2024年1月改訂（第10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2018(2019年更新版)に準拠して作成

選択的AT_1受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬配合剤
バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

アムバロ®配合錠「オーハラ」

AMVALO 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、処方箋医薬品注) 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 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　https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2023年9月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、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。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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)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り，製薬企業の医薬情報担当者(以下，MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下，IF と略す)が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会(以下，日病薬)学術第 2 小委員会が IF の位置付け，IF 記載様式，IF 記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた．

IF 記載要領 2008 以降，IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった．最新版の IF は，医薬品医療機器総合機構(以下，PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF 記載要領 2018 が公表され，今般「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」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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 の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は，PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい. IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や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，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない. 製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目　　次

Ⅰ　概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
6. RMP の概要 …… 2

Ⅱ　名称に関する項目
1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 …… 4

Ⅲ　有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ　製剤に関する項目
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 10
9. 溶出性 …… 10
10. 容器・包装 …… 13
11. 別途提供される資材類 …… 13
12. その他 …… 13

Ⅴ　治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 14
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 14
3. 用法及び用量 …… 14
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 14
5. 臨床成績 …… 14

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 …… 17
2. 薬理作用 …… 17

Ⅶ　薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 18
2. 薬物速度論的パラメータ …… 21
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 21
4. 吸収 …… 21
5. 分布 …… 22
6. 代謝 …… 23
7. 排泄 …… 24
8. トランスポーターに関する情報 …… 24
9. 透析等による除去率 …… 24
10. 特定の背景を有する患者 …… 24
11. その他 …… 24

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 …… 25
2. 禁忌内容とその理由 …… 25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 25
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 26
7. 相互作用 …… 28
8. 副作用 …… 31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 33
10. 過量投与 …… 33
11. 適用上の注意 …… 33
12. その他の注意 …… 34

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 35
2. 毒性試験 …… 35

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 36
2. 有効期間 …… 36
3. 包装状態での貯法 …… 36
4. 取扱い上の注意 …… 36
5. 患者向け資材 …… 36
6. 同一成分・同効薬 …… 36
7. 国際誕生年月日 …… 36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 …… 36
9. 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 …… 37
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 37
11. 再審査期間 …… 37
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 37
13. 各種コード …… 37
14. 保険給付上の注意 …… 37

ＸＩ　文献
1. 引用文献 ･･････････････････････････････････････ 38
2. その他の参考文献 ･･････････････････････････････ 39

ＸⅡ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 ･･････････････････････････ 40
2. 海外における臨床支援情報 ･･････････････････････ 40

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 ･･････････････････････････････････ 41
2. その他の関連資料 ･･････････････････････････････ 42

付表 ･･ 43

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
t_{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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_1)に作用する選択的 AT_1 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。

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) バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプである AT_1 受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧効果を発揮する。アムロジピンは、電位依存性カルシウムチャネルに結合し、細胞内へのカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑筋を弛緩させて降圧効果を発揮する。アムロジピンの降圧効果によって交感神経系が活性化されることで、血圧調節におけるレニン・アンジオテンシン系への依存度が増大するため、バルサルタンの降圧効果が増強されるものと考えられる。(「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照)

(3) 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、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡**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)

３．製品の製剤学的特性

(1) 表面にブランド名、屋号、裏面に成分名、含量が印字された錠剤である。(「Ⅳ．製剤に関する項目」参照)

(2) ブランド名、成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。

(3) 個装箱には製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

アムバロ配合錠「オーハラ」

(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）

バルサルタン：

Valsartan（JAN）

アムロジピンベシル酸塩：

Amlodipine Besilate（JAN）

Amlodipine（INN）

(3) ステム

バルサルタン：

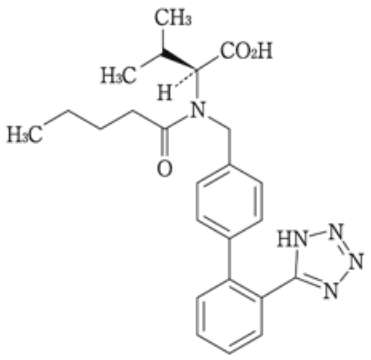
-sartan(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)

アムロジピンベシル酸塩：

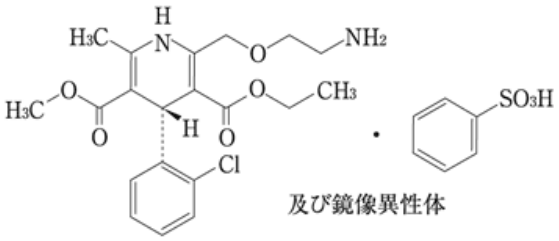
-dipine(ニフェジピン系カルシウム拮抗薬)

