

2021年6月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号

872149

## 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[一部 2018(2019年更新版に準拠)]

選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

# アムバロ<sup>®</sup>配合錠「オーハラ」

AMVALO<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS「OHARA」

剤 形	錠剤（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 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中日局バルサルタン80.0mg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）を含有する。
一般名	和名：バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩[JAN] 洋名：Valsartan/Amlodipine Besilate[JAN]
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2015年8月17日
薬価基準収載 ・発売年月日	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	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

本 IF は 2019 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
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-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

#### [IF 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。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。
- ②IF 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「IF 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。

#### [IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

- ①「IF 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，「IF 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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF 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，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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，IF 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，IF 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，IF 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

IF 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。IF 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，IF 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
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 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)…………… 3
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
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 4
  - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 6

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 7
  - (2) 製剤の物性…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 7
  - (2) 添加物…………… 7
  - (3) その他…………… 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 9

7. 溶出性…………… 9
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…………… 13
14. その他…………… 13

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
  - (2) 臨床効果…………… 14
  - (3) 臨床薬理試験…………… 14
  - (4) 探索的試験…………… 14
  - (5) 検証的試験…………… 14
  - (6) 治療的使用…………… 15

## 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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 16
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 16
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 16

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 17
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 17
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 17
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 17
  - (4) 中毒域…………… 18
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 18
  - (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…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
  - (1) 解析方法…………… 18
  - (2) 吸収速度定数…………… 19
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 19
  - (4) 消失速度定数…………… 19
  - (5) クリアランス…………… 19
  - (6) 分布容積…………… 19
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 19
3. 吸収…………… 20
4. 分布…………… 20
  - (1) 血液-脳関門通過性…………… 20

(2) 血液-胎盤関門通過性	20	(3) 安全性薬理試験	31
(3) 乳汁への移行性	20	(4) その他の薬理試験	31
(4) 髄液への移行性	20	2. 毒性試験	31
(5) その他の組織への移行性	20	(1) 単回投与毒性試験	31
5. 代謝	20	(2) 反復投与毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	20	(3) 生殖発生毒性試験	31
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	20	(4) その他の特殊毒性	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20	X 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21	1. 規制区分	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21	2. 有効期間又は使用期限	32
6. 排泄	21	3. 貯法・保存条件	32
(1) 排泄部位及び経路	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
(2) 排泄率	21	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	32
(3) 排泄速度	21	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
7. トランスポーターに関する情報	21	(患者等に留意すべき必須事項等)	32
8. 透析等による除去率	21	(3) 調剤時の留意点について	32
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	32
1. 警告内容とその理由	22	6. 包装	32
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22	7. 容器の材質	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22	8. 同一成分・同効薬	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22	9. 国際誕生年月日	33
5. 慎重投与内容とその理由	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	11. 薬価基準収載年月日	33
7. 相互作用	23	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(1) 併用禁忌とその理由	23	年月日及びその内容	33
(2) 併用注意とその理由	24	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日	
8. 副作用	26	及びその内容	33
(1) 副作用の概要	26	14. 再審査期間	33
(2) 重大な副作用と初期症状	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
(3) その他の副作用	27	16. 各種コード	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28	17. 保険給付上の注意	34
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び		X I 文献	
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	28	1. 引用文献	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28	2. その他の参考文献	35
9. 高齢者への投与	28	X II 参考資料	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	29	1. 主な外国での発売状況	36
11. 小児等への投与	29	2. 海外における臨床支援情報	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29	X III 備考	
13. 過量投与	29	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての	
14. 適用上の注意	30	参考情報	37
15. その他の注意	30	2. その他の関連資料	38
16. その他	30	付表	39
IX 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	31		
(1) 薬効薬理試験			
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	31		
(2) 副次的薬理試験	31		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠はアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプⅠ (AT<sub>1</sub>) に作用する選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー (ARB) のバルサルタン (一般名) と持続性 Ca 拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩 (一般名) の配合剤であり、本邦では 2010 年に上市されている。

本アムバロ配合錠「オーハラ」は、大原薬品工業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 (平成 17 年 3 月 31 日) (付表参照) に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月に製造販売承認を取得し、2015 年 12 月に上市した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、第一三共エスファ株式会社の 2 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、高血圧症の治療薬である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 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バルサルタンと細胞膜の膜電位依存性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作用を示すアムロジピンとの配合剤である。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) ブランド名、屋号、成分名、含量が印字された錠剤である。
- (4) 成分名、含量、屋号、薬効、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (5) 個装箱には QR コード (添付文書)、錠剤イメージ図、製品情報カード、新バーコードの 4 つの製品情報が盛り込まれている。
- (6) 重大な副作用として、**血管浮腫、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、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡**(いずれも頻度不明) が報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」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

