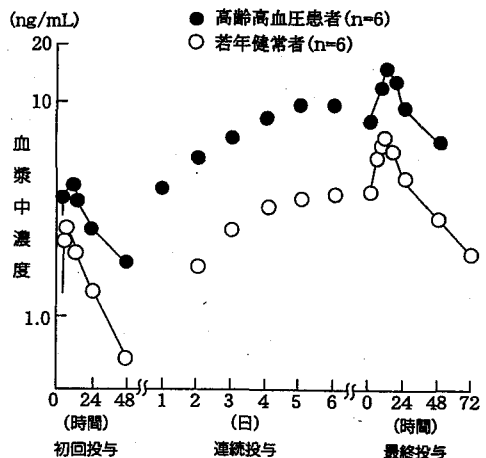


	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
肝機能障害患者	7.2±1.2	1.9±0.2	104.0±15.5	430±80
健康成人 <sup>5)</sup>	7.3±0.4	1.64±0.07	68.1±5.4	333±2.2

有意差検定: n.s.  
Mean±S.E.

6.高齢者<sup>1)</sup>

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5 mg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。若年健康者 (男6、平均年齢22.3歳) に比し、C<sub>max</sub>、AUCは有意に高値を示したが、T<sub>1/2</sub>に有意差は認められなかった。



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

Mean±S.E., AUC: 0~48時間値  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs健康者)

※※7.小児患者(外国人データ)<sup>11)</sup>

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<sup>12~19)</sup>

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<sup>20~23)</sup>

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38%、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めまいであり、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<sup>24)</sup>

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<sup>25,26)</sup>

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・イヌ)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。

麻酔又は無麻酔イヌにおいてアムロジピン投与により大動脈、冠動脈及び椎骨動脈の血流量は持続的に増加し、血圧の下降及び全身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<sup>27,28)</sup>

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<sup>29~31)</sup>

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Ca<sup>2+</sup>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。

4.作用機序<sup>32,33)</sup>

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)

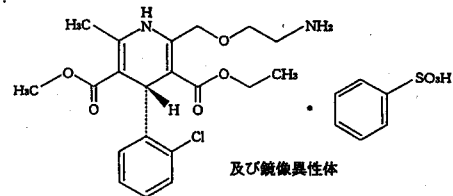
化学名:3-Ethyl 5-methyl (4R)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式:C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量:567.05

融点:約198℃(分解)

構造式:



性状:アムロジピンベシル酸塩は白色~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2.5mg、ノルバスク錠5mg】

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。

【ノルバスク錠10mg】

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。

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

【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。

アルミビ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 [L1996101209]

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  
 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 5 mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10 mg 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

\*\*2012年●月改訂(第16版)  
\*2010年8月改訂

劇薬  
処方せん医薬品注)

高血圧症・狭心症治療薬  
持続性Ca拮抗薬

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩錠

アムロジン®錠2.5mg

アムロジン®錠5mg

アムロジン®錠10mg

アムロジン®OD錠2.5mg

アムロジン®OD錠5mg

アムロジン®OD錠10mg

アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

Amlodin®

貯法：室温保存(アムロジン錠)  
気密容器・室温保存(アムロジンOD錠)  
使用期限：外箱等に記載  
注意：「取扱い上の注意」の項参照

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号  
872171

	錠2.5mg	錠5mg	錠10mg
承認番号	21900AMX01285	21900AMX01286	22200AMX00425
薬価収載	2007年12月	2007年12月	2010年11月
販売開始	1993年12月	1993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	21800AMZ10263	21800AMZ10264	22200AMX00727
薬価収載	2006年7月	2006年7月	2010年11月
販売開始	2006年7月	2006年7月	2010年12月

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

販売名	アムロジン錠 2.5mg	アムロジン錠 5mg	アムロジン錠 10mg
有効成分 (1錠中)	アムロジンとして 2.5mg (アムロジピンベシル 酸塩3.47mg)	アムロジンとして 5mg (アムロジピンベシル 酸塩6.93mg)	アムロジンとして 10mg (アムロジピンベシル 酸塩13.87mg)
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		
色・剤形	白色のフィルム コート錠	白色の割線入りフ ィルムコート錠	白色の割線入りフ ィルムコート錠
外形			
大きさ	直径約6mm	直径約8mm	直径約8.4mm
識別コード	◆535	◆536	DS537

販売名	アムロジンOD錠 2.5mg	アムロジンOD錠 5mg	アムロジンOD錠 10mg
有効成分 (1錠中)	アムロジンとして 2.5mg (アムロジピンベシル 酸塩3.47mg)	アムロジンとして 5mg (アムロジピンベシル 酸塩6.93mg)	アムロジンとして 10mg (アムロジピンベシル 酸塩13.87mg)
添加物	軽質無水ケイ酸、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、黄色三酸化鉄、水酸化ナトリウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスボドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、タウマチン、フマル酸ステアリルナトリウム、香料		
色・剤形	淡黄色の素錠	淡黄色の割線入り 素錠	淡黄色の割線入り 素錠
外形			
大きさ	直径約6mm	直径約7mm	直径約8mm
識別コード	DS571	DS572	DS574

### \*\*効能・効果、用法・用量

#### 成人の場合

##### ○高血圧症

通常、成人にはアムロジンとして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。

#### 小児の場合(アムロジン錠2.5mg、錠5mg、OD錠2.5mg、OD錠5mg)

##### ○高血圧症

通常、6歳以上の小児には、アムロジンとして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。

#### 【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。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

\*\* (アムロジン錠2.5mg、錠5mg、OD錠2.5mg、OD錠5mg)  
6歳以上の小児への投与に際しては、1日5mgを超えないこと。  
(アムロジン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。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ため、増量時には慎重に投与すること。〔「副作用」、「薬物動態」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。	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。

### 4. 副作用

承認時までの試験及び市販後調査(再審査終了時)  
承認時までの臨床試験における調査症例1103例中93例(8.4%)、市販後の使用成績調査症例10475例中436例(4.2%)、計11578例中529例(4.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はほてり(熱感、顔面潮紅等)(0.8%)、眩暈・ふらつき(0.7%)、頭痛・頭重(0.6%)、動悸(0.3%)等であった。

