

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 2013 に準拠して作成

日本薬局方

バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠

選択的 AT₁ 受容体ブロッカー／利尿薬合剤

バルヒディオ[®] 配合錠MD「テバ」

バルヒディオ[®] 配合錠EX「テバ」

VALHYDIO[®] Combination Tab. MD・EX “TEVA”

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	○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」 1錠中：バルサルタン …………… 80.0mg ヒドロクロロチアジド …………… 6.25mg ○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」 1錠中：バルサルタン …………… 80.0mg ヒドロクロロチアジド …………… 12.5mg
一般名	和名：バルサルタン (JAN)・ヒドロクロロチアジド (JAN) 洋名：Valsartan (JAN)・Hydrochlorothiazide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日 : 2016年2月15日 薬価基準収載年月日 : 2016年6月17日 発売年月日 : 2016年6月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	24
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	29
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	30
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	30
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	30
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	30
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	30
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	32
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	5. 承認条件等	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	6. 包装	32
11. 力価	14	7. 容器の材質	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	8. 同一成分・同効薬	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	9. 国際誕生年月日	32
14. その他	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	16	11. 薬価基準収載年月日	33
1. 効能又は効果	16	12. 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	33
2. 用法及び用量	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	33
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	33
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	33
VII. 薬物動態に関する項目	18	XI. 文献	34
1. 血中濃度の推移・測定法	18	1. 引用文献	34
2. 薬物速度論的パラメータ	20	2. その他の参考文献	34
3. 吸収	20	XII. 参考資料	35
4. 分布	21	1. 主な外国での発売状況	35
5. 代謝	21	2. 海外における臨床支援情報	35
6. 排泄	21	XIII. 備考	36
7. トランスポーターに関する情報	21	その他の関連資料	36
8. 透析等による除去率	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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受容体と結合してアンジオテンシンⅡの作用による血管収縮を抑制する、選択的 AT₁受容体ブロッカー (ARB) である。また、ヒドロクロロチアジドは尿細管における Na⁺と Cl⁻の再吸収を抑制するチアジド系利尿薬である。

弊社は、バルサルタン 80mg と利尿薬 (6.25mg 又は 12.5mg) の配合剤の後発医薬品としてバルヒディオ配合錠 MD・EX「テバ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日) に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に承認を取得、2016 年 6 月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. MD は、バルサルタンを 80mg、ヒドロクロロチアジドを 6.25mg 含有した配合錠で、EX は、バルサルタンを 80mg、ヒドロクロロチアジドを 12.5mg 含有した配合錠である。

2. 高血圧症に適応を有している。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

3. 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないのでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、肝炎、腎不全、高カリウム血症、低ナトリウム血症、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、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、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、間質性肺炎、肺水腫、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バルヒディオ® 配合錠 MD 「テバ」

バルヒディオ® 配合錠 EX 「テバ」

(2) 洋名

VALHYDIO® Combination Tab. MD・EX “TEVA”

(3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品学会により登録された統一ブランド名称による。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バルサルタン (JAN)

ヒドロクロロチアジド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Valsartan (JAN)

Hydrochlorothiazide (JAN)

(3) ステム

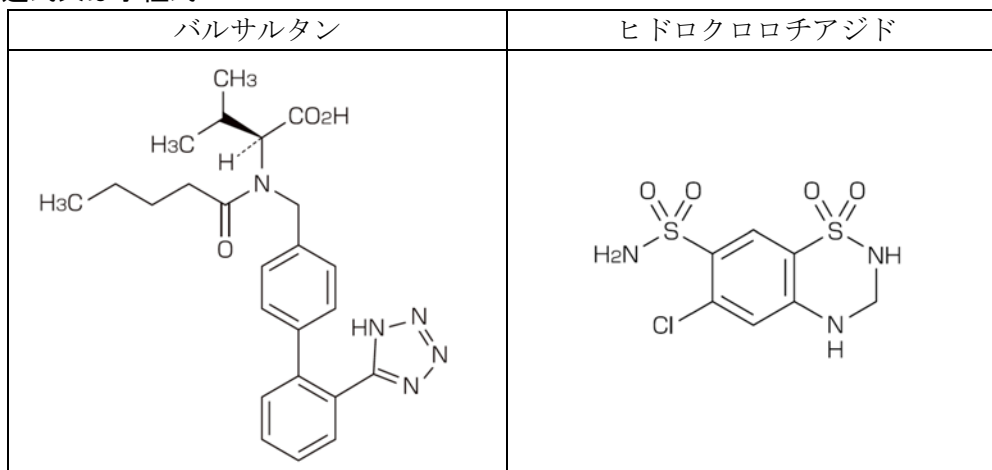
バルサルタン

-sartan : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ヒドロクロロチアジド

-tizide (-thiazide) : クロロチアジド系利尿薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

バルサルタン

分子式 : C₂₄H₂₉N₅O₃

分子量 : 435.52

ヒドロクロロチアジド

分子式 : C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量 : 297.74

5. 化学名 (命名法)

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)

ヒドロクロロチアジド : 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

バルサルタン : 137862-53-4

ヒドロクロロチアジド : 58-93-5

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。

ヒドロクロロチアジド : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(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。

ヒドロクロロチアジド : アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

各種 pH における溶解度¹⁾

溶液	溶解度 (37°C)
pH1.2	0.94 mg/mL
pH4.0	1.00 mg/mL
pH6.8	1.00 mg/mL
水	0.99 mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

バルサルタン 融点 : 該当資料なし

ヒドロクロロチアジド 融点 : 約 267°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

バルサルタン : 該当資料なし

ヒドロクロロチアジド¹⁾ pK_{a1} : 8.6 (スルホンアミノ基、滴定法)
 pK_{a2} : 9.9 (アミノ基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「バルサルタン」の確認試験法による

