

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

選択的AT₁受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

アムバロ[®] 配合OD錠「TCK」

《バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合口腔内崩壊錠》

AMVALO

剤形	錠剤(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1錠中にバルサルタン(日局)を80mg及びアムロジピンベシル酸塩(日局)を6.93mg(アムロジピンとして5mg)含有する。
一般名	和名:バルサルタン アムロジピンベシル酸塩 洋名:Valsartan Amlodipine Besilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2016年 2月15日 薬価基準収載年月日:2016年 6月17日 発売年月日:2016年 6月17日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向けホームページ http://www.tatsumi-kagaku.com

本IFは2017年9月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-servies/0001.html> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びにI F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I F が提供されることとなった。

最新版のe-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I F の情報を検討する組織を設置して、個々のI F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行いI F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I F の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

- ①I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F 記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

①「I F 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
2. 一般名	2	7. 相互作用	23
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	25
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	27
5. 化学名（命名法）	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	27
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	28
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	15. その他の注意	28
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	28
4. 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	29
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	29
1. 剤形	5	2. 毒性試験	29
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	1. 規制区分	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	30
5. 調製法及び溶解後の安全性	7	3. 貯法・保存条件	30
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
7. 溶出性	7	5. 承認条件等	30
8. 生物学的試験法	11	6. 包装	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	7. 容器の材質	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	8. 同一成分・同効薬	30
11. 力価	11	9. 国際誕生年月日	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	11. 薬価基準収載年月日	30
14. その他	12	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
V. 治療に関する項目	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
1. 効能又は効果	13	14. 再審査期間	31
2. 用法及び用量	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
3. 臨床成績	13	16. 各種コード	31
VI. 薬効薬理に関する項目	15	17. 保険給付上の注意	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	X I. 文献	32
2. 薬理作用	15	1. 引用文献	32
VII. 薬物動態に関する項目	16	2. その他の参考文献	32
1. 血中濃度の推移・測定法	16	X II. 参考資料	32
2. 薬物速度論的パラメータ	20	1. 主な外国での発売状況	32
3. 吸収	20	2. 海外における臨床支援情報	32
4. 分布	20	X III. 備考	32
5. 代謝	20		
6. 排泄	21		
7. トランスポーターに関する情報	21		
8. 透析等による除去率	21		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22		
1. 警告内容とその理由	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

選択的AT₁受容体ブロッカーであるバルサルタンと持続性Ca拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の配合剤であり、本邦では2009年に上市されている。

アムバロ配合OD錠「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を得て、2016年6月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤はバルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩を有効成分とし、「高血圧症」に効能を有する淡黄色の素錠（口腔内崩壊錠）である。

○重大な副作用として血管浮腫、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、腎不全、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、低血糖、房室ブロック、横紋筋融解症、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)、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

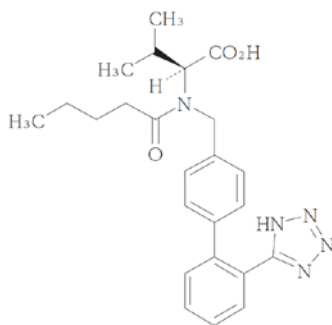
- (1) 和名：アムバロ配合OD錠「TCK」
- (2) 洋名：AMVALO Combination OD Tablets「TCK」
- (3) 名称の由来：日本ジェネリック医薬品学会導入の統一ブランド名称に基づき設定した。
Orally DisintegrationからODとした。

2. 一般名

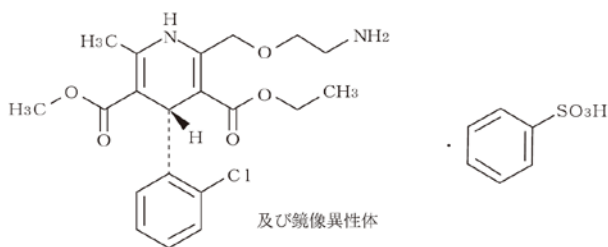
- (1) 和名(命名法)：バルサルタン (JAN)
アムロジピンベシル酸塩 (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Valsartan (JAN, INN)
Amlodipine Besilate (JAN)
Amlodipine (INN)
- (3) ステム：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan
Ca拮抗薬、ニフェジピン誘導體：-dipine