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

アムロジピンとして5mgを投与後に収縮期血圧が140mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg投与を継続又は10mgに増量した第III相試験(二重盲検比較試験)において、5mg群では154例中6例(3.9%)に、10mg群では151例中15例(9.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量(10mg)投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5mg群で0.6%、10mg群で3.3%であった。

また、第III相試験から継続して長期投与試験(10mg)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。主な副作用は浮腫(10.4%)、眩暈・ふらつき(3.0%)等であった。

#### (1)重大な副作用

##### 1)肝機能障害、黄疸(0.1%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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)血小板減少(頻度不明<sup>\*1)</sup>、白血球減少(0.1%未満)

血小板減少又は白血球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。

#### (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。

発現頻度	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>*1)</sup>
肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇、肝機能障害、ALP、LDHの上昇	$\gamma$ -GTP上昇、黄疸	腹水

発現頻度	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>*1)</sup>
循環器	浮腫 <sup>*2)</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	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
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(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 <sup>*3)</sup>	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 <sup>*3)</sup>		(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

\*1)市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

\*2)増量して10mgを投与した場合に、高い頻度で認められた[高用量(10mg)投与群を含む第III相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時)参照]。

\*3)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている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(2.5mg/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

(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、やむをえず投与する場合は、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

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、循環血液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。<sup>2)</sup>

#### 9. 適用上の注意

##### (アムロジピン錠)

##### (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。)

(アムロジン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

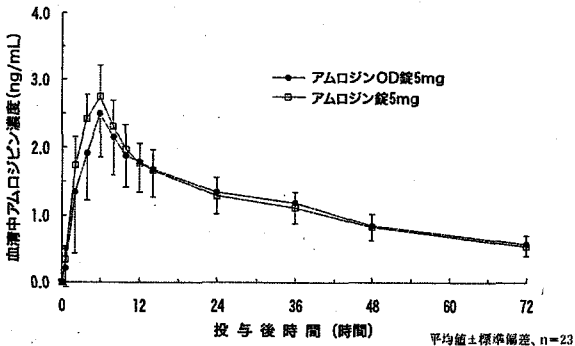
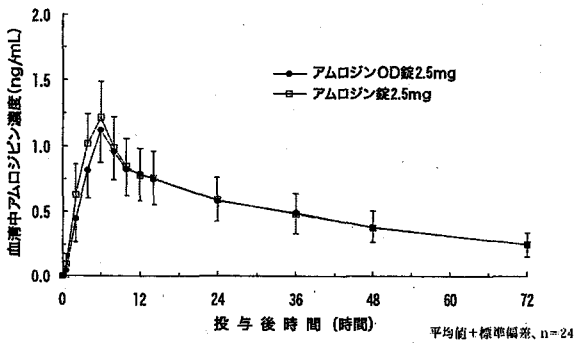
因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)健康成人

健康成人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の薬物動態は図及び表のとおりであった。血清中アムロジピン濃度は用量に比例して推移し、いずれの投与量においても投与後約6時間で最高血清中濃度に達し、血清中濃度半減期は長かった。また、アムロジンOD錠とアムロジン錠は生物学的に同等であることが確認された。



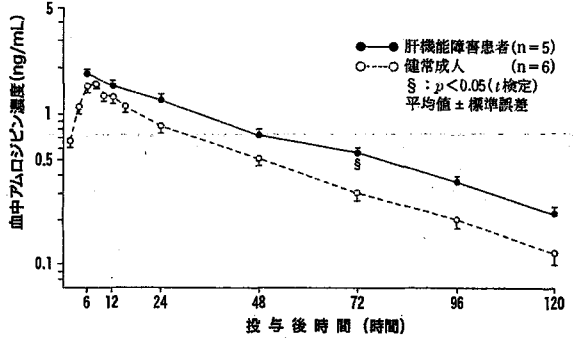
剤形	アムロジピンとしての投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジンOD錠 2.5mg (24例)	2.5	6.0±0.8	1.13±0.25	37.1±10.2	37.8±6.8
アムロジン錠 2.5mg (24例)	2.5	5.8±1.0	1.23±0.26	38.0±10.1	36.5±4.2
アムロジンOD錠 5mg (23例)	5	5.6±1.0	2.51±0.66	84.3±20.8	36.2±5.0
アムロジン錠 5mg (23例)	5	5.5±1.4	2.81±0.40	84.8±15.0	35.4±7.4

平均値±標準偏差、Tmax: 最高血清中濃度到達時間、Cmax: 最高血清中濃度、AUC: 血清中濃度-時間曲線下面積、T<sub>1/2</sub>: 血清中濃度半減期  
健康成人20名(平均年齢32.1歳)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Tmax、Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>及びT<sub>1/2</sub>は、それぞれ9.3時間、5.84ng/mL、298ng·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>3)</sup>

また、健康成人にアムロジピンとして2.5mgを反復経口投与(1日1回14日間)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(初回投与時の約3倍)に達し、以後の蓄積は認められなかった。<sup>4)</sup>

\*\* (2)肝機能障害患者

成人肝硬変患者(Child A, Bクラス)5例にアムロジピンとして2.5mgを単回経口投与した場合の薬物動態は図及び表のとおりであった。健康成人と比較して、Tmax、Cmaxにはほとんど差が認められなかったが、T<sub>1/2</sub>の延長、AUCの増大が認められた。<sup>5)</sup>

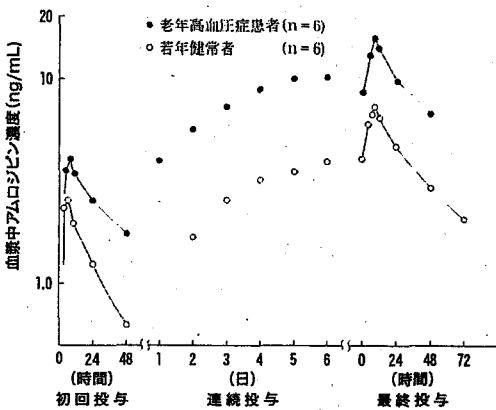


	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
肝機能障害患者	7.2±1.2	1.9±0.2	104.0±15.5	43.0±8.0
健康成人 <sup>4)</sup>	7.3±0.4	1.64±0.07	68.1±5.4	33.3±2.2

平均値±標準偏差  
有意差検定: n. s.

