

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的AT₁受容体ブロッカー／利尿薬合剤

コディオ®配合錠 MD

コディオ®配合錠 EX

Co-DIO® Combination Tablets

日本薬局方 バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
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	コディオ配合錠 MD：1錠中に日局バルサルタン 80mg/日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg を含有する。 コディオ配合錠 EX：1錠中に日局バルサルタン 80mg/日局ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する。
一般名	和名：バルサルタン/ヒドロクロロチアジド 洋名：Valsartan / Hydrochlorothiazide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 販売開始年月日：2009年3月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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ください。
専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



00114987443329994



00114987443330037

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（<http://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に審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI F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、I F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。(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	8
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	8
I-2. 製品の治療学的特性	1	(4) 容器の材質	8
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	9
I-6. RMPの概要	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
V-3. 用法及び用量	9	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 用法及び用量の解説	9	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
V-4. 用法及び用量に関連する注意	10	V-5. 臨床成績	10
V-5. 臨床成績	10	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 臨床データパッケージ	10	(2) 臨床薬理試験	11
(2) 臨床薬理試験	11	(3) 用量反応探索試験	12
(3) 用量反応探索試験	12	(4) 検証的試験	12
(4) 検証的試験	12	(5) 患者・病態別試験	14
(5) 患者・病態別試験	14	(6) 治療的使用	14
(6) 治療的使用	14	(7) その他	15
(7) その他	15	VI. 薬効薬理に関する項目	16
VI. 薬効薬理に関する項目	16	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	VI-2. 薬理作用	16
VI-2. 薬理作用	16	(1) 作用部位・作用機序	16
(1) 作用部位・作用機序	16	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17	(3) 作用発現時間・持続時間	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
VII. 薬物動態に関する項目	22	VII-1. 血中濃度の推移	22
VII-1. 血中濃度の推移	22	(1) 治療上有効な血中濃度	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
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	22	(3) 中毒域	23
(3) 中毒域	23	(4) 食事・併用薬の影響	23
(4) 食事・併用薬の影響	23	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	23
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	23	(1) 解析方法	23
(1) 解析方法	23	(2) 吸収速度定数	23
(2) 吸収速度定数	23	(3) 消失速度定数	23
(3) 消失速度定数	23	(4) クリアランス	24
(4) クリアランス	24	(5) 分布容積	24
(5) 分布容積	24	(6) その他	24
(6) その他	24	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	(1) 解析方法	24
(1) 解析方法	24	(2) パラメータ変動要因	24
(2) パラメータ変動要因	24	VII-4. 吸収	25
VII-4. 吸収	25	VII-5. 分布	26
VII-5. 分布	26	(1) 血液—脳関門通過性	26
(1) 血液—脳関門通過性	26	(2) 血液—胎盤関門通過性	26
(2) 血液—胎盤関門通過性	26	(3) 乳汁への移行性	27
(3) 乳汁への移行性	27	(4) 髄液への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27	(5) その他の組織への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27	(6) 血漿蛋白結合率	29
(6) 血漿蛋白結合率	29	VII-6. 代謝	30
VII-6. 代謝	30	(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	31		
II. 名称に関する項目	3		
II-1. 販売名	3		
(1) 和名	3		
(2) 洋名	3		
(3) 名称の由来	3		
II-2. 一般名	3		
(1) 和名（命名法）	3		
(2) 洋名（命名法）	3		
(3) ステム	3		
II-3. 構造式又は示性式	3		
II-4. 分子式及び分子量	3		
II-5. 化学名（命名法）又は本質	3		
II-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		
III-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	5		
(7) その他の主な示性値	5		
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5		
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5		
IV. 製剤に関する項目	6		
IV-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		
IV-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		
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
IV-4. 力価	6		
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7		
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8		
IV-9. 溶出性	8		
IV-10. 容器・包装	8		
(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	8		

	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	31
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31
VII-7.	排泄	31
VII-8.	トランスポーターに関する情報.....	31
VII-9.	透析等による除去率	32
VII-10.	特定の背景を有する患者	32
VII-11.	その他	32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 33

VIII-1.	警告内容とその理由	33
VIII-2.	禁忌内容とその理由	33
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由.....	33
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由.....	33
VIII-5.	重要な基本的注意と その理由.....	34
VIII-6.	特定の背景を有する 患者に関する注意.....	35
	(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	35
	(2) 腎機能障害患者.....	36
	(3) 肝機能障害患者.....	36
	(4) 生殖能を有する者.....	37
	(5) 妊婦.....	37
	(6) 授乳婦.....	37
	(7) 小児等.....	38
	(8) 高齢者.....	38
VIII-7.	相互作用	38
	(1) 併用禁忌とその理由.....	38
	(2) 併用注意とその理由.....	39
VIII-8.	副作用	43
	(1) 重大な副作用と初期症状.....	43
	(2) その他の副作用.....	44
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	47
VIII-10.	過量投与	47
VIII-11.	適用上の注意	48
VIII-12.	その他の注意	48
	(1) 臨床使用に基づく情報.....	48
	(2) 非臨床試験に基づく情報.....	48

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1.	薬理試験	49
	(1) 薬効薬理試験.....	49
	(2) 安全性薬理試験.....	49
	(3) その他の薬理試験.....	49
IX-2.	毒性試験	49
	(1) 単回投与毒性試験.....	49
	(2) 反復投与毒性試験.....	49
	(3) 遺伝毒性試験.....	50
	(4) がん原性試験.....	50
	(5) 生殖発生毒性試験.....	50
	(6) 局所刺激性試験.....	51
	(7) その他の特殊毒性.....	51

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	52
X-2.	有効期間	52
X-3.	包装状態での貯法	52
X-4.	取扱い上の注意	52
X-5.	患者向け資材	52
X-6.	同一成分・同効薬	52
X-7.	国際誕生年月日	52
X-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	52

X-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	52
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
X-11.	再審査期間	52
X-12.	投薬期間制限に関する情報.....	52
X-13.	各種コード	53
X-14.	保険給付上の注意	53

XI. 文献

X I-1.	引用文献	54
X I-2.	その他の参考文献	55

XII. 参考資料..... 56

X II-1.	主な外国での発売状況	56
X II-2.	海外における臨床支援情報.....	59

XIII 備考

X III-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	63
	(1) 粉碎.....	63
	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	63
X III-2.	その他の関連資料	63

略語表

略語	略していない表現又は説明(日本語)
ARB	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
VAL	バルサルタン
HCTZ	ヒドロクロチアジド
AT ₁	アンジオテンシンタイプ 1
JSH2004	高血圧治療ガイドライン 2004
ACE	アンジオテンシン変換酵素
RAAS	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
VAH	バルサルタンとヒドロクロチアジドの配合剤
MSDBP	平均坐位拡張期血圧
ANCOVA	共分散分析
MSSBP	平均坐位収縮期血圧
A I	アンジオテンシン I
A II	アンジオテンシン II
AT ₂	アンジオテンシンタイプ 2
K _i	阻害定数
B _{max}	最大結合部位数
EC ₅₀	半数効果濃度
SD	標準偏差
EIA	酵素抗体法
SHR	自然発症高血圧ラット
PRA	血漿レニン活性
PRC	血漿レニン濃度
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
C _{max}	最高血漿中濃度
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~無限大)
AUC ₀₋₄₈	血漿中濃度-時間曲線下面積 (ゼロ時点~48 時点)
t _{1/2}	消失半減期
C _{cr}	クレアチニンクリアランス
eGFR	推算糸球体濾過量
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
COX-2	シクロオキシゲナーゼ
CCDS	企業中核データシート
CK	クレアチニンキナーゼ
TEN	中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis)
LDH	乳酸脱水素酵素
ALP	アルカリフォスファターゼ
PBI	蛋白結合ヨード

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

コディオ配合錠（本剤）は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）であるバルサルタン（VAL）とサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロチアジド（HCTZ）の配合剤で、単剤では十分な効果が得られない高血圧患者に対する降圧薬として開発された。海外では、VALとHCTZの配合剤は1997年にフランスで初めて市販され、既に欧・米・アジアの各国を含め広く使用されている。

本剤の有効成分であるVALはスイス・チバガイギー社（現ノバルティスファーマ社）でみいだされ、アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ1（AT₁受容体）の選択性に優れ、高親和性に結合して24時間安定した降圧作用を示す薬剤であり、既に世界中で高血圧、心不全、心筋梗塞患者に使用されている。日本では2000年9月に高血圧症の適応を取得し、現在ディオバン錠として20mg、40mg、80mg、160mgが市販されている。

また、本剤の有効成分であるHCTZは、国内ではほぼ50年前より使用されているサイアザイド系利尿薬であるが、比較的高用量が使用されていたため、糖・脂質代謝系や低カリウム血症、高尿酸血症などの副作用がみられたことから、降圧薬としての使用は比較的限られていた。日本高血圧治療ガイドライン（JSH2004）では、サイアザイド系利尿薬の副作用は常用量の1/4～1/2量の低用量投与やARB、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬との併用でかなり予防できるとされており、低用量の利尿薬の有用性が見直されつつある。その一方で、現在国内では低用量利尿薬製剤は存在しないため、JSH2004で推奨されている低用量の使用は、既存の製剤を分割し処方する必要が生じている。

JSH2004では1剤で降圧目標を達成できない場合は併用療法を推奨しており、低用量のサイアザイド系利尿薬（HCTZ）とARB（VAL）との配合錠を開発することで、薬理的には、①HCTZ投与に伴いレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が賦活されるが、VALはRAASを抑制し両薬の降圧効果の相乗効果が得られ、②利尿薬の副作用は用量依存性であるため、低用量のHCTZの使用で、尿酸値上昇や糖・脂質代謝への悪影響が低減され、③HCTZは血中カリウムを低下させるが、VALはアルドステロン抑制を介し血中カリウム低下を抑制するので相互に血中カリウムへの影響が是正される、などが期待できる。また1日の服薬回数・薬剤数を減らすことで、服薬忘れ・間違いが少なくなり服薬コンプライアンスの向上が可能となり、さらに医療現場でのHCTZ製剤の分割などの煩雑な作業の低減が期待できる。

これらのことから、国内でVAL/HCTZの配合錠の開発に着手し、HCTZの用量依存性副作用を考慮して配合錠の開発を進め、2007年12月に承認申請を行い、2009年1月に高血圧症を適応として、コディオ配合錠MD（VAL/HCTZ：80mg/6.25mg）、コディオ配合錠EX（80mg/12.5mg）が承認された。2017年3月に「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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 1日1剤（錠）で血圧コントロールを可能にする。
(V-5.臨床成績(4)の項参照)
2. 重大な副作用としてアナフィラキシー、血管浮腫、肝炎、腎不全、高カリウム血症、低ナトリウム血症、ショック・失神・意識消失、無顆粒球症・白血球減少・血小板減少、再生不良性貧血・溶血性貧血、壊死性血管炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡、間質性肺炎、肺水腫、全身性エリテマトーデスの悪化、低血糖、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障が報告されている。
(VIII-8.副作用(1)の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

ARBのディオバン80mgに少量利尿薬を加えた降圧効果を発揮する合剤（配合錠）である。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- | | |
|-----------------|-------|
| (1) 承認条件 | なし |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 該当しない |

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

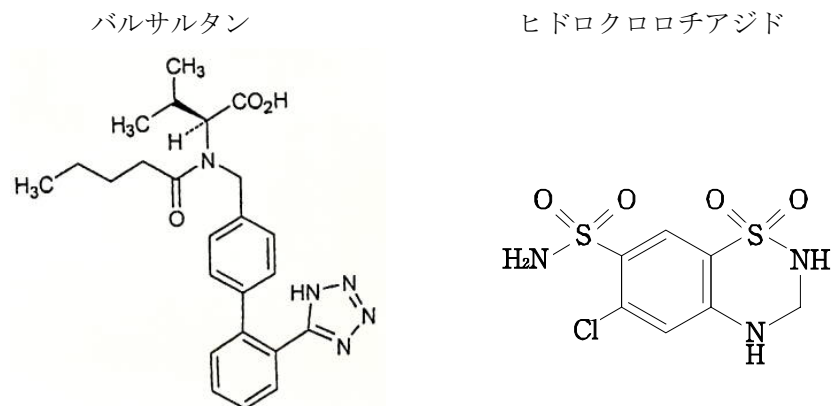
- (1) 和名 コディオ®配合錠 MD、コディオ®配合錠 EX
- (2) 洋名 Co-DIO® combination tablets MD、Co-DIO® combination tablets EX
- (3) 名称の由来

コディオ (Co-DIO) のコ (Co) は Combination の意味を持つ接頭語で、ディオ (DIO) はディオバンを示し、ディオバンとヒドロクロロチアジドとの 2 剤の配合錠であることを表している。EX は extra の略でバルサルタン/ヒドロクロロチアジドの用量を 80mg/12.5mg 含有し、より強い降圧効果が期待できることから、また MD は moderate の略でバルサルタン/ヒドロクロロチアジドの用量を 80mg/6.25mg 含有し、適度な降圧効果が期待できることから、名付けられた。

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) バルサルタン (日局、JAN) / ヒドロクロロチアジド (日局、JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Valsartan (日局、JAN、INN) / Hydrochlorothiazide (日局、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

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

バルサルタン : $C_{24}H_{29}N_5O_3$, 435.52
ヒドロクロロチアジド : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, 297.74

II-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}pentan-amido)butanoic acid
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

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : VAH631

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-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

1) 各種溶媒に対する溶解度

バルサルタン：
N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール（95）に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

バルサルタンの溶解性（20℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日局の表現
メタノール	>1000	極めて溶けやすい
エタノール(95)	>1000	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	>1000	極めて溶けやすい
アセトニトリル	73.76	溶けやすい
ジエチルエーテル	11.11	溶けにくい
水	0.17	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、水またはエタノール（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。

2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

バルサルタン：
 本品の溶解度には pH 依存性があり、pH の上昇に伴って溶解度は増加した。

各種 pH 緩衝液に対するバルサルタンの溶解度（25℃）

緩衝液の pH	飽和溶液の pH	溶解度 (mg/mL)
2.2	2.06	0.05
4.0	3.89	0.13
6.0	5.25	8.31
7.0	5.43	26.21
8.0	5.52	38.88

ヒドロクロロチアジド：
 各種 pH 緩衝液に対するヒドロクロロチアジドの溶解度

緩衝液の pH	溶解度 (mg/mL)
1.2	0.92
3.0	0.91
6.8	0.89

(3) 吸湿性

バルサルタン：25℃・97%RH および 40℃・97%RH に 7 日間保存するとき各湿度条件での吸湿度は、2.4%および 4.2%であった。
 ヒドロクロロチアジド：吸湿性を認めない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

バルサルタン：融点；約 103℃
 ヒドロクロロチアジド：融点；約 267℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

バルサルタン：pKa₁=3.90（滴定法：カルボキシル基の解離に対応）
 pKa₂=4.73（滴定法：テトラゾール基の解離に対応）
 ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

(6) 分配係数

バルサルタン： 3.62 [1-オクタノール/水 (pH6.40)、25℃]
0.46 [1-オクタノール/水 (pH7.0 緩衝液)、25℃]
ヒドロクロロチアジド：資料なし

(7) その他の主な示性値

バルサルタン：比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-64 ~ -69° (1%メタノール溶液)
ヒドロクロロチアジド：資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

