

# 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

## 選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー／利尿薬合剤

日本薬局方 バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠  
 バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「日医工」  
 バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「日医工」  
 VALHYDIO<sup>®</sup>

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	MD：1錠中バルサルタン 80mg, ヒドロクロロチアジド 6.25mg EX：1錠中バルサルタン 80mg, ヒドロクロロチアジド 12.5mg
一般名	和名：バルサルタン, ヒドロクロロチアジド 洋名：Valsartan, Hydrochlorothiazide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2016年 8月 15日 薬価基準収載：2016年 12月 9日 発売年月日：2016年 12月 9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2020年2月改訂（第5版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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ホームページ（<http://www.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式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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	17
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	18
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	18
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	19
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	20
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	20
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	3	6. 排泄 .....	20
7. CAS 登録番号 .....	3	7. トランスポーターに関する情報 .....	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	8. 透析等による除去率 .....	20
1. 物理化学的性質 .....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	21
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	21
4. 有効成分の定量法 .....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	21
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	21
1. 剤形 .....	6	5. 慎重投与内容とその理由 .....	21
2. 製剤の組成 .....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	22
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	6	7. 相互作用 .....	23
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6	8. 副作用 .....	26
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10	9. 高齢者への投与 .....	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	28
7. 溶出性 .....	10	11. 小児等への投与 .....	29
8. 生物学的試験法 .....	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	15	13. 過量投与 .....	29
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	15	14. 適用上の注意 .....	29
11. 力価 .....	15	15. その他の注意 .....	29
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	15	16. その他 .....	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	30
14. その他 .....	15	1. 薬理試験 .....	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	16	2. 毒性試験 .....	30
1. 効能又は効果 .....	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	31
2. 用法及び用量 .....	16	1. 規制区分 .....	31
3. 臨床成績 .....	16		

2.	有効期間又は使用期限	31
3.	貯法・保存条件	31
4.	薬剤取扱い上の注意点	31
5.	承認条件等	31
6.	包装	31
7.	容器の材質	31
8.	同一成分・同効薬	31
9.	国際誕生年月日	31
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.	薬価基準収載年月日	31
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	32
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	32
14.	再審査期間	32
15.	投与期間制限医薬品に関する情報	32
16.	各種コード	32
17.	保険給付上の注意	32
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>33</b>
1.	引用文献	33
2.	その他の参考文献	33
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>33</b>
1.	主な外国での発売状況	33
2.	海外における臨床支援情報	33
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>34</b>
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	34
2.	その他の関連資料	37

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はバルサルタンとヒドロクロロチアジドを有効成分とする選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー／利尿薬合剤である。

「バルヒディオ配合錠 MD「日医工」」及び「バルヒディオ配合錠 EX「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年8月15日に承認を取得、2016年12月9日に販売を開始した。（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はバルサルタンとヒドロクロロチアジドを有効成分とする選択的 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー／利尿薬合剤である。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤両面に販売名、規格、社名をレーザー印字した。
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名、規格を表示した。
- (4) 両規格共にウィークリー包装がある。
- (5) 個装箱は調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。
- (6) 重大な副作用（頻度不明）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、閉塞隅角緑内障が報告されている。

## 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「日医工」

バルヒディオ®配合錠 EX「日医工」

#### (2) 洋名

VALHYDIO®

#### (3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が商標登録した後発医薬品の統一ブランド名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

バルサルタン, ヒドロクロロチアジド (JAN)

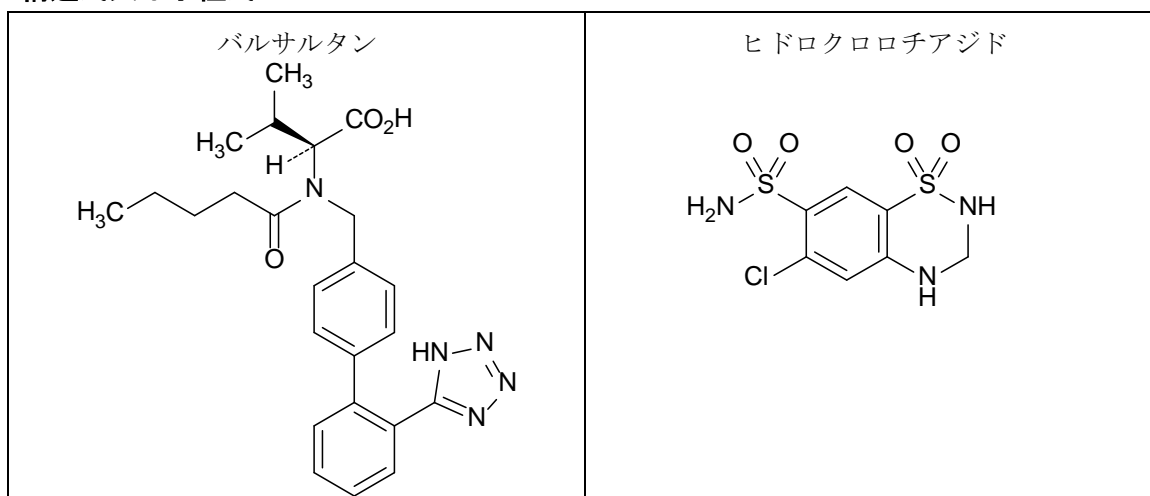
#### (2) 洋名 (命名法)

