

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

アテディオ 配合錠
ATEDIO® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中バルサルタン 80mg 及びシルニジピン 10mg を含有する。
一般名	和名：バルサルタン（JAN） シルニジピン（JAN） 洋名：Valsartan（JAN）、valsartan（INN） Cilnidipine（JAN）、cilnidipine（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月23日 発売年月日：2014年5月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：EA ファーマ株式会社 販 売：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本 IF は 2021 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認
 してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

ユーザー自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、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医療機器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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが 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 を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 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	2
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	3
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	5
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	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
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	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14

VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	31
6. 代謝	33
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
7. 相互作用	43
8. 副作用	46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	50
12. その他の注意	50
IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51
X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53

7. 国際誕生年月日	53
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	53
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	53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投与期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56
XII. 参考資料	57
1. 主な外国での発売状況（2020年2月現在）	57
2. 海外における臨床支援情報	57
XIII. 備考	58
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	58
2. その他の関連資料	58

略語表

略語	略語内容
ACE	angiotensin converting enzyme : アンジオテンシン変換酵素
AL-P	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
ARB	angiotensin II type 1 receptor blocker : アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT ₁	angiotensin II type 1 : アンジオテンシンⅡタイプ1
AUC	area under the concentration-time curve : 血漿中濃度曲線下面積
BP	blood pressure : 血圧
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CK	creatine kinase : クレアチニンキナーゼ
CRP	C-reactive protein : C反応性タンパク
CYP	cytochrome P450 : チトクロームP450
DHP	Dihydropyridine : ジヒドロピリジン
eGFR	estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体濾過量 (値)
EHBRs	Eisai hyperbilirubinemic rats : エーザイ高ビリルビン血症ラット
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry : 国際純正および応用化学連合
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals : 日本医薬品一般の名称
LD ₅₀	median lethal dose : 50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein : 低比重リポタンパク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版
MPR	pulse rate in the morning : 早朝心拍数
MRP2	multidrug resistance-associated protein 2 : 多剤耐性関連タンパク質2
MSBP	systolic blood pressure in the morning : 早朝収縮期血圧
NA	noradrenaline : ノルアドレナリン
NS	not significant : 有意でない
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
OATP	organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
PTP	press through pack : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装形態のこと
Q-T 時間	: 心電図でQ波の始まりからT波の終わりまでの時間
RAS	renin angiotensin system : レニン-アンジオテンシン系
RH	relative humidity : 相対湿度
RMP	risk management plan : リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
S. E.	standard error : 標準誤差
SHR	spontaneously hypertensive rat : 高血圧自然発症ラット
ST	: 心電図の波形様式の一つ
T 波	: 心電図の波形様式の一つ
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis : 中毒性表皮壊死融解症
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio : 尿中アルブミン-クレアチニン比
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（以下、RAS 阻害薬）であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、ARB）に分類されるバルサルタンと L/N 型 Ca 拮抗薬であるシルニジピンの 2 つの成分からなる配合剤である。

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 受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡの作用に拮抗することによって降圧効果を発揮する。

シルニジピンは、血管の L 型 Ca チャネルのブロックによる降圧効果だけでなく¹⁾、交感神経の終末に存在する N 型 Ca チャネルをブロックし交感神経の興奮によって引き起こされるノルアドレナリン放出を低下させることにより、ストレス性昇圧を抑制すると考えられる^{2~5)}。

高血圧症の発症及び進展には複数の因子が存在しており、高血圧治療ガイドラインでは降圧が不十分な場合に作用機序の異なる降圧薬による併用療法が推奨され、ARB とカルシウム拮抗薬の併用療法は推奨される組み合わせの一つに挙げられている。また、配合剤は服薬錠数の低減により、服薬コンプライアンス向上に大きく寄与し、アドヒアランス（治療継続）の改善が期待されている。

以上のことから、作用機序の異なる降圧効果とアドヒアランスの改善による血圧コントロールの改善が期待される薬剤として、バルサルタンとシルニジピンの 2 つの成分からなる本剤が開発され、2014 年 3 月に「高血圧症」の効能・効果にて承認された。

さらに、再審査期間（2014 年 3 月～2018 年 3 月）に実施した製造販売後調査等により有効性及び安全性が確認され、2019 年 9 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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. アテディオ配合錠は、バルサルタン 80 mg 単独投与又はシルニジピン 10 mg 単独投与と降圧効果を比較した第Ⅲ相試験において、単独投与に比較して優越性が検証された。「V. 5. 臨床成績」の項参照

2. 副作用（臨床検査値異常を含む）は承認時までの国内臨床試験で 459 例中 55 例（12.0%）に認められた。主な副作用は高尿酸血症 6 例（1.3%）、ALT 増加 5 例（1.1%）であった。

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、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（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

アテディオ配合錠は、ARB バルサルタン 80 mg と交感神経の N 型 Ca チャネルをブロックする L/N 型 Ca 拮抗薬シルニジピン 10 mg の両成分を含有する本邦初の配合剤である。「VI. 2. 薬理作用」の項参照

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

(2021年1月27日時点)

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 (RMP 策定対象外の事例)

4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
バルサルタン：	$C_{24}H_{29}N_5O_3$	435.52
シルニジピン：	$C_{27}H_{28}N_2O_7$	492.52

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}pentanamido)butanoic acid (IUPAC)

<シルニジピン>

3-(2-Methoxyethyl)5-[(2*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl](4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AJH801

III. 有効成分に関する項目

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。

シルニジピン：淡黄色の結晶性の粉末である。光によって徐々に帯赤黄色となり、分解する。

(2) 溶解性

<バルサルタン>

メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

<シルニジピン>

アセトニトリルに溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

バルサルタン：該当資料なし

シルニジピン：25℃、75%RH 及び 25℃、95%RH 7 日間で吸湿を認めなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

バルサルタン：約 103℃（融点）

シルニジピン：107～112℃（融点）

(5) 酸塩基解離定数

バルサルタン：該当資料なし

シルニジピン：ほとんど解離しない。（電位差滴定法）

(6) 分配係数

<バルサルタン>

3.62 (1-オクタノール/水)

0.46 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液)

[pH7.0 緩衝液の組成 (mol/L) : リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)、クエン酸一水和物 (0.018)、塩化カリウム (0.573)]

<シルニジピン>

1-オクタノール/Britton-Robinson Buffer 間の分配係数は下表に示すとおり、水相にはほとんど分配されず、pH の変化による傾向もみられなかった。

(20±2℃)

pH	分配係数 (logP)
3	5.7
7	5.7
11	5.9

(7) その他の主な示性値

<バルサルタン>

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

<シルニジピン>

旋光度： アセトニトリル溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

吸光度：

極大吸収波長	240 nm	355 nm
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	779.6	141.2

メタノール溶液 (10 μg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<バルサルタン>

日局収載品目であり安定性試験は実施していない。

<シルニジピン>

1) 各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存形態	期間	結果
室温、遮光 (温度：4~37°C 湿度：21~100%RH)	ポリエチレン袋 (気密)	39 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

苛酷試験

	保存条件	保存形態	期間	結果
温度	60°C、遮光	ポリエチレン袋 (気密)	6 ヶ月	規格内
湿度	40°C 75%RH、遮光	シャーレ (開放)	6 ヶ月	規格内
光	室内散乱光 (約 6 万 lux・時) 室温 (温度：4~28°C 湿度：22~77%RH)	ポリエチレン袋 (気密)	4 週	規格外 (分解物 I を認める)
	キセノンランプ (約 60 万 lux・時) 成り行き温度 (約 36°C)	ポリエチレン袋 (気密)	8 時間	規格外 (分解物 I、III 及び着色、 においの発生を認める)
	直射日光 (約 210 万 lux・時) 外気温	ポリエチレン袋 (気密)	8 日	規格外 (分解物 I、III 及び着色、 においの発生、融点の低下、 溶状の暗化、乾燥減量の増 加を認める)

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

分解物 I および分解物 III については、「IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

2) 強制分解による生成物

分解物については、「IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<バルサルタン>

日局「バルサルタン」確認試験、定量法による。

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法（標準品と比較）
- ・紫外可視吸光度測定法（参照スペクトル又は標準品スペクトルとの比較）

定量法

- ・バルサルタン標準品を用いて液体クロマトグラフィー法により定量する（測定波長：225nm）

<シルニジピン>

日局「シルニジピン」確認試験、定量法による。

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法（標準品と比較）
- ・紫外可視吸光度測定法（参照スペクトル又は標準品スペクトルとの比較）

定量法

- ・シルニジピン標準品を用いて液体クロマトグラフィー法により定量する（測定波長：240nm）




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
サイズ 平均重量	長径 約 16.3mm 短径 約 7.2mm 厚さ 約 5.0mm 重量 約 0.52g		

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中バルサルタン80 mg、シルニジピン10mg
添加剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、マクロゴール400、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

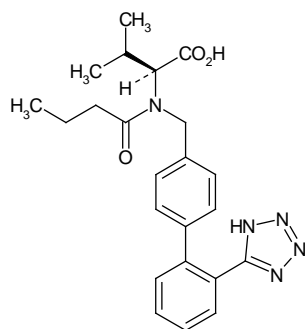
該当しない

4. 力価

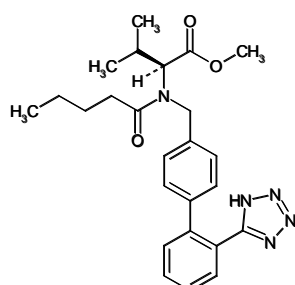
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

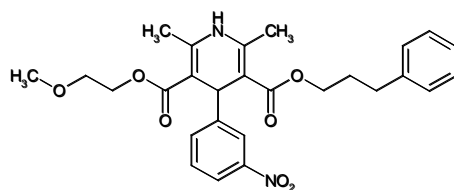
バルサルタン
類縁物質 B :



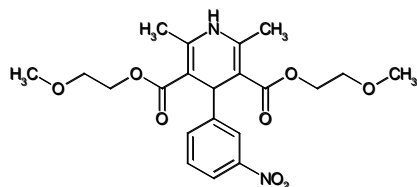
バルサルタン
メチルエステル :



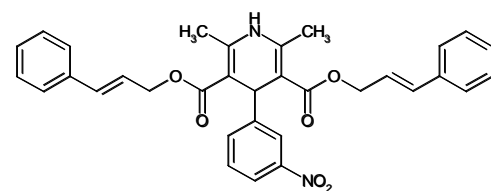
シルニジピン
副生成物 i :



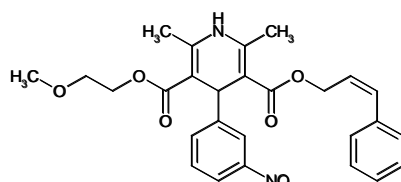
シルニジピン
副生成物 ii :



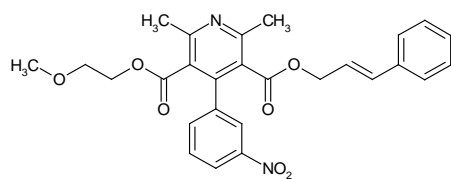
シルニジピン
副生成物 iii :



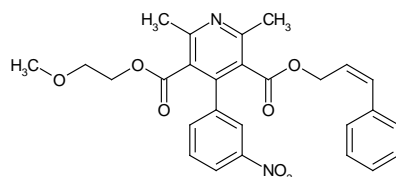
シルニジピン
分解物 I :



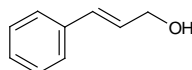
シルニジピン
分解物 II :



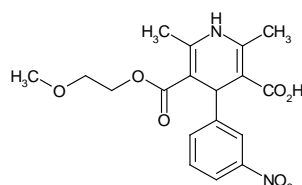
シルニジピン
分解物Ⅲ：



シルニジピン
分解物Ⅳ：



シルニジピン
分解物Ⅴ：



6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存形態	期 間	結 果
25℃ 60%RH	PTP・アルミニウム袋	36 ヶ月	規格内
	ポリエチレンボトル		

試験項目：外観、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量、硬度

加速試験

保存条件	保存形態	期 間	結 果
40℃ 75%RH	PTP・アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
	ポリエチレンボトル		

試験項目：外観、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量、硬度

苛酷試験

	保存条件	保存形態	期 間	結 果*
温度	50℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	規格内
湿度	25℃ 75%RH	無包装 ガラスシャーレ（開放）	3 ヶ月	規格内
光	25℃ 60%RH 2500lux (D65 ランプ)	無包装 ガラスシャーレ（開放）	120 万 lux・時	規格内

試験項目：外観、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量、硬度

*：「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類基準に準じた。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

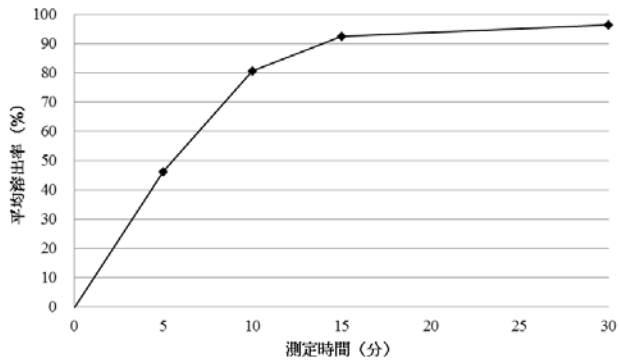
9. 溶出性

<バルサルタン>

日局溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、これに適合する（本剤のバルサルタンの30分間の溶出率は80%以上である）。

