2023年10月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号	872149

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_1受容体ブロッカー／利尿薬合剤

バルヒディオ配合錠MD「サンド」
バルヒディオ配合錠EX「サンド」

Valhydio Combination Tablets [SANDOZ]

＜日本薬局方　バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠＞

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	バルヒディオ配合錠MD「サンド」： 1錠中に日局　バルサルタン80mg／日局　ヒドロクロロチアジド6.25mgを含有する。 バルヒディオ配合錠EX「サンド」： 1錠中に日局　バルサルタン80mg／日局　ヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する。
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 2月15日 薬価基準収載年月日：2016年 6月17日 発売年月日：2016年 6月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社　カスタマーケアグループ TEL　0120-982-001　　FAX　03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical/index.html

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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（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。

IF利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

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

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

２．IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IFの様式］

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

［IFの作成］

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IFの発行］

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

３．IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

（2013年4月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 1

Ⅱ．名称に関する項目 2
1．販売名 2
2．一般名 2
3．構造式又は示性式 3
4．分子式及び分子量 3
5．化学名（命名法） 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 3
7．CAS登録番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4
1．物理化学的性質 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 5
3．有効成分の確認試験法 6
4．有効成分の定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7
1．剤形 7
2．製剤の組成 7
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
4．製剤の各種条件下における安定性 8
5．調製法及び溶解後の安定性 8
6．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
7．溶出性 9
8．生物学的試験法 9
9．製剤中の有効成分の確認試験法 9
10．製剤中の有効成分の定量法 9
11．力価 9
12．混入する可能性のある夾雑物 9
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 10
14．その他 10

Ⅴ. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 11

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 14
1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 17
4. 分布 17
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. トランスポーターに関する情報 19
8. 透析等による除去率 19

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 20
1. 警告内容とその理由 20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 20
5. 慎重投与内容とその理由 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 21
7. 相互作用 23
8. 副作用 28
9. 高齢者への投与 31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 31
11. 小児等への投与 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
13. 過量投与 33
14. 適用上の注意 33
15. その他の注意 33
16. その他 33

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 34
1. 薬理試験 34
2. 毒性試験 34

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 35
1. 規制区分 35
2. 有効期間又は使用期限 35
3. 貯法・保存条件 35
4. 薬剤取扱い上の注意点 35
5. 承認条件等 35
6. 包装 36
7. 容器の材質 36
8. 同一成分・同効薬 36
9. 国際誕生年月日 36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 36
11. 薬価基準収載年月日 36
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
14. 再審査期間 37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 37
16. 各種コード 37
17. 保険給付上の注意 37

ⅩⅠ. 文献 38
1. 引用文献 38
2. その他の参考文献 38

ⅩⅡ. 参考資料 39
1. 主な外国での発売状況 39
2. 海外における臨床支援情報 39

ⅩⅢ. 備考 40
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 40
2. その他の関連資料 42

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は選択的 AT_1 受容体ブロッカー（ARB）であるバルサルタンとチアジド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドとの配合剤である。

バルヒディオ配合錠MD「サンド」及びバルヒディオ配合錠EX「サンド」は、平成28年2月に製造販売承認を取得し、平成28年6月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

・本剤は、ARB バルサルタンとチアジド系利尿薬ヒドロクロ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 AT_1 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。ヒドロクロロチアジドは、チアジド系利尿薬である。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。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。

・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。

・本剤の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、閉塞隅角緑内障が報告されている（頻度不明）。

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「サンド」
バルヒディオ配合錠EX「サンド」

(2) 洋名

Valhydio Combination Tablets MD［SANDOZ］
Valhydio Combination Tablets EX［SANDOZ］

(3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会保有商標「バルヒディオ」を使用。
（バルヒディオ＋剤形＋規格＋「社名」）

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）

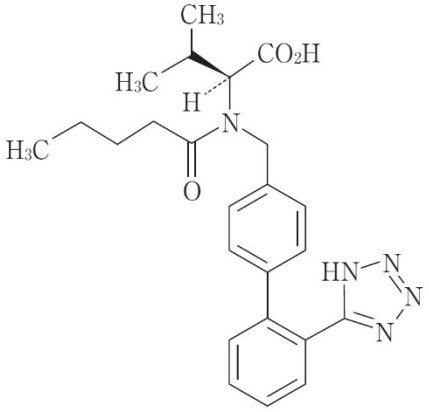
Valsartan（JAN、INN）／Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

