

本態性高血圧症患者における アムロジピン錠 5mg「サワイ」の 臨床的有用性の検討 (ノルバスク[®]錠 5mg との一般臨床比較試験)

安東克之¹⁾、榎本康之²⁾、本田英比古³⁾、小池田崇⁴⁾、藤田敏郎⁵⁾

1) 東京大学大学院医学系研究科分子循環代謝病学, 2) 日本橋榎本内科,
3) 本田英比古クリニック, 4) 芝パレスクリニック, 5) 東京大学大学院医学系研究科内科学

I 緒言

本邦において高血圧は、成人で最も頻度の高い疾患である。2000年の第5次循環器疾患基礎調査¹⁾によれば、30歳以上の人のうち男性は約51.7%、女性は39.7%が血圧値140/90mmHg以上を示したという。高血圧は、心血管病の原因となり、この心血管病のために日常生活動作(ADL)低下、最悪の場合には死亡へと至ることがあるために、適切なレベルに血圧を管理することが肝要である。高血圧治療においては生活習慣の改善と降圧薬投与があげられる。しかしながら、生活習慣の改善のみによって目標血圧レベルに到達できる患者は少なく、大部分の患者では降圧薬による薬物療法が必要となる。

降圧薬治療においては主要薬剤であるカルシウム(Ca)拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、サイアザイド利尿薬、β遮断薬などから患者の病態に合わせたものを選択して投与する個別療法が行われる²⁾³⁾。現在本邦で最も頻用されている降圧薬はCa拮抗薬で、これは本薬剤が確実な降圧効果があるのみでなく、主要臓器や末梢組織の循環を良好に保ち、糖・脂質代謝への悪影響がないことによる。なかでも、降圧作用持

続時間が長いCa拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩⁴⁾が最も使用されている薬剤である。実際、VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)⁵⁾ではアムロジピンベシル酸塩は、その確実な降圧効果からARB(バルサルタン)よりも脳卒中や心筋梗塞の予防効果に優れていた。また、PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)⁶⁾ではアムロジピンベシル酸塩は頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)でみた頸動脈硬化の進展を抑制し、不安定狭心症、血行再建術の発生を抑制した。

2008年7月にアムロジピンベシル酸塩の特許満了に伴い、後発医薬品(ジェネリック医薬品)が発売されることになった。本邦で高頻度の疾患である高血圧の治療薬でしかもその使用頻度が高いアムロジピンベシル酸塩の後発医薬品の発売は、日本の医療全体に及ぼすインパクトが非常に大きいと考えられる。厚生労働省は、後発医薬品の普及促進が医療費抑制に効果的との判断から、後発医薬品のシェアを2012年度までに数量ベースで2006年度の16.8%のほぼ倍増にあたる30%以上にすると具体的な数値目標を提示している。

経口薬の後発医薬品の製造販売承認申請には、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁷⁾に基

づいて製剤の規格、溶出試験、ヒトでの生物学的同等性試験が必要とされる。このうちヒトで行われる唯一の試験である生物学的同等性試験は原則として健常人に先発医薬品、後発医薬品を投与して両剤の血中濃度推移に統計学的な差がないことを確認するものである。新薬と有効成分が全く同じである後発医薬品に、新薬と同等のハードルを課すことは薬事上経済的ではなく、薬物の臨床効果は標的部位での薬物濃度で決まることから、投与後の血中濃度推移に大きな差がないならば、臨床効果についても差がないとの前提に基づくものである。したがって、後発医薬品は、先発医薬品と異なり患者における有効性と安全性を証明するための臨床試験を必要とされていない。アムロジピンベシル酸塩の後発医薬品の1つであるアムロジピン錠5mg「サワイ」(沢井製薬株式会社 製造販売)においても生物学的同等性は確認されている⁸⁾。さらに、発売された後は後発医薬品も先発医薬品と同じく、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準(Good Manufacturing Practice; GMP)に従って製造されることが薬事法で義務づけられ、製品の品質は担保されることが考えられている。以上の理由から、アムロジピン錠5mg「サワイ」に関して患者における臨床成績の報告はない。