Valsartan, Hydrochlorothiazide (JAN)

#### (3) ステム

バルサルタン	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan
ヒドロクロロチアジド	クロロチアジド系利尿薬 : -thiazide

### 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 : C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , 分子量 : 435.52
ヒドロクロロチアジド	分子式 : C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 分子量 : 297.74

### 5. 化学名 (命名法)

バルサルタン	(2 <i>S</i> )-3-Methyl-2-( <i>N</i> -{[2'-(1 <i>H</i> -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 <i>H</i> -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) に極めて溶解やすく、水にほとんど溶けない。
ヒドロクロチアジド	アセトンに溶解やすく、アセトニトリルにやや溶解にくく、水又はエタノール (95) に極めて溶解にくく、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解する。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

ヒドロクロチアジド	融点: 約 267°C (分解)
-----------	------------------

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

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 0.5g, 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

バルサルタン	<p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバルサルタン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバルサルタン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p>
ヒドロクロロチアジド	<p>(1) 呈色反応 本品にクロモトローブ酸試液を加えたとき、液は紫色を呈する。</p> <p>(2) 沈澱反応 本品に炭酸ナトリウム十水和物を混和し、融解するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。冷後、水ろ過し、ろ液に過酸化水素、塩酸及び塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈澱を生じる。</p> <p>(3) 沈澱反応 (2)のろ液に希硝酸及び硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈澱を生じる。</p> <p>(4) 紫外可視吸光度測定法 本品を水酸化ナトリウム試液に溶かし吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はヒドロクロロチアジド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p>







### 4. 有効成分の定量法

バルサルタン	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：水，アセトニトリル，酢酸混液</p>
ヒドロクロロチアジド	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：リン酸二水素ナトリウム試液，アセトニトリル混液</p>

## 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	色調 剤形	形 状			本体表示 包装コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	うすい赤色 フィルムコー ティング錠	 MD 日医工 259	 MD 日医工 9.1	 4.0	本体：バルヒディオ MD 日医工 包装：㊄ 258
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	ごくうすい赤色 フィルムコー ティング錠	 EX 日医工 280	 EX 日医工 9.1	 4.3	本体：バルヒディオ EX 日医工 包装：㊄ 259

#### (2) 製剤の物性

(「IV - 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (3) 識別コード

(「IV - 1.(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

MD : 1 錠中バルサルタン 80mg, ヒドロクロロチアジド 6.25mg

EX : 1 錠中バルサルタン 80mg, ヒドロクロロチアジド 12.5mg

#### (2) 添加物

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

#### (3) その他

該当記載事項なし

### 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<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

本品につき加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) を行った結果, バルヒディオ配合錠 MD「日医工」及びバルヒディオ配合錠 EX「日医工」は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。

◇バルヒディオ配合錠 MD「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすい赤色のフィルム コーティング錠>	6247002 6247003 6247004	適合	同左	同左	同左
確認試験 (薄層クロマトグラフィー)	6247002 6247003 6247004	適合	—	—	適合
含量均一性試験 (%) <Val : 15.0%以下>	6247002 6247003 6247004	3.8~4.2 2.5~4.7 2.7~4.0	—	—	2.5~4.4 2.4~4.5 3.4~3.6
含量均一性試験 (%) <Hyd : 15.0%以下>	6247002 6247003 6247004	5.9~7.9 5.3~7.9 2.4~4.3	—	—	7.0~8.6 3.3~4.0 3.0~4.3
溶出性 (%) <Val : 30 分, 75%以上>	6247002 6247003 6247004	84~90 84~88 86~91	85~90 83~88 85~90	84~90 83~89 87~91	85~89 84~88 88~92
溶出性 (%) <Hyd : 15 分, 80%以上>	6247002 6247003 6247004	92~101 92~101 94~100	93~100 92~101 93~101	95~99 93~100 95~102	93~101 93~100 96~104
含量 (%) ※ <Val : 95.0~105.0%>	6247002 6247003 6247004	98.9~101.0 99.7~101.2 98.9~101.6	99.2~100.9 98.5~102.9 99.7~100.9	99.3~ 99.5 99.8~100.8 99.6~100.6	98.6~ 99.5 100.0~100.6 99.1~ 99.8
含量 (%) ※ <Hyd : 95.0~105.0%>	6247002 6247003 6247004	98.9~101.9 99.6~ 99.7 98.4~101.7	98.9~100.0 98.9~100.7 98.7~ 99.8	98.5~ 99.3 99.5~100.2 99.6~100.6	99.5~100.2 99.7~101.3 99.4~100.3

