日本老年薬学会雑誌　Vol.9　No.3　2026　pp.60–66

原　著

アムロジピンベシル酸塩による末梢性浮腫：JADERの解析と症例報告

小野田稔久[1]，髙濱絵梨[1]，山下智子[2]，樽本康英[2]

[1]株式会社ユニスマイル　ユニスマイル薬局夏見店，
[2]株式会社ユニスマイル

Peripheral Edema Caused by Amlodipine: Analysis of JADER and a Case Report

Toshihisa Onoda[1], Eri Takahama[1], Tomoko Yamashita[2] and Yasuhide Tarumoto[2]

[1]UNISMILE Pharmacy NATUMI, UNISMILE INC.,
[2]UNISMILE INC.

Received February 5, 2026; Accepted August 5, 2026

Abstract

Aim: This study investigated amlodipine besilate (amlodipine)-induced peripheral edema through analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) and pharmacist-led case interventions, clarifying the role of pharmacists in monitoring side effects and guiding prescription adjustments.

Methods: The JADER analysis examined signal detection for amlodipine-associated adverse effects and their onset timing. Peripheral edema was analyzed according to sex, age, dose, and outcome. The case intervention was retrospectively assessed using electronic medical records.

Results: Peripheral edema was reported in 38 cases. The reported odds ratio was 10.57 (95% confidence interval: 7.42–14.26), indicating a clear signal. The median onset was 26 days. There were 21 male and 17 female patients, with 32 cases in patients aged ≥ 70 years. The most frequently reported dose was 5 mg, administered in 21 cases. Improvement was observed in 33 cases. In intervention cases, patients with diuretic-resistant peripheral edema after amlodipine dose escalation were prescribed azilsartan and had the amlodipine dose reduced. Following this adjustment, peripheral edema improved and systolic blood pressure stabilized at 120–130 mmHg.

Conclusions: This study suggested that peripheral edema caused by amlodipine is a common side effect among Japanese patients, that close observation within the first month of treatment may be important, and that long-term monitoring is necessary. When pharmacists confirm a patient's self-reported peripheral edema through consultation and make evidence-based prescription recommendations, this can serve as a framework for prescribing interventions.

Key words: amlodipine besilate, peripheral edema, JADER, case report

緒　言

アムロジピンベシル酸塩（以下，アムロジピン）は高血圧の治療に広く使用されており[1)]，地域薬局チェーン店での調査では，長期投薬を受けている患者に最も処方されている薬剤と報告されている[2)]．アムロジピンの副作用のひとつとして末梢性浮腫がある．末梢性浮腫は，健康な人にも現れる症状なため軽視されがちであるが，高齢になると自立歩行が困難になるので注意が必要な症状である．アムロジピンは，Caチャネル遮断薬の中で，2番目に末梢性浮腫が生じやすいことが報告されている[3)]．アムロジピンによる末梢性浮腫の発現機序，投与量など報告があるが[4)]，副作用発現時期など長期間投薬による患者データの報告は少ない．降圧治療は長期的な服薬が求められ，長期的な患者データによる調査はアムロジピンの副作用モニタリングのため，重要である．

近年，薬剤による有害事象の報告は自発報告システムからの報告数が増加している．自発報告システムは，薬剤性有害事象検出のための大規模データベースとして重要な情報源となっている[5)]．日本の独立行政法人医薬品

連絡先：小野田稔久　〒273-0865　千葉県船橋市夏見2-15-10ツカサハイツ101　e-mail：pharmacistonoda@gmail.com

医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：以下，PMDA）は，医薬品に関連する有害事象報告を包括的に蓄積しており，2004 年以降のデータを長期にわたり医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database：以下，JADER）として公表している[6]．現在までに JADER は，医薬品と薬物有害事象の関係を包括的に調査している[7]．副作用の報告は，市販後調査や再審査が定められているが，その期間は限られており，古く開発された薬剤ほど持続的な情報の収集が必要である．

保険薬局において，2015 年 10 月に厚生労働省から「患者のための薬局ビジョン」で「対物業務から対人業務へ」の方針が示されたことで，処方内容の確認や医師への疑義照会など，患者中心の業務への取り組みに対する評価が重要視されている[8]．調剤報酬の算定に関しては，1994 年から重複投薬・相互作用等防止加算が，2024 年から服薬情報等提供料 2 が新設され，保険薬剤師の積極的な臨床介入が今後より求められることが予想される．