しかし、後発医薬品において実際の臨床的効果が科学的に実証されていないという事実は否めない。そのため、われわれは、後発医薬品においても臨床効果が先発医薬品と同等であることを検証する必要があると考え、軽・中等症の本態性高血圧患者を対象として、アムロジピン錠5mg「サワイ」とアムロジピンベシル酸塩の先発医薬品であるノルバスク[®]錠5mg(ファイザー株式会社 製造販売)の治療効果を比較する臨床研究を実施した。

II 対象と方法

1. 実施医療機関

本臨床研究実施に際し、被験者の安全と人権を守るため、治験と同様に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」を遵守した。

本臨床研究は、医療法人社団光芳会 東京駅前ビルクリニックに設置された倫理委員会の承認を得て、

2008年3月から2008年7月までの期間に、日本橋榎本内科、本田英比古クリニック、芝パレスクリニックの3医療機関で実施した。

2. 対象

対象は、同意取得時の年齢が20歳以上の外来通院中の軽・中等症本態性高血圧患者で、同意取得時にノルバスク[®]錠5mgを4週間以上を服用していること、臨床研究の内容を理解し、それを遵守する能力があり、本臨床研究への参加にあたって、文書により同意が得られることを選択基準とした。なお、性別は不問としたが、妊娠の可能性がある(閉経前、不妊手術を受けていない)女性の場合、同意取得から臨床研究期間中を通して適切な避妊の実施に同意することをも選択基準に加えた。

さらに、以下のいずれの除外基準にも抵触しない患者とした。①二次性高血圧症、重症高血圧(収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上)又は悪性高血圧、②心疾患(心筋梗塞[同意取得前24週間以内に発症]、冠動脈血行再建術[同意取得前24週間以内に実施]、弁膜症、心房細動)、脳血管障害(脳梗塞・脳出血[同意取得前24週間以内に発症]、一過性脳虚血性発作[同意取得前24週間以内に発症])、血管病(間欠性跛行などの症状を伴う閉塞性動脈硬化症)、進行した高血圧性網膜症(出血又は浸出・乳頭浮腫[同意取得24週以内の所見])を有するもの、③同意取得前にアムロジピンベシル酸塩以外に2種類以上の降圧薬を併用しているもの、④ASTあるいはALTが基準値上限の2.5倍以上を示す肝障害、⑤血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上を示す腎障害、⑥ヘモグロビン(Hb)A_{1c}が10.0%以上のコントロール不良の糖尿病患者、⑦アムロジピンベシル酸塩および類薬に対して過敏症またはアレルギーの既往があるもの、⑧薬物濫用又はアルコール依存症の既往があるもの、⑨妊婦又は授乳婦、⑩同意取得前90日以内に別の臨床試験に参加していたもの。

3. 臨床研究のデザイン

本臨床研究は図1に示すように、アムロジピンベシル酸塩の先発医薬品(ノルバスク[®]錠5mg)のみ服用する「導入期」(4週間)と、導入期終了後に、各医療機関ごとに来院順に先発医薬品(ノルバスク[®]錠5mg)また

は後発医薬品(アムロジピン錠5mg「サワイ」)を交互に割り付けて8週間の投与を、非盲検並行群間比較試験にて比較する「比較期」からなる。いずれの薬剤も1日1回1錠を朝食前又は朝食後に服用した。服薬時刻は午前9時±3時間の一定時刻とした。血圧測定日の朝は薬剤を服薬せずに来院させ、所定の検査が終了した後に薬剤を服薬させた。

なお、臨床的同等性(非劣性)を検証する試験のための必要症例数は、1群数100例規模の例数が必要であるが、今回は要約統計量が算出でき、臨床的にも比較可能と考えられる最小の例数として1群30例計60例で実施した。