3. 構造式又は示性式

●バルサルタン



●アムロジピンベシル酸塩



4. 分子式及び分子量

●バルサルタン

分子式：C₂₄H₂₉N₅O₃

分子量：435.52

●アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

5. 化学名 (命名法)

- バルサルタン

(2*S*)-3-Methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]methyl} pentanamido) butanoic acid (IUPAC)

- アムロジピンベシル酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

- バルサルタン

137862-53-4

- アムロジピンベシル酸塩

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- バルサルタン
白色の粉末である。
- アムロジピンベシル酸塩
白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

- バルサルタン
メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。
- アムロジピンベシル酸塩
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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

- バルサルタン
該当資料なし
- アムロジピンベシル酸塩
融点:約198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

- バルサルタン
該当資料なし
- アムロジピンベシル酸塩
メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- バルサルタン
日局「バルサルタン」の確認試験法による。
- アムロジピンベシル酸塩
日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験法による。




4. 有効成分の定量法

- バルサルタン
日局「バルサルタン」の定量法による。
- アムロジピンベシル酸塩
日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	外 形			色 調 剤 形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
アムバロ配合 OD錠「TCK」	 9.1	 4.5	 290	淡黄色 素錠

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

	本体	包装材料
アムバロ配合OD錠「TCK」		

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にバルサルタン（日局）を80mg及びアムロジピンベシル酸塩（日局）を6.93mg（アムロジピンとして5mg）含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、クロスポビドン、スクラロース、無水クエン酸、1-メントール、黄色三二酸化鉄、香料

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

<安定性試験>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度60%、18ヵ月）の結果、アムバロ配合OD錠「TCK」は通常の市場流通下において2年6ヵ月間安定であることが推測された。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適	適	適	適
崩壊性	日局一般試験法 崩壊試験		適	適	適	適
製剤 均一性	含量 均一性試験	※1	適	/	/	適
		※2	適			適
溶出 試験	(2)	※1	適	適	適	適
	(3)	※2	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～ 105.0% を含む	※1	99.8	100.5	100.1	100.1
			97.6	99.1	98.3	98.6
			99.3	100.1	99.6	99.6
		※2	99.7	100.5	99.7	99.7
			97.5	99.1	97.9	98.2
			99.3	100.3	99.3	99.3

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットは、標準溶液から得たそれぞれのスポットのRf値に等しい。

(2) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）

(3) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）

※1：バルサルタン

※2：アムロジピンベシル酸塩

試験条件：25℃、相対湿度60%、18ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡黄色の素錠		淡黄色	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適	/	/
崩壊性	日局一般試験法 崩壊試験		適	適	適
製剤 均一性	含量 均一性試験	※1	適	/	/
		※2	適		
溶出 試験	(2)	※1	適	適	適
	(3)	※2	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～ 105.0% を含む	※1	99.8	100.2	100.5
			97.6	98.7	98.7
			99.3	99.3	99.8
		※2	99.7	99.3	100.7
			97.5	98.1	99.0
			99.3	98.8	100.2

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

規格			9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後
性状	淡黄色の素錠			変化なし	変化なし
確認試験	(1)			適	
製剤 均一性	含量	※1		適	
	均一性試験	※2		適	
溶出 試験	(2)	※1	適	適	適
	(3)	※2	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95.0～ 105.0% を含む	※1	98.9	100.0	101.0
			97.1	97.9	99.4
			98.4	99.7	100.0
		※2	98.7	100.3	100.9
			96.8	98.3	99.1
			98.2	100.3	99.8

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットは、標準溶液から得たそれぞれのスポットのRf値に等しい。
 (2) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）
 (3) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）
 ※1：バルサルタン
 ※2：アムロジピンベシル酸塩

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

【溶出挙動における類似性】

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法

試験条件

試験液量：900 mL

温度：37℃±0.5℃

試験液：pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数：50rpm(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm(バルサルタン：pH1.2、アムロジピンベシル酸塩：pH3.0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

●バルサルタン

判定基準

pH1. 2

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び120分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH3. 0、pH1. 2(100rpm)

