

貯 法：気密容器、室温保存
 使用期限：外箱、ラベルに表示
 規制区分：劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の
 処方箋により使用すること)
 注 意：「取扱上の注意」の項参照

| | | | |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | OD錠2.5mg | OD錠5mg | OD錠10mg |
| 承認番号 | 22100AMX 02079 | 22100AMX 02100 | 22400AMX 01323 |
| 薬価収載 | 2009年11月 | | 2012年12月 |
| 販売開始 | 2009年11月 | | 2013年1月 |

**高血圧・狭心症治療剤
 持続性Ca拮抗剤**

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」

アムロジピンOD錠5mg「ZE」




アムロジピンOD錠10mg「ZE」

AMLODIPINE OD TABLETS 2.5mg「ZE」・OD TABLETS 5mg「ZE」・OD TABLETS 10mg「ZE」

【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】

| 販売名 | 成分・分量 (1錠中) | 剤形 | 色調 | 外形・サイズ(識別コード) |
|--------------------|---|--------------|-----|---|
| アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」 | アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして2.5mg) | 素錠 | 淡橙色 |  直径：7.0mm 厚み：2.2mm 重量：100mg (ZE25, 2.5) |
| アムロジピンOD錠5mg「ZE」 | アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして5mg) | 素錠 (割線入り) | 淡橙色 |  直径：8.0mm 厚み：3.4mm 重量：200mg (ZE26, 5) |
| アムロジピンOD錠10mg「ZE」 | アムロジピンベシル酸塩 13.87mg (アムロジピンとして10mg) | 素錠 (割線入り) | 淡橙色 |  直径：8.5mm 厚み：4.7mm 重量：250mg (ZE24, 10) |

添加物として、いずれもD-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ℓ-メントール、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号を含有する。

【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】

成人の場合

○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。

小児の場合[アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」、OD錠5mg「ZE」]

○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＞

[アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」、OD錠5mg「ZE」]

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。

[アムロジピンOD錠「ZE」]

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。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者[一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (2) 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| 降圧作用を有する薬剤 | 相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 | 相互に作用を増強するおそれがある。 |
| CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等 | エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | 本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。 |
| CYP3A4誘導剤 リファンピシン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。 |
| グレープフルーツ ジュース | 本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。 | グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 |
| シンバスタチン | シンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。 | 機序不明 |

| | | |
|-----------|--|--|
| ※※ タクロリムス | 併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。 | 本剤とタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。 |
|-----------|--|--|

4. 副作用

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)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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。

| 種類 | 頻度 | 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、 γ -GTP上昇、黄疸、腹水 |
| ※ 循環器 | | 浮腫 ^{注1)} 、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、動悸、血圧低下、胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神、頻脈、徐脈 |
| ※※ 精神・神経系 | | 眩暈・ふらつき、頭痛・頭重、眠気、振戦、末梢神経障害、気分動揺、不眠、錐体外路症状 |
| 消化器 | | 心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐、口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎、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 ^{注2)} | | 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 ^{注2)} | | (連用により)歯肉肥厚 |
| その他 | | 全身倦怠感、しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少、女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色 |

注1) 増量して10mgを投与した場合に、高い頻度で認められたとの報告がある。

注2) 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。

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おこすことがある。

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、さら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。]
- 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：本剤は舌の上のみに唾液を湿潤させ、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. 生物学的同等性試験

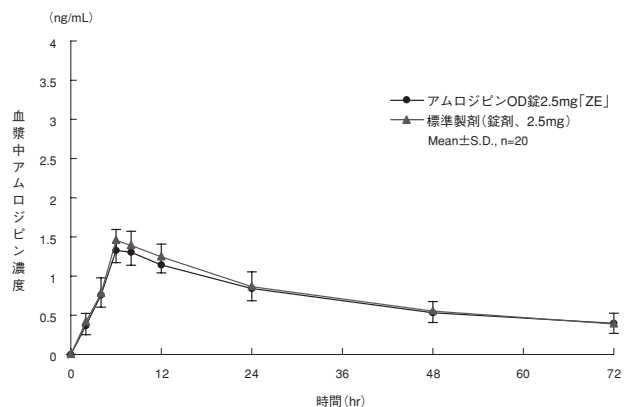
- (1) アムロジピンOD錠2.5mg[ZE]及び同OD錠5mg[ZE]¹⁾
アムロジピンOD錠2.5mg[ZE]あるいはアムロジピンOD錠5mg[ZE]と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アムロジピンとして2.5mgあるいは5mg)健康成人男子に絶食後、水あり及び水なし単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

アムロジピンOD錠2.5mg[ZE]

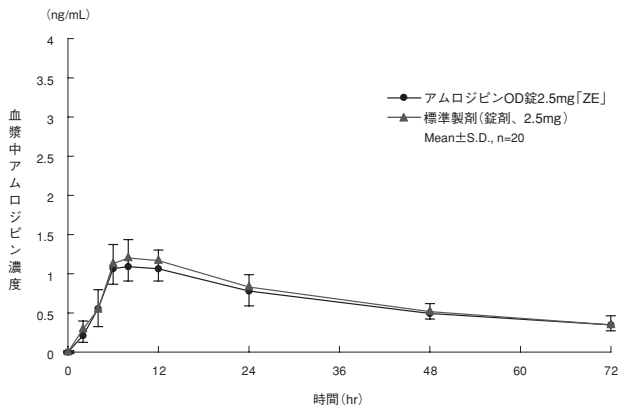
| | | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | | AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 水あり投与 | アムロジピンOD錠2.5mg[ZE] | 50.6 ± 12.1 | 1.40 ± 0.25 | 7.1 ± 1.5 | 41.9 ± 7.0 |
| | 標準製剤(錠剤、2.5mg) | 53.0 ± 10.6 | 1.51 ± 0.24 | 7.0 ± 1.9 | 41.5 ± 9.9 |
| 水なし投与 | アムロジピンOD錠2.5mg[ZE] | 45.5 ± 11.1 | 1.19 ± 0.29 | 8.8 ± 2.9 | 43.2 ± 14.1 |
| | 標準製剤(錠剤、2.5mg) | 48.4 ± 9.9 | 1.27 ± 0.32 | 9.3 ± 2.4 | 40.9 ± 9.6 |

