

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 受容体拮抗剤

日本薬局方 バルサルタン錠

バルサルタン錠 20mg 「オーハラ」**バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」****バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」****バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」**

VALSARTAN TABLETS 20mg, 40mg, 80mg, 160mg 「OHARA」

| | |
|--------------------------|--|
| 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)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 錠 20mg:1 錠中日局バルサルタン 20mg を含有する。 錠 40mg:1 錠中日局バルサルタン 40mg を含有する。 錠 80mg:1 錠中日局バルサルタン 80mg を含有する。 錠 160mg:1 錠中日局バルサルタン 160mg を含有する。 |
| 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 | 製造販売承認年月日:2014年2月14日 |
| 薬価基準収載 ・発売年月日 | 薬価基準収載年月日:2014年6月20日 発売年月日:2014年6月20日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:大原薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者 の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp |

本 IF は 2023 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

IF 記載要領 2008 以降、IF 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 IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF 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(<https://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 IF 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 IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF 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. IF とは

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、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。

IF 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. IF の利用にあたって

電子媒体の IF 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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、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、IF 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

IF 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。IF 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 IF 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、IF を活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. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMP の概要 | 2 |
| II 名称に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 4 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 4 |
| III 有効成分に関する項目 | |
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 |
| IV 製剤に関する項目 | |
| 1. 剤形 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 7 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 |
| 4. 力価 | 7 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 9 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 10 |
| 9. 溶出性 | 10 |
| 10. 容器・包装 | 16 |
| 11. 別途提供される資材類 | 16 |
| 12. その他 | 16 |
| V 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 17 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 17 |
| 3. 用法及び用量 | 17 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 17 |
| 5. 臨床成績 | 17 |
| 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 | 20 |
| 2. 薬理作用 | 20 |
| VII 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移 | 22 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 27 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 27 |
| 4. 吸収 | 27 |
| 5. 分布 | 27 |
| 6. 代謝 | 28 |
| 7. 排泄 | 29 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 29 |
| 9. 透析等による除去率 | 29 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 29 |
| 11. その他 | 29 |
| 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 | 30 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 30 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 30 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 30 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 30 |
| 7. 相互作用 | 33 |
| 8. 副作用 | 35 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 36 |
| 10. 過量投与 | 36 |
| 11. 適用上の注意 | 37 |
| 12. その他の注意 | 37 |
| IX 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 38 |
| 2. 毒性試験 | 38 |
| X 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 39 |
| 2. 有効期間 | 39 |
| 3. 包装状態での貯法 | 39 |
| 4. 取扱い上の注意 | 39 |
| 5. 患者向け資材 | 39 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 39 |
| 7. 国際誕生年月日 | 39 |
| 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 | 40 |
| 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 | 40 |
| 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 40 |
| 11. 再審査期間 | 40 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 40 |
| 13. 各種コード | 40 |
| 14. 保険給付上の注意 | 40 |

X I 文献

1. 引用文献…………… 41
2. その他の参考文献…………… 42

X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 43
2. 海外における臨床支援情報…………… 43

X III 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…………… 44
2. その他の関連資料…………… 45

付表…………… 46

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 | アルカリフォスファターゼ |
| 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 |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| CK | creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| C_{max} | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| RMP | risk management plan | 医薬品リスク管理計画 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life | 半減期 |
| t_{max} | time of maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルサルタン(一般名)は、選択的 AT₁ 受容体拮抗剤であり、本邦では 2000 年 11 月に上市されている。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」は、大原薬品工業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)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 2 月に製造販売承認を取得し、2014 年 6 月に上市した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社と第一三共エスファ株式会社の 2 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は高血圧症の治療薬である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 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 受容体に選択的に結合し、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。(「VI. 薬効薬理に関する項目」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**が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。
- (2) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (3) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設ける事によって廃棄時の負担軽減に配慮している。

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材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|------------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 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 「オーハラ」
バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」
バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」
バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」

(2) 洋名

VALSARTAN TABLETS 20mg 「OHARA」
VALSARTAN TABLETS 40mg 「OHARA」
VALSARTAN TABLETS 80mg 「OHARA」
VALSARTAN TABLETS 160mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バルサルタン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

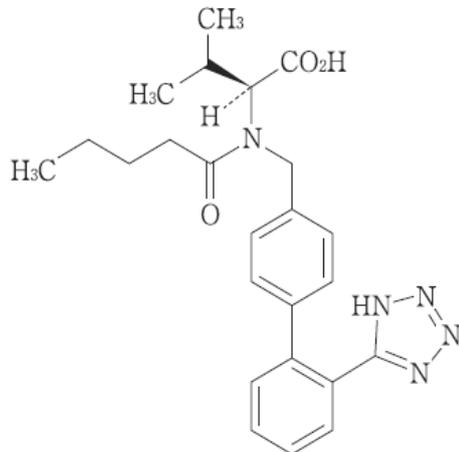
Valsartan (JAN)

(3) ステム

- sartan : angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive
(non-peptidic)

(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、抗高血圧薬(非ペプチド性))

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{24}H_{29}N_5O_3$

(2) 分子量 : 435.52

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*S*)-3-Methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}
pentanamido)butanoic acid (IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK9421 (バルサルタン錠 20mg 「オーハラ」)

OHK9422 (バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」)

OHK9423 (バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」)

OHK9424 (バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

| 溶媒 | 日本薬局方の溶解度表記 |
|-------------|-------------|
| 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¹⁾

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

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

日局「バルサルタン」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法

日局「バルサルタン」による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 剤形 | 性状 | 外形・サイズ | | |
|------------------------|-----------------------------------|-----|---|---|---|
| | | | 表面 | 裏面 | 側面 |
| バルサルタン錠 20mg「オーハラ」 | 割線入りの フィルムコー ティング錠 | 淡黄色 |  |  |  |
| | | | 直径：7.1mm 厚さ：2.6mm 質量：95 mg | | |
| バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 | 割線入りの フィルムコー ティング錠 | 白色 |  |  |  |
| | | | 直径：7.1mm 厚さ：2.8mm 質量：95 mg | | |
| バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 | 割線入りの フィルムコー ティング錠 | 白色 |  |  |  |
| | | | 直径：8.6mm 厚さ：3.7mm 質量：190 mg | | |
| バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 | 長楕円形の割 線入りのフィ ルムコーティ ング錠 | 白色 |  |  |  |
| | | | 長径：14.6mm 短径：5.8mm 厚さ：5.7mm 質量：375 mg | | |