本研究の目的は，JADER を用いてアムロジピン服用により末梢性浮腫が生じた患者の特徴や発現時期を解析し，あわせて保険薬剤師が介入した実際の症例を報告することで，保険薬剤師による副作用モニタリングと処方介入のあり方を明らかにすることである．特に症例報告は，エビデンスに基づく副作用モニタリングの実践的な一例として，保険薬剤師が実臨床にどのように関与し得るかを具体的に示すものであり，保険薬剤師の役割を可視化する実践知の記録として重要である．

方　　法

1.　データソース

JADER データベースは一般公開されており，PMDA のウェブサイトからダウンロードした（https://www.pmda.go.jp; 2025 年 1 月 27 日）．本研究では，2004 年 4 月から 2024 年 3 月まで報告されたデータを使用した．データ構造は，性別，年齢，報告年などの患者の人口統計学的情報（DEMO），処方薬名，投与量，投与開始・終了日などの医薬品情報（DRUG），有害事象名，転帰，有害事象の発現日などの有害事象情報（REAC），そして患者の病歴情報（HIST）の 4 つのファイルから構成されている．DRUG ファイルでは，薬剤の関与（被疑薬，併用薬，相互作用）が各薬剤に割り当てられている．被疑薬と相互作用に割り当てられた薬剤は，新たに原因薬剤として定義した．対象薬剤は，アムロジピンベシル酸塩の医薬品名（一般名）で登録されている原因薬剤とした．同じ識別番号で報告された DRUG ファイル内の薬剤名の重複は削除した．

2.　症例に占める割合と報告オッズ比

各副作用の症例に占める割合は，アムロジピンによる副作用症例数を各副作用の全症例件数で割った値とした．アムロジピンの各副作用のシグナル検出は，報告オッズ比を用いた[9]．報告オッズ比は，原因薬剤使用の有無と特定の副作用の発生の有無で割った 2 × 2 の分割表を用いて算出した．算出された報告オッズ比の 95% 信頼区間（CI）の下限値が 1 を超える場合，シグナル有りとした．

3.　副作用の発現時期の解析

アムロジピンの各副作用の発症までの期間を解析した．投与開始から各副作用発症までの日数は，JADER データファイルの投与開始日と有害事象の発現日を用いて算出した．投与開始日および有害事象の発現日のデータがない患者は除外した．投与開始日が複数ある場合は，有害事象発症前の最初の開始日を解析に用いた．アムロジピンと各副作用発症前日数との関係を調べるために箱ひげ図を作成し，中央値を比較した．

4.　症例報告

ユニスマイル薬局夏見店において，アムロジピン投与による末梢性浮腫の最も当てはまる典型症例を選択した．典型症例とは，過去の報告[10,11] および JADER 解析から予測される，性別は問わず，年齢 65 歳以上，アムロジピンの投与量 5 mg/day 以上を示す患者と定義した．典型症例において，アムロジピン投与開始または増量後に末梢性浮腫が発症し，保険薬剤師による処方介入の経緯について，電子薬歴から後方視的に調査した．電子薬歴からは，年齢，性別，既往歴，末梢性浮腫に関連する主観的情報，薬剤の服用歴の情報を収集した．本調査は，株式会社ユニスマイル倫理審査委員会より承認を得て実施した（承認番号：2503）．

結　　果

1.　アムロジピンを原因薬剤とする副作用の報告件数上位 30 項目

JADER（2004 年 4 月～2024 年 3 月）に報告された全症例件数は 909,836 件で，アムロジピンが原因薬剤であった症例件数は 4,222 件であった．最も多く報告された 30 項目の副作用（症例件数，症例に占める割合）は，肝機能検査異常（184 件，0.91%），低血圧（146 件，1.86%），血小板減少症（125 件，0.77%），横紋筋融解症（112 件，1.77%），間質性肺疾患（110 件，0.31%），肝障害（104 件，1.12%），腎障害（93 件，0.75%），薬疹（83 件，1.02%），徐脈（81 件，2.77%），薬物性肝障害（60 件，1.16%），多形紅斑（57 件，0.90%），急性腎障害（51 件，0.80%），スティーヴンス・ジョンソン症候群（49 件，0.70%），脳梗塞（48 件，0.58%），意識変容状態（47 件，0.79%），歯肉肥厚（46 件，38.33%），中毒性表皮壊

