

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AT₁受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤 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「アメル」**

Amvalo Combination Tablets「AMEL」

| | |
|-------------------------------------|---|
| 剤形 | 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 | 有効成分[1錠中] 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) |
| 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・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日 | 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 販売開始年月日:2015年12月11日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:共和薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ |

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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(<http://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I F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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・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利用者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、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 I F 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、I F を利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 | 3. 用法及び用量 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 17 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 5. 臨床成績 | 17 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 19 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 19 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | | 19 |
| 6. RMPの概要 | 2 | 2. 薬理作用 | 19 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 20 |
| 1. 販売名 | 3 | 1. 血中濃度の推移 | 20 |
| 2. 一般名 | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 22 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 | 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 23 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 | 4. 吸収 | 23 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 4 | 5. 分布 | 23 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 6. 代謝 | 24 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 7. 排泄 | 24 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 8. トランスポーターに関する情報 | 24 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | 9. 透析等による除去率 | 24 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 6 | 10. 特定の背景を有する患者 | 25 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 11. その他 | 25 |
| 1. 剤形 | 7 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 26 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 警告内容とその理由 | 26 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 8 | 2. 禁忌内容とその理由 | 26 |
| 4. 力価 | 8 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 26 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | | 26 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 9 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 26 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 11 | | 26 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 11 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 26 |
| 9. 溶出性 | 11 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 27 |
| 10. 容器・包装 | 15 | 7. 相互作用 | 29 |
| 11. 別途提供される資材類 | 16 | 8. 副作用 | 31 |
| 12. その他 | 16 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 33 |
| V. 治療に関する項目 | 17 | 10. 過量投与 | 33 |
| 1. 効能又は効果 | 17 | 11. 適用上の注意 | 34 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 17 | 12. その他の注意 | 34 |

| | |
|---|----|
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 35 |
| 1. 薬理試験..... | 35 |
| 2. 毒性試験..... | 35 |
| | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 36 |
| 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 |
| | |
| X I. 文献 | 38 |
| 1. 引用文献..... | 38 |
| 2. その他の参考文献..... | 38 |
| | |
| X II. 参考資料 | 39 |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 39 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 39 |
| | |
| X III. 備考 | 40 |
| 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..... | 40 |
| 2. その他の関連資料..... | 41 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アムバロ配合錠「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 27 年 8 月に承認を取得して同年 12 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)であるバルサルタンとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の配合剤である。

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¹⁾。

アムロジピン

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる²⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

- 2) 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.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料、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料 | 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「アメル」

(2) 洋名

Amvalo Combination Tablets 「AMEL」

(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および、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

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(INN、JAN)

アムロジピンベシル酸塩

Amlodipine Besilate(JAN)

Amlodipine(INN)

(3) ステム(s t e m)

バルサルタン

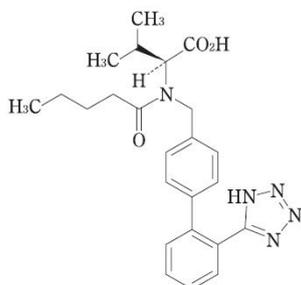
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

カルシウムチャネル遮断薬：-dipine

3. 構造式又は示性式

バルサルタン



アムロジピンベシル酸塩



4. 分子式及び分子量

バルサルタン

分子式：C₂₄H₂₉N₅O₃

分子量：435.52

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

5. 化学名(命名法)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)

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

該当資料なし

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。

本品は、僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。²⁾

(2) 溶解性

バルサルタン

| 溶 媒 | 日局表現 |
|----------------------|----------|
| メタノール 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 媒 | 日局表現 |
|-------------|---------|
| 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 |

本品 1g は methanol 約 7mL、ethanol (99.5) 約 15mL、水約 400 mL に溶ける。²⁾

溶解度(37℃) : pH1.2 : 3.3 mg/mL、pH4.0 : 3.3 mg/mL、pH6.8 : 1.0 mg/mL、水 : 3.5 mg/mL³⁾

(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

融点 : 198℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数³⁾

アムロジピンベシル酸塩

pKa : 8.85 (アミノ基、滴定法)