(3) ステム

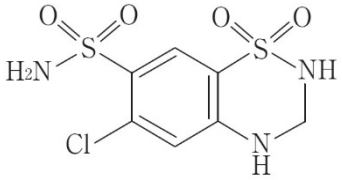
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、降圧剤（非ペプチド性）：-sartan
利尿薬、クロロチアジド誘導体：-tizide

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：$C_{24}H_{29}N_5O_3$

分子量：435.52

ヒドロクロロチアジド

分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

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

「該当資料なし」

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[1)]

白色の粉末である。

ヒドロクロロチアジド[2)]

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[1)]

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[2)]

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

バルサルタン[1)]

水分：2.0％以下（0.1g、電量滴定法）

ヒドロクロロチアジド[2)]

乾燥減量：1.0％以下（1g、105℃、2時間）

（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[2)]

融点：約267℃（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[1)]

旋光度［α］$^{20}_{D}$：－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）

ヒドロクロロチアジド

「該当資料なし」

2. 有効成分の各種条件下における安定性

バルサルタン

安定性試験の結果、50℃以上の高温において、ポリエチレン袋（密閉）のような容器では分解物が増加し、高湿度では水分が増加する。

試験の種類		保存条件	保存状態	試　験　結　果
苛酷試験	温度	50℃/暗所 3ヵ月	無色透明ガラス瓶 （密栓）	変化を認めなかった。
		60℃/暗所 3ヵ月	無色透明ガラス瓶 （密栓）	わずかに酸臭を認め、分解物の増加を認めた。
	湿度	25℃/75%RH/暗所 3ヵ月	ポリエチレン袋 （密閉）	水分増加を認めたが、その他変化は認めなかった。
		25℃/90%RH/暗所 3ヵ月	ポリエチレン袋 （密閉）	
	光	白色蛍光灯下 120万Lux・hr	無色透明ガラス瓶 （密栓）	変化を認めなかった。
長期保存試験		25℃/暗所 36ヵ月	無色透明ガラス瓶 （密栓）	変化を認めなかった。
			ポリエチレン袋 （密閉）	わずかに水分の増加を認めたが、その他の変化は認めなかった。
加速試験		40℃/75%RH/暗所 1、3、6ヵ月	無色透明ガラス瓶 （密栓）	変化を認めなかった。
			ポリエチレン袋 （密閉）	外観の変化、水分の増加及び分解物の増加を認めた。

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量等

ヒドロクロロチアジド

日局収載品目であり安定性試験は実施していない。

3. 有効成分の確認試験法

バルサルタン[1)]

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

ヒドロクロロチアジド[2)]

(1) クロモトロープ酸試液による呈色反応（紫色）

(2) 過酸化水素、薄めた塩酸及び塩化バリウム試液による沈殿生成

(3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿生成

(4) 紫外可視吸光度測定法（吸収の極大：272nm 付近及び 322nm 付近、吸光度比（A_{272}/A_{322}）：約 5.5）

4. 有効成分の定量法

バルサルタン[1)]

液体クロマトグラフィー

ヒドロクロロチアジド[2)]

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

バルヒディオ配合錠 MD「サンド」：うすい赤色のフィルムコート錠

バルヒディオ配合錠 EX「サンド」：ごくうすい赤色のフィルムコート錠

	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (g)
	表	裏	側面			
バルヒディオ配合錠 MD「サンド」				8.5	3.9	0.21
バルヒディオ配合錠 EX「サンド」				8.5	4.0	0.22

(2) 製剤の物性

「該当資料なし」

(3) 識別コード

バルヒディオ配合錠 MD「サンド」　本体コード：VH MD　PTP コード：VH MD

バルヒディオ配合錠 EX「サンド」　本体コード：VH EX　PTP コード：VH EX

(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「サンド」：1 錠中　日局　バルサルタン 80mg

日局　ヒドロクロロチアジド 6.25mg

バルヒディオ配合錠 EX「サンド」：1 錠中　日局　バルサルタン 80mg

日局　ヒドロクロロチアジド 12.5mg

(2) 添加物

ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、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、酸化チタン、三二酸化鉄

（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

最終包装製品を用いたコディオ配合錠の長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果により、本剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認されている。

コディオ配合錠 MD 及びコディオ配合錠 EX の安定性試験結果

試験の種類		保存条件	保存期間 光照射量	保存状態	結　　果
苛酷試験	温度	50℃/暗所	2 ヵ月	PTP/アルミピロー	熱に対し安定
		50℃/暗所	2 ヵ月	無色透明ガラス瓶 （密栓）	熱に対し安定
	光	D65 ランプ	120 万 Lux・hr	無包装 （シャーレ開放）	光に対し安定
加速試験		40℃/75%RH/暗所	6 ヵ月	PTP/アルミピロー	6 ヵ月まで安定
				無色透明ガラス瓶 （密栓）	6 ヵ月まで安定
長期保存試験		25℃/60%RH/暗所	36 ヵ月	PTP/アルミピロー	36 ヵ月まで安定
				無色透明ガラス瓶 （密栓）	36 ヵ月まで安定