Val : バルサルタン, Hyd : ヒドロクロロチアジド ※ : 表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <ごくうすい赤色の フィルムコーティング錠>	6248002 6248003 6248004	適合	同左	同左	同左
確認試験 (薄層クロマトグラフィー)	6248002 6248003 6248004	適合	—	—	適合
含量均一性試験 (%) <Val : 15.0%以下>	6248002 6248003 6248004	1.2~3.8 2.8~5.4 2.4~5.1	—	—	3.1~5.6 2.5~4.6 3.3~3.9
含量均一性試験 (%) <Hyd : 15.0%以下>	6248002 6248003 6248004	4.4~5.4 3.5~8.5 5.2~8.7	—	—	4.6~6.7 5.3~8.1 4.9~5.4
溶出性 (%) <Val : 30 分, 75%以上>	6248002 6248003 6248004	86~92 88~94 87~92	86~93 88~92 88~92	86~92 87~92 88~94	87~94 88~94 89~92
溶出性 (%) <Hyd : 15 分, 80%以上>	6248002 6248003 6248004	92~ 98 93~100 93~102	92~ 99 91~101 91~ 99	92~100 92~100 93~ 99	93~101 92~ 99 93~ 99
含量 (%) ※ <Val : 95.0~105.0%>	6248002 6248003 6248004	99.2~100.4 99.9~100.8 99.8~100.7	96.5~ 98.8 97.7~100.2 98.6~ 99.5	99.3~100.2 99.9~100.8 99.1~100.0	99.5~100.0 100.8~101.6 100.9~101.0
含量 (%) ※ <Hyd : 95.0~105.0%>	6248002 6248003 6248004	98.3~ 99.4 99.5~100.7 99.3~ 99.9	96.2~97.3 96.2~98.0 97.2~97.4	99.2~100.5 100.1~101.0 99.4~100.6	99.5~ 99.9 99.7~101.4 99.9~101.2

Val : バルサルタン, Hyd : ヒドロクロロチアジド ※ : 表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装の安定性試験

### 本資料の情報に関する注意

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

試験期間：2016/9/12～2016/12/20

### ◇バルヒディオ配合錠 MD「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 <うすい赤色のフィルム コーティング錠>	AV0300	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠
溶出性 (%) n=6 <Val: 30 分, 75%以上>	AV0300	87.3～90.8	87.8～90.8	88.3～91.0	88.1～92.9	89.0～90.7
溶出性 (%) n=6 <Hyd: 15 分, 80%以上>	AV0300	96.4～101.4	96.4～99.5	97.4～101.2	95.2～100.4	96.4～99.6
含量 (%) ※ n=3 <Val: 95.0～105.0%>	AV0300	100.6～102.6	102.6～102.8	101.0～102.5	101.2～102.6	100.3～101.6
含量 (%) ※ n=3 <Hyd: 95.0～105.0%>	AV0300	101.8～103.6	102.6～102.9	100.9～102.3	101.4～102.2	101.5～103.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	88～124	84～112	81～113	82～113	89～112

Val: バルサルタン, Hyd: ヒドロクロロチアジド ※: 表示量に対する含有率 (%)

### ◇バルヒディオ配合錠 MD「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 <うすい赤色のフィルム コーティング錠>	AV0300	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠
溶出性 (%) n=6 <Val: 30 分, 75%以上>	AV0300	87.3～90.8	84.8～89.6	85.2～89.1	84.4～86.5	84.4～86.3
溶出性 (%) n=6 <Hyd: 15 分, 80%以上>	AV0300	96.4～101.4	96.3～99.5	97.3～101.1	95.3～100.3	96.0～98.8
含量 (%) ※ n=3 <Val: 95.0～105.0%>	AV0300	100.6～102.6	100.7～102.7	101.6～104.3	99.2～102.5	99.7～101.6
含量 (%) ※ n=3 <Hyd: 95.0～105.0%>	AV0300	101.8～103.6	101.2～103.5	101.4～103.4	99.0～102.2	100.7～103.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	88～124	68～79	74～88	65～91	74～90