(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¹⁾

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

本品は光学活性を有し、左旋光性を示す。

アムロジピンベシル酸塩

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

アムロジピンベシル酸塩

水：37°C、26時間は安定である。

pH1.2：37°C、6時間で約5%分解する。

pH4.0：37°C、26時間で約3%分解する。

pH6.8：37°C、26時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

バルサルタン

有効成分の確認試験法：日本薬局方「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)

有効成分の定量法：日本薬局方「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

有効成分の確認試験法：日本薬局方「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

有効成分の定量法：日本薬局方「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

| 販売名 | 剤形・色 | 外形・大きさ等 | 識別コード |
|--------------|-------------|---|----------------|
| アムバロ配合錠「アメル」 | フィルムコーティング錠 |  | アムバロ配合錠 アメル |
| | 帯黄白色 | 直径：約 8.6mm 厚さ：約 3.9mm 質量：約 206.0mg | |

(3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| | |
|------|--|
| 販売名 | アムバロ配合錠「アメル」 |
| 有効成分 | 1錠中 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) |
| 添加剤 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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

該当資料なし

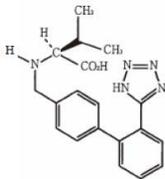
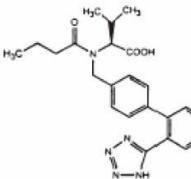
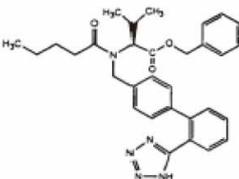
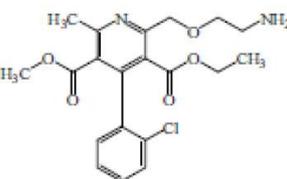
3. 添付溶解液の組成及び容量

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

| 類縁物質 | 構造式 | 根拠・由来 |
|----------------------------|---|---|
| 脱バレリル体 (Devaleryl type) |  | バルサルタン由来 分解物 |
| ブチリル体 (Impurity B) |  | バルサルタン由来 (USP ; Related compound B) |
| ベンジルエステル体 |  | バルサルタン由来 (USP ; Related compound C) |
| 分解物 I (酸化体) |  | アムロジピン由来 (EP ; Impurity D) |

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性⁴⁾

アムバロ配合錠「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

| | |
|------|---------------------|
| 試験区分 | 加速試験 |
| 試験期間 | 6 ヶ月 |
| 試験条件 | 温度：40±1℃、湿度：75±5%RH |
| 包装形態 | PTP 包装 |

PTP 包装品*(n=9)

| 試験項目 | 規 格 | 開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
|------|------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| 性 状 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 溶出試験 | バルサルタン 30 分間 80%以上 | 91.8% | 93.1% | 93.4% | 91.2% |
| | アムロジピンベシル酸塩 30 分間 80%以上 | 91.1% | 90.4% | 91.1% | 88.6% |
| 定量試験 | バルサルタン 95.0 ~ 105.0% | 99.6% | 101.5% | 100.2% | 101.0% |
| | アムロジピンベシル酸塩 95.0 ~ 105.0% | 99.4% | 100.4% | 98.3% | 99.1% |

*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウム袋に充てんしたもの。

(2) 無包装下での安定性

アムバロ配合錠「アメル」で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

| | |
|------|---|
| 試験区分 | 苛酷試験(温度、湿度、光) |
| 試験期間 | 90 日間(光安定性試験は 50 日間) |
| 試験条件 | 温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光：25℃、(曝光量) 120 万 lx・hr |
| 包装形態 | 温度：遮光、気密容器 湿度：遮光、開放 光：①グラシンラミネート紙 ②気密容器 |

1)温度(遮光・気密容器)

| 試験項目 | 規 格 | 開始時 | 30 日目 | 60 日目 | 90 日目 |
|------|-------------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| 性 状 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 溶出試験 | バルサルタン 30 分間 80%以上 | 89.5% | 92.0% | 88.2% | 90.2% |
| | アムロジピン 30 分間 80%以上 | 86.4% | 87.9% | 85.6% | 86.8% |
| 硬 度 | — | 7.3 kg | 8.1 kg | 8.0 kg | 7.2 kg |
| 定量試験 | バルサルタン 95.0 ~ 105.0% | 98.9% | 98.9% | 97.2% | 97.8% |
| | アムロジピン 95.0 ~ 105.0% | 95.9% | 96.0% | 96.6% | 96.3% |