死融解症（46 件，1.41%），意識消失（45 件，1.00%），肺炎（45 件，0.29%），高血圧（44 件，0.96%），心不全（43 件，0.70%），無顆粒球症（43 件，1.07%），パーキンソン病（41 件，3.58%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（40 件，1.70%），尿細管間質性腎炎（40 件，1.62%），低カリウム血症（39 件，1.36%），末梢性浮腫（38 件，4.54%），発熱（35 件，0.44%），中毒性皮疹（33 件，2.08%），発疹（32 件，0.42%）であった（表 1）．

2.　報告オッズ比による副作用のシグナル解析

末梢性浮腫の報告オッズ比は 10.57（95%CI; 7.42–14.26）であり，シグナルが検出された．他のシグナルが検出された副作用は 24 項目あった．24 項目の報告オッズ比（95%CI）は，以下の通りであった : 肝機能検査異常 2.01（95%CI; 1.73–2.33），低血圧 4.18（95%CI; 3.54–4.93），血小板減少症 1.68（95%CI; 1.40–2.01），横紋筋融解症 3.95（95%CI; 3.27–4.78），肝障害 2.46（95%CI; 2.02–2.99），腎障害 1.63（95%CI; 1.33–2.01），薬疹 2.24（95%CI; 1.80–2.79），徐脈 6.22（95%CI; 4.98–7.78），薬物性肝障害 2.53（95%CI; 1.96–3.27），多形紅斑 1.96（95%CI; 1.51–2.55），急性腎障害 1.74（95%CI; 1.32–2.29），スティーヴンス・ジョンソン症候群 1.51（95%CI; 1.14–2.00），意識変容状態 1.73（95%CI; 1.29–2.30），歯肉肥厚 134.79（95%CI; 93.18–195.00），中毒性表皮壊死融解症 3.10（95%CI; 2.31–4.15），意識消失 2.17（95%CI; 1.62–2.92），高血圧 2.09（95%CI; 1.55–2.82），心不全 1.52（95%CI; 1.12–2.05），無顆粒球症 2.34（95%CI; 1.73–3.17），パーキンソン病 8.04（95%CI; 5.88–11.00），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.73（95%CI; 2.72–5.10），尿細管間質性腎炎 3.55（95%CI; 2.59–4.86），低カリウム血症 2.97（95%CI; 2.16–4.08），中毒性皮疹 4.58（95%CI; 3.24–6.47）（表 1）．

3.　アムロジピンを原因とする副作用の発現時期

末梢性浮腫の発現日の中央値は 26 日であった．アムロジピンを原因薬剤とするシグナルが検出された 25 項目について，それぞれの投与開始から副作用発現までの日数の箱ひげ図を図 1 に示す．末梢性浮腫以外の各副作

表 1　アムロジピンを原因薬剤とする上位 30 項目の副作用の報告数および報告オッズ比

副作用	症例件数（件）	症例に占める割合*（%）	報告オッズ比（95% 信頼区間）
肝機能検査異常	184	0.91	2.01（1.73–2.33）
低血圧	146	1.86	4.18（3.54–4.93）
血小板減少症	125	0.77	1.68（1.40–2.01）
横紋筋融解症	112	1.77	3.95（3.27–4.78）
間質性肺疾患	110	0.31	0.65（0.54–0.78）
肝障害	104	1.12	2.46（2.02–2.99）
腎障害	93	0.75	1.63（1.33–2.01）
薬疹	83	1.02	2.24（1.80–2.79）
徐脈	81	2.77	6.22（4.98–7.78）
薬物性肝障害	60	1.16	2.53（1.96–3.27）
多形紅斑	57	0.90	1.96（1.51–2.55）
急性腎障害	51	0.80	1.74（1.32–2.29）
スティーヴンス・ジョンソン症候群	49	0.70	1.51（1.14–2.00）
脳梗塞	48	0.58	1.26（0.95–1.68）
意識変容状態	47	0.79	1.73（1.29–2.30）
歯肉肥厚	46	38.33	134.79（93.18–195.00）
中毒性表皮壊死融解症	46	1.41	3.10（2.31–4.15）
意識消失	45	1.00	2.17（1.62–2.92）
肺炎	45	0.29	0.61（0.46–0.82）
高血圧	44	0.96	2.09（1.55–2.82）
心不全	43	0.70	1.52（1.12–2.05）
無顆粒球症	43	1.07	2.34（1.73–3.17）
パーキンソン病	41	3.58	8.04（5.88–11.00）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	40	1.70	3.73（2.72–5.10）
尿細管間質性腎炎	40	1.62	3.55（2.59–4.86）
低カリウム血症	39	1.36	2.97（2.16–4.08）
末梢性浮腫	38	4.54	10.57（7.42–14.26）
発熱	35	0.44	0.94（0.67–1.31）
中毒性皮疹	33	2.08	4.58（3.24–6.47）
発疹	32	0.42	0.89（0.63–1.27）

