

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

選択的 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「NIG」**

**AMVALO<sup>®</sup> Combination Tab.**

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	1錠中バルサルタン 80.0mg，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
一般名	和名：バルサルタン，アムロジピンベシル酸塩 洋名：Valsartan, Amlodipine Besilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2015年8月17日 薬価基準収載：2022年12月9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	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2022年12月改訂（第6版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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ホームページ（<https://www.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式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か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、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、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- 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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	16
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	16
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	17
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	17
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	19
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	19
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	19
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	3	6. 排泄 .....	20
7. CAS 登録番号 .....	3	7. トランスポーターに関する情報 .....	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	8. 透析等による除去率 .....	20
1. 物理化学的性質 .....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	21
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .	21
4. 有効成分の定量法 .....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	21
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	21
1. 剤形 .....	6	5. 慎重投与内容とその理由 .....	21
2. 製剤の組成 .....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	6	7. 相互作用 .....	23
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	8. 副作用 .....	25
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9	9. 高齢者への投与 .....	27
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	27
7. 溶出性 .....	9	11. 小児等への投与 .....	27
8. 生物学的試験法 .....	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	12	13. 過量投与 .....	28
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	12	14. 適用上の注意 .....	28
11. 力価 .....	12	15. その他の注意 .....	28
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	13	16. その他 .....	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	29
14. その他 .....	13	1. 薬理試験 .....	29
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	14	2. 毒性試験 .....	29
1. 効能又は効果 .....	14	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	30
2. 用法及び用量 .....	14	1. 規制区分 .....	30
3. 臨床成績 .....	14		

2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	31
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
<b>X I. 文献</b>	<b>32</b>
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
<b>X II. 参考資料</b>	<b>33</b>
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	34
<b>X III. 備考</b>	<b>35</b>
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	35
2. その他の関連資料	37

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩を有効成分とする選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬合剤である。

「アムバロ配合錠「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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17日に承認を取得、2015年12月11日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩を有効成分とする選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬合剤である。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤両面に販売名をレーザー印字した。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名、「配合錠」を表示した。
- (4) PTP シートウラ面に「高血圧症治療薬」を表記した。
- (5) PTP 包装の個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。
- (6) 重大な副作用（頻度不明）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、類天疱瘡が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アムバロ配合錠「NIG」

#### (2) 洋名

AMVALO® Combination Tab.

#### (3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会による統一ブランド名（アムバロ）を名称の一部とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

バルサルタン，アムロジピンベシル酸塩（JAN）

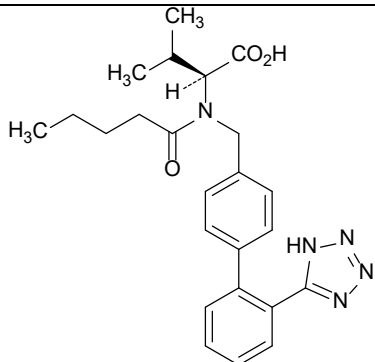
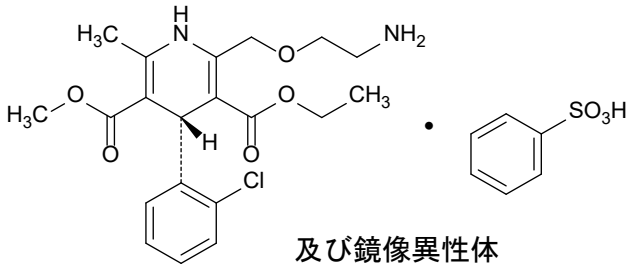
#### (2) 洋名（命名法）

Valsartan, Amlodipine Besilate (JAN)

#### (3) ステム

バルサルタン	アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
アムロジピンベシル酸塩	ニフェジピン系のCa <sup>2+</sup> チャネル拮抗薬：-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
	 <p>及び鏡像異性体</p>

### 4. 分子式及び分子量

バルサルタン	分子式：C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ，分子量：435.52
アムロジピンベシル酸塩	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，分子量：567.05