2)湿度(遮光・開放)

| 試験項目 | 規 格 | 開始時 | 30 日目 | 60 日目 | 90 日目 |
|------|-------------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| 性 状 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 溶出試験 | バルサルタン 30 分間 80%以上 | 89.5% | 94.0% | 90.3% | 87.0% |
| | アムロジピン 30 分間 80%以上 | 86.4% | 89.1% | 86.5% | 82.7% |
| 硬 度 | — | 7.3 kg | 6.0 kg | 6.5 kg | 6.3 kg |
| 定量試験 | バルサルタン 95.0 ~ 105.0% | 98.9% | 101.3% | 98.0% | 100.4% |
| | アムロジピン 95.0 ~ 105.0% | 95.9% | 98.1% | 97.2% | 95.5% |

3)光

①グラシンラミネート紙

| 試験項目 | 規 格 | 開始時 | 60 万 lx・hr | 120 万 lx・hr |
|------|-------------------------|----------------------|------------|-------------|
| 性 状 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし |
| 溶出試験 | バルサルタン 30 分間 80%以上 | 89.5% | 94.5% | 93.0% |
| | アムロジピン 30 分間 80%以上 | 86.4% | 91.2% | 89.6% |
| 硬 度 | — | 7.3 kg | 6.5 kg | 5.7 kg |
| 定量試験 | バルサルタン 95.0 ~ 105.0% | 98.9% | 99.8% | 99.0% |
| | アムロジピン 95.0 ~ 105.0% | 95.9% | 96.5% | 96.7% |

②気密容器

| 試験項目 | 規 格 | 開始時 | 60 万 lx・hr | 120 万 lx・hr |
|------|-----------------------|----------------------|------------|-------------|
| 性 状 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 帯黄白色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし |
| 溶出試験 | バルサルタン 30 分間 80%以上 | 89.5% | 92.0% | 89.7% |
| | アムロジピン 30 分間 80%以上 | 86.4% | 88.2% | 88.9% |
| 硬 度 | — | 7.3 kg | 7.8 kg | 7.4 kg |
| 定量試験 | バルサルタン 95.0～105.0% | 98.9% | 98.6% | 97.7% |
| | アムロジピン 95.0～105.0% | 95.9% | 95.6% | 95.8% |

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(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性⁵⁾

(1)溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合製剤であるアムバロ配合錠「アメル」(試験製剤)及びエックスフォージ配合錠(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

| | | |
|-------|-----------------------|-------------------|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法パドル法 | |
| 試験条件 | 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃ | |
| 回 転 数 | 50 回転、100 回転 | |
| 試 験 液 | pH1.2 | 日本薬局方 溶出試験第 1 液 |
| | pH3.0 | 薄めた McIlvaine 緩衝液 |
| | pH6.8 | 日本薬局方 溶出試験第 2 液 |
| | 水 | 日本薬局方 精製水 |

判定基準：バルサルタン

| 回転数 | 試験液 | 判定 |
|-----|----------------|---|
| 50 | pH1.2 pH3.0 | 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%以上の範囲にある。 |
| | pH6.8 水 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| 100 | pH1.2 | 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%以上の範囲にある。 |

判定基準：アムロジピンベシル酸塩

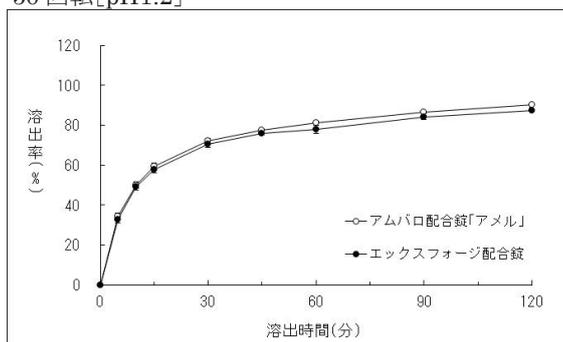
| 回転数 | 試験液 | 判定 |
|-----|------------|---|
| 50 | pH1.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| | pH3.0 | 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
| | pH6.8 水 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| 100 | pH3.0 | 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