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

バルサルタン錠 20mg「オーハラ」：バルサルタン 20 オーハラ

バルサルタン錠 40mg「オーハラ」：バルサルタン 40 オーハラ

バルサルタン錠 80mg「オーハラ」：バルサルタン 80 オーハラ

バルサルタン錠 160mg「オーハラ」：バルサルタン 160 オーハラ

(4) 製剤の物性^{2~5)}

| 品名 | 硬度※(kgf, n=5) |
|-----------------------------------|------------------|
| バルサルタン錠 20mg「オーハラ」 ²⁾ | 8.3[7.2~9.3] |
| バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 ³⁾ | 7.3[6.3~9.9] |
| バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 ⁴⁾ | 8.8[8.0~9.3] |
| バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 ⁵⁾ | 22.8[21.0~24.4]※ |

平均値〔最小値～最大値〕 ※長径側を測定

(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「オーハラ」 | バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 | バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 | バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 |
|------|--|--|-----------------------|------------------------|
| 有効成分 | 1錠中日局バルサルタンを20mgを含有 | 1錠中日局バルサルタンを40mgを含有 | 1錠中日局バルサルタンを80mgを含有 | 1錠中日局バルサルタンを160mgを含有 |
| 添加剤 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、カルナウバロウ、その他1成分 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ、その他1成分 | | |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

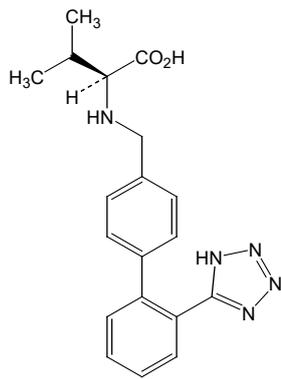
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

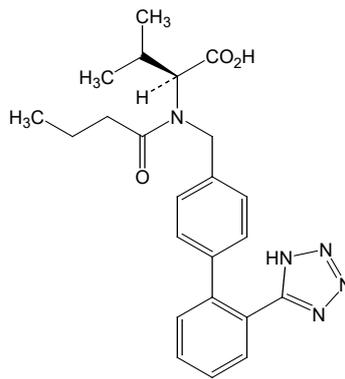
4. 力価

該当しない

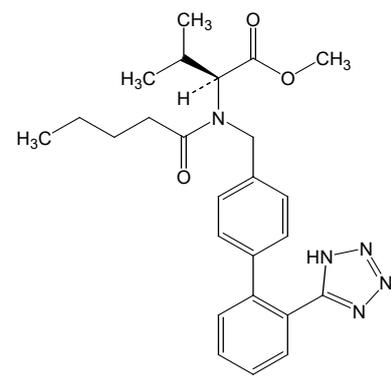
5. 混入する可能性のある夾雑物



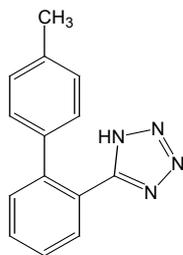
脱バレリル体
(分解物)



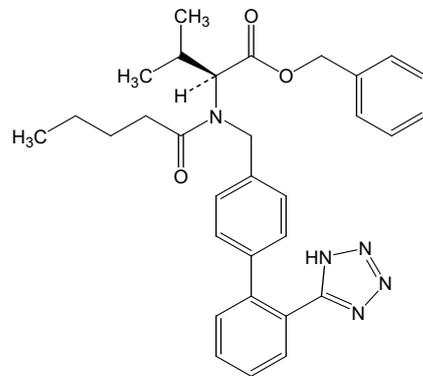
ブチリル体
(原薬原料由来)



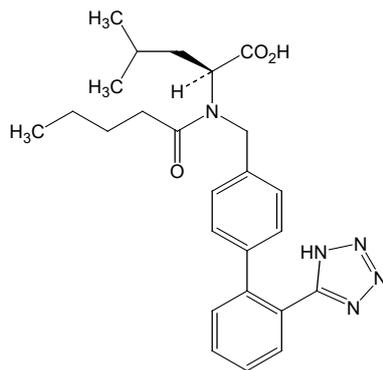
メチルエステル体
(分解物)



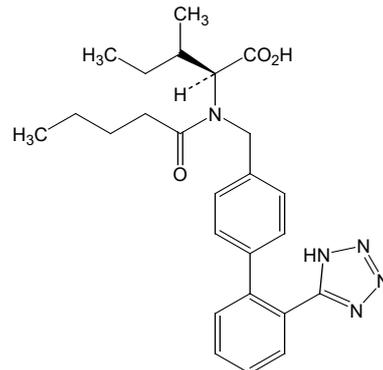
TTBB 脱プロモ脱トリチル体
(原薬原料由来)



ベンジルエステル体
(原薬中間体)



ロイシン体
(原薬原料由来)



イソロイシン体
(原薬原料由来)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性^{6~9)}

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものとアルミ多層フィルム製袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封をし、紙箱に入れた。

- 保存条件：25℃(±2℃)，60%RH(±5%RH)
- 保存期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」

| 保存条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------------------------|-------|--------|---------|
| 25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH) | 36 ヶ月 | PTP 包装 | 全て変化なし。 |

(2) 加速条件下での安定性試験^{10~13)}

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものとアルミ多層フィルム製袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封をし、紙箱に入れた。

- 保存条件：40℃(±1℃)，75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」

| 保存条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------------------------|------|--------|---------|
| 40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH) | 6 ヶ月 | PTP 包装 | 全て変化なし。 |

(3) 無包装状態での安定性試験^{2~5)}

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験(類縁物質、光学異性体)、溶出試験、定量、硬度)を行った。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」

| | 試験条件 | 結果 |
|----|--------------------------------|---------|
| 温度 | 50℃、3 ヶ月(遮光・気密容器) | 全て変化なし。 |
| 湿度 | 25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放) | 全て変化なし。 |
| 光 | 総照射量 120 万 lx・hr(開放/25℃、60%RH) | 全て変化なし。 |

(4) 分割後の安定性試験^{14~17)}

分割錠について保存し、安定性(性状、純度試験(類縁物質、光学異性体)、定量)を調べた。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」

| 試験条件 | 結果 |
|------------------------|---------|
| 25°C、60%RH、1 ヶ月(遮光・開放) | 全て変化なし。 |

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

(1) 日局溶出試験^{10~13)}

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

試験結果：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(錠 20mg、40mg：30 分間の溶出率が 75%以上、錠 80mg：30 分間の溶出率が 80%以上、錠 160mg：45 分間の溶出率が 75%以上)に適合した。

| | 時間 | 溶出率※ (最小値～最大値) |
|--|------|-------------------------|
| バルサルタン錠 20mg 「オーハラ」 ¹⁰⁾ | 30 分 | 101.3% (97.6～104.4%) |
| バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」 ¹¹⁾ | 30 分 | 98.9% (95.4～102.2%) |
| バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」 ¹²⁾ | 30 分 | 94.6% (90.0～97.3%) |
| バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」 ¹³⁾ | 45 分 | 92.4% (90.2～94.4%) |

※:3Lot 平均値

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験^{18~21)}

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

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりバルサルタン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg 「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(ディオバン錠 20mg、40mg、80mg 及び 160mg)と類似していると判定された。