1) 紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)

2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

日局「ヒドロクロチアジド」の確認試験法による

- 1) クロモトローブ酸試液による呈色反応
- 2) 過酸化水素(30)、薄めた塩酸及び塩化バリウム試液による沈殿反応
- 3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応
- 4) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

4. 有効成分の定量法

日局「バルサルタン」の定量法による

液体クロマトグラフィー







日局「ヒドロクロチアジド」の定量法による

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
バルヒディオ配合錠 MD「テバ」	うすい赤色のフィルムコーティング錠			
		直径：8.6mm、厚さ：4.6mm、重量：278.0mg		
バルヒディオ配合錠 EX「テバ」	ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠			
		直径：8.6mm、厚さ4.6mm、重量：278.0mg		

(2) 製剤の物性^{2) 3)}

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
バルヒディオ配合錠 MD「テバ」	14.4
バルヒディオ配合錠 EX「テバ」	15.6

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」

1錠中：バルサルタンを 80.0mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 6.25mg 含有

○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」

1錠中：バルサルタンを 80.0mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 12.5mg 含有

(2) 添加物

軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、三二酸化鉄

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」

<加速試験> ⁴⁾

通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋+紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器+紙箱)

試験結果 (上段: PTP、下段: バラ)

試験項目		規格	開始時	6 ヶ月
性状		うすい赤色の フィルムコーティング錠	適合	適合 適合
確認試験		薄層クロマトグラフィー	適合	適合 適合
製剤均一性		判定値が 15.0%を 超えない	適合	適合 適合
溶出性 (%)	バルサルタン	(30 分) 75 以上	89~95	88~93 88~92
	ヒドロクロロ チアジド	(15 分) 85 以上	98~103	98~103 97~101
定量*1 (%)	バルサルタン	95.0~105.0	99.4±0.4	99.3±0.9 99.4±0.5
	ヒドロクロロ チアジド		100.4±0.4	100.6±0.9 100.6±0.5

*1 平均値±S.D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ²⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60 万 lx・hr (25℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率*2 (%)	
			バルサル タン	ヒドロクロロ チアジド	バルサル タン	ヒドロクロロ チアジド
開始時	うすい赤色	14.4	90~93	99~102	100	100
40℃、3 ヶ月	うすい赤色	14.4	89~91	99~102	101	101
25℃・75%RH、3 ヶ月	うすい赤色*3	14.3	84~87	99~102	102	102
60 万 lx・hr	うすい赤色	12.1	89~91	100~104	102	101

*1 フィルムコーティング錠 *2 試験開始時を 100 とした *3 膨潤が認められた

○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」

<加速試験> ⁵⁾

通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋+紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器+紙箱)

試験結果 (上段: PTP、下段: バラ)

試験項目		規格	開始時	6 ヶ月
性状		ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠	適合	適合 適合
確認試験		薄層クロマトグラフィー	適合	適合 適合
製剤均一性		判定値が 15.0%を 超えない	適合	適合 適合
溶出性 (%)	バルサルタン	(30分) 75 以上	89~95	84~91 87~99
	ヒドロクロロチアジド	(15分) 85 以上	95~103	96~101 96~101
定量*1 (%)	バルサルタン	95.0~105.0	99.0±0.5	99.1±0.6 99.1±0.7
	ヒドロクロロチアジド		100.0±0.5	100.3±0.6 100.4±0.7

*1 平均値±S.D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ³⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60 万 lx・hr (25℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率*2 (%)	
			バルサルタン	ヒドロクロロチアジド	バルサルタン	ヒドロクロロチアジド
開始時	ごくうすい赤色	15.6	90~92	95~102	100	100
40℃、3 ヶ月	ごくうすい赤色	16.5	88~89	100~102	100	101
25℃・75%RH、3 ヶ月	ごくうすい赤色*3	13.7	84~85	99~104	101	100
60 万 lx・hr	ごくうすい赤色	12.8	88~90	100~104	100	100

