

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2008に準拠して作成

胆汁排泄型持続性AT₁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

Micombi[®] Combination Tablets BP

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

剤形	錠剤(素錠)
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	ミコンビ配合錠AP:1錠中 テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg 含有 ミコンビ配合錠BP:1錠中 テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg 含有
一般名	和名:テルミサルタン(JAN)/ヒドロクロロチアジド(JAN) 洋名:Telmisartan(JAN, INN)/Hydrochlorothiazide(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日:2009年4月22日 薬価基準収載年月日:2009年6月19日 発売年月日:2009年6月23日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 発売:アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL 0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/ 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 TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.info.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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年が経過した現在、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記載要領が策定された。

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A4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利用の手引の概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IF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 IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIF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 「IF記載要領2008」により作成されたIF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(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)は、平成21年4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、「IF記載要領2008」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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDF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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことの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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		
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		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名(命名法)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	
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	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	
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)	6	
7. 溶出性	6	
8. 生物学的試験法	6	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	
11. 力価	7	
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	
14. その他	7	
V. 治療に関する項目		
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		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	
2. 薬理作用	12	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	13	
2. 薬物速度論のパラメータ	15	
3. 吸収	16	
4. 分布	17	
5. 代謝	18	
6. 排泄	19	
7. 透析等による除去率	19	
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	20	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21	
5. 慎重投与内容とその理由	21	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	
7. 相互作用	26	
8. 副作用	30	
9. 高齢者への投与	35	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	35	
11. 小児等への投与	35	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35	
13. 過量投与	36	
14. 適用上の注意	36	
15. その他の注意	36	
16. その他	36	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	37	
2. 毒性試験	37	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	39	
2. 有効期間又は使用期限	39	
3. 貯法・保存条件	39	
4. 薬剤取扱い上の注意点	39	
5. 承認条件等	39	
6. 包装	39	
7. 容器の材質	39	
8. 同一成分・同効薬	39	
9. 国際誕生年月日	39	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39	
11. 薬価基準収載年月日	40	
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	40	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	40	
14. 再審査期間	40	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40	
16. 各種コード	40	

目次

17. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	46
XIII. 備 考	
その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツのバーリンガーインゲルハイム社では、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤であるテルミサルタンと代表的な利尿薬であるヒドロクロロチアジドの併用による効果の増強及びアドヒアランスの向上を期待して、1994年12月よりこれらの配合剤の開発に着手した。

米国においては2000年11月、EUにおいては2002年4月に承認を取得している。

このような状況を受け、利尿薬との配合剤を処方することで高い降圧効果が期待できること、配合剤にすることによりアドヒアランスの向上が見込まれること、薬剤費として安価な利尿薬と組み合わせることにより医療経済への好ましい効果が予想されることから、本邦においても高血圧症の治療薬としてテルミサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤の開発に着手し、2009年4月に承認を得た。

2014年2月に有効成分であるテルミサルタンは、第十六改正日本薬局方第二追補に記載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 強力な降圧効果が24時間持続するテルミサルタン(ミカルディス)と少量利尿薬ヒドロクロロチアジド12.5mgの合剤です。

- テルミサルタン40mgを配合したミコンビ配合錠APとテルミサルタン80mgを配合したミコンビ配合錠BPの2剤型があります。

- テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgは1日1錠で強力な降圧効果を示します。

- ベースラインから収縮期血圧平均値-23.3mmHgの降圧効果が認められました。

- 服薬錠数を増やさずに強力な降圧効果が得られるため、服薬アドヒアランスの向上が期待できます。

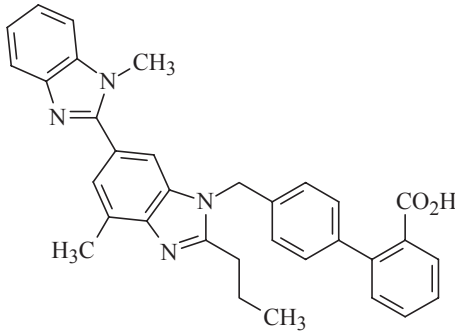
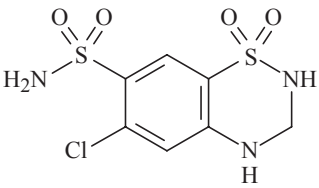
- 国内臨床試験において、421例にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgが投与され、47例(11.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められました。主な副作用は体位性めまい12例(2.9%)、浮動性めまい10例(2.4%)、高尿酸血症7例(1.7%)、光線過敏性反応4例(1.0%)、低血圧3例(0.7%)、肝機能異常3例(0.7%)、頻尿2例(0.5%)等でした。(承認時)

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ました。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)等でした。(再審査終了時)

なお、重大な副作用として、「血管浮腫」「高カリウム血症」「低ナトリウム血症」「腎機能障害(0.5%未満)」「ショック、失神、意識消失」「肝機能障害、黄疸」「低血糖」「アナフィラキシー」「再生不良性貧血、溶血性貧血」「間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症」「横紋筋融解症」「急性近視、閉塞隅角緑内障」「壊死性血管炎」「全身性紅斑性狼瘡の悪化」が報告されています。

〔Ⅷ. 安全性に関する項目 8. 副作用〕の項(30～31ページ)参照

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミコンビ配合錠AP ミコンビ配合錠BP
(2) 洋名	Micombi Combination Tablets AP Micombi Combination Tablets BP
(3) 名称の由来	ミカルデイス (Micardis) と利尿薬の配合錠 (Combination Tablets) であることから、ミカルデイスのミ (Mi) と配合錠のコンビ (Combi) を取って、ミコンビ (Micombi) と命名。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	テルミサルタン (JAN) / ヒドロクロロチアジド (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Telmisartan (JAN, INN) / Hydrochlorothiazide (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: -thiazid
3. 構造式又は示性式	[テルミサルタン]
4. 分子式及び分子量	 <p>分子式: $C_{33}H_{30}N_4O_2$ 分子量: 514.62</p>
	[ヒドロクロロチアジド]
	 <p>分子式: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 分子量: 297.74</p>
5. 化学名 (命名法)	[テルミサルタン] 4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid (IUPAC) [ヒドロクロロチアジド] 6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号: BIBR277HCT
7. CAS登録番号	[テルミサルタン] 144701-48-4 [ヒドロクロロチアジド] 58-93-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

〔テルミサルタン〕白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。
 〔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

〔テルミサルタン〕
 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。

テルミサルタンの各種溶媒に対する溶解性(20℃)

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
ギ酸	1~2	溶けやすい
メタノール	506~563	溶けにくい
無水酢酸	408~995	溶けにくい
エタノール(99.5)	10000	極めて溶けにくい
水	10204~10811	ほとんど溶けない

〔ヒドロクロロチアジド〕

アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

〔テルミサルタン〕吸湿性は認められなかった。
 〔ヒドロクロロチアジド〕該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

〔テルミサルタン〕融点: 269℃
 〔ヒドロクロロチアジド〕融点: 約267℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

〔テルミサルタン〕 $pK_{a1}=3.5$ $pK_{a2}=4.1$ $pK_{a3}=6.0$
 〔ヒドロクロロチアジド〕該当資料なし

(6) 分配係数

〔テルミサルタン〕 $\log P=3.2$ ($P=1.6 \times 10^3$) (n-オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液)
 〔ヒドロクロロチアジド〕該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種 条件下における安定性

[テルミサルタン]

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存 試験	25℃、60%R.H. (暗所)	6ヵ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	50、60℃ (暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
		40℃、75%R.H. (暗所)			
光	キセノンランプ 照射	2.2×10 ⁶ ルクス・h	シヤーレ (ポリ塩化ビニリデン 性フィルムで覆った)	性状がわずかに黄変 したほかは、変化は 認められなかった。	
加速試験	40℃、75%R.H. (暗所)	6ヵ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし	

[ヒドロクロロチアジド]

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

[テルミサルタン]

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

本品のメタノール溶液

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと一致、臭化カリウム錠剤法

[ヒドロクロロチアジド]

(1) クロモトロープ酸試液による呈色反応

(2) 塩化バリウム試液による沈殿反応

(3) 硝酸銀試液による沈殿反応

(4) 紫外可視吸光度測定法

4. 有効成分の定量法

[テルミサルタン] 電位差滴定法

[ヒドロクロロチアジド] 液体クロマトグラフィー





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格
及び性状

区別: 錠剤(素錠)

性状:

販売名	剤形・色調	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
ミコンビ配合錠AP	黄橙色の素錠	 	約8.5	約3.4	約0.24
ミコンビ配合錠BP	黄橙色の素錠	 	約11	約4.1	約0.48

(2) 製剤の物性

硬度: 10kp以上(ミコンビ配合錠AP及びBP)

(3) 識別コード

ミコンビ配合錠AP:  H4

ミコンビ配合錠BP:  H8

(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

ミコンビ配合錠AP:

1錠中にテルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する。

ミコンビ配合錠BP:

1錠中にテルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性
に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験	25℃、60%R.H. (暗所)	36ヵ月	PTP+アルミピロー包装 ^{注1)}	分解物が生成したが、規格内であった。	
			褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}		
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1ヵ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	1ヵ月	無包装	吸湿し、軟化した
				PTP包装	分解物が生成したが、規格内であった。
		褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	変化なし		
		25℃、75%R.H. (暗所)	1ヵ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
光	キセノンランプ照射下(約25℃)	1.2×10 ⁶ ルクス・h ^{注3)}	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。	

