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

±	Artister (, , , ,) > , , , , , , , , , , , , , ,
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)
	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
│ │規 格 ・ 含 量	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。
	和名:バルサルタン
 一 般 名	ヒドロクロロチアジド
一放石	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	
	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部
問い合わせ窓口	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2023年5月改訂(第6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。

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-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、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。
- ② I 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「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]

- ① I 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。
- 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. I F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

1	Ι.	概要に関する項目1	1. 警告内容とその理由23
1. 名称に関する項目 2 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22 2 - 成を名 2 4 月法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 23 4 分子式及び分子量 2 5 (候重投与内容とその理由 23 5 (使学名(命名法) 3 6 債用名、別名、略号、記号番号 3 7 7 紀五作用 25 5 7 8 月本の投与 3 7 7 8 日本の投与 3 7 7 8 日本の社会主に対する理由 3 7 7 8 日本の社会会主は対して主意に対する理由 3 7 7 8 日本の社会 3 7 7 8 日本の社会会主は対して主意に対する理由 3 7 7 8 日本の社会 3 7 7 8 日本の社会会主は対して主意に対する情報 3 8 日本の社会会主は対していたらい対策 3 8 日本の社会会主は対していたらい対策 3 8 日本の社会会主は対していたらい対策 3 8 日本の社会会主は対していたらい対な 3 8 日本の社会会主は対していたらいが表しまする 3 8 日本の社会会主は対していたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいたいた		1. 開発の経緯1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)
2 2 一般名 2 2 3 構造式又は示性式 2 2 4 分子式及び分子量 2 5 化学名(命名法) 3 6 便用名、別名、略号、記号番号 3 7 相互作用 25 6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 6 便用名、別名、略号、記号番号 3 7 相互作用 25 7 和理 25 9 音标者 25 7 中间 25 7 和理 25 7 中间 25 7 和理 25 7 和进度 25 7 代謝 25 7 和理 25 7 代謝 25 7 和理 25 7 代謝 25 7 和理 25 7 代謝 25 7 和理 25 7 代謝 25 7 和理 25 7 和T 25 7		2. 製品の治療学的・製剤学的特性1	23
2 一般名 2 4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 23 4 分子式及び分子量 2 5 低電投与内容とその理由 23 6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 6 1 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 6 1 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 6 1 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 2 1 物理化学的性質 4 2 6 有効成分の存職系法験法 4 4 有効成分の定量法 4 1 1 小児等への投与 31 1 2 5 2 契約の組成 5 5 1 調整投及び溶解後の安全性 5 1 3 過量投与 32 2 契約の組成 5 5 1 調整投及び溶解後の安全性 9 6 他剤との配合変化物理化学的変化 9 7 溶出性 9 9 7 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 3 2 2 2 2	Π.	名称に関する項目 2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ
3. 構造式又は示性式		1. 販売名2	の理由23
4 分子式及び分子量 2 5 慎重投与内容とその理由 23 5 佐学名 (ค名法) 3 6 慣用名、別名、略号、記号番号 3 7、CAS登録番号 3 7、相互作用 25 厘板 2 有効成分に関する項目 4 1 9 高齢者への投与 30 2 有効成分のを軽条件下における安定性 4 9 高齢者への投与 30 4 4 有効成分の企量法 4 10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 31 4 有数成分の企量法 4 11、小児等への投与 31 1 小児等への投与 31 2 整柄の人の定量法 4 12 臨床検査報味に及ぼす影響 31 1 利形 5 14 適用上の注意 32 2 契約の組成 5 15 その他の注意 32 2 契約の組成 5 15 その他の注意 32 2 契約の名種条件下における安定性 5 15 その他の注意 32 16 その他 32 1 薬理試験 33 3 1 ※ 1 2 2 数約中の有効成分の定量法 16 2 有効は分のを極急体性 9 1 ※ 非臨床試験に関する項目 33 3 1 2 2 2 2 2 2 2 1 2 3 2 2 2 2 2 2		2. 一般名2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ
4 分子式及び分子量 2 5 慎重投与内容とその理由 23 5 佐学名 (ค名法) 3 6 慣用名、別名、略号、記号番号 3 7、CAS登録番号 3 7、相互作用 25 厘板 2 有効成分に関する項目 4 1 9 高齢者への投与 30 2 有効成分のを軽条件下における安定性 4 9 高齢者への投与 30 4 4 有効成分の企量法 4 10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 31 4 有数成分の企量法 4 11、小児等への投与 31 1 小児等への投与 31 2 整柄の人の定量法 4 12 臨床検査報味に及ぼす影響 31 1 利形 5 14 適用上の注意 32 2 契約の組成 5 15 その他の注意 32 2 契約の組成 5 15 その他の注意 32 2 契約の名種条件下における安定性 5 15 その他の注意 32 16 その他 32 1 薬理試験 33 3 1 ※ 1 2 2 数約中の有効成分の定量法 16 2 有効は分のを極急体性 9 1 ※ 非臨床試験に関する項目 33 3 1 2 2 2 2 2 2 2 1 2 3 2 2 2 2 2 2		3. 構造式又は示性式2	の理由23
5. 化学名(命名法) 3 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 6. 債用名、別名、略号、記号番号 3 7. 相互作用 25 7. 在 1 2 2 4 分配 2 6 対版分に関する項目 4 9. 高齢者への投与 30 2 2 有効成分の確認試験法 4 10. 妊婦、廃機、授乳婦等への投与 31 4 有効成分の確認試験法 4 10. 妊婦、廃機、授乳婦等への投与 31 4 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 31 13. 過量投与 32 2 契利の組成 5 16. その他 32 2 2 契利の組成 5 16. その他 32 4 2 契利の分数性に対する注意 5 16. その他 32 4 2 契利の合産条件下における安定性 5 16. その他 32 4 2 契利の合産条件下における安定性 5 16. その他 32 7 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2			
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3 7、 相互作用 25 7、 CAS登録音号 3 7、 相互作用 25 1			
■ 7、CAS登録番号 3 7、相互作用 25			
■ 有効成分に関する項目 4 9 高齢者への投与 30 2 有効成分の権経件下における安定性 4 10 妊婦、産婦、浸乳婦等への投与 31 4 有効成分の産量法 4 11 小児等への投与 31 4 有効成分の産量法 4 11 小児等への投与 31 1 加野 3 1 2 2 2 製剤の産産業 4 12 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2			