試験の種類	保存条件	保存状態	試験結果	
苛酷試験	温度 50℃/暗所 3ヵ月	無色透明ガラス瓶(密栓)	規格内であった	
		60℃/暗所 3ヵ月	無色透明ガラス瓶(密栓)	わずかに酸臭を認め、分解物の増加を認めた
	湿度	25℃/75%RH/暗所 3ヵ月	ポリエチレン袋(密閉)	水分増加を認めたが、その他の測定項目は規格内であった
		25℃/90%RH/暗所 3ヵ月	ポロエチレン袋(密閉)	
	光	白色蛍光灯下 120万Lux・hr	無色透明ガラス瓶(密栓)	規格内であった
長期保存試験	25℃/暗所(暗所) 36ヵ月	無色透明ガラス瓶(密栓)	規格内であった	
		ポリエチレン袋(密閉)	わずかに水分増加を認めたが、その他の測定項目は規格内であった	
加速試験	40℃/75%RH/暗所 1,3,6ヵ月	無色透明ガラス瓶(密栓)	規格内であった	
		ポリエチレン袋(密閉)	外観の変化、水分の増加及び分解物の増加を認めた	

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量等

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

バルサルタン：日本薬局方バルサルタンの確認試験に準ずる
ヒドロクロロチアジド：日本薬局方ヒドロクロロチアジドの確認試験に準ずる

バルサルタン：日本薬局方バルサルタンの定量法に準ずる
ヒドロクロロチアジド：日本薬局方ヒドロクロロチアジドの定量法に準ずる

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

	外観・性状	うすい赤色のフィルムコーティング錠		
コディオ配合錠 MD	外形			
	大きさ（約）	直径:8.5mm 厚さ:3.9mm 重量:0.21g		
コディオ配合錠 EX	外観・性状	ごくうすい赤色の フィルムコーティング錠		
	外形			
大きさ（約）	直径:8.5mm 厚さ:4.0mm 重量:0.22g			

(3) 識別コード

コディオ配合錠 MD : NV136

コディオ配合錠 EX : NV137

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

コディオ配合錠MDは、1錠中に日局バルサルタンとして 80mg 及び日局ヒドロクロロチアジドとして 6.25mg を含有する。

コディオ配合錠EXは、1錠中に日局バルサルタンとして 80mg 及び日局ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg を含有する。

コディオ配合錠MD及びコディオ配合錠EXは添加物として9成分を含有する。

ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

次の4種類の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

略号	化学名	構造式	由来
バルサルタン 光学異性体	(+)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - <i>te</i> -trazol-5-yl) phenyl] benzyl}- <i>N</i> -valeryl - D -valine		バルサルタン由来
ブチリル体	(-)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - <i>te</i> -trazol-5-yl)phenyl] benzyl}- <i>N</i> -butyryl- L-valine		バルサルタン由来
ベンジルエステ ル体	(-)- <i>N</i> {4-[2-(1 <i>H</i> - <i>te</i> -trazol-5-yl)phenyl] benzyl}- <i>N</i> -valeryl- L-valine benzyl ester		バルサルタン由来
芳香族第一 アミン (SU5683)	4-amino-6-chloro- benzene-1,3-disul- fonamide		ヒドロクロチア ジド由来

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

コディオ配合錠 MD 及びコディオ配合錠 EX の安定性試験結果

試験の種 類		保存条件	保存期間 光照射量	保存形態	結果
苛 酷 試 験	温 度	50℃/暗所	2ヵ月	PTP/アルミピロー	規格内であった
		50℃/暗所	2ヵ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	規格内であった
	光	D65ランプ	120万 Lux・hr	無包装 (シャーレ開放)	規格内であった
加 速 試 験	40℃/75%RH/ 暗所	6ヵ月	PTP/アルミピロー	規格内であった	
			無色透明ガラス瓶 (密栓)	規格内であった	
長 期 保 存 試 験	25℃/60%RH/ 暗所	36ヵ月	PTP/アルミピロー	規格内であった	
			無色透明ガラス瓶 (密栓)	規格内であった	

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-9. 溶出性	日局一般試験法溶出試験法 (パドル法) 液量：900mL 試験液：水 回転数：50 回転/分
IV-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	コディオ配合錠MD：140 錠 [14 錠 (PTP) × 10] コディオ配合錠EX：140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 内 袋：アルミラミネート 瓶 包装：ガラス
IV-11. 別途提供される資材 類	該当しない
IV-12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
 高血圧症

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
 5.2 原則として、バルサルタン 80mg で効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。[8.1 参照]

(解説)

- 5.1 本剤は 2 種類の降圧薬の配合剤であり、バルサルタン単剤投与と比較して優れた降圧効果を有するため、過度の血圧低下を来す可能性が否定できないことから、本剤の投与を受ける患者の安全性を考慮し記載した。
 5.2 本剤はバルサルタン及びヒドロクロロチアジド以外の薬剤との降圧効果を比較していないため記載。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本態性高血圧 (軽症～中等症) 患者に対する国内 1303 試験 (V-5.臨床成績 (4) 1) の項参照) では、本剤 (VAH) の各用量群とそれぞれに対応するバルサルタン (VAL) 単独群及びヒドロクロロチアジド (HCTZ) 単独群の 1 日 1 回 8 週間投与を行った。VAH80/12.5mg 群、80/6.25mg 群、及び 40/12.5mg 群の平均坐位拡張期血圧 (MSDBP) のベースラインからの変化量はそれぞれに対応する単独群に比べて有意に大きく、また本剤のいずれの群でもプラセボ群に比べて有意に大きかった。VAH 群の各用量での有効性について、MSDBP のベースラインからの変化量は 80/12.5mg 群と 80/6.25mg 群が同程度で最も高く、平均坐位収縮期血圧 (MSSBP)、治療成功例^{註 1)}の割合、及び血圧がコントロールされた症例^{註 2)}の割合は 80/12.5mg 群で最も高かった。また、本態性高血圧症患者に対し VAH (40/6.25mg 又は 80/12.5mg) 1 日 1 回 52 週間投与を行った国内 1301E1 試験 (V-5.臨床成績 (4) 2) の項参照) では、投与 52 週目まで降圧効果の減弱は認められず、長期間にわたる安定した降圧効果が認められた。

国内 1303 試験、国内 1301 試験 (V-5.臨床成績 (4) 1) の項参照) の併合解析の結果、VAH 投与群の有害事象発現率は、VAL 単独群、プラセボ群と比べて高かったが、HCTZ 単独群 (国内承認最小用量の半量又は 1/4 量) と同程度であった。また、HCTZ の有害事象として知られる尿酸に関連する有害事象の発現率、及び尿酸値のベースラインからの変化量は、HCTZ の用量依存的に増加する傾向がみられたが、忍容性は良好であった。国内 1301E1 試験では尿酸に関連する有害事象の発現率が高かったが、長期投与時の有害事象プロファイルは国内 1303 試験の VAH 群のプロファイルと類似していた。

以上より、最も有効性に優れており、忍容性が良好な VAH の用量として 80/12.5mg を設定した。

また、患者背景や安全性を考慮した用量調節が必要になる場合があることを踏まえ、VAH80/12.5mg に加え、より低用量の製剤を医療現場に提供する必要性があると考えた。VAL については単独投与及び他の降圧薬との併用において 80mg の使用が多いこと、HCTZ については電解質異常、糖・脂質や尿酸など代謝系への影響から低用量投与が推奨されていることを勘案し、80/12.5mg より有効性は劣るものの HCTZ に起因するリスク回避が期待できる 80/6.25mg も VAH の用量として設定した。

また、VAHの有効成分であるVALの承認用法は「1日1回経口投与」、HCTZの承認用法は「1日1~2回経口投与」である。上述の国内臨床試験では、いずれもVAHの用法を1日1回投与とし、投与24時間後のトラフの血圧にて有効性を評価した結果、本態性高血圧患者に対して十分な降圧効果が確認されており、VAHの用法は1日1回と設定することが適切と考えた。

VAHの80/12.5mgの食後投与時におけるVAL、HCTZのCmax及びAUCはいずれも低下していたが(VII-1.血中濃度の推移の項参照)、VAHの薬物動態に及ぼす食事の影響は、VAL、HCTZ単剤で既に認められる影響と大きく異なるものではなく、臨床上問題になるとは考えられず、VAHの用法に食前又は食後投与の制限は不要と考えた。

VAHは2種類の降圧薬の配合剤であり、有効性の観点から降圧薬1剤では血圧コントロールが困難な患者に用いることが適切であること、及びVAH投与により過度の血圧低下を来す可能性が否定できないことから、第一選択薬としての使用は妥当ではないと判断した。

注1) MSDBPが90mmHg未満に低下するか、ベースラインから10mmHg以上に低下した患者

注2) MSDBPが90mmHg未満かつMSSBPが140mmHg未満の患者

V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

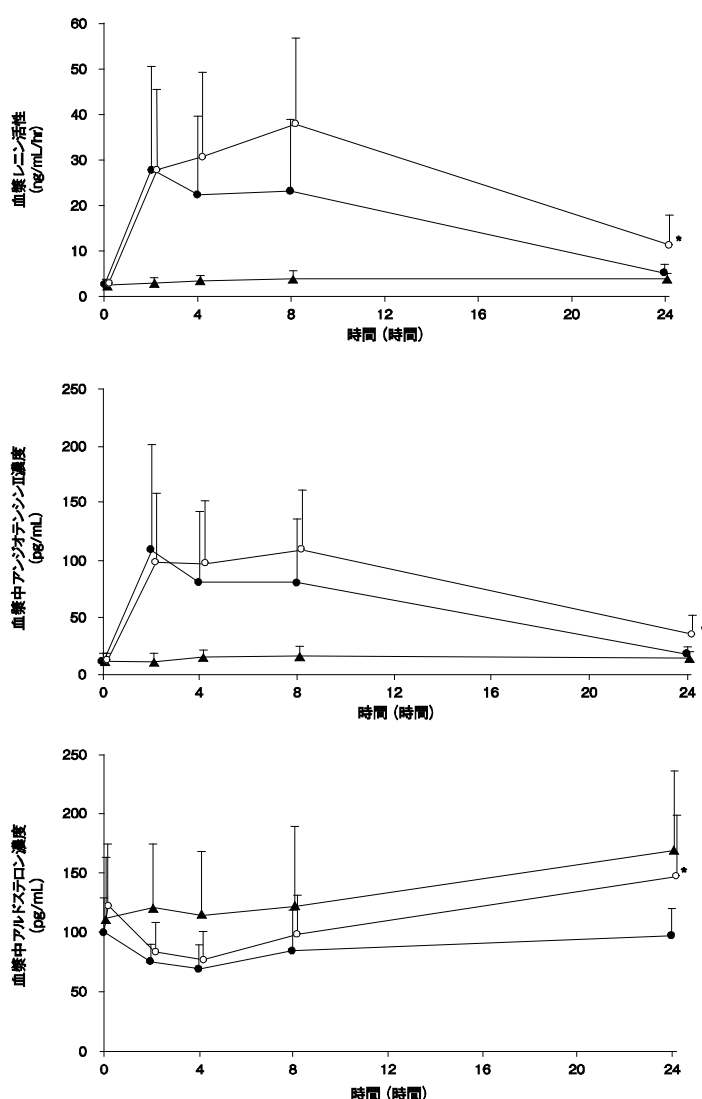
1) 単回投与試験²⁾

健康成人 24 名に、VAL 錠 80mg、HCTZ カプセル 12.5mg、及び VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 12.5mg の併用を、それぞれ単回経口投与したときの薬力学パラメーターをクロスオーバー法により比較した。

VAL80mg 単独投与では、投与後 2、4 及び 8 時間の血漿中のレニン活性及びアンジオテンシン II 濃度は上昇し、血漿中アルドステロン濃度は減少した。一方、HCTZ12.5mg 単独投与では、血漿中レニン活性、アンジオテンシン II 濃度、アルドステロン濃度推移において大きな影響は及ぼさないと考えられた。

VAL80mg+HCTZ12.5mg の併用投与では、VAL 単独投与と比較して血漿中のレニン活性及びアンジオテンシン II 濃度が高い傾向が認められたが、アルドステロン濃度は、投与後 24 時間の値は VAL 単独投与で低く、その他の時点では VAL 単独投与と差は認められなかった。また、有害事象及び臨床検査値などで臨床的に問題となる所見は認めず、VAL、HCTZ 単独と併用投与時の安全性に違いは認められなかった。

VAL 錠 80mg 及び HCTZ カプセル 12.5mg の単独あるいは併用投与時の血漿中レニン活性、アンジオテンシン II 濃度及びアルドステロン濃度-時間曲線



- VAL (N=23)
- ▲—▲ HCTZ (N=23)
- VAL+HCTZ (N=24)

2) 連続投与試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 多施設共同・無作為化・プラセボ対照・並行群間・二重盲検比較試験（国内1301試験：VAL+HCTZ 併用投与と、VAL 単独及び HCTZ 単独投与との比較）³⁾

本態性高血圧症患者（坐位拡張期血圧95～115mmHg）613名を6群に分け、VAL40mg + HCTZ12.5mg、VAL80mg + HCTZ12.5mg の併用投与、VAL80mg、VAL40mg、HCTZ12.5mg、プラセボの単独投与に無作為に割付け、1日1回8週間投与し、併用投与群のVAL 単独及び HCTZ 単独投与それぞれの降圧効果に対する優越性を検証した。なお、血圧は服薬24時間後のトラフの血圧にて評価した。

有効性（最大の解析対象613名）では、試験終了時のMSDBP（平均坐位拡張期血圧）のベースラインからの変化量（降圧効果）を群間比較した結果、VAL80mg + HCTZ12.5mg 群（-12.02mmHg）は、対応する単独群（VAL80mg：-6.02mmHg、HCTZ12.5mg：-6.24mmHg）の各用量群及びプラセボ群（-3.01mmHg）に比べ、いずれも有意に大きく（ANCOVA）、VAL40mg+HCTZ12.5mg（-11.65mmHg）と対応する単独群（VAL40mg：-6.52mmHg、HCTZ12.5mg：-6.24mmHg）の各用量群及びプラセボ群（-3.01mmHg）との比較の結果も、同様な結果であった。MSSBP（平均坐位収縮期血圧）についても同様の結果が得られた（VAL80mg+HCTZ12.5mg：-19.84mmHg、VAL40mg + HCTZ12.5mg：-17.43mmHg、VAL80mg：-9.35mmHg、VAL40mg：-7.61mmHg、HCTZ12.5mg：-9.79mmHg、プラセボ：-4.04mmHg）。

安全性（安全性解析対象613名）では、副作用発現率は、VAL80mg+HCTZ12.5mg 群が27.2%、HCTZ12.5mg 群が27.2%と最も高かった。併用群での副作用発現率はVAL80mg+HCTZ12.5mg 群で27.2%（28/103）、VAL40mg+HCTZ12.5mg 群で25.5%（26/102）であり、いずれもプラセボ群の21.6%（22/102）、VAL40mg 群の16.7%（17/102）、VAL80mg 群の18.8%（19/101）に比べて高かったが、HCTZ12.5mg 群の27.2%（28/103）と同程度であった。併用投与で高頻度に認められた副作用は、血中尿酸増加22例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加10例であり、用量別では血中尿酸増加はVAL40mg+HCTZ12.5mg 群で12.7%、VAL80mg+HCTZ12.5mg 群で8.7%であり、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加はそれぞれ3.9%、5.8%に認められた。また血中クレアチニン増加は7例であり、VAL40mg+HCTZ12.5mg 群で3.9%、VAL80mg+HCTZ12.5mg 群で2.9%にみられた。併用群の副作用発現率と用量との間に明らかな傾向は認められなかった。

2) 多施設共同・無作為化・プラセボ対照・並行群間・二重盲検比較試験（国内1303 試験：要因試験；VAH 配合錠投与と、VAL 単独及び HCTZ 単独投与との比較）¹⁾