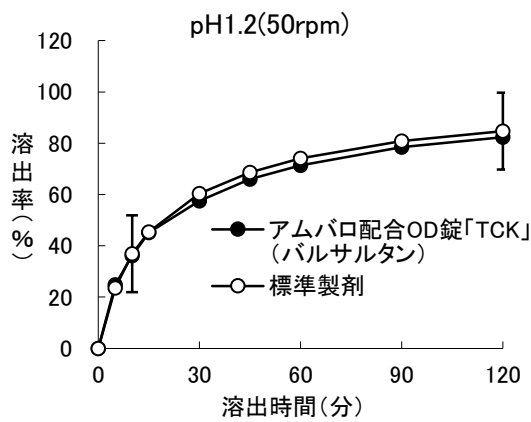
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び90分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6. 8

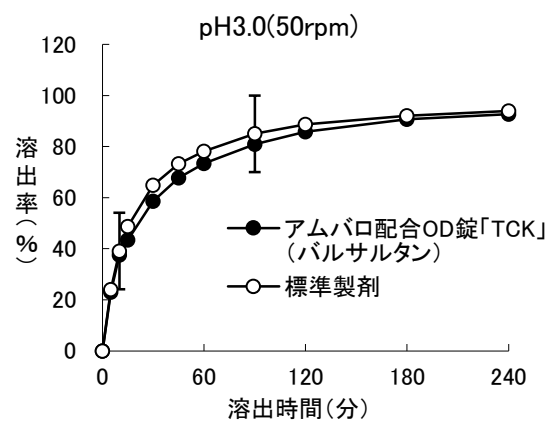
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

水

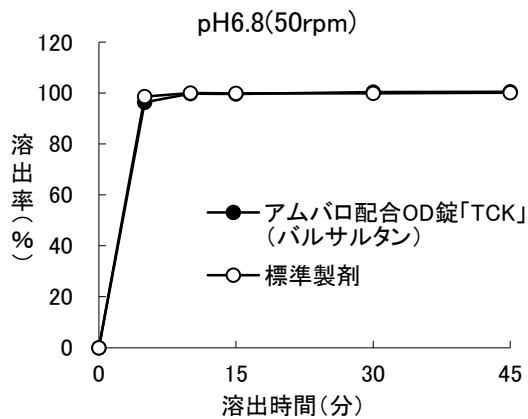
f2関数の値が42以上である。



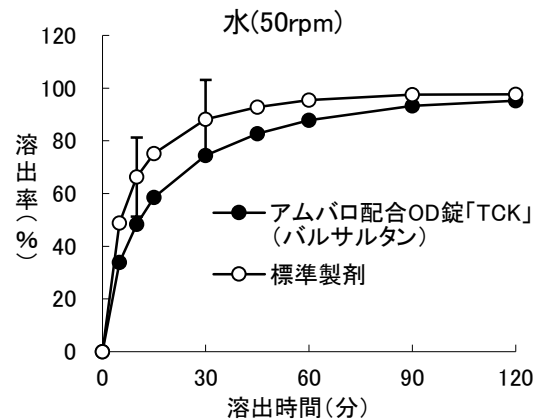
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