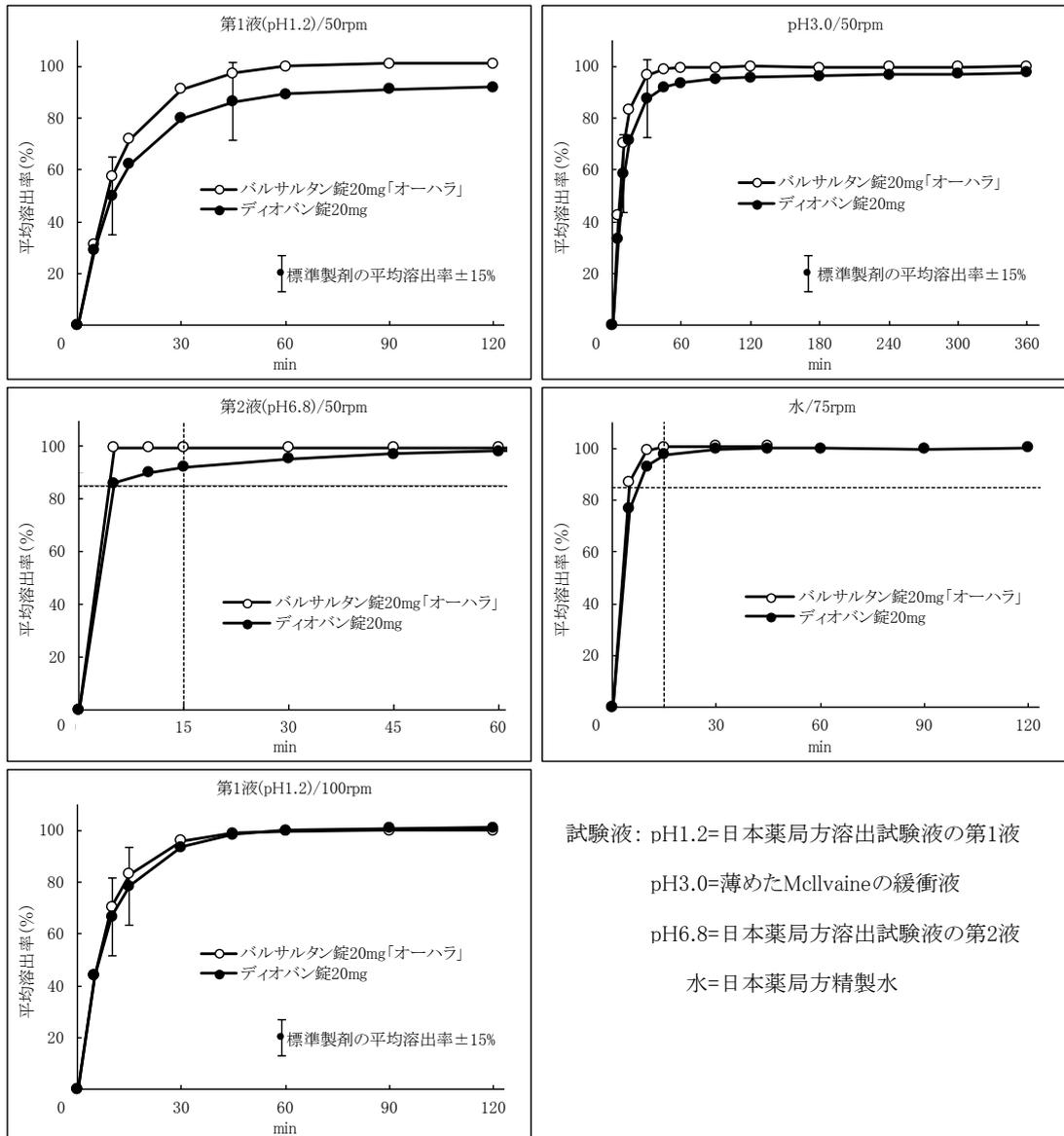
1) バルサルタン錠 20mg 「オーハラ」¹⁸⁾

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | 判定 時点 (分) | 平均溶出率(%) | | 類似性の判定基準 | 判定 | |
|--------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|--|----|
| | | 試験製剤 | ディオバン 錠 20mg | | | |
| 50rpm | pH1.2 | 10 | 57.3 | 49.8 | 10 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 97.3 | 86.3 | | |
| | pH3.0 | 10 | 70.5 | 58.4 | 10 及び 30 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 30 | 96.5 | 87.4 | | |
| pH6.8 | 15 | 99.5 | 92.2 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 | |
| 75rpm | 水 | 15 | 100.4 | 97.5 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |
| 100rpm | pH1.2 | 10 | 70.4 | 66.6 | 10 及び 15 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 15 | 83.1 | 78.6 | | |

(n=12)

(溶出曲線)



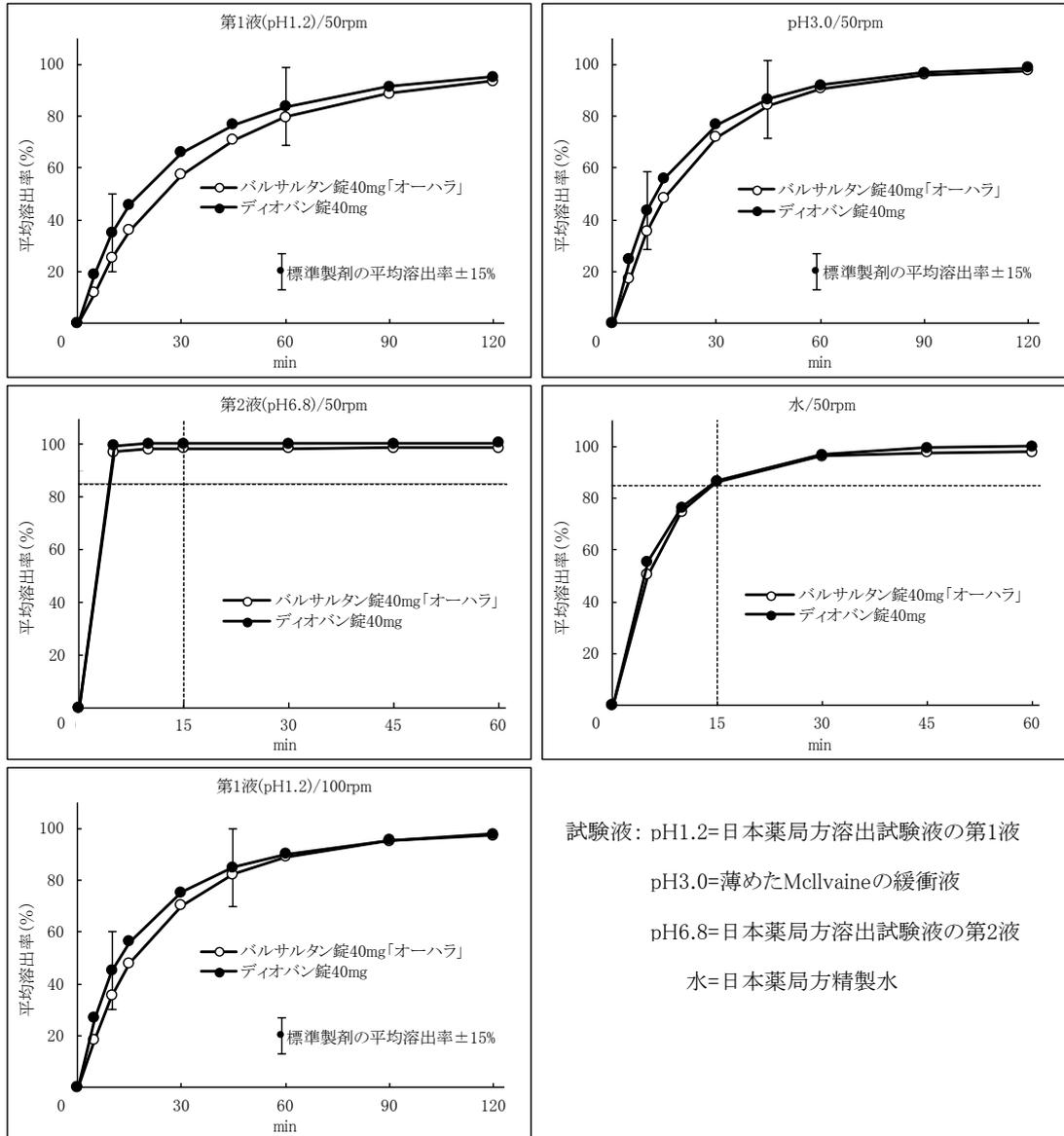
2) バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」¹⁹⁾