Val: バルサルタン, Hyd: ヒドロクロロチアジド ※: 表示量に対する含有率 (%)

### ◇バルヒディオ配合錠 MD「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), シヤーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 <うすい赤色のフィルム コーティング錠>	AV0300	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティング錠	うすい赤色の フィルムコー ティングが退色
溶出性 (%) n=6 <Val: 30 分, 75%以上>	AV0300	87.3～90.8	86.7～90.1	86.0～90.2	87.4～90.8
溶出性 (%) n=6 <Hyd: 15 分, 80%以上>	AV0300	96.4～101.4	99.3～100.7	97.5～100.8	97.0～100.3
含量 (%) ※ n=3 <Val: 95.0～105.0%>	AV0300	100.6～102.6	99.6～103.0	101.8～104.6	96.2～103.6
含量 (%) ※ n=3 <Hyd: 95.0～105.0%>	AV0300	101.8～103.6	99.4～102.9	101.3～104.5	96.2～103.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	88～124	78～106	74～95	77～94

Val: バルサルタン, Hyd: ヒドロクロロチアジド ※: 表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2016/9/12～2016/12/20

◇バルヒディオ配合錠 EX「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 カ月	2 カ月	3 カ月
性状 n=10 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞	AV0300	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜Val : 30 分, 75%以上＞	AV0300	88.3～91.3	88.8～93.2	88.3～90.7	90.0～93.5	89.5～95.7
溶出性 (%) n=6 ＜Hyd : 15 分, 80%以上＞	AV0300	95.8～100.6	94.5～98.1	93.5～100.4	94.5～97.0	95.4～98.9
含量 (%) ※ n=3 ＜Val : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.8～102.5	101.0～103.3	101.4～104.6	101.9～104.9	101.3～102.8
含量 (%) ※ n=3 ＜Hyd : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.0～102.6	101.5～103.8	101.2～104.0	102.0～104.4	102.1～103.0
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	92～112	88～126	94～118	87～117	98～131

Val : バルサルタン, Hyd : ヒドロクロロチアジド ※ : 表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 カ月	2 カ月	3 カ月
性状 n=10 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞	AV0300	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜Val : 30 分, 75%以上＞	AV0300	88.3～91.3	88.6～91.4	87.7～92.2	88.2～90.4	85.2～88.1
溶出性 (%) n=6 ＜Hyd : 15 分, 80%以上＞	AV0300	95.8～100.6	94.8～98.8	96.5～100.8	95.6～99.0	94.1～98.3
含量 (%) ※ n=3 ＜Val : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.8～102.5	100.9～103.5	102.0～103.5	100.8～102.7	100.7～101.1
含量 (%) ※ n=3 ＜Hyd : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.0～102.6	101.4～104.2	101.9～103.2	101.0～102.2	100.9～101.9
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	92～112	71～91	76～98	74～104	82～100

Val : バルサルタン, Hyd : ヒドロクロロチアジド ※ : 表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), シヤーレ  
をラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞	AV0300	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティング錠	ごくうすい赤色 のフィルムコー ティングが退色
溶出性 (%) n=6 ＜Val : 30 分, 75%以上＞	AV0300	88.3～91.3	89.7～94.1	88.2～91.2	86.4～92.2
溶出性 (%) n=6 ＜Hyd : 15 分, 80%以上＞	AV0300	95.8～100.6	96.0～99.5	96.5～99.4	95.9～98.4
含量 (%) ※ n=3 ＜Val : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.8～102.5	100.1～102.7	97.7～100.8	100.2～101.1
含量 (%) ※ n=3 ＜Hyd : 95.0～105.0%＞	AV0300	101.0～102.6	99.9～102.5	97.6～101.3	100.1～101.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0300	92～112	95～112	79～102	74～102

Val : バルサルタン, Hyd : ヒドロクロロチアジド ※ : 表示量に対する含有率 (%)

## 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）溶出規格

バルヒディオ配合錠 MD「日医工」及びバルヒディオ配合錠 EX「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められた「バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠」の溶出規格に適合していることが確認されている。

（バルサルタン：試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

（ヒドロクロロチアジド：試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

#### 溶出規格

成分	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

### （2）溶出試験<sup>2)</sup>

＜バルヒディオ配合錠 EX「日医工」＞

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）

#### （バルサルタン）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水），100rpm（pH1.2）

[判定]