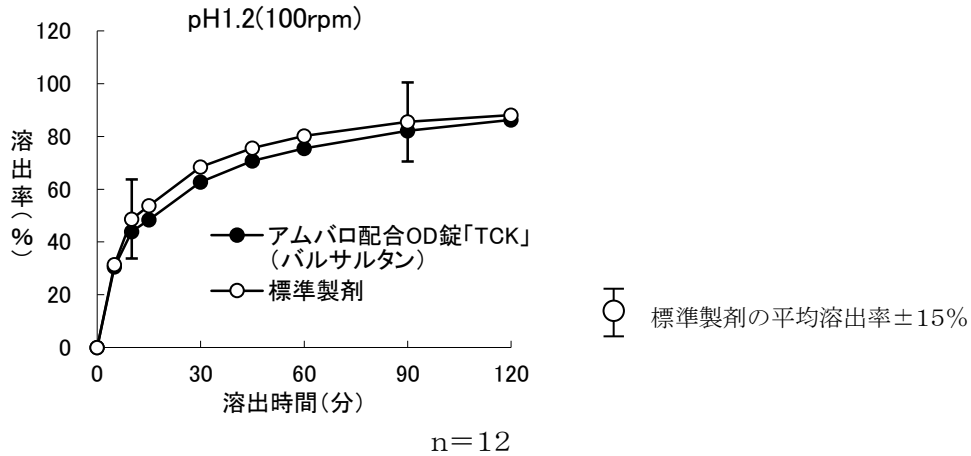


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、80mg)	アムパロ配合OD錠 「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	36.9	36.1	範囲内
			120分	84.7	82.3	範囲内
		pH3.0	10分	39.1	37.6	範囲内
			90分	85.0	80.9	範囲内
		pH6.8	15分	99.9	99.6	範囲内
		水	f2関数の値は43で42以上			
	100rpm	pH1.2	10分	48.7	43.9	範囲内
			90分	85.5	82.2	範囲内

(n=12)

●アムロジピン

判定基準

pH1.2、pH6.8、pH3.0(100rpm)

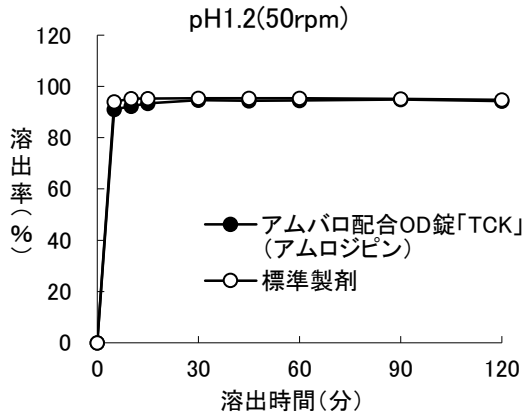
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH3.0

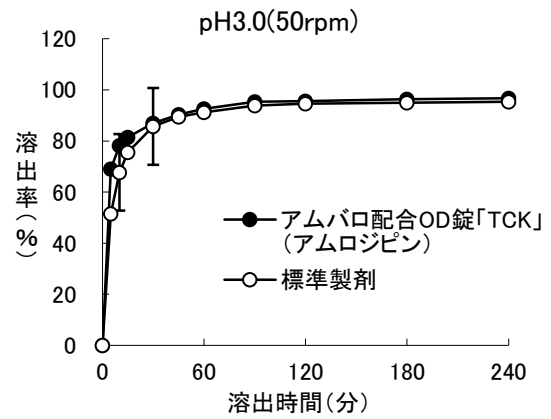
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点(10分及び30分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

水

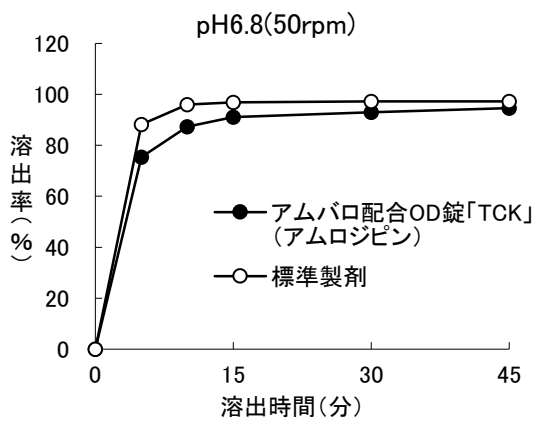
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点(10分及び15分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。