#### (2) 洋名

AMVALO® COMBINATION TABLETS 「OHARA」

#### (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に基づき設定した。

### 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)

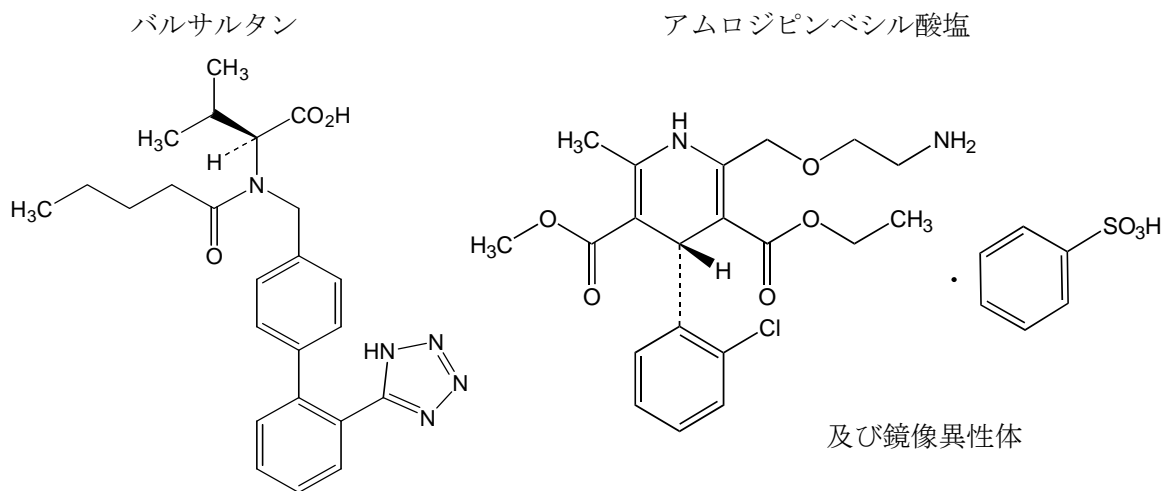
Valsartan(JAN)/Amlodipine Besilate (JAN)

#### (3) ステム

アジオテンシン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：

(1) 分子式：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

(2) 分子量：435.52

アムロジピンベシル酸塩：

(1) 分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

(2) 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 命名法)

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

## 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK9801 (アムバロ配合錠「オーハラ」)

## 7. CAS 登録番号

137862-53-4 (Valsartan)

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)



### 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：

本品は白色の粉末である。

アムロジピンベシル酸塩：

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

バルサルタン：

バルサルタン原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	極めて溶けやすい
水	ほとんど溶けない

アムロジピンベシル酸塩：

アムロジピンベシル酸塩原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
水	溶けにくい

アムロジピンベシル酸塩の溶解度(37℃)<sup>1)</sup>

pH1.2	3.3mg/mL
pH4.0	3.3mg/mL
pH6.8	1.0mg/mL
水	3.5mg/mL

##### (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

バルサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

pKa：8.85(アミノ基、滴定法)<sup>1)</sup>

## (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：

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ： $-64 \sim -69^\circ$ （脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.5g、メタノール、50mL、100mm）

本品は光学活性を有し、左旋行性を示す<sup>2)</sup>。

アムロジピンベシル酸塩：

旋光度：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (237nm)：約 342(本品の塩酸酸性メタノール溶液)<sup>3)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

バルサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

溶解後の安定性(37°C)<sup>1)</sup>

pH1.2	6 時間で約 5%分解する。
pH4.0	26 時間で約 3%分解する。
pH6.8	26 時間は安定である。
水	26 時間は安定である。

## 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」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

アムロジピンベシル酸塩：

日局「アムロジピンベシル酸塩」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) 本品に硝酸ナトリウム及び無水炭酸ナトリウムを加えてよく混ぜ合せ、徐々に強熱する。冷後、残留物を希塩酸及び水に溶かし、必要ならばろ過し、ろ液に塩化バリウム試液を加えるとき白色の沈殿を生じる。

#### 4. 有効成分の定量法

バルサルタン：

日局「バルサルタン」による。

液体クロマトグラフィー

アムロジピンベシル酸塩：

日局「アムロジピンベシル酸塩」による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠剤(フィルムコーティング錠)