条件：回転数 50 rpm

試験液 水

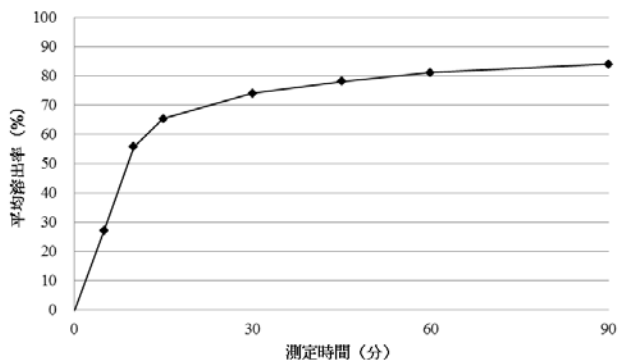


<シルニジピン>

日局溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、これに適合する（本剤のシルニジピンの90分間の溶出率は70%以上である）。

条件：回転数 50 rpm

試験液 0.1 (W/V) %ポリソルベート 80 含有溶出試験第2液



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

該当資料なし

(2) 包装

100錠 (PTP、10錠×10)、140錠 (PTP、14錠×10)、500錠 (PTP、10錠×50)、
500錠 (ポリエチレンボトル、バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP・アルミニウム袋：

包装形態		素材
一次包装	PTP	ポリプロピレンフィルム
		アルミニウム箔
二次包装	アルミニウム袋	アルミニウムラミネートフィルム (ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム／ ポリエチレン)

ポリエチレンボトル：

包装形態		素材
一次包装	容器	ポリエチレン
	キャップ ^{注1)}	ブリキ
	カットチューブ	ポリエチレン

注1) 乾燥剤 (シリカゲル) / ポリタンク (ポリエチレン) 付

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
高血圧症

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

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。
原則として、バルサルタン 80mg 及びシルニジピン 10mg 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。

(効能又は効果に関連する注意の設定理由)

本剤の降圧効果はバルサルタン単剤及びシルニジピン単剤よりも大きく、本剤の臨床試験において体位性めまいなどの血圧低下に関連する副作用が認められたことから、本剤を高血圧患者に広く使用した際には過度の血圧低下が生じる可能性が否定できない。そのため、効能又は効果に関連する使用上の注意として「本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。」を注意喚起することとした。また、バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を併用している場合、バルサルタン 80 mg 単剤又はシルニジピン 10 mg 単剤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ことから、「原則として、バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討すること。」を効能又は効果に関連する注意に記載した。

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 80 mg 及びシルニジピンとして 10 mg）を朝食後に経口投与する。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

バルサルタン単剤、シルニジピン単剤の用法は共に 1 日 1 回経口投与であり、シルニジピン単剤は「朝食後投与」としている。

本剤の食事の影響試験では、血漿中シルニジピン濃度は空腹時投与よりも食後投与の方が高く、血漿中バルサルタン濃度は空腹時投与よりも食後投与の方が低く、この傾向はシルニジピン単剤及びバルサルタン単剤における食事の影響試験の結果と同様であった。また有効性及び安全性を検討した臨床試験は全て 1 日 1 回朝食後経口投与にて実施し、第Ⅲ相試験において本剤はシルニジピン単剤投与及びバルサルタン単剤投与と比較して優れた降圧効果が認められ、各単剤投与と同様の安全性が確認されている。さらに、長期投与試験では長期使用においても有効性及び安全性に変化はないことが確認されている。以上のことから、本剤の投与タイミングをシルニジピン単剤の用法に合わせて朝食後とし、用法を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとした。

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シルニジピンの用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

・バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

・シルニジピン

通常、成人にはシルニジピンとして1日1回5～10mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分の場合には、1日1回20mgまで増量することができる。

ただし、重症高血圧患者には1日1回10～20mgを朝食後経口投与する。

[8.1 参照]

(用法及び用量に関連する注意の設定理由)

本剤はバルサルタン80 mgとシルニジピン10 mgを含有する配合剤であることから、本剤の適正使用には配合成分の情報が必要であると考え、各単剤の用法・用量を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	対象	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
生物学的同等性試験	健康成人男性	—	◎	◎	非盲検2群4期クロスオーバー(単回投与)
食事の影響試験	健康成人男性	—	◎	◎	非盲検2期クロスオーバー(単回投与)
薬物相互作用試験	健康成人男性	—	◎	◎	非盲検3期クロスオーバー(単回投与)
第Ⅱ相試験	本態性高血圧症患者	◎	◎	—	プラセボ対照無作為化二重盲検[要因試験](8週投与)
第Ⅲ相試験	本態性高血圧症患者	◎	◎	—	実薬対照無作為化二重盲検(8週投与)
長期投与試験	本態性高血圧症患者	◎	◎	—	非盲検(52週投与)

◎：評価資料、—：非検討

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

< 第Ⅱ相試験⁶⁾ >

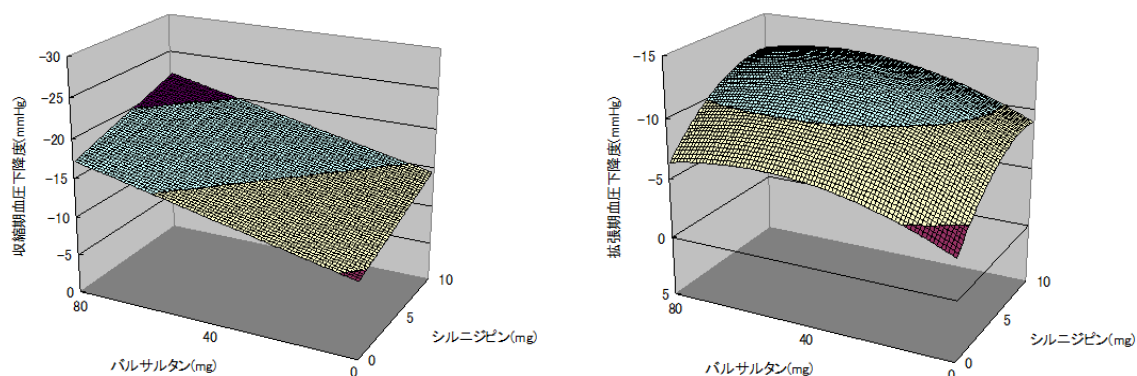
治験の目的	本態性高血圧症患者を対象として、シルニジピンとバルサルタンの8週間併用投与時の有効性及び安全性を探索的に検討する。有効性は8週後のトラフ座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を主要評価項目として評価し、併用投与時の降圧効果を検討すると共に、シルニジピン、バルサルタンの単独投与及び併用投与の用量反応関係を探索的に検討する。																					
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 (3×3 要因試験)																					
主な登録基準	観察期間2時点 (-2週及び0週) のトラフ時座位血圧： 収縮期血圧 150 mmHg 以上 199 mmHg 以下、拡張期血圧 95 mmHg 以上 114mm Hg 以下 観察期間2時点 (-2週、0週) のトラフ時座位血圧の差： 収縮期血圧 30 mmHg 以内、拡張期血圧 15 mmHg 以内 等																					
主な除外基準	二次性高血圧症、悪性高血圧症、脳血管障害、心筋梗塞、心不全、狭心症、心房細動、心房粗動、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症 等																					
試験方法	<p>1日1回朝食後に4錠 (シルニジピン5mg錠、バルサルタン40mg錠又は対応するプラセボ錠の組み合わせ) を観察期間4週間、治療期間8週間経口投与する。</p> <p>観察期間： プラセボ 治療期間： プラセボ (プラセボ投与群) シルニジピン5mg単独 (C5投与群) シルニジピン10mg単独 (C10投与群) バルサルタン40mg単独 (V40投与群) バルサルタン80mg単独 (V80投与群) シルニジピン5mg、バルサルタン40mg併用 (C5・V40投与群) シルニジピン5mg、バルサルタン80mg併用 (C5・V80投与群) シルニジピン10mg、バルサルタン40mg併用 (C10・V40投与群) シルニジピン10mg、バルサルタン80mg併用 (C10・V80投与群)</p> <p style="text-align: center;">治験薬の組み合わせ</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">バルサルタン用量</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>40</th> <th>80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">シルニジピン用量</td> <td>0</td> <td>○○ △△</td> <td>○○ ▲▲</td> <td>○○ ▲▲</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>●○ △△</td> <td>●○ ▲▲</td> <td>●○ ▲▲</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>●● △△</td> <td>●● ▲▲</td> <td>●● ▲▲</td> </tr> </tbody> </table> <p>●：シルニジピン5mg錠、▲：バルサルタン40mg錠、 ○：シルニジピン5mg錠プラセボ、△：バルサルタン40mg錠プラセボ</p>			バルサルタン用量			0	40	80	シルニジピン用量	0	○○ △△	○○ ▲▲	○○ ▲▲	5	●○ △△	●○ ▲▲	●○ ▲▲	10	●● △△	●● ▲▲	●● ▲▲
				バルサルタン用量																		
		0	40	80																		
シルニジピン用量	0	○○ △△	○○ ▲▲	○○ ▲▲																		
	5	●○ △△	●○ ▲▲	●○ ▲▲																		
	10	●● △△	●● ▲▲	●● ▲▲																		
主要評価項目	有効性：8週時におけるトラフ座位拡張期血圧の0週時からの下降度 (mmHg)																					
副次評価項目	有効性：8週時におけるトラフ座位収縮期血圧の0週時からの下降度 (mmHg)、 血圧の推移、降圧有効率、血圧コントロール率																					
安全性	有害事象、臨床検査 等																					
解析方法	<p>主要評価項目の主解析は、8週時におけるトラフ座位拡張期血圧の0週時からの下降度 (mmHg) より、以下の対比係数により対比統計量を算出し検定する。</p> <p style="text-align: center;">主解析の対比の構成</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">バルサルタン</th> </tr> <tr> <th>0mg</th> <th>40mg</th> <th>80mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">シルニジピン</td> <td>0mg</td> <td>0</td> <td>-1</td> <td>-1</td> </tr> <tr> <td>5mg</td> <td>-1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10mg</td> <td>-1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			バルサルタン			0mg	40mg	80mg	シルニジピン	0mg	0	-1	-1	5mg	-1	1	1	10mg	-1	1	1
				バルサルタン																		
		0mg	40mg	80mg																		
シルニジピン	0mg	0	-1	-1																		
	5mg	-1	1	1																		
	10mg	-1	1	1																		

結果

・有効性

8週時の拡張期血圧下降度は、併用投与群（C5・V40投与群、C5・V80投与群、C10・V40投与群、C10・V80投与群）が単独投与群（C5投与群、C10投与群、V40投与群、V80投与群）に比し有意に大きかった（ $p < 0.0001$ ：対比を用いた検定）。8週時の収縮期血圧下降度も、併用投与群が単独投与群に比し有意に大きかった（ $p = 0.0008$ ：対比を用いた検定）。応答曲面モデル^{*}を用いた解析によりシルニジピンとバルサルタンの用量反応関係を検討したところ、8週時の拡張期血圧下降度が最も大きくなるシルニジピンとバルサルタンの用量の組み合わせは、シルニジピン 9.2 mg、バルサルタン 56 mg であり、この組み合わせによる拡張期血圧下降度の平均値の推定値（両側 95%信頼区間）は -12.8 (-14.5 ~ -11.1) mmHg であった。収縮期血圧下降度が最も大きくなるシルニジピンとバルサルタンの用量の組み合わせは、シルニジピン 10 mg、バルサルタン 80 mg であり、これらの組み合わせによる収縮期血圧下降度の平均値の推定値（両側 95%信頼区間）は -22.1 (-24.7 ~ -19.4) mmHg であった。これらのことから、拡張期血圧下降度と収縮期血圧下降度を考慮すると最適な組み合わせはシルニジピン 10 mg、バルサルタン 80 mg であると考えられた。

※ 9群のシルニジピン用量、バルサルタンの用量、及びその組合せの用量の血圧下降度に基づき構築した完全モデル（二次反応曲面モデル）を用いて、シルニジピン 0 mg ~ 10 mg、バルサルタン 0 mg ~ 80 mg の用量範囲における応答曲面を推定し、シルニジピン及びバルサルタンの用量反応関係を検討



シルニジピン（0 mg ~ 10 mg）及びバルサルタン（0 mg ~ 80 mg）の用量範囲における血圧下降度の推定応答曲面

C5・V40 : 35 例、C5・V80 : 34 例、C10・V40 : 32 例、C10・V80 : 33 例
C5 : 34 例、C10 : 34 例、V40 : 34 例、V80 : 35 例
プラセボ : 35 例
計 306 例

・安全性

併用投与群で因果関係が否定できない2例以上発現した有害事象は、ほてり（2例）、血中カリウム増加（2例）であった。併用投与群の有害事象発現率、発現した有害事象、血圧低下に関連した有害事象は単独投与群と大きな違いはなく、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はこれまでに両剤で報告されている副作用とほぼ同様であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<第Ⅲ相試験^{7,8)}>