(3)高齢者

老年高血圧症患者(平均年齢79.7歳)6例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薬物動態は図及び表のとおりであった。若年健康者に比較して、Cmax、AUCは有意に高値であった。<sup>6)</sup>



	老年高血圧症患者		若年健康者	
	単回投与時	連続投与時	単回投与時	連続投与時
Cmax (ng/mL)	4.24±0.08 <sup>ss</sup>	14.9±2.2 <sup>s</sup>	2.63±0.35	7.51±0.32
Tmax (hr)	7.2±0.49	8.0±1.8	6.7±0.42	8.0±0.7
T <sub>1/2</sub> (hr)	37.5±6.0	47.4±11.3	27.7±4.6	34.7±2.7
AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	116.9±8.4 <sup>ss</sup>	—	63.2±5.5	—

平均値±標準偏差  
sp<0.05, ssp<0.01 (vs 健康者)

\*\* (4)小児(外国人データ)

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。<sup>7)</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。

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. 代謝・排泄

健康成人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。<sup>4)</sup> 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。

また、健康成人(外国人)2例に<sup>14</sup>C-アムロジピン15mgを単回経口投与した場合、投与後12日までに投与放射能の59.3%が尿中に23.4%が糞中に排泄され、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。<sup>8)</sup>



## ■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試験成績の概要は次のとおりである。

(1)高血圧症：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例/544例)であり、二重盲検比較試験によっても本剤の有効性が認められた。また、腎障害を伴う高血圧症に対しては80.0%(28例/35例)、重症高血圧症に対しては88.9%(8例/9例)の有効率を示した。<sup>10, 11, 12</sup>

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、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、5mg群で7.0mmHg低下し、両群間に統計的に有意な差がみられた。さらに、二群から移行した134例全例にアムロジピンとして10mgを1日1回44週間投与したとき(通算52週時)、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>13, 14</sup>

(2)狭心症：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例/146例)であり、二重盲検比較試験によっても本剤の有効性が認められた。病型別の有効率は、労作性狭心症82.0%(73例/89例)、労作兼安静狭心症61.4%(35例/57例)であった。<sup>15, 16, 17</sup>

### 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)において、高血圧症に対する有効率は86.5%(45例/52例)、狭心症に対する有効率は82.8%(24例/29例)であった。調査例数133例のうち5例に副作用が、4例に臨床検査値の異常変動が認められた。副作用の主なものは眩暈・ふらつきであり、臨床検査値の異常変動はAST(GOT)、ALT(GPT)及びALPの上昇等であった。

## ■薬効薬理

### 1. 作用機序

細胞膜の電位依存性カルシウムチャネルに選択的に結合し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。<sup>18</sup> そのカルシウム拮抗作用は緩徐に発現するとともに持続性を示し、<sup>19</sup> また心抑制作用が弱く血管選択性を示すことが認められている。

### 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>20</sup> 脳卒中易発症高血圧ラットにおいては、血圧の上昇を抑制するとともに、高血圧の慢性化に伴う心臓、腎臓等の病変の発生を抑制することが認められている。また、麻酔イヌで大腿動脈、冠動脈及び椎骨動脈の血流量を持続的に増加させるとともに、持続的に全末梢血管抵抗を減少させ血圧を下降させることが認められている。

### 3. 抗狭心症作用

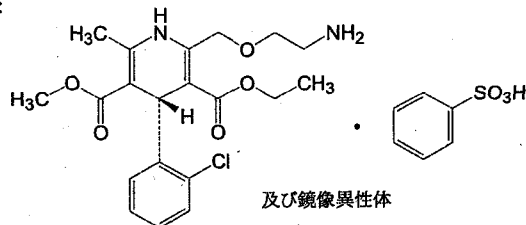
麻酔モルモットにおいて、冠動脈塞栓による心筋虚血性心電図変化を改善(ST上昇を抑制)することが認められている。また、ラット摘出虚血後再灌流心臓において、収縮力の回復を改善し、組織内Ca<sup>2+</sup>量の増加を抑制するとともに、組織内ATP量及びクレアチンリン酸量を保持することが認められている。<sup>21</sup>

## ■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

構造式：



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>5</sub>O<sub>3</sub>S(567.05)

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末。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。

融点：約198°C(分解)

## ■取扱い上の注意

### (アムロジピン錠、アムロジピンOD錠共通)

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。

### (アムロジピン錠10mg)

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

### (アムロジピンOD錠)

アルミビ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

アムロジピン錠2.5mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、PTP700錠(14錠×50)

アムロジピン錠5mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、PTP700錠(14錠×50)

アムロジピン錠10mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)

アムロジピンOD錠2.5mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、PTP700錠(14錠×50)

アムロジピンOD錠5mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、PTP700錠(14錠×50)

アムロジピンOD錠10mg：PTP100錠(10錠×10)、バラ500錠、PTP500錠(10錠×50)

## ■主要文献

- 堀本政夫ほか：応用薬理，42(2)：167，1991。
- Laine K. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol.，43：29，1997。
- 大日本住友製薬資料：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
- 中島光好ほか：臨床医薬，7(7)：1407，1991。
- 足立幸彦ほか：薬理と治療，19(7)：2923，1991。
- 桑島 敏ほか：老年医学，29(6)：899，1991。
- \*\*7) Flynn J. T. et al.：J. Clin. Pharmacol.，46：905，2006。
- Beresford A. P. et al.：Xenobiotica，18(2)：245，1988。
- 増山善明ほか：薬理と治療，19(7)：2873，1991。
- 増山善明ほか：薬理と治療，19(7)：2895，1991。
- 山田和生ほか：薬理と治療，19(8)：3189，1991。
- 猿田享男ほか：薬理と治療，21(2)：505，1993。
- Fujiwara T. et al.：J. Hum. Hypertens.，23：521，2009。
- 大日本住友製薬資料：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長期投与時の安全性及び有効性
- 加藤和三ほか：基礎と臨床，25(11)：3441，1991。
- 加藤和三ほか：臨床評価，19(3)：355，1991。
- 安倍成彰ほか：薬理と治療，19(8)：3221，1991。
- 山中教造ほか：日薬理誌，97：167，1991。
- 山中教造ほか：日薬理誌，97：115，1991。
- Naylor W. G.：Am. J. Cardiol.，64：65 I，1989。

## ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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下さい。  
大日本住友製薬株式会社  
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

(新聞発表用)

1	販売名	①アムロジピン錠 2.5mg 「アメル」、②同 5mg 「アメル」 ③アムロジピン OD 錠 2.5mg 「アメル」、④同 5mg 「アメル」
2	一般名	アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)
3	申請者名	共和薬品工業株式会社
4	成分・含量	①、③1錠中、アムロジピンとして 2.5mg を含有する錠剤 ②、④1錠中、アムロジピンとして 5mg を含有する錠剤
5	用法・用量	<p>・高血圧症</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u></p> <p><u>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</u></p> <p>・狭心症</p> <p>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。</p> <p>なお、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	高血圧症、狭心症
7	備考	添付文書案は別紙として添付

高血圧症・狭心症治療剤  
持続性 Ca 拮抗薬

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「アメル」**  
**アムロジピン錠 5mg「アメル」**

**アムロジピン OD 錠 2.5mg「アメル」**  
**アムロジピン OD 錠 5mg「アメル」**

(アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠)

AMLODIPINE

	錠 2.5mg	錠 5mg	OD錠 2.5mg	OD錠 5mg
承認番号	22000AMX00994	22000AMX00995	22100AMX02068	22100AMX02069
薬価収載	2008年7月	2008年7月	2009年11月	2009年11月
販売開始	2008年7月	2008年7月	2009年11月	2009年11月

規制区分：  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>※1</sup>

貯法：  
「取扱い上の注意」の項参照

使用期限：  
包装箱、ラベルに表示。  
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

【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

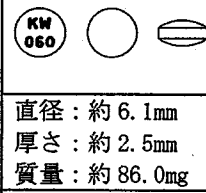


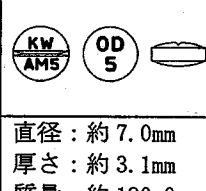
【組成・性状】

1. 組成

販売名	アムロジピン錠 2.5mg「アメル」	アムロジピン錠 5mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局アムロジピンベシル酸塩 3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。	1錠中、日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、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、酸化チタン、カルナウバロウ	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、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、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	アムロジピン OD 錠 2.5mg「アメル」	アムロジピン OD 錠 5mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局アムロジピンベシル酸塩 3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。	1錠中、日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ヒプロメロース、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキ、トメントール	D-マンニトール、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ヒプロメロース、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキ、トメントール

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
アムロジピン錠 2.5mg「アメル」	フィルムコーティング錠	白色～淡黄白色	 直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.5mm 質量：約 86.0mg	KW060
アムロジピン錠 5mg「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠	白色～淡黄白色	 直径：約 8.2mm 厚さ：約 3.1mm 質量：約 170.0mg	KW061
アムロジピン OD 錠 2.5mg「アメル」	素錠	黄色	 直径：約 6.0mm 厚さ：約 2.8mm 質量：約 80.0mg	KW AM OD
アムロジピン OD 錠 5mg「アメル」	割線入り素錠	黄色	 直径：約 7.0mm 厚さ：約 3.1mm 質量：約 120.0mg	KW AM5 OD5

【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出来ない。

【用法・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2.5 mg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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 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。

(2) アムロジピンOD錠「アメル」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〔更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（10mg）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。〕（「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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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) 血小板減少、白血球減少：血小板減少又は白血球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：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。

(2) その他の副作用

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

	頻度不明
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能障害、Al-P上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、黄疸、腹水
循環器	浮腫 <sup>注2)</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、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
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(CPK)上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性
血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増加、紫斑、血小板減少

	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔 <sup>注3)</sup>	(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2) 10mg への増量により高頻度に認められたとの報告がある。

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

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アムロジピンベシル酸塩製剤の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 (2.5mg/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。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験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

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、循環血液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、アムロジピンベシル酸塩製剤服用直後に活性炭を投与した場合、当該製剤の 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

#### 〈アムロジピン OD 錠「アメル」〉

#### (1) 分割後:

分割後は早めに使用すること。分割後に使用するには、遮光・室温保存の上 90 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)

#### 〈アムロジピン OD 錠「アメル」〉

#### (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) 服用時:

本剤は舌の上への唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することも出来る。

#### (3) 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。

### 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】

#### 〈生物学的同等性試験〉

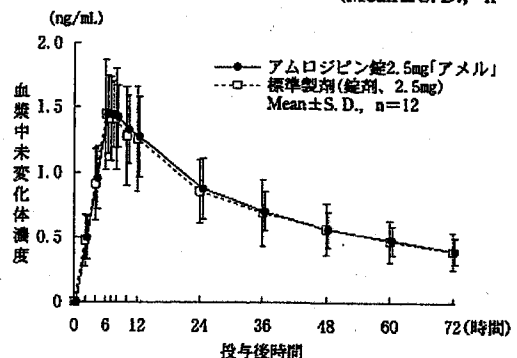
#### 1. アムロジピン錠「アメル」

アムロジピン錠 2.5mg 「アメル」及びアムロジピン錠 5mg 「アメル」と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により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>1)</sup>

	標準製剤	試験投与量
アムロジピン錠 2.5mg 「アメル」	錠剤、2.5mg	それぞれ 1 錠 (アムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 2.5mg)
アムロジピン錠 5mg 「アメル」	錠剤、5mg	それぞれ 1 錠 (アムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 5mg)

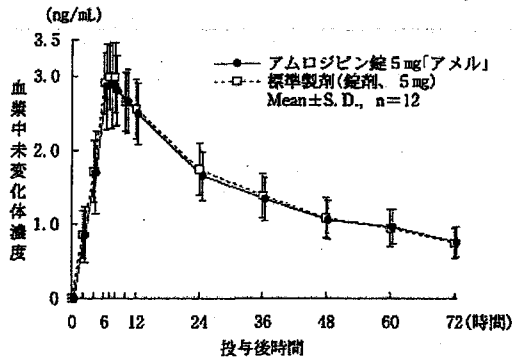
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0-72)</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
アムロジピン錠 2.5mg 「アメル」	53.9±11.9	1.5±0.3	7.3±1.7	47.5±16.6
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	53.0±16.2	1.5±0.4	7.2±1.7	40.3±6.3

