

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/持続性Ca拮抗薬合剤

エックスフォージ[®] 配合錠
EXFORGE[®] Combination Tablets

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

エックスフォージ[®] 配合OD錠
EXFORGE[®] Combination OD Tablets

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合口腔内崩壊錠

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	劇薬、処方箋医薬品 （注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中に日局バルサルタン 80mg 及び日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg （アムロジピンとして 5mg）を含有する。
一般名	和名：バルサルタン / アムロジピンベシル酸塩 洋名：Valsartan / Amlodipine besilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	エックスフォージ配合錠 製造販売承認年月日：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月16日 エックスフォージ配合OD錠 製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19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.drugs-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。

エックスフォージ配合錠



(01)14987443333816

エックスフォージ配合OD錠



(01)14987443359885

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て、「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。(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	9
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	9
I-2. 製品の治療学的特性	1	(4) 容器の材質	9
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	9
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	9
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	10
I-6. RMPの概要	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	10
II. 名称に関する項目	3	V-3. 用法及び用量	10
II-1. 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	10
(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	12
(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) ステム	3	(4) 検証的試験	13
II-3. 構造式又は示性式	3	(5) 患者・病態別試験	15
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	15
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	(7) その他	15
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
III. 有効成分に関する項目	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
III-1. 物理化学的性質	4	VI-2. 薬理作用	16
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	22
(5) 酸塩基解離定数	5	VII-1. 血中濃度の推移	22
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	22
(7) その他の主な示性値	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	22
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 中毒域	24
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(4) 食事・併用薬の影響	25
IV. 製剤に関する項目	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	25
IV-1. 剤形	6	(1) 解析方法	25
(1) 剤形の区別	6	(2) 吸収速度定数	25
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 消失速度定数	25
(3) 識別コード	6	(4) クリアランス	25
(4) 製剤の物性	6	(5) 分布容積	25
(5) その他	6	(6) その他	25
IV-2. 製剤の組成	6	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	25
(2) 電解質等の濃度	6	(2) パラメータ変動要因	25
(3) 熱量	6	VII-4. 吸収	26
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-5. 分布	27
IV-4. 力価	6	(1) 血液-脳関門通過性	27
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	27
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	8	(3) 乳汁への移行性	28
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8	(4) 髄液への移行性	28
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(5) その他の組織への移行性	28
IV-9. 溶出性	8	(6) 血漿蛋白結合率	30
IV-10. 容器・包装	8	VII-6. 代謝	31
(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	9	(1) 代謝部位及び代謝経路	31
		(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	32

	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	32
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	32
VII-7.	排泄	33
VII-8.	トランスポーターに関する情報.....	33
VII-9.	透析等による除去率	34
VII-10.	特定の背景を有する患者	34
VII-11.	その他	34

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 35

VIII-1.	警告内容とその理由	35
VIII-2.	禁忌内容とその理由	35
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由.....	35
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由.....	35
VIII-5.	重要な基本的注意と その理由.....	35
VIII-6.	特定の背景を有する 患者に関する注意	36
	(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	36
	(2) 腎機能障害患者.....	36
	(3) 肝機能障害患者.....	37
	(4) 生殖能を有する者.....	37
	(5) 妊婦.....	37
	(6) 授乳婦.....	38
	(7) 小児等.....	38
	(8) 高齢者.....	38
VIII-7.	相互作用	38
	(1) 併用禁忌とその理由.....	38
	(2) 併用注意とその理由.....	39
VIII-8.	副作用	42
	(1) 重大な副作用と初期症状.....	42
	(2) その他の副作用.....	43
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	46
VIII-10.	過量投与	47
VIII-11.	適用上の注意	47
VIII-12.	その他の注意	47
	(1) 臨床使用に基づく情報.....	47
	(2) 非臨床試験に基づく情報.....	47

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1.	薬理試験	48
	(1) 薬効薬理試験.....	48
	(2) 安全性薬理試験.....	48
	(3) その他の薬理試験.....	48
IX-2.	毒性試験	48
	(1) 単回投与毒性試験.....	48
	(2) 反復投与毒性試験.....	49
	(3) 遺伝毒性試験.....	50
	(4) がん原性試験.....	50
	(5) 生殖発生毒性試験.....	50
	(6) 局所刺激性試験.....	50
	(7) その他の特殊毒性.....	50

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	51
X-2.	有効期間	51
X-3.	包装状態での貯法	51
X-4.	取扱い上の注意	51
X-5.	患者向け資材	51
X-6.	同一成分・同効薬	51
X-7.	国際誕生年月日	51
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	51

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	51
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
X-11.	再審査期間	51
X-12.	投薬期間制限に関する情報.....	51
X-13.	各種コード	52
X-14.	保険給付上の注意	52

XI. 文献

X I-1.	引用文献	53
X I-2.	その他の参考文献	54

XII. 参考資料..... 55

X II-1.	主な外国での発売状況	55
X II-2.	海外における臨床支援情報.....	58

XIII 備考

X III-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	61
	(1) 粉碎.....	61
	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	61
X III-2.	その他の関連資料	61

略語表

略語	略していない表現又は説明(日本語)
AT ₁	アンジオテンシンⅡタイプ1
VAL	バルサルタン
AML	アムロジピン
RAAS	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
JSH2004	高血圧治療ガイドライン2004
ARB	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
OD	口腔内崩壊 (orally disintegrating; :)
VAA	バルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤
MSDBP	平均坐位拡張期血圧
MSSBP	平均坐位収縮期血圧
ANCOVA	共分散解析
A I	アンジオテンシン I
ACE	アンジオテンシン変換酵素
A II	アンジオテンシンⅡ
AT2	アンジオテンシンタイプ2
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
PRA	血漿レニン活性
SHR	自然発症高血圧ラット
MAP	平均動脈圧
C _{max}	最高血漿中濃度
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
AUC _{0-inf}	血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~無限大)
AUC _{0-168h}	血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~168時点)
AUC _{0-48h}	血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~48時点)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	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
MRP2	肝毛細胆管有機アニオン輸送に関与する多剤耐性蛋白
C _{cr}	クレアチンクリアランス
eGFR	推算糸球体濾過量
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
COX	シクロオキシゲナーゼ
γ-GTP	Γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
CK	クレアチンキナーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
CCDS	企業中核データシート
ICH	医薬品規制調和国際会議
BUN	血中尿素窒素

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

エックスフォージ配合錠は、世界で降圧剤として広範に使用されている、アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ1 (AT₁) に作用する選択的AT₁受容体ブロッカーであるバルサルタン (VAL) と持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピン (AML) の配合剤である。海外では、2006年にスイスで初めて市販された。

高血圧症は日本国民の約3人に1人が罹患していると推計されているが、降圧目標を達成しているのは、降圧剤で治療中の高血圧患者の4割にも満たないとされている。この原因として、単剤治療では副作用の懸念から増量にも限界があるため、十分な降圧効果が得られないことがあること、また併用治療ではアドヒアランス不良から降圧効果が十分発揮されないことがあることが挙げられている。

これらの問題を解決するために、配合錠を開発することで、1剤で既存の降圧剤に比べ優れた有効性と、単剤増量に比べて副作用の懸念が少なく、また服薬薬剤数を減らすことで、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。

VALとAMLの組み合わせは、薬理的には、AMLの降圧効果によって交感神経系が活性化されることで、血圧調節におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) への依存度が増大するため、VALの降圧効果が増強される。臨床的にはJSH2004で推奨される併用療法の組み合わせの一つとしてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) とCa拮抗薬との併用療法が挙げられている。

これらのことから、国内でVAL/AMLの配合錠の開発に着手し、開発を進め、2008年11月に承認申請を行い、2010年1月に高血圧症を適応として、エックスフォージ配合錠 (VAL/AML: 80mg/5mg) が承認された。

その後、アドヒアランスの更なる向上を期待し、水なしで服用が可能となる口腔内崩壊 (orally disintegrating; OD) 錠を開発し、既承認のエックスフォージ配合錠と生物学的に同等なOD錠の開発に成功、エックスフォージ配合OD錠 (VAL/AML: 80mg/5mg) として、2015年2月に製造承認を取得した。降圧配合剤のOD錠は、服薬錠数を減らすだけでなく、水がない外出先でも服用可能であり、嚥下力が低下している患者や腎疾患を併発し水分摂取量を制限されている患者にも服用しやすい剤型であることから、アドヒアランスの向上に伴う血圧コントロールの改善が期待できる。2018年12月に「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」との再審査結果が公示された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 投与2週間後の平均坐位拡張期血圧及び平均坐位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、それぞれ -15.1mmHg 及び -21.2mmHg であった。また、投与2週間後のレスポンス率は82.1%であった。
(V-5. 臨床成績 (4) の項参照)
2. 重大な副作用として、血管浮腫、肝炎・肝機能障害・黄疸、腎不全、高カリウム血症、ショック・失神・意識消失、無顆粒球症・白血球減少・血小板減少、間質性肺炎、低血糖、房室ブロック、横紋筋融解症、中毒性表皮壊死融解症、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

1. ARBのディオバン80mgとCa拮抗薬アムロジピン5mgのARB/Ca拮抗薬配合剤である。
(IV-1.剤形の項参照)
2. 水なしでも服用が可能なエックスフォージ配合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	

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

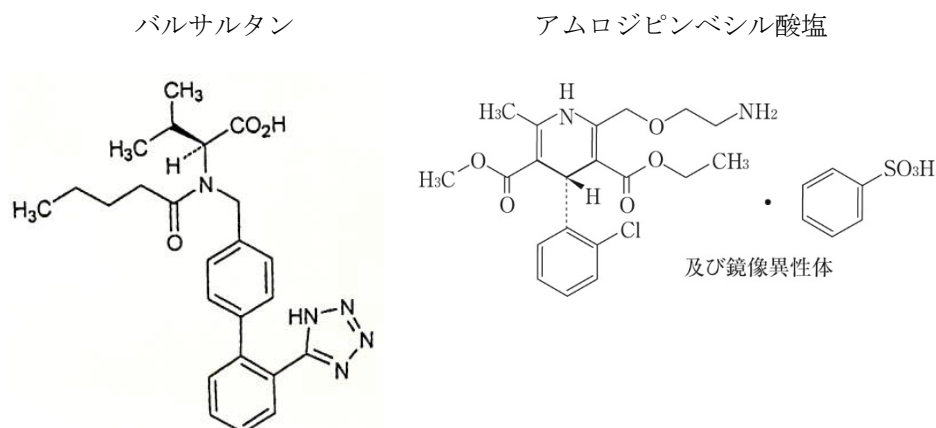
II-1. 販売名

- (1) 和名 エックスフォージ®配合錠
エックスフォージ®配合 OD 錠
- (2) 洋名 EXFORGE® Combination Tablets
EXFORGE® Combination OD Tablets
- (3) 名称の由来 “EX” の文字に「Extra」の力強さを、また “FORGE” = 「鍛造する」という言葉で、ARB であるバルサルタンと Ca 拮抗薬のアムロジピンを配合した、強力な降圧作用を有する薬剤であることを表現した造語であり、海外でも使用されているブランドネームである。
また、口腔内崩壊 (Orally Disintegrating) 錠から 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) / アムロジピンベシル酸塩 (日局、JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Valsartan (日局、JAN、INN) / Amlodipine besilate (日局、JAN)
- (3) ステム アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：-dipine

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

バルサルタン：C₂₄H₂₉N₅O₃, 435.52
アムロジピンベシル酸塩：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S, 567.05

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

バルサルタン：
(2*S*)-3-Methyl-2-(*N*-[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentan-amido)butanoic acid
アムロジピンベシル酸塩：
3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：VAA489

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

バルサルタン：白色の粉末である。
 アムロジピンベシル酸塩：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度

バルサルタン：
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。

バルサルタンの溶解性（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
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>1000	極めて溶けやすい
ミドアセトニトリル	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

アムロジピンベシル酸塩：
 メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

バルサルタン：
 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 緩衝液に対するバルサルタンの溶解度（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

アムロジピンベシル酸塩：

各種 pH 緩衝液に対するアムロジピンの溶解度

緩衝液のpH	溶解度 (mg/mL)
1.2	3.3
3.0	3.3
6.8	1.0
水	3.5

(3) 吸湿性

バルサルタン：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。
 アムロジピンベシル酸塩：吸湿性は認められなかった（吸湿平衡法 25℃、7 日間）

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

バルサルタン：融点；約 103℃
 アムロジピンベシル酸塩：融点；約 198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

バルサルタン：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）
アムロジピンベシル酸塩：生理的 pH 範囲：pKa=8.6

(6) 分配係数

バルサルタン：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℃]
アムロジピンベシル酸塩：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

バルサルタン：比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-64 ~ -69°（1%メタノール溶液）
アムロジピンベシル酸塩：メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

III-2. 有効成分の各種条件下における安定性

バルサルタン：安定性試験の結果、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)	水分の増加を認めたが、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

アムロジピンベシル酸塩：該当資料なし

III-3. 有効成分の確認試験法、定量法

バルサルタン：日本薬局方バルサルタンの確認試験に準ずる
アムロジピンベシル酸塩：日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の確認試験に準ずる