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード			
			表面	裏面	側面	識別コード※
アムバロ 配合錠 「オーハラ」	錠剤(フィ ルムコー ティング 錠)	帯黄 白色				アムバロ配合錠オーハラ バルサルタン 80mg アムロジピン 5mg
			直径：8.6mm 厚さ：3.9mm 重量：208 mg			

※錠剤両面に印刷表示

#### (2) 製剤の物性<sup>4)</sup>

硬度(N, n=5)
90[86~92]

平均値 [最小値~最大値]

#### (3) 識別コード

アムバロ配合錠「オーハラ」：アムバロ配合錠オーハラ

バルサルタン 80mg アムロジピン 5mg

#### (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錠中日局バルサルタンを 80.0mg 及び日局アムロジピンベシル酸塩を 6.93mg(アムロジピンとして 5mg)含有

#### (2) 添加物

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

#### (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) 加速条件下での安定性試験<sup>5)</sup>

- 保存形態：

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）包装したものをアルミ箔多層フィルム袋（ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート）に入れ封を施し、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、乾燥剤付きのポリプロピレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

- 保存条件：40℃(±1℃)，75%RH(±5%RH)

- 保存期間：6 ヶ月

- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、定量

- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし
		バラ包装	全て変化なし

##### (2) 長期保存条件下での安定性試験<sup>6)</sup>

- 保存形態：

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）包装したものをアルミ箔多層フィルム袋（ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート）に入れ封を施し、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、乾燥剤付きのポリプロピレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

- 保存条件：25℃(±2℃)，60%RH(±5%RH)

- 保存期間：6 ヶ月

- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、定量

- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし
		バラ包装	全て変化なし

(3) 無包装状態の安定性<sup>4)</sup>

アムバロ配合「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、硬度、純度試験、定量)を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、3ヶ月(遮光・気密容器)	変化なし
	50℃、3ヶ月(遮光・気密容器)	変化なし
湿度	25℃、75%RH、1ヶ月(遮光・開放)	変化なし
	25℃、75%RH、3ヶ月(遮光・開放)	バルサルタン及びアムロジピンの溶出率低下(規格外)。その他の項目は変化なし。
光	総照射量 120 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	変化なし

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(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験<sup>7)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229 第10号)及び「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験についてQ&A」(平成24年2月29日付 事務連絡)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37℃±0.5℃