4. 評価項目

患者背景として、生年月日、性別、身長、体重、BMI、喫煙歴、飲酒歴、原疾患の発症時期、降圧薬の使用、既往歴、合併症などを調査した。

有効性評価項目は収縮期および拡張期血圧値であり、トラフ時座位拡張期血圧の変化量(導入期終了時点と比較期最終時点の差)を主要評価項目とし検討した。血圧は座位での測定とし、座位の姿勢で5分以上安静を保った後、1~2分間隔で3回以上繰り返し、連続した2回の測定値が安定した値(測定後の差が座位拡張期5mmHg未満、座位収縮期が10mmHg未満)を採用し、2回の平均値(小数点以下切り捨て)を用いた。トラフ時の血圧を使用するため、測定日にはアムロジピンベシル酸塩錠を未服薬の状態、前日の服薬24時間後(許容範囲は±3時間)に行った。なお、測定肢は原則右腕で行い臨床研究期間中変更せず、血圧

測定前30分以内のカフェイン含有物の摂取および喫煙は禁止した。同時に脈拍数も測定した。

アムロジピンベシル酸塩錠の投与開始時と投与終了時に以下の臨床検査を実施した。①血液学的検査(白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画)、②血液生化学的検査(総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、CK、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Cl)、③血糖、HbA_{1c}、④尿検査(糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビン、潜血、比重、pH)、⑤胸部X線および安静時12誘導心電図。なお、妊娠の可能性のある女性の場合には妊娠検査も行った。投与期間中は服薬状況の調査も行った。

原則として有害事象が認められた場合は、症状、徴候、程度、分類(重篤であるか否か)、発現・消失時期、処置の有無(ありの場合はその内容)および転帰についての調査を行った。

5. 解析

有効性評価は、臨床研究実施計画書に適合した症例とし、安全性評価は、アムロジピンベシル酸塩錠を1回以上服用した症例を採用した。患者背景については、投与群別に度数集計あるいは要約統計量を算出し、計数値については、名義尺度は χ^2 検定、順序尺度はKruskal-Wallis検定、計量値については分散分析を行い、投与群間の不均衡を検討した。有効性評価は、比較期最終時における投与前値(導入期終了時点)からのトラフ時座位血圧値の低下率および平均値とその両側

