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 AT_1 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「JG」
バルヒディオ配合錠EX「JG」

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「JG」 1錠中 日局　バルサルタン　80.0mg／日局　ヒドロクロロチアジド　6.25mg　含有 バルヒディオ配合錠EX「JG」 1錠中 日局　バルサルタン　80.0mg／日局　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（JAN）/ヒドロクロロチアジド（JAN） 洋名：Valsartan（JAN、INN）/ Hydrochlorothiazide（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年8月15日 薬価基準収載年月日：2016年12月9日 販売開始年月日：2016年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室 TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本IFは2025年9月改訂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，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
(1)承認条件……1
(2)流通・使用上の制限事項……1
6．RMPの概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2
1．販売名……2
(1)和名……2
(2)洋名……2
(3)名称の由来……2
2．一般名……2
(1)和名（命名法）……2
(2)洋名（命名法）……2
(3)ステム（ｓｔｅｍ）……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4
1．物理化学的性質……4
(1)外観・性状……4
(2)溶解性……4
(3)吸湿性……4
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点……4
(5)酸塩基解離定数……4
(6)分配係数……4
(7)その他の主な示性値……4
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、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……6
1．剤形……6
(1)剤形の区別……6
(2)製剤の外観及び性状……6
(3)識別コード……6
(4)製剤の物性……6
(5)その他……6
2．製剤の組成……6
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……6
(2)電解質等の濃度……6
(3)熱量……6
3．添付溶解液の組成及び容量……7
4．力価……7
5．混入する可能性のある夾雑物……7
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9．溶出性……10
10．容器・包装……18
(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……18
(2)包装……18
(3)予備容量……18
(4)容器の材質……18
11．別途提供される資材類……18
12．その他……18

Ⅴ．治療に関する項目……19
1．効能又は効果……19
2．効能又は効果に関連する注意……19
3．用法及び用量……19
(1)用法及び用量の解説……19
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……19
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……19
(1)臨床データパッケージ……19
(2)臨床薬理試験……19
(3)用量反応探索試験……19
(4)検証的試験……19
1)有効性検証試験……19
2)安全性試験……20
(5)患者・病態別試験……20
(6)治療的使用……20
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……20
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……20
(7)その他……20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21
(1)作用部位・作用機序……21
(2)薬効を裏付ける試験成績……21
(3)作用発現時間・持続時間……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……22
1．血中濃度の推移……22
(1)治療上有効な血中濃度……22
(2)臨床試験で確認された血中濃度……22
(3)中毒域……24
(4)食事・併用薬の影響……24
2．薬物速度論的パラメータ……25
(1)解析方法……25
(2)吸収速度定数……25
(3)消失速度定数……25

(4)クリアランス……25
(5)分布容積……25
(6)その他……25
3. 母集団（ポピュレーション）解析……25
(1)解析方法……25
(2)パラメータ変動要因……25
4. 吸収……25
5. 分布……25
(1)血液－脳関門通過性……25
(2)血液－胎盤関門通過性……26
(3)乳汁への移行性……26
(4)髄液への移行性……26
(5)その他の組織への移行性……26
(6)血漿蛋白結合率……26
6. 代謝……26
(1)代謝部位及び代謝経路……26
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……26
(3)初回通過効果の有無及びその割合……26
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……26
7. 排泄……26
8. トランスポーターに関する情報……26
9. 透析等による除去率……26
10. 特定の背景を有する患者……26
11. その他……27

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……28
1. 警告内容とその理由……28
2. 禁忌内容とその理由……28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……28
5. 重要な基本的注意とその理由……28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……29
(1)合併症・既往歴等のある患者……29
(2)腎機能障害患者……30
(3)肝機能障害患者……30
(4)生殖能を有する者……30
(5)妊婦……31
(6)授乳婦……31
(7)小児等……31
(8)高齢者……31
7. 相互作用……32
(1)併用禁忌とその理由……32
(2)併用注意とその理由……32
8. 副作用……35
(1)重大な副作用と初期症状……35
(2)その他の副作用……36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……37
10. 過量投与……37
11. 適用上の注意……38
12. その他の注意……38
(1)臨床使用に基づく情報……38
(2)非臨床試験に基づく情報……38

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……39
1. 薬理試験……39
(1)薬効薬理試験……39
(2)安全性薬理試験……39
(3)その他の薬理試験……39
2. 毒性試験……39
(1)単回投与毒性試験……39
(2)反復投与毒性試験……39
(3)遺伝毒性試験……39
(4)がん原性試験……39
(5)生殖発生毒性試験……39
(6)局所刺激性試験……39
(7)その他の特殊毒性……39

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……40
1. 規制区分……40
2. 有効期間……40
3. 包装状態での貯法……40
4. 取扱い上の注意……40
5. 患者向け資材……40
6. 同一成分・同効薬……40
7. 国際誕生年月日……40
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……41
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……41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……41
11. 再審査期間……41
12. 投薬期間制限に関する情報……41
13. 各種コード……41
14. 保険給付上の注意……41

ⅩⅠ. 文献……42
1. 引用文献……42
2. その他の参考文献……42

ⅩⅡ. 参考資料……43
1. 主な外国での発売状況……43
2. 海外における臨床支援情報……43

ⅩⅢ. 備考……44
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……44
(1)粉砕……44
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……45
2. その他の関連資料……45

