

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

劇薬
処方箋医薬品

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[®] 配合錠「タナベ」

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

AMVALO[®] Combination Tablets

剤 形	帯黄白色・フィルムコーティング錠
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錠中に日局バルサルタン 80mg 及び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
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：2015年8月17日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日 発 売 年 月 日：2015年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本 IF は 2019 年 12 月 改 訂 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」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/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（<https://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・薬剤師等にとっても、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、添付文書で赤枠・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。

- ② I 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があり、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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 12
10. 製剤中の有効成分の定量法 12
11. 力価 12
12. 混入する可能性のある夾雑物 12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 12
14. その他 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 用法及び用量 13
3. 臨床成績 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 16
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 19
4. 分布 19
5. 代謝 20
6. 排泄 20
7. トランスポーターに関する情報 20
8. 透析等による除去率 20

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 21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 21
5. 慎重投与内容とその理由 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 22
7. 相互作用 22
8. 副作用 25
9. 高齢者への投与 28
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 28
11. 小児等への投与 28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 29
13. 過量投与 29
14. 適用上の注意 29
15. その他の注意 29
16. その他 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 30
2. 毒性試験 30

X. 管理的事項に関する項目		14. 再審査期間	32
1. 規制区分	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
2. 有効期間又は使用期限	31	16. 各種コード	32
3. 貯法・保存条件	31	17. 保険給付上の注意	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	31	X I. 文献	
5. 承認条件等	31	1. 引用文献	33
6. 包装	31	2. その他の参考文献	33
7. 容器の材質	31	X II. 参考資料	
8. 同一成分・同効薬	32	1. 主な外国での発売状況	34
9. 国際誕生年月日	32	2. 海外における臨床支援情報	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32	X III. 備考	
11. 薬価基準収載年月日	32	その他の関連資料	39
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	32		
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アムバロ配合錠「タナベ」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する選択的 AT₁ 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬合剤である。

本剤は後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2015 年 8 月に承認を取得、2015 年 12 月より田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が発売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、高血圧症の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
- (2) 本剤は、1 日 1 回投与の錠剤である。（「V. 治療に関する項目-2」参照）
- (3) 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。

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

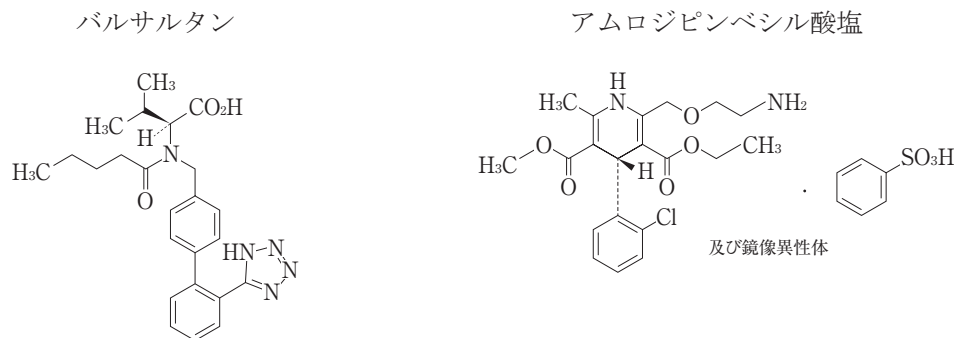
- (1) 和名：アムバロ配合錠「タナベ」
(2) 洋名：Amvalo Combination Tablets
(3) 名称の由来：有効成分名の一部の組み合わせ+剤形+「タナベ」

注)「アムバロ」は日本ジェネリック医薬品学会が商標登録した後発医薬品の統一ブランド名

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：バルサルタン(日局、JAN) / アムロジピンベシル酸塩(日局、JAN)
(2) 洋名(命名法)：Valsartan(日局、JAN、INN) / Amlodipine besilate(日局、JAN)
(3) ステム：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

バルサルタン：
分子式： $C_{24}H_{29}N_5O_3$
分子量：435.52

アムロジピンベシル酸塩：
分子式： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
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

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。メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

アムロジピンベシル酸塩：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

該当資料なし

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」の確認試験に準ずる。

アムロジピンベシル酸塩：日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験に準ずる。

4. 有効成分の定量法




バルサルタン：日局「バルサルタン」の定量法に準ずる。

アムロジピンベシル酸塩：日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

性状・剤形	帯黄白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径 (mm) 8.6	厚さ (mm) 4.0	重量 (mg) 229