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量等

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（物理化学的変化）

「該当資料なし」

7. 溶出性

バルヒディオ配合錠MD「サンド」及びバルヒディオ配合錠EX「サンド」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。

試験方法：日本薬局方 一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）
試験液：水　900mL
回転数：50rpm
溶出規格：

	表示量	規定時間	溶出率
バルヒディオ配合錠MD「サンド」	バルサルタン80mg	30分	75%以上
	ヒドロクロロチアジド6.25mg	15分	85%以上
バルヒディオ配合錠EX「サンド」	バルサルタン80mg	30分	75%以上
	ヒドロクロロチアジド12.5mg	15分	85%以上

8. 生物学的試験法

「該当しない」

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

「該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

バルサルタン[1)]

不純物として光学異性体、ブチリル体、ベンジルエステル体が日本薬局方医薬品各条で規定されている。

ヒドロクロロチアジド[2)]

4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「該当資料なし」

14. その他

「該当資料なし」

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

「該当しない」

（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）

「該当しない」

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

バルサルタン

ロサルタンカリウム、カンデサルタン　シレキセチル等のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ヒドロクロロチアジド

トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド等のチアジド系利尿薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの配合剤である。

バルサルタンは、アンギオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT_1 受容体の拮抗薬である。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。[1)]

ヒドロクロロチアジドは、チアジド系利尿薬である。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。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)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

「該当資料なし」

(3) 作用発現時間・持続時間

「該当資料なし」

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

「該当資料なし」

(2) 最高血中濃度到達時間

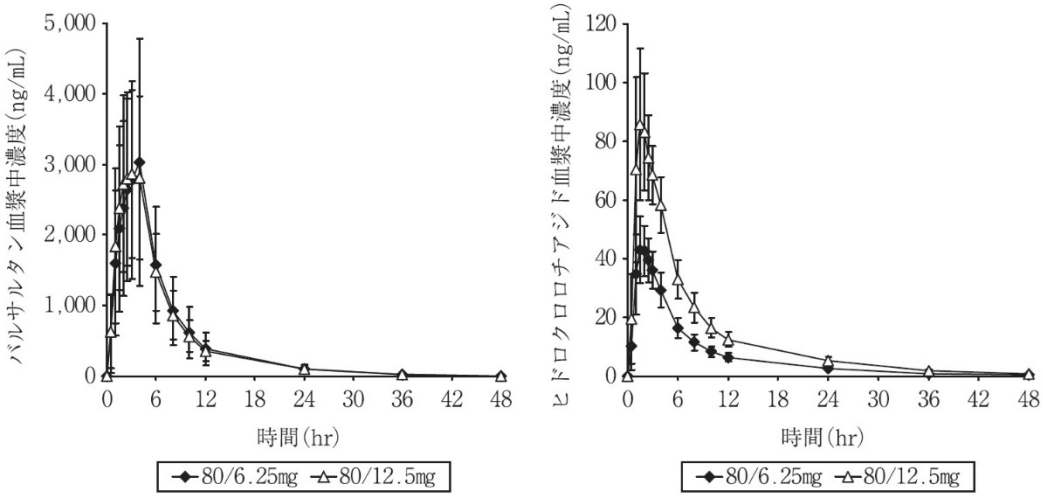
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血中濃度 [3)]

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。

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血漿中濃度推移



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
C_{max} (ng/mL)	3,483±1,660	47±8	3,582±1,181	93±23
t_{max} (hr)	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・hr/mL)	21,745±10,617	325±56	21,498±6,793	638±106
$t_{1/2}$ (hr)	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、
C_{max}、AUC_{0-inf}、$t_{1/2}$：平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（最小～最大）

(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（2）併用注意とその理由」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

バルサルタン[1)]

健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したときの吸収速度定数：0.751～0.946hr^{-1}

（注）本剤の承認されている用法・用量は

「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。」である。

ヒドロクロロチアジド

「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

バルサルタン[1)]

健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したときの消失速度定数：0.216～0.224hr^{-1}

（注）本剤の承認されている用法・用量は

「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。」である。

ヒドロクロロチアジド

「該当資料なし」

(5) クリアランス

バルサルタン[1)]

2.19L/hr　＜外国人データ＞

ヒドロクロロチアジド

「該当資料なし」

(6) 分布容積

バルサルタン[1)]

