

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的 AT₁ 受容体ブロッカー
日本薬局方 バルサルタン錠

バルサルタン錠 20mg「BMD」
バルサルタン錠 40mg「BMD」
バルサルタン錠 80mg「BMD」
バルサルタン錠 160mg「BMD」
VALSARTAN TABLETS

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
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	バルサルタン錠 20mg「BMD」：1錠中バルサルタン 20mg バルサルタン錠 40mg「BMD」：1錠中バルサルタン 40mg バルサルタン錠 80mg「BMD」：1錠中バルサルタン 80mg バルサルタン錠160mg「BMD」：1錠中バルサルタン 160mg
一般名	和名：バルサルタン（JAN） 洋名：Valsartan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年10月 1日（承継による） 薬価基準収載年月日：2017年10月 1日（承継による） 販売開始年月日：2014年 6月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社バイオメディクス
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社バイオメディクス 信頼性保証部 電話（03）5244-9264 医療関係者向けホームページ https://biomedix.co.jp

本 I F は2023年8月改訂の添付文書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。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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 P D F 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、P M D A）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、P M D A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	25
1. 販売名	2	8. 副作用	26
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	28
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	28
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	IX. 非臨床試験に関する項目	29
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	29
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	30
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	30
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	30
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	30
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	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	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	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	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	31
10. 容器・包装	14	12. 投薬期間制限に関する情報	31
11. 別途提供される資材類	14	13. 各種コード	31
12. その他	14	14. 保険給付上の注意	31
V. 治療に関する項目	15	XI. 文献	32
1. 効能又は効果	15	1. 引用文献	32
2. 効能又は効果に関連する注意	15	2. その他の参考文献	32
3. 用法及び用量	15	XII. 参考資料	33
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 主な外国での発売状況	33
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	33
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XIII. 備考	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	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	36
2. 薬理作用	17	2. その他の関連資料	36
VII. 薬物動態に関する項目	18		
1. 血中濃度の推移	18		
2. 薬物速度論的パラメータ	20		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	22		
9. 透析等による除去率	22		
10. 特定の背景を有する患者	22		
11. その他	22		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT ₁	Angiotensin II type 1 receptor	アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ 1
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24	血漿中濃度－時間曲線下面積（0～24 時間）
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum observed drug concentration in blood	最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DOCA	Deoxycorticosterone acetate	酢酸デオキシコルチコステロン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
SHR	Spontaneously hypertensive rat	自然発症高血圧ラット
SHR-SP	Stroke-prone spontaneously hypertensive rat	脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット
T _{1/2}	Apparent half life on terminal phase	消失半減期
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
T _{max}	Time to maximum observed drug concentration in blood	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルサルタン錠は、選択的 AT₁ 受容体ブロッカーであり、2000 年に上市されている。バルサルタン錠 20mg「BMD」、バルサルタン錠 40mg「BMD」、バルサルタン錠 80mg「BMD」及びバルサルタン錠 160mg「BMD」は、興和株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 2 月に承認を取得した。株式会社バイオメディクスは 2017 年 10 月 1 日に興和株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) バルサルタン錠 40mg「BMD」、バルサルタン錠 80mg「BMD」及びバルサルタン錠 160mg「BMD」は、健康成人男子を対象に、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を評価した試験により、ディオバン 40mg、80mg 及び 160mg との生物学的同等性が確認された後発医薬品である。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- バルサルタン錠 20mg「BMD」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 号 10 号）」に基づき、バルサルタン錠 40mg「BMD」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた後発医薬品である。（「IV. 9. 溶出性」の項参照）
- (2) 高血圧症に適応を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (3) 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（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

バルサルタン錠 20mg 「BMD」

バルサルタン錠 40mg 「BMD」

バルサルタン錠 80mg 「BMD」

バルサルタン錠 160mg 「BMD」

(2) 洋名

VALSARTAN TABLETS

(3) 名称の由来

薬食審査発第 0922001 号（平成 17 年 9 月 22 日）に基づく。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

バルサルタン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

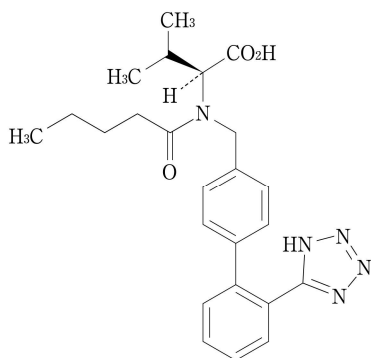
Valsartan（JAN）

valsartan（INN）

(3) ステム

angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive (non-peptidic)（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、降圧薬（非ペプチド））：-sartan

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₉N₅O₃

分子量：435.52

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（IUPAC）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の表現
メタノール	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	極めて溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「バルサルタン」の確認試験法による。

定 量 法：日本薬局方「バルサルタン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	バルサルタン錠 20mg「BMD」	バルサルタン錠 40mg「BMD」	バルサルタン錠 80mg「BMD」	バルサルタン錠 160mg「BMD」
直 径 (mm)	6.1	7.1	8.6	長径：15.5 短径：6.8
厚 さ (mm)	2.4	3.4	4.4	5.6
重 量 (mg)	61.5	121.3	240.0	475.9
表 面				
裏 面				
側 面				
色 調	淡黄色	白色	白色	白色
剤 形	割線入りフィルム コーティング錠	割線入りフィルム コーティング錠	割線入りフィルム コーティング錠	長楕円形をした 割線入りのフィルム コーティング錠

(3) 識別コード

販 売 名	バルサルタン錠 20mg「BMD」	バルサルタン錠 40mg「BMD」	バルサルタン錠 80mg「BMD」	バルサルタン錠 160mg「BMD」
識別コード (PTP)	BMD53	BMD54	BMD55	BMD56