1. 物理化学的性質	ш		
2. 有効成分の各種条件下における安定性4 3. 有効成分の確認試験法4 4. 有効成分の定量法4 11. 小児等への投与31 4. 有効成分の定量法4 12. 臨床検査結果に及ぼす影響32 1. 剤形5 1. 剤形5 1. 剤形5 1. 剤剤の利成5 1. 剤剤の利成5 1. 類剤の利成5 1. 類剤の利成3 1. 類別の各種条件下における安定性5 1. 調製法及び溶解後の安全性9 6. 他剤との配合変化物理化学的変化9 7. 溶出性9 8. 生物学的試験法16 10. 製剤中の有効成分の確認試験法16 10. 製剤中の有効成分の確認試験法16 11. 力価16 12. 混入する可能性のある灰雑物16 12. 混入する可能性のある灰雑物16 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報16 14. その他16 17. 複数に関する項目17 18. 対応に関する項目17 19. 対応又は容器・外観が特殊な容器に関する情報16 14. その他16 15. 承離とな容器・外観が特殊な容器に関する情報17 17. 対応に関連ある化合物文は化合物群17 18. 対応工効果17 19. 対応文は関する項目17 10. 製造販産未認年月日及び承認番号35 11. 薬価基準収載年月日34 12. 対応工効果17 13. 臨床戊糖17 14. 対応工効果17 15. 対応工効果17 17. 薬効薬理に関する項目17 18. 素値基準収載年月日及び承認番号35 13. 所書を請果、再評価結果公表年月日及びその内容35 13. 所書を請果、再評価結果公表年月日及びその内容35 13. 所書を請果、再評価結果公表年月日及びその内容35 13. 所書を請果、再評価結果公表年月日及びその内容35 14. 所書を期間35 15. その他36 16. その中32 17. 検験給付上の注意35 18. 素が裏に関する情報35 18. 表が裏側に関する項目35 19. なが裏側に関する項目35 11. 素が異性に関する項目35 12. 対応では対応を表に関する情報35 13. 所書を結果、再評価結果公表年月日及びその内容35 14. 所書を期間35 15. その他32 16. その中32 17. トラシスポーターに関する情報35 18. 表が異性に関する情報35 18. 表が異性に関する情報35 19. なが表に関する項目35 11. 表に対策を表に関する情報35 12. なが異性に関する情報35 13. は、対策を表に関する情報35 13. は、対策を表に関する情報35 14. は、対策を表に関する情報35 15. その他32 16. そのを表に関する情報35 17. よりに対策を表に関する情報35 18. 表が表に対策を表に関する情報35 19. なが表に対策を表に関する情報35 19. なが表に対策を表に関する情報35 19. なが表に対策を表に関する対策を表に関する情報35 19. なが表に対策を表に関する情報35 19. なが表に対策を表に関する対策を表に対策を表に対策を表に対策を表に対策を表に対策を表に対策を表に対策を表に			
3. 有効成分の確認試験法 4 11. 小児等への投与 31 4. 有効成分の定量法 4 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 31 加形 5 14. 適用上の注意 32 2. 製剤の組成 5 15. その他の注意 32 4. 製剤の各種条件下における安定性 5 調製法及び溶解後の安全性 9 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 9 7 溶出性 9 製剤中の有効成分の確認試験法 15 15 現剤目の行効成分の確認試験法 15 15 規制区分 34 2. 毒性試験 33 2. 毒性試験 33 1. 薬理試験 33 1. 薬理試験 33 1. 薬型が良力の有効成分の確認試験法 16 10. 製剤中の有効成分の定量法 16 11. 力価 16 4. 来剤取扱ソ上の注意点 34 12. 混入する可能性のある火雑物 16 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 14. その他 16 4. 来剤取扱ソ上の注意点 34 17 2. 用法及び用量 17 1 効能又は効果 17 12. 加能又は効果 17 12. 加能又は効果 17 12. 加能又は効果 17 12. 加能又は効果 17 12. 加能工は効果 17 15 数能更工は対果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容 35 11. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 東理作用 35 11. 薬種基準収蔵年月日 34 11. 東種基準収蔵年月日 34 11. 東華直結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 13. 再審直結果、再評価結果公表年月日及び不認番号 35 14. 再審直期間 35 15. 投棄期間制限医薬品に関する情報 35 16. 各種コード 35 17. 保険給付上の注意 35 17. 保険給付上の注意 35 17. 保険給付上の注意 35 17. 保険給付上の注意 36 2. その他の参考文献 36 2. 海外定計する極床支援情報 36 2. 海外定計する極床支援情報 36 2. 海外に計する極床支援情報 36 2. 海外に計する極床支援情報 36 2. 海外に計する極床支援情報 36 2. 海外に計する極床支援情報 36 2. 海外に対する極床支援情報 36 2. 海外に対する体療は対する体療は対する体療がよりませんないよりないよりないよりないませんないよりないませんないよりないませんないよりないませんないませんないませんないませんないませんないませんないませんないません			
■ 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 31 13. 過量投与 32 2. 製剤の組成 5 14. 適用上の注意 32 2. 製剤の組成 5 15. その他の注意 32 16. その他 32 4. 製剤の各種条件下における安定性 5 16. その他 32 17. 溶出性 9 1 1. 規制区分 34 2. 有砂棒型 34 3. 貯法・保存条件 34 4. 薬剤取扱い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 貯法・保存条件 34 4. 薬剤取扱い上の注意点 34 1. 規制区分 34 2. 有砂棒型 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 2. 有砂棒型 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤取扱い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の投い上の注意点 34 1. 規制区分 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の財産・ 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の財産・ 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の財産・ 34 3. 財法・保存条件 34 4. 薬剤の財産・ 34 3. 財産・ 34 3.			
IV. 製剤に関する項目			
1 利形	π7		
2. 製剤の組成 5 15. その他の注意 32 16. その他 32	14 .		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5 4 契剤の各種条件下における安定性 5 調製法及び溶解後の安全性 9 1 薬理試験 33 2 毒性試験 34 2 3 2 毒性試験 34 2 3 2 3 3 2 毒性試験 34 2 3 2 3 3 3 2 3 3 2 3 3 2 3 3 3 2 3 3 3 2 3 3 2 3 3 3 2 3 3 3 2 3 3 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3			
4. 製剤の各種条件下における安定性 5 調製法及び溶解後の安全性 9 1 薬理試験 33 33 33 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 9 2 毒性試験 33 33 33 7、溶出性 9 製剤中の有効成分の確認試験法 15 1 規制区分 34 1 規制区分 34 10 製剤中の有効成分の定量法 16 11 力価 16 4 薬剤取扱い上の注意点 34 12 混入する可能性のある夾雑物 16 13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 2表の他 16 2 有効期間又は使用期限 34 3 防法・保存条件 34 4 その他 16 4 薬剤取扱い上の注意点 34 1 2 流を要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 2 表記を件等 34 1 3 施床戊酸 34 1 2 効能又は効果 17 1 効能又は効果 17 2 用法及び用量 17 1 効能又は効果 17 2 用法及び用量 17 3 臨床戊酸 17 容器の材質 34 12 効能又は効果 17 2 対能反及用量 17 3 1 薬産・尿・健康・大療・産・工作 2 乗効・変化 17 実効素理に関する項目 18 1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 50 乗車手目及びその内容 35 12 対能又は効果迫加、用法及び用量変更追加 50 かに入する項目 18 1 乗車・直移 50 乗車・両手目及びその内容 35 13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 14 再審査期間 35 15 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 15 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 17 保険給付上の注意 35 17 保険給付上の注意 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 2 その他の参考文献 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 3 2 海外における臨床支援情報 36 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	