(Mean±S.D., n=12)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
アムロジピン錠 5mg「アメル」	104.0±20.1	3.0±0.6	6.9±1.2	45.4±9.4
標準製剤 (錠剤、5mg)	106.6±19.6	3.1±0.5	7.0±0.9	42.6±10.6

(Mean±S. D., n=12)



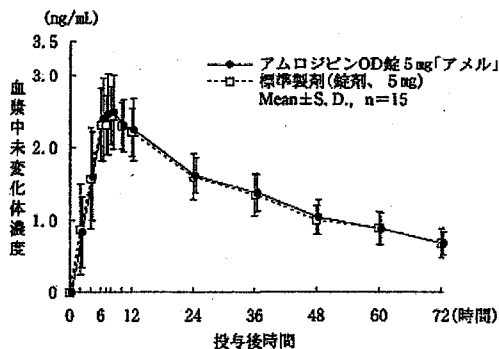
## 2. アムロジピンOD錠「アメル」

アムロジピンOD錠5mg「アメル」と標準製剤を、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)健康成人男子に水なし又は水ありで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>2)</sup> また、アムロジピンOD錠2.5mg「アメル」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、アムロジピンOD錠5mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。<sup>3)</sup>

一水なし

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
アムロジピンOD錠 5mg「アメル」	98.5±17.0	2.6±0.6	8.7±2.4	37.6±8.2
標準製剤 (錠剤、5mg)	97.1±15.9	2.6±0.4	8.5±2.1	39.6±9.5

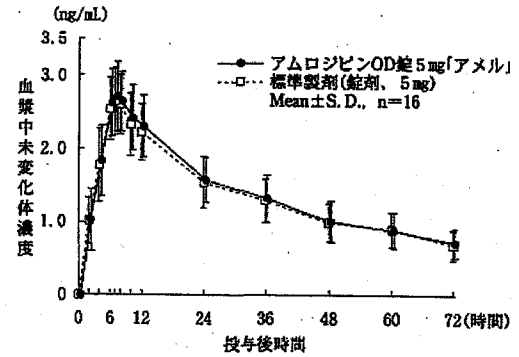
(Mean±S. D., n=15)



一水あり

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr.)	T <sub>1/2</sub> (hr.)
アムロジピンOD錠 5mg「アメル」	99.0±19.4	2.8±0.5	6.9±0.8	41.0±10.0
標準製剤 (錠剤、5mg)	96.9±19.4	2.7±0.4	7.0±0.7	42.2±9.7

(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。

## 〈溶出挙動〉<sup>4)</sup>

アムロジピン錠2.5mg「アメル」・錠5mg「アメル」は、それぞれ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2.5mg錠・5mg錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

## 【薬効薬理】<sup>5)</sup>

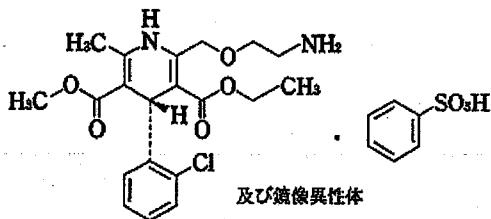
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

【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)

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>5</sub>O<sub>3</sub>S=567.05

構造式：



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

性状：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)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(分解)。

【取扱い上の注意】

1. 貯法

錠 2.5mg、錠 5mg：室温保存

OD錠 2.5mg、OD錠 5mg：気密容器、室温保存

2. 安定性試験<sup>6)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度 75±5%、6ヵ月)の結果、アムロジピン錠 2.5mg「アメル」・錠 5mg「アメル」及びOD錠 2.5mg「アメル」・OD錠 5mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

アムロジピン錠 2.5mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ 500錠

アムロジピン錠 5mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ 500錠

アムロジピンOD錠 2.5mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ 500錠

アムロジピンOD錠 5mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ 500錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 水山和之ほか：新薬と臨牀, 57(5), 562(2008)
- 2) 水山和之ほか：新薬と臨牀, 58(9), 1711(2009)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 5) 第十五改正日本薬局方第一追補解説書 C-17(2008)
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈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下さい。

共和薬品工業株式会社 薬事部、安全管理部

〒532-0011 大阪市淀川区西中島 5-13-9

☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)

FAX 06-6308-0334

(新聞発表用)

1	販売名	①アムロジピン錠2.5mg「トーワ」 ②アムロジピン錠5mg「トーワ」 ③アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」 ④アムロジピンOD錠5mg「トーワ」 ⑤アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーワ」 ⑥アムロジピン内用ゼリー5mg「トーワ」
2	一般名	アムロジピンベシル酸塩
3	申請者名	東和薬品株式会社
4	成分・含量	①③1錠中にアムロジピンとして2.5mgを含有する。 ②④1錠中にアムロジピンとして5mgを含有する。 ⑤1包中にアムロジピンとして2.5mgを含有する。 ⑥1包中にアムロジピンとして5mgを含有する。
5	用法・用量	<p>・高血圧症</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><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></p> <p><u>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</u></p> <p>・狭心症</p> <p>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。</p> <p>なお、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	高血圧症、狭心症
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付



※※20●●年●月改訂（第7版、用法・用量の変更等に伴う改訂）  
 ※2010年8月改訂

高血圧症・狭心症治療剤  
 持続性Ca拮抗剤

【**劇薬、処方せん医薬品**※1）】

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「トーフ」**  
**アムロジピン錠5mg「トーフ」**

AMLODIPINE TABLETS 2.5mg "TOWA"/TABLETS 5mg "TOWA"







貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 872171			
	承認番号	薬価収載	販売開始
錠2.5mg	22000AMX01010	2008年7月	2008年7月
錠5mg	22000AMX01049	2008年7月	2008年7月

【**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女性（「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**】