### 5. 化学名（命名法）

バルサルタン	(2 <i>S</i> )-3-Methyl-2-( <i>N</i> -{[2'-(1 <i>H</i> -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 <i>RS</i> )-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**

バルサルタン	なし
アムロジピンベシル酸塩	別名：ベシル酸アムロジピン

**7. CAS 登録番号**

バルサルタン	137862-53-4
アムロジピンベシル酸塩	111470-99-6



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

バルサルタン	白色の粉末である。
アムロジピンベシル酸塩	白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。(本品は、僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。)

##### (2) 溶解性

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

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

アムロジピンベシル酸塩	融点: 約 198°C (分解)
-------------	------------------

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

バルサルタン	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)
アムロジピンベシル酸塩	本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

バルサルタン	<p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバルサルタン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバルサルタン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p>
アムロジピンベシル酸塩	<p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品の塩酸・メタノール試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 沈殿反応 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わせ、徐々に強熱する。冷後、残留物を希塩酸及び水に溶かし、塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。</p>


### 4. 有効成分の定量法

バルサルタン	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：水，アセトニトリル，酢酸混液</p>
アムロジピンベシル酸塩	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：メタノール，リン酸二水素カリウム溶液混液</p>

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	アムバロ配合錠「NIG」
性状	帯黄白色のフィルムコーティング錠
外形	
直径(mm)	8.7
厚さ(mm)	4.2
質量(mg)	248

#### (2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	アムバロ配合錠「NIG」
有効成分 (1錠中)	バルサルタン…80.0mg アムロジピンベシル酸塩…6.93mg (アムロジピンとして 5mg)
添加物	軽質無水ケイ酸, 結晶セルロース, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 黄色三二酸化鉄

#### (2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

#### (3) その他

該当記載事項なし

### 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<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験

加速試験 (40°C, 75%RH, 6 ヶ月) の結果, アムバロ配合錠「NIG」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。

◇アムバロ配合錠「NIG」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>		保存期間	
		開始時	6 ヶ月
性状 n=3 <sup>※1</sup> <帯黄白色のフィルムコーティング錠>		適合	適合
確認試験 n=3 <sup>※1</sup>		適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 <sup>※1</sup> (含量均一性試験) <15.0%以下>		適合	適合
溶出性	バルサルタン (%) <45 分, 80%以上> n=3 <sup>※1</sup>	83~96	90~96
	アムロジピンベシル酸塩 (%) <30 分, 80%以上> n=3 <sup>※1</sup>	86~94	85~92
含量	バルサルタン (%) <sup>※2</sup> <95.0~105.0%> n=3 <sup>※1</sup>	101.2±0.4 <sup>※3</sup>	100.7±0.3 <sup>※3</sup>
	アムロジピンベシル酸塩 (%) <sup>※2</sup> <95.0~105.0%> n=3 <sup>※1</sup>	100.7±0.3 <sup>※3</sup>	100.1±0.3 <sup>※3</sup>

※1: 3 ロット 各ロット n=3

※2: 表示量に対する含有率 (%)

※3: 平均値±標準偏差 (SD)

##### (2) 無包装の安定性試験

◇アムバロ配合錠「NIG」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>		保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <帯黄白色のフィルムコーティング錠>		帯黄白色	帯黄白色
溶出性	バルサルタン (%) <45 分, 80%以上>	93~94	91~94
	アムロジピンベシル酸塩 (%) <30 分, 80%以上>	88~93	82~91
残存率	バルサルタン (%)	100	100
	アムロジピンベシル酸塩 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)		14.1	13.1

◇アムバロ配合錠「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜帯黄白色のフィルムコーティング錠＞		帯黄白色	帯黄白色
溶出性	バルサルタン (%) ＜45 分, 80%以上＞	93～94	93～94
	アムロジピンベシル酸塩 (%) ＜30 分, 80%以上＞	88～93	90～92
残存率	バルサルタン (%)	100	99
	アムロジピンベシル酸塩 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)		14.1	12.3