バルサルタン：日本薬局方のバルサルタン定量法に準ずる
アムロジピンベシル酸塩：日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の定量法に準ずる

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

◇エックスフォージ配合錠

エックスフォージ 配合錠	性 状	帯黄白色のフィルムコーティング錠		
	外 形			
	大きさ (約)	直径:8.5mm	厚さ:3.9mm	重量:0.21g

◇エックスフォージ配合 OD錠

エックスフォージ 配合OD錠	性 状	白色の素錠		
	外 形			
	大きさ (約)	直径:10.0mm	厚さ:5.5mm	重量:0.35g

(3) 識別コード

エックスフォージ配合錠：NV 140
エックスフォージ配合 OD錠：NV 145

(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

1錠中に日局バルサルタン 80mg 及び日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）を含有する。

エックスフォージ配合錠：

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、三酸化鉄

エックスフォージ配合 OD錠：

ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、クロスボビドン、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

(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

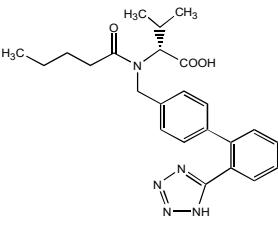
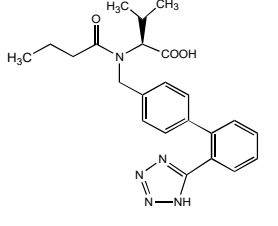
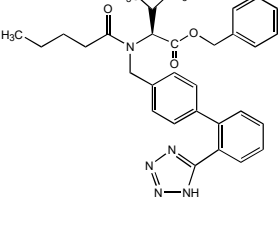
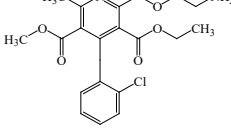
該当しない

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4種類の原薬由来の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

略号	化学名	構造式	由来
バルサルタン 光学異性体	(+)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - tetrazol-5-yl) phenyl] benzyl}- <i>N</i> - valeryl-D-valine		バルサルタン由来
ブチリル体	(-)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - tetrazol-5-yl) phenyl] benzyl}- <i>N</i> - butyryl-L-valine		バルサルタン由来
ベンジルエス テル体	(-)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - tetrazol-5-yl) phenyl] benzyl}- <i>N</i> - valeryl-L-valine benzyl ester		バルサルタン由来
分解物 D	3-ethyl 5-methyl 2- [(2-aminoethoxy)- methyl]-4-(2- chlorophenyl)-6- methylpyridine- 3,5-dicarboxylate		アムロジピン由来

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

エックスフォージ配合錠の安定性試験結果

試験の種類		保存条件	保存期間 光照射量	保存形態	結果
苛酷試験	温度	50℃/暗所	2ヵ月	PTP/アルミピロー	規格内であった
		50℃/暗所	2ヵ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	規格内であった
	光	D65ランプ	120万Lux・hr ≧200W・h/m ²	無包装 (シャーレ開放)	規格内であった
加速試験	40℃/75%RH/暗所	6ヵ月	PTP/アルミピロー	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℃/60%RH/暗所	36ヵ月	PTP/アルミピロー	24ヵ月まで規格内であった	
			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、溶出性、含量等

エックスフォージ配合 OD 錠の安定性試験結果

試験の種類		保存条件	保存期間 光照射量	保存形態	結果
苛酷試験	温度	50℃	2ヵ月	PTP/シリカゲル 入りアルミピロー	開始時と比較して 明確な変化は認め られず、規格内 であった
	光	D65光源	≧120万Lux・hr ≧200W・h/m ²	無包装 (シャーレ開放)	分解物 D のわず かな増加を認め 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	6ヵ月	PTP/シリカゲル 入りアルミピロー	規格内であった	
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヵ月	PTP/アルミピロー	規格内であった	

測定項目：外観、確認試験、崩壊性、類縁物質、溶出性、含量等

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)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法 (パドル法)
 液量：900mL
 試験液：水
 回転数：50 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	<p>エックスフォージ配合錠 : 140錠 [14錠 (PTP) ×10]</p> <p>エックスフォージ配合 OD 錠 : 140錠 [14錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>◇エックスフォージ配合錠</p> <p>PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔</p> <p>内 袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネート</p> <p>◇エックスフォージ配合 OD 錠</p> <p>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</p> <p>内 袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネート</p>
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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
5.2 原則として、バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。 [8.1 参照]

(解説)

- 5.1 本剤は 2 種類の降圧薬の配合剤であり、バルサルタン (VAL) 単独、アムロジピン (AML) 単独投与と比較して優れた降圧効果を有するため、過度の血圧低下に注意する必要がある。臨床試験成績からは、本剤投与に伴う過度の血圧低下のリスクは小さいものと考えられた。しかし、高血圧症患者に広く使用された場合に、過度の血圧低下をきたす可能性は否定できない。臨床試験成績は、「V-(5)臨床成績」を参照。
- 5.2 エックスフォージ配合錠の臨床試験で、エックスフォージ配合錠と VAL 及び AML 以外の降圧薬との有効性及び安全性を直接比較していない。

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

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に対する国内 1301 試験（V-5.臨床成績（4）1）の項参照）にて、本剤（VAA）の各用量群とそれぞれに対応するバルサルタン（VAL）単独群及びアムロジピン（AML）単独群の 1 日 1 回 8 週間投与を行った。

主要評価変数である最終評価時の平均坐位拡張期血圧（MSDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は VAA80/5mg 群で最も大きく、VAL80mg 単独群や AML5mg 単独群に比べて有意に優れた降圧効果が示された。

副次評価変数である最終評価時の平均坐位収縮期血圧（MSSBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）についても同様に VAA80/5mg 群で最も大きく、各単独群に対して有意に優れた降圧効果が示された。

VAA 群の他の用量での有効性については、VAA40/5mg 群での MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量が VAA80/5mg 群と同程度であり、これらの投与群での MSDBP 及び MSSBP の変化量は VAA80/2.5mg 群、VAA40/2.5mg 群に比べて大きかった。

最終評価時のレスポンス率^{注1)}、血圧コントロール率^{注2)}、及び拡張期血圧コントロール率^{注3)}についても同様に、いずれも VAA80/5mg 群と VAA40/5mg 群で同程度であった。また、投与 2 週間後の MSDBP と MSSBP はいずれの本剤群でも速やかに低下した。ベースラインからの平均変化量は VAA80/5mg 群で最も大きく、投与早期から高い降圧効果を示した。さらに、最終評価時における MSDBP の低下量について応答曲面解析を実施したところ、VAL、AML、VAA のいずれも正の用量-反応関係が認められた。

以上のことから、本剤 4 用量の中で VAA80/5mg の有効性が最も優れていると判断した。

国内 1301 試験における本剤投与群の有害事象の種類及び発現率は、プラセボ群、VAL 単独群、AML 単独群と同様であることが示された。また、他の群と比べ、本剤投与群の副作用の発現率は同程度か低く、副作用の種類は同様であった。本剤群での有害事象及び副作用の発現率と用量の間に関連は認められなかった。

医療現場では VAL 及び AML の 1 日用量として、それぞれ 80mg、5mg が最も多く処方されている。そのため、両剤併用療法としてもバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の組み合わせが多いと推測され、医療現場での 80/5mg の必要性が最も高いと考えた。

以上より、本剤の用量として 80/5mg を設定した。

また、本剤の有効成分である VAL 及び AML で承認されている用法は、いずれも「1 日 1 回経口投与」である。上述の国内 1301 試験では、本剤の用法を 1 日 1 回経口投与と設定し 8 週間投与を行ったところ VAL 単剤群及び AML 単剤群に対する優れた降圧効果が確認された。主に中国人を対象にした外国 2315 試験では、VAA80/5mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、最終評価時の 24 時間自由行動下平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧のいずれもベースラインに比べて統計学的に有意に低下した。これらより、VAA の 1 日 1 回投与で、24 時間にわたる持続的な降圧効果が期待できると考えた。

国内 1105 試験（VII-1.血中濃度の推移（4））では VAA を食後投与し、VAL の曝露量は空腹時に比べて低下したが、この低下は臨床上問題にならないと考えられた。AML の曝露量は食事の影響が認められなかった。

以上より、本剤の用量として 1 日 1 回経口投与を設定した。

注 1) MSDBP が 90mmHg 未満に低下した又はベースラインから 10mmHg 以上低下した患者の割合

注 2) MSDBP が 90mmHg 未満かつ MSSBP が 140mmHg 未満に低下した患者の割合

注 3) MSDBP が 90mmHg 未満に低下した患者の割合

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

以下のバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mg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。

アムロジピンベシル酸塩

〈高血圧症〉

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

(解説)

本剤は2種類の降圧薬の配合剤であり、VAL及びAMLを併用している場合、VAL単独又はAML単独で血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えが想定されるため、それぞれの承認されている用法及び用量を明記した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した臨床試験のうち、インタビューフォームに引用した試験を下表に示す。

試験番号	対 象	概 要
1104 (国内) 評価資料	健康成人 32例	製剤の生物学的同等性試験 (単回投与)
1105 (国内) 評価資料	健康成人 18例	食事の体内動態に及ぼす影響
1108 (国内) 評価資料	健康成人 60例	OD錠の生物学的同等性試験 (単回投与)
1301 (国内) 評価資料	本態性高血圧患者 1468例	二重盲検比較試験 (要因試験)
1302 (国内) 評価資料	本態性高血圧患者 365例	長期投与試験
37 (外国) 評価資料	健康成人 12例	バルサルタンとアムロジピンとの相互作用

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 連続投与試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本態性高血圧症に対する二重盲検比較試験（要因試験；国内 1301 試験）¹⁾

- ・ 目的：本態性高血圧症患者に対するバルサルタンとアムロジピン配合錠（VAA）による降圧効果について、バルサルタン（VAL）単独、アムロジピン（AML）単独、及びプラセボに対する優越性を、最終評価時の平均坐位拡張期血圧（MSDBP）のベースラインからの変化量を用いて検証する。
- ・ 試験デザイン：多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験
- ・ 対象：軽症～中等症の本態性高血圧症患者 1468 例
- ・ 主な登録基準：プラセボ観察期終了時の MSDBP が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満、平均坐位収縮期血圧（MSSBP）が 180mmHg 未満
- ・ 主な除外基準：二次性高血圧症、重症高血圧症、妊婦又は授乳中の婦人、心・腎・肝・脳疾患又は症状を有する患者。
- ・ 試験方法：観察期の 4 週間は 1 日 1 回プラセボを投与した。その後 VAA80/5mg、VAA40/5mg、VAA80/2.5mg、VAA40/2.5mg、VAL80mg、VAL40mg、AML5mg、AML2.5mg 又はプラセボにランダム化し、1 日 1 回午前 8 時頃、8 週間投与した。血圧は服薬 24 時間後のトラフ時の血圧にて評価した。
- ・ 主要評価項目：MSDBP のベースラインからの変化量
- ・ 副次評価項目：MSSBP のベースラインからの変化量、レスポonder率（MSDBP が 90mmHg 未満に低下した又はベースラインから 10mmHg 以上低下した患者の割合）など。

[結果]

・ 有効性

VAA 投与群のベースラインからの MSDBP 及び MSSBP の平均変化量はいずれも、それぞれ対応する VAL 投与群、AML 投与群、プラセボ群と比較して大きかった。VAA80/5mg 群の最終評価時の MSDBP は 82.0mmHg であり、ベースラインからの平均変化量は -17.0mmHg であった。また、最終評価時の MSSBP は 129.6mmHg であり、ベースラインからの平均変化量は -23.6mmHg であった。

最終評価時における MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの低下量に対する AVE 検定の結果、VAL 投与群及び AML 投与群に対する VAA 投与群の優越性が検証され、VAL 及び AML はいずれも VAA の降圧効果に寄与することが示された（ $p < 0.05$ 、AVE 検定）。VAA 投与群は 4 用量全てでそれぞれ対応する VAL 投与群、AML 投与群、プラセボ群と比較して、最終評価時の MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）が大きく、統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.05$ 、ANCOVA）。

VAA 投与群の MSDBP 及び MSSBP はいずれも投与 2 週間後までに速やかに低下し、投与 2 週間後の MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの平均変化量は、VAA80/5mg 群で -15.1mmHg 及び -21.2mmHg と VAA 投与群の中で最も大きかった。また、投与 2 週間後のレスポonder率（82.1%）は VAA80/5mg 群で最も高かった。

	レスポonder率	最終評価時における平均坐位収縮期血圧/拡張期血圧のベースラインからの変化量 ^{注)}
VAA80/5mg	86.4% (140/162例)	-23.6(0.93) / -17.0(0.63)mmHg
プラセボ	36.1% (60/166例)	-4.7(1.04) / -4.8(0.68)mmHg