*1 フィルムコーティング錠 *2 試験開始時を 100 とした *3 膨潤が認められた

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性

○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」⁶⁾

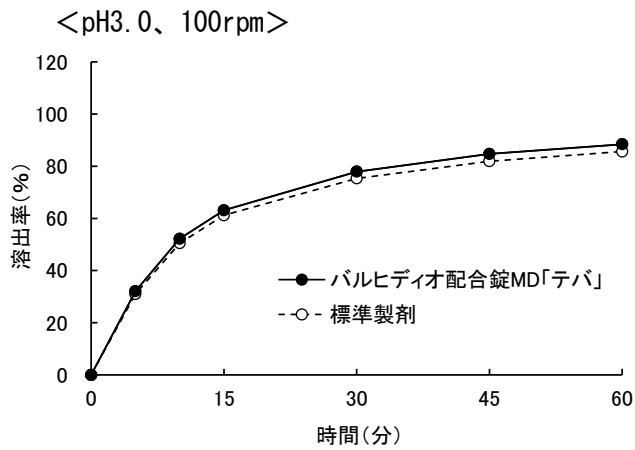
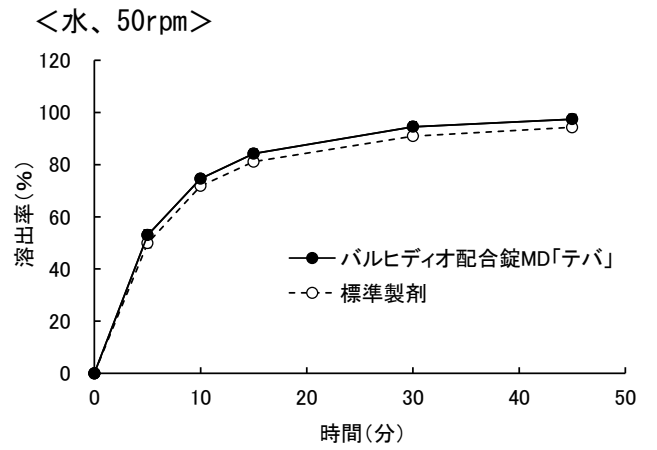
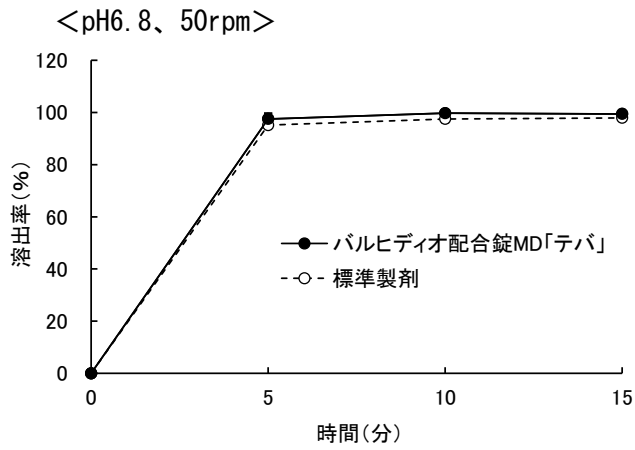
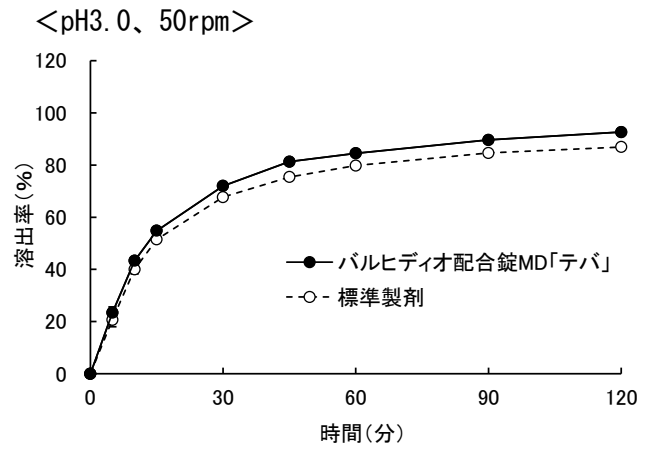
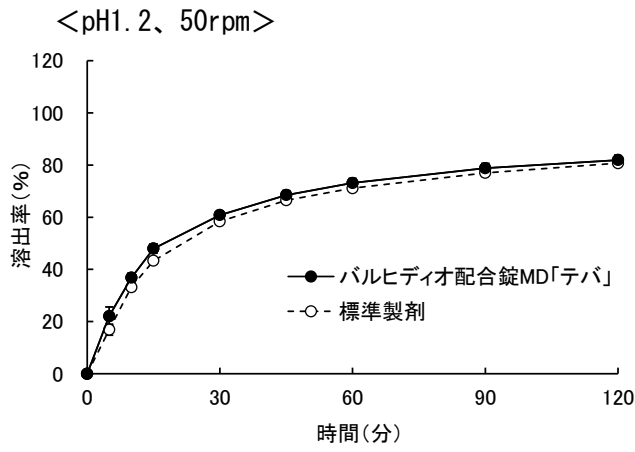
通知	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
標準製剤	バルヒディオ配合錠 EX「テバ」	処方変更水準	B 水準		
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

