

日本標準商品分類番号

872149

2025 年 5 月改訂（第 13 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/持続性Ca拮抗薬/利尿薬合剤**ミカトリア® 配合錠****Micatrio® Combination Tablets**

(テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロロチアジド配合錠)

® = 登録商標

剤 形	フィルムコート錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 錠中 テルミサルタン 80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg） 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） / アムロジピンベシル酸塩（JAN） / ヒドロクロロチアジド（JAN） 洋名：Telmisartan（JAN、INN） / Amlodipine Besilate（JAN） / Hydrochlorothiazide（JAN、INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2016 年 9 月 28 日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2016 年 11 月 18 日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日：2016 年 11 月 18 日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
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 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/ TEL 0120 - 189 - 779

本 IF は 2025 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、「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	2
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	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法，定量法	9

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	30
4. 吸収	32
5. 分布	33
6. 代謝	34
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	38

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	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意	40
4. 用法及び用量に関連する注意	40
5. 重要な基本的注意その理由	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
7. 相互作用	49
8. 副作用	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
10. 過量投与	63
11. 適用上の注意	65
12. その他の注意	65

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	68

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	71
2. 有効期間	71
3. 包装状態での貯法	71
4. 取扱い上の注意	71
5. 患者向け資材	71
6. 同一成分・同効薬	71
7. 国際誕生年月日	71
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	71
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	72
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	72

目 次

11. 再審査期間.....	72
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	72
13. 各種コード.....	72
14. 保険給付上の注意.....	72

XI. 文 献

1. 引用文献.....	73
2. その他の参考文献.....	79

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	80
2. 海外における臨床 支援情報.....	80

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.....	85
2. その他の関連資料.....	85

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミカトリオ®配合錠は、作用機序の異なる 3 種類の有効成分（テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩及びヒドロクロロチアジド）を含有する、日本ベーリンガーインゲルハイム社が開発した配合剤である。

テルミサルタンは、ドイツの Dr. カール・トーマ社（現ベーリンガーインゲルハイム社）で合成されたアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、ARB）で、アンジオテンシンⅡタイプ 1（AT₁）受容体に選択的に結合し、アンジオテンシンⅡの生成経路に影響を与えることなく AT₁ 受容体を介した血管収縮及びナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロンの遊離を抑制し、降圧作用を発現する。高血圧症患者に対してテルミサルタンの降圧効果は 24 時間以上持続することが国内外の臨床試験から確認されている。国内においては 2002 年 10 月に承認され、2014 年 2 月には第十六改正日本薬局方第二追補に収載された。

アムロジピンベシル酸塩は、作用時間の持続を目的として開発されたジヒドロピリジン系カルシウム（Ca）拮抗薬で、ジヒドロピリジン受容体と高い親和性を示す。作用の発現は緩徐かつ持続的であり、1 日 1 回の投与により 24 時間にわたり降圧効果を示すことが明らかにされている。国内においては 1993 年 10 月に承認され、日本薬局方にも収載されている。

ヒドロクロロチアジドは、チアジド系の利尿薬として 1959 年から販売されており、日本薬局方にも収載され、長期間臨床現場で使用されている薬剤である。その作用機序は、腎でのナトリウムの再吸収を抑制し、体内のナトリウムと水分の排泄を促進することであり、その結果、循環血液量が減少し、長期的には末梢血管抵抗が低下し、降圧作用を示すと考えられている。

国内では、テルミサルタンを含有する配合剤として、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠が 1 日 1 回テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg の用量で 2009 年 4 月に承認され、2019 年 6 月に第十七改正日本薬局方第二追補に収載された。また、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠が 1 日 1 回テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg の用量で、それぞれ 2010 年 7 月及び 2012 年 12 月に承認され、2021 年 6 月に第十八改正日本薬局方に収載された。

降圧薬の併用療法について、高血圧治療ガイドライン 2014 では、2 剤の併用として ARB と Ca 拮抗薬又は利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）と Ca 拮抗薬又は利尿薬、あるいは Ca 拮抗薬と利尿薬を推奨している。また、2 剤で十分な降圧が得られない場合、ARB あるいは ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬、利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨している。

併用療法が推奨されている一方で、服薬錠数が増えることで患者のアドヒアランスが低下し、血圧コントロール不良とともに心血管病の発生が増加することが報告されており、この点が現在の高血圧症治療の問題点となっている。日本ベーリンガーインゲルハイム社では、高血圧症患者における服薬アドヒアランスの向上により、降圧目標の達成率の上昇とそれに伴う心血管病リスクの減少が期待されることから、ガイドラインで推奨される ARB のテルミサルタンと Ca 拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩、利尿薬のヒドロクロロチアジドの 3 種類の有効成分を含む本剤を開発し、国内臨床試験の結果に基づき、2016 年 9 月に、「高血圧症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。そして、2021 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。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 日本ではじめてのレニン-アンジオテンシン系阻害薬、カルシウム拮抗薬、少量利尿薬の3成分を含有した配合剤である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) ミカムロ配合錠 BP 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者を対象に、ミカトリオ配合錠投与による降圧効果をミカムロ配合錠 BP と比較し、優越性が検証された。また、ミコンビ配合錠 BP 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者を対象に、ミカトリオ配合錠投与による降圧効果をミコンビ配合錠 BP 投与と比較し、優越性が検証された。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(3) 1日1回1錠で24時間にわたる持続的な効果を示す。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(4) 国内における全ての臨床試験では、278例にテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドとして80mg/5mg/12.5mgが投与され、14.4% (40/278例) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

主な副作用は血中尿酸増加 (7.2%、20例/278例)、高尿酸血症 (3.6%、10例/278例)、脂質異常症 (0.7%、2例/278例)、低血圧 (0.7%、2例/278例)、起立性低血圧 (0.7%、2例/278例)、血中クレアチニン増加 (0.7%、2例/278例)、血中尿素増加 (0.7%、2例/278例) 等であった (承認時)。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」「ショック、失神、意識消失」「劇症肝炎、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」「無顆粒球症、白血球減少、血小板減少」「房室ブロック」「急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出」「壊死性血管炎」「全身性エリテマトーデスの悪化」があらわれることがある。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

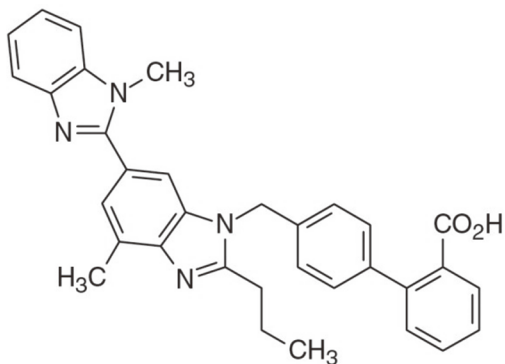
4. 適正使用に関して 周知すべき特性

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	有	保険適用に係る留意事項 (1) 原則として、テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本製剤への切り替えを検討すること。 (2) 本製剤への切り替えに当たっては、次の事項を切り替えた月の診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 1) テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用療法として使用していた品名及び使用期間 2) テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用療法において、安定した血圧コントロールが得られていると判断した際に参照した血圧測定値及び当該血圧測定の実施年月日 (平成 28 年 12 月 26 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 1226 第 8 号) (平成 30 年 3 月 26 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0326 第 8 号) (令和 3 年 9 月 6 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0906 第 2 号)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	〈承認条件〉 該当しない ＜参考＞ 2016 年 9 月に製造販売承認を取得時、以下の承認条件が付された。再審査の結果、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと PMDA により判断され、2021 年 12 月承認条件が解除となった。 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(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（再審査結果に伴い RMP は削除） 段組み

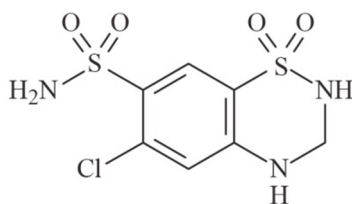
Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミカトリオ配合錠
(2) 洋名	Micatrio Combination Tablets
(3) 名称の由来	ミカルデイス (Micardis) を含む 3 剤合剤であることから、ミカトリオ (Micatrio) と命名。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	テルミサルタン (JAN) / アムロジピンベシル酸塩 (JAN) / ヒドロクロロチアジド (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Telmisartan (JAN、INN) / Amlodipine Besilate (JAN) / 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 Amlodipine カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体：-dipine 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〕  〔アムロジピンベシル酸塩〕  及び鏡像異性体

Ⅱ. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式 (つづき)

[ヒドロクロチアジド]



4. 分子式及び分子量

[テルミサルタン]

分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

[アムロジピンベシル酸塩]

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

[ヒドロクロチアジド]

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

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*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid (IUPAC)

[アムロジピンベシル酸塩]

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (IUPAC)

[ヒドロクロチアジド]

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-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：BIBR277TCT

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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

〔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

〔アムロジピンベシル酸塩〕

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

〔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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔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℃

〔アムロジピンベシル酸塩〕

融点：約 198℃（分解）

〔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]
 $pK_{a1}=3.5$ $pK_{a2}=4.1$ $pK_{a3}=6.0$
 [アムロジピンベシル酸塩]
 該当資料なし
 [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)
 [アムロジピンベシル酸塩]
 該当資料なし
 [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
 [アムロジピンベシル酸塩]
 アムロジピンベシル酸塩のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。
 [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) 40℃、75%R.H. (暗所)	3 カ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
	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

[アムロジピンベシル酸塩]
 該当資料なし
 [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）。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

(1) 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（塩酸・メタノール溶液）。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（臭化カリウム錠剤法）。

(3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

〔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

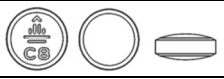
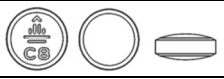
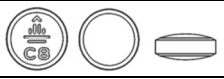
〔アムロジピンベシル酸塩〕

液体クロマトグラフィー

〔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	淡橙色のフィルムコート錠										
(2) 製剤の外観及び性状	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>ミカトリオ配合錠</td></tr> <tr> <td>外形</td><td></td></tr> <tr> <td>直径</td><td>約 11mm</td></tr> <tr> <td>厚さ</td><td>約 4.9mm</td></tr> <tr> <td>重さ</td><td>約 0.49g</td></tr> </table>	販売名	ミカトリオ配合錠	外形		直径	約 11mm	厚さ	約 4.9mm	重さ	約 0.49g
販売名	ミカトリオ配合錠										
外形											
直径	約 11mm										
厚さ	約 4.9mm										
重さ	約 0.49g										
(3) 識別コード	 C8										
(4) 製剤の物性	該当資料なし										
(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	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>ミカトリオ配合錠</td></tr> <tr> <td>有効成分</td><td> 1 錠中 テルミサルタン 80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg） ヒドロクロロチアジド 12.5mg </td></tr> <tr> <td>添加剤</td><td> メグルミン、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、D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄 </td></tr> </table>	販売名	ミカトリオ配合錠	有効成分	1 錠中 テルミサルタン 80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg） ヒドロクロロチアジド 12.5mg	添加剤	メグルミン、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、D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄				
販売名	ミカトリオ配合錠										
有効成分	1 錠中 テルミサルタン 80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg） ヒドロクロロチアジド 12.5mg										
添加剤	メグルミン、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、D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄										
(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