*アムロジピンによる副作用症例が，各副作用の全症例件数に占める割合

用の発現日の中央値は肝機能検査異常（42.5 日），低血圧（85 日），血小板減少症（78.5 日），横紋筋融解症（134.5 日），肝障害（136 日），腎障害（51 日），薬疹（61 日），徐脈（282.5 日），薬物性肝障害（86 日），多形紅斑（25 日），急性腎障害（574 日），スティーヴンス・ジョンソン症候群（140 日），意識変容状態（3 日），歯肉肥厚（442 日），中毒性表皮壊死融解症（14.5 日），意識消失（313 日），高血圧（32.5 日），心不全（250 日），無顆粒球症（50 日），パーキンソン病（44 日），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15 日），尿細管間質性腎炎（18 日），低カリウム血症（120 日），中毒性皮疹（650 日）であった．

4.　末梢性浮腫の患者の特徴

JADER 解析による末梢性浮腫の症例 38 件に関するデータを表 2 に示す．性別は，男性 21 件（55.3%）そして女性は 17 件（44.7%）であった．発現年齢は，60 歳未満の症例はおらず，19 件（50.0%）が 70 歳代，13 件（34.2%）が 80 歳以上であった．投与量は，3 件（7.9%）に 2.5 mg，21 件（55.3%）に 5 mg，5 件（13.2%）に 10 mg が投与された．転帰は，33 件（86.8%）に回復＋軽快を示した．

5.　介入事例

患者は 70 歳代の女性で，高血圧症，頻脈性心房細動，逆流性食道炎の既往があった．Day 0 の時点で，アムロジピン 10 mg/day，イルベサルタン 100 mg/day，カルベジロール 5 mg/day，エソメプラゾール 10 mg/day を

表 2　末梢性浮腫の患者の特徴

	末梢性浮腫（n = 38）
性別	
男性	21（55.3 %）
女性	17（44.7 %）
年齢（歳）	
0–59	0（0 %）
60–69	4（10.5 %）
70–79	19（50.0 %）
80–89	11（28.9 %）
90–99	2（5.3 %）
不明	2（5.3 %）
投与量（mg）	
2.5	3（7.9 %）
5	21（55.3 %）
10	5（13.2 %）
不明	9（23.7 %）
転帰	
回復	21（55.3 %）
軽快	12（31.6 %）
未回復	2（5.3 %）
不明	3（7.9 %）