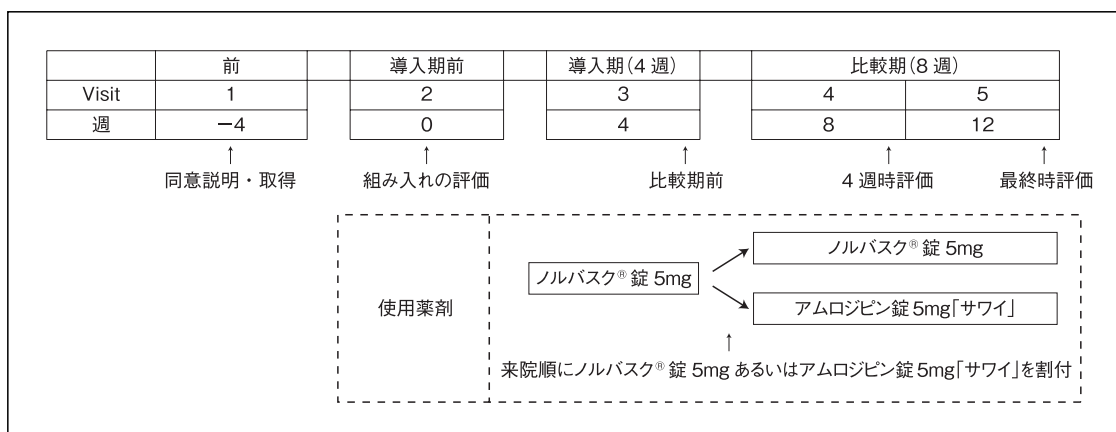


図1 試験方法

95%信頼区間を用量群別に算出し、ノルバスク®錠5mg群とアムロジピン錠5mg「サワイ」群間でt検定を行った。安全性評価は、投与群ごとに分類別(器官別、因果関係別など)の有害事象発現率および副作用発現率をノルバスク®錠5mg群とアムロジピン錠5mg「サワイ」群間で χ^2 検定を行った。臨床検査値、座位脈拍数および体重は各投与群別に、投与前後の値がある場合は対応のあるt検定、順序カテゴリーの場合はWilcoxonの順位和検定、計数値については、 χ^2 検定、またはFisherの正確確率検定を行った。データは平均値±標準偏差で示し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

III 結果

1. 症例の構成

症例の構成を図2に示す。79例が登録されたが、選択基準の逸脱あるいは除外基準に抵触した11例、導入期前に来院しなかった4例の計15例は完全除外例として、すべての評価から除外した。導入期に64例が組み入れられ、導入期および比較期とも、全症例で服薬率や来院などの逸脱を認めなかったため、評価可能症例(有効性および安全性)は、ノルバスク®錠5mg群32例、アムロジピン錠5mg「サワイ」群32例の計64例であった。服薬コンプライアンスは、良好であった。

2. 患者背景

患者背景因子の分布を表1に示した。高血圧の罹病期間、平均年齢、降圧薬(アムロジピンベシル酸塩)の使用の有無および年数、降圧薬の併用の有無のいずれにおいても、薬剤群間で統計学的な偏りは認められず、降圧評価への影響はないものと判断した。

3. 有効性

表2ならびに図3に示すように、主要評価項目である導入期終了時点(Visit3)と比較期最終時点(Visit5)の拡張期血圧の差は、ノルバスク®錠5mg群とアムロジピン錠5mg「サワイ」群の両群共に有意な低下($p < 0.005$)を認めた。最終時点の拡張期血圧値も薬剤間に有意差は認めなかった。

収縮期血圧についても、拡張期血圧と同様の結果であった(表2, 図3)。導入期終了時点と比較期最終時点の収縮期血圧の差は、ノルバスク®錠5mg群において有意な低下($p < 0.05$)を、アムロジピン錠5mg「サワイ」群では低下傾向($p < 0.1$)を示し、最終時点の収縮期血圧値も薬剤間で有意差はなかった。また、比較期4週目の拡張期血圧でもほぼ同様の結果であった。

脈拍数に関しても、両薬剤とも投与期間中大きな変化はなく、薬剤群間で経時推移のパターンに差異は認められなかった(表2)。

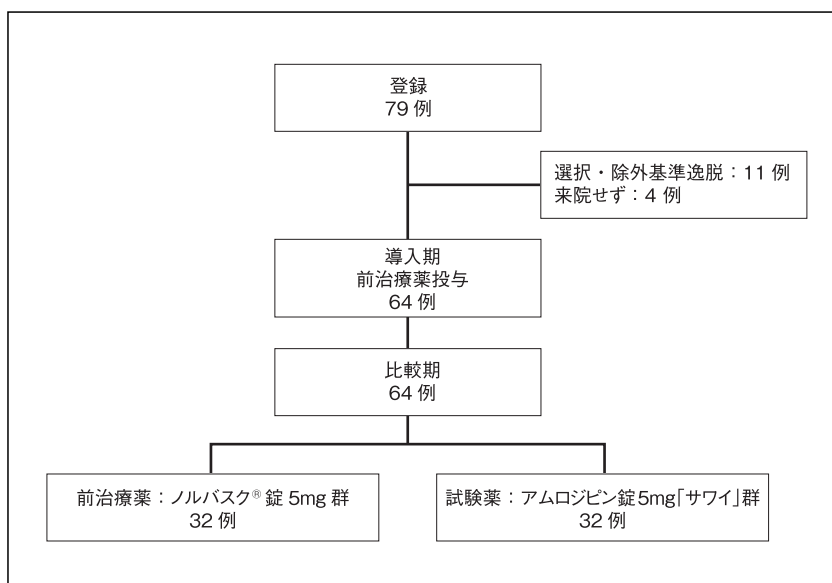


図2 症例の構成

4. 安全性

有害事象の程度はすべて軽度であった。発現件数は表3に示すように、ノルバスク®錠5mgを両群に投与している導入期とアムロジピン錠5mg「サワイ」とノルバスク®錠5mgの投与を比較した比較期いずれにおいても、薬剤群間で有意差はなかった。また、いずれの群も導入期と比較期の間で差はなかった。