原薬の合成副生成物及び製剤の安定性試験で生成を認めたヒドロクロチアジド及びアムロジピンベシル酸塩の分解物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

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)}		
加速 試験	40℃、 75％R.H. (暗所)	6 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。
				PTP 包装	
				PTP＋ アルミピロー包装 ^{注1)}	
				褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	
	湿 度	25℃、 93％R.H. (暗所)	1 カ月	無包装	分解物の生成、アム ロジピン及びヒド ロクロロチアジド 定量値の低下、両薬 の溶出率の低下、軟 化が認められた。
				PTP 包装	変化及び変動は認 められなかった。
				PTP＋ アルミピロー包装 ^{注1)}	
				褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	
		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。
				PTP 包装	変化及び変動は認 められなかった。
				PTP＋ アルミピロー包装 ^{注1)}	
				褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	
	光	キセノンランプ	1.3×10 ⁶ ルクス・h、 600W・h/m ²	無包装	分解物が生成した が、規格内であっ た。

注 1) PVDC ブリスターシート (10 錠/シート又は 14 錠/シートの 2 種類) を 10 シート毎にアルミピロー包装したもの

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 錠包装)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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。 溶出試験法：回転バスケット法 分析法：液体クロマトグラフィー
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	ミカトリオ配合錠 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・含量低下することがあるので、高温・多湿を避けて遮光して保存すること。

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 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。 (解説) 5.1 本剤はテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの3種類の降圧薬の配合剤であり、テルミサルタン単剤、アムロジピン単剤、ヒドロクロロチアジド単剤あるいは2成分の配合剤又は2成分の単剤の併用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、効能又は効果に関連する注意を記載した。 5.2 既にテルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の3成分による治療を受けている患者への本剤の投与を想定し設定した。一定期間継続した患者において、安定した血圧のコントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。 本剤については、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡（平成 28 年 11 月 25 日）において適正使用の指針が発出され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡（令和 3 年 9 月 6 日）において改訂されている。 <適正使用指針より抜粋> 原則として、以下の併用療法を「一定の期間」継続して、有効性と安全性の観点から継続が妥当と主治医が判断した場合に、本剤への切り替えを検討する。 ①テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の単剤併用 ②テルミサルタン 80mg/アムロジピン 5mg 配合剤とヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用 ③テルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 配合剤とアムロジピン 5mg の併用 詳しくは、下記ウェブサイトを参照のこと。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc6172&dataType=1&pageNo=1 （保険適用に係る留意事項については、「X. 14. 保険給付上の注意」の項を参照すること。）

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	6. 用法及び用量 成人には1日1回1錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/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。
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	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」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、処方箋データベースによると、T40/H12.5/A5 mgよりもT80/H12.5/A5 mgの処方枚数が多かったこと、JSH2014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ること等から、TEL、HCTZ及びAML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がTEL 40 mgを含む配合剤よりも高いと考えた。以上の経緯より、配合用量をTEL 80 mg、HCTZ 12.5 mg及びAML 5 mgとした上で、1348.1 試験及び1348.2 試験を実施し、主要評価項目である投与8週後のトラフ時座位DBPの降圧効果について、T80/A5 mg錠及びH12.5 mg錠投与のT80/A5 mg投与に対する優越性、T80/H12.5 mg錠及びA5 mgカプセル投与のT80/H12.5 mg投与に対する優越性がそれぞれ示されたことから、配合量をTEL 80 mg、HCTZ 12.5 mg及びAML 5 mgとした。
4. 用法及び用量に関連する注意	設定されていない

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

評価資料

	試験 区分	試験の概略	投与期間 被験者数	試験デザイン
国内 臨床 試験	第Ⅰ相	健康成人男子を対象とした T80/A5/H12.5mg 配合剤と T80/A5mg 配合剤及び H12.5mg の併用投与との生 物学的同等性試験 (1348.3 試験) ¹⁾	単回×4 期 (空腹 時) 日本人健康成人男 子 72 例	オープンラベル、ラ ンダム化、 2 群 4 期反復クロス オーバー
	第Ⅰ相	健康成人男子を対象とした T80/A5/H12.5mg 配合剤と T80/H12.5mg 配合剤及び A5mg の併用投与との生物 学的同等性試験 (1348.4 試験) ^{2, 3)}	生物学的同等性試験： 単回×4 期 (空 腹時) 食事の影響試験： 単回×2 期 (空腹時、朝食 後) 日本人健康成人男 子 72 例	生物学的同等性試験： オープンラベル、 ランダム化、 2 群 4 期反復クロ スオーバー 食事の影響試験： オープンラベル、 1 群 2 期投与順序 固定
	第Ⅰ相	健康成人男子を対象とした T80/A5/H12.5mg 配合剤、 T80/A5mg 配合剤、 T80/H12.5mg 配合剤を反復投 与時の薬物間相互作用試験 (1348.5 試験) ^{4, 5)}	10 日間反復投与 ×3 期 (空腹時) 日本人健康成人男 子 36 例	オープンラベル、ラ ンダム化、 6 群 3 期 3 投与クロ スオーバー
	第Ⅲ相	T80/A5mg 配合剤で降圧効 果不十分な本態性高血圧症 患者を対象とした検証試験 (1348.1 試験) ^{6, 7)}	観察期 6 週間、 二重盲検期 8 週間 日本人本態性高血 圧症患者 309 例	多施設共同、ランダ ム化、二重盲検、実 薬対照、並行群間比 較
	第Ⅲ相	T80/H12.5mg 配合剤で降圧 効果不十分な本態性高血圧 症患者を対象とした検証及 び長期試験 (1348.2 試験) ^{8, 9)}	観察期 6 週間、 二重盲検期 8 週間、 継続期 52 週間 日本人本態性高血 圧症患者 132 例	多施設共同 二重盲検期： ランダム化、二重 盲検、実薬対照、 並行群間比較 継続期： オープンラベル、 延長長期

T80/A5/H12.5mg 配合剤：テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジド
80mg/5mg/12.5mg 配合剤

T80/A5mg 配合剤：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

T80/H12.5mg 配合剤：テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤

A5mg：アムロジピン 5mg 単剤

H12.5mg：ヒドロクロロチアジド 12.5mg 単剤

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与した結果、本剤との因果関係ありと判定された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例及び C-反応性蛋白増加が 1 例であった。重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインにおいても臨床的に問題となる所見はみられなかった（1348.5 試験）^{4, 5)}。

4) 関哲郎：社内資料 健康成人での薬物動態試験

5) 中道昇ほか：薬理と治療. 2016；44(5)：703.

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相 8 週間投与二重盲検比較試験（T80/A5 との比較検証試験、1348.1 試験）^{6, 7)}

目的	テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者を対象として、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤とヒドロクロチアジド 12.5mg 併用投与による降圧効果をテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤投与と比較し優越性を検証する。		
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験		
対象	本態性高血圧症患者：309 例		
	投与群	二重盲検期投与症例数	解析対象症例数（主要評価項目）
	T80/A5+H12.5mg	149	147
	T80/A5mg	160	160
T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤 H12.5：ヒドロクロチアジド 12.5mg 単剤			
主な選択基準	1. 以下のすべての基準を満たす 1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者（配合剤は各成分を 1 剤とみなす） 2) Visit 1b（観察期の治験薬投与前）及び Visit 2（二重盲検期開始直前）のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 以上かつ 114mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位収縮期血圧が 200mmHg 以下 2. 年齢：20 歳以上 3. 診療区分：外来		
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触 1. 既知の二次性高血圧症患者又はその疑いのある患者 2. 持続性心室性頻脈又はその他治療を要する不整脈を有する患者 3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラスⅢ～Ⅳの心不全患者 4. 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症又は心臓手術を受けている患者		

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

主な除外基準 (つづき)	5. 同意取得前 3 カ月以内に不安定狭心症を発症した患者 6. 肥大型閉塞性心筋症、大動脈狭窄、血行動態上問題となる大動脈弁又は僧帽弁狭窄の患者 7. 同意取得前 6 カ月以内に脳卒中、一過性脳虚血発作を発症した患者 8. ARB 又は ACE 阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者、腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者 9. 肝・腎機能障害の患者 10. 胆道閉塞症、胆汁うっ滞のある患者 11. 高カリウム血症、低カリウム血症の患者 12. 無尿の患者又は血液透析中の患者 13. 脱水症状があると治験責任（分担）医師が判断した患者 14. 低ナトリウム血症の患者 15. 授乳中又は妊娠中の患者 16. 悪性腫瘍又は免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を合併している患者
投与方法	投与方法： [観察期] T80/A5mg 配合剤を 1 日 1 回 1 錠経口投与 [二重盲検期] T80/A5+H12.5mg 群：T80/A5mg 配合剤及び H12.5mg を 1 日 1 回各 1 錠経口投与 T80/A5mg 群：T80/A5mg 配合剤及び H プラセボ錠を 1 日 1 回各 1 錠経口投与 投与期間： 観察期 6 週間、二重盲検期 8 週間
主要評価項目	・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースライン（二重盲検期開始直前）からの下降度（mmHg）
副次的 評価項目	<u>重要な副次評価項目</u> ・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度（mmHg） <u>その他の副次評価項目</u> ・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達した患者の割合
結果 (有効性)	<u>主要評価項目</u> ・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量（last observation carried forward [LOCF]）は、T80/A5+H12.5mg 群で-8.4mmHg、T80/A5mg 群で-4.5mmHg であった。調整平均変化量（LOCF）の投与群間の差は-3.9mmHg（95% CI：-5.3～-2.4mmHg）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$、共分散分析 [ANCOVA]）。 <u>重要な副次評価項目</u> ・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量（LOCF）は、T80/A5+H12.5mg 群で-12.3mmHg、T80/A5mg 群で-6.9mmHg であった。調整平均変化量（LOCF）の投与群間の差は-5.3mmHg（95% CI：-7.6～-3.1mmHg）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$、ANCOVA）。 <u>その他の副次評価項目</u> ・二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

結果
(有効性)
(つづき)

未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達した患者の割合は、T80/A5+H12.5mg 群で 51.7% (76 例/147 例)、T80/A5mg 群で 36.9% (59 例/160 例) であった。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達するオッズは、T80/A5mg 群よりも T80/A5+H12.5mg 群で 2.1 倍 (95% CI : 1.2~3.4、ロジスティック回帰分析) 高いと推定された。

注) トラフ時血圧：直近の治験薬服薬からおよそ 24 時間後 (± 3 時間) とし、午前 7 時~11 時 (可能な限り午前 9 時±1 時間) に測定。

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧下降度

投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
	投与前値 平均値 (SE)	下降度		投与前値 平均値 (SE)	下降度	
		調整 平均値 ^{a)} (SE)	群間差： 調整平均値 ^{a)} (SE) [両側95%CI]		調整 平均値 ^{a)} (SE)	群間差： 調整平均値 ^{a)} (SE) [両側95%CI]
T80/A5+H12.5 (147 例)	96.6 (0.5)	8.4 (0.5)	3.9 (0.7) ^{b)}	142.4 (1.1)	12.3 (0.8)	5.3 (1.1) ^{b)}
T80/A5 (160 例)	95.7 (0.4)	4.5 (0.5)	[2.4, 5.3]	142.3 (1.0)	6.9 (0.8)	[3.1, 7.6]