		アムロジピン錠2.5mg 「トーフ」	アムロジピン錠5mg 「トーフ」
1錠中の有効成分		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)
添加物		リン酸水素Ca、セルロース、デンプングリコール酸Na、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	
性状		白色のフィルムコーティング錠	白色の割線入りのフィルムコーティング錠
識別コード	本体包装	Tw735	Tw737
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		6.1	8.1
厚さ(mm)		3.1	3.7
質量(mg)		106	209

【**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**】

・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。

※※【**用法・用量に関連する使用上の注意**】

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。

※※【**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一時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10mg）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。〕
- 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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 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。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## 1) 重大な副作用（頻度不明）

- 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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。
- 血小板減少、白血球減少：血小板減少又は白血球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。
- 房室ブロック：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。

## 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。

	頻度不明
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能障害、AI-P上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、黄疸、腹水
循環器	浮腫 <sup>注2)</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、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
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐、口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎、膵炎
筋・骨格系	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛
泌尿・生殖器	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
代謝異常	血清コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性

血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増加、紫斑、血小板減少
過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔 <sup>注3)</sup>	(連用により)歯肉肥厚
その他	全身けん怠感、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2) 10mgへの増量により高頻度に認められたとの報告がある。

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

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（2.5mg/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。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。〕
- 授乳中の女性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

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、循環血液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

- 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。
- 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。〕

## 10. その他の注意

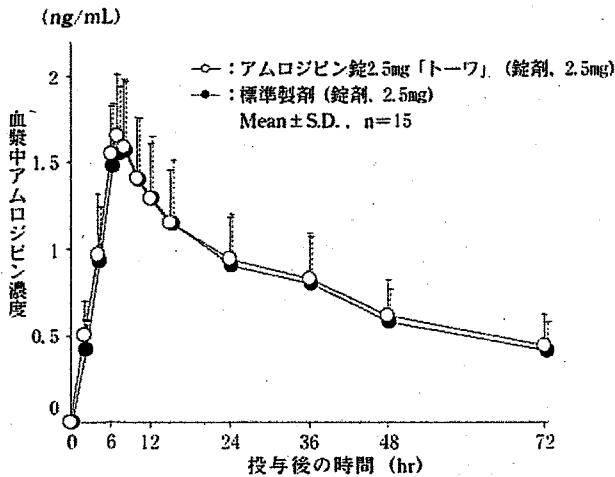
因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

1) アムロジピン錠2.5mg「トーワ」

アムロジピン錠2.5mg「トーワ」と標準製剤を、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(n=15)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、Cmax)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>1)</sup>。



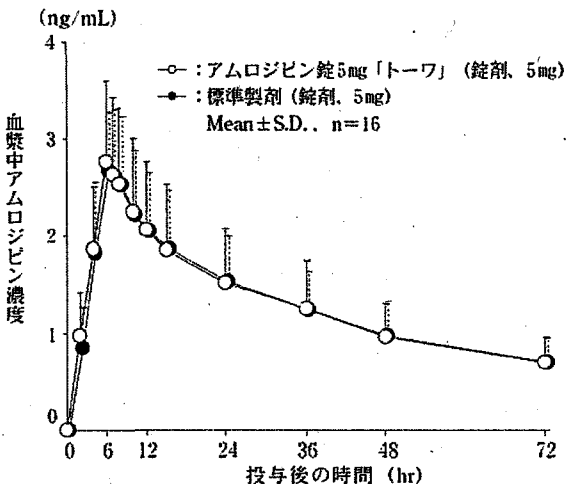
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピン錠2.5mg「トーワ」 (錠剤, 2.5mg)	58.6 ± 16.2	1.672 ± 0.367	7.0 ± 0.7	40.79 ± 9.85
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	56.3 ± 17.4	1.623 ± 0.401	7.2 ± 0.9	39.38 ± 7.09

(Mean ± S.D., n=15)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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) アムロジピン錠5mg「トーワ」

アムロジピン錠5mg「トーワ」と標準製剤を、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(n=16)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、Cmax)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>1)</sup>。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピン錠5mg「トーワ」 (錠剤, 5mg)	93.5 ± 32.8	2.804 ± 0.828	6.4 ± 0.6	44.98 ± 11.23
標準製剤 (錠剤, 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、Cmax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。

溶出挙動

アムロジピン錠2.5mg「トーワ」及びアムロジピン錠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にそれぞれ適合していることが確認されている<sup>2)3)</sup>。

【薬効薬理】

膜電位依存性L型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が緩徐で持続的であるという特徴を有し、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



及び鏡像異性体

一般名: アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

別名: ベシル酸アムロジピン

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

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>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 567.05

性状: 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。

融点: 約198℃(分解)

【取扱い上の注意】

1. 注意  
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。
2. 安定性試験  
最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アムロジピン錠2.5mg「トーワ」及びアムロジピン錠5mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された<sup>4)5)</sup>。

**【包装】**

アムロジピン錠2.5mg「トーワ」：100錠、1000錠(PTP)  
700錠 (14錠×50 : PTP)  
500錠 (バラ)  
アムロジピン錠5mg「トーワ」：100錠、1000錠(PTP)  
140錠 (14錠×10 : PTP)  
700錠 (14錠×50 : PTP)  
500錠 (バラ)

**【主要文献】**

- 1) 陶 易王ほか：医学と薬学, 59 (5), 807, 2008
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験 (錠2.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験 (錠5mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠2.5mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠5mg)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献 (社内資料を含む) は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター (24時間受付)

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎ 0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>

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

※※20●●年●月改訂 (第9版、用法・用量の変更等に伴う改訂)  
 ※2010年8月改訂

高血圧症・狭心症治療剤  
 持続性Ca拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

# 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」

《アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠》

AMLODIPINE OD TABLETS 2.5mg "TOWA" / OD TABLETS 5mg "TOWA"







貯法：室温保存、気密容器  
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 872171			
	承認番号	薬価収載	販売開始
OD錠2.5mg	22000AMX00940	2008年7月	2008年7月
OD錠5mg	22000AMX00941	2008年7月	2008年7月

【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女性(「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】

		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」
1錠中の有効成分		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)
添加物		D-マンニトール、タルク、クロスポビドン、無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、1-メントール、ステアリン酸Mg、香料、アラビアガム、デキストリン、その他3成分	
性状		淡黄色の口腔内崩壊錠	割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠
識別コード	本体	Tw510	Tw513
	包装		
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		7.5	8.5
厚さ(mm)		3.2	3.5
質量(mg)		150	205