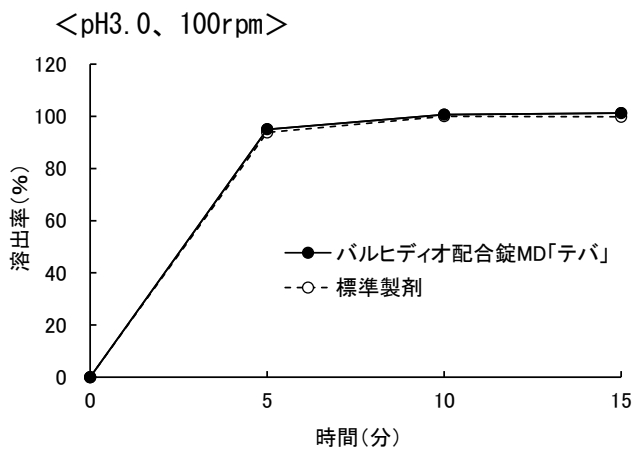
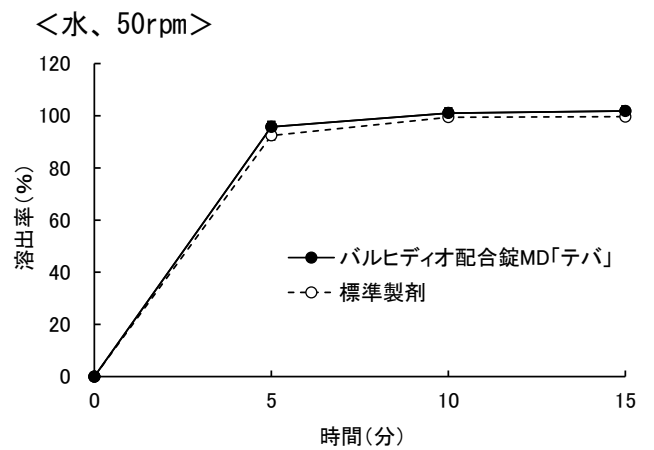
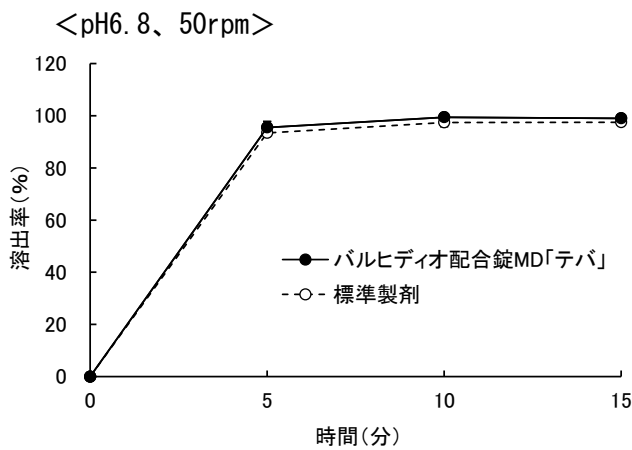
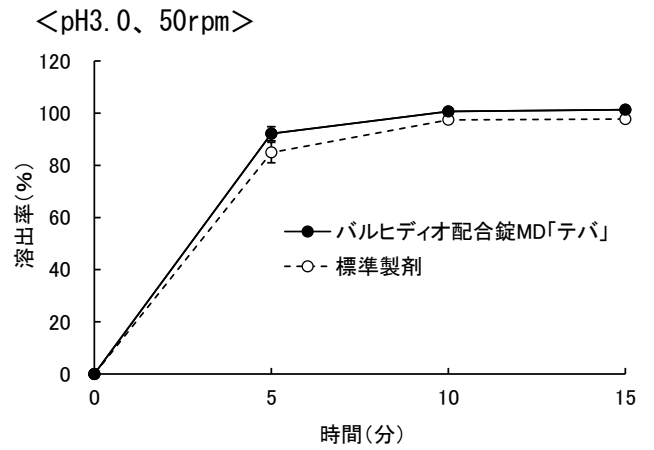
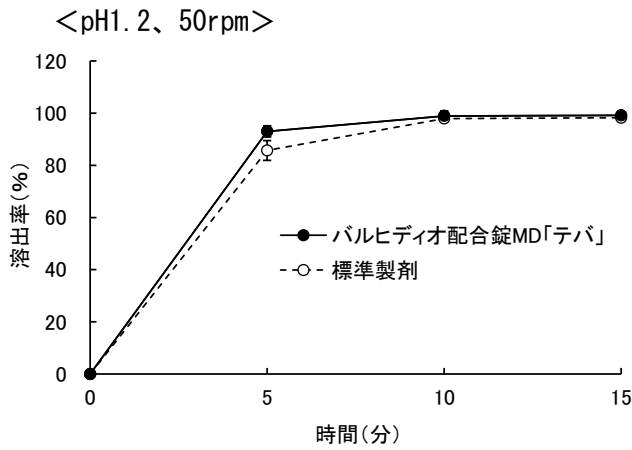
【バルサルタン】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤が120分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示した15分、及び120分の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
	pH3.0	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点(10分及び90分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(90分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
	pH6.8	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
	水	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点(5分及び15分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
100	pH3.0	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点(5分及び60分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合



【ヒドロクロロチアジド】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	・標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。 ・最終比較時点（15分）における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。	適合
	pH3.0		適合
	pH6.8		適合
	水		適合
100	pH3.0		適合



○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」⁷⁾

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

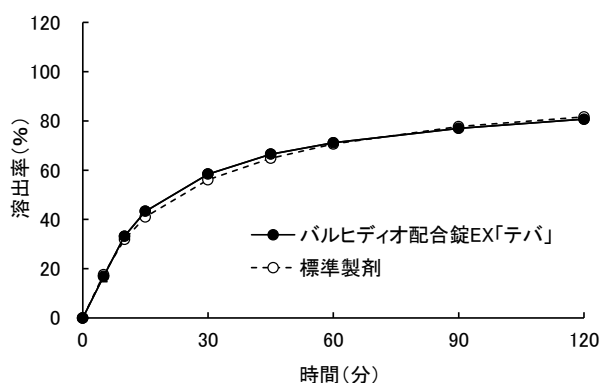
<試験結果>

全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似であると判断した。

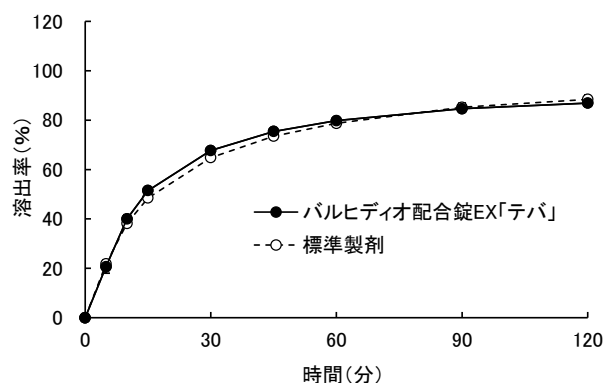
【バルサルタン】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤が120分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示した15分、及び120分の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。	適合
	pH3.0	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点(10分及び90分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH6.8	標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。	適合
	水	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点(10分及び30分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
100	pH3.0	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点(10分及び60分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合