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24}$	投与 24 時間後までの AUC（AUC from zero to 24 hours）
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限大時間までの AUC（AUC from zero to infinity）
BUN	血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）
CK	クレアチンキナーゼ（Creatine kinase）
Cmax	最高血漿中濃度（Maximum plasma concentration）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-Glutamyl transpeptidase）
kel	消失速度定数（Elimination rate constant）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
PBI	蛋白結合ヨード（Protein bound iodine）
RH	相対湿度（Relative humidity）
S.D.	標準偏差（Standard deviation）
$t_{1/2}$、$T_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
Tmax	最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum plasma concentration）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルヒディオ配合錠 MD「JG」及びバルヒディオ配合錠 EX「JG」は、選択的 AT_1 受容体ブロッカーであるバルサルタン（VAL）と利尿薬であるヒドロクロロチアジドの配合剤である。
本邦で配合錠は、2009 年に発売されている。
本剤は、日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日　薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、アナフィラキシー、血管性浮腫、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．安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8．副作用、（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

錠剤本体の両面に配合剤の統一商標名（バルヒディオ）、含量（MD あるいは EX）及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ．製剤に関する 項目 - 1．剤形、（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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「JG」
・バルヒディオ配合錠 EX「JG」

(2) 洋名

・VALHYDIO Combination Tablets MD “JG”
・VALHYDIO Combination Tablets EX “JG”

(3) 名称の由来

「配合剤の統一商標名」＋「剤形」＋「屋号」より命名
（MD は moderate の略、EX は extra の略）
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

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）

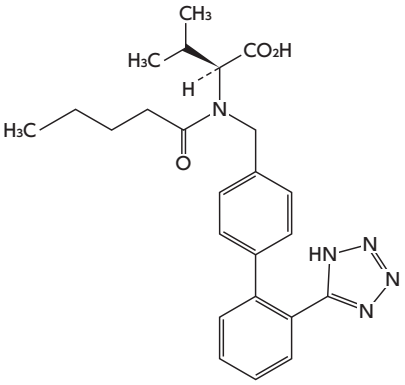
Valsartan（JAN、INN、USP、EP）/Hydrochlorothiazide（JAN、INN、USP、EP）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

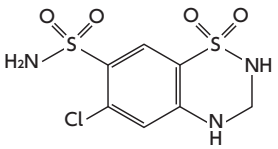
・バルサルタン
　アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
・ヒドロクロロチアジド
　チアジド系利尿薬：-tizide

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）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（95.5）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

・バルサルタン

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）[1)]

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

有効成分の確認試験法

・バルサルタン

日局「バルサルタン」の確認試験による。

(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：

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による。

(1) クロモトロープ酸試液による呈色反応

(2) 炭酸ナトリウムで混和融解後、アンモニアガス発生[2)]。融解物に対する過酸化水素(30)、薄めた塩酸（1→5）及び塩化バリウム試液による沈殿反応

(3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応

(4) 紫外可視吸光度測定法

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。

液体クロマトグラフィー

・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。

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

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「JG」	バルヒディオ配合錠 EX「JG」
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	表面　裏面　側面 	表面　裏面　側面
大きさ（mm）	直径：8.6　厚さ：4.1	直径：8.6　厚さ：4.1
重　量（mg）	227	227

(3) 識別コード

・バルヒディオ配合錠 MD「JG」
　錠剤本体に表示：バルヒディオ MD JG
・バルヒディオ配合錠 EX「JG」
　錠剤本体に表示：バルヒディオ EX JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

有効成分（活性成分）の含量

・バルヒディオ配合錠 MD「JG」
　1 錠中　日局　バルサルタン　80.0mg／日局　ヒドロクロロチアジド　6.25mg　含有
・バルヒディオ配合錠 EX「JG」
　1 錠中　日局　バルサルタン　80.0mg／日局　ヒドロクロロチアジド　12.5mg　含有

添加剤

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水和物、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、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 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

バルヒディオ配合錠 MD「JG」

◎加速試験[3)]

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヵ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

略　　号：VAL（バルサルタン）、HCT（ヒドロクロロチアジド）

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験		溶出試験		定量試験（%）	
規格	(1)	(2)		(3)		(4)		(5)	
有効成分	－	VAL	HCT	VAL	HCT	VAL	HCT	VAL	HCT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	98.5	100.1
1 ヵ月後	適合	適合	適合	－	－	－	－	98.6	99.6
3 ヵ月後	適合	適合	適合	－	－	－	－	98.4	99.9
6 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.1	99.7

(1) うすい赤色のフィルムコーティング錠である

(2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た 2 個（VAL 又は HCT）のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液（VAL 又は HCT）から得たスポットと R_f 値に等しい。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない

(4) 15 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験[4)]

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）
②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度60万lx・hr/25℃/60%RH（気密容器）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

略　　号：VAL（バルサルタン）、HCT（ヒドロクロロチアジド）

試験項目		性状	溶出試験		定量試験（%）		硬度（kg）
規格		(1)	(2)		(3)		(4)
有効成分		－	VAL	HCT	VAL	HCT	－
試験開始時		適合	適合	適合	99.6	97.6	11.5
①温度	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.7	101.0	12.1
②湿度	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.9	100.7	10.5
③光	60万lx・hr	適合	適合	適合	98.1	98.3	10.7

(1) うすい赤色のフィルムコーティング錠である。
(2) 15分間、80%以上（水900mL、パドル法、50rpm）
(3) 表示量の95.0～105.0%
(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が2.0kg重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