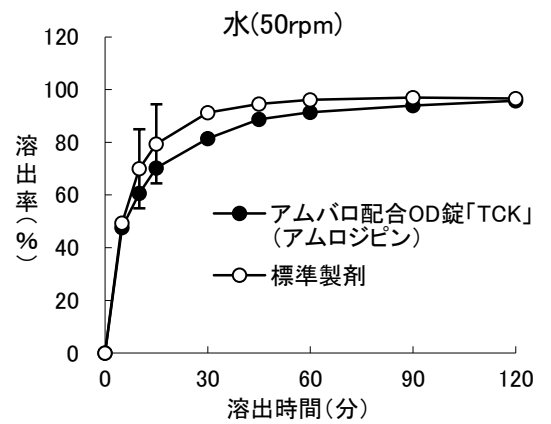
n = 12



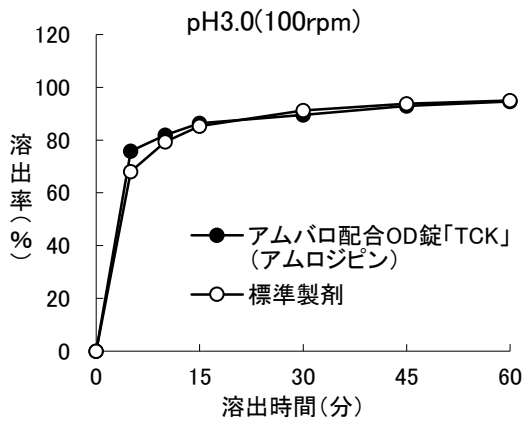
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ 標準製剤の平均溶
出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	アムパロ配合OD錠 「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	95.3	93.4	範囲内
		pH3.0	10分	67.7	78.2	範囲内
			30分	85.7	87.0	範囲内
		pH6.8	15分	96.9	91.1	範囲内
		水	10分	70.0	60.7	範囲内
	15分		79.4	70.2	範囲内	
	100rpm	pH3.0	15分	85.3	86.4	範囲内

(n=12)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

規格：試料溶液から得た2個のスポットは標準溶液から得たそれぞれのスポットのRf値に等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

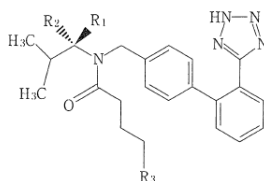
11. 力価

該当しない

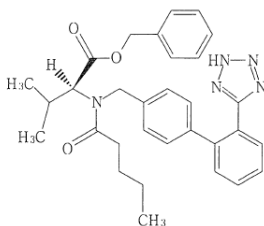
12. 混入する可能性のある夾雑物

● バルサルタン

混入が予想される類縁物質としてブチリル体などが日本薬局方医薬品各条で規定されている。



- A. $R_1 = H$, $R_2 = CO_2H$, $R_3 = CH_3$: (2*R*)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butanoic acid (光学異性体)
- C. $R_1 = CO_2H$, $R_2 = R_3 = H$: (2*S*)-2-[butanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]-3-methylbutanoic acid (ブチリル体)



- B. benzyl (2*S*)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butanoate (ベンジルエステル体)

- アムロジピンベシル酸塩
該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

[効能又は効果に関連する使用上の注意]

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

- 以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
バルサルタン
通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。
アムロジピン
・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。
- 原則として、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
- 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」(2)の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表中の◎：評価資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず を表す

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	日本人健康成人男子	ー	◎	◎	非盲検化 単回経口投与

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ARB：カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、テルミサルタン など
カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

バルサルタン

アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT₁受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンギオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。

アムロジピン

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾

		Tmax (hr)	
バルサルタン	水なし投与	2.6±0.8	(Mean±S. D. ,n=136)
	水あり投与	3.2±1.1	(Mean±S. D. ,n=56)
アムロジピン	水なし投与	5.2±0.8	(Mean±S. D. ,n=136)
	水あり投与	6.3±1.5	(Mean±S. D. ,n=56)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

【生物学的同等性試験】

バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤であるアムバロ配合OD錠「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はアムバロ配合OD錠「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のバルサルタン及びアムロジピン濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は10日間以上とする。

・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にバルサルタンを80mg及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして5mg含有するアムバロ配合錠「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに（水なし投与においては試験製剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させて舌で軽くつぶしてから唾液とともに）経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72及び120時間後の18時点（バルサルタン：投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24 アムロジピン：投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、120時間）とする。採血量は1回につき5mLとする。