◇アムバロ配合錠「NIG」 無包装 25℃, 曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	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	帯黄白色
溶出性	バルサルタン (%) ＜45 分, 80%以上＞	93～94	92～95
	アムロジピンベシル酸塩 (%) ＜30 分, 80%以上＞	88～93	91～93
残存率	バルサルタン (%)	100	100
	アムロジピンベシル酸塩 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)		14.1	12.5

## 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

### 溶出試験<sup>2)</sup>

＜アムバロ配合錠「NIG」；バルサルタン＞

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 薬食審査発 0229 第 10 号）

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

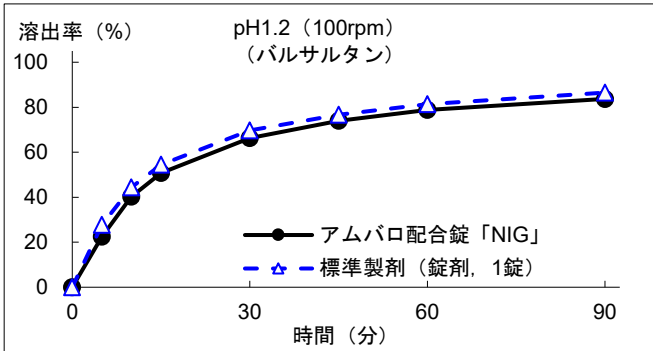
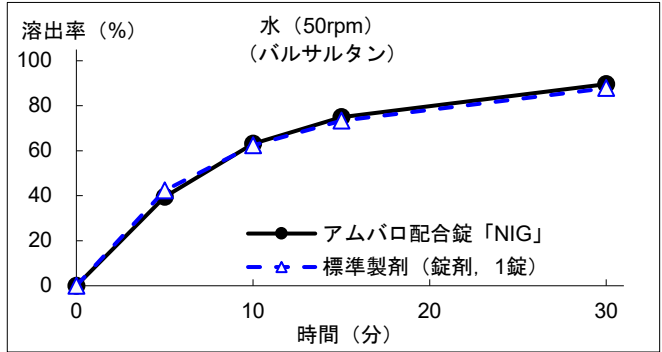
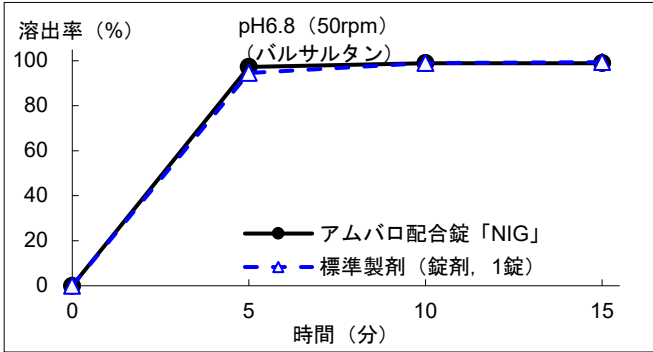
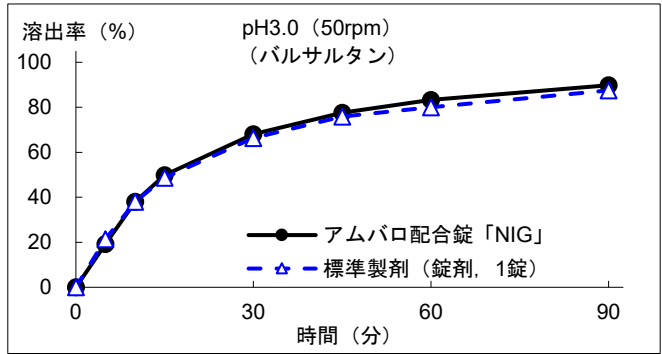
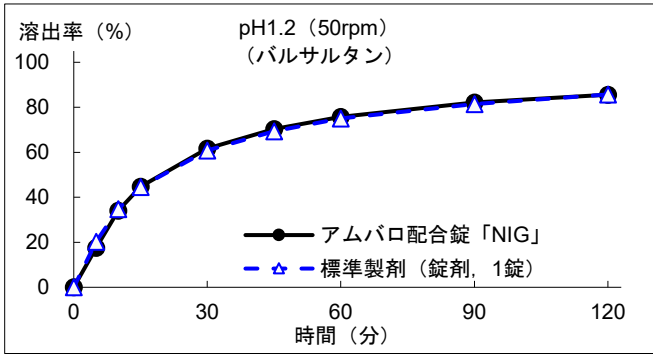
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH1.2）

