

日本標準商品分類番号

872149

2023年9月改訂（第19版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/利尿薬合剤

日本薬局方

テルミサルタン・

ヒドロクロロチアジド錠

ミコンビ[®]配合錠 APミコンビ[®]配合錠 BPMicombi[®]Combination Tablets AP・BP

® = 登録商標

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 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2009年6月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医療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 https://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱い
には十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品
適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協
コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラ
インでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの
求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査
などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければな
らない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場にお
ける適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるもの
にしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 3
2. 一般名..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 4
5. 化学名（命名法）又は本質..... 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号..... 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 6
3. 有効成分の確認試験法，定量法..... 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
4. 力価..... 9
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 9
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 9
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 10
9. 溶出性..... 10
10. 容器・包装..... 10
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
3. 用法及び用量..... 12
4. 用法及び用量に関連する注意..... 12
5. 臨床成績..... 13

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..... 19
2. 薬理作用..... 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 21
2. 薬物速度論的パラメータ..... 24
5. 分布..... 26
6. 代謝..... 27
7. 排泄..... 28
10. 特定の背景を有する患者..... 30
11. その他..... 30

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..... 31
2. 禁忌内容とその理由..... 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 32
5. 重要な基本的注意とその理由..... 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 35
7. 相互作用..... 41
8. 副作用..... 48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 58
10. 過量投与..... 58

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 60
2. 毒性試験..... 61

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 63
2. 有効期間..... 63
3. 包装状態での貯法..... 63
4. 取扱い上の注意..... 63
5. 患者向け資材..... 63
6. 同一成分・同効薬..... 63
7. 国際誕生年月日..... 63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日..... 63
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容..... 64
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容..... 64
11. 再審査期間..... 64
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... 64
13. 各種コード..... 64
14. 保険給付上の注意..... 64

目 次

XI. 文 献

1. 引用文献..... 65

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 71

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報..... 76
2. その他の関連資料..... 76

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツのベ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。2016年12月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。また、2019年6月にテルミサルタン・ヒドロクロチアジド錠は、第十七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チアジド12.5mgの合剤である。

- 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剤型がある。

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

- 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た。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照）

○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る。

○国内臨床試験において、421例にテルミサルタン/ヒドロクロチアジド40mg/12.5mg又はテルミサルタン/ヒドロクロチアジド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）等であった。（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、急性呼吸窮迫症候群」「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」が報告されている。

（「VIII. 安全性に関する項目 8. 副作用」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性 該当しない

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドラ イン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活 動として作成されてい る資材	無	
最適使用推進ガイドラ イン	無	
保険適用上の留意事項 通知	無	

5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件 該当しない

(2) 流通・使用上の制
限事項 該当しない

6. RMP の概要 該当しない

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

ミカルディス(Micardis)と利尿剤の配合錠 (Combination Tablets) であることから、ミカルディスのミ(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)

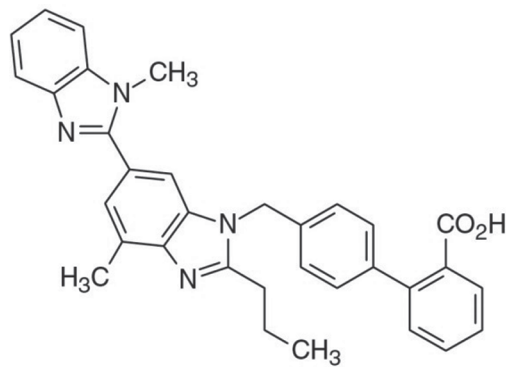
(3) ステム (stem)

Telmisartan アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan

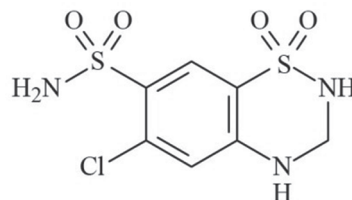
Hydrochlorothiazide 利尿薬、chlorothiazide 誘導体 : -thiazid

3. 構造式又は示性式

[テルミサルタン]



[ヒドロクロロチアジド]



II. 名称に関する項目

- | | |
|-----------------------|---|
| 4. 分子式及び分子量 | [テルミサルタン]
分子式：C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂
分子量：514.62
[ヒドロクロロチアジド]
分子式：C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
分子量：297.74 |
| 5. 化学名（命名法）
又は本質 | [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 (IUPAC) |
| 6. 慣用名，別名，
略号，記号番号 | 治験番号：BIBR277HCT |

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、味は僅かに苦い。

(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)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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]
 $\log P=3.2$ (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

[テルミサルタン]
 該当資料なし
 [ヒドロクロロチアジド]
 該当資料なし

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)	60 カ月	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 カ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	3 カ月	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	シャーレ (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 カ月	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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

[テルミサルタン]

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと一致する（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する（臭化カリウム錠剤法）。

[ヒドロクロロチアジド]

(1) クロモトローブ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

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（水酸化ナトリウム溶液）。

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


黄橙色の素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミコンビ配合錠 AP	ミコンビ配合錠 BP
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

(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) 製剤の物性

硬度 : 10kp 以上 (ミコンビ配合錠 AP 及び BP)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ミコンビ配合錠 AP	ミコンビ配合錠 BP
有効成分	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
添加剤	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、黄色三酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ 価	該当しない																																				
5. 混入する可能性のある夾雑物	製剤の安定性試験で生成を認めたヒドロクロロチアジドの分解物（4-アミノ-6クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド）が混入する可能性がある。																																				
6. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存状態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期 保存 試験</td> <td rowspan="2">25℃、 60%R.H. (暗所)</td> <td rowspan="2">36 カ月</td> <td>PTP+ アルミピロー包装^{注1)}</td> <td rowspan="2">分解物が生成したが、規格内であった。</td> </tr> <tr> <td>褐色ガラス瓶包装^{注2)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">苛 酷 試 験</td> <td>温 度</td> <td>50℃ (暗所)</td> <td>1 カ月</td> <td>無包装</td> <td>分解物が生成したが、規格内であった。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">湿 度</td> <td rowspan="3">25℃、 93%R.H. (暗所)</td> <td rowspan="3">1 カ月</td> <td>無包装</td> <td>吸湿し、軟化した</td> </tr> <tr> <td>PTP 包装</td> <td>分解物が生成したが、規格内であった。</td> </tr> <tr> <td>褐色ガラス瓶包装^{注2)}</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>25℃、 75%R.H. (暗所)</td> <td>1 カ月</td> <td>無包装</td> <td>分解物が生成したが、規格内であった。</td> </tr> <tr> <td>光</td> <td>キセノンランプ 照射下 (約25℃)</td> <td>1.2×10⁶ ルクス・h^{注3)}</td> <td>無包装</td> <td>分解物が生成したが、規格内であった。</td> </tr> </tbody> </table>	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 カ月	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 カ月	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 カ月	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 カ月	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。
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 カ月	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 カ月	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 カ月	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 カ月	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。																																	
7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																																				