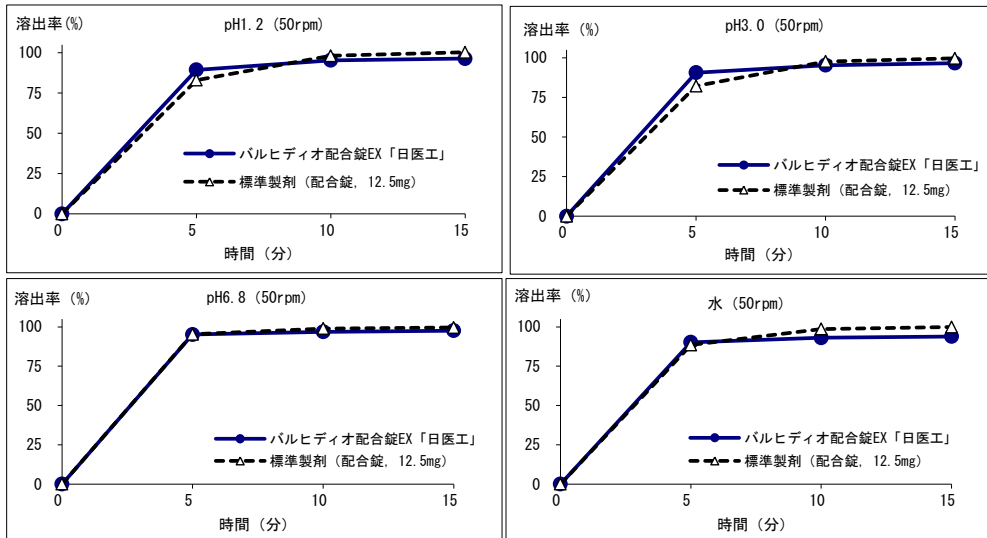
- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。

以上、バルヒディオ配合錠 EX「日医工」の有効成分バルサルタンについて溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。





(溶出曲線)



(n=12)

(3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

<バルヒディオ配合錠 MD「日医工」>

バルヒディオ配合錠 MD「日医工」は、「含量が異なる経口固形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「日医工」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。

(バルサルタン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

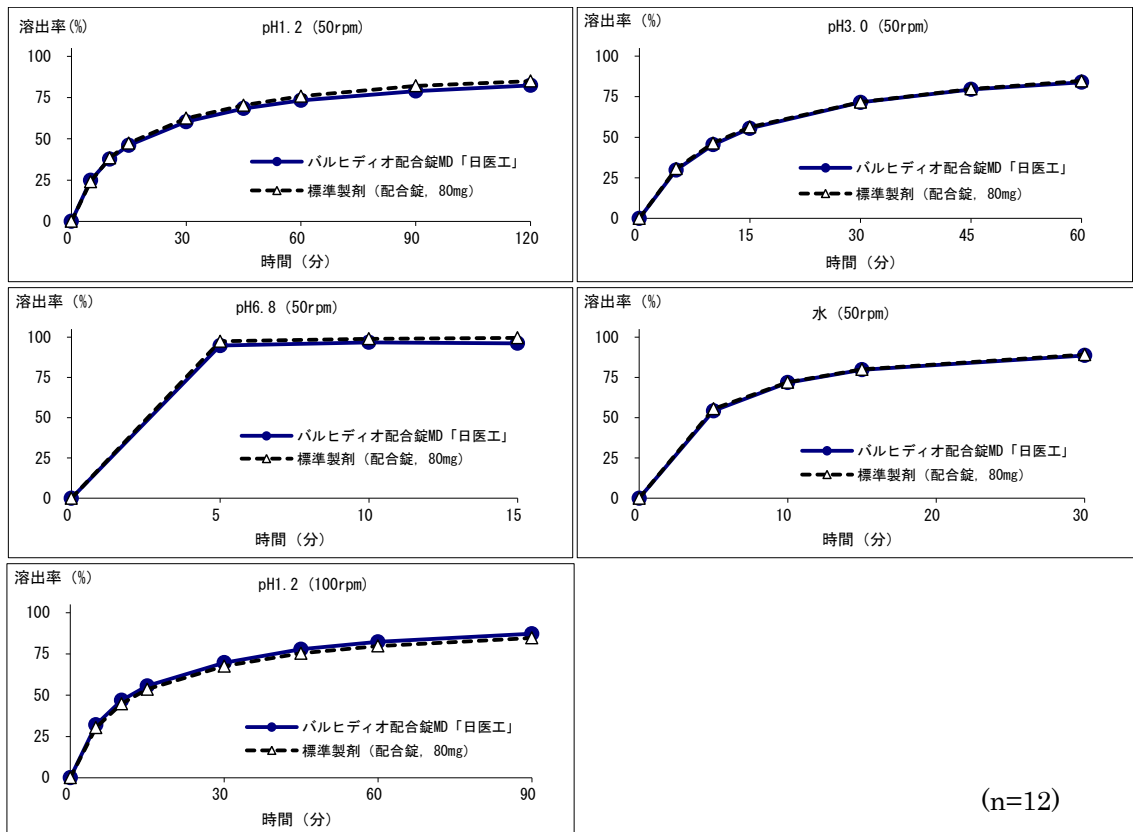
[判定]