バルヒディオ配合錠EX「JG」

◎加速試験[5)]

包装形態：PTP包装
保存条件：40±2℃/75±5%RH
保存期間：6ヵ月
試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験
略　　号：VAL（バルサルタン）、HCT（ヒドロクロロチアジド）

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験		溶出試験		定量試験（%）	
規格	(1)	(2)		(3)		(4)		(5)	
有効成分	－	VAL	HCT	VAL	HCT	VAL	HCT	VAL	HCT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.0	101.5
1ヵ月後	適合	適合	適合	－	－	－	－	98.6	99.0
3ヵ月後	適合	適合	適合	－	－	－	－	99.2	99.4
6ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.2	101.2

(1) ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠である
(2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個（VAL又はHCT）のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液（VAL又はHCT）から得たスポットと R_f 値に等しい。
(3) 含量均一性試験：判定値が15.0%を超えない
(4) 15分間、80%以上（水900mL、パドル法、50rpm）
(5) 表示量の95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験[6)]
試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）
②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度60万lx・hr/25℃/60%RH（気密容器）
試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度
略　　号：VAL（バルサルタン）、HCT（ヒドロクロロチアジド）

試験項目		性状	溶出試験		定量試験(%)		硬度(kg)
規格		(1)	(2)		(3)		(4)
有効成分		－	VAL	HCT	VAL	HCT	－
試験開始時		適合	適合	適合	98.2	99.0	12.2
①温度	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.9	99.6	12.8
②湿度	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.4	99.2	10.7
③光	60万lx・hr	適合	適合	適合	100.7	98.7	12.2

(1) ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠である。
(2) 15分間、80%以上（水900mL、パドル法、50rpm）
(3) 表示量の95.0～105.0%
(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が2.0kg重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

バルヒディオ配合錠 MD「JG」[7)]

「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）」に従う。

・標準製剤：バルヒディオ配合錠 EX「JG」

・処方変更水準：C 水準

<table>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="4">日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">試験条件</td><td rowspan="5">回転数/試験液</td><td rowspan="4">50rpm</td><td>pH1.2</td><td>日本薬局方　溶出試験第 1 液</td></tr>
<tr><td>pH3.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td><td>日本薬局方　溶出試験第 2 液</td></tr>
<tr><td>水</td><td>日本薬局方　精製水</td></tr>
<tr><td>100rpm※</td><td>pH3.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td colspan="4">試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td colspan="4">液体クロマトグラフィー</td></tr>
</table>

※ヒドロクロロチアジドは、パドル法 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、パドル法 100rpm の溶出試験は省略した。

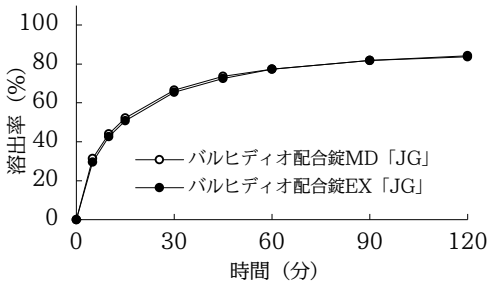
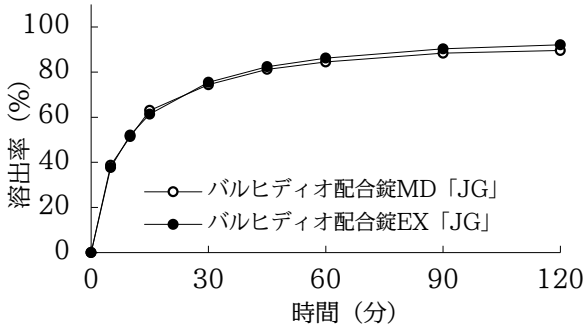
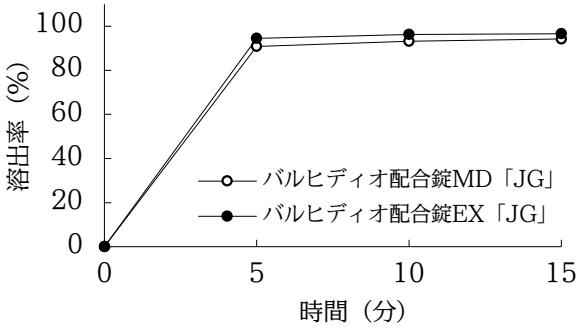
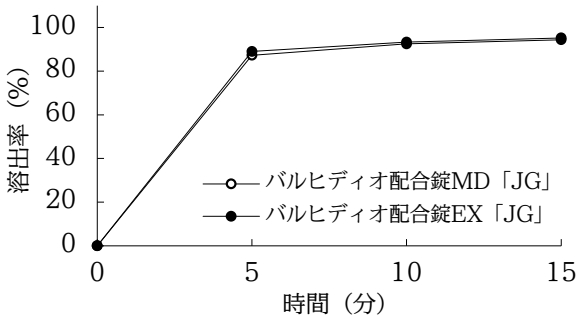
＜バルサルタン＞