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

(1) 分子式

バルサルタン：$C_{24}H_{29}N_5O_3$

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

(2) 分子量

バルサルタン：435.52

アムロジピンベシル酸塩：567.05

５．化学名（命名法）又は本質

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 (IUPAC 命名法)

６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK9801

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：

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：

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

溶解度(37℃)[1)]

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：

p*K*a：8.85(アミノ基、滴定法)[1)]

(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〔α〕$^{20}_{D}$：－64～－69°　(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[2)]。

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。

$E^{1\%}_{1cm}$(237nm)：約 342(本品の塩酸酸性メタノール溶液)[3)]

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℃)[1)]

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、定量法

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) 塩化バリウム試液による沈殿反応

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

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	性状	外形・サイズ		
		表面	裏面	側面
フィルムコーティング錠	帯黄白色			
		直径：8.6mm 厚さ：3.9mm 質量：208 mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：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) 製剤の物性 [4)]

硬度(N, n=5)
91[81～102]

平均値[最小値～最大値]

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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)含有
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

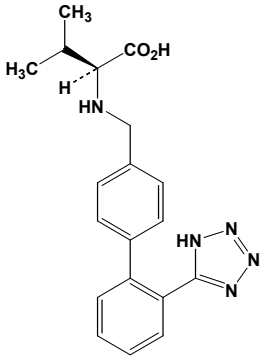
該当しない

４．力価

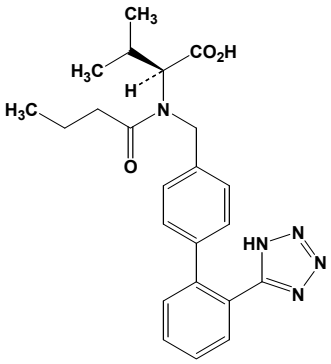
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

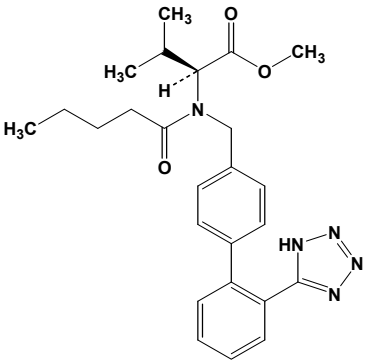
バルサルタン由来：



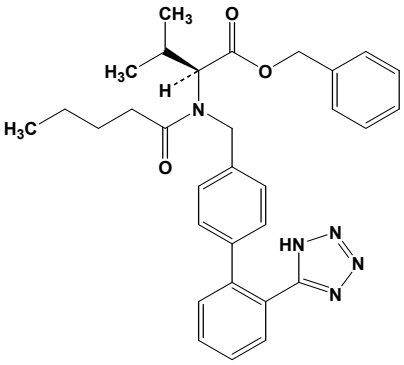
脱バレリル体(分解物)



ブチリル体(原薬原料由来)

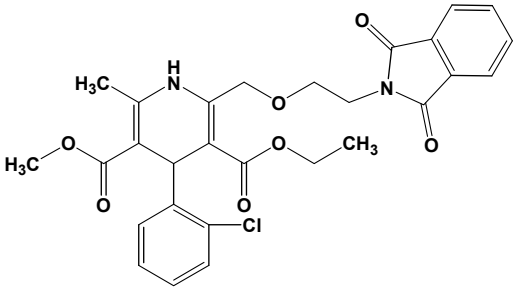


メチルエステル体(分解物)

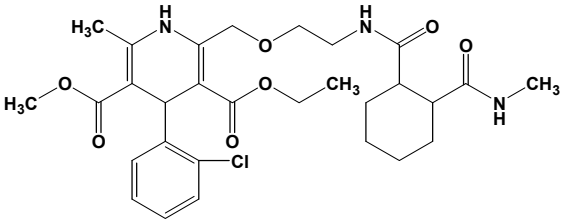


ベンジルエステル体(原薬中間体)

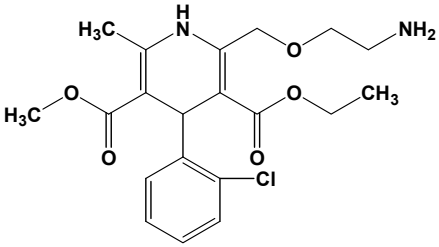
アムロジピンベシル酸塩由来：



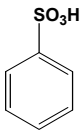
類縁物質Ⅰ(原薬製造工程由来)