5. 調製法及び溶解後の安全性			· ·
6. 他剤との配合変化物理化学的変化) 9 2. 毒性試験 33 33 7・溶出性 9 2 類別中の有効成分の確認試験法 15 1 規制区分 34 1 規制区分 34 1 規制区分 34 1 1 力価 16 16 4 薬剤取扱い上の注意点 34 11 力価 16 16 4 薬剤取扱い上の注意点 34 12 混入する可能性のある夾雑物 16 15 承認条件等 34 13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する項目 17 1 効能又は効果 17 2 用法及び用量 17 1. 効能又は効果 17 2 用法及び用量 17 3 臨床成績 17 容器の材質 35 11 薬種基準収載年月日 35 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 35 12 薬物動態に関する項目 19 1 血中濃度の推移・測定法 19 15 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 14 再審查期間 35 35 17、保険給付上の注意 36 1 引用文献 36 1 主な外国での発売状况 36 2 海外における臨床支援情報 36 1 主な外国での発売状况 36 1 主な外国での発売状况 36 1 主な外国での発売状况 36 2 海外における臨床支援情報 36 1 主な外国での発売状况 36 1 主な外国での発売状况 36 1 主な外国での発売状况 36 1 主な外国での発売状况 36 2 海外における臨床支援情報 36 3 2 海外における臨床支援情報 36 3 2 2 海外における臨床支援情報 36 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3			
7. 溶出性 9 X. 管理的事項に関する項目 34 8. 生物学的試験法 15 1. 規制区分 34 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 16 2. 有効期間又は使用期限 34 11. 力価 16 4. 薬剤取扱い上の注意点 34 12. 混入する可能性のある夾雑物 16 5. 承認条件等 34 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する項目 17 1. 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 1. 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 3. 臨床成績 17 2. 用法及び用量 17 3. 臨床成績 17 次 薬効薬理に関する項目 18 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 2. 薬理作用 18 18 2. 薬理作用 18 14 再審查期間 第の年月日及びその内容 35 13. 再審查結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 14. 再審查期間 35 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 16. 各種コード 35 17. 保険給付上の注意 35 XI. 文献 36 2 2 その他の参考文献 36 XI. 文献 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36			
8. 生物学的試験法 15 1. 規制区分 34 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 16 2. 有効期間又は使用期限 34 10. 製剤中の有効成分の定量法 16 11. 力価 16 4. 薬剤取扱い上の注意点 34 12. 混入する可能性のある夾雑物 16 5. 承認条件等 34 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 2要 34 7。 存務に関する項目 17 1。 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 1. 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 1. 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 35 11. 薬価基準収載年月日 35 35 11. 薬価基準収載年月日 35 2. 薬理作用 18 12. 薬物薬理に関する項目 19 12. 血中濃度の推移・測定法 19 2. 薬物速度論的パラメータ 21 3. 吸収 21 4. 分布 22 素物速度論的パラメータ 21 3. 吸収 21 4. 分布 22 5. 代謝 22 5. 代謝 22 6. 排泄 22 7. トランスポーターに関する情報 22 8. 透析等による除去率 22 2 6. 海外における臨床支援情報 36 2. 海外における臨床支援情報 36 36 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3			
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 16 10. 製剤中の有効成分の定量法 16 11. 力価 16 12. 混入する可能性のある夾雑物 16 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 14. その他 16 15. 承認条件等 34 16. 包装 34 17. 容離の材質 34 18. での他 16 19. 関する項目 17 11. 効能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 3. 臨床成績 17 11. 薬効薬理に関する項目 18 11. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 2. 薬理作用 18 2. 薬物動態に関する項目 19 1. 血中濃度の推移・測定法 19 2. 薬物速度論的バラメータ 21 3. 吸収 21 4. 分布 22 5. 代謝 22 6. 排泄 22 6. 排泄 22 6. 排泄 22 7. トランスポーターに関する情報 22 8. 透析等による除去率 22 2			
10. 製剤中の有効成分の定量法			
11. 力価 16 4 薬剤取扱い上の注意点 34 12. 混入する可能性のある夾雑物 16 5 承認条件等 34 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 7、容器の材質 34 14. その他 16 8、同一成分・同効薬 34 7、容器の材質 34 1. 効能又は効果 17 10、製造販売承認年月日及び承認番号 35 2、用法及び用量 17 11、薬価基準収載年月日 35 3. 臨床成績 17 11、薬価基準収載年月日 35 11、薬価基準収載年月日 35 11、薬価基準収載年月日 35 12、効能又は効果追加、用法及び用量変更迫加等の作用 18 14 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 12、薬理作用 18 14 再審査期間 35 15、投薬期間制限医薬品に関する情報 35 16、各種ニード 35 17、保険給付上の注意 35 17、保険給付上の注意 35 17、保険給付上の注意 35 17、保険給付上の注意 35 17、保険給付上の注意 36 1 引用文献 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 海外における臨床支援情報 36 1 主な外国での発売状況 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 34 2 2 海外における臨床支援情報 36 34 2 2 海外における臨床支援情報 36 36 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34			
12. 混入する可能性のある夾雑物 16 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 16 2装 34 14. その他 16 8. 同一成分・同効薬 34 17 2. 用法及び用量 17 1 2. 対能又は効果 17 2. 用法及び用量 17 1 薬効薬理に関する項目 18 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 12. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 12. 薬物助態に関する項目 18 14. 再審査期間 35 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 16. 各種コード 35 17. 保険給付上の注意 36 17. 保険給付上の注意 36 18 19 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 17. 保険給付上の注意 36 17. 保険給付上の注意 36 18 19 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 17. 保険給付上の注意 36 17. 保険給付上の注意 36 18 19 1月 文献 36 2 その他の参考文献 36 2 その他の参考文献 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34 34			