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	バルサルタン錠 20mg「BMD」	バルサルタン錠 40mg「BMD」
有 効 成 分	1 錠中バルサルタン 20mg	1 錠中バルサルタン 40mg
添 加 剤	軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウパロウ	軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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 6000、酸化チタン、カルナウパロウ

販 売 名	バルサルタン錠 80mg「BMD」	バルサルタン錠 160mg「BMD」
有 効 成 分	1 錠中バルサルタン 80mg	1 錠中バルサルタン 160mg
添 加 剤	軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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 6000、酸化チタン、カルナウパロウ	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

バルサルタン錠 20mg 「BMD」¹⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 (PTP シート+ビロー包装+紙箱)	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法

バルサルタン錠 40mg 「BMD」²⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 (PTP シート+ビロー包装+紙箱) バラ包装 (容器+蓋+紙箱)	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法

バルサルタン錠 80mg 「BMD」³⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 (PTP シート+ビロー包装+紙箱) バラ包装 (容器+蓋+紙箱)	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法

バルサルタン錠 160mg 「BMD」⁴⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 (PTP シート+ビロー包装+紙箱)	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法

「有効期間」、「包装状態での貯法」については「X. 管理的事項に関する項目」の項参照

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出挙動の同等性

バルサルタン錠 20mg「BMD」⁵⁾

バルサルタン錠 20mg「BMD」とバルサルタン錠 40mg「BMD」（標準製剤）との生物学的同等性を検討するため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い、A 水準により処方設定した試験製剤（バルサルタン錠 20mg「BMD」）と標準製剤（バルサルタン錠 40mg「BMD」）の溶出挙動の同等性を判定した。その結果、全ての溶出試験条件において、試験製剤の溶出挙動は同等性の判定基準（平均溶出率、個々の溶出率）に適合したため、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判定された。

試験条件

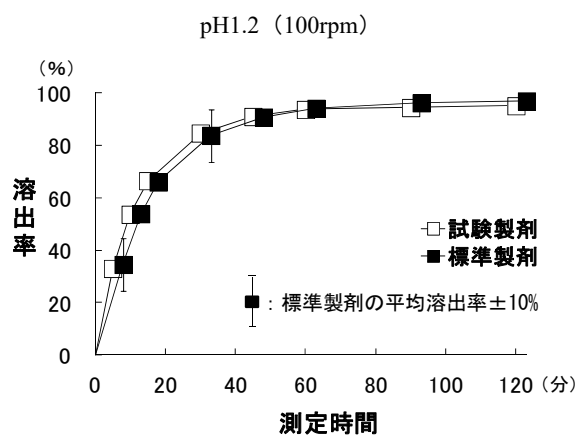
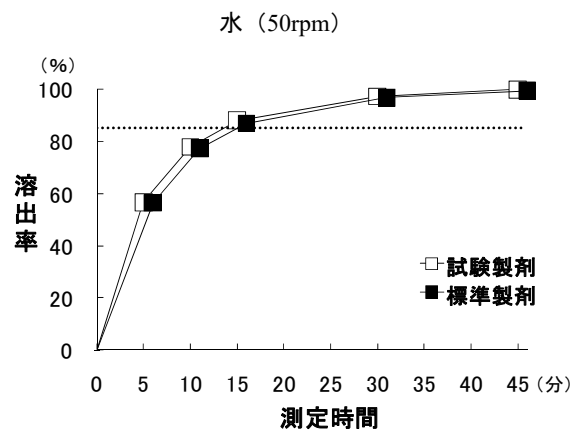
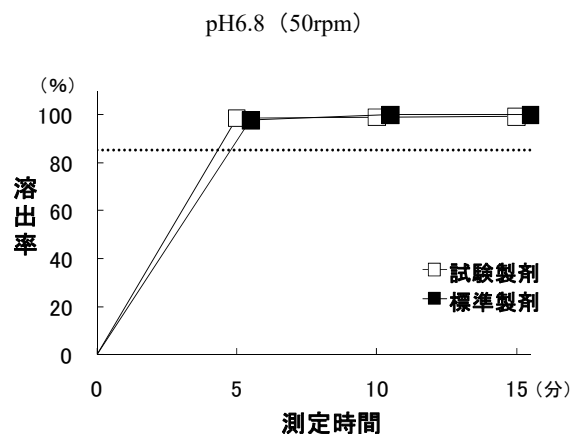
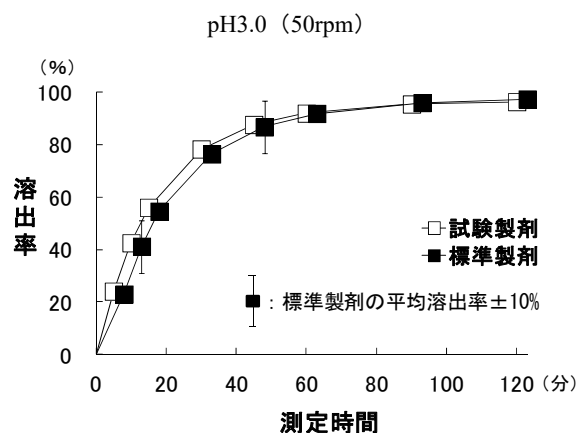
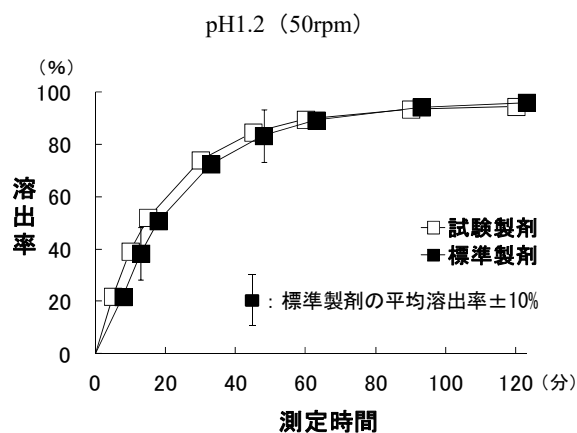
装置	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
試験液 (回転数 (rpm))	pH1.2 溶出試験第 1 液 (50、100)、pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液 (50)、 pH6.8 溶出試験第 2 液 (50)、水 (50)

