イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD
に関する資料

塩野義製薬株式会社

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

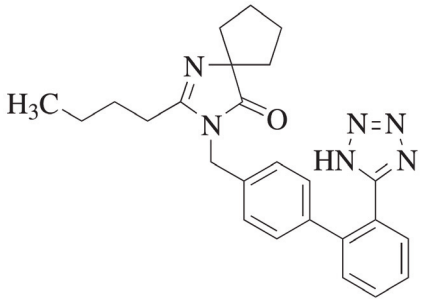
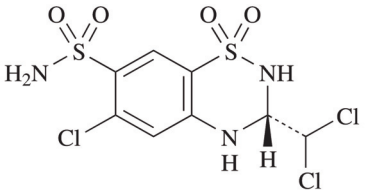
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

S-474474 はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) のイルベサルタンとチアジド系利尿薬のトリクロルメチアジドとの配合剤である.

本剤の申請用量は，イルベサルタンの承認用量のうち 100 mg 又は 200 mg と，トリクロルメチアジドの承認用量のうち最低用量の 2 mg の 1/2 量となる 1 mg との組合せとした (表 1.5-1). また，製剤として高低 2 用量を揃えることにより，個々の患者の状態に応じた用量調整を可能とした.

表 1.5-1　S-474474 の配合成分，構造式及び用量

一般名	構造式	S-474474 の用量
イルベサルタン		I 100 mg/T 1 mg 又は I 200 mg/T 1 mg
トリクロルメチアジド	 及び鏡像異性体	

I: イルベサルタン，T: トリクロルメチアジド

イルベサルタンはフランス Sanofi 社で見出された ARB で，レニン・アンジオテンシン (RA) 系の最終産物であるアンジオテンシンⅡの強い昇圧作用を受容体レベルで阻害することにより持続した降圧効果を示す．1997 年よりヨーロッパ各国及び米国で承認され，2012 年 2 月現在 97 ヵ国で販売されている．日本ではイルベタン®錠及びアバプロ®錠として，2008 年 4 月に高血圧症の適応で製造販売承認を取得した. 日本での高血圧症に対する承認用量は 1 日 1 回 50～200 mg (通常用量は 50～100 mg) である.

一方，トリクロルメチアジドは，チアジド系利尿薬であり，遠位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制して循環血液量を減少させることにより降圧効果を示す．米国 Schering-Plough 社 (現米国 Merck 社) で開発され，日本ではフルイトラン®錠として，1960 年 11 月から販売されており，50 年以上使用されている．承認用量は 1 日 2～8 mg を 1～2 回に分割投与であり，日本において最も多く処方されているチアジド系利尿薬である.

高血圧症の薬物治療では，単剤のみで降圧目標を達成できる割合は高くはない．ARB とチアジド系利尿薬という作用機序の異なる降圧薬を組合せることで，強い降圧効果が期待され，降

圧薬単剤では効果不十分な患者の治療選択肢となり得る．また，チアジド系利尿薬は血清カリウム値低下や高尿酸血症，脂質代謝異常，耐糖能異常等の副作用が知られているが，少量の使用でこのような副作用の軽減が期待できる．

このように，イルベサルタンとトリクロルメチアジドの組合せは臨床上の有用性が高いと考えられることから，本剤を供給することは，両薬剤を併用投与している患者やイルベサルタン単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得る．また，服薬錠数が 2 錠から 1 錠に減少し，患者の服薬コンプライアンスが高まり，降圧目標の達成率の増加と長期間にわたる血圧管理が期待できる．

現在，日本では，ARB とチアジド系利尿薬との配合剤が 4 剤販売されているが，ARB としてイルベサルタンを含む配合剤，及び日本で最も使用されているチアジド系利尿薬であるトリクロルメチアジドを含有する配合剤のいずれも販売されていない．

以上を踏まえ，塩野義製薬株式会社はイルベサルタンとトリクロルメチアジドの配合剤は高い有効性，安全性及び利便性をもつ薬剤になり得ると考えた．

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発は日本のみで計画し，20[redacted] 年から非臨床試験を，20[redacted] 年から臨床試験を開始した．開発の経緯を図 1.5-1 に示す．

また，本剤の開発に際し，以下の治験相談を行った．

- 医薬品[redacted]相談 (受付番号：第[redacted] 号，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日面談)

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は，20[redacted] 年[redacted] 月より実施した．