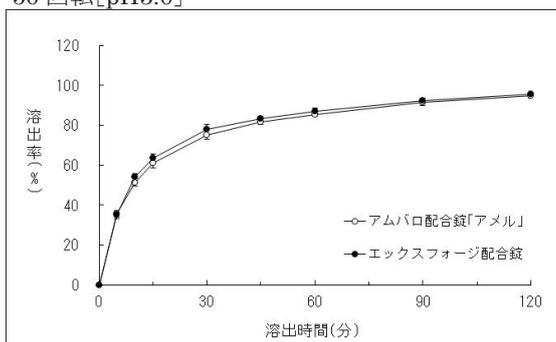
1) バルサルタン

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

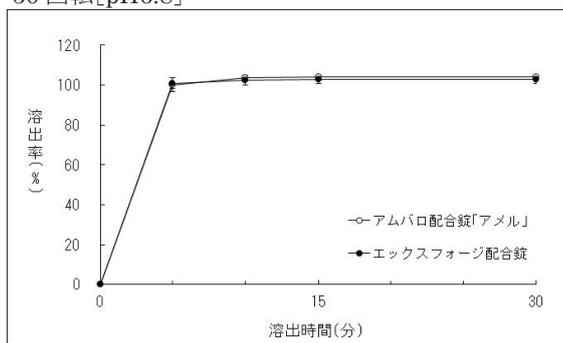
50 回転 [pH1.2]



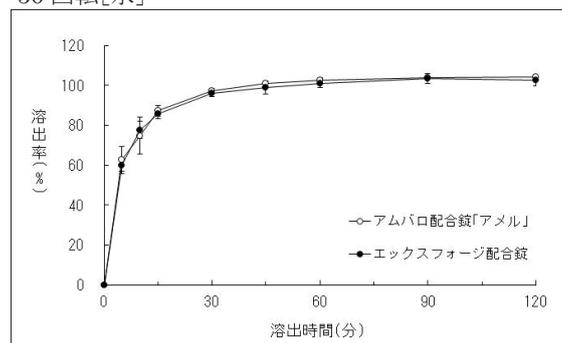
50 回転 [pH3.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH1.2]

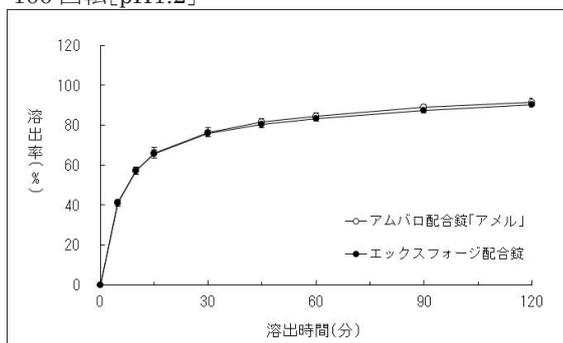


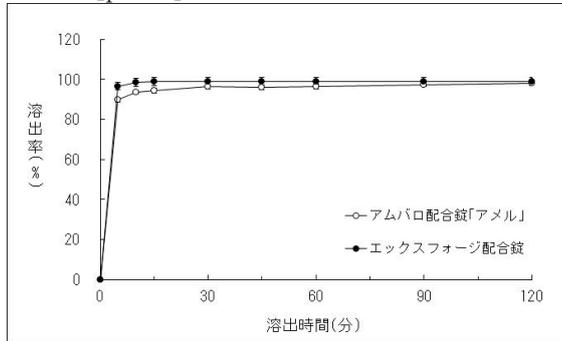
表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|------|-----------|-------|-------|------|----------|-------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 40%付近 | 5分 | 32.6 | 34.5 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 90分 | 84.0 | 86.4 | |
| | | pH3.0 | 40%付近 | 5分 | 35.2 | 35.6 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 45分 | 83.4 | 81.7 | |
| | | pH6.8 | 85%以上 | 15分 | 102.9 | 104.1 | 適合 |
| | | 水 | 85%以上 | 15分 | 85.9 | 87.3 | 適合 |
| 100 | pH1.2 | 40%付近 | 5分 | 40.9 | 41.2 | 適合 | |
| | | 85%付近 | 60分 | 83.4 | 84.6 | | |