・分析法：LC-MS/MS法

<薬物動態パラメータ>

●バルサルタン（水なし投与）

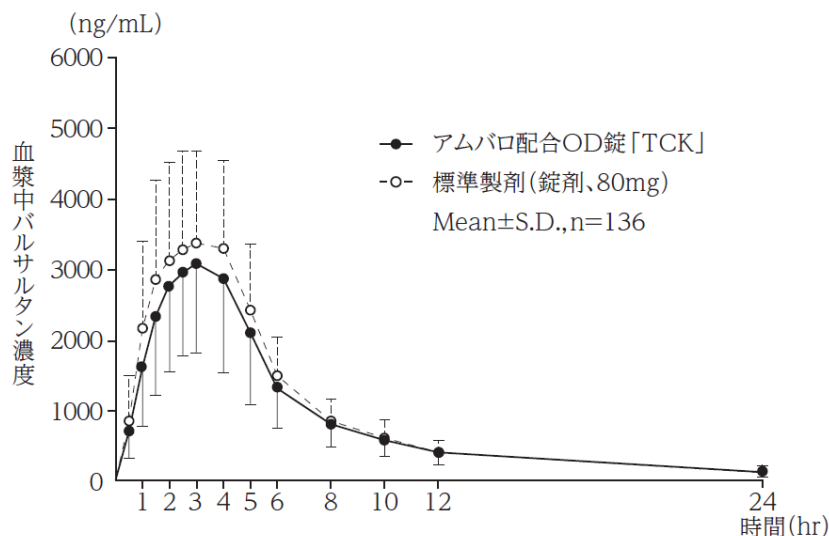
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠「TCK」	20447±7141	3510±1420	2.6±0.8	6.0±1.1
標準製剤 (錠剤、80mg)	22916±7879	3918±1339	2.7±1.0	5.8±0.9

(Mean±S. D. ,n=136)

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。

表 アムバロ配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
	$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
AUC _{0→24hr}	$\log(0.84) \sim \log(0.94)$
Cmax	$\log(0.82) \sim \log(0.93)$



●アムロジピン（水なし投与）

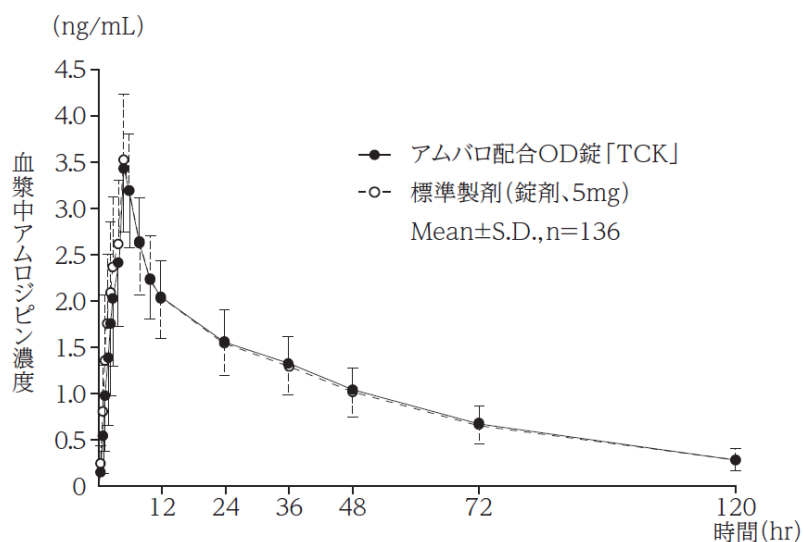
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→120hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠「TCK」	122.1 ± 26.6	3.48 ± 0.64	5.2 ± 0.8	37.5 ± 7.4
標準製剤 (錠剤、5mg)	121.8 ± 28.3	3.57 ± 0.70	5.0 ± 0.7	38.3 ± 7.4

(Mean ± S. D. ,n=136)

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。

表 アムバロ配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
	$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
AUC _{0→120hr}	$\log(0.98) \sim \log(0.94)$
Cmax	$\log(0.95) \sim \log(1.00)$