注) 平均値（標準誤差）

・安全性

副作用の発現率は全体で 10.4% (152/1468 例) であった。VAA 投与群 (VAA40/2.5mg、VAA40/5mg、VAA80/2.5mg、VAA80/5mg) の副作用発現率 (6.8%~11.3%) は、VAL 投与群 (9.5%、11.7%)、AML 投与群 (11.2%、11.8%)、及びプラセボ群 (12.0%) と同程度かあるいは低かった。VAA 投与群別の副作用の発現率と用量間に関連はみられず、VAA80/5mg 群で最も低く (6.8%、11/162 例)、プラセボ群で最も高かった (12.0%、20/166 例)。また、いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上の副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加と血圧上昇のみであった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、VAA 投与群 (0%~1.3%) と、VAL 投与群 (0%、2.5%)、AML 投与群 (0%、0.6%)、及びプラセボ群 (0.6%) で同程度であった。また、血圧上昇はプラセボ群 (2.4%) と VAL 40 mg 群 (1.2%) のみに発現した。VAA80/5mg 群における主な副作用は、 γ -GTP 増加 1.2% (2/162 例) であった。

注) 本剤の承認用法・用量：1 日 1 回 1 錠 (バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg)

2) 安全性試験

本態性高血圧症に対する長期試験 (国内 1302 試験) ²⁾ :

- ・目的：本態性高血圧症患者に対する VAL80mg 又は AML5mg 1 日 1 回 2 週投与にて血圧コントロール不十分な患者に、VAA80/5mg を 1 日 1 回 52 週投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。
- ・試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験
- ・対象：本態性高血圧症患者 365 例
- ・主な登録基準：国内 1301 試験の治療期終了時の血圧が適切にコントロールされた (原則として MSDBP が 90mmHg 未満及び MSSBP が 140mmHg 未満と定義) 患者。また、MSDBP が 90mmHg 以上又は MSSBP が 140mmHg 以上で血圧コントロールが良好でない患者であっても MSDBP が 100mmHg 未満かつ MSSBP が 160mmHg 未満であり、主治医が患者の血圧コントロールの程度が許容範囲内であると判断した場合には参加可能とした。
- ・主な除外基準：二次性高血圧症、重症高血圧症、妊婦又は授乳中の婦人、心・腎・肝・脳疾患又は症状を有する患者。
- ・試験方法：国内 1301 試験にて血圧がコントロールされた患者を、VAL80mg 又は AML5mg のいずれかにランダム化し、1 日 1 回 2 週間投与した (単剤投与期)。単剤投与 2 週間後、血圧コントロールが不十分 (MSDBP が 85mmHg 以上又は MSSBP が 130mmHg 以上) な患者に対し、VAA80/5mg を 1 日 1 回 52 週間投与した (VAA 治療期)。VAA80/5mg 投与 4 週間以降、血圧コントロールが不十分 (MSDBP が 90mmHg 以上又は MSSBP が 140mmHg 以上) な場合、利尿薬の追加投与を可能とした。血圧は服薬 24 時間後のトラフ時の血圧にて評価した。
- ・主要な有効性評価項目：MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量、レスポnder率 (MSDBP が 90mmHg 未満に低下した又は 1301 試験のベースラインから 10mmHg 以上低下した患者の割合) など。

[結果]

・有効性

試験開始時の 365 例の血圧の平均値は 135.2/86.3mmHg であり、VAL80mg 又は AML5mg の単独投与 2 週間後に血圧コントロール不十分 (MSDBP85mmHg 以上又は MSSBP130mmHg 以上) な患者を VAA80/5mg に切替えた。VAA80/5mg 切替え前の血圧の平均値は 138.6/89.1mmHg であったが、VAA80/5mg 投与 2 週後に 129.4/81.7mmHg まで低下し、VAA80/5mg 投与 52 週後 [VAA 治療期: 1302 試験最終評価時 (54 週)] 126.7/79.3mmHg であり、ベースライン (1301 試験の治療開始時) からの血圧変化量は -25.2/-19.7mmHg で長期にわたり安定した降圧効果が認められ、JSH2004 の糖尿病・腎障害合併患者に対する降圧目標とされる 130/80mmHg 未満に到達した。最終評価時 (54 週) のレスポンス率は 93.7% (342/365 例) であった。

・安全性

副作用の発現率は全体で 15.1% (55/365 例) であった。発現率が全体で 2.0% 以上の副作用はなく、最も発現率が高かった副作用は高脂血症 (1.4%) であり、次いでアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (1.1%) であった。また、退薬の影響を評価した結果、追跡調査期終了時 (55 週) の血圧は 138.9/87.7mmHg であり、最終評価時 (54 週) の 126.7/79.3 mmHg と比較して高くベースライン (1301 試験開始時) の 151.9/99.0mmHg と比較して低かった。VAA 80/5mg の投与を中止した場合、血圧のベースラインを超えての上昇は認められず、特に重大な問題は認められなかった。

(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

特定使用成績調査

エックスフォージ (CVAA489A1401, 高血圧症) の最終集計結果 (再審査終了)

高血圧症の患者を対象とした特定使用成績調査 (実施期間: 2010 年 4 月~2012 年 9 月) を実施した。

<安全性>

安全性解析対象症例 3,339 例について検討し、副作用等は 101 例 124 件に認められ、副作用等の発現症例率は 3.02% (101 例/3,339 例) であった。主な副作用等の器官別大分類と発現症例率は、「臨床検査」が 1.11% (37 例/3,339 例)、「血管障害」が 0.51% (17 例/3,339 例)、「神経系障害」及び「代謝および栄養障害」が 0.24% (8 例 /3,339 例)「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、及び「腎および尿路障害」が各 0.21% (7 例/3,339 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 0.15% (5 例/3,339 例) の順が多かった。主な副作用の種類別の発現件数率は、血圧低下が 0.48% (16 件/3,339 例)、低血圧が 0.39% (13 件/3,339 例)、肝機能異常が 0.21% (7 件/3,339 例)、拡張期血圧低下が 0.15% (5 件/3,339 例)、浮動性めまい、体位性めまい、腎機能障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.12% (4 件/3,339 例) であった。

<有効性>

有効性は医師の判定でのコントロール良好とコントロール不良との 2 段階で判定した。有効性解析対象症例 3,167 例のうち、コントロール良好は 89.42% (2,832 例/3,167 例)、コントロール不良は 10.58% (335 例/3,167 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剤（エナラプリルマレイン酸塩など）

カルシウム拮抗薬（ニフェジピン、ニカルジピンなど）

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

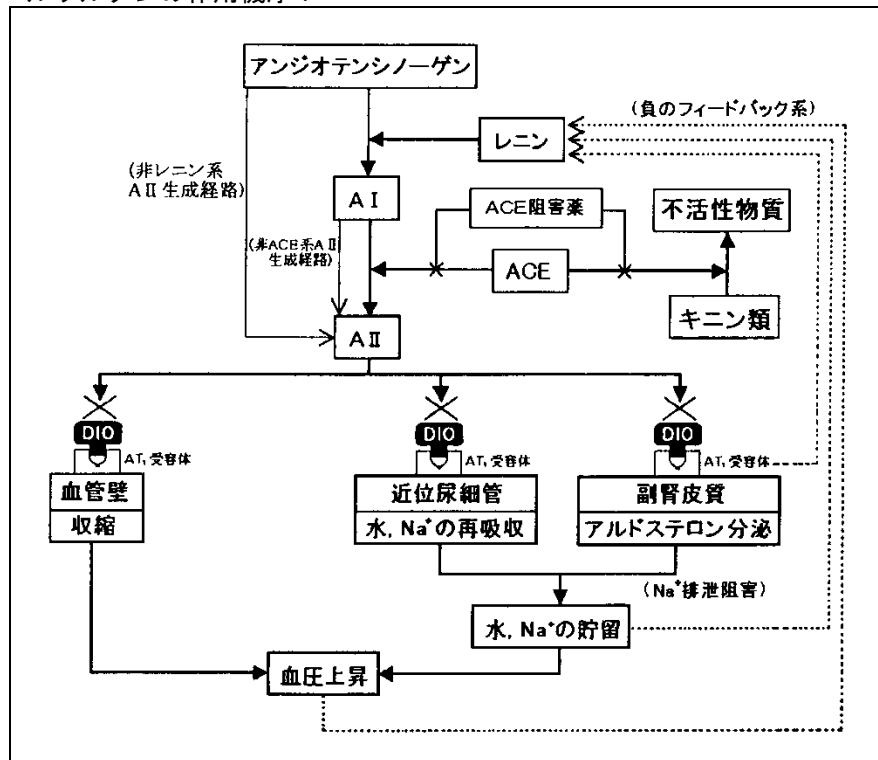
(1) 作用部位・作用機序

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）を産生する。このAⅠは肺循環中や血管床において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（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果たしている（下図）。

バルサルタン（VAL）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のAT₁受容体刺激作用に拮抗し、またVALによりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が活性化され上昇したAⅡがAT₂受容体を刺激する結果、降圧作用・臓器保護作用を示すと考えられる。アムロジピン（AML）は電位依存性カルシウムチャンネルに結合し、細胞内へのカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑筋を弛緩させて降圧効果を示すと考えられる。

VALとAMLとの配合錠は、AML投与によって血圧が低下するが、一方で交感神経系が亢進し、ノルエピネフリンの血漿濃度が上昇する。その結果RAASが亢進し、AⅡが産生されるため、血圧調節におけるRAASへの依存度が增大することから、VALの併用で降圧効果が增大すると考えられる。

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. バルサルタン

1) アンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗作用³⁾

i) A 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) およびヒト子宮平滑筋 (AT₂) から調製した膜標本に対する ¹²⁵I-A II の結合と競合し、阻害定数 (K_i) はそれぞれ 2.38 ± 0.31 nM および 57700 ± 9400 nM 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 0.85 nM および 0.23 nM であった。

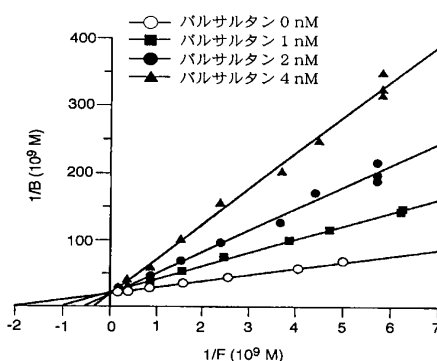
(表) A II と A II 受容体 (AT₁ 及び AT₂) の結合に対するバルサルタン及び (Sar¹, Ile⁸)-A II の阻害作用

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

ii) AT₁ 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, 4 nM 存在下および非存在下において放射性標識した ¹²⁵I-(Sar¹, Ile⁸)-A II と混合、次いで 0.05-5 nM の非標識 (Sar¹, Ile⁸)-A II を加え、A II 受容体との結合理型 (B) 及び遊離型 (F) の放射能を測定し、reciprocal 解析よりバルサルタンの結合阻害様式を解析した (下図)。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た。

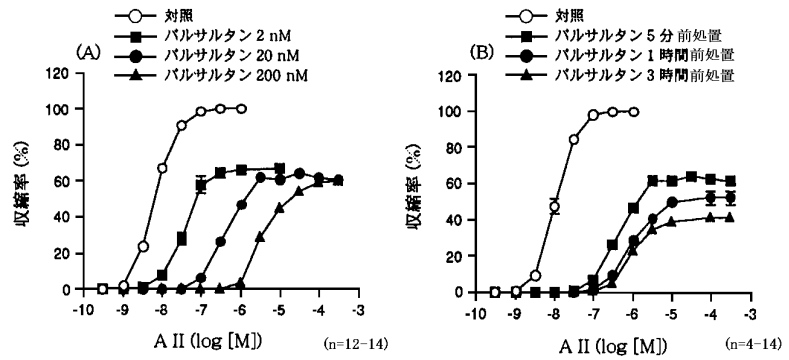


2) ウサギ摘出大動脈における血管収縮抑制作用 (*in vitro*)³⁾

i) 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 A II による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)]

