

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

| 選択的 AT ₁ 受容体ブロッカー | |
|------------------------------|--------------------------------|
| ディオバン [®] 錠20mg | ディオバン [®] OD錠20mg |
| ディオバン [®] 錠40mg | ディオバン [®] OD錠40mg |
| ディオバン [®] 錠80mg | ディオバン [®] OD錠80mg |
| ディオバン [®] 錠160mg | ディオバン [®] OD錠160mg |
| DIOVAN [®] Tablets | DIOVAN [®] OD Tablets |
| 日本薬局方 バルサルタン錠 | バルサルタン口腔内崩壊錠 |

| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | 錠：フィルムコーティング錠、OD錠：素錠（口腔内崩壊錠） |
| 製剤の規制区分 | 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錠中にそれぞれ日局バルサルタンとして 20mg、40mg、80mg、160mg を含有 |
| 一般名 | 和名：バルサルタン 洋名：Valsartan |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | ディオバン錠 20mg、40mg、80mg 製造販売承認年月日：2000年9月22日 薬価基準収載年月日：2000年11月17日 販売開始年月日：2000年11月21日 ディオバン錠 160mg 製造販売承認年月日：2004年7月14日 薬価基準収載年月日：2004年12月15日 販売開始年月日：2004年12月15日 ディオバン OD錠 20mg、40mg、80mg、160mg 製造販売承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載年月日：2013年6月21日 販売開始年月日：2013年7月22日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/ |

本 IF は 2023 年 5 月改訂の電子化された添付文書（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。
専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

ディオバン錠



(01)14987443277196

ディオバン OD錠



(01)14987443347912

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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが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 | (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 | 10 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | (2) 包装 | 10 |
| I-2 製品の治療学的特性 | 2 | (3) 予備容量 | 10 |
| I-3 製品の製剤学的特性 | 2 | (4) 容器の材質 | 10 |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | IV-11 別途提供される資材類 | 10 |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | IV-12 その他 | 10 |
| (1) 承認条件 | 2 | V. 治療に関する項目 | 11 |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 2 | V-1 効能又は効果 | 11 |
| I-6 RMPの概要 | 2 | V-2 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | V-3 用法及び用量 | 11 |
| II-1 販売名 | 3 | (1) 用法及び用量の解説 | 11 |
| (1) 和名 | 3 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 11 |
| (2) 洋名 | 3 | V-4 用法及び用量に関連する注意 | 11 |
| (3) 名称の由来 | 3 | V-5 臨床成績 | 12 |
| II-2 一般名 | 3 | (1) 臨床データパッケージ | 12 |
| (1) 和名 (命名法) | 3 | (2) 臨床薬理試験 | 12 |
| (2) 洋名 (命名法) | 3 | (3) 用量反応探索試験 | 12 |
| (3) システム | 3 | (4) 検証的試験 | 13 |
| II-3 構造式又は示性式 | 3 | 1) 有効性検証試験 | 13 |
| II-4 分子式及び分子量 | 3 | 2) 安全性試験 | 14 |
| II-5 化学名 (命名法) 又は本質 | 3 | (5) 患者・病態別試験 | 14 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | (6) 治療的使用 | 16 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 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 | 16 |
| III-1 物理化学的性質 | 4 | 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 | 19 |
| (1) 外観・性状 | 4 | (7) その他 | 19 |
| (2) 溶解性 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 20 |
| (3) 吸湿性 | 4 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 20 |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 4 | VI-2 薬理作用 | 20 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | (1) 作用部位・作用機序 | 20 |
| (6) 分配係数 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 21 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 28 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 29 |
| III-3 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | VII-1 血中濃度の推移 | 29 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 29 |
| IV-1 剤形 | 6 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 29 |
| (1) 剤形の区別 | 6 | (3) 中毒域 | 31 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 6 | (4) 食事・併用薬の影響 | 31 |
| (3) 識別コード | 7 | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 32 |
| (4) 製剤の物性 | 7 | (1) 解析方法 | 32 |
| (5) その他 | 7 | (2) 吸収速度定数 | 32 |
| IV-2 製剤の組成 | 7 | (3) 消失速度定数 | 32 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 | 7 | (4) クリアランス | 32 |
| (2) 電解質等の濃度 | 7 | (5) 分布容積 | 32 |
| (3) 熱量 | 7 | (6) その他 | 32 |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析 | 32 |
| IV-4 力価 | 7 | (1) 解析方法 | 32 |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | (2) パラメータ変動要因 | 32 |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | VII-4 吸収 | 32 |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | | |
| IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化) | 9 | | |
| IV-9 溶出性 | 9 | | |
| IV-10 容器・包装 | 10 | | |

| | | | | | |
|---------|-------------------------------|----|--------|-----------------------------------|----|
| VII-5 | 分布 | 33 | IX. | 非臨床試験に関する項目 | 51 |
| | (1) 血液-脳関門通過性 | 33 | IX-1 | 薬理試験 | 51 |
| | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 33 | | (1) 薬効薬理試験 | 51 |
| | (3) 乳汁への移行性 | 34 | | (2) 安全性薬理試験 | 51 |
| | (4) 髄液への移行性 | 34 | | (3) その他の薬理試験 | 51 |
| | (5) その他の組織への移行性 | 34 | IX-2 | 毒性試験 | 51 |
| | (6) 血漿蛋白結合率 | 36 | | (1) 単回投与毒性試験 | 51 |
| VII-6 | 代謝 | 36 | | (2) 反復投与毒性試験 | 52 |
| | (1) 代謝部位及び代謝経路 | 36 | | (3) 遺伝毒性試験 | 52 |
| | (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 | 37 | | (4) がん原性試験 | 52 |
| | (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 37 | | (5) 生殖発生毒性試験 | 53 |
| | (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 37 | | (6) 局所刺激性試験 | 53 |
| VII-7 | 排泄 | 37 | | (7) その他の特殊毒性 | 53 |
| VII-8 | トランスポーターに関する情報 | 37 | X. | 管理的事項に関する項目 | 54 |
| VII-9 | 透析等による除去率 | 38 | X-1 | 規制区分 | 54 |
| VII-10 | 特定の背景を有する患者 | 38 | X-2 | 有効期間 | 54 |
| VII-11 | その他 | 38 | X-3 | 包装状態での貯法 | 54 |
| VIII. | 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 39 | X-4 | 取扱い上の注意 | 54 |
| VIII-1 | 警告内容とその理由 | 39 | X-5 | 患者向け資材 | 54 |
| VIII-2 | 禁忌内容とその理由 | 39 | X-6 | 同一成分・同効薬 | 54 |
| VIII-3 | 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 39 | X-7 | 国際誕生年月日 | 54 |
| VIII-4 | 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 39 | X-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 | 54 |
| VIII-5 | 重要な基本的注意とその理由 | 39 | X-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 | 54 |
| VIII-6 | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 40 | X-10 | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 54 |
| | (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 40 | X-11 | 再審査期間 | 54 |
| | (2) 腎機能障害患者 | 40 | X-12 | 投薬期間制限に関する情報 | 54 |
| | (3) 肝機能障害患者 | 41 | X-13 | 各種コード | 55 |
| | (4) 生殖能を有する者 | 41 | X-14 | 保険給付上の注意 | 55 |
| | (5) 妊婦 | 41 | XI. | 文献 | 56 |
| | (6) 授乳婦 | 42 | XI-1 | 引用文献 | 56 |
| | (7) 小児等 | 42 | XI-2 | その他の参考文献 | 57 |
| | (8) 高齢者 | 42 | XII. | 参考資料 | 58 |
| VIII-7 | 相互作用 | 42 | XII-1 | 主な外国での発売状況 | 58 |
| | (1) 併用禁忌とその理由 | 42 | XII-2 | 海外における臨床支援情報 | 61 |
| | (2) 併用注意とその理由 | 43 | XIII. | 備考 | 65 |
| VIII-8 | 副作用 | 45 | XIII-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 | 65 |
| | (1) 重大な副作用と初期症状 | 45 | | (1) 粉砕 | 65 |
| | (2) その他の副作用 | 46 | | (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 65 |
| VIII-9 | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 49 | XIII-2 | その他の関連資料 | 66 |
| VIII-10 | 過量投与 | 49 | | | |
| VIII-11 | 適用上の注意 | 50 | | | |
| VIII-12 | その他の注意 | 50 | | | |
| | (1) 臨床使用に基づく情報 | 50 | | | |
| | (2) 非臨床試験に基づく情報 | 50 | | | |

略語表

| 略語 | 略していない表現又は説明（日本語） |
|--------------------|---|
| RA | レニン-アンジオテンシン |
| AI | アンジオテンシン I |
| AII | アンジオテンシン II |
| ACE | アンジオテンシン変換酵素 |
| AT ₁ | アンジオテンシン II 受容体サブタイプ 1 |
| AT ₂ | アンジオテンシン II 受容体サブタイプ 2 |
| OD | 口腔内崩壊 (orally disintegrating) |
| ARB | アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| AUC | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| K _i | 阻害定数 |
| B _{max} | 最大結合部位数 |
| EC ₅₀ | 半数効果濃度 |
| EIA | 酵素抗体法 |
| SHR | 自然発症高血圧ラット |
| 2K1C | 2 腎性片側狭窄 (2 Kidney 1 Clip) |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| AUC _{0-∞} | 血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~無限大) |
| | 血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~最終定量可能時点) |
| CV | 変動係数 (%) |
| CYP450 | チトクローム P450 |
| Ccr | クレアチニンクリアランス |
| eGFR | 推算糸球体濾過量 |
| NSAIDs | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| TEN | 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis) |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| BUN | 血中尿素窒素 |
| CK | クレアチニンキナーゼ |
| PSUR | 定期的安全性最新報告 |
| p.o. | 経口投与 |
| i.v. | 静脈内投与 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

レニン-アンジオテンシン系 (RA系) は生体内で血圧調節と体液・電解質のホメオスターシスに重要な役割を果たしている。レニンは腎臓の傍糸球体細胞から分泌され、肝臓に由来する血漿中のアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I (A I) に変換し、A I は主に血管内皮に存在するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によりアンジオテンシン II (A II) に変換される (循環系 RA系、ACE 経路)。A II は血管内皮細胞、血管平滑筋、副腎皮質など多くの組織に分布する AT1 受容体に作用し、血管を収縮、アルドステロン産生を促進し、血圧を上昇させ、また心筋細胞肥大、線維芽細胞増殖等をもたらす。一方 AT2 受容体は病的状態で発現が亢進し、AT1 受容体の作用を抑制することが認められている。

RA系抑制薬として開発された ACE 阻害薬は、キニンの分解を阻害するため空咳や血管浮腫などの副作用を発現し、また非 ACE 経路産生 A II を抑制できない等の問題が残されている。これらの問題を克服する他の RA系抑制薬の探求が進められ、全ての経路で産生された A II を AT1 受容体レベルでブロックし降圧作用を示す A II 受容体拮抗薬の開発が注目された。

スイス・チバガイギー社 (現ノバルティス ファーマ社) においては、経口投与が可能で、持続性に優れた A II 受容体拮抗薬を探求した結果、1989 年 11 月に、AT1 受容体の選択性に優れ、高親和性に結合して 24 時間安定した降圧作用を示す新規化合物 (開発コード: CGP48933、一般名: Valsartan バルサルタン) が創製された。海外では臨床試験を 1991 年より開始し、「高血圧症」を適応とした 1 日 1 回投与の降圧薬として、1996 年 5 月ドイツで最初の承認が得られた。

日本における臨床試験は、1992 年 5 月から開始し、2000 年 9 月に高血圧症の適応を取得、同年 11 月より 20mg、40mg、80mg 錠を発売した。その後多くの高血圧患者の使用経験から、承認用量の 160mg の投与を必要とする高血圧患者は、合併症も多く多種類の薬剤を使用することが多いため、主として患者の服薬時の負担軽減、コンプライアンス向上の観点から、160mg 錠の開発に着手し、2004 年 7 月に製造承認を取得した。2010 年 10 月に「薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

また、海外では小児高血圧症の適応について、2007 年米国で最初の承認が得られた。日本においては、日本小児腎臓病学会からの適応追加要望を受け、厚生労働省の「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、種々のガイドラインや教科書における記載状況、日本人小児における降圧薬使用実態調査、公表文献及び海外臨床試験の結果から、本剤は小児高血圧症におけるその有用性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請^{注 1)}により 2012 年 8 月に小児に対する用法・用量が追加された。

さらに、服薬コンプライアンスの向上を期待し、水なしで服用が可能となる口腔内崩壊 (orally disintegrating; OD) 錠の開発に 2010 年より着手し、既承認のディオバン錠と生物学的に同等なディオバン OD 錠の開発に成功した。ディオバン錠に加え、ディオバン OD 錠を医療現場に供することは、患者の利便性の面で有用であると考えて開発を進め、2013 年 2 月に製造承認を取得し、同年 7 月に小児に対する用法・用量が追加され、その後、同月より発売した。

注 1) 公知申請: 医薬品 (効能追加など) の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことが出来る制度。

- I-2. 製品の治療学的特性
1. ノバルティス ファーマが開発したARB (AT1受容体ブロッカー) である。
(「I-1. 開発の経緯の項」参照)
 2. AT1 受容体への選択性は AT2 受容体に対して約 30,000 倍と選択性の高いARBである。(in vitro) (「VI-2. 薬理作用」(2)の項参照)
 3. 1日1回投与により、投与2~4週で降圧効果の発現が得られ、24時間安定した血圧コントロールが可能である。(「V-5. 臨床成績」(4)の項参照)
 4. 重大な副作用として血管浮腫、肝炎、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、横紋筋融解症、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡が報告されている。
(「VIII-8. 副作用」(1)の項参照)
- I-3. 製品の製剤学的特性
- 水なしでも服用が可能な口腔内崩壊錠のディオバン OD 錠がある。
(「IV-1. 剤形」の項参照)
- I-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 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| 医薬品リスク管理計画 (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 | |

日本小児腎臓病学会からの適応追加要望を受け、厚生労働省の「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、種々のガイドラインや教科書における記載状況、日本人小児における降圧薬使用実態調査、公表文献及び海外臨床試験の結果から、本剤は小児高血圧症におけるその有用性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請により 2012 年 8 月に小児に対する用法・用量が追加された。

- I-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
- I-6. RMPの概要
- 該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名
ディオバン®錠 20mg、ディオバン®錠 40mg、ディオバン®錠 80mg、
ディオバン®錠 160mg
ディオバン®OD 錠 20mg、ディオバン®OD 錠 40mg、
ディオバン®OD 錠 80mg、ディオバン®OD 錠 160mg

(2) 洋名
DIOVAN® Tablets
DIOVAN®OD Tablets

(3) 名称の由来
ディオバンはAT₁選択性が高いことから受容体に対してはDual effects (AT₁受容体をブロックする作用とAT₂受容体にはアンジオテンシンIIが刺激する作用)を特長とする。この2つの機能を持つバルサルタン (VALSARTAN) という意味からディオバンと命名された。
また、Orally Disintegrating Tablets から OD 錠とした。

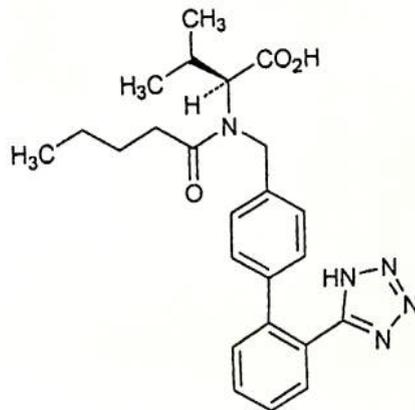
II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)
バルサルタン (日局、JAN)

(2) 洋名 (命名法)
Valsartan (日局、JAN、INN)

(3) ステム
アンジオテンシンII受容体拮抗薬：-sartan

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量
C₂₄H₂₉N₅O₃ : 435.52

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質
(2S)-3-Methyl-2-(N-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl]-4-yl}methyl)pentanamido)butanoic acid

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号
治験番号 : CGP48933

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

1)各種溶媒に対する溶解度

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール (95) に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解性 (20℃)

| 溶 媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日局の表現 |
|----------------|-------------|----------|
| メタノール | >1000 | 極めて溶けやすい |
| エタノール (95) | >1000 | 極めて溶けやすい |
| N,N-ジメチルホルムアミド | >1000 | 極めて溶けやすい |
| アセトニトリル | 73.76 | 溶けやすい |
| ジエチルエーテル | 11.11 | 溶けにくい |
| 水 | 0.17 | ほとんど溶けない |

2)各種 pH 緩衝液に対する溶解度

本品の溶解度には pH 依存性があり、pH の上昇に伴って溶解度は増加した。

各種 pH 緩衝液に対する溶解度 (25℃)

| 緩衝液のpH | 飽和溶液のpH | 溶解度 (mg/mL) |
|--------|---------|-------------|
| 2.2 | 2.06 | 0.05 |
| 4.0 | 3.89 | 0.13 |
| 6.0 | 5.25 | 8.31 |
| 7.0 | 5.43 | 26.21 |
| 8.0 | 5.52 | 38.88 |

(3) 吸湿性

25℃・97%RH および 40℃・97%RH に 7 日間保存するとき各湿度条件での吸湿度は、2.4%および 4.2%であった。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点：約 103℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=3.90 (滴定法：カルボキシル基の解離に対応)
pKa₂=4.73 (滴定法：テトラゾール基の解離に対応)

(6) 分配係数

3.62 [1-オクタノール/水 (pH 6.40)、25℃]
0.46 [1-オクタノール/水 (pH 7.0 緩衝液)、25℃]

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -64 ~ -69° (1%メタノール溶液)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験の結果、バルサルタンは 50℃以上の高温において、ポリエチレン袋（密閉）のような容器では分解物が増加し、高湿度では水分が増加する。

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存状態 | 試験結果 | |
|--------|------------------------------|-----------------------|---|-----------------------------|
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ (暗所) 3ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) 規格内であった | |
| | | 60℃ (暗所) 3ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) わずかに酸臭を認め、分解物の増加を認めた。 | |
| | 湿度 | 25℃・75%RH (暗所) 3ヵ月 | ポリエチレン袋 (密閉) | 水分増加を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 |
| | | 25℃・90%RH (暗所) 3ヵ月 | ポリエチレン袋 (密閉) | |
| | 光 | 白色蛍光灯下 120万Lux・hr | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった |
| 長期保存試験 | 25℃ (暗所) 36ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった | |
| | | ポリエチレン袋 (密閉) | わずかに水分の増加を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 | |
| 加速試験 | 40℃・75%RH (暗所) 1、3、6ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった | |
| | | ポリエチレン袋 (密閉) | 外観の変化、水分の増加及び分解物の増加を認めた。 | |

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方のバルサルタンの確認試験に準ずる。
日本薬局方のバルサルタンの定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠：フィルムコーティング錠
OD錠：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

◇ディオバン錠

| | | |
|-----------------|--------|---|
| ディオバン錠 20mg | 性状 | 淡黄色の片面割線入りのフィルムコーティング錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:7.1mm 厚さ:2.6mm 質量:0.10g |
| ディオバン錠 40mg | 性状 | 白色の片面割線入りのフィルムコーティング錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:7.1mm 厚さ:2.8mm 質量:0.10g |
| ディオバン錠 80mg | 性状 | 白色の片面割線入りのフィルムコーティング錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:8.6mm 厚さ:3.7mm 質量:0.21g |
| ディオバン錠 160mg | 性状 | 白色の長楕円形をした割線入りのフィルムコーティング錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 長径:14.6mm 短径:5.8mm 厚さ:5.7mm 重量:0.41g |