治験の目的	本態性高血圧症患者を対象に、本剤（C10/V80錠、1錠中にシルニジピン10mg、バルサルタン80mgを含有する配合剤）の降圧効果について、8週後のトラフ時座位収縮期血圧及びトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度を主要評価項目として、シルニジピン10mg（C10）単独投与又はバルサルタン80mg（V80）単独投与の降圧効果と比較し、本剤投与の優越性を検証する。また、各投与群の安全性を検討する。																				
治験の種類	実薬対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験																				
主な登録基準	観察期間中（-2週）のトラフ時座位血圧： 収縮期血圧 140 mmHg 以上 199 mmHg 以下、拡張期血圧 90 mmHg 以上 114 mmHg 以下 観察期間終了時（0週）のトラフ時座位血圧： 収縮期血圧 150 mmHg 以上 199 mmHg 以下、拡張期血圧 95 mmHg 以上 114 mmHg 以下 観察期間（-2週、0週）のトラフ時座位血圧の差： 収縮期血圧 30 mmHg 以内、拡張期血圧 15 mmHg 以内 等																				
主な除外基準	二次性高血圧症、悪性高血圧症、脳血管障害、心筋梗塞、心不全、狭心症、心房細動、心房粗動、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症 等																				
試験方法	観察期間：1日1回朝食後に観察期間用プラセボ3錠を4週間経口投与する。 治療期間：1日1回朝食後に表に従い3錠を8週間経口投与する。 治験薬の組み合わせ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>C10/V80錠</th> <th>C10錠</th> <th>V80錠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C10/V80投与群</td> <td style="text-align: center;">●</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> <tr> <td>C10投与群</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">●</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> <tr> <td>V80投与群</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">●</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">●：実薬、○：実薬と識別不能なプラセボ</p>		C10/V80錠	C10錠	V80錠	C10/V80投与群	●	○	○	C10投与群	○	●	○	V80投与群	○	○	●				
	C10/V80錠	C10錠	V80錠																		
C10/V80投与群	●	○	○																		
C10投与群	○	●	○																		
V80投与群	○	○	●																		
主要評価項目	8週時におけるトラフ時座位収縮期血圧及びトラフ時座位拡張期血圧の0週時からの下降度 (mmHg)																				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血圧の推移 ・降圧有効率 8週時のトラフ時座位収縮期血圧、トラフ時座位拡張期血圧、平均血圧について降圧度判定基準に基づき、0週時に対する降圧度の判定を行う。 判定はまずトラフ時座位収縮期血圧とトラフ時座位拡張期血圧について行い、分類が一致した場合にはその分類を用いる。分類が一致しない場合には平均血圧による分類を用いる。ただし表の「下降」基準に合致しなくても「下降傾向」を示し、トラフ時座位収縮期血圧が140 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が90 mmHg 未満となった被験者は「下降」と判定する。 降圧度の判定の後、各判定の被験者の割合を投与群別に算出する。 降圧度判定基準 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>下降</th> <th>下降傾向</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧</td> <td>-20以上</td> <td>-19~-10</td> <td>±9</td> <td>10以上</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧</td> <td>-10以上</td> <td>-9~-5</td> <td>±4</td> <td>5以上</td> </tr> <tr> <td>平均血圧</td> <td>-13以上</td> <td>-12~-7</td> <td>±6</td> <td>7以上</td> </tr> </tbody> </table> (mmHg)		下降	下降傾向	不変	上昇	収縮期血圧	-20以上	-19~-10	±9	10以上	拡張期血圧	-10以上	-9~-5	±4	5以上	平均血圧	-13以上	-12~-7	±6	7以上
	下降	下降傾向	不変	上昇																	
収縮期血圧	-20以上	-19~-10	±9	10以上																	
拡張期血圧	-10以上	-9~-5	±4	5以上																	
平均血圧	-13以上	-12~-7	±6	7以上																	
安全性	有害事象、臨床検査値 等																				
解析方法	主要評価項目の主解析は、拡張期血圧の下降度においてアテディオ配合錠群 vs シルニジピン10mg 群の対比、アテディオ配合錠群 vs バルサルタン80mg 群の対比を、0週時の血圧値を共変量とした共分散分析で設定し、優越性の検定を行う。さらに収縮期血圧下降度において同様に優越性を検定する。 副次評価項目である降圧有効率は、0週時の血圧値を共変量としたロジスティック回帰モデルによる調整解析を行い、検定方法はWald χ^2 とする なお、いずれの検定の有意水準も両側5%とする。																				

[利益相反]本試験は味の素製薬（現 EA ファーマ）株式会社が治験依頼者であった。本試験に関する費用は、味の素製薬株式会社が負担した。

結果

・有効性

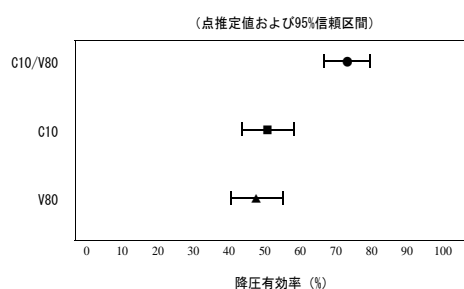
C10/V80 投与群（195 例）、C10 投与群（189 例）及び V80 投与群（187 例）の 8 週時の収縮期血圧下降度（調整済み最小二乗平均値）は、それぞれ -21.3 mmHg、-16.5 mmHg、-17.1 mmHg、拡張期血圧下降度（調整済み最小二乗平均値）は、それぞれ -13.9 mmHg、-10.6 mmHg、-9.7 mmHg であった。C10/V80 投与群と C10 投与群、C10/V80 投与群と V80 投与群との 8 週時の収縮期血圧下降度の差は、それぞれ -4.8 mmHg、-4.2 mmHg で、C10/V80 投与群で C10 投与群及び V80 投与群に比し、有意に大きく（共分散分析：ともに $p < 0.0001$ ）、さらに拡張期血圧下降度の差も、それぞれ -3.3 mmHg、-4.2 mmHg と、C10/V80 投与群で C10 投与群及び V80 投与群に比し有意に大きく（共分散分析：それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0004$ ）、両単剤投与群に対する C10/V80 投与群の降圧効果の優越性が検証された。

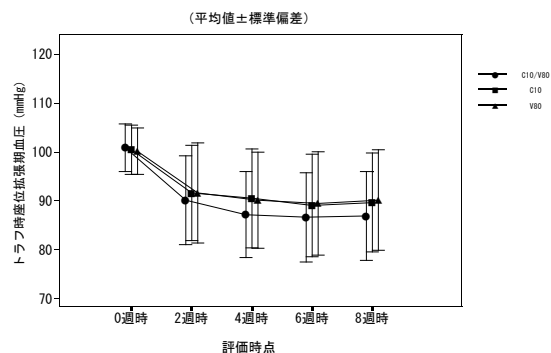
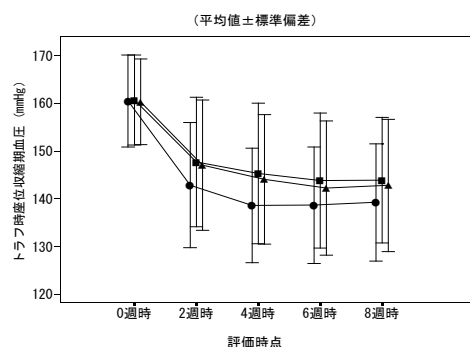
投与群		本剤	バルサルタン80mg	シルニジピン10mg
例数		195例	187例	189例
収縮期 血圧	ベースライン	160.5±9.6	160.3±9.0	160.7±9.5
	血圧下降度	-21.3 (-22.9~-19.7)	-17.1 (-18.7~-15.4)	-16.5 (-18.2~-14.9)
拡張期 血圧	ベースライン	100.9±4.9	100.1±4.8	100.5±5.0
	血圧下降度	-13.9 (-15.1~-12.8)	-9.7 (-10.8~-8.6)	-10.6 (-11.8~-9.5)

単位：mmHg、ベースライン：平均値±標準偏差

血圧下降度：調整済み最小二乗平均値（両側 95%信頼区間）収縮期血圧下降度は 0 週におけるトラフ時座位収縮期血圧、拡張期血圧下降度は 0 週におけるトラフ時座位拡張期血圧を共変量とした共分散分析を実施

降圧有効率は、C10/V80 投与群 73.3%、C10 投与群 50.8%、V80 投与群 47.6% で、C10/V80 投与群の降圧有効率は C10 投与群及び V80 投与群に比し有意に高かった（差の 95%信頼区間より）。





・ 安全性

C10/V80 投与群の有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率はそれぞれ 40.5%、13.8%を示し、C10 投与群 42.9%、15.2%、V80 投与群 38.3%、10.6%と同程度であった。3例以上で発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は、C10/V80 投与群では高尿酸血症 3.1% (6/195 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.1% (4/195 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.5% (3/195 例)、C10 投与群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれぞれ 1.6% (3/191 例)、V80 投与群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中カリウム増加がそれぞれ 1.6% (3/188 例) であった。

2) 安全性試験

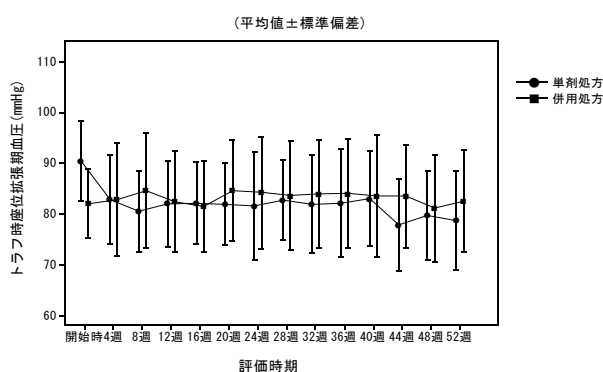
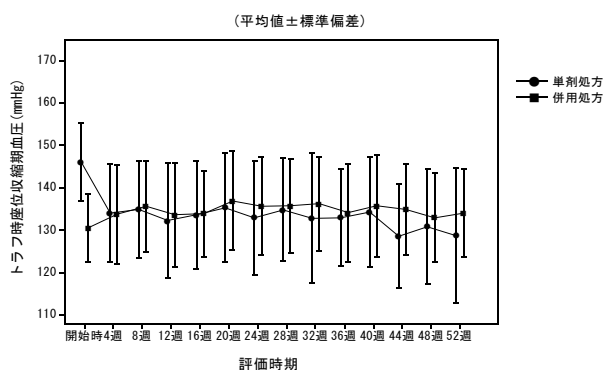
< 第Ⅲ相試験：長期投与試験⁹⁾ >

治験の目的	本態性高血圧症患者に本剤 (C10/V80 錠、1 錠中にシルニジピン 10 mg、バルサルタン 80 mg を含有する配合剤) を 1 日 1 回 52 週経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験の種類	多施設共同非盲検試験
主な登録基準	治療期開始時 (0 週) のトラフ時座位血圧： ・シルニジピン 10 mg (C10) 錠及びバルサルタン 80 mg (V80) 錠の 2 剤併用処方の場合 収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満 ・C10 錠又は V80 錠をどちらか 1 剤のみ処方されている場合 収縮期血圧が 140 mmHg 以上、180 mmHg 未満又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上、110 mmHg 未満
主な除外基準	二次性高血圧症、悪性高血圧症、脳血管障害、心疾患、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症 等
試験方法	観察期 (4 週間)：C10 錠、V80 錠の単剤 1 錠又は併用 1 錠ずつを 1 日 1 回朝食後に経口投与する。 治療期 (52 週間)：C10/V80 錠を 1 日 1 回朝食後に 1 錠経口投与する。
主要評価項目	長期投与時の安全性および忍容性
副次評価項目	安全性：観察期における有害事象の発現率集計など 有効性：血圧下降度、血圧の推移、降圧有効率、血圧コントロール率
解析方法	主要評価項目の解析は、治療期における有害事象の発現率集計とする。

結果

・有効性

観察期に単剤処方された被験者集団（観察期に C10 錠又は V80 錠の単剤が処方され、血圧コントロールが不十分であった患者、34 例）における収縮期血圧下降度は、終了時-14.6 mmHg、拡張期血圧下降度は、終了時-11.0 mmHg であった。観察期に併用処方された被験者集団（観察期に C10 錠と V80 錠を併用処方し、血圧がコントロールされている患者、92 例）における収縮期血圧下降度は、終了時 3.6 mmHg、拡張期血圧下降度は、終了時 0.4 mmHg であった。



・安全性

有害事象の発現率は 89.8%、副作用の発現率は 11.7% であった。副作用は、頭痛が 1.6% (2/128 例)、高カリウム血症、体位性めまい、不全単麻痺、回転性めまい、動悸、ほてり、便秘、消化不良、湿疹、筋骨格硬直、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、尿中蛋白陽性が各 0.8% (1/128 例) に認められたが、既に両剤で報告されている副作用とほぼ同様であった。時期別の有害事象及び副作用の発現率は、それぞれ 12 週間までが 46.1%、1.6%、12 週以降 24 週までが 28.5%、2.4%、24 週以降 36 週までが 9.3%、5.1%、36 週以降 48 週までが 5.1%、0.8%、48 週以降が 3.5%、2.6% 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