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。

これによりアムバロ配合錠「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。

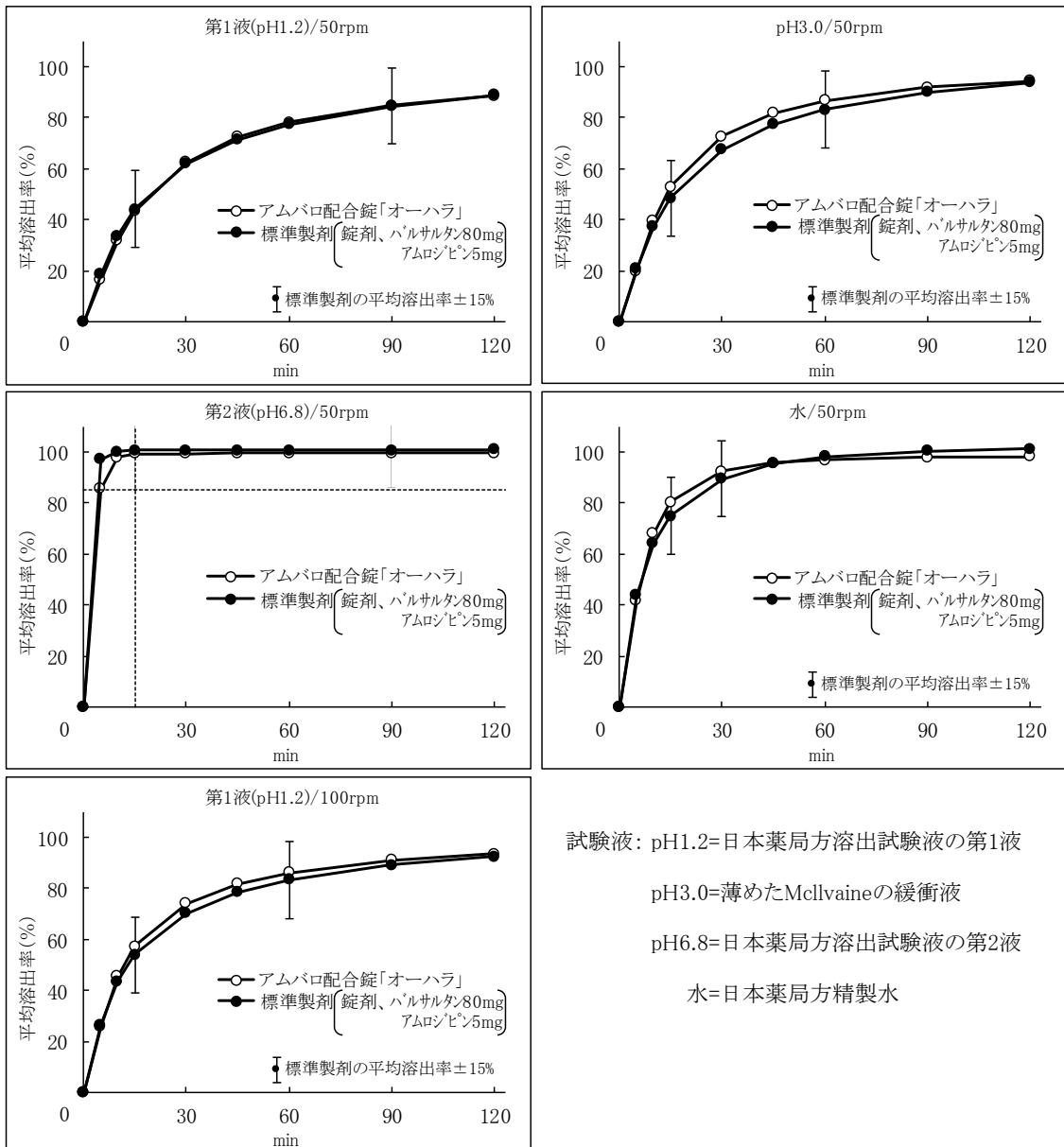
対象：バルサルタン

表 溶出挙動における類似性

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤 (錠剤、バルサルタン 80mg アムロジピン 5mg)			
50rpm	pH1.2	15	43.4	44.1	15 及び 90 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		90	84.9	84.6		
	pH3.0	15	52.8	48.4	15 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		60	86.8	83.2		
	pH6.8	15	99.3	100.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	適
	水	15	80.3	74.9	15 及び 30 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
30		92.6	89.6			
100rpm	pH1.2	15	57.2	53.9	15 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		60	86.2	83.4		

(n=12)

(溶出曲線)