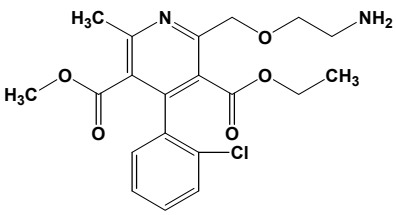
類縁物質Ⅱ(原薬製造工程由来)



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)

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験[5)]

・ 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。

・ 保存条件：25℃(±2℃)，60%RH(±5%RH)

・ 保存期間：36 ヵ月

・ 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 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験[6)]

・ 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。

・ 保存条件：40℃(±1℃)，75%RH(±5%RH)

・ 保存期間：6 ヵ月

・ 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 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験[4)]

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、純度試験(類縁物質)、溶出試験、定量、硬度)を行った。

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

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．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[7)]

「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)に従って試験を行った。

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」の判定基準に適合した。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(エックスフォージ配合錠)と類似していると判定された。

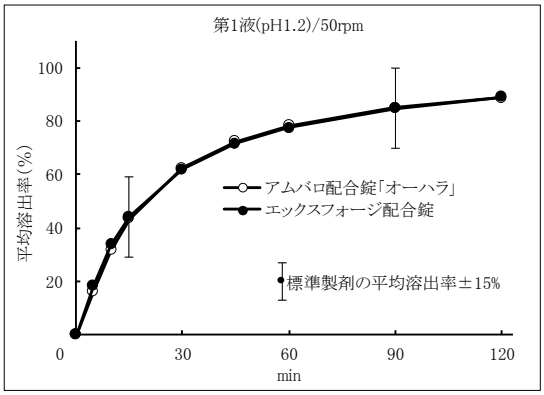
対象：バルサルタン

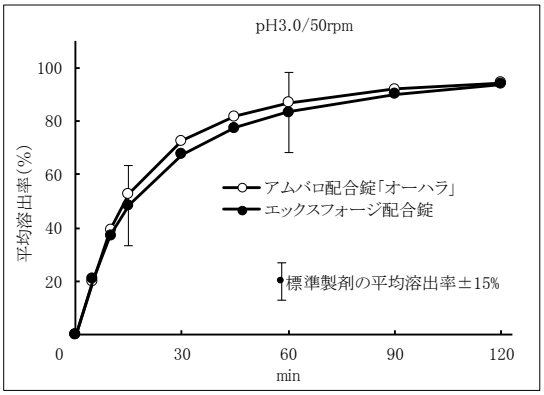
表 溶出挙動における類似性

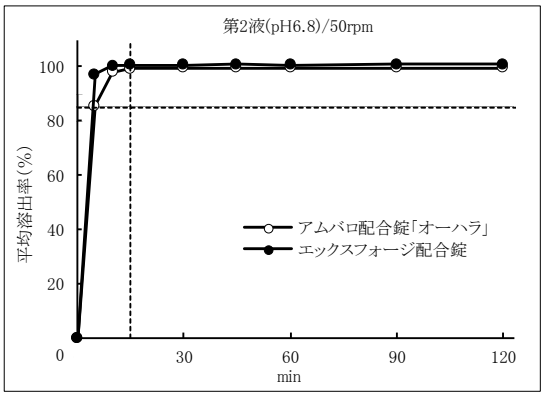
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) エックスフォージ配合錠	類似性の判定基準	判定
50rpm	pH1.2	15	43.4	44.1	15及び90分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
		90	84.9	84.6		
	pH3.0	15	52.8	48.4	15及び60分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
		60	86.8	83.2		
	pH6.8	15	99.3	100.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	水	15	80.3	74.9	15及び30分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
		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の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
		60	86.2	83.4		

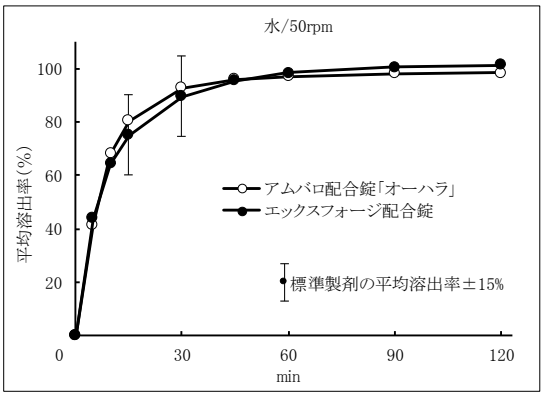
(n=12)