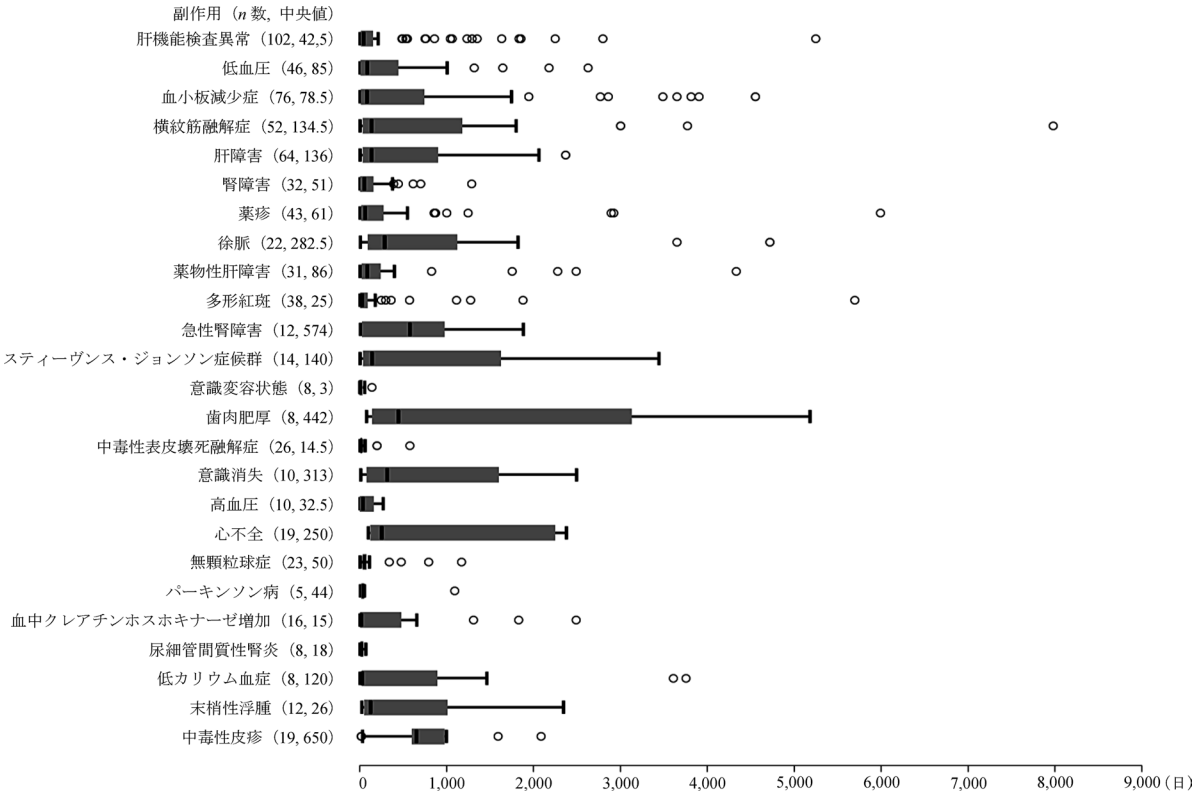


図 1　アムロジピンを原因薬剤とするシグナルが検出された 25 項目の副作用の発現時期

縦軸は副作用名（n 数，中央値）を示す．箱の下端は 25 分位値，上端は 75 分位値を示す．そして箱の中には中央値を示す．ひげの両端はデータの最小値と最大値を示し，箱ひげ図の外側の値は外れ値を表す．

内服していた．経過の概要を図2に示す．Day 0に末梢性浮腫の自覚症状があったため，ヒドロクロロチアジド25 mg/dayが処方追加となった．Day 56，末梢性浮腫の自覚症状が残存したため，フロセミド20 mg/dayがさらに追加となった．Day 82，末梢性浮腫の自覚症状は改善していないことを確認した．保険薬剤師は，ループ利尿薬を追加しても末梢性浮腫が改善しなかったため，アムロジピンによる末梢性浮腫の可能性を疑った．処方医に対しては，末梢性浮腫のリスク軽減が期待できる同種同効薬のシルニジピンへの変更，またはアムロジピン2.5 mg/dayの減量と同時に，降圧効果維持のためイルベサルタン100 mg/dayからアジルサルタン20 mg/dayへの変更を服薬情報提供書で処方提案した．Day 110，医師はアムロジピン5 mg/dayから2.5 mg/dayへの減量とイルベサルタン100 mg/dayからアジルサルタン20 mg/dayへの変更を処方した．Day 134 末梢性浮腫は改善し，収縮期血圧は120〜130 mmHgで安定していることを確認した．

考　　察

本研究では，最初にJADERのデータセットを用いてアムロジピンの副作用に関する報告を調査した．その結果，末梢性浮腫の報告が38件あり，シグナルが検出された．

Vukadinović らによる無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシス研究において，アムロジピンによる末梢性浮腫の発生率は，プラセボ調整率を考慮し10.5%と報告されていた[12]．さらに，アムロジピンの第3相臨床試験において，10 mg投与群の患者における末梢性浮腫の発生率は4%だった[13]．また，Caチャネル遮断薬による末梢性浮腫の発現機序は，細動脈拡張による毛細血管圧亢進に伴う浸出液の増加が原因の一因と報告されている[4]．末梢性浮腫は，過去の報告からもアムロジピンの特徴的な副作用であることは明らかであるが，日本人を主としたJADER解析による本研究の結果は，日本人においても末梢性浮腫がアムロジピンの特徴的な副作用であることを補完するものである．保険薬剤師のアムロジピンの副作用モニタリングにおいて，末梢性浮腫の確認は十分な意義があるものと考える．