注1) PTPシート(10錠シート又は14錠シートの2種類)を10シート毎に乾燥剤と共にアルミピロー包装した最終包装品

注2) 褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装(乾燥剤入り、250又は500錠包装)

注3) 照度約3×10⁴ルクスの光を、約40時間照射

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

(方法)日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

[テルミサルタン]

試験液：日局崩壊試験法第2液、900mL

回転数：毎分50回転

定量法：液体クロマトグラフィー

規格値：45分間の溶出率が85%以上(ミコンビ配合錠AP)

45分間の溶出率が80%以上(ミコンビ配合錠BP)

[ヒドロクロロチアジド]

試験液：日局崩壊試験法第2液、900mL

回転数：毎分75回転

定量法：液体クロマトグラフィー

規格値：45分間の溶出率が80%以上(ミコンビ配合錠AP及びBP)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	製剤の安定性試験で、ヒドロクロロチアジドの加水分解物(4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド)の生成を認めた。この化合物が混入する可能性がある。
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。 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。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

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(21ページ)参照〕

(解 説)

テルミサルタン(単剤)を、肝障害男性患者12例〔Child-Pugh分類A(軽症):8例、B(中等症):4例〕を対象とした試験(テルミサルタン20、120mgの単回投与)の結果、健康成人に比べ肝障害患者のクリアランスは低く、テルミサルタン20mg投与時の C_{max} 、 $AUC_{(0-\infty)}$ は健康成人に比べそれぞれ4.5及び2.5倍、テルミサルタン120mg投与時はそれぞれ3.1、2.7倍高かったことから、肝障害を伴う患者に本剤を投与する場合、投与量を低く調整する必要性が示唆された(外国人データ)¹⁾。

また、母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics)解析の結果、本試験成績と同様に、肝機能の低下したAST(GOT)高値群(>60U)においてクリアランスが64%低下し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高くなることが示された(日本人及び外国人データ)²⁾。

海外のテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠の添付文書では、肝障害を伴う高血圧症患者には、「テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして1日40mg/12.5mgを注意して投与すること」と設定されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ
(2009年4月以降承認
品目)

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠の有効性評価対象としての臨床試験の一覧

試験区分	試験の種類	試験の概略 ^{a)}	安全性 評価対象	
国内 臨床 試験	比較対照 試験	用量比検討試験 ³⁾	プラセボ対照を含む3×3要因デザインによる用量反応性の検討	583例
	比較対照 試験	第Ⅲ相検証試験 ^{4,5)}	T40mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT40mg単剤との比較	218例
	一般臨床 試験	オープン長期投与 試験 ^{6,7)}	長期投与時の有効性及び安全性の検討(T80/H12.5mgへ増量後の効果)	184例
外国 臨床 試験	比較対照 試験	用量比検討試験 ⁸⁾	プラセボ対照を含む4×5要因デザインによる用量反応性の検討	818例
	比較対照 試験	第Ⅲ相検証試験 ⁹⁾	T40mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT40mg単剤との比較	327例
	比較対照 試験	第Ⅲ相検証試験 ¹⁰⁾	T80mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT80mg単剤との比較	491例

V. 治療に関する項目

(1) 臨床データパッケージ
(2009年4月以降承認
品目) (つづき)

試験区分	試験の種類	試験の概略 ^{a)}	安全性 評価対象	
外国 臨床 試験	実薬対照長期投与 試験 ¹¹⁾	T/H併用療法とE/H併用療法との長期投 与時の比較	278例 ^{b)}	
	実薬対照長期投与 試験 ¹²⁾	T/H併用療法とL/H併用療法との長期投 与時の比較	578例	
	実薬対照長期投与 試験 ¹³⁾	T/H併用療法とHCTZにテルミサルタン を併用した場合の長期投与時の比較	363例 ^{b)}	
	実薬対照長期投与 試験 ¹⁴⁾	T/H併用療法とA/H併用療法との長期投 与時の比較	533例	
	一般臨床 試験	特別な患者集団を 対象とした試験 ¹⁵⁾	重症本態性高血圧症患者におけるT/H併 用療法とE/H併用療法との比較	21例
		特別な患者集団を 対象とした試験 ¹⁶⁾	重症本態性高血圧症患者におけるT/H併 用療法とE/H併用療法との比較	86例

a) T:テルミサルタン、H:HCTZ、E:エナラプリル、L:リシノプリル、A:アテノロール

b) 割り付け非適格患者各2例を安全性解析対象に含めた

(2) 臨床効果

1) 用量比較検討試験³⁾

日本人高血圧症患者に対し、プラセボ対照にて至適用量比の比較試験を実施した結果、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及び80mg/12.5mgを至適用量として選択した。(「(4)探索的試験:用量反応探索試験」(9ページ)参照)

2) 検証試験⁴⁾

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対する8週間の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。(「(5)検証試験-2)比較試験」(10ページ)参照)

3) 長期投与試験⁶⁾

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80mg/12.5mgの長期投与では忍容性に問題はなく、また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgから80mg/12.5mgの増量効果も確認され、経時的な効果の減弱は認められなかった。(「(5)検証試験-3)安全性試験」(10ページ)参照)

(3) 臨床薬理試験:
忍容性試験

健康成人男子10例を対象として本剤(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg)の単回投与試験(空腹時投与)を実施した結果、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、有害事象もみられず安全性は良好であった¹⁷⁾。

また、健康成人男子10例を対象に本剤(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg)を1日1回1週間反復投与試験(空腹時投与)を実施した結果、単回投与試験同様、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、重篤な有害事象もみられず安全性は良好であった¹⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量:成人には1日1回錠(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。

(4) 探索的試験:
用量反応探索試験

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80mg/12.5mgを至適用量として選択した³⁾。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験： 用量反応探索試験 (つづき)

投与群 テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド投与量(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))

注) 本剤の承認された用法・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。

(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

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⁴⁾。

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

注) 本剤の承認された用法・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。

3) 安全性試験

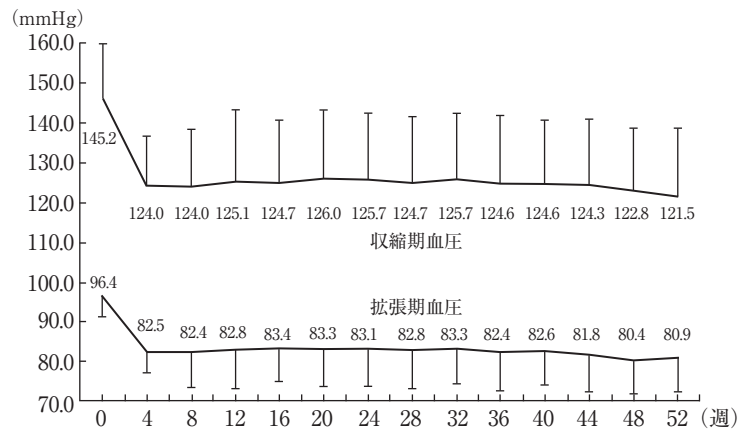
[長期投与試験](本剤を52週投与した時点での成績)

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⁶⁾。

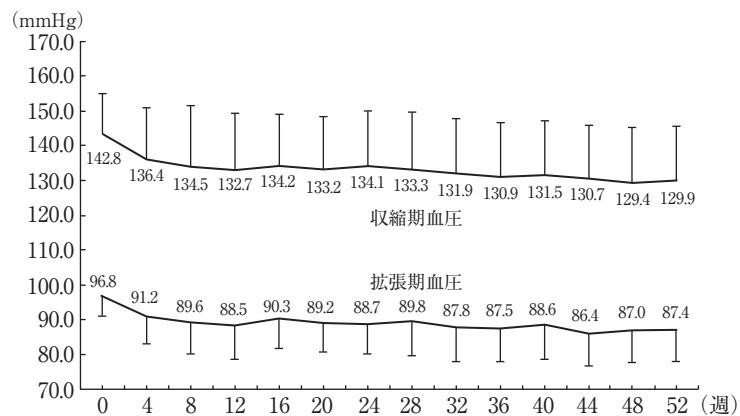
V. 治療に関する項目

3) 安全性試験(つづき)

テルミサルタン40mgで降圧目標未達の症例に対する
ミコンビ配合錠APの降圧効果(平均±SD値、N=104)



ミコンビ配合錠APで降圧目標未達の症例に対する
ミコンビ配合錠BPの降圧効果(平均±SD値、N=80)



注) 本剤の承認された用法・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。

4) 患者・病態別試験

[重症高血圧症患者を対象とした試験](外国人データ)^{15,16)}

エナラプリル(10~20mg)を対照とした二重盲検比較試験では、テルミサルタン又はエナラプリルにヒドロクロロチアジドを逐次追加することによって追加の降圧がみられた。

エナラプリル(20~40mg)を対照とした非盲検比較試験では、テルミサルタン又はエナラプリルにヒドロクロロチアジドを逐次追加し、さらに効果不十分の場合にアムロジピンを追加することによって、降圧効果は増大し、拡張期血圧コントロール率も増加した。

(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)

再審査結果公表日：2016年12月15日

内容：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号イからハまでのいずれにも該当しない(承認事項に変更なし)。

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

(1) 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、バルサルタン、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン

(2) チアジド系利尿薬

トリクロロメチアジド、インダパミド、クロルタリドン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔テルミサルタン〕

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1(AT₁)受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ(AⅡ)と特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。テルミサルタンのAT₁受容体親和性は高く(K_i=3.7nM)、AT₁受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは10~1000nMの濃度範囲で、AⅡによる摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を40~50%抑制する。また標本洗浄120分後においても有意な血管収縮抑制を示し(t検定、p<0.05vsコントロール)、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素であるACE(キナーゼⅡ)に対しては直接影響を及ぼさない¹⁸⁻²¹⁾。

〔ヒドロクロロチアジド〕

ヒドロクロロチアジドは高血圧自然発症ラット及び高血圧患者において血圧を低下させるが、正常血圧には影響を及ぼさないことが報告されている²²⁾。ヒドロクロロチアジドの降圧作用に関する機序の詳細は明らかとなっていないが、遠位尿細管においてナトリウムの再吸収を抑制するとともに循環血液量を減少させることにより血圧を低下させると考えられている²³⁾。なお、高血圧症患者の試験では投与初期において循環血液量と細胞外液量の減少による二次的な心拍出量の低下に伴って血圧は下降するが、長期投与時においては心拍出量は正常に復し末梢血管抵抗は減少することが認められている²⁴⁾。これは細胞外液量の減少と心拍出量低下によって自己調節機構が働くためと考えられている。また一方、摘出モルモット大動脈を用いた試験結果から血管壁への直接作用が降圧に関与している可能性も示唆されている²⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〔テルミサルタン、ヒドロクロロチアジドの単独及び併用による作用〕

1) 高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧作用

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は明らかに増強し、最大降圧作用は53mmHgであった²⁶⁾。

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場合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(Dunnettの検定vsコントロール)。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²⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血中濃度

① 単回投与^{28,29)}

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 C_{max} は用量比以上に上昇する傾向が認められた。

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

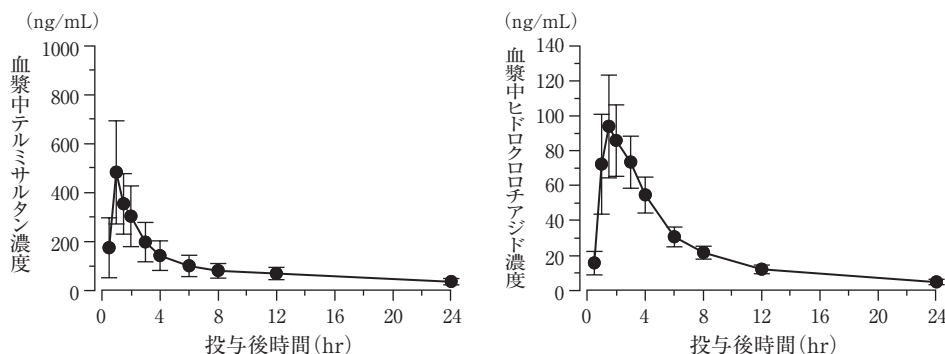
算術平均値 ± S.D.

a) 中央値(最小値-最大値)

② 反復投与¹⁷⁾

i) 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の特徴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 C_{max} 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。

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgを
7日間反復投与した後の血漿中濃度推移



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・

測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
 (2) 最高血中濃度到達時間
 (3) 臨床試験で確認された血中濃度(つづき)

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	C _{max} (ng/mL)	501±430	94.1±27.1
	t _{max} (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	C _{max} (ng/mL)	506±182	100±28.6
	t _{max} (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)

ii) 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³⁰⁾。

2) 肝障害患者への投与

該当資料なし

〈参考：テルミサルタン(単剤)〉

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C_{max}は4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった¹⁾。

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。

3) 腎機能障害を伴う高血圧患者への投与

該当資料なし

〈参考：テルミサルタン(単剤)〉³¹⁾

腎機能障害を伴う高血圧患者12例に、テルミサルタンカプセル40mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能中等度低下群(6例(男性4、女性2)、血清クレアチニン値1.5~2.9mg/dL)と高度低下群(6例(男性4、女性2)、血清クレアチニン値3.0~4.0mg/dL)との間に薬物動態学的パラメータの差は認められなかった。また、正常腎機能の高血圧患者と比較してC_{max}及びAUCに差は認められなかった。

4) 性別の影響

該当資料なし

〈参考：テルミサルタン(単剤)〉

本態性高血圧症患者にテルミサルタンカプセル40、80mgを1日1回14日間食後に反復経口投与(40mg群:10例(男性6、女性4)、80mg群:10例(男性7、女性3))したとき、定常状態である14日目におけるC_{max}及びAUC_(0-24h)を男女別に分けた場合、各平均値の男性に対する女性の比は40mg投与時で1.18及び0.97、80mgで1.77及び1.69であり、男性よりも女性で高い傾向が認められた³²⁾。また、ポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果から、クリアランスは女性より男性で39%高く、女性の曝露が男性よりも高いことが示唆された²⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし												
(5) 食事・併用薬の影響	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 t_{max} 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、 C_{max} 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 t_{max} 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 C_{max} 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 ³³⁾ 。												
(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) コンパートメントモデル	該当資料なし												
(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	<p>[テルミサルタン]</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉(外国人データ・単剤)³⁴⁾</p> <p>健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg溶液を空腹時に単回経口投与及び40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは43%であった。</p> <p>[ヒドロクロロチアジド]</p> <p>本剤と生物学的に同等な製剤の単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の80.7-91.0%であったことから、バイオアベイラビリティは80%以上と考えられる¹⁷⁾。</p>												
(4) 消失速度定数	<p>[テルミサルタン]</p> <table border="1" data-bbox="496 1547 1082 1666"> <thead> <tr> <th></th> <th>幾何平均値(gCV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミコンビ配合錠AP²⁸⁾</td> <td>0.0367(31.8%)</td> </tr> <tr> <td>ミコンビ配合錠BP²⁹⁾</td> <td>0.0386(32.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[ヒドロクロロチアジド]</p> <table border="1" data-bbox="496 1738 1082 1856"> <thead> <tr> <th></th> <th>幾何平均値(gCV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミコンビ配合錠AP²⁸⁾</td> <td>0.0830(18.1%)</td> </tr> <tr> <td>ミコンビ配合錠BP²⁹⁾</td> <td>0.0792(12.8%)</td> </tr> </tbody> </table>		幾何平均値(gCV%)	ミコンビ配合錠AP ²⁸⁾	0.0367(31.8%)	ミコンビ配合錠BP ²⁹⁾	0.0386(32.4%)		幾何平均値(gCV%)	ミコンビ配合錠AP ²⁸⁾	0.0830(18.1%)	ミコンビ配合錠BP ²⁹⁾	0.0792(12.8%)
	幾何平均値(gCV%)												
ミコンビ配合錠AP ²⁸⁾	0.0367(31.8%)												
ミコンビ配合錠BP ²⁹⁾	0.0386(32.4%)												
	幾何平均値(gCV%)												
ミコンビ配合錠AP ²⁸⁾	0.0830(18.1%)												
ミコンビ配合錠BP ²⁹⁾	0.0792(12.8%)												

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス	<p>該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (外国人データ・単剤) $880 \pm 247 \text{ mL/min}$ (平均値 \pm S.D.) 健康成人男子、80mg単回静脈内投与³⁵⁾ 〔ヒドロクロロチアジド〕 (外国人データ・単剤) 腎クリアランス $4.9 \pm 1.1 \text{ mL/min} \cdot \text{kg}$³⁶⁾</p>
(6) 分布容積	<p>該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (外国人データ・単剤) $509 \pm 193 \text{ L}$ (平均値 \pm S.D.) 健康成人男子、80mg単回静脈内投与³⁵⁾</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (外国人データ・単剤) 99%以上 ヒト血漿に¹⁴C-テルミサルタンを添加し算出した³⁷⁾。 〔ヒドロクロロチアジド〕³⁶⁾ (外国人データ・単剤) $58 \pm 17\%$</p>
3. 吸収	<p>該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (1) 吸収部位(ラット・単剤)³⁸⁾ 腸管各部位で吸収可能 (2) 吸収率(外国人データ・単剤)³⁴⁾ 健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg溶液を空腹時に単回経口投与及び40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは43%であった。 〔ヒドロクロロチアジド〕 (1) 吸収部位 主に小腸上部¹⁷⁾ (2) 吸 収 率 本剤と生物学的に同等な製剤の単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の80.7-91.0%であったことから、少なくとも投与量の約80%は吸収されているものと考えられる¹⁷⁾。</p>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし
 〈参 考〉
 〔テルミサルタン〕
 通過するが移行は少なかった。(ラット・単剤)^{39,40)}

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
 〈参 考〉
 〔テルミサルタン〕
 (ラット・単剤)⁴¹⁾
 通過する。
 妊娠12及び18日目の雌ラットに¹⁴C-テルミサルタン溶液1mg/kgを非絶食下経口投与し、胎盤通過性について検討した。妊娠12日目のラットに経口投与したとき、母体血漿中濃度と比較し、投与24時間後の胎児中濃度はやや高い値を示したが、その他の時間では低く、投与96時間後にはすべて検出限界未満であった。妊娠18日目のラットに経口投与したとき、投与24及び48時間後の胎児濃度は母体の血中濃度より高かったが、48時間値は24時間値の半分程度にまで減衰した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし
 〈参 考〉
 〔テルミサルタン〕
 移行する。(ラット・単剤)⁴²⁾
 出産後12～13日目の授乳中ラットに¹⁴C-テルミサルタン溶液1mg/kgを非絶食下経口投与したとき、投与後4時間から8時間にかけて乳汁中への放射能の移行が認められたが、投与72時間後には定量限界未満となった。