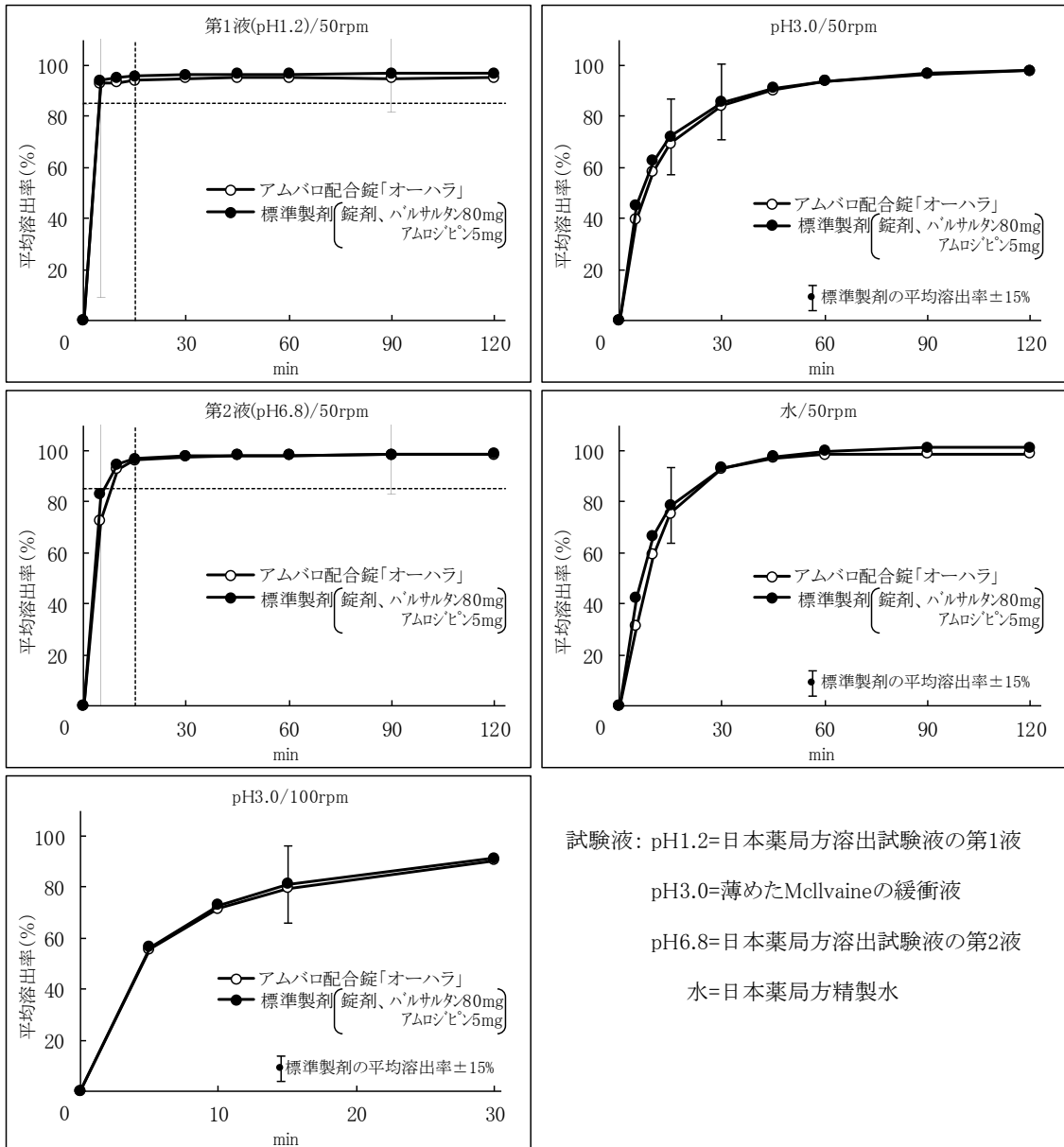
対象：アムロジピンベシル酸塩

表 溶出挙動における類似性

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤 (錠剤、バルサルタン80mg アムロジピン5mg)			
50rpm	pH1.2	15	94.1	95.7	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	適
	pH3.0	15	69.3	72.1	15及び30分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		30	84.2	85.7		
	pH6.8	15	96.3	97.0	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	適
水	15	75.4	78.6	15分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適	
100rpm	pH3.0	15	79.6	81.1	15分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適

(n=12)

(溶出曲線)





## 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

バルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩：

薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

バルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩：

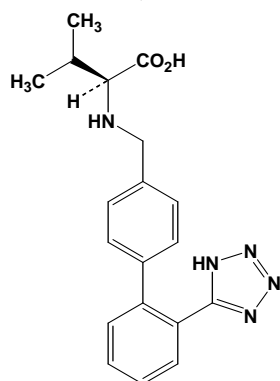
液体クロマトグラフィー

## 11. カ価

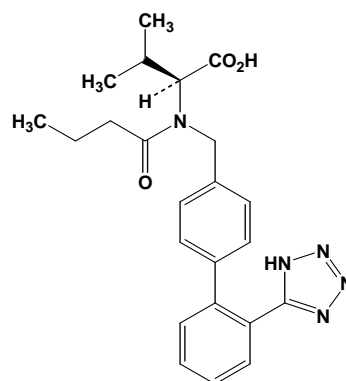
該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>8)</sup>

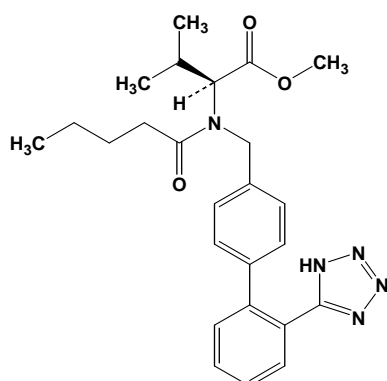
バルサルタン由来：



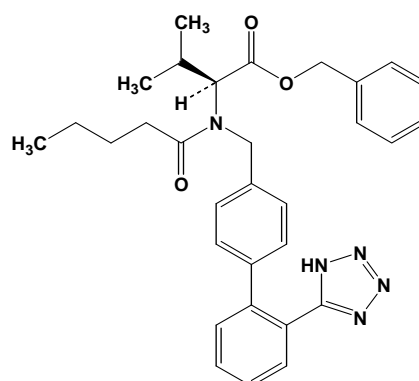
脱バレリル体(分解物)



ブチリル体(原薬原料由来)