- ・pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。  
また、最終比較時点 (120 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。
- ・pH3.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。  
また、最終比較時点 (60 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。
- ・pH6.8 (50 rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。  
また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。

- ・水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品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。  
 また、最終比較時点 (30 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・pH1.2 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。  
 また、最終比較時点 (90 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、バルヒディオ配合錠 MD「日医工」の有効成分バルサルタンについて、溶出挙動を標準製剤 (配合錠, 80mg) と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

## (ヒドロクロロチアジド)

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

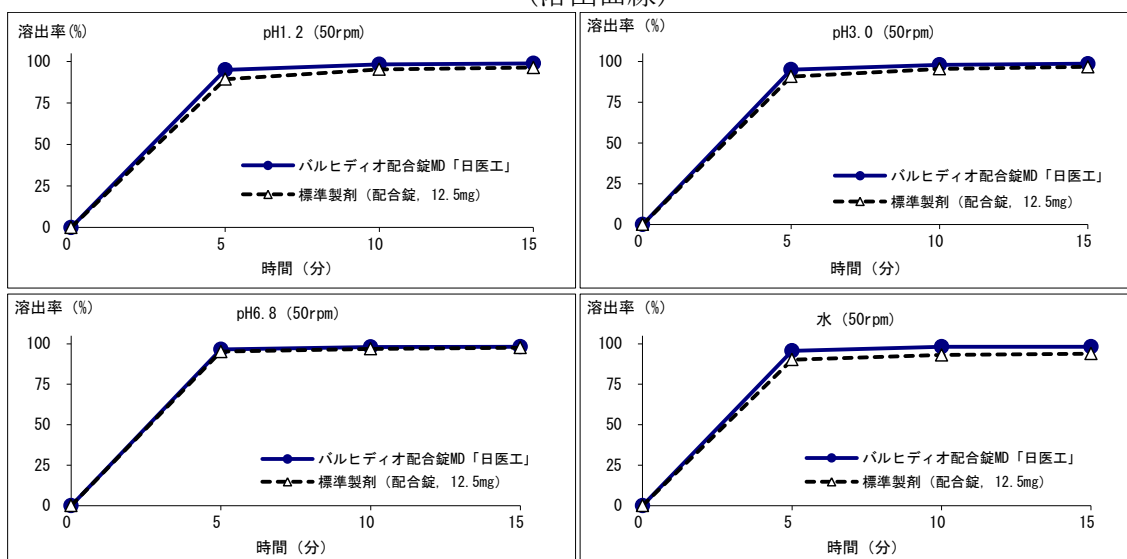
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

### [判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH3.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH1.2 (100rpm) では、pH1.2 (50rpm) の溶出試験において、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の試験を省略した。

以上、バルヒディオ配合錠MD「日医工」の有効成分ヒドロクロロチアジドについて、溶出挙動を標準製剤 (配合錠, 12.5mg) と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

### (溶出曲線)



(n=12)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

バルサルタン及びヒドロクロチアジドについて、試料溶液から得た 2 個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと  $R_f$  値が等しい。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水，アセトニトリル，トリフルオロ酢酸混液

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## 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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム，カンデサルタンシレキセチル等）  
チアジド系利尿薬（トリクロルメチアジド，インダパミド）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4) 5)</sup>

- 1) バルサルタン：アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT<sub>1</sub> 受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。
- 2) ヒドロクロチアジド：チアジド系利尿薬。腎遠位尿細管における Na<sup>+</sup>と Cl<sup>-</sup>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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