### [判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の有効成分バルサルタンについて、溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「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。

(溶出曲線)



<アムバロ配合錠「NIG」；アムロジピンベシル酸塩>

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）

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH3.0）

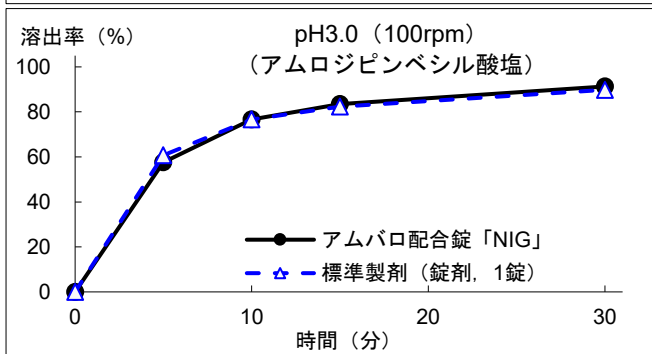
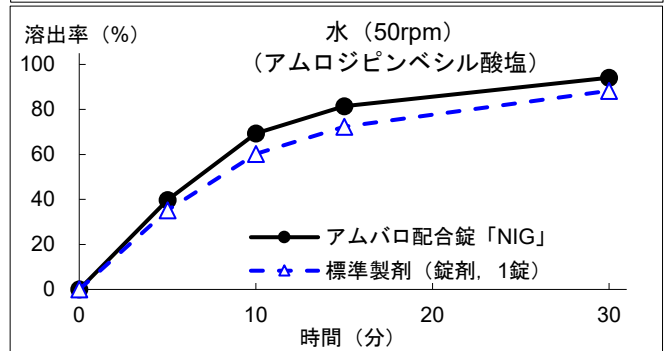
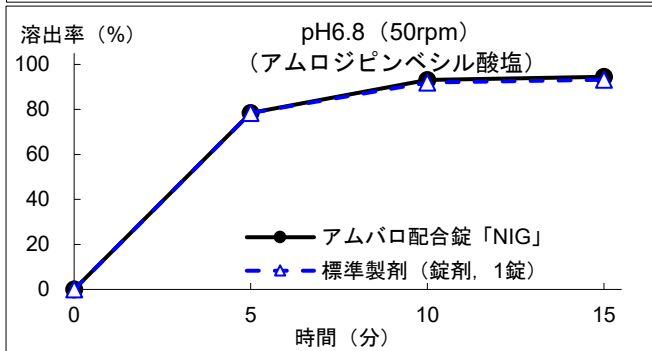
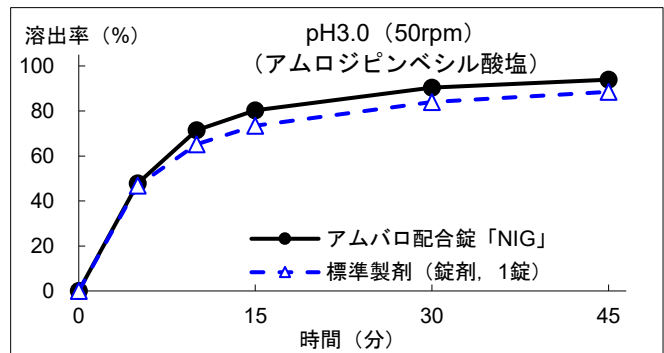
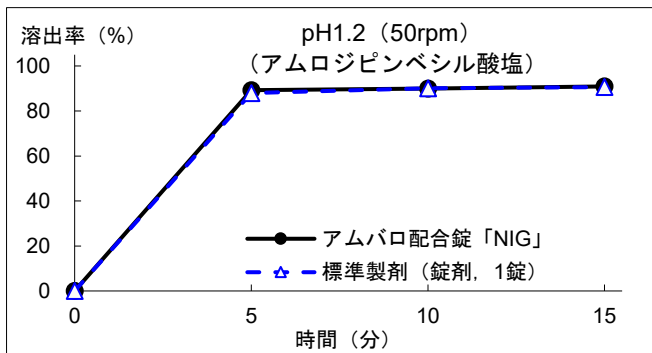
#### [判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の有効成分アムロジピンベシル酸塩について、溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「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。