本態性高血圧症患者（坐位拡張期血圧 95～110mmHg）582名を9群に分け、VAH40/6.25mg、VAH40/12.5mg、VAH80/6.25mg、VAH80/12.5mg の配合錠投与、VAL40mg、VAL80mg、HCTZ6.25mg、HCTZ12.5mg、プラセボの単独投与に無作為に割付け、1日1回8週間投与し、配合錠のVAL単独及びHCTZ単独投与それぞれの降圧効果に対する優越性を検証した。なお、血圧は服薬24時間後のトラフの血圧にて評価した。

有効性（Intent-to-treat 解析対象 582 例）では、配合錠群での試験終了時のMSDBP（平均坐位拡張期血圧：主要評価項目）のベースラインからの変化量（降圧効果）は、VAL 単独群及び HCTZ 単独群と比較しいずれも有意に大きく、配合錠の降圧効果に対する VAL 及び HCTZ の寄与が示された（AVE 検定による包括的検定）。また VAH80/12.5mg 群、VAH80/6.25mg 群、VAH40/12.5mg 群の MSDBP の降圧効果は、各配合錠群と対応する VAL 単独群及び HCTZ 単独群と比較し有意に大きかった（ANCOVA）。VAH40/6.25mg 群では、VAL40mg 群と比較し降圧効果は大きかったものの、群間に有意差はみられなかった。MSSBP（平均坐位収縮期血圧）についても MSDBP と同様の結果が得られた。有効症例（治療成功例；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 VAH80/12.5mg 群で最も高く（83.3%）、VAH80/6.25mg 群（70.3%）、VAH40/12.5mg 群（80.0%）を含め、いずれも 70%以上の患者で有効性が確認された。また、血圧がコントロール（MSDBP が 90mmHg 未満かつ MSSBP が 140mmHg 未満に低下）された割合は、VAH80/12.5mg 群で最も高く（68.2%）、約 70%の患者で目標の降圧レベルに到達した。VAH80/6.25mg 群（56.3%）と VAH40/12.5mg 群（58.5%）ではいずれも半数以上の患者で目標の降圧レベルに到達した。

安全性（安全性解析対象 582 例）では、配合錠の用量別副作用発現率は、VAH80/12.5mg 群が 50.0%（33/66 例）と最も高く、次いで VAH80/6.25mg 群で 46.9%（30/64 例）、VAH40/12.5mg 群で 38.5%（25/65 例）、VAH40/6.25mg 群で 27.9%（17/61 例）の順であった。配合錠で高頻度に認められた副作用は、血中尿酸増加、高尿酸血症であり、VAH 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）、VAH80/6.25mg 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。用量別の血中尿酸関連副作用（血中尿酸増加＋高尿酸血症）頻度は、VAH80/6.25mg 群で 25.0%（16/64 例）、VAH80/12.5mg 群で 22.7%（15/66 例）であった。（V-3.(1)臨床効果の項参照）

	有効症例の割合	試験終了時における平均坐位収縮期血圧/ 拡張期血圧のベースラインからの変化量 <small>注)</small>
VAH80/12.5mg	83.3% (55/66 例)	-21.95 / -13.44 mmHg
VAH80/6.25mg	70.3% (45/64 例)	-17.95 / -13.50 mmHg
VAL80mg	54.4% (37/68 例)	-12.97 / -9.12 mmHg
HCTZ12.5mg	53.0% (35/66 例)	-11.18 / -9.15 mmHg
HCTZ6.25mg	32.8% (20/61 例)	-9.64 / -7.02 mmHg
プラセボ	34.8% (23/66 例)	-5.04 / -5.56 mmHg

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錠
VAL：バルサルタン、HCTZ：ヒドロクロロチアジド

2) 安全性試験

長期投与試験（国内 1303E1 試験）⁴⁾

本態性高血圧症患者を対象に VAH40/6.25mg または VAH80/12.5mg の配合錠を 1 日 1 回、52 週間投与し長期的な安全性・忍容性を評価するオープンラベル継続投与長期投与試験を、国内 1303 試験を完了した症例を対象に実施した。なお、血圧は服薬 24 時間後のトラフの血圧にて評価した。

VAH40/6.25mg を 1 日 1 回 4 週間投与後、十分な降圧効果が認められなかった場合は、VAH80/12.5mg へ増量し、VAH80/12.5mg への増量後に有害事象の発現などにより投与継続が困難な場合は VAH40/6.25mg に減量した。また投与開始 8 週以降は、血圧のコントロールが不十分な場合、カルシウム拮抗薬の併用を認めた。

有効性（Intent-to-treat 解析対象 361 例）では、VAH40/6.25mg 又は VAH80/12.5mg の 52 週間投与による降圧効果の減弱は認められず、MSDBP（平均坐位拡張期血圧）は 90mmHg 未満、MSSBP（平均坐位収縮期血圧）は 140mmHg 未満に維持され、長期間にわたる安定した降圧効果が認められた。血圧がコントロール（MSDBP が 90mmHg 未満かつ MSSBP が 140mmHg 未満に低下）された患者の割合は、最終評価時で 73.7%（266/361 例）であり、VAH40/6.25mg から VAH80/12.5mg の用量範囲で血圧は良好にコントロールされることが示された。また、本試験では、組み入れられた 362 例中約 45%（166 例）の患者が効果不十分のため、VAH40/6.25mg から VAH80/12.5mg へ増量され、最終評価時 VAH80/12.5mg が投与されていた患者の 67.9%（108/159 例）で投与 52 週時点において、目標の降圧レベル未満にコントロールされていた。また、80/12.5mg 投与患者の 52 週後のベースラインからの血圧の変化量は -24.20/-15.19mmHg であり、有効症例（MSDBP が 90mmHg 未満に低下またはベースラインから 10mmHg 以上の低下）は 85.5%（136/159 例）であった。このことから、低用量で血圧コントロールが不十分な患者に対しても、VAH80/12.5mg 1 日 1 回投与が有効であることが示された。

安全性（安全性解析対象例 362 例）では、47.2%（171/362 例）に副作用が認められた。最も高頻度に認められた副作用は、血中尿酸増加 8.8%（32/362 例）であり、次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.5%、高尿酸血症 5.2% であった。副作用発現時の投与量別発現率は、VAH40/6.25mg で 38.1%（138/362 例）、VAH80/12.5mg で 35.5%（59/166 例）であり、副作用発現率と発現時の配合錠の用量との間に明らかな関連はみられなかった。

(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

特定使用成績調査

① 有効性

有効性解析対象症例 2,674 例での収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は表 1 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与開始 1 カ月後にはそれぞれ 140 mmHg 及び 80 mmHg 以下に低下し、その後も維持されていた。最終評価時（各症例の最終観察時点）の拡張期血圧が 90 mmHg 未満又は本剤投与開始日又は開始直前の拡張期血圧から 10 mmHg 以上低下した症例の割合は、93.5%（2,499/2,674 例）であった。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

評価時期	0 カ月 [※]	1 カ月	2 カ月	6 カ月	12 カ月
例数	2576	2248	2127	2170	1982
収縮期血圧 (mmHg)	154.2 ± 18.1	138.1 ± 15.5	136.2 ± 15.2	134.7 ± 14.8	132.8 ± 13.2
例数	2574	2248	2126	2168	1981
拡張期血圧 (mmHg)	84.5 ± 13.2	77.4 ± 11.3	76.3 ± 11.1	75.8 ± 10.7	74.7 ± 9.9

血圧は平均値 ± 標準偏差、[※]投与開始日又は開始直前

② 安全性

安全性解析対象症例 2,920 例での副作用発現頻度は 9.8%（285/2,902 例）であった。〔詳細は VIII-8（2）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照〕

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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩など）

サイアザイド系利尿薬（ヒドロクロチアジド、トリクロルメチアジドなど）

注意：関連のある化合物の効能・効果は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

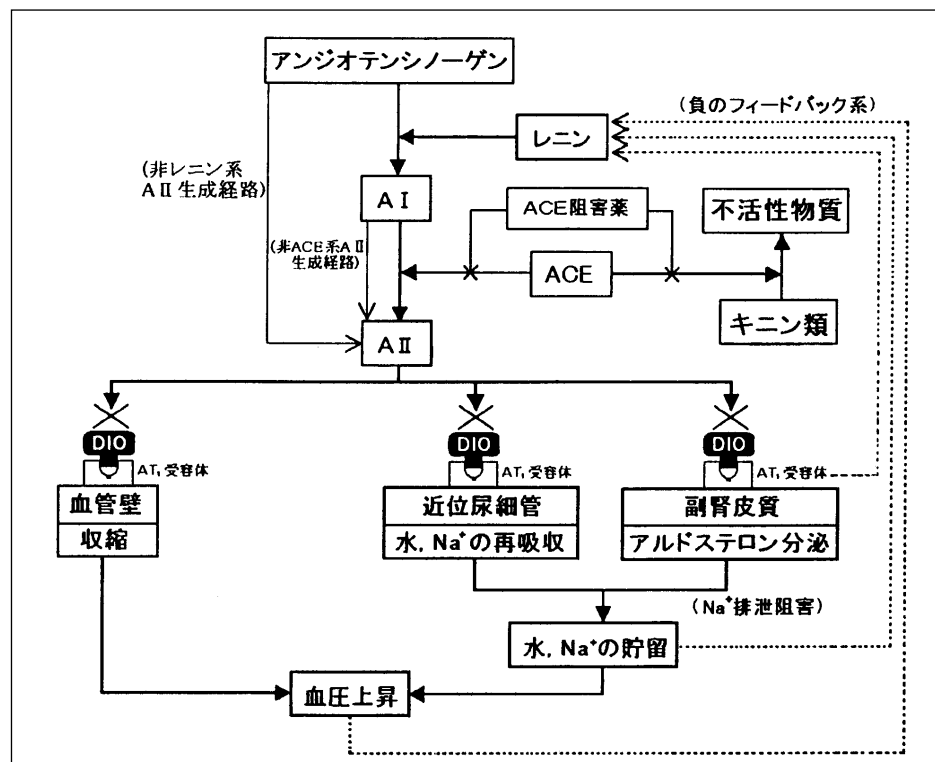
レニン^①は腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌され、肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンⅠ（AⅠ）が作られる。このAⅠは肺循環中や血管床においてアンジオテンシン変換酵素（ACE）により活性型のアンジオテンシンⅡ（AⅡ）に変換され、AⅡは血管壁、近位尿細管、副腎皮質などのAT₁受容体を介して昇圧因子として作用する。更にそれらは、負のフィードバック系により閉じられた一つのループを形成し、血圧調節、水電解質の調節に重要な役割を演じている（下図）。

バルサルタン（VAL）はAT₁受容体に高親和性かつ選択的に結合し、昇圧因子として作用するAⅡのAT₁受容体刺激作用に拮抗し、またVALによりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が活性化され上昇したAⅡがアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ2（AT₂受容体）を刺激する結果、降圧作用・臓器保護作用を示すと考えられる。

ヒドロクロチアジド（HCTZ）は、主に遠位尿細管の管腔側膜のNa⁺-Cl⁻共輸送体のCl⁻結合部位に結合し、Na⁺-Cl⁻共輸送体を阻害し、Na⁺と水の再吸収を抑制し、尿排泄を増加させることで循環血漿量を減少させ、利尿作用・降圧作用を示す。

VALとHCTZとの配合錠は、HCTZのNa⁺利尿作用によりRAASが活性化されるため、VALの降圧効果の増強が期待され、両薬の降圧効果の相加効果が得られると考えられる。

バルサルタンの作用機序：



DIO : バルサルタン

AⅠ : アンジオテンシンⅠ

AⅡ : アンジオテンシンⅡ

ACE : アンジオテンシン変換酵素 (キニナーゼⅡ)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. バルサルタン

1) アンジオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体拮抗作用⁵⁾

i) AⅡ受容体結合阻害作用 (*in vitro*)

バルサルタンはラット大動脈の平滑筋細胞 (AT₁) およびヒト子宮平滑筋 (AT₂) から調製した膜標本に対する ¹²⁵I-AⅡ の結合と競合し、阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 2.38±0.31nM および 57700±9400nM で、約 30,000 倍以上の受容体選択性の違いを示した。一方、ペプチド性 AⅡ 受容体拮抗剤である (Sar¹,Ile⁸)-AⅡ による K_i 値はそれぞれ 0.85nM および 0.23nM であった。

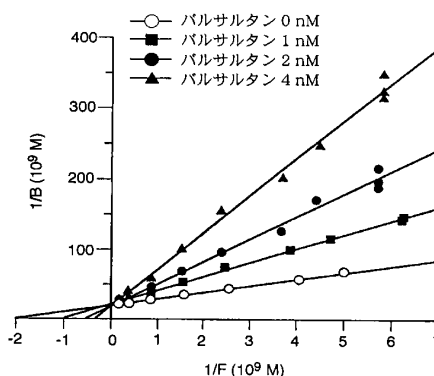
(表) AⅡとAⅡ受容体(AT₁及びAT₂)の結合に対するバルサルタン及び(Sar¹,Ile⁸)-AⅡの阻害作用

薬物	AT ₁ (ラット大動脈平滑筋細胞) K _i (nM)	AT ₂ (ヒト子宮筋) K _i (nM)
バルサルタン	2.38±0.31 (n=5)	57700±9400 (n=5)
(Sar ¹ ,Ile ⁸)-AⅡ	0.85±0.07 (n=4)	0.23±0.04 (n=4)

数値は平均値±標準誤差

ii) AT₁受容体結合阻害様式 (*in vitro*)

ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を AT₁ 受容体膜標本とした。膜分画をバルサルタン 1,2,4nM 存在下および非存在下において放射性標識した ¹²⁵I-(Sar¹, Ile⁸)-AⅡ と混合、次いで非標識 (Sar¹, Ile⁸)-AⅡ を加え、AⅡ 受容体との結合型 (B) と遊離型 (F) の放射能を測定し、reciprocal 解析よりバルサルタンの結合阻害様式を解析した (下図)。その結果、最大結合 (B_{max};y 軸交点) が変化しないことから、バルサルタンの AT₁ 受容体結合阻害様式は競合的拮抗であると考えられた。

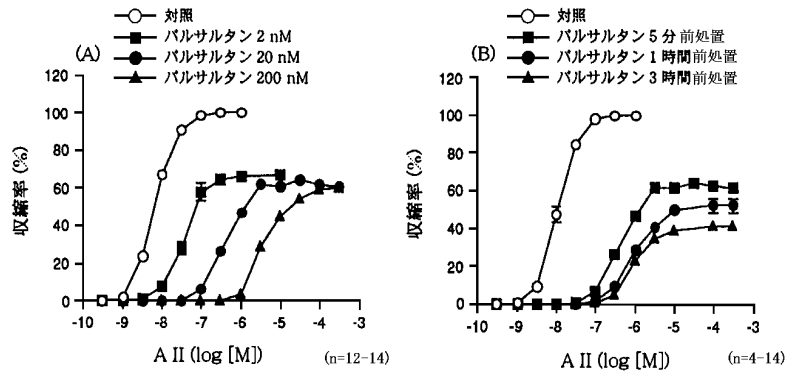


2) ウサギ摘出大動脈における血管収縮抑制作用 (*in vitro*)⁵⁾

i) 雄性ウサギより摘出した胸部大動脈のリング標本を用いて AⅡ による収縮に対する抑制作用を検討した。バルサルタンにより AⅡ による最大収縮反応が抑制され、みかけ上非競合的拮抗作用を示すと考えられた。

(A)バルサルタン 2、20、200 nM を 5 分前処置した時の AⅡ 濃度-反応曲線は最大反応の減少を伴って濃度依存的に右方に移動した。[図-(A)]