なお、因果関係が否定できない副作用は、ノルバスク®錠5mg群で軽度の低血圧が1件(3.1%)あるのみであった。

臨床検査値の推移については、比較期の前と終了時

との比較において、すべての項目において両薬剤とも有意な変動は認めず、また、薬剤群の比較においても有意差は認められなかった。

IV 考察

本臨床研究では、アムロジピンベシル酸塩の後発医薬品であるアムロジピン錠5mg「サワイ」の臨床的効果を検証する目的で、先発医薬品であるノルバスク®錠5mgを4週間以上投与した本態性高血圧患者において、ノルバスク®錠5mgからアムロジピン錠5mg「サ

表1 患者背景

項目	区分	ノルバスク®錠5mg群	アムロジピン錠5mg「サワイ」群	検定方法	検定結果
解析対象症例数		32	32		
性別	男	22	26	χ^2 検定	0.2482 n.s.
	女	10	6		
身長 (cm)	平均	164.3	165.3	分散分析	0.6207 n.s.
	標準偏差	7.1	7.5		
体重 (kg)	平均	71.8	68.7	分散分析	0.3705 n.s.
	標準偏差	15.3	11.5		
BMI	平均	26.4	24.9	分散分析	0.1570 n.s.
	標準偏差	4.6	3.5		
年齢 (歳)	平均	55.2	57.1	分散分析	0.4503 n.s.
	標準偏差	10.5	9.6		
	50歳未満	9	7	Kruskal-Wallis 検定	0.7650 n.s.
	50歳以上 65歳未満	17	17		
65歳以上	6	8			
本態性高血圧罹病期間	平均	7.2	7.7	分散分析	0.7776 n.s.
	標準偏差	5.7	8.9		
アムロジピンベシル酸塩の使用および年数(年)	なし	1	4	χ^2 検定	0.1623 n.s.
	あり	31	28		
	平均	3.7	5.7	分散分析	0.0654 n.s.
	標準偏差	3.4	4.6		
喫煙歴および年数(年)	なし	19	22	χ^2 検定	0.4345 n.s.
	あり	13	10		
	平均	30.7	25.8	分散分析	0.4147 n.s.
	標準偏差	13.1	14.9		
飲酒歴および年数(年)	なし	4	6	χ^2 検定	0.4911 n.s.
	あり	28	26		
	平均	33.1	35.7	分散分析	0.3744 n.s.
	標準偏差	11.8	9.8		
既往歴	なし	20	17	χ^2 検定	0.4477 n.s.
	あり	12	15		
合併症	なし	14	11	χ^2 検定	0.4421 n.s.
	あり	18	21		
降圧薬の併用	なし	21	20	χ^2 検定	0.7945 n.s.
	あり	11	12		
併用薬	なし	14	16	χ^2 検定	0.6164 n.s.
	あり	18	16		

※群内比較：上段はp値、n.s. (not significant)