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | 判定 時点 (分) | 平均溶出率(%) | | 類似性の判定基準 | 判定 | |
|--------|-----------------|----------|-----------------|----------|--|----|
| | | 試験製剤 | ディオバン 錠 40mg | | | |
| 50rpm | pH1.2 | 10 | 25.3 | 34.9 | 10 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 60 | 79.5 | 83.5 | | |
| | pH3.0 | 10 | 35.3 | 43.4 | 10 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 84.2 | 86.5 | | |
| | pH6.8 | 15 | 98.5 | 100.5 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |
| | 水 | 15 | 86.3 | 86.4 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |
| 100rpm | pH1.2 | 10 | 35.3 | 45.0 | 10 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 82.3 | 84.8 | | |

(n=12)

(溶出曲線)



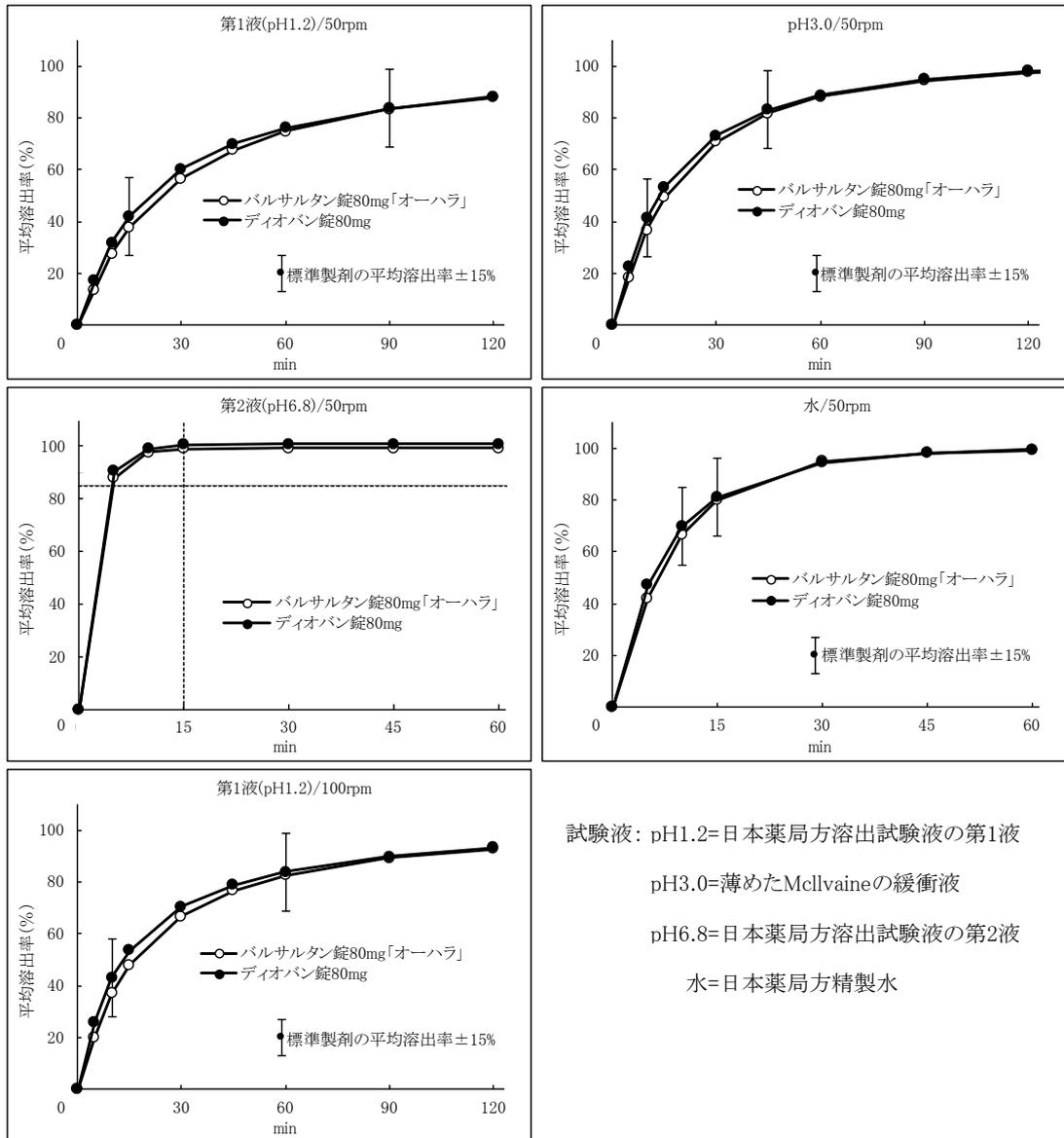
3) バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」²⁰⁾

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | 判定 時点 (分) | 平均溶出率(%) | | 類似性の判定基準 | 判定 | |
|--------|-----------------|----------|-----------------|----------|--|----|
| | | 試験製剤 | ディオバン 錠 80mg | | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 37.7 | 42.2 | 15 及び 90 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 90 | 83.2 | 83.6 | | |
| | pH3.0 | 10 | 36.8 | 41.2 | 10 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 81.6 | 83.0 | | |
| | pH6.8 | 15 | 99.2 | 100.6 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |
| | 水 | 10 | 66.5 | 69.6 | 10 及び 15 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| 15 | | 79.8 | 81.0 | | | |
| 100rpm | pH1.2 | 10 | 37.0 | 43.1 | 10 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 60 | 82.5 | 83.8 | | |