末梢性浮腫の発現時期は，二重盲検試験において，重度の高血圧症患者を対象にアムロジピンの投与開始後4週目で，20%の患者で報告がされている[14]．しかし，アムロジピンは高血圧治療の第一選択になり得る薬剤であり[1]，軽度〜重度の様々な高血圧症患者に投与される．また，末梢性浮腫の発現時期を解析した報告はない．重度の高血圧症患者に限らずかつ長期投薬の患者データを含む本研究は，実際の保険薬剤師の現場の条件に近い条件であると考える．本研究のJADER解析および症例報告より，特に投与開始1か月以内のモニタリングが重要と考えられる一方，長期的なモニタリングも必要となる可能性を考える．2026年度診療報酬改定では，かかりつけ薬剤師フォローアップ加算や在宅薬学総合体制加算の見直しなどにより，患者アウトカムを重視した継続的薬学管理への役割転換がより強く求められている．した

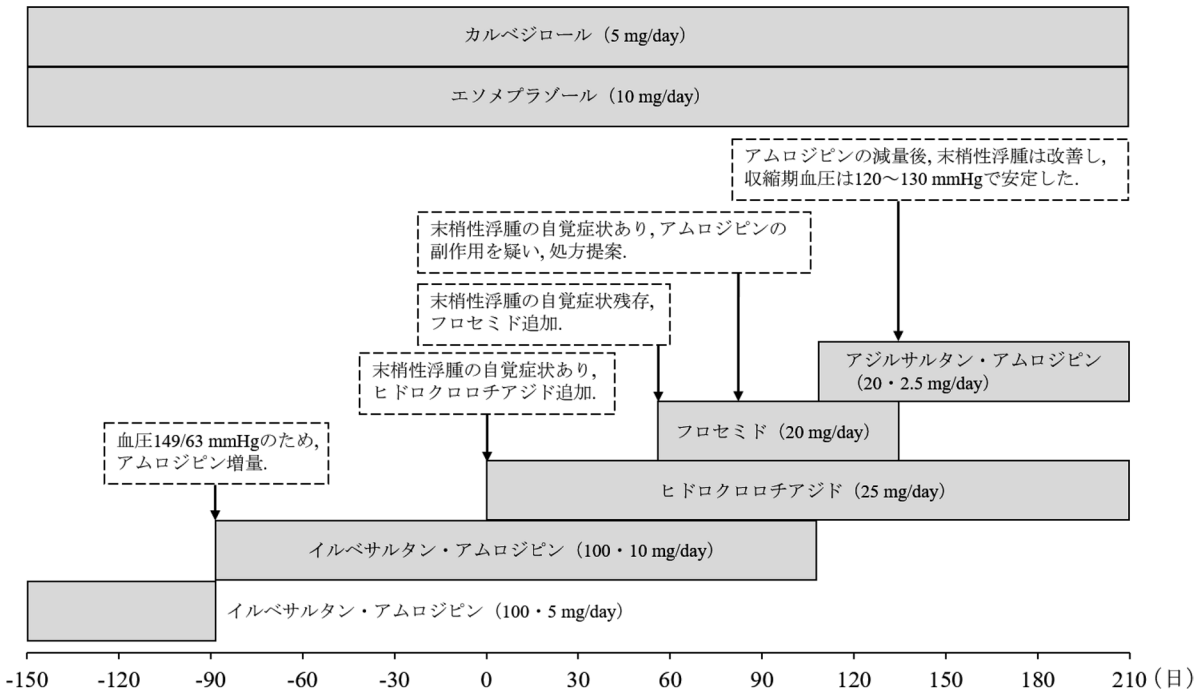


図2　使用薬剤と経過の要約

症例の使用薬剤と経過を示す．点線枠内の内容は，薬剤変更の理由と経過を示す．

がって，保険薬剤師は，継続的な副作用モニタリング，処方最適化，多職種との情報共有，および在宅を含めた継続的薬学管理が重要になると考える．

性別差に関して，Messerli らは，女性が男性よりも末梢性浮腫を発症する可能性が高いと報告している．しかし，これは女性が男性よりも末梢性浮腫をおこしやすいか，単に足首をより注意深く見る傾向が強いためと考察されている[4]．本報告では男女比ともに同程度の発現率であり，男女ともに注意が必要であると考える．

加齢は，基礎代謝量や身体活動量の低下などに起因する低蛋白血症による膠質浸透圧低下[15]，心機能と腎機能の低下による静脈圧の上昇などといった影響により[16]，末梢性浮腫の重要な要因である．中村らによると，Ca チャネル遮断薬を投与された患者における浮腫の発現率は，65 歳以上で 18.4%，65 歳未満で 7.9% であり，65 歳以上の高齢者において浮腫の発現率が有意に高いことが報告されている[10]．本研究の結果を含め，アムロジピンによる末梢性浮腫は高齢者において特に注意が必要な副作用であると考える．

