（＊＊2017年９月改訂（第10版）
＊2015年３月改訂）

日本標準商品分類番号	872149

貯法：
室温保存
使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

選択的AT$_1$受容体ブロッカー／利尿薬合剤
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コディオ®配合錠MD
コディオ®配合錠EX
Co-DIO® Combination Tablets

バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠

NOVARTIS

	承認番号	MD：22100AMX00400000 EX ：22100AMX00401000
	薬価収載	2009年３月
	販売開始	2009年３月
	国際誕生	1997年９月
**	再審査結果	2017年３月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2．チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
3．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
4．無尿の患者又は透析患者〔本剤の効果が期待できない。〕
** 5．急性腎障害の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
6．体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
7．アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「２．重要な基本的注意」(5)の項参照）

【組成・性状】

コディオ配合錠MD	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）80mg及びヒドロクロロチアジド（日局）6.25mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄		
	性状	うすい赤色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	NV 136		
	大きさ(約)	直径：8.5㎜　厚さ：3.9㎜　質量：0.21g		
コディオ配合錠EX	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）80mg及びヒドロクロロチアジド（日局）12.5mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄		
	性状	ごくうすい赤色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	NV 137		
	大きさ(約)	直径：8.5㎜　厚さ：4.0㎜　質量：0.22g		

【効能又は効果】

高血圧症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法及び用量】

成人には１日１回１錠（バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/6.25mg又は80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
原則として、バルサルタン80mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「２．重要な基本的注意」(2)の項参照）
(2) 重篤な腎機能障害のある患者（「２．重要な基本的注意」(3)の項参照）
(3) 血清カリウム値異常の患者（「２．重要な基本的注意」(7)及び(8)の項参照）
(4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約２倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕
(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
(6) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
(7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
(8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
(9) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
(10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
(11) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者（「３．相互作用」の項参照）
(12) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
(13) 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照）

®登録商標

2．重要な基本的注意

⑴ 本剤は、バルサルタン80mgとヒドロクロロチアジド6.25mgあるいは12.5mgとの配合剤であり、バルサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

⑵ 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。

⑶ 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。なお、バルサルタンにより腎機能障害が悪化するおそれもある。

⑷ 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

⑸ アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。(「3．相互作用」の項参照)

⑹ 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。

⑺ 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。

⑻ バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

⑼ 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。

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

2)厳重な減塩療法中の患者

⑽ バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑾ 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

⑿ 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。

⒀ 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。

⒁ 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。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
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
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
シクロスポリン	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強される可能性が考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用とヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
リチウム	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジドとこれらの薬剤はともにカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがってヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン等	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
ジアゾキシド	ジアゾキシドの血糖上昇作用及び血中尿酸上昇作用が増強するおそれがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。また、ヒドロクロロチアジドとジアゾキシドはともに尿酸排泄抑制作用を有する。
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。

＊＊４．副作用

国内で実施された臨床試験において、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副作用が報告されたのは656例中288例（43.9%）であり、そのうち自他覚的副作用は159例（24.2%）、臨床検査値異常は187例（28.5%）であった。主な自他覚的副作用は高尿酸血症35例（5.3%）、蛋白尿15例（2.3%）、肝機能異常14例（2.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸増加79例(12.0%)、CK（CPK）増加25例（3.8%）、γ-GTP増加24例（3.7%）、尿中蛋白陽性16例（2.4%）等であった。

（承認時までの集計）

本剤の市販後の特定使用成績調査において、2,920例中285例（9.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高尿酸血症72例（2.5%）、血中尿酸増加50例（1.7%）、血圧低下21例（0.7%）、血中クレアチニン増加17例（0.6%）、血中尿素増加15例（0.5%）、低血圧14例（0.5%）、低カリウム血症11例（0.4%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

⑴ 重大な副作用

1）**アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**血管浮腫**（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ので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**肝炎**（頻度不明）：肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**腎不全**（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**高カリウム血症**（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

6）**低ナトリウム血症**（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）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

7) **ショック、失神、意識消失**（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。

8) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

9) **再生不良性貧血、溶血性貧血**（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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

10) **壊死性血管炎**（頻度不明）：壊死性血管炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

11) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **天疱瘡、類天疱瘡**（いずれも頻度不明）：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

13) **間質性肺炎**（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。

14) **肺水腫**（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

15) **全身性エリテマトーデスの悪化**（頻度不明）：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

16) **低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) **急性近視、閉塞隅角緑内障**（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

このような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	1％以上	1％未満
皮膚障害	紫斑、皮膚エリテマトーデス	－	発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹、紅斑
精神神経系障害	不眠症、知覚異常、しびれ、味覚異常	めまい、頭痛	傾眠
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	頻脈、心房細動	－	不整脈、動悸
血管障害	顔面潮紅、ほてり	低血圧	起立性低血圧
胃腸障害	膵炎、嘔吐、便秘	－	腹痛、腹部不快感、下痢、嘔気
肝胆道系障害	黄疸、胆汁うっ滞	肝機能異常、γ-GTP増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中ビリルビン増加	LDH増加、ALP増加
呼吸器障害	呼吸困難、鼻閉	－	咳嗽、咽頭炎
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	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	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
その他	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	CK（CPK）増加	疲労、けん怠感、胸痛、浮腫、関節痛、腰背部痛、筋痙縮

5．高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

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

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

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

(5) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。[1,2] 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。[3] 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) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。更に、ヒドロクロロチアジドはヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

9．過量投与

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

処置：通常、次のような処置を行う。

1)催吐及び活性炭投与

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

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

10．適用上の注意

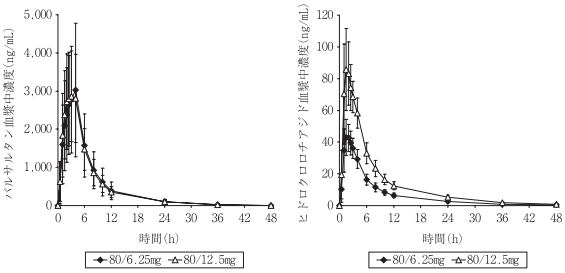
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬 物 動 態】

1．血中濃度

健康成人男子に本剤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。[4]

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



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)

2．食事の影響

健康成人男子に本剤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。[5]

3．分布

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%[6]及び58%[7]であった。

（外国人のデータ）

4．代謝

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[8]、*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。[9]（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。[10]（外国人のデータ）

5．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。[11]

6．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。[11]

【臨 床 成 績】

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、本剤の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、本剤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。[12]

	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

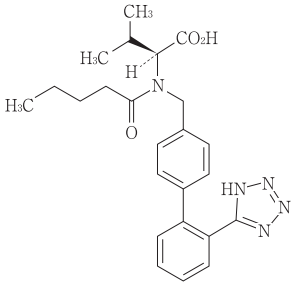
【薬 効 薬 理】

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。

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。[13]

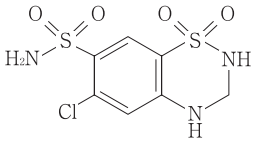
【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：バルサルタン（Valsartan）
化学名：(2*S*)-3-Methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]methyl} pentanamido)butanoic acid
分子式：$C_{24}H_{29}N_5O_3$
分子量：435.52
性　状：白色の粉末である。メタノール、エタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：ヒドロクロロチアジド（Hydrochlorothiazide）
化学名：6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
分子量：297.74
性　状：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。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。
融　点：約267℃（分解）

【包　　装】

コディオ配合錠MD	140錠（PTP）
	500錠（PTP）
	700錠（PTP）
	500錠（バラ）
コディオ配合錠EX	140錠（PTP）
	500錠（PTP）
	700錠（PTP）
	500錠（バラ）

【主 要 文 献】

1）The Joint National Committee on Prevention,Detection, Evaluation,and Treatment of High Blood Pressure：Arch. Intern.Med.157(21),2413,1997　〔DIOS00476〕
2）Briggs,G.G.et al.：Ann.Pharmacother.35(7-8),859,2001　〔DIOS01486〕
3）Cooper,W.O.et al.：N.Engl.J.Med.354(23),2443,2006　〔CIBS00362〕
4）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　〔CODU00008〕
5）社内資料：薬物動態に対する食事の影響　〔CODU00011〕
6）Colussi,D.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.37(3),214,1997　〔DIOM00100〕
7）Brunton,L.L.et al.：Goodman and Gilman's,The Pharmacological Basis of Therapeutics,11th ed., p1832　〔CODS00023〕
8）Waldmeier,F.et al.：Xenobiotica 27(1),59,1997　〔DIOM00094〕
9）Nakashima,A.et al.：Xenobiotica 35(6),589,2005　〔DIOM01536〕
10）Beermann,B.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.19(5 Pt1),531, 1976　〔CODS00007〕
11）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　〔CODU00009〕
12）川名正敏：新薬と臨牀 58(4),583,2009　〔CODJ00002〕
13）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　〔CODU00006〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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
＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

（12）

製造販売
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

7417795　D00000