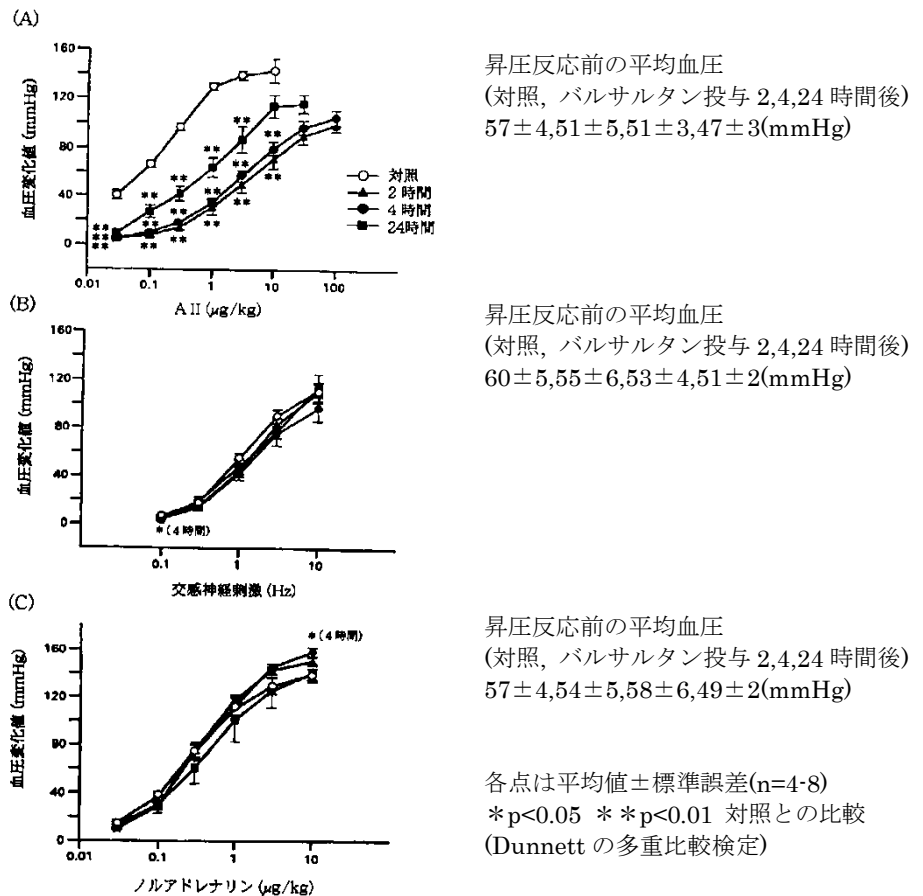
(B) バルサルタン 20 nM を 5 分、1 時間、3 時間前処置すると、A II 濃度-反応曲線は下図のごとく最大反応は減少する。各前処置での A II の EC₅₀ 値は対照 15 nM に対し 5 分前で 410 nM、1 時間前で 920 nM、3 時間前で 930 nM であった。[図-(B)]



ii) バルサルタン 2 μ M 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 (2 μ M) 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、AII 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 AII 負荷による昇圧反応の抑制³⁾

SD 系雄性ラットを麻酔下で脊髄を破壊し、直ちに人工呼吸器を装着した後、血圧測定及び薬物投与のためにそれぞれ頸動脈及び頸静脈にカテーテルを挿管した。バルサルタン 10mg/kg 経口投与前及び投与 2、4、24 時間に、(A)AII の静脈内投与、(B)10 秒間の交感神経刺激、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。AII は 0.03~100 μ g/kg、ノルアドレナリンは 0.03~30 μ g/kg の用量を静脈内投与した。その結果、バルサルタンは AII 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*)³⁾

バルサルタン 300nM 存在又は非存在下、ウシの副腎球状層細胞浮遊液に A II (10^{-11} ~ 10^{-6} M) を添加し、上清に遊離したアルドステロンをラジオイムノアッセイで測定した。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*)⁴⁾

ヒト気管支上皮細胞を培養し、その上清にバルサルタン 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) で測定した。

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 活性に影響を与えなかった。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、バルサルタンは作用を示さなかった。

6) 降圧作用 [3.配合錠 (バルサルタンとアムロジピンの併用投与) の項参照]

2. アムロジピン

1) 降圧作用 (<配合錠>の項参照)

2) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) 活性化作用⁵⁾

本態性高血圧患者 (N=6、47-63 歳、Na 摂取量 150mmol/日) に、アムロジピン 10mg/日を 2 週間投与後、血圧は 2 日目より次第に低下し、2 週後 $165 \pm 5/103 \pm 4 \rightarrow 137 \pm 6/92 \pm 4$ mmHg に有意に低下した。2 週後血漿レニン活性 (PRA) は $1.26 \pm 0.30 \rightarrow 2.99 \pm 0.68$ ng/mL/h に有意に増加し、RAAS の活性化が認められた。アムロジピン投与中止 3 日後の血圧は $136 \pm 5/87 \pm 4$ mmHg に維持され、2 週後に治療前のレベルに上昇した。

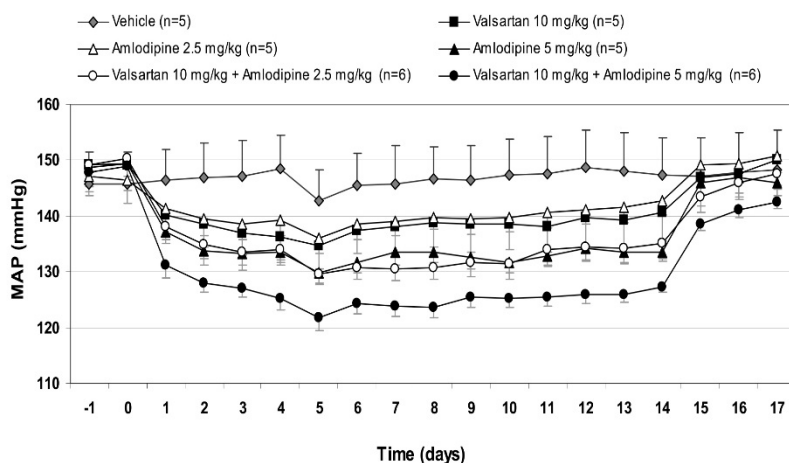
3. 配合錠 (バルサルタンとアムロジピンの併用投与)

1) 高血圧自然発症ラット (SHR) の血圧に対する作用 (経口投与試験)⁶⁾

雄性 SHR に、VAL (10mg/kg)、AML (2.5 又は 5mg/kg)、VAL と AML の併用 (VAL10+AML2.5 又は VAL10+AML5mg/kg) 及び溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、平均動脈圧 (MAP) をテレメトリー法により測定した。

VAL と AML を併用して経口投与したときの MAP は、投与期間を通じてそれぞれの単独投与よりも低い値で推移した (図 A)。MAP の曲線下面積は、VAL10mg/kg 群 -150 ± 15 mmHg × days、AML2.5mg/kg 群 -96 ± 16 mmHg × days、AML5mg/kg 群 -214 ± 13 mmHg × days、VAL10+AML2.5mg/kg 群 -226 ± 10 mmHg × days、VAL10+AML5mg/kg 群 -306 ± 15 mmHg × days 及び溶媒群 13 ± 10 mmHg × days であった。MAP の曲線下面積は VAL 及び AML の単独群に比べ、VAL と AML の併用群で有意に小さく、併用投与により強い血圧下降作用が得られることが示された ($p < 0.05$ 、一元配置分散分析及び Tukey の多重比較) (図 B)。

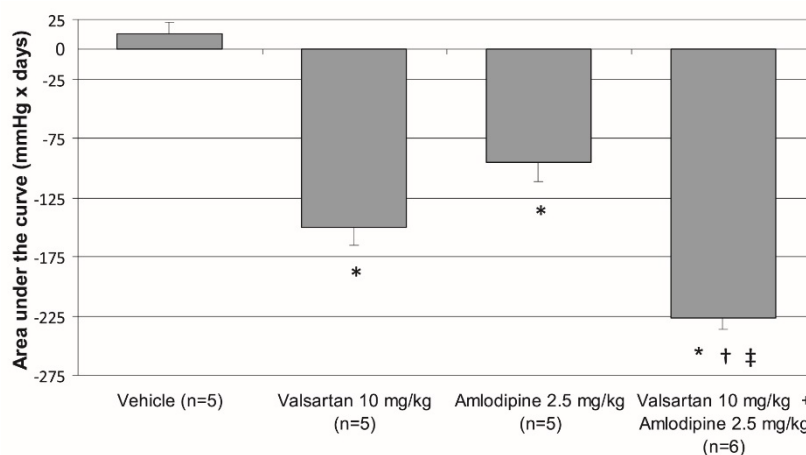
(図 A) SHR に VAL、AML、VAL と AML の併用及び溶媒を 14 日間経口投与したときの MAP の推移



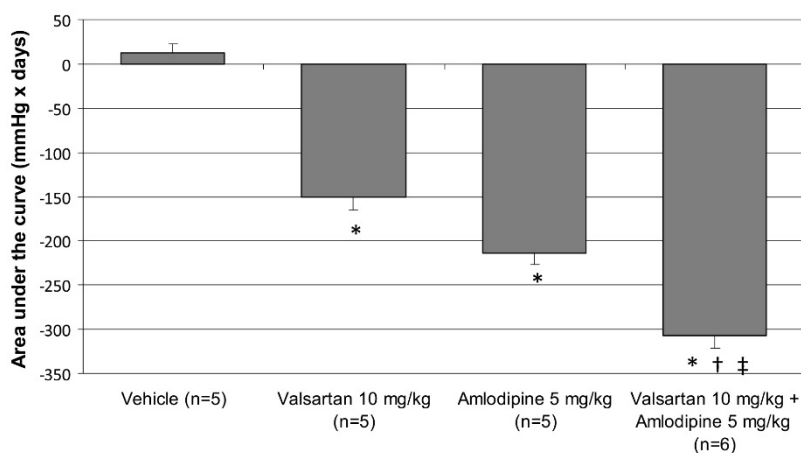
平均値 ± 標準誤差

(図 B) SHR に VAL、AML、VAL と AML の併用及び溶媒を 14 日間経口投与したときの MAP の曲線下面積

VAL (10mg/kg) 及び AML (2.5mg/kg) を単独又は併用投与



VAL (10mg/kg) 及び AML (5mg/kg) を単独又は併用投与



平均値 ± 標準誤差、MAP：平均動脈圧

、†、‡ p<0.05 (一元配置分散分析及び Tukey の多重比較法、 Vehicle、† Valsartan、及び ‡ Amlodipine との比較)

(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

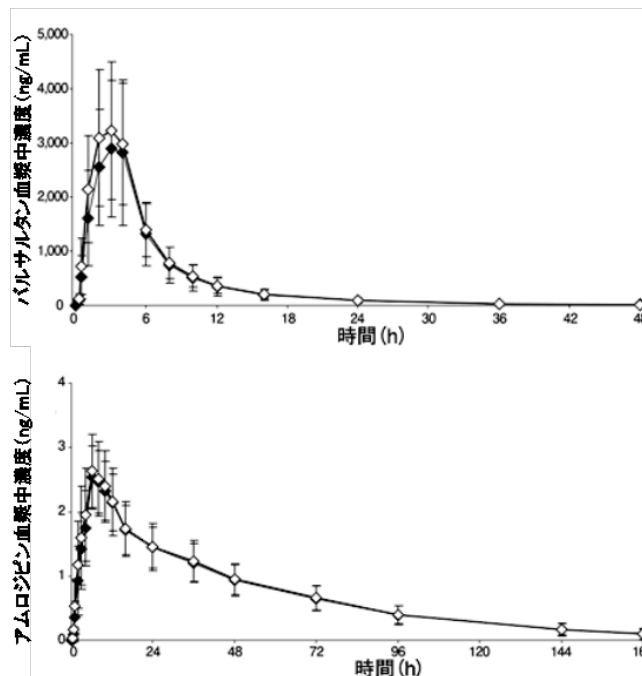
(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 血漿中濃度の推移（健康成人）

① 単回投与試験⁷⁾

健康成人男子にエックスフォーゼ配合錠（VAA80/5mg）を単回経口投与したとき、バルサルタン（VAL）及びアムロジピン（AML）は、それぞれ投与後 3 時間及び 6 時間で最高濃度（C_{max}）に到達し、消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ 8.5 時間及び 38.2 時間であった。（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法）

健康成人男子に VAA80/5mg 及びバルサルタン／アムロジピン併用を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移



◆ VAA80/5mg 投与时, ◇ バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の併用投与时
 平均値 ± 標準偏差 (n = 64)

健康成人男子に VAA80/5mg 及びバルサルタン／アムロジピン併用を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	VAA80/5mg投与时 (n=64)		バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgの併用投与时 (n=64)	
	バルサルタン	アムロジピン	バルサルタン	アムロジピン
C _{max} (ng/mL)	3,260 ± 1,330	2.63 ± 0.462	3,630 ± 1,200	2.75 ± 0.584
T _{max} (h)	3.0 (1.0~4.0)	6.0 (4.0~2.0)	2.0 (1.0~6.0)	6.0 (3.0~12.0)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	20,000 ± 7,890	126 ± 32.9	22,000 ± 7,230	129 ± 33.7
T _{1/2} (h)	8.5 ± 2.2	38.2 ± 7.2	8.4 ± 2.4	38.1 ± 6.6

平均値 ± 標準偏差 Tmax は中央値（最小値～最大値）

なお、同試験で、健康成人男子 32 名を対象に、VAA80/5mg を単回投与した時と、同用量の VAL 錠及び AML 錠を併用単回投与した時の血漿中 VAL 及び AML の薬物動態パラメータを求め、生物学的同等性を検討した。試験は 2×4 クロスオーバー法により実施した。VAA80/5mg、VAL 錠 80mg、AML 錠 5mg を経口投与したときの VAL 及び AML の Cmax 並びに AUC_{0-168h} の比（配合錠/単剤併用）90%信頼区間は、VAL の Cmax では生物学的同等性の基準範囲をわずかに下回っていたが（0.77~0.96）、臨床的影響は無視できるものと考えられ、AUC は基準範囲内にあった。AML の Cmax 及び AUC とともに配合錠投与時と単剤併用時で生物学的に同等であった。