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5mg 単剤

SE：標準誤差、CI：信頼区間

a) 共分散分析：ベースライン拡張期血圧を共変量、薬剤及び施設を固定効果として含む

b) $p < 0.0001$

結果
(安全性)

副作用

T80/A5+H12.5mg 群 149 例中 35 例 (23.5%)、T80/A5mg 群 160 例中 6 例 (3.8%) に発現した。発現率に差が生じた理由は、主に、T80/A5+H12.5mg 群で T80/A5mg 群よりも血中尿酸増加 (T80/A5+H12.5mg 群 vs. T80/A5mg 群：13.4% vs. 1.9%) 及び高尿酸血症 (5.4% vs. 0.6%) が多く発現したためであった。両群ともに重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

臨床検査

いずれの投与群でも、尿酸、血中尿素窒素 (BUN) 及びクレアチニンを除く代謝物・基質又は電解質の平均値には、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。T80/A5+H12.5mg 群で増加傾向が認められた尿酸、BUN 及びクレアチニンのベースラインからの平均変化量 (T80/A5+H12.5mg 群 vs. T80/A5mg 群) は、尿酸が 108 μ mol/L (1.82mg/dL) vs. 22 μ mol/L (0.37mg/dL)、BUN が 0.6mmol/L (1.68mg/dL) vs. 0.1mmol/L (0.28mg/dL)、クレアチニンが 4 μ mol/L (0.05mg/dL) vs. -2 μ mol/L (-0.02mg/dL) であった。

バイタルサイン

いずれの投与群でも、臨床的に重要な起立性の血圧低下又は起立性の脈拍数増加は認められなかった。

6) 志岐甲介ほか：社内資料 T80/A5 との比較検証試験

7) Higaki J. *et al.* : Hypertens Res. 2016 ; 40(3) : 251.

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

②国内第Ⅲ相 8 週間投与二重盲検比較及び長期投与試験 (T80/H12.5 との比較
検証試験、1348.2 試験) ^{8,9)}

目的	テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者を対象として、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤とアムロジピン 5mg 併用投与による降圧効果をテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤投与と比較し優越性を検証する。 また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤とアムロジピン 5mg を 52 週間延長併用投与したときの長期安全性を検討する。											
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同試験 二重盲検期：ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 継続期：オープンラベル、延長長期試験											
対象	本態性高血圧症患者：132 例 <table><tr><td>投与群</td><td>二重盲検期 投与症例数</td><td>解析対象症例数 (主要評価項目)</td></tr><tr><td>T80/H12.5+A5mg</td><td>68</td><td>67</td></tr><tr><td>T80/H12.5mg</td><td>64</td><td>64</td></tr></table> T80/H12.5：テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤 A5：アムロジピン 5mg 単剤			投与群	二重盲検期 投与症例数	解析対象症例数 (主要評価項目)	T80/H12.5+A5mg	68	67	T80/H12.5mg	64	64
投与群	二重盲検期 投与症例数	解析対象症例数 (主要評価項目)										
T80/H12.5+A5mg	68	67										
T80/H12.5mg	64	64										
主な選択基準	1. 以下のすべての基準を満たす 1) 同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている患者（配合剤は各成分を 1 剤とみなす） 2) Visit 1b（観察期の治験薬投与前）及び Visit 2（二重盲検期開始直前）のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 以上かつ 114mmHg 以下 3) Visit 1b 及び Visit 2 のトラフ時座位収縮期血圧が 200mmHg 以下 2. 年齢：20 歳以上 3. 診療区分：外来											
主な除外基準	以下のいずれかの基準に抵触 1. 既知の二次性高血圧症患者又はその疑いのある患者 2. 持続性心室性頻脈又はその他治療を要する不整脈を有する患者 3. NYHA 心機能分類でクラスⅢ～Ⅳの心不全患者 4. 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症又は心臓手術を受けている患者 5. 同意取得前 3 カ月以内に不安定狭心症を発症した患者 6. 肥大型閉塞性心筋症、大動脈狭窄、血行動態上問題となる大動脈弁又は僧帽弁狭窄の患者 7. 同意取得前 6 カ月以内に脳卒中、一過性脳虚血発作を発症した患者 8. ARB 又は ACE 阻害薬の投与により急速に腎機能が悪化したことのある患者、腎移植後の患者及び片腎を摘出された患者											

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

主な除外基準 (つづき)	9. 治験薬製剤成分に過敏症であることが既知、ジヒドロピリジン系薬剤に過敏症であることが既知、又はスルフォニアミド若しくはその誘導体（例えばチアジド系薬剤）に対し過敏症であることが既知の患者 10. 肝・腎機能障害の患者 11. 胆道閉塞症、胆汁うっ滞のある患者 12. 高カリウム血症、低カリウム血症の患者 13. 無尿の患者又は血液透析中の患者 14. 脱水症状があると治験責任（分担）医師が判断した患者 15. 低ナトリウム血症の患者 16. 日常的に日中に睡眠をとり、深夜0時～4時を含む時間帯に労働する夜間就労者 17. 自由行動下血圧測定（ABPM）時に自動車の運転等の危険を伴う操作を行う必要がある患者 18. 授乳中又は妊娠中の患者 19. 悪性腫瘍又は免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を合併している患者
投与方法	投与方法： [観察期] T80/H12.5mg 配合剤を1日1回1錠経口投与 [二重盲検期] T80/H12.5+A5mg 群：T80/H12.5mg 配合剤及びA5mgを1日1回、それぞれ1錠及び1カプセル経口投与 T80/H12.5mg 群：T80/H12.5mg 配合剤及びA5mg プラセボカプセルを1日1回、それぞれ1錠及び1カプセル経口投与 [継続期] 二重盲検期に T80/H12.5+A5mg 群であった継続投与群（T80/H12.5+A5mg+Ext*群）：T80/H12.5mg 配合剤及びA5mgを1日1回各1錠経口投与 二重盲検期に T80/H12.5mg 群であった継続投与群（T80/H12.5mg+Ext*群）：T80/H12.5mg 配合剤及びA5mgを1日1回各1錠経口投与 *Ext：継続期 投与期間： 観察期6週間、二重盲検期8週間、継続期52週間
主要評価項目	・二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースライン（二重盲検期開始直前）からの下降度（mmHg）
副次的 評価項目	<u>重要な副次評価項目</u> ・二重盲検期投与8週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度（mmHg） <u>その他の副次評価項目</u> ・二重盲検期投与8週間及び継続期52週のトラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満かつトラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合 ・継続期52週のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度（mmHg） ・継続期52週のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度（mmHg） <u>その他の評価項目</u> ・二重盲検期投与8週後の拡張期及び収縮期血圧の24時間ABPM平均値のベースラインからの下降度（mmHg）

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

結果 (有効性)	<u>主要評価項目</u> - 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (LOCF) は、T80/H12.5+A5mg 群で-8.8mmHg、T80/H12.5mg 群で-1.3mmHg であった。調整平均変化量 (LOCF) の投与群間の差は-7.5mmHg (95% CI: -9.7~-5.3mmHg) であり、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$、ANCOVA)。 <u>重要な副次評価項目</u> - 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (LOCF) は、T80/H12.5+A5mg 群で-10.6mmHg、T80/H12.5mg 群で-2.1mmHg であった。調整平均変化量 (LOCF) の投与群間の差は-8.6mmHg (95% CI: -12.7~-4.5mmHg) であり、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$、ANCOVA)。 <u>その他の副次評価項目</u> - 二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達した患者の割合は、T80/H12.5+A5mg 群で 44.8% (30 例/67 例)、T80/H12.5mg 群で 21.9% (14 例/64 例) であった。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達するオッズは、T80/H12.5mg 群よりも T80/H12.5+A5mg 群で 3.1 倍 (95% CI: 1.4~7.1) 高いと推定された。 - 継続期 52 週 (ベースラインからの投与 60 週後) でのトラフ時座位拡張期血圧が 90mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140mmHg 未満に達した患者の割合は、T80/H12.5+A5mg+Ext 群で 63.1% (41 例/65 例)、T80/H12.5mg+Ext 群で 54.1% (33 例/61 例) であった。 - 継続期 52 週 (ベースラインからの投与 60 週後) のトラフ時座位拡張期血圧/収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量 (Observed Case [OC]) は、T80/H12.5+A5mg+Ext 群では -10.9/-13.6mmHg、T80/H12.5mg+Ext 群では -10.5/-15.9mmHg であった。 <u>その他の評価項目</u> - 二重盲検期投与 8 週後の拡張期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの調整平均変化量 (OC) は、T80/H12.5+A5mg 群では-7.0mmHg、T80/H12.5mg 群では-0.7mmHg であり、調整平均変化量の投与群間の差は-6.2mmHg (95% CI: -8.6~-3.8mmHg) であった。 - 二重盲検期投与 8 週後の収縮期血圧の 24 時間 ABPM 平均値のベースラインからの調整平均変化量 (OC) は、T80/H12.5+A5mg 群では-9.9mmHg、T80/H12.5mg 群では-1.3mmHg であり、調整平均変化量の投与群間の差は-8.6mmHg (95% CI: -13.0~-4.1mmHg) であった。 - 二重盲検期投与 8 週後の 24 時間 ABPM 測定による拡張期及び収縮期血圧の解析結果では、投与後 24 時間にわたって T80/H12.5+A5mg 群で T80/H12.5mg 群よりも良好な降圧効果が認められた。 注) トラフ時血圧: 直近の治験薬服薬からおよそ 24 時間後 (± 3 時間) とし、午前 7 時~11 時 (可能な限り午前 9 時±1 時間) に測定。
---------------------	--

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 (つづき)

結果 (有効性) (つづき)	二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧下降度						
	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前 値平均 値 (SE)	下降度		投与前 値平均 値 (SE)	下降度	
			調整 平均値 ^{a)} (SE)	群間差： 調整平均値 ^{a)} (SE) [両側95%CI]		調整 平均値 ^{a)} (SE)	群間差： 調整平均値 ^{a)} (SE) [両側95%CI]
	T80/H12.5 +A5 (67 例)	97.5 (0.8)	8.8 (0.8)	7.5 (1.1) ^{b)}	145.4 (1.7)	10.6 (1.4)	8.6 (2.1) ^{b)}
T80/H12.5 (64 例)	96.7 (0.7)	1.3 (0.8)	[5.3, 9.9]	141.5 (1.3)	2.1 (1.5)	[4.5, 12.7]	
T80/H12.5：テルミサルタン/ヒドロクロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤 A5：アムロジピン 5mg 単剤 SE：標準誤差、CI：信頼区間 a) 共分散分析：ベースライン拡張期血圧を共変量、薬剤及び施設を固定効果として含む b) p<0.0001							
結果 (安全性)	副作用						
	[二重盲検期]						
	副作用は、T80/H12.5+A5mg 群 68 例中 1 例（1.5％）に意識消失、T80/H12.5mg 群 64 例中 1 例（1.6％）に血中尿酸増加が発現した。重篤な副作用、死亡例は認められなかった。						
	[二重盲検期＋継続期]						
	副作用は、T80/H12.5+A5mg+Ext 群 68 例中 4 例（5.9％）に発現し、その内容は高尿酸血症、浮動性めまい、意識消失、低血圧、起立性低血圧が各 1 件（1.5％）であった。T80/H12.5mg+Ext 群は継続期のみの集計で、61 例中 1 例（1.6％）に高尿酸血症が発現した。両群ともに重篤な副作用、死亡例は認められなかった。						
臨床検査							
いずれの投与群でも、投与期間を通して、尿酸にベースラインからの低下が認められたのを除いて、代謝物・基質又は電解質の平均値にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。							
バイタルサイン							
いずれの投与群でも、投与期間を通して、臨床的に重要な起立性の血圧低下又は起立性の脈拍数増加は認められなかった。							

8) 志岐甲介ほか：社内資料 T80/H12.5 との比較検証試験

9) Higaki J. *et al.* : Hypertens Res. 2017 ; 40(1) : 51.