<長期使用に関する特定使用成績調査>

調査の目的	製造販売後における使用実態下で、高血圧症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討すること。
調査方式	中央登録方式
症例数	収集症例数 2,622 例（目標症例数 2,200 例）
調査期間等	実施期間：2014 年 10 月～2017 年 8 月 観察期間：本剤投与開始から 12 カ月間
主な結果	<p>安全性</p> <p>副作用発現割合は 3.8% (97/2,572 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 12.0% (55/459 例) に比べて高くなかった。</p> <p>主な副作用とその発現割合は、神経系障害 1.0% (27 例、浮動性めまい 14 件、頭痛 7 件)、心臓障害 0.3% (8 例、動悸 3 件)、血管障害 0.6% (16 例、低血圧 7 件、起立性低血圧 3 件、ほてり 5 件)、胃腸障害 0.3% (9 例、悪心 5 件)、皮膚および皮下組織障害 0.3% (7 例、薬疹 3 件)、腎および尿路障害 0.2% (6 例、腎機能障害 3 件)、臨床検査 0.7% (17 例、血圧低下 12 件) であった。</p> <p>安全性解析対象症例に認められた副作用 108 件のうち、38.0% (41 件) が本剤投与開始から 1 カ月未満に発現しており、長期使用により特徴的又は高頻度で発現した副作用はなかった。</p> <p>有効性</p> <p>本剤投与期間中の血圧コントロールを医師が「良好にコントロールできた」、「ほぼ良好にコントロールできた」、「コントロール不良であった」及び「判定不能」の 4 段階で判定した結果は、「良好にコントロールできた」1,118 例、「ほぼ良好にコントロールできた」992 例及び「コントロール不良であった」282 例であり、「判定不能」は 180 例であった。有効性解析対象症例から「判定不能」症例を除いた 2,392 例のうち、「良好にコントロールできた」又は「ほぼ良好にコントロールできた」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は 88.2%であった。</p>

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<バルサルタン>

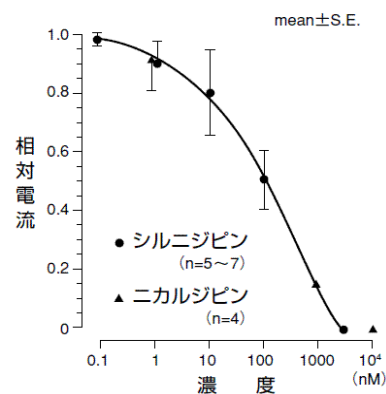
バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプである AT₁ 受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧効果を発揮する。

<シルニジピン>

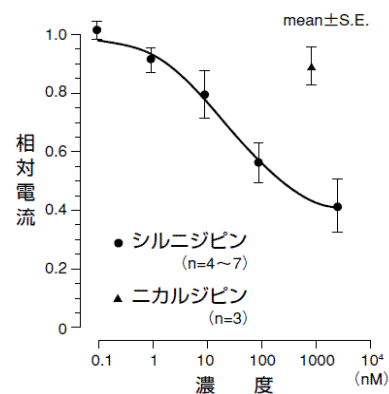
シルニジピンはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬であり、血管平滑筋細胞膜の L 型 Ca チャネルに作用して Ca²⁺流入をブロックすることにより血管収縮を抑制し降圧効果を発揮する。さらに、シルニジピンは交感神経の終末に存在する N 型 Ca チャネルも同時にブロックすることにより、降圧時の交感神経興奮によって引き起こされるノルアドレナリンの放出を抑制し、心拍数の上昇やストレス性昇圧を抑制する。

①L 型および N 型 Ca チャネル阻害作用 (*in vitro*)

L 型 Ca チャネル測定用に ω -コノトキシン、アガトキシンで処理したラット脊髄後根神経節の神経細胞を、また、N 型 Ca チャネル測定用にカルシセプチン、アガトキシンで処理した同細胞を脱分極刺激し、膜の内向き電流をパッチクランプ法にて測定して、その相対電流を算出した。この時、シルニジピンは、L 型 Ca チャネルと N 型 Ca チャネルを用量依存的にブロックした²⁾。



L型Caチャネルブロック作用 (*in vitro*)
(ラット脊髄後根神経節神経細胞)

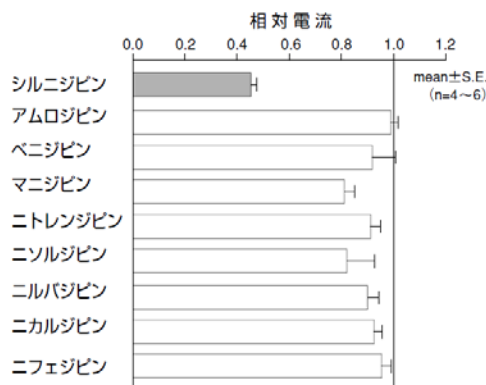


N型Caチャネルブロック作用 (*in vitro*)
(ラット脊髄後根神経節神経細胞)

②N型Caチャンネル阻害作用 (*in vitro*)

ラット上頸交感神経節の神経細胞を脱分極刺激して、膜の内向き電流をパッチクランプ法にて測定し、その相対電流を算出した。

シルニジピンでは、N型Caチャンネルブロック作用が認められたが、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ではほとんど変化を認めなかった^{10,11)}。



N型Caチャンネルブロック作用—従来のDHP系Ca拮抗剤との比較
(ラット上頸交感神経節神経細胞、1 μ M) (*in vitro*)

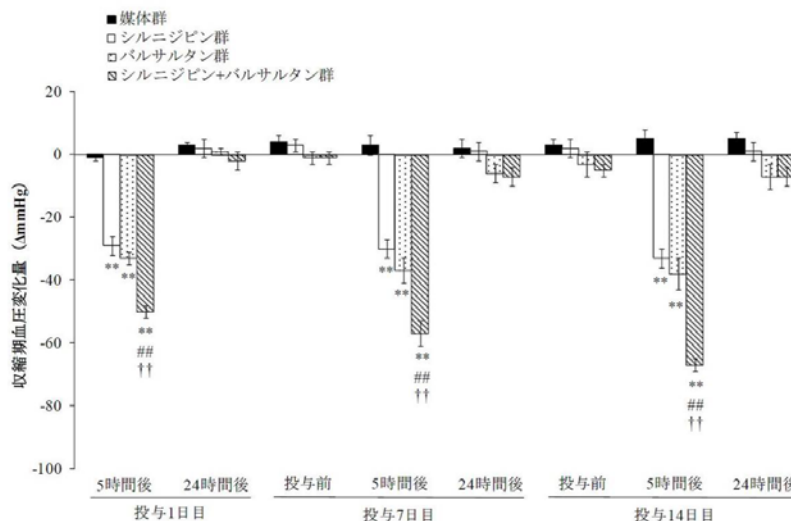
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用 (バルサルタン、シルニジピン共通)

①「V. 3. 臨床成績」の項参照

②高血圧自然発症ラット (SHR/Izm) における降圧作用

SHR/Izm に対して、バルサルタン 15 mg/kg 及びシルニジピン 3 mg/kg の単独、バルサルタンとシルニジピンの併用で1日1回14日間反復投与したとき、バルサルタンとシルニジピンの併用投与は、それぞれの単独投与を上回る降圧作用を示し、その作用は投与期間を通して安定していた。心拍数については、いずれの時点においても、全ての群間で有意差は認められなかった¹²⁾。



高血圧自然発症ラットにおけるシルニジピン及びバルサルタン単独、並びにシルニジピンとバルサルタン併用の14日間連続投与による収縮期血圧変化量への影響

高血圧自然発症ラット (SHR/Izm) に媒体 (5%アラビアゴム水溶液)、シルニジピン 3 mg/kg、バルサルタン 15 mg/kg あるいは両薬剤を併用で経口投与したときの収縮期血圧の変化量を示す。ベースライン値 (mmHg) : 投与開始1日前の収縮期血圧及び投与1日目の投与前の収縮期血圧の平均値を示す。収縮期血圧変化量 (ΔmmHg) : ベースライン値からの変化量を示す。各群8例の平均値 ± 標準誤差を示す。**p<0.01 (媒体群との比較)、##p<0.01 (シルニジピン群との比較)、††p<0.01 (バルサルタン群との比較)、Tukeyの多重比較検定

2) ストレス性昇圧抑制作用 (シルニジピン)

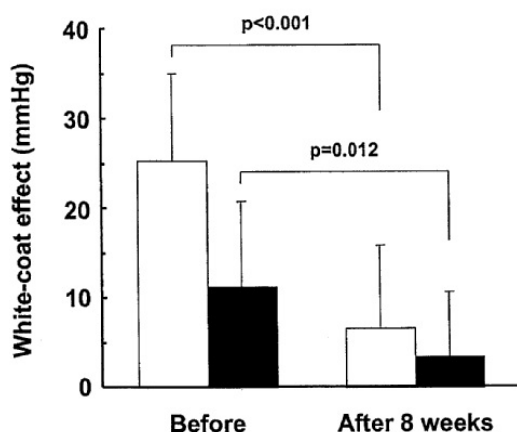
①シルニジピンは、無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットにおいて、寒冷ストレス負荷時の昇圧及び血漿ノルアドレナリンの増加を抑制し、またエアージェットストレス (精神ストレス) 負荷時の昇圧を抑制した (ラット) ^{3,4)}。

②白衣現象に対する降圧効果

本態性高血圧症 58 例 (男性 35 例、女性 23 例、平均年齢 61.7 歳) のうち、白衣現象*を示す 17 例を対象とし、シルニジピン 10~20 mg を朝食後に 8 週間経口投与した。

シルニジピン投与前後における外来血圧と早朝家庭血圧の差を示した Δ 血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に縮小した ¹³⁾。

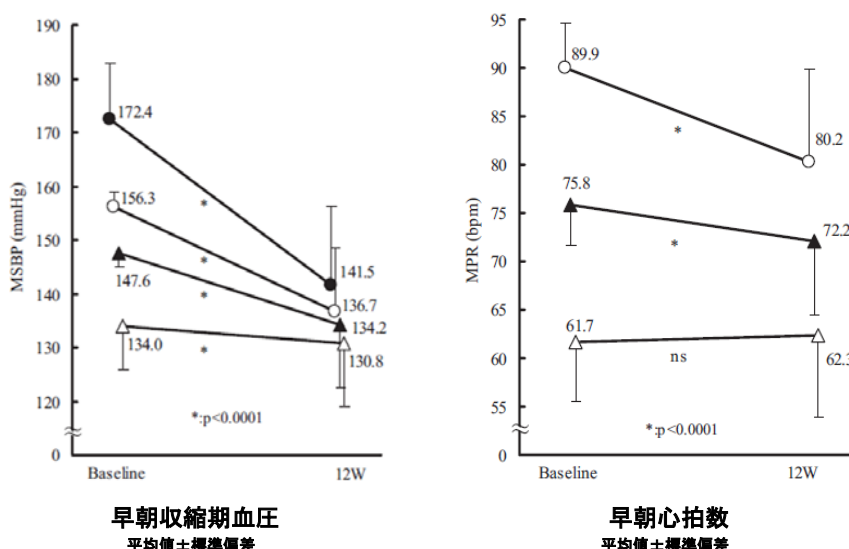
*白衣現象：外来血圧 - 早朝家庭血圧：収縮期 ≥ 20 mmHg または拡張期 ≥ 10 mmHg



③早朝高血圧に対する降圧効果

本態性高血圧患者 2,319 例に、シルニジピン 5~20 mg、12 週間経口投与した。シルニジピン投与により、早朝血圧および早朝心拍数は有意に低下した。

また、早朝血圧は高値例ほど低下し、早朝心拍数は 70 bpm 未満では有意な変化はなく、70 bpm 以上では高値例ほど低下した ¹⁴⁾。



Δ : < 142.7 mmHg, \blacktriangle : ≥ 142.7 but < 151.7 mmHg, \circ : ≥ 151.7 but < 161.3 mmHg, \bullet : ≥ 161.3 mmHg

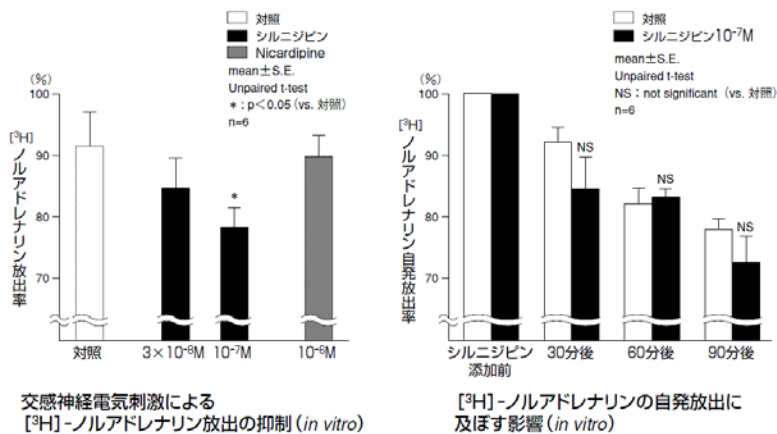
 Δ : < 70 bpm, \blacktriangle : ≥ 70 but < 85 mmHg, \circ : ≥ 85 bpm

注：シルニジピン錠の承認用法・用量は、「通常、成人にはシルニジピンとして 1 日 1 回 5~10mg を朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合は、1 日 1 回 20mg まで増量することができる。ただし、重症高血圧症には 1 日 1 回 10~20mg を朝食後経口投与する。」

3) 交感神経電気刺激による昇圧の抑制作用 (シルニジピン)

① 交感神経電気刺激によるノルアドレナリン放出抑制作用 (*in vitro*)

シルニジピンは、SHR (高血圧自然発症ラット) より摘出した腸間膜動脈血管床における交感神経電気刺激時の $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン放出を抑制した。一方自発放出 (経壁電気刺激を与えない時) に対しては影響を及ぼさなかった^{15,16)}。