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

TS90 (PTP シートに表示)

(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 錠中に日局 バルサルタン 80mg、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) 含有

(2) 添加物

添加物
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

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) 加速試験¹⁾

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品及びポリエチレン容器を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アムバロ配合錠「タナベ」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。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、含量

(2) 無包装状態での安定性²⁾

アムバロ配合錠「タナベ」の無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

保存条件		保存形態	保存期間	結果* ²
温度* ¹	40℃	遮光・気密容器（瓶）	3 ヶ月	変化なし（◎）
湿度* ¹	25℃、75%RH	遮光・開放	3 ヶ月	変化なし（◎）
光* ¹	1,000lx 24hr 照射／日	気密容器（瓶）	60 万 lx・h (25 日間)	変化なし（◎）

*1. 試験項目：性状、硬度、純度試験、溶出試験、含量

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」

（平成 11 年 8 月 20 日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類（下記）に準じた。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

（外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内）

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

（外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 以上）

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

（外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。溶出性：規格値外）

5. 調製法及び溶解後の安定性

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

<参考>

溶出挙動の類似性³⁾

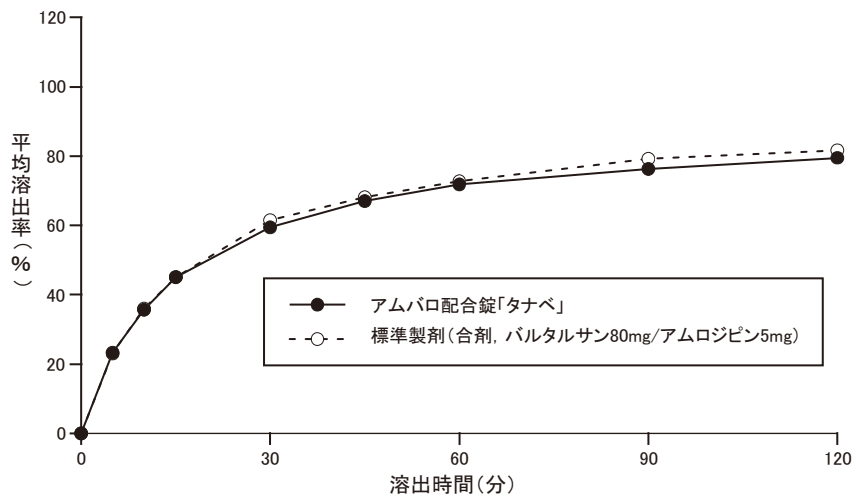
アムバロ配合錠「タナベ」は、1錠中にバルサルタン 80mg 及びアムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg) を含有するフィルムコーティング錠である。下記の 5 条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、アムバロ配合錠「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	アムバロ配合錠「タナベ」(Lot No. ZBVB) 標準製剤：先発医薬品 (合剤、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg) 有効成分：バルサルタン、アムロジピン
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	①pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液 (900mL) / 50rpm ②pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液 (900mL) / 50rpm ③pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液 (900mL) / 50rpm ④ 水：日本薬局方精製水 (900mL) / 50rpm ⑤pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液 (900mL) / 100rpm
判定結果	バルサルタン ①標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点 (15 分)、及び規定された試験時間 (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±12% の範囲にあった。 ②標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%付近の 2 時点 (10 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%の範囲にあった。 ③試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ④f2 関数の値が 42 以上であった。 ⑤標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%付近の 2 時点 (5 及び 60 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% の範囲にあった。

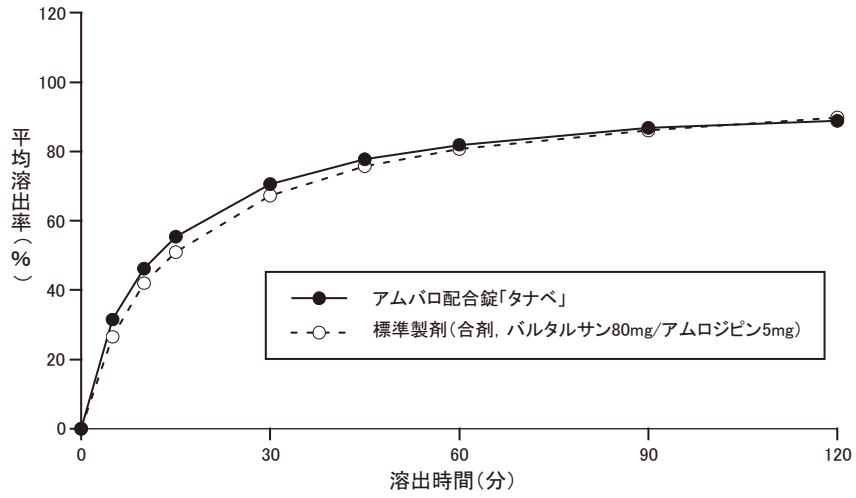
判定結果	<p>アムロジピン</p> <p>①試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>②標準製剤の平均溶出率が約40%及び85%付近の2時点(5及び45分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>③試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>④標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%付近の2時点(15及び30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>⑤標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%付近の2時点(5及び30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
------	---