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16 15 2 2 2 2 2 2 2 5 代謝 2 5 代謝 2 5 6 排泄 22 8 透析等による除去率 22 2 5 6 排泄 2 2 5 6 排泄 2 2 8 2 数 5 6 排泄 2 2 8 2 数 5 6 排泄 2 2 8 2 逐析等による除去率 2 2 を			
する情報 16 7 容器の材質 34 14. その他 16 8. 同一成分・同効薬 34 V. 治療に関する項目 17 9. 国際誕生年月日 34 1. 効能又は効果 17 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 35 2. 用法及び用量 17 11. 薬価基準収載年月日 35 3. 臨床成績 17 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 35 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 年産者結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 2. 薬理作用 18 14. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 素物速度論的パラメータ 21 7. 保険給付上の注意 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1 引用文献 36 4. 分布 22 7. トランスポーターに関する情報 22 7. トランスポーターに関する情報 22 7. トランスポーターに関する情報 22 8. 透析等による除去率 22 海外における臨床支援情報 36 4 2 2 海外における臨床支援情報 36 36 36 36 36 37 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36			
 14. その他		13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	
V. 治療に関する項目 17 9. 国際誕生年月日 34 1. 効能又は効果 17 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 35 2. 用法及び用量 17 11. 薬価基準収載年月日 35 3. 臨床成績 17 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 第の年月日及びその内容 35 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 2. 薬理作用 18 14. 再審査期間 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 22 7. トランスポーターに関する情報 22 2. その他の参考文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36 2. 海外における臨床支援情報 36		する情報16	
1. 効能又は効果			8. 同一成分・同効薬34
2. 用法及び用量 17 3. 臨床成績 17 VI. 薬効薬理に関する項目 18 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18 2. 薬理作用 18 2. 薬理作用 18 1. 血中濃度の推移・測定法 19 2. 薬物速度論的パラメータ 21 3. 吸収 21 4. 分布 22 5. 代謝 22 6. 排泄 22 7. トランスポーターに関する情報 22 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36 1. 真体における臨床支援情報 36 2. 海外における臨床支援情報 36	V.	治療に関する項目 17	9. 国際誕生年月日34
3. 臨床成績		1. 効能又は効果17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号35
VI. 薬効薬理に関する項目18等の年月日及びその内容351. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ・ 思理作用1813. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容352. 薬理作用1814. 再審査期間351. 血中濃度の推移・測定法1915. 投薬期間制限医薬品に関する情報352. 薬物速度論的パラメータ2117. 保険給付上の注意353. 吸収21XI. 文献364. 分布221. 引用文献365. 代謝222. その他の参考文献366. 排泄222. その他の参考文献367. トランスポーターに関する情報22XII. 参考資料368. 透析等による除去率22海外における臨床支援情報362. 海外における臨床支援情報36		2. 用法及び用量17	11. 薬価基準収載年月日35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35 2. 薬理作用 18 14. 再審査期間 35 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 3. 吸収 21 XI、文献 36 4. 分布 22 1 引用文献 36 5. 代謝 22 7. トランスポーターに関する情報 22 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36 2. 海外における臨床支援情報 36 2 海外における臨床支援情報 36 35 35 35 36 2. 海外における臨床支援情報 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36 36		3. 臨床成績17	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加
2. 薬理作用 18 の内容 35 2. 薬理作用 18 14. 再審査期間 35 W . 薬物動態に関する項目 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 2. その他の参考文献 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 海外における臨床支援情報 36	VI.	薬効薬理に関する項目 18	等の年月日及びその内容35
2. 薬理作用 18 14. 再審査期間 35 W. 薬物動態に関する項目 19 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35 1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 17. 保険給付上の注意 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 2. その他の参考文献 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 海外における臨床支援情報 36		1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ
WI. 薬物動態に関する項目 1915. 投薬期間制限医薬品に関する情報351. 血中濃度の推移・測定法1916. 各種コード352. 薬物速度論的パラメータ2117. 保険給付上の注意353. 吸収21 XI. 文献 364. 分布221. 引用文献365. 代謝222. その他の参考文献366. 排泄22 XII. 参考資料 367. トランスポーターに関する情報221. 主な外国での発売状況368. 透析等による除去率222. 海外における臨床支援情報36		18	の内容35
1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 17. 保険給付上の注意 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 海外における臨床支援情報 36		2. 薬理作用18	14. 再審査期間35
1. 血中濃度の推移・測定法 19 16. 各種コード 35 2. 薬物速度論的パラメータ 21 17. 保険給付上の注意 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 海外における臨床支援情報 36	VII.	薬物動態に関する項目 19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報35
2. 薬物速度論的パラメータ 21 17. 保険給付上の注意 35 3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36			
3. 吸収 21 XI. 文献 36 4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XI. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36			
4. 分布 22 1. 引用文献 36 5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36			
5. 代謝 22 2. その他の参考文献 36 6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36			
6. 排泄 22 XII. 参考資料 36 7. トランスポーターに関する情報 22 1. 主な外国での発売状況 36 8. 透析等による除去率 22 2. 海外における臨床支援情報 36			
7. トランスポーターに関する情報			
8. 透析等による除去率22 2. 海外における臨床支援情報36			
	प्राप		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