表2 導入期終了時点/比較期最終の有効性比較

項目	薬剤	例数	統計量	導入期 終了時点	比較期 最終時点	差	群内比較 対応のある t 検定	群間比較 分散分析
拡張期血圧 (mmHg)	ノルバスク®錠 5mg 群	32	平均	83.28	80.34	2.94	0.0035 [0.41 ~ 4.83]	0.7524 n.s.
			S.D.	7.30	6.71	5.26		
	アムロジピン錠 5mg「サワイ」群	32	平均	84.50	81.13	3.38	0.0024 [1.29 ~ 5.46]	
			S.D.	10.65	8.56	5.77		
収縮期血圧 (mmHg)	ノルバスク®錠 5mg 群	32	平均	130.34	126.47	3.88	0.0174 [0.73 ~ 7.02]	0.7334 n.s.
			S.D.	8.98	10.04	8.72		
	アムロジピン錠 5mg「サワイ」群	32	平均	129.47	126.41	3.06	0.0999 [-0.62 ~ 6.74]	
			S.D.	14.45	12.06	10.21		
脈拍 (拍/分)	ノルバスク®錠 5mg 群	32	平均	72.63	70.91	1.72	0.2229 [-1.10 ~ 4.54]	0.7865 n.s.
			S.D.	9.64	10.32	7.82		
	アムロジピン錠 5mg「サワイ」群	32	平均	70.69	69.50	1.19	0.3961 [-1.63 ~ 4.00]	
			S.D.	8.98	9.14	7.81		

※群内比較：上段は p 値，下段は 95%信頼区間

※群間比較：上段は p 値，n.s. (not significant : p < 0.05)