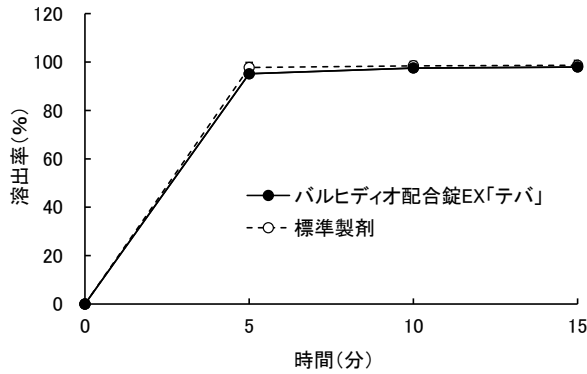
<pH1.2、50rpm>



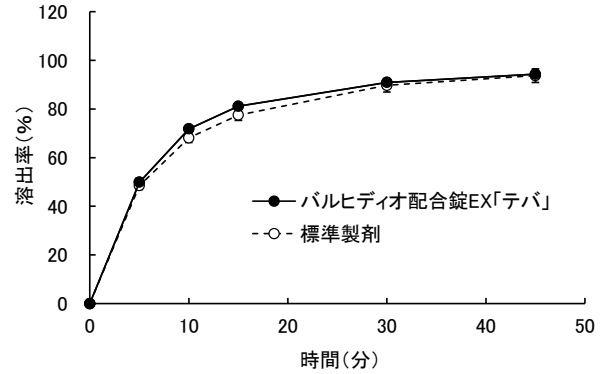
<pH3.0、50rpm>



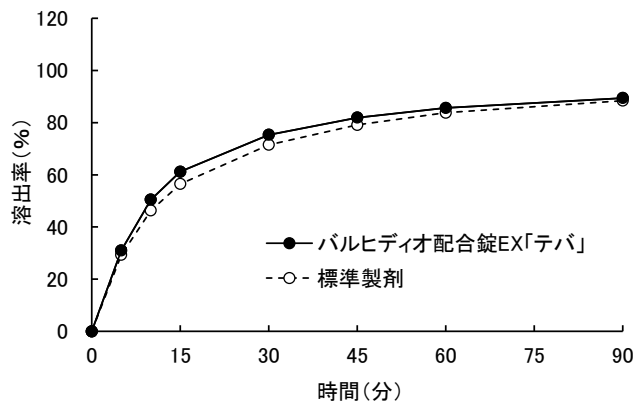
<pH6.8、50rpm>



<水、50rpm>



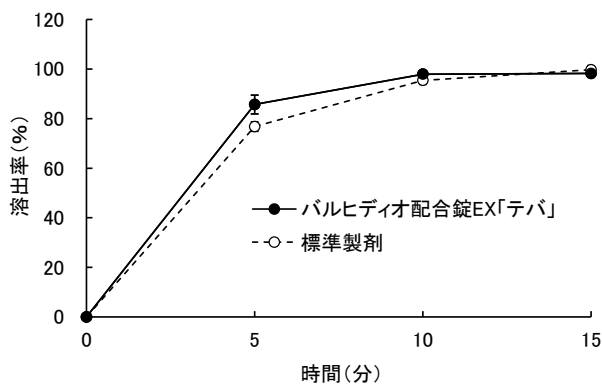
<pH3.0、100rpm>



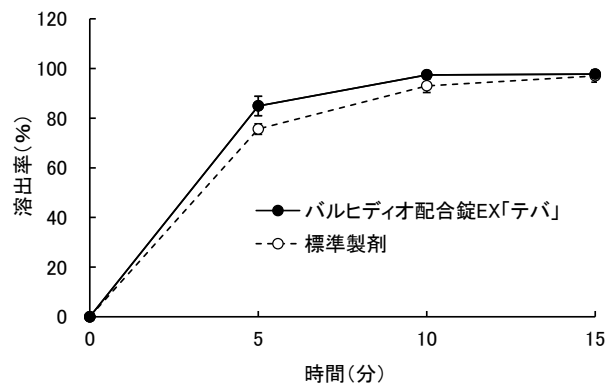
【ヒドロクロロチアジド】

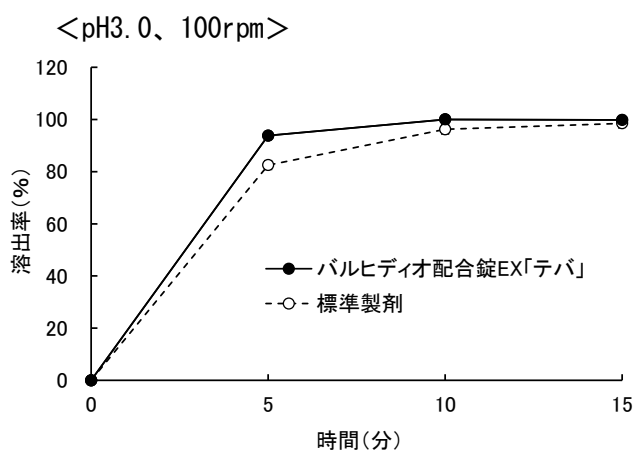
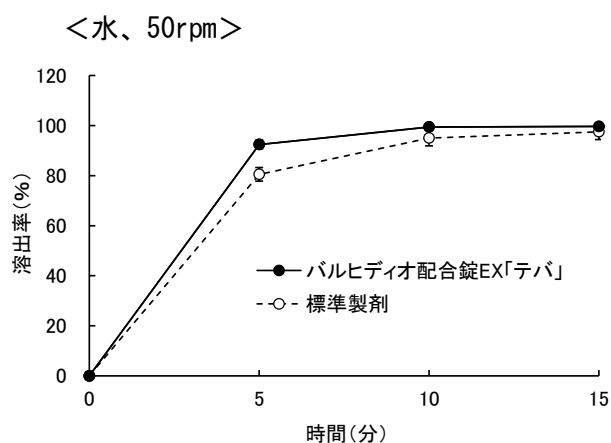
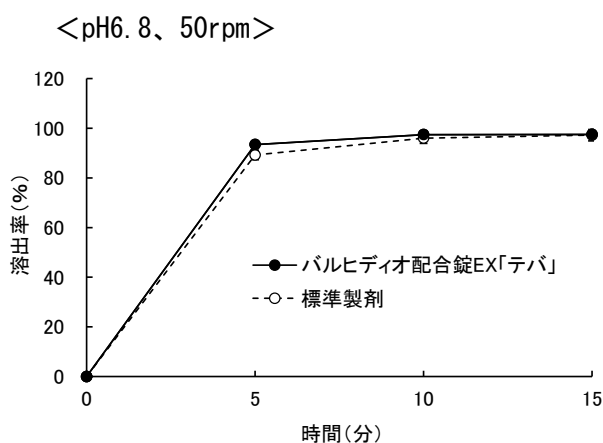
回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。	適合
	pH3.0		適合
	pH6.8		適合
	水		適合
100	pH3.0		適合