◇ディオバン OD錠

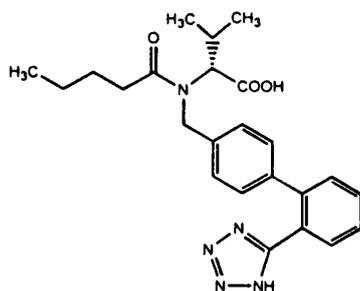
| | | |
|-------------------|--------|---|
| ディオバンOD錠 20mg | 性状 | 白色の素錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:6.0mm 厚さ:3.1mm 重量:0.08g |
| ディオバンOD錠 40mg | 性状 | 白色の素錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:8.0mm 厚さ:3.6mm 重量:0.15g |
| ディオバンOD錠 80mg | 性状 | 白色の素錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 直径:9.5mm 厚さ:5.4mm 重量:0.31g |
| ディオバンOD錠 160mg | 性状 | 白色の楕円形をした割線入りの素錠 |
| | 外形 |  |
| | 大きさ(約) | 長径:15.0mm 短径:8.0mm 厚さ:6.1mm 重量:0.58g |

| | |
|------------------------|--|
| (3) 識別コード | <p>ディオバン錠 20mg : NV 132 ディオバン錠 40mg : NV 133 ディオバン錠 80mg : NV 134 ディオバン錠 160mg : NV 135 ディオバン OD 錠 20mg : 141 ディオバン OD 錠 40mg : NV 142 ディオバン OD 錠 80mg : NV 143 ディオバン OD 錠 160mg : NV 144</p> |
| (4) 製剤の物性 | 該当資料なし |
| (5) その他 | 該当しない |
| IV-2. 製剤の組成 | |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | <p>ディオバン錠 20mg、40mg、80mg、160mg は 1 錠中にそれぞれ日局バルサルタンとして 20mg、40mg、80mg、160mg を含有する。 ディオバン OD 錠 20mg、40mg、80mg、160mg は 1 錠中にそれぞれ日局バルサルタンとして 20mg、40mg、80mg、160mg を含有する。</p> <p>ディオバン錠 20mg 添加剤として 9 成分を含有する。 ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン、三二酸化鉄</p> <p>ディオバン錠 40mg、ディオバン錠 80mg、ディオバン錠 160mg 添加剤として 8 成分を含有する。 ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン</p> <p>ディオバン OD 錠 20mg、ディオバン OD 錠 40mg、ディオバン OD 錠 80mg、ディオバン OD 錠 160mg 添加剤として 11 成分を含有する。 ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、クロスポビドン、サッカリンナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、アスパルテーム、クエン酸、香料、プロピレングリコール</p> |
| (2) 電解質等の濃度 | 該当しない |
| (3) 熱量 | 該当しない |
| IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 | 該当しない |
| IV-4. 力価 | 該当しない |

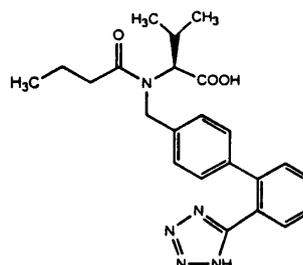
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

次の3種類の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

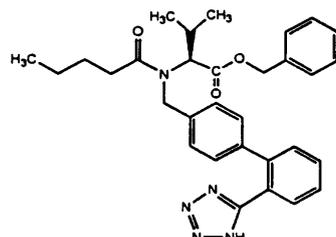
光学異性体 (CGP49309)



ブチリル体 (CGP55390)



ベンジルエステル体 (CGP49841)



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ディオバン錠 20mg、40mg、80mg、160mg の安定性試験結果

| 試験の種類 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|-----------|--------------------|----------------|---------------|---|
| * 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | 3ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | わずかな溶出の遅延傾向を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 |
| | | 60℃ | 3ヵ月 | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 分解物の増加、著しい溶出の遅延及びわずかな特異臭を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 |
| | 湿度 | 25℃・75%RH | 3ヵ月 | シャーレ(開放) | 錠剤の膨潤及び溶出の遅延傾向を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 |
| | | 25℃・90%RH | 3ヵ月 | シャーレ(開放) | 錠剤の膨潤、硬度の低下及び著しい溶出の遅延を認めたが、その他の測定項目は規格内であった。 |
| | 光 | 白色蛍光灯下 1000 Lux | 120万 Lux・hr | シャーレ(開放) | 規格内であった |
| | | | | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった |
| 長期保存試験 | 25℃ | 36ヵ月 | PTP+アルミオーバーラップ | 規格内であった | |
| | | | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった | |
| 加速試験 | 40℃・75%RH | 6ヵ月 | PTP+アルミオーバーラップ | 規格内であった | |
| | | | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | 規格内であった | |

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、硬度、溶出試験、含量等
* 160mg錠の苛酷試験は実施していない。

ディオバンOD錠20mg、40mg、80mg、160mgの安定性試験結果

| 試験の種類 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----|-----------|-------------|-----------------|-------------------------------|
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | 3ヵ月 | PTP+アルミオーバークラップ | 溶出率の低下を認めたが、その他の測定項目は規格内であった* |
| | 湿度 | 25℃・75%RH | 3ヵ月 | シャーレ(開放) | 規格内であった** |
| | 光 | D65光源 | 120万 Lux・hr | シャーレ(開放) | 規格内であった |
| 長期保存試験 | | 25℃・60%RH | 36ヵ月 | PTP+アルミオーバークラップ | 規格内であった |
| 加速試験 | | 40℃・75%RH | 6ヵ月 | PTP+アルミオーバークラップ | 規格内であった |

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、類縁物質、溶出試験、含量等

*160mg錠は、いずれの測定項目も規格内であった

**参考値として測定した質量と硬度について、質量の増加と硬度の低下を認めた

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

◇ディオバン錠

製剤学的には、室温では安定な製剤であるが、一包化が考慮される他の降圧剤 (ACE 阻害薬、利尿降圧薬、Ca 拮抗薬) と一包化時の 4 週間までの配合変化試験を実施した。試験結果は巻末の「X III-2. その他の関連資料」に記載。

◇ディオバン OD 錠

該当資料なし

IV-9. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法)

液量：900mL

試験液：水

回転数：50 回転/分 (OD 錠 160mg ; 75 回転/分)

IV-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

ディオバン錠 20mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン錠 40mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン錠 80mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン錠 160mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
ディオバン OD錠 20mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン OD錠 40mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン OD錠 80mg : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]
ディオバン OD錠 160mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ディオバン錠

PTP包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

内袋 : アルミラミネート

瓶包装 : ガラス

ディオバン OD錠

PTP包装 : ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、アルミニウム箔

内袋 : アルミラミネート

瓶包装 : ガラス

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

| | |
|--------------------|---|
| V-1. 効能又は効果 | 4. 効能又は効果 高血圧症 |
| V-2. 効能又は効果に関連する注意 | 設定されていない |
| V-3. 用法及び用量 | |
| (1) 用法及び用量の解説 | 6. 用法及び用量 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。通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | <p>【成人】 本態性高血圧患者（軽症～中等症）を対象とした前期第Ⅱ相の血圧日内変動試験において、本剤の1日1回投与で安定した24時間にわたる持続的な降圧効果が認められ、血圧の日内変動プロフィールには影響しなかったことから、用法は1日1回投与が適切と考えた。 本剤10～160mg/日を用いた前期第Ⅱ相試験のプレパイロット及びパイロット試験（V-5.臨床成績（3）の項参照）において、10mg/日と20mg/日はその降圧率が既存のACE阻害薬の初回投与量における降圧率に比べて低かったため、初回投与量としては不十分と判断し、後期第Ⅱ相試験では利尿降圧薬併用療法試験を除き用量幅を40～160mg/日と設定した。 後期第Ⅱ相試験として、単独療法試験（V-5.臨床成績（4）1）の項参照）、利尿降圧薬併用療法試験（V-5.臨床成績（5）の項参照）及びCa拮抗薬併用療法試験（V-5.臨床成績（5）の項参照）を、本剤40mg/日（利尿降圧薬併用療法試験では20mg/日）で投与を開始し、最高用量は160mg/日とする漸増法で実施した。単独療法試験、利尿降圧薬併用療法試験及びCa拮抗薬併用療法試験のいずれにおいても用量の増加に伴う降圧率の上昇が認められ、本剤の降圧効果が示された。安全性では、副作用発現率が高用量で上昇する傾向はみられず、重篤な副作用の発現はなかった。 本剤40～160mg/日あるいはエナラプリル5～20mg/日を漸増法により投与した第Ⅲ相二重盲検群間比較試験（V-5.臨床成績（4）の項参照）では、本剤40mg、80mg、160mg/日投与時の降圧率はエナラプリル5mg、10mg、20mg/日投与時と同等であることが検証され、本剤80mg/日投与時の降圧率はエナラプリルの国内最高承認用量10mg/日投与時の降圧率と同程度であった。安全性においては、両剤ともに臨床特に関心となる重篤な副作用は認めなかった。 以上より、本剤の用法は1日1回、本剤の臨床用量は40～160mg/日の範囲であると考えられた。第Ⅲ相試験でのエナラプリルとの比較成績から、本剤の通常臨床用量を40～80mg/日、最高臨床用量を160mg/日と設定した。</p> |
| V-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 国内においては小児に対して、1日80mgを超える使用経験がない。 |

V-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

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人男子を対象に、バルサルタン 20mg、40mg、80mg、160mg および 320mg 各用量群 6 例を絶食後単回投与し安全性、薬力学的効果、および薬物動態を検討した。

安全性については、発現した自覚症状はいずれも軽度かつ一過性で、用量との相関も示唆されなかった。また異常変動と判定された臨床検査値もあったが、特に問題となるものはなく、心電図および医師診察で異常は認められず 320mg までの安全性に特に問題はないと考えられた。血圧、脈拍数には明らかな影響は認められなかったが血漿レニン活性及び血漿アンジオテンシン II (A II) 濃度は上昇し、160mg まで用量相関性が伺われた。バルサルタンは速やかに吸収され、投与後 2~3 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に達し、消失半減期 3.7~5.7 時間で消失した。Cmax および AUC には用量依存性が認められ、さらに 20~160mg までの用量での体内動態は線形性を示すものと考えられる。また、用量にかかわらず投与後 48 時間までに用量の 9~14% が尿中に未変化体の形で排泄された。

2) 連続投与試験²⁾

健康成人男子 (6 例) を対象に、バルサルタン 160mg を 1 日 1 回朝食後 30 分 7 日間連続投与し安全性、薬力学的効果、および薬物動態を検討した。

安全性については、自覚症状として「頭重感」、「立ちくらみ」、「頭部不快感」、「頭部しめつけ感」、「ふらつき」および「頭痛」が計 4 例に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失し、症状発現時に血圧の顕著な変動は認められなかった。

臨床検査値は、有意な変動を認めず、いずれも生理的変動の範囲内で、臨床上特に問題となるものはなかった。また、心電図所見および体温・体重の変動に臨床上的異常は認められなかった。尿中電解質では K が増加し Na 及び Cl が減少したが、一定の傾向はなく、いずれも生理的な変動範囲内の変化であった。また、尿中・血清中の尿酸およびクレアチニンに有意な変動は認められなかった。血圧および脈拍数は、その推移をみると 1 日目と 7 日目では、ほぼ同じで連続投与による影響は認められなかった。血漿レニン活性と血漿 A II 濃度は投与後有意に上昇し連続投与により増強されたが、血漿アルドステロン濃度の有意な変動は認められなかった。血漿中未変化体濃度は 2 日目には定常状態に達し、また連続投与による体内動態の変動は認められず、尿中未変化体排泄量は用量の 8% で連続投与にかかわらず、いずれの投与日もほぼ等しい値を示した。

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験 (パイロット試験)³⁾

軽症~中等症の本態性高血圧患者 (57 例) を対象にバルサルタンを 1 日 1 回朝食後 20mg から開始し 2 週ごとに十分な降圧効果が認められるまで 40、80、160mg と増量し、治療期間は 8~10 週間とした。「下降」例の占める割合 (降圧率:判定不能を除く) は 74.5% (38/51) であった。用量別累積降圧率は 20mg では 27.5%、40mg まででは 45.1%、80mg まででは 64.7%、160mg まででは 74.5% であった。副作用症状は 6 例に 8 件 (全身発疹、ふらつき、胸部圧迫感、眼瞼痙攣、頭痛、ふらつき感、食欲不振、便秘が各 1 件) 認められ、用量別副作用症状発現頻度は 20mg で 8.8% (5/57)、80mg で 4.2% (1/24) で、40mg および 160mg では発現は認められなかった。臨床検査値異常変動は 6 例 (7 件) に認められた。概括安全度で「全く問題がない」と判定された症例は 75.4% (43/57) であり、有用度 (判定不能を除く) で「有用」と判定された症例は 66.0% (35/53) であった。以上の成績より、バルサルタンの本態性高血圧患者に対する良好な降圧効果と安全性を示す至適用量は 40~160mg/日の範囲内と判断された。

(4) 検証的試験

国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）において、下降と判定された割合は以下の通りであった。

| 疾患名 | 下降（降圧率） | |
|------------|-----------------|-----------------|
| | 「判定不能」を含む | 「判定不能」を除く |
| 本態性高血圧症 | 74.1% (366/494) | 79.7% (366/459) |
| 腎障害を伴う高血圧症 | 82.8% (24/29) | 82.8% (24/29) |
| 重症高血圧症 | 77.4% (24/31) | 85.7% (24/28) |
| 合計 | 74.7% (414/554) | 80.2% (414/516) |

1) 有効性検証試験

単独療法試験⁴⁾

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、漸増法にて、本剤 1 日 1 回 40mg、80mg、160mg を 8～10 週間投与した。解析対象例 126 例において、観察期と比較した収縮期血圧、拡張期血圧の下降度は治療期 2 週目から治療期終了時まで有意であり（ $p < 0.01$ ）、累積降圧率は 40mg で 38.9%（49/126 例）、80mg までで 59.5%（75/126 例）、160mg までで 76.2%（96/126 例）であった。副作用症状の発現率は 40mg で 4.0%（4/126 例）、80mg で 4.6%（3/65 例）、160mg で 6.3%（2/32 例）とほぼ同様であった。発現した副作用症状に重篤なものはなく、本剤継続投与、減量あるいは中止により回復した。

循環動態試験⁵⁾

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、漸増法にて、本剤 1 日 1 回 40mg、80mg、160mg を 12～36 週間投与した。解析対象例 18 例において、観察期と比較した血圧下降度は収縮期血圧、拡張期血圧ともに治療期 2 週目より 36 週目まで有意であったが（ $p < 0.01$ ）、心拍数については有意な変動は認められなかった。末梢血管抵抗、末梢血管抵抗係数は治療期 36 週目に有意な低下がみられたが（ $p < 0.01$ ）、一回拍出量、心拍出量、駆出分画、左室流入血流速度比、等容拡張時間、駆出時間には有意な変動はみられなかった。本剤の降圧作用には血管拡張作用に基づく末梢血管抵抗の減少が関与することが示唆され、心ポンプ機能には悪影響を及ぼさないと考えられた。

血清脂質・糖代謝に及ぼす影響試験⁶⁾

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、本剤 1 日 1 回 40mg、80mg、160mg の 3 用量の漸増法による 12 週間投与した。解析対象例 27 例において、血圧の下降度は、治療期 2 週後より有意であり（ $p < 0.01$ ）、以後 12 週に至るまで良好な血圧コントロールが得られた。

総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセライド、空腹時血糖、ヘモグロビン A1C、フルクトサミンのいずれの検査値項目においても投与前と比較して投与後の有意な変動はみられなかった。アポリポ蛋白 C II には有意な低下がみられたが、正常範囲内の軽微な変動であった。本剤は血清脂質・糖代謝に悪影響を及ぼさないと考えられた。

第Ⅲ相二重盲検群間比較試験⁷⁾

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、本剤 1 日 1 回朝食後 40～160mg の 12 週間単独投与と、対照薬としてエナラプリル 1 日朝食後 5～20mg^{注)} の 12 週間単独投与をした。解析対象例（本剤群 152 例、エナラプリル群 152 例）において、観察期基準血圧と比較して、血圧下降度は両群とも治療期 2 週目から 12 週目まで有意であった（ $p < 0.01$ ）。降圧率は本剤群 73.0%（111/152 例）、エナラプリル群 63.8%（97/152 例）であり、両群間の差の 90%信頼区間は 0.5～17.9%と下限が-10%を下回らなかったことから、本剤の降圧度はエナラプリルと同等であることが検証された。臨床検査値異常も含めた副作用発現率は本剤群 21.1%（32/152 例、51 件）、エナラプリル群 36.8%（56/152 例、80 件）と本剤群で有意に低かった（ $p = 0.002$ ）。両剤ともに臨床上市特に問題となる重篤な副作用は認めなかった。

注) エナラプリルの承認用量は 5～10mg/日である。

2) 安全性試験

長期投与試験⁸⁾

本態性高血圧症（軽症～中等症）を対象に、バルサルタン1日1回朝食後40～160mgを52週間投与した場合、バルサルタン単独療法、利尿薬併用療法およびCa拮抗薬併用療法の降圧率（下降:判定不能を除く）、副作用症状発現率、臨床検査値異常発現率は下表の通りであった。降圧効果は長期にわたり安定し維持され耐薬性は認めなかった。また、主な副作用は、単独療法で動悸及びLDH上昇がいずれも4.3%（3/70例）、利尿降圧薬併用療法で頭重感、鼻水、咳、AST上昇、ALT上昇及び尿酸上昇がいずれも4.5%（1/22例）、Ca拮抗薬併用療法で咳、夜間頻尿、ALT上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇及び尿酸上昇がいずれも8.3%（1/12例）であった。

降圧作用

| | 総症例数 | 降圧率（下降） | |
|---------|------|---------------|--------------|
| | | 「判定不能」を含む | 「判定不能」を除く |
| 単独療法 | 70例 | 64.3%（45/70） | 78.9%（45/57） |
| 利尿降圧薬併用 | 22例 | 77.3%（17/22） | 77.3%（17/22） |
| Ca拮抗薬併用 | 12例 | 66.7%（8/12） | 66.7%（8/12） |
| 計 | 104例 | 67.3%（70/104） | 76.9%（70/91） |

安全性

| | 総症例数 | 副作用症状 | 臨床検査値異常 | 副作用症状及び臨床検査値異常の合計 |
|---------|------|---------------|---------------|-------------------|
| 単独療法 | 70例 | 11.4%(8/70) | 11.4%(8/70) | 20.0%(14/70) |
| 利尿降圧薬併用 | 22例 | 9.1%(2/22) | 9.1%(2/22) | 18.2%(4/22) |
| Ca拮抗薬併用 | 12例 | 8.3%(1/12) | 16.7%(2/12) | 25.0%(3/12) |
| 計 | 104例 | 10.6%(11/104) | 11.5%(12/104) | 20.2%(21/104) |

(5) 患者・病態別試験

1) 腎障害を伴う高血圧患者⁹⁾

腎障害を伴う高血圧患者（34例）を対象に、バルサルタン1日1回40～160mgを朝食後に外来患者は8～10週間、入院患者は2～4週間投与し有効性、安全性の検討を行った。

解析対象29例の降圧率（下降:判定不能例を除く）は82.8%（24/29）で、増量効果が認められ、外来例では2週間後より、入院例では数日で有意に血圧は低下し速やかに良好な血圧コントロールが得られた。

腎機能の指標である血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、BUNはバルサルタン投与前後の比較において有意な変動は見られず、降圧に伴って腎機能を悪化させることはないものと考えられる。血清クレアチニン値別の降圧率は、1.5mg/dL未満で93.3%（14/15）、1.5mg/dL以上3.0mg/dL未満で75.0%（9/12）、3.0mg/dL以上4.0mg/dL未満で50.0%（1/2）であった。また、副作用症状は4例5件（眠気、頭痛、全身倦怠感、めまい、頻脈が各1件）に、臨床検査値異常変動は3例7件認められたが、特に重篤なものはなく、このうち、血清クレアチニン上昇が2例みられたが、いずれも軽微な変動であり、安全性の面で臨床上問題となる所見は認められず、腎障害を伴う高血圧患者においてバルサルタンは腎機能に影響を及ぼさず、良好な降圧効果と安全性を示す有用な薬剤であると考えられた。

2) 重症高血圧患者¹⁰⁾

ACE阻害薬を除く基礎降圧薬1剤以上で治療しても拡張期血圧110mmHg以上を示す基礎降圧薬投与中の重症高血圧患者（総症例37例、解析対象例31例）を対象に、バルサルタン1日1回40～160mgを朝食後併用し、外来患者は4～8週間、入院患者は2～4週間投与した。全症例の降圧率（下降:判定不能を除く）は85.7%（24/28）であり、これまでの軽症～中等症の本態性高血圧症での試験成績とほぼ同等で、増量効果が認められ、外来患者は2週間後より血圧が有意に下降し、基礎薬の種類・数にかかわらず速やかに安定した血圧のコントロールが得られた。また、副作用症状は4例5件（全身倦怠感、頭のかつき、胸部不快感、めまい感、眼のかすみ）が各1件、臨床検査値異常変動症例は3例8件認められたが、重篤なものはなく、安全性の面で特に問題はなく、バルサルタンは重症高血圧に対し有用な薬剤であると考えられた。