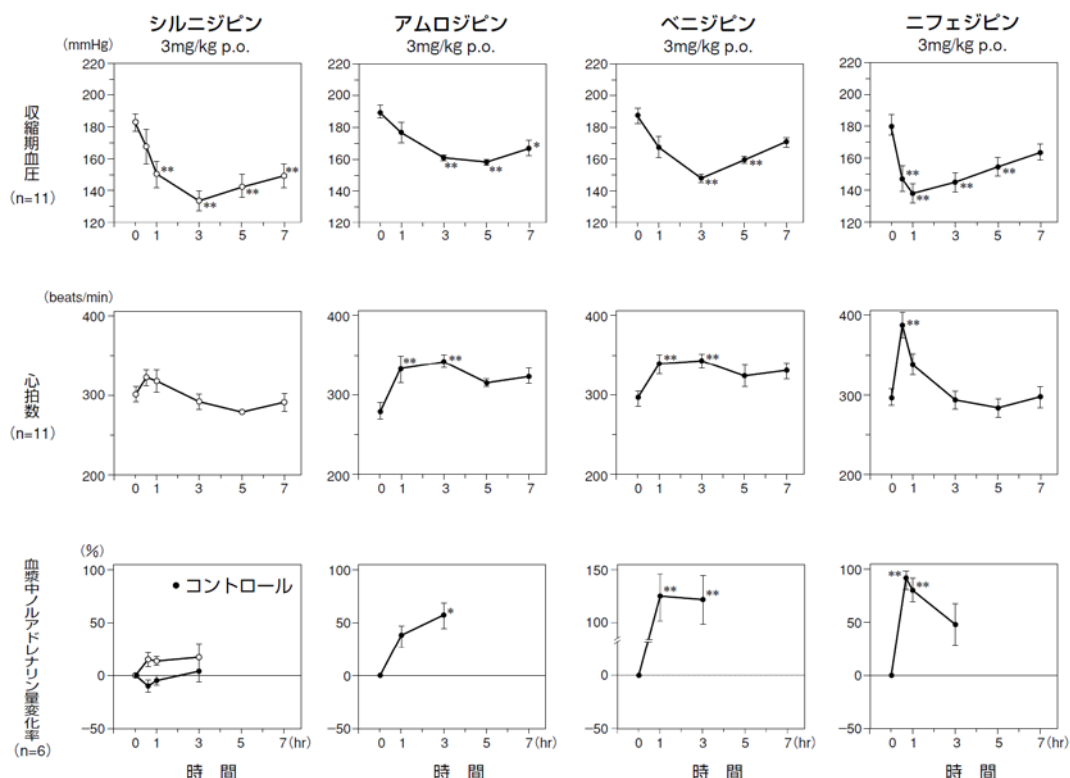


②降圧時の交感神経亢進による心拍数および血漿中ノルアドレナリンの変化（ラット）

テレメトリー・システムを用いて無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数を測定した。シルニジピンでは降圧時にも心拍数の有意な増加はなかったが、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では心拍数の有意な増加を認めた。

この時の血漿中ノルアドレナリン量は、シルニジピンでは有意な変化を示さず、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では有意な増加を認めた¹⁷⁾。

降圧時の心拍数・ノルアドレナリンの経時変化(SHR)



mean±S.E.
Dunnettの多重比較
* : p<0.05
** : p<0.01
収縮期血圧 : vs 投与前
心拍数 : vs 投与前
血漿中NA量変化率 : vs コントロール

4) 脳循環に対する影響（シルニジピン）

①SHR（高血圧自然発症ラット）にシルニジピン 10 mg/kg を i. d 投与し、脱血による血圧降下と脳血流量の変化を観察したところ、脳循環自動調節能の下限域は有意に下方に移動した（Dunnett の検定、p<0.01）（ラット）¹⁸⁾。

②脳血管障害発症後 1 ヶ月以上経過した軽・中等症の高血圧症患者 10 例にシルニジピン 1 日 1 回 5~20 mg を 4 週間投与したところ、脳血流量に影響を与えることなく降圧効果を示した¹⁹⁾。

5) 心機能に対する影響 (シルニジピン)

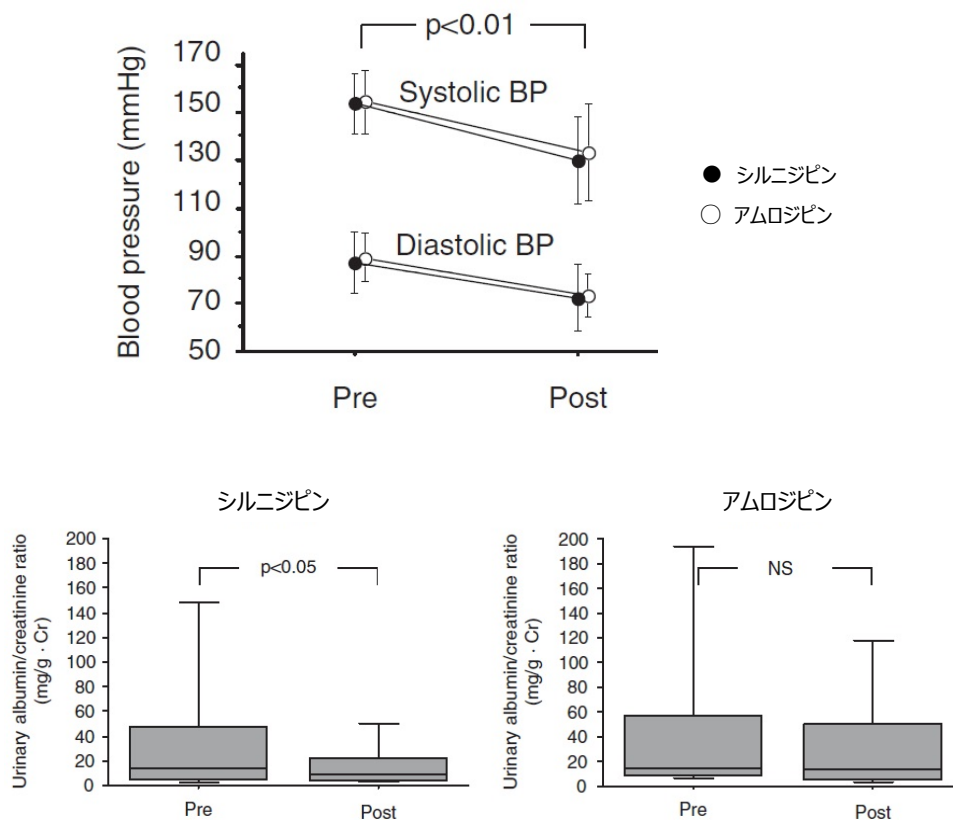
本態性高血圧患者の安静時および日常生活レベルの運動負荷時にも、心行動態に影響を与えることなく降圧効果を示した²⁰⁾。

6) 腎臓に対する影響 (シルニジピン)

① 高血圧自然発症ラットを用いた水腎症モデルにおいて、シルニジピンは 2.5~10 μ g/kg の静注より用量依存的に輸入細動脈及び輸出細動脈を同程度に拡張した (ラット)²¹⁾。

② RAS 阻害薬を 3 ヶ月以上投与されているにもかかわらず、血圧コントロール不良 (140/90mmHg 以上) の高血圧患者 35 例に、130/85mmHg を降圧目標値としてシルニジピン 10~20mg/日またはアムロジピン 5~10mg/日を RAS 阻害薬に 6 ヶ月間追加投与した。

シルニジピン併用後の血圧は有意に低下し、尿蛋白は併用前より低値を示した²²⁾。



(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) 食後投与

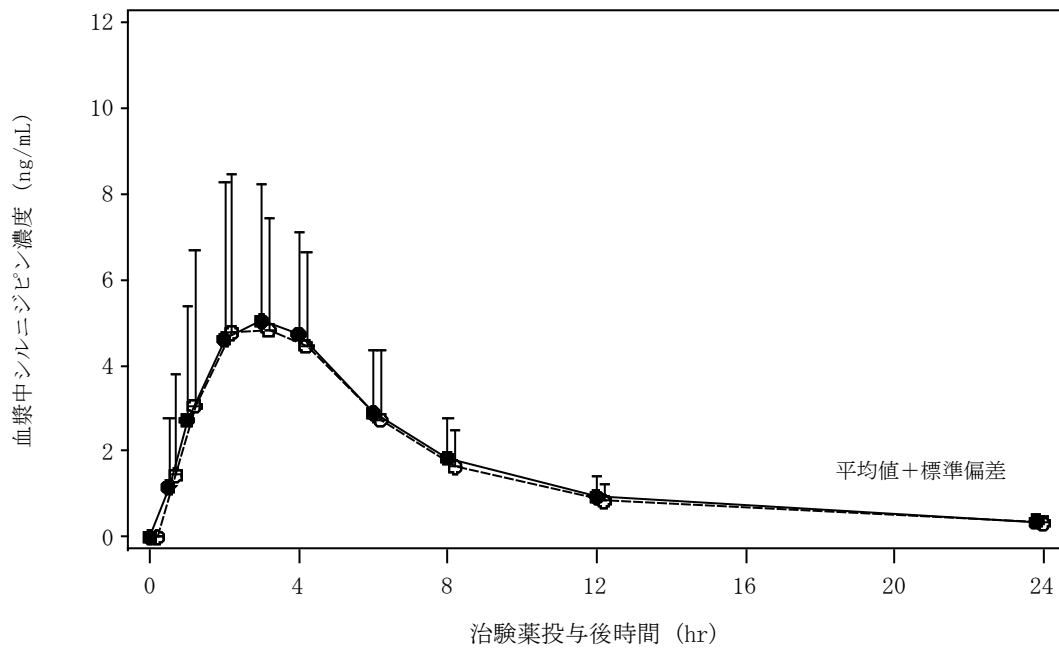
健康成人男性に本剤を食後に単回経口投与した時、血中のバルサルタン及びシルニジピンは、それぞれ投与後 3 及び 2 時間で最高濃度に達し、それぞれ半減期 5.4 及び 7.7 時間で消失した²³⁾。

	本剤投与時	
	バルサルタン	シルニジピン
例数	13	13
C_{max} (ng/mL)	2697±879	16.1±5.9
T_{max} (hr)	3.0(1.0~4.0)	2.0(1.0~6.0)
AUC_{24hr} (ng·hr/mL)	13508±4995	61.1±10.5
$t_{1/2}$ (hr)	5.4±0.6	7.7±1.5

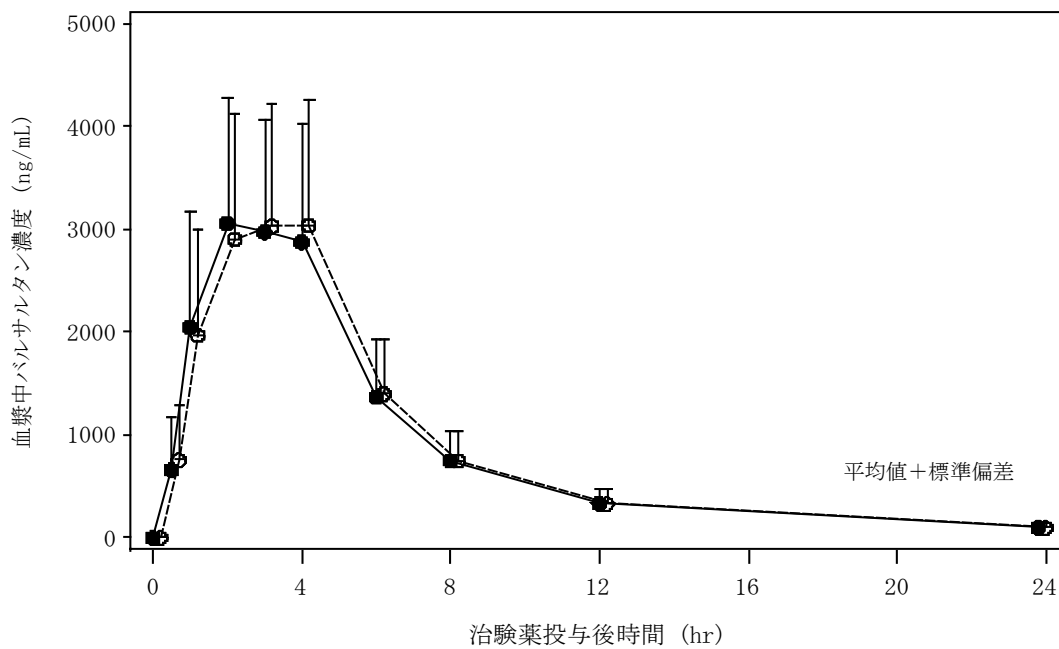
平均値±標準偏差、 T_{max} ：中央値(最小値～最大値)

2) 生物学的同等性

健康成人男性に本剤を空腹時に単回経口投与した時、血中のバルサルタン及びシルニジピンは、それぞれ投与後 2 及び 3 時間で最高濃度に達し、それぞれ半減期 5.6 及び 7.0 時間で消失した。本剤投与時とバルサルタン 80mg 錠・シルニジピン 10mg 錠の併用投与時との C_{max} 及び AUC_{last} はいずれも同様であり、本剤と各単剤の併用は生物学的に同等であることが確認された²⁴⁾。



血漿中シルニジピン濃度の推移



血漿中バルサルタン濃度の推移

	本剤投与時		バルサルタン 80mg 錠・ シルニジピン 10mg 錠 併用投与時	
	バルサルタン	シルニジピン	バルサルタン	シルニジピン
例数	102	102	100	100
C_{max} (ng/mL)	3566±1244	7.0±3.4	3608±1234	7.0±3.2
T_{max} (hr)	2.0(1.0~4.0)	3.0(1.0~8.0)	3.0(1.0~4.0)	2.5(0.5~6.0)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	20479±6733	40.3±15.7	20632±6944	38.3±15.0
$t_{1/2}$ (hr)	5.6±1.0	7.0±1.3	5.5±0.9	6.8±1.4