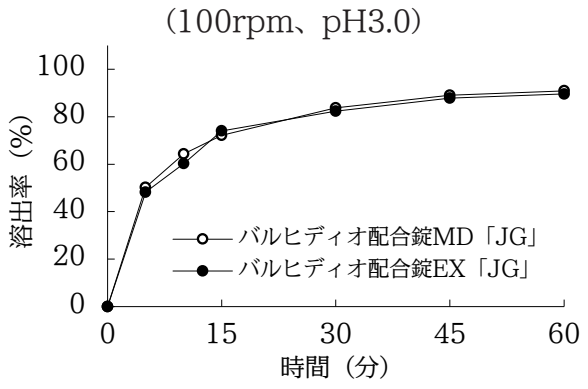
・判定基準

<table>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="2">50</td><td>pH1.2</td><td>(1) 平均溶出率
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、及び規定された試験時間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±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。
(2) 個々の溶出率
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。</td></tr>
<tr><td>pH3.0</td><td>(1) 平均溶出率
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
(2) 個々の溶出率
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。</td></tr>
</table>

回転数(rpm)	試験液	判定基準
50	pH6.8	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。 (2) 個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	水	
100	pH3.0	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

・試験結果

(50rpm、pH1.2)	(50rpm、pH3.0)
	
判定時点である 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±8%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 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%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8)	(50rpm、水)
	
標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。	標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である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%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（バルヒディオ配合錠 EX「JG」）	試験製剤（バルヒディオ配合錠 MD「JG」）	
50	pH1.2	10	42.6	44.0	適合
		120	84.2	83.7	
	pH3.0	5	37.7	38.7	適合
		60	86.2	84.5	
	pH6.8	15	96.6	94.2	適合
	水	15	95.2	94.4	適合
100	pH3.0	5	48.2	50.3	適合
		30	82.4	83.8	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	個々の溶出率（%）	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±12%超	±15%超	
50	pH1.2	120	82.8～84.4	0個	—	適合
	pH3.0	60	81.6～87.7	—	0個	適合
	pH6.8	15	85.9～99.1	—	0個	適合
	水	15	83.0～99.4	—	0個	適合
100	pH3.0	30	82.2～86.2	0個	—	適合

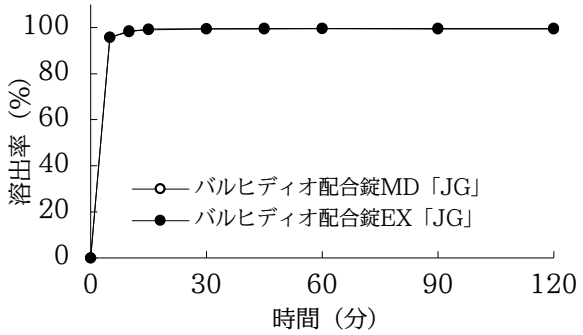
<ヒドロクロロチアジド>

・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。 (2) 個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	

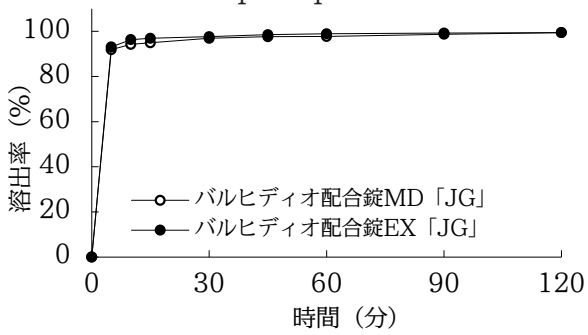
・試験結果

（50rpm、pH1.2）



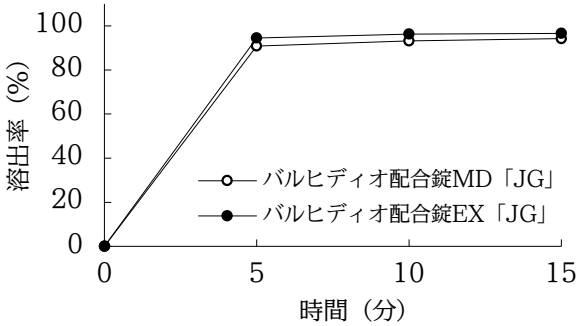
標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH3.0）



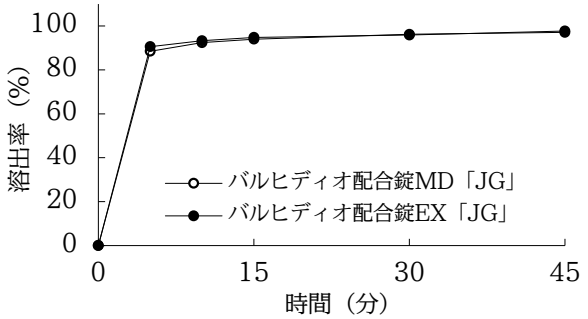
標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH6.8）



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、水）



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（バルヒディオ配合錠 EX「JG」）	試験製剤（バルヒディオ配合錠 MD「JG」）	
50	pH1.2	15	99.1	99.3	適合
	pH3.0	15	96.9	94.9	適合
	pH6.8	15	92.6	92.5	適合
	水	15	94.8	94.0	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	個々の溶出率（%）	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値	±15%超	
50	pH1.2	15	98.5～101.6	0 個	適合
	pH3.0	15	92.7～96.5	0 個	適合
	pH6.8	15	84.7～98.4	0 個	適合
	水	15	83.0～99.9	0 個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

バルヒディオ配合錠 EX「JG」[8)]

「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）」に従う。

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	回転数/試験液	50rpm	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
		100rpm※	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
	試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

※ヒドロクロロチアジドは、パドル法 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、パドル法 100rpm の溶出試験は省略した。