<pH1.2、50rpm>



<pH3.0、50rpm>





(2) 公的溶出規格への適合

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

	規定時間	溶出率
バルサルタン	30分	75%以上
ヒドロクロロチアジド	15分	85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠」の確認試験法による
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠」の定量法による
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁸⁾

バルサルタン：光学異性体、ブチリル体、ベンジルエステル体

ヒドロクロロチアジド：4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし

14. その他
特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

2. 用法及び用量

成人には1日1回1錠（バルサルタン／ヒドロクロチアジドとして80mg／6.25mg又は80mg／12.5mg）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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

原則として、バルサルタン80mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン等のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
- ・トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド等のチアジド系利尿薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

【バルサルタン】

アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT₁受容体に対する選択的 AT₁受容体拮抗薬。内因性昇圧物質であるアンジオテンシンⅡは、直接の血管収縮、近位尿細管での Na⁺再吸収の増加による体液貯留、末梢交感神経伝達の亢進等の昇圧作用を持つ。バルサルタンはそのアンジオテンシンⅡの受容体レベルでの競合的拮抗により降圧作用を現す。

【ヒドロクロロチアジド】⁸⁾

チアジド系利尿薬。

腎遠位尿細管における Na⁺と Cl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」⁶⁾

バルヒディオ配合錠 MD「テバ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、バルヒディオ配合錠 EX「テバ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

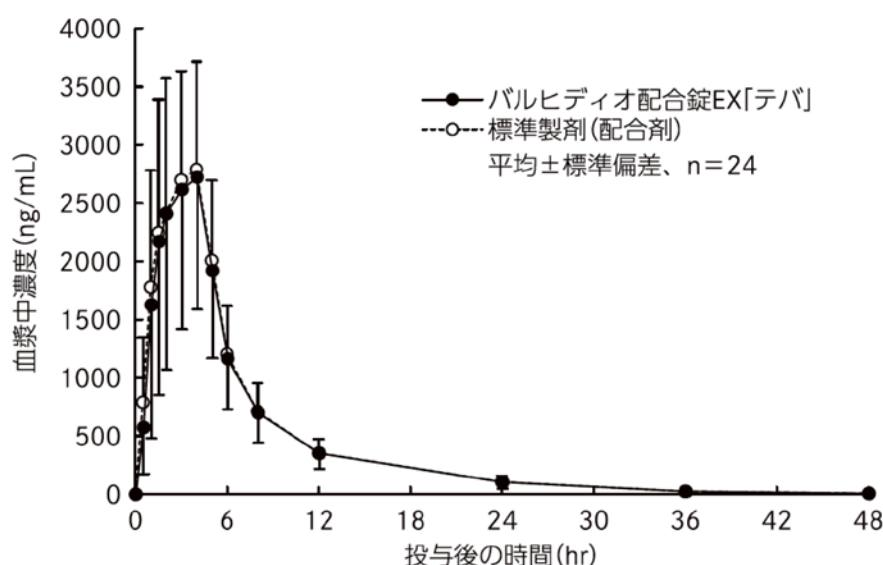
（「IV-7. 溶出性」の項参照）

○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」⁹⁾

バルヒディオ配合錠 EX「テバ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 （平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発第 0229 第 10 号）		
被験者数	24 名		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	：	水 150mL と共に絶食単回経口投与
投与量	製剤 1 錠（バルサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg）		
採血時間	14 時点（投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48 時間）		
休薬期間	6 日間	分析法	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法

【バルサルタン】



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=24)

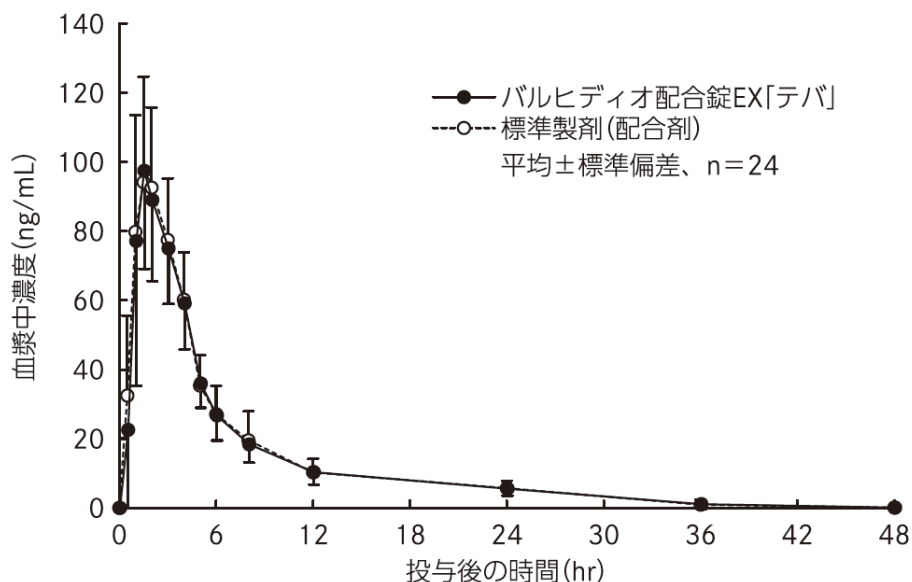
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルヒディオ配合錠 EX 「テバ」	80	19501.02 ±7185.40	3115.44 ±1374.42	3.04±1.06	6.89±3.59
標準製剤 (配合剤)	80	20114.93 ±6225.03	3202.16 ±978.05	3.08±1.09	6.89±1.94