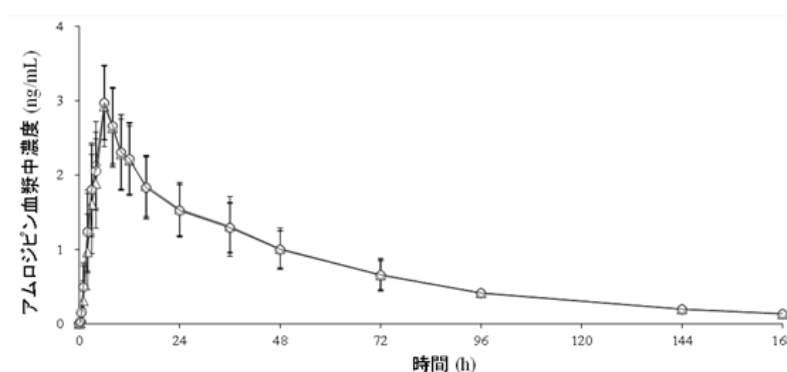
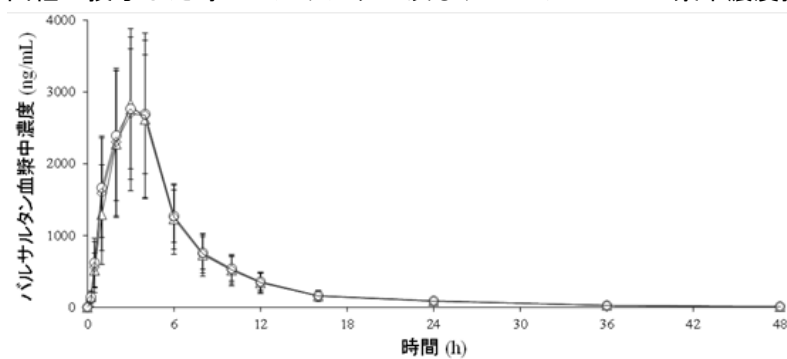
② 反復投与試験

該当資料なし

③ エックスフォージ配合錠と配合 OD 錠の生物学的同等性³⁵⁾

国内において、健康成人男性 60 名を対象に、エックスフォージ配合錠（以下、配合錠）及びエックスフォージ配合 OD 錠（以下、配合 OD 錠）、各 1 錠（VAL80mg 及び AML5mg）を空腹時単回経口投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により検討した。配合錠投与時に対する配合 OD 錠投与時の、VAL 及び AML の Cmax 及び AUC_{0-last} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、配合 OD 錠を水なし又は水ありで服用した場合のいずれにおいても log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり配合錠と生物学的に同等であった。

健康成人男子にエックスフォージ配合 OD 錠及びエックスフォージ配合錠を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移



△配合 OD 錠(水なし)投与 (N=57)、○配合 OD 錠(水あり)投与 (バルサルタン血中濃度(N=57)、アムロジピン血中濃度(N=56))、◇配合錠投与 (n=58) 平均値 ± 標準偏差

エックスフォージ配合錠もしくは配合 OD 錠を単回経口投与したときの
バルサルタンの薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{clast} (ng·h/mL)	AUC _{inf} * (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} * (h)
配合OD錠 (水なし)	57	3080±1150 (37.2%)	18500±6540 (35.4%)	18700±6630 (35.4%)	3.00 (1.00~4.00)	8.49±3.90 (46.0%)
配合OD錠 (水あり)	57	3160±809 (25.6%)	19200±4740 (24.6%)	19500±4750 (24.4%)	3.00 (1.00~4.05)	9.52±8.14 (85.5%)
配合錠	58	3110±1160 (37.4%)	18800±6070 (32.2%)	18900±6200 (32.7%)	3.00 (1.00~4.00)	12.1±21.4 (176.7%)

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

*:配合 OD 錠水なし (n=55)、配合 OD 錠水あり (n=56)、配合錠 (n=56)

エックスフォージ配合錠もしくは配合 OD 錠を単回経口投与したときの
アムロジピンの薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{clast} (ng·h/mL)	AUC _{inf} * (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} * (h)
配合OD錠 (水なし)	57	2.95±0.544 (18.4%)	128±34.2 (26.6%)	133±32.0 (24.0%)	6.00 (4.00~10.00)	40.4±6.71 (16.6%)
配合OD錠 (水あり)	56	3.00±0.503 (16.8%)	128±30.3 (23.7%)	136±34.4 (25.2%)	6.00 (6.00~8.00)	41.9±8.77 (20.9%)
配合錠	58	2.99±0.497 (16.6%)	129±31.2 (24.2%)	136±32.5 (24.0%)	6.00 (3.00~8.00)	41.6±7.34 (17.7%)

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

*: 配合 OD 錠水なし (N=56)、配合錠 (N=57)

④ バルサルタンとアムロジピンの相互作用

健康成人男子 12 名に、バルサルタン (VAL) カプセル 160mg 単独、アムロジピン (AML) 錠 5mg 単独、及び VAL カプセル 160mg と AML 錠 5mg の併用をそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。

VAL と AML を併用投与したときの VAL の薬物動態パラメータは、VAL を単独投与したときとほぼ同様の値を示し、両投与における C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.69~1.04 及び 0.81~1.07 であり、VAL の薬物動態の変動の大きさを考慮すると、単独投与時と併用投与時で差はないと考えられた。また、併用投与したときの AML の薬物動態パラメータは、AML を単独投与したときとほぼ同様の値を示し、C_{max} 及び AUC_{0-168h} の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.98~1.16 及び 0.96~1.08 であり、単独投与時と併用投与時で差は認められなかった。

以上、本試験の結果より、両薬剤の間に薬物間相互作用はないと考えられた (外国人データ) ⁸⁾

	バルサルタン160mg		アムロジピン5mg	
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
C _{max} (ng/mL)	2,307±1,024	2,269±1,571	3.37±0.94	3.54±0.65
t _{max} (h)	4.0(1.5~4.0)	3.0(1.5~4.0)	9.0(6.0~16.0)	8.0(6.0~12.0)
AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	17,750±8,719	17,993±12,228	189±43.2*	192±43.0*
t _{1/2} (h)	5.4±1.9	6.2±3.1	52.3±11.3	60.1±30.9

*アムロジピンは AUC_{0-168h} (ng·h/mL)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響	<p>1) 食事の影響⁹⁾ 健康成人男子 8 名を対象に、エックスフォージ配合錠 (VAA80/5mg) を空腹時及び食後に単回経口投与した場合、空腹時投与に対する食後投与時の C_{max}、AUC_{0-last}、及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、バルサルタン (VAL) ではそれぞれ 0.91 (0.71~1.16)、0.84 (0.68~1.03)、及び 0.88 (0.69~1.11)、アムロジピン (AML) ではそれぞれ 0.97 (0.90~1.05)、1.03 (0.99~1.08)、及び 1.03 (0.99~1.07) であった。食後投与時における VAL の C_{max}、AUC_{0-last}、及び AUC_{0-inf} は、空腹時投与に比べてそれぞれ 9%、16%及び 12%低下し、AML の曝露量は食事の影響を受けなかった。</p>
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	<p>2) 併用薬の影響 該当資料なし</p>
(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	<p>該当資料なし <参考> バルサルタン：該当資料なし アムロジピン¹²⁾：0.0184 (1/h) [5mg 単回経口投与]</p>
(4) クリアランス	<p>該当資料なし <参考> バルサルタン： 全身クリアランス：2.19±0.39 (L/h) [平均±S.D. n=12 20mg 静脈内投与] (外国人データ)¹³⁾ アムロジピン クリアランス：7mL/min/kg [10mg 静脈内投与] (外国人データ)¹¹⁾</p>
(5) 分布容積	<p>該当資料なし <参考> バルサルタン： 16.9±6.9 (L) [平均±S.D. n=12 20mg 静脈内投与] (外国人データ)¹³⁾ アムロジピン： 28.4 (L/kg) [5mg 単回経口投与]¹²⁾</p>
(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>

バルサルタン：動物データ（ラット）¹⁵⁾

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エネルギーを求め、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

アムロジピン：

腸管（外国人データ）¹⁶⁾

2) 吸収率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

39%〔VII-4.4)バイオアベイラビリティの項参照〕（外国人データ）

アムロジピン：

96%〔健康成人男子、¹⁴C-アムロジピン 15mg 単回経口投与または 5mg 静脈内投与〕（外国人データ）¹⁶⁾

3) 腸管循環

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）¹⁷⁾

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とき、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た（腸肝循環）。

アムロジピン：該当資料なし

4) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

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 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。静脈内投与をしたときの $t_{1/2}$ 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) ¹⁰⁾

アムロジピン：

64 (52~80) % [健康成人男子、10mg 単回経口又は静脈内投与] (外国人データ) ¹¹⁾

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ (ラット)

ラットでは移行しにくい。組織内濃度はVII-5.(5)の項参照

アムロジピン：動物データ (ラット) ¹⁸⁾

通過性は極めて低い。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ (ラット) ¹⁹⁾

¹⁴C バルサルタン 600mg/kg を、妊娠 18 日目のラットに単回投与した後、1 時間後及び、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 4 μ g eq./g を示し、母動物の血液中濃度 (9 μ g eq./g) の半分以下であった。投与後 24 時間では胎児中に認められた放射能は、3-4 μ g eq./g であった。

組 織	濃 度 (µg eq./g)	
	1時間	24時間
母動物		
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

アムロジピン ²⁰⁾：

高血圧合併妊婦 2 例でのアムロジピン 5mg/日投与 26 時間後の母体血清及び臍帯血血清濃度は、1 例でそれぞれ 4.0 及び 7.1ng/mL、1 例で 5.6ng/mL 及び 1.3mg/mL であり、胎児への移行が認められたとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）²¹⁾

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 倍であった。AUC は血漿の約 1/4 であった。乳汁中放射能は投与後 48 時間には 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

アムロジピン²⁰⁾：

分娩翌日からアムロジピン 5mg/日内服を開始した高血圧合併患者 2 例において、産後 10 日目及び 7 日目の内服 7 時間後の乳汁中濃度は、それぞれ 5.8 及び 8.0ng/mL であり、乳汁中への移行が認められたとの報告がある。

(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>

バルサルタン：動物データ（ラット）

① 単回投与試験²²⁾

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（t_{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%）。

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
ハダ腺	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²³⁾

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、及び 168 時間の臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与後 1 時間及び 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量は総投与量の 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。

アムロジピン：該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

¹⁴Cバルサルタンを0.05～5μg/mLの濃度で添加したときの、ヒト血漿及び各種血漿中蛋白質との結合率を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93.0%～95.9%であり、濃度に依存しなかった。バルサルタンは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質との結合は可逆的であった。(in vitro)¹³⁾

また、ヒトにおいて、バルサルタンとワルファリンの併用による薬物相互作用は認められなかった。

(外国人データ)²⁴⁾

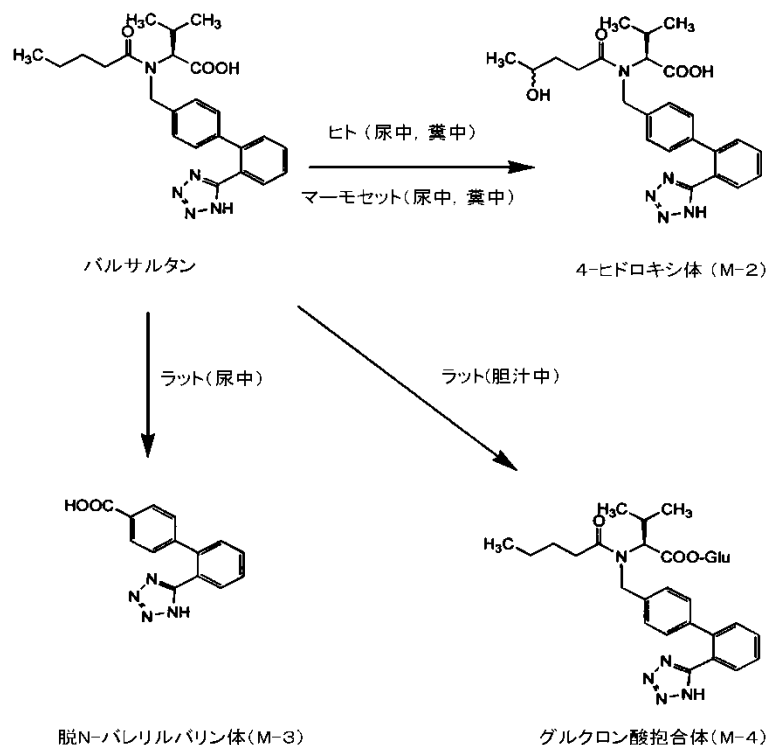
アムロジピン：98% (外国人データ)¹⁴⁾

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

バルサルタン：

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。標品との照合等により、抽出した試料中の代謝物の化学構造を推定した。動物及びヒトにおけるバルサルタンの推定代謝経路を示す²⁵⁾。