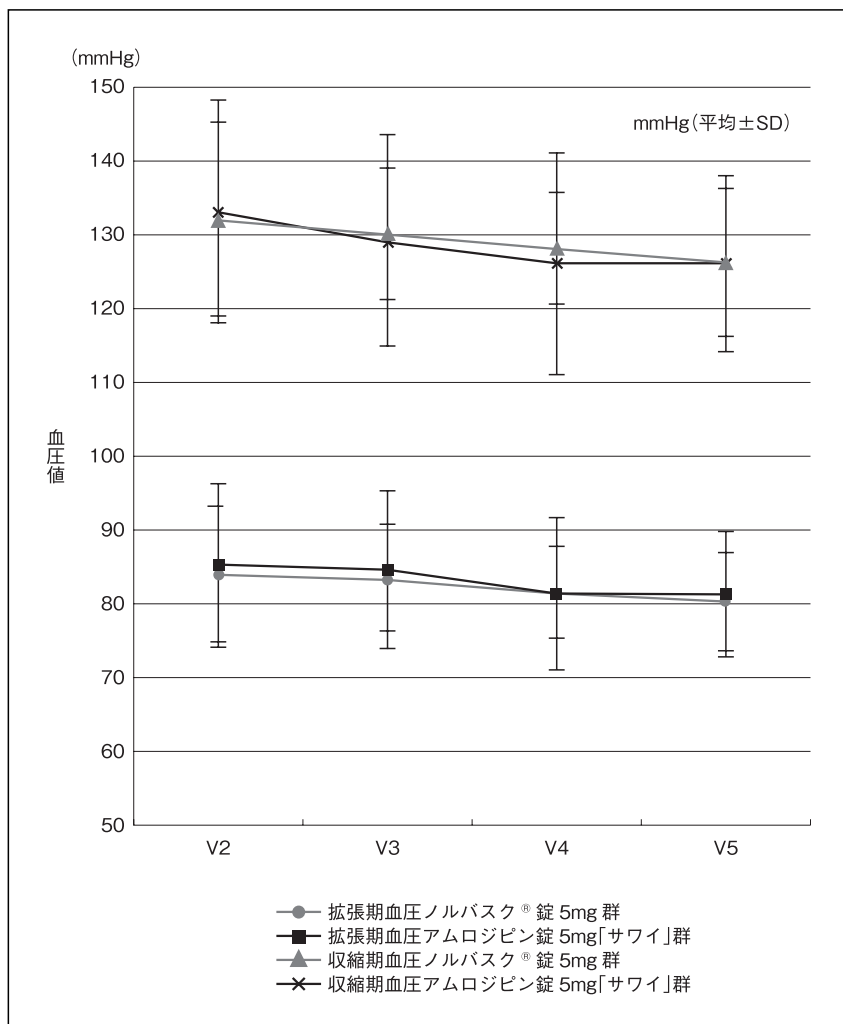


図3 血圧の推移

表3 有害事象一覧

MedDRA/J Ver.11.0	群	ノルバスク®錠5mg群				アムロジピン錠5mg「サワイ」群			
	投与薬剤	ノルバスク®錠5mg		ノルバスク®錠5mg		ノルバスク®錠5mg		アムロジピン錠5mg「サワイ」	
		導入期		比較期		導入期		比較期	
器官別大分類 (SOC)	基本語名 (PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5	15.6	2	6.3	1	3.1		
	気管支炎	1	3.1						
	咽頭炎					1	3.1		
	膀胱炎			1	3.1	1	3.1		
胃腸障害	歯痛	1	3.1						
	食中毒	1	3.1						
	下痢	1	3.1						
	悪心	1	3.1						
	腹痛			2	6.3				
	上腹部痛			1	3.1			1	3.1
	胃炎			1	3.1				
	胃腸炎	1	3.1						
	胃粘膜病変			1	3.1				
血管障害	挫傷			1	3.1				
	低血圧			1	3.1				
神経系障害	浮動性めまい					3	9.4	1	3.1
	体位性めまい							1	3.1
	頭痛					1	3.1	1	3.1
	神経炎					1	3.1		
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1	3.1						
	蕁麻疹	1	3.1						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	1	3.1						
筋骨格系および結合組織	骨粗鬆症					1	3.1		
	筋骨格硬直					1	3.1		
	変形性脊椎炎							1	3.1
	背部痛			1	3.1				
	坐骨神経痛			1	3.1				
	筋痙縮							1	3.1
	関節痛							1	3.1
眼障害	眼部腫脹					1	3.1		
	眼出血							1	3.1
臨床検査	血中コレステロール増加							1	3.1
	肝機能検査異常							1	3.1
	計	14	43.8	12	37.5	11	34.4	10	31.3

※症状の程度はすべて軽度

ワイ」に切り替えて8週間投与した群とノルバスク®錠5mgをさらに8週間継続投与した群に分けて降圧効果を比較した。その結果、主要評価項目であるトラフ時座位拡張期血圧の導入期終了時点と比較期最終時点の差をはじめとする降圧の指標は、いずれもアムロジピン錠5mg「サワイ」群とノルバスク®錠5mg群とで差

異を認めなかった。また、収縮期血圧についても、ほぼ同様な結果であり、拡張期血圧および収縮期血圧の経時的推移のパターンにも差異は認められなかった。すなわち、本臨床研究によってアムロジピンベシル酸塩の後発医薬品であるアムロジピン錠5mg「サワイ」が先発医薬品であるノルバスク®錠5mgと臨床的効果に

において同等であることが実証された。この成績はアムロジピン錠5mg「サワイ」の生物学的同等性⁸⁾を示す試験を裏付けるものである。

なお、アムロジピン錠5mg「サワイ」もノルバスク[®]錠5mgについてもいずれも比較期に入る前に4週間以上は同等の臨床的効果が期待できるノルバスク[®]錠5mgが投与されていたにもかかわらず、血圧値は低下傾向を認める。これは1つには、投与期間中は患者に残薬を持参させて、コンプライアンスの確認を行っていたために、患者の服薬コンプライアンスが上昇したことによる可能性がある。また、本臨床研究は3月から7月にかけて行われたため、血圧値の高い季節から低い季節に経過をみたことになり、季節変動が加味されていた可能性もある⁹⁾。

Ca拮抗薬は本質的には血管拡張性の降圧薬なので、反射性に交感神経緊張をきたして脈拍数を増加するとされている¹⁰⁾。しかし、アムロジピンベシル酸塩は作用持続時間がきわめて長いためにこの反射性頻脈の副作用は非常に弱い。実際、脈拍数については、アムロジピン錠5mg「サワイ」およびノルバスク[®]錠5mgのいずれにおいても投与期間中大きな変化はなく、薬剤群間で経時推移のパターンに差異は認められなかった。