3) 利尿降圧薬併用療法¹¹⁾

利尿降圧薬投与により十分な降圧効果の得られなかった軽症～中等症の本態性高血圧患者（総症例 47 例、解析対象例 42 例）を対象に、バルサルタン 1 日 1 回 20～160mg を朝食後併用し、10～12 週間投与した。

降圧率（下降:判定不能を除く）は 86.5%（32/37）であり、2 週間後より収縮期および拡張期血圧ともに有意に下降し、12 週まで安定したコントロールが得られた。また投与量別累積降圧率は、20mg では 40.5%、40mg までは 67.6%、80mg までは 81.1%、160mg までは 86.5%であり、後期第Ⅱ相試験の単独療法試験における投与量別累積降圧効果（40mg で 40.8%、80mg までで 62.5%、160mg までで 80.0%）と比較すると、利尿降圧薬との併用により、特に低用量での降圧効果が高くなる傾向がうかがわれた。すなわち、利尿降圧薬との併用療法では、バルサルタンの単独療法のほぼ半量で単独療法に近い降圧効果を示した。また、副作用症状は 2 例 4 件（後頭部痛、腹部膨満感、便秘、ふらつきが各 1 件）、臨床検査値異常変動は 3 例 8 件に認められたが、いずれも臨床的に特に問題となるものはなく、バルサルタンは利尿降圧薬で効果不十分な症例に併用し、有用な薬剤であると考えられた。

4) Ca 拮抗薬併用療法¹²⁾

Ca 拮抗薬単独投与では十分な降圧効果が得られない軽症～中等症の本態性高血圧患者（総症例 42 例、解析対象例 37 例）を対象に、バルサルタン 1 日 1 回 40～160mg を朝食後併用し、8～10 週間投与した。

降圧率（下降:判定不能を除く）は 70.6%（24/34）であり、治療期 2 週間後より、収縮期および拡張期血圧は有意に下降し、10 週まで安定したコントロールが得られた。脈拍数にも有意な変動はなく、血圧下降に伴う反射性の頻脈は認められなかった。また投与量別累積降圧率は、40mg までは 44.1%、80mg までは 64.7%、160mg までは 70.6%であり増量効果が認められた。副作用は 5 例 8 件（軟便傾向、頭重感の増悪、動悸、口渇、顔面のほてり、顔の腫れ、右下顎部の腫脹、眼瞼浮腫が各 1 件）、臨床検査値異常変動が 6 例 10 件に認められたが、いずれも重篤なものはなく、バルサルタンは Ca 拮抗薬で降圧不十分な例に併用し、有用な薬剤であると考えられた。

(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

1) 使用成績調査（終了）

| | |
|--------|--|
| 調査目的 | 使用実態下において、ディオバン錠の安全性並びに有効性について調査する。 |
| 調査デザイン | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 高血圧症患者 |
| 症例数 | 調査票回収症例数8,174例（目標症例数5,000例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成12年12月～平成15年11月、観察期間：12週間 |
| 主な評価項目 | 安全性：有害事象 有効性：血圧コントロール状況、血圧 |
| 主な調査結果 | <p>安全性</p> <p>安全性集計対象症例 7,258 例での副作用発現頻度は 7.58% (550/7,258 例) であった。〔詳細は「VIII-8 (2) その他の副作用」の項参照〕</p> <p>有効性</p> <p>有効性集計対象症例 6,751 例における主治医が判定した血圧コントロール状況の程度（%：累積）は、コントロール良好が 52.2% (3,523/6,751 例)、コントロールほぼ良好 2,358 例を含めると 87.1%であり、コントロール不良は 870 例であった。コントロール良好及びコントロールほぼ良好を含めた症例での要因別有効性の結果は、1 日投与量別では「40mg 以上 80mg 未満」がそれぞれ 58.5%及び 91.2%、「80mg 以上 160mg 未満」が 51.4%及び 86.7%、「160mg 以上」は 32.2%及び 74.7%であった。また年齢別では、非高齢者（65 歳未満）がそれぞれ 50.7%及び 86.0%、高齢者（65 歳以上）が 53.4%及び 88.0%であった。</p> <p>収縮期血圧/拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）は、投与前 164.7±19.19/92.0±12.84 mmHg (5,526 例) → 投与 4 週後 146.5±16.74/83.2±11.24 mmHg (5,020 例) → 8 週後 143.8±16.12/81.7±10.68 mmHg (4,740 例) → 12 週後 142.2±15.91/80.8±10.42mmHg (4,514 例) であった。収縮期血圧及び拡張期血圧は投与 4 週後まで下降し、その後は 12 週後まで緩やかに下降した。投与 12 週後の収縮期血圧及び拡張期血圧は投与前に比していずれも有意に低下した ($p < 0.0001$)。</p> |

2) 長期使用に関する特定使用成績調査 (終了)

| | |
|--------|--|
| 調査目的 | 使用実態下において、ディオバン錠の長期使用における安全性並びに有効性について調査する。 |
| 調査デザイン | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 高血圧症患者 |
| 症例数 | 調査票回収症例数686例 (目標症例数300例) |
| 調査期間等 | 調査期間：平成13年12月～平成16年11月、観察期間：36ヵ月間 |
| 主な評価項目 | 安全性：有害事象 有効性：血圧コントロール状況、血圧 |
| 主な試験結果 | <p>安全性</p> <p>安全性集計対象症例640例での副作用発現頻度は12.34% (79/640例) であった。1年以上の使用で副作用発現件数が増加する傾向は認められず、長期使用で発現する特異的な副作用も認められなかった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性集計対象症例 474 例における主治医が判定した血圧コントロール状況の程度 (% : 累積) は、コントロール良好が 51.1% (242/474 例)、コントロールほぼ良好 180 例を含めると 89.0%であった。コントロール良好及びコントロールほぼ良好を含めた症例での要因別有効性の結果は、1 日投与量別では「40mg 以上 80mg 未満」がそれぞれ 60.0%及び 96.0%、「80mg 以上 160mg 未満」が 50.5%及び 87.8%、「160mg 以上」は 33.3%及び 86.7%であった。また年齢別では、非高齢者 (65 歳未満) がそれぞれ 51.8%及び 88.2%、高齢者 (65 歳以上) が 50.4%及び 89.8%であり、これらの成績は使用成績調査とほぼ同様であった。</p> <p>収縮期血圧/拡張期血圧の推移 (平均値±標準偏差) は、投与前 163.7±18.52/91.0±11.66 mmHg (319 例) → 投与 3 ヶ月後 143.3±16.10/81.2±9.98 mmHg (301 例) → 6 ヶ月後 141.3±16.25/80.2±10.06 mmHg (280 例) → 12 ヶ月後 139.7±15.89/79.8±10.01 mmHg (279 例) → 18 ヶ月後 139.2±14.62/78.5±9.88mmHg (255 例) であった。収縮期血圧及び拡張期血圧は3 ヶ月以降も 18 ヶ月後まで緩やかに下降し、長期使用においても降圧効果は維持された。投与 18 ヶ月後の収縮期血圧及び拡張期血圧は投与前に比していずれも有意に低下した ($p < 0.0001$)。</p> |

3) 長期イベントに関する特定使用成績調査（終了）

| | |
|--------|---|
| 調査目的 | <p>日常診療下におけるディオバンの3年間の長期降圧治療により、以下を調査する。</p> <p><input type="checkbox"/>有害事象発現状況を調査する。</p> <p><input type="checkbox"/>脳・心血管系イベントの発現状況を調査する。さらに、脳・心血管系イベントの発現率を心血管病の危険因子／臓器障害／心血管病などのリスク要因別に検討する。</p> <p><input type="checkbox"/>患者アンケート調査により、高血圧治療に対する患者の満足度を調査する。</p> |
| 調査デザイン | 中央登録方式 |
| 対象患者 | ディオバンを使用したことがない高血圧症患者 |
| 症例数 | 調査票回収症例数29,059例（目標症例数20,000例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成14年10月～平成19年9月、観察期間：36ヵ月間 |
| 主な評価項目 | <p>安全性：有害事象、脳血管イベント（脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血）、心血管系イベント（心筋梗塞、狭心症、無症候性心筋虚血、心不全）</p> <p>有効性：血圧コントロール状況、血圧</p> |
| 主な試験結果 | <p>安全性</p> <p>安全性集計対象症例28,420例での副作用発現頻度は6.8%（1,925/28,420例）であった。</p> <p>脳血管系及び心血管系イベント</p> <p>脳血管系イベントは566例で発現し、心血管系イベントは594例で発現した。</p> <p>有効性</p> <p>有効性集計対象症例25,510例における主治医が判定した血圧コントロール状況の程度（%：累積）は、コントロール良好が52.2%（13,304/25,510例）、コントロールほぼ良好を含めると84.7%（21,607/25,510例）であった。</p> <p>収縮期血圧/拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）は、投与前161.0±0.12/90.2±0.08 mmHg（25,343例）→投与6ヵ月後140.4±0.12/79.9±0.08 mmHg（19,701例）→投与36ヵ月後135.9±0.13/77.1±0.10 mmHg（10,408例）であり、投与後6ヵ月から36ヵ月のいずれの時期においても投与開始時に比較して有意な低下が認められた（$p < 0.0001$）。</p> |

4) コンプライアンスに関する特定使用成績調査（終了）

| | |
|--------|---|
| 調査目的 | 日常診療下において、コンプライアンス向上ツールを1種類または複数種類用いることで、服薬遵守と治療継続に対し、また、最終的に血圧コントロールに対しどのような効果があらわれるのかを検討する。 |
| 調査デザイン | 中央登録方式 |
| 対象患者 | ディオバンを使用したことがない年齢18歳以上の高血圧症患者 |
| 症例数 | 調査票回収症例数 国内11,102例（目標症例数 世界45,000例、国内6,000例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成18年4月～平成19年12月、観察期間：12ヵ月間 |
| 主な評価項目 | 安全性：有害事象 有効性：血圧、コンプライアンス |
| 主な試験結果 | 安全性 安全性集計対象症例11,027例での副作用発現頻度は1.2%（137/11,027例）であった。 有効性 有効性集計対象症例11,027例で、収縮期血圧/拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）は、投与前159.1±18.2/90.7±12.5 mmHg（10,799例）→投与6ヵ月後138.8±15.1/80.0±10.4 mmHg（9,998例）→投与12ヵ月後136.4±14.1/78.7±9.9 mmHg（8,954例）であった。 有効性集計対象症例11,027例において、患者コンプライアンス向上ツール別（A:患者用啓発資料、B:家庭血圧計、C:飲み忘れ防止器、A+B、A+C、B+C及びA+B+Cの7層）の本剤投与前及び投与後最終時の血圧値を比較し、各層の血圧正常化率を検討した。投与後12ヵ月の時点で「収縮期血圧140mmHg未満又は拡張期血圧90mmHg未満」であれば「達成」と評価した。患者コンプライアンス向上ツール別の「達成」であった症例の割合は、A：74.9%（890/1,188例）、B：74.1%（2,216/2,990例）、C：72.0%（90/125例）、A+B：74.8%（1,841/2,462例）、A+C：76.4%（172/225例）、B+C：76.7%（178/232例）、A+B+C：71.3%（2,690/3,774例）であった。 |

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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩など）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

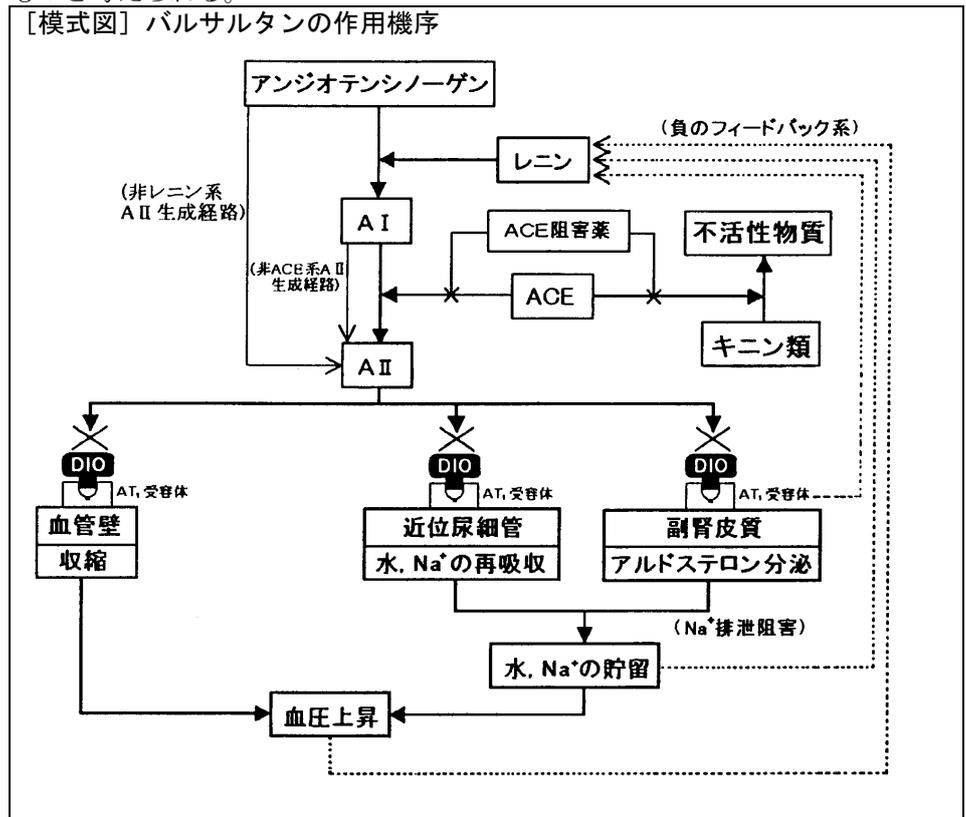
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レニン・アンジオテンシン系（R-A系）の概略とバルサルタンの作用機序を下図にまとめた。レニンは腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌され、肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンⅠ（AⅠ）が作られる。このAⅠは肺循環中や血管床においてACEにより活性型のアンジオテンシンⅡ（AⅡ）に変換され、AⅡは血管壁、近位尿細管、副腎皮質などのAT₁受容体を介して昇圧因子として作用する。更にそれらは、負のフィードバック系により閉じられた一つのループを形成し、血圧調節、水電解質の調節に重要な役割を演じている。

バルサルタンはAT₁受容体に高親和性かつ選択的に結合し、昇圧因子として作用するAⅡに対して拮抗した結果、降圧作用を示すと考えられる。一方、ACE阻害薬はAⅠからAⅡへの変換を阻害し、AⅡの作用を抑制することによって降圧効果を発揮するが、ACEはキニン類を不活性物質にするキナーゼⅡと同一酵素であるので、ACE阻害薬はキニン類の分解を同時に阻害する。そのためこれらの物質の蓄積が副作用としての空咳を誘発すると考えられている。培養ヒト気管支上皮細胞を用いた検討において、バルサルタンはACE活性に影響を与えないことから、ACE阻害薬に認められるような空咳を誘発する可能性が低いものと考えられる。

【模式図】バルサルタンの作用機序



DIO : バルサルタン

AⅠ:アンジオテンシンⅠ、AⅡ:アンジオテンシンⅡ
ACE:アンジオテンシン変換酵素（キナーゼⅡ）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗作用¹³⁾

①A II受容体結合阻害作用 (*in vitro*)

バルサルタンはラット大動脈の平滑筋細胞 (AT₁) およびヒト子宮筋 (AT₂) から調製した膜標本に対する ¹²⁵I-A II の結合と競合し、K_i 値 (阻害定数) はそれぞれ 2.38±0.31nM および 57700±9400nM で、約 30,000 倍以上の受容体選択性の違いを示した。一方、ペプチド性 A II 受容体拮抗剤である (Sar¹,Ile⁸)-A II による K_i 値はそれぞれ 0.85nM および 0.23nM であった。

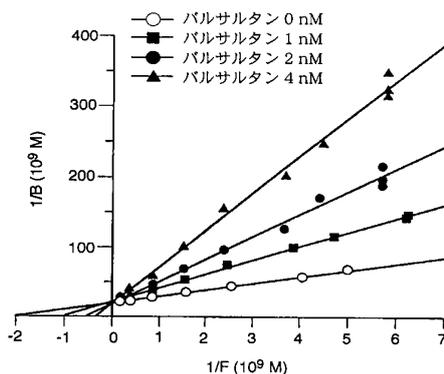
(表) A II と A II 受容体 (AT₁及びAT₂) の結合に対するバルサルタン及び(Sar¹,Ile⁸)-A II の阻害作用

| 薬物 | AT ₁ (ラット大動脈平滑筋細胞) K _i (nM) | AT ₂ (ヒト子宮筋) K _i (nM) |
|--|--|--|
| バルサルタン | 2.38±0.31 (n=5) | 57700±9400 (n=5) |
| (Sar ¹ ,Ile ⁸)-A II | 0.85±0.07 (n=4) | 0.23±0.04 (n=4) |

数値は平均値±標準誤差

②AT₁受容体結合阻害様式 (*in vitro*)

ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を AT₁ 受容体膜標本とした。膜分画をバルサルタン 1,2,4nM 存在下および非存在下において 0.175nM の放射性標識した ¹²⁵I-(Sar¹, Ile⁸)-A II と振盪し、次いで非標識 (Sar¹, Ile⁸)-A II の 0.05-5nM と振盪し、A II 受容体との結合型 (B) と遊離型 (F) の放射能を計測し、reciprocal 解析よりバルサルタンの結合阻害様式を解析した。その結果最大結合 (B_{max};y 軸交点) が変化しないことから、バルサルタンの AT₁ 受容体結合阻害様式は競合的拮抗であると考えられる。

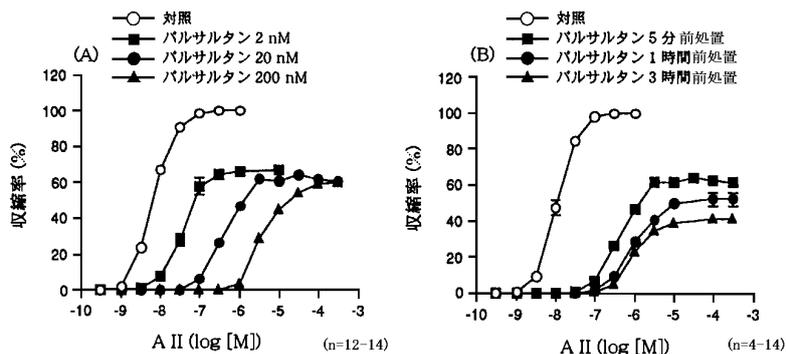


2) ウサギ摘出大動脈における血管収縮抑制作用 (*in vitro*)¹³⁾

①体重 2~2.5kg の雄性ウサギより摘出した胸部大動脈のリング標本を用いて A II による収縮に対する抑制作用を検討した。バルサルタンにより最大収縮反応が抑制され、みかけ上非競合的拮抗作用を示すと考えられた。

(A)バルサルタン 2、20、200 nM を 5 分前処置した時の A II 濃度-反応曲線は最大反応の減少を伴って濃度依存的に右方に移動した。[図-(A)]

(B)バルサルタン 20nM を 5 分、1 時間、3 時間前処置すると、A II 濃度-反応曲線は下図のごとく最大反応は減少する。各前処置での A II の EC₅₀ は対照 15nM に対し 5 分前で 410nM、1 時間前で 920nM、3 時間前で 930nM であった。[図-(B)]

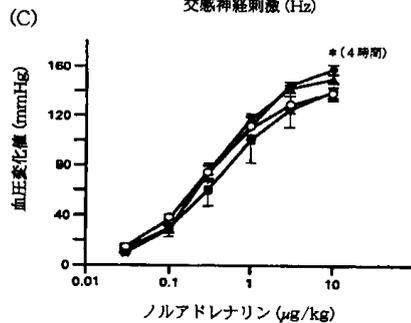
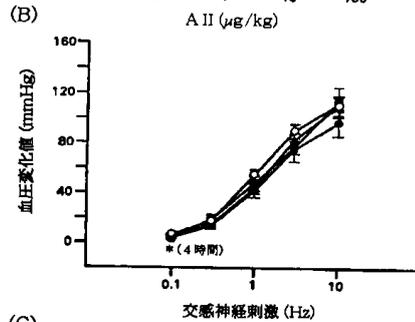
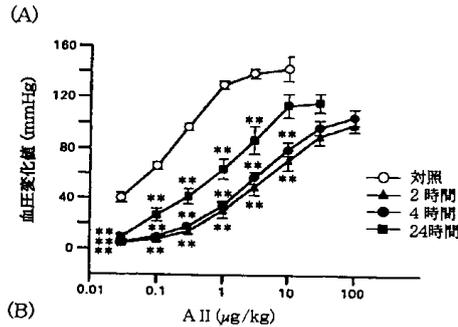