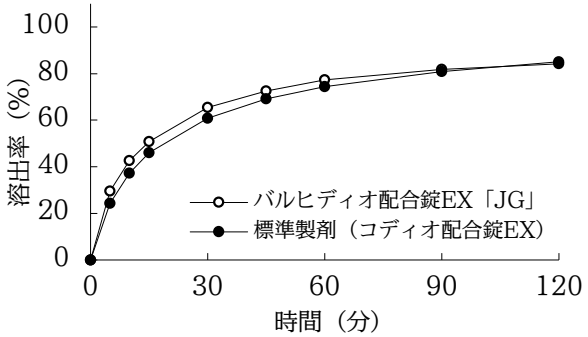
＜バルサルタン＞

・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH3.0	
	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。
	水	
100	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

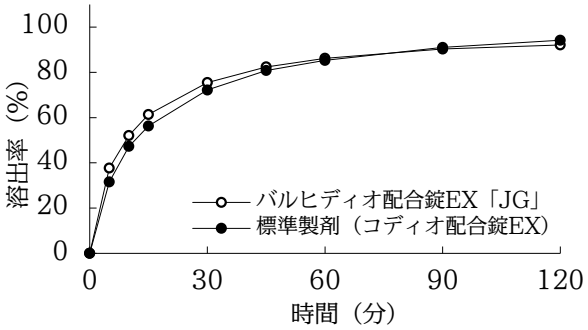
・試験結果

（50rpm、pH1.2）



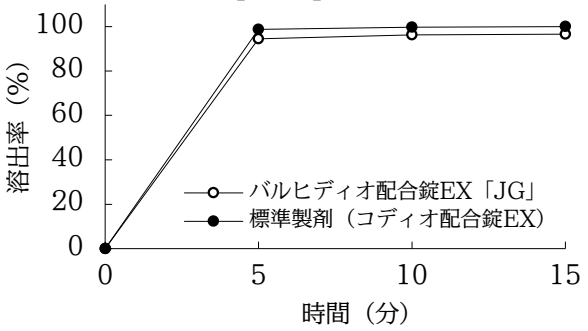
判定時点である 10 分及び 120 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH3.0）



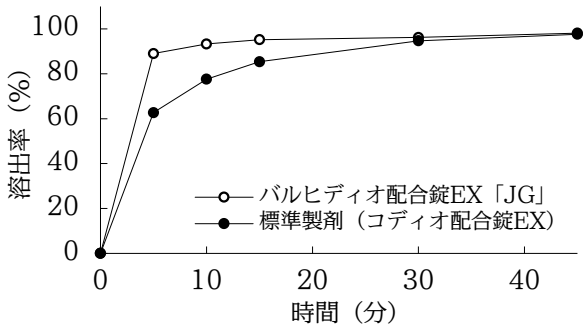
判定時点である 10 分及び 60 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、pH6.8）

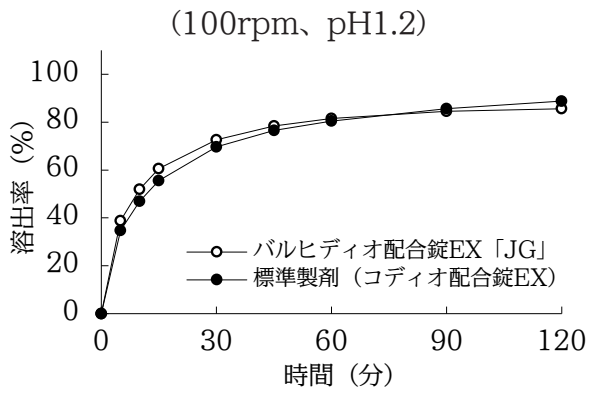


標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

（50rpm、水）



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である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%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

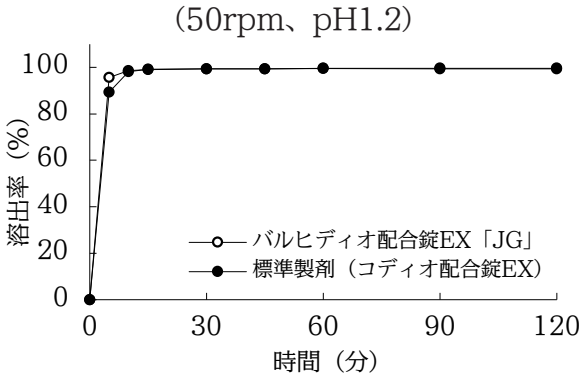
回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（コディオ配合錠 EX）	試験製剤（バルヒディオ配合錠 EX「JG」）	
50	pH1.2	10	37.2	42.6	適合
		120	85.1	84.2	
	pH3.0	10	47.3	52.1	適合
		60	85.3	86.2	
	pH6.8	15	100.0	96.6	適合
	水	15	85.4	95.2	適合
100	pH1.2	5	34.7	38.8	適合
		90	85.7	84.5	

＜ヒドロクロロチアジド＞

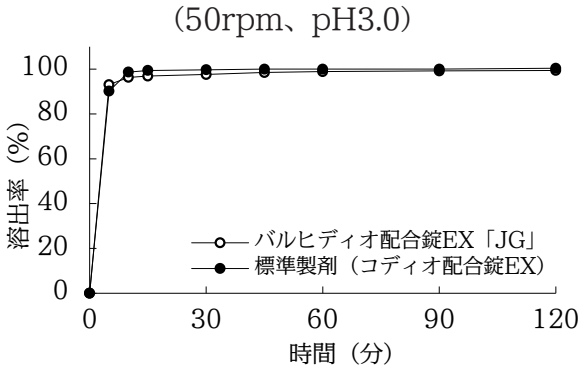
・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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	
	pH6.8	
	水	