(Mean ± S.D., n=20)

①水あり投与



②水なし投与



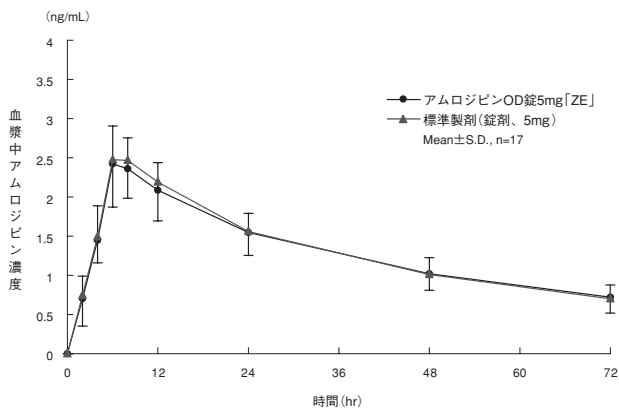
アムロジピンOD錠5mg「ZE」

| | | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | | AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 水あり投与 | アムロジピンOD錠5mg「ZE」 | 93.9 ± 14.5 | 2.54 ± 0.45 | 7.2 ± 1.6 | 43.3 ± 9.9 |
| | 標準製剤 (錠剤, 5mg) | 95.1 ± 18.1 | 2.61 ± 0.54 | 7.6 ± 1.9 | 41.6 ± 7.5 |
| 水なし投与 | アムロジピンOD錠5mg「ZE」 | 80.4 ± 13.4 | 2.12 ± 0.41 | 7.7 ± 1.8 | 39.2 ± 5.4 |
| | 標準製剤 (錠剤, 5mg) | 84.1 ± 18.2 | 2.38 ± 0.61 | 7.8 ± 2.5 | 38.3 ± 7.3 |

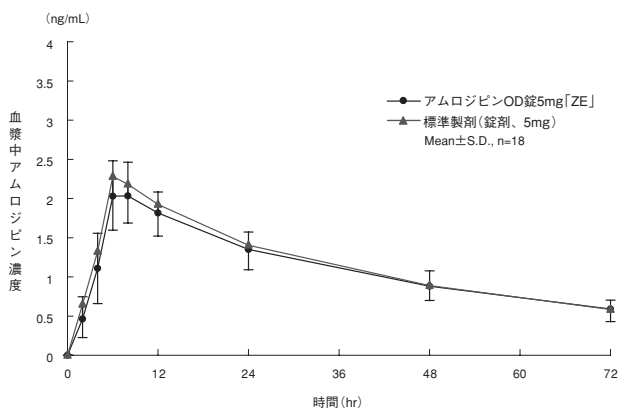
(水あり投与：Mean ± S.D., n=17)

(水なし投与：Mean ± S.D., n=18)

①水あり投与



②水なし投与



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10mg「ZE」²⁾

アムロジピンOD錠10mg「ZE」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「ZE」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。

2. 溶出挙動³⁾

アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」、同OD錠5mg「ZE」及び同OD錠10mg「ZE」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊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】⁴⁾

アムロジピンベシル酸塩は、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。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) (JAN)

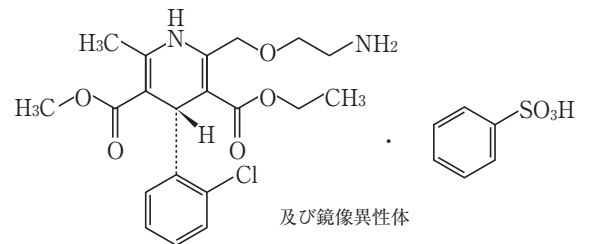
別名：ベシル酸アムロジピン

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：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₅O₃S

分子量：567.05

構造式：



性状：アムロジピンベシル酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(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

・アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」⁵⁾

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、アムロジピンOD錠2.5mg「ZE」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。

・アムロジピンOD錠5mg「ZE」⁶⁾

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(ポリエチレン瓶(乾燥剤入り)・密栓)したものを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、アムロジピンOD錠5mg「ZE」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。

・アムロジピンOD錠10mg「ZE」⁷⁾

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、アムロジピンOD錠10mg「ZE」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OD錠2.5mg「ZE」 PTP：100錠、500錠、700錠

アムロジピンOD錠5mg「ZE」 PTP：100錠、500錠、700錠

バラ：500錠

アムロジピンOD錠10mg「ZE」 PTP：100錠


【主要文献】

- 1) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料1(社内資料)
- 2) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料2(社内資料)
- 3) 全星薬品工業(株)：溶出試験に関する資料(社内資料)
- 4) 第15改正日本薬局方第一追補解説書(廣川書店), C-17 (2008)
- 5) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料1(社内資料)
- 6) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料2(社内資料)
- 7) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料3(社内資料)

【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。

全星薬品工業株式会社 医薬情報部
〒590-0024 堺市堺区向陵中町2-4-12

 0120-189-228

TEL 072-250-6651

FAX 072-250-4646

発売元



全星薬品株式会社

堺市堺区向陵中町2-4-12

製造販売元



全星薬品工業株式会社

堺市堺区向陵中町2-4-12