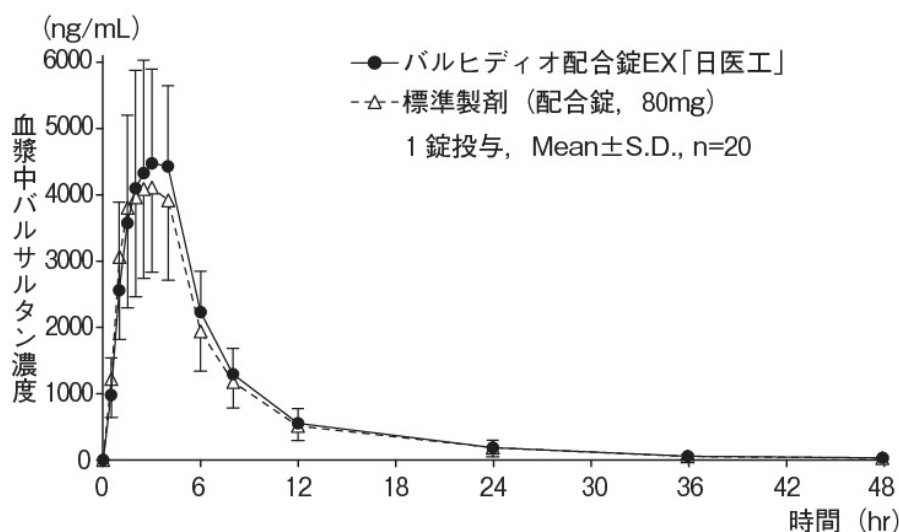
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6)</sup>

<バルヒディオ配合錠 EX「日医工」>

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）

バルヒディオ配合錠 EX「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中バルサルタン濃度及びヒドロクロロチアジド濃度を測定し、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。

#### (バルサルタン)



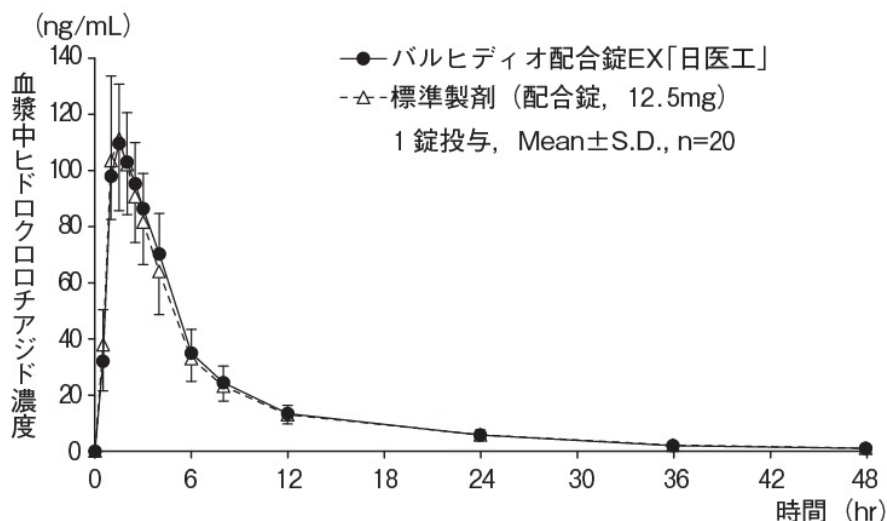
[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	33710.3±10498.9	5072.8±1496.1	3.2±0.9	8.4±1.2
標準製剤 (配合錠, 80mg)	31561.1±9274.3	4729.9±1379.1	2.7±1.0	8.5±1.8

(1 錠投与, Mean±S.D., n=20)

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)



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	739.3±125.4	117.3±24.9	1.6±0.6	9.3±1.3
標準製剤 (配合錠, 12.5mg)	718.8±131.0	117.6±21.7	1.5±0.4	9.4±1.2

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)

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。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし



**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当資料なし

**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**

該当資料なし

**(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**

該当資料なし

**(2) 排泄率**

該当資料なし

**(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**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

(「VIII - 13. 過量投与」の項参照)

## 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

該当記載事項なし

### 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ホンアミド誘導体）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) 急性腎障害の患者〔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」(5)の項参照）
- (8) デスマ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. 治療に関する項目」を参照）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」を参照）

### 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」(2)の項参照）
- (2) 重篤な腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意」(3)の項参照）
- (3) 血清カリウム値異常の患者（「重要な基本的注意」(7)及び(8)の項参照）
- (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。〕

続き

- (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/1.73m<sup>2</sup> 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。

続き

- (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
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	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/1.73m <sup>2</sup> 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。	

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 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	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		高カリウム値の上昇が増強されるおそ れがある。
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。 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。 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、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、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。
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 - KATPase 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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 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。	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。 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と考えられている。
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。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等	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 ピペリデン	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ている。
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（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。特に厳重な減塩療法中、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。