アムロジピンによる浮腫の発現率は，5 mg で 5%，10 mg で 24% と用量依存的に増加することが報告されている[11]．JADER のデータからは，各用量でどれだけ服用されているかは明確ではないため，各用量によるリスクを厳密に示すことはできないが，アムロジピンの通常用量である 2.5〜5 mg において報告があったことから，通常用量においても注意が必要と考える．

アムロジピンのデータベースを用いた解析は，米国食品医薬品局の有害事象報告システム（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System：以下，FAERS）を用いて報告されている[17]．FAERS による解析では，JADER のデータベース解析と同様に，末梢性浮腫のシグナルが検出され，人種と関連しない副作用として考慮される可能性がある．さらに，検査での異常，循環器疾患および歯肉肥厚は，全集団そして高齢者集団の両方で報告オッズ比において高いランクに位置付けられており，本研究の結果と一致している．これらの症状の早期認識そして介入の重要性が強調される．

本研究では，次に保険薬剤師が患者との面談において，患者本人よりアムロジピンの用量増加後に末梢性浮腫の発症を確認し，医師に対し処方提案を実施した．高血圧の治療ガイドラインでは，浮腫などの体液過剰の場合，サイアザイド系利尿薬の併用が推奨されている[1]．また，サイアザイド系利尿剤で効果不十分な場合には，ループ利尿薬と併用することにより強い利尿効果が得られることが報告されている[18]．しかし，本症例では，フロセミド追加 26 日後の来局時においても，末梢性浮腫の自覚症状の改善は認められなかった．

Ca チャネル遮断薬による末梢性浮腫は，細胞膜の膜電位依存性 Ca チャネルに作用する血管収縮抑制作用により，末梢静脈に比べ末梢動脈を強く拡張させることで，毛細血管への圧が高まり生じる．ゆえに，ナトリウムや体液過剰とは無関係であり，利尿薬に抵抗性を示す血管拡張性浮腫とされている[19]．対策は，Ca チャネル遮断薬の減量や中止，あるいはレニン-アンギオテンシン系遮断薬の併用が有効である[1,20]．また，L 型 Ca チャネル遮断薬であるアムロジピンから細動脈拡張作用を有する N 型も遮断するシルニジピンへの変更は，アムロジピン誘発末梢性浮腫に対して有効であることが報告されている[21]．

本症例では，シルニジピンへの変更，またはアムロジピンの減量と同時に，イルベサルタンからアジルサルタンへの変更を提案した．日本の高血圧症患者を対象としたメタアナリシス研究では，アジルサルタンが他のアンギオテンシンⅡ受容体遮断薬と比較して優れた降圧効果を示したことから[22]，アムロジピン減量による降圧効果の低下を補う可能性があると考えた．本症例では，アムロジピンの減量およびアジルサルタンへの変更により，末梢性浮腫の改善と血圧の安定化が認められた．

本研究の限界として，JADER 解析において第一に重篤な有害事象が優先的に報告された可能性がある．第二に投与開始日などのデータ欠損がある報告は除外した．第三に併用薬の影響を完全に除外できない．第四に末梢性浮腫は心不全などの疾患の付随症状との鑑別が難しいため，交絡因子を完全に除去できない．

症例報告において第一に観察研究であり対照群もないため，因果関係の証明が困難である．第二に併用薬や生活習慣などの他の要因による影響を完全に除去できない．第三に末梢性浮腫の確認は定量的評価が困難である．第四に観察期間が限られており，長期的な影響は不明である．

課題はあるものの，高齢者は，高血圧の有病率が高く，多くの患者にアムロジピンが処方される．本研究より，アムロジピンによる末梢性浮腫は，日本人においても特徴的な副作用であり，投与開始後 1 か月以内のモニタリングの重要性に加え，長期的なモニタリングの必要性も考えられた．さらに，保険薬剤師が患者との面談を通じて，日常における末梢性浮腫の自覚症状の確認をし，エビデンスに基づいた処方提案を行うことは対物業務から対人業務へ移行する上で，処方の内容だけではない処方介入の在り方の一つである．本研究の JADER 解析結果および過去の報告において高頻度の副作用発症基準を満たす患者に対し，エビデンスに基づくひとつの治療戦略を提示することは，多くの保険薬剤師による臨床介入のきっかけの一助となり得ると考える．