【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】

・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。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 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。
- 2) 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一時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。高用量 (10mg) 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。]
  - 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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 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。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## 1) 重大な副作用（頻度不明）

- (1) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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) 血小板減少、白血球減少：血小板減少又は白血球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：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。

## 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。

	頻度不明
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能障害、ALP上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、黄疸、腹水
循環器	浮腫 <sup>注2)</sup> 、ぼてり（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、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
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐、口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎、膵炎
筋・骨格系	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛
泌尿・生殖器	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
代謝異常	血清コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性

	頻度不明
血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増加、紫斑、血小板減少
過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔 <sup>注3)</sup>	(連用により)歯肉肥厚
その他	全身けん怠感、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2) 10mgへの増量により高頻度に認められたとの報告がある。

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

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（2.5mg/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。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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) 授乳中の女性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

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、循環血液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

- 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。

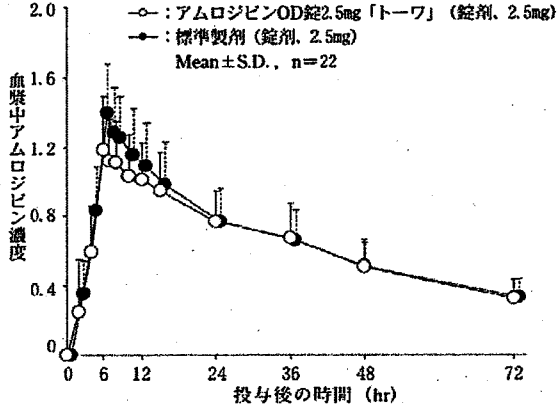
【薬物動態】

生物学的同等性試験

1) 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」と標準製剤（普通錠）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（n=22）及び水で服用（n=12））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、Cmax）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>1)</sup>。

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）  
(ng/mL)

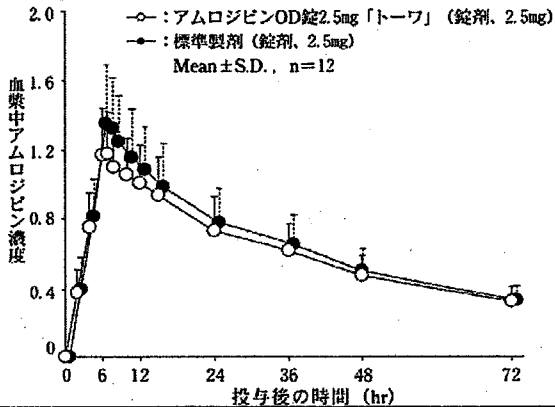


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピンOD錠 2.5mg「トーワ」 (錠剤, 2.5mg)	45.72±11.57	1.232±0.279	7.9±2.8	36.42±5.02
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	47.81±11.52	1.425±0.284	6.7±1.3	38.80±8.72

(Mean±S.D., n=22)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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  
(ng/mL)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピンOD錠 2.5mg「トーワ」 (錠剤, 2.5mg)	44.65±9.83	1.245±0.257	7.2±1.9	41.51±12.31
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	47.65±11.33	1.399±0.343	6.5±0.7	39.25±8.65

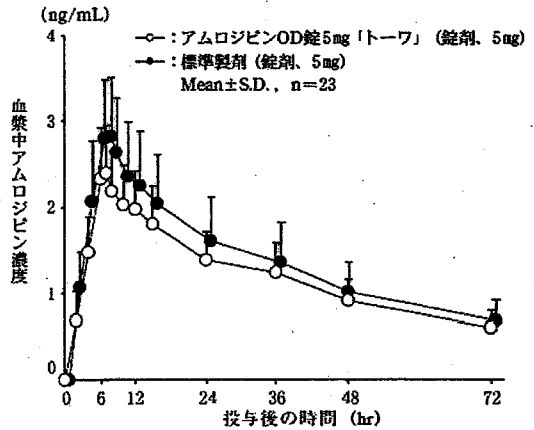
(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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) アムロジピンOD錠5mg「トーワ」

アムロジピンOD錠5mg「トーワ」と標準製剤（普通錠）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（n=23）及び水で服用（n=12））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、Cmax）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>1)</sup>。

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）

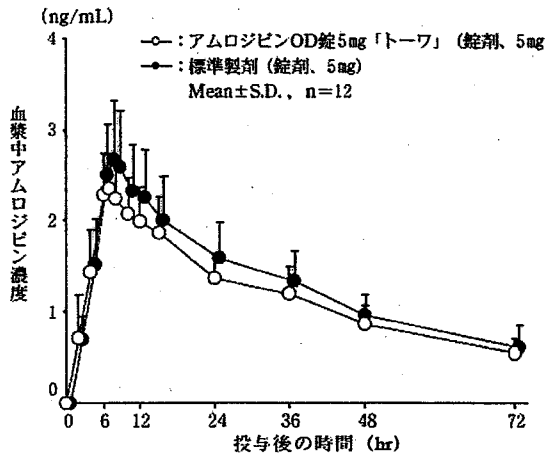


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピンOD錠 5mg「トーワ」 (錠剤, 5mg)	85.8±20.7	2.460±0.575	7.0±1.1	37.83±10.87
標準製剤 (錠剤, 5mg)	99.0±29.7	2.903±0.686	6.7±0.6	37.03±6.60

(Mean±S.D., n=23)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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>72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピンOD錠 5mg「トーワ」 (錠剤, 5mg)	84.3±17.8	2.431±0.425	6.7±0.7	33.71±6.35
標準製剤 (錠剤, 5mg)	93.8±22.9	2.743±0.642	7.3±1.6	33.65±5.35

(Mean±S.D., n=12)

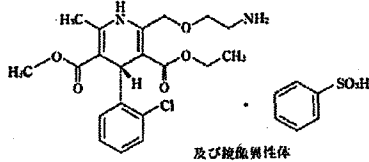
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 【薬効薬理】

膜電位依存性L型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が緩徐で持続的であるという特徴を有し、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