続き

- 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	紫斑、皮膚エリテマトーデス、発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹、紅斑
精神神経系障害	不眠症、知覚異常、しびれ、味覚異常、めまい、頭痛、傾眠
血液及びリンパ系障害	白血球数増加、好酸球数増加、貧血
心臓障害	頻脈、心房細動、不整脈、動悸
血液障害	顔面潮紅、ほてり、低血圧、起立性低血圧
胃腸障害	膵炎、嘔吐、便秘、腹痛、腹部不快感、下痢、嘔気
肝胆道系障害	黄疸、胆汁うっ滞、肝機能異常、 $\gamma$ -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
呼吸器障害	呼吸困難、鼻閉、咳嗽、咽頭炎
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	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、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
その他	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、CK (CPK) 増加、疲労、倦怠感、胸痛、浮腫、関節痛、腰背部痛、筋痙攣

### (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

- 1) **禁忌**：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。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ホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：①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。
- 3) **その他の副作用**：皮膚障害（紫斑、皮膚エリテマトーデス、発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹、紅斑）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。

## 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。]

続き

(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

**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。

**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，更には穿孔を起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。<sup>7), 8)</sup>

### 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 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	バルヒディオ配合錠 MD「日医工」 バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	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	バルサルタン ヒドロクロロチアジド	なし なし

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 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）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照）

#### （3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	100錠（10錠×10），140錠（14錠×10）
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	100錠（10錠×10），140錠（14錠×10）

### 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

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：コディオ配合錠 MD，コディオ配合錠 EX

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	2016年8月15日	22800AMX00521000
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	2016年8月15日	22800AMX00517000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	2016年12月9日
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	2016年12月9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. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	2149112F1111	622529101	125291001
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	2149112F2118	622529201	125292701

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 日医工株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 日医工株式会社 社内資料（生物学的同等性資料：MD）
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C - 3949, 廣川書店, 東京（2016）
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 C - 4141, 廣川書店, 東京（2016）
- 6) 日医工株式会社 社内資料（生物学的同等性資料：EX）
- 7) Pottegard A, et al.:J. Intern. Med. 2017;282:322-331
- 8) Pedersen SA, et al.:J. Am. Acad. Dermatol. 2018;78:673-681

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

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

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 粉碎物の安定性試験

##### バルヒディオ配合錠 MD「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤い色がまじる白い粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2016/9/12～2016/12/21

#### ● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	AV0300	うすい赤い色が まじる白い粉末	うすい赤い色が まじる白い粉末	うすい赤い色が まじる白い粉末	うすい赤い色が まじる白い粉末	うすい赤い色が まじる白い粉末
バルサルタン 含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	AV0300	99.8～100.4	99.7～101.2	98.1～102.6	99.7～100.1	96.5～99.8
ヒドロクロロチアジド 含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	AV0300	100.3～101.2	99.2～101.1	97.6～102.4	99.3～99.5	98.0～101.1
(参考値) 重量変化 (%)	AV0300	—	5.0	4.1	4.6	4.4

※：表示量に対する含有率 (%)

### バルヒディオ配合錠 EX「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はごくうすい赤い色がまじる白い粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2016/9/12～2016/12/20

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	AV0300	ごくうすい赤い 色がまじる白い 粉末	ごくうすい赤い 色がまじる白い 粉末	ごくうすい赤い 色がまじる白い 粉末	ごくうすい赤い 色がまじる白い 粉末	ごくうすい赤い 色がまじる白い 粉末
バルサルタン 含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	AV0300	99.7～101.3	99.4～102.0	98.2～100.5	99.0～101.1	99.8～100.6
ヒドロクロロチアジド 含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	AV0300	99.4～101.0	100.0～102.5	98.3～100.1	98.4～100.5	100.4～100.8
(参考値) 重量変化 (%)	AV0300	—	5.2	4.7	4.6	4.8

※：表示量に対する含有率 (%)



## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### バルヒディオ配合錠 MD「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2016/10/12~10/13

ロット番号：AV0300

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バルヒディオ配合錠 MD「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## バルヒディオ配合錠 EX「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2016/10/12~10/13

ロット番号：AV0300

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バルヒディオ配合錠 EX「日医工」	5分以内に崩壊・懸濁した。	12Fr.チューブを通過した。

備考：5分間の放置時間で良好な懸濁液が得られたが、8Fr.のチューブでは通過せず、12Fr.のチューブで通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

### 2. その他の関連資料

なし