●バルサルタン（水あり投与）

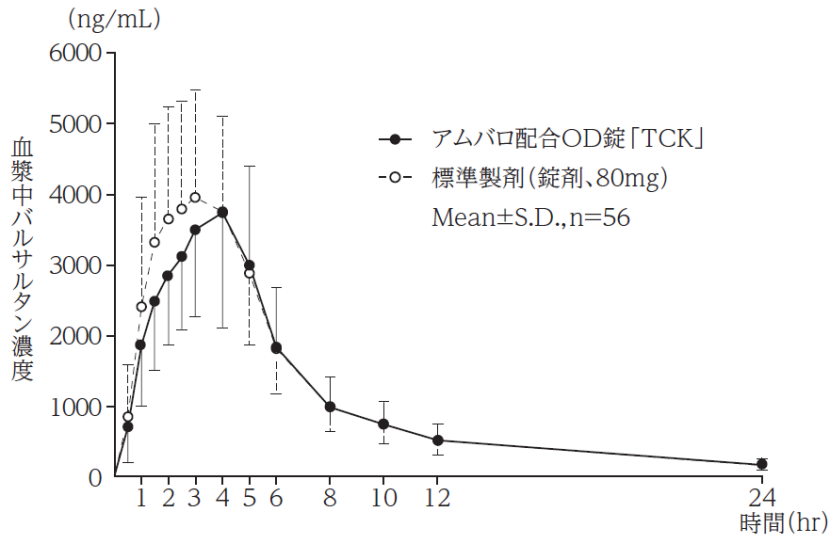
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠「TCK」	25390±8662	4166±1499	3.2±1.1	6.4±0.9
標準製剤 (錠剤、80mg)	26993±8990	4505±1546	2.9±1.0	6.5±1.1

(Mean±S. D. ,n=56)

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。

表 アムバロ配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
	AUC _{0→24hr}
Cmax	$\log(0.83) \sim \log(1.02)$



● アムロジピン（水あり投与）

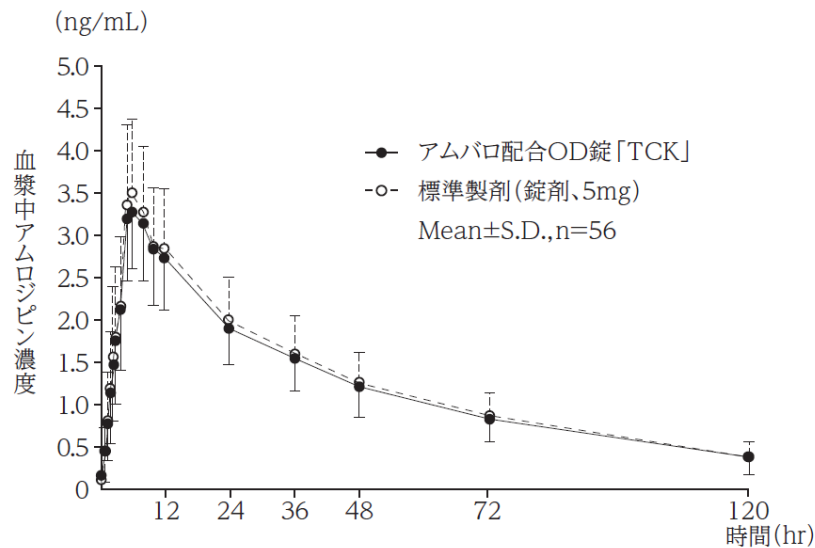
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→120hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠「TCK」	147.1 ± 37.1	3.46 ± 0.68	6.3 ± 1.5	41.9 ± 10.1
標準製剤 (錠剤、5mg)	152.8 ± 40.2	3.67 ± 0.93	6.0 ± 1.4	41.8 ± 9.8

(Mean ± S. D., n=56)

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。

表 アムバロ配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC _{0→120hr}	$\log(0.93) \sim \log(1.00)$
Cmax	$\log(0.92) \sim \log(0.99)$



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。

- (4) **中毒域**
該当資料なし
 - (5) **食事・併用薬の影響**
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。
 - (6) **母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因**
該当資料なし
2. **薬物速度論的パラメータ**
- (1) **解析方法**
該当資料なし
 - (2) **吸収速度定数**
該当資料なし
 - (3) **バイオアベイラビリティ**
該当資料なし
 - (4) **消失速度定数**
該当資料なし
 - (5) **クリアランス**
該当資料なし
 - (6) **分布容積**
該当資料なし
 - (7) **血漿蛋白結合率**
該当資料なし
3. **吸収**
該当資料なし
4. **分布**
- (1) **血液－脳関門通過性**
該当資料なし
 - (2) **血液－胎盤関門通過性**
該当資料なし
 - (3) **乳汁への移行性**
該当資料なし
 - (4) **髄液への移行性**
該当資料なし
 - (5) **その他の組織への移行性**
該当資料なし
5. **代謝**
- (1) **代謝部位及び代謝経路**
該当資料なし
 - (2) **代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種**
アムロジピン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。
 - (3) **初回通過効果の有無及びその割合**
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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) 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
- (3) 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）
- (4) アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「重要な基本的注意」(4)の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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」(2)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」(3)の項参照）
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。〕
- (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、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。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgの配合剤であり、バルサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。（〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項参照）
- (2) 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濾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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (3) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、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、投与は避けること。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