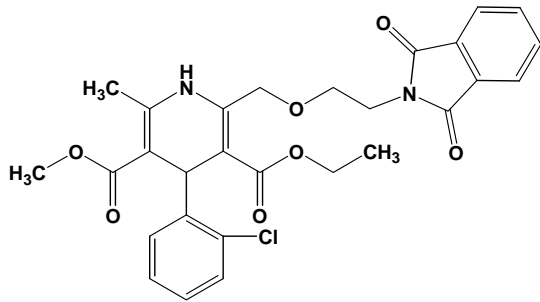


メチルエステル体(分解物)

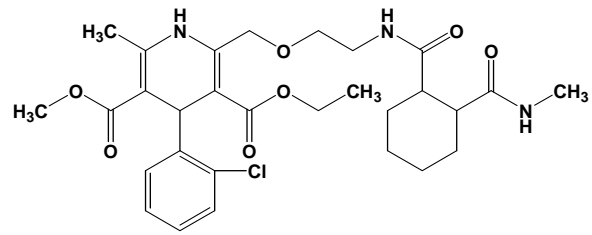


ベンジルエステル体(原薬中間体)

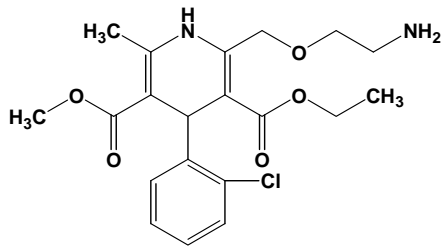
アムロジピンベシル酸塩由来：



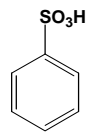
類縁物質 I (原薬製造工程由来)



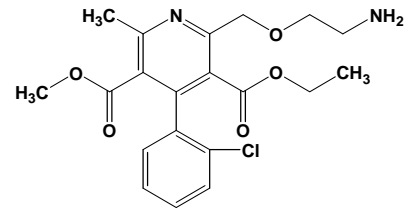
類縁物質 II (原薬製造工程由来)



ジメチル体(原薬製造工程由来)



ベンゼンスルホン酸



分解物 D(分解物)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

## 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>

- (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

該当しない

#### (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

該当資料なし

## 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薬(エナラプリルマレイン酸塩など)

ジヒドロピリジン系 Ca 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

本剤はアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT<sub>1</sub>受容体の拮抗薬であり、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バルサルタン及びジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、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、冠血管や末・血管の平滑筋を弛緩させることにより作用を示すアムロジピンとの配合剤である<sup>2,3)</sup>。

#### (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<sup>9)</sup>

アムバロ配合錠「オーハラ」を1錠：バルサルタン 7.2時間

アムロジピン 40.3時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>9)</sup>

##### 生物学的同等性試験

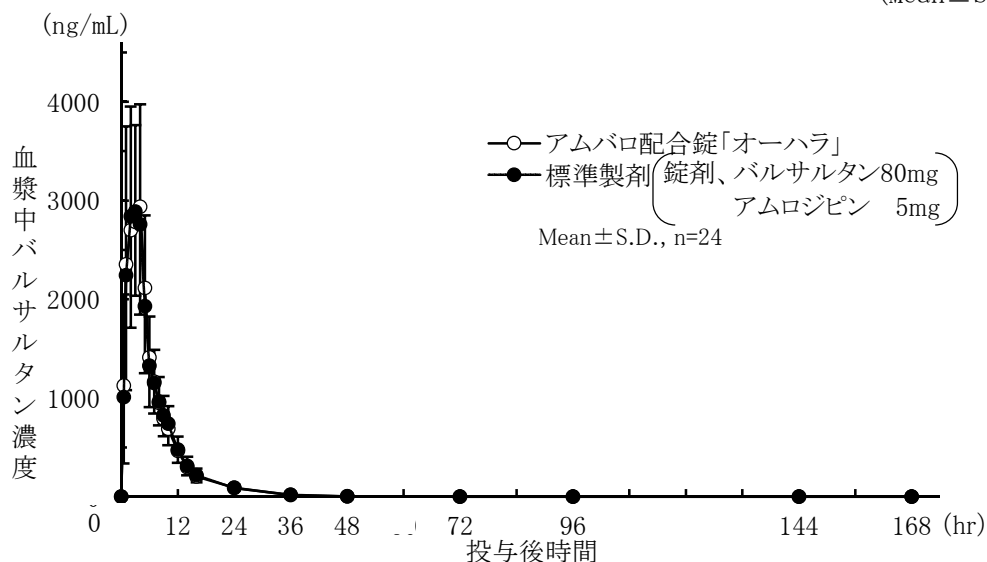
アムバロ配合錠「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(それぞれバルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度(バルサルタン濃度及びアムロジピン濃度)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 $C_{max}$ )について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

(血漿中バルサルタン濃度)

##### 薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→168</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アムバロ錠「オーハラ」	24	21970 ± 4850	3631 ± 1039	2.9 ± 1.2	7.2 ± 3.0
標準製剤 (錠剤、バルサルタン80mg アムロジピン5mg)	24	21840 ± 4920	3418 ± 935	2.7 ± 1.2	7.0 ± 2.1

(Mean ± S. D.)