平均値±標準偏差、 T_{max} ：中央値(最小値～最大値)

3) バルサルタンとシルニジピンの相互作用

健康成人男性 18 例に、バルサルタン 80 mg 錠とシルニジピン 10 mg 錠を併用で単回経口投与した時の各成分の薬物動態は各単剤単独投与時と違いはなく、バルサルタンとシルニジピンの間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった²⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人男性 14 例に本剤を単回経口投与した時、バルサルタンは空腹時投与と比較して食後投与で C_{max} は約 0.8 倍、 AUC_{24hr} は約 0.6 倍であった。一方、シルニジピンは空腹時投与と比較して食後投与で C_{max} は約 2.8 倍、 AUC_{24hr} は約 1.6 倍であった²³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

該当資料なし

《参考：ラット、イヌ》

雄ラット及び雄イヌに ^{14}C -シルニジピンを 10 mg/kg 経口投与した場合、血漿中放射能濃度はそれぞれ投与 0.5 時間後及び 2.0 時間後に最高値 (C_{max}) に達した後、それぞれ 2.0 時間及び 7.5 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で低下した。ラット及びイヌの C_{max} における血漿中放射能に占める未変化体の割合はいずれも 15% であった。雌ラットの未変化体の C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は雄ラットの 2.1 倍及び 2.8 倍、 $t_{1/2\beta}$ は 1.9 倍であり、性差が認められたがイヌでは性差は認められなかった。静脈内投与及び経口投与時の AUC から求めた雄ラット及び雄イヌの生物学的利用率は 13% 及び 18% であった。吸収部位は、主に小腸上部であり、吸収率は、ラット 40.5%、イヌ 55% であった^{26, 27)}。

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

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

該当資料なし

《参考：ラット》

妊娠 13 日目と 19 日目のラットに ^{14}C -シルニジピンを 10 mg/kg 経口投与した場合、胎児の組織中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低い値を示した。胎児組織中濃度は投与 1 時間後から投与 6 時間後までは速やかに減少したが、その後の消失は緩徐であった²⁸⁾。

組 織		組織中濃度 ($\mu\text{g eq. /g or mL}$)					
		妊娠 13 日目			妊娠 19 日目		
		1hr	6hr	24hr	1hr	6hr	24hr
母 体	血漿	2.92±0.37	1.32±0.21	0.12±0.03	3.02±0.45	0.91±0.42	0.30±0.18
	血液	2.07±0.29	0.90±0.18	0.11±0.00	2.18±0.29	0.62±0.29	0.25±0.13
	肝臓	30.73±4.50	9.90±1.20	1.00±0.12	24.33±2.76	5.60±2.25	1.41±0.68
	腎臓	10.66±1.77	3.40±0.73	0.41±0.04	10.13±1.70	1.70±0.67	0.76±0.40
	羊水	0.85±0.18	0.37±0.18	0.23±0.07	0.24±0.05	0.14±0.05	0.18±0.02
	胎盤	2.71±2.34	1.42±0.40	0.19±0.06	3.10±1.18	0.65±0.31	0.32±0.14
	子宮	3.27±0.51	1.87±0.53	0.29±0.13	2.32±0.45	0.62±0.28	0.32±0.16
	卵巣	5.46±1.33	3.10±0.92	0.73±0.24	4.82±1.32	1.36±0.85	0.35±0.43
胎 児	0.85±0.50	0.25±0.07	0.06±0.01	0.86±0.16	0.23±0.09	0.17±0.07	

(3 例の平均値±標準偏差)

(3) 乳汁への移行性

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

該当資料なし

《参考：ラット》

分娩後 8 日目の授乳中ラットに ^{14}C -シルニジピンを 10 mg/kg 経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度より高い値を示した。乳汁中未変化体濃度は投与 2 時間後に最高値 0.83 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 8 時間後 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 程度を示し、以後低下した²⁸⁾。

(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

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

該当資料なし

《参考：ラット》

雄ラットに ^{14}C -シルニジピンを 10 mg/kg 経口投与した場合、組織中放射能濃度は、一部の消化管を除き投与 1 時間後に最高値を示した。消化管を除いた組織では肝臓、腎臓、副腎で最も高い値を示したが、脳、眼球、精巣では血漿より低い濃度を示した。特に残留性を示す組織は認められなかった²⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

<バルサルタン>

*in vitro*においてヒト血漿及び血清蛋白結合率は、バルサルタン添加濃度 0.05~5 μ g/mL で、それぞれ、94.1 \pm 1.6%及び95.7 \pm 1.9%であった²⁹⁾。

<シルニジピン>

*in vitro*においてヒト血清蛋白結合率は、シルニジピン添加濃度 0.5 μ g/mL で、99.3 \pm 0.1%であった³⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<バルサルタン>

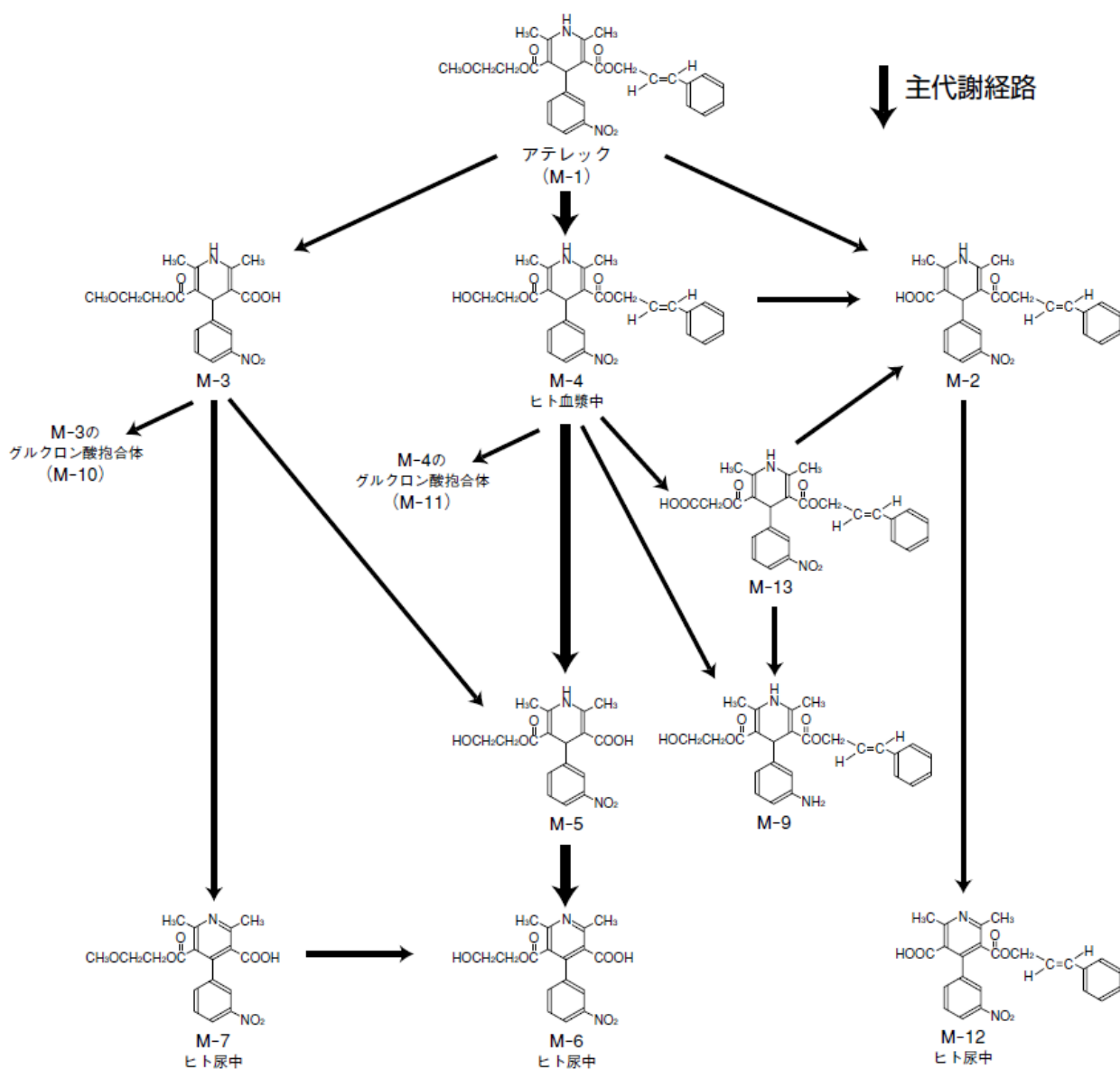
健康成人男性に ¹⁴C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与した時、投与 8 時間後の血漿中には、主に未変化体が存在し、代謝物として 4-ヒドロキシ体が認められた³¹⁾ (外国人のデータ)。

<シルニジピン>

代謝部位：肝臓^{26, 27)}

代謝経路：健康成人男性における血漿中及び尿中で認められた代謝物³²⁾から、主代謝経路はメトキシエチル基の脱メチル化、それに続くシンナミルエステル基の加水分解及びジヒドロピリジン環の酸化と考えられている。推定代謝経路を次図に示す³³⁾。

主代謝物：ヒト血漿中ではM-4が、ヒト尿中ではM-6、M-7、M-12が認められた^{32, 34)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

<バルサルタン>

バルサルタンの 4-水酸化体への代謝には CYP2C9 が関与することが報告されている (*in vitro*)³⁵⁾。

<シルニジピン>

代謝過程におけるメトキシエチル基の脱メチル化反応には主として CYP3A4 が関与し、また、一部 CYP2C19 が関与しているものと考えられている (*in vitro*)³⁶⁾。

(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

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

ヒト血漿中に主に認められた M-4 及びヒト尿中に認められた M-6、M-7、M-12 について、カルシウム拮抗作用をウサギの大動脈標本を用いて検討したところ、M-4 にのみ未変化体の約 1/100 の活性が認められた (*in vitro*)³⁷⁾。

健康成人男性単回経口投与試験における M-4 の薬物動力学パラメータは以下の通りである³⁴⁾。

投与量	n	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
5 mg	6	2.6±0.7	4.5±0.7	2.5±1.7	27.5±8.6
10 mg	6	2.3±0.6	11.0±1.6	2.0±0.5	54.7±10.2
20 mg	6	2.5±1.2	18.1±10.4	2.7±1.5	89.1±37.3

(mean±S. D.)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<バルサルタン>

バルサルタンのヒトにおける主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが報告されている (外国人のデータ)³⁸⁾。また、バルサルタンの肝臓への取り込み及び胆汁排泄に関して、トランスポーター発現系細胞を用いた *in vitro* 試験の結果及び Mrp2-deficient Eisai hyperbilirubinemic rats (EHBRs) を用いた検討より、肝臓への取り込みには OATP1B1 及び OATP1B3、胆汁への排泄には MRP2 が関与していることが示唆されている³⁹⁾。

<シルニジピン>

主要排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中であると考えられる^{26,27)}。

(2) 排泄率

<バルサルタン>

健康成人男性に ¹⁴C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与した時、投与後 168 時間までに投与放射能の 13% が尿中に、86% が糞中に排泄され、ほとんどが未変化体であった³¹⁾ (外国人のデータ)。

<シルニジピン>

健康成人男性に 10 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、尿中に未変化体は検出されなかった。尿中に検出された代謝物の総投与量に対する累積尿中排泄率は、2.9% (M-6)、2.0% (M-7)、0.3% (M-12) であり、投与期間中にこれらの構成比に大きな変化はみられなかった³²⁾。

《参考：ラット、イヌ》

雄ラット及び雄イヌに ¹⁴C-シルニジピンを 10 mg/kg 経口投与した場合、72 時間以内に尿中にそれぞれ投与量の 11.2% 及び 18.3%、糞中に 91.6% 及び 79.7% の放射能が排泄された。また、投与 48 時間以内にそれぞれ投与放射能の 35.6% 及び 43.7% が胆汁中に排泄された。ラットでは腸肝循環が確認された^{26,27)}。

8. トランスポーターに関する情報

<バルサルタン>

バルサルタンの肝臓への取り込み及び胆汁排泄に関して、トランスポーター発現系細胞を用いた *in vitro* 試験の結果及び Mrp2-deficient Eisai hyperbilirubinemic rats (EHBRs) を用いた検討より、肝臓への取り込みには OATP1B1 及び OATP1B3、胆汁への排泄には MRP2 が関与していることが示唆されている³⁹⁾。

<シルニジピン>

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

該当資料なし

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]

（解説）

1. 重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往がある患者への投与を禁忌として設定した。
2. 「VIII.6 (5) 妊婦」の項参照。
3. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）に共通の重要な注意事項として、平成25年3月26日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課[事務連絡]に基づき記載した。①アルブミン尿（随時尿中アルブミン/Cr比（UACR）200 mg/g以上）があり eGFR 30 mL/min/1.73m²以上、②微量アルブミン尿（UACR 20 mg/g以上 200 mg/g未満）で eGFR 30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満、③心血管障害の既往があり eGFR30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満のいずれかを満たすような慢性腎疾患を伴った2型糖尿病患者を対象として実施されたアリスキレンの国際共同試験において、ARBまたはACE阻害剤による標準治療にアリスキレンを上乗せした場合に、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症、低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された^{40~42}。そのため、アリスキレン投与中の糖尿病患者に対する本剤の投与は禁忌（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）として設定した。
「VIII.7. 相互作用」の項参照。