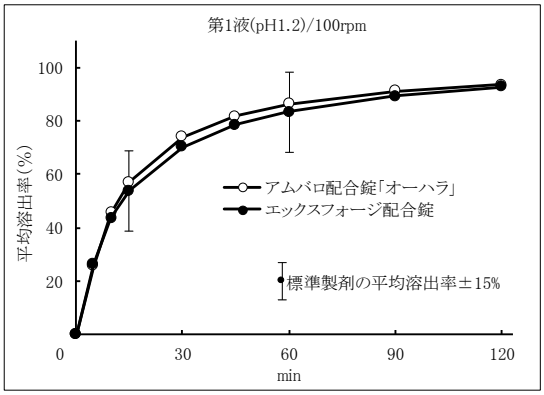
(溶出曲線)











試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

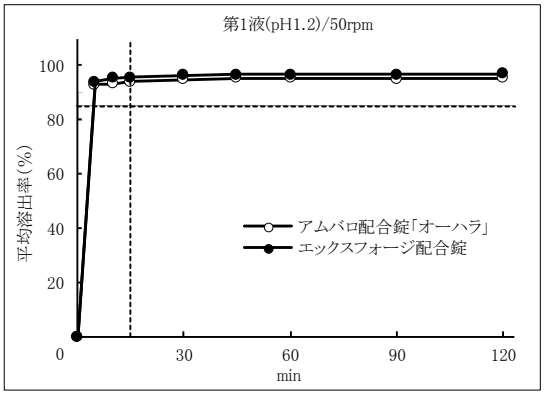
対象：アムロジピンベシル酸塩

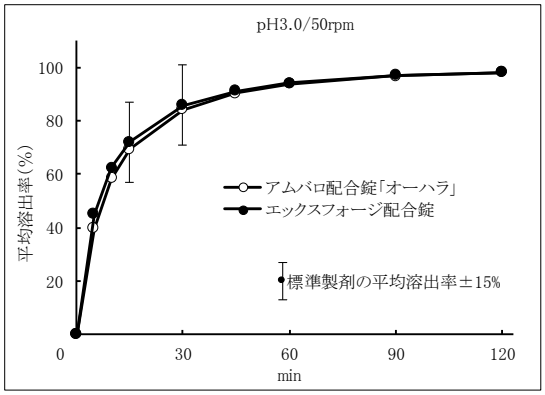
表 溶出挙動における類似性

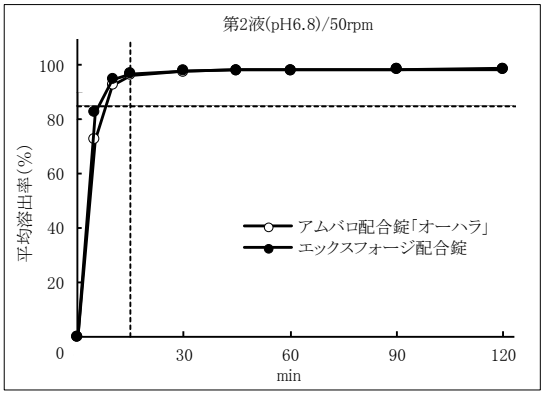
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) エックスフォージ配合錠	類似性の判定基準	判定
50rpm	pH1.2	15	94.1	95.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH3.0	15	69.3	72.1	15 及び 30 分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
		30	84.2	85.7		
	pH6.8	15	96.3	97.0	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	水	15	75.4	78.6	15 分間における試験製の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	類似
100rpm	pH3.0	15	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	類似

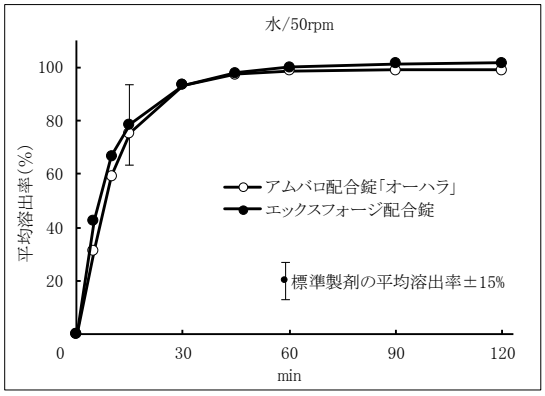
(n=12)