##### 血漿中バルサルタン濃度の推移

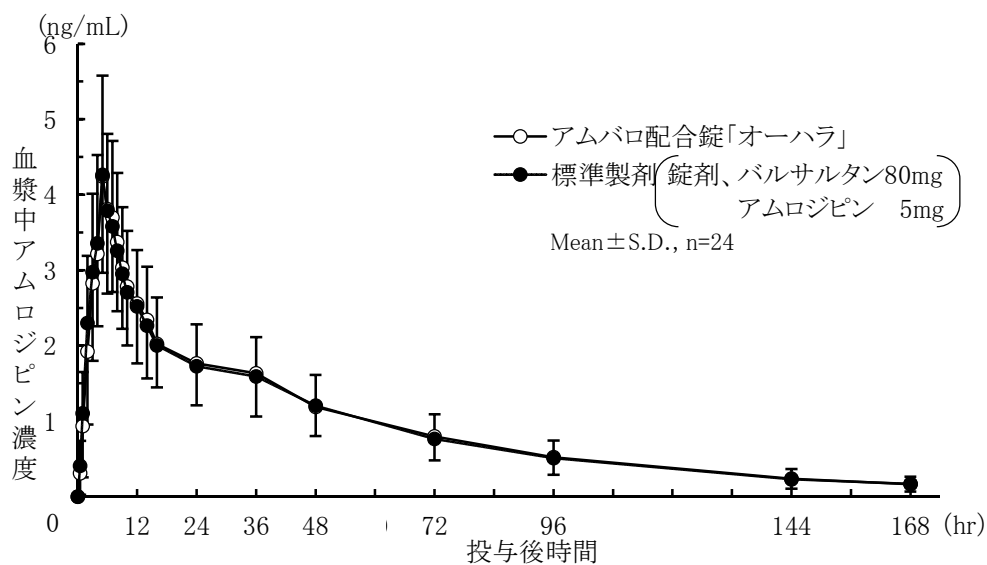
血漿中濃度並びにAUC、 $C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(血漿中アムロジピン濃度)

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→168</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アムバロ錠「オーハラ」	24	158.0±49.8	4.449±1.236	5.5±1.1	40.3±7.7
標準製剤 (錠剤、バルサルタン 80mg アムロジピン 5mg)	24	156.0±49.7	4.419±1.273	5.3±0.8	41.8±9.2

(Mean±S.D.)



血漿中アムロジピン濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・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

<参考>

バルサルタン：

健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したとき、速やかに吸収され、吸収速度定数  $0.751 \sim 0.946 \text{hr}^{-1}$ 。<sup>2)</sup>

## (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

- 65歳以上の健康成人男性にバルサルタン 80mg を単回投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65歳未満の健康成人男性に投与した場合に比べて  $C_{\max}$  が 1.2 倍、AUC が 1.7 倍高く、AUC 及び消失半減期に有意な差 ( $p < 0.05$ ) が認められた (外国人データ)<sup>10)</sup>。

- 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

アムロジピンベシル酸塩：

- 「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

## (4) 消失速度定数<sup>9)</sup>

健康成人男子単回投与

	バルサルタン	アムロジピンベシル酸塩
Kel (/hr)	$0.107 \pm 0.029$	$0.018 \pm 0.003$

(Mean  $\pm$  S. D.)

## (5) クリアランス

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：2.19L/hr (外国人データ)<sup>11)</sup>

## (6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：16.9L (外国人データ)<sup>11)</sup>

## (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：93.0～95.9% (外国人データ)<sup>12)</sup>

アムロジピンベシル酸塩：97.1%<sup>3)</sup>



### 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：速やかに吸収される<sup>13)</sup>。

アムロジピンベシル酸塩：吸収が遅く作用持続の長いジヒドロピリジンである<sup>3)</sup>。

### 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

<参考>

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<sup>13)</sup>。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。] (「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与(2)」の項を参照)

#### (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

<参考>

バルサルタン：健康成人男性にバルサルタン160mgを1日1回、7日間食後反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった<sup>15)</sup>。