平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	10	38.3	39.1	+0.8	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると き、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は t2 関数の値は 50 以上である。	適合
		45	83.2	84.5	+1.3		
pH3.0	50	10	41.2	42.5	+1.3		適合
		45	86.6	87.5	+0.9		
pH6.8	50	15	99.9	99.1	-0.8	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	適合
水	50	15	86.8	87.9	+1.1		適合
pH1.2	100	5	34.5	33.0	-1.5	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると き、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は t2 関数の値は 50 以上である。	適合
		30	83.6	84.5	+0.9		

個々の溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	試験製剤		判定基準	判定
			平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%) 最小値～最大値		
pH1.2	50	45	84.5	82.7～86.5	標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、最終比較 時点における試験製剤の個々 の溶出率について、試験製剤 の平均溶出率±15%の範囲を 超えるものが12個中1個以下 で、±25%の範囲を超えるも のがない。	適合
pH3.0	50	45	87.5	82.9～90.3		適合
pH6.8	50	15	99.1	97.2～101.3		適合
水	50	15	87.9	85.0～89.7		適合
pH1.2	100	30	84.5	79.0～87.2		適合



溶出挙動の類似性

バルサルタン錠 40mg「BMD」⁶⁾

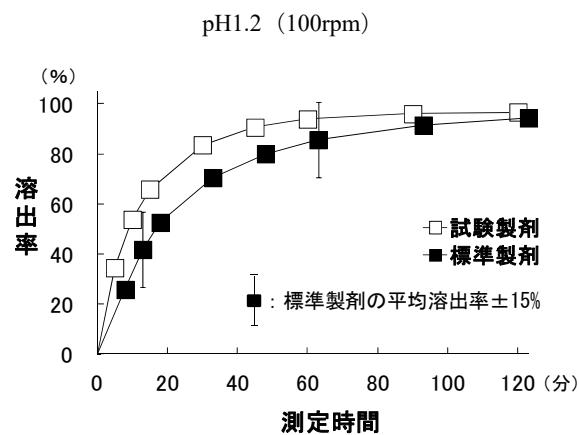
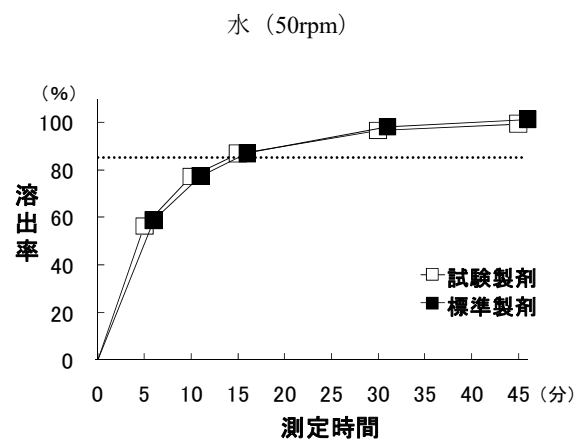
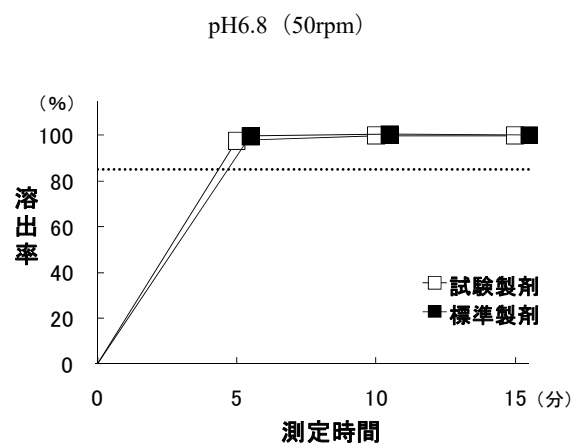
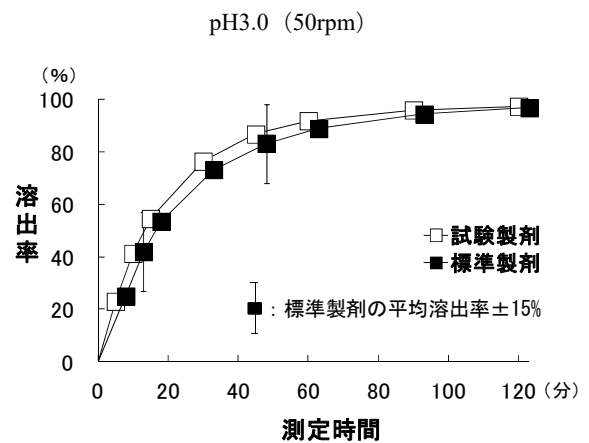
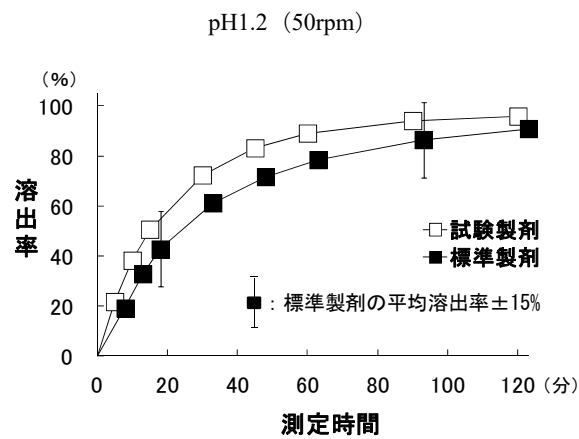
ディオバン 40mg（標準製剤）との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った結果、全ての溶出試験条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

試験条件

装置	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
試験液 (回転数 (rpm))	pH1.2 溶出試験第1液 (50、100)、pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液 (50)、 pH6.8 溶出試験第2液 (50)、水 (50)

平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	15	42.8	50.7	+7.9	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると き、標準製剤の平均溶出率が 40%及 び 85%付近の適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製 剤の平均溶出率±15%の範囲にある か、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
		90	86.5	94.1	+7.6		
pH3.0	50	10	41.9	41.2	-0.7	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	適合
		45	83.1	86.6	+3.5		
pH6.8	50	15	100.2	99.9	-0.3	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると き、標準製剤の平均溶出率が 40%及 び 85%付近の適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製 剤の平均溶出率±15%の範囲にある か、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
水	50	15	87.0	86.8	-0.2		
pH1.2	100	10	41.8	53.8	+12.0	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると き、標準製剤の平均溶出率が 40%及 び 85%付近の適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製 剤の平均溶出率±15%の範囲にある か、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
		60	85.6	93.9	+8.3		



バルサルタン錠 80mg 「BMD」⁷⁾

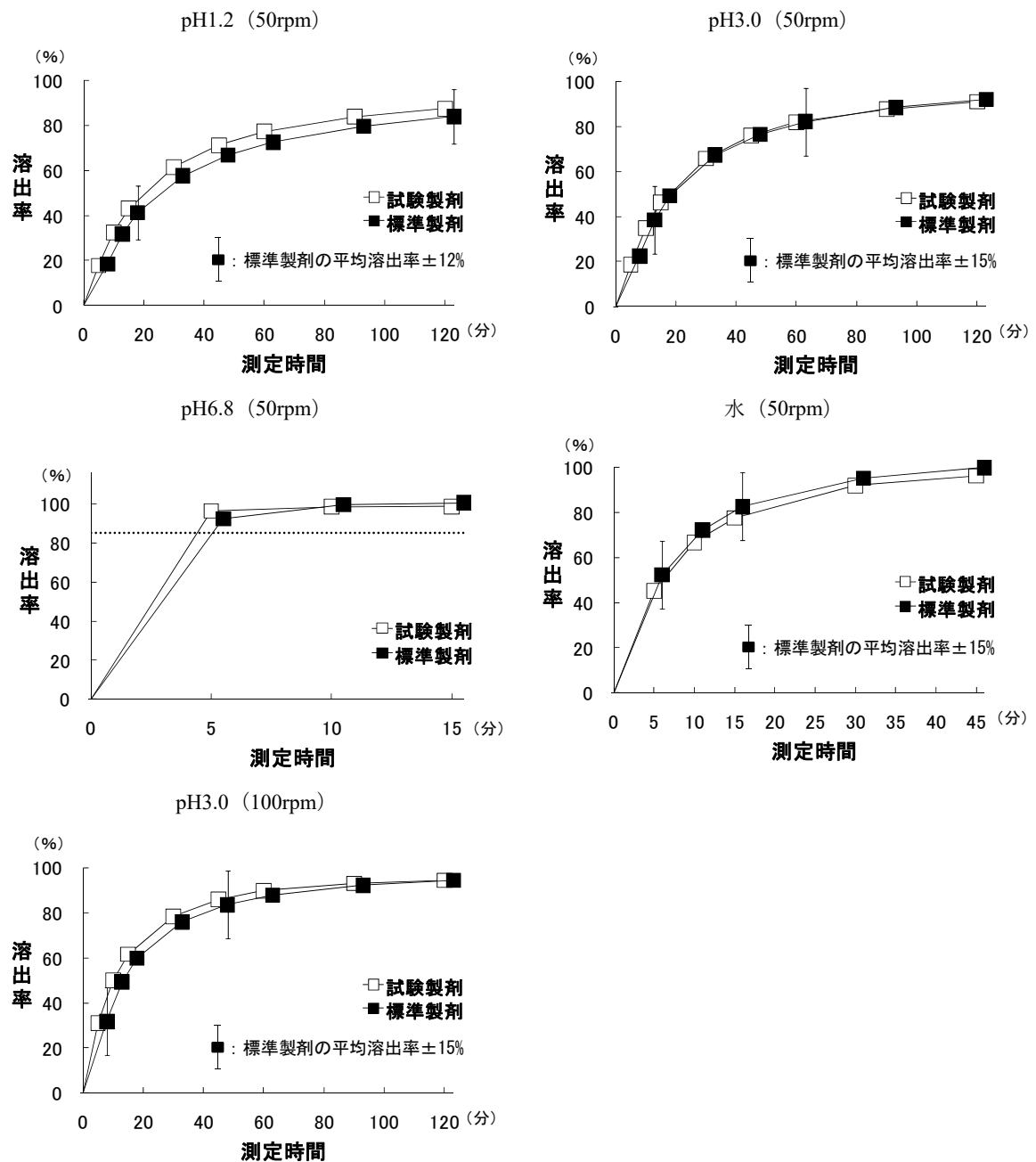
ディオバン 80mg (標準製剤) との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った結果、全ての溶出試験条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

試験条件

装置	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
試験液 (回転数 (rpm))	pH1.2 溶出試験第1液 (50)、pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液 (50、100)、 pH6.8 溶出試験第2液 (50)、水 (50)

平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	15	41.2	43.0	+1.8	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。	適合
		120	83.9	87.3	+3.4		
pH3.0	50	10	38.4	34.8	-3.6	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
		60	82.0	81.8	-0.2		
pH6.8	50	15	100.4	98.5	-1.9	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	適合
水	50	5	52.3	45.1	-7.2	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。	適合
		15	82.5	77.4	-5.1		
pH3.0	100	5	31.8	31.0	-0.8	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。	適合
		45	83.5	85.8	+2.3		



バルサルタン錠 160mg 「BMD」⁸⁾

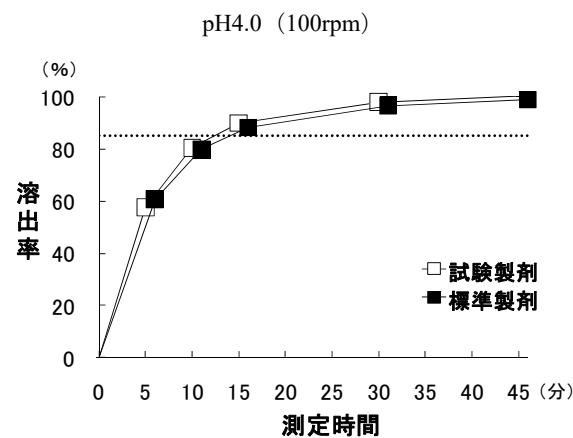
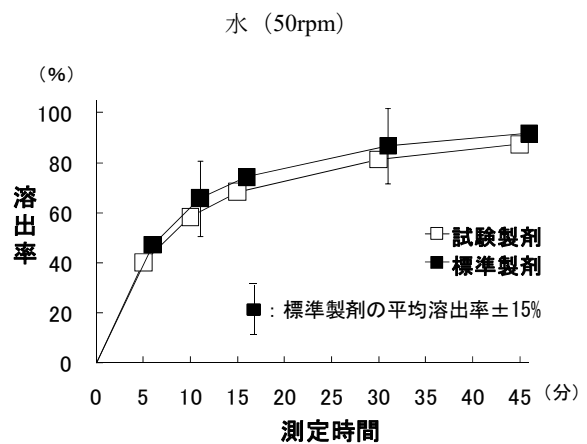
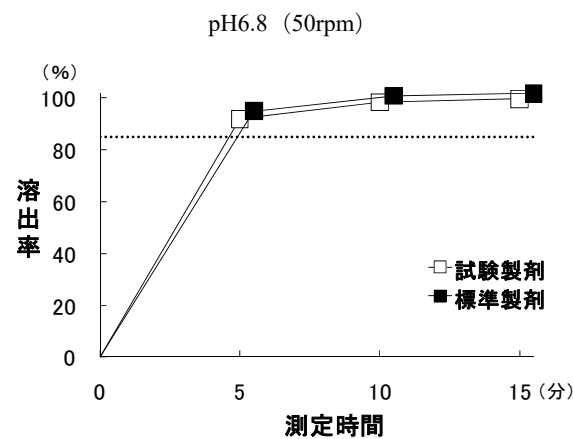
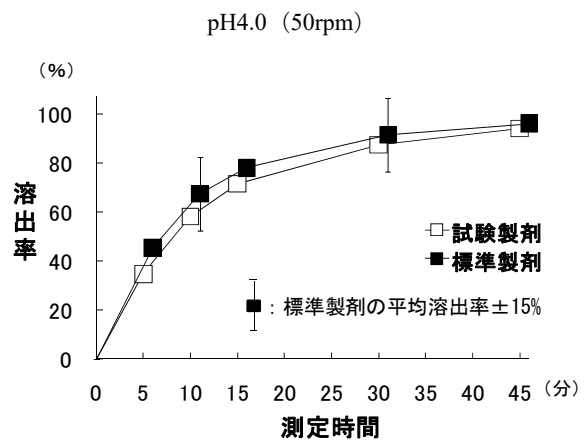
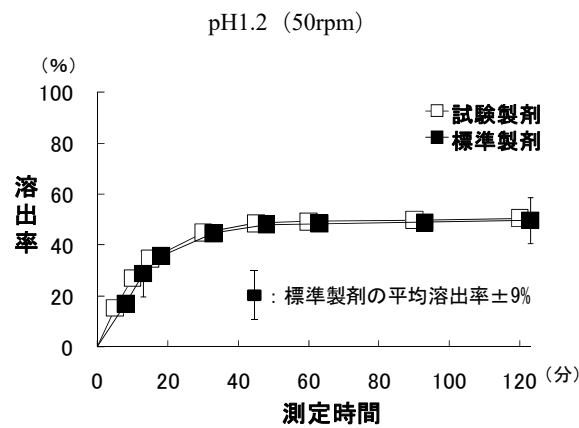
ディオパン 160mg (標準製剤) との溶出挙動を比較するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行った結果、全ての溶出試験条件において判定基準に適合しており、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

試験条件

装置	パドル法
試験液の量	900mL
試験液の温度	37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C
試験液 (回転数 (rpm))	pH1.2 溶出試験第1液 (50)、pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液 (50、100)、 pH6.8 溶出試験第2液 (50)、水 (50)

平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50	10	28.8	27.0	-1.8	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は t_2 関数の値が 53 以上である。	適合
		120	49.7	50.5	+0.8		
pH4.0	50	10	67.4	58.1	-9.3	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は t_2 関数の値が 42 以上である。	適合
		30	91.3	87.3	-4.0		
pH6.8	50	15	101.8	99.6	-2.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。	適合
水	50	10	65.8	58.4	-7.4	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は t_2 関数の値が 42 以上である。	適合
		30	86.8	81.3	-5.5		
pH4.0	100	15	88.1	89.9	+1.8	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。	適合



公的溶出試験への適合性⁵⁾⁻⁸⁾

バルサルタン錠 20mg「BMD」、バルサルタン錠 40mg「BMD」、バルサルタン錠 80mg「BMD」及びバルサルタン錠 160mg「BMD」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日局溶出試験法（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：水（900mL）

結果：20mg 錠、40mg 錠及び80mg 錠の30 分間の溶出率はそれぞれ75%以上、75%以上及び80%以上であり、160mg 錠の45 分間の溶出率は75%以上であった。

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

〈バルサルタン錠 20mg 「BMD」〉

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

〈バルサルタン錠 40mg 「BMD」〉

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈バルサルタン錠 80mg 「BMD」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈バルサルタン錠 160mg 「BMD」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バルサルタン錠 20mg 「BMD」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリラミネートフィルム
バルサルタン錠 40mg 「BMD」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリラミネートフィルム バラ：ガラス製容器、金属製蓋
バルサルタン錠 80mg 「BMD」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリラミネートフィルム バラ：ガラス製容器、金属製蓋
バルサルタン錠 160mg 「BMD」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）

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 ⁹⁾	74.1% (366/494)	79.7% (366/459)
腎障害を伴う高血圧症 ¹⁰⁾	82.8% (24/29)	82.8% (24/29)
重症高血圧症 ¹¹⁾	77.4% (24/31)	85.7% (24/28)
合計	74.7% (414/554)	80.2% (414/516)

なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした二重盲検比較試験で、バルサルタン錠の有用性が認められている。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12～36週間経口投与した際、心ポンプ機能に有意な変動を認めず、末梢血管抵抗を減少させ安定した降圧作用を示した¹²⁾。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12週間経口投与した際、血清脂質・糖代謝に有意な変動を認めず、良好な降圧効果を示した¹³⁾。

2) 安全性試験

国内第Ⅱ相試験

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回20～160mgを52週間経口投与した際、バルサルタン錠単独療法、利尿降圧薬併用療法及びCa拮抗薬併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された¹⁴⁾。

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

副作用発現頻度は、単独療法で20.0%（14/70例）、利尿降圧薬併用療法で18.2%（4/22例）及びCa拮抗薬併用療法で25.0%（3/12例）であった。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¹⁴⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン）

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。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプである AT₁ 受容体を選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルでは競合的に拮抗することが明らかにされている。

- 1) バルサルタンはラット大動脈平滑筋において、AT₁ 受容体に対するアンジオテンシンⅡの結合を競合的に阻害する。また、AT₁ 受容体以外の受容体に対してほとんど親和性を示さない¹⁵⁾。
- 2) バルサルタンはウサギ摘出大動脈リング標本において、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる収縮を特異的に抑制する¹⁵⁾。
- 3) バルサルタンは経口投与により、脊髄破壊ラットにおける交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる昇圧反応を特異的に抑制する¹⁵⁾。
- 4) バルサルタンはウシ副腎球状層細胞におけるアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの産生を有意に抑制する¹⁵⁾。
- 5) バルサルタンはヒト気管支上皮細胞の ACE 活性とブラジキニン分解に影響を及ぼさない¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

- ①バルサルタンは経口投与により、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）、ナトリウム枯渇マーモセットの血圧を用量依存的に下降させるが、DOCA/salt 型高血圧ラットの血圧には影響を及ぼさない¹⁶⁾。
- ②バルサルタンは連続（4 週）経口投与後に休薬しても、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）において、リバウンド現象を示さない¹⁶⁾。
- ③バルサルタンは長期連続（44 週）経口投与により、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の血圧を持続的に下降させるが、心拍数の著変を示さない。また、長期連続（48 週）経口投与により、大動脈血管の肥厚を抑制する¹⁶⁾。

2) 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

- ①バルサルタンは経口投与により、自然発症高血圧ラット（SHR）の臓器血流量を減少させることなく、腎血流量を有意に増加する¹⁷⁾。
- ②バルサルタンは連続（4 週）経口投与により虚血性心不全モデルラットの心肥大を、長期連続（48 週）経口投与により脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の心肥大を抑制する¹⁷⁾。

3) 腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続経口投与により、腎部分除去ラット（6 週）及び脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）（32 週、40 週、44 週）の腎障害の悪化を抑制する¹⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子にバルサルタン 20、40、80 及び 160mg (80mg×2) を単回経口投与した場合、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} 及び 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¹⁹⁾。

投与量	T _{max} [※] (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg	2	0.86±0.53	5.2±3.1	3.7±0.8
40mg	3	1.37±0.53	8.9±4.0	4.0±1.3
80mg	3	2.83±0.92	18.0±5.8	3.9±0.6
160mg	3	5.26±2.30	33.9±18.9	5.7±1.8

n=6、平均±標準偏差 ※：中央値

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 C_{max} 及び AUC は以下のとおりであった²⁰⁾。

投与量	体重 [※] (kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)
20mg	20.2～31.3	2.45±0.86	12.0±3.9
40mg	38.8～61.5	2.11±0.84	11.3±6.1

n=6、平均±標準偏差 ※：範囲（最小値～最大値）

2) 反復投与

健康成人男子にバルサルタン 160mg (80mg×2) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び投与 7 日目の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった²¹⁾。

3) 生物学的同等性試験

バルサルタン錠 20mg 「BMD」²²⁾

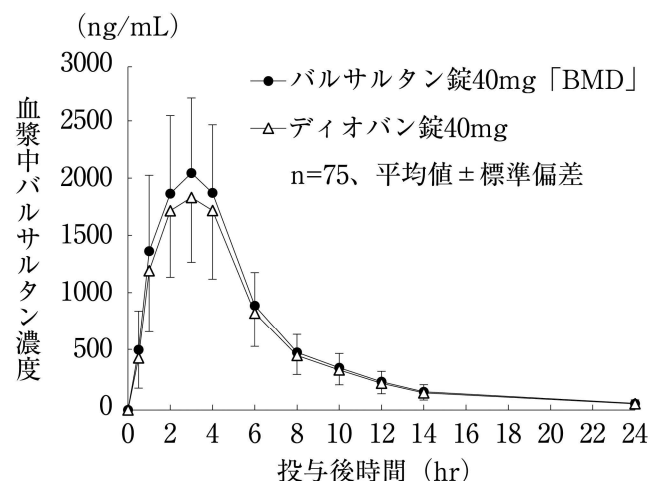
バルサルタン錠 20mg 「BMD」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、バルサルタン錠 40mg 「BMD」を標準製剤としたとき、溶出挙動の同等性判定基準に適合したため、生物学的に同等とみなされた。（「Ⅳ. 9. 溶出性」の項参照）

バルサルタン錠 40mg 「BMD」²³⁾

バルサルタン錠 40mg 「BMD」とディオバン 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 40mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルサルタン錠 40mg 「BMD」	13406.9±3892.5	2216.14±645.61	2.8±0.9	5.9±0.8
ディオバン錠 40mg	12327.0±3627.2	2035.79±599.80	2.8±0.9	5.9±0.9
対数値の平均値の 差の 90%信頼区間	log (1.0413)～ log (1.1383)	log (1.0314)～ log (1.1497)	—	—

n=75、平均値±標準偏差



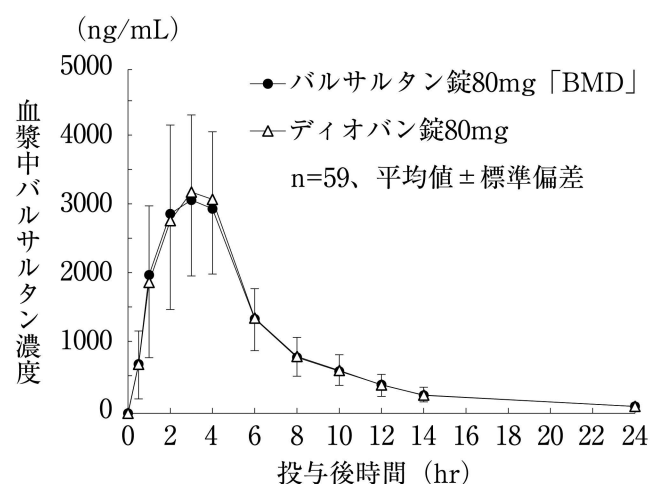
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

バルサルタン錠 80mg「BMD」²⁴⁾

バルサルタン錠 80mg「BMD」とディオバン 80mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 80mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルサルタン錠 80mg「BMD」	20836.7±6406.9	3437.52±1090.16	3.0±0.9	6.1±1.0
ディオバン錠 80mg	21058.9±6740.1	3542.95±1084.81	3.0±0.9	6.1±0.8
対数値の平均値の 差の 90%信頼区間	$\log(0.9131) \sim$ $\log(1.0725)$	$\log(0.8689) \sim$ $\log(1.0599)$	—	—

n=59、平均値±標準偏差



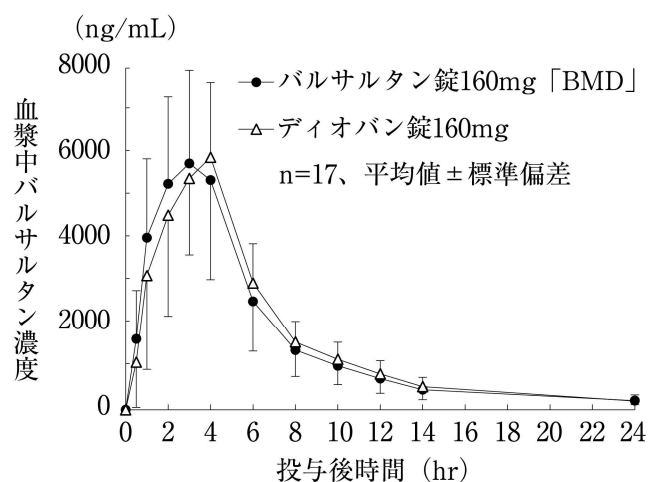
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

バルサルタン錠 160mg 「BMD」²⁵⁾

バルサルタン錠 160mg 「BMD」とディオバン 160mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 160mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルサルタン錠 160mg 「BMD」	38180.5±13906.6	6545.56±1994.98	2.4±1.1	6.8±1.8
ディオバン錠 160mg	39071.6±11219.3	6411.81±1666.28	3.4±0.9	6.2±1.3
対数値の平均値の 差の 90%信頼区間	$\log (0.8379) \sim$ $\log (1.1099)$	$\log (0.8815) \sim$ $\log (1.1581)$	—	—

n=17、平均値±標準偏差



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

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

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男子に¹⁴C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与した後の排泄率は以下のとおりであった²⁷⁾（外国人のデータ）。

	糞中	尿中
総排泄率	86% (168 時間値)	13% (168 時間値)
未変化体	71% (12～72 時間値)	10% (48 時間値)
4-ヒドロキシ体	8% (12～72 時間値)	1% (48 時間値)

健康成人男子にバルサルタン 20、40、80 及び 160mg (80mg×2) を空腹時単回経口投与した際、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²⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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。

10. 特定の背景を有する患者

高齢者

65 歳以上の健康成人男子にバルサルタン 80mg を単回経口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 $C_{\max}$ が 1.2 倍、AUC が 1.7 倍高く、AUC 及び消失半減期において有意な差 ($P < 0.05$) が認められた^{29), 30)} (外国人のデータ)。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.2 参照]
- 8.2 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。
- 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。

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 厳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]

(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³¹⁾。[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]

(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]

(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^{32), 33)}。

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

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

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

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。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^{31), 34)}。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³⁵⁾。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

(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]

(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]

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。

(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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 トリウムテレン等 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
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ると考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.2 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。

(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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バルサルタン錠 20mg・40mg・80mg・160mg 「BMD」 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

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ディオバン錠 20mg・40mg・80mg・160mg

同一成分薬：ディオバン OD 錠 20mg・40mg・80mg・160mg

同 効 薬：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、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン）

7. 国際誕生年月日

1996 年 5 月 13 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

バルサルタン錠 20mg 「BMD」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 バルサルタン錠 20mg 「KOG」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00315000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月
製造販売承認承継 及び販売名変更 バルサルタン錠 20mg 「BMD」	2017 年 10 月 1 日	〃	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 1 日

バルサルタン錠 40mg 「BMD」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 バルサルタン錠 40mg 「KOG」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00316000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月
製造販売承認承継 及び販売名変更 バルサルタン錠 40mg 「BMD」	2017 年 10 月 1 日	〃	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 1 日

バルサルタン錠 80mg 「BMD」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 バルサルタン錠 80mg 「KOG」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00317000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月
製造販売承認承継 及び販売名変更 バルサルタン錠 80mg 「BMD」	2017 年 10 月 1 日	〃	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 1 日

バルサルタン錠 160mg 「BMD」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 バルサルタン錠 160mg 「KOG」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00318000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月
製造販売承認承継 及び販売名変更 バルサルタン錠 160mg 「BMD」	2017 年 10 月 1 日	〃	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バルサルタン錠 20mg 「BMD」	2149041F1012	2149041F1357	123336002	622333602
バルサルタン錠 40mg 「BMD」	2149041F2019	2149041F2353	123337702	622333702
バルサルタン錠 80mg 「BMD」	2149041F3350	2149041F3350	123338402	622333802
バルサルタン錠 160mg 「BMD」	2149041F4356	2149041F4356	123339102	622333902

14. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験（20mg 製剤）
- 2) 社内資料：安定性試験（40mg 製剤）
- 3) 社内資料：安定性試験（80mg 製剤）
- 4) 社内資料：安定性試験（160mg 製剤）
- 5) 社内資料：溶出性試験（20mg 製剤）
- 6) 社内資料：溶出性試験（40mg 製剤）
- 7) 社内資料：溶出性試験（80mg 製剤）
- 8) 社内資料：溶出性試験（160mg 製剤）
- 9) 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.2.（1））
- 10) 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.（6）.2））
- 11) 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.（8）.3））
- 12) 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.（7））
- 13) 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.（5））
- 14) 国内第Ⅱ相試験（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.（9））
- 15) 作用機序（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.1.（2））
- 16) 降圧作用（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.1））
- 17) 血行動態並びに心臓に及ぼす作用（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.2））
- 18) 腎機能に及ぼす作用（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.3））
- 19) 単回投与（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.3.（1）.1））
- 20) 単回投与（ディオバン錠：2012年8月24日承認、公知申請への該当性に係る報告書）
- 21) 反復投与（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.3.（1）.1））
- 22) 社内資料：生物学的同等性試験（20mg 製剤）
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（40mg 製剤）
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験（80mg 製剤）
- 25) 社内資料：生物学的同等性試験（160mg 製剤）
- 26) 代謝（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.3.（1）.2））
- 27) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica. 1997 ; 27 (1):59-71 (PMID : 9041679)
- 28) 排泄（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.3.（1）.3））
- 29) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1998 ; 19 (4):237-244 (PMID : 9604123)
- 30) 高齢者（ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.3.（3））
- 31) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997 ; 157 (21):2413-2446 (PMID : 9385294)
- 32) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017 ; 47 (10):1353-1355
- 33) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29:49-54
- 34) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001 ; 35 (7-8):859-861 (PMID : 11485133)
- 35) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23):2443-2451 (PMID : 16760444)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2023 年 9 月時点)

国名	販売名
米国	VALSARTAN 他
欧州	Diovan
オーストラリア	DILART 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

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^{32), 33)}。本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。

[9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

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^{31), 34)}。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³⁵⁾。[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
米国添付文書 (2021 年 4 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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

出典	記載内容
	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>). When pregnancy is detected, consider alternative drug treatment and discontinue Diovan as soon as possible. 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> 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. <i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i> 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. 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 <i>in utero</i> exposure to Diovan for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of <i>in utero</i> 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. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> 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. In rats, oral valsartan administered at maternally toxic doses (600 mg/kg/day) during organogenesis or 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. 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. <u>Data</u> Valsartan was detected in the milk of lactating rats 15 minutes after oral administration of a 3 mg/kg dose.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2023 年 7 月)*

* Prescribing medicines in pregnancy database (Content updated: Thursday, 20 July 2023) より

参考：分類の概要

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

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.

小児等に関する海外情報

本邦における添付文書の「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。

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]

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 4 月)	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</i> (14.1)]. The pharmacokinetics of Diovan have been evaluated in pediatric patients 1 to 16 years of age [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. The adverse experience profile of Diovan was similar to that described for adults [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. 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. Use of Diovan is not recommended in children less than 1 year of age. [see <i>Nonclinical Toxicology</i> (13.2)]. 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. No data are available in pediatric patients either undergoing dialysis or with a glomerular filtration rate less than 30 mL/min/1.73 m ² .

XⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

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

2．その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

株式会社 **バイオメディクス**

東京都港区港南2-15-2