(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〉
 〔テルミサルタン〕
 (ラット・単剤)³⁹⁾
 雄ラットに¹⁴C-テルミサルタン1mg/kgを非絶食下1日1回7日間反復経口投与したところ、肝臓、心臓、副腎、全血及び血漿は最終回投与8時間後に最高放射能濃度に達し、それ以外の組織の放射能濃度は4時間後に最高値に達した。放射能濃度は消化管、肝臓において高く、これらを除く大部分の組織中濃度は血漿中濃度よりも低かった。特定組織への蓄積性は認められなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕

小腸及び肝臓(ラット・単剤)^{43,44)}

〔ヒドロクロロチアジド〕

(外国人データ・単剤)⁴⁵⁾

ほとんど代謝されない。

健康成人あるいは高血圧症患者において、ヒドロクロロチアジドを経口投与あるいは静脈内投与後の尿中排泄物はその95%以上が未変化体として排泄されることから、体内ではほとんど代謝されない。

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種

〔テルミサルタン〕

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⁴⁶⁻⁴⁹⁾。

〔ヒドロクロロチアジド〕

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合

〔テルミサルタン〕

小腸及び肝臓でグルクロン酸抱合による初回通過効果がある^{43,44)}。

〔ヒドロクロロチアジド〕

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

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕

(1) 外国人データ(単剤)³⁴⁾

本剤の生体内での主要代謝物は、テルミサルタンのグルクロン酸抱合体である。健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。

(2) ラット(単剤)⁵⁰⁾

テルミサルタンのグルクロン酸抱合体は、テルミサルタンの3倍量に相当する用量を用いても、麻酔ラットの拡張期血圧及びアンジオテンシンⅡ昇圧反応に対して作用を示さない。

〔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・単剤)⁴⁵⁾

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕

ほとんど胆汁中(健康成人)^{34,51,52)}

〔ヒドロクロロチアジド〕

主に腎臓⁴⁵⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕

(外国人データ・単剤)

日本人健康成人男子にテルミサルタンカプセルを空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与したとき、尿中累積排泄率は全ての被験者で0.1%未満であった^{51,52)}。

外国人健康成人男子に空腹時¹⁴C-テルミサルタン40mg溶液を単回経口投与及び40mg静脈内持続投与したとき、経口投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ0.5%及び102%、静脈内投与後144時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ0.9%及び97.6%であり、大部分が糞中に排泄された³⁴⁾。

〔ヒドロクロロチアジド〕

本剤と生物学的に同等な製剤を日本人健康成人男性に単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の80.7-91.0%であった¹⁷⁾。

(3) 排泄速度

健康成人男性にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg²⁸⁾又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg²⁹⁾を単回投与した時の消失半減期は次のとおりであった。

〔テ ル ミ サ ル タ ン〕 18-18.9hr

〔ヒドロクロロチアジド〕 8.35-8.75hr

7. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕

血液透析(外国人データ・単剤)⁵³⁾

除去率:0.01%以下

血液透析患者6例(男性4、女性2、平均年齢37歳)に対してテルミサルタン製剤120mgを透析開始5分後に単回経口投与した結果、透析による除去率は0.01%以下であった。

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

(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

(解 説)

薬物療法の一般原則として設定した。他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とヒドロクロロチアジドとの配合剤にも同様の注意が記載されている。

(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(35ページ)参照]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。妊娠中期及び末期に本剤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。

(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(21ページ)参照]

(解 説)

本剤の成分であるテルミサルタンは未変化体としてはほとんど尿中に排泄されず、大部分が胆汁を介して、グルクロン酸抱合体として糞中に排泄される。従って、胆汁の排泄が途絶えているような患者や重篤な肝障害のある患者では本剤が体外に排泄されず蓄積するおそれがある。

(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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、無尿の患者及び透析患者に対して降圧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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、急性腎不全の患者に投与すると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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、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(24ページ)参照)]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

2型糖尿病患者を対象としてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はACE阻害剤にアリスキレ

VIII. 安全性に関する項目

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (つづき)

ンフマル酸塩を上乗せ投与した試験の中間解析において、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が高まる可能性が示唆された。その後の最終解析では、蘇生を要する心停止、高カリウム血症及び低血圧の発現率の有意な上昇が認められている⁵⁴⁾。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(8ページ)を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(8ページ)を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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(23ページ)参照]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシンⅡが輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧が維持されている。このような患者にACE阻害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して腎機能などの病態が悪化することが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

- (2) 血清カリウム値異常の患者
[[重要な基本的注意]の項(24ページ)参照]

(解 説)

本剤の成分であるテルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体刺激によって亢進するアルドステロン分泌を抑制することから、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

一方、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、腎からのカリウム排泄を増加させることから、血清カリウムを低下させる可能性が考えられる。このため低カリウム血症の患者においては、本剤の投与により低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

- (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(14ページ)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。]

(解 説)

本剤の成分であるテルミサルタンが主として胆汁中に排泄されることに起因した記載である。

[テルミサルタン単剤]

肝障害患者12例(Child-Pugh分類A(軽症):8例、B(中等度):4例)を対象とした試験において、テルミサルタンの薬物動態パラメータ(C_{max} 、AUC)は健康成人に比し上昇することが認められ、その要因としては、胆汁中排泄が遅延したものと推測された(外国人データ)¹⁾。また、テルミサルタン製剤のPPK解析の結果から、肝機能の低下したAST(GOT)高値群(>60U)においてクリアランスが64%低下し、 C_{max} 及びAUC_(0-∞)が高くなることが示された(日本人及び外国人データ)¹⁾。以上の結果ならびに海外の添付文書では軽症・中等症の肝障害患者では注意して使用すべきであることが記載されていることも考慮し、慎重投与とした。

VIII. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

(4) 腎障害のある患者

[腎機能を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

[テルミサルタン単剤]

腎機能障害(中等度;6例、高度;6例)を伴う高血圧症患者を対象とした薬物動態試験結果(日本人データ)³¹⁾及びPPK解析(日本人及び外国人データ)²⁾の結果から、腎機能の低下によるテルミサルタン製剤のクリアランスへの影響はないことが示されており、体内動態への影響はないと考えられた。また国内の臨床試験結果から、腎障害合併例に特異的な副作用はみられなかった。以上のことから腎機能の低下を考慮した用量調節は必要ないと考えられた。ACE阻害剤は腎保護作用があるとされながらも、腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用するおそれがあることから、慎重投与とした。

(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。]

(解 説)

脳血管障害のある患者では、血管の一部に高度の狭窄など血流障害が生じている場合が多く、その病変部より末梢の脳血管は血流減少を代償するため最大限に拡張し、脳血管の拡張予備能が低下している。このような状態では灌流圧の低下に対する反応性が弱く、脳血管拡張のみでは脳局所血流量が維持しづらくなり乏血の状態に陥りやすくなる。その状態で脳局所血流量が減少すると脳組織は虚血状態に陥り、機能障害をきたすことになる。

降圧剤の投与により上記のような灌流圧の低下がおこると脳血流の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがあることから、脳血管障害のある患者には慎重投与とした。

(6) 高齢者

[「高齢者への投与」の項参照]

(解 説)

[9. 高齢者への投与]の項(35ページ)を参照

(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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者への投与で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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、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、痛風の悪化や顕性化のおそれがある。また、チアジド系利尿薬は他の降圧薬と比べて糖尿病の新規発症率が高いとの報告がある。

(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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、下痢、嘔吐のある患者に投与すると、低ナトリウム血症、低カリウム血症又は低クロール性アルカローシス等の電解質失調があらわれることがある。

VIII. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

(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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、カルシウムの再吸収を促進させ血清カルシウムの軽度上昇を引き起こすことがあるので、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症を助長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(26ページ)参照]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTHとの併用により、過剰のカリウム放出から低カリウム血症を亢進することがある。また、ジギタリス剤との併用により低カリウム血症に伴うジギタリス毒性を惹起するおそれがある。

(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。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、減塩療法時の患者に投与すると、ナトリウム排泄作用により低ナトリウム血症が亢進し、それによる副作用発現の危険性が増大することがある。

(13) 交感神経切除後の患者[本剤の降圧作用が増強される。]

(解 説)

本剤の成分であるヒドロクロチアジドの降圧作用は、交感神経切除後の患者では増強されるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は、テルミサルタン40mgあるいは80mgとヒドロクロチアジド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。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシンⅡが輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧が維持されている。このような患者にACE阻害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して病態が悪化することが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

(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、治療上やむをえないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(解 説)

高血圧治療ガイドライン2009では降圧目的での利尿薬の使用において、血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者にはループ利尿薬が推奨されており、本剤の成分であるヒドロクロチアジドを含むサイアザイド系利尿薬は推奨されていない。また、本剤の国内臨床試験では血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者における使用経験がなく、また、テルミサルタンおよびヒドロクロチアジドの各単剤の添付文書では腎機能障害患者が「慎重投与」とされている。

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

(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。

(解 説)

本剤の臨床試験において腎機能障害および高尿酸血症の副作用が認められている。本剤を腎機能障害患者に使用する場合は、腎機能の悪化や高尿酸血症が発現する可能性があるため、定期的に血清クレアチニン値および血清尿酸値のモニタリングを実施して、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。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤はアルドステロン分泌を抑制する。従って本剤の投与によりアルドステロン分泌が抑制され、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

(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。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。
レニン-アンジオテンシン系阻害薬は輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。また、アンジオテンシンⅡ刺激によって亢進するアルドステロン分泌や血管収縮を抑制することから、血清カリウムの上昇や血圧低下を引き起こす可能性がある。本剤と直接的レニン阻害薬アリスキレンフマル酸塩の併用により、これらの作用が増強される可能性が考えられる。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

(7) 本剤の成分であるヒドロク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実施し、観察を十分に行うこと。

(解 説)

ヒドロクロチアジドは、腎からのカリウム排泄を増加させることから、血清カリウムを低下させる可能性がある。

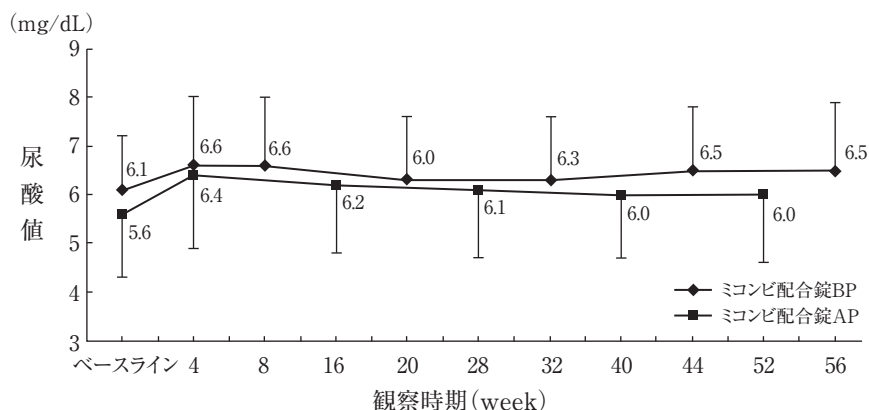
(8) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。

(解 説)

ヒドロクロチアジドなどのチアジド系利尿薬は、高尿酸血症を発現させるおそれがある。

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (つづき)



対象：本態性高血圧患者184例⁶⁾

方法：テルミサルタン40mgを4週間投与して降圧目標 (DBP<90mmHg) に到達しない症例にミコンビ配合錠APを4週間投与し、降圧目標に到達した症例 (104例) では継続、到達しなかった症例 (80例) ではミコンビ配合錠BPに切り替えた。

試験期間は前者では52週、後者では56週。

(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、特に嚴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。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、テルミサルタンの投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

(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。

(解 説)

降圧剤共通の注意事項である。

(11) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。手術時には、失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン-アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがある。術前にテルミサルタンを使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前24時間は本剤を投与しないことが望まれる。

(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。

(解 説)

テルミサルタン製剤において、肝炎 (肝機能の悪化) が報告されていることから、類薬 (バルサルタン、ロサルタンカリウム) と同様にこれらの症状の発現に注意すること。特に本剤は主に胆汁中に排泄されるため、肝炎 (肝機能の悪化) の発現により肝機能が低下した場合には本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(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。

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

(解 説)
本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用(利尿効果)に基づく注意事項。

(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。

(解 説)
本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用(利尿効果)に基づく注意事項。

(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。

(解 説)
本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用(利尿効果)に基づく注意事項。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 ⁵⁵⁾ 。 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。 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。	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：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。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

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 ⁵⁶⁾ 。	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。
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/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	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。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 バ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、本剤の一時休業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。
コレステラミン	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：コレステ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。

(解説)

■ ジギタリス剤〈参考：外国人データ〉

明確な機序は不明であるが、ヒトにおける薬物相互作用の試験結果から、テルミサルタン併用により血中ジゴキシン濃度の上昇が認められたので、本成績に基づき記載した。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

健康成人12名にジゴキシン0.25mg(負荷投与量:0.5mg)とテルミサルタン製剤120mgを1日1回7日間反復併用投与し、7日間ジゴキシンを単独投与したときと比較した。

本剤との併用投与7日後の血中ジゴキシンのAUC、 C_{max} 及び C_{min} は、ジゴキシン単独投与時に比べそれぞれ22%、50%及び13%上昇した⁵⁵⁾。他剤との併用による血中ジゴキシン濃度の上昇は、Ca拮抗剤、ACE阻害剤等の高血圧治療剤や抗不整脈剤でも報告されている。心臓への副作用に関与するのはピーク時のジゴキシン濃度でなく定常状態の最低濃度(トラフ値)と考えられている。ジゴキシン単独投与時に対するテルミサルタン製剤とジゴキシン併用時の血中ジゴキシンの C_{min} における90%信頼区間を用いて検討したところ、 C_{min} に対しては影響を及ぼさないと考えられた。

■カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤はアルドステロンの分泌を抑制する。従ってテルミサルタンの投与によりアルドステロン分泌が抑制され、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このためカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。

■リチウム製剤

明確な機序は不明だが、ACE阻害剤とリチウム製剤との併用により、血清リチウム濃度の可逆的な上昇と中毒を起こすことが報告されている。また、テルミサルタン製剤でも血清リチウム濃度が上昇したとの報告がある。

■非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、COX-2選択的阻害剤

これらの薬剤はプロスタグランジン合成阻害作用を有するため、腎血流量を低下させる。そのため、腎障害のある患者に投与すると、糸球体濾過量がさらに減少し、急性腎不全を引き起こす可能性がある⁵⁷⁾。テルミサルタンは腎輸出細動脈を選択的に拡張し腎灌流圧を低下させるため、これらの薬剤との併用の際には急性腎不全の発現に注意が必要と考えられる。

また、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、降圧作用が阻害されることが報告されている^{58,59)}。さらに、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、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。従って、併用の際には本剤の効果の減弱にも注意が必要と考えられる。

■アンジオテンシン変換酵素阻害剤

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

ACE阻害剤とAⅡ受容体拮抗剤の併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、それぞれの単独療法に比べて高カリウム血症、低血圧及び腎不全のリスクが上昇する可能性がある⁵⁶⁾。

■アリスキレンフマル酸塩

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬は輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。また、アンジオテンシンⅡ刺激によって亢進するアルドステロン分泌や血管収縮を抑制することから、血清カリウムの上昇や血圧低下を引き起こす可能性がある。本剤と直接的レニン阻害薬アリスキレンフマル酸塩の併用により、これらの作用が増強される可能性が考えられる。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で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

- **バルビツール酸誘導体 あへんアルカロイド系麻薬 アルコール**
これらの薬剤の中樞抑制作用、血圧下降作用、血管拡張作用により、ヒドロクロロチアジドの降圧作用が増強され、起立性低血圧が増強される可能性がある。
- **昇圧アミン**
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、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。
- **ツボクラリン及びその類似作用物質**
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、ツボクラリン及びその類似作用物質の神経・筋遮断作用を増強して、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。
- **降圧作用を有する他の薬剤**
作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用して、降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。
- **乳酸ナトリウム**
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**
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ことから、低カリウム血症が発現することがある。
- **グリチルリチン製剤**
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**
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して、糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。
- **コレステラミン**
コレステ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、作用が減弱することがある。
- **スルフィンピラゾン**
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

VIII. 安全性に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状

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。特に嚴重な減塩療法中、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)**

VIII. 安全性に関する項目

(3) 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	痒痒、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、腭炎、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)、ALP、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、休薬するなどの適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

時期	承認時の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	27	311	336
調査症例数	421	1,425	1,846
副作用等の発現症例数	47	199	246
副作用等の発現件数	51	267	318
副作用等の発現症例率	11.16%	13.96%	13.33%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数)率(%)			副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計		承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
感染症および寄生虫症	-	1(0.07)	1(0.05)	肝胆道系障害	3(0.71)	5(0.35)	8(0.43)
*帯状疱疹	-	1(0.07)	1(0.05)	肝機能異常	3(0.71)	5(0.35)	8(0.43)
血液およびリンパ系障害	-	1(0.07)	1(0.05)	皮膚および皮下組織障害	5(1.19)	12(0.84)	17(0.92)
貧血	-	1(0.07)	1(0.05)	光線過敏性反応	3(0.71)	9(0.63)	12(0.65)
代謝および栄養障害	7(1.66)	105(7.37)	112(6.07)	痒疹	-	1(0.07)	1(0.05)
*糖尿病	-	9(0.63)	9(0.49)	発疹	1(0.24)	1(0.07)	2(0.11)
*耐糖能障害	-	2(0.14)	2(0.11)	日光皮膚炎	1(0.24)	1(0.07)	2(0.11)
高コレステロール血症	-	3(0.21)	3(0.16)	筋骨格系および結合組織障害	-	2(0.14)	2(0.11)
*高血糖	-	1(0.07)	1(0.05)	筋痙縮	-	1(0.07)	1(0.05)
高カリウム血症	-	7(0.49)	7(0.38)	*骨粗鬆症	-	1(0.07)	1(0.05)
高尿酸血症	7(1.66)	64(4.49)	71(3.85)	腎および尿路障害	3(0.71)	21(1.47)	24(1.30)
*低ナトリウム血症	-	2(0.14)	2(0.11)	*排尿困難	-	1(0.07)	1(0.05)
低カリウム血症	-	9(0.63)	9(0.49)	*遺尿	-	1(0.07)	1(0.05)
低ナトリウム血症	-	5(0.35)	5(0.27)	*神経因性膀胱	-	1(0.07)	1(0.05)
脂質異常症	-	12(0.84)	12(0.65)	夜間頻尿	-	1(0.07)	1(0.05)
高脂血症	-	6(0.42)	6(0.33)	頻尿	2(0.48)	3(0.21)	5(0.27)
精神障害	-	7(0.49)	7(0.38)	腎不全	-	1(0.07)	1(0.05)
*うつ病	-	2(0.14)	2(0.11)	*慢性腎不全	-	3(0.21)	3(0.16)
*不快感	-	1(0.07)	1(0.05)	*糖尿病性腎症	-	3(0.21)	3(0.16)
不眠症	-	3(0.21)	3(0.16)	腎機能障害	1(0.24)	7(0.49)	8(0.43)
*易刺激性	-	1(0.07)	1(0.05)	一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.48)	4(0.28)	6(0.33)
神経系障害	22(5.23)	17(1.19)	39(2.11)	無力症	1(0.24)	-	1(0.05)
浮動性めまい	10(2.38)	12(0.84)	22(1.19)	胸痛	-	1(0.07)	1(0.05)
*体位性めまい	12(2.85)	2(0.14)	14(0.76)	*死亡	-	1(0.07)	1(0.05)
頭部不快感	-	1(0.07)	1(0.05)	疲労	1(0.24)	-	1(0.05)
*意識消失	-	2(0.14)	2(0.11)	末梢性浮腫	-	1(0.07)	1(0.05)
傾眠	1(0.24)	-	1(0.05)	口渴	-	1(0.07)	1(0.05)
耳および迷路障害	1(0.24)	-	1(0.05)	臨床検査	1(0.24)	31(2.18)	32(1.73)
回転性めまい	1(0.24)	-	1(0.05)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(0.07)	1(0.05)
心臓障害	1(0.24)	7(0.49)	8(0.43)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1(0.07)	1(0.05)
*狭心症	-	2(0.14)	2(0.11)	血中コレステロール増加	-	2(0.14)	2(0.11)
*うっ血性心不全	-	1(0.07)	1(0.05)	血中クレアチニン増加	-	4(0.28)	4(0.22)
動悸	1(0.24)	1(0.07)	2(0.11)	血中乳酸脱水素酵素増加	-	1(0.07)	1(0.05)
*洞不全症候群	-	1(0.07)	1(0.05)	血中カリウム増加	-	1(0.07)	1(0.05)
洞性頻脈	-	1(0.07)	1(0.05)	血圧低下	-	3(0.21)	3(0.16)
*心室性不整脈	-	1(0.07)	1(0.05)	*血圧上昇	-	3(0.21)	3(0.16)
血管障害	3(0.71)	21(1.47)	24(1.30)	血中尿素増加	-	6(0.42)	6(0.33)
*高血圧	-	15(1.05)	15(0.81)	血中尿酸増加	-	8(0.56)	8(0.43)
低血圧	3(0.71)	4(0.28)	7(0.38)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(0.07)	1(0.05)
起立性低血圧	-	2(0.14)	2(0.11)	脂質異常	-	2(0.14)	2(0.11)
*末梢冷感	-	1(0.07)	1(0.05)	肝機能検査異常	1(0.24)	2(0.14)	3(0.16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2(0.14)	2(0.11)	低比重リポ蛋白増加	-	1(0.07)	1(0.05)
咳嗽	-	1(0.07)	1(0.05)	*腎機能検査異常	-	1(0.07)	1(0.05)
*上気道の炎症	-	1(0.07)	1(0.05)				
胃腸障害	2(0.48)	9(0.63)	11(0.60)				
腹部膨満	1(0.24)	-	1(0.05)				
便秘	-	3(0.21)	3(0.16)				
下痢	1(0.24)	-	1(0.05)				
口内乾燥	-	1(0.07)	1(0.05)				
*胃潰瘍	-	1(0.07)	1(0.05)				
胃炎	-	2(0.14)	2(0.11)				
*胃食道逆流性疾患	-	2(0.14)	2(0.11)				

MedDRA Ver.17.1

* :「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性に関する項目

(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

ミコンビ配合錠AP/ミコンビ配合錠BP承認時までの背景別副作用発現率

	背景因子	安全性解析対象例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
合計		421	47	11.16
性別	男	265	29	6.89
	女	156	18	4.28
年齢	44歳以下	55	7	1.66
	45-54歳	139	12	2.85
	55-64歳	145	15	3.56
	65-74歳	81	13	3.09
	75歳以上	1	0	0.00
罹病期間	1年未満	64	4	0.95
	1-5年未満	191	23	5.46
	5-10年未満	88	8	1.90
	10年以上	78	12	2.85
合併症	なし	178	15	3.56
	あり	243	32	7.60
他の降圧薬併用	なし	274	32	7.60
	あり	147	15	3.56
	利尿薬	4	1	0.24
	Ca拮抗薬 その他	110 99	6 11	1.43 2.61
収縮期血圧の基準値 ^{a)}	150mmHg未満	178	26	6.18
	150-160mmHg未満	98	8	1.90
	160-170mmHg未満	82	11	2.61
	170-180mmHg未満	41	1	0.24
	180-190mmHg未満	20	1	0.24
	190-200mmHg未満	2	0	0.00
拡張期血圧の基準値 ^{a)}	90-95mmHg未満	89	12	2.85
	95-100mmHg未満	139	15	3.56
	100-105mmHg未満	95	11	2.61
	105-110mmHg未満	57	5	1.19
	110-115mmHg未満	37	3	0.71
	115-120mmHg未満	1	0	0.00
	120mmHg以上	3	1	0.24
脈拍数の基準値 ^{a)}	70bpm未満	204	22	5.23
	70-80bpm未満	150	15	3.56
	80-90bpm未満	57	10	2.38
	90bpm以上	10	0	0.00
最終投与量	40mg/12.5mg	277	30	7.13
	80mg/12.5mg	144	17	4.04
投与期間 ^{b)}	6週未満	421	13	3.09
	6-12週未満	404	21	5.20
	12-26週未満	172	12	6.98
	26-52週未満	166	5	3.01
	52週以上	142	0	0.00

a) 座位血圧

b) 投与期間別は各投与期間区分で発現した副作用を集計した。同一例で異なる投与期間区分で複数の副作用が発現したものはそれぞれを別事象として集計した。

VIII. 安全性に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：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ホンアミド誘導体)に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。〔「2. 禁忌内容とその理由」の項(20ページ)参照〕
その他の副作用：過敏症(発疹、痒痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅、光線過敏症)の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。〔「8. 副作用」の項(32ページ)参照〕

9. 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C_{max}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。

(解説)

(4)～(6)本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用(利尿作用)に基づく注意事項。

10. 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。〕

11. 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されていない(使用経験がない)。

12. 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。

VIII. 安全性に関する項目

13. 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。

〈参 考〉

[ヒドロクロロチアジド]

症 状：脱水、起立性低血圧、腎機能不全、電解質異常(低ナトリウム、低カリウム、低クロール)。高齢者において脳血栓、心筋梗塞等を起こすことがある。肝機能障害患者において肝性昏睡を誘発することがある。光線過敏、皮疹、知覚異常、尿糖陽性を示す者もある⁶⁰⁾。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液⁶⁰⁾。

14. 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(15ページ参照)]

(解 説)

(1) 日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

(2) 本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されている³³⁾。そのため食後服用している患者には毎日食後に服用するよう指示すること。また食後投与されている患者に空腹時投与する場合には慎重に投与すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

テルミサルタンは、循環器系への作用(降圧作用)及びナトリウム利尿作用がみられた以外には、高用量においても中枢神経系、体性神経系、自律神経系、消化器系に対して明らかな薬理作用を示さなかった⁶¹⁻⁸¹⁾。また、ヒドロクロロチアジドは長く臨床で使用されている薬物であり、ACE阻害薬や他のARBとの併用も行われている。さらに、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドを併用しても、薬物動態における相互作用³²⁾及び毒性試験における新たな毒性の発現⁸¹⁻⁸⁶⁾はみられていない。以上によりテルミサルタンとヒドロクロロチアジドを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は低いと考えられたことから、併用時の一般薬理試験は実施しなかった。一方薬物の重篤な副作用として致死的な不整脈が注目されていることから、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド併用時の心筋活動電位に対する作用を、摘出イヌプルキンエ線維を用いて検討した。

[摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に対する作用]⁸²⁾

テルミサルタンは 10^{-6} M及び 3×10^{-6} Mの濃度ではいずれの活動電位パラメータに対しても、正常(60ppm)及び低(12 ppm)頻度刺激下で有意な作用を示さなかった(NEWMAN-KEULSの検定vs溶媒投与)。テルミサルタンは 10^{-5} M以上の濃度では活動電位持続時間を延長したが、この作用はヒドロクロロチアジド(10^{-6} M及び 3×10^{-6} M)との併用により増強されることはなかった。この濃度は有効薬物濃度のそれぞれ約700倍及び70倍の濃度であった。

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

ラットの経口投与における概略の致死量はテルミサルタン2000mg/kg+ヒドロクロロチアジド625mg/kg以上であった^{83,84)}。

動物種	投与経路	投与量*	試験結果*
ラット	経口	2000/625	概略の致死量 ♂♀ : >2000/625
イヌ**	経口	1.6/0.25~48/7.5	概略の致死量 ♂♀ : 48/7.5

*: 単位: テルミサルタン(mg/kg)/ヒドロクロロチアジド(mg/kg)

** : イヌ8週間経口投与試験結果に基づいて単回経口投与による概略の致死量を推定した。

- (2) 反復投与毒性試験

1) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、0.1/0.03、4/1.25、50/7.8、50/15.6mg/kg/日の用量でラットに26週間経口投与した試験⁸⁵⁾では、薬物投与に関連したと考えられる死亡の発生はなかった。血圧の低下が投与量に相関して認められたが、心拍数に対する影響はなかった。本併用投与試験でみられた臨床検査値の変動(尿素窒素およびクレアチニンの増加)、病理組織学的変化(腎臓の傍糸球体装置の肥大および過形成)および腎重量の増加は、テルミサルタン単独投与の毒性試験で認められた所見と同じであり、これらの所見と病理組織学的所見との間に相関性はみられなかった。併用投与試験においてみられた腺胃粘膜病変の発現数および重症度は、テルミサルタン単独投与時と比べて高くなることはなかった。無毒性量は胃粘膜病変を認めないテルミサルタン0.1mg/kg+ヒドロクロロチアジド0.03mg/kg/日と考えられた⁸⁵⁾。

2) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、0.25/0.08、1/0.31、4/0.63、4/1.25mg/kg/日の用量でイヌに26週間経口投与した試験⁸⁶⁾では、摂餌量の低下、体重増加量の抑制、自発運動低下、脱水症状、嘔吐物及び糞中に潜血が認められた。血圧下降がみられたが、心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。

血液学的検査では赤血球系検査値の低値がみられたが、併用による作用の増強はみられなかった。血液生化学的検査では、テルミサルタンにより尿素窒素、クレアチニン及びマグネシウムの高値がみられ、ヒドロクロロチアジドとの併用投与はこれらの変化を増強し

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験
(つづき)

た。また、血漿中レニン活性の高値がみられた。病理組織学的検査では、テルミサルタンの薬理学的作用に起因すると考えられる腎臓の傍糸球体装置の肥大及び過形成がみられた。また、尿細管の拡張・変性及び尿毒症によると考えられる消化管の障害(びらん及び潰瘍)がみられた。無毒性量は尿素窒素の増加を認めないテルミサルタン0.25mg/kg/日+ヒドロクロロチアジド0.08mg/kg/日と考えられた⁸⁶⁾。

動物種	投与経路・期間	投与量*	試験結果*
ラット ⁸⁵⁾	経口・26週間	0.1/0.03、4.0/1.25、50/7.8、50/15.6	無毒性量：0.1/0.03
イヌ ⁸⁶⁾	経口・26週間	0.25/0.08、1/0.31、4/0.63、4/1.25	無毒性量：0.25/0.08

*：単位：テルミサルタン(mg/kg/日)/ヒドロクロロチアジド(mg/kg/日)

(3) 生殖発生毒性試験

ラット胚・胎児発生に関する試験⁸⁷⁾

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、3.2/1、15/4.7、50/15.6、0/15.6mg/kg/日の用量で妊娠7～16日に経口投与した。母動物に対しては3.2/1mg/kg/日以上で体重増加の抑制がみられ、15/4.7mg/kg/日以上で摂餌量の減少がみられたが、平均体重の差は対照群と比べていずれも5%以内であった。ヒドロクロロチアジドによる影響は認められなかった。胎児に対しては、胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性はいずれの投薬群でも認められなかった。以上の結果から、母動物に対する無毒性量は3.2/1.0mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は50/15.6mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性⁸⁸⁻⁹¹⁾

遺伝毒性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいても遺伝毒性を示す報告はないので、配合剤開発に際して、遺伝毒性試験は実施していない。

2) がん原性⁹²⁻⁹⁴⁾

がん原性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいても発がん性を示す報告はないので、配合剤開発に際して、がん原性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：ミコンビ配合錠AP/ミコンビ配合錠BP 処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分： 〔テルミサルタン〕 該当しない 〔ヒドロクロロチアジド〕 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年
3. 貯法・保存条件	室温保存(次項【取扱い上の注意】を参照)
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱いについて	1) 本剤は処方箋医薬品に指定されている。 (注意－医師等の処方箋により使用すること) 2) 【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。
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	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。]〔Ⅷ. 安全性に関する項〕(36ページ)参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 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
7. 容器の材質	PTPシート：表－ポリ塩化ビニリデン、裏－アルミ、アルミピロー包装(乾燥剤入り) ボトル容器：褐色のガラス瓶
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：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、バルサルタン、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン チアジド系利尿薬・非チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド、インダパミド、クロルタリドン
9. 国際誕生年月日	2000年11月17日
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4月22日 製造販売承認番号：ミコンビ配合錠AP 22100AMX00651000 ミコンビ配合錠BP 22100AMX00652000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日 2009年6月19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 再審査結果公表日: 2016年12月15日
内容: 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
イからハまでのいずれにも該当しない(承認事項に変更なし)。
14. 再審査期間 6年間: 2009年4月22日~2015年4月21日(終了)
15. 投薬期間制限医薬品
に関する情報 「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT番号
(9桁) | 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 |
|-----------|---------------|-----------------------|-----------|
| ミコンビ配合錠AP | 119266701 | 2149113F1027 | 621926601 |
| ミコンビ配合錠BP | 119267401 | 2149113F2023 | 621926701 |
17. 保険給付上の注意 特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Schöndorfer, G. : 社内資料 (DIR060098) (0004003943)
- 2) Tatami, S. *et al.*: Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19(1):15. (MIC-00173) (0004009011)
- 3) 関 葉子 ほか: 社内資料 (DIR090092) (0004026693)
- 4) 檜垣 實男 ほか: 新薬と臨床 2008;57:308. (MIC-01079) (0004024999)
- 5) 内田 正志: 社内資料 (DIR090093) (0004026702)
- 6) 檜垣 實男 ほか: 新薬と臨床 2009;58:346. (MIC-01431) (0004026686)
- 7) 関 葉子 ほか: 社内資料 (DIR090084) (0004026703)
- 8) Reilly P. A. *et al.*: 社内資料 (DIR090086) (0004026694)
- 9) Martin K. *et al.*: 社内資料 (DIR090085) (0004026692)
- 10) Lacourciere Y. *et al.*: J Human Hypertens. 2001;15:763. (MIC-01439) (0004002688)
- 11) Towse G. *et al.*: 社内資料 (DIR090082) (0004026696)
- 12) Ecker J. A. *et al.*: 社内資料 (DIR090083) (0004026697)
- 13) Tehan S. *et al.*: 社内資料 (DIR090081) (0004026698)
- 14) Meinicke T. W. *et al.*: 社内資料 (DIR090077) (0004026699)
- 15) Goethals H. *et al.*: 社内資料 (DIR090078) (0004026700)
- 16) Reilly P. A. *et al.*: 社内資料 (DIR090079) (0004026701)
- 17) 岩井 孝一 ほか: 社内資料 (DIR090080) (0004026689)
- 18) Entzeroth, M. : 社内資料 (DIR060102) (0004003832)
- 19) Wiene, W. : 社内資料 (DIR060103) (0004003833)
- 20) Wiene, W. : Br J Pharmacol. 1993;110(1):245. (MIC-00031) (0004001508)
- 21) Wiene, W. : Cardiovascular Drug Reviews. 2000;18(2):127. (MIC-00032) (0004002117)
- 22) Juchems, R. *et al.*: Med Klin. 1967;62(15):600. (R-04843) (0004026575)
- 23) Shah, S. *et al.*: Amer Heart J. 1978;95(5):611. (R-04844) (0004026576)
- 24) Davila, D. *et al.*: Pharmacology. 1981;22:108. (R-04845) (0004026577)
- 25) AMA Drug Evaluations 5th ed. : 1983;749. (R-04846) (0004026579)
- 26) Wiene, W. *et al.*: 社内資料 (DIR090090) (0004026704)
- 27) Schierok, H. J. : 社内資料 (DIR090091) (0004026705)
- 28) 豊田 素子 ほか: 社内資料 (DIR090087) (0004026687)
- 29) 岩井 孝一 ほか: 社内資料 (DIR090088) (0004026688)
- 30) Young, CL. *et al.*: J Clin Pharmacol. 2000;40(12 Pt1):1323. (MIC-01432) (0004000300)
- 31) 萩原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S183. (MIC-00056) (0004003900)
- 32) 萩原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S235. (MIC-00059) (0004003906)
- 33) 黒木 大介 ほか: 社内資料 (DIR090089) (0004026691)
- 34) Stangier, J. *et al.*: J Clin Pharmacol. 2000;40:1312. (MIC-00092) (0004000293)
- 35) Su, CAPF. *et al.*: 社内資料 (DIR060116) (0004003718)
- 36) グッドマン・ギルマン薬理書－薬物治療の基礎と臨床－第11版: 廣川書店: 2007;2335. (R-05186) (0004028618)
- 37) Busch, U. *et al.*: 社内資料 (DIR060120) (0004003740)
- 38) 島崎 誠 ほか: 社内資料 (DIR060121) (0004003741)
- 39) 山下 和宏 ほか: 社内資料 (DIR060122) (0004003742)
- 40) 栗谷 美穂 ほか: 社内資料 (DIR060123) (0004003743)
- 41) 今西 るみ ほか: 社内資料 (DIR060124) (0004003720)
- 42) 今西 るみ ほか: 社内資料 (DIR060125) (0004003729)
- 43) Schmid, J. *et al.*: 社内資料 (DIR060126) (0004003730)

XI. 文 献

1. 引用文献(つづき)

- 44) Ebner, T. *et al.* : 社内資料 (DIR060127) (0004003731)
- 45) Beerman B. *et al.* : Clin Pharmacol Ther. 1976;19(5)Part1:531. (R-04848) (0004026578)
- 46) Schmid, J. *et al.* : 社内資料 (DIR060128) (0004003732)
- 47) Schmid, J. *et al.* : 社内資料 (DIR060129) (0004003733)
- 48) Entzeroth, M. : 社内資料 (DIR060130) (0004003734)
- 49) Ebner, T. *et al.* : 社内資料 (DIR060131) (0004003736)
- 50) Wiene, W. *et al.* : 社内資料 (DIR060132) (0004003744)
- 51) 萩原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30(Suppl.1) : S7. (MIC-00047) (0004003891)
- 52) 萩原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30(Suppl.1) : S33. (MIC-00048) (0004003892)
- 53) Stangier, J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1365. (MIC-00093) (0004003928)
- 54) Parving, H. H. *et al.* : N Engl J Med. 2012;367(23) : 2204. (R-06199) (0004035393)
- 55) Stangier, J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1373. (MIC-00091) (0004003929)
- 56) Makani, H. *et al.* : BMJ. 2013;346 : f360. (R-06502) (0004035341)
- 57) Pirson, Y. *et al.* : Am J Kidney Dis. 1986;8(5) : 338. (R-04472) (0004023456)
- 58) Johnson, AG. *et al.* : Ann Intern Med. 1994;121(4) : 289. (HP-0803) (0004023363)
- 59) Tonkin, AL. *et al.* : Baillieres Clin Rheumatol. 1988;2(2) : 455. (R-04473) (0004023460)
- 60) 鶴飼 卓ほか 編 : 救急中毒マニュアル 医学書院 : 1984;67-68. (R-04842) (0004026706)
- 61) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060135) (0004003745)
- 62) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060136) (0004003746)
- 63) Ballhause, H. : 社内資料 (DIR060137) (0004003765)
- 64) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060138) (0004003748)
- 65) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060139) (0004003749)
- 66) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060140) (0004003750)
- 67) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060141) (0004003751)
- 68) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060142) (0004003752)
- 69) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060143) (0004003753)
- 70) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料 (DIR060144) (0004003793)
- 71) Hayashi, N. *et al.* : 社内資料 (DIR060146) (0004003754)
- 72) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060147) (0004003755)
- 73) Ohmura, T. *et al.* : 社内資料 (DIR060148) (0004003756)
- 74) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060149) (0004003757)
- 75) Ohmura, T. *et al.* : 社内資料 (DIR060150) (0004003758)
- 76) Komune, K. *et al.* : 社内資料 (DIR060151) (0004003759)
- 77) Schierok, H. J. : 社内資料 (DIR060152) (0004003760)
- 78) Schierok, H. J. : 社内資料 (DIR060153) (0004003761)
- 79) Schierok, H. J. : 社内資料 (DIR060154) (0004003762)
- 80) Wiene, W. : 社内資料 (DIR060155) (0004003763)
- 81) Pairet, M. *et al.* : 社内資料 (DIR060156) (0004003764)
- 82) Amrani, A. I. EI. : 社内資料 (DIR090076) (0004026665)
- 83) Mauz ABM : 社内資料 (DIR090073) (0004026681)
- 84) Dursema, HD : 社内資料 (DIR090074) (0004026682)
- 85) Stei, P. *et al.* : 社内資料 (DIR090075) (0004026683)
- 86) Dursema, HD : 社内資料 (DIR090071) (0004026684)
- 87) Viertel B and Busch U : 社内資料 (DIR090072) (0004026685)
- 88) Baumeister, M. : 社内資料 (DIR060183) (0004003800)

XI. 文 献

1. 引用文献(つづき)

- 89) Baumeister, M. : 社内資料 (DIR060179) (0004003798)
- 90) Baumeister, M. : 社内資料 (DIR060181) (0004003799)
- 91) Baumeister, M. : 社内資料 (DIR060185) (0004003801)
- 92) Wiegleb, M. *et al.* : 社内資料 (DIR060187) (0004003802)
- 93) Richard, J. *et al.* : 社内資料 (DIR060189) (0004003803)
- 94) Busch, U. *et al.* : 社内資料 (DIR060191) (0004003804)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカにおいては1997年9月に承認申請が行われ、ヨーロッパでは1997年10月に中央認可方式により承認申請が行われた。アメリカでは2000年11月、ヨーロッパでは2002年4月に承認されて以来、アメリカ、ヨーロッパを含め100カ国で発売又は承認されている。

(2017年4月現在)

本邦における効能・効果、用法・用量は外国での承認状況とは異なる。(「V. 治療に関する項目」の項(8ページ)参照)

外国における発売状況

国名	アメリカ合衆国
販売名	MICARDIS HCT(ミカルディスHCT)
会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc. (BIPI)
剤形・含量	テルミサルタン40mg及びヒドロクロチアジド12.5mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mg及びヒドロクロチアジド12.5mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mg及びヒドロクロチアジド25mgを含有する錠剤
承認取得年月	2000年11月
効能・効果	高血圧症の治療 初期治療には用いない
用法・用量	テルミサルタン80mgの単剤投与で血圧が十分に管理できない患者では、1日1回テルミサルタン80mg/ヒドロクロチアジド12.5mgに切り替え、必要であれば2～4週後に160/25mgまで増量する。 1日1回25mgのヒドロクロチアジドによる血圧の管理が不十分な患者、または、血圧管理は十分だが低カリウム血症が発現した患者では、テルミサルタン80mg/ヒドロクロチアジド12.5mgに切り替え、必要であれば2～4週後に160/25mgまで増量する。 テルミサルタンおよびヒドロクロチアジドを併用している患者では、相当する用量の本剤に切り替えることができる。 本剤は他の降圧薬との併用が可能である。 胆道閉塞障害あるいは肝不全の患者では厳重な監視の下で40mg/12.5mgを投与すること。 重度の肝障害患者には本剤を推奨できない。
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の患者 無尿の患者 糖尿病患者におけるアリスキレンとの併用

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
(つづき)

国名	欧州
販売名	MICARDIS PLUS(ミカルディスプラス)
会社名	Boehringer Ingelheim Pharma KG(BIPKG)
剤形・含量	テルミサルタン40mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを含有する錠剤
承認取得年月	2002年4月
効能・効果	本態性高血圧症 テルミサルタン単独で十分な血圧コントロールがされない患者
用法・用量	<p>本剤は、テルミサルタン単独で血圧が十分コントロールされない患者に使用する。</p> <p>各成分を増量してから配合剤に切り替えることを推奨するが、単独療法から配合剤に直接切り替えることも考慮できる。</p> <p>テルミサルタン40mgによって血圧が十分にコントロールされない患者に、テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤が投与される。</p> <p>テルミサルタン80mgによって血圧が十分にコントロールされない患者に、テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤が投与される。</p> <p>腎障害患者 腎機能の定期的なモニタリングが勧められる。</p> <p>肝障害患者 軽症～中等症肝障害の患者において、用量はテルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg/日を超えないこと。重症肝障害患者には使用しない。</p> <p>チアジド剤は肝障害患者には慎重に投与する。</p> <p>高齢者 用量調節は必要ない。</p> <p>小児(18歳以下) 安全性と有効性が確立されていない。</p> <p>投与方法 1日1回、水分と共に経口投与する。食物の摂取の有無は問わない。</p>
禁忌	<p>有効成分、賦形剤又はスルフォンアミド誘導体に対して過敏症の患者</p> <p>妊娠中期、後期ならびに授乳中の患者</p> <p>胆汁うっ滞又は胆道閉塞患者</p> <p>重症肝障害の患者</p> <p>重症腎障害の患者(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)</p> <p>難治性低カリウム血症又は高カルシウム血症の患者</p> <p>糖尿病患者および腎障害患者(GFR60mL/分/1.73m²未満)におけるアリスキレンとの併用</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援
情報

(1) 妊婦に対する海外情報(米国FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

出典	記載内容
米国の添付文書	<p>Pregnancy <i>Pregnancy Category D*</i></p> <p>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. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue MICARDIS HCT as soon as possible.</p> <p>Thiazides cross the placental barrier and appear in cord blood. Adverse reactions include fetal or neonatal jaundice and thrombocytopenia.</p> <p>(2016年1月)</p> <p>*D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報(つづき)

出典	記載内容
オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	telmisartan : D (2016年12月) 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. hydrochlorothiazide : C (2016年12月) Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「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されていない(使用経験がない)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年1月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of MICARDIS HCT in pediatric patients have not been established. Infants with histories of in utero exposure to an angiotensin II receptor antagonist should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.
欧州の添付文書 (2015年11月)	Paediatric population The safety and efficacy of MicardisPlus in children and adolescents aged below 18 have not been established. No data are available.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

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 ThinkPark Tower