(n=12)

(溶出曲線)



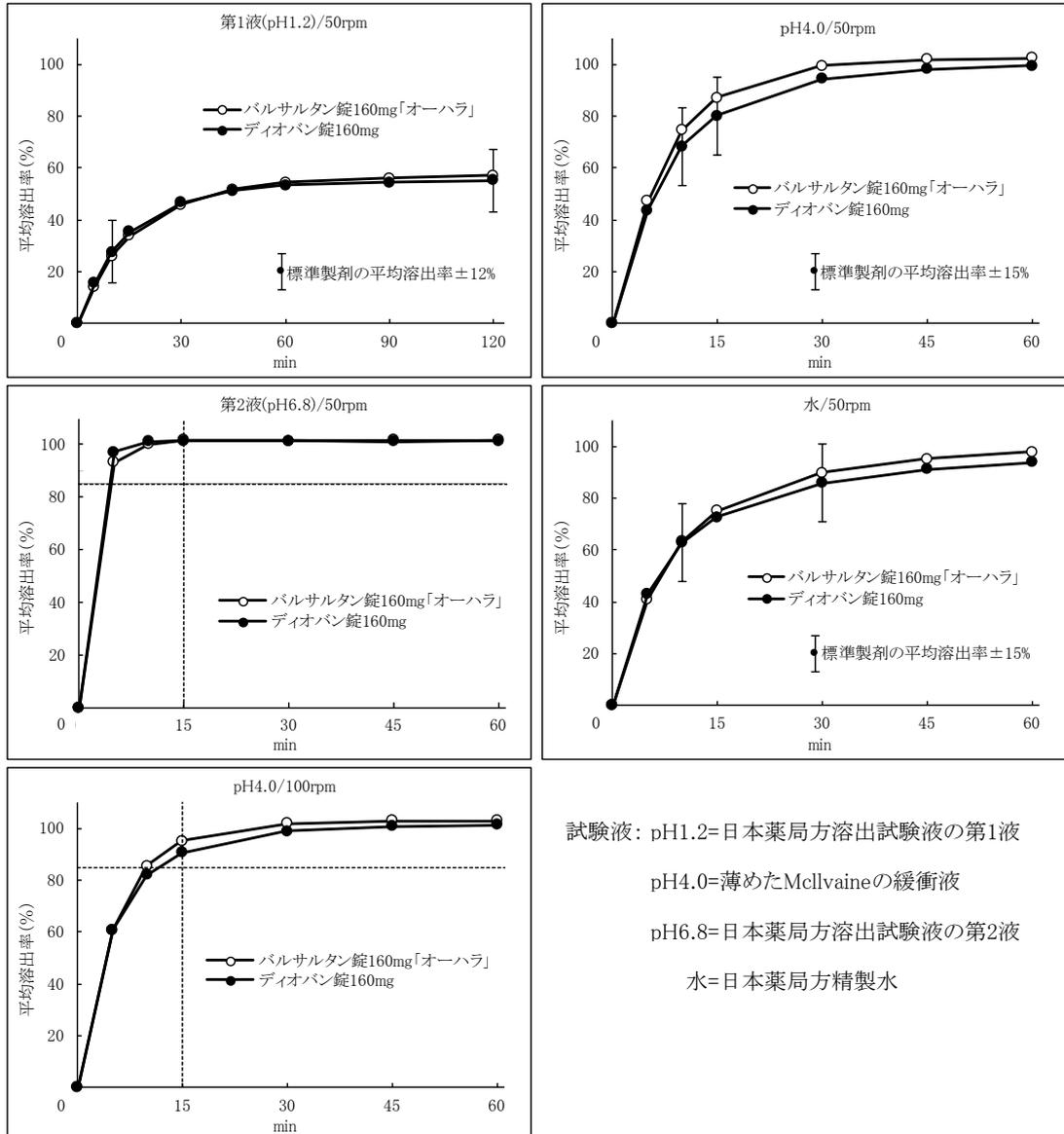
4) バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」²¹⁾

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | | 判定 時点 (分) | 平均溶出率(%) | | 類似性の判定基準 | 判定 |
|--------|-------|-----------------|----------|------------------|---|----|
| | | | 試験製剤 | ディオバン 錠 160mg | | |
| 50rpm | pH1.2 | 10 | 26.1 | 27.7 | 10 及び 120 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±12%の範囲 | 類似 |
| | | 120 | 57.0 | 55.1 | | |
| | pH4.0 | 10 | 74.5 | 68.2 | 10 及び 15 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 15 | 87.1 | 80.2 | | |
| | pH6.8 | 15 | 101.6 | 101.4 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |
| | 水 | 10 | 63.3 | 62.8 | 10 及び 30 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| 30 | | 89.7 | 85.6 | | | |
| 100rpm | pH4.0 | 15 | 95.0 | 90.6 | 試験製剤が 15 分間に平均±85%以上溶出 | 類似 |

(n=12)

(溶出曲線)



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 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠(10 錠×10)

バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠(10 錠×10)

バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠(10 錠×10)

バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠(10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル及びアルミ箔

アルミ多層フィルム袋 : ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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

該当資料なし

(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 ^{22~24)} | 74.1% (366/494) | 79.7% (366/459) |
| 腎障害を伴う高血圧症 ²⁵⁾ | 82.8% (24/29) | 82.8% (24/29) |
| 重症高血圧症 ²⁶⁾ | 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²²⁾。

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²³⁾。

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²⁴⁾。

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²⁷⁾。

| | 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。

(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

該当資料なし

(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又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

バルサルタン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²⁸⁾。

- 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²⁹⁾。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²⁸⁾。
- 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³⁰⁾。
- 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³⁰⁾。
- 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³⁰⁾。
- 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²⁸⁾。

(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³¹⁾。
- 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³¹⁾。
- 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³¹⁾。

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³²⁾。
- 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³²⁾。

3) 腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続投与により、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³³⁾。

(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³⁴⁾。

| 投与量 | $t_{max}^{※}$ (h) | C_{max} (μ g/mL) | AUC (μ g·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³⁵⁾。

| 投与量 | 体重 [※] (kg) | C_{max} (μ g/mL) | AUC (μ g·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³⁶⁾。

