＊＊2017年４月改訂（第11版）
＊2015年４月改訂

貯　　法	室温保存（**【取扱い上の注意】**の項参照）
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
＊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）

日本標準商品分類番号
872149

	配合錠AP	配合錠BP
承認番号	22100AMX00651000	22100AMX00652000
薬価収載	2009年６月	
販売開始	2009年６月	
国際誕生	2000年11月	
＊＊再審査結果	2016年12月	

胆汁排泄型持続性AT_1受容体ブロッカー/利尿薬合剤

ミコンビ®配合錠AP
ミコンビ®配合錠BP
Micombi®Combination Tablets AP・BP

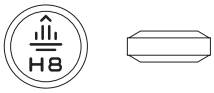
（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠）

®＝登録商標

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)本剤の成分及び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）に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(3)胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者
［「慎重投与」の項参照］
(4)無尿の患者又は血液透析中の患者
［本剤の効果が期待できない。］
(5)急性腎不全の患者
［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］
(6)体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者
［低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］
(7)アリスキレン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）
［非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）］

【組成・性状】

販売名	ミコンビ配合錠AP	ミコンビ配合錠BP
成分・含量	１錠中 テルミサルタン　40mg ヒドロクロロチアジド　12.5mg	１錠中 テルミサルタン　80mg ヒドロクロロチアジド　12.5mg
添加物	D-マンニトール、メグルミン、結晶セルロース、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄	
剤形	黄橙色の素錠	
外形		
直径	約8.5mm	約11mm
厚さ	約3.4mm	約4.1mm
重さ	約0.24g	約0.48g
識別コード	H4	H8

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・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・用量】

成人には１日１回１錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg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・用量に関連する使用上の注意＞
・原則として、テルミサルタン40mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgの投与を、テルミサルタン80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgの投与を検討すること。
・肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mgを超えて投与しないこと。
［「慎重投与」の項参照］

【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
［「重要な基本的注意」の項参照］
(2)血清カリウム値異常の患者
［「重要な基本的注意」の項参照］
(3)肝障害・肝疾患のある患者
［テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約３～4.5倍上昇することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。］
(4)腎障害のある患者
［腎機能を悪化させるおそれがある。］
(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)高齢者
［「高齢者への投与」の項参照］
(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
［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ことがある。］

(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、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］
(12)減塩療法時の患者
［低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。］
(13)交感神経切除後の患者
［本剤の降圧作用が増強される。］

2．重要な基本的注意

(1)本剤は、テルミサルタン40mgあるいは80mgとヒドロクロロチアジド12.5mgとの配合剤であり、テルミ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るため、適切に本剤の使用を検討すること。
(2)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ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、使用は避けること。
(3)血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
(4)腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
(5)本剤の成分であるテルミサルタンは、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、使用は避けること。
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。
(6)アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、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。
(7)本剤の成分である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ため、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。
(8)本剤の成分である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、本剤投与中は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。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
(9)本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に厳重な減塩療法中の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
(10)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。
(11)手術前24時間は投与しないことが望ましい。
(12)本剤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。
(13)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
(14)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。
(15)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

テルミサルタンは、主としてUGT酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素P-450では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

［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
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。[1] ヒドロクロロチアジドとの併用により、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。	テルミサルタン：機序不明。 ヒドロクロロチアジド：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。
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 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者。
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、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。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド：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。
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) COX-2選択的阻害剤 インドメタシン	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：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。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系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ヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、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。[2]	テルミサルタン：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。

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。	テルミサルタン：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。
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。	ヒドロクロロチアジド：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		ヒドロクロロチアジド：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		ヒドロクロロチアジド：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：チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下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	ツボクラリン及びそ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：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 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。	ヒドロクロロチアジド：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。
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：ヒドロクロロチアジドによる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さらに増強させる。
糖質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：ヒドロクロロチアジド及び糖質副腎皮質ホルモン剤ともカリウム排泄作用を持つ。
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。	ヒドロクロロチアジド：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。従ってヒドロクロロチアジドと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	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：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。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：コレスチラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

4．副作用

国内における全ての臨床試験では、421例にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgが投与され、47例(11.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は体位性めまい12例(2.9%)、浮動性めまい10例(2.4%)、高尿酸血症7例(1.7%)、光線過敏性反応4例(1.0%)、低血圧3例(0.7%)、肝機能異常3例(0.7%)、頻尿2例(0.5%)等であった。(承認時)