選択的 AT_1 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、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)

 \bullet バルサルタン (2S)-3-Methyl-2-(N-{[2'-(1H-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℃(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
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	剤 形
バルヒディオ配合錠 MD「TCK」	© MD TCK 8. 5	3. 9	TCK 210	うすい赤色 フィルム コーティング錠
	8. 0	3. 9	210	
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	EX TCK		EX TCK	ごくうすい赤色 フィルム コーティング錠
	8. 5	4. 0	220	

(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) p H、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な p H 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

<加速試験>1)

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

加速試験(40°C、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 フィルムコーティ		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
7年3万34联		※ 1	適	適	適	適
確認試験	(1)	※ 2	適	適	適	適
製剤	含量	※ 1	適			適
均一性	均一性試験	※ 2	適			適
溶出試験	(9)	※ 1	適	適	適	適
谷山武映	(2)	※ 2	適	適	適	適
			98. 3	98. 4	98. 6	97. 8
	表示量の	※ 1	98. 4	98.8	98. 2	99. 7
定量	95. 0∼		98. 7	98. 6	98. 3	99. 9
(%)	105.0%		100. 1	99. 4	100.0	98. 0
	を含む	※ 2	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:ヒドロクロロチアジド

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

加速試験(40°C、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 フィルムコーティ		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	適
作生的公司人例外	(1)	※ 2	適	適	適	適
製剤	含量	※ 1	適			適
均一性	均一性試験	※ 2	適			適
溶出試験	(2)	※ 1	適	適	適	適
谷山武鞅	(2)	※ 2	適	適	適	適
			99. 8	98. 5	98. 1	98. 6
	表示量の	※ 1	98. 5	98. 5	98. 8	99. 5
定量	95. 0∼		98. 7	98. 7	100. 7	99. 4
(%)	105.0%		102. 1	99. 0	98. 1	101. 1
	を含む	※ 2	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」 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。

	但去冬 (4)	試験項目	担牧		結果		
	保存条件	武鞅垻目	規格	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
		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
温度		硬度*1 (kg)	2. 0kg以上 (参考)	11. 5	12. 0	12. 4	12. 1
	40±2℃ 遮光	溶出性*2	バルサルタン 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	89~98	96~98	95~97	95~96
	気密容器	(%)	ヒドロクロロチアジド 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	90~100	97~99	98~100	97~98
		定量* ³ (%)	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	99. 6	99. 2	97. 9	100. 7
			ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	97. 6	98. 5	99. 6	101. 0
		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
		硬度*1 (kg)	2. 0kg以上 (参考)	11. 5	10. 0	10. 3	10. 5
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光	溶出性*2	バルサルタン 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	89~98	96~98	96~97	96~98
	開放	(%)	ヒドロクロロチアジド 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	90~100	99~101	101~102	99~101
		定量*3	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	99. 6	98. 8	98. 7	100. 9
		(%)	ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	97. 6	99. 8	98. 5	100. 7

	但 左冬 (4)	古田神経	規格	結	果
	保存条件	試験項目	风俗	開始時	60万lx·hr
			うすい赤色の	うすい赤色の	
		性状	フィルム	フィルム	変化なし
			コーティング錠	コーティング錠	
		硬度*1	2. 0kg以上	11. 5	10. 7
		(kg)	(参考)	11. 5	10. 7
			バルサルタン		
	25℃		15分間、80%以上	89~98	92~96
光	1000lx/hr	溶出性*2	(最小値~最大値)		
	気密容器	(%)	ヒドロクロロチアジド		
			15分間、80%以上	90~100	93~97
			(最小値~最大値)		
			バルサルタン	99. 6	98. 1
		定量*3	95. 0%~105. 0%	99. 6	98. 1
		(%)	ヒドロクロロチアジド	0.7 6	08.2
			95. 0%~105. 0%	97. 6	98. 3

^{*1} n=10の平均値、 *2 n=6、*3 n=3の平均値

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」 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。

	保存条件	試験項目	規格		結果		
	体行来针	武灵坦	乃允代合	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
		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
		硬度*1 (kg)	2. 0kg以上 (参考)	12. 2	12. 2	12. 8	12. 8
温度	40±2℃ 遮光	溶出性*2	バルサルタン 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	94~98	94~97	91~98	93~96
	気密容器	(%)	%) ヒドロクロロチアジド 15分間、80%以上 93~97 94~97 93~ (最小値~最大値)	93~101	93~98		
		定量* ³ (%)	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	98. 2	100.8	97. 3	100. 9
			ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	99. 0	99. 2	97. 5	99. 6
		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
		硬度*1 (kg)	2. 0kg以上 (参考)	12. 2	10. 7	11. 0	10. 7
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光	溶出性*2	バルサルタン 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	94~98	96~97	96~99	95~98
	開放	(%)	ヒドロクロロチアジド 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	93~97	99~100	98~102	97~100
		定量*3	バルサルタン 95.0%~105.0%	98. 2	100. 0	101. 0	100. 4
		(%)	ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	99. 0	97. 5	98. 9	99. 2

保存条件		1 正确4	担牧	結果		
	沐仔条件	試験項目	規格	開始時	60万lx·hr	
	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		
		硬度*1 (kg)	2. 0kg以上 (参考)	12. 2	12. 2	
	25°C 1000lx/hr	溶出性*2	バルサルタン 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	94~98	93~95	
光	気密容器	(%)	ヒドロクロロチアジド 15分間、80%以上 (最小値〜最大値)	93~97	95~99	
		定量*3	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	98. 2	100. 7	
		(%)	ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	99. 0	98. 7	

*1 n=10の平均値 *2 n=6 *3 n=3の平均値

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(物理化学的変化)

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製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 ℃±0.5 ℃

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

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)