3) 生物学的同等性試験³⁷⁾

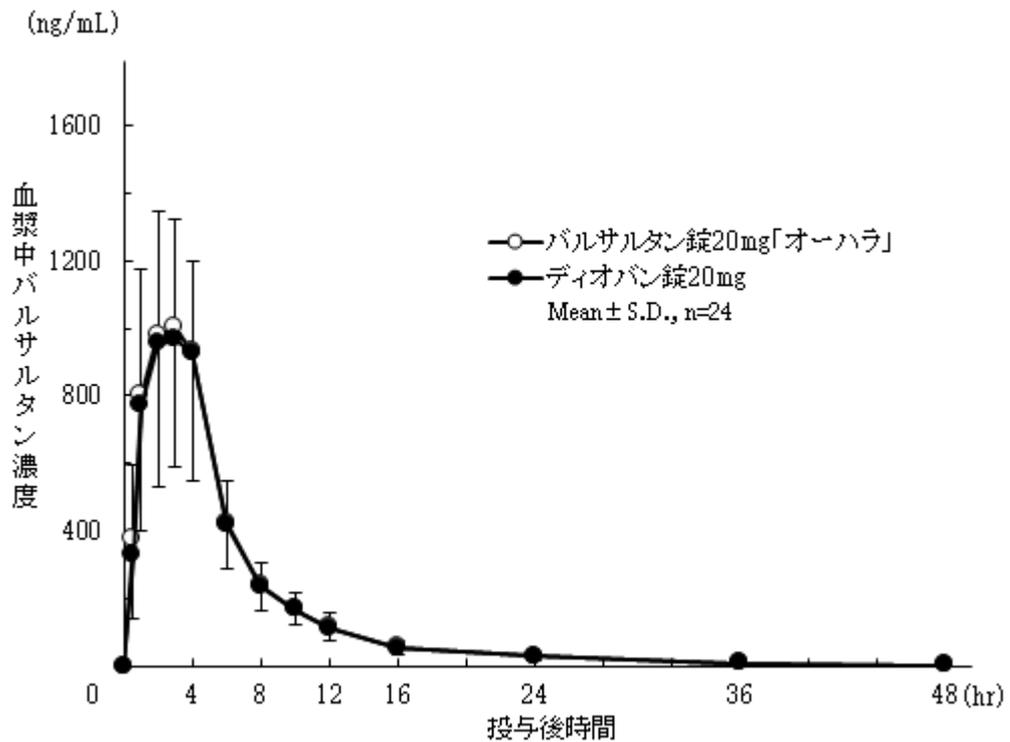
<バルサルタン錠20mg「オーハラ」>

バルサルタン錠20mg「オーハラ」とディオバン錠20mg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それぞれ20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→48} (ng・hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-----------------------|----|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| バルサルタン錠 20mg「オーハラ」 | 24 | 6896±1897 | 1119±313 | 2.50±0.98 | 7.92±2.06 |
| ディオバン錠 20mg | 24 | 6759±2277 | 1078±394 | 2.54±1.06 | 8.17±2.30 |

(Mean±S.D.)



血漿中バルサルタン濃度の推移

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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

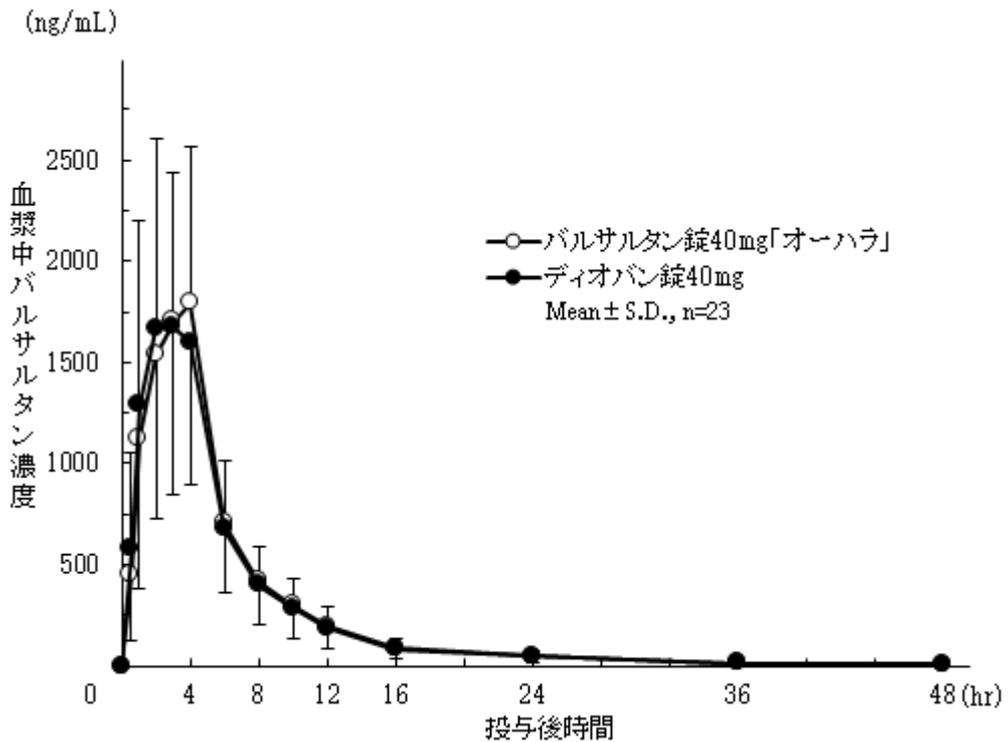
<バルサルタン錠40mg「オーハラ」>

バルサルタン錠40mg「オーハラ」とディオバン錠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それぞれ40mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})の対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つ溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→48} (ng・hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-----------------------|----|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 | 23 | 11680±4778 | 1989±821 | 2.96±1.02 | 10.31±4.01 |
| ディオバン錠 40mg | 23 | 11460±5198 | 1953±861 | 2.65±1.07 | 8.50±3.16 |

(Mean±S.D.)



血漿中バルサルタン濃度の推移

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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