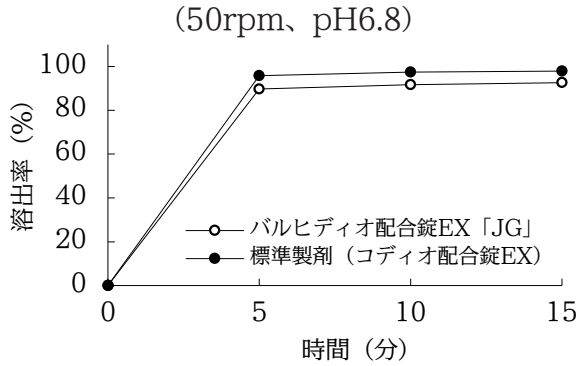
・試験結果



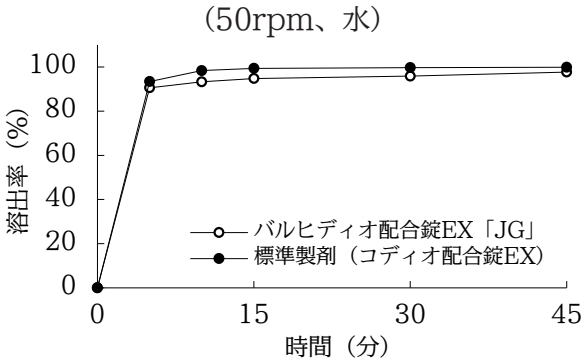
標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



標準製剤及び試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（コディオ配合錠 EX）	試験製剤（バルヒディオ配合錠 MD「EX」）	
50	pH1.2	15	99.2	99.1	適合
	pH3.0	15	99.4	96.9	適合
	pH6.8	15	97.9	92.6	適合
	水	15	99.4	94.8	適合

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

【公的溶出規格への適合性】

バルヒディオ配合錠 MD「JG」及びバルヒディオ配合錠 EX「JG」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	日局　一般試験法溶出試験法（パドル法）
試験条件	回転数：50rpm　試験液：水　試験液量：900mL
分析法	液体クロマトグラフィー
溶出規格	バルサルタン：30 分間、75%以上 ヒドロクロロチアジド：15 分間、85%以上

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「JG」
140 錠［14 錠（PTP）×10］

・バルヒディオ配合錠 EX「JG」
140 錠［14 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔（PTP）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

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］

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

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（以下、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、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、配合錠 80/12.5mg で 50.0%（33/66 例）及び配合錠 80/6.25mg で 46.9%（30/64 例）であった。主な副作用は、配合錠 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）、配合錠 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[9)]。

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

該当資料なし

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

(1) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

アジルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン　メドキソミル、カンデサルタン　シレキセチル、テルミサルタン、ロサルタンカリウム

(2) チアジド系利尿薬

トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド

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 AT_1 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[10)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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ロチアジドを併用投与したとき、それぞれの単独投与に比較して降圧効果の増強が認められた[11)]。

(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

【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[12)]。

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）
$AUC_{0\text{-}inf}$（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

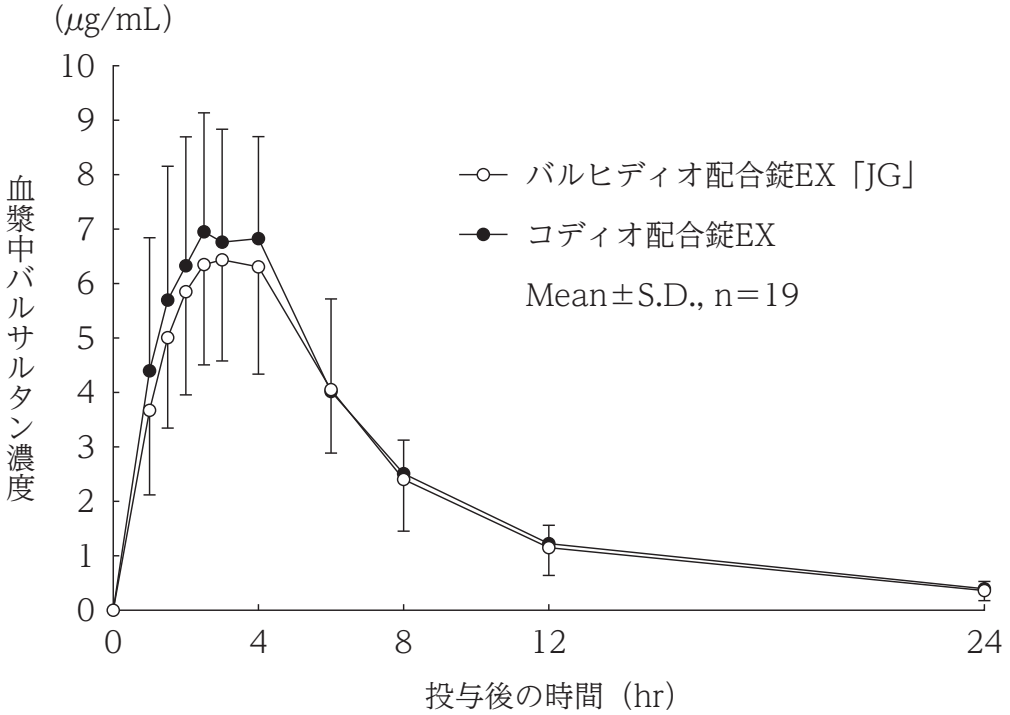
VAH：バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤、
Cmax、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$：平均値±標準偏差、Tmax：中央値（最小～最大）