健康成人男子 5 名に ¹⁴C バルサルタン 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分析した。
(外国人データ)²⁶⁾

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±3.6	9.8±2.5 (76.0)	1.1±0.6 (8.5)	未検出	未検出
糞	0-72 [*])	83.1±4.0	70.8±6.5 (85.2)	8.0±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±標準偏差
() 内：尿中または糞中総放射能に対する割合 [(%)、原著のデータを用いて算出]

*) : 168h までに糞中排泄された放射エネルギーの 97% が含まれる試料を用いた (主として 12-72h)

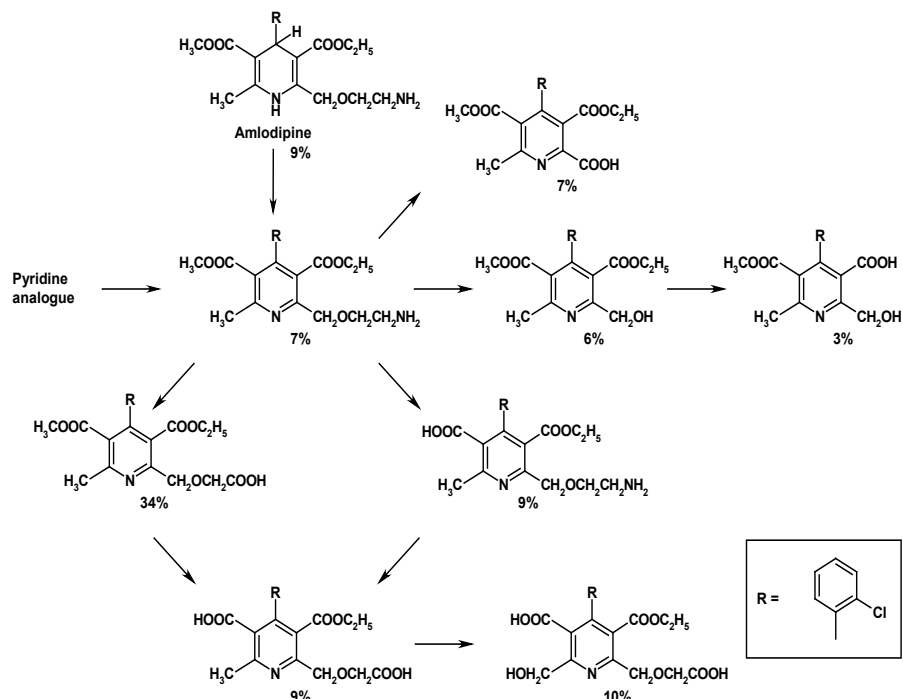
[L 体 (本剤) から R 体 (不活性光学異性体) への生体内変換]

バルサルタンは 1 個の不斉炭素原子を有するため光学異性体 (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。

アムロジピン：

健康成人男子 2 名に、¹⁴C アムロジピン 15mg を単回経口投与又は 5mg 静注投与後 72 時間までの尿中代謝物とその合計に占める割合及び推定代謝経路を下図に示す。ジヒドロピリジン環の酸化が主要代謝経路である。

(外国人データ) 27)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

ヒト肝ミクロソームを用いた試験によると、代謝物 M-2 (4-OH 体) の生成には CYP2C9 が関与することが確認された (*in vitro*) 28)。しかしながら、ヒトにおける M-2 の生成は、バルサルタンの投与量の 9%程度のため、全体的に代謝酵素の寄与は低いと考えられる (外国人データ) 26)。

アムロジピン：

主に CYP3A4 により代謝される。 (外国人データ) 29)

(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>

バルサルタン：

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。バルサルタン 80mg 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。 (*in vitro*) 30)

アムロジピン：

代謝物の薬理的活性はほとんど認められない。 (外国人データ) 16)

VII-7. 排泄

バルサルタン：

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¹⁰⁾。

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、そのほとんどが未変化体であった。(外国人データ)²⁶⁾

¹⁴C バルサルタンを健康成人男性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

アムロジピン：

健康成人男子にアムロジピン 2.5mg 又は 5mg を単回投与したところ、投与 144 時間までに尿中に未変化体が約 8%排泄された。¹²⁾

健康成人男子に ¹⁴C アムロジピン 15mg を空腹時単回投与したとき、投与後 12 日までに投与量の 59%及び 23%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、尿中放射能の 9%が未変化体であった。(外国人データ)¹⁶⁾

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 MDCK II 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

(1) 腹膜透析：該当資料なし

(2) 血液透析：該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

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で服薬させ、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、C_{max} 及び AUC の透析日/非透析日の比の平均値 (5 名) はそれぞれ 1.3 及び 1.6 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みられなかった。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血漿中未変化体濃度に差はみられなかった。以上の結果より、本薬は透析により容易に除去されないと考えられる。(外国人データ)³³⁾

(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), n=5, 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及び通過直後の血漿中未変化体濃度

アムロジピン³⁴⁾：

14~18%程度除去される

(3) 直接血液灌流：該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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	なし
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 ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p> <p>2.4 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、2.2 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物にて以前に過敏症を起こした患者は、重篤な過敏症状が発現する可能性が高いため、投与を避ける必要がある。</p> <p>2.3 VIII-6.(6)妊婦の項参照</p> <p>2.4 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 本剤は、バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の配合剤であり、バルサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。 [5.2 参照]</p> <p>8.2 バルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、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>8.3 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>8.4 降圧作用に基づくめまい、ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p> <p>8.5 アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 記載どおり</p> <p>8.2 バルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤で肝炎が報告されており、肝機能の検査値をモニターするなど十分に注意する必要がある。</p> <p>8.3 バルサルタン投与後に手術を行うと、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ため、手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。</p> <p>8.4 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> <p>8.5 記載どおり</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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。バルサルタンは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

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 RAAS 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、また腎動脈狭窄のある患者では糸球体濾過圧の低下にもかかわらず腎血流量が増加せず、病態を更に悪化させるおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける必要がある。

9.1.2 記載どおり。ディオバン錠の添付文書にあわせて設定した。

9.1.3 バルサルタンは脳血管障害のある患者では、過度の降圧により脳血流低下を起こし、病態を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与する必要がある。

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、バルサルタンの投与により症候性の低血圧を起こすおそれがあり、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。これらの患者に本剤を投与する場合、患者の状態を十分に注意する必要がある。

(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
腎機能障害を悪化させるおそれがある³⁸⁾。

9.2.2 血液透析中の患者

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 バルサルタン、アムロジピンは重篤な腎機能障害のある患者では腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与する必要がある。

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、バルサルタンの投与により症候性の低血圧を起こすおそれがあり、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。これらの患者に本剤を投与する場合、患者の状態を十分に注意する必要がある。

(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

バルサルタン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。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。

(解説)

胆汁排泄される薬剤の肝障害時の排泄への影響は、肝細胞障害より胆汁うっ滞障害の方がより排泄低下をもたらすとされている。バルサルタンは主として胆汁中に排泄され、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上昇するおそれがある。また海外で軽度～中等度の肝障害患者で、健康成人と比較してバルサルタンの血漿中濃度の上昇が認められており、またアムロジピンも肝障害患者で AUC の上昇がみられていることから、これらの患者には慎重に投与する必要がある。

(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。バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある^{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⁾。また、アムロジピンにおける動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。[2.3、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。バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の 3mg/kg/日 で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。更に、バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の 600mg/kg/日 で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。

(解説)

記載どおり。アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている⁴⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

記載どおり

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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 バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。

(解説)

9.8.1 降圧剤に共通の注意事項として記載。

9.8.2 記載どおり

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) [2.4 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	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	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]	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。	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	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	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
ピキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。
シンバスタチン	シンバスタチン80mg（国内未承認の高用量）とアムロジピンの併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	タクロリムスとアムロジピンとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

(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。
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤
記載どおり (VIII-6.特定の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
バルサルタン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.特定の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.特定の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.特定の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.特定の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
- ・CYP3A4阻害剤 (エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等)
記載どおり
- ・CYP3A4阻害剤 (リファンピシン等)
記載どおり
- ・グレープフルーツジュース
記載どおり
- ・降圧作用を有する他の薬剤
記載どおり
- ・シンバスタチン
記載どおり
- ・タクロリムス
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 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.3 腎不全（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

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 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

11.1.10 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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.11 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.12 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。

(解説)

血管浮腫、肝炎、肝機能障害、黄疸、腎不全、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、低血糖、房室ブロックについては、ディオバン錠又はアムロジピンの添付文書の使用上の注意の [重大な副作用] の項に記載されている副作用を設定の対象とした。なお、設定した事象については、国内臨床試験において、重篤と判定された副作用が認められなかったため、いずれも頻度不明とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
皮膚障害	発疹	そう痒症、蕁麻疹	紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症
精神神経系障害	めまい	頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害	しびれ、味覚異常、異常感覚、気分動揺、不安、振戦、錐体外路症状
血液及びリンパ系障害	—	貧血、好酸球数増加、白血球数増加	紫斑
心臓障害	—	期外収縮、心房細動、動悸	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止
血管障害	—	低血圧、ほてり	起立性低血圧、血管炎
胃腸障害	—	便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎	嘔気、嘔吐、膝炎、口内乾燥、排便回数増加
肝胆道系障害	γ-GTP増加、ALT増加	AST増加、血中ビリルビン増加	腹水、ALP増加、LDH増加
呼吸器障害	—	鼻咽頭炎	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血
腎及び尿路障害	尿中血陽性	頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性	排尿障害、多尿、BUN増加、尿管結石
代謝及び栄養障害	高脂血症、高尿酸血症、糖尿病	—	食欲不振、高血糖、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少、低ナトリウム血症
筋骨格系障害	—	腰背部痛、筋痙縮	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感
その他	CK増加	浮腫、耳鳴、無力症（脱力感等）、けん怠感	胸痛、疲労、口渇、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症

(解説)

国内臨床試験においてバルサルタンとアムロジピンの配合剤が投与された患者で0.5%以上に認められた副作用、本剤のCCDS（企業中核データシート）に記載されている副作用、本剤の成分であるバルサルタン又はアムロジピンの使用上の注意のその他の副作用の項に記載されている副作用を記載した。

注意 1) 副作用の頻度については、国内臨床試験成績に基づき分類した。また、本剤のCCDS、又はバルサルタン又はアムロジピンの添付文書に記載があるが、国内で実施された臨床試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

注意 2) 以下の副作用については、国内臨床試験で認められた類似の副作用を併合して頻度を求めた。

副作用名（併合した副作用）

めまい（浮動性めまい、体位性めまい、頭位性回転性めまい）

好酸球数増加（好酸球増多症、好酸球数増加）

尿中蛋白陽性（蛋白尿、尿中蛋白陽性）

高脂血症（高脂血症、高コレステロール血症、血中コレステロール増加）

高尿酸血症（高尿酸血症、血中尿酸増加）

糖尿病（糖尿病、2型糖尿病）

無力症（無力症、筋力低下）

副作用発現状況一覧（エックスフォージ配合錠承認時までの臨床試験：
国内 1301、1302 試験の配合錠投与例の集計、及び特定使用成績調査の集計）

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績調査	合計
		累計	
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	3 (0.35)	1 (0.03)	4 (0.10)
気管支炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
歯肉炎	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
鼻咽頭炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.12)	-	1 (0.02)
副腎新生物	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	6 (0.71)	-	6 (0.14)
貧血	3 (0.35)	-	3 (0.07)
ビタミンB12欠乏性貧血	1 (0.12)	-	1 (0.02)
好酸球増加症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
白血球増加症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
代謝および栄養障害	14 (1.65)	8 (0.24)	22 (0.53)
糖尿病	3 (0.35)	-	3 (0.07)
痛風	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高コレステロール血症	2 (0.24)	1 (0.03)	3 (0.07)
高カリウム血症	-	3 (0.09)	3 (0.07)
高尿酸血症	4 (0.47)	2 (0.06)	6 (0.14)
低カリウム血症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高脂血症	5 (0.59)	-	5 (0.12)
成人潜在性自己免疫性糖尿病	1 (0.12)	-	1 (0.02)
2型糖尿病	1 (0.12)	-	1 (0.02)
精神障害	1 (0.12)	2 (0.06)	3 (0.07)
幻覚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
不眠症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
睡眠障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害	16 (1.89)	8 (0.24)	24 (0.57)
小脳梗塞	1 (0.12)	-	1 (0.02)
脳梗塞	-	1 (0.03)	1 (0.02)
浮動性めまい	7 (0.83)	4 (0.12)	11 (0.26)
体位性めまい	1 (0.12)	4 (0.12)	5 (0.12)
頭部不快感	1 (0.12)	-	1 (0.02)
頭痛	3 (0.35)	-	3 (0.07)
末梢性ニューロパチー	1 (0.12)	-	1 (0.02)
傾眠	2 (0.24)	-	2 (0.05)
脳底動脈閉塞	1 (0.12)	-	1 (0.02)
眼障害	4 (0.47)	2 (0.06)	6 (0.14)
眼精疲労	-	1 (0.03)	1 (0.02)
結膜出血	1 (0.12)	-	1 (0.02)
眼瞼浮腫	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高眼圧症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
硝子体浮遊物	1 (0.12)	-	1 (0.02)
涙器障害	1 (0.12)	-	1 (0.02)
網脈絡膜症	1 (0.12)	-	1 (0.02)