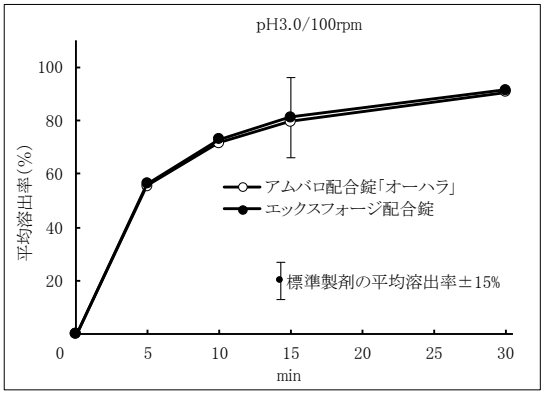
(溶出曲線)











試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

（PTP）100 錠(10 錠×10×1 袋)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[8.1 参照]

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

以下のバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・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、症状により適宜増減するが、1 日 160mg まで増量できる。

アムロジピンベシル酸塩

〈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。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

軽症から中等症の本態性高血圧症患者を対象に国内で実施した二重盲検比較試験(要因試験)において、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠を 1 日 1 回 8 週間経口投与した時のレスポンダー率(最終評価時の拡張期血圧が 90mmHg 未満に低下した又はベースラインと比較して 10mmHg 以上低下した患者の割合)及び血圧の変化量は、次のとおりである。

二重盲検比較事件におけるレスポンダー率及び血圧の変化量

薬剤	レスポンダー率	最終評価時における収縮期血圧/拡張期血圧のベースラインからの変化症(平均値)
バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠	86.4% (140/162)	-23.6/-17.0mmHg
プラセボ	36.1% (60/166)	-4.7/-4.8mmHg

本臨床試験成績より、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠の優れた降圧効果が確認された[8)]。

副作用発現頻度は、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠群で 6.8%(11/162 例)であった。バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠群での主な副作用は、γ-GTP 増加 1.2%(2/162 例)であった[9)]。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験(継続長期投与試験)

二重盲検比較試験(要因試験)からの継続投与長期試験として、バルサルタン 80mg 又はアムロジピン 5mg を 2 週間投与した後、収縮期血圧 130mmHg 以上又は拡張期血圧 85mmHg 以上の患者にバルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠を 52 週間投与した。

バルサルタン 80mg 又はアムロジピン 5mg を 2 週間投与した後の収縮期血圧及び拡張期血圧(平均値)は 138.6/89.1mmHg であり、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠に切り替えた後 2 週間で 129.4/81.7mmHg まで低下し、単剤からバルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠に切り替えることにより更なる降圧が認められた。また、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠 52 週間投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧は 126.7/79.3mmHg であり、長期にわたる安定した降圧効果が認められた。

副作用発現頻度は、バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠群で 15.1%(55/365 例)であった。バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠群の主な副作用は、高脂血症 1.4%(5/365 例)であり、次いで ALT 増加 1.1%(4/365 例)であった[10)]。

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

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)

カルシウム拮抗薬(ニフェジピン、ニカルジピンなど)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、バルサルタン及びアムロジピンの配合剤である。バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプである AT_1 受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧効果を発揮する。アムロジピンは、電位依存性カルシウムチャネルに結合し、細胞内へのカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑筋を弛緩させて降圧効果を発揮する。アムロジピンの降圧効果によって交感神経系が活性化されることで、血圧調節におけるレニン・アンジオテンシン系への依存度が増大するため、バルサルタンの降圧効果が増強されるものと考えられる[11)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

降圧作用

高血圧自然発症ラットにバルサルタンとアムロジピンを併用して投与すると、それぞれの単独投与を上回る降圧効果が示された[12)]。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子にバルサルタン80mg/アムロジピン5mg配合錠を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中のバルサルタン及びアムロジピンは、それぞれ投与後3及び6時間で最高濃度に到達し、消失半減期はそれぞれ8.5及び38.2時間であった。バルサルタン80mg/アムロジピン5mg配合錠投与時におけるバルサルタンのC_{max}は、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgの併用投与時と比較して若干低かったものの、他のパラメータは同様であった[13)]。

健康成人男子にバルサルタン80mg/アムロジピン5mg配合錠及びバルサルタン/アムロジピン併用を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合錠投与時 (n=64)		バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の併用投与時 (n=64)	
	バルサルタン	アムロジピン	バルサルタン	アムロジピン
C_{max} (ng/mL)	3,260±1,330	2.63±0.462	3,630±1,200	2.75±0.584
t_{max} (hr)	3.0(1.0～4.0)	6.0(4.0～12.0)	2.0(1.0～6.0)	6.0(3.0～12.0)
AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	20,000±7,890	126±32.9	22,000±7,230	129±33.7
$t_{1/2}$ (hr)	8.5±2.2	38.2±7.2	8.4±2.4	38.1±6.6