【生物学的同等性試験】

「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）」に従う。

バルヒディオ配合錠 EX「JG」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、ヒドロクロロチアジドとしてそれぞれ 80mg、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[13)]。

1) バルサルタン



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「JG」	52.31±14.89	7.21±1.71	2.9±1.1	6.1±1.2
コディオ配合錠 EX	55.80±13.44	7.96±1.80	3.0±0.9	6.1±0.9

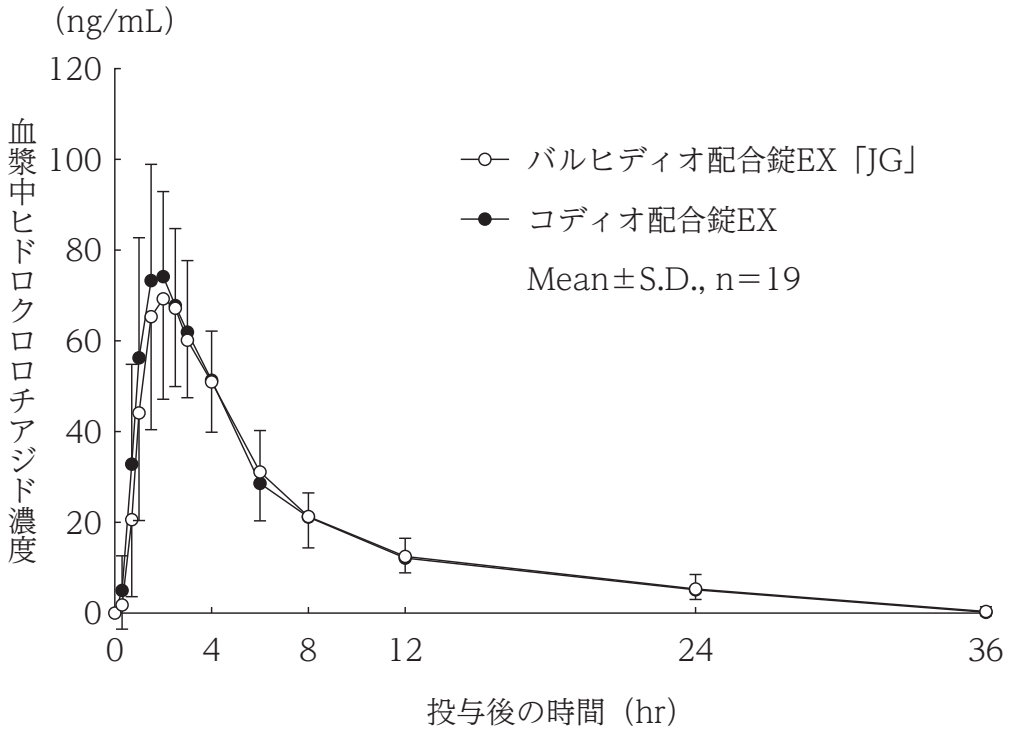
（Mean±S.D., n=19）

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}24}$	Cmax
2 製剤の平均値の差	log（0.9299）	log（0.9042）
90%信頼区間	log（0.8108）～log（1.0664）	log（0.8009）～log（1.0210）

2) ヒドロクロロチアジド



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36}$ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルヒディオ配合錠 EX「JG」	539.92±132.23	76.78±20.44	2.2±0.7	8.5±2.8
コディオ配合錠 EX	547.22±124.12	83.00±19.09	1.9±0.8	8.1±1.7

（Mean±S.D., n=19）

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}36}$	Cmax
2 製剤の平均値の差	log（0.9754）	log（0.9056）
90%信頼区間	log（0.8566）～log（1.1108）	log（0.8041）～log（1.0199）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）食事の影響

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 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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 32%及び 37%低下し、ヒドロクロロチアジドの Cmax 及び AUC はそれぞれ 36%及び 22%低下した[14)]。

2）併用薬の影響

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[15)]。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 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

健康成人男子

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	kel（hr^{-1}）
バルヒディオ配合錠 EX「JG」	1 錠（バルサルタンとして 80.0mg、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）	バルサルタン	絶食単回経口投与	0.1185±0.0246
		ヒドロクロロチアジド		0.0918±0.0353

（Mean±S.D., n=19）

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(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 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(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%[16] 及び 58%[17] であった（外国人のデータ）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子に ^{14}C 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 [18]、*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 [19]（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 [20]（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. 薬物動態に関する項目-6. 代謝、(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 [15]。

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 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

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］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目 - 2．効能又は効果に関連する注意」の項参照

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。

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。

(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。

(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]

(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[21, 22]。

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[23, 24]。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[25]。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。[2.3、9.4.1 参照]

(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 3 mg/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。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。

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。
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） ［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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	血清カリウム値が上昇することがある。	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） 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。	これらの薬剤の中枢抑制作用とヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧低下があらわれる可能性がある。
アルコール		ヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性がある。
ツボクラリンの類似作用物質 パンクロニウム臭化物	ツボクラリンの類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-KATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
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	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

