

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AT₁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[®]配合錠MD「TCK」

バルヒディオ[®]配合錠EX「TCK」

《バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠》

VALHYDIO

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	MD: 1錠中にバルサルタン(日局)を80mg、ヒドロクロロチアジド(日局)を6.25mg含有する。 EX: 1錠中にバルサルタン(日局)を80mg、ヒドロクロロチアジド(日局)を12.5mg含有する。
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	製造販売承認年月日: 2016年 8月15日 薬価基準収載年月日: 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: 辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向けホームページ https://www.tatsumi-kagaku.com

本IFは2020年2月改訂(第4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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

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

I F 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、I F と略す）の位置付け並びにI F 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I F 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I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版のe-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々のI F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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、I F 記載要領の一部改訂を行いI F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI F は、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。

[I F 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。
- ②I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ①I F 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。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F 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、「I F 記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

〔I Fの発行〕

- ①「I F 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、「I F 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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

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

I F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。I F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、I F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	1. 警告内容とその理由	25
1. 開発の経緯	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
1. 販売名	2	5. 慎重投与内容とその理由	25
2. 一般名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	27
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	30
5. 化学名（命名法）	3	9. 高齢者への投与	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
7. CAS登録番号	3	11. 小児等への投与	33
III. 有効成分に関する項目	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
1. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	14. 適用上の注意	33
3. 有効成分の確認試験法	4	15. その他の注意	33
4. 有効成分の定量法	4	16. その他	34
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 剤形	5	1. 薬理試験	35
2. 製剤の組成	5	2. 毒性試験	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	36
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	36
5. 調製法及び溶解後の安全性	10	2. 有効期間又は使用期限	36
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	10	3. 貯法・保存条件	36
7. 溶出性	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
8. 生物学的試験法	17	5. 承認条件等	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	6. 包装	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	18	7. 容器の材質	36
11. 力価	18	8. 同一成分・同効薬	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	18	9. 国際誕生年月日	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
14. その他	18	11. 薬価基準収載年月日	37
V. 治療に関する項目	19	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	37
1. 効能又は効果	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
2. 用法及び用量	19	14. 再審査期間	37
3. 臨床成績	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
VI. 薬効薬理に関する項目	20	16. 各種コード	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	17. 保険給付上の注意	37
2. 薬理作用	20	XI. 文献	38
VII. 薬物動態に関する項目	21	1. 引用文献	38
1. 血中濃度の推移・測定法	21	2. その他の参考文献	38
2. 薬物速度論的パラメータ	23	XII. 参考資料	38
3. 吸収	23	1. 主な外国での発売状況	38
4. 分布	24	2. 海外における臨床支援情報	38
5. 代謝	24	XIII. 備考	39
6. 排泄	24		
7. トランスポーターに関する情報	24		
8. 透析等による除去率	24		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

選択的AT₁受容体ブロッカーであるバルサルタンと利尿薬であるヒドロクロチアジドの配合剤であり、本邦では2009年に上市されている。

バルヒディオ配合錠MD「TCK」及びバルヒディオ配合錠EX「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（2014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8月に承認を得て2016年12月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- バルヒディオ配合錠MD「TCK」及びバルヒディオ配合錠EX「TCK」はそれぞれバルサルタン及びヒドロクロチアジドを有効成分とし、「高血圧症」に効能を有するうすい赤色のフィルムコーティング錠及びごくうすい赤色のフィルムコーティング錠である。
- 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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

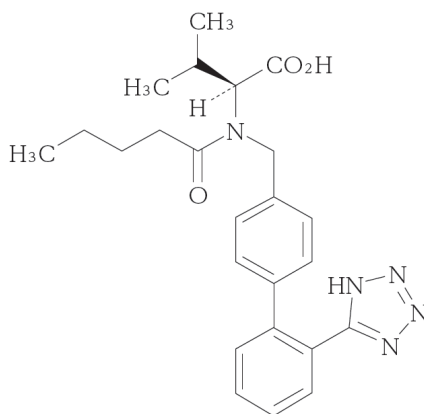
- (1) 和名 : バルヒディオ配合錠MD「TCK」
バルヒディオ配合錠EX「TCK」
- (2) 洋名 : VALHYDIO Combination Tablets MD「TCK」
VALHYDIO Combination Tablets EX「TCK」
- (3) 名称の由来 : 日本ジェネリック医薬品学会導入の統一ブランド名称に基づき設定した。

2. 一般名

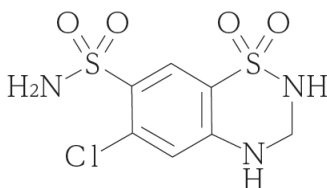
- (1) 和名(命名法) : バルサルタン (JAN)
ヒドロクロロチアジド (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Valsartan (JAN, INN)
Hydrochlorothiazide (JAN, INN)
- (3) ステム : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan
チアジド系利尿薬 : -tizide (-thiazide)

3. 構造式又は示性式

●バルサルタン



●ヒドロクロロチアジド



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

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。

(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

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

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

該当資料なし

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

日局「バルサルタン」の確認試験法による。

●ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

●バルサルタン

日局「バルサルタン」の定量法による。







●ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	外 形			色 調 剤 形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
バルヒディオ配合錠 MD「TCK」	 8.5	 3.9	 227	うすい赤色 フィルム コーティング錠
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	 8.5	 4.0	 227	ごくうすい赤色 フィルム コーティング錠

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

	本体	包装材料
バルヒディオ配合錠MD「TCK」		
バルヒディオ配合錠EX「TCK」		

(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「TCK」

1錠中にバルサルタン（日局）を80mg、ヒドロクロロチアジド（日局）を6.25mg含有する。

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

1錠中にバルサルタン（日局）を80mg、ヒドロクロロチアジド（日局）を12.5mg含有する。

(2) 添加物

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸水素カルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

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¹⁾

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

<加速試験>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、バルヒディオ配合錠MD「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	9ヵ月後	
性状	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	変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	(1)	※1	適	適	適	
		※2	適	適	適	
製剤均一性	含量均一性試験	※1	適	/	適	
		※2	適		適	
溶出試験	(2)	※1	適	適	適	
		※2	適	適	適	
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	98.3	98.4	98.6	97.8
			98.4	98.8	98.2	99.7
			98.7	98.6	98.3	99.9
		※2	100.1	99.4	100.0	98.0
			100.0	99.6	99.9	100.5
			100.3	99.8	99.8	100.6

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 薄層クロマトグラフィー：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Rf値が等しい。

(2) 15分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、50rpm、水）

※1：バルサルタン

※2：ヒドロクロチアジド

<無包装状態での安定性試験>

バルヒディオ配合錠MD「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

【温度に対する安定性試験結果】

試験条件：40℃、3ヵ月、遮光・気密ガラス瓶

	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定	
外観	うすい赤色のFC錠	変化なし	変化なし	変化なし	◎	
硬度 (kg)	11.5 (100.0%)	12.0 (104.3%)	12.4 (107.8%)	12.1 (105.2%)	◎	
溶出 (%)	※1	98 98	96 96	97 96	96 96	◎
		89 98	97 98	95 97	95 96	
		96 98	97 96	97 96	96 96	
	※2	100 99	98 97	100 99	98 97	◎
		90 99	98 99	98 100	97 97	
		97 98	97 97	99 98	98 98	
含量 (%)	※1	99.6 (100.0%)	99.2 (99.6%)	97.9 (98.3%)	100.7 (101.1%)	◎
	※2	97.6 (100.0%)	98.5 (100.9%)	99.6 (102.0%)	101.0 (103.5%)	◎

()内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

【湿度に対する安定性試験結果】

試験条件：25℃、相対湿度75%、3ヵ月、遮光・開放

		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定
外観		うすい赤色のFC錠				◎
硬度 (kg)		11.5 (100.0%)	10.0 (87.0%)	10.3 (89.6%)	10.5 (91.3%)	◎
溶出 (%)	※1	98 98	96 97	96 97	96 97	◎
		89 98	98 97	97 97	98 98	
		96 98	97 98	97 97	98 97	
	※2	100 99	100 99	101 101	99 99	◎
90 99		101 100	102 102	99 99		
97 98		100 100	101 101	101 100		
含量 (%)	※1	99.6 (100.0%)	98.8 (99.2%)	98.7 (99.1%)	100.9 (101.3%)	◎
	※2	97.6 (100.0%)	99.8 (102.3%)	98.5 (100.9%)	100.7 (103.2%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度 n=10、溶出 n=6、含量 n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

【光に対する安定性試験結果】

試験条件：25℃、曝光量60万lux・hr、気密ガラス瓶

		試験開始時	60万lux・hr	判定
外観		うすい赤色のFC錠		◎
硬度 (kg)		11.5 (100.0%)	10.7 (93.0%)	◎
溶出 (%)	※1	98 98	95 95	◎
		89 98	92 93	
		96 98	96 96	
	※2	100 99	97 97	◎
90 99		93 94		
97 98		97 97		
含量 (%)	※1	99.6 (100.0%)	98.1 (98.5%)	◎
	※2	97.6 (100.0%)	98.3 (100.7%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度 n=10、溶出 n=6、含量 n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

<加速試験>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、バルヒディオ配合錠EX「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	9ヵ月後	
性状	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	変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	(1)	※1	適	適	適	
		※2	適	適	適	
製剤均一性	含量均一性試験	※1	適	/	適	
		※2	適		適	
溶出試験	(2)	※1	適	適	適	
		※2	適	適	適	
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	99.8	98.5	98.1	98.6
			98.5	98.5	98.8	99.5
		※2	98.7	98.7	100.7	99.4
			102.1	99.0	98.1	101.1
		101.7	99.5	99.1	100.9	
		100.5	98.6	101.0	101.7	

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 薄層クロマトグラフィー：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Rf値が等しい。

(2) 15分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、50rpm、水）

※1：バルサルタン

※2：ヒドロクロチアジド

<無包装状態での安定性試験>

バルヒディオ配合錠EX「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

【温度に対する安定性試験結果】

試験条件：40℃、3ヵ月、遮光・気密ガラス瓶

	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定	
外観	ごくうすい赤色のFC錠	変化なし	変化なし	変化なし	◎	
硬度 (kg)	12.2 (100.0%)	12.2 (100.0%)	12.8 (104.9%)	12.8 (104.9%)	◎	
溶出 (%)	※1	94 98	94 95	95 98	93 93	◎
		95 98	95 96	96 97	96 95	
		97 95	97 95	91 94	95 96	
	※2	93 97	94 96	96 99	94 93	◎
		94 97	95 95	101 99	97 96	
		97 94	97 95	93 95	96 98	
含量 (%)	※1	98.2 (100.0%)	100.8 (102.6%)	97.3 (99.1%)	100.9 (102.7%)	◎
	※2	99.0 (100.0%)	99.2 (100.2%)	97.5 (98.5%)	99.6 (100.6%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

【湿度に対する安定性試験結果】

試験条件：25℃、相対湿度75%RH、3ヵ月、遮光・開放

		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定
外観		ごくうすい赤色のFC錠	変化なし	変化なし	変化なし	◎
硬度 (kg)		12.2 (100.0%)	10.7 (87.7%)	11.0 (90.2%)	10.7 (87.7%)	◎
溶出 (%)	※1	94 98	96 97	96 96	95 97	◎
		95 98	97 96	98 97	97 96	
		97 95	96 97	99 96	98 97	
	※2	93 97	99 100	100 98	97 100	◎
		94 97	100 99	102 100	98 99	
		97 94	99 100	102 99	100 99	
含量 (%)	※1	98.2 (100.0%)	100.0 (101.8%)	101.0 (102.9%)	100.4 (102.2%)	◎
	※2	99.0 (100.0%)	97.5 (98.5%)	98.9 (99.9%)	99.2 (100.2%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度 n = 10、溶出 n = 6、含量 n = 3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

【光に対する安定性試験結果】

試験条件：25℃、曝光量60万lux・hr、気密ガラス瓶

		試験開始時	60万lux・hr	判定
外観		ごくうすい赤色のFC錠	変化なし	◎
硬度 (kg)		12.2 (100.0%)	12.2 (100.0%)	◎
溶出 (%)	※1	94 98	94 94	◎
		95 98	95 93	
		97 95	93 95	
	※2	93 97	96 96	◎
		94 97	99 95	
		97 94	97 96	
含量 (%)	※1	98.2 (100.0%)	100.7 (102.5%)	◎
	※2	99.0 (100.0%)	98.7 (99.7%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度 n = 10、溶出 n = 6、含量 n = 3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

※無包装状態での安定性試験結果を以下のように評価した。

・評価基準

分類	評価基準	判定
変化なし	【外観】 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 【硬度】 硬度低下が40%未満の場合 【溶出】 規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%未満の場合	◎
変化あり (規格内)	【外観】 わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 【硬度】 硬度低下が40%以上で、規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%以上で、規格値内の場合	○
変化あり (規格外)	【外観】 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合 【硬度】 規格値外の場合 【溶出】 規格値外の場合 【含量】 規格値外の場合	△

1999年8月20日付「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)」(日本病院薬剤師会) 一部改変

・総合評価

分類	評価基準
変化なし	全ての測定項目で変化なし
変化あり(規格内)	いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認める
変化あり(規格外)	いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認める

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

【溶出挙動における類似性及び同等性】

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

(「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：2012年2月29日付薬食審査発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

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm(pH3.0)

標準剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

●バルサルタン

判定基準

平均溶出率

pH1.2

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（10分）、及び規定された試験時間（120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±8%の範囲にある。

pH3.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（5分及び60分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

pH6.8、水

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH3.0(100rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（5分及び30分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

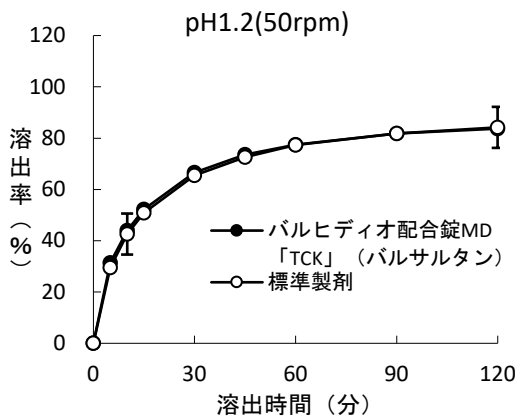
個々の溶出率

pH1.2

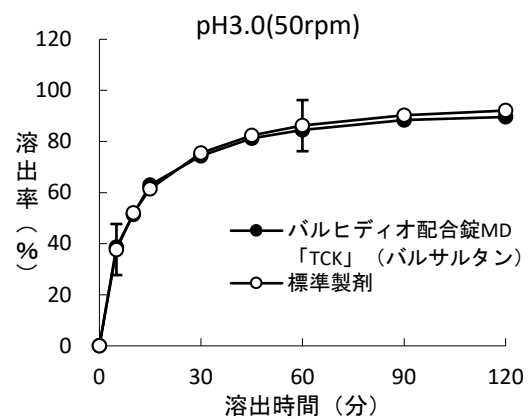
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

pH3.0(50rpm、100rpm)、pH6.8、水

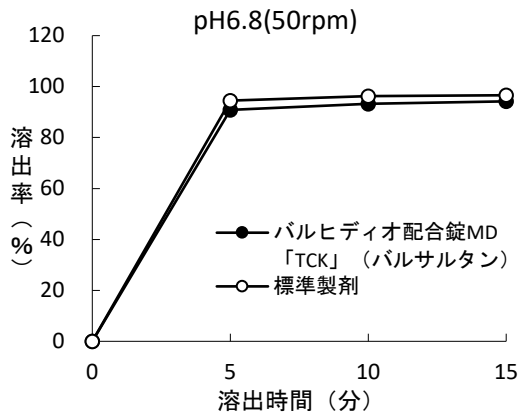
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。



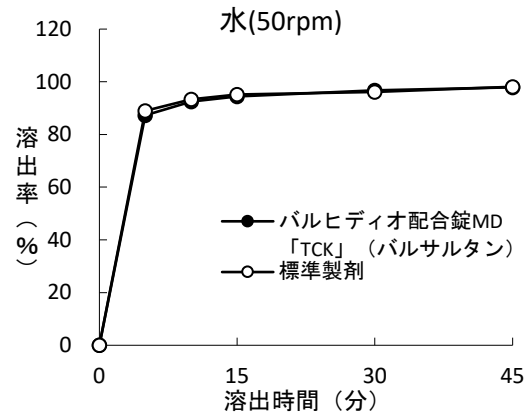
n = 12



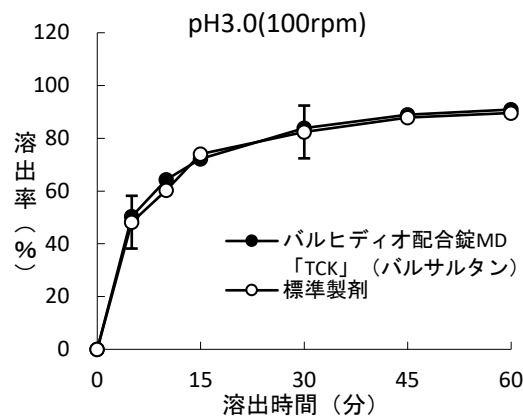
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12



 pH1. 2 : 標準製剤の平均溶出率 \pm 8%
 pH3. 0 (50rpm、100rpm) : 標準製剤の平均溶出率 \pm 10%

表 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 ^{注)}	バルヒディオ配合錠MD「TCK」	結果
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1. 2	10分	42. 6	44. 0	範囲内
			120分	84. 2	83. 7	範囲内
		pH3. 0	5分	37. 7	38. 7	範囲内
			60分	86. 2	84. 5	範囲内
		pH6. 8	15分	96. 6	94. 2	範囲内
			水	15分	95. 2	94. 4
	100rpm	pH3. 0	5分	48. 2	50. 3	範囲内
			30分	82. 4	83. 8	範囲内

(n=12)

注) 標準製剤としてバルヒディオ配合錠EX「TCK」を使用

表 溶出挙動における同等性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小~最大	\pm 12%を超える個数	\pm 20%を超える個数	
50rpm	pH1. 2	120分	83. 7	82. 8~84. 4	0	0	適合

(n=12)

表 溶出挙動における同等性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±15%を 超える個数	±25%を 超える個数	
50rpm	pH3.0	60分	84.5	81.6～87.7	0	0	適合
	pH6.8	15分	94.2	88.7～99.1	0	0	適合
	水	15分	94.4	83.0～99.4	0	0	適合
100rpm	pH3.0	30分	83.8	82.2～86.2	0	0	適合

(n=12)

●ヒドロクロロチアジド

判定基準

平均溶出率

pH1.2、pH3.0(50rpm)、pH6.8、水

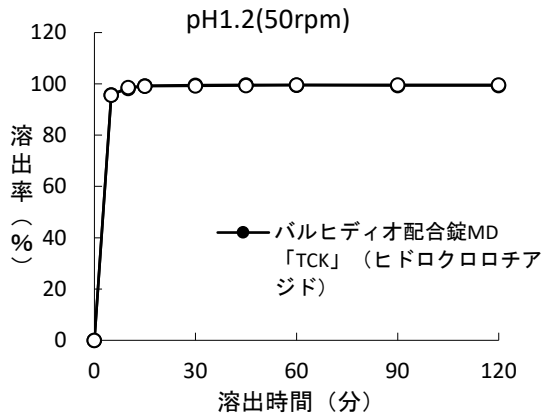
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

個々の溶出率

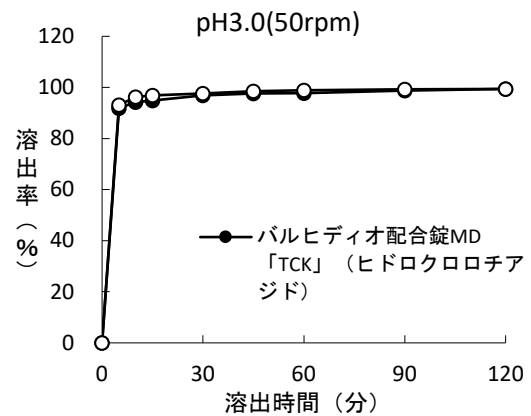
pH1.2、pH3.0(50rpm)、pH6.8、水

最終比較時点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が12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

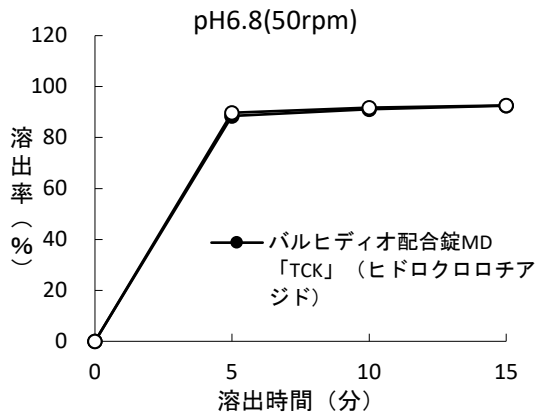
なお、50rpmの試験において、100rpmで試験を実施すべきpH6.8の試験液で標準製剤、試験製剤ともに30分以内に平均85%以上溶出したことから、同等性試験ガイドラインに従い100rpmの試験を省略し、50rpmの試験結果に基づき同等性を評価した。



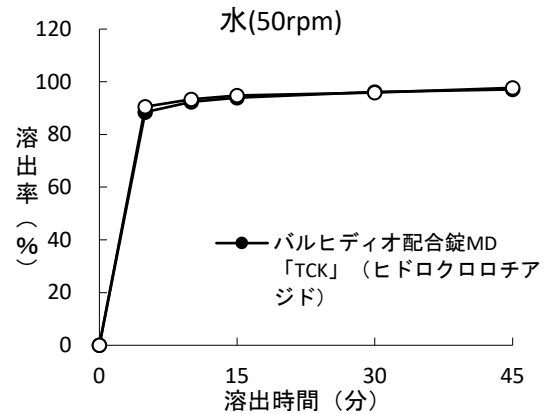
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

表 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 ^{注)}	バルヒディオ配合錠MD「TCK」	結果
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	99.1	99.3	範囲内
		pH3.0	15分	96.9	94.9	範囲内
		pH6.8	15分	92.6	92.5	範囲内
		水	15分	94.8	94.0	範囲内

(n=12)

注) 標準製剤としてバルヒディオ配合錠EX「TCK」を使用

表 溶出挙動における同等性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±15%を超える個数	±25%を超える個数	
50rpm	pH1.2	15分	99.3	98.6～101.6	0	0	適合
	pH3.0	15分	94.9	92.7～96.5	0	0	適合
	pH6.8	15分	92.5	84.7～98.4	0	0	適合
	水	15分	94.0	83.0～99.9	0	0	適合

(n=12)

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 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

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm(pH1.2)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

●バルサルタン

判定基準

pH1.2(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び120分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH3.0

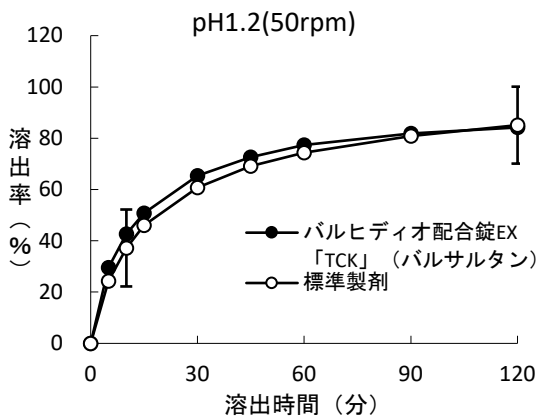
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び60分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6.8、水

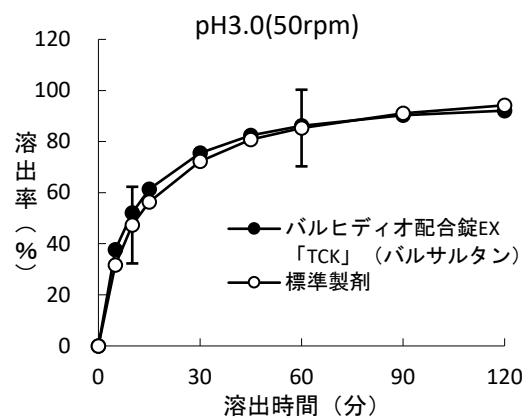
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH1.2(100rpm)

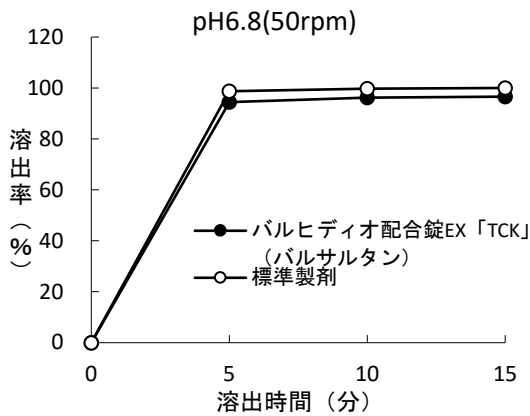
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（5分及び90分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。



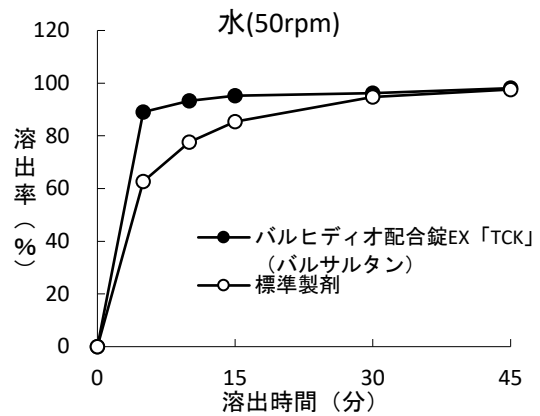
n = 12



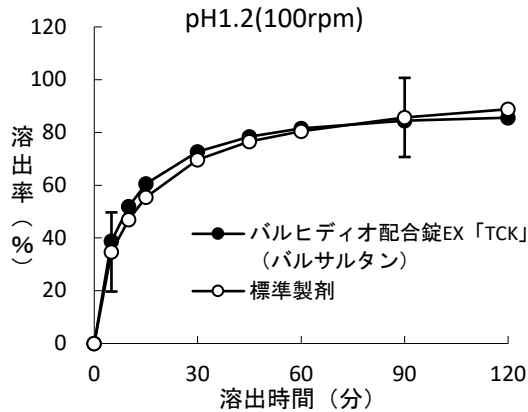
n = 12



n = 12



n = 12



n=12

標準製剤の平均溶出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、80mg)	バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	37.2	42.6	範囲内
			120分	85.1	84.2	範囲内
		pH3.0	10分	47.3	52.1	範囲内
			60分	85.3	86.2	範囲内
		pH6.8	15分	100.0	96.6	範囲内
		水	15分	85.4	95.2	範囲内
	100rpm	pH1.2	5分	34.7	38.8	範囲内
	90分		85.7	84.5	範囲内	

(n=12)

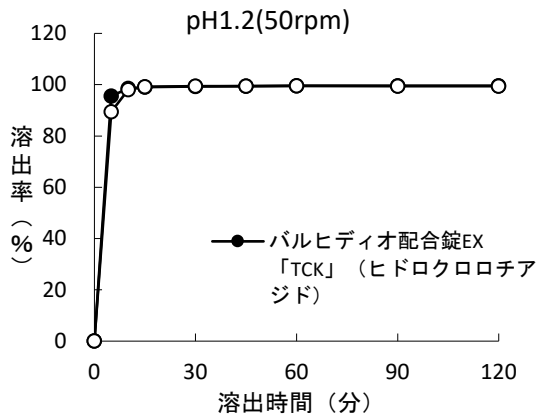
●ヒドロクロロチアジド

判定基準

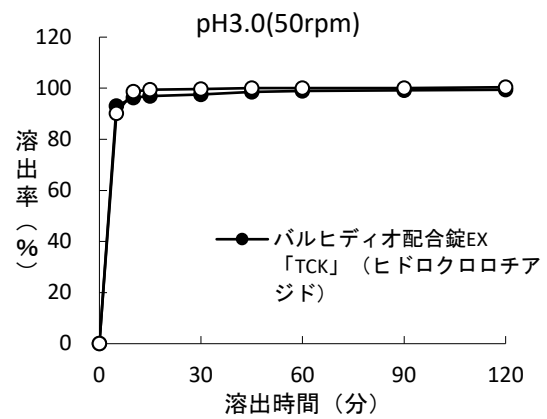
pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

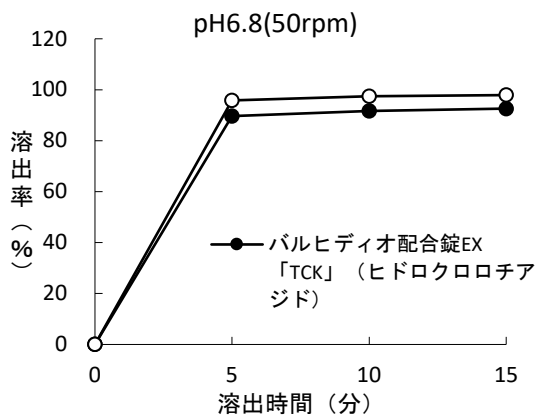
なお、50rpmの試験において、100rpmで試験を実施すべきpH3.0の試験液で標準製剤、試験製剤ともに30分以内に平均85%以上溶出したことから、同等性試験ガイドラインに従い100rpmの試験を省略し、50rpmの試験結果に基づき同等性を評価した。



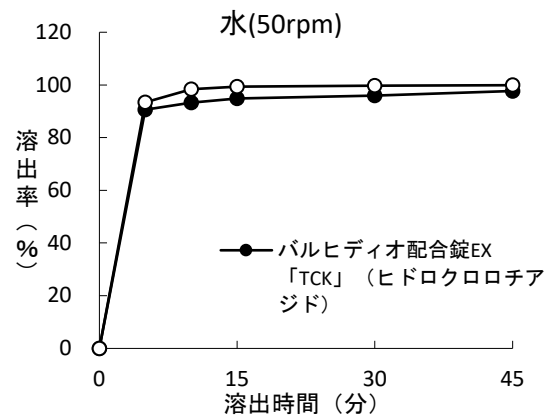
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、12.5mg)	バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	99.2	99.1	範囲内
		pH3.0	15分	99.4	96.9	範囲内
		pH6.8	15分	97.9	92.6	範囲内
		水	15分	99.4	94.8	範囲内

(n=12)

【公的溶出規格への適合】

バルヒディオ配合錠 MD「TCK」及びバルヒディオ配合錠EX「TCK」は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

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。

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。

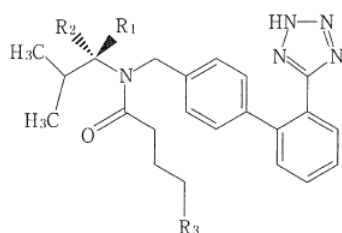
11. 力価

該当しない

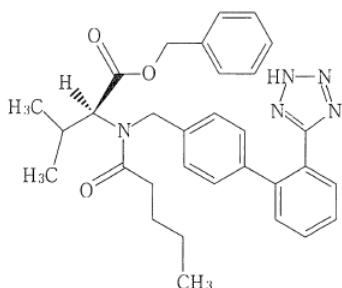
12. 混入する可能性のある夾雑物³⁾

●バルサルタン

混入が予想される類縁物質としてブチリル体などが日本薬局方医薬品各条で規定されている。



- A. $R_1 = H$, $R_2 = CO_2H$, $R_3 = CH_3$: (2*R*)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butanoic acid (光学異性体)
- C. $R_1 = CO_2H$, $R_2 = R_3 = H$: (2*S*)-2-[butanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]-3-methylbutanoic acid (ブチリル体)



- B. benzyl (2*S*)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]amino]butanoate (ベンジルエステル体)

●ヒドロクロロチアジド

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

[効能又は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。

[用法及び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

- バルヒディオ配合錠MD「TCK」

該当しない

- バルヒディオ配合錠EX「TCK」

表中の◎：評価資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず を表す

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	日本人健康成人男子	ー	◎	◎	非盲検化 単回経口投与

(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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ARB：カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、テルミサルタン など
チアジド系利尿薬：トリクロルメチアジド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

●バルサルタン³⁾

アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT₁受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンギオテンシン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。

●ヒドロクロロチアジド³⁾

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⁴⁾

		Tmax(hr)
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	バルサルタン	2.92±1.10
	ヒドロクロロチアジド	2.24±0.73

(Mean±S. D., n=19)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

【生物学的同等性試験】

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

バルサルタン・ヒドロクロロチアジド製剤であるバルヒディオ配合錠EX「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はバルヒディオ配合錠EX「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のバルサルタン及びヒドロクロロチアジド濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期間の休薬期間は7日間とする。

・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にバルサルタンを80mg及びヒドロクロロチアジドを12.5mg含有するバルヒディオ配合錠EX「TCK」1錠又は標準製剤1錠を200mLの水とともに経口投与する。

・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後20分、40分、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24及び36時間後の14時点(バルサルタン:投与前、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24時間 ヒドロクロロチアジド:投与前、投与後20分、40分、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36時間)とする。採血量は1回につき9mLとする。

・分析法: HPLC-蛍光法(バルサルタン)

HPLC-UV法(ヒドロクロロチアジド)

<薬物動態パラメータ>

●バルサルタン

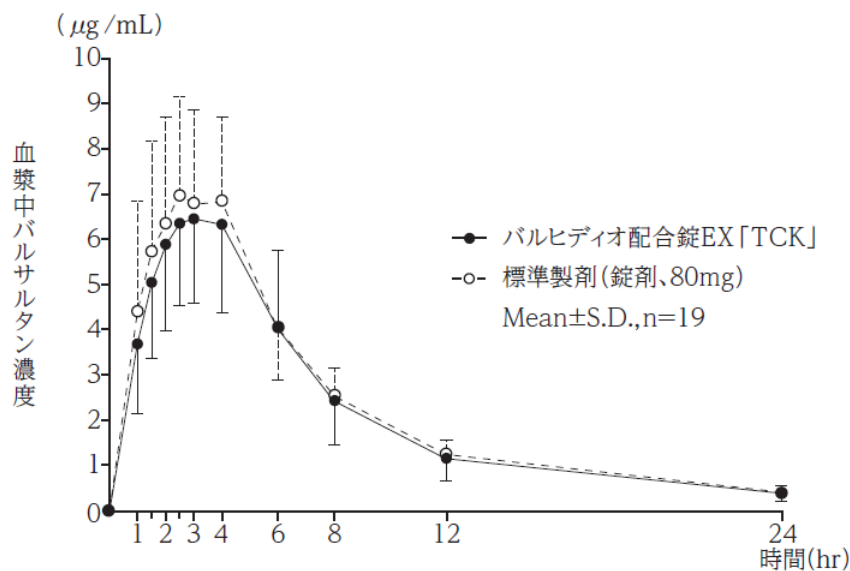
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	52.31±14.89	7.21±1.71	2.92±1.10	6.07±1.18
標準製剤 (錠剤, 80mg)	55.80±13.44	7.96±1.80	3.00±0.87	6.13±0.85

(Mean±S. D., n=19)

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)~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。

表 バルヒディオ配合錠EX「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC _{0→24hr}	$\log(0.81) \sim \log(1.07)$
Cmax	$\log(0.80) \sim \log(1.02)$



● ヒドロクロロチアジド

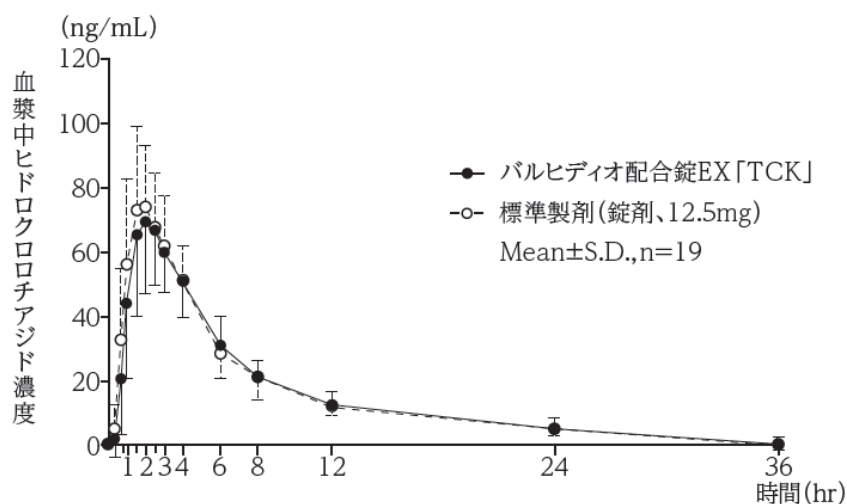
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	539.92± 132.23	76.78± 20.44	2.24±0.73	8.46±2.78
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	547.22± 124.12	83.00± 19.09	1.87±0.80	8.10±1.68

(Mean±S. D. ,n=19)

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。

表 バルヒディオ配合錠EX「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC _{0→36hr}	$\log(0.86) \sim \log(1.11)$
Cmax	$\log(0.80) \sim \log(1.02)$



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。

●バルサルタン配合錠MD「TCK」

バルサルタン配合錠MD「TCK」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（2012年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、バルサルタン配合錠EX「TCK」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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

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

(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**
該当資料なし
- (3) **乳汁への移行性**
該当資料なし
- (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

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

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（たと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」(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」を参照すること。

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」を参照すること。

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。〕
- (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。（〔用法及び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 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 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、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。
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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・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。	これらの薬剤の中枢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。

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ると考えられている。
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。

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 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

(1) 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、観察を十分におこない、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、痒痒症、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
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、膵炎、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

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重大な副作用
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。
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。
皮膚障害：発疹、光線過敏症、痒痒症、蕁麻疹、紅斑、紫斑、皮膚エリテマトーデス

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^{5), 6)}

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。

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)

(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「TCK」 処方箋医薬品^{注)}

バルヒディオ配合錠EX「TCK」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バルサルタン 処方箋医薬品

ヒドロクロロチアジド 処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

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

該当資料なし

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

PTP包装：100錠

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

PTP包装：100錠、140錠

7. 容器の材質

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミニウム袋

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミニウム袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コディオ配合錠MD／同配合錠EX

同効薬：ARB：カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、テルミサルタン
チアジド系利尿薬：トリクロルメチアジド

9. 国際誕生年月日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- バルヒディオ配合錠MD「TCK」
製造販売承認年月日：2016年8月15日
承認番号：22800AMX00531000
- バルヒディオ配合錠EX「TCK」
製造販売承認年月日：2016年8月15日
承認番号：22800AMX00532000

11. 薬価基準収載年月日

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

販売名	HOT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 「TCK」	125150001	2149112F1065	622515001
バルヒディオ配合錠EX 「TCK」	125151701	2149112F2061	622515101

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 5) Pottgard A, et al. :J. Intern. Med. 2017;282:322-331
- 6) 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

2. 海外における臨床支援情報

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。

<崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性>

「内服薬 経管投与ハンドブック 第二版（監修：藤島一郎、執筆：倉田なおみ）、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、破壊（乳棒で数回叩く）後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2～3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

判定方法

水（約55℃）

製剤を55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

破壊→水

製剤を破壊した後に、55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

○：経管チューブを通過

△：時間をかければ崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある

×：通過困難

結果

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
8Fr.	○			



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地
電話 (076) 247-1231 代表