(溶出曲線)



## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液から得たバルサルタン及びアムロジピンのスポットの  $R_f$  値はそれぞれ等しい。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：メタノール，トリエチルアミン溶液，アセトニトリル混液

## 11. 力価

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

### 2. 用法及び用量

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
  - 1) 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。
  - 2) アムロジピン  
・高血圧症  
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
- (2) 原則として、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

**(5) 検証的試験**

**1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

**2) 比較試験**

該当資料なし

**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

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

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

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等）

1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>3) 4)</sup>

##### ●バルサルタン

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。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。

##### ●アムロジピン

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

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

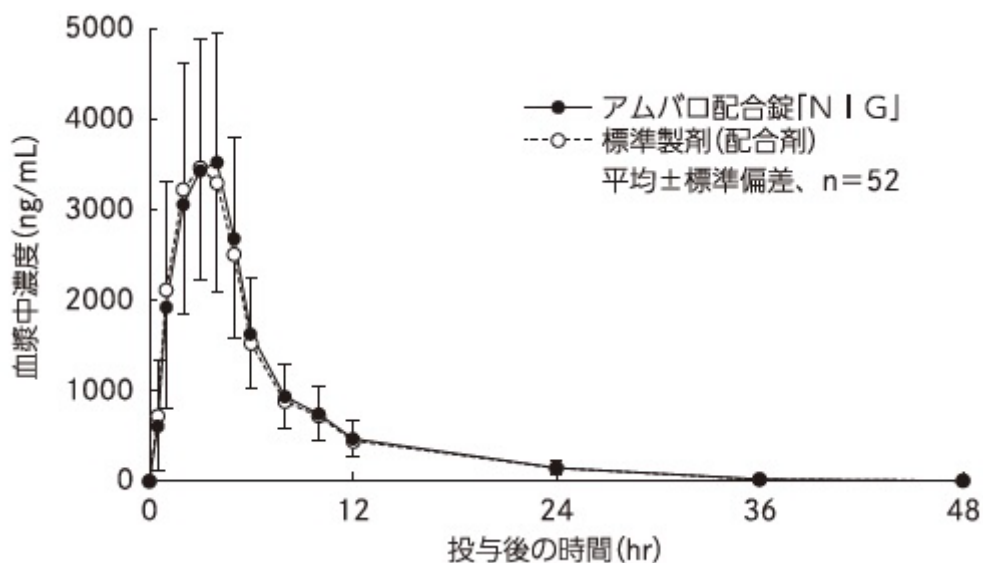
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>

＜アムバロ配合錠「NIG」＞

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）

アムバロ配合錠「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 [バルサルタン 80mg, アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (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を測定し、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。

#### (バルサルタン)



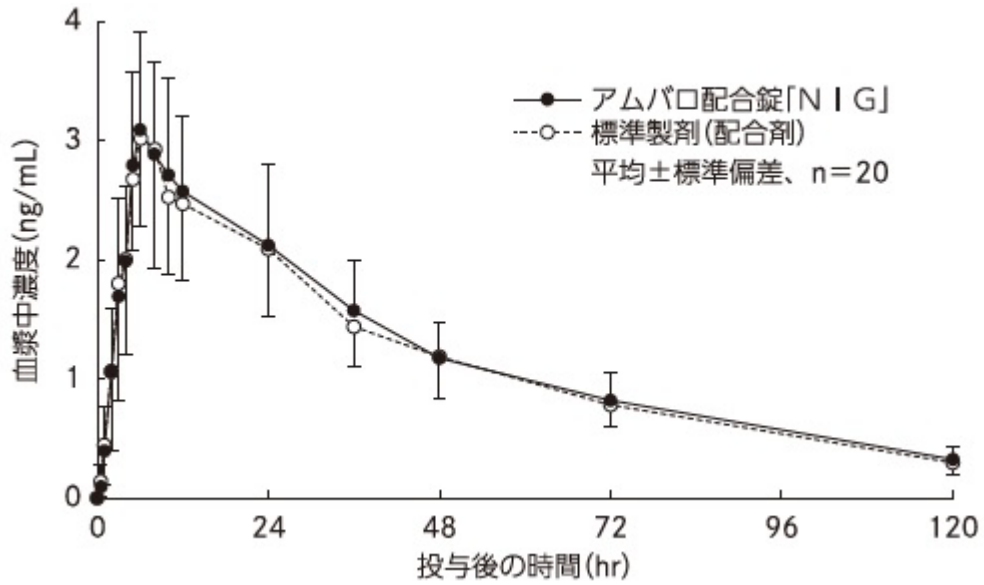
[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アムバロ配合錠 「NIG」	80	25600±7931	4065±1399	3.0±1.0	6.3±0.9
標準製剤 (配合剤)	80	25123±8160	3943±1335	3.0±1.0	6.6±1.6

(Mean±S.D., n=52)

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

(アムロジピン)



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アムバロ配合錠 「NIG」	5	144.28±37.51	3.26±0.90	7.1±1.6	38.4±8.5
標準製剤 (配合剤)	5	139.49±30.08	3.28±0.69	6.8±1.5	36.0±5.9

(Mean±S.D., n=20)

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

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

**(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当資料なし

**4. 分布**

**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 血液-胎盤関門通過性**

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

**(3) 乳汁への移行性**

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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



## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

（「Ⅷ. 13. 過量投与」の項参照）

## 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

該当記載事項なし

### 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」の項参照）

### 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」の項参照）

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の配合剤であり、バルサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。（〈用法・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) 厳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

該当記載事項なし

### (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ことが考えられる。
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) ・ COX - 2選択的阻害剤 インドメタシン等	バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs ・ COX - 2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs ・ COX - 2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがあるため、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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起これると考えられている。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。
シンバスタチン	シンバスタチン 80mg (国内未承認の高用量) とアムロジピンの併用により、シンバスタチンの AUC が 77% 上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	タクロリムスとアムロジピン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（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，嚴重な減塩療法中，利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **無顆粒球症，白血球減少，血小板減少**：無顆粒球症，白血球減少，血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎**：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **低血糖**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 9) **房室ブロック**：房室ブロック（初期症状：徐脈，めまい等）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 10) **横紋筋融解症**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 11) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 12) **天疱瘡，類天疱瘡**：天疱瘡，類天疱瘡があらわれることがあるので，水疱，びらん等があらわれた場合には，皮膚科医と相談し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

続き

### (3) その他の副作用

このような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚障害	発疹, 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
血液障害	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	腹水, Al - P増加, LDH増加, $\gamma$ - GTP増加, ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中ビリルビン増加
呼吸器障害	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 (CPK) 増加, 浮腫, 耳鳴, 無力症 (脱力感等), 倦怠感, 胸痛, 疲労, 口渇, 体重増加, 体重減少, 疼痛, 発熱, 視力異常, 視覚障害, 歯肉肥厚, 女性化乳房, 勃起障害, インフルエンザ, 過敏症

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 禁忌 (次の患者には投与しないこと) :
  - ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - ②ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重大な副作用: 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。
- 3) その他の副作用: 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) 症状又は異常があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。また、アムロジピンにおける動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。<sup>6)</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（使用経験がない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし



### 13. 過量投与

(1) **徴候, 症状** : バルサルタン<sup>®</sup>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。

(2) **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

該当記載事項なし

## **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「NIG」	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 アムロジピンベシル酸塩	なし 毒薬 <sup>注)</sup>

注) 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

外装に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

#### (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）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

PTP包装：100錠（10錠×10），140錠（14錠×10）

### 7. 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

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：エックスフォージ配合錠

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
アムバロ配合錠「NIG」	2015年8月17日	22700AMX00745000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
アムバロ配合錠「テバ」	2015年8月17日	22700AMX00745000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価基準収載年月日
アムバロ配合錠「NIG」	2022年12月9日

販売名	薬価基準収載年月日
アムバロ配合錠「テバ」	2015年12月11日

**12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
アムバロ配合錠「NIG」	2149114F1013 (統一収載コード)	622458403	124584403

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
アムバロ配合錠「テバ」	2149114F1013 (統一収載コード)	622458401	124584402

**17. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C-3949, 廣川書店, 東京 (2016)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C-284, 廣川書店, 東京 (2016)
- 5) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 6) Naito T,et al. : J Hum Lact 31 (2) : 301, 2015

### **2. その他の参考文献**

なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高血圧症	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。

<DAILY MED (USA) , 2022年12月検索>

国名	米国
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	EXFORGE- amlodipine besylate and valsartan tablet, film coated
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Hypertension	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.1 General Considerations</b> Dose once daily. The dosage can be increased after 1 to 2 weeks of therapy to a maximum of one 10/320 mg tablet once daily as needed to control blood pressure. The majority of the antihypertensive effect is attained within 2 weeks after initiation of therapy or a change in dose. Exforge may be administered with other antihypertensive agents. <b>2.2 Add-on Therapy</b> A patient whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine (or another dihydropyridine calcium-channel blocker) alone or with valsartan (or another ARB) alone may be switched to combination therapy with Exforge. A patient who experiences dose-limiting adverse reactions on either component alone may be switched to Exforge containing a lower dose of that component in combination with the other to achieve similar blood pressure reductions. The clinical response to Exforge should be subsequently evaluated and if blood pressure remains uncontrolled after 3 to 4 weeks of therapy, the dose may be titrated up to a maximum of 10/320 mg. <b>2.3 Replacement Therapy</b> For convenience, patients receiving amlodipine and valsartan from separate tablets may instead wish to receive tablets of Exforge containing the same component doses. <b>2.4 Initial Therapy</b> A patient may be initiated on Exforge if it is unlikely that control of blood pressure would be achieved with a single agent. The usual starting dose is Exforge 5/160 mg once daily in patients who are not volume-depleted.	

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	amlodipine / valsartan	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

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

### XIII. 備考

#### 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

##### 粉砕物の安定性試験

アムバロ配合錠「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は帯黄白色のフィルム片を含む白色の粉末であり、含量は規格内であった。

曝光下の保存条件で検討した結果、性状は帯黄白色のフィルム片を含む白色の粉末であり、15 万 Lx・hr 照射後にアムロジピンベシル酸塩の含量は規格外であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験報告日：2015/2/2

#### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状 n=3	BX2235	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)
含量 (%) ※ n=3 [バルサルタン] <95.0~105.0%>	BX2235	100.24~100.50	100.23~100.55
含量 (%) ※ n=3 [アムロジピンベシル酸塩] <95.0~105.0%>	BX2235	99.58~100.93	99.45~100.07

※：表示量に対する含有率 (%)



● 粉砕物 曝光量 60 万 Lx・hr [光源 (約 4000Lx) ・気密]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	15 万 Lx・hr	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 n=3	BX2235	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)	白色の粉末 (帯黄白色のフィルム片を含む)
含量 (%) ※ n=3 [バルサルタン] <95.0~105.0%>	BX2235	100.24~100.50	—	—	99.44~99.97
含量 (%) ※ n=3 [アムロジピンベシル酸塩] <95.0~105.0%>	BX2235	99.58~100.93	<b>94.27~95.55</b>	<b>90.30~91.80</b>	<b>84.65~86.81</b>

※：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

太字：規格外

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### 1) 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、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アムバロ配合錠「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック (株) じほう」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

なし