安全性についても、比較期での有害事象は軽度のものであり、その発現件数は、アムロジピン錠5mg「サワイ」およびノルバスク[®]錠5mgで差はなかった。そのうち因果関係が否定できない副作用としてノルバスク[®]錠5mgで低血圧を1件認めたが、両群においてノルバスク[®]錠5mgの添付文書に記載されていない新たな副作用は認められなかった。また、臨床検査値についても、両群で差がなかった。

薬物の有効性・安全性についてはすでに先発医薬品で確認されていることから、後発医薬品の承認申請には、ヒト(健常人)で投与時に先発医薬品と血中濃度推移に統計学的な差がないことを確認する生物学的同等性が認められればよく⁷⁾、先発医薬品と異なり患者における有効性と安全性を証明するための臨床試験は必要とされていない。これは米国食品医薬品局(FDA)をはじめとして諸外国でも認められている解釈であるが、健常人と本態性高血圧患者では薬物の代謝や効果がすべて同じであるという保証はない。したがって、後発医薬品の普及促進に際して、本臨床研究において後発医薬品の臨床的効果が実証された意義は大きいと考え

られる。特に、アムロジピンベシル酸塩は投与対象患者が非常に多いので、その後発医薬品の1つであるアムロジピン錠5mg「サワイ」の臨床的効果が先発医薬品のノルバスク[®]錠5mgと同等であることを本臨床研究で示すことができたことは、臨床的に重要であると思われる。今後、長期投与の安全性に関する試験が望まれる。

以上の成績より、軽症・中等症本態性高血圧症患者の降圧療法においてアムロジピン錠5mg「サワイ」がノルバスク[®]錠5mgと同等の降圧効果と安全性を有する後発医薬品であることが示された。

まとめ

アムロジピンベシル酸塩の先発医薬品であるノルバスク[®]錠5mg投与中の軽・中等症の本態性高血圧患者を対象として、後発医薬品のアムロジピン錠5mg「サワイ」に切り替えた際の降圧作用と安全性について、ノルバスク[®]錠5mg継続投与群を対照として比較臨床試験を行った。その結果、

- 1) 降圧作用については、トラフ時座位拡張期および収縮期血圧の変化ならびに絶対値とも薬剤間で差は認めず、同等であった。
- 2) 安全性についても、有害事象発現件数、副作用発現件数などでみたところ、薬剤間で有意差はなかった。

したがって、アムロジピンベシル酸塩の後発医薬品であるアムロジピン錠5mg「サワイ」は軽・中等症本態性高血圧症患者において、先発医薬品と臨床的に同等の効果が得られた。

文献

- 1) 第5次循環器疾患基礎調査結果の概要(平成12年11月実施)[homepage on the internet], 東京, 厚生労働省, 2001年6月6日[参照日: 2008年8月5日], Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン. 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 3) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology

- (ESC). *J Hypertens* 25 : 1105-1187, 2007
- 4) Kuramoto K, Ichikawa S, Hirai A, et al : Azelnidipine and amlodipine : a comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 26 : 201-208, 2003
 - 5) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al ; VALUE trial group : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 363 : 2022-2031, 2004
 - 6) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al : Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 102 : 1503-1510, 2000
 - 7) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審発第786号および平成18年11月24日薬食審査発第1124004号にて一部改正))
 - 8) 梅村和夫, 近藤一直, 渡邊裕司, 他 : アムロジピン錠 2.5mg「サワイ」およびアムロジピン錠 5mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等試験. *診療と新薬* 45 : 512-521, 2008
 - 9) Sega R, Cesana G, Bombelli M, et al : Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 16 : 1585-1592, 1998
 - 10) Michalewicz L, Messerli FH : Cardiac effects of calcium antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 79 : 39-46, 1997