耳および迷路障害	3 (0.35)	-	3 (0.07)
耳痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
耳鳴	1 (0.12)	-	1 (0.02)
頭位性回転性めまい	1 (0.12)	-	1 (0.02)
心臓障害	5 (0.59)	2 (0.06)	7 (0.17)
心房細動	1 (0.12)	-	1 (0.02)
房室ブロック	-	1 (0.03)	1 (0.02)
心不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
うっ血性心不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
動悸	1 (0.12)	-	1 (0.02)
心室性期外収縮	2 (0.24)	-	2 (0.05)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血管障害	3 (0.35)	17 (0.51)	20 (0.48)
動脈硬化症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
潮紅	-	2 (0.06)	2 (0.05)
高血圧	-	1 (0.03)	1 (0.02)
低血圧	-	13 (0.39)	13 (0.31)
起立性低血圧	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ほてり	2 (0.24)	-	2 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2 (0.06)	2 (0.05)
喘息	-	1 (0.03)	1 (0.02)
咳嗽	-	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	11 (1.30)	7 (0.21)	18 (0.43)
腹部膨満	1 (0.12)	-	1 (0.02)
下腹部痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
アフタ性口内炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
便秘	2 (0.24)	-	2 (0.05)
下痢	2 (0.24)	-	2 (0.05)
消化不良	1 (0.12)	-	1 (0.02)
胃ポリープ	1 (0.12)	-	1 (0.02)
胃炎	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
胃食道逆流性疾患	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
歯肉腫脹	-	3 (0.09)	3 (0.07)
悪心	-	2 (0.06)	2 (0.05)
口の錯感覚	1 (0.12)	-	1 (0.02)
肝胆道系障害	5 (0.59)	7 (0.21)	12 (0.29)
胆石症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
肝機能異常	3 (0.35)	7 (0.21)	10 (0.24)
胆嚢ポリープ	1 (0.12)	-	1 (0.02)
肝損傷	1 (0.12)	-	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.83)	4 (0.12)	11 (0.26)
皮膚炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
光線過敏性反応	-	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
発疹	4 (0.47)	-	4 (0.10)
脂漏性皮膚炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.35)	2 (0.06)	5 (0.12)
背部痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
頸部脊柱管狭窄症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腰部脊柱管狭窄症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
筋痙縮	1 (0.12)	-	1 (0.02)
筋力低下	1 (0.12)	-	1 (0.02)

腎および尿路障害	3 (0.35)	7 (0.21)	10 (0.24)
水腎症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
緊張性膀胱	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腎結石症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
夜間頻尿	1 (0.12)	-	1 (0.02)
蛋白尿	1 (0.12)	-	1 (0.02)
腎障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腎機能障害	-	4 (0.12)	4 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.71)	5 (0.15)	11 (0.26)
無力症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
疲労	-	1 (0.03)	1 (0.02)
異常感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠感	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
浮腫	-	3 (0.09)	3 (0.07)
末梢性浮腫	3 (0.35)	-	3 (0.07)
炎症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
臨床検査	40 (4.72)	37 (1.11)	77 (1.84)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.71)	4 (0.12)	10 (0.24)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)	3 (0.09)	4 (0.10)
好塩基球数増加	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
血中コレステロール増加	3 (0.35)	-	3 (0.07)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.83)	-	7 (0.17)
血中クレアチニン増加	1 (0.12)	3 (0.09)	4 (0.10)
血中カリウム減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中カリウム増加	-	3 (0.09)	3 (0.07)
血圧低下	2 (0.24)	16 (0.48)	18 (0.43)
拡張期血圧低下	-	5 (0.15)	5 (0.12)
収縮期血圧上昇	-	2 (0.06)	2 (0.05)
血中尿素増加	-	3 (0.09)	3 (0.07)
血中尿酸増加	5 (0.59)	2 (0.06)	7 (0.17)
好酸球数増加	2 (0.24)	-	2 (0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (1.30)	2 (0.06)	13 (0.31)
尿中血陽性	4 (0.47)	-	4 (0.10)
脂質異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
リンパ球数増加	1 (0.12)	-	1 (0.02)
好中球数減少	1 (0.12)	-	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	1 (0.12)	-	1 (0.02)
ヘリコバクター検査陽性	-	1 (0.03)	1 (0.02)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 11.0 版 (MedDRA/J version16.1) の基本語を使用し表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 特になし

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

13.2.1 アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であるとの報告がある。

13.2.2 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。なお、バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%、98%であり、血液透析によって除去できない。

(解説)

ディオバン錠及びアムロジピンの添付文書にあわせて設定した。

VIII-11. 適用上の注意

◇エックスフォージ配合錠、エックスフォージ配合OD錠に共通

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

(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。

◇エックスフォージ配合OD錠

14.1.2 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。[20.参照]

14.1.3 本剤はPTPシートから取り出す際、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押し出すことが望ましい。

14.1.4 本剤は舌の上のせて唾液を湿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)

記載どおり

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

記載どおり

(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. 中枢神経系に及ぼす影響

(1) ラットを用いた 2 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験

ラットに 80/3.6、240/10.8 及び 480/21.6mg/kg/日の用量のバルサルタン (VAL) /アムロジピン (AML) を 2 週間反復経口投与した。また、48/3、120/7.5 及び 240/15mg/kg/日の用量の VAL/AML を 13 週間反復経口投与した。一般状態を 1 日 2 回 (投与前及び投与約 2 時間後) 観察した結果、いずれの毒性試験においても中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

(2) マーモセットを用いた 2 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験

マーモセットに 80/5、240/15、及び 480/30mg/kg/日の用量の VAL/AML を 2 週間反復経口投与した。一般状態を 1 日 3 回 (投与前、投与約 2 及び 6 時間後) 観察した結果、240/15mg/kg/日以上 の併用投与群では嘔吐がみられたものの、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は観察されなかった。また、40/2.5、80/5 及び 160/10→80/5mg/kg/日の用量の VAL/AML を 13 週間反復経口投与した (高用量群は 160/10mg/kg/日で 9 日間投与後、10~14 日目の投与を中止し、15 日目以降 80/5mg/kg/日で投与)。一般状態を 1 日 2 回 (投与前、投与約 2~3 時間後) 観察した結果、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

2. 心電図に及ぼす影響

マーモセットに 80/5、240/15、及び 480/30mg/kg/日の用量の VAL/AML を 2 週間反復経口投与した。心電図検査を投与前及び投与 2 週間後の投与約 4~5 時間後に実施した結果、VAL/AML 投与に起因した心電図への影響はみられなかった。また、40/2.5、80/5 及び 160/10→80/5mg/kg/日の用量の VAL/AML を 13 週間反復経口投与した (高用量群は 160/10mg/kg/日で 9 日間投与後、10~14 日目の投与を中止し、15 日目以降 80/5mg/kg/日で投与)。心電図検査を投与前、投与 4 又は 5 (4 週で測定できなかった動物のみ 5 週で実施)、8、及び 12 週間後の投与約 1.5~2.5 時間後に実施した結果、VAL/AML 投与に起因した心電図への影響はみられなかった。

(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

単回投与毒性試験は実施していないが、ラット又はマーモセットを用いた投与量漸増試験及び反復投与毒性試験から概略の致死量を推定した。

1) ラット

投与量漸増試験において、VAL/AML を 400/36.0mg/kg/日で併用投与した際、雄では死亡はみられず、雌で 3 例中 1 例に死亡が認められたため、概略の致死量は雄で 400/36.0mg/kg 超、雌で 400/36.0mg/kg であると考えられた。2 週間投与量設定試験では、320/28.8→240/21.6mg/kg/日で投与した際、投与 4~8 日目の間に雌雄ともに死亡例が認められたため、概略の致死量は 320/28.8mg/kg と考えられた。また、2 週間反復経口投与毒性試験では、最高投与量 (480/21.6mg/kg) でも死亡が認められなかったことから、概略の致死量は 480/21.6mg/kg 超と考えられた。

2) マーモセット

2 週間反復経口投与毒性試験において、最高投与量 (480/30mg/kg/日) でも急性の毒性による死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 480/30mg/kg 超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD	強制経口	13週間	0/0, 48/3, 120/7.5, 240/15, 240/0, 0/15	雄：48/3未満 雌：48/3
	強制経口	13週間 ^{b)}	0/0, 4/0.25, 16/1, 48/3	雄：16/1
コモン マーモセット	強制経口	13週間	0/0, 40/2.5, 80/5, 160/10→80/5*, 160/0→80/0*, 0/10→0/5* (*=10日～14日の期間投与を中止した後, 15日目に投与量を減量し, 投与を再開)	40/2.5

a) バルサルタン/アムロジピンの投与量、アムロジピン投与量は遊離塩基量、対照群 (0/0) は溶媒投与。

b) 雄性ラットのみ使用

1) ラット

13週間反復投与毒性試験において、240/15 mg/kg/日投与群で一般状態の悪化による切迫殺例が雌雄各1例に認められた。

一般状態の変化として、240/15 mg/kg/日投与群及び VAL 単独投与群、並びに AML 単独投与群で皮膚の発赤の発現例数の増加がみられたが、休薬により回復した。対照群を除くすべての投与群で体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、120/7.5 mg/kg/日以上併用投与群又は VAL 単独投与群で赤血球系パラメータの低下、網状赤血球数の減少が認められた。血液生化学的検査では、120/7.5 mg/kg/日以上併用投与群、VAL 単独投与群又は AML 単独投与群で種々の変化 (BUN、クレアチニン、カリウム又はリンの増加、総蛋白及びアルブミンの低下等) がみられた。血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの変化も、休薬による回復性が確認された。

器官重量の変化として、すべての併用投与群及び VAL 単独投与群で心臓重量の低下が認められた。

病理組織学的検査では、120/7.5 mg/kg/日以上併用投与群及び VAL 単独投与群で腎臓における尿細管及び皮質細動脈の変化、並びに腺胃の炎症、びらん又は潰瘍が認められた。腺胃の炎症は 48/3 mg/kg/日投与群の雄においても認められた。腎臓における変化は休薬期間後にも認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は、雄で 48/3 mg/kg/日未満であり、雌で 48/3 mg/kg/日であると考えられた。

雄性ラットを用いた 13週間反復投与毒性試験では、いずれの投与群においても死亡は認められなかった。体重の増加抑制が 48/3 mg/kg/日投与群で認められた。病理組織学的検査では、48/3 mg/kg/日投与群で胃の炎症、腺胃の浮腫の発現例数及び程度の増加がみられ、さらに 1例に腺胃のびらんが認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は 16/1 mg/kg/日と考えられた。

2) マーモセット

13週間反復投与毒性試験において高用量併用投与群及び VAL 単独投与群の雌の各1例に、瀕死又は死亡が認められた。

生存例における一般状態の変化として、高用量併用投与群 (160/10→80/5 mg/kg/日)、VAL 単独投与群 (160/0→80/0 mg/kg/日) 及び AML 単独投与群 (0/10→0/5 mg/kg/日) で消瘦、糞便の変化 (血液様便、粘液便、軟便又は下痢) 又は嘔吐がみられた。

血液学的検査では、高用量併用投与群及び VAL 単独投与群で赤血球系パラメータの低下がみられた。血液生化学的検査では、80/5 mg/kg/日併用投与群及び VAL 単独投与群で BUN の増加がみられた。

病理組織学的検査では高用量併用投与群及び VAL 単独投与群で、腎臓における尿細管及び皮質細動脈の変化が認められた。その他の病理組織学的変化として、高用量併用投与群及び AML 単独投与群の心臓で心房のリンパ球性炎症が、高用量併用投与群、VAL 単独投与群及び AML 単独投与群で盲腸又は結腸のびらん又は潰瘍が認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は 40/2.5 mg/kg/日であると考えられた。

(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

動物種/ 系統	投与経路	投与期間	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				母動物 ^{b)}	胎児
ラット /SD	強制経口	妊娠6日 ~17日	0/0, 80/3.6, 160/7.2, 320/14.4, 320/0, 0/14.4	320/14.4	160/7.2

a) バルサルタン/アムロジピンの投与量、アムロジピン投与量は遊離塩基量、
対照群 (0/0) は
溶媒投与

b) 生殖発生毒性に対する無毒性量

160/7.2mg/kg/日以上 の併用投与群及び AML 単独投与群において、母動物の体重増加抑制が認められた。胎児への影響として 320/14.4mg/kg/日投与群及び VAL 単独投与群において、尿管拡張の発現率の増加、320/14.4mg/kg/日投与群で胸骨分節形態異常及び指節骨未骨化の発現率の増加が認められ、母動物に対する毒性用量で胎児への発育遅延作用が示された。VAL 及び AML の併用投与で催奇形性は認められなかった。