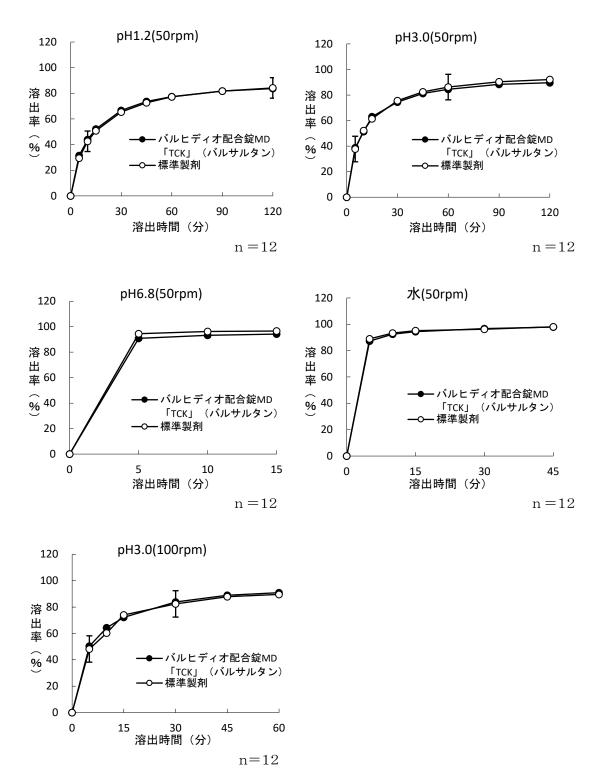
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(5分及び30分) において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 個々の溶出率

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 $\pm 12\%$ 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 $\pm 15\%$ 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い。



PH1. 2:標準製剤の平均溶出率±8%pH3. 0(50rpm、100rpm):標準製剤の平均溶出率±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)

	試願	食条件		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%									
		"III 0	10分	42. 6	44. 0	範囲内								
	50	pH1. 2	120分	84. 2	83. 7	範囲内								
		pH3. 0	5分	37. 7	38. 7	範囲内								
パドル法	50rpm		60分	86. 2	84. 5	範囲内								
ハトル伝										pH6.8	15分	96. 6	94. 2	範囲内
_		水	15分	95. 2	94. 4	範囲内								
	1.00 ****	Orpm pH3. 0	5分	48. 2	50. 3	範囲内								
	100rpm		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)

X 11 E 1 237 - 1 - 0 - 0 1 1 1 E (E - 2 1 E)										
			試験製剤の	個々						
回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	最小~最大	±12%を	±20%を	結果			
			平均俗山平(70)	取八〇取八	超える個数	超える個数				
50rpm	pH1. 2	120分	83. 7	82. 8~84. 4	0	0	適合			
	•	•	<u> </u>	<u> </u>	•		(0)			

(n=12)

表 溶出挙動における同等性(個々の溶出率の比較)

**								
			試験製剤の		個々の溶出率(%)			
回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	見小。 見十	±15%を	±25%を	結果	
		平均俗山平(%)	最小~最大	超える個数	超える個数			
	pH3. 0	60分	84. 5	81. 6~87. 7	0	0	適合	
50rpm	рН6.8	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	рН3. 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 $\pm 15\%$ 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。

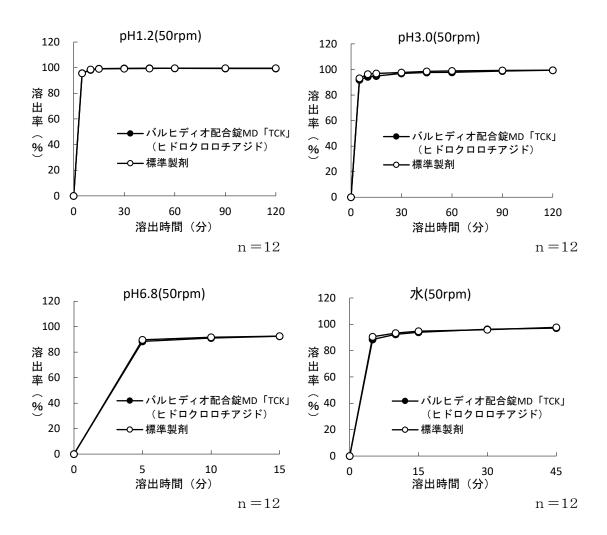


表 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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%	
		pH1. 2	15分	99. 1	99. 3	範囲内
パドル法	50****	рНЗ. О	15分	96. 9	94. 9	範囲内
ハトル伝	50rpm	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)

			試験製剤の	個々の溶出率(%)			
回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	最小~最大	±15%を 超える個数	±25%を 超える個数	結果
	pH1. 2	15分	99. 3	98.6~101.6	0	0	適合
50****	pH3. 0	15分	94. 9	92. $7\sim$ 96. 5	0	0	適合
50rpm	рН6.8	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 ℃±0.5 ℃

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

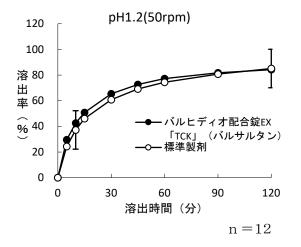
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(10分及び60分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

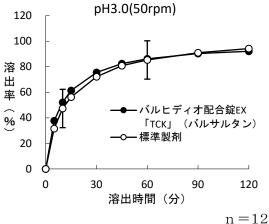
pH6.8、水

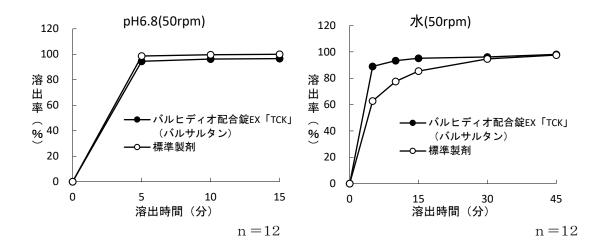
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

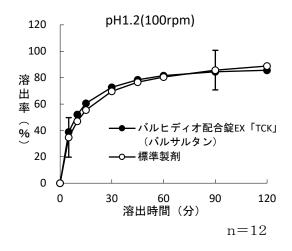
pH1. 2(100rpm)

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。









マイス 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%	71,70			
	. 111 0	10分	37. 2	42. 6	範囲内			
	F0	pH1. 2	120分	85. 1	84. 2	範囲内		
		E O	E 0	E O	рНЗ. О	10分	47. 3	52. 1
パドル法	50rpm	рпз. 0	60分	85. 3	86. 2	範囲内		
ハトル伝		pH6.8	15分	100. 0	96. 6	範囲内		
		水	15分	85. 4	95. 2	範囲内		
	100rnm	100rpm pH1. 2	5分	34. 7	38. 8	範囲内		
	100rpm		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。