<判定結果>

	AUC ₀₋₄₈	Cmax
平均値の差	log(0.95)	log(0.92)
90%信頼区間	log(0.86)～log(1.05)	log(0.81)～log(1.06)

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

【ヒドロクロロチアジド】



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=24)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルヒディオ配合錠 EX 「テバ」	12.5	593.74±153.85	104.23±29.91	1.71±0.64	9.32±1.55
標準製剤 (配合剤)	12.5	607.14±165.87	104.34±27.07	1.88±0.73	9.58±1.45

<判定結果>

	AUC ₀₋₄₈	Cmax
平均値の差	log(0.98)	log(1.00)
90%信頼区間	log(0.94)～log(1.03)	log(0.93)～log(1.07)

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

<参考>

- ・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。
- ・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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

<参考：外国人データ>

ヒドロクロロチアジド¹⁰⁾ : 71±15 %

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<参考：外国人データ>

バルサルタン⁸⁾ : 2.19 L/hr

ヒドロクロロチアジド¹⁰⁾ : 腎クリアランスは 4.9±1.1 mL/min/kg

(6) 分布容積

<参考：外国人データ>

バルサルタン⁸⁾ : 16.9 L

ヒドロクロロチアジド¹⁰⁾ : 0.83±0.31 L/kg

(7) 血漿蛋白結合率

バルサルタンの血漿蛋白結合率は 93～96%である。

<参考：外国人データ>

ヒドロクロロチアジド¹⁰⁾ : 血漿内結合率は 58±17 %

3. 吸収

<参考：外国人データ>

ヒドロクロロチアジド¹⁰⁾ : 経口吸収性は約 70%

4. 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

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

バルサルタン⁸⁾：代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ、主としてCYP2C9が関与する。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

バルサルタンは主に胆汁中に排泄される。

(2) 排泄率⁸⁾

バルサルタン：投与後48時間までに9～14%が未変化体として尿中に排泄される。

<参考：外国人データ>

ヒドロクロロチアジド：ヒトに³H標識体を経口投与すると24時間以内に61～66%が尿中に排泄される。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報¹⁰⁾

バルサルタン 肝取り込み：OATP1B1、OATP1B3 胆汁排泄：MRP2

8. 透析等による除去率

バルサルタンは血液透析によって除去できないが、ヒドロクロロチアジドは透析により除去することができる。

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (4) 無尿の患者又は透析患者 [本剤の効果が期待できない。]
- (5) 急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- (6) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
- (7) アリスキレン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） [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。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)参照）
- (8) デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(2)参照）
- (2) 重篤な腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(3)参照）
- (3) 血清カリウム値異常の患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(7)及び(8)参照）
- (4) 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、これらの患者では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、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 減塩療法中の患者 [低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- (7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 [急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- (8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者 [高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。]
- (9) 下痢、嘔吐のある患者 [電解質失調があらわれるおそれがある。]

- (10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者 [血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- (11) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者 (「相互作用」の項参照)
- (12) 交感神経切除後の患者 [本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。]
- (13) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、バルサルタン 80mg とヒドロクロロチアジド 6.25mg あるいは 12.5mg との配合剤であり、バルサルタンとヒドロクロロチアジド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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (2) 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、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ので、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。
- (3) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下するおそれがあるので、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。なお、バルサルタンにより腎機能障害が悪化するおそれもある。
- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) アリスキレンを併用する場合、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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。(「相互作用」の項参照)
- (6) ヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (7) ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (8) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、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、血清カリウム値に注意すること。
- (9) 本剤の投与によって、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ので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。
 - 1) 利尿降圧剤投与中の患者 [特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者 (まれに症候性の低血圧が生じることがある)]
 - 2) 嚴重な減塩療法中の患者
- (10) 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。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。
- (11) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (12) 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。
- (13) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (14) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望

ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロチアジドとデスマプレシン酢酸塩水和物のいずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