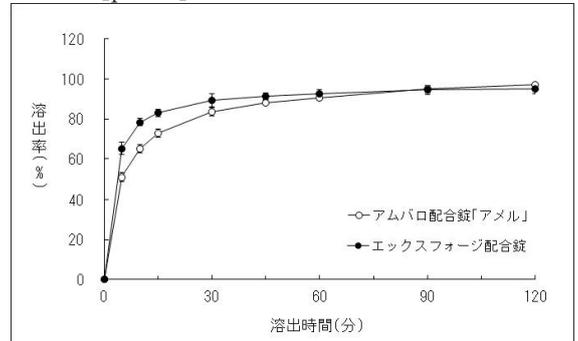
2) アムロジピンベシル酸塩

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

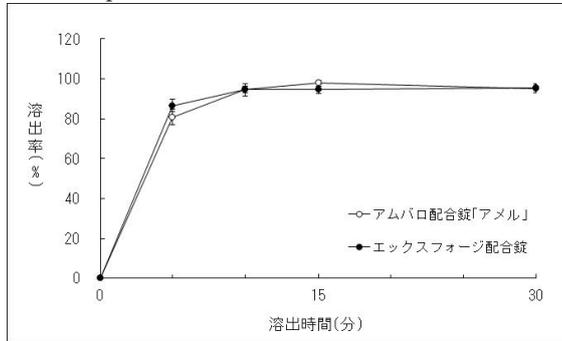
50 回転 [pH1.2]



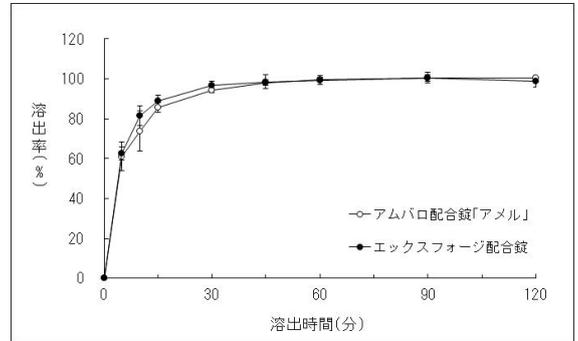
50 回転 [pH3.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH3.0]

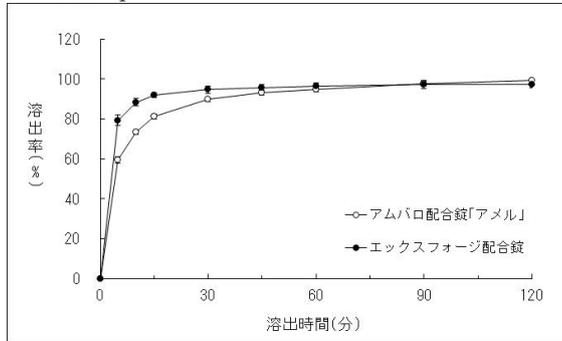


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|------|----------|-------|-------|------|----------|------|------|
| 試験方法 | 回転数(rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15分 | 99.0 | 94.5 | 適合 |
| | | pH3.0 | 60%付近 | 5分 | 65.2 | 51.1 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 15分 | 83.0 | 72.8 | |
| | | pH6.8 | 85%以上 | 15分 | 94.9 | 97.9 | 適合 |
| | | 水 | 85%以上 | 15分 | 88.8 | 85.8 | 適合 |
| | 100 | pH3.0 | 85%付近 | 15分 | 91.9 | 81.3 | 適合 |