バルサルタン

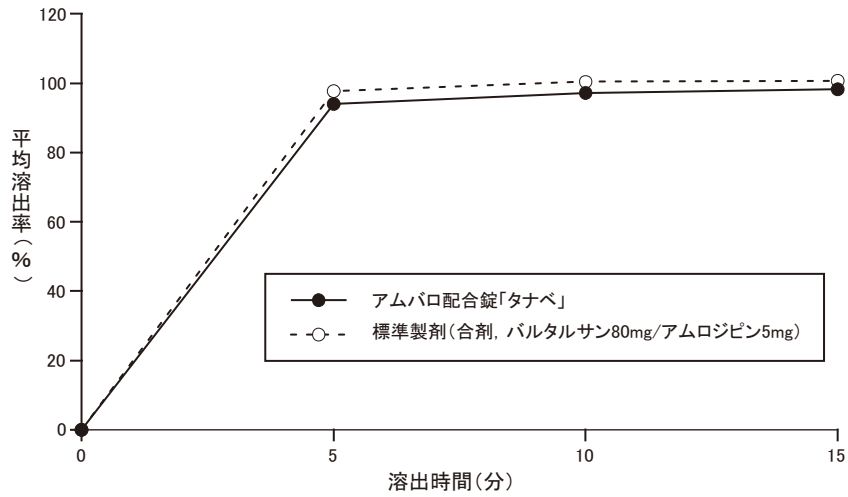
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



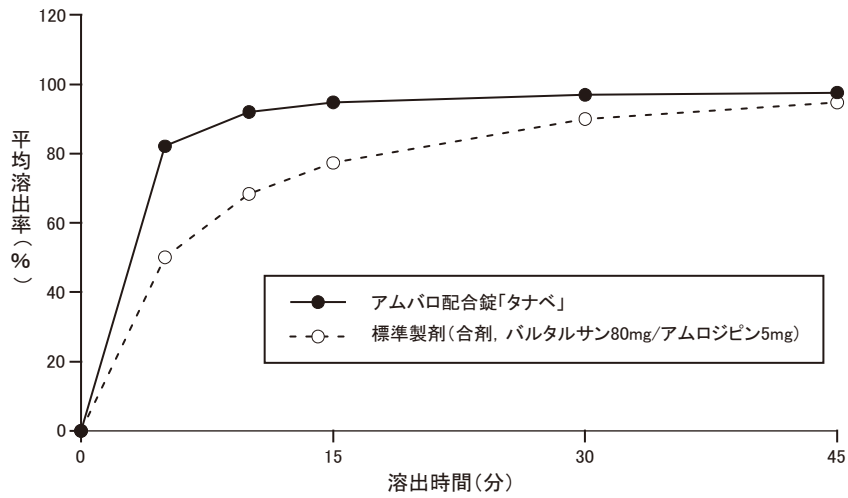
②試験液：pH3.0 回転数：50rpm



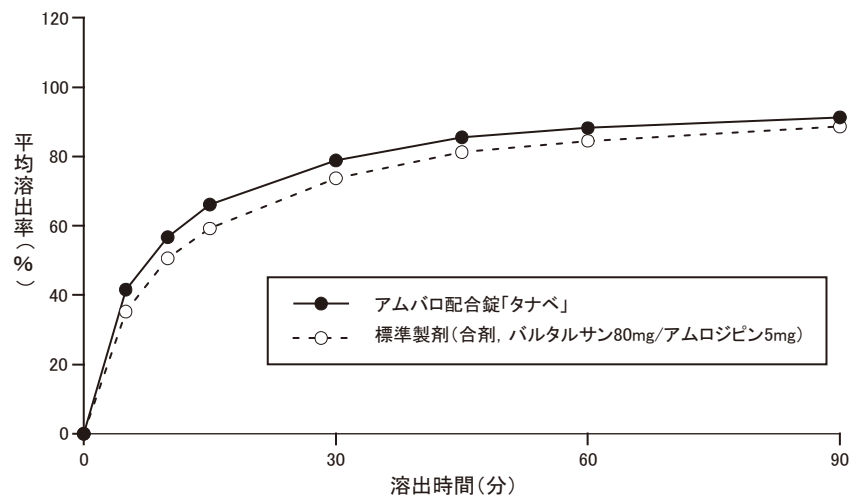
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm

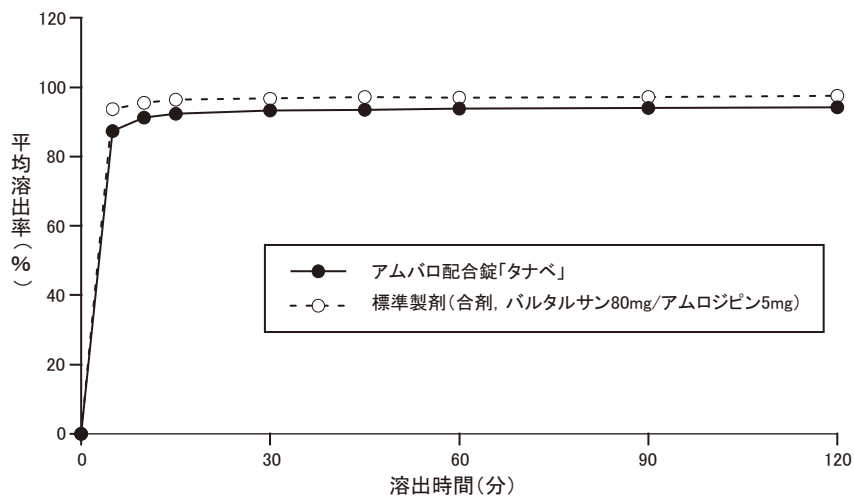


⑤試験液：pH3.0 回転数：100rpm

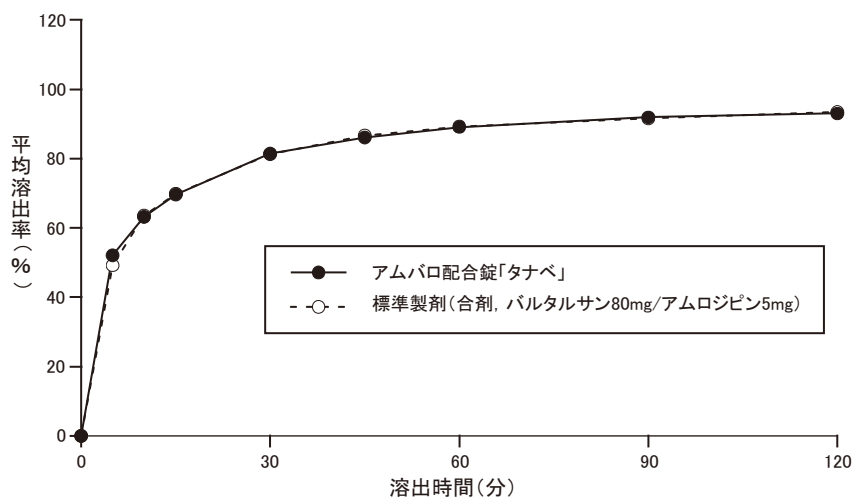


アムロジピン

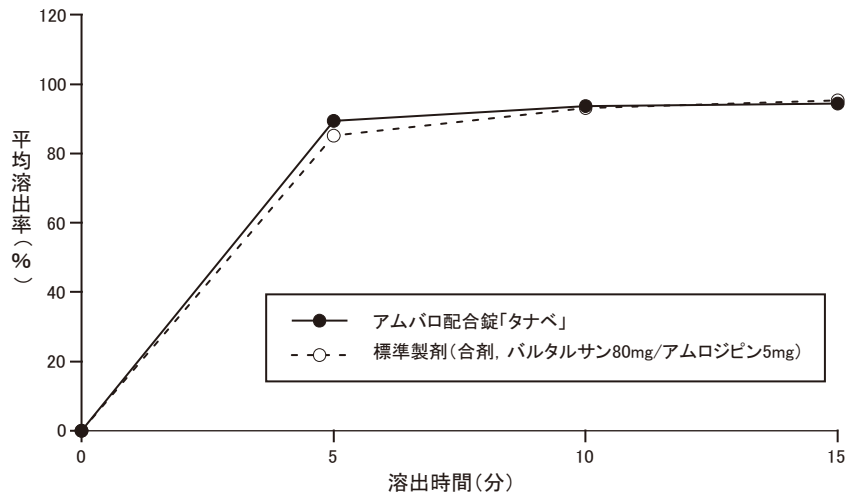
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



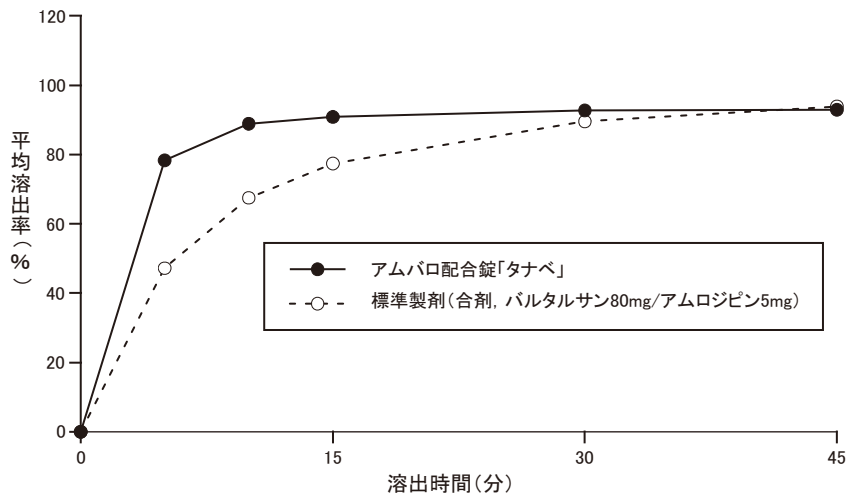
②試験液：pH3.0 回転数：50rpm



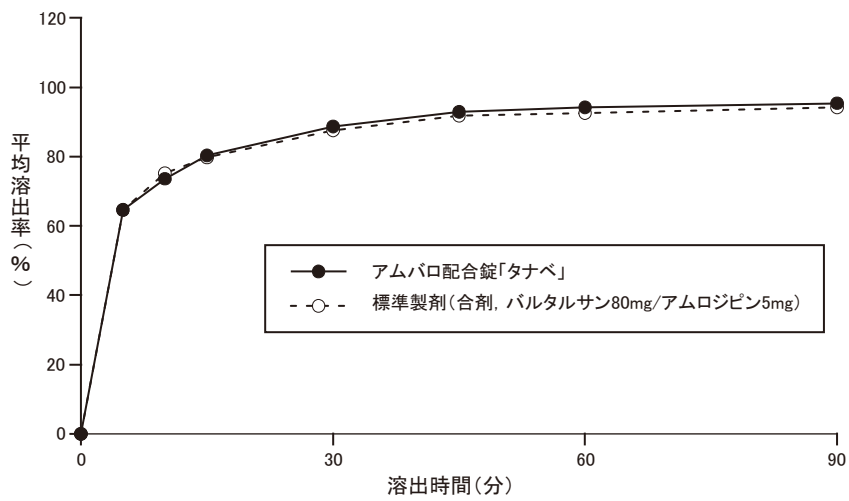
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0 回転数：100rpm



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

検出：紫外線（主波長 254 又は 366nm）を照射

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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・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・用量に関連する使用上の注意＞

1. 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。

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチルなど）

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩など）

カルシウム拮抗薬（ニフェジピン、ニカルジピンなど）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

バルサルタン：

アンジオテンシン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ジオテンシン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^{a)}。

アムロジピンベシル酸塩：

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^{b)}。

（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

健康成人男子に、アムバロ配合錠「タナベ」1錠（バルサルタンとして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）を絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定した場合のバルサルタンのT_{max}は2.53±0.82時間（Mean±S.D., n=20）、アムロジピンのT_{max}は5.20±0.62時間（Mean±S.D., n=20）であった⁴⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁴⁾

アムバロ配合錠「タナベ」（試験製剤）について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第487号：平成9年12月22日、薬食審第0229第10号：平成24年2月29日一部改正）に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤（Lot No. ZBVB）と標準製剤（先発医薬品）をそれぞれ1錠（バルサルタンとして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）、2剤2期クロスオーバー法（休薬期間：14日間）により健康成人男子（10名/群、計20名）に10時間以上の絶食後、150mLの水とともに単回経口投与して、血漿中バルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定した。