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

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
9. 溶出性	(方法) 日局溶出試験法により試験を行う。 〔テルミサルタン〕パドル法、毎分 50 回転 試験液：日局溶出試験第 2 液、900mL 分析法：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〕回転バスケット法、毎分 75 回転 試験液：日局溶出試験第 2 液、900mL 分析法：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
10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容 器・包装, 外観が 特殊な容器・包装 に関する情報	該当しない
(2) 包装	ミコンビ配合錠 AP : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10 (乾燥剤入り)] ミコンビ配合錠 BP : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10 (乾燥剤入り)]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 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)
11. 別途提供される資 材類	該当しない
12. その他	本品は防湿性の包装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	4. 効能又は効果 高血圧症
2. 効能又は効果に関連する注意	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。 5.2 原則として、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 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。 (解説) 5.1 本剤はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドの2種類の降圧薬の配合剤であり、テルミサルタン単剤、又はヒドロクロロチアジド単剤と比較して強力な降圧効果を有するため、過度の血圧低下をきたす可能性が否定できないことから、患者の安全性を考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意を記載した。 5.2 既にテルミサルタン 40mg、あるいはテルミサルタン 80mg 又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg による治療を受けている患者において、安定した血圧のコントロールが得られていない場合に、本剤 AP あるいは BP への切り替え投与を想定し設定した。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量	
(1)用法及び用量の解説	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p>
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	<p>テルミサルタン（TEL）の通常用量については、承認用法・用量において「通常、成人にはテルミサルタンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とされており、本邦の医療環境における TEL の通常用量は 40 mg である。しかしながら、JSH2004 では慢性腎臓病や糖尿病合併高血圧症患者等で積極的な降圧を推奨していたこと等から、TEL 及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）の配合剤の臨床的位置付けを考慮すると、TEL 80 mg を含む配合剤の汎用性も TEL 40 mg を含む配合剤と同様に高いと考えた。国内第 III 相検証試験において、主要評価項目であるトラフ時座位 DBP の降圧効果は、TEL 40 mg 単剤が投与された群と比較して TEL40 mg/HCTZ12.5 mg 配合錠が投与された群が有意に大きかった。また、国内長期投与試験において、TEL80 mg/HCTZ 12.5 mg 投与群は、TEL 80 mg 単剤が投与された群と比較して上乗せ効果が認められたことから、配合用量を TEL40 mg/HCTZ12.5 mg 及び TEL80 mg/HCTZ 12.5 mg とした。</p>
4. 用法及び用量に関連する注意	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。 [9.3.2 参照]</p> <p>（解説）</p> <p>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⁾。</p> <p>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⁾。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

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	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	
	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	
	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	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	
	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	
	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	
	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	
	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: ヒドロクロロチアジド
E: エナラプリル
L: リシノプリル
A: アテノロール

b) 割り付け非連絡患者各 2 例を安全性解析対象に含めた

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

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 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) 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⁾。

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)	
	平均値	(標準偏差)	平均値	(標準偏差)
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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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)} (2.5, 6.9)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 配合錠	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。

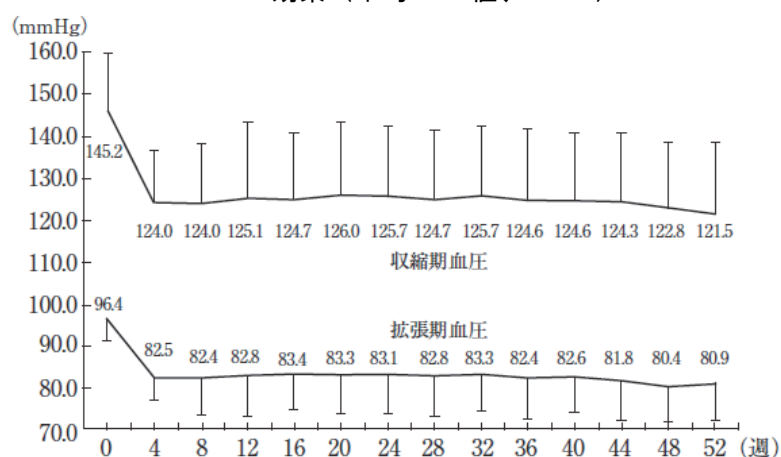
V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

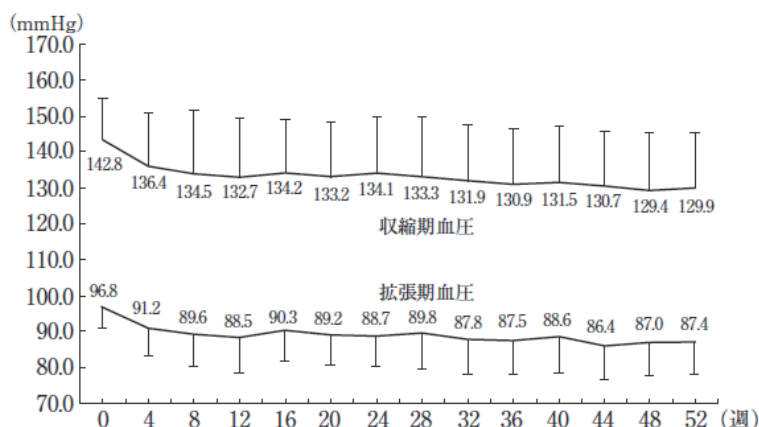
〔長期投与試験〕（本剤を 52 週投与した時点での成績）

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⁾。

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。

V. 治療に関する項目

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

A) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）

ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP（以下、本剤）の使用経験のない高血圧症患者を対象として、本剤を使用実態下で長期使用した際の安全性・有効性を確認することを目的に、中央登録方式により、調査予定症例数 1,000 例、観察期間を 1 年間として、平成 22 年 1 月から平成 23 年 12 月まで実施され、国内 313 施設から 1,443 例の症例が収集された。

収集された 1,443 例から、初診以降来院のない 18 例を除外した 1,425 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 14.0%（199/1,425 例）であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの試験（用量比較試験、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験）における副作用発現率 11.2%（47/421 例）と比較して高かった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「代謝および栄養障害」7.4%(105/1,425 例)、「臨床検査」2.2%（31/1,425 例）、「血管障害」及び「腎および尿路障害」各 1.5%（各 21/1,425 例）、「神経系障害」1.2%（17/1,425 例）であり、発現した主な副作用は、高尿酸血症 64 件、高血圧 15 件、脂質異常症及び浮動性めまい各 12 件であった。安全性解析対象症例から有効性に関する情報が未記載であった 13 例を除いた 1,412 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、血圧値、目標血圧達成率及び血圧正常率により評価された。

本剤投与による血圧値の推移は、本剤投与開始時に比べ投与開始 2 週後から下降傾向を示し、12 ヶ月後にも持続して下降していた。承認時までの臨床試験（長期投与試験）でも、収縮期血圧及び拡張期血圧は 4 週間後の時点で低下しており、12 週後及び 52 週後も持続的に下降していたことから、本調査における結果は同様の傾向を示したと考えられた。

V. 治療に関する項目

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容（つづき）	<p>本剤投与開始 12 ヶ月後（又は最終評価時）の目標血圧達成率（JSH2009 で定義された降圧目標を達成した症例の割合）は、50.5%（713/1,412 例）であった。</p> <p>本剤投与開始 12 ヶ月後（又は最終評価時）の血圧正常率（正常血圧（140/90mmHg 未満）を達成した症例の割合）は 68.3%（964/1,412 例）であった。本調査の血圧正常率は、承認時までの臨床試験（長期投与試験）における 52 週の血圧が正常化した患者の割合と同様の傾向を示したと考えられた。</p> <p>安全性及び有効性について新たな対応が必要な特段の問題はみられなかった。</p>
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当しない
(7) その他	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

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

オルメサルタンメドキシミル、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、イルベサルタン、アジルサルタン

(2) チアジド系利尿薬

トリクロルメチアジド、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] ¹⁸⁻²¹⁾

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 ($K_i=3.7\text{nM}$)、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、 $p<0.05\text{vs}$ 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 (キニナーゼⅡ) に対しては直接影響を及ぼさない。

[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⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

[テルミサルタン、ヒドロク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 ²⁶⁾

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。

2) 高血圧自然発症ラット (SHR) における利尿作用 ²⁷⁾

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チアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。

(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

(1) 治療上有効な 血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認 された血中濃度

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。

単回経口投与	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
例数	30	131	30	66
C_{max} (ng/mL)	120 (72.0)	686 (516)	66.2 (11.1)	70.8 (19.1)
t_{max} ^{a)} (hr)	1.50 (0.50-4.00)	1.00 (0.50-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.02)
$AUC_{0-\infty}$ (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)

算術平均値 (±SD)

a) 中央値 (最小値-最大値)

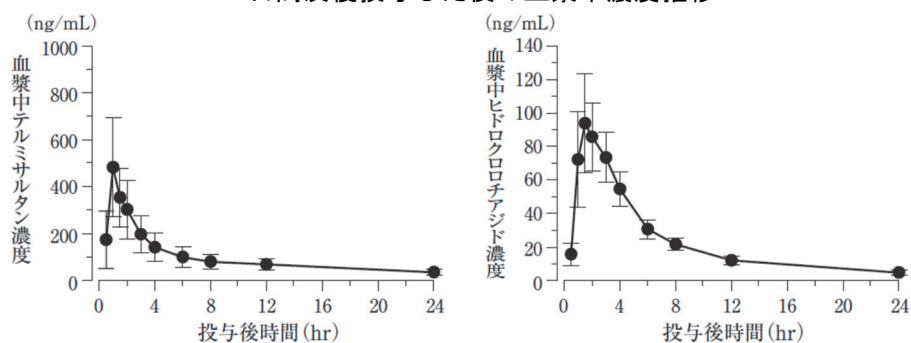
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2) 反復投与¹⁷⁾

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



反復経口投与 (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} ^{a)} (hr)	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} ^{a)} (hr)	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 (±SD)

a) 中央値 (最小値-最大値)

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁰⁾

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。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

〈参 考〉

テルミサルタンとヒドロクロロチアジドの相互作用（外国人データ）³¹⁾
健康成人男女 13 例にテルミサルタン 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薬物動態パラメータはテルミサルタン、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。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的 パラメータ	
(1) 解析方法	ノンコンパートメント解析
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	<p>本剤を単回投与後の消失速度定数は次のとおりであった。</p> <p>[テルミサルタン]</p> <p>ミコンビ配合錠 AP²⁸) : 0.0367 hr⁻¹ (31.8)</p> <p>ミコンビ配合錠 BP²⁹) : 0.0386 hr⁻¹ (32.4)</p> <p>[ヒドロクロチアジド]</p> <p>ミコンビ配合錠 AP²⁸) : 0.0830 hr⁻¹ (18.1)</p> <p>ミコンビ配合錠 BP²⁹) : 0.0792 hr⁻¹ (12.8)</p> <p>幾何平均値 (gCV%)</p>
(4) クリアランス	<p>該当資料なし</p> <p><参 考></p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ)³²⁾</p> <p>880±247mL/min (平均値±S.D.) 健康成人男子、80mg 単回静脈内投与</p> <p>[ヒドロクロチアジド] (外国人データ)³³⁾</p> <p>腎クリアランス 4.9±1.1mL/min/kg (平均値±S.D.)</p>
(5) 分布容積	<p>該当資料なし</p> <p><参 考></p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ)³²⁾</p> <p>509±193L (平均値±S.D.) 健康成人男子、80mg 単回静脈内投与</p>
(6) その他	<p>バイオアベイラビリティ</p> <p>[テルミサルタン]</p> <p>該当資料なし</p> <p>[ヒドロクロチアジド]¹⁷⁾</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。</p> <p><参 考></p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ)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>

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン] (日本人及び外国人データ)²⁾</p> <p>ラグタイムと一次吸収を含む2-コンパートメントモデル</p> <p>NONMEM ソフトウェアシステムを用いて、非線形混合効果モデルによる母集団解析を実施した。薬物動態に対する共変量の影響の検討は、変数増加/変数減少法を用いて行った。</p>
(2) パラメータ変動要因	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン] (日本人及び外国人データ)²⁾</p> <p>クリアランスは、女性に対し男性で 39%、非飲酒者に対し飲酒者で 21%高くなった。ヒドロクロロチアジドの併用によるクリアランスへの影響は認められなかった。AST (GOT) 高値群 (>60 U) では、クリアランスが 64%低くなった。白人、黒人、ヒスパニックおよびその他の人種 (日本人を含む) におけるクリアランスの比は 1 : 1.02 : 0.715 : 0.932 であり、ヒスパニックではクリアランスが約 30%低かったが、日本人を含む他の人種は類似した結果であった。体重は末梢コンパートメントの分布容積、年齢はクリアランスと中心コンパートメントの分布容積の変動要因であることが認められた。投与量はクリアランス、中心コンパートメントの分布容積、一次吸収速度定数および吸収ラグタイムの変動要因であり、特に吸収相への影響がテルミサルタンの非線形性に関与していると推察された。</p>
4. 吸収	<p>(1) 吸収部位</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン] (ラット)³⁵⁾</p> <p>腸管各部位で吸収可能</p> <p>[ヒドロクロロチアジド]¹⁷⁾</p> <p>主に小腸上部</p> <p>(2) 吸収率</p> <p>「2. (6) その他」の項を参照すること。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

5. 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〕（ラット）^{36,37)}
通過するが移行は少なかった。

(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）³⁸⁾
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〕（ラット）³⁹⁾
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）³⁶⁾
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

(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (<i>in vitro</i> データ) ⁴⁰⁾ 99%以上 〔ヒドロクロロチアジド〕 ³³⁾ 58±17% (平均値±S.D.)
6. 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〕 (ラット) ^{41, 42)} 小腸及び肝臓 〔ヒドロクロロチアジド〕 (外国人データ) ⁴³⁾ 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 (CYP 等) の分子種, 寄与率	該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (<i>in vitro</i> データ) ⁴⁴⁻⁴⁷⁾ 主として UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) によるグルクロン酸抱合によって代謝される。チトクローム P450 では代謝されない。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (ラット) ^{41, 42)} 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ)³⁴⁾ (ラット)⁴⁸⁾</p> <p>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 を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。</p> <p>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。</p> <p>[ヒドロクロロチアジド] (外国人データ)⁴³⁾</p> <p>ほとんど代謝されない。</p>
7. 排泄 (1) 排泄部位及び経路	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ)³⁴⁾</p> <p>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</p> <p>[ヒドロクロロチアジド] (外国人データ)⁴³⁾</p> <p>主に尿中</p>
(2) 排泄率	<p>[テルミサルタン]</p> <p>該当資料なし</p> <p>[ヒドロクロロチアジド]¹⁷⁾</p> <p>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。</p> <p>〈参 考〉</p> <p>[テルミサルタン]^{49,50)} (外国人データ)³⁴⁾</p> <p>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、尿中累積排泄率はすべての被験者で 0.1%未満であった。</p> <p>外国人健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、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%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度	<p>健康成人男子にテルミサルタン/ヒドロクロチアジド 40mg/12.5mg²⁸⁾又はテルミサルタン/ヒドロクロチアジド 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。</p> <p>[テルミサルタン] 18-18.9hr</p> <p>[ヒドロクロチアジド] 8.35-8.75hr</p>
8. トランスポーターに関する情報	<p>[テルミサルタン] (<i>in vitro</i> データ) ⁵¹⁾</p> <p><i>In vitro</i> 試験より、テルミサルタンは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B3 の基質であった。</p> <p>[ヒドロクロチアジド] 該当資料なし</p>
9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p><参 考></p> <p>[テルミサルタン] (外国人データ) ⁵²⁾</p> <p>血液透析除去率：0.01%以下</p> <p>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。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者	<p>(1) 肝障害患者への投与 該当資料なし (参考) 〔テルミサルタン〕 (外国人データ)¹⁾ 肝障害患者男子 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* 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。</p> <p>* 肝障害のある患者に投与する場合のテルミサルタンの最大投与量は 1 日 40mg であることから、テルミサルタン 80mg を含有する本剤 BP は肝障害のある患者には投与禁忌である。</p> <p>(2) 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〕⁵³⁾ 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。</p> <p>(3) 性差の影響 該当資料なし (参考) 〔テルミサルタン〕 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⁵⁴⁾。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⁾。</p>
11. その他	該当資料なし

VII. 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 設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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ホンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 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 [9.3.1 参照]
- 2.4 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。] [9.2.1 参照]
- 2.5 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]
- 2.6 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。] [11.1.3 参照]
- 2.7 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]
- 2.8 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 薬物療法の一般原則として設定した。他の ARB とヒドロクロロチアジドとの配合錠にも同様の注意が記載されている。
- 2.2 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。妊娠中期及び末期に本剤を含む ARB 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、利尿作用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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- | | |
|-------------------------------|---|
| <p>2. 禁忌内容とその理由
(つづき)</p> | <p>2.3 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。</p> <p>2.4 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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。</p> <p>2.5 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、急性腎不全の患者に投与すると腎機能をさらに悪化させるおそれがある。</p> <p>2.6 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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。</p> <p>2.7 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。2 型糖尿病患者を対象として ARB 又は ACE 阻害薬にアリスキレ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⁵⁵⁾。</p> <p>2.8 デスモプレシン酢酸塩水和物の「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を対象とした国内臨床試験において、チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤又はループ利尿剤を併用した患者に、軽度の血清ナトリウム値の低下が認められた。本剤がヒドロクロチアジドを含有することから、デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者は禁忌に設定した（独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部 / 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部 事務連絡 / 令和元年 7 月 8 日 付）。</p> |
| <p>3. 効能又は効果に関連する注意とその理由</p> | <p>「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。</p> |
| <p>4. 用法及び用量に関連する注意とその理由</p> | <p>「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。</p> |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意 とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、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 の配合剤であり、テルミサルタン、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。
- 8.2 血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。〔9.2.4 参照〕
- 8.3 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実施し、観察を十分に行うこと。
- 8.4 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。
- 8.5 降圧作用に基づく失神、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.6 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.7 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ので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。〔11.1.6 参照〕
- 8.8 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- 8.9 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。
- 8.10 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。〔11.1.9 参照〕
- 8.11 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

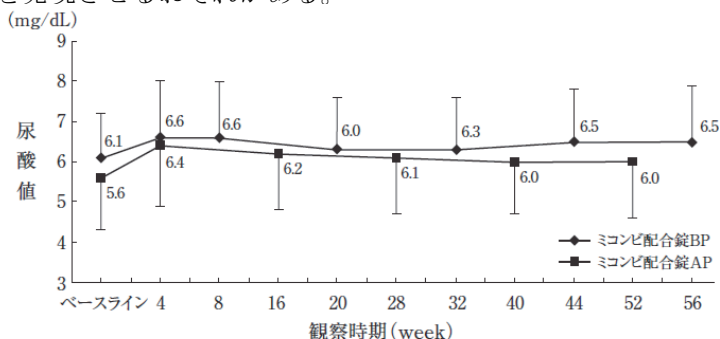
（解説）

- 8.1 本剤はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドの 2 成分を含む配合剤であり、それぞれの副作用が発現するおそれがあることから記載した。
- 8.2 本剤の臨床試験において腎機能障害及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及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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意 とその理由 (つづき)

- 8.3 本剤の成分である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。
- 8.4 本剤の成分であるヒドロクロチアジド等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。



対象：本態性高血圧症患者 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。

- 8.5 降圧薬共通の注意事項である。
- 8.6 ARB 及び ACE 阻害薬の共通な注意事項である。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が、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。
- 8.7 本剤の成分であるテルミサルタンにおいて、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。テルミサルタン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テルミサルタンの血中濃度が上昇する可能性がある。
- 8.8 本剤の成分であるヒドロクロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。
- 8.9 本剤の成分であるヒドロクロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。
- 8.10 本剤の投与により灌流圧の低下がおこると血流の低下を引き起こす可能性がある。
- 8.11 本剤の成分であるヒドロクロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴などのある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。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。

9.1.2 血清カリウム値異常の患者、高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。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。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

血清カルシウムを上昇させるおそれがある。

9.1.8 減塩療法中の患者

低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。また、嚴重な減塩療法中の患者では、テルミサルタンの用量を少量より開始すること。急激な血圧の低下を引き起こすおそれがある。[11.1.3、11.1.5 参照]

9.1.9 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)

- 9.1.1 ARB 及び ACE 阻害薬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 が腎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 阻害薬を投与すると腎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。ARB であるテルミサルタンも同様に作用する可能性が考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 合併症・既往歴等
のある患者
(つづき)

- 9.1.2 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。
- 9.1.3 脳血管障害のある患者では、血管の一部に高度の狭窄等、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。降圧薬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。
- 9.1.4 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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。
- 9.1.5 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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。
- 9.1.6 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、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。
- 9.1.7 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。
- 9.1.8 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增大することがある。
- 9.1.9 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。

9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者

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。腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.4 腎障害のある患者

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。[8.2 参照]

(解説)

9.2.1 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.3 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、テルミサルタンの及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「特定の背景を有する患者」とされている。

9.2.4 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。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）⁵³⁾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の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、腎障害合併症例に特異的な副作用は見られなかった。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を示すとされる一方、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おり、ARB を含有する本剤も同様に作用するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。[2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 中等度、軽度の肝障害・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。ヒドロクロロチアジドは、肝性昏睡を誘発することがある。[7.、9.3.1、16.6.1 参照]

(解説)

9.3.1 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 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。

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、慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{56,57}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1)本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2)次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(解説)

妊娠中に ARB 又は ACE-i を継続し、胎児等への影響が疑われる症例が報告されており、その中には妊娠が把握されずこれらの医薬品が使用された例も認められている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

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受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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。[2.2、9.4.1 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦（つづき）

（解説）

妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含む ARB を投与された患者で羊水過少症、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。動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期にテルミサルタンを 5、15、45mg/kg/日にて投与した生殖発生毒性試験において 45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている⁵⁸⁾。また、ヒドロクロロチアジド錠の添付文書には、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り、利尿作用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との記載がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

（解説）

本剤の成分であるテルミサルタンで、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。テルミサルタンでは、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。また、ヒドロクロロチアジド錠の添付文書には、母乳中に薬剤が移行することが報告されていると記載されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

承認時までには実施された国内の臨床試験においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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

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

9.8.4 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(解説)

9.8.2~9.8.4 本剤の成分であるヒドロクロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [2.7 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
デスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.8 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロチアジド：いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁵⁹⁾ 。	テルミサルタン：機序不明
	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。	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。	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。	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。	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。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）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）	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害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	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある ⁶⁰⁾ 。	テルミサルタン：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。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：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。	ヒドロクロチアジド：これらの薬剤の中樞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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）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
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。 したがってヒドロクロロ 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）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
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。健康成人 12 例にジゴキシン 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⁵⁹⁾。他剤との併用による血中ジゴキシン濃度の上昇は、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬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

ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。

ARB はアルドステロンの分泌を抑制する。したがって、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薬やカリウム補給薬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

明確な機序は不明であるが、ACE 阻害薬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海外市販後の有害事象報告がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

■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、急性腎障害を引き起こす可能性がある⁶¹⁾。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障害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^{62,63)}。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チアジドの作用と拮抗する。したがって、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

ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。

ACE 阻害薬と ARB 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、低血圧及び急性腎障害を含む腎機能障害のリスクが上昇する可能性がある⁶⁰⁾。

■アリスキレンフマル酸塩

ARB 及び ACE 阻害薬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。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り、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けるとともに、使用する場合には、慎重に投与すること。

■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

チアジド系利尿薬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、降圧薬の用量調節等に注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

■ 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。したがって、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、糖尿病用薬の作用を著しく減弱することがある。

■ コレスチラミン

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、作用が減弱することがある。

■ スルフィンピラゾン

チアジド系利尿薬は、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【参考】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）

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 低ナトリウム血症（頻度不明）

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。[2.6、9.1.8 参照]

11.1.4 腎機能障害（0.5%未満）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.8、10.2 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDHの上昇等肝機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.7 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.8 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。

11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明） [8.10 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（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、肺水腫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、ヒドロクロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある⁶⁴⁻⁶⁷⁾。

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.12 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。

11.1.13 壊死性血管炎（頻度不明）

11.1.14 全身性紅班性狼瘡の悪化（頻度不明）

(解説)

11.1.1 血管浮腫

本剤の国内外の臨床試験で血管浮腫の報告はない。しかしながら、海外市販後で血管浮腫の報告があり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で血管浮腫の報告があることから、記載した。（承認時）

11.1.2 高カリウム血症

本剤の国内臨床試験で高カリウム血症の報告はない。しかしながら、海外市販後で高カリウム血症の報告があり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で高カリウム血症の報告があることから、記載した。（承認時）

11.1.3 低ナトリウム血症

他の ARB/ヒドロクロチアジド配合剤において、重篤な低ナトリウム血症が集積されたことから、本剤も含めて 2010 年 2 月 16 日に厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により改訂が指示されたことから記載した。

11.1.4 腎機能障害

本剤の国内オープン長期投与試験で重篤ではない腎機能障害が 1 例報告されている。また、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で腎機能障害の報告があることから、記載した。（承認時）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

11.1.5 ショック、失神、意識消失

本剤の国内臨床試験でショック、失神、意識消失の報告はない。しかしながら、海外臨床試験で失神の報告が、海外市販後で失神及び意識消失の報告があり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外でショック、失神、意識消失の報告があることから、記載した。（承認時）
[9.1.8、10.2 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸

本剤の国内臨床試験で肝機能障害、黄疸の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で肝機能障害、黄疸の報告があることから、記載した。（承認時）

11.1.7 低血糖

本剤の国内臨床試験で低血糖の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で低血糖の報告があることから、記載した。（承認時）

11.1.8 アナフィラキシー

本剤の国内臨床試験でアナフィラキシー様症状の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの海外でアナフィラキシー様症状の報告があり、またヒドロクロチアジドの重大な副作用に記載があることから、記載した。（承認時）

11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血

本剤の国内臨床試験で再生不良性貧血及び溶血性貧血の報告はない。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に再生不良性貧血及び溶血性貧血が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群

本剤の国内臨床試験で間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群の報告はない。しかしながら、本剤の成分で、あるテルミサルタンの国内市販後で間質性肺炎の報告があること、本剤の成分であるヒドロクロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に間質性肺炎、肺水腫が記載されていること、さらに本剤の海外市販後で急性呼吸窮迫症候群の報告があることから、記載した。（承認時）

11.1.11 横紋筋融解症

本剤の成分であるテルミサルタンとの因果関係が否定できない「横紋筋融解症」が報告されていたことから、2010年7月6日に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が発出されたため、テルミサルタンが配合されている本剤についても改訂し、記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

11.1.12 急性近視、閉塞隅角緑内障

米国 FDA においてヒドロクロロチアジドに対するクラスラベリングとしての改訂指示が出されたことを受け、国内において販売されているヒドロクロロチアジド含有製剤共通で、「急性近視」及び「閉塞隅角緑内障」に関する通知（平成 25 年 3 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）により改訂が指示されたことから、記載した。

11.1.13 壊死性血管炎

本剤の国内臨床試験で壊死性血管炎の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に壊死性血管炎が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.14 全身性紅斑性狼瘡の悪化

本剤の国内臨床試験で全身性紅斑性狼瘡の悪化の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に全身性紅斑性狼瘡の悪化が記載されていることから、記載した。（承認時）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.5-5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		光線過敏症	発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい (5.5%)		眠気	不安感、頭のぼんやり感、不眠、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
血液				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、貧血
循環器		低血圧	動悸	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈、徐脈、不整脈、起立性低血圧
消化器			下痢、鼓腸	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膵炎、唾液腺炎、便秘、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、ALT、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常	
呼吸器				咽頭痛、気管支炎、副鼻腔炎、咳、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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用
(つづき)

	5%以上	0.5-5%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
骨格筋				関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎、筋痙攣
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	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンズ、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK 上昇、浮腫、脱力感、発熱、多汗、胸痛、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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの国内臨床試験による副作用発現割合一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績	合計
調査症例数	421	1425	1846
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（%）		
感染症および寄生虫症	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 帯状疱疹	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.07)	1 (0.05)
貧血	-	1 (0.07)	1 (0.05)
代謝および栄養障害	7 (1.66)	105 (7.37)	112 (6.07)
* 糖尿病	-	9 (0.63)	9 (0.49)
* 耐糖能障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
高コレステロール血症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
* 高血糖	-	1 (0.07)	1 (0.05)
高カリウム血症	-	7 (0.49)	7 (0.38)
高尿酸血症	7 (1.66)	64 (4.49)	71 (3.85)
* 低クロール血症	-	2 (0.14)	2 (0.11)
低カリウム血症	-	9 (0.63)	9 (0.49)
低ナトリウム血症	-	5 (0.35)	5 (0.27)
脂質異常症	-	12 (0.84)	12 (0.65)
高脂血症	-	6 (0.42)	6 (0.33)
精神障害	-	7 (0.49)	7 (0.38)
* うつ病	-	2 (0.14)	2 (0.11)
* 不快気分	-	1 (0.07)	1 (0.05)
不眠症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
* 易刺激性	-	1 (0.07)	1 (0.05)
神経系障害	22 (5.23)	17 (1.19)	39 (2.11)
浮動性めまい	10 (2.38)	12 (0.84)	22 (1.19)
* 体位性めまい	12 (2.85)	2 (0.14)	14 (0.76)
頭部不快感	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 意識消失	-	2 (0.14)	2 (0.11)
傾眠	1 (0.24)	-	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.24)	-	1 (0.05)
回転性めまい	1 (0.24)	-	1 (0.05)
心臓障害	1 (0.24)	7 (0.49)	8 (0.43)
* 狭心症	-	2 (0.14)	2 (0.11)
* うっ血性心不全	-	1 (0.07)	1 (0.05)
動悸	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
* 洞不全症候群	-	1 (0.07)	1 (0.05)
洞性頻脈	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 心室性不整脈	-	1 (0.07)	1 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
血管障害	3 (0.71)	21 (1.47)	24 (1.30)
* 高血圧	-	15 (1.05)	15 (0.81)
低血圧	3 (0.71)	4 (0.28)	7 (0.38)
起立性低血圧	-	2 (0.14)	2 (0.11)
* 末梢冷感	-	1 (0.07)	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
咳嗽	-	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)
肝胆道系障害	3 (0.71)	5 (0.35)	8 (0.43)
肝機能異常	3 (0.71)	5 (0.35)	8 (0.43)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.19)	12 (0.84)	17 (0.92)
光線過敏性反応	3 (0.71)	9 (0.63)	12 (0.65)
痒疹	-	1 (0.07)	1 (0.05)
発疹	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
日光皮膚炎	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
筋骨系および結合組織障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
筋痙縮	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 骨粗鬆症	-	1 (0.07)	1 (0.05)
腎および尿路障害	3 (0.71)	21 (1.47)	24 (1.30)
* 排尿困難	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 遺尿	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 神経因性膀胱	-	1 (0.07)	1 (0.05)
夜間頻尿	-	1 (0.07)	1 (0.05)
頻尿	2 (0.48)	3 (0.21)	5 (0.27)
腎不全	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 慢性腎不全	-	3 (0.21)	3 (0.16)
* 糖尿病性腎症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
腎機能障害	1 (0.24)	7 (0.49)	8 (0.43)
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)
無力症	1 (0.24)	-	1 (0.05)
胸痛	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 死亡	-	1 (0.07)	1 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
疲労	1 (0.24)	-	1 (0.05)
末梢性浮腫	-	1 (0.07)	1 (0.05)
口渇	-	1 (0.07)	1 (0.05)
臨床検査	1 (0.24)	31 (2.18)	32 (1.73)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
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)
血中コレステロール増加	-	2 (0.14)	2 (0.11)
血中クレアチニン増加	-	4 (0.28)	4 (0.22)
血中乳酸脱水素増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血中カリウム増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血圧低下	-	3 (0.21)	3 (0.16)
* 血圧上昇	-	3 (0.21)	3 (0.16)
血中尿素増加	-	6 (0.42)	6 (0.33)
血中尿酸増加	-	8 (0.56)	8 (0.43)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
脂質異常	-	2 (0.14)	2 (0.11)
肝機能検査異常	1 (0.24)	2 (0.14)	3 (0.16)
低比重リポ蛋白増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
* 腎機能検査異常	-	1 (0.07)	1 (0.05)

MedDRA Ver.17.1

*：予測できない副作用・感染症

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧（つづき）

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				
	背景因子	安全性解析	副作用	副作用
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
	50-64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	1.09
	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	110	6	1.43
	その他	99	11	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	5.56
	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（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドは、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。

(解説)

本剤に含まれるヒドロクロロチアジドにおいて、甲状腺障害のない患者の血清蛋白結合ヨード (PBI) 値を低下させることがあるので注意すること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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、本剤の過剰服用 (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。

13.2 処置

テルミサルタンは血液濾過されない。また、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。

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。

(解説)

[テルミサルタン]

◆症例の概要 (過量服用例、海外臨床試験)

〈性・年齢〉 女・20歳代

〈有害事象名〉 ①頭痛②自殺企図

〈投与量・発現までの期間〉 160mg/日・①投与13日後②投与49日後

〈合併症及び既往歴〉 精神障害

〈処置・経過等〉

患者は2年前にも自殺企図あり。併用薬は1.5年前から避妊薬 (メドロキシプロゲステロンアセテート) 摂取する。テルミサルタンの二重盲検比較試験に参加する。投与13日後に軽度頭痛発現、特に処置せず回復。投与49日後本剤を過量服用。手首の自傷にて自殺を企てる。

12:30 興奮状態にて救急治療室に運ばれる。BP150/110、HR120、呼吸数25-30/分、点滴、胃洗浄、活性炭投与を受ける。残薬から推測すれば患者は本剤約4回分 (20錠) を服用したとみられ、胃洗浄により食物と錠剤3錠を取出す。開鍵の結果、患者は160mg/日投与群 (1回に80mg錠2個及びプラセボ錠3個服用) に割り当てられていた。

14:00 脈拍高い。

15:30 病状安定、ICUに転送。BP120-130/60-80、測定された最も低い血圧129/59、115/72。胃洗浄中の血圧150/110。

翌日 精神治療を受ける。血圧130/70。

48時間後、退院。本剤と自殺企図の因果なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与（つづき）

〔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⁶⁸⁾。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液⁶⁸⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 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。〔16.2.2 参照〕

（解説）

14.1.1 日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び日薬連発第304号（平成8年4月18日付）「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

14.1.2 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³⁰⁾。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。また食後服用している患者に空腹時投与する場合は慎重に投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている^{69,70)}。

（解説）

デンマークの薬剤疫学研究 2 報を根拠に、ヒドロクロロチアジド含有製剤のEU添付文書に非黒色腫皮膚癌が追記されたことを受け、関連する情報も踏まえ、ヒドロクロロチアジド使用後の基底細胞癌及び有棘細胞癌の発症リスクの増加に関して記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

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⁷¹⁻⁹¹⁾。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⁵⁴⁾及び毒性試験における新たな毒性の発現⁹¹⁻⁹⁶⁾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⁹²⁾]

テルミサルタンは 10^{-6}M 及び $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 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（12ppm）頻度刺激下で有意な作用を示さなかった（NEWMANKEULS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 $3 \times 10^{-6}\text{M}$ ）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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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^{93,94)}。

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⁹⁵⁾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⁹⁵⁾。

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⁹⁶⁾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⁹⁶⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験 (つづき)

動物種	投与経路・期間	投与量*	試験結果*
ラット ⁹⁵⁾	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 ⁹⁶⁾	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) 遺伝毒性試験

[テルミサルタン]

遺伝毒性はない⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾。

[ヒドロクロロチアジド]

In vitro 及び *in vivo* 試験を実施した。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験、マウスリンフォーマ試験及び *Aspergillus Nidulans* の不分離アッセイでは陽性反応を示したが、Ames 試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス生殖細胞及びチャイニーズハムスター骨髄を用いた *in vivo* 染色体異常誘発試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では遺伝毒性が認められなかった。

(4) がん原性試験

[テルミサルタン]

がん原性はない¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。

[ヒドロクロロチアジド]

がん原性はない。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット胚・胎児発生に関する試験¹⁰⁴⁾

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/日以上の群で体重増加の抑制がみられ、15/4.7mg/kg/日以上の群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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製 剤：ミコンビ配合錠 AP/ミコンビ配合錠 BP 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）</p> <p>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</p>
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	<p>室温保存 （「4. 取扱い上の注意」の項参照）</p>
4. 取扱い上の注意	<p>20. 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。</p>
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：同一成分の配合剤はない</p> <p>同 効 薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 オルメサルタンメドキシミル、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、イルベサルタン、アジルスルタン</p> <p>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</p>
7. 国際誕生年月日	2000年11月17日（国内開発）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2009年4月22日</p> <p>承認番号：ミコンビ配合錠 AP 22100AMX00651000 ミコンビ配合錠 BP 22100AMX00652000</p> <p>薬価基準記載年月日：2009年6月19日</p> <p>販売開始年月日：2009年6月23日</p>

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 該当しない
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 再審査結果公表日：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）。
11. 再審査期間 6年間：2009年4月22日～2015年4月21日（終了）
12. 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掲示事項等」（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。
13. 各種コード
- | 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT番号 (9桁) | レセプト電算処理システム用コード |
|-----------|-------------------|------------------|------------|------------------|
| ミコンビ配合錠AP | 2149113F1027 | 2149113F1027 | 119266702 | 621926601 |
| ミコンビ配合錠BP | 2149113F2023 | 2149113F2023 | 119267402 | 621926701 |
14. 保険給付上の注意 該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 肝機能障害患者での薬物動態(2009年4月22日承認, CTD 添付資料: ト-27) [0004003943]
- 2) Tatami, S. et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19 (1) : 15. (PMID: 15499165) [0004009011]
- 3) 社内資料 <国内> 用量比検討試験(3×3 要因試験, 二重盲検比較試験)(2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.1) [0004026693]
- 4) 檜垣 実男 ほか: 新薬と臨床 2008;57 : 308. [0004024999]
- 5) 社内資料 <国内> 第 III 相二重盲検比較試験(Non-responder 試験, T40/H12.5mg) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.2) [0004026702]
- 6) 檜垣 実男 ほか: 新薬と臨床 2009;58 : 346. [0004026686]
- 7) 社内資料 <国内> 長期投与試験, T40/H12.5mg, T80/H12.5mg) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.9) [0004026703]
- 8) 社内資料 <外国> 用量比検討試験(4×5 要因二重盲検比較試験)(2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.3) [0004026694]
- 9) 社内資料 <外国> 第 III 相二重盲検比較試験(T40/H12.5mg) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.4) [0004026692]
- 10) Lacourciere Y. et al. : J Human Hypertens. 2001;15 : 763. (PMID: 11687919) [0004002688]
- 11) 社内資料 エナラプリル対照長期投与試験(漸増法) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.6.1) [0004026696]
- 12) 社内資料 リシノプリル対照長期投与試験(漸増法) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.6.2) [0004026697]
- 13) 社内資料 HCTZ 対照長期投与試験(漸増法) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.6.3) [0004026698]
- 14) 社内資料 アテノロール対照長期投与試験(漸増法) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.6.4) [0004026699]
- 15) 社内資料 エナラプリル(10-20mg) 対照二重盲検比較試験(2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.7.1) [0004026700]
- 16) 社内資料 エナラプリル(20-40mg) 対照オープン比較試験(効果不十分の場合アムロジピン追加) (2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.3.7.2) [0004026701]
- 17) 社内資料 <国内> 第 I 相単回投与試験(2009年4月22日承認, CTD 2.7.6.2.1.1) [0004026689]
- 18) 社内資料 アンジオテンシン II AT₁ 受容体結合能 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ホ-17, 参ホ-3) [0004003832]
- 19) 社内資料 アンジオテンシン II 拮抗作用(in vitro) (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ホ-18) [0004003833]
- 20) Wielen, W. : Br J Pharmacol. 1993;110 (1) : 245. (PMID: 8220885) [0004001508]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 21) Wiene, W. : Cardiovascular Drug Reviews. 2000;18 (2) : 127. [0004002117]
- 22) Juchems, R. et al. : Med Klin. 1967;62 (15) : 600. [0004026575]
- 23) Shah, S. et al. : Amer Heart J. 1978;95 (5) :611. (PMID: 637001) [0004026576]
- 24) Davila, D. et al. :Pharmacology. 1981;22:108. (PMID: 7208592) [0004026577]
- 25) AMA Drug Evaluations 5th ed. : 1983;749. [0004026579]
- 26) 社内資料 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.6.2.2.1) [0004026704]
- 27) 社内資料 高血圧自然発症ラット (SHR) における利尿作用 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.6.2.2.2) [0004026705]
- 28) 社内資料 <国内> T40/H12.5 生物学的同等性試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.7.6.1.1) [0004026687]
- 29) 社内資料 <国内> T80/H12.5 生物学的同等性試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.7.6.1.3) [0004026688]
- 30) 社内資料 <国内> T40/H12.5 および T80/H12.5 食事の影響試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.7.6.1.6) [0004026691]
- 31) Young, CL. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40 (12 Pt1) : 1323. (PMID: 11185630) [0004000300]
- 32) 社内資料 単回投与試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-36~39, 参へ-1~2) [0004003718]
- 33) 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 . [0004028618]
- 34) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1312. (PMID: 11185629) [0004000293]
- 35) 社内資料 ラットにおける ¹⁴C-BIBR 277 SE 吸収部位の検討 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-11) [0004003741]
- 36) 社内資料 ¹⁴C-BIBR 277 SE のラットにおける反復経口投与後の組織内放射能濃度 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-16) [0004003742]
- 37) 社内資料 ¹⁴C-BIBR 277 SE のラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-15) [0004003743]
- 38) 社内資料 ¹⁴C-BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の胎盤通過 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-34) [0004003720]
- 39) 社内資料 ¹⁴C-BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の乳汁中移行 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-35) [0004003729]
- 40) 社内資料 in vitro でのヒト、イヌおよびラット血漿中における BIBR0277SE の蛋白結合 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-17) [0004003740]
- 41) 社内資料 BIBR 277 SE : ラットにおけるテルミサルタン (BIBR 277 SE) の薬物動態に関する特別な検討 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-21) [0004003730]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 42) 社内資料 ラットの肝、腎および小腸のミクロソームを用いた BIBR 277 SE の *in vitro* グルクロン酸抱合反応 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-25) [0004003731]
- 43) Beerman B. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976;19 (5) Part1 : 531. (PMID: 1277708) [0004026578]
- 44) 社内資料 *in vivo* および *in vitro* でのテルミサルタンの生体内変換 : 主要代謝物の構造の解明 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-23) [0004003732]
- 45) 社内資料 Gunn ラットおよび Wistar ラットにおけるテルミサルタンの薬物動態の比較 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-24) [0004003733]
- 46) 社内資料 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 BIBR 277 SE および BIBR 280 ZW によるチトクロム 450 依存酵素誘導の検討 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-30) [0004003734]
- 47) 社内資料 BIBR 277 SE: チトクロム P450 に依存する代謝反応に関する *in vitro* 阻害試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料へ-31) [0004003736]
- 48) 社内資料 代謝物の作用に関する薬理試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-30) [0004003744]
- 49) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S7. [0004003891]
- 50) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S33. [0004003892]
- 51) Ishiguro N. et al. : Drug Metab Dispos. 2006 ; 34 : 1109. [0005000839]
- 52) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1365. (PMID: 11185635) [0004003928]
- 53) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S183. [0004003900]
- 54) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S235. [0004003906]
- 55) Parving, H. H. et al. : N Engl J Med. 2012;367 (23) : 2204. (PMID: 23121378) [0004035393]
- 56) 阿部真也ほか : 周産期医学; 47: 1353-1355, 2017. [0005005881]
- 57) 齊藤大祐ほか : 鹿児島産科婦人科学会雑誌; 29: 49-54, 2021. [0005005882]
- 58) 社内資料 ウサギ胎児の器官形成期投与試験 (2009 年 4 月 22 日承認 CTD 添付資料 : ニー12) [0004003796]
- 59) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1373. (PMID: 11185636) [0004003929]
- 60) Makani, H. et al. : BMJ. 2013;346 : f360. (PMID: 23358488) [0004035341]
- 61) Pirson, Y. et al. : Am J Kidney Dis. 1986;8 (5) : 338. (PMID: 3538858) [0004023456]
- 62) Johnson, AG. et al. : Ann Intern Med. 1994;121 (4) : 289. (PMID: 8037411) [0004023363]
- 63) Tonkin, AL. et al. : Baillieres Clin Rheumatol. 1988;2 (2) : 455. (PMID: 3066502) [0004023460]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 64) Rai A. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2016 ; 193 : A1890. [0005005883]
- 65) Jansson P.S. et al. : J Emerg Med. 2018 ; 55(6) : 836. (PMID: 30314927) [0005005884]
- 66) Vadas P. : Am J Emerg Med. 2020 ; 38(6) : 1299.e1. (PMID: 32139213) [0005005885]
- 67) Kane S.P. et al. : Perfusion. 2018;33(4):320. (PMID: 29173003) [0005005886]
- 68) 鶴飼 卓ほか 編:救急中毒マニュアル 医学書院:1984;67-68. [0004026706]
- 69) Pottgard, A. et al. : J Intern Med. 2017;282 (4) : 322. (PMID: 28480532) [0006000198]
- 70) Pedersen, SA. et al. : J Am Acad Dermatol. 2018;78 (4) : 673. (PMID: 29217346) [0006000199]
- 71) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける一般行動に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003745]
- 72) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおけるアモバルビタール (75 mg/kg、腹腔内投与) により誘発された睡眠時間に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003746]
- 73) 社内資料 マウスおよびラットにおける経口投与での BIBR 277 SE に関する一般薬理試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-11) [0004003765]
- 74) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける電撃誘発痙攣およびペンテトラゾール誘発痙攣に対する BIBR 277 SE の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-11) [0004003748]
- 75) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける自発運動 (回転ケージ法) に対する BIBR 277 SE の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003749]
- 76) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける疼痛反応に対する BIBR 277 SE の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003750]
- 77) 社内資料 一般薬理試験/ラットにおける体温に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003751]
- 78) 社内資料 一般薬理試験/麻酔下の正常血圧ウサギにおける呼吸数および血流量 (頸動脈および大腿動脈) に対する BIBR 277 SE の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003752]
- 79) 社内資料 一般薬理試験/麻酔下の正常血圧ウサギの血圧、心拍数および心電図に対する BIBR 277 SE の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003753]
- 80) 社内資料 イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ニ-09) [0004003793]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 81) 社内資料 高血圧自然発症ラットにおける脳血流量に対するテルミサルタンの影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003754]
- 82) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003755]
- 83) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響 (II) (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003756]
- 84) 社内資料 一般薬理試験/ヒスタミンおよびアセチルコリンにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003757]
- 85) 社内資料 一般薬理試験/塩化バリウムにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003758]
- 86) 社内資料 一般薬理試験/セロトニン (5-HT) により誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003759]
- 87) 社内資料 一般薬理試験/意識下イヌにおける水、電解質およびクレアチニンの腎排泄に対する反復経口投与の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003760]
- 88) 社内資料 一般薬理試験/意識下イヌにおける腎機能および肝機能に対する 0.3、1.0 および 3.0 mg/kg 経口投与の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003761]
- 89) 社内資料 一般薬理試験/慢性高血圧ラット (SHR) における水、電解質、腎機能のマーカークレアチニンの腎排泄および血圧に対する BIBR 277 SE (3 mg/kg) および HCT (10 mg/kg) 単剤および両剤の併用による反復経口投与 (5日間) 後の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003762]
- 90) 社内資料 ラットに対する2週間にわたる BIBR 277 経口投与後の血中尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度に対するナトリウム負荷の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003763]
- 91) 社内資料 一般薬理試験/意識下イヌにおける水、クレアチニンおよび電解質の腎排泄に対する 0.03、0.1 および 0.3 mg/kg 静脈内投与の影響 (2009年4月22日承認, CTD添付資料ホ-31~49, 参ホ-11) [0004003764]
- 92) 社内資料 摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に対する作用 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.2.4.1) [0004026665]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 93) 社内資料 BIBR 277 SE (Telmisartan) + Hydrochlorothiazide (HCTZ): ラット単回経口投与毒性試験 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.6.2.3) [0004026681]
- 94) 社内資料 イヌ8週間経口投与用量設定試験 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.6.2.5) [0004026682]
- 95) 社内資料 反復投与毒性試験 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.6.3.1) [0004026683]
- 96) 社内資料 イヌ26週間経口投与試験 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.6.3.2) [0004026684]
- 97) 社内資料 ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-16) [0004003800]
- 98) 社内資料 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-14, 参ニ-26) [0004003798]
- 99) 社内資料 培養細胞を用いた遺伝子前進突然変異試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-15) [0004003799]
- 100) 社内資料 マウス骨髄を用いた小核試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-17) [0004003801]
- 101) 社内資料 ラットがん原性試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-18, 参ニ-27) [0004003802]
- 102) 社内資料 マウスがん原性試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-19) [0004003803]
- 103) 社内資料 マウスがん原性試験 (2009年4月22日承認, CTD 添付資料ニ-20) [0004003804]
- 104) 社内資料 ラット胚・胎児発生に関する試験 (2009年4月22日承認, CTD 2.6.6.6.1) [0004026685]

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

米国においては 1997 年 9 月に承認申請が行われ、EU 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。米国では 2000 年 11 月、EU では 2002 年 4 月に承認されて以来、米国、EU 諸国を含め 105 カ国で発売されている。

(2023 年 9 月現在)

なお、本邦における承認された効能・効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
高血圧症

主な外国における発売状況 (2023 年 9 月現在)

国名	米国
販売名	MICARDIS HCT (ミカルデイス 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 テルミサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 25mg を含有する錠剤
承認取得年月	2000 年 11 月
効能・効果	単独もしくは他の降圧剤と併用による高血圧症の治療 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	EU
販売名	MICARDIS PLUS (ミカルディスプラス)
会社名	Boehringer Ingelheim International GmbH
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 テルミサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド25mg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 テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド25mg配合剤は、テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤によって血圧が十分にコントロールされない成人、もしくは各成分を投与することで血圧が安定している成人に対して適応となる。
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> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・テルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤によって血圧が十分にコントロールされない患者、もしくは各成分を投与することで血圧が安定している患者にテルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド25mg配合剤が投与される。 <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。 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歳以下の小児において、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>

X II. 参考資料

<p>1. 主な外国での発売状況 (つづき)</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="470 224 654 571"> <p>禁忌</p> </td> <td data-bbox="662 224 1428 571"> <p>有効成分、賦形剤又はスルホンアミド誘導体に対して過敏症の患者 妊娠第2 三半期～第3 三半期の患者 胆汁うっ滞又は胆道閉塞患者 重症肝障害の患者 重症腎障害の患者（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満） 難治性低カリウム血症又は高カルシウム血症の患者 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> </td> </tr> </table>	<p>禁忌</p>	<p>有効成分、賦形剤又はスルホンアミド誘導体に対して過敏症の患者 妊娠第2 三半期～第3 三半期の患者 胆汁うっ滞又は胆道閉塞患者 重症肝障害の患者 重症腎障害の患者（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満） 難治性低カリウム血症又は高カルシウム血症の患者 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>
<p>禁忌</p>	<p>有効成分、賦形剤又はスルホンアミド誘導体に対して過敏症の患者 妊娠第2 三半期～第3 三半期の患者 胆汁うっ滞又は胆道閉塞患者 重症肝障害の患者 重症腎障害の患者（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満） 難治性低カリウム血症又は高カルシウム血症の患者 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>		
<p>2. 海外における臨床 支援情報</p>	<p>(1) 妊婦に関する海外情報（米国 FDA、オーストラリア分類） 本邦の電子添文における使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠する可能性のある女性</p> <p>妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{56,57)}。本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]</p> <p>(1)本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。</p> <p>(2)次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。 ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。 ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。 <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。</p> <p>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受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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。[2.2、9.4.1 参照]</p>		

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

テルミサルタンの動物実験（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/日以上と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。ヒドロクロチアジドでは、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>Pregnancy Risk Summary MICARDIS HCT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Studies in rats and rabbits with telmisartan showed fetotoxicity only at maternally toxic doses. When pregnancy is detected, discontinue MICARDIS HCT as soon as possible. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of MICARDIS HCT or telmisartan in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Limited published studies report that hydrochlorothiazide is present in human milk. However, there is insufficient information to determine the effects of hydrochlorothiazide on the breastfed infant or the effects of hydrochlorothiazide on milk production. Telmisartan is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant including hypotension, hyperkalemia and renal impairment, advise a nursing woman not to breastfeed during treatment with MICARDIS HCT.</p>
オーストラリア の分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2023年1月)	<p>telmisartan / hydrochlorothiazide : D Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文における使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of MICARDIS HCT in pediatric patients have not been established.</p> <p>Neonates with a history of in utero exposure to MICARDIS HCT: If oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.</p>
EUの添付文書 (2022年11月)	<p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of the fixed dose combination in children and adolescents aged below 18 have not been established. No data are available.</p> <p>The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MicardisPlus in all subsets of the paediatric population in hypertension .</p>

XIII. 備 考

- | | |
|---|--|
| 1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報 | (1)粉砕
個別に照会すること

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
個別に照会すること |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

製造販売
日本ベ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

005028-N