平均値±S.D.、t_{max}に関しては中央値(最小値～最大値)

2) 生物学的同等性試験[7)]

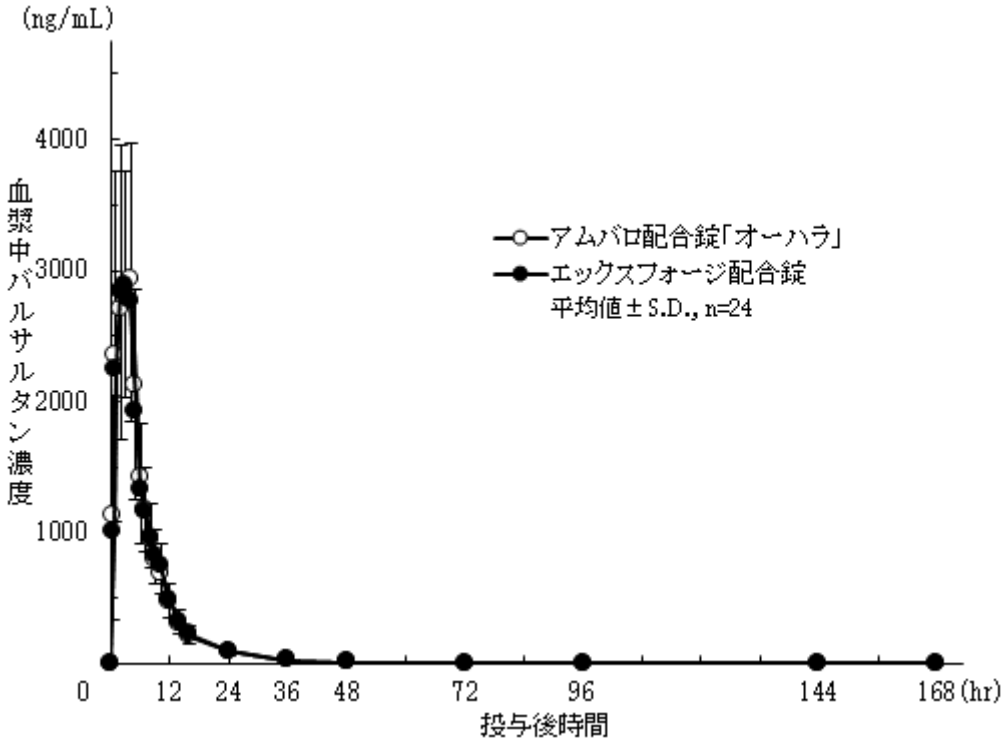
アムバロ配合錠「オーハラ」とエックスフォージ配合錠を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(それぞれバルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度(バルサルタン濃度及びアムロジピン濃度)を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、バルサルタン濃度及びアムロジピン濃度はいずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(血漿中バルサルタン濃度)

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to168}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アムバロ配合錠「オーハラ」	24	21970±4850	3631±1039	2.9±1.2	7.2±3.0
エックスフォージ配合錠	24	21840±4920	3418±935	2.7±1.2	7.0±2.1

(平均値±S.D.)



血漿中バルサルタン濃度の推移

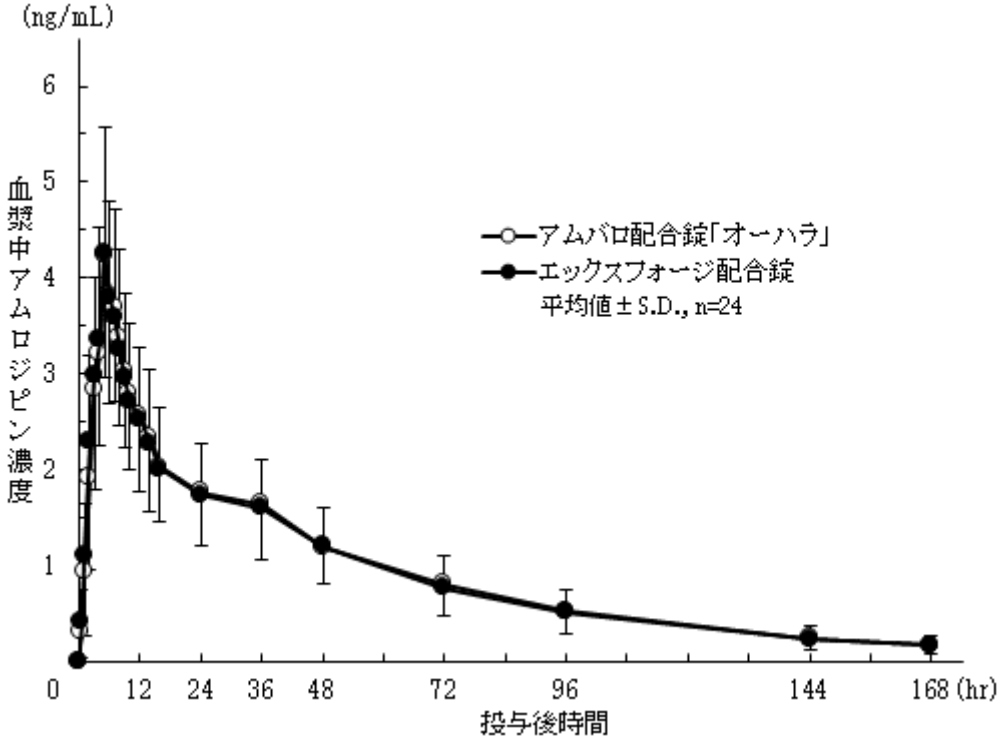
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(血漿中アムロジピン濃度)