(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

X-1. 規制区分
 製剤：エックスフォージ配合錠、配合 OD 錠 劇薬、処方箋医薬品^注
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：
 バルサルタン：該当しない
 アムロジピンベシル酸塩：毒薬

X-2. 有効期間
 エックスフォージ配合錠：3年
 エックスフォージ配合 OD 錠：3年

X-3. 包装状態での貯法
 エックスフォージ配合錠：室温保存
 エックスフォージ配合 OD 錠：室温保存

X-4. 取扱い上の注意
 エックスフォージ配合 OD 錠：

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。

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

X-7. 国際誕生年月日
 2006年12月22日

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

	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
エックス フォージ 配合錠	2010年 1月20日	22200AMX00237000	2010年 4月16日	2010年 4月16日
エックス フォージ 配合 OD 錠	2015年 2月16日	22700AMX00452000	2015年 6月19日	2015年 6月19日

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
 該当しない

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：2018年12月20日（厚生労働省 薬生薬審発 1220 第1号）
 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第14条
 第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

X-11. 再審査期間
 エックスフォージ配合錠：4年（2010年1月20日～2014年1月19日）
 エックスフォージ配合 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
エックス フォージ 配合錠	2149114F1021	2149114F1021	PTP 140錠： 1198089010101	621980801
エックス フォージ 配合OD錠	2149114F2028	2149114F2028	PTP 140錠： 1242294010201	622422901

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) 萩原俊男ほか：血圧 2010; 17(4): 314-328 | [20101478] |
| 2) 社内資料：本態性高血圧症に対する長期試験（2010年1月20日承認、CTD2.7.6-5.2.1） | [20100057] |
| 3) Criscione L et al: Br J Pharmacol 1993; 110(2): 761-771 (PMID: 8242249) | [19992033] |
| 4) Takimoto M et al: Eur J Pharmacol 1999; 370(2): 169-177 (PMID: 10323266) | [20000296] |
| 5) Cappuccio FP et al : J Hum Hypertens 1991; 5(2): 115-119 (PMID: 1830107) | [20093953] |
| 6) 社内資料：高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用(経口投与試験（2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.1.2）) | [20100058] |
| 7) 社内資料：配合剤投与時と併用投与時の生物学的同等性の検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.6-1.2.3） | [20100053] |
| 8) 社内資料：バルサルタンとアムロジピンの薬物間相互作用の検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.6-3.1.1） | [20100055] |
| 9) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.6-1.1.1） | [20100054] |
| 10) Flesch G et al: Eur J Clin Pharmacol 1997; 52(2): 115-120 (PMID: 9174680) | [19992114] |
| 11) Faulkner JK et al : Br J Clin Pharmacol 1986; 22(1): 21-25 (PMID: 2943308) | [20094058] |
| 12) 中島光好ほか：臨床医薬 1991; 7(7): 1407-1435 | [19997073] |
| 13) Colussi DM et al: J Clin Pharmacol 1997; 37(3): 214-221 (PMID: 9089423) | [19992113] |
| 14) Meredith PA et al : Clin Pharmacokinet 1992; 22(1): 22-31 (PMID: 1532771) | [20094061] |
| 15) 社内資料：ラットにおける消化管吸収部位 | [20004312] |
| 16) Beresford AP et al : Xenobiotica 1988; 18(2): 245-254 (PMID: 2967593) | [20094059] |
| 17) 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] |
| 18) 山田静雄ほか：薬理と治療 1995; 23(1): 75-86 | [19997043] |
| 19) 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] |
| 20) 石井真理子ほか：日本病院薬剤師会雑誌 2009; 45(6): 817-820 | [20094625] |
| 21) 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] |
| 22) 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] |
| 23) 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] |
| 24) Knight H. et al.: Am J Hypertens 2000; 13(4 Pt 2): 181A. | [20005456] |
| 25) 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] |
| 26) Waldmeier F et al: Xenobiotica 1997; 27(1): 59-71 (PMID: 9041679) | [19992107] |

- 27) Murdoch D et al : Drugs 1991; 41(3): 478-505 (PMID: 1711448) [20093952]
- 28) Nakashima A et al: Xenobiotica 2005; 35(6): 586-602 (PMID: 16192110) [20055471]
- 29) Guengerich FP et al : J Med Chem 1991; 34(6): 1838-1844 (PMID: 2061924) [20094060]
- 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) 竜崎崇和ほか : 日本透析医学会雑誌 1998; 31(1): 45-51 [19997222]
- 35) 社内資料 : OD錠投与時と普通錠投与時の生物学的同等性の検討 [20150263]
- 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]
- 41) Naito T et al: J Human Lactation 2015; 31(2): 301-306 (PMID: 25447596) [20170470]

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

バルサルタンとアムロジピンの配合錠は、世界 120 カ国以上で承認されており、主に Exforge の販売名で承認されている（2022 年 5 月現在）。なお、配合 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・効果、用法・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
成人には 1 日 1 回 1 錠（バルサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

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（2021 年 4 月）

販売名	Exforge®(amlodipine and valsartan) tablets
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
剤型	バルサルタン160mg / アムロジピン 5mg バルサルタン160mg / アムロジピン 10mg バルサルタン320mg / アムロジピン 5mg バルサルタン320mg / アムロジピン 10mg
効能・効果	<p>Exforge（アムロジピン及びバルサルタン）は高血圧の治療に適応とする。</p> <p>Exforge は単独療法で血圧が適切にコントロールされない患者に投与できる。</p> <p>Exforge は目標血圧を達成するために複数の薬剤が必要となる患者に対する初回治療として投与できる。</p> <p>高血圧の初回治療としてExforgeを選択する場合は、本剤の最低用量に対する忍容性の有無などを含めた潜在的なベネフィット及びリスクの評価により決定すること。</p> <p>第 2 期高血圧（中等度又は重度）の患者は、心血管事象（脳卒中、心臓発作、及び心不全など）、腎不全、及び視覚障害のリスクが比較的高いため、迅速に治療を行うことが臨床的にも重要である。初回治療として併用療法を行う場合は、ベースラインの血圧、目標血圧、単独療法と比較して併用療法による目標血圧達成の可能性の高さなどを考慮して個別に決定すること。目標血圧は患者のリスクによりそれぞれ異なる。</p> <p>高用量での要因試験のデータから、アムロジピン又はバルサルタン単独療法と比較した Exforge による目標血圧への到達率が推定される。</p> <p>以下の図は、ベースラインの収縮期又は拡張期血圧が、Exforge 320/10mg の投与により収縮期又は拡張期血圧がコントロールされる確率の推計である。それぞれの治療群の曲線は、ロジスティック回帰分析モデルにより推計した。ベースラインの血圧が高い被験者が少ないため、それぞれの曲線の右裾の推計値の信頼性は低い。</p> <p>(図 投与 8 週時点における Exforge320/10mg、バルサルタン 320mg、アムロジピン 10mg、プラセボによる目標血圧の推定達成率)</p>

効能・効果
(つづき)

例えば、ベースラインの血圧が 160/100mmHg の患者がアムロジピン単独療法により目標血圧である <140 mmHg (収縮期) 及び <90mmHg (拡張期) を達成する推定確率はそれぞれ約 67%及び 80%であり、バルサルタン単独療法によりこの目標血圧を達成する推定確率は約 47% (収縮期) 又は 62% (拡張期) である。Exforge によりこの目標血圧を達成する推定確率は約 80% (収縮期) 又は 85% (拡張期) に上昇する。プラセボによりこの目標血圧を達成する推定確率は約 28% (収縮期) 又は 37% (拡張期) である。

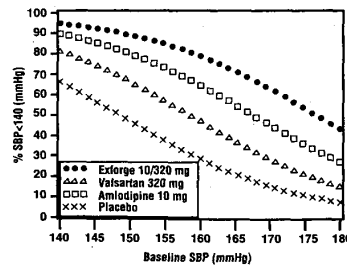


図 1 : 8 週目における収縮期血圧 140mmHg 未満の達成率

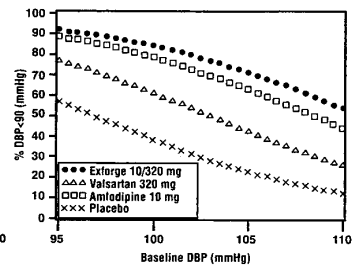


図 2 : 8 週目における収縮期血圧 90mmHg 未満の達成率

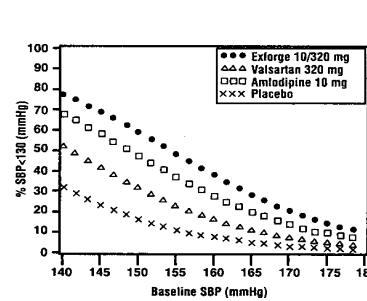
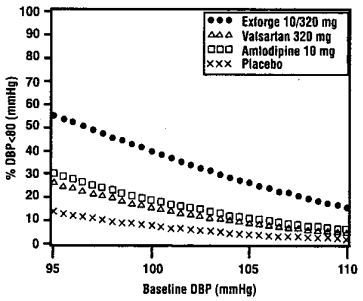


図 3 : 8 週目における収縮期血圧 130mmHg 未満の達成率



4 : 8 週目における拡張期血圧 80mmHg 未満の達成率

用法・用量	<p>一般的留意事項 1日1回投与。血圧のコントロールに必要な場合には、投与開始の1~2週間後に投与量を最大で320/10mg錠1日1回投与まで増量してもよい。降圧効果は投与開始又は用量変更から2週間以内に得られることが多い。 Exforgeは食後又は空腹時のいずれにも服薬することができる。 Exforgeは他の降圧剤と併用投与することができる。</p> <p>追加療法 アムロジピン（又は別のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬）あるいはバルサルタン（又は別のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）の単独療法で血圧が適切にコントロールされない患者は、Exforgeに変更してもよい。 いずれかの薬剤の単独投与によって用量制限的な副作用が発現した患者では、同様の降圧効果を得るために、その薬剤の成分含量が低く、もう一方の薬剤成分も含有するExforgeに変更してもよい。変更後はExforgeに対する臨床反応の評価を行うこと。投与開始の3~4週後に血圧のコントロールが不良な場合には、投与量を最大で320/10mgまで増量してもよい。</p> <p>薬剤の変更 バルサルタンとアムロジピンを別々の錠剤として投与している患者では、利便性のため、各成分の同じ用量を含有するExforgeに変更してもよい。</p> <p>初期治療 単独療法で血圧が適切にコントロールされないと予想される場合に、Exforgeの投与を開始する。体液量の減少を認めない患者に対するExforgeの開始用量は、通常160/5mg1日1回投与である。</p>
-------	--

(2021年4月改訂)

EU 添付文書 (2021年10月)

販売名	1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Exforge 5 mg/80 mg film-coated tablets Exforge 5 mg/160 mg film-coated tablets Exforge 10 mg/160 mg film-coated tablets
剤型	3. PHARMACEUTICAL FORM Film-coated tablet
効能効果	4.1 Therapeutic indications Treatment of essential hypertension. Exforge is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on amlodipine or valsartan monotherapy.
用法用量	4.2 Posology and method of administration Posology The recommended dose of Exforge is one tablet per day. Exforge 5 mg/80 mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 5 mg or valsartan 80 mg alone. Exforge 5 mg/160 mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 5 mg or valsartan 160 mg alone. Exforge 10 mg/160 mg may be administered in patients whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine 10 mg or valsartan 160 mg alone or with Exforge 5 mg/160 mg. Exforge can be used with or without food. Individual dose titration with the components (i.e. amlodipine and valsartan) is recommended before changing to the fixed dose combination. When clinically appropriate, direct change from monotherapy to the fixed-dose combination may be considered.

For convenience, patients receiving valsartan and amlodipine from separate tablets/capsules may be switched to Exforge containing the same component doses.

(2021年10月改訂)

X II-2. 海外における臨床
支援情報

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。バルサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。また、アムロジピンにおける動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。[2.3、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、アムロジピンはヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。更に、バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年4月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Exforge can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the reninangiotensin system during the second and third

	<p>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 (see Clinical Considerations).</p> <p>When pregnancy is detected, discontinue EXFORGE 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 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal risk 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>Fetal/Neonatal Adverse Reactions 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. 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 Exforge for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of in utero exposure to Exforge, 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>Data Animal Data In rats, administered 20 mg/kg/day amlodipine plus 320 mg/kg/day valsartan, treatment-related maternal and fetal effects (developmental delays and alterations noted in the presence of significant maternal</p>
--	---

	<p>toxicity) were noted with the high dose combination. This corresponds to dose multiples of 9 and 19.5 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg/day for amlodipine and 320 mg/day for valsartan (based on body surface area and considering a 60 kg patient).</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There is limited information regarding the presence of Exforge in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Valsartan is present in rat milk. Limited published studies report that amlodipine is present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Exforge.</p> <p>Data 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8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines 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、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of Exforge in pediatric patients have not been established

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	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
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	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
XⅢ-2. その他の関連資料	該当資料なし

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