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 表示量 | | 回転数 | 試験液 | 規定時間 | 溶出率 |
|--------|------|-------|-----|------|-------|
| バルサルタン | 80mg | 50rpm | 水 | 30分 | 80%以上 |
| アムロジピン | 5mg | | | | |

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

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[14錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：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

PTPサイズ：10錠シート 38×99(mm)

14錠シート 38×135(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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、症状に応じて適宜増減するが、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

該当しない

(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

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

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

該当しない

(7) その他

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

ARB・Ca拮抗薬配合剤：オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン配合、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、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合

注意：関連のある化合物の効能・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

バルサルタン

アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT₁ 受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンギオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す¹⁾。

アムロジピン

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる²⁾。

(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

(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⁶⁾

<生物学的同等性試験>

バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤であるアムバロ配合錠「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、アムバロ配合錠「アメル」又はエックスフォージ配合錠を健康成人男子 23 例(1 群 11 例、12 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

| | |
|--------|--|
| 治験デザイン | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 14 日間以上とした。 |
| 投与条件 | 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にバルサルタン 80 mg、アムロジピンとして 5 mg 含有するアムバロ配合錠「アメル」又はエックスフォージ配合錠 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 4 時間までは絶食とした。 |
| 採血時点 | 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間後の 17 時点とした。 採血量は 1 回につき 6 mL とした。 |
| 分析法 | LC/MS/MS 法 |

1) バルサルタン

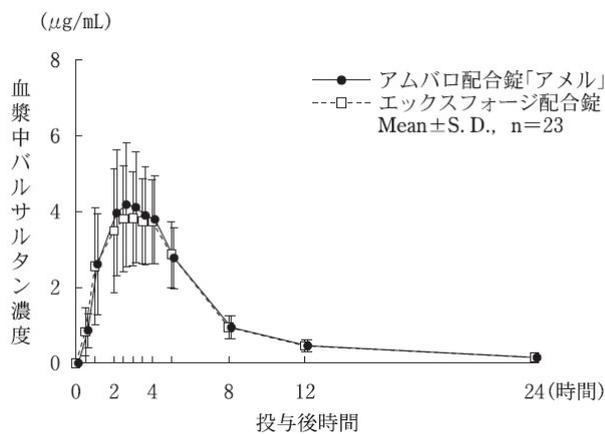
<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------|---|--|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _(0→24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| アムバロ配合錠「アメル」 | 27.70±8.30 | 4.62±1.45 | 2.80±0.88 | 6.27±0.84 |
| エックスフォージ配合錠 | 27.03±7.91 | 4.35±1.41 | 2.85±0.90 | 6.39±0.89 |

(Mean±S.D.,n=23)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | | |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| | AUC _(0→24) | Cmax |
| 2 製剤間の対数変換値の差 | $\log(1.02)$ | $\log(1.07)$ |
| 90%信頼区間(%) | $\log(0.94) \sim \log(1.10)$ | $\log(0.99) \sim \log(1.16)$ |



2) アムロジピン

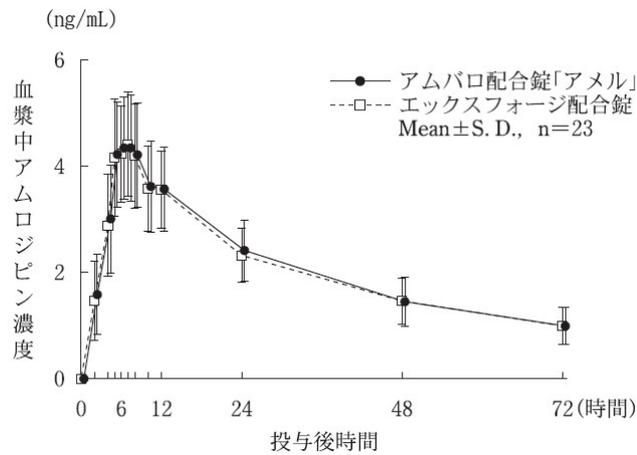
<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------|---------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _(0→24) (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| アムバロ配合錠「アメル」 | 149.24 ± 35.79 | 4.62 ± 0.97 | 6.43 ± 1.12 | 35.62 ± 8.30 |
| エックスフォージ配合錠 | 147.15 ± 33.22 | 4.56 ± 1.02 | 6.35 ± 0.98 | 38.85 ± 10.60 |