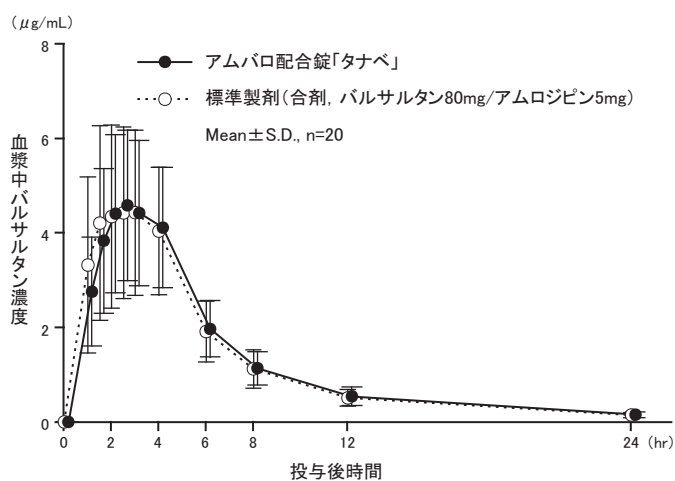
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤のバルサルタンのC_{max}及びバルサルタンのAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.9075)～log(1.1470)及びlog(0.9148)～log(1.1486)であり、両剤のアムロジピンのC_{max}及びアムロジピンのAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(1.0039)～log(1.1048)及びlog(0.9540)～log(1.0880)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<バルサルタンの薬物動態パラメータ>

	アムバロ配合錠「タナベ」	標準製剤(合剤、バルサルタン 80mg/ アムロジピン 5mg)
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.090 \pm 1.402	5.113 \pm 1.662
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	30.574 \pm 8.501	30.498 \pm 9.876
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	31.894 \pm 8.935	31.719 \pm 10.161
Tmax (hr)	2.53 \pm 0.82	2.63 \pm 1.00
MRT ₀₋₂₄ (hr)	5.71 \pm 0.58	5.64 \pm 0.70
MRT _{0-∞} (hr)	6.79 \pm 0.87	6.71 \pm 0.97
kel (hr^{-1})	0.1227 \pm 0.0164	0.1239 \pm 0.0181
t _{1/2} (hr)	5.75 \pm 0.81	5.70 \pm 0.77

(Mean \pm S.D., n=20)

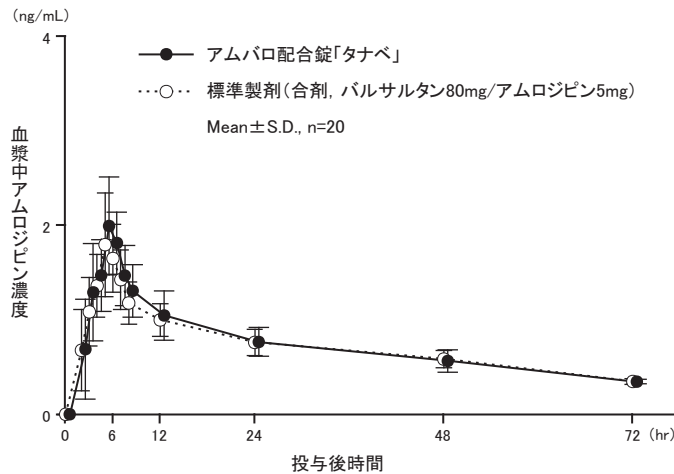


血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<アムロジピンの薬物動態パラメータ>

	アムバロ配合錠「タナベ」	標準製剤(合剤、バルサルタン 80mg/ アムロジピン 5mg)
C _{max} (ng/mL)	2.076 ± 0.457	1.965 ± 0.421
AUC ₀₋₇₂ (ng · hr/mL)	52.130 ± 7.506	51.123 ± 7.005
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	74.179 ± 7.122	72.801 ± 7.155
T _{max} (hr)	5.20 ± 0.62	5.25 ± 0.79
MRT ₀₋₇₂ (hr)	27.83 ± 1.73	28.62 ± 1.19
MRT _{0-∞} (hr)	61.40 ± 17.16	60.80 ± 9.76
kel (hr ⁻¹)	0.0168 ± 0.0040	0.0165 ± 0.0028
t _{1/2} (hr)	44.36 ± 14.38	43.34 ± 8.02