別名：ベシル酸アムロジピン

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

分子式： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$

分子量：567.05

性状：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。

融点：約198°C(分解)

### 【取扱い上の注意】

#### 1. 注意

- 1) 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。
- 2) 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。

#### 2. 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」及びアムロジピンOD錠5mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが確認された<sup>2)3)</sup>。

### 【包装】

アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」：100錠、1000錠 (PTP)  
140錠 (14錠×10：PTP)  
700錠 (14錠×50：PTP)  
500錠 (バラ)

アムロジピンOD錠5mg「トーワ」：100錠、1000錠 (PTP)  
140錠 (14錠×10：PTP)  
700錠 (14錠×50：PTP)  
500錠 (バラ)

### 【主要文献】

- 1) 降旗 謙一ほか：医学と薬学，59 (5)，787，2008
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (OD錠2.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (OD錠5mg)

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



※※20●●年●月改訂 (第4版、用法・用量の変更等に伴う改訂)  
 ※2010年8月改訂

高血圧症・狭心症治療剤  
 持続性Ca拮抗剤

【劇薬、処方せん医薬品<sup>※1)</sup>】

# アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」 アムロジピン内用ゼリー5mg「トーフ」

《アムロジピンベシル酸塩内用ゼリー》

AMLODIPINE ORAL JELLY 2.5mg "TOWA" / ORAL JELLY 5mg "TOWA"

貯法：室温保存、気密容器  
 使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号 872171			
	承認番号	薬価収載	販売開始
内用ゼリー2.5mg	22200AMX00088	2010年5月	2010年5月
内用ゼリー5mg	22200AMX00086	2010年5月	2010年5月

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 妊娠又は妊娠している可能性のある女性(「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】

	アムロジピン内用ゼリー 2.5mg「トーフ」	アムロジピン内用ゼリー 5mg「トーフ」
1包中の質量	1g	2g
1包中の有効成分	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)
添加物	ショ糖脂肪酸エステル、パラオキシ安息香酸プロピル、D-ソルビトール、スクラロース、カラギーナン、カロブベインガム、塩化K、セルロース、1-メントール、pH調整剤(クエン酸水和物、クエン酸Na水和物)、その他2成分	
性状	白色～淡黄色のゼリー状で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。	

### 【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】

- ・高血圧症  
 通常、成人にはアムロジピンとして2.5mg～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。

### ※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

### ※※【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(10mg)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。]
  - 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。

注1) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 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。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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) 血小板減少、白血球減少：血小板減少又は白血球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：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。

##### 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。

	頻度不明
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能障害、ALP上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、黄疸、腹水
循環器	浮腫 <sup>注2)</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、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
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐、口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎、膵炎
筋・骨格系	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛
泌尿・生殖器	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
代謝異常	血清コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性
血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増加、紫斑、血小板減少
過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔 <sup>注3)</sup>	(連用により)歯肉肥厚
その他	全身けん怠感、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2) 10mgへの増量により高頻度に認められたとの報告がある。

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

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。

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(2.5mg/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。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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) 授乳中の女性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

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、循環血液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

- 1) 投与経路：内服用にのみ使用させること。
- 2) 服用時：開封後は速やかに服用し、残分は廃棄させること。
- 3) 薬剤交付時：包装のまま服用しないように指導すること。

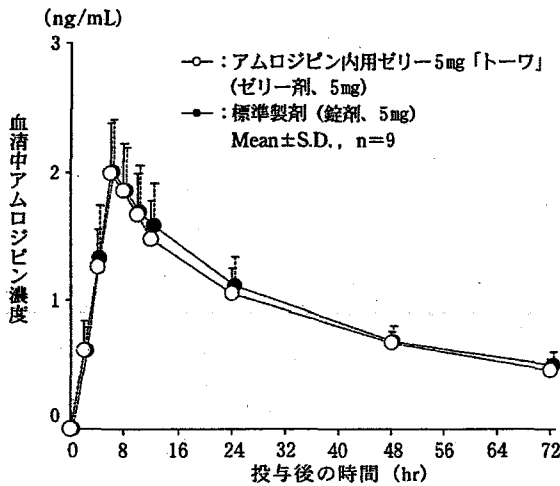
#### 10. その他の注意

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】

##### 生物学的同等性試験

- 1) アムロジピン内用ゼリー5mg「トーワ」アムロジピン内用ゼリー5mg「トーワ」1包(2g)と標準製剤1錠(アムロジピンとして5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子(n=9)に絶食単回経口投与して血清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>1)</sup>。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アムロジピン内用ゼリー5mg「トーフ」 (ゼリー剤、5mg)	65.44±9.76	2.013±0.361	6.7±1.4	39.06±7.24
標準製剤 (錠剤、5mg)	68.11±12.78	2.021±0.395	6.7±1.0	35.29±6.14

(Mean±S.D., n=9)

血清中濃度並びに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) アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」

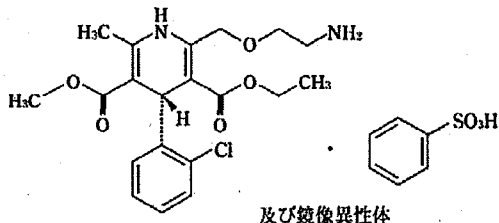
アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、アムロジピン内用ゼリー5mg「トーフ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>2)</sup>。

### 【薬効薬理】

膜電位依存性L型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が緩徐で持続的であるという特徴を有し、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: アムロジピンベシル酸塩(Amlodipine Besilate)

別名: ベシル酸アムロジピン

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

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>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 567.05

性状: 白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに

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。

融点: 約198℃(分解)

### 【取扱い上の注意】

#### 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」及びアムロジピン内用ゼリー5mg「トーフ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された<sup>3)4)</sup>。

### 【包装】

アムロジピン内用ゼリー2.5mg「トーフ」: 1g×50包

アムロジピン内用ゼリー5mg「トーフ」: 2g×50包

### 【主要文献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(内用ゼリー5mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(内用ゼリー2.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料: 安定性試験(内用ゼリー2.5mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料: 安定性試験(内用ゼリー5mg)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター(24時間受付)

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎ 0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

http://www.towayakuhi.co.jp/forstaff

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