<p>意すること。</p> <p>(4) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に注意すること。</p> <p>1) 血液透析中の患者</p> <p>2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕</p> <p>3) 嚴重な減塩療法中の患者</p> <p>(6) パルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。</p> <p>(8) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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。</p> <p>(9) アムロジピン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。</p>

7. 相互作用

アムロジピン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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	

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 トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすこと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。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起これると考えられている。
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、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピン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	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進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
グレープフルーツジュース	アムロジピン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アムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。
シンバスタチン	シンバスタチン80mg（国内未承認の高用量）とアムロジピンの併用により、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	タクロリムスとアムロジピンとの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。	アムロジピンとタクロリムスは、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状として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) **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝炎、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **腎不全**：腎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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **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投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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、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、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 低血糖：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 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。
- 10) 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、観察を十分に行い、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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 11) 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）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。
- 12) 天疱瘡、類天疱瘡：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

こ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
皮膚障害	発疹、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症
精神神経系障害	めまい、頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害、しびれ、味覚異常、異常感覚、気分動揺、不安、振戦、錐体外路症状
血液及びリンパ系障害	貧血、好酸球数増加、白血球数増加、紫斑
心臓障害	期外収縮、心房細動、動悸、頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止
血管障害	低血圧、ほてり、起立性低血圧、血管炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎、嘔気、嘔吐、膵炎、口内乾燥、排便回数増加
肝胆道系障害	γ-GTP増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ビリルビン増加、腹水、ALP増加、LDH増加
呼吸器障害	鼻咽頭炎、咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血
腎及び尿路障害	尿中血陽性、頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、排尿障害、多尿、BUN増加、尿管結石
代謝及び栄養障害	高脂血症、高尿酸血症、糖尿病、食欲不振、高血糖、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少、低ナトリウム血症
筋骨格系障害	腰背部痛、筋痙攣、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感
その他	CK（CPK）増加、浮腫、耳鳴、無力症（脱力感等）、倦怠感、胸痛、疲労、口渇、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 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) 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
2. 重大な副作用
ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
3. その他の副作用
こ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。
皮膚障害：発疹、掻痒症、蕁麻疹、紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症

9. 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、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- (2) バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。

10. 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。〔バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤における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。また、アムロジピンにおける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。〔バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている⁵⁾。更に、バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。〕

11. 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）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、症状：バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。また、アムロジピンの過量投与により、過度の末梢血管拡張が起こり、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：通常、次のような処置を行う。

- 1) 催吐及び活性炭投与 [アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン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の報告がある。]
- 2) 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。

注意：バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%、98%であり、血液透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

(1) **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。)

(2) **服用時**

- 1) 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すこと。
- 2) 本剤はPTPシートから取り出す際、縁が欠ける又は割れる可能性があるが、品質に問題はない。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。PTPシートからの取り出しは、爪を立てずにゆっくりと押し出すことが望ましい。
- 3) 本剤は舌の上のせ唾液を湿潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後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。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。

15. その他の注意

因果関係は明らかではないが、アムロジピン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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アムバロ配合OD錠「TCK」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バルサルタン 該当しない

アムロジピンベシル酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（2年6ヵ月）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は吸湿性を有するため、PTPシートのまま保存すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：100錠、140錠、500錠、700錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミ袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エックスフォージ配合錠

同 効 薬：ARB：カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、テルミサルタン

カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩

など

9. 国際誕生年月日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年 2月15日

承認番号：22800AMX00326000

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アムバロ配合OD錠「TCK」	124810401	2149114F2036	622481001

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 5) Naito T, et al.:J Hum Lact 31(2):301, 2015

2. その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

X III . 備 考

その他の関連資料

なし



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地
電話 (076) 247-1231 代表