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

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 本剤は、バルサルタン 80mg 及びシルニジピン 10mg の配合剤であり、バルサルタンとシルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあるので、適切に本剤の使用を検討すること。[7. 参照]
- 8.2 本剤の成分である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]
- 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。

- 8.4 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。
- 8.5 本剤の成分であるシルニジピンを含むカルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は他剤に変更する等の処置を行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

(解説)

- 8.1 本剤はバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg の配合剤であるため、バルサルタンとシルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため設定した。
- 8.2 本剤の成分であるバルサルタンを含む ARB 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ため設定した。本剤投与中は肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.3 ARB に共通の重要な注意事項として設定した。ACE 阻害薬や ARB を投与中の場合、周術期の体液量の減少に伴い、血圧低下や腎機能低下を惹起する可能性があり、手術前 24 時間は投与しないことが望ましいとする報告がある⁴³⁾。
- 8.4 降圧薬全般に係る共通の重要な注意事項として設定した。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、危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
なお、本剤の臨床試験（第Ⅱ相試験・第Ⅲ相試験、長期投与試験）において、血圧低下に関連する副作用が 0.7%（459 例中 3 例：血圧低下 1 例、浮動性めまい 1 例、体位性めまい 1 例）に認められた。
- 8.5 カルシウム拮抗剤を休薬する場合には徐々に減量する必要がある。単一用量の配合剤である本剤は減量ができないので、休薬を要する場合には単剤等の他剤に変更する等の処置を行い、観察を十分に行うこと。また、患者の自己判断で服薬が急に中止されることがないように注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

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]

9.1.5 カルシウム拮抗剤による重篤な副作用発現の既往のある患者

シルニジピンの臨床試験では除外された。

(解説)

- 9.1.1 ARB に共通の重要な注意事項として設定した。両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、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 ARB を投与すると、輸出細動脈の拡張により糸球体濾過圧が低下し、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、急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者には、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。
- 9.1.2 ARB に共通の重要な注意事項として設定した。ARB はアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウムの排泄の遅延により血清カリウム値を上昇させ、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。高カリウム血症の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、これらの患者に投与する場合には血清カリウム値に注意すること。

本剤の臨床試験で認められたカリウム増加の副作用症例

事象名	試験	年齢 性別	重篤度	発現 までの 日数	転帰	糖尿病 合併 の有無	eGFR (開始時) (mL/min/ 1.73m ²)	発現時の カリウム (mEq/L)
血中カリウム増加	第Ⅱ相	41 歳 男性	非重篤	55 日	回復	なし	72	5.2
血中カリウム増加	第Ⅱ相	46 歳 女性	非重篤	56 日	軽快	なし	88	5.6
血中カリウム増加	第Ⅲ相	57 歳 女性	非重篤	56 日	回復	なし	50	5.2
血中カリウム増加	長期	48 歳 男性	非重篤	168 日	回復	なし	90	5.3
高カリウム血症	長期	64 歳 男性	非重篤	365 日	回復	なし	90	5.2

- 9.1.3 脳血管障害のある患者において、過度の降圧は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。治療中に、めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性があり、降圧薬の減量や変更が必要である⁴³⁾ため、降圧薬共通の注意事項として設定した。
- 9.1.4 ARB に共通の重要な注意事項として設定した。本剤の成分であるバルサルタンの投与によって、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。また、血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、本剤の投与によって症候性の低血圧を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 9.1.5 カルシウム拮抗薬による重篤な副作用の既往のある患者において、本剤の投与による重篤な副作用が発現する可能性を考慮し、臨床試験では除外されていたことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）のある患者

腎機能障害を悪化させるおそれがある⁴⁴⁾。

9.2.2 血液透析中の患者

初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。

[11.1.5 参照]

（解説）

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者では、ARBの投与で過度の降圧が起こると、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により、腎機能障害を悪化させるおそれがあるため設定した。

本剤の臨床試験における腎機能（eGFR）別の副作用発現率は以下のとおりである。

eGFRが低い部分集団で副作用発現率が増加する傾向は認められていない。

腎機能（eGFR）別副作用発現率（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析）

eGFR（治療開始時） 単位：mL/min/1.73m ²	30未満	30以上60未満	60以上90未満	90以上
副作用発現率（例数）	0%（0/1例）	11.1%（4/36例）	12.8%（31/243例）	9.8%（5/51例）

腎機能（eGFR）別副作用発現率（長期投与試験）

eGFR（投与前） 単位：mL/min/1.73m ²	30未満	30以上60未満	60以上90未満	90以上
副作用発現率（例数）	0%（0/0例）	8.7%（2/23例）	13.3%（12/90例）	6.7%（1/15例）

本剤の臨床試験で認められた腎に関連する副作用症例

事象名	試験	年齢 性別	重篤度	発現 までの 日数	転帰	eGFR （開始時） （mL/min/ 1.73m ² ）	備考
尿中白血球陽性	第Ⅱ相	45歳 女性	非重篤	58日	回復	91	
血中尿素増加	第Ⅲ相	54歳 女性	非重篤	55日	回復	64	発現時BUN：23.4mg/dL
尿中蛋白陽性	長期	76歳 女性	非重篤	168日	回復	61	

9.2.2 「Ⅷ. 6.（1）9.1.4 厳重な減塩療法中の患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

シルニジピンは主として肝臓で代謝されるため、シルニジピンの血中濃度が上昇する可能性がある。

9.3.2 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、バルサルタンの血中濃度が上昇する可能性がある。外国において、軽度～中等度の肝機能障害のある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。

(解説)

9.3.1 シルニジピンは肝臓で代謝されるため^{26,27,32}、重篤な肝機能障害のある患者ではシルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

9.3.2 バルサルタンは主として胆汁中に排泄されるため³¹、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ではバルサルタンの血中濃度が上昇するおそれがある。海外で実施された単独投与による肝障害患者での薬物動態試験において、バルサルタン 160 mg を単回経口投与時の血漿中濃度は、軽度 (6例) 及び中等度 (6例) の肝障害患者で、健康成人 (12例) と比較して2倍高くなることが認められている³⁸。

本剤の臨床試験では肝機能障害のある患者(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニン・アミノトランスフェラーゼが 100 IU/L 以上、あるいは総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上) は除外しているため、肝機能障害患者への投与はない。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビンのいずれか一つが基準値を超えている症例を「肝機能低下傾向あり」としたときの、肝機能低下傾向有無別の副作用発現率を以下に示す。肝機能低下傾向の有無による明らかな違いは認められなかった。

肝機能低下傾向有無別副作用発現率 (第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析)

肝機能低下傾向 (治療開始時)	あり	なし
副作用発現率 (例数)	14.6% (12/82 例)	11.2% (28/249 例)

肝機能低下傾向有無別副作用発現率 (長期投与試験)

肝機能低下傾向 (治療開始時)	あり	なし
副作用発現率 (例数)	14.8% (4/27 例)	10.9% (11/101 例)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(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^{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⁾。また、シルニジピンにおける動物実験（ラット）で、胎児毒性並びに妊娠期間及び分娩時間の延長が報告されている^{47~49)}。[2.2 参照]

(解説)

バルサルタン及びシルニジピンは胎児毒性及び催奇形性が報告されているため、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌と設定した。

(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。シルニジピンも動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが報告されている²⁸⁾。また、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)

バルサルタン及びシルニジピンは、それぞれ単剤の動物実験において、母乳中への移行が認められているため、授乳中の女性への投与に関する注意を設定した。

(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)

本剤の臨床試験では、小児等に対する使用経験がなく、安全性が確立されていないため設定した。

(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。

(解説)

9.8.1 高齢者高血圧の血行動態的特徴は、動脈硬化と血管の弾性低下、圧受容器反射能の低下、左室壁肥大と拡張能低下、体液量調節障害などがあげられる。これらの結果、主要臓器血流量や予備能が低下し、さらに標的臓器の血流自動調節能 (autoregulation) が障害され、血圧下限値 (lower limit) が高血圧側にシフトする。そのため、短時間かつ急激に降圧した場合、これら臓器の血流障害をもたらす可能性があるため、高齢者においては緩徐な降圧が必要とされており⁴³⁾、降圧薬共通の注意事項として設定した。

9.8.2 海外で実施されたバルサルタンの単独投与による高齢者での薬物動態試験において、バルサルタン 80 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移は、非高齢者 (12 例、平均年齢 23 歳、範囲 18-28 歳) と比較して高齢者 (12 例、平均年齢 76 歳、範囲 65-89 歳) で、Cmax(mg/mL) が 24%、AUC_{0-24h}(mg・h/L) が 52%、AUC_{0-∞}(mg・h/L) が 70% 高くなることが認められている⁵⁰⁾。

《参考》

本剤の承認時までの臨床試験において、本剤は 65 歳以上 111 例 (第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験:68 例、長期試験 43 例)、75 歳以上 14 例 (第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 5 例、長期投与試験 9 例) に投与されている。第Ⅱ相試験・第Ⅲ相試験 (併合解析) における本剤投与群の副作用の発現率は、65 歳未満 14.4% (38/263 例)、65 歳以上 2.9% (2/68 例)、75 歳未満 12.3% (40/326 例)、75 歳以上 0% (0/5 例) であり、65 歳以上で発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、事象別でも 65 歳以上の部分集団で特に発現率が高かった事象はなかった。長期投与試験における副作用の発現率は、65 歳未満 8.2% (7/85 例)、65 歳以上 18.6% (8/43 例)、75 歳未満 10.9% (13/119 例)、75 歳以上 22.2% (2/9 例) であった。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の成分であるシルニジピンは、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される³⁶⁾。[16.4 参照]

(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	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60 mL/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]	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。	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、バルサルタンが奏効しやすい。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリウムテレン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	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	血清カリウム値が上昇することがある。	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	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、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、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビキサロマー	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ればと考えられている。
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下するおそれがある。	相加的あるいは相乗的に作用を増強することが考えられている。
ジゴキシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）でジゴキシンの血中濃度を上昇させることが報告されている。 ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が増強されることが報告されている。	シメチジンが肝血流量を低下させ、カルシウム拮抗剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、カルシウム拮抗剤の吸収を増加させるためと考えられている。
リファンピシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が減弱されることが報告されている。	リファンピシンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクロームP-450）がカルシウム拮抗剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、 ミコナゾール 等	シルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	アゾール系抗真菌剤がシルニジピンの薬物代謝酵素のCYP3A4を阻害するためと考えられる。
グレープフルーツジュース	シルニジピンの血中濃度が上昇することが確認されている ⁵¹⁾ 。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がシルニジピンの薬物代謝酵素のCYP3A4を抑制するためと考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。 [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、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 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。

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

11.1.11 天疱瘡、類天疱瘡（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常、ALT 増加、AST 増加	AL-P 増加、 γ -GTP 増加	LDH 増加、ビリルビン増加
腎臓	高尿酸血症	尿素窒素増加、尿蛋白陽性	クレアチニン増加、尿酸値減少、尿沈渣陽性
精神神経系	頭痛	めまい	頭重感、立ちくらみ、眠気、不眠、手指振戦、もの忘れ、しびれ
循環器	顔面潮紅（ほてり）	動悸、血圧低下	熱感、冷感、胸痛、心胸郭比増加、頻脈、心電図異常（ST 低下、T 波逆転）、房室ブロック、期外収縮、心房細動、徐脈
消化器	便秘	腹部不快感、胸やけ	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、口渇、歯肉肥厚
過敏症		発疹	発赤、そう痒、光線過敏症
血液		白血球数増加、好酸球数増加、貧血	好酸球数減少、好中球数変動、リンパ球数変動、ヘモグロビン変動、赤血球数変動、ヘマトクリット変動
呼吸器			咳嗽、咽頭炎
電解質	血中 K 増加	血中 K 減少、血中 Ca 減少、血中 P 増加	血中 Ca 増加、血中 P 減少、低ナトリウム血症
筋骨格系		肩こり	筋肉痛、腰背部痛、関節痛、腓腸筋痙直（こむら返り）
その他	高脂血症（血中コレステロール、トリグリセリド増加）	CK 増加、CK 減少、血糖増加、頻尿	浮腫（顔、下肢等）、脱力感、倦怠感、疲労感、味覚異常、目の充血刺激感、眼周囲の乾燥、発熱、耳鳴、尿糖陽性、総蛋白の変動、CRP の変動

承認時までの臨床試験における副作用発現状況及び、バルサルタン、シルニジピンの添付文書に基づいて記載した。承認時までの臨床試験において重篤な副作用の発現は認められなかった。バルサルタン、シルニジピンの添付文書に記載があり、本剤の臨床試験で認められなかった副作用は、頻度不明として記載した。

◆副作用頻度一覧表等

副作用発現頻度一覧表（承認時までの集計）

調査症例数	459
副作用発現症例数	55
副作用発現率 (%)	12.0

副作用の種類*	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	1	0.2
蓄膿	1	0.2
血液およびリンパ系障害	1	0.2
貧血	1	0.2
代謝および栄養障害	9	2.0
高尿酸血症	6	1.3
高脂血症	2	0.4
高カリウム血症 [血中K増加]	1	0.2
神経系障害	6	1.3
頭痛	3	0.7
体位性めまい [めまい]	1	0.2
浮動性めまい [めまい]	1	0.2
不全単麻痺	1	0.2
耳および迷路障害	1	0.2
回転性めまい	1	0.2
心臓障害	1	0.2
動悸	1	0.2
血管障害	3	0.7
ほてり [顔面潮紅 (ほてり)]	3	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2
アレルギー性鼻炎	1	0.2
胃腸障害	7	1.5
便秘	3	0.7
腹部不快感	1	0.2
十二指腸炎	1	0.2
消化不良 [胸やけ]	1	0.2
胃炎	1	0.2
歯痛	1	0.2
肝胆道系障害	2	0.4
肝機能異常	2	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	0.4
湿疹 [発疹]	2	0.4
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2
筋骨格硬直 [肩こり]	1	0.2
腎および尿路障害	1	0.2
頻尿	1	0.2