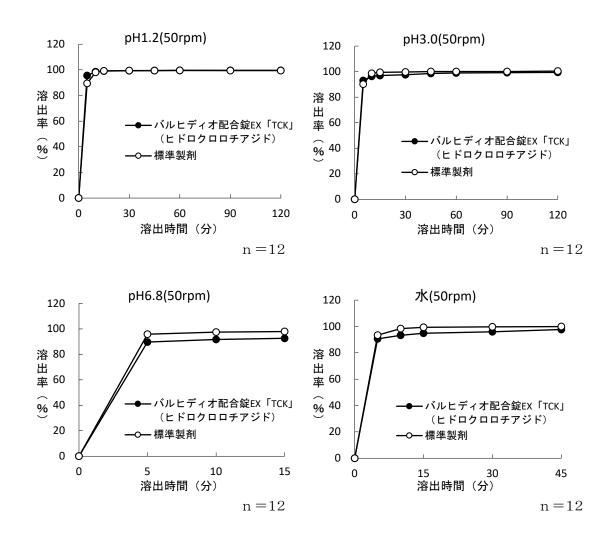


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

	試験条件			標準製剤	バルヒディオ配合錠	
	八次			(錠剤、12.5mg)	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%	
		pH1. 2	15分	99. 2	99. 1	範囲内
パドル法	50****	рНЗ. О	15分	99. 4	96. 9	範囲内
ハトル伝	50rpm	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

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

- B. benzyl (2S)-3-methyl-2-[pentanoyl[[2'-(1H-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

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 -: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	_	0	0	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

WI. 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

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 AT_1 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

Ⅲ. 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	バルサルタン	2.92 ± 1.10
EX「TCK」	ヒドロクロロチアジド	2.24 ± 0.73

 $(Mean \pm S. D., n=19)$

(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期の間の休薬期間は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9 mL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

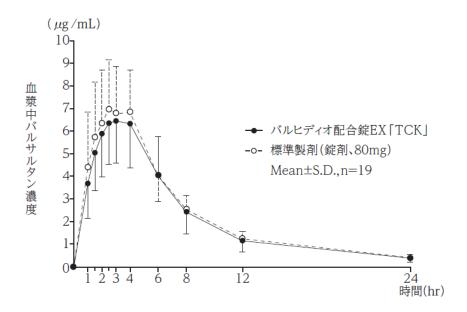
	判定パラ	ラメータ	参考パラメータ		
	AUC _{0→24hr} (μg•hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	52. 31±14. 89	7. 21±1. 71	2. 92±1. 10	6. 07±1. 18	
標準製剤 (錠剤、80mg)	55. 80±13. 44	7. 96±1. 80	3. 00±0. 87	6. 13±0. 85	

 $(Mean \pm S. D., n=19)$

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
	$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
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

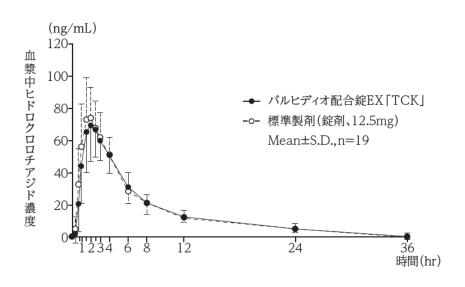
- <u> </u>						
	判定パラメータ		参考パラメータ			
	AUC _{0→36hr} (ng•hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)		
バルヒディオ配合錠 EX「TCK」	539. 92± 132. 23	76. 78± 20. 44	2. 24±0. 73	8. 46±2. 78		
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	547. 22± 124. 12	83. 00± 19. 09	1.87±0.80	8. 10±1. 68		

 $(Mean \pm S. D., n=19)$

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

	· H= H · · · ·	
		90%信頼区間
		$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
	$AUC_{0\rightarrow 36hr}$	$\log(0.86) \sim \log(1.11)$
	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)血液一脳関門通過性 該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性 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

Ⅲ. 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) デスモプレシン酢酸塩水和物 (男性における夜間多尿による夜間頻尿) を投与中の 患者 (「相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 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/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。(「相互作用」の項参照)
- (6) ヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (7) ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (8) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (9) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。
 - 1) 利尿降圧剤投与中の患者 [特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者 (まれに症候性の低血圧が生じることがある)]
 - 2) 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	低ナトリウム血症が発現す	ヒドロクロロチアジドとデ			
物(ミニリンメルト)	るおそれがある。	スモプレシン酢酸塩水和物			
(男性における夜間多尿に		のいずれも低ナトリウム血			
よる夜間頻尿)		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	-)
川川江志	()) (力) () () () () () () () () () () () () ()	_ /

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/ 1.73m²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。	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 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:腎機能障害バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロルチンの抗ミネラルコイド作用によるとオース・サームを関している。 危険因子:腎障害患者、血清カリウム値の高い思している。
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 シクロスポリン		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
シクロスポリン	高尿酸血症及びこれに伴う 痛風があらわれやすいので、 血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互 に増強される可能性が考え られる。

