

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

血圧降下剤

**ベハイド RA<sup>®</sup> 配合錠**  
**BEHYD-RA<sup>®</sup> Combination Tablets**

剤 形	錠 剤（裸 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	1 錠中に①ベンチルヒドロクロチアジド 4 mg 含有 ②日局レセルピン 0.1 mg 含有 ③カルバゾクロム 5 mg 含有
一 般 名	和名：①ベンチルヒドロクロチアジド ②レセルピン ③カルバゾクロム 洋名：①Benzylhydrochlorothiazide ②Reserpine ③Carbazochrome
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発 売 年 月 日：1961年8月15日 旧名称「ベハイド RA 錠」 製造販売承認年月日：1961年6月30日 薬価基準収載年月日：1966年4月1日 発 売 年 月 日：1961年8月15日
開 発 ・ 製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/">http://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/</a>

本 IF は 2013 年 8 月 作 成 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

最新 の 添 付 文 書 情 報 は、独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構 ホ ー ム ペ ー ジ 「医 薬 品 に 関 す る 情 報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> に て ご 確 認 下 さ い。

## IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

### 2. IF とは

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

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

#### 【IF の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### 【 I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

## 3. I F の利用にあたって

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

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

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

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

## 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	11
6. 排泄	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
7. 相互作用	14
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
13. 過量投与	18
14. 適用上の注意	19
15. その他の注意	19
16. その他	19
IX. 非臨床試験に関する項目	20
1. 薬理試験	20
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	23
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
XI. 文献	24
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
XII. 参考資料	25
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
XIII. 備考	26
その他の関連資料	26

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ベンチルヒドロクロロチアジドの降圧作用の基本は、腎尿細管における  $\text{Na}^+$ 再吸収の抑制であり、また、レセルピンの降圧作用は交感神経節後線維などにおけるノルエピネフリンの枯渇によるといわれている。そこで、相乗的な薬理作用の増強、合併症状及び副作用の軽減等を目的としベハイド RA 錠が開発された。なお、「ベハイド RA 錠」は、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付 薬食発 0602009 号）」に基づき、2009 年 9 月「ベハイド RA 配合錠」と販売名を変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ベハイド RA 配合錠は降圧作用を有するベンチルヒドロクロロチアジドとレセルピンにカルバゾクロムを配合した血圧降下剤である。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ベハイド RA 配合錠

(2) 洋名

BEHYD-RA Combination Tablets

(3) 名称の由来

ベンチルヒドロクロロチアジド単味のベハイドに Reserpin と Carbazochrome (化学名はアドレノクロム・モノセミカルバジン、略称は ACS) を配合したので Reserpin の R と Adrenochrome の A を組み合わせてベハイド RA とした。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

- ① ベンチルヒドロクロロチアジド (JAN)
- ② レセルピン (JAN)
- ③ カルバゾクロム (JAN) (以下この順序で記載する)

(2) 洋名 (命名法)

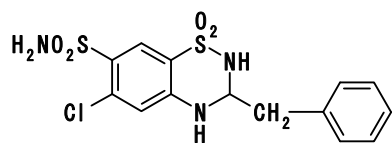
- ① Benzylhydrochlorothiazide (JAN)
- ② Reserpin (JAN, r-INN)
- ③ Carbazochrome (JAN, r-INN)

(3) ステム

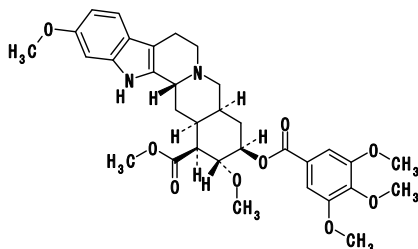
- ① -tiazide : diuretics, chlorothiazide derivatives
- ② -serpine : derivatives of Rauwolfia alkaloids
- ③ 不明

### 3. 構造式又は示性式

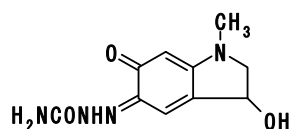
ベンチルヒドロクロロチアジド



レセルピン



カルバゾクロム



### 4. 分子式及び分子量

①ベンチルヒドロクロロチアジド [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> : 387.86]

②レセルピン [C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> : 608.68]

③カルバゾクロム [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> : 236.23]

### 5. 化学名（命名法）

①6-Chloro-7-sulfamoyl-3-benzyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide

②Methyl (3*S*, 16*S*, 17*R*, 18*R*, 20*R*)-11, 17-dimethoxy-18-(3, 4, 5-trimethoxybenzoyloxy)-yohimban-16-carboxylate

③3-Hydroxy-1-methyl-5,6-indolinedione semicarbazone

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：①ベンチルヒドロクロロチアジド：BHCT

②レセルピン：なし

③カルバゾクロム：ACS

### 7. CAS 登録番号

①ベンチルヒドロクロロチアジド [1824-50-6]

②レセルピン [50-55-5]

③カルバゾクロム [69-81-8]



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

- ①ベンチルヒドロクロロチアジドは、白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。
- ②レセルピンは、白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ③カルバゾクロムは、黄赤色～赤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ベンチルヒドロクロロチアジドは、*n*-ブチルアミンに溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール又はメチルイソブチルケトンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- ②レセルピンは、酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は光によって変化する。
- ③カルバゾクロムは、氷酢酸に溶けにくく、水又はエタノールに極めて溶けにくく、無水酢酸又は無水エーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

- ①ベンチルヒドロクロロチアジド②レセルピン③カルバゾクロムとも吸湿性はない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

- 融点：①245～253℃（分解） ②264～265℃（分解） ③約 222℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

- ①pKa：8.96（22℃），吸光度法（243nm） ②及び③は不明

##### (6) 分配係数

- 該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

- 該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

- ①ベンチルヒドロクロロチアジド：加温、加湿（40℃, 80%RH）12 箇月及び曝光（8,000 ルクス）720 時間で性状（外観、におい、味、融点）、純度、乾燥減量、定量に変化を認めない。
- ②レセルピン：光に不安定で黄色を呈する。
- ③カルバゾクロム：該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### ①ベンチルヒドロクロロチアジド

日本薬局方外医薬品規格ベンチルヒドロクロロチアジド 確認試験による。

##### ②レセルピン

日本薬局方レセルピン 確認試験による。

##### ③カルバゾクロム

日本薬局方外医薬品規格カルバゾクロム 確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

①ベンチルヒドロクロロチアジド

日本薬局方外医薬品規格ベンチルヒドロクロロチアジド 定量法による。

②レセルピン

日本薬局方レセルピン 定量法による。

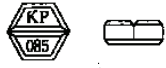
③カルバゾクロム

日本薬局方外医薬品規格カルバゾクロム 定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

成分・含量 (1錠中)	ベンチルヒドロクロチアジド 4 mg 日局レセルピン 0.1mg カルバゾクロム 5 mg
剤形	裸錠
色調	赤だいたい色
外形	 直径 7.0 mm    厚さ 2.7 mm    質量 約 120mg

#### (2) 製剤の物性

硬度：7±2 kg/cm<sup>2</sup>

#### (3) 識別コード

ベハイド RA 配合錠：KP-085

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

(1錠中)	ベンチルヒドロクロチアジド	4 mg
	レセルピン	0.1 mg
	カルバゾクロム	5 mg

#### (2) 添加物

乳糖水和物、バレイショデンプン、ステアリン酸マグネシウム

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

加温加湿保存（40℃、75%RH、6箇月間）、光線照射保存（けい光灯照射 2,500～5,000ルクス、3箇月間）で褐色ガラス瓶包装及び PTP 包装においていずれの試験項目も規格に適合し、安定である。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

### ①ベンチルヒドロクロロチアジド

本品にアルカリを加え強熱し得られた炭化物は塩化バリウム試液により、イオウが確認される。

### ②レセルピン

液体クロマトグラフィーによる保持時間の確認。

### ③カルバゾクロム

(1) 塩化第二鉄試液を加える時、液は暗赤色を呈する。

(2) 本品をアルカリ溶解後、波長 351～355nm おける吸収スペクトルを測定するとき、吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

### ①ベンチルヒドロクロロチアジド

本品をアルカリ溶解後ろ過し、二波長分光光度計にて基準波長 299nm, 測定波長 275nm で差吸光度を測定する。

### ②レセルピン

液体クロマトグラフィーにより定量を行う。

### ③カルバゾクロム

本品をアルカリ溶解後、ろ過し、波長 353nm における吸光度を測定する。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧症

### 2. 用法及び用量

通常成人1回1～2錠を1日1～2回経口投与する。血圧が下降し、安定化した場合は維持量として、1日1～2錠を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

6施設で総計131例について実施された臨床試験での高血圧症に対する有効率は80.2%(105/131)であった。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアジド系、ラウオルフィアルカロイド、メチルドパ、 $\beta$ 受容体遮断薬、ヒドララジン 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ベハイドRA 配合錠は配合剤なので、各成分の作用部位等は以下に記載した。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ベンチルヒドロクロチアジドの作用

ベンチルヒドロクロチアジド 10mg/kg 投与した結果、10%以上の血圧降下作用を示した。その作用は投与1時間後よりみられ、5時間以上持続した（高血圧ラット）<sup>1)</sup>。

また、1.0mg/kg 以上の用量では、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 及び尿の排泄を増加させた（ラット）<sup>2)</sup>。

##### 2) レセルピンの作用

レセルピンは視床下部に作用して、交感神経の緊張を抑制して血管を拡張せしめ、また、交感神経末梢のカテコールアミンを減少させ、神経伝達を抑制して血圧降下作用を示すとされている<sup>3)</sup>。

##### 3) カルバゾクロムの作用

カルバゾクロムは毛細血管の抵抗性を高め血管強化作用を示す（モルモット）<sup>4)</sup>。

また0.1mg/kg, 1mg/kgの投与量で有意な出血減少がみられる（マウス）<sup>5)</sup>。

##### 4) 配合理由<sup>6)</sup>

①レセルピンとベンチルヒドロクロチアジドを併用することにより、それぞれの単独投与時の相加より強い血圧降下作用を示した（ラット）。

②レセルピンとベンチルヒドロクロチアジドの投与後、ストレスを重ねると、レセルピンに起因する胃潰瘍の発生がみられたが、カルバゾクロムを併用（1:40:50）することにより、潰瘍発生率は有意な低下が認められた（ラット）。

#### (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

ベハイド RA 配合錠についての資料がないので各成分について記載した。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①ベンチルヒドロクロロチアジド②レセルピン③カルバゾクロムとも該当資料がない。

[参考]

ラットにベンチルヒドロクロロチアジドを1%CMCに懸濁させて20mg/body(約80mg/kg)経口投与、または50%DMSOに溶かして1mg/body(約4mg/kg)静脈投与し、経時的に血清中の濃度を測定した。

経口投与の場合は、いずれの時間でも血清中濃度は、定量限界(0.5μg/mL)以下であった。

静脈注射の場合は、投与後5分で2.4μg/mLとかなり低値を示し、2時間でほぼ消退した<sup>7)</sup>。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

①クロロチアジド、②レセルピンは胎盤、胎児へ移行する<sup>8)</sup>。

③カルバゾクロムは該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

①ベンチルヒドロクロロチアジド、②レセルピンは母乳へ移行する。

③カルバゾクロムは該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

①ベンチルヒドロクロロチアジド②レセルピン③カルバゾクロムとも該当資料がない。

[参考]

#### ①ベンチルヒドロクロロチアジド

ラットにベンチルヒドロクロロチアジドを経口投与した時、尿に Benzylhydrochlorothiazide, 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide, 胆汁からは 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide のみが検出された<sup>7)</sup>。

#### ③カルバゾクロム

<sup>14</sup>C-標識カルバゾクロムをラットに投与して代謝を調べた実験では、静注ないし腹腔内注射後尿中に排泄されるもののうち 85～90%が未変化体である事がわかった。残りの 10～15%は 3つの代謝物からなり、うち 2つは 6-Hydroxy-N-methylindole semicarbazone と 5-Amino-6-hydroxy-N-methylindole の硫酸抱合体であった。第三の化合物については、同定できなかった<sup>9)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし



## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

外国人のデータ（カルバゾクロム）

空腹時のヒトに 20～50mg のカルバゾクロムを経口投与すると 20～25%が未変化体として尿に排泄され、20%程度がインドール体で排泄された。

未変化体の排泄は投与後 15 分頃から始まり、1～2 時間で最高になり、5～6 時間でほぼ終了した。

カルバゾクロムは動物種にかかわらず、体内から急速に除去される。主要排泄経路は腎から尿としてであった<sup>10)</sup>。

[参考]

ラットにベンチルヒドロクロロチアジドを 1%CMC に懸濁させて 10mg/body 経口投与した場合、48 時間までの尿と胆汁への排泄率は投与量の 0.5%にすぎなかった<sup>7)</sup>。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

重篤なうつ状態があらわれることがある。使用上の注意に特に留意すること。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 無尿の患者  
[無尿の患者に無効であり、また、本剤投与により高窒素血症を起こすおそれがある。]
2. 急性腎不全の患者  
[急性腎不全の患者に無効であり、また、本剤投与により高窒素血症を起こすおそれがある。]
3. 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  
[本剤のナトリウム・カリウム排泄作用により、体液中濃度が更に減少し、電解質失調を悪化させるおそれがある。]
4. うつ病・うつ状態及びその既往歴のある患者（特に自殺傾向のあるもの）  
[本剤に含まれるレセルピンの持つ静穏作用により症状が悪化するおそれがある。]
5. 消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎の患者  
[本剤に含まれるレセルピンは交感神経系の活動を抑制するため、副交感神経の活動が優位となって胃腸の蠕動運動は亢進し、胃酸分泌も増大するので症状が悪化するおそれがある。]
6. 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ホンアミド誘導体）、ラウオルフィアアルカロイド、カルバゾクロムに対する過敏症の既往歴のある患者
7. 電気ショック療法を受けている患者  
[電気ショック療法を併用すると重篤な反応があらわれるおそれがある。]（「相互作用」の項参照。）
8. テトラベナジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
9. 妊婦・授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
10. テルフェナジン又はアステミゾールを投与中の患者  
[QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。また、他の利尿剤（ループ利尿剤）でテルフェナジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 進行した肝硬変症の患者  
[肝性昏睡を誘発することがある。]
- (2) 心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者  
[急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- (3) 重篤な腎障害のある患者  
[高窒素血症を起こすおそれがある。また、腎不全のある患者では血圧低下に対する順応性が不良になる。]

- (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者  
 [肝機能を更に悪化させるおそれがある。]
- (5) 本人又は両親、兄弟が痛風、糖尿病の患者  
 [本剤は血中尿酸値、血糖値を上昇させることがあるので、痛風又は糖尿病の症状を悪化あるいは誘発させるおそれがある。]
- (6) 下痢、嘔吐のある患者  
 [電解質失調があらわれることがある。]
- (7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症の患者  
 [高カルシウム血症あるいは副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。]
- (8) ジギタリス製剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者（「相互作用」の項参照）
- (9) 減塩療法時の患者  
 [低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (11) 乳児（「小児等への投与」の項参照）  
 (3)～(11)項は「重大な副作用」の項及び「その他の副作用」の項の代謝異常参照
- (12) 交感神経切除後の患者  
 [本剤の降圧作用が増強される。]
- (13) 消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎の既往歴のある患者  
 [症状を再発させるおそれがある。]
- (14) てんかん等の痙攣性疾患及びその既往歴のある患者  
 [痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- (15) 気管支喘息又はアレルギー性疾患の既往歴のある患者  
 [過敏症を増強させることがある。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤は原則として単一の降圧剤治療で効果が十分でない場合に用いること。
- (2) 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、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。**
- (3) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。
- (4) 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。
- (5) 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。**

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

[併用禁忌]（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
電気ショック療法	重篤な反応（錯乱、嗜眠、重症の低血圧等）があらわれるおそれがある。 電気ショック療法を行う前には適切な休薬期間をおく。	レセルピンは痙攣閾値を低下させると考えられている。
テトラベナジン	相互に作用を増強することがある。 起立性低血圧等を起こすおそれがある。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。 本剤の作用を増強するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		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ことがある。
カテコールアミン ノルアドレナリン アドレナリン	カテコール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、本剤の一時休薬等を行うこと。	血管壁の反応性を低下させ、また交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出を減少させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物	これらの薬剤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、本剤の一時休薬等を行うこと。	利尿剤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・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 ACE阻害剤 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。また、レセルピン及びβ遮断剤の副作用が増強され、徐脈、過度の鎮静等があらわれるおそれがある。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。β遮断剤の場合、レセルピンがカテコールアミン枯渇作用をもつため、過度の交感神経遮断作用が起こる可能性が考えられる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	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。	利尿剤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。 また、レセルピンの交感神経終末におけるカテコールアミン遊離作用が関与すると考えられている。
キニジン	徐脈を起こすおそれがある。	尿をアルカリ性にし、非解離型キニジンの割合が増し、キニジンの血中濃度が上昇することがある。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症が発現することがある。	両薬剤ともカリウム排泄作用をもつ。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン 等	糖尿病を悪化(糖尿病用剤の作用を減弱)させることがある。慎重に併用すること。	機序は明確ではないが、利尿剤によるカリウム減少により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
炭酸リチウム	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。	利尿剤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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレステラミン	利尿降圧作用の減弱。	コレステラミンの吸着作用により、本剤の吸収が阻害される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン 等		非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の作用と拮抗する。
ドパミン作動薬 レボドパ ドロキシドパ 等	ドパミン作動薬の効果を減弱させることがある。	レセルピンは脳内ドパミンを減少させ、ドパミン作動薬の抗パーキンソン病作用に拮抗すると考えられている。
抗うつ薬	抗うつ薬の抗うつ効果及びレセルピンの降圧効果が減弱するおそれがある。また、過度の中枢神経興奮があらわれるおそれがある。	抗うつ薬は主にカテコールアミン、セロトニンの再取り込み阻害により、シナプス間隙のアミン濃度を上昇させると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者にレセルピンを追加投与することにより、興奮、血圧上昇があらわれるおそれがある。	モノアミン酸化酵素阻害薬によりカテコールアミンの蓄積量が増え、この状態でレセルピンを投与するとカテコールアミンの遊離が増大し、反応性が高まると考えられている。
交感神経遮断薬 グアネチジン ベタニジン 等	徐脈、起立性低血圧、うつ状態があらわれるおそれがある。	相互にカテコールアミン枯渇作用を増強すると考えられている。
抗コリン性抗パーキンソン病薬 トリヘキシフェニジル 等	レセルピンが抗コリン性抗パーキンソン病薬の作用を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告を参考に集計した。  
 総症例 522 例中、副作用が発現したのは、30 例 (5.7%) であった。(再評価結果)  
 以下の副作用は、頻度が算出できない副作用報告を含む。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用

#### 1) うつ状態 (0.2%)

うつ状態があらわれることがあり、自殺に至るような重篤な場合があるので、患者の状態に十分注意し、悲観気分、早朝覚醒、食欲不振、陰萎又は抑制（思考、行動）等の抑うつ症状があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、この抑うつ症状は投与中止後も数カ月間続くことがある。

#### 2) 再生不良性貧血（頻度不明）

再生不良性貧血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こと。

#### 3) 低ナトリウム血症（頻度不明）

けん怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、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、直ちに適切な処置を行うこと。

#### 4) 低カリウム血症 (0.1～5%未満)

けん怠感、脱力感、不整脈等を伴う低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、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。

### 重大な副作用（類薬）

#### 間質性肺炎、肺水腫

類薬（ヒドロクロロチアジド）で間質性肺炎、肺水腫があらわれることが報告されているので、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こと<sup>1)</sup>。

## (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系 <sup>注1)</sup>	めまい	悪夢 <sup>注2)</sup> 、錐体外路症状、眠気、性欲減退、神経過敏、頭痛、全身振戦、知覚異常 等
血液 <sup>注3)</sup>		白血球減少、血小板減少、紫斑等の血液障害
肝臓		肝炎
代謝異常 <sup>注4)</sup>		低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等の電解質失調、血清脂質増加、高尿酸血症、高血糖症
過敏症 <sup>注3)</sup>	光線過敏症	発疹、顔面潮紅 等
消化器	口渇、下痢・軟便、食欲不振、悪心、便秘	胃潰瘍、嘔吐、胃部不快感、膵炎、唾液腺炎 等
眼		視力異常（霧視等）、黄視症 等
その他	鼻閉	けん怠感、インポテンス、全身性紅斑性狼瘡の悪化、体重増加、筋痙攣、呼吸困難

注1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

注2) 特に大量又は長期投与による場合

注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注4) 定期的に検査を行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

光線過敏症、発疹、顔面潮紅等の過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

##### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

6. 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ホンアミド誘導体）、ラウオルフィアルカロイド、カルバゾクロムに対する過敏症の既往歴のある患者

##### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(15) 気管支喘息又はアレルギー性疾患の既往歴のある患者

[過敏症を増強させることがある。]

### 9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少をきたし、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。
- 2) 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きたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 3) 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。]
- 4) 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。
- 5) 高齢者では、うつ病・うつ状態があらわれやすい。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠初期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。

[レセルピンの動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 妊娠末期、授乳中の婦人への投与を避けること。

[レセルピン、ベンチルヒドロクロロチアジドは経胎盤的に胎児に移行し、また、授乳婦にあつては母乳を介して新生児に移行し、新生児に気道内分泌物の増加、鼻充血、チアノーゼ、食欲不振、高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすおそれがある。また、ベンチルヒドロクロロチアジドの利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]

### 11. 小児等への投与

乳児は電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) 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。

(2) カルバゾクロムの代謝物により、尿ウロビリノーゲン試験が陽性になることがある。

### 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 15. その他の注意

(1) レセルピン等のラウオルフィアルカロイド系薬剤の使用と乳ガン発生との因果関係は未だ確立されたものではないが、乳ガンの女性を調査したところレセルピン等のラウオルフィアルカロイド系薬剤の使用率が対照群と比較して有意に高いとの疫学調査の結果が報告されている。

(2) レセルピンをラットに長期間経口投与 (0.25mg/kg/日以上、103 週間) したところ雄に副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加が認められたとの報告がある<sup>12)</sup>。

## 16. その他

該当しない



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

ベハイド RA 配合錠としての一般薬理を検討したデータはないので各成分の一般薬理を記載した。

##### ①ベンチルヒドロクロロチアジド<sup>13)</sup>

###### (1) 中枢神経系に及ぼす影響

ベンチルヒドロクロロチアジドは中枢神経系に対して直接的には作用を及ぼさないと考えられた(マウス、ラット、ウサギ)。

###### (2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

ベンチルヒドロクロロチアジドは、血圧、呼吸、心電図、心機能に影響を与えることなく、冠血管と末梢血管に対して弱い血管拡張作用を示した(ウサギ、イヌ、モルモット)。

###### (3) 自律神経系、消化器系に及ぼす影響

ベンチルヒドロクロロチアジドは自律神経系に対してほとんど影響を与えず、また胃、腸の消化器系に対しても作用を示さなかったが、胆汁分泌を若干亢進させることが示された(モルモット、ネコ、ラット)。

##### ②レセルピン

###### (1) 呼吸に及ぼす影響

レセルピン 0.005~0.008mg/kg では、呼吸は軽度興奮する。

0.02~0.5mg/kg では軽度に抑制される。

1mg/kg 以上では著明に抑制される<sup>14)</sup>。

###### (2) 心臓に及ぼす影響

レセルピンは少量(0.02mg/kg)では、心運動をわずかに興奮させ、大量(1~2mg/kg)では抑制する(麻醉ウサギ)<sup>14)</sup>。

###### (3) 腸管に及ぼす影響

レセルピン  $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$ mg/mL で徐々に律動の振幅と、律動数が減少した。

レセルピン  $10^{-5}$ mg/mL において律動は著明に抑制され徐々に緊張は低下して弛緩した。

レセルピン  $3 \times 10^{-5}$ mg/mL では律動は直ちに停止し弛緩を示した(モルモット摘出回腸, 34~38°C, 50mL Tyrode 液中)<sup>15)</sup>。

##### ③カルバゾクロム

###### (1) 呼吸・循環・自律神経系に及ぼす影響

ネコに大量のカルバゾクロムを静脈注射しても動脈圧、心拍数及び呼吸に影響はない<sup>16)</sup>。

ウサギでは 10mg/kg まで静注しても血圧・呼吸にほとんど変化はおこらない<sup>17)</sup>。

ヒトでも止血作用や毛細管抵抗性増強をあらゆる薬用量で血圧、脈拍数あるいは心電図に変化を及ぼさない<sup>18)</sup>。

###### (2) 心臓に対する影響

カルバゾクロムは心臓に対して交感神経興奮作用はなく、かえって心拍動を遅らせると言われている。

ラットにカルバゾクロム 0.5mg を皮下注射するとアセチルコリン様作用の心筋クロナキシーの低下がみられる<sup>19)</sup>。

###### (3) 骨格筋に対する影響

カエル腹直筋をカルバゾクロム 0.02%液中に浸けておくと、筋のカリウム刺激に対する反応が低下する。これはおそらくカルバゾクロムが筋の酸化還元系に作用するためであろうと言われている<sup>20)</sup>。カルバゾクロム-サリチル酸塩 2~20mg をあらかじめ注射したカエル腹直筋でも疲労防止効果が追認された<sup>21)</sup>。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>22)</sup>

LD <sub>50</sub>		
動物	性	経口投与
ラット	♂, ♀	>5,460mg/kg (ベンチルヒドロクロロチアジド; 2,400, カルバゾクロム; 3,000, レセルピン; 60)

(2週間観察)

### (2) 反復投与毒性試験

1) Wistar系ラット(♂, ♀)に配合剤(ベンチルヒドロクロロチアジド:レセルピン:カルバゾクロム=40:1:50)36.4, 72.8及び145.6mg/kgを1カ月間経口投与した結果、死亡例は1例もみられず、また、血液、血液生化学、尿検査及び病理組織学的検索で薬物に起因すると考えられる異常は認められなかった<sup>23)</sup>。

#### 2) レセルピンの長期毒性

レセルピンをラットに長期間経口投与(0.25mg/kg/日以上、103週間)したところ雄に副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加が認められた<sup>12)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

SLC-ICR系妊娠マウスを用い、薬物は0.3%CMCに懸濁し、ベハイドRA配合錠として36.4, 72.8, 145.6mg/kgの3投与量を妊娠6~15日までの10日間連続して経口投与した結果、ベハイドRA配合錠はマウスに対して催奇形作用をもたず、新生児の生後発育に影響を与えないことが認められた<sup>24)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造の翌月より3年

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照のこと。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

P T P 包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バ ラ 包装：500錠

### 7. 容器の材質

P T P 包装：ポリ塩化ビニール、アルミ箔

バ ラ 包装：褐色ガラス

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：チアジド系、ラウオルフィアルカロイド、メチルドパ、β受容体遮断薬、ヒドララジン 等

## 9. 国際誕生年月日

1961年6月30日「国内開発」

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日 (旧名称「ベハイドRA錠」：1961年6月30日)

承認番号：22100AMX01200000 (旧名称「ベハイドRA錠」：(36A) 1801)

「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成16年6月2日付 薬食発第0602009号）」に基づき、販売名を変更した。

## 11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日（旧名称「ベハイドRA錠」：1966年4月1日）

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価公表日：1980年8月14日（その17）

内容：「効能・効果」の一部削除

[若年性高血圧症と高血圧症等の随伴症、又は高血圧症に基づく出血の予防及び治療]

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベハイドRA配合錠	103027301	2149103F1031	620302701

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 岩城利一郎、他、日本体質学雑誌、30, 170, 1967.
- 2) 入倉 勉、他、基礎と臨床、11 (7) , 1901, 1977.
- 3) Axelrod, J., et al., New York State. J. Med., 68, 252, 1968.
- 4) Prevost, H., et al., Compt. Rend. Soc. Biol., 141, 1043, 1947.
- 5) Keith, J. H., et al., J. Pharm. Sci., 56, 997, 1967.
- 6) 西納啓吾、他、基礎と臨床、12 (12) , 3023, 1978.
- 7) 成毛 驍、他、杏林製薬(株)社内資料.
- 8) 高橋禎昌、他、日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報、10, 35, 1969.
- 9) Sohler, A. Noval, J. J., et al., Biochem. Pharmacol., 16, 17, 1967.
- 10) Lecomte, J., Arch. Int. Physiol., 56, 219, 1949.
- 11) Beaudry, C., Ann. Intern. Med., 78, 251, 1973.
- 12) NCI Carcinogenesis Technical Report Series, 193, NTPNo. 80-16, 1980.
- 13) 工藤善隆、他、杏林製薬(株)社内資料.
- 14) 福田敏一、福岡医学雑誌、50, 2288, 1959.
- 15) 金山英子、関西医大誌、18(2), 86, 1966.
- 16) Bacq, Z. M., Compt. Rend. Soc. Biol., 141, 537, 1947.
- 17) 小澤 光、他、薬学雑誌、76, 1408, 1956.
- 18) 田多井吉之介、他、総合医学、14 (10) , 905, 1957.
- 19) Chauchard, P., Compt. Rend. Soc. Biol., 142, 1483, 1948.
- 20) Lecomte, J. Fischer, P., Arch. Int. Physiol., 56, 35, 1948.
- 21) 林 五朗、他、薬学研究、28, 727, 1956.
- 22) 池田満彦、杏林製薬(株)社内資料
- 23) 庄子 進、他、杏林製薬(株)社内資料
- 24) 鈴木 博、杏林製薬(株)社内資料

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XII. 備考

その他の関連資料

なし

## 情報提供サービスのご案内

弊社製品の情報を電話、インターネットによりお届けしております。  
弊社製品についてお知りになりたい事などございましたら、お気軽にご利用ください。

### ●製品に関するお問い合わせ・ご意見

弊社製品に関するお問い合わせ、ご意見等はお電話でのお問い合わせのみとなります。  
下記の窓口までご連絡ください。

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

担当部署 くすり情報センター

### ●キョーリン製薬ホームページ

弊社ホームページの「医療用医薬品情報」に添付文書、インタビューフォーム、剤形写真などの製品情報を掲載しております。下記アドレスにアクセスしてください。

URL <http://www.kyorin-pharm.co.jp/>

#### <掲載情報>

##### ●医療用医薬品情報

添付文書、くすりのしおり、インタビューフォーム、剤形写真、規制区分など

##### ●添付文書等改訂情報

##### ●新発売製品情報

##### ●新薬開発情報