②バルサルタン 2μM を 5 分前処置し、ノルアドレナリン、セロトニンおよび塩化カリウムによる収縮に対する作用を検討した。

バルサルタン (2μM) は、ノルアドレナリン、セロトニンおよび塩化カリウムによる収縮に対して影響を与えず、A II 受容体を選択的に阻害することが示唆された。

3) 脊髄破壊ラットにおける A II 負荷による昇圧反応の抑制¹³⁾

8~11 週齢の SD 系雄性ラットを麻酔下で脊髄を破壊し、直ちに人工呼吸器に接続した後、血圧測定及び薬物投与のためにそれぞれ経動脈及び経静脈にカテーテルを挿管した。バルサルタンは 10mg/kg の用量で経口投与し、投与前及び投与 2、4、24 時間に、(A)A II の静脈内投与、(B)10 秒間の交感神経刺激 (刺激幅: 1 msec、頻度: 0.1~10Hz) 及び(C)ノルアドレナリンの静脈内投与により誘発される昇圧反応に対する作用を麻酔下にて検討した。なお、A II は 0.03~100μg/kg の範囲で、また、ノルアドレナリンは 0.03~30μg/kg の範囲で静脈内投与された。その結果、バルサルタン 10mg/kg の経口投与は A II により誘発された昇圧反応を有意に抑制したが、交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応に対しては有意な作用を示さなかった。



4) アルドステロン産生抑制作用 (*in vitro*)¹³⁾

ウシの副腎球状層細胞を用い、A IIの添加濃度 (10^{-11} ~ 10^{-6} M) により産生してくるアルドステロンをラジオイムノアッセイにより測定し、バルサルタン 300nM 添加と無添加の対照とで比較した。その結果バルサルタン 300nM は最大反応に影響を与えることなく、対照群に比較して A IIによるアルドステロンの産生を著明に抑制した。

5) ACE 活性と、ブラジキニン分解に対する作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト気管支上皮細胞を培養し、その上澄液にバルサルタン 10^{-11} ~ 10^{-5} M、エナラプリラート (エナラプリルの活性代謝物) 10^{-11} ~ 10^{-6} M またはイミダプリラート (イミダプリルの活性代謝物) 10^{-11} ~ 10^{-6} M と合成基質である HHL (hippuryl-L-histidyl-L-leucine) とを 37°C、20 時間振とう後、HHL の分解物 (hippuric acid) の量を測定し ACE 阻害活性の指標とした。また、ブラジキニンの分解能は、添加したブラジキニンの量を酵素抗体法 (EIA) にて測定した。

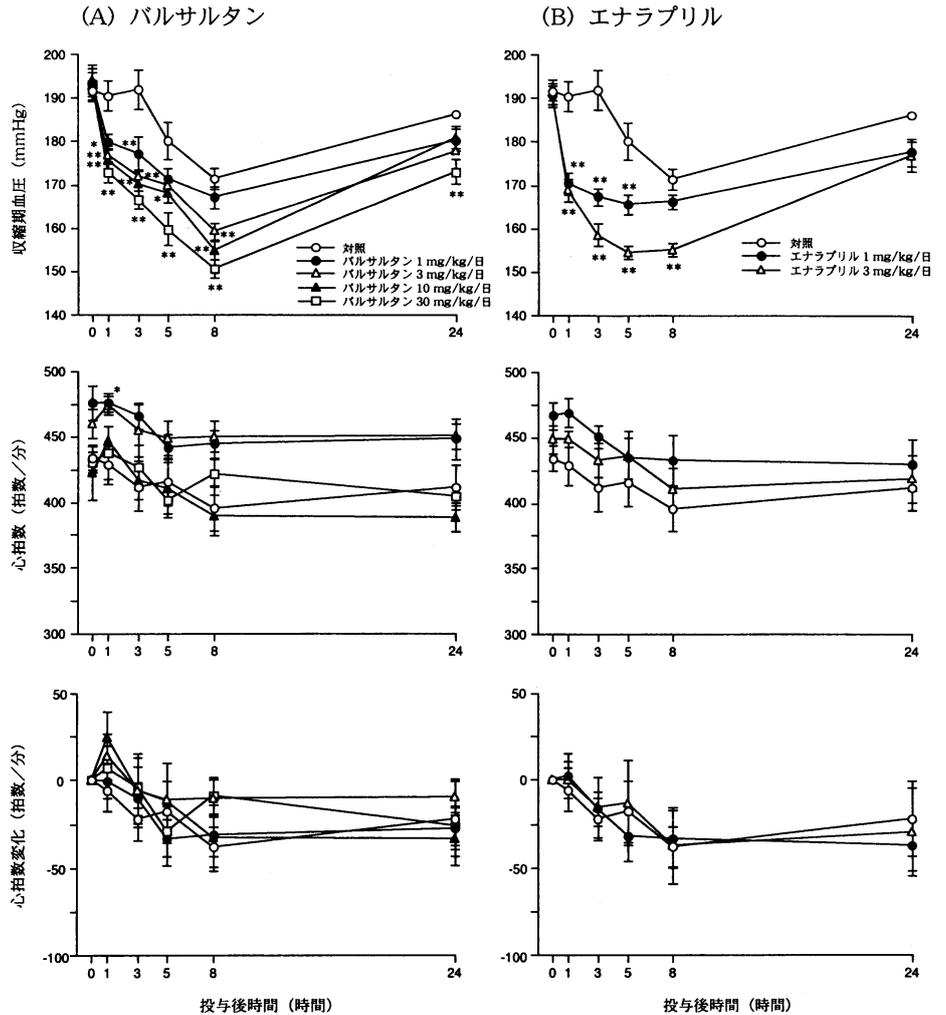
エナラプリラートおよびイミダプリラートは気管支上皮細胞の ACE 活性を著明に抑制したが、バルサルタンは ACE 活性に全く影響しなかった。またブラジキニンの分解についても、エナラプリラートおよびイミダプリラートはブラジキニンの分解を有意に抑制したが、バルサルタンは全く作用を示さなかった。

6) 降圧作用

① 自然発症高血圧ラット (SHR) での降圧作用¹⁵⁾

i) 単回投与での降圧作用

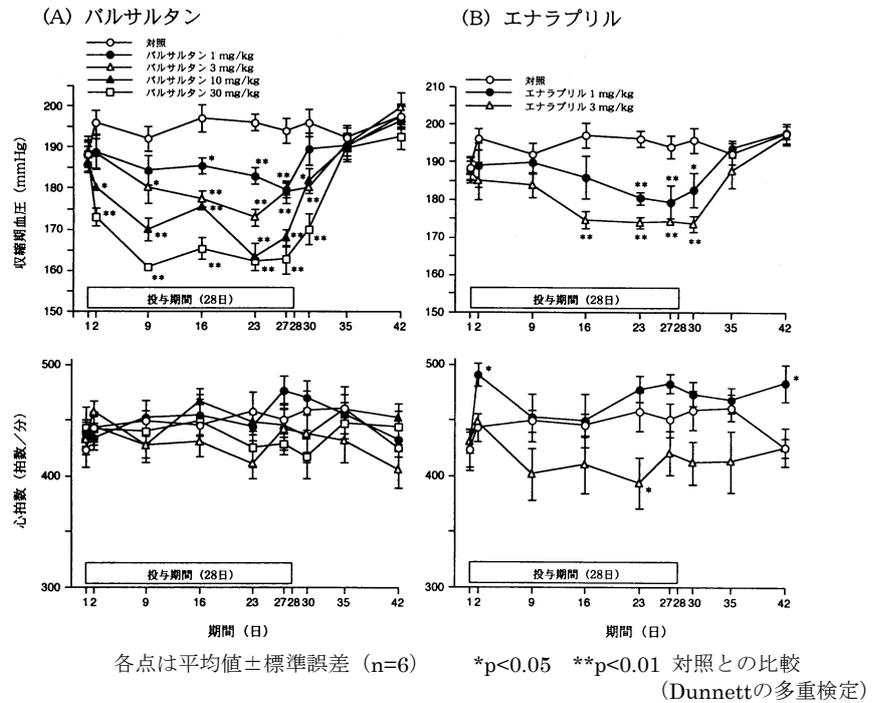
9~11 週齢で収縮期血圧が 170mmHg 以上の高血圧を発症した雄性 SHR を選びバルサルタンは 1、3、10、30mg/kg の用量で、エナラプリルは 1、3mg/kg の用量で単回経口投与し、尾動脈の収縮期血圧、心拍数を覚醒下で非観血的に投与 24 時間後まで測定した。バルサルタンもエナラプリルも用量依存的に SHR の血圧を低下させた。特に、バルサルタンの 30mg/kg の用量においては、投与 24 時間後にも有意な降圧作用が認められた。心拍数変化値の対照群との比較では、両薬共有意な変化は見られなかった。



各点は平均値±標準誤差 (n=6)
 *p<0.05 **p<0.01 対照との比較
 (Dunnettの多重検定)

ii) 28日間連続投与での検討

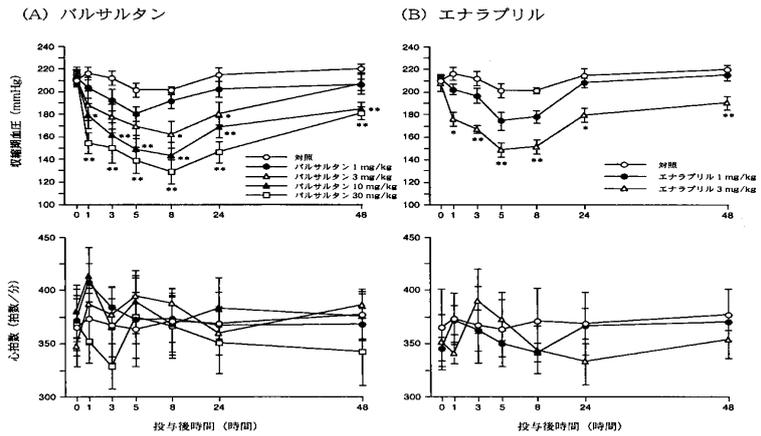
9~11週齢で収縮期血圧が170mmHg以上の高血圧を発症した雄性SHRを選び、バルサルタンは1、3、10、30mg/kgの用量で、エナラプリルは1、3mg/kgの用量で経口で1日1回、28日間連続投与した。尾動脈の収縮期血圧、心拍数を覚醒下で非観血的に薬物投与前に測定した。両薬ともに連続投与中は用量依存的にSHRの血圧を有意に低下させた。また投与終了後、血圧は穏やかに上昇し、休薬1週間後には投与前値まで回復した。心拍数については特にバルサルタンで有意な変化は見られなかった。また、両薬共に投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。



② 腎性高血圧 (2K1C) ラットにおける降圧作用 15)

i) 単回投与での降圧作用

56週齢の雄性SD系ラットの片側腎動脈を銀製クリップにより狭窄した。腎動脈狭窄後:6~15週で、尾動脈の収縮期血圧を覚醒下で非観血的に測定し、182mmHg以上の高血圧を発症しているラットを実験に使用した。バルサルタンは1、3、10及び30mg/kgの用量で、エナラプリルは1及び3mg/kgの用量で経口投与した。薬物投与後48時間まで尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を非観血的に測定した。バルサルタンの単回投与は、3mg/kg以上の用量において有意で用量依存的な降圧効果を示した。10及び30mg/kgの用量では、投与48時間後においても有意な降圧作用が認められた。エナラプリル3mg/kgの単回投与は有意な降圧作用を示した。両薬共に心拍数に対して有意な影響を及ぼさなかった。

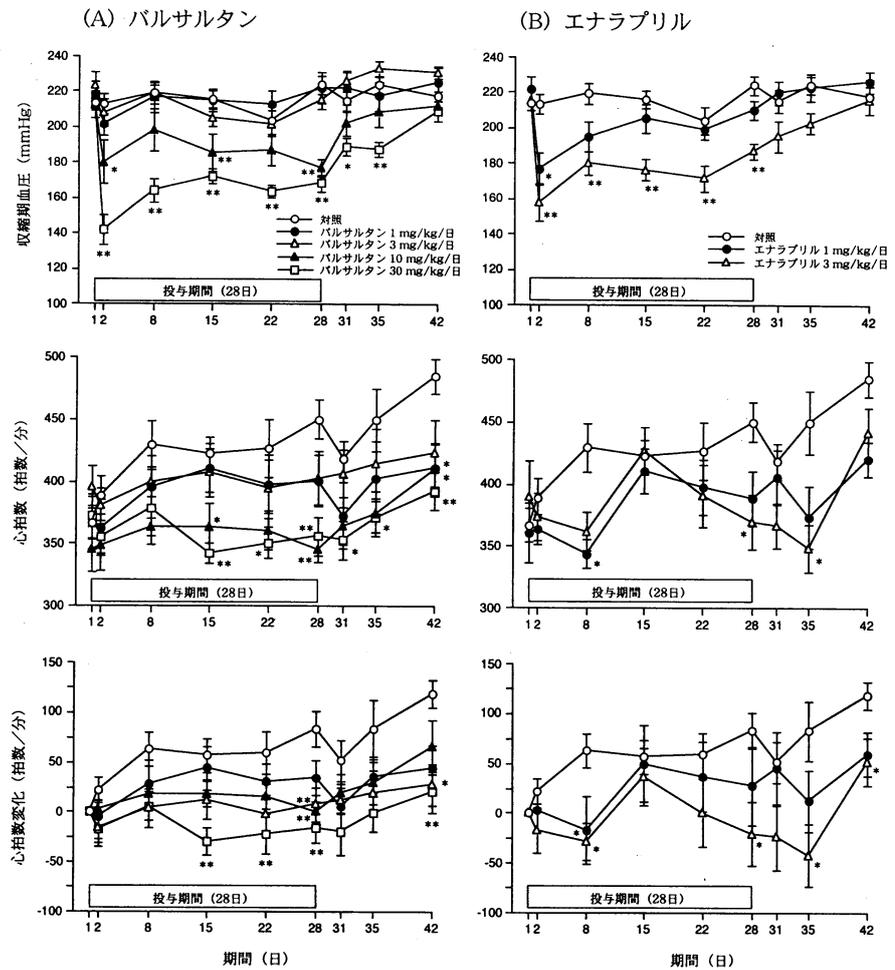


各点は平均値±標準誤差を示す (n=6) * p<0.05、** p<0.01
対照との比較 (Dunnettの多重検定)

ii) 28日間連続投与での降圧作用

単回投与と同様な方法で作成した高血圧ラット(2K1C)を用い、バルサルタンは1、3、10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び3mg/kg/日の用量で、1日1回、28日間連続経口投与した。尾動脈の収縮期血圧及び心拍数は覚醒下で非観血的に薬物投与前に測定した。バルサルタンの28日間連続経口投与は用量依存的な降圧作用を示し、10および30mg/kg/日の用量で有意な降圧作用を示した。投与終了後、血圧は穏やかに上昇し、休薬2週間後には投与前値まで回復した。エナラプリル3mg/kg/日の28日間連続経口投与も有意な降圧作用を示した。心拍数変化値をプロットし対照群と比較検討すると、3mg/kg/日以上バルサルタンおよび1mg/kg/日以上エナラプリルの連続経口投与により心拍数の低下が観察された。

腎性高血圧(2K1C)ラットにおけるバルサルタン(A)およびエナラプリル(B)の28日間連続経口投与の収縮期血圧および心拍数におよぼす影響

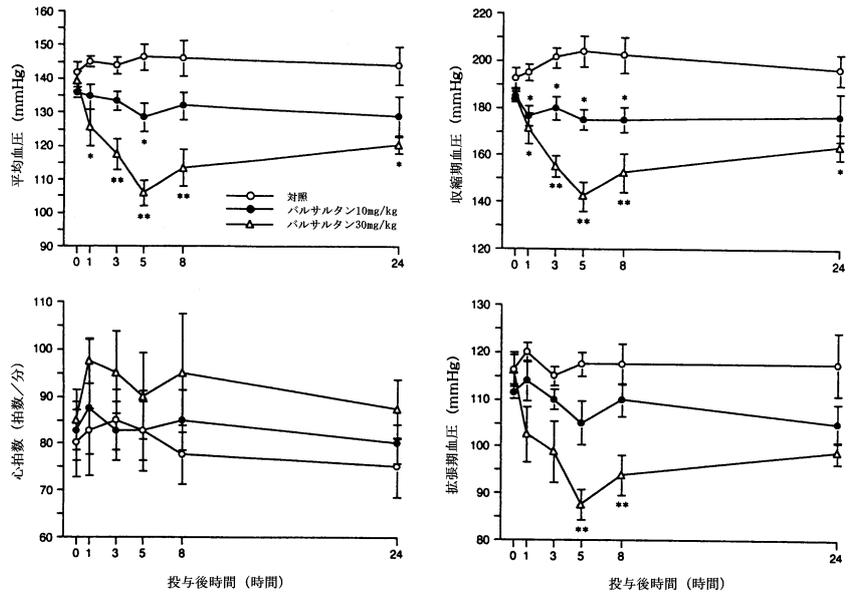


各点は平均値±標準誤差を示す (A : n=7-10、B : n=6-9)
* p<0.05、** p<0.01 対照との比較 (Dunnettの多重検定)

③ 腎性高血圧 (2K1C) イヌにおける降圧作用 (単回投与) ¹⁵⁾

6~8 ヲ月齡の雄性ビーグル犬に麻酔下で、片側腎動脈を銀製クリップを用いて狭窄した。また、動脈血圧の測定のために大腿動脈に慢性埋込カテーテルを留置した。腎動脈狭窄 2 週間以降に、収縮期血圧が 180mmHg 以上の値を示した動物を実験に使用した。バルサルタン 10 および 30mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間後まで収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧および心拍数を覚醒下で測定した。バルサルタン 10mg/kg の単回経口投与は、収縮期血圧及び平均血圧を有意に低下させた。30mg/kg では収縮期血圧、平均血圧及び拡張期血圧の有意な低下が認められた。なお、バルサルタンの投与は対照群に比較して心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。

腎性高血圧 (2K1C) イヌにおけるバルサルタン単回経口投与の血圧および心拍数におよぼす影響



各点は平均値±標準誤差を示す (n=4) * p<0.05, ** p<0.01
対照との比較 (Dunnettの多重検定)

(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

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

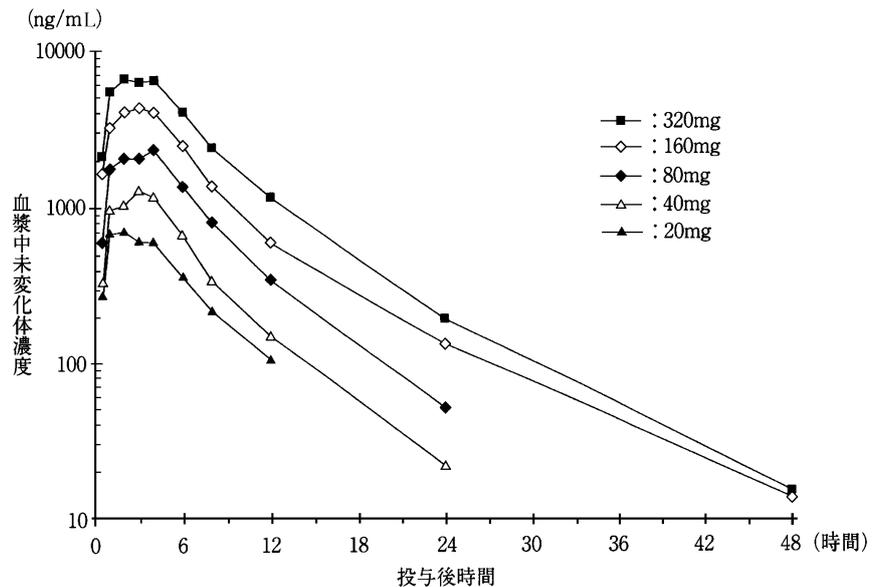
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 血漿中濃度の推移 (健康成人)

①単回投与²⁾

健康成人男子にバルサルタン 20、40、80、160、および 320mg を単回投与した場合、速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後 2~3 時間で最高濃度に到達した。また、C_{max} および AUC は 160mg 投与まで投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は 4~6 時間であった。(測定法：HPLC-UV 法)



平均血漿中未変化体濃度の推移 (平均、n=6)

バルサルタンの空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ (国内データ)

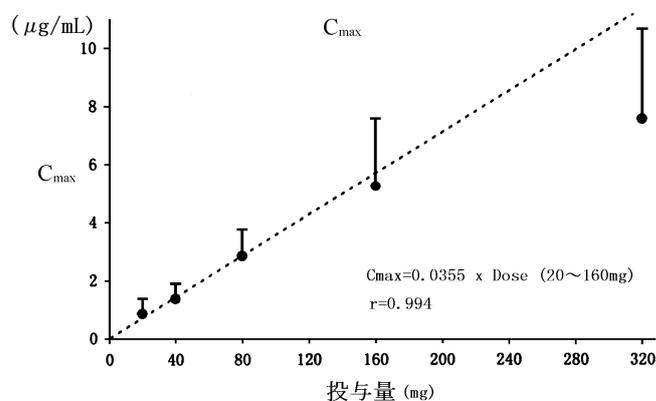
| 投与量 (mg) | T _{max} ^{*)} (h) | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₄₈ (μg·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 320 | 2 | 7.54 ± 3.10 | 55.5 ± 27.5 | 5.3 ± 1.6 |
| 160 | 3 | 5.26 ± 2.30 | 33.9 ± 18.9 | 5.7 ± 1.8 |
| 80 | 3 | 2.83 ± 0.92 | 18.0 ± 5.8 | 3.9 ± 0.6 |
| 40 | 3 | 1.37 ± 0.53 | 8.9 ± 4.0 | 4.0 ± 1.3 |
| 20 | 2 | 0.86 ± 0.53 | 5.2 ± 3.1 | 3.7 ± 0.8 |

健康成人男子 n=6、平均±標準偏差。*)中央値
解析方法：ノンコンパートメント解析

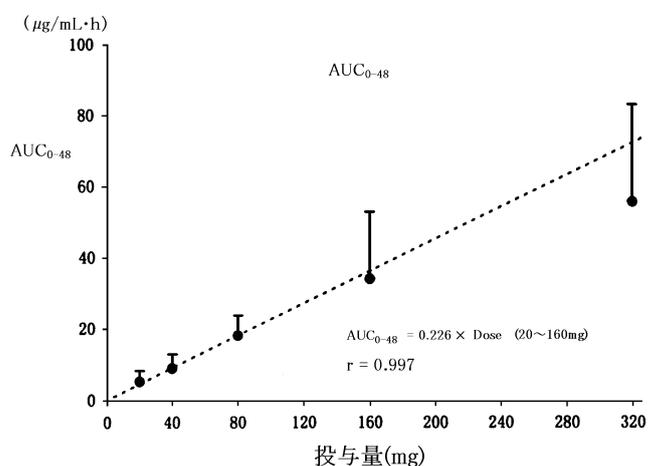
注:本剤の国内における承認用量は 1 日最大 160mg まで。

②線形性

国内において、健康成人男子（1群6名）にバルサルタン 20、40、80、160 および 320mg（錠剤）を空腹時単回経口投与後の投与量と C_{max} 、AUC は投与量の増加に伴って増大し、160mg（承認投与量上限）まで線形性が認められた。



n=6、平均±標準偏差



n=6、平均±標準偏差

[回帰直線および相関係数：原著の平均値を用いて算出]

③反復投与²⁾

国内において、健康成人男子（n=6）にバルサルタン 160mg を 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与し薬物動態パラメータを測定した。反復投与 7 回目の各薬物動態パラメータは 1 回目と比べ、有意差は認められなかった。なお最終投与時から 24 時間目の血漿中濃度は C_{max} ($3.72 \pm 0.63 \mu\text{g/mL}$) の 1/40 以下まで低下し、48 時間目には定量限界 ($0.025 \mu\text{g/mL}$) 以下となった。

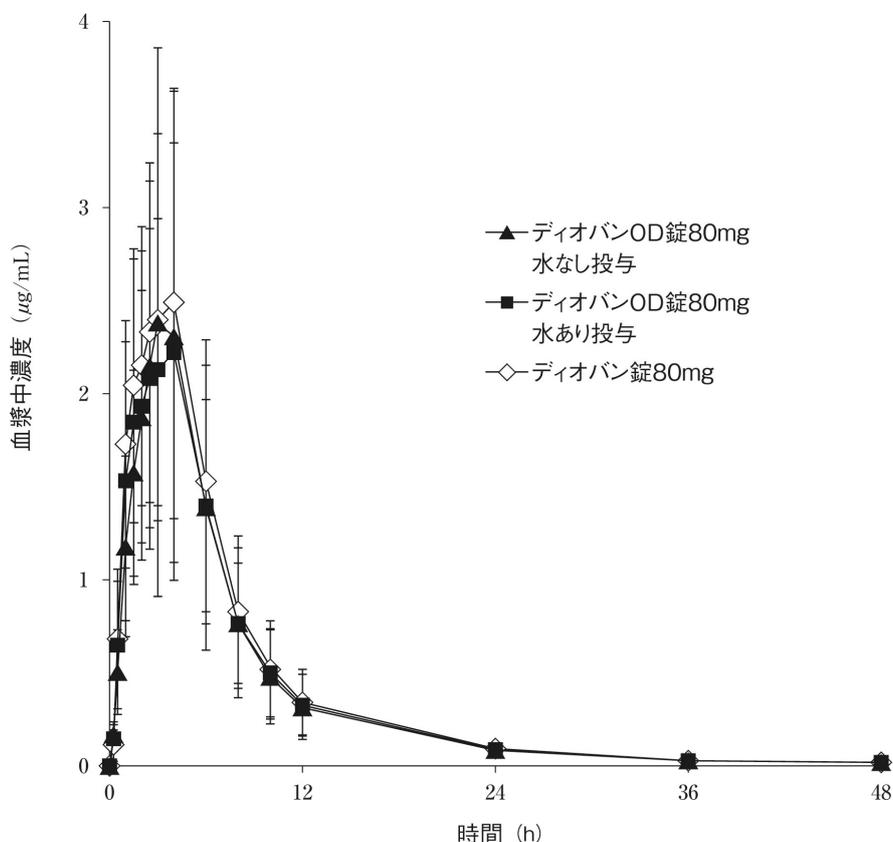
健康成人男子に1日1回7日間、食後反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

| 投与回数 | $T_{max}^{*)}$ (h) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | $T_{1/2}$ (h) |
|------|-----------------------|-----------------------------------|--|------------------|
| 7回 | 3 | 3.72 ± 0.63 | 21.6 ± 6.9 | 5.0 ± 0.9 |
| 初回 | 2.5 | 3.34 ± 0.59 | 19.1 ± 4.9 | 4.6 ± 0.6 |
| 統計処理 | — | — | N.S. | N.S. |

投与量：160mg/day（80mg錠×2）、n=6、平均±標準偏差、*）中央値
解析方法：ノンコンパートメント解析、AUC：0-24h（7回）、0-∞（初回）
検定：対応のあるt検定、N.S.：p>0.05 —：原著に検定結果なし。

④ディオバン錠 80mg と OD 錠 80mg の生物学的同等性¹⁶⁾

国内において、健康成人男子 30 名にディオバン錠 80 mg もしくは OD 錠 80 mg を空腹時単回投与（水あり、もしくは水なし投与）したときのバルサルタンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであり、生物学的に同等であると判断された。



各群N = 30、平均値 ± 標準偏差

ディオバン錠80mgもしくはOD錠80mgを投与したときのバルサルタンの薬物動態パラメータ

| | C _{max} (µg/mL) | AUC _{last} (µg·h/mL) | AUC ₀₋₄₈ (µg·h/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
|------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| OD錠80mg (水なし) | 2.77±1.44 (52.2%) | 17.8±8.15 (45.8%) | 18.0±8.17 (45.5%) | 2.75 (1.00~6.00) | 7.65±1.64 (21.4%) |
| OD錠80mg (水あり) | 2.65±1.08 (40.8%) | 18.0±6.96 (38.7%) | 18.1±7.01 (38.6%) | 2.75 (1.00~4.00) | 7.60±1.54 (20.2%) |
| 普通錠 80mg | 2.78±1.07 (38.4%) | 19.6±8.18 (41.8%) | 19.8±8.24 (41.6%) | 3.00 (1.00~6.00) | 8.36±3.21 (38.4%) |

平均値 ± 標準偏差 (CV%)、T_{max} に関しては中央値 (最小~最大)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁷⁾

国内の健康成人男子 (n=12) にバルサルタン 160mg を空腹時または食後に単回投与した場合、食後投与では空腹時投与と比べ、T_{max} はほぼ同じであったが、C_{max} および AUC の約 40% の減少が認められた。

[なお、海外で実施した単回投与の体内動態試験で食事の影響が認められたため、米国で臨床効果に及ぼす連続投与時の食事の影響を高血圧患者で検討した。その結果、空腹時と食後投与の比較では、降圧効果・安全性に影響はなく、日本を含め各国の添付文書の用法・用量は、食前後の投与制限がない記載になっている。]

2)併用薬の影響
該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的
パラメータ

- (1) 解析方法 ノンコンパートメント解析
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) 消失速度定数 該当資料なし
- (4) クリアランス 該当資料なし
<参考>
2.19±0.39 (L/h) (平均±S.D. n=12 外国人 20mg の静注データ) 18)
- (5) 分布容積 該当資料なし
<参考>
16.9±6.9 (L) (平均±S.D. n=12 外国人 20mg の静注データ) 18)
- (6) その他 該当資料なし

VII-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

VII-4. 吸収

1)吸収部位

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット) 19)

胃噴門部及び幽門部を結紮、または腸に結紮ループを作成した雄性ラットに¹⁴Cバルサルタンを0.3mg/匹 (胃部結紮群) あるいは0.075mg/匹 (腸管結紮群) の用量で胃又はループ内へ投与した。投与後15分及び1時間で、結紮ループの組織並びに内容物中の残存放射能量を求め、本薬の各消化部位からの吸収性を評価したところ、投与後15分で吸収率は結腸 (約10%) を除き16.9~22.7%と、差異は認められなかった。投与後1時間では、胃からの吸収率が44%と最も高く、次いで十二指腸 (約38%) であったが、他の消化管部位での吸収は19.2~30.7%を示した。従って、本薬は胃及び小腸上部より主として吸収されるものの、それ以外の広範な部位においても吸収は起こるものと考えられる。

ラットにおける¹⁴Cバルサルタンの消化管吸収

| 時間 | 吸 収 率 (%) | | | | |
|-----|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| | 胃 | 十二指腸 | 空腸 | 回腸 | 結腸 |
| 15分 | 17.0±6.6 | 16.9± 3.2 | 22.7±20.1 | 18.0±1.5 | 9.5±5.3 |
| 1時間 | 44.3±0.7 | 37.5±23.0 | 19.2±11.7 | 30.7±5.7 | 20.6±5.6 |

投与量：0.3mg/rat(胃)、0.075mg/rat(腸)、n=3、平均±標準偏差

2)吸収率

該当資料なし

3)腸肝循環

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット) 20)

¹⁴C バルサルタン 3mg/kg を、胆管カニューレーションを施した雄性ラット (CrI: CD(SD)BR系) に単回経口投与した後の胆汁、尿および糞中への放射能の累積排泄率を算出した。投与後 96 時間までに胆汁中には投与量の 38.0 ± 2.5% が排泄された。尿および糞中累積排泄率は、それぞれ 3.2 ± 3.1% 並びに 53.5 ± 5.3% であり、総回収率は 94.8% であった。従って、バルサルタン 3mg/kg をラットに経口投与した場合、少なくとも投与量の 41.2% (胆汁排泄率+尿中排泄率) は吸収されるものと考えられた。

次に、¹⁴C バルサルタン 3mg/kg をラットに経口投与後 12 時間まで採取した胆汁を、胆管カニューレーションを施した別のラットの十二指腸内に投与した時、投与後 96 時間までに投与放射能量の 11.6 ± 2.7% が胆汁中に、1.8 ± 1.4% が尿中に排泄された。従って、いったん胆汁中に排泄された放射能の 13.4% は再吸収されたと考えられる。(腸肝循環)

4)バイオアベイラビリティ 18)

健康成人男子 12 名にバルサルタン 20mg (生理食塩水に溶解) を静脈内投与又は 80mg (50mmol/L、pH 7.5 リン酸緩衝液に溶解) を空腹時に単回経口投与し (クロスオーバー法で実施)、血漿中未変化体濃度を測定した。経口投与後の血漿中未変化体は、投与後 1 時間に最高血中濃度に到達し、その後 7.5 時間の半減期で消失した。静脈内投与をした場合の T_{1/2} は 9.45 時間であった。経口と静注後の未変化体の AUC より算出した絶対的バイオアベイラビリティは 39% であった (外国人データ)。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

ラットでは移行しにくい。濃度は「VII-5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット) 21)

¹⁴C バルサルタン 600mg/kg を、妊娠 18 日目のラットに非絶食下单回投与した後、1 時間、24 時間後の各臓器別の放射能濃度を測定した。胎児中の放射能濃度は、投与 1 時間後で 4µg eq./g を示し、母獣の血液中濃度 (9µg eq./g) の半分以下であった。投与 24 時間では胎児中に放射能は認められるものの、定量限界 (約 3µg eq./g) 付近であった。

| 組 織 | 濃 度 (µg eq./g) | |
|-----|----------------|------|
| | 1時間 | 24時間 |
| 母 獣 | | |
| 血液 | 9 | <3 |
| 腎臓 | 27 | — |
| 肝臓 | 47 | 27 |
| 肺 | 7 | 3 |
| 胎盤 | 5 | <3 |
| 羊水 | 4 | <3 |
| 胎 児 | 4 | 3~4 |

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット) ²²⁾

分娩後 13 日目の授乳期ラットに ¹⁴C バルサルタン 3mg/kg を非絶食下单回経口投与した時の乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。

乳汁中の放射能濃度推移は血漿に比べて遅れ、投与後 4 時間で最高濃度に達した。C_{max} は最高血漿中濃度の 1/20 以下であった。T_{1/2} は 12.5 時間と血漿 T_{1/2} の約 2 倍も遅れた。AUC は血漿の約 1/4 であった。投与後 48 時間の乳汁中放射能は C_{max} の 1/15 以下まで低下し、検出限界 (約 2ng eq./mL) 付近となった。

¹⁴Cバルサルタンを授乳中のラットに非絶食下单回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

| | T _{max} (h) | C _{max} (µg eq./mL) | AUC _{0-∞} (µg eq.·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|-----|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 乳 汁 | 4 | 0.047 | 0.662 | 12.5 |
| 血 漿 | 0.25 | 1.152 | 2.887 | 6.1 |

投与量：3mg/kg、授乳中：分娩後13日目

薬物動態パラメータ：原著の2例又は3例の平均乳汁あるいは血漿中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

1)単回投与 ²³⁾

¹⁴C バルサルタン 3mg/kg を、雄性ラットに非絶食下单回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度推移を下表に示す。投与後 1 時間 (C_{max} 付近) においては、放射能は主として消化管組織 (胃及び小腸上部) に認められた。肝臓及び腎臓中の放射能 (肝臓：1.821±0.419µg eq./g、腎臓：0.451±0.064µg eq./g) は、血液中濃度 (0.274±0.183µg eq./g) のそれぞれ約 7 倍並びに約 2 倍であったが、他の臓器・組織は血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。脳・精巣への放射能の移行は低く、血液中濃度の 1/10 以下であった。消化管を除く各臓器・組織内の放射線濃度は、その後血液中濃度とほぼ平行して消失し、24 時間後では、主として消化管及び肝臓に放射能が認められた。投与後 168 時間では、肝臓にのみ放射能の残存が認められた。(0.004±0.001µg eq./g、投与量の 0.01%)

(表) ¹⁴Cバルサルタンを雄性ラットに単回投与した時の臓器・組織内放射能濃度

| 組 織 | 濃 度 (μg eq./g) | | | |
|---------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1時間 | 8時間 | 24時間 | 168時間 |
| 血 液 | 0.274±0.183 | 0.042±0.022 | 0.005±0.003 | 0.000 |
| 血 漿 | 0.597±0.403 | 0.078±0.043 | 0.009±0.006 | 0.000 |
| 唾液腺 | 0.081±0.030 | 0.009±0.005 | 0.002±0.001 | 0.000 |
| 甲状腺 | 0.106±0.039 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 胸 腺 | 0.022±0.012 | 0.003±0.003 | 0.000 | 0.000 |
| 肺 | 0.199±0.149 | 0.027±0.018 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 心 臓 | 0.063±0.036 | 0.008±0.003 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 大動脈 | 0.111±0.048 | 0.013±0.022 | 0.000 | 0.000 |
| 大静脈 | 0.357±0.233 | 0.028±0.012 | 0.004±0.006 | 0.000 |
| 肝 臓 | 1.821±0.419 | 0.550±0.104 | 0.057±0.039 | 0.004±0.001 |
| 膵 臓 | 0.056±0.019 | 0.010±0.004 | 0.002±0.002 | 0.000 |
| 脾 臓 | 0.038±0.024 | 0.009±0.003 | 0.004±0.004 | 0.000 |
| 副 腎 | 0.080±0.053 | 0.025±0.043 | 0.003±0.006 | 0.000 |
| 膀 胱 | 0.103±0.032 | 0.055±0.047 | 0.000 | 0.000 |
| 腎 臓 | 0.451±0.064 | 0.118±0.025 | 0.021±0.012 | 0.000 |
| 白色脂肪 | 0.030±0.009 | 0.003±0.003 | 0.000 | 0.000 |
| 前立腺 | 0.041±0.028 | 0.003±0.006 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 精 巢 | 0.027±0.019 | 0.009±0.006 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 精巢上皮 | 0.027±0.011 | 0.014±0.006 | 0.001±0.001 | 0.000 |
| 筋 肉 | 0.026±0.005 | 0.004±0.001 | 0.000 | 0.000 |
| 骨 髄 | 0.059±0.037 | 0.012±0.020 | 0.000 | 0.000 |
| 腸間膜リンパ節 | 0.115±0.074 | 0.032±0.024 | 0.002±0.002 | 0.000 |
| 前 胃 | 9.255±0.886 | 2.059±0.192 | 0.897±0.259 | 0.000 |
| 腺 胃 | 3.890±3.069 | 0.371±0.364 | 0.041±0.056 | 0.000 |
| 十二指腸 | 1.038±0.280 | 0.313±0.118 | 0.025±0.020 | 0.000 |
| 空 腸 | 5.300±2.599 | 0.622±0.320 | 0.088±0.087 | 0.000 |
| 回 腸 | 0.156±0.112 | 2.286±1.008 | 0.065±0.061 | 0.000 |
| 盲 腸 | 0.145±0.053 | 3.714±2.962 | 0.152±0.087 | 0.000 |
| 結 腸 | 0.124±0.086 | 5.699±6.552 | 0.100±0.070 | 0.000 |
| 褐色脂肪 | 0.125±0.104 | 0.010±0.005 | 0.005±0.007 | 0.000 |
| ハタゲ腺 | 0.075±0.020 | 0.005±0.005 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 眼 球 | 0.059±0.051 | 0.005±0.001 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 脳 | 0.013±0.005 | 0.000 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 下垂体 | 0.049±0.085 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 皮 膚 | 0.114±0.064 | 0.022±0.011 | 0.005±0.004 | 0.000 |

投与量：3mg/kg n=3 平均±標準偏差

2) 反復投与²⁴⁾

雄性ラットに¹⁴Cバルサルタン 3mg/kg を、1日1回、14日間非絶食下で反復経口投与し、投与後1、8、24、168時間の臓器・組織内放射能濃度を測定した。

投与後1、8時間の臓器・組織内放射能濃度は、単回投与時とほぼ同じ分布パターンであり、いずれも血液中濃度とほぼ平行して消失した。168時間後では主として肝臓に放射能の残存が認められた(0.025±0.007μg eq./g)が、肝臓への残存放射能は総投与量の0.005%以下であった。従って、本薬の体内からの消失は速やかであり、反復投与による特定臓器への蓄積傾向はないと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

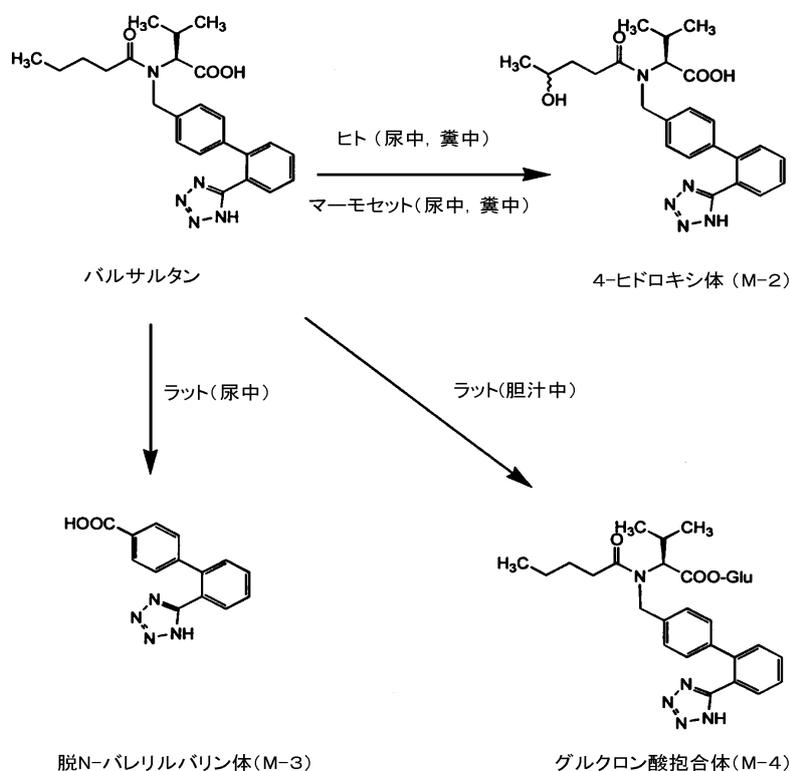
<参考>

¹⁴C バルサルタンを 0.05~5 μ g/mL の濃度でヒトの血漿、並びに各種血漿中蛋白質との結合率について *in vitro* で平衡透析法により測定した。ヒト血漿蛋白へのバルサルタンの結合率はバルサルタンの濃度に依存せず、93.0% ~95.9%であった。そのほとんどが血清アルブミンに結合し、アルブミン上の結合部位はワルファリンサイトであった。なお、バルサルタンの血漿中蛋白との結合は可逆的であった (*in vitro*)²⁵⁾。また、バルサルタンとワルファリンの併用による影響を、ヒトで検討した結果では相互作用は見られなかった (外国人データ)²⁶⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

¹⁴C バルサルタンを投与後の動物又はヒトから採取した糞あるいは組織の試料等から代謝物を有機溶媒に抽出した。抽出した試料を標品との照合等により代謝物の化学構造を推定した。バルサルタンの動物及びヒトにおける推定代謝経路を示す。²⁷⁾



国外において、健康成人男子 5 名に ¹⁴C バルサルタンを 80mg 空腹時単回経口投与後、採取した尿、糞中の未変化体及び代謝物の組成を調査した (外国人データ)²⁸⁾。

| 試料 | 採取時間 (h) | 代謝物の組成 (投与量に対する%) | | | | |
|----|----------|-------------------|--------------------------|------------------------|-----|-----|
| | | 放射能 | バルサルタン | M-2 | M-3 | M-4 |
| 尿 | 0-48 | 12.9 \pm 3.6 | 9.8 \pm 2.5 (76.0) | 1.1 \pm 0.6 (8.5) | 未検出 | 未検出 |
| 糞 | 0-72*) | 83.1 \pm 4.0 | 70.8 \pm 6.5 (85.2) | 8.0 \pm 3.0 (9.6) | 未検出 | 未検出 |

投与量 : 80mg (pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解)、n=5、平均 \pm 標準偏差

*) 168hまでに糞中排泄された放射能の97%が含まれる試料を用いた (主として12-72h)

()内:放射能に対する割合(%、原著のデータを用いて算出)。

[L 体 (本薬) から R 体 (不活性光学異性体) への生体内変換]

本薬は 1 個の不斉炭素原子を有し光学異性体 (R 体) が存在するが、ヒト血漿中についてその有無を検討した結果、R 体は検出されず、ヒトにおいて生体内変換は起こらないと考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた試験によると、ヒトの代謝物 M-2 (4-OH 体) は CYP2C9 が反応を触媒することが確認された (*in vitro* データ)²⁹⁾。ただし、バルサルタンは投与量の 9%程度しか M-2 に代謝されないため、全体的には代謝酵素の関与は低いと考えられる (外国人データ)²⁸⁾。

(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

<参考> *in vitro*³⁰⁾

AT₁ 受容体膜標本として調製したラット大動脈平滑筋細胞膜分画において、ヒト主要代謝物である 4-ヒドロキシ体 (M-2) の結合親和性は、バルサルタンの約 1/200 であった。80mg のバルサルタンをヒトに経口投与した場合、血漿中には主として未変化体として存在し、M-2 の血漿中濃度は低く、また、M-2 の尿糞中への排泄も投与量の 9%と低いことを考慮すると、M-2 の薬理作用への寄与はほとんどないと考えられる。

VII-7. 排泄

健康成人男子にバルサルタン 20、40、80 および 160mg を空腹時単回経口投与した時、投与後 48 時間までに投与量の 9~14%が未変化体として尿中に排泄された²⁾。

国外において、健康成人男子 5 名に ¹⁴C バルサルタンを 80mg の用量で空腹時に単回経口投与し、放射能の尿及び糞中への排泄について検討した結果、投与後 168 時間までに投与量の 13.2±3.8%が尿中に、85.7±4.5%が糞中に排泄された (外国人データ)²⁸⁾。

¹⁴C バルサルタンを健康成人男子に空腹時単回経口投与した時の尿及び糞中への排泄 (外国人データ)

| 投与後の時間 (h) | 累積排泄率 (投与量に対する%) | | |
|------------|------------------|-----------|-----------|
| | 尿 | 糞 | 総排泄率 |
| 48 | 12.9±3.6 | 48.6±18.6 | 61.4±16.5 |
| 96 | 13.1±3.8 | 80.3±11.4 | 93.4± 8.1 |
| 168 | 13.2±3.8 | 85.7± 4.5 | 98.9± 1.0 |

投与量 : 80mg (pH7.5、50mmol/L リン酸緩衝液に溶解)、n=5、平均±標準偏差

「VII-6.(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

VII-8. トランスポーターに関する情報

ヒト肝細胞及び OATP1B1/MRP2 を発現させた MDCKII 細胞を用いた試験系において、バルサルタンは OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが報告されている (*in vitro*)^{31) 32)}

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

透析患者 5 名 (Ccr<10mL/min) にバルサルタン 80mg を血液透析日及び非透析日に絶食下に服薬させ、透析日 (本薬を投与 4 時間後に血液透析を開始) と非透析日の薬物動態パラメータを比較した (表-A)。

また、透析開始 2 時間後 (投与後 6 時間) に個々の患者より、透析装置通過前後の血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した (表-B)。

その結果、Cmax、AUC の透析日/非透析日の比は、5 名の平均でそれぞれ 1.6、1.3 であったが、これは吸収の被験者内変動の範囲内であった。透析日の消失半減期は非透析日に比べて短縮する傾向は見られなかった。また、透析装置を通過直前の血漿中未変化体濃度と通過直後の濃度に差は見られなかった (外国人データ)³³⁾。

以上の結果より、バルサルタンは透析により容易に除去されないと考えられる。

表-A 透析患者における薬物動態パラメータ (外国人データ)

| | T _{max} (h) | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 透析日 | 2.8±2.4 | 2.58±1.90 | 29.12±30.06 | 8.9±2.8 |
| 非透析日 | 2.6±0.5 | 2.05±0.91 | 18.70±12.32 | 9.3±1.6 |
| 比率* | — | 1.3±0.7 | 1.6±1.0 | — |

投与量：80mg(バルサルタンカプセル), n=5, 平均±標準偏差 解析方法：ノンコンパートメント解析
投与4時間後に血液透析を開始。 *：— は比率の算出せず。

表-B 透析装置の通過直前、直後の血漿中濃度*

| 透析患者(n=5) | 通過直前 | 通過直後 |
|---------------|-----------|-----------|
| 血漿中濃度 (µg/mL) | 2.12±2.60 | 2.17±2.54 |

投与量：80mg(バルサルタンカプセル), 平均±標準偏差

*：投与4時間後に血液透析を開始し、透析開始2時間後に透析装置の通過直前、直後の血漿中未変化体濃度

VII-10. 特定の背景を有する患者

1)高齢者の薬物動態試験 (外国人データ)³⁴⁾

65 歳以上の健康成人男子にバルサルタン 80mg を単回投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65 歳未満の健康成人男子に投与した場合に比べて Cmax が 1.2 倍、AUC が 1.7 倍高く、AUC および消失半減期において有意な差 (p<0.05) が認められた。

| | 平均年齢 | T _{max} * (h) | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|---------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 高齢者 (n=12) | 76歳 (65-89) | 2.5 | 3.73±1.79 | 27.3±13.1** | 注)7.1±2.0** |
| 成人 (n=12) | 23歳 (18-28) | 3.0 | 3.00±1.40 | 16.1±5.1 | 注)5.2±0.7 |
| 統計処理 | — | — | NS | 注)P<0.05 | 注)P<0.05 |

Mean±SD *：中央値 **：n=11 注)社内集計

2)小児の薬物動態試験³⁵⁾

体重が 35kg 未満又は 35kg 以上の小児患者 (7 から 14 歳の高血圧症、慢性腎臓病、もしくはネフローゼ症候群の患者) にそれぞれ 20mg 又は 40mg のバルサルタンを単回投与したときの Cmax 及び AUC は以下のとおりであった。

| 投与量 | 体重 (kg) | C _{max} (µg/mL) | AUC (µg·h/mL) |
|------|----------|--------------------------|---------------|
| 20mg | 26.1±4.9 | 2.45±0.86 | 12.0±3.9 |
| 40mg | 48.4±8.4 | 2.11±0.84 | 11.3±6.1 |

n=6, 平均±標準偏差 解析方法：ノンコンパートメント解析

VII-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

| | |
|----------------------------|---|
| VIII-1. 警告内容とその理由 | 設定されていない |
| VIII-2. 禁忌内容とその理由 | <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p> <p>2.3 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]</p> </div> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の投与にて以前に過敏症を起こした患者では、再投与にて過敏症を再発する可能性が高いので投与を避ける必要がある。なお、本剤による過敏症の報告は、国内臨床試験成績において発疹、蕁麻疹等が認められている。</p> <p>2.2 「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意」（5）の項参照</p> <p>2.3 アリスキレンフマル酸塩の添付文書との整合性を図り、ACE 阻害剤ならびに ARB に共通の注意事項として「禁忌」及び「相互作用」の項にアリスキレンフマル酸塩との併用に関する注意を記載している（「VIII-7. 相互作用」（1）の項参照）。</p> |
| VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。 |
| VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。 |
| VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤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]</p> <p>8.2 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。</p> <p>8.3 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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。</p> </div> <p>（解説）</p> <p>8.1 類薬において急性肝炎、劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されており、本剤でも肝炎が報告されていることから、肝機能の検査値をモニターする必要がある。</p> <p>8.2 本剤の投与により、手術時の血圧低下を助長し、過度の低血圧を起こすおそれがある。</p> <p>8.3 他の降圧剤と同様に、降圧作用によるめまい、ふらつき等が考えられることから、降圧剤共通の注意事項として記載した。</p> |

VIII-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。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**
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、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]

(解説)

- 9.1.1** 両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、アンジオテンシンⅡにより糸球体濾過圧が維持されている。このような患者にレニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し、糸球体濾過圧が低下することによって病態を更に悪化させるおそれがある。
- 9.1.2** 本剤がアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性があり、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
- 9.1.3** 脳血管障害の既往のある患者では、過度の降圧により脳血流低下を引き起こし、病態を悪化させる可能性が考えられる。
- 9.1.4** 体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、本剤の投与により症候性の低血圧が生じるおそれがあり、過度の降圧から生じたと考えられる失神および意識消失等が認められている。これらのことから、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤ならびに ACE 阻害薬に共通の注意として記載した。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者**
- 9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上）のある患者**
投与量を減らすなど慎重に投与すること。腎機能障害を悪化させるおそれがある³⁸⁾。 [9.7.3 参照]
- 9.2.2 血液透析中の患者**
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、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]

(解説)

- 9.2.1** 本剤は主として胆汁中に排泄されるため、腎機能低下による本剤の体内動態への影響は少ないと考えられる。しかしながら、重篤な腎機能障害のある患者では、レニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤の投与により腎血流量が減少し、糸球体濾過値が低下するため、更に病態を悪化させるおそれがあることから記載した。
なお、血清クレアチニン値については、米国合同委員会第 6 次勧告を参考に設定した。
- 9.2.2** 体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、本剤の投与により症候性の低血圧が生じるおそれがあり、過度の降圧から生じたと考えられる失神および意識消失等が認められている。これらのことから、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤ならびに ACE 阻害薬に共通の注意として記載した。

(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

投与量を減らすなど慎重に投与すること。本剤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。 [16.5 参照]

(解説)

9.3.1 胆汁排泄される薬剤の肝障害時の排泄には、肝細胞障害より胆汁うっ滞を生じる障害の関与が重要とされている。本剤は主として胆汁中に排泄されることから、肝障害の患者、特に胆汁性肝硬変および胆汁うっ滞のある患者では血中薬物濃度が著しく上昇する可能性がある。また、海外において、軽度および中等度の肝障害の患者では、健康成人と比較して血漿中濃度の上昇が認められている。

(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^{36) 37)}。

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

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中に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。

(解説)

記載どおり。

(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。本剤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^{38) 39)}。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⁴⁰⁾。 [2.2、9.4.1 参照]

(解説)

本剤は妊娠時期を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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、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。

(解説)
記載どおり。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 糸球体濾過量 (GFR) が 30mL/min/1.73m² 未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、10.2 参照]

(解説)
記載どおり。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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 高齢者の薬物動態試験で、本剤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。[16.6.1 参照]

(解説)
9.8.1 「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成4年4月1日薬安第30号）に従って設定した
9.8.2 上記の経緯に加え、海外において本剤を65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者に空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータの比較では、臨床的意義は明確でないものの、高齢者における血漿中濃度（C_{max}、AUC）は、非高齢者と比較して1.2～1.7倍高かったため設定した。

VIII-7. 相互作用

(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。) [2.3 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。 |

(解説)
「VIII-2.禁忌内容とその理由」の項参照

(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 [9.7.3 参照] | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 | レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤 [9.7.3 参照] | 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。 | |
| 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] | 初回投与後、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。低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。 | 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 [9.7.3 参照] | 血清カリウム値が上昇することがある。 | 本剤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 [9.7.3 参照] | | 本剤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 [9.7.3 参照] | | 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 [9.7.3 参照] | | 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 | 本剤の降圧作用が減弱することがある。 | NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。 |
| | 腎機能を悪化させるおそれがある。 | 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 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------|---|--|
| ビキサロマー | 本剤の血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤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、本剤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。 | 本剤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。 |

(解説)

・アリスキレンフマル酸塩

RA系阻害剤は、輸出細動脈拡張等による糸球体濾過圧の低下から一時的に腎機能検査値異常がみられることがあるため、腎機能障害患者では血清カリウム値、血清クレアチニン値に注意する。なおeGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の発現率が高くなる可能性がある。（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意」(1) (2)の項参照）

・アンジオテンシン変換酵素阻害剤

記載どおり（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意(1)(2)」の項参照）

・カリウム保持性利尿剤、カリウム補給製剤

本剤がアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性が考えられ、ACE阻害剤と同様にカリウム保持性利尿剤およびカリウム補給製剤との併用により更に血清カリウム値を上昇させるおそれがあるため記載した（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意 (1)」の項参照）

・ドロスピレノン・エチニルエストラジオール

記載どおり（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意 (1)」の項参照）

・シクロスポリン

記載どおり（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意 (1)」の項参照）

・トリメトプリム含有製剤

トリメトプリム含有製剤であるスルファメトキサゾール・トリメトプリムの「相互作用（併用注意）」の項にアンジオテンシンII受容体拮抗剤が記載されたため、整合性を図り記載した。

・非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）

本剤を含むレニン-アンジオテンシン系阻害剤の降圧作用は、一部プロスタグランジンの増加によると考えられる。NSAIDsは腎プロスタグランジンの合成を阻害するため、RA系阻害剤の降圧作用が減弱するおそれがある。腎機能を悪化させるおそれについては記載どおり（「VIII-6. 特別な背景を有する患者に関する注意 (2)」の項参照）

・ビキサロマー

記載どおり

・リチウム

記載どおり

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

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 肝炎（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.3 腎不全（0.1%未満）

11.1.4 高カリウム血症（0.1%未満）

11.1.5 ショック（頻度不明）、失神（頻度不明）、意識消失（0.1%未満）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、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（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）

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れやすい。

11.1.9 横紋筋融解症（0.1%未満）

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。

11.1.10 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）

11.1.11 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。

注）発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

（解説）

国内の副作用報告及び海外の添付文書や臨床試験、PSUR（定期的安全性最新報告）に基づき記載した。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|---------------------------|---|------------|
| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹、そう痒 | 蕁麻疹、紅斑 | 光線過敏症 |
| 精神神経系 | めまい、頭痛 | 眠気、不眠 | — |
| 血液 | 白血球減少、好酸球増多、貧血 | — | — |
| 循環器 | 低血圧、動悸 | 頻脈、心房細動 | — |
| 消化器 | 嘔気、腹痛 | 嘔吐、下痢、便秘、口渇、食欲不振 | — |
| 肝臓 | AST、ALT、LDH、ALP、ビリルビン値の上昇 | — | — |
| 呼吸器 | 咳嗽 | 咽頭炎 | — |
| 腎臓 | 血中尿酸値上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇 | — | — |
| 電解質 | 血清カリウム値上昇 | 低ナトリウム血症 | — |
| その他 | けん怠感、浮腫、CK上昇 | 胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感、耳鳴 | 筋肉痛、関節痛、発熱 |

注) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

(解説)

承認時までの臨床試験、市販後の使用成績調査（再審査終了時）及び副作用報告で報告された副作用のうち、主な自覚症状及び検査値異常変動に基づいて記載した。

副作用発現状況一覧（ディオバン錠承認時までの臨床試験：第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験等、全 14 試験、及び使用成績調査の集計）

ディオバン錠の副作用発現状況一覧(1)

| | 承認時の 臨床試験 | 使用成績 調査累計 | 合計 | | 承認時の 臨床試験 | 使用成績 調査累計 | 合計 |
|------------------------------------|---------------------|--------------|-----------|---------------------|--------------|--------------|----------|
| 調査施設数 | 161 | 1214 | 1341 | 心臓障害 | 7(1.26) | 17(0.23) | 24(0.31) |
| 調査症例数 | 556 | 7258 | 7814 | 急性心筋梗塞 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 副作用等の発現例数 | 120 | 550 | 670 | 心房細動 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 副作用等の発現件数 | 192 | 835 | 1027 | 心不全 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 副作用等の発現症例率(%) | 21.58 | 7.58 | 8.57 | 動悸 | 6(1.08) | 12(0.17) | 18(0.23) |
| 副作用等の種類 | 副作用等種類別発現症例(件数)率(%) | | | 頻脈 | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.03) |
| 感染症及び寄生虫症 | 1(0.18) | 2(0.03) | 3(0.04) | 血管障害 | 1(0.18) | 17(0.23) | 18(0.23) |
| 単純ヘルペス | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 潮紅 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 咽頭炎 | 1(0.18) | — | 1(0.01) | 低血圧 | — | 10(0.14) | 10(0.13) |
| 鼻炎 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 起立性低血圧 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープ含む) | — | 1(0.01) | 1(0.01) | ほてり | 1(0.18) | 3(0.04) | 4(0.05) |
| 肺の悪性新生物 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 7(1.26) | 12(0.17) | 19(0.24) |
| 血液及びリンパ系障害 | — | 36(0.50) | 36(0.46) | 喘息 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 貧血 | — | 34(0.47) | 34(0.44) | 咳嗽 | 7(1.26) | 7(0.10) | 14(0.18) |
| 正色素性正球性貧血 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 呼吸困難 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 汎血球減少症 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 鼻閉 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 代謝及び栄養障害 | 1(0.18) | 29(0.40) | 30(0.38) | 咽頭不快感 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 食欲不振 | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.03) | 湿性咳嗽 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 痛風 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 鼻漏 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 高カリウム血症 | — | 7(0.10) | 7(0.09) | 胃腸障害 | 16(2.88) | 29(0.40) | 45(0.58) |
| 高尿酸血症 | — | 10(0.14) | 10(0.13) | 腹部膨満 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 低カリウム血症 | — | 6(0.08) | 6(0.08) | 腹痛 | 9(1.62) | 1(0.01) | 10(0.13) |
| 低ナトリウム血症 | — | 2(0.03) | 2(0.03) | 上腹部痛 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 高アルカリホスファターゼ血症 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 便秘 | 2(0.36) | 2(0.03) | 4(0.05) |
| 食欲減退 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 下痢 | 2(0.36) | 3(0.04) | 5(0.06) |
| 高脂血症 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 口内乾燥 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 精神障害 | 1(0.18) | 5(0.07) | 6(0.08) | 十二指腸潰瘍 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| うつ病 | 1(0.18) | — | 1(0.01) | 消化不良 | — | 5(0.07) | 5(0.06) |
| 不眠症 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | おくび | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 落ち着きのなさ | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 胃潰瘍 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 不安障害 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 胃炎 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 異常行動 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 舌痛 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 精神病性障害 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 悪心 | 4(0.72) | 7(0.10) | 11(0.14) |
| 神経系障害 | 22(3.96) | 100(1.38) | 122(1.56) | 食道閉塞症 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 脳出血 | — | 2(0.03) | 2(0.03) | 胃不快感 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 脳梗塞 | — | 6(0.08) | 6(0.08) | 口内炎 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 浮動性めまい | 14(2.52) | 47(0.65) | 61(0.78) | 嘔吐 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 体位性めまい | — | 7(0.10) | 7(0.09) | 口の感覚鈍麻 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 味覚異常 | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.03) | 肝胆道系障害 | — | 29(0.40) | 29(0.37) |
| 頭痛 | 6(1.08) | 26(0.36) | 32(0.41) | 肝機能異常 | — | 19(0.26) | 19(0.24) |
| 片麻痺 | — | 2(0.03) | 2(0.03) | 黄疸 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 感覚鈍麻 | 1(0.18) | 5(0.07) | 6(0.08) | 肝障害 | — | 10(0.14) | 10(0.13) |
| 意識消失 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 皮膚及び皮下組織障害 | 7(1.26) | 27(0.37) | 34(0.44) |
| 鎮静 | — | 3(0.04) | 3(0.04) | 脱毛症 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 傾眠 | 2(0.36) | 5(0.07) | 7(0.09) | 血管神経性浮腫 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 一過性脳虚血発作 | 1(0.18) | 2(0.03) | 3(0.04) | 薬疹 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 眼障害 | 2(0.36) | 2(0.03) | 4(0.05) | 湿疹 | — | 3(0.04) | 3(0.04) |
| 眼瞼痙攣 | 1(0.18) | — | 1(0.01) | 紅斑 | — | 3(0.04) | 3(0.04) |
| 一過性盲 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | 枇糠疹 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 眼痛 | — | 1(0.01) | 1(0.01) | そう痒症 | — | 8(0.11) | 8(0.10) |
| 霧視 | 1(0.18) | — | 1(0.01) | 発疹 | 4(0.72) | 5(0.07) | 9(0.12) |
| 耳及び迷路障害 | 1(0.18) | 4(0.06) | 5(0.06) | 全身性皮疹 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 耳鳴 | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.03) | 皮膚病変 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 回転性めまい | — | 3(0.04) | 3(0.04) | 顔面腫脹 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| | | | | 蕁麻疹 | 2(0.36) | 3(0.04) | 5(0.06) |
| | | | | 全身紅斑 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| | | | | 中毒性皮疹 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |

ディオバン錠の副作用発現状況一覧(2)

| | 承認時の 臨床試験 | 使用成績 調査累計 | 合計 |
|---|--------------|--------------|-----------|
| 筋骨格系及び結合組織障害 | — | 6(0.08) | 6(0.08) |
| 背部痛 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 横紋筋融解 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 筋骨格硬直 | — | 4(0.06) | 4(0.05) |
| 腎及び尿路障害 | 1(0.18) | 17(0.23) | 18(0.23) |
| 膀胱痛 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 頻尿 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 腎障害 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 腎不全 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 腎機能障害 | — | 13(0.18) | 13(0.17) |
| 生殖系及び乳房障害 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 性器出血 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 14(2.52) | 40(0.55) | 54(0.69) |
| 無力症 | — | 4(0.06) | 4(0.05) |
| 胸部不快感 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 胸痛 | 4(0.72) | — | 4(0.05) |
| 顔面浮腫 | 2(0.36) | 5(0.07) | 7(0.09) |
| 疲労 | 1(0.18) | 3(0.04) | 4(0.05) |
| 異常感 | 1(0.18) | 8(0.11) | 9(0.12) |
| 空腹 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 倦怠感 | 6(1.08) | 9(0.12) | 15(0.19) |
| 浮腫 | 1(0.18) | 3(0.04) | 4(0.05) |
| 末梢性浮腫 | — | 4(0.06) | 4(0.05) |
| 口渇 | — | 3(0.04) | 3(0.04) |
| 臨床検査 | 58(10.43) | 260(3.58) | 318(4.07) |
| アミン・アミノトランスフェラーゼ [*] (ALT,GPT) 増加 | 18(3.24) | 31(0.43) | 49(0.63) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] (AST,GOT)増加 | 14(2.52) | 24(0.33) | 38(0.49) |
| 好塩基球数増加 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 血中ビリルビン増加 | 3(0.54) | 7(0.10) | 10(0.13) |
| 血中クロール減少 | — | 3(0.04) | 3(0.04) |
| 血中クロール増加 | — | 7(0.10) | 7(0.09) |
| 血中コレステロール増加 | 2(0.36) | — | 2(0.03) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ [*] (CK,CPK) 増加 | 17(3.06) | 6(0.08) | 23(0.29) |
| 血中クレアチニン減少 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 血中クレアチニン増加 | 5(0.90) | 32(0.44) | 37(0.47) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2(0.36) | — | 2(0.03) |
| 血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 | 7(1.26) | 30(0.41) | 37(0.47) |
| 血中カリウム減少 | 1(0.18) | 3(0.04) | 4(0.05) |
| 血中カリウム増加 | 1(0.18) | 12(0.17) | 13(0.17) |
| 血圧低下 | — | 16(0.22) | 16(0.20) |
| 血圧上昇 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 血中ナトリウム減少 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 血中トリグリセリド増加 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 血中尿素増加 | 4(0.72) | 34(0.47) | 38(0.49) |
| 血中尿酸減少 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 血中尿酸増加 | 6(1.08) | 39(0.54) | 45(0.58) |

| | 承認時の 臨床試験 | 使用成績 調査累計 | 合計 |
|--|--------------|--------------|-----------|
| 臨床検査 | 58(10.43) | 260(3.58) | 318(4.07) |
| 腎クレアチン・クリアランス減少 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 白血球百分率数異常 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 好酸球数減少 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 好酸球数増加 | 4(0.72) | 12(0.17) | 16(0.20) |
| γグルタミルトランスフェラーゼ [*] (γ-GTP) 減少 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| γグルタミルトランスフェラーゼ [*] (γ-GTP) 増加 | — | 37(0.51) | 37(0.47) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3(0.54) | — | 3(0.04) |
| ヘマトクリット減少 | 1(0.18) | 19(0.26) | 20(0.26) |
| ヘモグロビン減少 | 1(0.18) | 20(0.28) | 21(0.27) |
| ロシニアミナ [®] プチダ [®] 上昇 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 肝機能検査値異常 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| リンパ球数減少 | — | 6(0.08) | 6(0.08) |
| リンパ球数増加 | — | 3(0.04) | 3(0.04) |
| 単球数増加 | — | 4(0.06) | 4(0.05) |
| 好中球数減少 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 好中球数増加 | — | 7(0.10) | 7(0.09) |
| 血小板数減少 | — | 13(0.18) | 13(0.17) |
| 総蛋白減少 | 2(0.36) | — | 2(0.03) |
| 赤血球数減少 | 1(0.18) | 25(0.34) | 26(0.33) |
| 尿円柱 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 白血球数減少 | 2(0.36) | 9(0.12) | 11(0.14) |
| 白血球数増加 | — | 10(0.14) | 10(0.13) |
| 血小板数増加 | — | 2(0.03) | 2(0.03) |
| 尿中蛋白陽性 | 1(0.18) | — | 1(0.01) |
| 血中アルカリホスファターゼ [*] (Al-p) 増加 | 5(0.90) | 14(0.19) | 19(0.24) |
| 尿量減少 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 肝酵素上昇 | — | 1(0.01) | 1(0.01) |

(注)異常感：承認時迄は浮遊感1件、使用成績調査は浮遊感2件、もやもや感1件、気分不良5件

国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J version 9.0) の基本語を使用し表示した。

使用成績調査の患者背景別副作用発現頻度

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現症例率 |
|----------------|-----------------|-------|--------------|
| 全体 | | 7,258 | 550 (7.58%) |
| 性別 | 男 | 3,411 | 259 (7.59%) |
| | 女 | 3,847 | 291 (7.56%) |
| 年齢 | 非高齢者 (65歳未満) | 3,326 | 266 (8.00%) |
| | 高齢者 (65歳以上) | 3,932 | 284 (7.22%) |
| 使用理由 | 本態性高血圧症(軽症～中等症) | 5,794 | 403 (6.96%) |
| | 重症高血圧症 | 1,032 | 84 (8.14%) |
| | 腎障害を伴う高血圧症 | 414 | 61 (14.73%) |
| | 高血圧症・その他 | 18 | 2 (11.11%) |
| 合併症 | 無 | 2,386 | 141 (5.91%) |
| | 有 | 4,872 | 409 (8.39%) |
| 1日投与量 (最終時) | 40mg未満 | 58 | 10 (17.24%) |
| | 40mg以上80mg未満 | 1,190 | 135 (11.34%) |
| | 80mg以上160mg未満 | 5,829 | 393 (6.74%) |
| | 160mg以上 | 181 | 12 (6.63%) |

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、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。

13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。

なお、バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は 93%以上であり、血液透析によって除去できない。

(解説)

過量投与の場合、最も起こり得る症状は著しい血圧低下とめまいであることが予測されることから、海外の添付文書の記載と同様に処置を含めて設定した。

VIII-11. 適用上の注意

ディオバン錠

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。

(解説)

14.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

ディオバン OD 錠

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は吸湿性を有するため、自動分包機には適さない。[20. 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

14.2.3 本剤は PTP シートより取り出す際、縁が欠ける又は割れる可能性があるが、品質に問題はない。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。PTP シートからの取り出しは、爪を立てずにゆっくりと指の腹で押し出すことが望ましい。

14.2.4 本剤は舌の上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。

(解説)

14.1 記載どおり

14.2.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

14.2.2～14.2.4 記載どおり

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状に及ぼす影響

バルサルタンは 1mg/kg～300mg/kg (p.o.) の用量で、マウスの一般状態に影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

バルサルタンは 1mg/kg～100mg/kg (p.o.) の用量でラットの自発運動量、麻酔持続時間、受動的条件回避反応に影響を及ぼさず、1～300mg/kg (p.o.) で協調運動および摂水量にも影響はみられなかった。また、10mg/kg～100mg/kg (p.o.) の用量でマウスのペンテトラゾール誘発および電撃誘発の痙攣に影響を及ぼさず、痛覚にも影響がみられなかった。また、ラットの正常体温にも影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

バルサルタンは麻酔ネコの血圧、心拍数、心電図および呼吸に対し、0.01 および 0.03mg/kg (i.v., 累積投与) で影響を示さなかった。1、3、10mg/kg 投与後、それぞれ約 10mmHg の血圧低下が見られ、3、10mg/kg では動脈弓における dP/dt が軽度増加したものの、心拍数、心電図 及び呼吸に影響は認められなかった。モルモット摘出心房の拍動数と電気刺激による収縮力に対して、230µM まで影響を及ぼさなかった。

4) 自律神経系に及ぼす影響

バルサルタンは単独で $2.3 \times 10^{-8}M \sim 2.3 \times 10^{-4}M$ において、モルモット摘出回腸に収縮作用を示さなかった。また、 $1 \times 10^{-7}M \sim 1 \times 10^{-4}M$ において、アゴニスト (ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、塩化バリウム) によるモルモット摘出回腸の収縮に対して影響を及ぼさなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

バルサルタンは 10mg/kg～100mg/kg (p.o.) の用量で、マウスの胃腸管内輸送能に影響を及ぼさなかった。

6) 水・電解質代謝に及ぼす影響

バルサルタンの 100mg/kg (p.o.) 投与により、投与後 3～6 時間でラットの尿量が有意な減少を示し、尿中 Cl⁻が 30mg/kg および 100mg/kg で有意に減少した。また、Na⁺及び K⁺も減少傾向を示したが、有意な変化はなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

○ラット (6 週齢、雌雄各 5 匹、0.5%CMC-Na 溶液に溶解、強制経口単回投与)

1000mg/kg、および 2000mg/kg で死亡はみられなかった。
[LD₅₀>2000mg/kg] 2000mg/kg では、急性症状として流涎、下痢がみられた。この投与量は投与液量にして 33.3mL/kg と一般的投与液量の 3 倍以上多かったため、等量の対照溶媒のみでも試験を行った。結果、対照群においても軟便が観察され、下痢は投与液量の影響であると考えられた。また、流涎は一過性のものであり、投与液の苦みによるものと考えられた。なお、剖検では異常は認められなかった。

○マーモセット (各 2 頭、0.5%Tween80 を含む 0.5%CMC 溶液に溶解、強制経口単回投与)

600mg/kg、および 1000mg/kg で死亡はみられなかった。1000mg/kg では、嘔吐が観察されているが剖検では異常を認めなかった。

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|--------|------|------|--|-------------------|
| ラット | 3ヵ月 | 経口 | 0 ¹⁾ ,60,200,600 | 60 |
| | 12ヵ月 | 経口 | 0 ¹⁾ ,20,60,200 | 20 |
| マーモセット | 3ヵ月 | 経口 | 0 ¹⁾ ,30,60,200, 600→400 | 60 |
| | 12ヵ月 | 経口 | 0 ¹⁾ ,12,40,120 | 12 |

1)は溶媒対照

○ラット (SD 系、5～7 週齢、0.5%Tween80+0.5%CMC 懸濁溶液、強制経口投与)

3 ヶ月投与試験：血液生化学的検査値の変動および病理組織学的変化が 200mg/kg 以上で認められているため、本試験における無毒性量は 60mg/kg と考えられた。

12 ヶ月投与試験：血液、血液生化学的検査値の変動が 60mg/kg 以上で認められているため、本試験における無毒性量は 20mg/kg と考えられた。両試験とも、これらの変化は 1 ヶ月の休薬期間終了時には回復していた。

○マーモセット (17～85 ヶ月齢、0.5%Tween80+0.5%CMC 懸濁溶液、強制経口投与)

3 ヶ月投与試験：600mg/kg 投与例については、投与 11 日目頃から一般状態悪化のため 400mg/kg に減量し投与を継続した。200mg/kg 以上の群で、バルサルタンの苦味によるものと考えられる嘔吐、ストレスによるものと考えられる皮膚弾性低下、体重及び摂餌量の減少傾向が観察された。血液学的検査では、200mg/kg で赤血球系パラメーターの減少、血液生化学的検査では、200mg/kg 以上で尿素窒素、クレアチニンの上昇が観察され、病理組織学的検査では、腎臓の尿細管上皮の変性・好塩基性化及び間質性腎炎が 200mg/kg 以上でみられていたが、多くは 1 ヶ月の休薬後に回復又は回復傾向を示した。従って、本試験における無毒性量は 20mg/kg と考えられた。

12 ヶ月投与試験：バルサルタン投与に起因する死亡はみられなかった。40mg/kg 以上で嘔吐が投与直後より 3 時間までに観察された。また、投与期間の後半に中程度の脱水状態を示す皮膚の弾性低下が認められ、嘔吐と関連しているものと考えられた。軽度の摂餌量の減少が雄の 120mg/kg および雌の 40mg/kg 以上で観察された。血液生化学的検査では、尿素窒素の軽度増加が雌の 120mg/kg でみられた。病理組織学的検査では、雌の 120mg/kg で腎糸球体の輸入細動脈肥厚が認められた。摂餌量の減少および腎糸球体輸入細動脈の肥厚は 1 ヶ月間の回復期間終了時にも観察された。本試験における無毒性量は 12mg/kg と考えられた。しかしながら、この無毒性量の設定根拠である嘔吐は投与直後より観察されていること、マーモセットを用いた静脈内投与 (100mg/kg) では観察されていないことから本薬の中枢への影響を示唆するものではなく、投与液の苦味による物理的刺激に起因するものと考えられ、臨床使用時には起こりにくい変化と思われる。なお、40mg/kg では、これらの所見以外に薬剤に起因した異常はみられず、この用量は臨床用量 (160mg/body) より約 15 倍高い投与量に相当する。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として、細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常誘発性を指標とする試験として培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験を行い、バルサルタンの遺伝毒性の有無を検討した。いずれの試験においても陰性であった。

(4) がん原性試験

がん原性

ラットにおける 24 ヶ月がん原性試験

バルサルタンの 10、50 及び 200mg/kg を 24 ヶ月間混餌投与し、がん原性の有無を検討した結果、生存率及び担腫瘍動物数には投薬の影響はみられず、腫瘍発生頻度においても、投薬の影響とみられる増加は認められなかった。

マウスにおける 24 ヶ月がん原性試験

バルサルタンの 10、40 及び 160mg/kg を 24 ヶ月間混餌投与し、がん原性の有無を検討した結果、生存率及び担腫瘍動物数には投薬の影響はみられず、腫瘍発生頻度においても、投薬の影響とみられる増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

| | 動物種 | 投与期間 | 投与量 | 無毒性量 (mg/kg/日) | |
|--------------------------------|-------------|--|-----------------------------------|----------------|-------------------|
| | | | | 親 | 胎児・出生児 |
| 生殖能試験 *) I, II | ラット (経口) | 雄:交配前92日間, 交配期間及び、屠殺迄 雌:交配前15日間, 交配期間及び妊娠19日 あるいは分娩後20日迄 | 0 ^{a)} , 10, 50, 200 | 雄:10 雌:50 | 胎児:200 出生児:200 |
| 胎児の 器官形成期 投与試験 *) III | ラット (経口) | 雌:妊娠6日から 妊娠15日まで | 0 ^{a)} , 60, 200, 600 | 母親:60 | 胎児:200 |
| | ウサギ (経口) | 雌:妊娠7日から 妊娠19日まで | 0 ^{a)} , 2, 5, 10 | 母親:2 | 胎児:5 |
| | マウス (経口) | 雌:妊娠6日から 妊娠15日まで | 0 ^{a)} , 60, 200, 600 | 母親:600 | 胎児:600 |
| 周産期及び 授乳期投与 試験 *) II | ラット (経口) | 雌:妊娠15日から 分娩後20日まで | 0 ^{a)} , 60, 200, 600 | 母親:60 | 胎児:60 |

a) 溶媒対照

*) 三試験計画法のタイプ

I. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

II. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

III. 胚・胎児発生に関する試験

上記試験は、いずれも原薬（バルサルタン）を 0.5% Tween80 を含む 0.5% CMC に懸濁させた投与液を強制経口投与にて実施した。ラットの生殖能試験では雄親で 50mg/kg 以上で、雌親では 200mg/kg で流涎、摂餌量の減少、体重の増加抑制などの一般状態に影響があったが、胎児及び出生児では最高投与量においても影響はみられなかった。胎児の器官形成期投与試験に使用したウサギは他の A II 受容体拮抗薬や ACE 阻害薬でも同様の報告があるように、降圧剤に対する感受性が高く、母動物では 5mg/kg 以上で死亡が観察され、胎児では 10mg/kg で後期吸収胚の増加が観察されている。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用い、能動性全身アナフィラキシー反応、受動性皮膚アナフィラキシー反応により検討を行った結果、バルサルタンの抗原性を示唆する結果は認められなかった。

2) その他（類縁物質の毒性）

[IV-5. 混入する可能性のある夾雑物] の項で記載のある合成不純物について検討。類縁物質-I については、ラット及びマーモセットを用い、反復投与毒性試験と同様の方法で 14 日間強制経口投与し、亜急性毒性の検討を行った。その結果、特記すべき異常はみられなかった。

類縁物質-II および類縁物質-III については、マーモセットを用いた 14 日間反復投与毒性試験と遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験）を実施し、異常がなかったことを確認している。

X. 管理的事項に関する項目

| X-1. 規制区分 | 製剤 : デイオバン錠 20mg、40mg、80mg、160mg デイオバン OD 錠 20mg、40mg、80mg、160mg 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|-----------------|-----------------|-----------|---------|-------------|-------|------------------|-------|-------|-------------|-------|------------------|--------|--------|-------------|--|------------------|--|--|--------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|------------------|-------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|-------|-----------------|--|------------------|--|--|------------------|--|------------------|--|--|
| X-2. 有効期間 | 3年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-3. 包装状態での貯法 | デイオバン錠 20mg、40mg、80mg、160mg 室温保存 デイオバン OD 錠 20mg、40mg、80mg、160mg 室温保存 「X-4. 取扱い上の注意」の項参照 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-4. 取扱い上の注意 | デイオバン OD 錠 20mg、40mg、80mg、160mg <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 20. 取り扱い上の注意 本剤は吸湿性を有するため、PTP シートのまま保存すること。 [14.1 参照] </div> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-5. 患者向け資料 | 患者向医薬品ガイド : 有り くすりのしおり : 有り | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-6. 同一成分・同効薬 | 同一成分 : なし 同効薬 : ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチルなど | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-7. 国際誕生年月日 | 1996年5月13日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 15%;">製造承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> <th style="width: 15%;">薬価基準記載年月日</th> <th style="width: 25%;">販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デイオバン錠 20mg</td> <td>2000年</td> <td>21200AMZ00562000</td> <td>2000年</td> <td>2000年</td> </tr> <tr> <td>デイオバン錠 40mg</td> <td>9月22日</td> <td>21200AMZ00563000</td> <td>11月17日</td> <td>11月21日</td> </tr> <tr> <td>デイオバン錠 80mg</td> <td></td> <td>21200AMZ00564000</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>デイオバン錠 160mg</td> <td>2004年 7月14日</td> <td>21600AMZ00519000</td> <td>2004年 12月15日</td> <td>2004年 12月15日</td> </tr> <tr> <td>デイオバン OD 錠 20mg</td> <td>2013年</td> <td>22500AMX00063000</td> <td>2013年</td> <td>2013年</td> </tr> <tr> <td>デイオバン OD 錠 40mg</td> <td>2月15日</td> <td>22500AMX00064000</td> <td>6月21日</td> <td>7月22日</td> </tr> <tr> <td>デイオバン OD 錠 80mg</td> <td></td> <td>22500AMX00065000</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>デイオバン OD 錠 160mg</td> <td></td> <td>22500AMX00066000</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準記載年月日 | 販売開始年月日 | デイオバン錠 20mg | 2000年 | 21200AMZ00562000 | 2000年 | 2000年 | デイオバン錠 40mg | 9月22日 | 21200AMZ00563000 | 11月17日 | 11月21日 | デイオバン錠 80mg | | 21200AMZ00564000 | | | デイオバン錠 160mg | 2004年 7月14日 | 21600AMZ00519000 | 2004年 12月15日 | 2004年 12月15日 | デイオバン OD 錠 20mg | 2013年 | 22500AMX00063000 | 2013年 | 2013年 | デイオバン OD 錠 40mg | 2月15日 | 22500AMX00064000 | 6月21日 | 7月22日 | デイオバン OD 錠 80mg | | 22500AMX00065000 | | | デイオバン OD 錠 160mg | | 22500AMX00066000 | | |
| 販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準記載年月日 | 販売開始年月日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン錠 20mg | 2000年 | 21200AMZ00562000 | 2000年 | 2000年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン錠 40mg | 9月22日 | 21200AMZ00563000 | 11月17日 | 11月21日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン錠 80mg | | 21200AMZ00564000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン錠 160mg | 2004年 7月14日 | 21600AMZ00519000 | 2004年 12月15日 | 2004年 12月15日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン OD 錠 20mg | 2013年 | 22500AMX00063000 | 2013年 | 2013年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン OD 錠 40mg | 2月15日 | 22500AMX00064000 | 6月21日 | 7月22日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン OD 錠 80mg | | 22500AMX00065000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デイオバン OD 錠 160mg | | 22500AMX00066000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-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 | 小児に対する用法及び用量追加 デイオバン錠 : 2012年8月24日 (公知申請) デイオバン OD 錠 : 2013年7月4日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 高血圧症 再審査結果通知 : 2010年10月1日 (厚生労働省薬食発 1001 第3号) 再審査結果 : 薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-11. 再審査期間 | デイオバン錠 : 6年 (2000年9月22日~2006年9月21日) デイオバン OD 錠 : 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

X-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 (13桁) 番号 | レセプト電算 処理コード |
|---------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| ディオバン錠 20mg | 2149041F1020 | 2149041F1020 | PTP140錠 : 1136715010101 | 610443042 |
| ディオバン錠 40mg | 2149041F2027 | 2149041F2027 | PTP140錠 : 1136722010101 | 610443043 |
| ディオバン錠 80mg | 2149041F3023 | 2149041F3023 | PTP140錠 : 1136739010101 | 610443044 |
| ディオバン錠160mg | 2149041F4020 | 2149041F4020 | PTP100錠 : 1165777010101 | 620002422 |
| ディオバンOD錠20mg | 2149041F5026 | 2149041F5026 | PTP140錠 : 1225549010101 | 622255401 |
| ディオバンOD錠40mg | 2149041F6022 | 2149041F6022 | PTP140錠 : 1225556010101 | 622255501 |
| ディオバンOD錠80mg | 2149041F7029 | 2149041F7029 | PTP140錠 : 1225563010101 | 622255601 |
| ディオバンOD錠160mg | 2149041F8025 | 2149041F8025 | PTP100錠 : 1225570010201 | 622255701 |

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 丁 宗鉄ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1703-1725(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992288] |
| 2) 丁 宗鉄ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1727-1743(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992287] |
| 3) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1745-1767(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992286] |
| 4) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1787-1814 | [19992284] |
| 5) 市川秀一ほか：臨床医薬. 1998; 14(10): 1859-1878 | [19992281] |
| 6) 梶山梧朗ほか：臨床医薬. 1998; 14(10): 1879-1900 | [19992280] |
| 7) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(13): 2355-2404 | [20013405] |
| 8) 吉永 馨ほか：臨床医薬 2000; 16(2): 207-244 | [20001148] |
| 9) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1923-1949(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992278] |
| 10) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1901-1921(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992279] |
| 11) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1815-1835(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992283] |
| 12) 吉永 馨ほか：臨床医薬 1998; 14(10): 1837-1857(平成 12 年 1 月 25 日改) | [19992282] |
| 13) Criscione L. et al.: Br. J. Pharmacol. 1993; 110(2): 761-771 (PMID: 8242249) | [19992033] |
| 14) Takimoto M. et al.: Eur. J. Pharmacol. 1999; 370(2): 169-177 (PMID: 10323266) | [20000296] |
| 15) 社内資料：高血圧症モデルにおけるバルサルタンの降圧作用 | [20004289] |
| 16) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (A1102 試験) | [20130476] |
| 17) 社内資料：国内体内動態に及ぼす食事の影響試験 | [20004327] |
| 18) Flesch G. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52(2): 115-120 (PMID: 9174680) | [19992114] |
| 19) 社内資料：ラットにおける消化管吸収部位 | [20004312] |
| 20) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタンをラットに単回経口投与後の放射性物質の排泄と腸管循環 | [20004323] |
| 21) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタンをラットに経口投与した妊娠 18 日目の各組織における放射能の定量 | [20004315] |
| 22) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタン単回経口投与後のラットの乳汁中への移行 | [20004324] |
| 23) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタンをラットに単回経口投与した時の体内動態 | [20004308] |
| 24) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタンをラットに反復経口投与した時の体内動態 | [20004311] |
| 25) Colussi DM. et al.: J. Clin. Pharmacol. 1997; 37(3): 214-221 (PMID: 9089423) | [19992113] |
| 26) Knight H. et al.: Am J Hypertens 2000; 13(4 Pt 2): 181A. | [20005456] |
| 27) 社内資料： ¹⁴ C-バルサルタンの経口投与後の動物又はヒトの代謝物及び代謝経路 | [20004320] |
| 28) Waldmeier F. et al.: Xenobiotica 1997; 27(1): 59-71 (PMID: 9041679) | [19992107] |
| 29) Nakashima A. et al.: Xenobiotica 2005; 35(6): 586-602 (PMID: 16192110) | [20055471] |
| 30) 社内資料：バルサルタンの代謝物である M-2 (CGP71580) の結合親和性 | [20004300] |
| 31) 社内資料 (エンレスト錠) : in vitro 薬物間相互作用 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.1.5) | [20200299] |

- 32) Yamashiro W. et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34(7): 1247- 1254 (PMID: 16624871) [20072190]
- 33) 社内資料：バルサルタン経口投与時の血液透析患者の薬物動態の検討 [20004334]
- 34) Sioufi A. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 1998; 19(4): 237- 244 (PMID: 9604123) [19992792]
- 35) 社内資料：国内小児薬物動態試験（K1101 試験） [20123542]
- 36) 阿部 真也ほか：周産期医学 47(10): 1353-1355, 2017 [20230027]
- 37) 齊藤 大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 29: 49-54, 2021 [20230028]
- 38) Sheps, S.G. et al. : Arch Intern Med. 1997; 157(21): 2413- 2446(PMID:9385294) [20003680]
- 39) Briggs,G.G.et al. : Ann Pharmacother. 2001; 35(7-8): 859- 861 (PMID:11485133) [20022566]
- 40) Cooper,W.O.et al. : N Engl J Med. 2006; 354(23): 2443-2451 (PMID:16760444) [20180405]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2022年5月現在、ディオバンは130カ国以上で承認されており、高血圧症、慢性心不全、又は心筋梗塞に対する治療薬として使用されている。
 なお、OD錠は本邦のみで承認されている（2022年5月現在）。

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。

| |
|---------------------------------|
| 4. 効能又は効果 高血圧症 |
|---------------------------------|

| |
|------------------|
| 6. 用法及び用量 |
|------------------|

| |
|--|
| 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。 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 |
|--|

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

米国添付文書（2022年5月時点）

| | |
|--------|---|
| 販売名 | DIOVAN® (valsartan) tablets, for oral use |
| 会社名 | Novartis Pharmaceuticals Corporation |
| 剤型 | Tablets (mg): 40 (scored), 80, 160, 320 |
| 効能又は効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Hypertension Diovan® (valsartan) is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure in adults and pediatric patients six years of age and older. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including the class to which valsartan principally belongs. There are no controlled trials in hypertensive patients demonstrating risk reduction with Diovan.</p> <p>1.2 Heart Failure Diovan is indicated to reduce the risk of hospitalization for heart failure in adult patients with heart failure (NYHA class II-IV). There is no evidence that Diovan provides added benefits when it is used with an adequate dose of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor.</p> <p>1.3 Post-Myocardial Infarction In clinically stable adult patients with left ventricular failure or left ventricular dysfunction following myocardial infarction, Diovan is indicated to reduce the risk of cardiovascular mortality.</p> |

用法及び用量

2.1 Important Dosage and Preparation Information

Diovan tablets and oral suspension are not substitutable on a milligram-per-milligram basis. Do not combine two dosage forms to achieve the total dose. The systemic exposure to valsartan (AUC) is 60% higher with the suspension compared to tablets [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Use of the oral suspension is recommended:

- in pediatric patients aged 1 to 5 years
- in patients >5 years of age who cannot swallow tablets and
- in pediatric patients for whom the calculated dose (mg/kg) does not correspond to the available tablet strengths of Diovan.

When switching between suspension and tablets, the dose of valsartan may need to be adjusted.

Preparation of Suspension (for 160 mL of a 4 mg/mL suspension)

- Add 80 mL of Ora-Plus®* oral suspending vehicle to an amber glass bottle containing 8 Diovan 80 mg tablets and shake for a minimum of 2 minutes.
- Allow the suspension to stand for a minimum of 1 hour.
- After the standing time, shake the suspension for a minimum of 1 additional minute.
- Add 80 mL of Ora-Sweet SF®* oral sweetening vehicle to the bottle and shake the suspension for at least 10 seconds to disperse the ingredients.
- The suspension is homogenous and can be stored for either up to 30 days at room temperature (below 30°C/86°F) or up to 75 days at refrigerated conditions (2°C to 8°C/35°F to 46°F) in the glass bottle with a child-resistant screw-cap closure.
- Shake the bottle well (at least 10 seconds) prior to dispensing the suspension.

*Ora-Sweet SF® and Ora-Plus® are registered trademarks of Paddock Laboratories, Inc.

2.2 Adult Hypertension

The recommended starting dose of Diovan is 80 mg or 160 mg once daily when used as monotherapy in patients who are not volume-depleted. Patients requiring greater reductions may be started at the higher dose. Diovan may be used over a dose range of 80 mg to 320 mg daily, administered once a day.

The antihypertensive effect is substantially present within 2 weeks and maximal reduction is generally attained after 4 weeks. If additional antihypertensive effect is required over the starting dose range, the dose may be increased to a maximum of 320 mg or a diuretic may be added. Addition of a diuretic has a greater effect than dose increases beyond 80 mg.

Diovan may be administered with other antihypertensive agents.

2.3 Pediatric Hypertension 1 to 16 Years of Age

The usual recommended starting dose is 1 mg/kg once daily (up to 40 mg total). A higher starting dose of 2 mg/kg may be considered in selected cases when a greater reduction of blood pressure is needed. The dosage should be adjusted according to blood pressure response and

tolerability, up to a maximum dose of 4 mg/kg once daily (maximum daily dose 160 mg).

No data are available in pediatric patients either undergoing dialysis or with a glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m² [see *Use in Specific Populations (8.4)*]. Use of Diovan is not recommended in children less than 1 year of age [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Pediatric Use in Specific Populations (8.4)*, *Nonclinical Toxicology (13.2)*].

2.4 Heart Failure

The recommended starting dose of Diovan is 40 mg twice daily. Uptitrate to 80 mg and 160 mg twice daily or to the highest dose tolerated by the patient. Consider reducing the dose of concomitant diuretics. The maximum daily dose administered in clinical trials is 320 mg in divided doses.

2.5 Post-Myocardial Infarction

Diovan may be initiated as early as 12 hours after a myocardial infarction. The recommended starting dose of Diovan is 20 mg twice daily. Patients may be uptitrated within 7 days to 40 mg twice daily, with subsequent titrations to a target maintenance dose of 160 mg twice daily, as tolerated by the patient. If symptomatic hypotension or renal dysfunction occurs, consider dosage reduction. Diovan may be given with other standard post-myocardial infarction treatment, including thrombolytics, aspirin, beta-blockers, and statins.

(2021年4月改訂)

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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。

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

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中に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。

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。本剤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。 [2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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、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。

| 出典 | 記載内容 |
|------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2021年4月改訂) | <p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>Diovan can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Published reports include cases of anhydramnios and oligohydramnios in pregnant women treated with valsartan (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>When pregnancy is detected, consider alternative drug treatment and discontinue Diovan as soon as possible.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus.</p> <p>In patients taking Diovan during pregnancy, perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. If oligohydramnios is observed, consider alternative drug treatment. Closely observe neonates with histories of in utero exposure to Diovan for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of in utero exposure to Diovan, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>No teratogenic effects were observed when valsartan was administered to pregnant mice and rats at oral doses of up to 600 mg/kg/day (9 and 18 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m² basis) and to pregnant rabbits at oral doses of up to 10 mg/kg/day.</p> <p>In rats, oral valsartan administered at maternally toxic doses (600 mg/kg/day) during organogenesis or</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>late gestation and lactation, resulted in decreased fetal and pup weight, pup survival and delayed developmental milestones. In rabbits administered maternally toxic doses of 5 and 10 mg/kg/day, fetotoxicity was observed.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of Diovan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Diovan is present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from exposure to valsartan, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Diovan.</p> <p><u>Data</u> Valsartan was detected in the milk of lactating rats 15 minutes after oral administration of a 3 mg/kg dose.</p> |
|--|---|

| | 分類 |
|--|-------------|
| オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | D (2020年2月) |

<参考>

オーストラリアの分類の概要 : An Australian categorisation 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.

2) 小児等に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

| |
|---|
| <p>9.7 小児等 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 糸球体濾過量 (GFR) が 30mL/min/1.73m² 未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態 (発熱、脱水) の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。 [9.2.1、10.2 参照]</p> |
|---|

米国添付文書における「小児等への投与」の項の記載は以下のとおり。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 米国添付文書 (2021年4月改訂) | <p>8.4 Pediatric Use The antihypertensive effects of Diovan have been evaluated in 5 clinical studies in pediatric patients from 1-16 years of age [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. The pharmacokinetics of Diovan have been evaluated in pediatric patients 1 to 16 years of age [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. The adverse experience profile of Diovan was similar to that described for adults [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>In children and adolescents with hypertension where underlying renal abnormalities may be more common, renal function and serum potassium should be closely monitored as clinically indicated.</p> <p>Use of diovan is not recommended in children less than 1 year of age [see <i>Nonclinical Toxicology (13.2)</i>].</p> <p>It is not known whether post-natal use of valsartan, before maturation of renal function is complete, has a long-term deleterious effect on the kidney.</p> <p>No data are available in pediatric patients either undergoing dialysis or with a glomerular filtration rate less than 30 mL/min/1.73 m².</p> |
|--|---|

XIII. 備考

XIII-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

(1) 粉碎

ディオバン錠 20mg、40mg、80mg、160mg
個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

ディオバン OD 錠 20mg、40mg、80mg、160mg
該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

XIII-2. その他の関連資料

配合変化試験（ディオバン錠 80mg による一包化試験）

[ノバルティスファーマ(株) 社内資料]

1) はじめに

降圧薬ディオバンは、種類の異なる他の降圧薬との併用が考えられることから、ACE 阻害薬、利尿降圧薬、Ca 拮抗薬の各 3 種類との一包化による配合変化試験を 4 週間まで観察した。

2) 配合方法及び保存包装形態

ディオバン錠 80mg の 1 回投与量（1 錠）に配合薬剤の 1 回投与量を配合しポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装（6×5cm）した。

3) 保存条件

25°C、75%RH、1,000 Lux

4) 試験項目

(a)外観（変色、湿潤の有無等）

<判定基準> -：変化を全く認めない、±：変化の有無が疑わしい、
+：感知しうる変化を認める、++：大きな変化を認める

(b)色差(配合前に対する色差を計算した。n=10 の平均値で表示)

(c)バルサルタン含量 (%) (HPLC 法、配合前を 100%とした)

5) 試験結果

i) [バルサルタンと ACE 阻害薬との一包化試験]

FCT：フィルムコート錠

| 配合薬剤名 | 配合量 | 試験項目 | 開始時 | 1週間後 | 2週間後 | 4週間後 |
|------------------------|-----|--------------|-------|-------|-------|-------|
| レニベース錠 (万有) | 5mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.11 | 1.23 | 1.20 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 100.3 | 101.7 | 102.2 |
| タトリル錠 (田辺) | 5mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.01 | 1.23 | 1.26 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 101.6 | 100.9 | 101.1 |
| エースコール錠 (三共:ペーリンカー) | 2mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.13 | 1.26 | 1.29 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 101.1 | 101.0 | 100.8 |

ii) [バルサルタンとカルシウム拮抗薬との一包化試験]

| 配合薬剤名 | 配合量 | 試験項目 | 開始時 | 1週間後 | 2週間後 | 4週間後 |
|-------------------|------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| ノルバスク錠 (ファイザー) | 5mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.16 | 1.22 | 1.20 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 100.3 | 100.8 | 100.7 |
| アダラートL錠 (ハイエル) | 10mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.18 | 1.18 | 1.26 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 102.6 | 100.0 | 102.1 |
| コニール錠 (協和醗酵) | 4mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.15 | 1.28 | 1.27 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 101.8 | 101.7 | 100.6 |

iii) [バルサルタンと利尿降圧薬との一包化試験]

| 配合薬剤名 | 配合量 | 試験項目 | 開始時 | 1週間後 | 2週間後 | 4週間後 |
|------------------|------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| フルトラン錠 (塩野義) | 2mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.13 | 1.28 | 1.32 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 102.2 | 101.3 | 102.1 |
| ノルモナル錠 (エーザイ) | 15mg | 外観 | 白色FCT | — | — | — |
| | | 色差 | | 1.14 | 1.27 | 1.35 |
| | | バルサルタン含量 (%) | 100.0 | 101.3 | 101.1 | 100.7 |

以上

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1