高血圧自然発症ラットにおいて，イルベサルタンは媒体対照と比較して有意で安定した降圧作用を示したが，トリクロルメチアジドは有意な降圧作用を示さなかった．イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの併用投与は，イルベサルタンの単独投与と比較して，更に強い降圧作用を示し，有意差が認められた．また，いずれの投与においても心拍数には影響がなかった．更に，高血圧自然発症ラットにおいて，イルベサルタンはトリクロルメチアジドの利尿作用を減弱させなかった．

1.5.2.1.2 薬物動態試験

薬物動態試験は，ラットを用いて 20[redacted] 年[redacted] 月より実施した．

イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの [^{14}C]-標識体を用いて，ラットにおける併用経口投与時の血漿中濃度を測定した結果，[^{14}C]-イルベサルタン投与時の血漿中放射能及びイルベサルタン濃度推移はトリクロルメチアジド併用による影響を受けず，[^{14}C]-トリクロルメチアジド投与時の血漿中放射能及びトリクロルメチアジド濃度推移もイルベサルタン併用による影響を受けなかった．[^{14}C]-トリクロルメチアジドのラットにおける組織分布を検討した結果，経口

投与後の放射能は速やかに各組織に移行し，投与後 24 時間には大部分の組織で定量下限未満にまで低下した．投与後 336 時間では，皮膚 (0.007 μg 当量/g) のみに放射能が検出されたが，濃度は定量下限近くまで低下していた. [^{14}C]-トリクロルメチアジドのラットにおける *in vivo* 代謝物を検索した結果，血漿及び尿中には，主に未変化体が検出され，その他に脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出された. また, [^{14}C]-トリクロルメチアジドの *in vitro* 代謝を，凍結ヒト肝細胞を用いて調べた結果，大部分が未変化体のまま残存しており，脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出されたのみで, トリクロルメチアジドはほとんど代謝を受けないことが確認された．[^{14}C]-トリクロルメチアジドのラットにおける排泄を検討した結果，主排泄経路は尿中排泄であることが明らかとなった．ヒト肝ミクロソームを用いてトリクロルメチアジドのヒト主要チトクローム P450 分子種に対する影響を検討した結果, トリクロルメチアジドはいずれのチトクローム P450 分子種に対しても顕著な阻害作用を示さなかった.

1.5.2.1.3 毒性試験

ラット 2 週間反復併用経口投与毒性試験を用量設定試験として 20[redacted] 年[redacted] 月より, ラット 3 ヵ月反復併用経口投与毒性試験を GLP 基準適合試験として 20[redacted] 年[redacted] 月より, それぞれ実施した.

ラット 3 ヵ月反復併用経口投与毒性試験 [投与量 (イルベサルタン/トリクロルメチアジド) : 30/0，30/0.3，30/1，30/3 及び 0/3 mg/kg/日] において，各被験物質の全身曝露量に併用投与による影響は認められなかった．体重増加抑制が全併用投与群で認められたが，30/3 mg/kg/日投与群の雄における抑制の程度は他の併用群に比べ明らかに大きかった．また，30/3 mg/kg/日投与群の雌では肉眼的に腺胃粘膜に暗赤色巣が認められ，病理組織学的検査では，腺胃粘膜の糜爛が認められた．併用投与により認められた他の変化は軽度で，関連する臨床検査パラメータの変動を伴わない及び/又は組織学的変化を伴わない変化や体重減少の二次的な変化と考えられるため，毒性学的に意義がないと判断した．1 ヵ月の回復期間終了後には，体重や腺胃粘膜の変化は回復した．以上の結果から，本試験における無毒性量はイルベサルタン/トリクロルメチアジド：30/1 mg/kg/日と判断した.

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 第 1 相試験

(1) 薬物相互作用試験 (E6911 試験)

日本人健康成人男性を対象に，イルベサルタン 200 mg 及びトリクロルメチアジド 1 mg について，各々の単独投与時と併用投与時の血漿中濃度を測定し，配合成分間の薬物動態学的相互作用を検討した.

イルベサルタン併用投与によるトリクロルメチアジドの薬物動態への影響及びトリクロルメチアジド併用投与によるイルベサルタンの薬物動態への影響はほとんどないことが示された. また，安全性にも問題なく，両薬剤間に臨床上問題となる薬物相互作用は認められなかった.