16.9L　＜外国人データ＞

ヒドロクロロチアジド

「該当資料なし」

(7) 血漿蛋白結合率

バルサルタン[1)]

93.0～95.9%　＜外国人データ＞

ヒドロクロロチアジド

「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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(4) 髄液への移行性

「該当資料なし」

(5) その他の組織への移行性

バルサルタン

「該当資料なし」

ヒドロクロロチアジド[2)]

腎に対する親和性は高く、経口投与後 1～3 時間での腎中濃度はクロロチアジドの約 4 倍である。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

バルサルタン

「該当資料なし」

ヒドロクロロチアジド[4)]

ほとんど代謝されない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

バルサルタン[1)]

代謝物として 4-ヒドロキシ体が認められ、主として CYP2C9 が関与する。

ヒドロクロロチアジド

「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

バルサルタン[1)]

健康成人男性にバルサルタン 20、40、80、160 及び 320mg を単回投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 9～14%が未変化体として尿中に排泄された。

（注）本剤の承認されている用法・用量は

「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。」である。

ヒドロクロロチアジド

「該当資料なし」

(2) 排泄率

バルサルタン

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　6. 排泄（1）排泄部位及び経路」を参照すること

ヒドロクロロチアジド[2)]

ヒトに ^{3}H 標識体を経口投与後 24 時間までの尿中排泄率：61～66%

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　13. 過量投与」を参照すること

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

「該当しない」

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「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) デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〈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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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。

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

重要な基本的注意

(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^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。(「相互作用」の項参照)

(6) ヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

(7) ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

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

(9) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。

1) 利尿降圧剤投与中の患者［特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）］

2) 厳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
デスモ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モ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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
あへんアルカロイド系麻薬	起立性低血圧が増強されることがある。	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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**：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）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、急性呼吸窮迫症候群：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。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。[5)～8)]

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。

種　類	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
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、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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

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。

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。

種　類	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

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) 他社の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女性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。[9)、10)] 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。[11] 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) 妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、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。

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。

[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。[12), 13)]

(3)授乳中の女性への投与を避け、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

（1）**徴候、症状**

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

（2）**処置**

通常、次のような処置を行う。

1）催吐及び活性炭投与

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

注意：バルサルタンの血漿蛋白結合率は93～96%であり、血液透析によって除去できないが、ヒドロクロ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

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。[14、15)]

16. その他

「該当資料なし」

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

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

（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「サンド」　処方箋医薬品
バルヒディオ配合錠EX「サンド」　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：日局　バルサルタン　処方箋医薬品
日局　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：包装に表示（3年）

3．貯法・保存条件

貯　　法：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）薬剤交付時の取り扱いについて（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　6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法、14．適用上の注意」を参照すること
「患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り」

（3）調剤時の留意点について

「特になし」

5．承認条件等

「該当しない」

6. 包装

バルヒディオ配合錠MD「サンド」：140錠（PTP）
500錠（PTP）
700錠（PTP）
500錠（バラ）
バルヒディオ配合錠EX「サンド」：140錠（PTP）
500錠（PTP）
700錠（PTP）
500錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP包装: ポリ塩化ビニルフィルムーアルミ箔［PTPシート］、アルミニウム［袋］、紙［箱］
バラ包装: ガラス［瓶］、ブリキ［キャップ］、紙［箱］

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コディオ配合錠MD・EX（ノバルティスファーマ株式会社）
同　効　薬：選択的AT_1受容体ブロッカー／利尿薬

9. 国際誕生年月日

「該当しない」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

バルヒディオ配合錠MD「サンド」
製造販売承認年月日：2016年 2月15日
承　認　番　号：22800AMX00190000
バルヒディオ配合錠EX「サンド」
製造販売承認年月日：2016年 2月15日
承　認　番　号：22800AMX00191000

11. 薬価基準収載年月日

バルヒディオ配合錠MD「サンド」
2016年 6月17日
バルヒディオ配合錠EX「サンド」
2016年 6月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「該当しない」

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

14. 再審査期間

「該当しない」

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	包装単位	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「サンド」	140 錠（PTP）	1249668010101	2149112F1030	622496601
	500 錠（PTP）	1249668010201		
	700 錠（PTP）	1249668010102		
	500 錠(バラ)	1249668010301		
バルヒディオ配合錠 EX「サンド」	140 錠（PTP）	1249675010101	2149112F2037	622496701
	500 錠（PTP）	1249675010201		
	700 錠（PTP）	1249675010102		
	500 錠(バラ)	1249675010301		