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 血管性浮腫（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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫が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[26~29]。

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

	1%以上	1%未満	頻度不明
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

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。

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、ヒドロクロロチアジドは透析により除去することができる。

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[30, 31]。

(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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(6) 授乳婦」の項参照

(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「JG」 バルヒディオ配合錠 EX「JG」	処方箋医薬品※
有 効 成 分	バルサルタン	該当しない
	ヒドロクロロチアジド	

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り
・くすりのしおり：有り
・患者様用指導箋：有り
高血圧治療薬を使用する女性の患者さまへ
https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/ACE_ARB_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：コディオ配合錠 MD/EX
同 効 薬：アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩、イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩、イルベサルタン/トリクロルメチアジド、オルメサルタン　メドキソミル/アゼルニジピン、カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩、カンデサルタン　シレキセチル/ヒドロクロロチアジド、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド、バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩、バルサルタン/シルニジピン、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド

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

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
バルヒディオ配合錠MD「JG」	2016年8月15日	22800AMX00510000	2016年12月9日	2016年12月9日
バルヒディオ配合錠EX「JG」	2016年8月15日	22800AMX00509000	2016年12月9日	2016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（あるいは投与）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「JG」	2149112F1057	2149112F1057	125243901	622524301
バルヒディオ配合錠EX「JG」	2149112F2053	2149112F2053	125244601	622524401

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。

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 2021；C4116-C4122
2) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C4338-C4343
3) 社内資料：加速試験（配合錠 MD）
4) 社内資料：無包装状態での安定性試験（配合錠 MD）
5) 社内資料：加速試験（配合錠 EX）
6) 社内資料：無包装状態での安定性試験（配合錠 EX）
7) 社内資料：溶出試験（配合錠 MD）
8) 社内資料：溶出試験（配合錠 EX）
9) 川名正敏：新薬と臨牀 2009；58（4）：583-596
10) 作用機序（コディオ配合錠：2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.4.1）
11) 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、申請資料概要 2.6.2-2.1.1）
12) 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、申請資料概要 2.7.6-1.2.2）
13) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 EX）
14) 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、申請資料概要 2.7.6-1.1.1）
15) バルサルタンとヒドロクロ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、申請資料概要 2.7.6-3.1.1）
16) Colussi, D.M. et al.：J. Clin. Pharmacol. 1997；37（3）：214-221
17) Brunton, L.L. et al.：Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2000；p1832
18) Waldmeier, F. et al.：Xenobiotica. 1997；27（1）：59-71
19) Nakashima, A. et al.：Xenobiotica. 2005；35（6）：589-602
20) Beermann, B. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1976；19（5Pt1）：531-537
21) 阿部真也　他：周産期医学 2017；47：1353-1355
22) 齊藤大祐　他：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021；29：49-54
23) Sheps, S.G. et al.：Arch. Intern. Med. 1997；157（21）：2413-2446
24) Briggs, G.G. et al.：Ann. Pharmacother. 2001；35（7-8）：859-861
25) Cooper, W.O. et al.：N. Engl. J. Med. 2006；354（23）：2443-2451
26) Rai, A. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016；193：A1890
27) Jansson, P.S. et al.：J. Emerg. Med. 2018；55：836-840
28) Vadas, P.：Am. J. Emerg. Med. 2020；38：1299.e1-2
29) Kane, S.P. et al.：Perfusion. 2018；33：320-322
30) Pottegard, A. et al.：J. Intern. Med. 2017；282（4）：322-331
31) Pedersen, S.A. et al.：J. Am. Acad. Dermatol. 2018；78（4）：673-681

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

1. 保存条件
   25±2℃/75±5%RH、4 週間〔遮光・開放〕
2. 試験項目
   性状、定量試験（含量）
3. 試験結果

バルヒディオ配合錠 MD「JG」

	性状	定量試験（%）	
製剤の規格＜参考＞（粉砕前の状態）	(1)	(2)	
有効成分	－	バルサルタン	ヒドロクロロチアジド
試験開始時	白色の粉末	99.6	97.6
2 週間後	白色の粉末	99.2	98.2
4 週間後	白色の粉末	97.3	98.8

(1) うすい赤色のフィルムコーティング錠である
(2) 表示量の 95.0～105.0%

バルヒディオ配合錠 EX「JG」

	性状	定量試験（%）	
製剤の規格＜参考＞（粉砕前の状態）	(1)	(2)	
有効成分	－	バルサルタン	ヒドロクロロチアジド
試験開始時	白色の粉末	98.2	99.0
2 週間後	白色の粉末	97.0	97.2
4 週間後	白色の粉末	99.4	97.4

(1) ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠である
(2) 表示量の 95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤 1 個を薬包紙で包み、上から乳棒で数回たたいて破壊後、同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験及び通過性試験の結果

	水（55℃）		破壊⇒水（55℃）		通過サイズ	備考
	5 分	10 分	5 分	10 分		
バルヒディオ配合錠 MD「JG」	○				8Fr.	通過性：20mL×1 回フラッシングが必要であった。
	5 分	10 分	5 分	10 分		
バルヒディオ配合錠 EX「JG」	○				8Fr.	通過性：20mL×2 回フラッシングが必要であった。

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある

8Fr.：8 フレンチ 2.7mm <外径>

3. 備考

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

2. その他の関連資料

日本ジェネリック株式会社　医療関係者向けホームページ参照

https://medical.nihon-generic.co.jp/