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	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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73 m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	併用によりレニン-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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン 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ので、血清カリウム濃度に注意する。	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
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
シクロスポリン	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	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。
シクロスポリン	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強される可能性が考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、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ので、併用する場合には十分に観察すること。	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。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中樞抑制作用とヒドロクロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧低下があらわれる可能性がある。
アルコール		ヒドロクロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性がある。
ツボクラリンの類似作用物質 パンクロニウム臭化物	ツボクラリンの類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。
リチウム	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	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らとされている。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジドとこれらの薬剤はともにカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがってヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU 剤 インスリン 等	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓の β 細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
ジアゾキシド	ジアゾキシドの血糖上昇作用及び血中尿酸上昇作用が増強するおそれがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓の β 細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。また、ヒドロクロロチアジドとジアゾキシドはともに尿酸排泄抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂剤 コレスチラミン等	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。陰イオン交換樹脂剤投与の少なくとも4時間前に投与する等、投与時間をずらすことで薬剤相互作用を最小限にできるとの報告がある。	陰イオン交換樹脂剤の吸着作用によりヒドロクロチアジドの吸収が阻害されることがある。
アマンタジン	アマンタジンの作用が増強されることがある。	ヒドロクロチアジドがアマンタジンの腎排泄を低下させ、血中濃度の上昇を起こすためと考えられる。
アロプリノール	重症の過敏反応（悪寒、全身性の皮疹等）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン ビペリデン	チアジド系薬剤の作用が増強されるおそれがある。	チアジド系薬剤の吸収が促進される可能性が考えられる。
メチルドパ	チアジド系薬剤との併用による溶血性貧血の報告がある。	メチルドパがチアジド系薬剤の抗体産生を促進する可能性が考えられる。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド メトトレキサート 等	これらの薬剤の骨髄抑制作用を増強するおそれがある。	チアジド系薬剤が抗腫瘍剤の腎排泄を減少させるためと考えられる。
ビタミンD カルシウム剤	高カルシウム血症を起こすおそれがある。	血清カルシウム濃度の上昇をチアジド系薬剤と相互に増強させる可能性が考えられる。
カルバマゼピン	低ナトリウム血症があらわれることがある。	ヒドロクロチアジドとカルバマゼピンはともに血清中のナトリウムを低下させることがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **アナフィラキシー** アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **血管浮腫** 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し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝炎** 肝炎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し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腎不全** 腎不全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し、適切な処置を行うこと。

- 5) **高カリウム血症** 重篤な高カリウム血症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し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) **低ナトリウム血症** 倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) **ショック、失神、意識消失** ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 8) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少** 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) **再生不良性貧血、溶血性貧血** 重篤な血液障害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し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) **壊死性血管炎** 壊死性血管炎があらわれることがあるので、異常が認めら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。
- 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** 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。
- 12) **天疱瘡、類天疱瘡** 天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) **間質性肺炎** 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。
- 14) **肺水腫** 肺水腫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し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 15) **全身性エリテマトーデスの悪化** 全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるため、観察を十分に行い、症状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。
- 16) **低血糖** 低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、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。
- 17) **横紋筋融解症** 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、観察を十分に行い、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。
- 18) **急性近視、閉塞隅角緑内障** 急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(3) その他の副作用

このような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚障害	発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹、紅斑、紫斑、皮膚エリテマトーデス
精神神経系障害	めまい、頭痛、傾眠、不眠症、知覚異常、しびれ、味覚異常
血液及びリンパ系障害	白血球数増加、好酸球数増加、貧血

	頻度不明
心臓障害	不整脈、動悸、頻脈、心房細動
血管障害	低血圧、起立性低血圧、顔面潮紅、ほてり
胃腸障害	腹痛、腹部不快感、下痢、嘔気、痔炎、嘔吐、便秘
肝胆道系障害	肝機能異常、 γ -GTP 増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、血中ビリルビン増加、LDH 増加、ALP 増加、黄疸、胆汁うっ滞
呼吸器障害	咳嗽、咽頭炎、呼吸困難、鼻閉
腎及び尿路障害	BUN 増加、血中クレアチニン増加、蛋白尿、尿中血陽性
代謝及び栄養障害	高血糖、高尿酸血症、低カリウム血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、尿糖陽性、食欲不振、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウム増加、総蛋白減少、脱水
その他	CK (CPK) 増加、疲労、倦怠感、胸痛、浮腫、関節痛、腰背部痛、筋痙縮、筋肉痛、脱力感、口渇、唾液腺炎、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、黄視症、視力異常 (霧視等)、耳鳴、発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (1) (2)

VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1) 11)、(3) その他の副作用：皮膚障害

9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では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) ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- (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。
- (3) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (5) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。ヒドロクロロチアジドを含むチアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利

尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少等があらわれることがある。]
(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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、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。更に、ヒドロクロチアジドはヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

13. 過量投与

(1)徴候・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。
(2)処置：通常、次のような処置を行う。
1) 催吐及び活性炭投与
2) 著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。
注意：バルサルタンの血漿蛋白結合率は 93～96% であり、血液透析によって除去できないが、ヒドロクロチアジドは透析により除去することができる。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている）

15. その他の注意

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている。^{11) 12)}

16. その他

該当しない

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」参照）

該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ—14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

○バルヒディオ配合錠 MD「テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）

バラ包装：500錠

○バルヒディオ配合錠 EX「テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）

バラ包装：500錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムピロー

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コディオ配合錠 MD・EX

同 効 薬：ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤、カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合剤

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
バルヒディオ配合錠 MD「テバ」	2016年2月15日	22800AMX00095000
バルヒディオ配合錠 EX「テバ」		22800AMX00094000

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
バルヒディオ配合錠 MD「テバ」	124958302	2149112F1049	622495801
バルヒディオ配合錠 EX「テバ」	124959002	2149112F2045	622495901

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 品質情報集 No. 32, 日本公定書協会 (2011)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験 : MD)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験 : EX)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験 : MD)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験 : EX)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験 : MD)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験 : EX)
- 8) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 9) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験 : EX)
- 10) グッドマン・ギルマン薬理書 -薬物治療の基礎と臨床- 第12版, 廣川書店 (2013)
- 11) Pottegard A. et al. : J. Intern. Med. 2017 ; 282 : 322-331
- 12) Pedersen SA. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2018 ; 78 : 673-681

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