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）C-4116（2021）
2) 第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）C-4338（2021）
3) 社内資料：薬物動態に関する資料
4) 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病（CKD）の薬物療法改訂 2 版（じほう）316（2010）
5) Rai A. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 193, A1890（2016）
6) Jansson P. S. et al.：J. Emerg. Med. 55, 836（2018）
7) Vadas P.：Am. J. Emerg. Med. 38, 1299. e1（2020）
8) Kane S. P. et al.：Perfusion. 33, 320（2018）
9) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure：Arch. Intern. Med. 157（21）, 2413（1997）
10) Briggs, G. G. et al.：Ann. Pharmacother. 35（7-8）, 859（2001）
11) Cooper, W. O. et al.：N. Engl. J. Med. 354（23）, 2443（2006）
12) 阿部真也他：周産期医学 47, 1353（2017）
13) 齊藤大祐他：鹿児島産科婦人科学会雑誌 29, 49（2021）
14) Pottegard A. et al.：J. Intern. Med. 282, 322（2017）
15) Pedersen S. A. et al.：J. Am. Acad. Dermatol. 78, 673（2018）

2. その他の参考文献

「特になし」

ＸⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

「該当資料なし」

2．海外における臨床支援情報

「該当資料なし」

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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) 粉砕（コディオ配合錠 MD・EX で実施された試験）

バルヒディオ配合錠 MD「サンド」の粉砕後の安定性

１．保存条件：25℃/75%、粉砕後シャーレ開放、暗所、3 ヵ月間
２．試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分含量、成分定量
３．結果
コディオ配合錠ＭＤは、水分増加（開始時 2.8%、3 ヵ月 8.7%）を認めたが、性状、類縁物質及び定量において経時変化を認めなかった。

測定項目			開始時	1週	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）			本品はうすい赤色の粉末であった	同左	同左	同左	同左	同左
類縁物質 SU5683,ブチリル体,その他の量（%）（検出せず＜0.05%）			いずれも検出されなかった	同左	同左	同左	同左	同左
水分（%）		平均値	2.8	8.8	8.7	8.7	8.7	8.7
定量法（対表示量%）	バルサルタン	平均値	100.1	99.7	99.4	99.4	100.2	100.6
		残存率	100.0	99.6	99.3	99.3	100.1	100.5
	ヒドロクロロチアジド	平均値	99.4	100.2	98.6	99.7	98.8	100.4
		残存率	100.0	100.6	99.2	100.3	99.4	101.0

バルヒディオ配合錠 EX「サンド」の粉砕後の安定性

１．保存条件：25℃/75％、粉砕後シャーレ開放、暗所、3 ヵ月間

２．試験項目：性状（外観）、類縁物質、水分含量、成分定量

３．結果

コディオ配合錠ＭＤは、水分増加（開始時 2.8％、3 ヵ月 8.7％）を認めたが、性状、類縁物質及び定量において経時変化を認めなかった。

測定項目			開始時	1週	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）			本品はごくうすい赤色の粉末であった	同左	同左	同左	同左	同左
類縁物質 SU5683,ブチリル体,その他の量（％） （検出せず＜0.05％）			いずれも検出されなかった	同左	同左	同左	同左	同左
水分（％）		平均値	2.9	8.3	8.4	8.4	8.3	8.4
定量法（対表示量％）	バルサルタン	平均値	100.1	100.2	100.0	100.2	100.9	100.5
		残存率	100.0	100.1	99.9	100.1	100.8	100.4
	ヒドロクロロチアジド	平均値	98.9	100.2	99.5	100.4	99.3	99.8
		残存率	100.0	101.3	100.6	101.5	100.4	100.9

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

[試験方法]

〈崩壊懸濁試験〉

20mL カテーテルチップシリンジの外筒に試料 1 錠を入れ、水（約 55℃）20mL を吸い上げた。5 分間放置後、シリンジの筒先を持ち、90 度 15 横転させ、崩壊・懸濁の状況を観察した。

〈通過性試験〉

崩壊懸濁法で得られた懸濁液について、シリンジの筒先に 8Fr. のフィーディングチューブを取りつけ、約 2～3mL/秒の速さで懸濁液を押し出し、チューブの通過性を観察した。

[結果]

1) バルヒディオ配合錠 MD「サンド」

崩壊懸濁試験：5 分間時、15 往復横転後、完全に懸濁，崩壊した。

通 過 性 試 験：良好であった

2) バルヒディオ配合錠 EX「サンド」

崩壊懸濁試験：5 分間時、15 往復横転後、完全に懸濁，崩壊した。

通 過 性 試 験：良好であった

2. その他の関連資料

製造販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1−23−1