※副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J(ver14.1)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名。

副作用の種類*	発現例数	発現率(%)
臨床検査	25	5.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [ALT 増加]	5	1.1
血中カリウム増加 [血中 K 増加]	4	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [AST 増加]	3	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [CK 増加]	2	0.4
血中カルシウム減少 [血中 Ca 減少]	1	0.2
血中コレステロール増加 [高脂血症]	1	0.2
血中ブドウ糖増加 [血糖増加]	1	0.2
血中カリウム減少 [血中 K 減少]	1	0.2
血圧低下	1	0.2
血中トリグリセリド増加 [高脂血症]	1	0.2
血中尿素増加 [尿素窒素増加]	1	0.2
好酸球数増加	1	0.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [γ-GTP 増加]	1	0.2
肝機能検査異常 [肝機能異常]	1	0.2
低比重リポ蛋白増加	1	0.2
単球数増加 [白血球数増加]	1	0.2
尿中白血球陽性	1	0.2
血中リン増加 [血中 P 増加]	1	0.2
尿中蛋白陽性 [尿蛋白陽性]	1	0.2
血中アルカリホスファターゼ増加 [AL-P 増加]	1	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ減少 [CK 減少]	1	0.2

※副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J(ver14.1)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 徴候・症状 本剤の成分である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。</p> <p>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こと。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。</p>

(解説)

本剤の成分である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ため本項を設定した。本剤の臨床試験において、過量投与及び過量投与による有害事象の報告はない。

[バルサルタンのヒト血漿タンパク結合率]

*in vitro*においてヒト血漿タンパク結合率は、バルサルタン添加濃度 0.05 μg/mL、1 μg/mL、及び 5 μg/mL で、それぞれ 93.3%、93.0%及び 95.9%であった²⁹⁾。

[シルニジピンのヒト血清タンパク結合率]

*in vitro*においてヒト血清タンパク結合率は、シルニジピン添加濃度 0.5 μg/mL で、99.3±0.1%であった³⁰⁾。

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。

(解説)

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

バルサルタン及びシルニジピンは既に承認済みの医薬品であり、その毒性及び薬物相互作用検討、ならびに本剤の臨床試験の結果から、併用に伴う毒性に大きな懸念はないと考えられたことから、本剤において配合錠としての新たな毒性試験を実施しなかった。

(1) 単回投与毒性試験

＜バルサルタン＞

該当資料なし

＜シルニジピン＞^{52, 53)}

LD₅₀ (mg/kg)

	ラット		イヌ
	雄	雌	雄
経口投与	>2000	>2000	>2000

(2) 反復投与毒性試験

＜バルサルタン＞

該当資料なし

＜シルニジピン＞^{54~58)}

1) ラット

ラットの雄に25~400 mg/kg、雌に3.2~400 mg/kgを13週間反復経口投与した結果、雌の12.5 mg/kg以上で血清Cl⁻の減少、25 mg/kg以上で腹部膨満、50 mg/kg以上で卵巣重量の増加、雌雄の100 mg/kg以上で肝重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。いずれの変化も休薬により消失した。ラットに対する毒性学的無影響量は雄で50 mg/kg/日、雌で6.25 mg/kg/日であると推定された。

また、ラットの雄に10~100 mg/kg、雌に1~25 mg/kgを52週間反復経口投与した結果、雌の25 mg/kgで糞量の減少、腹部膨大、摂水量及び卵巣重量の増加、尿比重の減少がみられ、雄の100 mg/kgで尿中Na⁺及びCl⁻の排泄量の増加が認められたが、いずれも休薬により回復した。ラットに対する毒性学的無影響量は雄で30 mg/kg/日、雌で5 mg/kg/日であると推定された。

2) イヌ

イヌの雌雄に25~100 mg/kgを13週間反復経口投与した結果、雌の50 mg/kg以上の少数例の動物で一過性の眼粘膜・口腔粘膜の蒼白化、よろめき歩行、嘔吐、雄の50 mg/kg以上でQ-T時間の延長がみられたが、休薬により回復した。イヌに対する毒性学的無影響量は雌雄とも25 mg/kg/日であると推定された。

また、イヌの雌雄に 6.25～100 mg/kg を 52 週間反復経口投与した結果、25 mg/kg 以上で歯肉の肥大及び副腎球状帯の肥厚が認められ、100 mg/kg でさらに体重増加の抑制、ALT の上昇及び副腎重量の増加がみられた。いずれの変化も休薬により回復ないし回復傾向が認められる可逆的な変化であった。

イヌに対する毒性学的無影響量は雌雄とも 6.25 mg/kg/日であると推定された。

(3) 遺伝毒性試験

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>^{59~61)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験において、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>^{62, 63)}

マウスに 30、100、300 mg/kg を 80 週間、ラットに 3、10、30 mg/kg を 104 週間反復経口投与した試験において、癌原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>^{47~49, 64, 65)}

1) ラット

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、50 mg/kg 以上で初期死亡胎児数の増加がみられたが、胎児の外形、内臓及び骨格には異常は認められなかった。

ラット胎児の器官形成期投与試験では、100 mg/kg 以上で母獣の妊娠期間が延長するとともに、50 mg/kg 以上で骨格変異及び化骨の遅延が認められたが、催奇形性はみられなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では、24 mg/kg で分娩時間の延長、子宮内に未排出胎児の残存及び出生児の生存数の減少がみられたが、出生児の発育、分化等について影響はみられなかった。

2) ウサギ

ウサギの器官形成期投与試験では、400 mg/kg まで母獣及び胎児に影響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

<バルサルタン>

該当資料なし

<シルニジピン>

・抗原性^{66, 67)}

モルモット及びウサギを用いた試験では抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アテディオ®配合錠：処方箋医薬品^{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

シルニジピン：該当しない

2. 有効期間

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

該当しない

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩

カンデサルタン シレキセチル／アムロジピンベシル酸塩

オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン

テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩

イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩

アジルサルタン／アムロジピンベシル酸塩

一物二名称：該当しない

先発医薬品名：該当しない

7. 国際誕生年月日

2014年3月24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

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
2014年3月24日	22600AMX00534	2014年5月23日	2014年5月23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

再審査結果公表年月日：2019年9月11日

内容：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。

11. 再審査期間

4年間（2014年3月24日～2018年3月23日）（終了）

12. 投与期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アテディオ®配合錠	2149120F1027	2149120F1027	123430501	622343001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hosono, M. et al.:J. Pharmacobiodyn., 1992; **15**(10):547-553 (PMID: 1494104)
- 2) Fujii, S. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997;**280** (3) :1184-1191 (PMID:9067302)
- 3) Hosono, M. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1995;**69** (2) :119-125 (PMID:8569048)
- 4) 細野昌宏 他:薬理と治療, 1995;**23** (12) :3187-3191
- 5) 栽原伸一郎 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S271-S276
- 6) EA ファーマ株式会社:社内資料(本態性高血圧症患者における併用投与時の有効性及び安全性の検討)
- 7) EA ファーマ株式会社:社内資料 (本態性高血圧症患者における配合剤の有効性及び安全性の検討)
- 8) 白石正治 他:臨床医薬, 2015;31(2) :97-
- 9) 持田製薬株式会社:社内資料 (本態性高血圧症患者における配合剤の長期投与時の安全性及び忍容性の検討)
- 10) Unayama, H. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1997;**73** (Suppl. 1) :267
- 11) Unayama, H. et al.:Eur. J. Pharmacol., 1999;**373** (1) :93-100 (PMID:10408255)
- 12) EA ファーマ株式会社:社内資料 (高血圧自然発症ラット (SHR/Izm) におけるシルニジピン、バルサルタン及び両薬物の併用による降圧作用試験)
- 13) Yamagishi, T. et al.:Hypertens. Res., 2006;**29** (5) :339-344 (PMID:16832154)
- 14) Kario, K. et al.:J. Clin. Hypertens., 2013;**15** (2) :133-142 (PMID:23339732)
- 15) Hosono, M. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1995;**69** (2) :127-134 (PMID:8569049)
- 16) EA ファーマ株式会社:社内資料 (交感神経電気刺激による norepinephrine 遊離に対する作用)
- 17) 細野昌宏 他:薬理と治療, 1995;**23** (11) :3029-3040
- 18) 渡辺 潔 他:日薬理誌, 1995;**106** (6) :393-399 (PMID:8582687)
- 19) 成富博章 他:薬理と治療, 1993;**21** (Suppl. 1) :S259-S269
- 20) 久慈直光 他:薬理と治療, 1993;**21** (Suppl. 1) :S217-S225
- 21) 藤井茂雄 他:薬理と治療, 1999;**27** (2) :163-168
- 22) Soeki, T. et al.:hypertens Res., 2012;**35** (11) :1058-1062
- 23) 持田製薬株式会社:社内資料 (健康成人男性における配合剤投与時の食事の影響の検討)
- 24) EA ファーマ株式会社:社内資料 (健康成人男性における配合剤投与と併用投与との生物学的同等性の検討)
- 25) 持田製薬株式会社:社内資料 (健康成人男性における併用投与時の薬物相互作用の検討)
- 26) 松沢淑雅 他:薬理と治療, 1992;**20** (10):3973-3991
- 27) 松沢淑雅 他:薬理と治療, 1992;**20** (10):3993-4003
- 28) EA ファーマ株式会社:社内資料 (乳汁移行性に関する検討)
- 29) Colussi, D.M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 1997;**37** (3) :214-221 (PMID:9089423)
- 30) EA ファーマ株式会社:社内資料 (蛋白結合に関する検討)
- 31) Waldmeier, F et al. :Xenobiotica., 1997;**27**(1):59-71 (PMID:9041679)
- 32) 石井當男 他:薬理と治療, 1993;**21** (Suppl. 1):S23-S41
- 33) EA ファーマ株式会社:社内資料 (シルニジピンの代謝物の定量)

- 34) 石井當男 他:薬理と治療, 1993;21 (Suppl. 1) :S7-S22
- 35) Nakashima, A. et al.:Xenobiotica., 2005;35 (6) :589-602 (PMID:16192110)
- 36) 松本 一 他:薬理と治療, 2000;28 (4) :253-258
- 37) EA ファーマ株式会社:社内資料 (代謝物の薬理試験)
- 38) Brookman L.J. et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 1997;62 (3) :272-278 (PMID:9333102)
- 39) Yamashiro W. et al.:Drug Metab. Dispos., :2006;34 (7) :1247-1254 (PMID:16624871)
- 40) Parving, H.H. et al.:Nephrol. Dial. Transplant., 2009;24 (5) :1663-1671 (PMID:19145003)
- 41) Parving, H.H. et al.:J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 2012;13 (3) :387-393 (PMID:22333485)
- 42) Parving, H.H. et al.:N Eng J Med., 2012;367 (23) :2204-2213 (PMID:23121378)
- 43) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン 2009: ライフサイエンス出版
- 44) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure:Arch. Intern. Med., 1997;157 (21) : 2413-2446 (PMID:9385294)
- 45) Briggs, G. G. et al.:Ann. Pharmacother., 2001;35 (7-8) :859-861 (PMID:11485133)
- 46) Cooper, W. O. et al.:N Eng J Med., 2006;354 (23) :2443-2451 (PMID:16760444)
- 47) 萩原定彦 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1905-S1924
- 48) 舘田智昭 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1925-S1943
- 49) 和田重次 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1975-S1988
- 50) Sioufi, A. et al.:Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1998;19 (4) :237-244 (PMID:9604123)
- 51) EA ファーマ株式会社:社内資料 (グレープフルーツ摂取の薬物動態への影響の検討)
- 52) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット経口単回投与毒性試験)
- 53) 赤松 博 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1689-S1691
- 54) 長島吉和 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1823-S1903
- 55) 津布久昌二 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1693-S1717
- 56) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット 13 週間反復投与毒性試験)
- 57) 長島吉和 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1719-S1795
- 58) 松田章孝 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1797-S1822
- 59) EA ファーマ株式会社:社内資料 (復帰突然変異試験)
- 60) EA ファーマ株式会社:社内資料 (染色体異常試験)
- 61) EA ファーマ株式会社:社内資料 (マウス小核試験)
- 62) EA ファーマ株式会社:社内資料 (マウス 80 週間癌原性試験)
- 63) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット 104 週間癌原性試験)
- 64) 舘田智昭 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1945-S1961
- 65) 柴野隆司 他:薬理と治療, 1992;20 (Suppl. 7) :S1963-S1973
- 66) EA ファーマ株式会社:社内資料 (モルモット全身性アナフィラキシー試験)
- 67) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ウサギ受身皮膚アナフィラキシー試験)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況（2020年2月現在）

国名	販売名	会社名	発売年	剤型	含量	効能・効果	用法・用量
ミャンマー	ATEDIO®	EA ファーマ 株式会社	2019年	フィルム コーティング錠	シルニジピン 10mg、 バルサルタン 80mg	高血圧症	日本と同様

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照。

(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を参照。

2. その他の関連資料

該当資料なし