(Mean ± S. D., n=20)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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」の項を参照のこと。

(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

健康成人男子に、アムバロ配合錠「タナベ」1錠（バルサルタンとして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）を絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定した場合のバルサルタンの消失速度定数は $0.1227 \pm 0.0164 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S. D., n=20)、アムロジピンの消失速度定数は $0.0168 \pm 0.0040 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S. D., n=20)であった⁴⁾。

(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

<参考>動物でのデータ

バルサルタンにおける動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。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⁾。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(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

<参考>

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。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用より)

(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（現段階では定められていない）

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（「6. 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。（「2. 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

- (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（「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「2. 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（「5. 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・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ので、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ので、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ので、血清カリウム値に注意すること。
- (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。（「3. 相互作用」の項参照）
- (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。
 - 1)血液透析中の患者
 - 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）〕
 - 3)嚴重な減塩療法中の患者
- (6)バ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。
- (7)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (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。
- (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。

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（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由

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。	
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム	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。	血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
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ば考えられている。
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。

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	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。
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

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、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、厳重な減塩療法中、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。

種類 \ 頻度	頻度不明
皮膚障害	紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症、発疹、瘙癢症、蕁麻疹
精神神経系障害	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、めまい、頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害
血液及びリンパ系障害	紫斑、貧血、好酸球数増加、白血球数増加
心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止、期外収縮、心房細動、動悸
血管障害	起立性低血圧、血管炎、低血圧、ほてり
胃腸障害	嘔気、嘔吐、膵炎、口内乾燥、排便回数増加、便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎
肝胆道系障害	腹水、ALP 増加、LDH 増加、 γ -GTP 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中ビリルビン増加
呼吸器障害	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血、鼻咽頭炎
腎及び尿路障害	排尿障害、多尿、BUN 増加、尿管結石、尿中血陽性、頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性
代謝及び栄養障害	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、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病
筋骨格系障害	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感、腰背部痛、筋痙縮
その他	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、CK (CPK) 増加、浮腫、耳鳴、無力症（脱力感等）、倦怠感

(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

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞

- (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

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⁹⁾。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

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。]

15. その他の注意

因果関係は明らかでないが、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

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：

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：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の（8）、10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与及び14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(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

アムバロ配合錠「タナベ」：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

エックスフォージ配合錠、エックスフォージ配合 OD 錠（ノバルティス）

同効薬：

カンデサルタンシレキセチル／アムロジピンベシル酸塩配合錠、
オルメサルタンメドキシミル／アゼルニジピン配合錠

9. 国際誕生年月日

2006 年 12 月 22 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アムバロ配合錠「タナベ」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00980000

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 12 月 11 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（9桁）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
アムバロ配合錠「タナベ」	124466301	2149114F1196	622446601

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) アムバロ配合錠の安定性に関する資料（加速安定性試験）（社内資料）
- 2) アムバロ配合錠の無包装状態での安定性に関する資料（社内資料）
- 3) アムバロ配合錠の溶出挙動に関する資料（社内資料）
- 4) アムバロ配合錠の生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- 5) Naito T., et al. : J Hum Lact. 2015 ; **31**(2) : 301-306

2. その他の参考文献

- a) 第十六改正日本薬局方第一追補解説書、廣川書店 2012 ; C-271-C-277
- b) 第十六改正日本薬局方解説書、廣川書店 2011 ; C-278-C-282

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

バルサルタンとアムロジピンの配合錠は、EXFORGE (Novartis Pharmaceuticals Corporation, アメリカ*1)、EXFORGE (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, イギリス*2) などが発売されている（2017年8月現在）。

*1. DailyMed <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>>

*2. eMC <<https://www.medicines.org.uk/emc>>

<参考>

バルサルタンとアムロジピンの配合錠は、米国、英国等で発売されている（2017年8月現在）。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕 高血圧症
〔用法・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。

米国における承認状況

販売名	EXFORGE
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
発売年	不明
剤形・規格	錠剤 バルサルタン 160mg/アムロジピン 5mg バルサルタン 160mg/アムロジピン 10mg バルサルタン 320mg/アムロジピン 5mg バルサルタン 320mg/アムロジピン 10mg
効能・効果 (抜粋)	Exforge（アムロジピン及びバルサルタン）は高血圧の治療を適応とする。Exforgeは単独療法で血圧が適切にコントロールされない患者に投与できる。 Exforgeは目標血圧を達成するために複数の薬剤が必要となる患者に対する初回治療として投与できる。 高血圧の初回治療としてExforgeを選択する場合は、本剤の最低用量に対する忍容性の有無などを含めた潜在的なベネフィット及びリスクの評価により決定すること。