**国内における特定使用成績調査(長期使用に関する調査)では、調査症例1,425例中199例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は高尿酸血症(4.5%，64/1,425例)、浮動性めまい(0.8%，12/1,425例)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。

1)**血管浮腫(頻度不明)**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)高カリウム血症(0.5%未満)**：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、直ちに適切な処置を行うこと。

3)低ナトリウム血症(0.5%未満)**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある(高齢者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

4)**腎機能障害(0.5%未満)**：腎不全を呈した例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など適切な処置を行うこと。

5)**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、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低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

6)肝機能障害(0.5%未満)、黄疸(頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸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。

7)**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。

8)**アナフィラキシー(頻度不明)**：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫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。

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、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

10)**間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症(いずれも頻度不明)**：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。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫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適切な処置を行うこと。

11)**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。

12)**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。

13)**壊死性血管炎(頻度不明)**

14)**全身性紅斑性狼瘡の悪化(頻度不明)**

(2)その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明[注2]
過敏症[注1]	光線過敏症	発疹	瘙痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい[注3]	眠気、頭のぼんやり感、不眠	不安感、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
血液		貧血	白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器	低血圧	動悸、上室性頻脈、起立性低血圧	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、徐脈、不整脈
消化器		下痢、鼓腸、胃炎、口渇、便秘	腹痛、消化不良、嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎、膵炎、唾液腺炎、腹部不快感
眼			視覚異常、視力異常(霧視等)、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH上昇等の肝機能異常	
呼吸器		咳	咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、喀痰増加、鼻閉
腎臓	高尿酸血症	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇	
代謝異常	脂質異常症(低比重リポ蛋白増加、トリグリセリド増加等)		低クロール性アルカローシス、糖尿病のコントロール不良
骨格筋		筋痙攣	関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎
電解質		低カリウム血症、血清カリウム上昇	低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
その他		頻尿、疲労、無力症、浮腫、胸痛	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK(CPK)上昇、脱力感、発熱、多汗、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス、しびれ、味覚異常

注1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注2)テルミサルタン、ヒドロクロロチアジド単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明
注3)このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

(1)高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
[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)。]

(2)国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。

(3)高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンのAUC及びCmaxに差はみられなかった。

(4)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。

(5)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。

(6)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。
[妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。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・胎盤血流量減少があらわれることがある。]

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[テルミサルタンでは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験(ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の15mg/kg/日以上の投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

0894

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．過量投与

(1)症状

テルミサルタンの過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、本剤の過量服用(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として320mg/50mg～400mg/62.5mg)により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

(2)処置

過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。

1)催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。

2)低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。

9．臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドにおいては、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。

10．適用上の注意

(1)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。］

(2)服用時

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

［本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)］

【薬物動態】

1．血中濃度

(1)単回投与

日本人健康成人男子に本剤を空腹時単回経口投与したとき、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドは、それぞれ投与後1.00-1.50及び2.00時間に最高血漿中濃度に達し、消失半減期18.9-19.8及び8.49-8.82時間で消失した。単剤の時と同様に、テルミサルタンのCmaxは用量比以上に上昇する傾向が認められた。[3,4]

単回投与	テルミサルタン		ヒドロクロロチアジド	
	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg
	n＝30	n＝131	n＝30	n＝66
Cmax (ng/mL)	120±72.0	686±516	66.2±11.1	70.8±19.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	1260±908	2970±2110	507±85.5	478±103
$t_{1/2}$ (hr)	19.8±6.92	18.9±6.83	8.49±1.58	8.82±1.20
tmax (hr)[a]	1.50 (0.500-4.00)	1.00 (0.500-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.02)

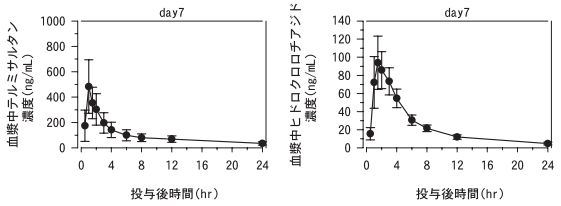
算術平均値±S.D.

a)中央値(最小値-最大値)

(2)反復投与

日本人健康成人男子10例に本剤との生物学的同等性が確認されているテルミサルタン80mg錠とヒドロクロロチアジド12.5mg錠を1日1回7日間空腹時併用反復経口投与した際のテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態は単回投与時と類似していた。投与1日目及び7日目のAUC及びCmaxから算出したテルミサルタンの蓄積率(算術平均値±S.D.)はそれぞれ1.34±0.423及び1.50±0.783であり、ヒドロクロロチアジドの蓄積率はそれぞれ1.11±0.197及び1.10±0.286であった。[5]なお、反復投与後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は89.3%であった。

80mg/12.5mg



反復投与(n＝10)		テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
1日目	Cmax(ng/mL)	501±430	94.1±27.1
	tmax(hr)[a]	1.00(1.00-4.00)	1.50(1.00-2.00)
	AUC_{τ}(ng･hr/mL)	1970±1050	508±121
7日目	Cmax(ng/mL)	506±182	100±28.6
	tmax(hr)[a]	1.00(1.00-2.00)	1.50(1.00-3.00)
	AUC_{τ}(ng･hr/mL)	2310±737	550±105
	$t_{1/2}$(hr)	20.9±10.3	8.56±2.02

算術平均値±S.D.

a)中央値(最小値-最大値)

外国人健康成人にテルミサルタン160mgとヒドロクロロチアジド25mgをそれぞれ単独に1日1回7日間反復経口投与したときと併用反復経口投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後の血漿中濃度推移はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドともに類似しており、併用投与による体内動態への影響は認められなかった。[6]

2．食事の影響

日本人健康成人男子32例(各用量16例)に、本剤(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg)を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べtmaxの中央値が遅延(食後：3.00及び2.50時間、空腹時：1.25及び1.50時間)し、Cmax及びAUC_{0-tz}はそれぞれ62%及び29～33%低下した。一方、ヒドロクロロチアジドのtmaxの中央値(食後：2.00及び2.50時間、空腹時：2.25及び2.00時間)は類似していた。食後投与時のCmax及びAUC_{0-tz}も、空腹時に比べてそれぞれ13～15%及び13%低下する程度であった。[7]

3．代謝・排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

テルミサルタンは主としてUGT酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される。テルミサルタンは尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄される。[8,9]

ヒドロクロロチアジドとして、以下の報告がある。

ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。[10]

4．肝障害患者への投与

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

外国人肝障害男性患者12例(Child-Pugh分類A(軽症)：8例、B(中等症)：4例)にテルミサルタン20mg及び120mg[注)]を経口投与したとき、健康成人に比較しCmaxは4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった。[11]

注)肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は1日40mgである。

【臨床成績】

1．用量比較検討試験

日本人高血圧症患者に対する臨床上の至適用量比を設定することを目的とし、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジド複数用量により要因デザインを組み、プラセボ対照比較試験として実施した。結果は次表のとおりであった。最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度(mmHg)及び安全性の結果から、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgを至適用量として選択した。[12]

投与群 テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド(例数)	最終トラフ時臥位収縮期血圧下降度(mmHg)	最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度(mmHg)
0mg/12.5mg (n＝66)	12.6(13.8)	6.8(7.9)
40mg/0mg (n＝63)	11.8(12.0)	8.1(7.3)
40mg/12.5mg (n＝64)	23.9(12.4)	13.9(7.9)
80mg/0mg (n＝65)	16.3(13.3)	9.7(8.2)
80mg/12.5mg (n＝63)	23.6(11.9)	13.1(7.9)

(平均値(標準偏差))

2．検証試験

日本人高血圧症患者を対象とした、二重盲検群間比較試験(第Ⅲ相検証試験)の結果、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgの有用性が認められた。臨床成績の概要は次表のとおりであった。テルミサルタン40mg投与により効果不十分な軽症・中等症の本態性高血圧症患者にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg又はテルミサルタン40mgを8週間投与したとき、

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgはテルミサルタン40mgに比べて坐位拡張期血圧が平均4.7mmHg、坐位収縮期血圧が平均5.6mmHg下降し、追加の降圧効果が確認された。[13)]

最終トラフ時血圧下降度の平均値(拡張期及び収縮期)

投与群	例数	拡張期血圧(mmHg)			収縮期血圧(mmHg)		
		投与前値	下降度[a)]	群間差[a)]	投与前値	下降度[a)]	群間差[a)]
		平均値(SD)	調整平均値(SE)	調整平均値(95% CI)	平均値(SD)	調整平均値(SE)	調整平均値(95% CI)
テルミサルタン40mg	108	97.7(5.7)	5.0(0.8)	4.7[b)](2.5,6.9)	147.7(11.9)	8.4(1.2)	5.6[c)](2.3,8.9)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg配合剤	105	96.9(5.2)	9.7(0.8)		148.7(13.6)	14.0(1.2)	

調整平均値：共分散分析モデルによる最小二乗平均値
95% CI：95%信頼区間
a)投与前値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
b)p＜0.0001
c)p＝0.0010

3．長期投与試験

日本人高血圧症患者を対象とした、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgの長期投与時の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgで効果不十分な患者に対し、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgを投与した際、増量効果(増量後、拡張期血圧で平均8.3mmHg及び収縮期血圧で平均10.1mmHg(ともにN＝80)の追加降圧効果)が確認された。経時的な効果の減弱は認められなかった。[14)]

【薬効薬理】

1．高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧効果

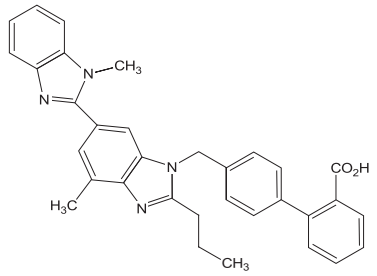
覚醒下の雄性SHRを用いて、3mg/kgのテルミサルタン、10mg/kgのヒドロクロロチアジドあるいはその両者を5日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3mg/kgのテルミサルタン単独経口投与は投与5日目に36mmHgの最大降圧作用を示した。ヒドロクロロチアジドの単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが、テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用を明らかに増強し、最大降圧作用は53mmHgであった。[15)]

2．高血圧自然発症ラット(SHR)における利尿作用

覚醒下の雄性SHRを用いて、3mg/kgのテルミサルタン、10mg/kgのヒドロクロロチアジドあるいはその両者を5日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3mg/kgのテルミサルタンの単独投与によっては尿量及び尿中電解質濃度(Na^+、K^+及びCl^-)に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kgのヒドロクロロチアジドの単独投与によって、尿量、Na^+、K^+及びCl^-の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。[16)]

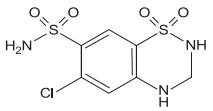
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テルミサルタン(JAN)
Telmisartan(JAN, INN)
化学名：4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid
化学構造式：



分子式：$C_{33}H_{30}N_4O_2$
分子量：514.62
性　状：
・白色～微黄色の結晶性の粉末である。
・ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
・結晶多形が認められる。
融　点：269℃
分配係数：log P＝3.2(n-オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液)

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
化学構造式：



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)

【取扱い上の注意】

分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

【包　　装】

ミコンビ配合錠AP：100錠(10錠×10)PTP
500錠(10錠×50)PTP
700錠(14錠×50)PTP
500錠 瓶
ミコンビ配合錠BP：100錠(10錠×10)PTP
500錠(10錠×50)PTP
700錠(14錠×50)PTP
250錠 瓶

【主要文献】

1)Stangier J et al：J Clin Pharmacol **40**：1373,2000
2)Makani H et al：BMJ **346**：f360,2013
3)豊田素子ほか：社内資料　生物学的同等性試験
4)岩井孝一ほか：社内資料　生物学的同等性試験
5)岩井孝一ほか：社内資料　健康成人での薬物動態試験
6)Young CL et al：J Clin Pharmacol 2000 Dec **40**(12 Pt 1)：1323
7)黒木大介ほか：社内資料　食事の影響試験
8)Stangier J et al：J Clin Pharmacol **40**：1312,2000
9)荻原俊男ほか：薬理と治療 **30**(Suppl.1)：S7,2002
10)Beerman B et al：Clin Pharmacol Ther **19**(5)Part1：531,1976
11)Schöndorfer G et al：社内資料　肝機能障害患者の薬物動態試験
12)関　葉子ほか：社内資料　用量比検討試験
13)内田正志ほか：社内資料　検証試験
14)関　葉子ほか：社内資料　長期投与試験
15)Wienen W et al：社内資料　薬効薬理試験
16)Schierok H J：社内資料　薬効薬理試験

＊【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。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル：0120-189-371

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00～18:00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

14-01 ①②