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to168}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アムバロ配合錠「オーハラ」	24	158.0±49.8	4.449±1.236	5.5±1.1	40.3±7.7
エックスフォージ配合錠	24	156.0±49.7	4.419±1.273	5.3±0.8	41.8±9.2

(平均値±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_{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。

3) 薬物相互作用試験

健康成人男子にバルサルタン160mg及びアムロジピン5mg[注)]を併用単回投与したときのバルサルタン及びアムロジピンの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、バルサルタンとアムロジピンの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[14)](外国人のデータ)。

注)本剤の承認された1日用量は、バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mgである。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響

健康成人男子にバルサルタン80mg/アムロジピン5mg配合錠を単回経口投与したとき、バルサルタンの C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べて食後投与でそれぞれ 9%及び 16%低下し、アムロジピンは食事の影響を受けなかった[15]。

2) 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

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

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 0.751～0.946hr^{-1}。[2]

アムロジピンベシル酸塩：

該当資料なし

(3) 消失速度定数[16]

健康成人男子単回投与

	バルサルタン	アムロジピン
Kel(/hr)	0.107±0.029	0.018±0.003

（平均値±S.D.）

(4) クリアランス

バルサルタン：

2.19L/hr(外国人データ)[2]

アムロジピンベシル酸塩：

該当資料なし

(5) 分布容積

バルサルタン：

16.9L（外国人データ)[2]

アムロジピンベシル酸塩：

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

バルサルタン：

速やかに吸収される[2)]

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[3)]

５．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

・ 妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている[17,18)]。（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意（4)生殖能を有する者」の項参照）

・ 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[19,20)]。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[21)]。

＜参考＞

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。

（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意（5)妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

アムロジピンはヒト乳汁中へ移行することが報告されている[22)]。

＜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。

・ 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 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (6)授乳婦」の項参照)

(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

(6) 血漿蛋白結合率

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%及び 98%であった[23,24)]。

６．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（CYP 等）の分子種，寄与率

バルサルタン：

健康成人男子に ^{14}C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与 8 時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、そのほかに代謝物として 4-ヒドロキシ体が認められ[25)]、*in vitro* の試験において主として CYP2C9 の関与が示唆されている[26)](外国人のデータ)。

アムロジピンベシル酸塩：

主に CYP3A4 により代謝されると考えられている[27)]。

(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活性比，存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人男子に ^{14}C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与量の 13%及び 86%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、そのうちほとんどが未変化体であった[25]（外国人のデータ）。

健康成人男子に ^{14}C アムロジピン 15mg[注)]を空腹時単回経口投与したとき、投与後 12 日までに投与量の 59%及び 23%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、尿中放射能の 9%が未変化体であった[28]（外国人のデータ）。

注）本剤の承認された 1 日用量は、バルサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 5mg である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

2.4 アリスキレンフマル酸塩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)[10.1 参照]

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[5.2 参照]

8.2 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ので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

8.3 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。

8.4 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。

8.5 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。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。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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。バルサルタンは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。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、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 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。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

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。[11.1.5 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上)のある患者

腎機能障害を悪化させるおそれがある[19)]。

9.2.2 血液透析中の患者

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。[11.1.5 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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、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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている[17,18]。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。

(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。

妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。

妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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[19,20]。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[21]。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。[2.3、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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[22]。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。