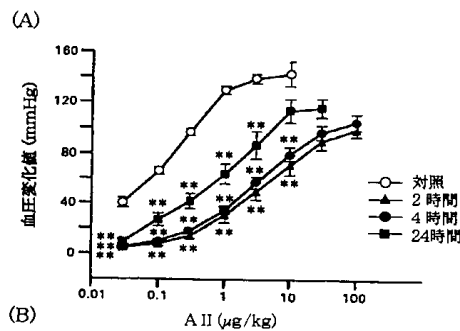
(B)バルサルタン 20nM を 5 分、1 時間、3 時間前処置すると、AⅡ 濃度-反応曲線は下図のごとく最大反応は減少する。各前処置での AⅡ の EC₅₀ は対照 15nM に対し 5 分前で 410nM、1 時間前で 920nM、3 時間前で 930nM であった。[図-(B)]



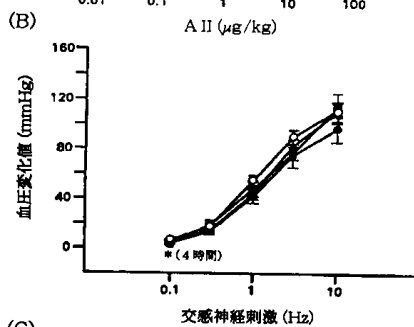
ii) バルサルタン 2 μ M を 5 分前処置し、ノルアドレナリン、セロトニンおよび塩化カリウムによる収縮に対する作用を検討した。
 バルサルタン (2 μ M) は、ノルアドレナリン、セロトニンおよび塩化カリウムによる収縮に対して影響を与えず、AII 受容体を選択的に阻害することが示唆された。

3) 脊髄破壊ラットにおける AII 負荷による昇圧反応の抑制⁵⁾

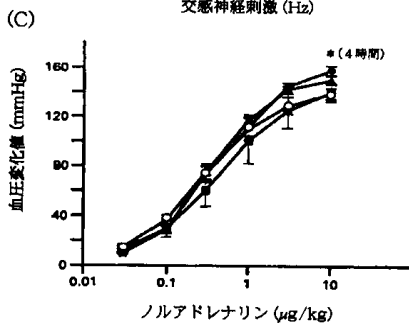
SD 系雄性ラットを麻酔下で脊髄を破壊し、直ちに人工呼吸器を装着後、血圧測定及び薬物投与のためにそれぞれ頸動脈及び頸静脈にカテーテルを挿管した。バルサルタン 10mg/kg 経口投与前及び投与 2、4、24 時間に、(A)AII の静脈内投与、(B)10 秒間の交感神経刺激及び(C)ノルアドレナリンの静脈内投与により誘発される昇圧反応に対する作用を麻酔下にて検討した。AII は 0.03~100 μ g/kg、ノルアドレナリンは 0.03~30 μ g/kg の用量を静脈内投与した。その結果、バルサルタンは AII により誘発された昇圧反応を有意に抑制したが、交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応に対しては有意な作用を示さなかった。



昇圧反応前の平均血圧
 (対照,バルサルタン投与 2,4,24 時間後)
 57 \pm 4,51 \pm 5,51 \pm 3,47 \pm 3(mmHg)



昇圧反応前の平均血圧
 (対照,バルサルタン投与 2,4,24 時間後)
 60 \pm 5,55 \pm 6,53 \pm 4,51 \pm 2(mmHg)



昇圧反応前の平均血圧
 (対照,バルサルタン投与 2,4,24 時間後)
 57 \pm 4,54 \pm 5,58 \pm 6,49 \pm 2(mmHg)

各点は平均値 \pm 標準誤差(n=4-8)
 *p<0.05 **p<0.01 対照との比較
 (Dunnett の多重検定)

4) アルドステロン産生抑制作用 (*in vitro*)⁵⁾

バルサルタン 300nM 存在又は非存在下、ウシの副腎球状層細胞浮遊液に A II ($10^{-11} \sim 10^{-6}M$) を添加し、上清に遊離したアルドステロンをラジオイムノアッセイで測定した。その結果バルサルタン 300nM は最大反応に影響を与えることなく、対照群に比較して A II によるアルドステロンの産生を著明に抑制した。

5) ACE 活性とブラジキニン分解に対する作用 (*in vitro*)⁶⁾

ヒト気管支上皮細胞を培養し、その上澄液にバルサルタン $10^{-11} \sim 10^{-5}M$ 、エナラプリラート (エナラプリルの活性代謝物) $10^{-11} \sim 10^{-6}M$ またはイミダプリラート (イミダプリルの活性代謝物) $10^{-11} \sim 10^{-6}M$ と合成基質である HHL (hippuryl-L-histidyl-L-leucine) とを 37°C、20 時間振とう後、HHL の分解物 (hippuric acid) の量を測定し ACE 阻害活性の指標とした。また、ブラジキニンの分解能は、添加したブラジキニンの量を酵素抗体法 (EIA) にて測定した。

エナラプリラートおよびイミダプリラートは気管支上皮細胞の ACE 活性を著明に抑制したが、バルサルタンは ACE 活性に影響を与えなかった。またブラジキニンの分解についても、エナラプリラートおよびイミダプリラートはブラジキニンの分解を有意に抑制したが、バルサルタンは作用を示さなかった。

6) 降圧作用 (<配合錠>の項参照)

2. ヒドロクロロチアジド

1) 降圧作用 (<配合錠>の項参照)

2) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) 活性化作用⁷⁾

高血圧発症前 (8 週齢) の SHR (自然発症高血圧ラット) に、SA446 (ACE 阻害薬) 45mg/kg、ヒドロクロロチアジド (HCTZ) 20mg/kg、プロプラノロール (P) 20mg/kg、SA446 45mg/kg + HCTZ 20mg/kg、または SA446 45mg/kg + P 20mg/kg を 17 週間連続経口投与し、高血圧発症抑制作用を未治療のコントロール群と比較した。高血圧発症は、単独投与では SA446 > HCTZ > P の順に抑制され、併用投与では SA446 + HCTZ ではほぼ完全に抑制された。また 17 週後 HCTZ 投与群では PRA、PRC はコントロール群と比べ有意に増加し、RAAS の活性化が認められた。

3) 高血圧患者での経口投与後の効果発現時期 (外国人データ)⁸⁾

降圧効果発現: 3~4 日

利尿効果発現: 2 時間以内 (3~6 時間後に最大)

4) 高血圧患者での経口投与後の効果持続時間 (外国人データ)⁸⁾

降圧効果持続時間: 1 週以内 (連続投与後)

利尿効果持続時間: 6~12 時間 (単回投与後)

3. 配合錠 (バルサルタンとヒドロクロロチアジドの併用投与)

1) 降圧作用

① 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用⁹⁾

i) 2 日間連続経口投与での降圧作用

SHR に、バルサルタン (VAL、2mg/kg/日) 及びヒドロクロロチアジド (HCTZ、10mg/kg/日) 単独、並びに VAL/HCTZ (2/10mg/kg/日) の併用を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与した。VAL 及び HCTZ 単独投与による平均血圧の低下は、それぞれ 18.5 ± 4.1 及び 16.7 ± 4.6 mmHg であった。VAL/HCTZ を併用投与したとき平均血圧は 29.9 ± 3.9 mmHg 低下し、それぞれの単独投与に比較して相加的な降圧効果が認められた。併用投与したとき心拍数に影響は認められなかった。

SHR における VAL 及び HCTZ 単独、並びに VAL/HCTZ 併用の
2 日間連続経口投与による血圧と心拍数に対する効果

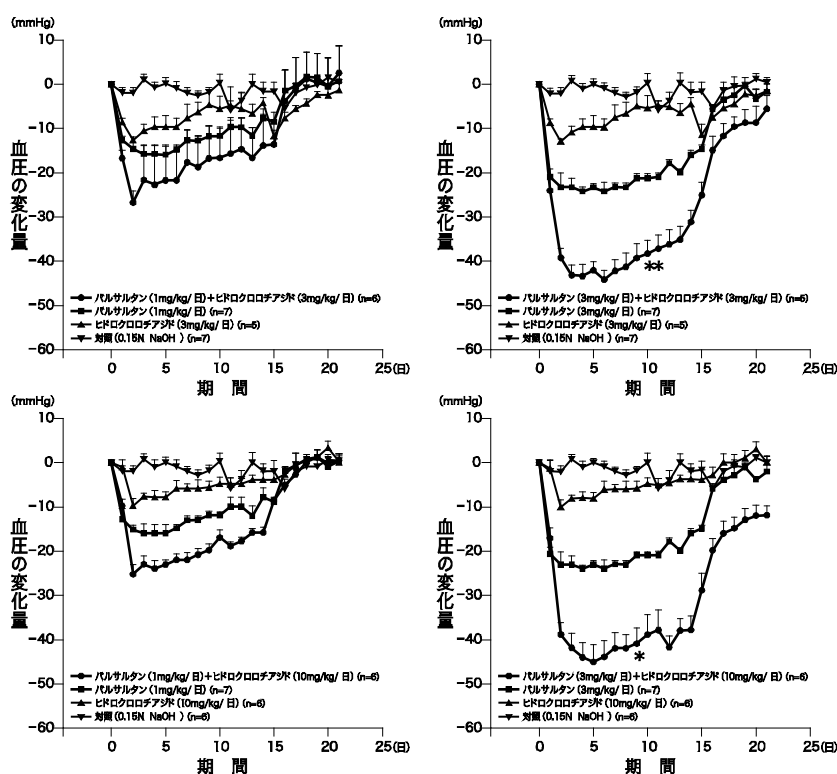
	対照 (蒸留水)	VAL (2mg/kg/日)	HCTZ (10mg/kg/日)	VAL/HCTZ (2/10mg/kg/日)
平均血圧低下値 (mmHg)	8.1±3.0	18.5±4.1	16.7±4.6	29.9±3.9
心拍数 (拍数/分)	3.7±4.5	1.4±10.2	16.3±3.3	15.2±8.0

平均値±標準誤差、n=5、平均血圧低下値、心拍数：投与前値に対する変化量

ii) 2 週間連続皮下投与での降圧効果¹⁰⁾

SHR の 2 週間連続皮下投与試験において、バルサルタン (VAL) /ヒドロクロロチアジド (HCTZ) (1/3, 1/10, 3/3, 3/10mg/kg/日) を併用投与したとき、それぞれの単独投与と比較して降圧効果の増強が認められた。血圧の曲線上面積を指標に降圧効果を比較した結果、VAL 単独群 (1mg/kg/日：-171±18mmHg・日、3mg/kg/日：-292±17mmHg・日) は、HCTZ 単独群 (3mg/kg/日：-110±30mmHg・日、10 mg/kg/日：-79±17 mmHg・日) よりも大きな値を示した。VAL/HCTZ 併用群では 1/3mg/kg/日 が -260±86 mmHg・日、1/10mg/kg/日 が -268±15mmHg・日であり、それぞれの単独群の平均値の合計と比較し増大が認められた。さらに、VAL/HCTZ 併用群の 3/3 及び 3/10 mg/kg/日ではそれぞれ -518±34 及び -532±43 mmHg・日であり、それぞれの単独群の平均値の合計と比較し増大を示した。心拍数の曲線下面積を算出した結果、VAL 単独群及び VAL/HCTZ 併用群の最高用量に増大がみられた。しかしながら、VAL 単独群は投与前半に軽度な上昇を示すだけであった。また、VAL/HCTZ 併用群は投与前半に上昇がみられたが、それ以降は程度が徐々に小さくなり、最終投与日には影響は認めなかった。

SHR における VAL 及び HCTZ 単独、並びに VAL/HCTZ 併用の
2 週間連続皮下投与による降圧作用



平均値±標準誤差、n=5~7

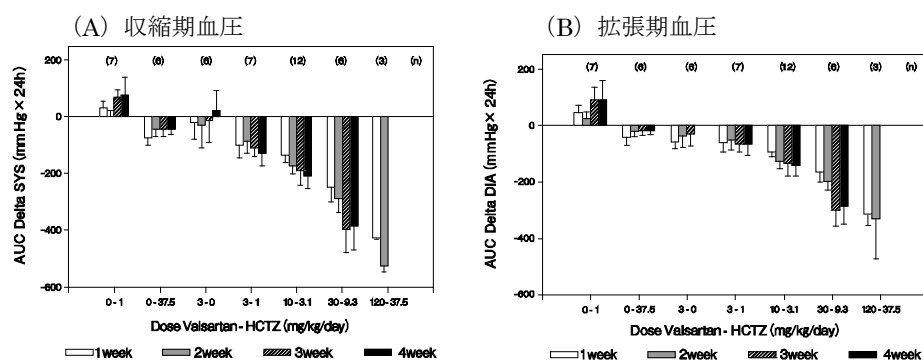
② 正常血圧マーモセットにおける降圧作用 ¹⁾

i) 4週間連続経口投与での降圧作用

マーモセットに、バルサルタン (VAL、3mg/kg/日) 及びヒドロクロロチアジド (HCTZ、1及び37.5mg/kg/日) 単独を1日1回4週間反復経口投与したとき、いずれの投与量も血圧にほとんど影響を及ぼさなかった。

VAL と HCTZ (3/1, 10/3.1, 30/9.3 及び 120/37.5mg/kg/日) を併用投与した場合は、用量依存的に血圧を低下させた。併用投与したすべての用量において、降圧の程度は投与期間に依存して増大する傾向を示し、投与後約2~3週間で定常状態に達した。心拍数は、投与初日に VAL/HCTZ の併用投与で用量依存的な上昇がみられたが、その作用は一過性であった。以上、VAL/HCTZ の 3/1mg/kg/日において降圧効果の増強がみられ、それ以上の投与量でも用量依存的な降圧効果が認められた。

正常血圧マーモセットにおける VAL 及び HCTZ 単独、並びに VAL/HCTZ 併用の4週間反復経口投与による降圧効果



AUC : 曲線下面積, 平均値±標準誤差, () 内は例数を示す

(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

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

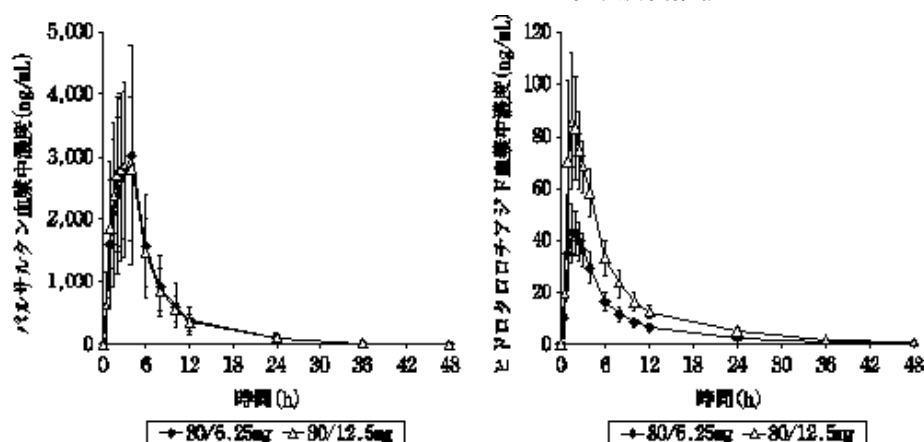
該当資料なし

1) 血漿中濃度の推移（健康成人）

① 単回投与¹²⁾

健康成人男子に本剤（配合錠：VAH）のVAH80/6.25mgまたはVAH80/12.5mg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（VAL）及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）は、それぞれ投与後約3時間及び1.5時間で最高濃度（Cmax）に到達し、消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ約6時間及び9時間であった。

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときのバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移



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

VAH：バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合錠，

VAL：バルサルタン、HCTZ：ヒドロクロロチアジド

Cmax，AUC_{0-inf}，t_{1/2}：平均値 ± 標準偏差，

tmax：中央値（最小～最大）

同試験で、各用量群 26 名の健康成人男子に VAH 錠（80/6.25mg 又は 80/12.5mg）を単回投与したときと、同用量の VAL 錠+HCTZ カプセルを併用単回投与したときの血漿中 VAL 及び HCTZ の薬物動態パラメータを求め、2×4 クロスオーバー法により生物学的同等性を検討した。VAH 錠 80/6.25mg 及び VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 6.25mg（臨床試験用製剤）を単回経口投与、並びに VAH 錠 80/12.5mg 及び VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 12.5mg（臨床試験用製剤）を単回経口投与したときの VAL 及び HCTZ の Cmax 及び AUC_{0-48h} の比（VAH 投与時/単剤併用時）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判断基準として設定した範囲内（0.8~1.25）にあり、VAH 錠 80/6.25mg は、VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 6.25mg の併用に対して、また VAH 錠 80/12.5mg は VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 12.5mg の併用に対して、それぞれ生物学的に同等であった。

② 反復投与

該当資料なし

2) バルサルタンとヒドロクロロチアジドとの相互作用²⁾

健康成人男子 24 名に、バルサルタン (VAL) 錠 80mg 及びヒドロクロロチアジド (HCTZ) カプセル 12.5mg (臨床試験用製剤) をそれぞれ単回投与したときと、VAL 錠 80mg+HCTZ カプセル 12.5mg を併用単回投与したときの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。VAL と HCTZ を併用投与したときの VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は VAL を単回投与したときとほぼ同様の値を示した。一方、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は VAL の併用により若干低下したが、パラメータの比の 90%信頼区間はいずれも相互作用の判断基準として設定した範囲内 (0.8~1.25) であった。また、VAL と HCTZ の未変化体の尿中排泄はともに併用による影響を受けなかった。以上より、併用投与時の両薬剤の間に薬物動態学的相互作用はないと考えられた。

	単回投与		VAL80+HCTZ12.5 の併用投与	
	VAL	HCTZ	VAL	HCTZ
C _{max} (ng/mL)	3,233±847	102.2±30.8	3,126±635	89.9±27.6
t _{max} (h)	2.0(1.0~4.0)	1.5(1.0~3.0)	3.5(1.0~4.0)	2.0(1.0~4.0)
AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	19,688± 5,958	623±114	20,639± 4,356	555±128
t _{1/2} (h)	7.42±1.17	9.87±1.33	7.38±1.08	9.57±1.30

In vitro データ¹³⁾

VAL 及び HCTZ のそれぞれの膜透過性 (吸収過程) に対する相互作用を、ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験により検討した。VAL 及び HCTZ をそれぞれ単独又は同時に添加したときの VAL 及び HCTZ の粘膜側 (apical, A) から基底膜側 (basolateral, B) 方向への見かけの膜透過係数 (P_{app}) の比 (同時添加時/単独添加時) から、それぞれの膜透過性は同時添加による影響を受けず、VAL と HCTZ を併用投与したときに吸収過程で薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男子に VAL 錠 80/12.5mg を単回経口投与したとき¹⁴⁾、空腹時投与に比べ食後投与で VAL の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 32%及び 37%低下し、HCTZ の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 36%及び 22%低下した。VAL 及び HCTZ の t_{max} と t_{1/2} は、空腹時投与と食後投与で差は認められなかった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

バルサルタン : 0.0960±0.0148 (1/h)

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データ²⁾。

ヒドロクロロチアジド : 0.0737±0.0096 (1/h)

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データ²⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

腎クリアランス：0.499±0.128 (L/h)

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データ²⁾。

全身クリアランス：2.19±0.39 (L/h)

健康被験者にバルサルタン 20mg を静注したときのデータ (平均±S.D. n=12) (外国人データ)¹⁵⁾

ヒドロクロロチアジド：

腎クリアランス：19.3±4.8 (L/h)

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データ²⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：16.9±6.9 (L)

健康被験者にバルサルタン 20mg を静注したときのデータ (平均±S.D. n=12) (外国人データ)¹⁵⁾

ヒドロクロロチアジド：3 (L/kg) (外国人データ)¹⁶⁾

(6) その他

該当資料なし

VII-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

VII-4. 吸収

1) 吸収部位

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）¹⁸⁾

胃噴門部及び幽門部を結紮、または腸に結紮ループを作成した雄性ラットに¹⁴Cバルサルタンを0.3mg/匹（胃部結紮群）あるいは0.075mg/匹（腸管結紮群）の用量で胃又はループ内へ投与した。投与後15分及び1時間で、結紮ループの組織並びに内容物中の残存放射エネルギーを求め、バルサルタンの各消化管部位からの吸収性を評価したところ、投与後15分で吸収率は結腸（約10%）を除き16.9～22.7%と、差異は認められなかった。投与後1時間では、胃からの吸収率が44%と最も高く、次いで十二指腸（約38%）であったが、他の消化管部位での吸収は19.2～30.7%であった。従って、バルサルタンは胃及び小腸上部より主として吸収されるものの、それ以外の広範な部位においても吸収は起こると考えられた。

ラットにおける¹⁴Cバルサルタンの消化管吸収

時間	吸 収 率 (%)				
	胃	十二指腸	空 腸	回 腸	結 腸
15分	17.0±6.6	16.9± 3.2	22.7±20.1	18.0±1.5	9.5±5.3
1時間	44.3±0.7	37.5±23.0	19.2±11.7	30.7±5.7	20.6±5.6

投与量：0.3mg/rat(胃), 0.075mg/rat(腸), n=3、平均±標準偏差

ヒドロクロロチアジド：

主に十二指腸、空腸上部（外国人データ）¹⁹⁾

2) 吸収率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：39%（外国人データ、「VII-4.4）バイオアベイラビリティ」の項参照）

ヒドロクロロチアジド：60～80%（外国人データ）¹⁹⁾

3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）²⁰⁾

¹⁴Cバルサルタン 3mg/kg を、胆管カニューレを施した雄性ラット（CrI: CD(SD)BR系）に単回経口投与した後の胆汁、尿および糞中への放射能の累積排泄率を算出した。投与後96時間までに胆汁中には投与量の38.0±2.5%が排泄された。尿および糞中累積排泄率は、それぞれ3.2±3.1%並びに53.5±5.3%であり、総回収率は94.8%であった。従って、バルサルタン 3mg/kg をラットに経口投与したとき、少なくとも投与量の41.2%（胆汁排泄率+尿中排泄率）は吸収されると考えられた。

次に、¹⁴Cバルサルタン 3mg/kg をラットに経口投与後12時間まで採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与した時、投与後96時間までに投与放射能の11.6±2.7%が胆汁中に、1.8±1.4%が尿中に排泄された。従って、胆汁中に排泄された放射能の13.4%は再吸収されたと考えられた（腸肝循環）。

ヒドロクロロチアジド：

胆汁中に排泄されない。（外国人データ）¹⁹⁾

4) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

健康成人男性 12 名にバルサルタン 20mg (生理食塩水に溶解) を静脈内投与又は 80mg を空腹時に単回経口投与し (クロスオーバー法で実施)、血漿中未変化体濃度を測定した。経口投与後の血漿中未変化体は、投与後 1 時間に最高濃度に到達し、その後 7.5 時間の $t_{1/2}$ で消失した。静脈内投与をしたときの $t_{1/2}$ は 9.45 時間であった。経口と静注後の未変化体の AUC より算出した絶対的バイオアベイラビリティは 39%であった。(外国人データ) ¹⁵⁾

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ (ラット)

ラットでは移行しにくい。濃度はVII-5.(5)の項参照

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ (ラット) ²¹⁾

¹⁴C バルサルタン 600mg/kg を、妊娠 18 日目のラットに単回投与した後、1 時間後及び 24 時間後の各臓器別の放射能濃度を測定した。胎児中の放射能濃度は、投与 1 時間後で 4 μ g eq./g を示し、母獣の血液中濃度 (9 μ g eq./g) の半分以下であった。投与後 24 時間では胎児中に認められた放射能は、3-4 μ g eq./g であった。

組 織	濃 度 (μ g eq./g)	
	1 時間	24 時間
母 獣		
血液	9	<3
腎臓	27	—
肝臓	47	27
肺	7	3
胎盤	5	<3
羊水	4	<3
胎 児	4	3-4

ヒドロクロロチアジド：移行する (外国人データ) ²²⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）²³⁾

分娩後 13 日目の授乳期ラットに ^{14}C バルサルタン 3mg/kg を非絶食下单回経口投与した時の乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中の放射能濃度推移は血漿に比べて遅れ、投与後 4 時間で最高濃度に達した。C_{max} は最高血漿中濃度の 1/20 以下であった。t_{1/2} は 12.5 時間と血漿 t_{1/2} の約 2 倍であった。AUC は血漿の約 1/4 であった。乳汁中放射能は投与後 48 時間には C_{max} の 1/15 以下まで低下し、検出限界（約 2ng eq./mL）付近となった。

^{14}C バルサルタンを授乳中のラットに非絶食下单回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
乳 汁	4	0.047	0.662	12.5
血 漿	0.25	1.152	2.887	6.1

投与量：3mg/kg、授乳中：分娩後13日目

薬物動態パラメータ：原著の2例又は3例の乳汁あるいは血漿中濃度データの平均値を用いてノンコンパートメント解析により算出

ヒドロクロロチアジド：移行する（外国人データ）²⁴⁾

(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

<参考>

バルサルタン：動物データ（ラット）

① 単回投与²⁵⁾

^{14}C バルサルタン 3mg/kg を、雄性ラットに非絶食下单回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度推移を下表に示す。投与後 1 時間（t_{max} 付近）においては、放射能は主として消化管組織（胃及び小腸上部）に認められた。肝臓及び腎臓中の放射能（肝臓：1.821±0.419 $\mu\text{g eq./g}$ 、腎臓：0.451±0.064 $\mu\text{g eq./g}$ ）は、血液中濃度（0.274±0.183 $\mu\text{g eq./g}$ ）のそれぞれ約 7 倍並びに約 2 倍であったが、他の臓器・組織は血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。脳・精巣への放射能の移行は低く、血液中濃度の 1/10 以下であった。消化管を除く各臓器・組織内の放射線濃度は、その後血液中濃度とほぼ平行して消失し、24 時間後では、主として消化管及び肝臓に放射能が認められた。投与後 168 時間では、肝臓にのみ放射能の残存が認められた（0.004±0.001 $\mu\text{g eq./g}$ 、投与量の 0.01%）。

¹⁴Cバルサルタンを雄性ラットに単回投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組 織	濃 度 (μg eq./g)			
	1時間	8時間	24時間	168時間
血 液	0.274±0.183	0.042±0.022	0.005±0.003	0.000
血 漿	0.597±0.403	0.078±0.043	0.009±0.006	0.000
唾液腺	0.081±0.030	0.009±0.005	0.002±0.001	0.000
甲状腺	0.106±0.039	0.000	0.000	0.000
胸 腺	0.022±0.012	0.003±0.003	0.000	0.000
肺	0.199±0.149	0.027±0.018	0.002±0.003	0.000
心 臓	0.063±0.036	0.008±0.003	0.001±0.002	0.000
大動脈	0.111±0.048	0.013±0.022	0.000	0.000
大静脈	0.357±0.233	0.028±0.012	0.004±0.006	0.000
肝 臓	1.821±0.419	0.550±0.104	0.057±0.039	0.004±0.001
膵 臓	0.056±0.019	0.010±0.004	0.002±0.002	0.000
脾 臓	0.038±0.024	0.009±0.003	0.004±0.004	0.000
副 腎	0.080±0.053	0.025±0.043	0.003±0.006	0.000
膀胱	0.103±0.032	0.055±0.047	0.000	0.000
腎 臓	0.451±0.064	0.118±0.025	0.021±0.012	0.000
白色脂肪	0.030±0.009	0.003±0.003	0.000	0.000
前立腺	0.041±0.028	0.003±0.006	0.002±0.003	0.000
精 巢	0.027±0.019	0.009±0.006	0.001±0.002	0.000
精巢上皮	0.027±0.011	0.014±0.006	0.001±0.001	0.000
筋 肉	0.026±0.005	0.004±0.001	0.000	0.000
骨 髄	0.059±0.037	0.012±0.020	0.000	0.000
腸間膜リンパ節	0.115±0.074	0.032±0.024	0.002±0.002	0.000
前 胃	9.255±0.886	2.059±0.192	0.897±0.259	0.000
腺 胃	3.890±3.069	0.371±0.364	0.041±0.056	0.000
十二指腸	1.038±0.280	0.313±0.118	0.025±0.020	0.000
空 腸	5.300±2.599	0.622±0.320	0.088±0.087	0.000
回 腸	0.156±0.112	2.286±1.008	0.065±0.061	0.000
盲 腸	0.145±0.053	3.714±2.962	0.152±0.087	0.000
結 腸	0.124±0.086	5.699±6.552	0.100±0.070	0.000
褐色脂肪	0.125±0.104	0.010±0.005	0.005±0.007	0.000
ハダゲ腺	0.075±0.020	0.005±0.005	0.002±0.003	0.000
眼 球	0.059±0.051	0.005±0.001	0.002±0.003	0.000
脳	0.013±0.005	0.000	0.001±0.002	0.000
下垂体	0.049±0.085	0.000	0.000	0.000
皮 膚	0.114±0.064	0.022±0.011	0.005±0.004	0.000

投与量：3mg/kg n=3 平均±標準偏差

② 反復投与²⁶⁾

雄性ラットに¹⁴Cバルサルタン 3mg/kg を、1日1回、14日間非絶食下で反復経口投与し、投与後1、8、24、及び168時間の臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与後1時間及び8時間の臓器・組織内放射能濃度は、単回投与時とほぼ同じ分布パターンであり、いずれも血液中濃度とほぼ平行して消失した。168時間後では主として肝臓に放射能の残存が認められた(0.025±0.007μg eq./g)が、肝臓への残存放射能量は総投与量の0.005%以下であった。従って、バルサルタンの体内からの消失は速やかであり、反復投与による特定臓器への蓄積傾向はないと考えられた。

ヒドロクロロチアジド：

赤血球と血漿に、3.5：1に分布する(外国人データ)¹⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

¹⁴Cバルサルタンを0.05～5μg/mLの濃度で添加したときの、ヒト血漿及び各種血漿中蛋白質との結合率を平衡透析法により測定した。

ヒト血漿蛋白へのバルサルタンの結合率は93.0%～95.9%であり、濃度に依存しなかった。バルサルタンはほとんどが血清アルブミンに結合し、アルブミン上の結合部位はワルファリンサイトであった。なお、バルサルタンの血漿中蛋白質との結合は可逆的であった。(in vitro)¹⁷⁾

また、ヒトにおいて、バルサルタンとワルファリンの併用による薬物相互作用は認められなかった。(外国人データ)²⁷⁾

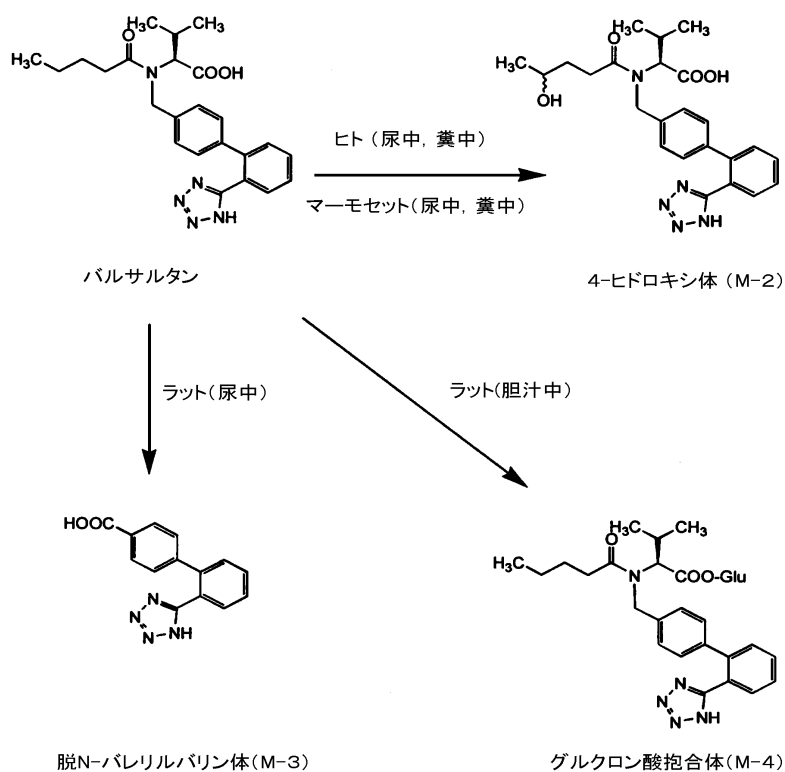
ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

バルサルタン：

¹⁴C バルサルタンを投与後の動物又はヒトから採取した糞あるいは組織の試料等から代謝物を有機溶媒に抽出した。標品との照合等により、抽出した試料中の代謝物の化学構造を推定した。動物及びヒトにおけるバルサルタンの推定代謝経路を示す²⁸⁾。



健康成人男性 5 名に ¹⁴C バルサルタンを 80mg 空腹時単回経口投与後、採取した尿、糞中の未変化体及び代謝物の組成を分析した。(外国人データ)³⁰⁾

試料	採取時間 (h)	代謝物の組成 (投与量に対する%)				
		放射能	バルサルタン	M-2	M-3	M-4
尿	0-48	12.9±3.6	9.8±2.5 (76.0)	1.1±0.6 (8.5)	未検出	未検出
糞	0-72*)	83.1±4.0	70.8±6.5 (85.2)	8.0±3.0 (9.6)	未検出	未検出

投与量：80mg (pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解)、n=5, 平均±標準偏差
 () 内：尿中または糞中総放射能に対する割合 [(%)、原著のデータを用いて算出]
 *) : 168hまでに糞中排泄された放射能の97%が含まれる試料を用いた (主として12-72h)

[L 体 (本薬) から R 体 (不活性光学異性体) への生体内変換]

本薬は 1 個の不斉炭素原子を有するため光学異性体 (R 体) が存在するが、ヒト血漿中に R 体は検出されず、ヒトにおいて生体内変換は起こらないと考えられる。

ヒドロクロロチアジド：

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 を併用単回投与後、24 時間までに投与量の 74.4%のヒドロクロロチアジドが未変化体として尿中に排泄された²⁾。

健康被験者に ¹⁴C ヒドロクロロチアジドを経口投与したとき、尿中に投与量の 57.5~82.7%が排泄され、その 95%は未変化体であった。(外国人データ)¹⁹⁾

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

ヒト肝ミクロソームを用いた試験によると、代謝物 M-2 (4-OH 体) の生成には CYP2C9 が關与することが確認された (*in vitro*)³⁰⁾。しかしながら、ヒトにおける M-2 の生成は、バルサルタンの投与量の 9%程度のため、全体的に代謝酵素の寄与は低いと考えられる (外国人データ)²⁹⁾。

ヒドロクロロチアジド：

ほとんど代謝されない。(外国人データ)¹⁹⁾：

(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

<参考>

バルサルタン：

AT₁ 受容体膜標本として調製したラット大動脈平滑筋細胞膜分画において、ヒト主要代謝物である 4-ヒドロキシ体 (M-2) の結合親和性は、バルサルタンの約 1/200 であった。80mg のバルサルタンをヒトに経口投与したとき、血漿中には主として未変化体として存在し、M-2 の血漿中濃度は低く、また、M-2 の尿糞中への排泄も投与量の 9%と低いことを考慮すると、M-2 の薬理作用への寄与はほとんどないと考えられる。 (*in vitro*)³¹⁾

ヒドロクロロチアジド：

ほとんど代謝されない。(外国人データ)¹⁹⁾

VII-7. 排泄

バルサルタン：

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 時間までに投与量の 12.0%のバルサルタンが未変化体として尿中に排泄された²⁾。

健康成人男性 5 名に ¹⁴C バルサルタンを 80mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与量の 13.2±3.8%が尿中に、85.7±4.5%が糞中に排泄された。(外国人データ)²⁹⁾

¹⁴C バルサルタンを健康成人男性に空腹時単回経口投与した時の尿及び糞中への排泄(外国人データ)

投与後の時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	総排泄率
48	12.9±3.6	48.6±18.6	61.4±16.5
96	13.1±3.8	80.3±11.4	93.4±8.1
168	13.2±3.8	85.7±4.5	98.9±1.0

投与量：80mg (pH7.5,50mmol/L リン酸緩衝液に溶解)、n=5、平均±標準偏差

ヒドロクロロチアジド²⁾：

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 時間までに投与量の 74.4%のヒドロクロロチアジドが未変化体として尿中に排泄された。

VII-8. トランスポーターに關する情報

ヒト肝細胞及び OATP1B1/ MRP2 を発現させた MDCKII 細胞を用いた試験系において、バルサルタンは OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが報告されている (*in vitro*)^{32) 33)}。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

バルサルタン：

透析患者 5 名 (Cr<10mL/min) にバルサルタン 80mg を血液透析日及び非透析日に絶食下で服薬させ、透析日 (投与 4 時間後に血液透析を開始) と非透析日の薬物動態パラメータを比較した (表-A)。また、透析開始 2 時間後 (投与後 6 時間) に個々の患者より、透析装置通過前後の血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した (表-B)。

その結果、C_{max} 及び AUC の透析日/非透析日の比の平均値 (5 名) はそれぞれ 1.3 及び 1.6 であったが、これは吸収の被験者内変動の範囲内であった。透析日の消失半減期は非透析日に比べて短縮する傾向は見られなかった。また、透析装置を通過直前の血漿中未変化体濃度と通過直後の血漿中未変化体濃度に差は見られなかった。

以上の結果より、バルサルタンは透析により容易に除去されないと考えられた。(外国人データ) 34)

(表-A) 透析患者における薬物動態パラメータ (外国人データ)

	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
透析日	2.8±2.4	2.58±1.90	29.12±30.06	8.9±2.8
非透析日	2.6±0.5	2.05±0.91	18.70±12.32	9.3±1.6
比率*)	—	1.3±0.7	1.6±1.0	—

投与量：80mg (バルサルタンカプセル)、n=5、平均±標準偏差

解析方法：ノンコンパートメント解析

投与4時間後に血液透析を開始。*)：— は比率の算出せず。

(表-B) 透析装置の通過直前、直後の血漿中濃度*)

	通過直前	通過直後
血漿中濃度 (µg/mL)	2.12±2.60	2.17±2.54

投与量：80mg (バルサルタンカプセル)、n=5、平均±標準偏差

*)：投与4時間後に血液透析を開始し、透析開始2時間後に透析装置の通過直前及び通過直後の血漿中未変化体濃度

ヒドロクロロチアジド：該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII-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

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>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アミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p><p>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]</p><p>2.5 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]</p><p>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]</p><p>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]</p><p>2.8 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]</p></div> <p>(解説)</p> <p>2.1、2.2 本剤の成分にて以前に過敏症を起こした患者、チアジド系薬剤またはその類似化合物に過敏症を起こしたことがある患者は、本剤の投与により過敏症を再発する可能性が高いため、投与を避ける必要がある。</p> <p>2.3 VIII-6. (5) 妊婦の項参照</p> <p>2.4 ヒドロクロロチアジドは、無尿の患者または透析患者では降圧効果が期待できないため投与を避ける必要がある。</p> <p>2.5、2.6 ヒドロクロロチアジドは、急性腎障害患者及び体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者に投与すると、急性腎障害やこれらの電解質失調を悪化させるおそれがあるため、投与を避ける必要がある。</p> <p>2.7 アリスキレンフマル酸塩の添付文書との整合性を図り、ACE 阻害剤ならびに ARB に共通の注意事項として「禁忌」及び「相互作用」の項にアリスキレンフマル酸塩との併用に関する注意を記載している。(VIII-7.「相互作用」(1)の項参照)</p> <p>2.8 「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物において、「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項にチアジド系利尿剤が記載されたため、本剤においても記載した。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-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 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]
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

(解説)

- 8.1 本剤は配合剤であるため、配合成分であるバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの双方の副作用が発現する可能性を考慮して設定した。
- 8.2 本剤の国内臨床試験において高尿酸血症 (5.3%) 及び血中尿酸増加 (12.0%) が認められ、また、国内 1303 試験において、高尿酸血症及び血中尿酸増加の副作用発現頻度がヒドロクロロチアジドの用量増加に伴って上昇する傾向が示されているため、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの影響を考慮し設定した。
- 8.3 本剤の配合成分であるヒドロクロロチアジドによる低カリウム血症の可能性を考慮して設定した。
- 8.4 バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤で肝炎が報告されており、肝機能の検査値をモニターするなど十分に注意する必要がある。
- 8.5 バルサルタン投与後に手術を行うと、手術時の血圧低下を助長し、過度の低血圧を起こすおそれがあるため、手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- 8.6 他の降圧剤と同様に、降圧作用によるめまい、ふらつき等が考えられることから、降圧剤共通の注意事項として記載した。
- 8.7、8.8 記載どおり (ヒドロクロロチアジドの利尿作用に関連する注意である。)

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 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、嚴重な減塩療法中の患者では、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。 [11.1.7 参照]
- 9.1.6 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者
急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 9.1.7 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者
高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。
- 9.1.8 下痢、嘔吐のある患者
電解質失調があらわれるおそれがある。
- 9.1.9 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者
血清カルシウムを上昇させるおそれがある。
- 9.1.10 交感神経切除後の患者
本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、アンジオテンシンⅡにより糸球体濾過圧が維持されている。このような患者にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し、糸球体濾過圧が低下すること、また腎動脈狭窄のある患者では糸球体濾過圧の低下にもかかわらず腎血流量が増加せず、病態を更に悪化させるおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける必要がある。
- 9.1.2 ディオバン錠の電子添文では、高カリウム血症の患者に対しては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けることとなっている。一方、ヒドロクロロチアジドの副作用として血中カリウム減少が知られており、本剤の国内臨床試験において、血中カリウム増加、血中カリウム減少が認められたため、本剤の配合成分であるバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの双方の副作用が発現する可能性を考慮して設定した。
- 9.1.3 記載どおり
- 9.1.4 ディオバン錠の電子添文にあわせて設定した。
- 9.1.5 ヒドロクロロチアジドはナトリウム排泄作用があり、減塩療法中の患者にヒドロクロロチアジドを投与すると低ナトリウム血症を起すおそれがある。体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、バルサルタンの投与により症候性の低血圧が生じるおそれがあり、過度の降圧から生じたと考えられる失神および意識消失等が認められている。これらの患者に本剤を投与する場合、患者の状態を十分に注意する必要がある。
- 9.1.6 ヒドロクロロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあり、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

- 9.1.7 チアジド系薬剤は、高尿酸血症、高血糖症を来すことが知られており、これらの患者に本剤を投与すると、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。
- 9.1.8 下痢、嘔吐のある患者にヒドロクロロチアジドを投与すると、電解質失調があらわれるおそれがある。
- 9.1.9 ヒドロクロロチアジドは、カルシウム再吸収を促進させ、血清カルシウムの上昇を起こすおそれがある。これらの患者では、高カルシウム血症を助長するおそれがある。
- 9.1.10 ヒドロクロロチアジドにより降圧作用が増強されるおそれがあり、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。 [2.4 参照]

9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。 [2.5 参照]

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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下するおそれがある。なお、バルサルタンにより腎機能障害が悪化するおそれもある。

9.2.4 腎機能障害患者（透析患者、急性腎不全の患者を除く）

定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがある。

(解説)

9.2.1、9.2.2 VIII-2. 禁忌内容とその理由の項参照。

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

9.2.4 記載どおり

(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]

(解説)

9.3.1 胆汁排泄される薬剤の肝障害時の排泄には、肝細胞障害より胆汁うっ滞を生じる障害の関与が重要とされている。バルサルタンは主として胆汁中に排泄され、肝障害の患者、特に胆汁性肝硬変および胆汁うっ滞のある患者では血中薬物濃度が上昇するおそれがある。また海外で軽度～中等度の肝障害患者で、健康成人と比較してバルサルタンの血漿中濃度の上昇が認められている。また、肝障害患者ではヒドロクロロチアジドにより肝性昏睡が誘発されるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{35) 36)}。

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、投与中に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。

(解説)
記載どおり

(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^{37) 38)}。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³⁹⁾。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]

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)
記載どおり

(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。

(解説)

記載どおり

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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

9.8.3 急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。

9.8.4 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

9.8.5 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(解説)

9.8.1 降圧剤の共通の注意である。

9.8.2 バルサルタンの注意である。

9.8.3～9.8.5 ヒドロクロロチアジドの注意である。

VIII-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。
デスマプレシン酢酸塩 水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多 尿による夜間頻尿) [2.8 参照]	低ナトリウム血症が発 現するおそれがある。	ヒドロクロロチアジド とデスマプレシン酢酸 塩水和物のいずれも低 ナトリウム血症が発現 するおそれがある。

(解説)

VIII-2. 禁忌内容とその理由の項参照

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中樞抑制作用とヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧低下があらわれる可能性がある。
アルコール		ヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性がある。
ツボクラリンの類似作用物質 パンクロニウム臭化物	ツボクラリンの類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。 血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。 リチウム中毒を起こすことが報告されている。	ヒドロク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。 バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起これると考えられている。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロ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。またヒドロクロチアジドとジアゾキシドはともに尿酸排泄抑制作用を有する。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。陰イオン交換樹脂剤投与の少なくとも4時間前に投与する等、投与時間をずらすことで薬剤相互作用を最小限にできるとの報告がある。	陰イオン交換樹脂剤の吸着作用によりヒドロクロ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 ピペリデン	チアジド系薬剤の作用が増強されるおそれがある。	チアジド系薬剤の吸収が促進される可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	ヒドロクロチアジドとカルバマゼピンはともに血清中のナトリウムを低下させることがある。

(解説)

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

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

Ⅷ-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.3 肝炎（頻度不明）

[8.4 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^{40) 41) 42) 43)}。

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（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚障害	—	発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹、紅斑	紫斑、皮膚エリテマトーデス
精神神経系障害	めまい、頭痛	傾眠	不眠症、知覚異常、しびれ、味覚異常
血液及びリンパ系障害	白血球数増加	好酸球数増加、貧血	—
心臓障害	—	不整脈、動悸	頻脈、心房細動
血管障害	低血圧	起立性低血圧	顔面潮紅、ほてり
胃腸障害	—	腹痛、腹部不快感、下痢、嘔気	膵炎、嘔吐、便秘
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

(解説)

国内臨床試験においてバルサルタンとヒドロクロロチアジドが投与された患者で 1%以上に認められた副作用、本剤の CCDS (企業中核データシート) に記載されている副作用、本剤の成分であるバルサルタン又はヒドロクロロチアジドの注意事項等情報のその他の副作用の項に記載されている副作用を記載した。

注意 1) 副作用の頻度については、国内臨床試験成績に基づき分類した。また、本剤の CCDS 又はバルサルタン又はヒドロクロロチアジドの添付文書に記載があるが、国内で実施された臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

注意 2) 以下の副作用については、国内臨床試験で認められた類似の副作用を併合して頻度を求めた。

副作用名(併合した副作用)

発疹 (発疹, 蕁疹)、めまい (浮動性めまい, 体位性めまい, 回転性めまい)、好酸球数増加 (好酸球増加症, 好酸球数増加)
 貧血 (貧血, 赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少)
 低血圧 (低血圧, 血圧低下)、腹部不快感 (腹部不快感, 心窩部不快感, 胃不快感)
 蛋白尿 (蛋白尿, 尿中蛋白陽性)、尿中血陽性 (尿中血陽性, 血尿)
 高尿酸血症 (高尿酸血症, 血中尿酸増加)、咽頭炎 (咽頭炎, 咽頭の炎症)

副作用発現状況一覧（承認時の臨床試験：
国内 1303、1301、1303E1 試験の配合錠と併用投与例の集計及び特定使用成績調査の集計）

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計
調査施設数	66	613	677
調査症例数	656	2920	3576
副作用等の発現症例数	288	285	573
副作用等の発現件数	569	383	952
副作用等の発現症例率	43.90%	9.76%	16.02%
副作用等の種類	発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	13 (1.98)	-	13 (0.36)
* 膀胱炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 歯肉炎	3 (0.46)	-	3 (0.08)
* 帯状疱疹	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 鼻咽頭炎	5 (0.76)	-	5 (0.14)
* 歯周炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
咽頭炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 上気道感染	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* ウイルス性腸炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 肺の悪性新生物	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	4 (0.61)	-	4 (0.11)
貧血	2 (0.30)	-	2 (0.06)
好酸球増加症	2 (0.30)	-	2 (0.06)
代謝および栄養障害	40 (6.10)	91 (3.12)	131 (3.66)
脱水	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 糖尿病	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.06)
糖尿病	2 (0.30)	3 (0.10)	5 (0.14)
痛風	1 (0.15)	-	1 (0.03)
高カリウム血症	-	4 (0.14)	4 (0.11)
高トリグリセリド血症	2 (0.30)	-	2 (0.06)
高尿酸血症	35 (5.34)	72 (2.47)	107 (2.99)
低クロール血症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
低カリウム血症	-	11 (0.38)	11 (0.31)
低ナトリウム血症	-	4 (0.14)	4 (0.11)
食欲減退	-	2 (0.07)	2 (0.06)
高脂血症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
高クレアチニン血症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	-	4 (0.14)	4 (0.11)
* 譫妄	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* うつ病	-	2 (0.07)	2 (0.06)
* 統合失調症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 自傷念慮	-	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	32 (4.88)	20 (0.68)	52 (1.45)
* 脳出血	-	1 (0.03)	1 (0.03)
脳血栓症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 認知症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	9 (1.37)	8 (0.27)	17 (0.48)
体位性めまい	10 (1.52)	3 (0.10)	13 (0.36)
頭部不快感	1 (0.15)	-	1 (0.03)
頭痛	11 (1.68)	6 (0.21)	17 (0.48)
意識消失	-	1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠	2 (0.30)	-	2 (0.06)
失神	2 (0.30)	-	2 (0.06)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計
眼障害	5 (0.76)	-	5 (0.14)
* 白内障	1 (0.15)	-	1 (0.03)
眼部腫脹	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 網膜剥離	1 (0.15)	-	1 (0.03)
視力障害	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* フォークト・小柳・原田症候群	1 (0.15)	-	1 (0.03)
耳および迷路障害	4 (0.61)	1 (0.03)	5 (0.14)
* 耳痛	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* メニエール病	1 (0.15)	-	1 (0.03)
耳鳴	1 (0.15)	-	1 (0.03)
回転性めまい	2 (0.30)	-	2 (0.06)
心臓障害	9 (1.37)	3 (0.10)	12 (0.34)
不整脈	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 房室ブロック	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 徐脈	-	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	3 (0.46)	1 (0.03)	4 (0.11)
* 上室性期外収縮	2 (0.30)	-	2 (0.06)
上室性頻脈	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 心室性期外収縮	4 (0.61)	-	4 (0.11)
血管障害	5 (0.76)	20 (0.68)	25 (0.70)
* 血圧変動	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 高血圧	-	1 (0.03)	1 (0.03)
低血圧	3 (0.46)	14 (0.48)	17 (0.48)
起立性低血圧	1 (0.15)	2 (0.07)	3 (0.08)
* 末梢血管障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血管炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* コントロール不良の血圧	-	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器、胸部および縦隔障害	6 (0.91)	2 (0.07)	8 (0.22)
* 慢性気管支炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
咳嗽	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.08)
呼吸困難	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 咽喉刺激感	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 上気道の炎症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 鼻部不快感	1 (0.15)	-	1 (0.03)
咽喉の炎症	1 (0.15)	-	1 (0.03)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計
胃腸障害	21 (3.20)	12 (0.41)	33 (0.92)
腹部不快感	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.08)
腹部膨満	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.06)
上腹部痛	3 (0.46)	-	3 (0.08)
* 腹水	-	1 (0.03)	1 (0.03)
便秘	-	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.08)
* 消化不良	3 (0.46)	1 (0.03)	4 (0.11)
* 嚥下障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 腸炎	2 (0.30)	-	2 (0.06)
* 胃ポリープ	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 胃潰瘍	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 胃炎	2 (0.30)	-	2 (0.06)
悪心	1 (0.15)	2 (0.07)	3 (0.08)
* 急性膵炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 口内炎	2 (0.30)	-	2 (0.06)
* 歯痛	1 (0.15)	-	1 (0.03)
嘔吐	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 舌乾燥	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 大腸ポリープ	1 (0.15)	-	1 (0.03)
心窩部不快感	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.08)
* 食道不快感	1 (0.15)	-	1 (0.03)
口の間覚鈍麻	-	1 (0.03)	1 (0.03)
軟便	1 (0.15)	-	1 (0.03)
肝胆道系障害	14 (2.13)	5 (0.17)	19 (0.53)
肝機能異常	14 (2.13)	5 (0.17)	19 (0.53)
皮膚および皮下組織障害	18 (2.74)	23 (0.79)	41 (1.15)
皮膚炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 接触性皮膚炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
薬疹	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.06)
* 異汗性湿疹	1 (0.15)	-	1 (0.03)
湿疹	6 (0.91)	2 (0.07)	8 (0.22)
紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 多形紅斑	1 (0.15)	-	1 (0.03)
光線過敏性反応	4 (0.61)	6 (0.21)	10 (0.28)
そう痒症	1 (0.15)	2 (0.07)	3 (0.08)
発疹	3 (0.46)	6 (0.21)	9 (0.25)
全身性皮疹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒性皮疹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
日光皮膚炎	1 (0.15)	3 (0.10)	4 (0.11)
蕁麻疹	1 (0.15)	2 (0.07)	3 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害	13 (1.98)	2 (0.07)	15 (0.42)
関節痛	1 (0.15)	-	1 (0.03)
背部痛	1 (0.15)	-	1 (0.03)
筋痙縮	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.08)
* 変形性関節症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
四肢痛	3 (0.46)	1 (0.03)	4 (0.11)
* 関節周囲炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 変形性脊椎症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 腱鞘炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
筋骨格硬直	2 (0.30)	-	2 (0.06)
筋骨格不快感	1 (0.15)	-	1 (0.03)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計
腎および尿路障害	27 (4.12)	32 (1.10)	59 (1.65)
高窒素血症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 尿管結石	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.06)
* 尿路結石	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血尿	3 (0.46)	-	3 (0.08)
* 腎結石症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 夜間頻尿	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 頻尿	6 (0.91)	10 (0.34)	16 (0.45)
* 多尿	-	1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿	15 (2.29)	-	15 (0.42)
腎障害	-	2 (0.07)	2 (0.06)
腎不全	-	5 (0.17)	5 (0.14)
慢性腎不全	-	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能障害	3 (0.46)	10 (0.34)	13 (0.36)
生殖系および乳房障害	3 (0.46)	-	3 (0.08)
* 良性前立腺肥大症	2 (0.30)	-	2 (0.06)
* 女性化乳房	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 前立腺炎	1 (0.15)	-	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (2.29)	8 (0.27)	23 (0.64)
無力症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
胸部不快感	1 (0.15)	-	1 (0.03)
胸痛	2 (0.30)	-	2 (0.06)
疲労	4 (0.61)	-	4 (0.11)
* 異常感	3 (0.46)	2 (0.07)	5 (0.14)
倦怠感	3 (0.46)	1 (0.03)	4 (0.11)
末梢性浮腫	2 (0.30)	2 (0.07)	4 (0.11)
* 疼痛	1 (0.15)	-	1 (0.03)
口渴	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 全身健康状態低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 異物感	1 (0.15)	-	1 (0.03)

	承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計		承認時迄 の状況	特定使用 成績調査	合計
臨床検査	187 (28.51)	111 (3.80)	298 (8.33)	ヘモグロビン減少	3 (0.46)	-	3 (0.08)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.29)	5 (0.17)	20 (0.56)	* 肝機能検査異常	-	1 (0.03)	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.68)	1 (0.03)	12 (0.34)	* リンパ球数減少	5 (0.76)	-	5 (0.14)
* 好塩基球数増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)	* リンパ球数増加	3 (0.46)	-	3 (0.08)
血中ビリルビン増加	8 (1.22)	1 (0.03)	9 (0.25)	* 単球数減少	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血中クロール減少	1 (0.15)	-	1 (0.03)	* 単球数増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血中コレステロール増加	6 (0.91)	-	6 (0.17)	* 好中球数減少	3 (0.46)	-	3 (0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25 (3.81)	-	25 (0.70)	* 好中球数増加	5 (0.76)	-	5 (0.14)
血中クレアチニン増加	14 (2.13)	17 (0.58)	31 (0.87)	* 血小板数減少	3 (0.46)	-	3 (0.08)
血中ブドウ糖増加	7 (1.07)	2 (0.07)	9 (0.25)	* 前立腺特異性抗原増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.76)	-	5 (0.14)	赤血球数減少	3 (0.46)	-	3 (0.08)
血中カリウム減少	3 (0.46)	3 (0.10)	6 (0.17)	白血球数減少	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血中カリウム増加	2 (0.30)	5 (0.17)	7 (0.20)	白血球数増加	7 (1.07)	-	7 (0.20)
血圧低下	6 (0.91)	21 (0.72)	27 (0.76)	* 血中リン増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)
拡張期血圧低下	-	4 (0.14)	4 (0.11)	* 血小板数増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 血圧上昇	3 (0.46)	1 (0.03)	4 (0.11)	尿中蛋白陽性	16 (2.44)	-	16 (0.45)
* 収縮期血圧上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)	* 心筋虚血の心電図所見	1 (0.15)	-	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	1 (0.15)	-	1 (0.03)	* 全身健康状態異常	-	2 (0.07)	2 (0.06)
血中尿素増加	11 (1.68)	15 (0.51)	26 (0.73)	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.76)	-	5 (0.14)
血中尿酸増加	79 (12.04)	50 (1.71)	129 (3.61)	* 便潜血	1 (0.15)	-	1 (0.03)
* 心電図ST部分下降	1 (0.15)	-	1 (0.03)	* 便潜血陽性	1 (0.15)	-	1 (0.03)
好酸球数増加	4 (0.61)	-	4 (0.11)	* ウエスト周囲径増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (3.66)	9 (0.31)	33 (0.92)	* 栄養状態異常	-	1 (0.03)	1 (0.03)
尿中ブドウ糖陽性	6 (0.91)	-	6 (0.17)	* QOL低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* グリコヘモグロビン増加	1 (0.15)	-	1 (0.03)	* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.15)	-	1 (0.03)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.15)	3 (0.10)	4 (0.11)	* 尿中ウロビリノーゲン増加	2 (0.30)	-	2 (0.06)
ヘマトクリット減少	2 (0.30)	-	2 (0.06)	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.15)	-	1 (0.03)
尿中血陽性	13 (1.98)	-	13 (0.36)	* 節足動物咬傷	1 (0.15)	-	1 (0.03)

*:再審査審査時の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用（各事象の患者背景や事象発現前後の経緯等を踏まえて、使用上の注意から予測できる事象か否かを総合的に評価した結果を示した）。

国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J version17.1）の基本語を使用し表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

(解説)

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

VIII-10. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。なお、バルサルタンの血漿蛋白結合率は 93~96%であり、血液透析によって除去できないが、ヒドロクロチアジドは透析により除去することができる。

(解説)

ディオバン錠の電子添文にあわせて設定した。

VIII-11. 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)

(解説)

14.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」
(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) に則り、設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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。

(解説)

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の長期投与により基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告^{44) 45)}されたことから、ヒドロクロロチアジド含有製剤共通の注意事項として、「その他の注意」の項に追記しました。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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) 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

○ 単回投与毒性試験

ラットに 1523.8/476.2mg/kg を、マーモセットに 761.9/238.1mg/kg までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを単回経口投与し、一般状態を観察した。その結果、すべての投与群において中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

○ 反復投与毒性試験

ラット及びマーモセットに、バルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 1 ヶ月間あるいは 6 ヶ月間反復経口投与し、一般状態を観察した。ラットに 600/187.5mg/kg/日までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 1 ヶ月間、並びに 300/93.75mg/kg/日までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 6 ヶ月間反復経口投与した結果、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。マーモセットに、400/125mg/kg/日までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 1 ヶ月間、並びに 240/75→120/37.5mg/kg/日（投与 18 日に投与を中止し投与 22 日から減量して再開）までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 6 ヶ月間反復経口投与した結果、共通して嘔吐が観察された。これらについては、投与液の苦みによるものと考えられており、中枢神経系への作用を示唆するものではないと推察された。

(2) 心電図に及ぼす影響

マーモセットに、400/125mg/kg/日までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 1 ヶ月間、並びに 240/75→120/37.5mg/kg/日（投与 18 日に投与を中止し投与 22 日から減量して再開）までのバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを 6 ヶ月間反復経口投与し、心電図検査を実施した。その結果、いずれの試験においても心電図への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットに 1523.8/476.2 mg/kg のバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを、マーモセットに 320/100 及び 761.9/238.1 mg/kg のバルサルタン/ヒドロクロロチアジドを経口投与した結果、死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見に本薬投与の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 ¹⁾ (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	1ヵ月間	強制経口	0/0, 50/15.625, 200/62.5, 600/187.5, 0/187.5	600/187.5
	6ヵ月間	強制経口	0/0, 30/9.375, 100/31.25, 300/93.75, 0/93.75	100/31.25
マーモセット	1ヵ月間	強制経口	0/0, 30/9.375, 120/37.5, 400/125, 0/125	30/9.375
	6ヵ月間	強制経口	0/0, 30/9.375, 60/18.75, 120/37.5, 240/75→120/37.5 (投与18日に投与を中止し投与22日から減量して再開), 0/75	30/9.375 未満
	6ヵ月間	強制経口	0/0, 3/0.938, 10/3.125, 30/9.375	10/3.125

1) バルサルタン/ヒドロクロロチアジドの投与量、対照群 (0/0) は溶媒投与

1) ラット

1 ヶ月間反復投与毒性試験では、50/15.625 mg/kg/日以上で群で摂水量の増加、尿素窒素の増加及び尿中電解質の変動が、200/62.5 mg/kg/日以上で群で体重増加の抑制、摂餌量の低下、赤血球系パラメータの低下、血液中電解質の変動、尿量の増加及び尿比重の低下が、600/187.5 mg/kg/日群でクレアチニンの増加及び腎臓の糸球体輸入細動脈肥大が認められた。

6 ヶ月間反復投与毒性試験では、30/9.375 mg/kg/日以上で群で体重増加の抑制、摂餌量の低下、赤血球系パラメータの低下、尿素窒素の増加、尿量の増加及び尿比重の低下が、100/31.25 mg/kg/日以上で群で摂水量の増加、並びに血液中及び尿中電解質の変動が、300/93.75 mg/kg/日群でクレアチニンの増加及び腎臓の尿細管好塩基性化がみられた。

2) マーモセット

1 ヶ月間反復投与毒性試験では、30/9.375 mg/kg/日以上で群で尿素窒素の増加及び血液中電解質の変動が、120/37.5 mg/kg/日以上で群で体重及び摂餌量の低下、クレアチニンの増加、並びに腎臓の組織学的変化（尿細管好塩基性化及び尿細管鉍質沈着）が、400/125 mg/kg/日群で死亡例及び一般状態悪化による切迫殺例が認められた。

6 ヶ月間反復投与毒性試験では、10/3.125 mg/kg/日以上で群で体重増加の抑制が、30/9.375 mg/kg/日以上で群で一般状態悪化による切迫殺例、体重及び摂餌量の低下、赤血球系パラメータの低下、尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿量の増加、尿比重の低下、尿中電解質の変動並びに腎臓の組織学的変化（糸球体輸入細動脈肥大、尿細管鉍質沈着、尿細管腎症及び細動脈壁細胞増殖）が、60/18.75 mg/kg/日以上で群で血液中電解質の変動が、240/75→120/37.5 mg/kg/日群で死亡例がみられた。

体重増加量及び摂餌量の低下、摂水量の増加、赤血球系パラメータの低下、器質的な変化を伴わない尿素窒素及びクレアチニンの増加、血液中及び尿中電解質の変動、尿量の増加、尿比重の低下並びに腎糸球体の輸入細動脈肥大は、バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドの薬理作用に関連した変化であり、毒性変化ではないと判断した。一方、腎尿細管の組織学的変化に関しては、腎毒性を示唆する変化であることから、毒性変化と判断した。

無毒性量は、ラットを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験では 600/187.5 mg/kg/日、ラットを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験では 100/31.25 mg/kg/日、マーモセットを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験では 30/9.375 mg/kg/日、マーモセットを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験では 10/3.125 mg/kg/日と考えられた。

(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

動物種	投与期間	投与経路	投与量 ¹⁾ (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				母動物 ²⁾	胎児
マウス	妊娠6日 ～15日	強制 経口	0/0, 60/18.8, 200/62.5, 600/187.5,0/187.5	600/187.5	600/187.5
ラット	妊娠6日 ～15日	強制 経口	0/0, 50/15.6, 200/62.5, 600/187.5,0/187.5	600/187.5	50/15.6未満
	妊娠6日 ～15日	強制 経口	0/0, 10/3.1, 25/7.8, 100/31.3, 0/31.3	100/31.3	100/31.3
ウサギ	妊娠7日 ～19日	強制 経口	0/0, 1/0.3, 3/0.9, 10/3.1, 0/3.1	10/3.1	3/0.9

1) バルサルタン/ヒドロクロロチアジドの投与量、対照群 (0/0) は溶媒投与、2) 生殖発生毒性に対する無毒性量

マウスを用いた試験では、母動物及び胎児への影響、並びに催奇形性は認められなかった。ラットを用いた試験では、母動物への影響として、体重の減少若しくは増加抑制及び摂餌量の低下が 50/15.6mg/kg/日以上で、死亡若しくは切迫殺が 200/62.5mg/kg/日以上でみられた。また、胎児への影響として、波状肋骨若しくは屈曲肋骨の発現頻度の増加が 50/15.6mg/kg/日以上で、胎児体重の低下、並びに腎盂拡張及び胸骨分節の未骨化の発現頻度の増加が 200/62.5mg/kg/日以上で、椎体/椎骨の不完全骨化若しくは未骨化の発現頻度の増加が 600/187.5mg/kg/日群で認められたが、催奇形性はみられなかった。ウサギを用いた試験では、母動物への影響として、摂餌量の低下が 1/0.3mg/kg/日以上で、死亡が 3/0.9mg/kg/日群で認められ、胎児への影響として、10/3.1mg/kg/日群で後期吸収胚数及び着床後死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少が認められたが、催奇形性はみられなかった。

(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

X-1. 規制区分

製剤：コディオ配合錠 MD、EX 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：

バルサルタン：該当しない
ヒドロクロロチアジド：該当しない

X-2. 有効期間

3年

X-3. 包装状態での貯法

室温保存

X-4. 取扱い上の注意

該当しない

X-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

X-6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド錠、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合錠、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

X-7. 国際誕生年月日

1997年9月27日

X-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
コディオ配合錠 MD	2009年 1月21日	22100AMX00400000	2009年 3月13日	2009年 3月13日
コディオ配合錠 EX	2009年 1月21日	22100AMX00401000	2009年 3月13日	2009年 3月13日

X-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

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：2017年3月30日（厚生労働省 薬生薬審発 0330 第8号）
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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

X-11. 再審査期間

6年（2009年1月21日～2015年1月20日）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-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 (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
コディオ 配合錠 MD	2149112F1022	2149112F1022	PTP 140錠： 1189469010101	620009093
コディオ 配合錠 EX	2149112F2029	2149112F2029	PTP 140錠： 1189452010101	620009092

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 川名正敏：新薬と臨床 2009; 58(4): 583-596 | [20091885] |
| 2) 社内資料：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 (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-3.1.1) | [20090173] |
| 3) 社内資料：VAH631の本態性高血圧症に対する二重盲検比較試験 | [20090174] |
| 4) 社内資料：VAH631の本態性高血圧症に対する長期投与試験 | [20090175] |
| 5) Criscione L. et al.: Br. J. Pharmacol. 1993; 110(2): 761-771 (PMID: 8242249) | [19992033] |
| 6) Takimoto M. et al.: Eur. J. Pharmacol. 1999; 370(2): 169-177 (PMID: 10323266) | [20000296] |
| 7) 高田豊和ほか：日薬理誌 1986; 87(-): 331-337 | [19860065] |
| 8) Anderson PO et al:Am J Hosp Pharma 1975; 32(-), 437-480 (PMID: 1096601) | [20048538] |
| 9) 社内資料：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(2日間反復経口投与試験) | [20090176] |
| 10) 社内資料：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(2週間連続皮下投与試験) (2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.1.1) | [20090177] |
| 11) 社内資料：正常血圧マーモセ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(4週間反復経口投与試験) | [20090178] |
| 12) 社内資料：配合剤投与時と併用投与時の生物学的同等性の検討 (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-1.2.2) | [20090179] |
| 13) 社内資料：In vitro 試験系での吸収過程における薬物間相互作用の検討 | [20090180] |
| 14) 社内資料 薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-1.1.1) | [20090181] |
| 15) Flesch G. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52(2): 115-120 (PMID: 9174680) | [19992114] |
| 16) Beermann B et al : Clinical Pharmacokinetics 1980; 5(-): 221-245 (PMID: 6993083) | [20048540] |
| 17) Colussi DM. et al.: J. Clin. Pharmacol. 1997; 37(3): 214-221 (PMID: 9089423) | [19992113] |
| 18) 社内資料：ラットにおける消化管吸収部位 | [20004312] |
| 19) Beermann B et al : Clin Pharmacol Ther 1976; 19 (5 Pt1): 531-537 (PMID: 1277708) | [19960040] |
| 20) 社内資料：14C-バルサルタンをラットに単回経口投与後の放射性物質の排泄と腸管循環 | [20004323] |
| 21) 社内資料：14C-バルサルタンをラットに経口投与した妊娠18日目の各組織における放射能の定量 | [20004315] |
| 22) Beermann B et al : Gynecol obstet Inbest 1980; 11(-): 45-48 (PMID: 7390276) | [20048849] |
| 23) 社内資料：14C-バルサルタン単回経口投与後のラットの乳汁中への移行 | [20004324] |
| 24) Miller ME.et al. : J. Pediatr. 1982; 101(5): 789-791 (PMID: 7131161) | [20220311] |

- 25) 社内資料：14C-バルサルタンをラットに単回経口投与した時の体内動態 [20004308]
- 26) 社内資料：14C-バルサルタンをラットに反復経口投与した時の体内動態 [20004311]
- 27) Knight H. et al.: Am J Hypertens 2000; 13(4 Pt 2): 181A. [20005456]
- 28) 社内資料：14C-バルサルタンの経口投与後の動物又はヒトの代謝物及び代謝経路 [20004320]
- 29) Waldmeier F. et al. : Xenobiotica 1997; 27(1): 59-71 (PMID: 9041679) [19992107]
- 30) Nakashima A. et al. : Xenobiotica 2005; 35(6): 589-602 (PMID: 16192110) [20055471]
- 31) 社内資料：バルサルタンの代謝物である M-2 (CGP71580) の結合親和性 [20004300]
- 32) 社内資料 (エンレスト錠) : in vitro 薬物間相互作用 (2020年6月29日承認、CTD2.6.4.1.5) [20200299]
- 33) Yamashiro W, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34(7): 1247-1254 (PMID: 16624871) [20072190]
- 34) 社内資料：バルサルタン経口投与時の血液透析患者の薬物動態の検討 [20004334]
- 35) 阿部 真也ほか：周産期医学 47(10): 1353-1355, 2017 [20230027]
- 36) 齊藤 大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 29: 49-54, 2021 [20230028]
- 37) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997; 157(21): 2413-2446 (PMID: 9385294) [20003680]
- 38) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001; 35(7-8): 859-861 (PMID: 11485133) [20022566]
- 39) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 354(23): 2443-2451 (PMID: 16760444) [20180405]
- 40) Rai A, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: A1890 [20220506]
- 41) Jansson PS, et al. : J Emerg Med. 2018; 55(6): 836-40. (PMID: 30314927) [20220507]
- 42) Vadas P. : Am J Emerg Med. 2020; 38(6): 1299.e1-2. (PMID: 32139213) [20220508]
- 43) Kane SP, et al. : Perfusion. 2018; 33(4): 320-2. (PMID: 29173003) [20220509]
- 44) Pottegard A, et al.: J.Intern.Med.2017;282(4): 322-331. (PMID: 28480532) [20200004]
- 45) Pedersen S.A, et al: J.Am.Acad.Dermatol.2018; 78(4): 673-681 (PMID: 29217346) [20200005]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合錠は、世界 120 カ国以上において、主に Co-Diovan®の販売名で承認されている（2022 年 5 月現在）。

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

4. 効能又は効果
高血圧症

6. 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

米国添付文書（2020 年 8 月）

販 売 名	Diovan HCT®(valsartan and hydrochlorothiazide USP) tablets
会 社 名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
剤 型	Tablets (valsartan/HCTZ mg): 80/12.5, 160/12.5, 160/25, 320/12.5, 320/25
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE Diovan HCT (valsartan and hydrochlorothiazide, USP) is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes, including hydrochlorothiazide and the angiotensin II receptor blocker (ARB) class to which valsartan principally belongs. There are no controlled trials demonstrating risk reduction with Diovan HCT.</p> <p>Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than 1 drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).</p> <p>Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality have also been seen regularly.</p>

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (e.g., patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.

Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

Add-On Therapy

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

Replacement Therapy

Diovan HCT may be substituted for the titrated components.

Initial Therapy

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

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

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

Data from the high dose multifactorial trial [see *Clinical Studies (14.1)*] provides estimates of the probability of reaching a target blood pressure with Diovan HCT compared to valsartan or hydrochlorothiazide monotherapy.

The figures below provide estimates of the likelihood of achieving systolic or diastolic blood pressure control with Diovan HCT 320/25 mg, based upon baseline systolic or diastolic blood pressure. The curve of each treatment group was estimated by logistic regression modeling. The estimated likelihood at the right tail of each curve is less reliable due to small numbers of subjects with high baseline blood pressures.

The estimated likelihood at the right tail of each curve is less reliable due to small numbers of subjects with high baseline blood pressures.

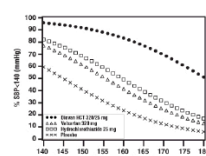


Figure 1: Probability of Achieving Systolic Blood Pressure <140 mmHg at Week 8

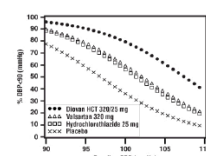


Figure 2: Probability of Achieving Diastolic Blood Pressure <90 mmHg at Week 8

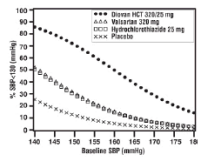


Figure 3: Probability of Achieving Systolic Blood Pressure <130 mmHg at Week 8

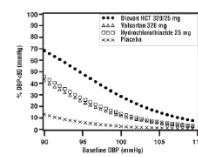


Figure 4: Probability of Achieving Diastolic Blood Pressure <80 mmHg at Week 8

用法・用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Considerations

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

2.2 Add-On Therapy

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

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

2.3 Replacement Therapy

Diovan HCT may be substituted for the titrated components.

2.4 Initial Therapy

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

2.5 Use with Other Antihypertensive Drugs

Diovan HCT may be administered with other antihypertensive agents.

(2020年8月改訂)

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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。

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を確認すること。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、投与中に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。

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。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。 [2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Diovan HCT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in

	<p>the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other anti-hypertensive agents.</p> <p>Published reports include cases of anhydramnios and oligohydramnios in pregnant women treated with valsartan (see Clinical Considerations).</p> <p>When pregnancy is detected discontinue Diovan HCT as soon as possible.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage).</p> <p>Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Valsartan</p> <p>Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death.</p> <p>Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. If oligohydramnios is observed, consider alternative drug treatment.</p> <p>Closely observe neonates with histories of in utero exposure to Diovan HCT for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of <i>in utero</i> exposure to Diovan HCT, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.</p> <p><u>Hydrochlorothiazide</u></p> <p>Thiazides can cross the placenta, and concentrations reached in the umbilical vein approach those in the maternal plasma. Hydrochlorothiazide, like other diuretics, can cause placental hypoperfusion. It accumulates in the amniotic fluid, with associated with a risk of fetal or neonatal jaundice or thrombocytopenia. Since they do not prevent or alter the course of EPH (Edema, Proteinuria, Hypertension) gestosis (pre-eclampsia), these drugs should not be used to</p>
--	--

	<p>treat hypertension in pregnant women. The use of hydrochlorothiazide for other indications (e.g., heart disease) in pregnancy should be avoided.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Valsartan plus Hydrochlorothiazide There was no evidence of teratogenicity in mice, rats, or rabbits treated orally with valsartan at doses of up to 600, 100, and 10 mg/kg/day [9, 3.5 and 0.5 times the maximum recommended human dose (MRHD)], respectively, in combination with hydrochlorothiazide at doses up to 188, 31, and 3 mg/kg/day (38, 13 and 2 times the MRHD). Fetotoxicity was observed in association with maternal toxicity in rats at valsartan/hydrochlorothiazide doses of $\geq 200/63$ mg/kg/day and in rabbits at valsartan/hydrochlorothiazide doses of 10/3 mg/kg/day. Evidence of fetotoxicity in rats consisted of decreased fetal weight and fetal variations of sternbrae, vertebrae, ribs, and/or renal papillae. Evidence of fetotoxicity in rabbits included increased numbers of late resorptions with resultant increases in total resorptions, postimplantation losses, and decreased number of live fetuses.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There is limited information regarding the presence of Diovan HCT in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Valsartan is present in rat milk. Hydrochlorothiazide is present in human breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Diovan HCT.</p> <p><u>Data</u> Valsartan was detected in the milk of lactating rats 15 minutes after oral administration of a 3 mg/kg dose.</p>
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年10月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category D

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

2) 小児等に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of Diovan HCT in pediatric patients have not been established

XIII. 備考

XⅢ-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	
(1) 粉碎	個別に照会すること 照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	個別に照会すること 照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照
XⅢ-2. その他の関連資料	特になし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

COD00013ZG0003