### 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

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ、主としてCYP2C9が関与する<sup>2)</sup>。

アムロジピン：CYP3A4(「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)

#### (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

バルサルタン：主に胆汁中

アムロジピン：該当資料なし

(2) 排泄率

バルサルタン：健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したとき、投与後 48 時間までに 9～14%が未変化体として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

アムロジピン：尿中未変化体排泄率は 8%<sup>3)</sup>

(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

血液透析によって除去できない。

## 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 $3.0\text{mg/dL}^{14)}$ 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

### 重要な基本的注意

- (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/1.73m<sup>2</sup> 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）
- (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

(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 <sup>2</sup> 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。
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		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。

## 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
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、本剤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。
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、本剤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。

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
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。

**重大な副作用（頻度不明）**

- (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**：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。
- (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。

	副作用の頻度
	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・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
胃及び尿路障害	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



このような症状又は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。

	副作用の頻度
	頻度不明
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、筋痙縮、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

**【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

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。<sup>16,17)</sup> 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。<sup>18)</sup> 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。〕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。〕
- (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<sup>14)</sup>。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。（使用経験が少ない。）

## 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）

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

特になし

## 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：アムバロ配合錠「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－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<sup>\*</sup>)

<sup>\*</sup>)1錠中アムロジピンベシル酸塩として、13.87mg以下を含有するものは劇薬である。

### 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）<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アムバロ配合錠「オーハラ」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<sup>5)</sup>。

### 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)

- ・ 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。（「Ⅷ. ー6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 重要な基本的注意(8)」の項参照）
- ・ その他「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり：有り
- ・ 患者向医薬品ガイド：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

アムバロ配合錠「オーハラ」： (PTP) 100錠 (10錠×10×1袋)  
140錠 (14錠×10×1袋)  
(バラ) 500錠

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP:ポリ塩化ビニル、アルミ箔、

アルミ多層フィルム袋:ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート  
バラ包装

ボトル:ポリエチレン、キャップ:ポリプロピレン、乾燥剤

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

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

製造販売承認年月日:2015 年 8 月 17 日

承認番号:22700AMX00808000

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
アムバロ配合錠 「オーハラ」	124439701	2149114F1137	622443901

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 27(薬事日報社) p167 (2007)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-3949(2016年)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-284(2016年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 無包装状態での安定性試験(2016年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(2015年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2013年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 規格及び試験法(2015年)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2014年)
- 10) Sioufi A., et al.: Biopharm. Drug Dispos. 19(4), 237 (1998)
- 11) Flesch G., et al.; Eur. J. Clin. Pharmacol. 52(2), 115 (1997)
- 12) Cloussi DM., et al.: J. Clin. Pharmacol. 37(3), 214 (1997)
- 13) 丁 宗鉄ほか: 臨床薬理 14(10), 1703 (1998)
- 14) Naito, T. et al.: J. Human Lactation 31 (2), 301, 2015
- 15) 丁 宗鉄ほか: 臨床薬理 14(10), 1727 (1998)
- 16) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: Arch. Intern. Med. 157(21), 2413 (1997)
- 17) Briggs, G. G. et al.: Ann. Pharmacother. 35(7-8), 859 (2001)
- 18) Cooper, W. O. et al.: N. Engl. J. Med. 354(23), 2443 (2006)
- 19) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 粉碎後の安定性試験(2016年)
- 20) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 経管通過性試験(2015年)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合製剤としては海外で販売されている。

(2021年6月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎<sup>19)</sup>

アムバロ配合錠「オーハラ」の粉碎品について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、純度試験、定量)を行った。

試験条件	結果
25℃、60%RH、1ヵ月(遮光・開放)	変化なし
25℃、60%RH、3ヵ月(遮光・開放)	バルサルタン及びアムロジピンの溶出率低下。その他は変化なし。
総照射量 60 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	着色(白色→帯黄白色)、アムロジピンベシル酸塩の含量低下(規格外)及び分解物Dの増加(規格外)。その他は変化なし。
総照射量 120 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>20)</sup>

### 試験方法

#### 〔崩壊懸濁試験〕

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試料1錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

#### 〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットし、チューブ（サイズ；8フレンチ）の通過性を観察する。

なお、8フレンチのチューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ（8フレンチ）を通過した。	適1

## 2. その他の関連資料

特になし

## 付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 <b>規格及び試験方法</b>	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 <b>加速試験</b>	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 <b>生物学的同等性</b>	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

平成 17 年 4 月 1 日以後、承認申請時に適用される。