薬剤名等		
サッニュノ NALWA 体点型	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 (NSAID) COV の選択的	本剤の降圧作用が減弱する	NSAIDs・COX-2 選択的阻
(NSAIDs)·COX-2選択的 阻害剤	ことがある。	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
インドググング等		がある。
	腎機能を悪化させるおそれ	NSAIDs·COX-2 選択的阻
	があるので、併用する場合に	害剤の腎プロスタグランジ
	は腎機能を十分に観察する	ン合成阻害作用により、腎血
	こと。	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	リン酸結合性ポリマーによ
	血中濃度が約30~40%に低	り、同時に服用した場合、バ
	下したとの報告がある。バル	ルサルタンの吸収を遅延あ
	サルタンの作用が減弱する	るいは減少させる可能性が
	おそれがあるので、併用する	ある。
	場合には十分に観察すること	
バルビツール酸誘導体	<u>こ。</u> 起立性低血圧が増強される	 これらの薬剤の中枢抑制作
7 /• C / /• EXD9	ことがある。	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	昇圧アミンの作用を減弱す	ヒドロクロロチアジドは昇
ノルアドレナリン	ることがある。手術前の患者	圧アミンに対する血管壁の
アドレナリン	に使用する場合、本剤の一時	反応性を低下させる可能性
	休薬等の処置を講ずること。	がある。
ツボクラリンの類似作用物	ツボクラリンの類似作用物	ヒドロクロロチアジドによ
質	質の麻痺作用を増強するこ	る血清カリウム値の低下に
パンクロニウム臭化物	とがある。手術前の患者に使	より、これらの薬剤の神経・
	用する場合、本剤の一時休薬	筋遮断作用が増強すると考し
	等の処置を講ずること。	えられている。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用を増強するおそれ	作用機序の異なる降圧作用
β-遮断剤	がある。	により互いに協力的に作用
ニトログリセリン等	降圧剤の用量調節等に注意	する。
	すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
米川石寺 ジギタリス製剤	ジギタリスの心臓に対する	ヒドロクロロチアジドによ
ジゴキシン	作用を増強し、不整脈等を起	る血清カリウム値の低下に
ジギトキシン	こすことがある。血清カリウ	より多量のジギタリスが心
	ム値に十分注意すること。	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	ヒドロクロロチアジドのカ
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	性アルカローシス、低カリウ	リウム排泄作用により低カ
	ム血症を増強することがあ	リウム血症や代謝性アルカ
	る。	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	ヒドロクロロチアジドは腎
	ム中毒を増強することがあ	におけるリチウムの再吸収
	る。血清リチウム濃度に注意	を促進し、リチウムの血中濃し
	すること。 血中リチウム濃度が上昇し、	度を上昇させる。 バルサルタンのナトリウム
	リチウム中毒を起こすこと	排泄作用により、リチウムの
	が報告されているので、血中	蓄積が起こると考えられて
	リチウム濃度に注意するこ	いる。
	と。	
副腎皮質ホルモン剤	低カリウム血症が発現する	ヒドロクロロチアジドとこ
ACTH	ことがある。	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	グリチルリチン製剤は低カ
	らわれやすくなる。	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	糖尿病用剤の作用を著しく	機序は明確ではないが、ヒド
SU剤	減弱することがある。	ロクロロチアジドによるカ
インスリン等		リウム喪失により膵臓のβ
		細胞のインスリン放出が低
ジアゾキシド	ジアゾキシドの血糖上昇作	下すると考えられている。 機序は明確ではないが、ヒド
	カーティントの血糖上昇作用が 用及び血中尿酸上昇作用が	
	増強するおそれがある。	リウム喪失により膵臓のβ
	- 1000 / 040 C400 07 00	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	チアジド系薬剤の作用が減	陰イオン交換樹脂剤の吸着
コレスチラミン等	弱することがある。陰イオ	作用によりヒドロクロロチ
	ン交換樹脂剤投与の少なく	アジドの吸収が阻害される
	とも4時間前に投与する	ことがある。
	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。	
アマンタジン	アマンタジンの作用が増強	ヒドロクロロチアジドがア
	されることがある。	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	機序は不明である。
	身性の皮疹等)が発現した	
II. V. H.H. S. J. V. H. H.	との報告がある。	
抗コリン作用を有する薬剤	チアジド系薬剤の作用が増	チアジド系薬剤の吸収が促
アトロピン	強されるおそれがある。	進される可能性が考えられ
ビペリデン		る。
メチルドパ	チアジド系薬剤との併用に	メチルドパがチアジド系薬
	よる溶血性貧血の報告があ	剤の抗体産生を促進する可
	る。	能性が考えられる。
抗腫瘍剤	これらの薬剤の骨髄抑制作	チアジド系薬剤が抗腫瘍剤
シクロホスファミド	用を増強するおそれがある。	の腎排泄を減少させるため
メトトレキサート等		と考えられる。
ビタミンD	高カルシウム血症を起こす	血清カルシウム濃度の上昇
カルシウム剤	おそれがある。	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	ヒドロクロロチアジドとカ
	れることがある。	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。

<u> </u>	
	頻度不明
皮 膚 障 害	発疹、光線過敏症、瘙痒症、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 (GP T) 増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、ALP増加、黄 直、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、瘙痒症、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。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) 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。^{9),10)}]

(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

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

処置:通常、次のような処置を行う。

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

注意:バルサルタンの血漿蛋白結合率は93~96%であり、血液透析によって除去できないが、ヒドロクロロチアジドは透析により除去することができる。

14. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔 洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

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

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) **安全性薬理試験** 該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) **反復投与毒性試験** 該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

注) 注意一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)

「WII. 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

●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 器 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。

XI. 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) Rai A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:A1890
- 6) Jansson PS, et al. J Emerg Med. 2018;55:836-40
- 7) Vadas P. Am J Emerg Med. 2020;38:1299. e1-2
- 8) Kane SP, et al. Perfusion. 2018;33:320-2
- 9) 阿部真也 他:周産期医学. 2017;47:1353-1355
- 10) 齊藤大祐 他: 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021;29:49-54
- 11) Pottegard A, et al. J. Intern. Med. 2017;282:322-331
- 12) Pedersen SA, et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2018;78:673-681

2. その他の参考文献

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

ХⅢ. 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

粉砕時の安定性試験結果

●バルヒディオ配合錠MD「TCK」

保存条件	試験項目	規格		結果	
体行来行	武鞅項目	7九1台	開始時	2週間	4週間
25±2℃	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
75±5%RH 遮光	定量*1	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	99. 6	99. 2	97. 3
開放	(%)	ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	97. 6	98. 2	98. 8

*1 n=3の平均値

●バルヒディオ配合錠EX「TCK」

保存条件	試験項目	規格		結果	
体行来行	武 阙·复日	7九1台	開始時	2週間	4週間
25±2℃	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
75±5%RH 遮光	定量*1	バルサルタン 95. 0%~105. 0%	98. 2	97. 0	99. 4
開放	(%)	ヒドロクロロチアジド 95.0%~105.0%	99. 0	97. 2	97. 4

*1 n=3の平均値

(2) 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

「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分放置後に撹拌したときの通過性破壊 \rightarrow 水

製剤を破壊した後に、55^{\circ} Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に撹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	
経官ノユーノリイス	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	
経官ノユーノリイス	5分	10分	5分	10分
8Fr.				

2. その他の関連資料

該当資料なし



〒921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地 電話 (076) 2 4 7 - 1 2 3 1 番 代表