(2)　食事の影響試験 (E6912 試験)

日本人健康成人男性を対象に，S-474474 [イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg (I 200/T 1)] 配合錠の市販予定製剤を用いて，空腹時投与時及び食後投与時のイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態及び安全性を 2 群 2 期クロスオーバー法にて非盲検下で検討した.

イルベサルタンの C_{max} は食事の影響を受けなかったが，空腹時投与に比べ食後投与でイルベサルタンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 22%低下し，トリクロルメチアジドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 28%，25%低下した．有害事象の発現率は空腹時投与と食後投与でそれぞれ 5.3% (1/19 例)，5.0% (1/20 例) であり，投与条件によらずほぼ同じであった.

(3)　生物学的同等性試験 (E6913 試験)

日本人健康成人男性を対象に，S-474474 [イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg (I 100/T 1)] 配合錠の市販予定製剤と，イルベサルタン 100 mg 錠 1 錠及びトリクロルメチアジド 1 mg 錠 1 錠の併用投与時の生物学的同等性について，2 群 2 期クロスオーバー法にて非盲検下で検討した．また，S-474474 (I 200/T 1) 配合錠の市販予定製剤と，イルベサルタン 100 mg 錠 2 錠及びトリクロルメチアジド 1 mg 錠 1 錠の併用投与時の生物学的同等性についても同様に検討した.

その結果，いずれも生物学的同等性の判定基準を満たしたことから，単剤併用と S-474474 配合剤は生物学的に同等と判断した.

1.5.2.2.2 第 2 相試験

(1)　高血圧症患者対象薬物動態試験 (E6921 試験)

日本人本態性高血圧症患者を対象に，S-474474 (I 200/T 1) 配合錠の市販予定製剤を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの薬物動態を検討した.

S-474474 (I 200/T 1) の反復投与によるイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態への影響はみられなかった.

1.5.2.2.3 第 3 相試験

(1)　イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験 (E6931 試験)

イルベサルタン 100 mg 単剤で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に，イルベサルタン 100 mg 単剤を対照とした二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した.

適格性判定期においてイルベサルタン 100 mg 単剤を 6 週間投与した後，二重盲検期への移行にあたって，降圧効果が不十分な (トラフ時坐位収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上) 患者のみを適格性判定期終了時のトラフ時坐位拡張期血圧により動的割付け (最小化法) を行った．イルベサルタン 100 mg 単剤，S-474474 [イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 0.5 mg (I 100/T 0.5)] 又は S-474474 (I 100/T 1) のいずれかを 1 日 1 回 8 週間投与した.

トラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧変化量は，S-474474 (I 100/T 1) 群がイルベサルタン 100 mg 群に比べて有意に大きく，S-474474 (I 100/T 1) はイルベサルタン 100 mg 単剤投与に対

し有意に高い降圧効果を示した．一方，S-474474 (I 100/T 0.5) 群の降圧効果はイルベサルタン 100 mg 単剤群に比べて有意なものではなかった．

また，S-474474 (I 100/T 1) 群及び S-474474 (I 100/T 0.5) 群で発現した主な有害事象及び副作用はイルベサルタン単剤又はトリクロルメチアジド単剤で既に知られているものであった．

以上より，S-474474 (I 100/T 1) はイルベサルタン 100 mg 単剤投与時と比較してより高い降圧効果が期待でき，その安全性に大きな問題はないと考えられる．

(2)　イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験 (E6933 試験)

本態性高血圧症患者を対象に，イルベサルタン 200 mg 単剤投与群を対照とした二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した．観察期 4 週間にプラセボを投与した後，治療期への移行にあたって，観察期終了時のトラフ時坐位拡張期血圧，年齢，性別及び罹病期間による動的割付け (最小化法) を行い，S-474474 (I 200/T 1)，S-474474 (I 100/T 1) 又はイルベサルタン 200 mg 単剤を 1 日 1 回 8 週間投与した．

その結果，トラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧変化量は，S-474474 (I 200/T 1) 群がイルベサルタン 200 mg 単剤群に比べて有意に大きく，S-474474 (I 200/T 1) はイルベサルタン 200 mg 単剤よりも高い降圧効果を示した．また，S-474474 (I 200/T 1) 群のトラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧変化量は，S-474474 (I 100/T 1) 群を上回った．