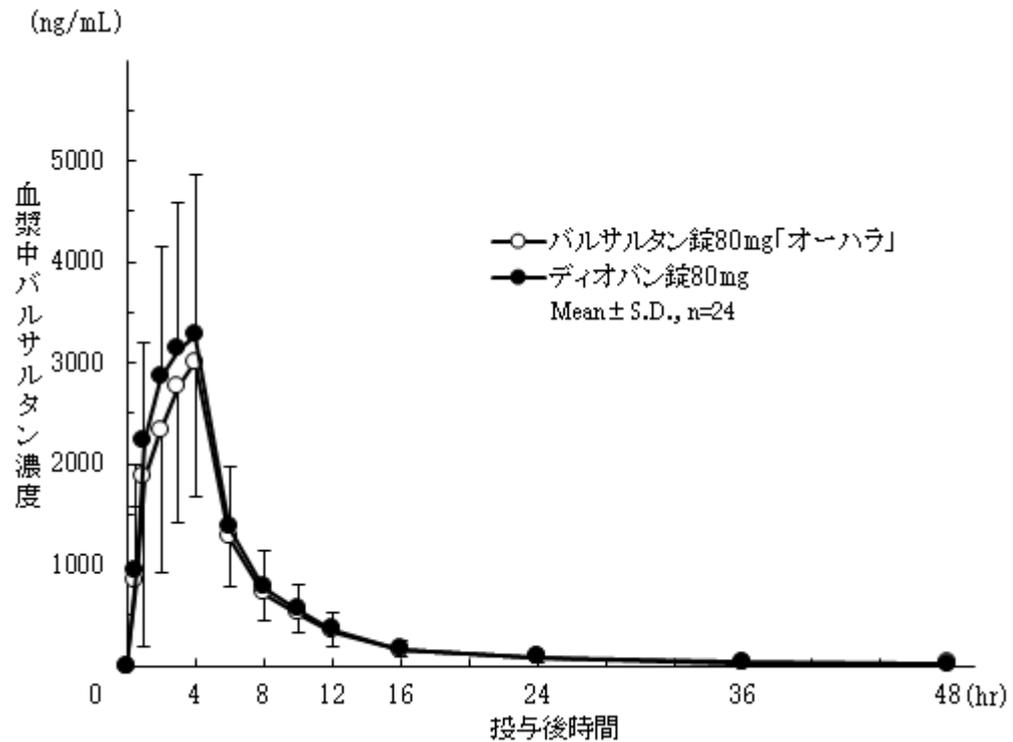
<バルサルタン錠80mg「オーハラ」>

バルサルタン錠80mg「オーハラ」とディオバン錠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それぞれ80mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})の対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つ溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→48} (ng・hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-----------------------|----|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 | 24 | 19870±7928 | 3418±1559 | 3.13±1.08 | 11.21±5.01 |
| ディオバン錠 80mg | 24 | 21900±8980 | 3643±1421 | 2.75±1.22 | 9.63±4.41 |

(Mean±S. D.)



血漿中バルサルタン濃度の推移

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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

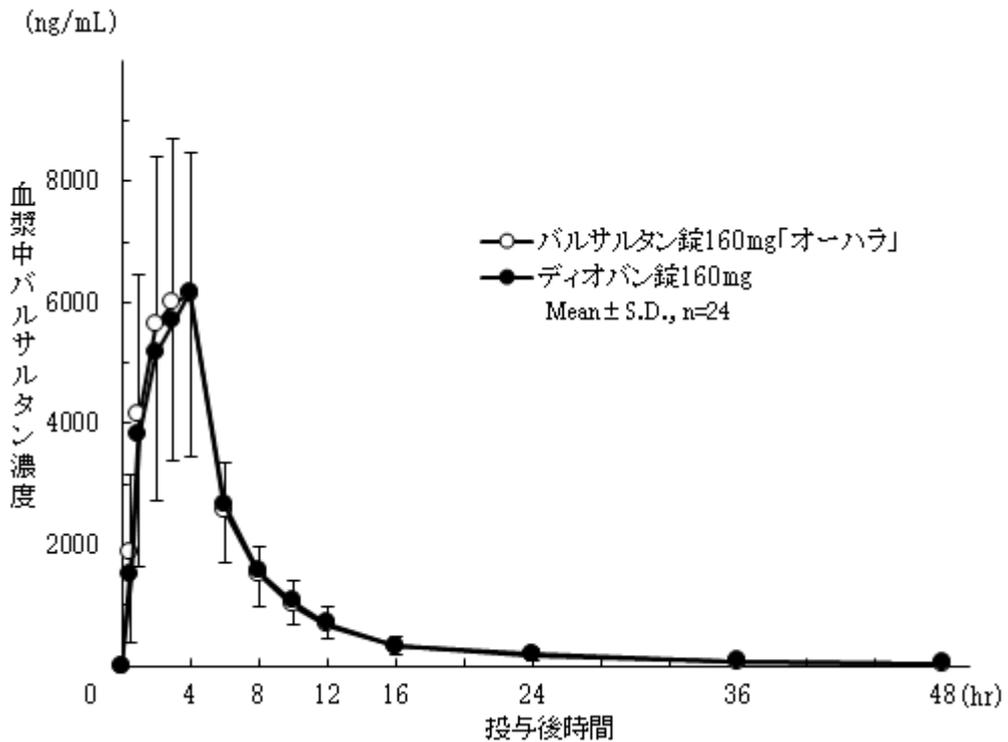
<バルサルタン錠160mg「オーハラ」>

バルサルタン錠160mg「オーハラ」とディオバン錠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それぞれ160mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 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。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC _{0→48} (ng·hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|------------------------|----|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 | 24 | 41760±14350 | 6897±2694 | 3.08±1.06 | 9.08±2.28 |
| ディオバン錠160mg | 24 | 41500±12470 | 6517±2364 | 3.38±0.88 | 11.07±6.51 |

(Mean±S.D.)



血漿中バルサルタン濃度の推移

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、血液の採取回数・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

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

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¹⁾

健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したとき、速やかに吸収され、吸収速度定数 0.751~0.946hr⁻¹。

(3) 消失速度定数^{38~41)}

健康成人男子単回投与

| 投与量 | 20mg (n=24) ³⁸⁾ | 40mg (n=23) ³⁹⁾ | 80mg (n=24) ⁴⁰⁾ | 160mg (n=24) ⁴¹⁾ |
|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Kel (/hr) | 0.094±0.029 | 0.076±0.025 | 0.071±0.024 | 0.080±0.018 |

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス¹⁾

2.19L/hr (外国人データ)

(5) 分布容積¹⁾

16.9L (外国人データ)

(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¹⁾

速やかに吸収される。

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

- 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^{42,43)}。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」の項参照)

- ・ 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^{44,45)}。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⁴⁶⁾。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (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¹⁾

93.0～95.9%(外国人データ)

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⁴⁷⁾、*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⁴⁸⁾(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⁴⁷⁾ (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³⁴⁾。[9.3.1 参照]

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢者

65 歳以上の健康成人にバルサルタン 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^{49, 50)} (外国人のデータ)。[9.8.2 参照]

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. 治療に関する項目 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 合併症・既往歴等のある患者

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]

(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 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⁴⁴⁾。[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^{42,43)}。

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]

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

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。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^{44,45)}。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⁴⁶⁾。[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 小児等

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。 |

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。 | レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| 利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照] | 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 |

| 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 |
| 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

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われやすい。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

| |
|---|
| <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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)</p> <p>11.1.11 天疱瘡、類天疱瘡(いずれも頻度不明)</p> <p>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。</p> |
|---|

(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 | 徐脈、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

該当資料なし

10. 過量投与

| |
|---|
| <p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>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。</p> |
|---|

13. 過量投与

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

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 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 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}
バルサルタン錠 40mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}
バルサルタン錠 80mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}
バルサルタン錠 160mg 「オーハラ」 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. 患者向け資材