<p>効能・効果 (抜粋)</p>	<p>第2期高血圧（中等度又は重度）の患者は、心血管事象（脳卒中、心臓発作、及び心不全など）、腎不全、及び視覚障害のリスクが比較的高いため、迅速に治療を行うことが臨床的にも重要である。初回治療として併用療法を行う場合は、ベースラインの血圧、目標血圧、単独療法と比較して併用療法による目標血圧達成の可能性の高さなどを考慮して個別に決定すること。目標血圧は患者のリスクによりそれぞれ異なる。</p>
<p>用法・用量 (抜粋)</p>	<p>一般的留意事項 1日1回投与。血圧のコントロールに必要な場合には、投与開始の1～2週間後に投与量を最大で320/10mg錠1日1回投与まで増量してもよい。降圧効果は投与開始又は用量変更から2週間以内に得られることが多い。Exforgeは食後又は空腹時のいずれにも服薬することができる。Exforgeは他の降圧剤と併用投与することができる。</p> <p>追加療法 アムロジピン（又は別のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬）あるいはバルサルタン（又は別のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）の単独療法で血圧が適切にコントロールされない患者は、Exforgeに変更してもよい。</p> <p>いずれかの薬剤の単独投与によって用量制限的な副作用が発現した患者では、同様の降圧効果を得るために、その薬剤の成分含量が低く、もう一方の薬剤成分も含有するExforgeに変更してもよい。変更後はExforgeに対する臨床反応の評価を行うこと。投与開始の3～4週後に血圧のコントロールが不良な場合には、投与量を最大で320/10mgまで増量してもよい。</p> <p>薬剤の変更 バルサルタンとアムロジピンを別々の錠剤として投与している患者では、利便性のため、各成分の同じ用量を含有するExforgeに変更してもよい。</p> <p>初期治療 単独療法で血圧が適切にコントロールされないと予想される場合に、Exforgeの投与を開始する。体液量の減少を認めない患者に対するExforgeの開始用量は、通常160/5mg1日1回投与である。</p>

DailyMed [EXFORGE (Novartis Pharmaceuticals Corporation), 2015年8月改訂

< <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d0caec89-96ec-411d-a933-63eda74a6da7> > 2017年8月21日アクセス] より

英国における承認状況

販売名	EXFORGE
会社名	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
発売年	不明
剤形・規格	錠剤 バルサルタン 80mg／アムロジピン 5mg バルサルタン 160mg／アムロジピン 5mg バルサルタン 160mg／アムロジピン 10mg
効能・効果	Treatment of essential hypertension. Exforge is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on amlodipine or valsartan monotherapy.
用法・用量 (抜粋)	The recommended dose of Exforge is one tablet per day. Exforge 5mg/80mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 5mg or valsartan 80mg alone. Exforge 5mg/160mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 5mg or valsartan 160mg alone. Exforge 10mg/160mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 10mg or valsartan 160mg alone or with Exforge 5mg/160mg. Exforge can be used with or without food. Individual dose titration with the components (i.e. amlodipine and valsartan) is recommended before changing to the fixed dose combination. When clinically appropriate, direct change from monotherapy to the fixed-dose combination may be considered. For convenience, patients receiving valsartan and amlodipine from separate tablets/capsules may be switched to Exforge containing the same component doses.

eMC [EXFORGE (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd), 2017年2月改訂

< <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19401> > 2017年8月21日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。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。〕

		分類
FDA : Pregnancy Category		D (2015年8月) *1
オーストラリア分類	amlodipine / valsartan	D (2019年6月) *2

*1. DailyMed [EXFORGE (Novartis Pharmaceuticals Corporation), 2015年8月改訂 < <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d0caec89-96ec-411d-a933-63eda74a6da7> >]

*2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) < <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >

参考：分類の概要

FDA : D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or postmarketing experience or studies in humans, but the potential benefits from use of the drug in pregnant women may be acceptable in certain conditions despite the possible risks to the fetus. The drug should be used during pregnancy only in life-threatening situations or severe disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective. When the drug is administered during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus.

オーストラリアの分類：

D:Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし