

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 AT₁ 受容体ブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬合剤

アムバロ[®]配合錠 「トーフ」

AMVALO[®] COMBINATION TABLETS “TOWA”
 ≪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 OD 錠 「トーフ」

AMVALO[®] COMBINATION OD TABLETS “TOWA”
 ≪バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩
 配合口腔内崩壊錠≫

製 品 名	アムバロ配合錠「トーフ」		アムバロ配合 OD 錠「トーフ」
剤 形	フィルムコーティング錠		口腔内崩壊錠
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 80mg 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg) 含有		
一 般 名	和 名：バルサルタン(JAN) アムロジピンベシル酸塩(JAN) 洋 名：Valsartan (JAN、INN) Amlodipine Besilate (JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2015 年 8 月 17 日	2017 年 2 月 15 日	
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2015 年12 月 11 日	2017 年 6 月 16 日	
発 売 年 月 日	2015 年12 月 11 日	2017 年 6 月 16 日	
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/		

本 IF は 2019 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の電子添文情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<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 ー 日本病院薬剤師会 ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管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、添付文書で赤字・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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	36
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	36
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	36
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	36
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	36
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	36
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	38
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	42
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	43
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	43
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	43
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	43
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	44
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	45
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	45
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	45
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	46
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	46
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12	2. 有効期間又は使用期限	46
7. 溶出性	14	3. 貯法・保存条件	46
8. 生物学的試験法	23	4. 薬剤取扱い上の注意点	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	23	5. 承認条件等	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	23	6. 包装	46
11. 力価	23	7. 容器の材質	47
12. 混入する可能性のある夾雑物	23	8. 同一成分・同効薬	47
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	23	9. 国際誕生年月日	47
14. その他	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
V. 治療に関する項目	24	11. 薬価基準収載年月日	47
1. 効能・効果	24	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	47
2. 用法・用量	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
3. 臨床成績	24	14. 再審査期間	47
VI. 薬効薬理に関する項目	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	16. 各種コード	48
2. 薬理作用	26	17. 保険給付上の注意	48
VII. 薬物動態に関する項目	27	XI. 文 献	49
1. 血中濃度の推移・測定法	27	1. 引用文献	49
2. 薬物速度論的パラメータ	33	2. その他の参考文献	49
3. 吸収	34	XII. 参考資料	49
4. 分布	34	1. 主な外国での発売状況	49
5. 代謝	34	2. 海外における臨床支援情報	49
6. 排泄	35	XIII. 備 考	50
7. トランスポーターに関する情報	35	その他の関連資料	50
8. 透析等による除去率	35		

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選択的 AT₁ 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬合剤であり、本邦では 2010 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アムバロ配合錠「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月に承認を取得、2015 年 12 月に発売した。

また、アムバロ配合 OD 錠「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日)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、2017 年 2 月に承認を取得、2017 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：アムバロ配合錠「トーワ」及びアムバロ配合 OD 錠「トーワ」は、高血圧症に対して、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)を経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、発疹、めまい、 γ -GTP 増加、ALT(GPT)増加、尿中血陽性、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病、CK(CPK)増加等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕
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. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤的特性

アムバロ配合 OD 錠「トーワ」

- ・ RACTAB 技術を採用。速崩壊性と耐湿性を両立したペパーミント風味の製剤。
- ・ 錠剤表面に製品名を、裏面に配合成分略名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・ 個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。
- ・ バラ包装はキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。錠剤取り出し時にこぼれ出ないネットクッション緩衝材を採用。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

アムバロ配合錠「トーフ」
アムバロ配合 OD 錠「トーフ」

(2) 洋 名

AMVALO COMBINATION TABLETS “TOWA”
AMVALO COMBINATION OD TABLETS “TOWA”

(3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会が保有する登録商標「アムバロ」を使用。
アムバロ＋配合錠（配合 OD 錠）＋「トーフ」

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

バルサルタン(JAN)
アムロジピンベシル酸塩(JAN)

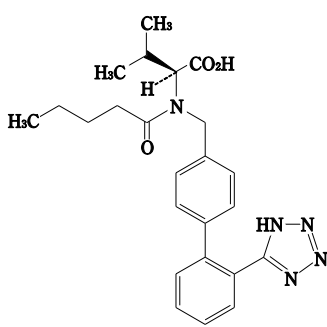
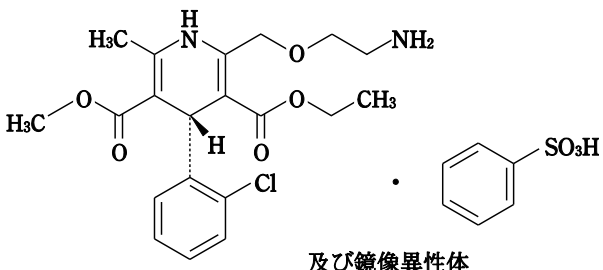
(2) 洋 名(命名法)

Valsartan (JAN、INN)
Amlodipine Besilate (JAN)

(3) ステム

有効成分名	ステム
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	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式

有効成分名	構造式
バルサルタン	
アムロジピンベシル酸塩	 及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
バルサルタン	$C_{24}H_{29}N_5O_3$	435.52
アムロジピンベシル酸塩	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$	567.05

5. 化学名(命名法)

有効成分名	化学名
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
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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

有効成分名	別名
アムロジピンベシル酸塩	ベシル酸アムロジピン

7. CAS登録番号

有効成分名	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

有効成分名	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 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
メタノール	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1mL 未満	極めて溶けやすい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

アムロジピンベシル酸塩

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
メタノール	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	100mL 以上 1000mL 未満	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

有効成分名	融点(分解点)
バルサルタン	該当資料なし
アムロジピンベシル酸塩	約 198℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

有効成分名	旋光度
バルサルタン	$[\alpha]_D^{20}$: $-64 \sim -69^\circ$ (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

有効成分名	確認試験法
バルサルタン	日局「バルサルタン」の確認試験による
アムロジピンベシル酸塩	日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

有効成分名	定量法
バルサルタン	日局「バルサルタン」の定量法による
アムロジピンベシル酸塩	日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		アムパロ配合錠「トーワ」			アムパロ配合 OD 錠「トーワ」		
剤形の区別		フィルムコーティング錠			口腔内崩壊錠		
性状		帯黄白色の フィルムコーティング錠			淡黄色の口腔内崩壊錠		
本体表示	表	アムパロ 配合 トーワ			アムパロ OD 配合 トーワ		
	裏	80 バルサ アムロジ 5			80 バルサ アムロジ 5		
外形		表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 
錠径(mm)		8.6			12.0		
厚さ(mm)		4.0			5.6		
質量(mg)		207			600		

(2) 製剤の物性

製品名	アムパロ配合錠「トーワ」	アムパロ配合 OD 錠「トーワ」
硬度	75N(7.7kg 重)	100N(10.2kg 重)
摩損度		0.35%

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中 日局 バルサルタン 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)
を含有する。

(2) 添 加 物

アムバロ配合錠「トーフ」

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

アムバロ配合 OD 錠「トーフ」

D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、クロスカルメロースナトリウム、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、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、黄色三二酸化鉄、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他 3 成分

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

アムバロ配合錠「トーフ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		帯黄白色のフィルム コーティング錠	同左
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	96.7～99.5	96.8～100.3
	含量(%)	100.1～100.8	100.8～102.1
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	87.7～93.3	88.4～93.1
	含量(%)	99.2～100.5	99.3～101.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		帯黄白色のフィルム コーティング錠	同左
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	96.7～99.5	96.7～100.6
	含量(%)	100.1～100.8	100.4～101.0
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	87.7～93.3	88.7～93.2
	含量(%)	99.2～100.5	99.2～100.8

アムバロ配合 OD錠「トーフ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡黄色の 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)		27～35	21～27
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	91.8～100.3	95.7～99.9
	含量(%)	98.4～101.1	98.8～101.2
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4～91.6	76.8～86.6
	含量(%)	98.4～100.9	98.1～100.7

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡黄色の 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)		27～35	21～27
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	91.8～100.3	93.0～100.2
	含量(%)	98.4～101.1	98.8～101.6
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4～91.6	79.9～90.3
	含量(%)	98.4～100.9	98.2～100.6

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、アムバロ配合錠「トーフ」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。

(2) 長期保存試験

アムバロ配合 OD錠「トーフ」³⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	2年
性状		淡黄色の 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)		27～35	22～33
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	91.8～100.3	92.0～101.8
	含量(%)	98.4～101.1	100.0～102.9
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4～91.6	78.4～87.3
	含量(%)	98.4～100.9	97.6～100.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	2年
性状		淡黄色の 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)		27～35	25～31
バルサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	91.8～100.3	94.8～100.2
	含量(%)	98.4～101.1	99.9～102.1
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4～91.6	79.6～88.2
	含量(%)	98.4～100.9	98.2～100.7

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、2 年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)を行い、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号)に基づき、アムバロ配合 OD 錠「トーフ」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。

(3) 無包装状態における安定性

アムバロ配合錠「トーフ」⁴⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
バルサルタン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アムバロ配合 OD 錠「トーフ」⁵⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
バルサルタン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

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)

■目的

アムバロ配合錠「トーワ」及びアムバロ配合 OD 錠「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

アムバロ配合錠「トーワ」及びアムバロ配合 OD 錠「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

アムバロ配合錠「トーフ」：1錠

服薬補助ゼリー：大さじ1（およそ 15mL）

アムバロ配合 OD 錠「トーフ」：1錠

服薬補助ゼリー：大さじ1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目		測定時点		
				配合前	配合直後	3 時間後
アムバロ 配合錠 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観		試験製剤： 帯黄白色のフィルム コーティング錠であ った	微黄白色のゼリー剤 に錠剤が包まれてい た	微黄白色のゼリー剤 に膨潤し、一部崩壊 した錠剤が包まれて いた
		におい			レモン様のにおいで あった	同左
		アムロジピン	含量(%)	試験製剤：99.3	101.0	100.8
			残存率 (%)		100.0	99.8
		バルサルタン	含量(%)	試験製剤：100.4	101.4	101.6
			残存率 (%)		100.0	100.2
アムバロ 配合 OD 錠 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観		試験製剤： 淡黄色の口腔内崩壊 錠であった	微黄白色のゼリー剤 に錠剤が包まれてい た	微黄白色のゼリー剤 に膨潤し、一部崩壊 した錠剤が包まれて いた
		におい			レモン様のにおいで あった	同左
		アムロジピン	含量(%)	試験製剤：101.7	101.8	101.6
			残存率 (%)		100.0	99.8
		バルサルタン	含量(%)	試験製剤：102.8	102.7	102.5
			残存率 (%)		100.0	99.8
	おくすり 飲めたね いちご味 (龍角散)	外観		試験製剤： 淡黄色の口腔内崩壊 錠であった	紫みの赤色を帯びた ゼリー剤に錠剤が包 まれていた	紫みの赤色を帯びた ゼリー剤に膨潤し、 一部崩壊した錠剤が 包まれていた
		におい			イチゴ様のにおいで あった	同左
		アムロジピン	含量(%)	試験製剤：101.7	101.0	101.4
			残存率 (%)		100.0	100.4
		バルサルタン	含量(%)	試験製剤：102.8	102.3	102.2
			残存率 (%)		100.0	99.9
	おくすり 飲めたね チョコレート味 (龍角散)	外観		試験製剤： 淡黄色の口腔内崩壊 錠であった	濃褐色のゼリー剤で あった	同左
		におい			チョコレート様のにおいで あった	同左
		アムロジピン	含量(%)	試験製剤：101.7	100.0	100.2
			残存率 (%)		100.0	100.2
		バルサルタン	含量(%)	試験製剤：102.8	102.8	102.0
			残存率 (%)		100.0	99.2

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

アムバロ配合錠「トーワ」⁶⁾

アムバロ配合錠「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

1) バルサルタン

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

2) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

アムバロ配合 OD 錠「トーワ」⁷⁾

アムバロ配合 OD 錠「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

1) バルサルタン

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

2) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

アムバロ配合錠「トーフ」⁸⁾

「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)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. バルサルタン

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

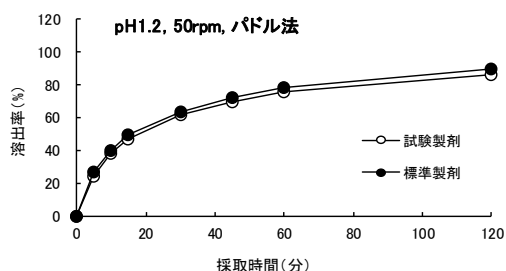
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : アムバロ配合錠「トーフ」

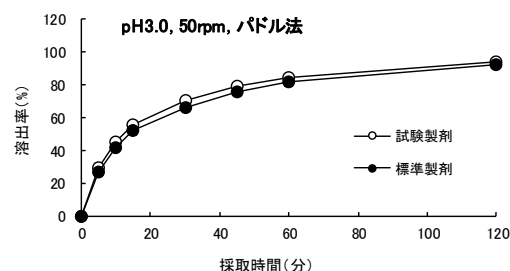
検体数 : n=12

試験法 : バドル法

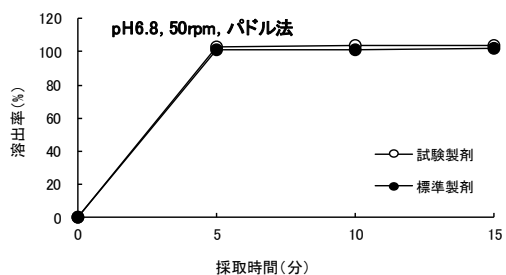
標準製剤 : 配合錠、バルサルタンとして80mg



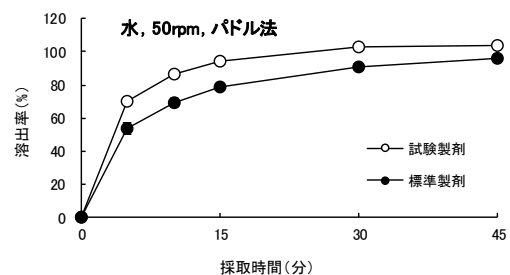
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	24.6	38.2	47.4	61.5	70.0	75.6	86.1
標準偏差	0	1.4	1.3	0.9	0.6	0.6	0.6	0.5
標準製剤	0	27.0	40.0	49.5	63.8	72.3	78.2	89.6
標準偏差	0	1.8	1.4	1.5	1.1	1.0	0.9	1.1



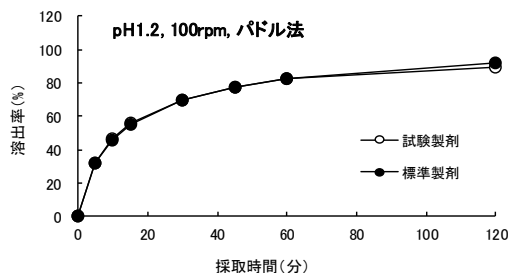
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	29.9	45.6	55.6	70.8	79.5	84.7	94.2
標準偏差	0	2.3	1.7	1.4	0.9	0.8	0.7	0.6
標準製剤	0	27.1	41.9	52.0	66.7	75.5	81.8	92.2
標準偏差	0	2.1	2.0	1.9	1.9	2.0	2.1	1.9



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	103.0	103.5	103.6
標準偏差	0	0.3	0.6	0.7
標準製剤	0	101.0	101.5	101.9
標準偏差	0	1.6	1.7	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	69.9	86.3	94.1	102.7	104.2
標準偏差	0	1.5	1.2	1.0	0.7	0.9
標準製剤	0	53.6	69.3	79.2	90.9	96.2
標準偏差	0	3.4	2.4	2.2	1.6	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	31.8	46.6	55.8	69.9	77.6	82.3	89.1
標準偏差	0	1.3	1.2	1.0	0.6	0.5	0.6	0.5
標準製剤	0	32.4	45.8	54.8	69.5	77.4	82.8	91.9
標準偏差	0	1.5	1.0	1.0	1.1	0.8	1.1	0.8

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率の 差(%)	f2 値	類似性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
50	pH1.2	10	38.2	40.0	-1.8		標準製剤の平均溶出率の ±15 %以内	適
		120	86.1	89.6	-3.5			
	pH3.0	10	45.6	41.9	3.7			適
		60	84.7	81.8	2.9			
	pH6.8	15	103.6	101.9	1.7		15分以内に平均85%以上溶出	適
	水	15	94.1	79.2		46.1	f2関数の値が42以上	適
		30	102.7	90.9				
		45	104.2	96.2				
100	pH1.2	10	46.6	45.8	0.8		標準製剤の平均溶出率の ±15 %以内	適
		60	82.3	82.8	-0.5			

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

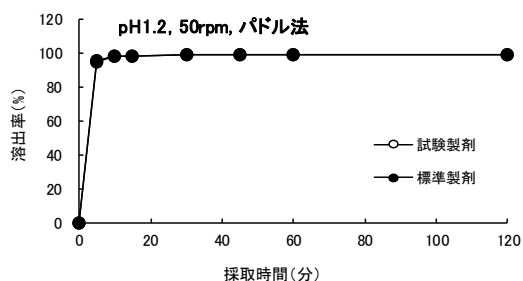
回転数 : 50rpm

試験製剤 : アムパロ配合錠「トーワ」

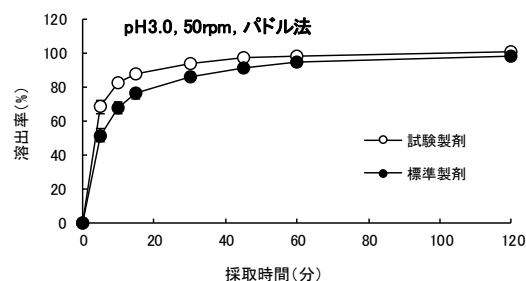
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

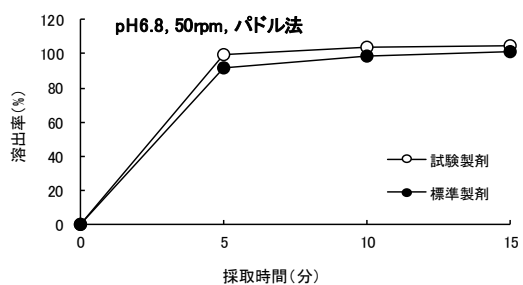
標準製剤 : 配合錠、アムロジピンとして5mg



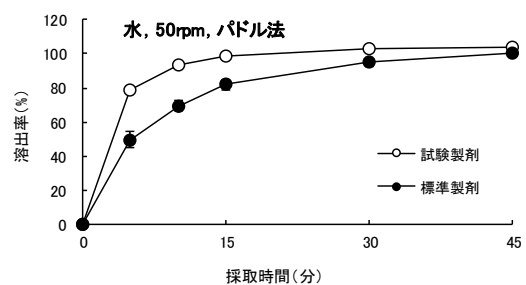
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	95.1	98.1	98.8	99.3	99.5	99.4	99.2
標準偏差	0	0.8	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	1.1
標準製剤	0	95.6	98.1	98.7	99.1	99.1	99.1	99.1
標準偏差	0	1.6	1.6	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	68.6	82.9	88.2	94.5	97.3	98.8	101.1
標準偏差	0	3.8	2.1	1.6	0.9	0.6	0.6	0.3
標準製剤	0	51.8	68.0	76.4	86.6	91.6	94.7	98.8
標準偏差	0	4.0	3.3	3.0	2.3	2.0	2.1	1.8



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	99.2	103.7	104.5
標準偏差	0	0.5	1.1	0.8
標準製剤	0	92.1	99.0	101.2
標準偏差	0	2.3	1.7	1.4



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	78.4	93.8	99.0	103.0	103.6
標準偏差	0	1.3	1.1	0.8	0.7	0.7
標準製剤	0	49.8	69.6	81.9	94.8	100.3
標準偏差	0	4.4	3.3	3.0	1.9	1.7

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率の 差(%)	f2 値	類似性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
50	pH1.2	15	98.8	98.7	0.1		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH3.0	15	88.2	76.4		52.6	f2 関数の値が 42 以上	適
		30	94.5	86.6				
		45	97.3	91.6				
	pH6.8	15	104.5	101.2	3.3		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	水	15	99.0	81.9		47.6	f2 関数の値が 42 以上	適
		30	103.0	94.8				
		45	103.6	100.3				

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、アムバロ配合錠「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

アムバロ配合 OD錠「トーフ」⁹⁾

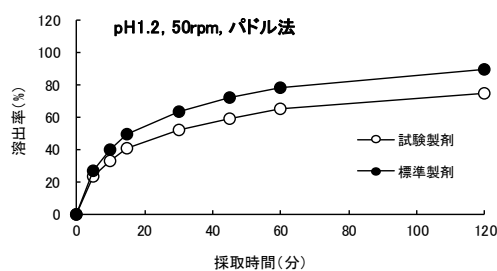
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. バルサルタン

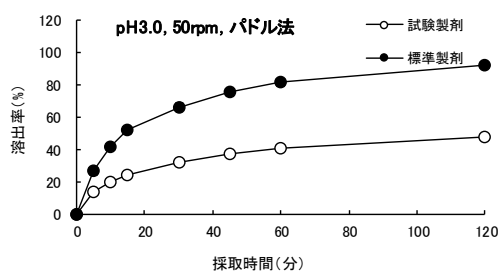
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回転数 : 50rpm、100rpm
試験製剤 : アムバロ配合OD錠「トーフ」

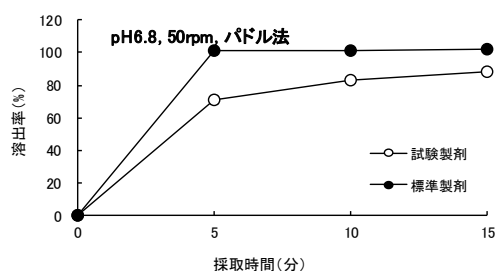
検体数 : n=12
試験法 : バドル法
標準製剤 : 配合錠、バルサルタンとして80mg



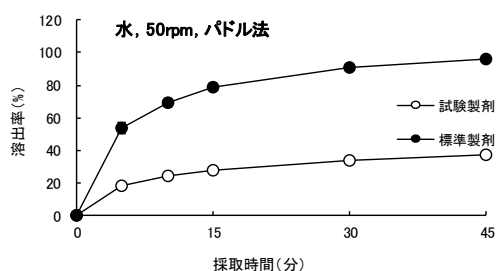
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	23.3	33.5	41.2	52.3	59.7	65.1	75.2
標準偏差	0	1.2	1.3	1.0	0.7	0.6	1.0	0.5
標準製剤	0	27.0	40.0	49.5	63.8	72.3	78.2	89.6
標準偏差	0	1.8	1.4	1.5	1.1	1.0	0.9	1.1



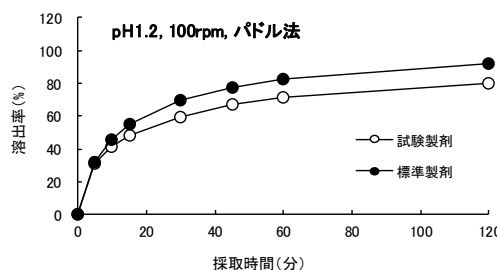
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	14.4	20.6	24.9	32.7	37.9	41.5	48.5
標準偏差	0	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3
標準製剤	0	27.1	41.9	52.0	66.7	75.5	81.8	92.2
標準偏差	0	2.1	2.0	1.9	1.9	2.0	2.1	1.9



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	71.2	83.2	87.9
標準偏差	0	2.5	1.4	0.7
標準製剤	0	101.0	101.5	101.9
標準偏差	0	1.6	1.7	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	18.8	24.5	28.0	33.8	37.4
標準偏差	0	0.8	0.5	0.3	0.2	0.2
標準製剤	0	53.6	69.3	79.2	90.9	96.2
標準偏差	0	3.4	2.4	2.2	1.6	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	31.5	41.5	48.4	59.8	66.8	71.8	80.3
標準偏差	0	1.1	0.7	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4
標準製剤	0	32.4	45.8	54.8	69.5	77.4	82.8	91.9
標準偏差	0	1.5	1.0	1.0	1.1	0.8	1.1	0.8

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差 (%)	類似性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	41.2	49.5	-8.3	標準製剤の 平均溶出率 の±15 % 以内	適
		120	75.2	89.6	-14.4		
	pH3.0	15	24.9	52.0	-27.1	標準製剤の 平均溶出率 の±15 % 以内	不適
		60	41.5	81.8	-40.3		
	pH6.8	15	87.9	101.9		15 分以内 に平均 85% 以上溶出	適
	水	15	28.0	79.2	-51.2	標準製剤の 平均溶出率 の±15 % 以内	不適
100	pH1.2	15	48.4	54.8	-6.4	標準製剤の 平均溶出率 の±15 % 以内	適
		60	71.8	82.8	-11.0		

(n=12)

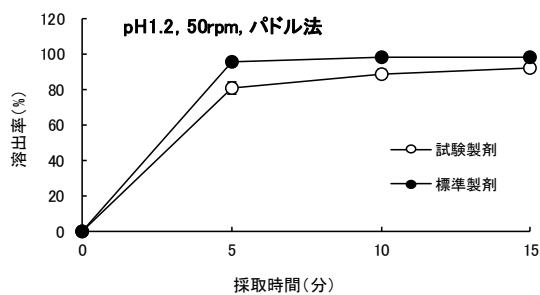
上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似していない。

2. アムロジピンベシル酸塩

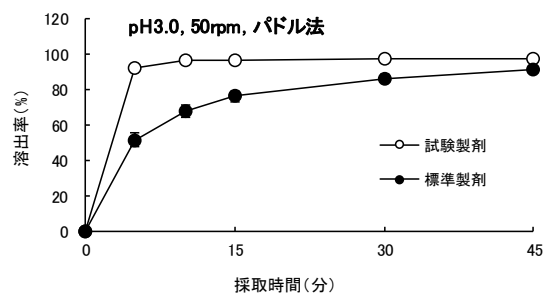
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : アムパロ配合OD錠「トーフ」

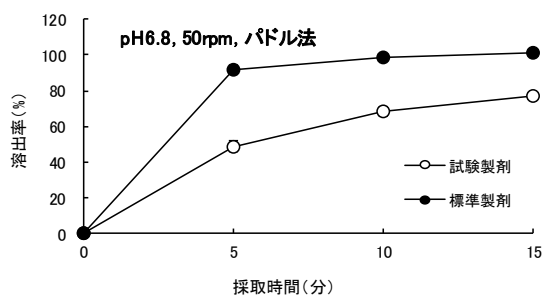
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、アムロジピンとして5mg



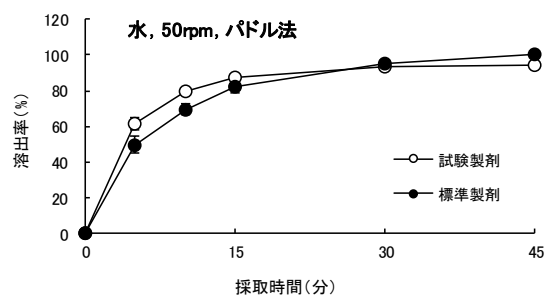
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	81.0	89.3	92.0
標準偏差	0	3.8	2.4	1.2
標準製剤	0	95.6	98.1	98.7
標準偏差	0	1.6	1.6	1.3



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	92.6	96.3	96.8	97.4	97.5
標準偏差	0	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7
標準製剤	0	51.8	68.0	76.4	86.6	91.6
標準偏差	0	4.0	3.3	3.0	2.3	2.0



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	48.8	68.2	76.8
標準偏差	0	3.1	2.4	1.3
標準製剤	0	92.1	99.0	101.2
標準偏差	0	2.3	1.7	1.4



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	61.4	79.8	87.7	93.2	94.6
標準偏差	0	3.3	1.9	0.9	0.6	0.5
標準製剤	0	49.8	69.6	81.9	94.8	100.3
標準偏差	0	4.4	3.3	3.0	1.9	1.7

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f2 関数の値	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	92.0	98.7			15 分以内に平均85%以上溶出	適
	pH3.0	15	96.8	76.4		43.0	f2 関数の値が42 以上	適
		30	97.4	86.6				
		45	97.5	91.6				
	pH6.8	15	76.8	101.2	-24.4		標準製剤の平均溶出率の±15 % 以内	不適
	水	15	87.7	81.9	5.8		標準製剤の平均溶出率の±15 % 以内	適

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、アムバロ配合 OD 錠「トール」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分名	夾雑物名
バルサルタン	光学異性体
	ブチリル体
	ベンジルエステル体
	脱バレリル体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・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・用量

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
バルサルタン
通常、成人にはバルサルタンとして40～80 mg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160 mgまで増量できる。
アムロジピン
・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 mg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10 mgまで増量することができる。
- 2) 原則として、バルサルタン80 mg及びアムロジピン5 mg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。

アムバロ配合OD錠「トーフ」のみ

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 3) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」2）の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

アンジオテンシン変換酵素(エナラプリルマレイン酸塩など)

カルシウム拮抗薬(ニフェジピン、ニカルジピンなど)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. バルサルタン¹⁰⁾

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。

2. アムロジピン¹¹⁾

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) 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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

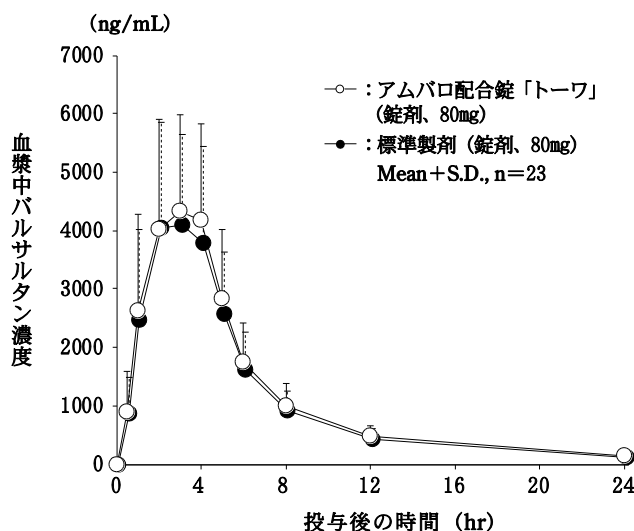
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

アムバロ配合錠「トーワ」¹²⁾

アムバロ配合錠「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（バルサルタンとして80 mg及びアムロジピンとして5 mg）健康成人男子（n=23）に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った。その結果、バルサルタンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、C_{max} については対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。また、アムロジピンにおいては、AUC 及び C_{max} について対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

1) バルサルタン



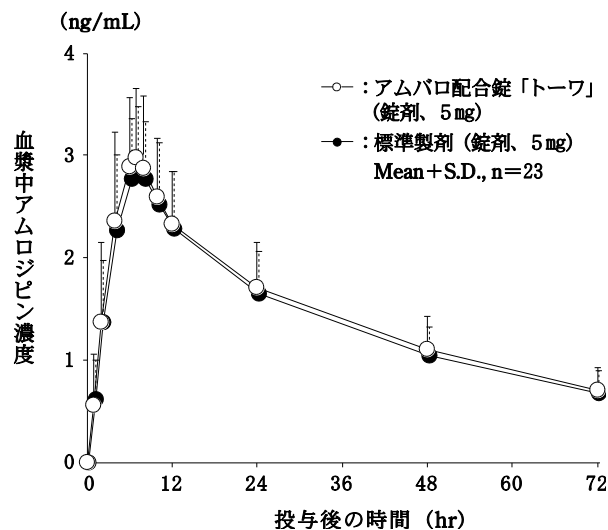
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合錠 「トーワ」 (錠剤, 80mg)	27945±9487	5084.23±1754.95	2.74±0.96	5.590±0.955
標準製剤 (錠剤, 80mg)	26068±8879	4752.76±1835.25	2.78±1.13	5.565±0.974

(Mean±S. D., n=23)

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

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 ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合錠 「トーフ」 (錠剤, 5 mg)	106.0 ± 26.8	3.0851 ± 0.7068	6.9 ± 1.1	37.93 ± 10.93
標準製剤 (錠剤, 5 mg)	102.2 ± 23.6	2.9787 ± 0.6258	7.1 ± 1.4	37.53 ± 9.92

(Mean ± S. D., n = 23)

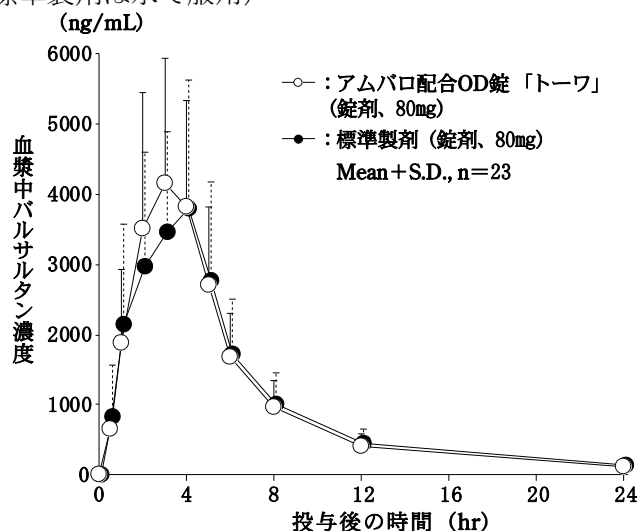
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

アムバロ配合 OD錠「トーフ」¹³⁾

アムバロ配合 OD錠「トーフ」と標準製剤（普通錠）を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（バルサルタンとして80 mg及びアムロジピンとして5 mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用（n=23）及び水で服用（n=24））してバルサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、いずれもlog(0.80)～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。

1) バルサルタン

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）



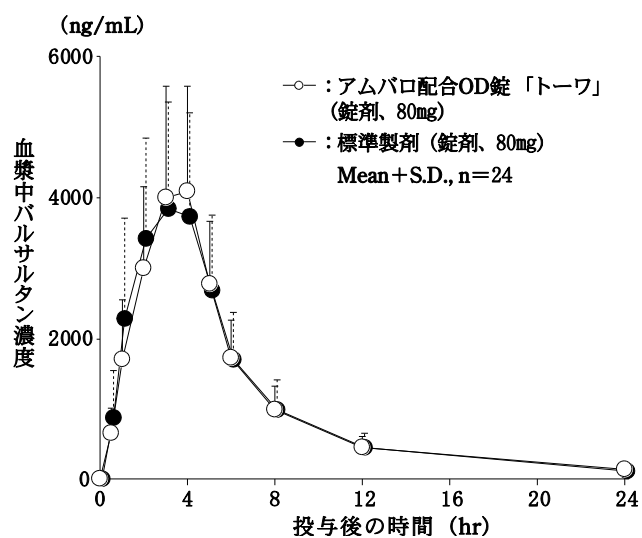
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠「トーフ」 (錠剤、80mg)	25342 ± 9065	4562.90 ± 1783.74	2.78 ± 1.04	5.713 ± 0.915
標準製剤 (錠剤、80mg)	25135 ± 9308	4384.18 ± 1629.77	2.91 ± 1.12	5.777 ± 0.942

(Mean ± S.D., n=23)

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

(2) 水で服用



薬物動態パラメータ

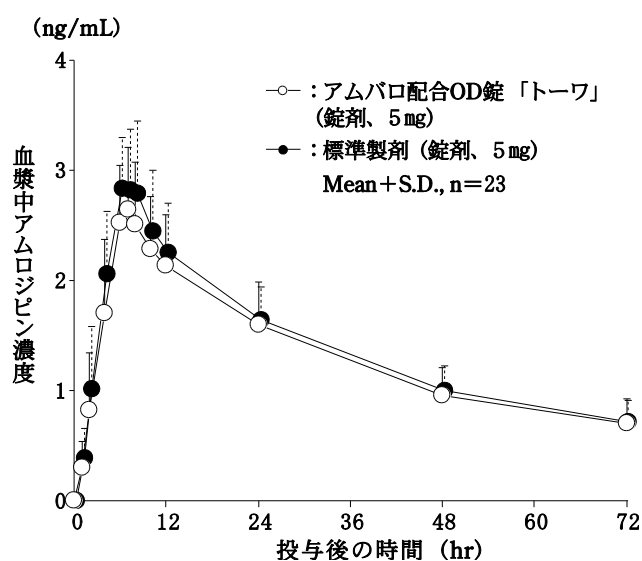
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠 「トーフ」 (錠剤、80mg)	25329 ± 7735	4453.13 ± 1683.75	3.29 ± 0.75	5.685 ± 1.029
標準製剤 (錠剤、80mg)	25728 ± 8903	4330.16 ± 1481.93	2.88 ± 0.85	5.512 ± 0.878

(Mean ± S. D. , n = 24)

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

2) アムロジピン

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）



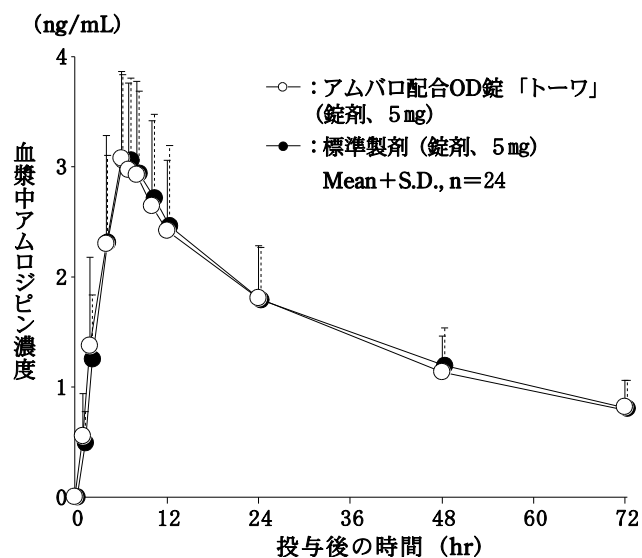
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムバロ配合OD錠 「トーフ」 (錠剤、5 mg)	95.2 ± 21.8	2.7513 ± 0.4938	6.7 ± 1.1	39.69 ± 7.00
標準製剤 (錠剤、5 mg)	100.4 ± 18.3	3.0427 ± 0.6040	6.6 ± 1.0	38.08 ± 6.35

(Mean ± S. D., n=23)

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

(2) 水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アムパロ配合OD錠 「トーフ」 (錠剤、5 mg)	110.8 ± 29.6	3.2174 ± 0.7984	6.8 ± 1.6	40.41 ± 7.99
標準製剤 (錠剤、5 mg)	112.4 ± 30.2	3.1961 ± 0.7378	6.7 ± 0.8	42.77 ± 8.25

(Mean ± S. D., n = 24)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

アムバロ配合錠「トーフ」¹²⁾

1) バルサルタン

kel : $0.1271 \pm 0.0194 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) アムロジピン

kel : $0.01919 \pm 0.00362 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

アムバロ配合 OD 錠「トーフ」¹³⁾

1) バルサルタン

(1) 水なしで服用

kel : $0.1247 \pm 0.0229 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(2) 水で服用

kel : $0.1253 \pm 0.0201 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) アムロジピン

(1) 水なしで服用

kel : $0.01798 \pm 0.00316 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(2) 水で服用

kel : $0.01771 \pm 0.00304 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

VIII. 13. 過量投与の項を参照

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 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

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

VIII. 7. 相互作用の項を参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

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. 過量投与の項を参照

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「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・効果に関連する使用上の注意とその理由

【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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
バルサルタン
通常、成人にはバルサルタンとして40～80 mg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160 mgまで増量できる。
アムロジピン
・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 mg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10 mgまで増量することができる。
- 2) 原則として、バルサルタン80 mg及びアムロジピン5 mg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。

アムバロ配合OD錠「トーフ」のみ

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 3) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」2)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 3.0 mg/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

重要な基本的注意

- 1) 本剤は、バルサルタン 80 mg 及びアムロジピン 5 mg 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ため、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ため、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ため、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 60 mL/min/1.73 m² 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ため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に注意すること。
 - (1) 血液透析中の患者
 - (2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕
 - (3) 嚴重な減塩療法中の患者
- 6) バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- 8) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき等があらわれることがあるため、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ため、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73 m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	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。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
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ので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こ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 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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) **血管浮腫**：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **腎不全**：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- (5) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投

与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。

- (6) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- (7) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (8) **低血糖**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (9) **房室ブロック**：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- (11) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) **天疱瘡、類天疱瘡**：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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	紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症、発疹、そう痒症、蕁麻疹
精神神経系障害	しびれ、味覚異常、異常感覚、気分動揺、不安、振戦、錐体外路症状、めまい、頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害
血液及びリンパ系障害	紫斑、貧血、好酸球数増加、白血球数増加
心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止、期外収縮、心房細動、動悸
血管障害	起立性低血圧、血管炎、低血圧、ほてり
胃腸障害	嘔気、嘔吐、腭炎、口内乾燥、排便回数増加、便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎
肝胆道系障害	腹水、ALP 増加、LDH 増加、 γ -GTP 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中ビリルビン増加
呼吸器障害	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血、鼻咽頭炎
腎及び尿路障害	排尿障害、多尿、BUN 増加、尿管結石、尿中血陽性、頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性

代謝及び栄養障害	食欲不振、高血糖、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少、低ナトリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病
筋骨格系障害	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感、腰背部痛、筋痙縮
その他	胸痛、疲労、口渇、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症、CK (CPK) 増加、浮腫、耳鳴、無力症（脱力感等）、けん怠感

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 1)2)参照

9. 高齢者への投与

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

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女性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) 授乳中の女性への投与を避け、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 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。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¹⁴⁾。]

11. 小児等への投与

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

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。また、アムロジピンの過量投与により、過度の末梢血管拡張が起こり、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：通常、次のような処置を行う。

- (1) 催吐及び活性炭投与 [アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であるとの報告がある。]
- (2) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。

注意：バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%、98%であり、血液透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

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]

アムバロ配合 OD 錠「トーフ」のみ

服用時：

- (1) 本剤は舌の上のにのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

16. その他
該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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：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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
アムバロ配合錠 「トーワ」	PTP 包装	100 錠、500 錠 140 錠(14 錠×10)、700 錠(14 錠×50)
	バラ包装	300 錠
アムバロ配合 OD 錠 「トーワ」	PTP 包装	100 錠 140 錠(7 錠×20)
	バラ包装	300 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質	
アムバロ配合錠 「トーワ」	PTP 包装	PTP	: ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー	: アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶	: ポリエチレン
		蓋	: ポリエチレン
アムバロ配合 OD 錠 「トーワ」	PTP 包装	PTP	: ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー（乾燥剤入り）	: アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶	: ポリエチレン
		蓋(乾燥剤入り)	: ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：エックスフォージ配合錠、エックスフォージ配合 OD 錠

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

9. 国際誕生年月日

2006 年 12 月 22 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
アムバロ配合錠「トーワ」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00864000	
アムバロ配合 OD 錠「トーワ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00321000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
アムバロ配合錠「トーワ」	2015 年 12 月 11 日	
アムバロ配合 OD 錠「トーワ」	2017 年 6 月 16 日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アムバロ配合錠「トーワ」	124480901	2149114F1218	622448001
アムバロ配合 OD 錠「トーワ」	125428001	2149114F2060	622542801

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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(配合錠)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(配合 OD 錠)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(配合 OD 錠)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(配合錠)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(配合 OD 錠)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合錠)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合 OD 錠)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合錠)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(配合 OD 錠)
- 10) 第十六改正日本薬局方第一追補解説書，C-271，2012
- 11) 第十六改正日本薬局方解説書，C-278，2011
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(配合錠)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(配合 OD 錠)
- 14) Naito T,et al. : J Hum Lact 31(2) : 301, 2015
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製)

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

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II)¹⁵⁾

検 体：アムバロ配合 OD 錠「トーワ」を Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7 日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段(5 段目)及び負荷のかかりにくいと考えられる最下段(1 段目)に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

アムバロ配合 OD 錠 「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	1 段目	5 段目	1 段目	5 段目
Initial	0／50 包	0／50 包	0／50 包	0／50 包
25℃75%RH・7 日間	0／50 包	0／50 包	0／50 包	0／50 包

(欠けが目視で認められた錠数／分包数)

加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられないため、定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられる。ローターカセット内での長期間にわたる保存を避けるとともに、落下の衝撃を少なくするためにローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号