- ・ 患者向医薬品ガイド：有り
- ・ くすりのしおり：有り
- ・ 患者用指導箋：有り
「バルサルタン錠「オーハラ」を使用する女性の患者さんへ」（大原薬品工業株式会社ホームページ(<https://www.ohara-ch.co.jp>)に掲載)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ディオバン錠 20mg, 40mg, 80mg, 160mg
ディオバン OD 錠 20mg, 40mg, 80mg, 160mg、
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

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

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------|------------|------------------|------------|------------|
| バルサルタン錠 20mg「オーハラ」 | 2014年2月14日 | 22600AMX00270000 | 2014年6月20日 | 2014年6月20日 |
| バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 | 2014年2月14日 | 22600AMX00271000 | 2014年6月20日 | 2014年6月20日 |
| バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 | 2014年2月14日 | 22600AMX00272000 | 2014年6月20日 | 2014年6月20日 |
| バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 | 2014年2月14日 | 22600AMX00274000 | 2014年6月20日 | 2014年6月20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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | HOT9 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算処理 システムコード |
|---------------------|-----------|-----------------------|---------------------|
| バルサルタン錠 20mg「オーハラ」 | 123075801 | 2149041F1012 | 622307501 |
| バルサルタン錠 40mg「オーハラ」 | 123076501 | 2149041F2019 | 622307601 |
| バルサルタン錠 80mg「オーハラ」 | 123077201 | 2149041F3171 | 622307701 |
| バルサルタン錠 160mg「オーハラ」 | 123078901 | 2149041F4178 | 622307801 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-4116(2021)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 20mg) (2014年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 40mg) (2014年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 80mg) (2014年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 160mg) (2016年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 20mg) (2020年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 40mg) (2019年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 80mg) (2019年)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 160mg) (2020年)
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 20mg) (2013年)
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 40mg) (2013年)
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 80mg) (2013年)
- 13) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 160mg) (2013年)
- 14) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割品の安定性試験(錠 20mg) (2014年)
- 15) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割品の安定性試験(錠 40mg) (2014年)
- 16) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割品の安定性試験(錠 80mg) (2014年)
- 17) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割品の安定性試験(錠 160mg) (2014年)
- 18) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 20mg) (2013年)
- 19) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 40mg) (2013年)
- 20) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 80mg) (2013年)
- 21) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 160mg) (2013年)
- 22) 国内試験(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.(2), ト.1.(3), ト.1.(4))
- 23) 市川秀一他：臨床医薬, 1998 ; 14(10) : 1859-1878
- 24) 梶山梧朗他：臨床医薬, 1998 ; 14(10) : 1879-1900
- 25) 吉永馨他：臨床医薬, 1998 ; 14(10) : 1923-1949
- 26) 吉永馨他：臨床医薬, 1998 ; 14(10) : 1901-1921
- 27) 吉永馨他：臨床医薬, 2000 ; 16(2) : 207-244
- 28) 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)
- 29) De, Gasparo, M. et al. : Regul. Pept., 1995 ; 59(3) : 303-311
- 30) Criscione, L. et al. : Br. J. Pharmacol., 1993 ; 110(2) : 761-771
- 31) 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))
- 32) 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))

- 33) 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))
- 34) 丁宗鉄他：臨床医薬，1998；14(10)：1703-1725
- 35) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルサルタン(小児高血圧症)
- 36) 丁宗鉄他：臨床医薬，1998；14(10)：1727-1743
- 37) 白源正成他：新薬と臨床，2014；63(4)：678-704
- 38) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 20mg)(2012年)
- 39) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 40mg)(2012年)
- 40) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 80mg)(2012年)
- 41) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 160mg)(2012年)
- 42) 阿部真也他：周産期医学，2017；47：1353-1355
- 43) 齊藤大祐他：鹿児島産科婦人科学会雑誌，2021；29：49-54
- 44) Sheps, S. G. et al. : Arch. Intern. Med., 1997；157(21)：2413-2446
- 45) Briggs, G. G. et al. : Ann. Pharmacother., 2001；35(7-8)：859-861
- 46) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med., 2006；354(23)：2443-2451
- 47) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica, 1997；27(1)：59-71
- 48) Nakashima, A. et al. : Xenobiotica, 2005；35(6)：589-602
- 49) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 1998；19(4)：237-244
- 50) 高齢者(ディオバン錠：2000年9月22日承認、申請資料概要へ.3.(3))
- 51) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 20mg)(2014年)
- 52) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 40mg)(2014年)
- 53) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 80mg)(2014年)
- 54) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験(錠 160mg)(2014年)
- 55) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 20mg)(2014年)
- 56) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 40mg)(2014年)
- 57) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 80mg)(2014年)
- 58) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 160mg)(2014年)

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

本剤は海外では発売されていない。

尚、バルサルタン製剤としては海外で販売されている。

(2023年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

(1) 粉砕^{51~54)}

粉砕品について各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、定量)を行った。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg、160mg 「オーハラ」

| 試験条件 | 結果 |
|-----------------------------------|-----------------------|
| 25℃、60%RH、1 ヶ月(遮光・開放) | 全て変化なし。 |
| 総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH) (開放) | 類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。 |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性^{55~58)}

試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試料 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

[通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットし、チューブ(サイズ; 8 フレンチ)の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

バルサルタン錠 20mg、40mg、80mg、160mg 「オーハラ」

| 試験方法 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | 判定 |
|------|----------------|--------------------|-----|
| 試験結果 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | チューブ(8 フレンチ)を通過した。 | 適 1 |

2. その他の関連資料

特になし

付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | | 新有効成分含有製剤 (先発医薬品) | その他の医薬品 (後発医薬品) | 剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品) |
|------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 起原又は発見の経緯 | ○ | × | ○ |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × | ○ |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × | ○ |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 構造決定及び物理化学的性質等 | ○ | × | × |
| | 2 製造方法 | ○ | △ | ○ |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ | ○ |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 長期保存試験 | ○ | × | △ |
| | 2 苛酷試験 | ○ | × | △ |
| | 3 加速試験 | ○ | ○ | ○ |
| ニ 薬理作用に関する資料 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × | × |
| | 2 副次的薬理・安全性薬理 | ○ | × | × |
| | 3 その他の薬理 | △ | × | × |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1 吸収 | ○ | × | × |
| | 2 分布 | ○ | × | × |
| | 3 代謝 | ○ | × | × |
| | 4 排泄 | ○ | × | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ | ○ |
| | 6 その他の薬物動態 | △ | × | × |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 単回投与毒性 | ○ | × | × |
| | 2 反復投与毒性 | ○ | × | × |
| | 3 遺伝毒性 | ○ | × | × |
| | 4 がん原性 | △ | × | × |
| | 5 生殖発生毒性 | ○ | × | × |
| | 6 局所刺激性 | △ | × | × |
| | 7 その他の毒性 | △ | × | × |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 | ○ | × | × |

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

平成 17 年 4 月 1 日以後、承認申請時に適用される。