9.8.2 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。

7. 相互作用

10. 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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。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） [2.4 参照]	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。	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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
アリスキレンフマル酸塩	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。 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フマル酸塩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。	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。	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。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等 [11.1.5 参照]	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。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏功しやすい。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
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。	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。

10.2 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) 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 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。	NSAIDs 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	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。	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	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	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。
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。	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

10.2 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
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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **血管浮腫**(頻度不明)

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。

11.1.2 **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)

[8.2参照]

11.1.3 **腎不全**(頻度不明)

11.1.4 **高カリウム血症**(頻度不明)

11.1.5 **ショック、失神、意識消失**(いずれも頻度不明)

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。[9.1.4、9.2.2、10.2参照]

11.1.6 **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**(いずれも頻度不明)

11.1.7 **間質性肺炎**(頻度不明)

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。

11.1.8 **低血糖**(頻度不明)

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。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.9 **房室ブロック**(頻度不明)

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

11.1 重大な副作用

11.1.10 **横紋筋融解症**(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.11 **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**(いずれも頻度不明)

11.1.12 **天疱瘡、類天疱瘡**(いずれも頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
皮膚障害	発疹	そう痒症、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 増加	AST 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、筋痙縮	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
その他	CK 増加	浮腫、耳鳴、無力症(脱力感等)、けん怠感	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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

13.2.1 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。

13.2.2 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。なお、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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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[注)]

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*

＊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

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

・ 患者向医薬品ガイド：有り
・ くすりのしおり：有り
・ 患者用指導箋：有り

「アムバロ配合錠「オーハラ」を使用する女性の患者さんへ」(大原薬品工業株式会社ホームページ(https://www.ohara-ch.co.jp)に掲載)

６．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　メドキソミル/アゼルニジピン配合錠

７．国際誕生年月日

2006 年 12 月 22 日

８．製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
製造販売承認	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00808000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日

９．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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	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	2149114F1013	622443901

14. 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。

ＸＩ．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) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-4116(2021 年)
3) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-306(2021)
4) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(2016 年)
5) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験
6) 大原薬品工業株式会社　社内資料：加速試験(2015 年)
7) 米納　誠他：臨床医薬.2015;31(10)925-940
8) 荻原俊男他：血圧.2010;17(4)：314-328
9) 国内試験:1301 試験(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6-5.1.1)
10) 本態性高血圧症に対する長期試験(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概 2.7.6-5.2.1)
11) 薬理試験(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.1、2.6.2)
12) 高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用(経口投与試験)(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2-2.1.1.2)
13) 配合剤投与時と併用投与時の生物学的同等性の検討(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6-1.2.3)
14) バルサルタンとアムロジピンの薬物間相互作用の検討(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6-3.1.1)
15) 薬物動態に及ぼす食事の影響の検討(エックスフォージ配合錠 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6-1.1.1)
16) 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)
17) 阿部真也他：周産期医学. 2017；47：1353-1355
18) 齊藤大祐他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
19) Sheps, S.G.et al.：Arch.Intern.Med.1997;157(21)：2413-2446
20) Briggs, G.G.et al.：Ann.Pharmacother.2001：35(7-8):859-861
21) Cooper, W.O.et al.：N.Engl.J.Med.2006;354(23)：2443-2451
22) Naito, T.et al.：J.Human Lactation.2015;31(2)：301-306
23) Colussi, D.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.1997;37(3)：214-221
24) Meredith, P.A.et al.：Clin.Pharmacokinet.1992;22(1)：22-31
25) Waldmeier, F.et al.：Xenobiotica.1997;27(1)：59-71
26) Nakashima, A.et al.：Xenobiotica.2005;35(6)：589-602
27) Guengerich, F.P.et al.：J.Med.Chem.1991;34(6)：1838-1844
28) Beresford, A.P.et al.：Xenobiotica.1988;18(2)：245-254

29) 大原薬品工業株式会社　社内資料：粉砕後の安定性試験(2016 年)
30) 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

ＸⅡ．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。

（2024 年 1 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）

(1) 粉砕[29)]

粉砕品について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、溶出試験、定量）を行った。

試験条件	結果
25℃、60%RH、1ヵ月（遮光・開放）	全て変化なし。
総照射量60万lx・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lx・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[30)]

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

①

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

※注　平成 17 年 4 月 1 日から平成 26 年 11 月 24 日の間に申請した医薬品に適用された。

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　規格及び試験方法	○	○	○
ハ　安定性に関する資料	1　長期保存試験	○	×	△
	2　苛酷試験	○	×	△
	3　加速試験	○	○	○
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　生物学的同等性	×	○	○
	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

※本通知は平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号により改正された。