2) 安全性試験

「1) 有効性検証試験②」の項を参照すること。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（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）（終了）

目 的	ミカトリオ®配合錠の使用実態下での長期使用について、高血圧患者を対象に調査し、リスク管理計画書に記された安全性検討事項を含め、安全性、有効性及び適正使用状況について確認した。
調査方法	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数 676 例（目標症例数 安全性解析対象症例 500 例）
調査期間等	調査期間：2017 年 1 月～2019 年 4 月、観察期間：52 週（12 カ月）
主な観察項目	安全性 副作用の発現状況 有効性 投与 52 週後の収縮期および拡張期血圧（診察時）のベースラインからの変化量 適正使用 「用法・用量に関連する使用上の注意」遵守状況
主な試験結果	安全性 安全性解析対象 672 例のうち、副作用は 32 例に認められた。副作用発現割合は 4.76%（32/672 例）であり、承認時までの国内症例の副作用発現割合 14.39%（40/278 例）に比べ低かった。 2 例以上に発現した副作用は「低血圧」1.04%（7/672 例）、「血圧低下」0.89%（6/672 例）、「腎機能障害」0.45%（3/672 例）、「高尿酸血症」、「低ナトリウム血症」、「浮動性めまい」及び「血中尿酸増加」各 0.30%（2/672 例）であった。このうち、承認時までの試験で認められなかった副作用は「血圧低下」および「低ナトリウム血症」であったが、いずれも本剤の電子添文の「使用上の注意」で注意喚起済みである。また、本剤の電子添文において、注意喚起していない未知の副作用は、「脳梗塞」及び「関節リウマチ」の各 1 件であった。 また、安全性解析対象 672 例のうち、重篤な有害事象が 20 例認められ、発現割合は 2.98%（20/672 例）であった。「脱水」及び「脳梗塞」が各 2 例認められた。他に認められた重篤な有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

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）	主な試験結果 重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用は4例に認められ、発現割合は0.60%（4/672例）であった。重篤な副作用の内訳は「低ナトリウム血症」、「脳梗塞」、「関節リウマチ」及び「血圧低下」が各0.15%（1/672例）であった。 有効性 有効性解析対象654例での血圧のベースラインからの変化量を、Mixed-Effect Model Repeated Measureによる最小二乗平均（±標準誤差）により評価した。 投与52週後の拡張期血圧（診察時）は、73.1±0.3 mmHgで、ベースラインからの変化量は-1.9±0.4 mmHgであった。投与52週後の収縮期血圧（診察時）は132.7±0.5 mmHgで、ベースラインからの変化量は-2.6±0.6 mmHgであった。 適正使用※ 適正使用の症例割合は、95.68%（643/672例）であった。一方、不適正使用症例（適正使用が確認できていない症例を含む）は4.32%（29/672例）に認められた。 ※本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」として、下記の事項を記載している。 原則として、テルミサルタン80 mg、アムロジピン5 mg及びヒドロクロチアジド12.5 mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合。
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、アジルサルタン等 (2) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ニフェジピン、アゼルニジピン等 (3) チアジド系利尿薬 トリクロルメチアジド、インダパミド
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序	[テルミサルタン] ¹⁰⁻¹³⁾ 主に血管平滑筋の 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。AT₁ 受容体親和性は高く (K_i=3.7nM)、AT₁ 受容体から容易に解離しない。10～1000nM の濃度範囲で、アンジオテンシン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ともに最大収縮を 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 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。 [アムロジピンベシル酸塩] ¹⁴⁻¹⁶⁾ 細胞膜の膜電位依存性 Ca チャンネルに特異的に結合し、細胞内への Ca の流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。Ca 拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。 [ヒドロクロチアジド] ^{17, 18)} チアジド系の利尿薬であり、降圧及び利尿作用をあらわす。利尿作用は腎遠位曲尿細管からの Na⁺-Cl⁻共輸送の阻害に基づき、腎からの Na⁺、Cl⁻、水の排泄が増加することによる。降圧作用は初期には循環血液量の減少により、長期には末梢血管の拡張によりあらわれるといわれる。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 各単剤及び2剤併用による降圧作用

- ① 覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて、1mg/kg テルミサルタン及び 5mg/kg アムロジピンを 1 日 1 回経口投与し、5 日間経時的に血圧を測定したところ、1mg/kg テルミサルタン及び 5mg/kg アムロジピンは、それぞれ単剤投与により平均血圧が約 25mmHg 低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1mg/kg テルミサルタン、5mg/kg アムロジピン併用で 1 日 1 回 5 日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単剤投与による血圧低下作用 (約 25mmHg の低下) に比べ、有意な血圧低下作用 (約 50mmHg の低下) がみられた¹⁹⁾。
- ② 覚醒下の雄性 SHR を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタン単剤経口投与は投与 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剤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²⁰⁾。

2) 利尿作用²¹⁾

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剤投与によっては尿量及び尿中電解質濃度 (Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-) に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kg のヒドロクロロチアジドの単剤投与によって、尿量、 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。

3) 3 剤併用による降圧作用

3 剤併用時における非臨床薬理試験は行っていないが、単剤投与に比較して 2 剤併用においては上乗せの効果を示すこと、また、少なくとも 1 剤が他の薬剤の効果を減弱させるような薬力学的な相互作用はないことが明らかとなっている。また、3 剤は異なる作用機序によって降圧作用を示しており、さらに、3 剤併用においても薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。以上のことから 3 剤併用投与時の降圧作用は、単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて降圧作用の増強が得られることが示唆される。

(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¹⁻³⁾

日本人健康成人男子 72 例を対象に、本剤投与及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤とヒドロクロロチアジド 12.5mg との併用投与の、2 群 4 期反復クロスオーバーデザインにより実施した生物学的同等性試験での、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの単回経口投与（空腹時）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回経口投与	テルミサルタン		アムロジピン		ヒドロクロロチアジド	
	本剤	併用投与	本剤	併用投与	本剤	併用投与
例数	141	142	141	141	141	142
C _{max} (ng/mL)	718 (56.4)	694 (55.2)	3.69 (22.0)	3.68 (20.7)	104 (23.0)	94.7 (23.4)
t _{max} ^{a)} (hr)	0.75 (0.50-3.00)	1.00 (0.50-4.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (4.00-12.0)	1.50 (1.00-4.00)	2.00 (0.75-6.00)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	3090 ^{b)} (54.5)	3120 ^{c)} (58.8)	184 (25.2)	185 ^{d)} (26.0)	661 (18.7)	634 (18.9)
t _{1/2} (hr)	22.6 ^{b)} (34.6)	24.0 ^{c)} (40.8)	38.0 (14.0)	38.2 ^{d)} (14.8)	9.94 (14.8)	10.1 (12.9)

幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

a) 中央値（最小値-最大値）

b) N=140 c) N=136 d) N=139

また、日本人健康成人男子 72 例を対象に、本剤投与及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤とアムロジピン 5mg との併用投与の、2 群 4 期反復クロスオーバーデザインにより実施した生物学的同等性試験での、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの単回経口投与後（空腹時）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回経口投与	テルミサルタン		アムロジピン		ヒドロクロロチアジド	
	本剤	併用投与	本剤	併用投与	本剤	併用投与
例数	142	142	142	142	142	142
C _{max} (ng/mL)	697 (75.5)	726 (74.9)	3.62 (20.2)	3.57 (19.9)	98.5 (25.1)	96.6 (25.8)
t _{max} ^{a)} (hr)	0.75 (0.50-4.00)	0.75 (0.50-4.00)	8.00 (3.00-12.0)	8.00 (3.00-12.0)	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (0.75-4.00)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2750 (79.2)	2730 ^{b)} (73.7)	172 (25.4)	170 (26.0)	626 ^{c)} (20.2)	624 (18.2)
t _{1/2} (hr)	19.9 (34.0)	19.2 ^{b)} (31.7)	38.1 (17.6)	38.5 (17.8)	10.1 ^{c)} (15.1)	10.2 (14.4)

幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

a) 中央値（最小値-最大値）

b) N=140 c) N=141

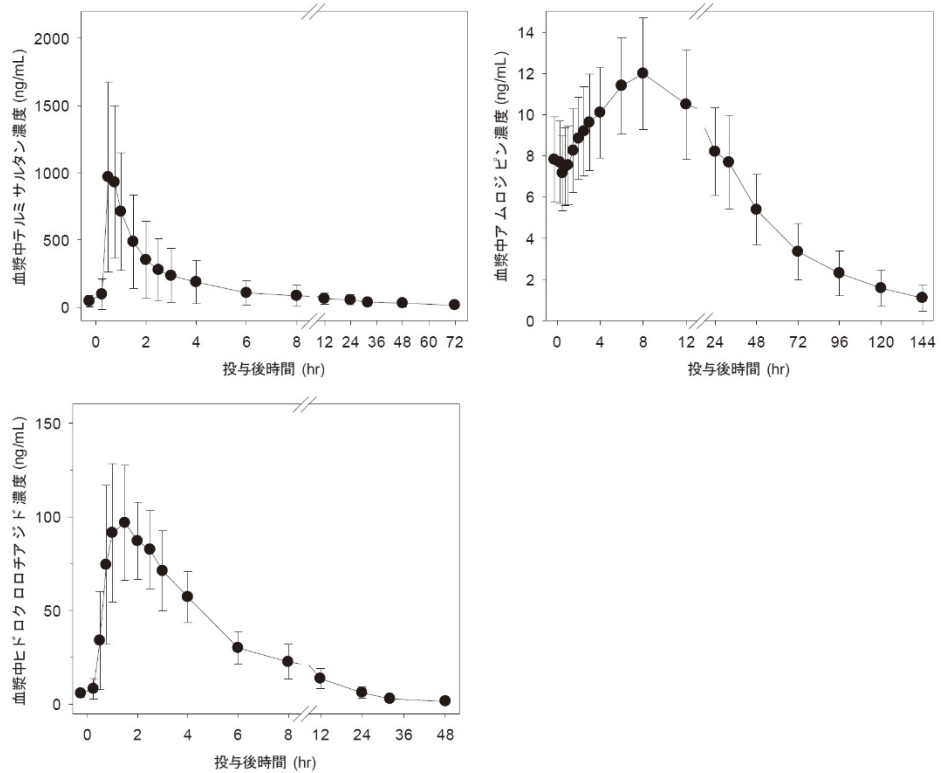
上記の生物学的同等性試験において、本剤投与時の薬物動態パラメータは、併用投与時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

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^{4, 5)}

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときのテルミサルタン、アムロジピン、及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移 (算術平均±S.D.) 及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



反復経口投与		テルミサルタン	アムロジピン	ヒドロクロロチアジド
例数		36	36	36
10 日 目	C _{max,ss} (ng/mL)	970 (69.3)	11.8 (21.8)	107 (28.5)
	t _{max,ss} ^{a)} (hr)	0.500 (0.500-2.00)	8.00 (6.00-12.0)	1.50 (0.750-4.00)
	AUC _{0-24h,ss} (ng·hr/mL)	2510 (72.1)	230 (23.4)	584 (23.8)
	t _{1/2,ss} (hr)	27.1 ^{b)} (50.8)	42.5 (17.5)	10.3 (17.2)

幾何平均値 (幾何変動係数 [%])

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) N=35

(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^{2, 3)}

日本人健康成人男子 36 例に本剤を食後に投与したとき、テルミサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} は空腹時と比較してそれぞれ 69.8% 及び 36.3%、並びにヒドロクロロチアジドの $C_{\max}$ が 20.3% 低下することが示された。ヒドロクロロチアジドの AUC_{0-tz} 並びにアムロジピンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} には食事の影響は認められなかった。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

配合剤有効成分間の相互作用^{4, 5)}

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときと、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤、若しくはテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤を反復経口投与したときとの間で薬物動態を比較した結果、本剤と各配合剤の薬物動態パラメータは類似しており、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドとの間に薬物動態に関する相互作用は認められなかった。

〈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）²²⁾

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。

テルミサルタンとアムロジピンの相互作用（外国人データ）^{23, 24)}

健康成人男子 12 例にアムロジピン 10mg を単独に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したときとテルミサルタン 120mg と併用反復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アムロジピンの薬物動態パラメータは類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった²³⁾。

健康成人男女 36 例にテルミサルタン 80mg を単独に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したときとアムロジピン 10mg と併用反復投与したときの薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの薬物動態パラメータは単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった²⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

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

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与後の消失速度定数は次のとおりであった^{4,5)}。

〔テルミサルタン〕

0.0255hr⁻¹^{a)} (50.8)

〔アムロジピンベシル酸塩〕

0.0163hr⁻¹ (17.5)

〔ヒドロクロロチアジド〕

0.0675hr⁻¹ (17.2)

幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

a) N=35

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）²⁵⁾

880±247mL/min（平均値±S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）²⁶⁾

7.0±1.3 mL/min/kg（平均値±S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与

〔ヒドロクロロチアジド〕（外国人データ）²⁷⁾

腎クリアランス 4.9±1.1mL/min/kg（平均値±S.D.）

注）本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）²⁵⁾

509±193L（平均値±S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）²⁶⁾

21.4±4.4L/kg（平均値±S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与

注）本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

バイオアベイラビリティ

〔テルミサルタン〕

該当資料なし

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロチアジド〕^{4, 5)}

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときのヒドロクロチアジドの尿中排泄率は投与量の 83.1%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。

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）²⁸⁾

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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）^{26, 29)}

健康成人男子にアムロジピン 10mg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは 64%であった。

健康成人男子に ¹⁴C-アムロジピン 15mg を単回経口投与又は 5mg を静脈内投与したときの放射線の尿中排泄率の比から算出した吸収率は 96%であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（日本人及び外国人データ）³⁰⁾

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

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動 要因

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（日本人及び外国人データ）³⁰⁾

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、ヒスパニック及びその他の人種（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、一次吸収速度定数及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。

4. 吸収

1) 吸収部位

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）³¹⁾

腸管各部位で吸収可能

〔ヒドロクロロチアジド〕³²⁾

主に小腸上部

2) 吸収率

「2. (6) その他」の項を参照すること。

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）^{33, 34)}
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）³⁵⁾
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）³⁶⁾
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。
〔アムロジピンベシル酸塩〕³⁷⁾
妊娠高血圧を合併する授乳婦において、経口投与されたアムロジピンは乳汁中に移行し、乳汁中薬物濃度は血漿中薬物濃度とほぼ同程度であった。相対的乳児薬物摂取量は 31 例中 26 例が 10%未満であり、最大値は 15.2%であった。

(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）³³⁾
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〕 (*in vitro* データ) ³⁸⁾

99%以上

〔アムロジピンベシル酸塩〕 ³⁹⁾

97.1%

〔ヒドロクロロチアジド〕 ²⁷⁾

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) ^{40, 41)}

小腸及び肝臓

〔アムロジピンベシル酸塩〕 (外国人データ) ²⁹⁾

肝臓

〔ヒドロクロロチアジド〕 (外国人データ) ³²⁾

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〕 (*in vitro* データ) ^{42, 43)}

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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕 (*in vitro* データ) ⁴⁴⁾

チトクローム P450 (CYP) 3A4 によって代謝されと考えられる。

(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) ^{40, 41)}

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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕 (外国人データ) ²⁹⁾

初回通過効果を受けるが、その程度は大きくない。

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

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）²⁸⁾（ラット）⁴⁵⁾

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。

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。

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）⁴⁶⁾

主たる代謝ステップはジヒドロピリジン部分がピリジンに酸化される過程であり、これにより薬理活性は消失する。ジヒドロピリジン部分が影響をうけていない代謝物は検出されなかった。

〔ヒドロクロロチアジド〕（外国人データ）³²⁾

ほとんど代謝されない。

注）本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参 考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）²⁸⁾

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

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）⁴⁶⁾

尿中及び糞中

〔ヒドロクロロチアジド〕（外国人データ）³²⁾

主に尿中

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

[テルミサルタン]

該当資料なし

[アムロジピンベシル酸塩]

該当資料なし

[ヒドロクロロチアジド] ^{4, 5)}

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときのヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は投与量の 83.1%であった。

〈参 考〉

[テルミサルタン] ^{47, 48)} (外国人データ) ²⁸⁾

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。

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。

[アムロジピンベシル酸塩] ⁴⁹⁾ (外国人データ) ²⁹⁾

アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を健康成人に単回経口投与したときの投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8%であった。また、2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの尿中排泄率は投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった。

健康成人に ¹⁴C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与したとき、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の 9%は未変化体であり、そのほかに 9 種の代謝物が認められた。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

注) 本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠 (テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg) を経口投与する。」である。

(3) 排泄速度

日本人健康成人男子 36 例に本剤を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与したときの消失半減期は次のとおりであった ^{4, 5)}。

[テルミサルタン]

27.1hr^{a)} (50.8)

[アムロジピンベシル酸塩]

42.5hr (17.5)

[ヒドロクロロチアジド]

10.3hr (17.2)

幾何平均値 (幾何変動係数 [%])

a) N=35

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報	[テルミサルタン] (<i>in vitro</i> データ)⁵⁰⁾ 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。 [アムロジピンベシル酸塩] 該当資料なし [ヒドロクロチアジド] 該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし 〈参 考〉 [テルミサルタン] (外国人データ)⁵¹⁾ 血液透析除去率：0.01%以下 血液透析患者 6 例（男性 4、女性 2、平均年齢 37 歳）に対してテルミサルタン製剤 120mg を透析開始 5 分後に単回経口投与した結果、透析による除去率は 0.01%以下であった。 [アムロジピンベシル酸塩]⁵²⁾ 血液透析除去率：14～18% 注）本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。
10. 特定の背景を有する患者	(1) 肝障害患者 該当資料なし 〈参 考〉 [テルミサルタン] (外国人データ)⁵³⁾ 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。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照） [アムロジピンベシル酸塩]⁵⁴⁾ 肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与したとき、健康成人に比べ、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、$t_{1/2}$、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。 * 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 を含有する本剤は肝障害のある患者には投与禁忌である。 注）本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)	(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〕⁵⁵⁾ 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。 (3) 高齢者への投与 該当資料なし 〈参 考〉 〔テルミサルタン〕 (外国人データ)⁵⁶⁾ 健康高齢者 12 例 (男性 6 例、女性 6 例、65~78 歳) にテルミサルタン 20mg 及び 120mg を 7 日間反復投与したとき、高齢者と非高齢者 (男性 12 例、平均年齢 23 歳) との間で AUC 及び C_{max} に顕著な違いはみられなかった。 〔アムロジピンベシル酸塩〕⁵⁷⁾ 高齢高血圧患者 6 例 (男性 2 例、女性 4 例、平均年齢 79.7 歳) にアムロジピンとして 5mg を単回及び 8 日間反復投与したとき、若年健康者 (男性 6 例、平均年齢 22.3 歳) に比し、C_{max} 及び AUC は有意に高値を示した。 注) 本剤の承認された用法・用量は「成人には 1 日 1 回 1 錠 (テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg) を経口投与する。」である。
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 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、ジヒドロピリジン系化合物及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.1 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。

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⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。アムロジピンは動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている⁶⁰⁾。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

2. 禁忌内容とその理由 (つづき)	2.3 本剤の成分であるテルミサルタンの肝障害患者（外国人）12 例（Child-Pugh 分類 A（軽度）：8 例、B（中等度）：4 例）を対象とした試験（テルミサルタン 20、120mg の単回経口投与）において、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、120mg 投与時の C_{max} はそれぞれ健康成人の値の 4.5 倍、3.1 倍であり、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ健康成人の値の 2.5 倍、2.7 倍であった⁵³⁾ことから、肝障害患者におけるテルミサルタンの投与量は 1 日 40mg を超えて投与しないこととしている。本剤がテルミサルタンを 80mg 含有することから肝障害のある患者は禁忌に設定した。 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。 2.5 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、急性腎障害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。 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。 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⁶¹⁾。 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）。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない

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 80mg、アムロジピン 5mg 及び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、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドそれぞれ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の実施し、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 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので、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、直ちに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。〔11.1.14 参照〕
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 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〕
- 8.9 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。
- 8.10 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。
- 8.11 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。
- 8.12 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〕
- 8.13 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。

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)

(解説)

- 8.1 本剤はテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロチアジドの3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 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるため、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- 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ため、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。また、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 本剤の成分であるヒドロクロチアジドに基づく注意事項である。
- 8.6 降圧薬共通の注意事項である。本剤投与後に、血圧低下に伴う失神、意識障害等があらわれるおそれがあることから、患者が高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- 8.7 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。
- 8.8 本剤の成分であるテルミサルタンを含む ARB 投与後に、肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから、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。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度の消失半減期の延長及び AUC が増大することがある。本剤の投与にあたっては肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 8.9 本剤の成分であるアムロジピンベシル酸塩に基づく注意事項である。
- 8.10 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。
- 8.11 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。
- 8.12 本剤の使用による、再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）の報告に基づく注意事項である。
- 8.13 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、厳重な減塩療法中の患者では、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 ARB 又は 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 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。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⁶²⁾。
- 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増大することがある。
- 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。〔2.4 参照〕

9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能をさら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 血液透析中の患者においては、本剤の効果が期待できないことから記載した。

9.2.2 急性腎不全の患者においては、腎機能をさらに悪化させる恐れがあることから記載した。

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においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、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。

9.2.4 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-アルドステロン系に作用する降圧薬は、腎輸出細動脈を選択的に拡張し、糸球体濾過圧を低下させること等で腎保護作用を示すとされる一方、腎灌流圧の低下による一時的な腎機能の悪化をもたら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ことから、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

投与しないこと。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。ヒドロクロロチアジドでは肝性昏睡を誘発することがある。〔2.3、16.6.1 参照〕

(解説)

9.3.1 テルミサルタンは主な排泄経路は胆汁排泄であることから、肝機能障害患者においては、テルミサルタンのクリアランスが低下し蓄積する恐れがある。また、ヒドロクロロチアジドが肝性昏睡を誘発する恐れがあることから記載した。

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^{63, 64)}。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。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〕

（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⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている⁶⁰⁾。また、ヒドロクロロチアジド錠の電子添文には、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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、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。アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁷⁾。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おり³⁶⁾、アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁷⁾。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⁶⁵⁾。また、ヒドロクロロチアジド錠の電子添文には、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)

9.8.1 高齢者への降圧薬療法にあたっての一般的な注意事項（「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」、平成4年4月1日付薬安30号）として設定した。

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]
アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

(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 ⁶⁶⁾ 。	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 トリウムテレン等 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。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎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 ⁶⁷⁾ 。	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		ヒドロクロロチアジド：あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド：血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。

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。	ヒドロクロチアジド：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、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。	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。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピン：アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピン：アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	アムロジピン：グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	アムロジピン：機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピン：アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害され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

(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
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。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：コレスチラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

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)

(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⁶⁶⁾。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。

■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⁶⁸⁾。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^{69, 70)}。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。

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)

■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⁶⁷⁾。

■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、本剤の使用は避けてるとともに、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。

■CYP3A4 阻害剤

アムロジピンベシル酸塩を含有する製剤共通の注意事項である。CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等）との併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。

■CYP3A4 誘導剤

アムロジピンベシル酸塩を含有する製剤共通の注意事項である。リファンピシンは一般的に強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。

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 (つづき)

■ グレープフルーツジュース

アムロジピンベシル酸塩を含有する製剤共通の注意事項である。グレープフルーツジュースとの同時服用によりアムロジピンの血中濃度が上昇し、アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。

■ シンバスタチン

アムロジピンベシル酸塩を含有する製剤共通の注意事項である。アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77% 上昇したとの報告がある。

■ タクロリムス

アムロジピンベシル酸塩を含有する製剤共通の注意事項である。タクロリムスは主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害され、タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。

■ 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、278 例にテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg が投与され、40 例（14.4%）に副作用が認められている。主な副作用は血中尿酸増加（7.2%、20/278 例）、高尿酸血症（3.6%、10/278 例）、脂質異常症（0.7%、2/278 例）、低血圧（0.7%、2/278 例）、起立性低血圧（0.7%、2/278 例）、血中クレアチニン増加（0.7%、2/278 例）、血中尿素増加（0.7%、2/278 例）等であった。

(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。高齢者であられやすい。〔2.6、9.1.8 参照〕

11.1.4 腎機能障害（頻度不明）

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（いずれも頻度不明）、意識消失（0.5%未満）

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 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。〔8.8 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）〔8.12 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⁷¹⁻⁷⁴⁾。

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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.12 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.13 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

11.1.14 急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出（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、脈絡膜滲出があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.15 壊死性血管炎（頻度不明）

11.1.16 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）

(解説)

本剤の国内臨床試験成績からは重篤な副作用は認められておらず、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の電子添文において注意喚起している重大な副作用を本剤の重大な副作用として取り纏めた。

なお、本剤の国内臨床試験（T80/H12.5 との比較検証試験）^{8,9)}において非重篤な副作用として「意識消失」1 件（0.4%（1/278 例））が報告された。「意識消失」は、本剤の成分であるテルミサルタン単剤投与時に認められた副作用であり、本剤の重大な副作用として設定していることから、発現頻度を「0.5%未満」として記載した。

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

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、唾液腺炎、上気道感染、気管支炎、胃腸炎、尿路感染、膀胱炎、敗血症
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			血管炎
内分泌障害			高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害
代謝及び栄養障害	高尿酸血症(3.6%)、脂質異常症(0.7%)		食欲不振、糖尿病、高血糖、糖尿病のコントロール不良、高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血清カリウム上昇、血清カリウム減少、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
精神障害			不眠、睡眠障害、不安感、抑うつ状態、気分動揺、知覚異常
神経系障害		浮動性めまい、体位性めまい	頭痛、頭重、片頭痛、頭のぼんやり感、眠気、ふらつき、末梢神経障害、振戦、筋緊張亢進、味覚異常、異常感覚、錯感覚、しびれ、錐体外路症状
眼障害			眼痛、羞明、目のチカチカ感、視覚異常、視力異常(霧視等)、黄視症
耳及び迷路障害			耳鳴
心臓障害		心房細動、頻脈	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、期外収縮、洞房ブロック、洞停止、徐脈、不整脈
血管障害	低血圧(0.7%)、起立性低血圧(0.7%)		ほてり、顔面潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			喘息、咳、呼吸困難、鼻出血、鼻閉、喀痰増加

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)

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
胃腸障害			口内炎、（連用により）歯肉肥厚、逆流性食道炎、腹痛、消化不良、心窩部痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、胃炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、腓炎、腹水
肝胆道系障害			AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP 上昇等の肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		紫斑	湿疹、発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、多汗、脱毛、皮膚変色、皮膚エリテマトーデス
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣
腎及び尿路障害			尿管結石、排尿障害、頻尿、尿潜血陽性
生殖系及び乳房障害			インポテンス、女性化乳房
一般・全身障害及び投与部位の状態			口渇、疲労、倦怠感、無力症、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、浮腫、インフルエンザ様症状
臨床検査	血中尿酸増加（7.2%）、血中クレアチニン増加（0.7%）、血中尿素増加（0.7%）		好酸球上昇、白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、BUN 上昇、尿中蛋白陽性、血清コレステロール上昇、血清脂質増加、尿中ブドウ糖陽性、CK 上昇、CRP 陽性、体重増加、体重減少

（解説）

本剤の国内臨床試験成績において認められた副作用（「意識消失」を除く）をそれぞれの発現割合にしたがい、「0.5%以上」あるいは「0.5%未満」の区分に記載した。

また、本剤は配合剤であるため、各単剤において報告されている副作用やテルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤において報告されている副作用の発現が予測される。すなわち、本剤における発現頻度は不明であるが、各単剤、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の電子添文の「その他の副作用」で記載されている副作用も「頻度不明」の区分に記載した。

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	T80/A5 との比較 検証試験 ^{6,7)} (T80/A5mg 配合剤で 降圧効果不十分な患者 を対象とした試験)	T80/H12.5 との比 較検証試験 ^{8,9)} (T80/H12.5mg 配合剤 で降圧効果不十分な患 者を対象とした試験)	合計
調査症例数	149	129	278
副作用等の発現症例数	35	5	40
副作用等の発現症例率	23.5%	3.9%	14.4%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）		
代謝および栄養障害	10（6.7）	2（1.6）	12（4.3）
高尿酸血症	8（5.4）	2（1.6）	10（3.6）
脂質異常症	2（1.3）		2（0.7）
神経系障害	1（0.7）	2（1.6）	3（1.1）
浮動性めまい		1（0.8）	1（0.4）
意識消失		1（0.8）	1（0.4）
体位性めまい	1（0.7）		1（0.4）
心臓障害	1（0.7）		1（0.4）
心房細動	1（0.7）		1（0.4）
頻脈	1（0.7）		1（0.4）
血管障害	2（1.3）	1（0.8）	3（1.1）
低血圧	1（0.7）	1（0.8）	2（0.7）
起立性低血圧	1（0.7）	1（0.8）	2（0.7）
皮膚および皮下組織障害	1（0.7）		1（0.4）
紫斑	1（0.7）		1（0.4）
臨床検査	21（14.1）		21（7.6）
血中尿酸増加	20（13.4）		20（7.2）
血中クレアチニン増加	2（1.3）		2（0.7）
血中尿素増加	2（1.3）		2（0.7）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

承認時までの背景別副作用発現率

	背景因子	安全性解析 対象例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)
合計		278	40	14.4
性別	男	229	37	16.2
	女	49	3	6.1
年齢	50歳未満	82	9	11.0
	50-64歳	154	22	14.3
	65-74歳	38	9	23.7
	75歳以上	4	0	0.0
罹病期間	1年以下	30	3	10.0
	1年超-5年以下	69	10	14.5
	5年超-10年以下	87	17	19.5
	10年超	92	10	10.9
合併症	なし	25	2	8.0
	あり	253	38	15.0
血圧値の 分類 ^{a), b)}	I度高血圧	190	35	18.4
	II度高血圧	75	4	5.3
	III度高血圧	12	1	8.3
脈拍数の 基準値 ^{c)}	70bpm 未満	122	19	15.6
	70-80bpm 未満	100	14	14.0
	80-90bpm 未満	43	5	11.6
	90bpm 以上	12	2	16.7

a) 分類（血圧値の範囲）

I度高血圧：収縮期血圧 140-159 かつ/または拡張期血圧 90-99

II度高血圧：収縮期血圧 160-179 かつ/または拡張期血圧 100-109

III度高血圧：収縮期血圧 ≥ 180 かつ/または拡張期血圧 ≥ 110

b) 血圧値の分類別集計では解析対象データが 1 例少ない

c) 脈拍数の基準値別分類集計では解析対象データが 1 例少ない

T80/H12.5mg で降圧効果が不十分な患者を対象とした試験^{8, 9)}

（T80/H12.5 との比較検証試験）における

発現時期別の副作用発現率

発現時期 ^{a)}	0～28 日	29～56 日	57～90 日	91～180 日	181～270 日	271～360 日	361 日以上
解析例数	129	127	125	124	123	121	120
発現例数	2	0	0	2	1	0	1
発現率 (%)	1.6	0	0	1.6	0.8	0	0.8
副作用名	高尿酸血症 意識消失	—	—	高尿酸血症 低血圧	起立性低血圧	—	浮動性めまい

a) 各発現時期区分で発現した副作用を集計した。同一症例で異なる発現時期区分で複数の副作用が発現したものはそれぞれ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においては、甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

（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。

アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

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。

アムロジピンは、特異的な解毒薬はない。アムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

（解説）

承認時までの臨床試験において過量投与の例は報告されていないが、各成分について以下の報告・情報がある。

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)

[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。

[アムロジピンベシル酸塩]

◆「過量投与」の項の記載

〈症状〉 過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

〈処置〉 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁷⁵⁾。

[ヒドロクロチアジド]

◆救急中毒マニュアル⁷⁶⁾

〈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。

〈処置〉 投与中止。電解質バランスをとりながら補液。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。本剤の成分であるテルミサルタン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 「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号及び平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号)に基づき設定した。

14.1.2 本剤の食事の影響試験^{2, 3)}において、本剤を食後に投与したとき、テルミサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} がそれぞれ 69.8% 及び 36.3%、ヒドロクロロチアジドの $C_{\max}$ が 20.3% 低下することが示された。なお、ヒドロクロロチアジドの AUC_{0-tz} 並びにアムロジピンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} には食事の影響は認められなかった。これらの成績はテルミサルタン単剤の食事の影響試験の成績並びにヒドロクロロチアジド単剤の成績と同様であった。本剤を空腹時服用した場合は、テルミサルタン単剤服用時と同様にテルミサルタンの血中濃度が高くなり、副作用が発現するおそれがあるため、食後に服用している患者には、原則として毎日食後に服用するよう注意すること。

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

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

15.1.2 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^{77, 78)}。

(解説)

15.1.1 本剤の成分であるアムロジピンベシル酸塩の電子添文に記載されている注意であることから、本剤の電子添文にも記載した。

15.1.2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

本剤は各単剤における既承認の効能・効果及び用法・用量の組み合わせであるため、安全性薬理試験は実施していない。テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの薬理作用機序がそれぞれの薬剤で異なっていることに加えて、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの各単剤で実施された一般薬理試験・反復投与毒性試験で共通の毒性標的臓器がみられていないこと、さらにこれら 3 剤間には薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性が極めて低いことを考え合わせると、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 剤併用投与時の新たな安全性薬理試験を実施しなくてもその評価は可能と考えられる。

〔テルミサルタン〕

テルミサルタンは薬効用量においてナトリウム利尿作用を示したが、高用量において一般症状・中枢神経系、呼吸・循環器系、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⁷⁹⁻⁹⁸⁾。

ラット及びイヌでの毒性試験において、正常血圧に対して顕著かつ持続的に（24 時間以上）血圧低下を示した。しかし、ラット（26 週間）⁹⁹⁾又はイヌ（52 週間）¹⁰⁰⁾に最大 500mg/kg まで反復投与しても、心電図に影響が認められたり、不整脈を誘発したりすることはなかった。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

〔ヒドロクロロチアジド〕

ヒドロクロロチアジドはモルモットの摘出心房及びウサギ摘出心臓に対してそれぞれ 3mM、0.1mg の高濃度で心収縮抑制作用を示したが、高用量を経口投与しても、呼吸と中枢神経系に対して問題となる影響がないことが示された¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。

(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

投与経路	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	ヒドロクロロチアジド
経口	ラットの最小致死量 ¹⁰⁴⁾ : ♂♀ 2000mg/kg 超 イヌの最小致死量 ¹⁰⁵⁾ : ♂♀ 2000mg/kg 超	ラットの LD ₅₀ ¹⁰⁶⁾ : ♂ 393mg/kg、♀ 686mg/kg	該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

[テルミサルタン]

ラットにおける 4、13 及び 26 週間反復経口投与毒性試験^{99, 107-109)}では、体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、赤血球系検査値の低下、BUN 値、クレアチニン値及び電解質の上昇、心臓重量の減少、腎臓の傍糸球体装置の肥大・過形成及び胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められた。4、13 及び 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10mg/kg/日未満、4mg/kg/日及び 1mg/kg/日と考えられた。

イヌの 4、13 及び 52 週間反復経口投与毒性試験^{100, 110, 111)}においてもラットと同様に本剤の薬理作用に起因した所見が低用量から認められたが、無毒性量はそれぞれ 10mg/kg/日、5mg/kg/日及び 5mg/kg/日と考えられた。

[アムロジピンベシル酸塩]

ラットにおける 3 カ月間及び 12 カ月間反復経口投与毒性試験¹⁰⁶⁾では、体重増加抑制、摂水量、尿量及び尿中 Na、K、Cl 排泄量の上昇、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度上昇、血清 K、Na、Cl の軽度低下、小腸管腔の軽度拡張及び副腎皮質球状帯の肥厚、心臓重量の増加が認められた。3 カ月間及び 12 カ月間反復経口投与毒性試験の最大無影響量はそれぞれ 3mg/kg/日及び 2mg/kg/日と考えられた。

[ヒドロクロロチアジド]

15.6mg/kg/日の用量でラットに 26 週間反復経口投与した結果、尿量の増加、尿比重の減少、血液生化学的検査で、総タンパク、K、Mg、無機リンの減少及び BUN の増加、腎臓重量と副腎重量の増加、病理組織学的検査で、腺胃粘膜びらん及び腎近位尿細管萎縮がみられた¹¹²⁾。

また、1.25mg/kg/日の用量でイヌに 26 週間反復経口投与した結果、病理組織学的検査で、腎皮質尿細管拡張がみられた¹¹³⁾。

[テルミサルタン＋アムロジピンベシル酸塩＋ヒドロクロロチアジド]

テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩及びヒドロクロロチアジドの併用投与によって薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことから、これら 3 剤併用投与によって各単剤による毒性所見が悪化することも新たな毒性所見が生じることも考えられない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

[テルミサルタン]
遺伝毒性はない¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾。
[アムロジピンベシル酸塩]
該当資料なし
[ヒドロクロチアジド]
遺伝毒性はない

(4) がん原性試験

[テルミサルタン]
がん原性はない¹¹⁸⁻¹²⁰⁾。
[アムロジピンベシル酸塩]
該当資料なし
[ヒドロクロチアジド]
がん原性はない¹²¹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

[テルミサルタン]
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験¹²²⁾では、15mg/kg 以上の群の雄及び 5mg/kg 以上の群の雌で体重増加抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率及び胎児には投薬の影響は認められなかった。雌雄親動物に対する無毒性量は雄では 5mg/kg/日、雌では 5mg/kg/日未満、親動物の生殖能及び次世代児に対する無毒性量は 100mg/kg/日と考えられた。
ラット胎児器官形成期投与試験¹²³⁾では、5mg/kg 以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。次世代児では胎児に対する影響はみられなかったが、50mg/kg 群で出生児の 1 日齢体重が減少した。母動物に対する無毒性量は 5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 50mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は 50mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。ウサギ胎児器官形成期投与試験⁵⁹⁾では、45mg/kg 群の母動物で死亡 1 例のほかに体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少がみられた。胎児では着床後死亡率が増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。
ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験⁶⁵⁾では、15mg/kg 以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg 以上で 4 日生存率の有意な減少がみられ、50mg/kg 群で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。母動物並びに次世代児に対する無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験 (つづき)

[アムロジピンベシル酸塩]

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁶⁰⁾では軽度な体重増加抑制が 25mg/kg 群雌雄、摂餌量の軽度な減少が 25mg/kg 群雌雄及び 10mg/kg 群雌に認められた。しかし、25mg/kg まで投与しても交尾率、受胎率及び黄体数に影響は認められなかった。最大無影響量は 2mg/kg/日と考えられた。胎児器官形成期投与試験⁶⁰⁾においては、ラット及びウサギに 25mg/kg まで投与したが、催奇形性作用はみられなかった。また、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられなかった。最大無影響量はラットで 10mg/kg/日、ウサギで 4mg/kg/日と考えられた。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験⁶⁰⁾では 10mg/kg で妊娠期間及び分娩時間の延長、出生児数、出生率及び生後 4 日生存率の低下がみられた。最大無影響量は 4mg/kg/日と考えられた。

[ヒドロクロロチアジド]

ラットの胚・胎児発生に関する試験¹²⁴⁾で 15.6mg/kg まで投与しても母毒性、あるいは胎児に対する胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：ミカトリオ配合錠 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：〔テルミサルタン〕 該当しない 〔アムロジピンベシル酸塩〕 毒薬 〔ヒドロクロロチアジド〕 該当しない
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存 （「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）
4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 20.1 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。 20.2 分包後は吸湿して軟化・含量低下することがあるので、高温・多湿を避けて遮光して保存すること。
5. 患者向け資料	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	同一成分薬：同一成分の配合剤はない 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、アジルスサルタン ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ニフェジピン、アゼルニジピン等 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
7. 国際誕生年月日	2016年9月28日（国内開発）
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 承認番号：22800AMX00676000 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年11月18日

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	再審査結果通知日：2021 年 12 月 24 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	4 年間：2016 年 9 月 28 日～2020 年 9 月 27 日（終了）										
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない										
13. 各種コード	<table><tr><th>販売名</th><th>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th><th>個別医薬品コード（YJ コード）</th><th>HOT 番号（9 桁）</th><th>レセプト電算処理システム用コード</th></tr><tr><td>ミカトリオ配合錠</td><td>2149122F1026</td><td>2149122F1026</td><td>125165403</td><td>622516502</td></tr></table>	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	ミカトリオ配合錠	2149122F1026	2149122F1026	125165403	622516502
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							
ミカトリオ配合錠	2149122F1026	2149122F1026	125165403	622516502							
14. 保険給付上の注意	「Ⅰ．4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照										

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 生物学的同等性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.1.1) [0005000836]
- 2) 社内資料 生物学的同等性及び食事の影響試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.1.2) [0005000837]
- 3) 降旗謙一ほか: 薬理と治療. 2016 ; 44(5) : 689. [0005000941]
- 4) 社内資料 健康成人での薬物動態試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.2.1) [0005000838]
- 5) 中道昇ほか: 薬理と治療. 2016 ; 44(5) : 703. [0005000940]
- 6) 社内資料 T80/A5 との比較検証試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.3.1) [0005000834]
- 7) Higaki J. *et al.* : Hypertens Res. 2016 ; 40(3) : 251. (PMID: 27761000) [0005001266]
- 8) 社内資料 T80/H12.5 との比較検証試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.3.2) [0005000835]
- 9) Higaki J. *et al.* : Hypertens Res. 2017 ; 40(1) : 51. (PMID: 27581533)
- 10) Wienen W. : Br J Pharmacol. 1993 ; 110(1) : 245. (PMID: 8220885) [0004001508]
- 11) Wienen W. : Cardiovascular Drug Reviews. 2000 ; 18(2) : 127. [0004002117]
- 12) 社内資料 in vitro 試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ホ-16) [0004003832]
- 13) 社内資料 in vitro 試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ホ-18) [0004003833]
- 14) Yamada S. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1994 ; 23(3) : 466. (PMID: 7515992) [0004028706]
- 15) 山中教造ほか: 日本薬理学雑誌. 1991 ; 97(3) : 167. [0004028707]
- 16) Burges RA. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1987 ; 9(1) : 110. (PMID: 2434785) [0004028708]
- 17) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021 ; C-4338-4343
- 18) Davila D. *et al.* : Pharmacology. 1981 ; 22 : 108. (PMID: 7208592) [0004026577]
- 19) 社内資料 血圧の併用試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2.3) [0004028985]
- 20) 社内資料 薬効薬理試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2.1) [0004026704]
- 21) 社内資料 薬効薬理試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.2.2.2) [0004026705]
- 22) Yong CL. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40(12 Pt 1) : 1323. (PMID: 11185630) [0004000300]
- 23) Stangier J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1347. (PMID: 11185633) [0004002517]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 24) 社内資料 健康成人での薬物動態試験 (外国人) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6.2.3) [0004029107]
- 25) 社内資料 健康成人での単回静脈内投与の薬物動態試験 (外国人) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-38) [0004003718]
- 26) Faulkner JK. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 1986 ;22(1) :21. (PMID: 2943308) [0004028719]
- 27) グッドマン・ギルマン薬理書ー薬物治療の基礎と臨床ー第 11 版 : 廣川書店 : 2007 ; 2335. [0004028618]
- 28) Stangier J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1312. (PMID: 11185629) [0004000293]
- 29) Beresford AP. *et al.* : Xenobiotica. 1988 ; 18(2) : 245. (PMID: 2967593) [0004028720]
- 30) Tatami, S. *et al.* : Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19 (1) : 15. (PMID: 15499165) [0004009011]
- 31) 社内資料 ラットにおける ^{14}C -BIBR 277 SE 吸収部位の検討 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-11) [0004003741]
- 32) Beermann B. *et al.* : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 19(5 Pt 1) : 531. (PMID: 1277708) [0004026578]
- 33) 社内資料 ^{14}C -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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-16) [0004003742]
- 34) 社内資料 ^{14}C -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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-16) [0004003742]
- 35) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の胎盤通過 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-34) [0004003720]
- 36) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の乳汁中移行 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-35) [0004003729]
- 37) Naito T. *et al.* : J Hum Lact. 2015;31(2) :301. (PMID: 25447596) [0005001597]
- 38) 社内資料 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-21) [0004003730]
- 39) 社内資料 薬物動態学的薬物間相互作用 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2.3.2) [0004028984]
- 40) 社内資料 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 へ-21) [0004003730]
- 41) 社内資料 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 (2016 年 9 月 28 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-01 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ヘ-23) [0004003732]
- 43) 社内資料-02 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ヘ-23) [0004003732]
- 44) Guengerich FP. *et al.* : J Med Chem. 1991 ; 34(6) : 1838. (PMID: 2061924) [0004028721]
- 45) 社内資料 テルミサルタンの代謝物 BIBR 277-1-O-アシルグルクロン酸抱合体の薬力学的作用の特性の解明: 麻酔下ラットにおけるアンジオテンシン II の昇圧反応の抑制 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-30) [0004003744]
- 46) Stopher DA. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1988 ; 12(Suppl.7) : S55. (PMID: 2467130) [0004028986]
- 47) 萩原俊男ほか: 薬理と治療. 2002 ; 30(Suppl.1) : S7. [0004003891]
- 48) 萩原俊男ほか: 薬理と治療. 2002 ; 30(Suppl.1) : S33. [0004003892]
- 49) 中島光好ほか: 臨床医薬. 1991 ; 7(7) : 1407. [0004028702]
- 50) Ishiguro N. *et al.* : Drug Mtab Disipos. 2006 ; 34 : 1109. (PMID: 16611857) [0005000839]
- 51) Stangier J. *et al.* : J Clin Phamlacol. 2000 ; 40 : 1365. (PMID: 11185635) [0004003928]
- 52) 竜崎崇和ほか: 日本透析医学会雑誌. 1998 ; 31(1) : 45. [0004028723]
- 53) 社内資料 肝機能障害患者の薬物動態試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ト-27) [0004003943]
- 54) 足立幸彦ほか: 薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2923.[0004028716]
- 55) 萩原俊男ほか: 薬理と治療. 2002 ; 30(Suppl.1) : S183. [0004003900]
- 56) 社内資料 高齢者での薬物動態 (海外) /(502.124) (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ト-26) [0004004134]
- 57) 桑島巖ほか: Geriatric Medicine. 1991 ; 29(6) : 899.[0004028715]
- 58) Alwan S. *et al.* : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 ; 73(2) : 123. (PMID: 15669052) [0004023362]
- 59) 社内資料 ウサギ胎児の器官形成期投与試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ニ-12) [0004003796]
- 60) 堀本政夫ほか: 応用薬理. 1991 ; 42(2) : 167. [0004028731]
- 61) Parving HH. *et al.* : N Engl J Med. 2012 ; 367(23) : 2204. (PMID: 23121378) [0004035393]
- 62) Elliot WJ. *et al.* : Lancet. 2007 ; 369(9557) : 201. (PMID: 17240286) [0006000117]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 63) 阿部真也ほか：周産期医学; 47: 1353-1355, 2017. [0005005881]
- 64) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌; 29: 49-54, 2021. [0005005882]
- 65) 社内資料 ラット出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験（2016年9月28日承認，CTD 添付資料 ニ-13）[0004003797]
- 66) Stangier J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1373. (PMID: 11185636) [0004003929]
- 67) Makani H. *et al.* : BMJ. 2013 ; 346 : f360. (PMID: 23358488) [0004035341]
- 68) Pirson Y. *et al.* : Am J Kidney Dis. 1986 ; 8(5) : 338. (PMID: 3538858) [0004023456]
- 69) Johnson AG. *et al.* : Ann Intern Med. 1994 ; 121(4) : 289. (PMID: 8037411) [0004023363]
- 70) Tonkin AL. *et al.* : Baillieres Clin Rheumatol. 1988;2(2) :455. (PMID: 3066502) [0004023460]
- 71) Rai A. *et al.* : Am J Respir Crit Care Med. 2016 ; 193 : A1890. [0005005883]
- 72) Jansson P.S. *et al.* : J Emerg Med. 2018 ; 55(6) : 836. (PMID: 30314927) [0005005884]
- 73) Vadas P. : Am J Emerg Med. 2020 ; 38(6) : 1299.e1. (PMID: 32139213) [0005005885]
- 74) Kane S.P. *et al.* : Perfusion. 2018 ; 33(4) : 320. (PMID: 29173003) [0005005886]
- 75) Laine K. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 : 29. (PMID: 9056049) [0004028732]
- 76) 鵜飼卓ほか編：救急中毒マニュアル 医学書院：1984；67-68. [0004026706]
- 77) Pottegard A. *et al.* : J Intern Med. 2017 ; 282(4) : 322. (PMID: 28480532) [0006000198]
- 78) Pedersen SA. *et al.* : J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):673. (PMID: 29217346) [0006000199]
- 79) 社内資料-01 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（2016年9月28日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003745]
- 80) 社内資料-02 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（2016年9月28日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003745]
- 81) 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（2016年9月28日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003745]
- 82) 社内資料-03 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（2016年9月28日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003745]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 83) 社内資料-04 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 84) 社内資料-05 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 85) 社内資料-06 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 86) 社内資料-07 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 87) 社内資料-08 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 88) 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 89) 社内資料-09 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 90) 社内資料-01 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 91) 社内資料-10 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 92) 社内資料-02 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 93) 社内資料-11 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 94) 社内資料-01 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 95) 社内資料-02 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 96) 社内資料-03 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 97) 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 98) 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料 ホ-31～49, 参ホ-11) [0004003745]
- 99) 社内資料 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-6, 参ニ-4, 5) [0004003779]
- 100) 社内資料 イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-9, 参ニ-8) [0004003793]
- 101) 高井明ほか：応用薬理. 1973 ; 7(2) : 231-244. [0005000840]
- 102) 白波瀬弘明ほか：基礎と臨床. 1982 ; 16(3) : 1284. [0005000841]
- 103) 加藤栄一ほか：基礎と臨床. 1982 ; 16(5) : 2233. [0005000842]
- 104) 社内資料-01 ラット単回経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-01) [0004003774]
- 105) 社内資料-02 テルミサルタンの代謝物 BIBR 277-1-O-アシルグルクロン酸抱合体の薬力学的作用の特性の解明：麻酔下ラットにおけるアンジオテンシン II の昇圧反応の抑制 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ホ-30) [0004003744]
- 106) 飯島護丈ほか：応用薬理. 1991 ; 42(2) : 177.[0004028733]
- 107) 社内資料 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-3, 参ニ-1) [0004003776]
- 108) 社内資料 生理食塩液補給ラット 4 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-4, 参ニ-2) [0004003777]
- 109) 社内資料 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-5, 参ニ-3) [0004003778]
- 110) 社内資料 イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-7, 参ニ-6) [0004003791]
- 111) 社内資料 イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-8, 参ニ-7) [0004003792]
- 112) 社内資料 ラット 26 週間経口投与試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.3.1) [0004026683]
- 113) 社内資料 イヌ 26 週間経口投与試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 2.6.6.3.2) [0004026684]
- 114) 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 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料ニ-16) [0004003800]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 115) 社内資料 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-14, 参ニ-26) [0004003798]
- 116) 社内資料 培養細胞を用いた遺伝子前進突然変異試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-15) [0004003799]
- 117) 社内資料 マウス骨髄を用いた小核試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-17) [0004003801]
- 118) 社内資料 ラットがん原性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-18, 参ニ-27) [0004003802]
- 119) 社内資料 マウスがん原性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-19, 20 参ニ-28) [0004003803]
- 120) 社内資料 マウスがん原性試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-19) [0004003803]
- 121) Bucher JR. *et al.* : J Applied Tox. 1990 ; 10(5) : 359. (PMID: 2254588) [0005000844]
- 122) 社内資料 ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-10, 参ニ-24) [0004003947]
- 123) 社内資料 ラット胎児の器官形成期投与試験 (2016 年 9 月 28 日承認, CTD 添付資料二-11, 参ニ-24) [0004003795]
- 124) 社内資料 ラット胚・胎児発生に関する試験 (2016 年 9 月 28 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

海外では発売されていない。(2025年5月現在)

2. 海外における臨床 支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(米国添付文書、オーストラリア分類)

本剤は、海外では販売されていないが、本剤の各主成分の米国添付文書、オーストラリア分類は以下のとおりである。

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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^{63, 64)}。

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。

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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。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]

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、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
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。アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁶⁾。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。

出典	記載内容
米国の添付文書	telmisartan : (2022 年 12 月) Pregnancy <u>Risk Summary</u> MICARDIS 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 (<i>see Clinical Considerations</i>). 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 (<i>see Data</i>). When pregnancy is detected, discontinue MICARDIS 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly. <i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i> Use of drugs that act on the RAS in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: oligohydramnios, reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. In patients taking MICARDIS during pregnancy, perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. If oligohydramnios is observed, discontinue MICARDIS, unless it is considered lifesaving for the mother. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of <i>in utero</i> exposure to MICARDIS for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

出典	記載内容
米国の添付 文書	Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of telmisartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Telmisartan is present in the milk of lactating rats (<i>see Data</i>). 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.
	amlodipine : (2023 年 2 月) Pregnancy <u>Risk Summary</u> The limited available data based on post-marketing reports with NORVASC use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy [<i>see Clinical Considerations</i>]. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental effects when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate during organogenesis at doses approximately 10 and 20-times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold). Amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose [<i>see Data</i>]. 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%-4% and 15%-20%, respectively. Clinical Considerations <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly. Lactation <u>Risk Summary</u> Limited available data from a published clinical lactation study reports that amlodipine is present in human milk at an estimated median relative infant dose of 4.2%. No adverse effects of amlodipine on the breastfed infant have been observed. There is no available information on the effects of amlodipine on milk production.

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

出典	記載内容
米国の添付 文書	hydrochlorothiazide : (2024 年 8 月) Pregnancy : Teratogenic Effects : Studies in which hydrochlorothiazide was orally administered to pregnant mice and rats during their respective periods of major organogenesis at doses up to 3000 and 1000 mg hydrochlorothiazide/kg, respectively, provided no evidence of harm to the fetus. There are, however, no adequate and well controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. Nonteratogenic Effects : Thiazides cross the placental barrier and appear in cord blood. There is a risk of fetal or neonatal jaundice, thrombocytopenia, and possibly other adverse reactions that have occurred in adults. Nursing Mothers: Thiazides are excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue hydrochlorothiazide, taking into account the importance of the drug to the mother.

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

出典	記載内容
オーストラ リアの分類: Prescribing medicines in pregnancy database (Telmisartan: 2022 年 7 月) Amlodipine: 2024 年 8 月 Hydrochlorothi azide: 2022 年 9 月)	telmisartan : 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. amlodipine : C hydrochlorothiazide : C Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

- (2) 小児等に関する記載
該当資料なし

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) 粉碎
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

013470-M