(Mean ± S.D., n=23)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | | |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| | AUC _(0→72) | Cmax |
| 2 製剤間の対数変換値の差 | $\log(1.01)$ | $\log(1.02)$ |
| 90%信頼区間(%) | $\log(0.99) \sim \log(1.04)$ | $\log(0.99) \sim \log(1.05)$ |



なお、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」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

0.751 ~ 0.946(hr⁻¹)¹⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁶⁾

バルサルタン : 0.11230 ± 0.01408(hr⁻¹)

アムロジピン : 0.02046 ± 0.00462(hr⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

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

該当資料なし

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

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^{7,8)}。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⁹⁾。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。

(3) 乳汁への移行性

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¹⁰⁾。

〈参考：動物〉

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。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。

(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

93～96%

アムロジピンベシル酸塩

98%

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

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。¹⁾

アムロジピンベシル酸塩

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

バルサルタン

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。¹⁾

アムロジピンベシル酸塩

尿中未変化体排泄率は8%である。²⁾

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

血液透析によって除去できない。

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」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」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 嚴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 3.0 mg/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⁷⁾。

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^{11, 12)}。

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を確認すること。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^{7, 8)}。

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⁹⁾。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3 mg/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¹⁰⁾。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600 mg/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、200 mg/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 60 mL/min/ 1.73 m ² 未満の腎機能障害の ある患者へのアリスキレンマ 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| 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、本剤が奏効しやすい。 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。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等 | | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 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 80 mg (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

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。
- 11.1.10 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、膣炎、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 |

| | 0.5%以上 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|----------|----------------|----------------------|--|
| 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 |
| 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

設定されていない

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

設定されていない

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」の項参照

(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：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)

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 劇薬

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

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：エックスフォージ配合錠

同効薬：オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン配合、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、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合 等

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

| 販売名 | 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 |
|------------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| アムバロ配合錠 「アメル」 | 2015年8月17日 | 22700AMX00755 | 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|------------------|-----------------------|---------------------|------------|----------------------|
| アムバロ配合錠 「アメル」 | 2149114F1110 | 2149114F1110 | 124638401 | 622463801 |

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-4116
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-306
- 3) 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. 2007 ; 167
- 4) 社内資料 : 安定性試験
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性(溶出挙動比較)
- 6) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 7) Sheps, S. G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997 ; 157 (21) : 2413-2446
- 8) Briggs, G. G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001 ; 35 (7-8) : 859-861
- 9) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451
- 10) Naito, T. et al. : J. Human Lactation. 2015 ; 31 (2) : 301-306
- 11) 阿部真也, 他 : 周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355
- 12) 齊藤大祐, 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

(1) 粉砕

アムバロ配合錠「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH)の条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光条件下(曝光量 36 万 lx・hr)で含量が規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 30日目 | 60日目 | 90日目 |
|-------|----------------------------|---------|------|------|------|
| 性状 | 帯黄白色のフィルムコーティング錠 | 帯黄白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量法*1 | バルサルタン 95.0～105.0% | 98.9 | 96.9 | 96.9 | 97.9 |
| | アムロジピンベシル酸塩 95.0～105.0% | 95.9 | 97.8 | 97.5 | 95.8 |

*1 3回の平均値(%)

光(25℃、60万lx・hr*1、グラシン紙分包)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 12万lx・hr | 36万lx・hr | 60万lx・hr |
|-------|----------------------------|---------|----------|---------------|---------------|
| 性状 | 帯黄白色のフィルムコーティング錠 | 帯黄白色の粉末 | — | — | 変化なし |
| 定量法*2 | バルサルタン 95.0～105.0% | 98.9 | 96.8 | 96.9 | 96.5 |
| | アムロジピンベシル酸塩 95.0～105.0% | 95.9 | 96.0 | 93.6 (規格外) | 91.2 (規格外) |

*1 1000 lx、25日間

*2 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、柗じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。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30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

アムバロ配合錠「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし