

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的 AT₁ 受容体ブロッカー/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「NIG」
バルヒディオ[®]配合錠 EX「NIG」
VALHYDIO[®] Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注) 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 80.0mg、ヒドロクロロチアジド 6.25mg 含有 EX：1錠中バルサルタン 80.0mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg 含有
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・販売開始年月日	製造販売承認：2016年 2月 15日 薬価基準収載：2022年 12月 9日 販売開始：2016年 6月 17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
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 https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2025年5月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	20
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	20
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	23
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	23
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	23
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	23
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	24
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	24
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	24
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	24
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	24
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
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.....	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	25
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	25
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	25
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	25
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	26
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	29
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	35
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11	10. 過量投与.....	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11	11. 適用上の注意.....	36
9. 溶出性.....	11	12. その他の注意.....	36
10. 容器・包装.....	17	IX. 非臨床試験に関する項目	37
11. 別途提供される資材類.....	17	1. 薬理試験.....	37
12. その他.....	17	2. 毒性試験.....	37
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	38
1. 効能又は効果.....	18	1. 規制区分.....	38
2. 効能又は効果に関連する注意.....	18	2. 有効期間.....	38
3. 用法及び用量.....	18	3. 包装状態での貯法.....	38
4. 用法及び用量に関連する注意.....	18	4. 取扱い上の注意点.....	38
5. 臨床成績.....	18	5. 患者向け資材.....	38

略語表

6.	同一成分・同効薬.....	38
7.	国際誕生年月日	38
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 取載年月日、販売開始年月日.....	38
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	38
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	38
11.	再審査期間	39
12.	投薬期間制限に関する情報.....	39
13.	各種コード.....	39
14.	保険給付上の注意	39
X I.	文献	40
1.	引用文献	40
2.	その他の参考文献.....	40
X II.	参考資料	41
1.	主な外国での発売状況	41
2.	海外における臨床支援情報	43
X III.	備考	44
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	44
2.	その他の関連資料.....	47

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差

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チアジドを有効成分とする選択的 AT₁ 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「テバ」」及び「バルヒディオ配合錠 EX「テバ」」は、武田テバファーマ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2月15日に承認を取得、2016年6月17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)

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、バルサルタンとヒドロクロチアジドを有効成分とする選択的 AT₁ 受容体ブロッカー/利尿薬合剤である。
- (2) 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、急性呼吸窮迫症候群、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、脈絡膜滲出が報告されている。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 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。
- (2) PTP シートの裏面に「高血圧症の薬」を表記した。
- (3) 個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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 「NIG」

バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」

(2) 洋名

VALHYDIO® Combination Tablets

(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 (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 (stem)

〈バルサルタン〉

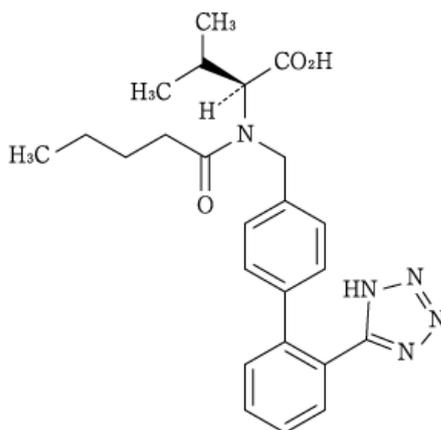
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan

〈ヒドロクロロチアジド〉

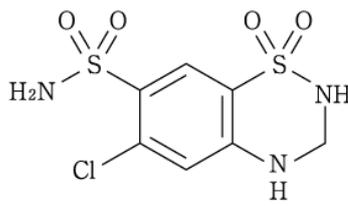
クロロチアジド系利尿薬 : -thiazide

3. 構造式又は示性式

〈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）又は本質

〈バルサルタン〉

(2*S*)-3-Methyl-2- (*N* -{[2'- (1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl} pentanamido) butanoic acid (IUPAC)

〈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

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、味は僅かに苦い。

(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

〈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

〈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、定量法

(1) 確認試験法

〈バルサルタン〉

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。

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。

〈ヒドロクロロチアジド〉

1) 呈色反応

本品にクロモトロープ酸試液を加えたとき、液は紫色を呈する。

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。

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。

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。

(2) 定量法

〈バルサルタン〉

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

〈ヒドロクロロチアジド〉

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	バルヒディオ配合錠 MD 「NIG」	バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」
色・剤形	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
外形		
直径	8.6mm	8.6mm
厚さ	4.6mm	4.6mm
質量	278.0mg	278.0mg

(3) 識別コード

〈バルヒディオ配合錠 MD 「NIG」〉

本体表示：バルヒディオ MD TV

〈バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」〉

本体表示：バルヒディオ EX TV

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バルヒディオ配合錠 MD 「NIG」	バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」
有効成分	1錠中： バルサルタン 80.0mg ヒドロクロロチアジド 6.25mg	1錠中： バルサルタン 80.0mg ヒドロクロロチアジド 12.5mg
添加剤	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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇バルヒディオ配合錠 MD「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <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 n=3 くうすい赤色のフィルム コーティング錠		131101K	うすい赤色の	うすい赤色の	うすい赤色の	うすい赤色の
		131102K	フィルム	フィルム	フィルム	フィルム
		131103K	コーティング錠	コーティング錠	コーティング錠	コーティング錠
確認試験 n=3 (薄層クロマトグラフィー)		131101K	適合	適合	適合	適合
		131102K				
		131103K				
製剤均一性 (%) n=3	バルサルタン (含量均一性試験) <15.0%以下>	131101K	1.94~2.23	—	—	1.44~3.21
		131102K	2.30~3.74			1.82~2.92
		131103K	1.41~2.49			1.70~2.52
	ヒドロクロロチアジド (含量均一性試験) <15.0%以下>	131101K	1.96~2.28	—	—	1.48~3.64
		131102K	2.04~2.73			1.77~3.04
		131103K	1.36~3.07			2.28~2.68
溶出性 (%) n=18	バルサルタン <30分, 75%以上>	131101K	90.8~95.0	87.7~94.8	86.3~92.6	88.9~92.3
		131102K	88.6~94.8	90.8~93.5	89.2~94.0	88.5~93.0
		131103K	90.4~94.1	88.4~94.8	89.3~93.0	88.3~91.8
	ヒドロクロロチアジド <15分, 85%以上>	131101K	99.1~103.2	98.6~103.2	99.6~104.1	97.9~103.3
		131102K	98.6~103.4	97.8~103.4	99.3~104.1	97.6~101.8
		131103K	97.5~101.8	98.6~102.9	99.1~103.8	98.7~102.1
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン <95.0~105.0%>	131101K	98.74~ 99.13	99.01~ 99.36	98.93~100.43	97.71~100.29
		131102K	99.52~100.15	98.66~ 99.48	99.01~ 99.73	98.94~100.31
		131103K	99.20~ 99.80	98.98~100.55	98.34~100.07	98.91~ 99.90
	ヒドロクロロチアジド <95.0~105.0%>	131101K	100.07~100.26	100.64~100.94	99.94~101.61	99.36~101.55
		131102K	100.46~101.12	99.70~100.97	99.53~100.53	100.33~101.60
		131103K	100.03~100.42	100.15~101.16	99.45~100.86	100.00~101.39

※: 表示量に対する含有率 (%)

—: 試験未実施

◇バルヒディオ配合錠 EX「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜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 n=3 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131104K	ごくうすい赤色	ごくうすい赤色	ごくうすい赤色	ごくうすい赤色
		131105K	のフィルム	のフィルム	のフィルム	のフィルム
		131106K	コーティング錠	コーティング錠	コーティング錠	コーティング錠
確認試験 n=3 (薄層クロマトグラフィー)		131104K	適合	適合	適合	適合
		131105K				
		131106K				
製剤均一性 (%) n=3	バルサルタン (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	131104K	3.33～4.39	—	—	1.63～3.21
		131105K	1.80～2.73			2.23～2.73
		131106K	2.08～1.76			1.84～2.71
	ヒドロクロロチアジド (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	131104K	3.31～4.46	—	—	1.46～3.10
		131105K	1.63～3.00			2.47～2.83
		131106K	2.11～3.33			2.06～3.04
溶出性 (%) n=18	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131104K	88.7～95.3	89.0～94.0	89.8～93.3	88.1～91.4
		131105K	89.2～92.5	87.4～92.3	85.8～91.8	84.4～90.6
		131106K	88.5～92.8	87.4～93.8	87.3～90.5	86.3～90.2
	ヒドロクロロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131104K	97.7～102.9	97.4～102.4	98.8～102.5	96.5～101.2
		131105K	96.3～102.3	98.5～101.6	96.1～102.6	96.2～100.7
		131106K	94.8～101.5	98.1～102.0	97.1～101.4	96.5～100.4
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131104K	98.53～ 98.95	98.69～99.85	98.25～99.35	98.63～ 99.62
		131105K	98.49～ 99.52	98.05～99.02	98.48～99.52	98.16～100.18
		131106K	98.88～100.01	97.90～99.15	98.36～99.20	98.60～ 99.66
	ヒドロクロロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131104K	99.67～ 99.87	99.18～100.61	99.24～100.29	99.58～101.02
		131105K	99.73～100.50	98.83～ 99.47	99.67～100.47	99.68～101.16
		131106K	99.63～101.11	98.60～ 99.46	99.50～100.51	99.98～100.60

※：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

(2) 無包装状態の安定性

◇バルヒディオ配合錠 MD「NIG」 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	3 ヶ月
性状 n=3 ＜うすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131103K	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	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131103K	90.4～ 93.4	89.1～ 90.8
	ヒドロクロロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131103K	99.1～101.8	99.2～102.4
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131103K	99.20～ 99.80	99.74～100.29
	ヒドロクロロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131103K	100.03～100.42	100.65～101.29
(参考値) 硬度 (N) n=3		131103K	14.4	14.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 MD「NIG」 無包装 25°C・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3 ヶ月
性状 n=3 ＜うすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131103K	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 (膨潤が認められた)
溶出性 (%) n=6	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131103K	90.4～ 93.4	84.3～ 87.3
	ヒドロクロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131103K	99.1～101.8	99.4～101.7
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131103K	99.20～ 99.80	100.81～101.35
	ヒドロクロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131103K	100.03～100.42	101.76～102.03
(参考値) 硬度 (N) n=3		131103K	14.4	14.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 MD「NIG」 無包装 25°C・65%RH・曝光量 60 万 Lx・hr

[ポリプロピレン製透明袋]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3 ＜うすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131103K	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	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131103K	90.4～ 93.4	89.1～ 91.4
	ヒドロクロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131103K	99.1～101.8	99.8～103.9
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131103K	99.20～ 99.80	100.67～101.00
	ヒドロクロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131103K	100.03～100.42	101.48～101.97
(参考値) 硬度 (N) n=3		131103K	14.4	12.1

※：表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「NIG」 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	3 ヶ月
性状 n=3 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131106K	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	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131106K	90.2～ 92.3	87.8～89.2
	ヒドロクロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131106K	94.8～101.5	99.7～102.3
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131106K	98.88～100.01	99.07～100.20
	ヒドロクロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131106K	99.63～101.11	100.06～101.34
(参考値) 硬度 (N) n=3		131106K	15.6	16.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「NIG」 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	3 ヶ月
性状 n=3 ＜ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠＞		131106K	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 (膨潤が認められた)
溶出性 (%) n=6	バルサルタン ＜30 分, 75%以上＞	131106K	90.2～ 92.3	83.8～ 95.0
	ヒドロクロチアジド ＜15 分, 85%以上＞	131106K	94.8～101.5	99.4～103.5
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン ＜95.0～105.0%＞	131106K	98.88～100.01	99.62～100.40
	ヒドロクロチアジド ＜95.0～105.0%＞	131106K	99.63～101.11	100.41～101.05
(参考値) 硬度 (N) n=3		131106K	15.6	13.7

※：表示量に対する含有率 (%)

◇バルヒディオ配合錠 EX「NIG」 無包装 25℃・65%RH・曝光量 60 万 Lx・hr

[ポリプロピレン製透明袋]

試験項目 〈規格〉		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3 〈ごくうすい赤色のフィルム コーティング錠〉		131106K	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	バルサルタン 〈30 分, 75%以上〉	131106K	90.2~ 92.3	87.6~ 89.7
	ヒドロクロロチアジド 〈15 分, 85%以上〉	131106K	94.8~101.5	100.1~104.2
含量 (%) ※ n=3	バルサルタン 〈95.0~105.0%〉	131106K	98.88~100.01	99.42~ 99.94
	ヒドロクロロチアジド 〈95.0~105.0%〉	131106K	99.63~101.11	100.35~100.66
(参考値) 硬度 (N) n=3		131106K	15.6	12.8

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出規格

バルヒディオ配合錠 MD「NIG」及びバルヒディオ配合錠 EX「NIG」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。

(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²⁾

〈バルヒディオ配合錠 EX「NIG」〉

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

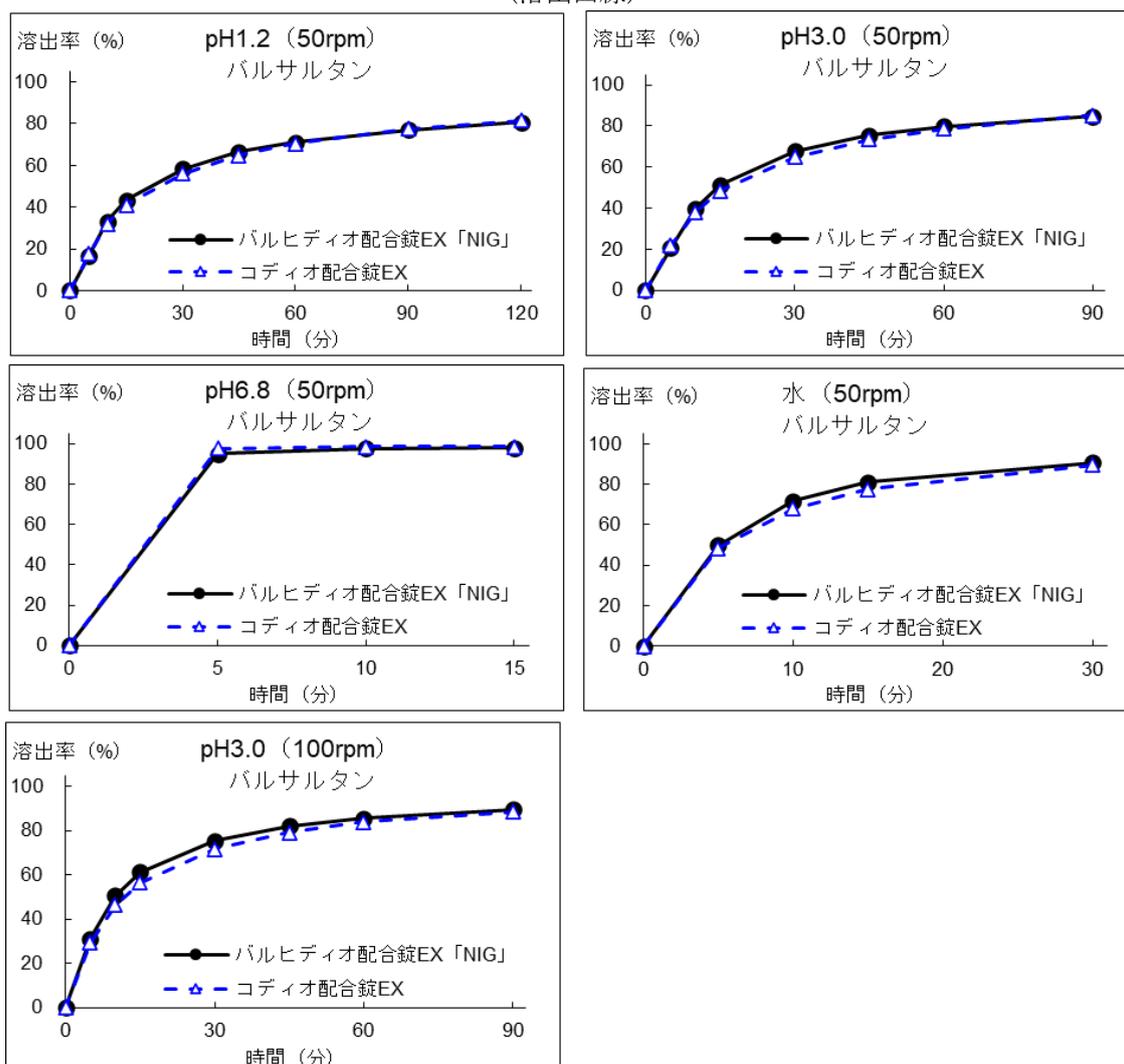
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 12%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 \pm 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 \pm 15%の範囲にあった。
- pH3.0 (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 \pm 15%の範囲にあった。

以上、バルヒディオ配合錠 EX「NIG」の有効成分バルサルタンについて溶出挙動を標準製剤（コディオ配合錠 EX）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)

(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

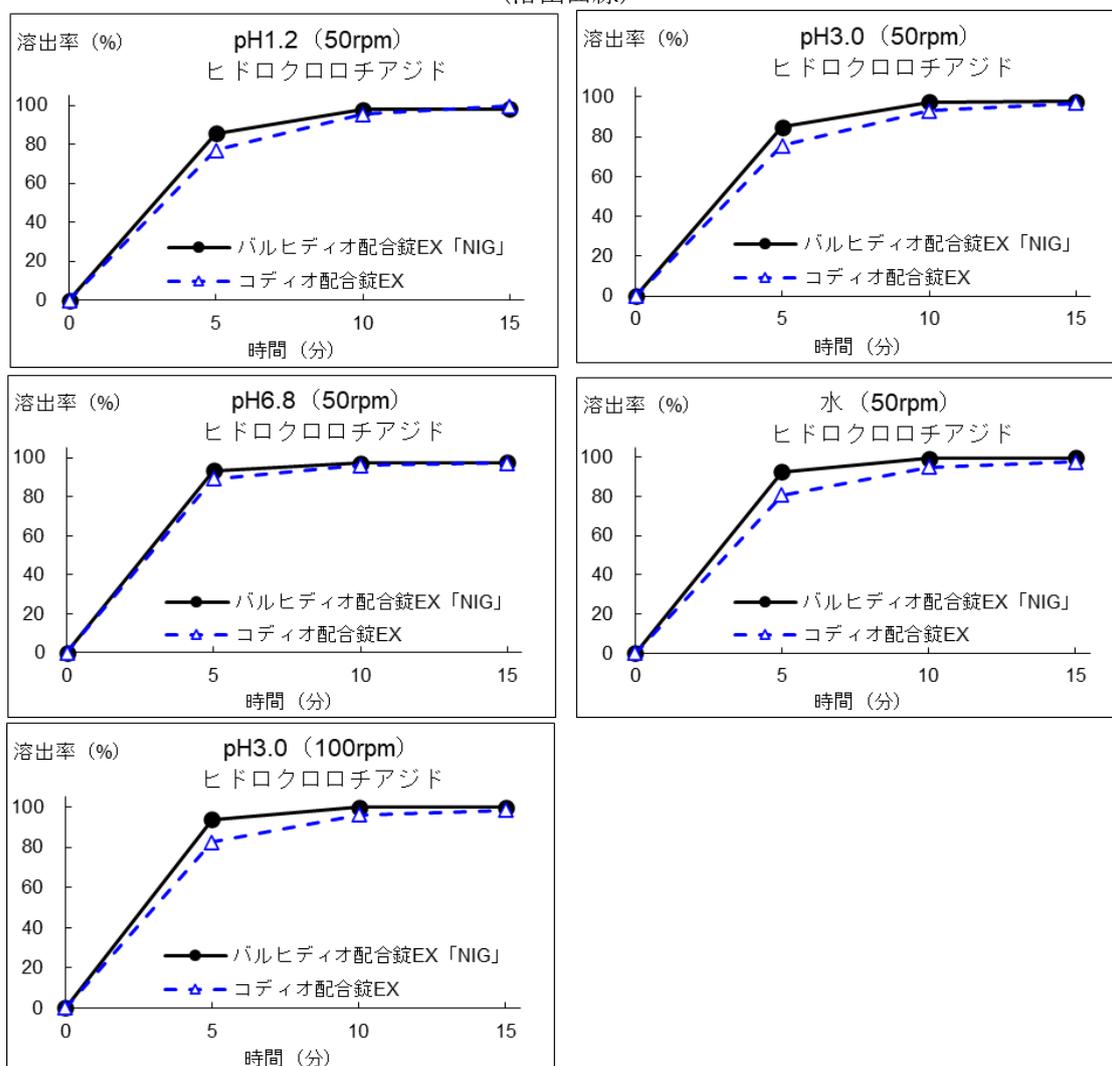
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[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。
- ・ 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。
- ・ 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、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (100rpm) 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。

以上、バルヒディオ配合錠 EX「NIG」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(コディオ配合錠 EX)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製剤の生物学的同等性試験³⁾

〈バルヒディオ配合錠 MD「NIG」〉

バルヒディオ配合錠 MD「NIG」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「NIG」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

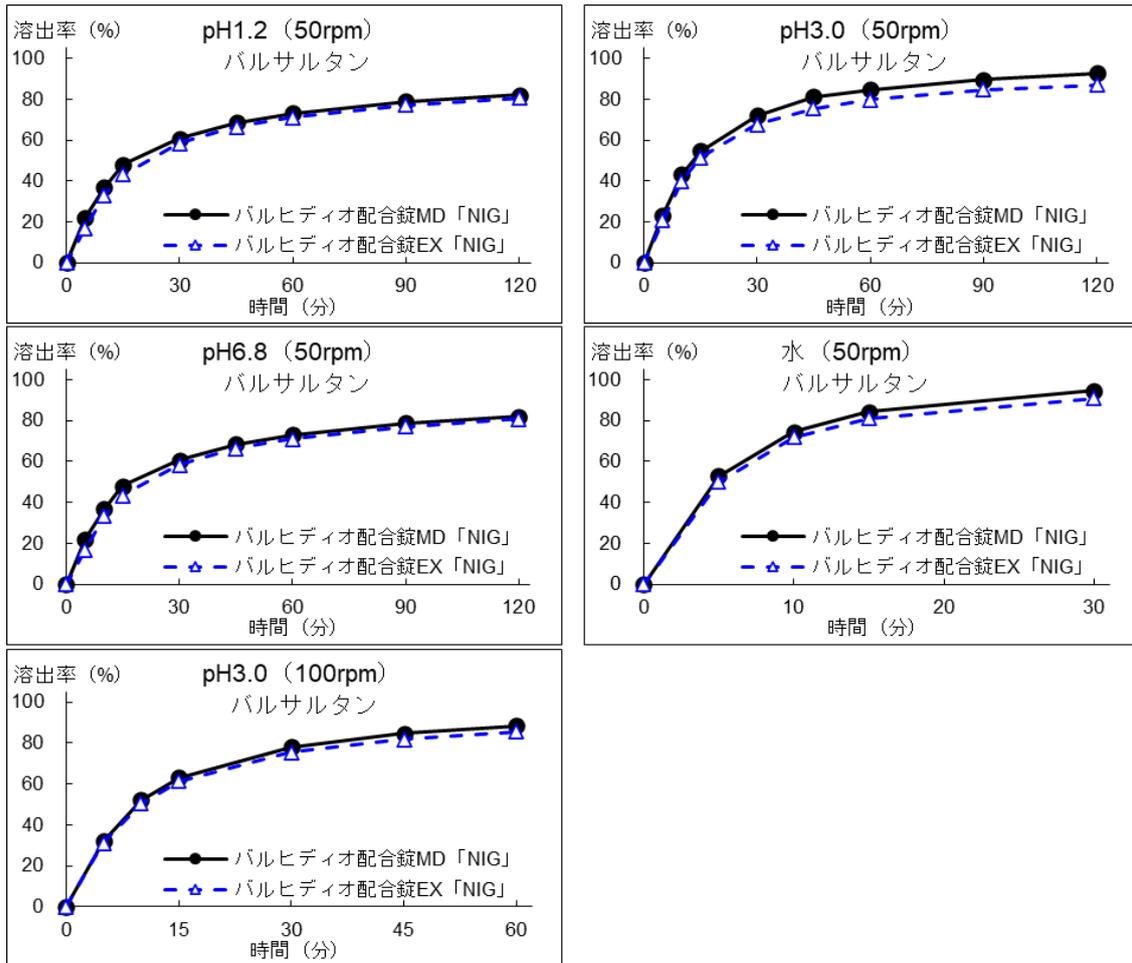
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）

[判定]

- pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ 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 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ 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（90 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 $\pm 10\%$ の範囲にあった。
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。
- pH3.0（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 $\pm 10\%$ 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。

以上、バルヒディオ配合錠 MD「NIG」の有効成分バルサルタンについて、溶出挙動を標準製剤（バルヒディオ配合錠 EX「NIG」）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 (pH3.0)

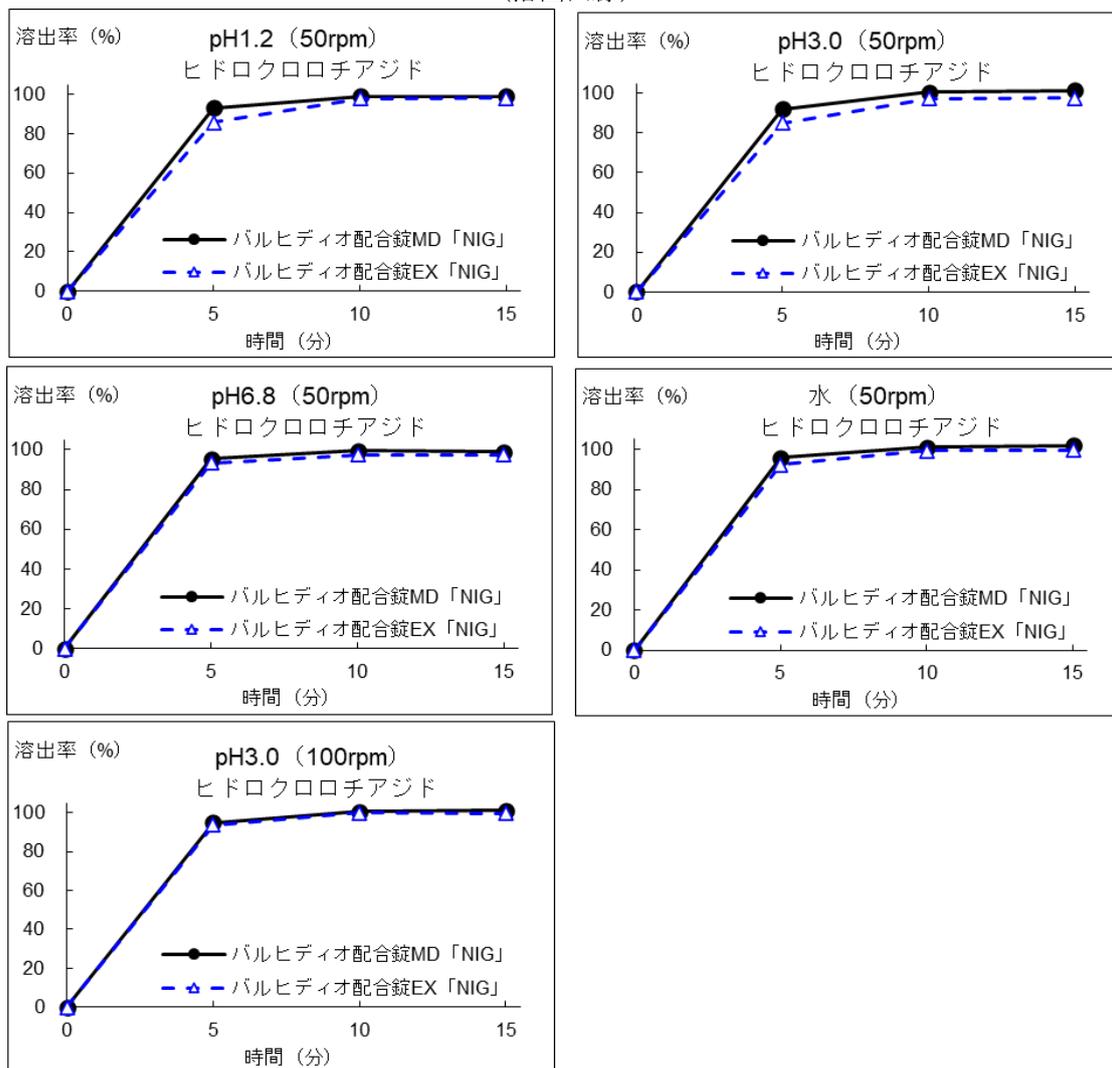
[判定]

- 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 \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。
- 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 \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。

- ・ pH3.0 (100rpm) 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。

以上、バルヒディオ配合錠MD「NIG」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 (バルヒディオ配合錠EX「NIG」) 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)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈バルヒディオ配合錠 MD「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈バルヒディオ配合錠 EX「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

5.2 原則として、バルサルタン 80mg で効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。[8.1 参照]

(解説)

5.1 本剤は2種類の降圧薬の配合剤であり、バルサルタン単剤投与と比較して優れた降圧効果を有するため、過度の血圧低下を来す可能性が否定できないことから、本剤の投与を受ける患者の安全性を考慮し記載した。

5.2 本剤はバルサルタン及びヒドロクロロチアジド以外の薬剤との降圧効果を比較していないため記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽症から中等症の本態性高血圧症を対象に国内で実施した二重盲検比較試験(要因試験)において、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠の1日1回8週間経口投与における有効症例(試験終了時の拡張期血圧が90mmHg未満に低下又はベースラインと比較して10mmHg以上低下)の割合は、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠80/6.25mgで70.3%、80/12.5mgで83.3%であり、バルサルタン80mg単独投与(54.4%)と比較し、優れた降圧効果が認められた。

有効症例の割合及び試験終了時における収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの変化量は次表のとおりである。

	有効症例の割合	試験終了時における収縮期血圧/拡張期血圧のベースラインからの変化量 ^{注)}
VAH80/12.5mg	83.3% (55/66)	-21.95/-13.44mmHg
VAH80/6.25mg	70.3% (45/64)	-17.95/-13.50mmHg
V80mg	54.4% (37/68)	-12.97/-9.12mmHg
H12.5mg	53.0% (35/66)	-11.18/-9.15mmHg
H6.25mg	32.8% (20/61)	-9.64/-7.02mmHg
プラセボ	34.8% (23/66)	-5.04/-5.56mmHg

注) 共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値

VAH: バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤、

V: バルサルタン、H: ヒドロクロロチアジド

副作用発現頻度は、80/12.5mgで50.0%(33/66例)及び80/6.25mgで46.9%(30/64例)であった。主な副作用は、80/12.5mgでは高尿酸血症12.1%(8/66例)及び血中尿酸増加10.6%(7/66例)、80/6.25mgでは血中尿酸増加15.6%(10/64例)及び高尿酸血症9.4%(6/64例)であった⁴⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的 AT₁ 受容体ブロッカー／利尿薬合剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、バルサルタン及びヒドロクロチアジドの配合剤である。バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプである AT₁ 受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧効果をあらわす。ヒドロクロチアジドはチアジド系利尿剤で、主として遠位尿細管での Na 及び水の再吸収を抑制し、尿排泄を増加させることにより循環血漿量の減少を引き起こし降圧効果を発揮する。ヒドロクロチアジドのナトリウム利尿作用によりレニン・アンジオテンシン系が活性化され、バルサルタンの降圧効果が増強されると考えられている⁵⁾⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 降圧作用

高血圧自然発症ラットにおいてバルサルタンとヒドロクロチアジドを併用投与したとき、それぞれの単独投与と比較して降圧効果の増強が認められた⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にバルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠を単回経口投与したとき、速やかに吸収され、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドは、それぞれ投与後約 3 及び 1.5 時間で最高濃度に到達し、消失半減期はそれぞれ約 6 及び 9 時間であった⁹⁾。

健康成人男子にバルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠を単回経口投与したときのバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	VAH80/6.25mg (n=50)		VAH80/12.5mg (n=52)	
	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
Cmax (ng/mL)	3,483±1,660	47±8	3,582±1,181	93±23
Tmax (h)	3.0 (1.0~4.0)	1.5 (1.0~4.0)	2.8 (1.0~6.0)	1.5 (1.0~4.0)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	21,745±10,617	325±56	21,498±6,793	638±106
t _{1/2} (h)	5.7±1.0	8.9±0.8	6.3±3.3	8.6±0.7

VAH：バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤、

Cmax、AUC_{0-inf}、t_{1/2}：平均値±標準偏差、Tmax：中央値（最小～最大）

16.1.2 生物学的同等性試験

〈バルヒディオ配合錠 MD「NIG」〉

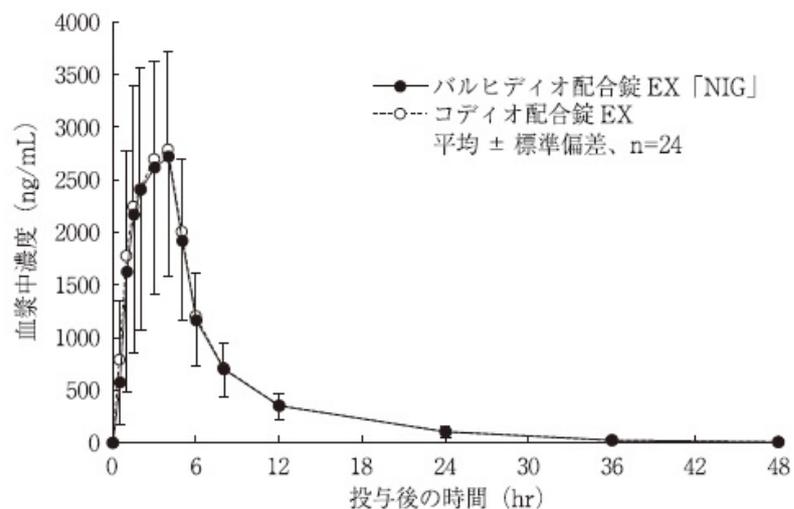
バルヒディオ配合錠 MD「NIG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、バルヒディオ配合錠 EX「NIG」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた³⁾。

〈バルヒディオ配合錠 EX「NIG」〉

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「NIG」とコディオ配合錠 EX 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）～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³⁾。

(バルサルタン)

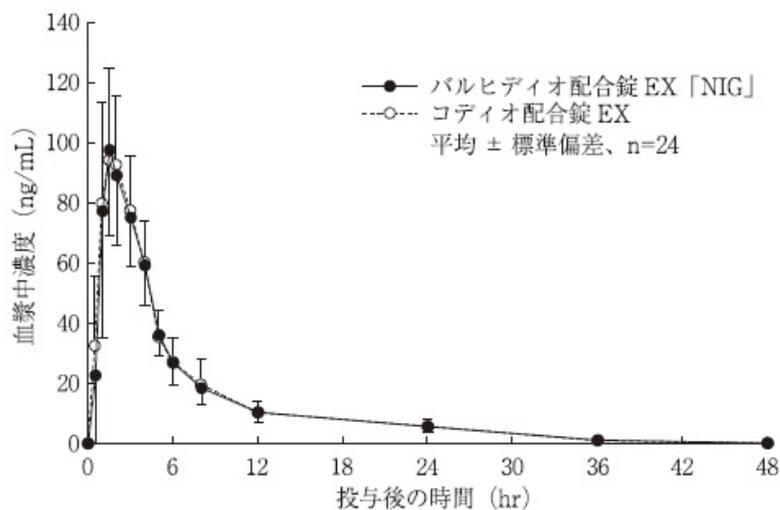


薬物動態パラメータ

	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「NIG」	80	19501.02 ±7185.40	3115.44 ±1374.42	3.04 ±1.06	6.89 ±3.59
コディオ配合錠 EX	80	20114.93 ±6225.03	3202.16 ±978.05	3.08 ±1.09	6.89 ±1.94

(平均±標準偏差、n=24)

(ヒドロクロロチアジド)



薬物動態パラメータ

	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「NIG」	12.5	593.74 ±153.85	104.23 ±29.91	1.71 ±0.64	9.32 ±1.55
コディオ配合錠 EX	12.5	607.14 ±165.87	104.34 ±27.07	1.88 ±0.73	9.58 ±1.45

(平均±標準偏差、n=24)

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。

16.7 薬物相互作用

健康成人男子にバルサルタン 80mg 及びヒドロクロチアジド 12.5mg を併用単回投与したときのバルサルタン及びヒドロクロチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、バルサルタンとヒドロクロチアジドの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった¹⁰⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人男子にバルサルタン・ヒドロクロチアジド配合錠 80/12.5mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて食後投与でバルサルタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 32%及び 37%低下し、ヒドロクロチアジドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 36%及び 22%低下した¹¹⁾。

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの血漿蛋白結合率はそれぞれ 93~96%¹²⁾及び 58%¹³⁾であった (外国人のデータ)。

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子に ¹⁴C バルサルタン 80mg を空腹時単回経口投与 8 時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として 4-ヒドロキシ体が認められ¹⁴⁾、*in vitro* の試験において主として CYP2C9 の関与が示唆されている¹⁵⁾ (外国人のデータ)。

ヒドロクロロチアジドはほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体のまま排泄される¹⁶⁾ (外国人のデータ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男子にバルサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を併用単回投与したとき、投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 12.0%及び 74.4%が未変化体として尿中に排泄された¹⁰⁾。[9.3.1 参照]

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.4 無尿の患者又は透析患者 [本剤の効果が期待できない。] [9.2.1 参照]

2.5 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]

2.6 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。] [11.1.6 参照]

2.7 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

2.8 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 [10.1 参照]

（解説）

2.1、2.2 本剤の成分にて以前に過敏症を起こした患者、チアジド系薬剤またはその類似化合物に過敏症を起こしたことがある患者は、本剤の投与により過敏症を再発する可能性が高いので、投与を避ける必要がある。

2.4 ヒドロクロロチアジドは、無尿の患者または透析患者では降圧効果が期待できないため投与を避ける必要がある。

2.5、2.6 ヒドロクロロチアジドは、急性腎障害患者及び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に投与すると、急性腎障害やこれらの電解質失調を悪化させるおそれがあるので、投与を避ける必要がある。

2.7 アリスキレンフマル酸塩の添付文書との整合性を図り、ACE 阻害剤ならびに ARB に共通の注意事項として「禁忌」及び「相互作用」の項にアリスキレンフマル酸塩との併用に関する注意を記載している。

2.8 「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能又は効果で承認されたデスモプレシン酢酸塩水和物において、「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項にチアジド系利尿剤が記載されたため、本剤においても記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、バルサルタン 80mg 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。 [5.2 参照]

- 8.2** 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。
- 8.3** 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。[9.1.2 参照]
- 8.4** ヒドロクロチアジドは急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので、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、直ちに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[11.1.18 参照]
- 8.5** バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.6** 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。
- 8.7** 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.8** 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。
- 8.9** 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。

(解説)

- 8.7 他の降圧剤と同様に、降圧作用によるめまい、ふらつき等が考えられることから、降圧剤共通の注意事項として記載した。
- 8.8、8.9 ヒドロクロチアジドの利尿作用に関連する注意である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 血清カリウム値異常の患者

[8.3、9.1.3 参照]

9.1.3 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。バルサルタンは、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。[9.1.2、11.1.5 参照]

9.1.4 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.5 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。また、厳重な減塩療法中の患者では、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。[11.1.7 参照]

9.1.6 重篤な冠動脈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。

9.1.7 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。

9.1.8 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。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

(解説)

- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、アンジオテンシンⅡにより糸球体濾過圧が維持されている。このような患者にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し、糸球体濾過圧が低下すること、また腎動脈狭窄のある患者では糸球体濾過圧の低下にもかかわらず腎血流量が増加せず、病態を更に悪化させるおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける必要がある。
- 9.1.2 バルサルタン製剤の添付文書では、高カリウム血症の患者に対しては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けることとなっている。一方、ヒドロクロロチアジドの副作用として血中カリウム減少が知られており、本剤の国内臨床試験において、血中カリウム増加、血中カリウム減少が認められたため、本剤の配合成分であるバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの双方の副作用が発現する可能性を考慮して設定した。
- 9.1.4 バルサルタン製剤の添付文書にあわせて設定した。
- 9.1.5 ヒドロクロロチアジドはナトリウム排泄作用があり、減塩療法中の患者にヒドロクロロチアジドを投与すると低ナトリウム血症を起すおそれがある。体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、バルサルタンの投与により症候性の低血圧が生じるおそれがあり、過度の降圧から生じたと考えられる失神および意識消失等が認められている。これらの患者に本剤を投与する場合、患者の状態を十分に注意する必要がある。
- 9.1.6 ヒドロクロロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあり、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。
- 9.1.7 チアジド系薬剤は、高尿酸血症、高血糖症を来すことが知られており、これらの患者に本剤を投与すると、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。
- 9.1.9 ヒドロクロロチアジドは、カルシウム再吸収を促進させ、血清カルシウムの上昇を起こすおそれがある。これらの患者では、高カルシウム血症を助長するおそれがある。
- 9.1.10 ヒドロクロロチアジドにより降圧作用が増強されるおそれがあり、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.4 参照]

9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.2.3 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える）のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。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。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。

9.2.4 腎機能障害患者（透析患者、急性腎不全の患者を除く）

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。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。

(解説)

- 9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者では、ループ利尿薬の使用が薦められている。チアジド系利尿薬のヒドロクロロチアジドでは腎血流量が低下するおそれ、またバルサルタンにより重篤な腎機能障害がある患者では、過度の降圧により腎血流量が低下するおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける必要がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。[16.5 参照]

(解説)

9.3.1 胆汁排泄される薬剤の肝障害時の排泄には、肝細胞障害より胆汁うっ滞を生じる障害の関与が重要とされている。バルサルタンは主として胆汁中に排泄され、肝障害の患者、特に胆汁性肝硬変および胆汁うっ滞のある患者では血中薬物濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{17)・18)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

- ① 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- ② 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある^{19)・20)}。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²¹⁾。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。[2.3、9.4.1 参照]

(解説)

本剤は妊娠時期を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の 3mg/kg/日、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、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。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.2 バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。

9.8.3 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。

9.8.4 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。

9.8.5 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(解説)

9.8.1 降圧剤の共通の注意である。

9.8.2 バルサルタンの注意である。

9.8.3～9.8.5 ヒドロクロロチアジドの注意である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.7 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

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） [2.8 参照]	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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.7 参照]	一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、バルサルタンが奏効しやすい。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニル エストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
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。

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	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) 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 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。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約 30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
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-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。

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。	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。
	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

本剤は配合剤であり、配合成分であるバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの添付文書の注意事項等情報、相互作用の項に記載されている薬剤、及び本剤の CCDS（企業中核データシート）*に記載されている薬剤を併用注意薬として記載した。

* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

8. 副作用

11. 副作用

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

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.3 肝炎（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 高カリウム血症（頻度不明）

[9.1.3 参照]

11.1.6 低ナトリウム血症 （頻度不明） けん怠感、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。[2.6 参照]
11.1.7 ショック、失神、意識消失 （いずれも頻度不明） 冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.5、10.2 参照]
11.1.8 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 （いずれも頻度不明）
11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血 （いずれも頻度不明） 重篤な血液障害があらわれることがある。
11.1.10 壊死性血管炎 （頻度不明）
11.1.11 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 （いずれも頻度不明）
11.1.12 天疱瘡、類天疱瘡 （いずれも頻度不明） 水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。
11.1.13 間質性肺炎 （頻度不明） 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.14 肺水腫、急性呼吸窮迫症候群 （いずれも頻度不明） 肺水腫があらわれることがある。また、ヒドロクロロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある ^{22)・25)} 。
11.1.15 全身性エリテマトーデスの悪化 （頻度不明）
11.1.16 低血糖 （頻度不明） 脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。
11.1.17 横紋筋融解症 （頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.18 急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出 （いずれも頻度不明） 急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出があらわれることがある。[8.4 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	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	—
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

	1%以上	1%未満	頻度不明
肝胆道系障害	肝機能異常、 γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 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 増加	疲労、けん怠感、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、インポテンズ、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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

(解説)

ヒドロクロチアジドが血清 PBI (蛋白結合ヨード) を低下がさせることがあるので注意が必要である。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。なお、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。

(解説)

バルサルタン製剤の添付文書にあわせて設定した。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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^{26)、27)}。

(解説)

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の長期投与により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^{26)、27)}されたことから、ヒドロクロチアジド含有製剤共通の注意事項として、「その他の注意」の項に追記した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	バルヒディオ配合錠 MD 「NIG」 バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」	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 ヒドロクロロチアジド	なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：コディオ配合錠 MD/EX

ディオバン錠 20mg/40mg/80mg/160mg、ディオバン OD 錠 20mg/40mg/80mg/160mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

〈バルヒディオ配合錠 MD 「NIG」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	バルヒディオ配合錠 MD「テバ」	2016年 2月15日	22800AMX00095000	2016年 6月17日	2016年 6月17日
承継	バルヒディオ配合錠 MD「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9日

〈バルヒディオ配合錠 EX 「NIG」〉

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	バルヒディオ配合錠 EX「テバ」	2016年 2月15日	22800AMX00094000	2016年 6月17日	2016年 6月17日
承継	バルヒディオ配合錠 EX「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バルヒディオ配合錠 MD「NIG」	2149112F1120	2149112F1120	124958303	622495803
バルヒディオ配合錠 EX「NIG」	2149112F2126	2149112F2126	124959003	622495903

14. 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) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) 川名正敏：新薬と臨牀. 2009；58(4)：583-596
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-4116-C-4122
- 6) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-4338-C-4343
- 7) 効力を裏付ける試験（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.6.2.6.1）
- 8) 高血圧自然発症ラットを用いたバルサルタンとヒドロクロチアジドの併用投与による降圧効果（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 9) 配合剤投与時と単剤併用時の生物学的同等性の検討（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.7.6.1.2.2）
- 10) バルサルタンとヒドロクロチアジドの薬物間相互作用の検討（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.7.6.3.1.1）
- 11) 薬物動態に対する食事の影響（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.7.6.1.1.1）
- 12) Colussi, D. M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997；37(3)：214-221 (PMID：9089423)
- 13) 分布（コディオ配合錠；2009年1月21日承認、CTD2.6.4.4）
- 14) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica. 1997；27(1)：59-71 (PMID：9041679)
- 15) Nakashima, A. et al. : Xenobiotica. 2005；35(6)：589-602 (PMID：16192110)
- 16) Beermann, B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1976；19(5 Pt1)：531-537 (PMID：1277708)
- 17) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017；47(10)：1353-1355
- 18) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
- 19) Sheps, S. G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997；157(21)：2413-2446 (PMID：9385294)
- 20) Briggs, G. G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001；35(7-8)：859-861 (PMID：11485133)
- 21) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006；354(23)：2443-2451 (PMID：16760444)
- 22) Rai A, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2016；193：A1890 (PMID：30314927)
- 23) Jansson PS, et al. : J Emerg Med. 2018；55(6)：836-840 (PMID：30314927)
- 24) Vadas P. : Am J Emerg Med. 2020；38(6)：1299. e1-2 (PMID：32139213)
- 25) Kane SP, et al. : Perfusion. 2018；33(4)：320-322 (PMID：29173003)
- 26) Pottegard, A, et al. : J. Intern. Med. 2017；282(4)：322-331 (PMID：28480532)
- 27) Pedersen, S. A, et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2018；78(4)：673-681 (PMID：29217346)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高血圧症	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。

<DailyMed (USA)、2024年8月検索>

国名	米国
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	DIOVAN HCT [®] valsartan and hydrochlorothiazide tablet, film coated
剤形・規格	80mg/12.5mg、160mg/12.5mg、160mg/25mg、320mg/12.5mg、320mg/25mg
INDICATIONS AND USAGE Diovan HCT (valsartan and hydrochlorothiazide, USP) is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes, including hydrochlorothiazide and the angiotensin II receptor blocker (ARB) class to which valsartan principally belongs. There are no controlled trials demonstrating risk reduction with Diovan HCT. Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than 1 drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC). Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality have also been seen regularly. Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (e.g., patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal. Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy. Add-On Therapy	

Diovan HCT may be used in patients whose blood pressure is not adequately controlled on monotherapy.

Replacement Therapy

Diovan HCT may be substituted for the titrated components.

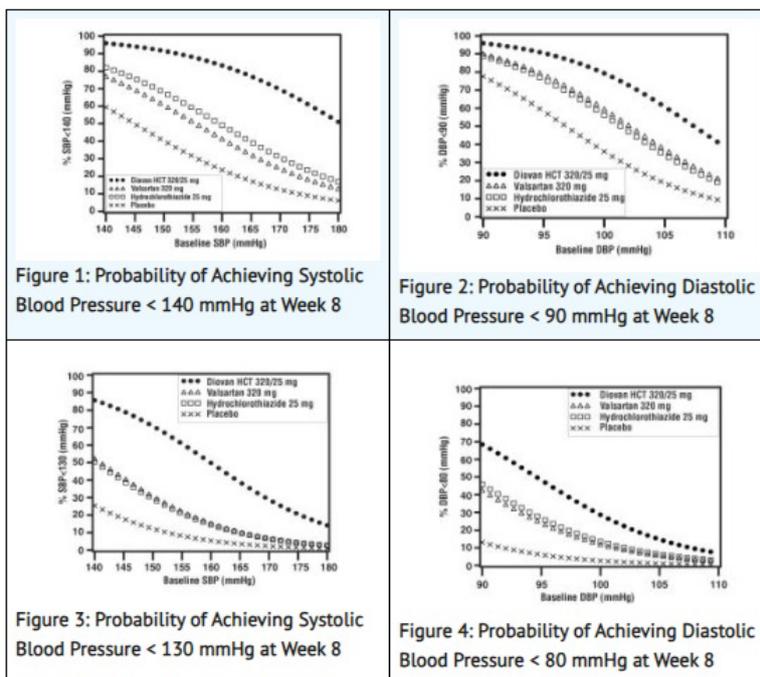
Initial Therapy

Diovan HCT may be used as initial therapy in patients who are likely to need multiple drugs to achieve blood pressure goals.

The choice of Diovan HCT as initial therapy for hypertension should be based on an assessment of potential benefits and risks.

Patients with stage 2 hypertension are at a relatively high risk for cardiovascular events (such as strokes, heart attacks, and heart failure), kidney failure, and vision problems, so prompt treatment is clinically relevant. The decision to use a combination as initial therapy should be individualized and should be shaped by considerations such as baseline blood pressure, the target goal, and the incremental likelihood of achieving goal with a combination compared to monotherapy. Individual blood pressure goals may vary based upon the patient's risk.

Data from the high dose multifactorial trial [see Clinical Studies (14.1)] provides estimates of the probability of reaching a target blood pressure with Diovan HCT compared to valsartan or hydrochlorothiazide monotherapy. The figures below provide estimates of the likelihood of achieving systolic or diastolic blood pressure control with Diovan HCT 320/25 mg, based upon baseline systolic or diastolic blood pressure. The curve of each treatment group was estimated by logistic regression modeling. The estimated likelihood at the right tail of each curve is less reliable due to small numbers of subjects with high baseline blood pressures.



For example, a patient with a baseline blood pressure of 160/100 mmHg has about a 41% likelihood of achieving a goal of < 140 mmHg (systolic) and 60% likelihood of achieving < 90 mmHg (diastolic) on valsartan alone and the likelihood of achieving these goals on HCTZ alone is about 50% (systolic) or 57% (diastolic). The likelihood of achieving these goals on Diovan HCT rises to about 84% (systolic) or 80% (diastolic). The likelihood of achieving these goals on placebo is about 23% (systolic) or 36% (diastolic).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Considerations

The usual starting dose is Diovan HCT 160/12.5 mg once daily. The dosage can be increased after 1 to 2 weeks of therapy to a maximum of one 320/25 tablet once daily as needed to control blood pressure. Maximum antihypertensive effects are attained within 2 to 4 weeks after a change in dose.

2.2 Add-On Therapy

A patient whose blood pressure is not adequately controlled with valsartan (or another ARB) alone or hydrochlorothiazide alone may be switched to combination therapy with Diovan HCT.

A patient who experiences dose-limiting adverse reactions on either component alone may be switched to Diovan HCT containing a lower dose of that component in combination with the other to achieve similar blood pressure reductions. The clinical response to Diovan HCT should be subsequently evaluated and if blood pressure remains uncontrolled after 3 to 4 weeks of therapy, the dose may be titrated up to a maximum of 320/25 mg.

2.3 Replacement Therapy

Diovan HCT may be substituted for the titrated components.

2.4 Initial Therapy

Diovan HCT is not recommended as initial therapy in patients with intravascular volume depletion.

2.5 Use with Other Antihypertensive Drugs

Diovan HCT may be administered with other antihypertensive agents.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	valsartan / hydrochlorothiazide	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category D :

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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「NIG」〉

バルヒディオ配合錠 MD「NIG」の粉碎物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末であり、4 週後に含量は規格外であった。

曝光下の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末で、含量は規格内であった。

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状		うすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末
含量	バルサルタン (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	98.7	95.6	94.7
	ヒドロクロロチアジド (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	99.2	96.8	96.1

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

● 粉碎物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状		うすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末
含量	バルサルタン (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	98.7	97.9
	ヒドロクロロチアジド (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	99.2	98.0

※：表示量に対する含有率 (%)

〈バルヒディオ配合錠 EX「NIG」〉

バルヒディオ配合錠 EX「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末であり、4 週後に含量は規格外であった。

曝光下の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末で、含量は規格内であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状		ごくうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	ごくうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	ごくうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末
含量	バルサルタン (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	98.6	97.4	94.8
	ヒドロクロロチアジド (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	99.2	97.7	95.9

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

● 粉砕物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状		ごくうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末	ごくうすい赤色のフィルム片を含む白色の粉末
含量	バルサルタン (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	98.6	97.8
	ヒドロクロロチアジド (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	99.2	97.4

※：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「NIG」〉

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。

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「NIG」	5分で崩壊せず、10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「NIG」〉

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。

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「NIG」	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。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ

**レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する
降圧薬を使用する
女性の患者さんへ**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、医師に相談してください。

- 妊娠中に使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼす可能性があります。
- 妊娠が判明した場合又は疑われる場合(月経遅延、つわり症状、基礎体温を測定している場合は高温期の持続など)は、医師に相談してください。
- 妊娠を計画する場合は、医師に相談してください。

医師は、このお薬を患者さんに必要と判断して処方しています。
医師に相談なくお薬の使用を中止することのないようにお願いします。

妊娠中や妊娠希望の方のお薬に関する相談窓口として「妊娠と薬情報センター」があります。

妊娠と薬情報センターはこちら



 **日医工株式会社**
NICHIKO
2023年5月作成 N202300060