謝　　辞

本研究では，株式会社ユニスマイル人材開発課の高橋淳一氏と舩木志保氏より助言を頂いた．ここに感謝の辞を申し上げる．

利 益 相 反

本論文に関して，開示すべき利益相反状態は存在しない．

引 用 文 献

1）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 2019，ライフサイエンス出版株式会社，東京，2019，76–81.
2）Kurata K, Onuki M, Yoshizumi K, Taniai E, Dobashi A, Proportion of Japanese outpatients filling prescriptions for long-term medication regimens, Patient Prefer Adherence, 2019, 13, 667–673.
3）Papavassiliou MV, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Belegrinos DA, Giannakopoulou AE, Toutouzas PK, Side effects of antihypertensive treatment with calcium channel antagonists, Am J Hypertens, 2001, 14, 114A.
4）Messerli FH, Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy, Am J Hypertens, 2001, 14, 978–979.
5）Kim HR, Sung M, Park JA, Jeong K, Kim HH, Lee S, et al., Analyzing adverse drug reaction using statistical and machine learning methods: a systematic review, Medicine (Baltimore), 2022, 101, e29387.
6）独立行政法人医薬品医療機器総合機構，「「データセットのダウンロードページ」で提供する情報について」，〈https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0004.html〉, cited 27 January, 2025.
7）Onoda T, Tanaka H, Matsuo H, Takigawa M, Satoh M, Ishii T, Analysis of COVID-19 mRNA vaccine-induced mouth ulcers using the Japanese Adverse Drug Event Report Database, Pharmazie, 2023, 78, 63–66.
8）厚生労働省，「「患者のための薬局ビジョン」～「門前」から「かかりつけ」，そして「地域」へ～　を策定しました」，〈https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000102179.html〉, cited 28 December, 2025.
9）van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG, A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11, 3–10.
10）中村宏洋，甲斐絢子，小原道子，林秀樹，杉山正，カルシウム拮抗薬内服患者の浮腫発現状況と浮腫発現関連因子の検討―保険薬局における薬剤服用歴の分析―，日地域薬局薬会誌，2020，8，127–133.
11）Messerli FH, Oparil S, Feng Z, Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension, Am J Cardiol, 2000, 86, 1182–1187.
12）Vukadinović D, Scholz SS, Messerli FH, Weber MA, Williams B, Bohm M, et al., Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials, J Hypertens, 2019, 37, 2093–2103.
13）Fujiwara T, Ii Y, Hatsuzawa J, Murase H, Watanabe T, Murakami M, et al., The Phase III, double-blind, parallel-group controlled study of amlodipine 10 mg once daily in Japanese patients with essential hypertension who insufficiently responded to amlodipine 5 mg once daily, J Hum Hypertens, 2009, 23, 521–529.
14）Izzo JL Jr, Purkayastha D, Hall D, Hilkert RJ, Comparative efficacy and safety of amlodipine/benazepril combination therapy and amlodipine monotherapy in severe hypertension, J Hum Hypertens, 2010, 24, 403–409.
15）圓谷朗雄，田中三千雄，渡辺明治，老年者浮腫の診断と治療―低栄養―，老と疾，1994，7，47–51.
16）Galindo-Ciocon D, Nursing care of elders with leg edema, J Gerontol Nurs, 1995, 21, 7–11.
17）Jiang J, Zhong Q, Zhou X, Zhou L, Zheng J, Liu B, et al., Correction: Adverse events associated with amlodipine: a pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system, Front Cardiovasc Med, 2025, 12, 1636315.
18）Sánchez-Marteles M, Garces-Horna V, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Conde-Martel A, et al., Combining loop and thiazide diuretics across the left ventricular ejection fraction spectrum: the CLOROTIC trial, JACC Heart Fail, 2024, 12, 1719–1730.
19）Messerli FH, Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy, Curr Cardiol Rep, 2002, 4, 479–482.
20）Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH, Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema, Am J Med, 2011, 124, 128–135.
21）Shetty R, Vivek G, Naha K, Tumkur A, Raj A, Bairy KL, Excellent tolerance to cilnidipine in hypertensives with amlodipine - induced edema, N Am J Med Sci, 2013, 5, 47–50.
22）Nakajima T, Oh A, Saita S, Yoshida T, Ohishi M, Nishigaki N, Comparative effectiveness of angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension in Japan—systematic review and network meta-analysis—, Circ Rep, 2020, 2, 576–586.