

|      |                  |                  |
|------|------------------|------------------|
|      | 配合錠AP            | 配合錠BP            |
| 承認番号 | 22100AMX00651000 | 22100AMX00652000 |
| 販売開始 | 2009年6月          |                  |

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/利尿薬合剤

貯法：室温保存  
有効期間：3年

日本薬局方  
テルミサルタン・  
ヒドロクロロチアジド錠

処方箋医薬品<sup>注</sup>

ミコンビ<sup>®</sup>配合錠 AP  
ミコンビ<sup>®</sup>配合錠 BP

Micombi<sup>®</sup>Combination Tablets AP・BP

® = 登録商標



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

## 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 アリスケ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 デスマ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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 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<br>テルミサルタン 40mg<br>ヒドロクロロチアジド<br>12.5mg  | 1錠中<br>テルミサルタン 80mg<br>ヒドロクロロチアジド<br>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、黄色三二酸化鉄 |   |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名   | ミコンビ配合錠AP | ミコンビ配合錠BP |
|-------|-----------|-----------|
| 剤形    | 黄橙色の素錠    |           |
| 外形    |           |           |
| 直径    | 約8.5mm    | 約11mm     |
| 厚さ    | 約3.4mm    | 約4.1mm    |
| 重さ    | 約0.24g    | 約0.48g    |
| 識別コード | H4        | H8        |

## 4. 効能又は効果 高血圧症

### 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。

### 6. 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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]

### 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との配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 8.2 血清クレアチニン値上昇及び血尿酸値上昇のおそれがあるため、定期的に血清クレアチニン値及び血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に行い、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ため、本剤投与中は定期的に血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 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、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ため、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ため、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ため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ため、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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起すおそれがある。[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。

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]

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]

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。[2.2参照]

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

の群で出生児の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は、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

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。

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。

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]

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<br>ラジレス<br>(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。)<br>[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)<br>[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。    |

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<br>ジゴキシン<br>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 <sup>1)</sup> 。 | テルミサルタン：機序不明。   |
| カリウム保持性利尿剤<br>スピロラクトン<br>トリウムテレン等<br>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。                                 | 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、不整脈等を起すことがある。血清カリウム値に十分注意すること。                               |
| リチウム製剤<br>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、リチウム中毒を起すことが報告されている。          | 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。 |
|  |  | 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。  |
|  |  | 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。   |

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|---|--|---|
| 利尿降圧剤<br>フロセミド、トリ<br>クロルメチアジド<br>等<br>[11.1.5参照]              | 急激な血圧低下を起<br>こすおそれがあるの<br>で、低用量から投与<br>を開始し、増量する<br>場合は徐々に行うこ<br>と。  | 利尿降圧剤で治療を受<br>けている患者にはレニ<br>ン活性が亢進している<br>患者が多く、本剤が奏<br>効しやすい。  |
| 非ステロイド性抗<br>炎症薬 (NSAIDs)                                      | 糸球体濾過量がより<br>減少し、腎障害のあ<br>る患者では急性腎障<br>害を引き起こす可能<br>性がある。  | テルミサルタン：プロ<br>スタグランジン合成阻<br>害作用により、腎血流<br>量が低下するためと考<br>えられる。   |
|   | 降圧薬の効果を減弱<br>させることが報告さ<br>れている。  | テルミサルタン：血管<br>拡張作用を有するプロ<br>スタグランジンの合成<br>が阻害されるため、降<br>圧薬の血圧低下作用を<br>減弱させると考えられ<br>ている。  |
|   | チアジド系薬剤の作<br>用が減弱することが<br>ある。  | ヒドロクロロチアジド：<br>非ステロイド系消炎鎮<br>痛剤のプロスタグラン<br>ジン合成酵素阻害作用<br>により、腎内プロスタ<br>グランジンが減少し、<br>水・ナトリウムの体内<br>貯留が生じてヒドロク<br>ロチアジドの作用と<br>拮抗する。 |
| アンジオテンシン<br>変換酵素阻害剤   | 急性腎障害を含む腎<br>機能障害、高カリウ<br>ム血症及び低血圧を<br>起こすおそれがある <sup>2)</sup> 。   | テルミサルタン：レニ<br>ン-アンジオテンシン<br>系阻害作用が増強され<br>る可能性がある。  |
| アリスキレンフマ<br>ル酸塩   | 腎機能障害、高カリ<br>ウム血症及び低血圧<br>を起こすおそれがある。<br>なお、eGFRが<br>60mL/min/1.73m <sup>2</sup><br>未満の腎機能障害の<br>ある患者へのアリス<br>キレンフマル酸塩と<br>の併用については、<br>治療上やむを得ない<br>と判断される場合を<br>除き避けること。 | テルミサルタン：レニ<br>ン-アンジオテンシン<br>系阻害作用が増強され<br>る可能性がある。  |
| バルビツール酸誘<br>導体  | 起立性低血圧が増強<br>されることがある。   | ヒドロクロロチアジド：<br>これらの薬剤の中樞抑<br>制作用と利尿剤の降圧<br>作用による。   |
| あへんアルカロイ<br>ド系麻薬  |  | ヒドロクロロチアジド：<br>あへんアルカロイドの<br>大量投与で血圧下降が<br>あらわれることが報告<br>されている。   |
| アルコール   |  | ヒドロクロロチアジド：<br>血管拡張作用を有する<br>アルコールとの併用に<br>より降圧作用が増強さ<br>れる可能性がある。  |
| 昇圧アミン<br>ノルアドレナリン<br>アドレナリン                                   | 昇圧アミンの作用を<br>減弱することがある。<br>手術前の患者に使用<br>する場合、本剤の一時<br>休薬等の処置を講<br>ずること。  | ヒドロクロロチアジド：<br>チアジド系利尿剤は昇<br>圧アミンに対する血管<br>壁の反応性を低下させ<br>ることが報告されてい<br>る。   |
| ツボクラリン及び<br>その類似作用物質<br>ツボクラリン塩化<br>物塩酸塩水和物<br>パンクロニウム<br>臭化物 | ツボクラリン及びそ<br>の類似作用物質の麻<br>痺作用を増強するこ<br>とがある。<br>手術前の患者に使用<br>する場合、本剤の一時<br>休薬等の処置を講<br>ずること。   | ヒドロクロロチアジド：<br>ヒドロクロロチアジド<br>による血清カリウム値<br>の低下により、これら<br>の薬剤の神経・筋遮断<br>作用を増強すると考え<br>られている。   |

| 薬剤名等                                       | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|--|---|---|
| 降圧作用を有する<br>他の薬剤<br>β-遮断剤<br>ニトログリセリン<br>等 | 降圧作用を増強する<br>おそれがある。<br>降圧剤の用量調節等<br>に注意すること。           | ヒドロクロロチアジド：<br>作用機序の異なる降圧<br>作用により互いに協力的<br>に作用する。  |
| 乳酸ナトリウム                                    | チアジド系薬剤による<br>代謝性アルカローシ<br>ス、低カリウム血症<br>を増強することが<br>ある。 | ヒドロクロロチアジド：<br>ヒドロクロロチアジド<br>によるカリウム排泄作<br>用により低カリウム血<br>症や代謝性アルカロー<br>シスが引き起こされる<br>ことがある。アルカリ<br>化剤である乳酸ナトリ<br>ウムの併用はこの状態<br>をさらに増強させる。 |
| 糖質副腎皮質ホル<br>モン剤<br>ACTH                    | 低カリウム血症が発<br>現することがある。                                  | ヒドロクロロチアジド：<br>ヒドロクロロチアジド<br>及び糖質副腎皮質ホル<br>モン剤ともカリウム排<br>泄作用を持つ。  |
| グリチルリチン製剤                                  | 血清カリウム値の低<br>下があらわれやす<br>くなる。                           | ヒドロクロロチアジド：<br>グリチルリチン製剤は<br>低カリウム血症を主徴<br>とした偽アルドステロ<br>ン症を引き起こすこ<br>とがある。したがって<br>ヒドロクロロチアジド<br>との併用により低カリ<br>ウム血症を増強する可<br>能性がある。      |
| 糖尿病用剤<br>SU剤<br>インスリン                      | 糖尿病用剤の作用を<br>著しく減弱するこ<br>とがある。                          | ヒドロクロロチアジド：<br>機序は明確ではない<br>が、ヒドロクロロチア<br>ジドによるカリウム喪<br>失により膵臓のβ細胞<br>のインスリン放出が低<br>下すると考えられてい<br>る。                                      |
| コレステラミン                                    | チアジド系薬剤の作<br>用が減弱することが<br>ある。                           | ヒドロクロロチアジド：<br>コレステラミンの吸着<br>作用により、チアジド<br>系薬剤の吸収が阻害さ<br>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<br>ルフィンピラゾンの<br>尿酸排泄作用に拮抗<br>することがある。         | ヒドロクロロチアジド：<br>チアジド系利尿剤は、<br>腎での尿酸分泌の阻<br>害、尿酸再吸収の増大<br>作用を有すると考えら<br>れ、スルフィンピラゾ<br>ンの尿酸排泄作用に拮<br>抗することがある。                               |

## 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。

### 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の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

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]

11.1.10 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。

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 全身性紅斑性狼瘡の悪化(頻度不明)

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    |           |          | A S T、A L T、A l - P、LDH上昇等の肝機能異常 |  |
| 呼吸器   |           |          |                                  | 咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、咳、喀痰増加、鼻閉                        |

|      | 5%以上 | 0.5~5%未満 | 0.5%未満    | 頻度不明   |
|------|------|----------|-----------|--|
| 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  |      |          |           | 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、インボテンス、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 |

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。

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。

13.2 処置

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。

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がある。

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のが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2.2参照]

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<sup>3),4)</sup>。



## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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<sub>max</sub>は用量比以上に上昇する傾向が認められた<sup>5), 6)</sup>。

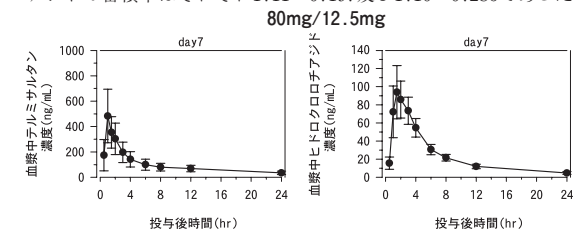
| 単回投与                                | テルミサルタン              |                      | ヒドロクロロチアジド          |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                                     | 40mg/12.5mg<br>n=30  | 80mg/12.5mg<br>n=131 | 40mg/12.5mg<br>n=30 | 80mg/12.5mg<br>n=66 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 120±72.0             | 686±516              | 66.2±11.1           | 70.8±19.1           |
| AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·hr/mL)    | 1260±908             | 2970±2110            | 507±85.5            | 478±103             |
| t <sub>1/2</sub> (hr)               | 19.8±6.92            | 18.9±6.83            | 8.49±1.58           | 8.82±1.20           |
| t <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup> | 1.50<br>(0.500-4.00) | 1.00<br>(0.500-6.00) | 2.00<br>(1.00-4.00) | 2.00<br>(1.00-4.02) |

算術平均値±S.D.

a)中央値(最小値-最大値)

#### 16.1.2 反復投与

健康成人男子10例に本剤との生物学的同等性が確認されているテルミサルタン80mg錠とヒドロクロロチアジド12.5mg錠を1日1回7日間空腹時併用反復経口投与した際のテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態は単回投与時と類似していた。投与1日目及び7日目のAUC及びC<sub>max</sub>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<sup>7)</sup>。



| 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 <sub>max</sub> (ng/mL)            | 501±430         | 94.1±27.1       |
|            | t <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup> | 1.00(1.00-4.00) | 1.50(1.00-2.00) |
|            | AUC <sub>τ</sub> (ng·hr/mL)         | 1970±1050       | 508±121         |
| 7日目        | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 506±182         | 100±28.6        |
|            | t <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup> | 1.00(1.00-2.00) | 1.50(1.00-3.00) |
|            | AUC <sub>τ</sub> (ng·hr/mL)         | 2310±737        | 550±105         |
|            | t <sub>1/2</sub> (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)

健康成人男子10例にテルミサルタン160mg<sup>®</sup>とヒドロクロロチアジド25mg<sup>®</sup>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<sup>8)</sup>(外国人データ)。

## 16.2 吸収

16.2.1 健康成人に<sup>14</sup>C-ヒドロクロロチアジド5mgを経口投与したとき、投与量の60~80%は消化管から吸収され、特に小腸上部での吸収が顕著であった<sup>9)</sup>(外国人データ)。

#### 16.2.2 食事の影響

健康成人男子32例(各用量16例)に、本剤(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg)を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べt<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>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<sup>10)</sup>。[14.1.2参照]

## 16.3 分布

テルミサルタンのラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、*in vitro*及び*in vivo*ともに99%以上であった<sup>11)~13)</sup>。

## 16.4 代謝

テルミサルタンは主としてUGT酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けない<sup>9)</sup>。[10.参照]

## 16.5 排泄

テルミサルタンは尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄される<sup>14), 15)</sup>。ヒドロクロロチアジドは未変化体として尿中に排泄される<sup>9)</sup>。

健康成人男子10例にテルミサルタン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後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は89.3%であった。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害男性患者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<sup>®</sup>を経口投与したとき、健康成人に比較しC<sub>max</sub>は4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった<sup>16)</sup>(外国人データ)。[9.3.2参照]

注)本剤の承認用量はテルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg及びテルミサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mgである。また、肝機能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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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

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

(平均値(標準偏差))

副作用の発現割合は、プラセボ群で4.7%(3/64例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド0mg/12.5mg、40mg/0mg、40mg/12.5mg、80mg/0mg、80mg/12.5mg群ではそれぞれ4.5%(3/66例)、4.8%(3/63例)、9.4%(6/64例)、6.1%(4/66例)、9.4%(6/64例)であった。主な副作用は体位性めまい及び浮動性めまいであり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg群及び80mg/12.5mg群における体位性めまいの発現割合はそれぞれ4.7%(3/64例)、1.6%(1/64例)、浮動性めまいの発現割合はそれぞれ1.6%(1/64例)、3.1%(2/64例)であった<sup>17)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

高血圧症患者を対象とした、二重盲検群間比較試験の結果、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。最終トラフ時血圧下降度の平均値(拡張期及び収縮期)

| 投与群                              | 例数  | 拡張期血圧(mmHg) |                   |                                | 収縮期血圧(mmHg) |                   |                                |
|----------------------------------|-----|-------------|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------------|--------------------------------|
|                                  |     | 投与前値        | 下降度 <sup>a)</sup> | 群間差 <sup>a)</sup>              | 投与前値        | 下降度 <sup>a)</sup> | 群間差 <sup>a)</sup>              |
|                                  |     | 平均値(SD)     | 調整平均値(SE)         | 群間差(95% CI)                    | 平均値(SD)     | 調整平均値(SE)         | 群間差(95% CI)                    |
| テルミサルタン40mg                      | 108 | 97.7(5.7)   | 5.0(0.8)          |                                | 147.7(11.9) | 8.4(1.2)          |                                |
| 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)          | 4.7 <sup>b)</sup><br>(2.5,6.9) | 148.7(13.6) | 14.0(1.2)         | 5.6 <sup>c)</sup><br>(2.3,8.9) |

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

副作用の発現割合は、テルミサルタン40mg群で0.9%(1/109例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg群では4.6%(5/109例)であった。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg群の主な副作用は低血圧1.8%(2/109例)であった<sup>18)</sup>。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)

日本人高血圧症患者を対象とした、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgの52週間の長期投与時の安全性及び有効性を検討した結果、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

クロロチアジド80mg/12.5mgを投与した際、増量効果(増量後、拡張期血圧で平均8.3mmHg及び収縮期血圧で平均10.1mmHg(ともにN=80)の追加降圧効果)が確認された。経時的な効果の減弱は認められなかった。

副作用の発現割合は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg群で18.3%(19/104例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg群では13.8%(11/80例)であった。主な副作用は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg群では浮動性めまい4.8%(5/104例)及び体位性めまい3.8%(4/104例)であり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg群では、体位性めまい3.8%(3/80例)、浮動性めまい2.5%(2/80例)及び高尿酸血症2.5%(2/80例)であった<sup>19)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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(A-II)タイプ1(AT<sub>1</sub>)受容体において、生理的昇圧物質であるA-II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AT<sub>1</sub>受容体親和性は高く(K<sub>i</sub>=3.7nM)、AT<sub>1</sub>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、A-II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、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<sup>20), 21)</sup>。

ヒドロクロロチアジドは腎遠位尿細管におけるNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水素酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている<sup>22)</sup>。

### 18.2 降圧作用

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット(SHR)を用いて、3mg/kgのテルミサルタン、10mg/kgのヒドロクロロチアジドあるいはその両者を5日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3mg/kgのテルミサルタン単独経口投与は投与5日目に36mmHgの最大降圧作用を示した。ヒドロクロロチアジドの単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが、テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用を明らかに増強し、最大降圧作用は53mmHgであった<sup>23)</sup>。

### 18.3 利尿作用

覚醒下の雄性SHRを用いて、3mg/kgのテルミサルタン、10mg/kgのヒドロクロロチアジドあるいはその両者を5日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3mg/kgのテルミサルタンの単独投与によつては尿量及び尿中電解質濃度(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>)に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kgのヒドロクロロチアジドの単独投与によつて、尿量、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>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<sup>24)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

テルミサルタン(JAN)(Telmisartan)(JAN, INN)

化学名

4'-[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl] biphenyl-2-carboxylic acid

分子式

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

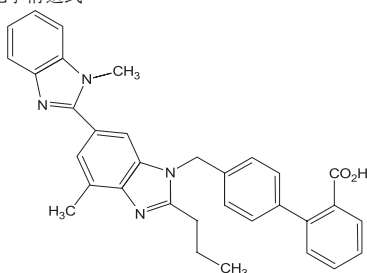
分子量

514.62

性状

白色~微黄色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。

化学構造式



融点

269℃

分配係数

log P=3.2(n-オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液)

一般的名称

ヒドロクロロチアジド(Hydrochlorothiazide)

化学名

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

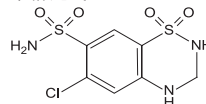
分子量

297.74

性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式



融点

約267℃(分解)

## 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。

## 22. 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)]

## 23. 主要文献

- 1) Stangier J, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1373-1379.
- 2) Makani H, et al. : BMJ 346 : f360, 2013
- 3) Pottegard, A, et al. : J. Intern. Med. 282(4) : 322, 2017
- 4) Pedersen, S. A, et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 78(4) : 673, 2018
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性試験(2009年4月22日承認)
- 6) 社内資料 : 生物学的同等性試験(2009年4月22日承認)
- 7) 社内資料 : 健康成人での薬物動態試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.2.2)
- 8) Young CL, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1323-1330.
- 9) Beerman B, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 19(5)Part1 : 531-537.
- 10) 社内資料 : 食事の影響試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.6.1)
- 11) 社内資料 : 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 12) 社内資料 : 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 13) 社内資料 : 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 14) Stangier J, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1312-1322.
- 15) 荻原俊男ほか : 薬理と治療. 2002 ; 30(Suppl.1) : S7-S32.
- 16) 社内資料 : 肝機能障害患者の薬物動態試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.3.4)
- 17) 社内資料 : 用量比検討試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.6.3)
- 18) 社内資料 : 検証試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.6.3)
- 19) 社内資料 : 長期投与試験(2009年4月22日承認、CTD 2.7.3.4、2.7.6.3)
- 20) Wienen W : Br J Pharmacol. 1993 ; 110(1) : 245-252.
- 21) Wienen W : Cardiovascular Drug Reviews. 2000 ; 18(2) : 127-154.
- 22) 第十七改正日本薬局方解説書. 2016 ; C-4141-4145
- 23) 社内資料 : 薬効薬理試験(2009年4月22日承認、CTD 2.6.2.2)
- 24) 社内資料 : 薬効薬理試験(2009年4月22日承認、CTD 2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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