S-474474 (I 200/T 1) 群で発現した有害事象及び副作用の発現率はイルベサルタン 200 mg 単剤群及び S-474474 (I 100/T 1) 群のいずれに対しても有意差はみられなかった．更に，S-474474 (I 200/T 1) 群及び S-474474 (I 100/T 1) 群で発現した主な有害事象及び副作用はイルベサルタン単剤及びトリクロルメチアジド単剤で既に知られているものであった．

以上より，S-474474 (I 200/T 1) はイルベサルタン 200 mg 単剤又は S-474474 (I 100/T 1) と比較してより高い降圧効果が期待でき，その安全性に大きな問題はないと考えられる．

(3)　長期投与試験 (E6932 試験)

本態性高血圧症患者を対象として，非盲検多施設共同試験を実施した．本治験の投与開始用量は S-474474 (I 100/T 1) とし，投与 4 週後の降圧効果が不十分な患者 (トラフ時坐位収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上) は，S-474474 (I 200/T 1) に増量した．また，降圧効果が十分な患者では，S-474474 (I 100/T 1) を継続投与した．投与開始 8 週以後は被験者の血圧コントロールの状態と忍容性を総合的に判断したうえで，治験薬の用量変更や他の降圧薬の併用も可能とした．

S-474474 (I 100/T 1) 又は S-474474 (I 200/T 1) の降圧効果は投与 52 週後でも認められた．また，治療期を通して他の降圧薬の併用がなかった被験者においても，S-474474 (I 100/T 1) 又は S-474474 (I 200/T 1) は 52 週間持続した降圧効果を示した．本治験で発現した主な有害事象及び副作用はイルベサルタン単剤又はトリクロルメチアジド単剤で既に知られているものであった．

以上より，長期投与による降圧効果の減弱はみられず耐薬性も認められなかった．また，S-474474 (I 100/T 1) 及び S-474474 (I 200/T 1) の 52 週間投与により，安全性に大きな問題がないことが確認された．

以上の試験成績により本剤の有効性，安全性が確認されたものの，過度な血圧低下の恐れが完全には否定できないことから，表 1.5-2 に示す効能・効果，用法・用量で申請を行うこととした．

表 1.5-2　効能・効果，用法・用量

効能・効果	高血圧症
用法・用量	成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 又は 200 mg/1 mg) 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．

1.5.3 本剤の特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験結果からみた特徴

- イルベサルタン及びトリクロルメチアジドを併用する科学的合理性がある

高血圧自然発症ラットにおけるイルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用投与による降圧作用並びに利尿作用を検討した結果，イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの併用投与は，それぞれを単独で投与した場合と比較して，有意な降圧作用を示した．一方，心拍数は，単独投与，併用投与のいずれにおいても，媒体を投与した場合と差がなかった．また，イルベサルタンはトリクロルメチアジドの利尿作用を減弱させなかった．

1.5.3.2 臨床試験結果からみた特徴

- イルベサルタンとトリクロルメチアジドを配合することにより，イルベサルタン単剤よりも強い降圧効果が得られる

E6931 試験において，イルベサルタン 100 mg 単独投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に，S-474474 配合剤 (I 100/T 1) 投与時とイルベサルタン 100 mg 単剤投与時を比較した場合，有意に高い降圧効果を示した．

E6933 試験において，本態性高血圧症患者を対象に，S-474474 配合剤 (I 200/T 1) 投与時とイルベサルタン 200 mg 単剤投与時を比較した場合，有意に高い降圧効果を示した．

- 長期間持続する降圧効果が得られる

E6932 試験において，本態性高血圧症患者を対象に，S-474474 配合剤 (I 100/T 1) 又は，S-474474 配合剤 (I 200/T 1) を 52 週間投与した場合，降圧効果は持続し，減弱は認められなかった．

- ガイドラインで推奨されている少量の利尿薬を配合した薬剤である

チアジド系利尿薬の副作用としてよく知られている低カリウム血症，耐糖能低下，高尿酸

血症等の代謝系への影響は用量依存的である．本剤のトリクロルメチアジド含量は通常用量下限の更に 1/2 量であることから，これらの副作用を軽減することが期待できる．

- 服薬コンプライアンスの向上が期待できる

  複数の錠剤を投与する併用療法に対して，配合剤は服薬錠数を減少させ，患者の服薬コンプライアンスが高まり，降圧目標の達成率の増加と長期間にわたる血圧管理が期待できる．

- 日本で初めてのトリクロルメチアジドを含有した配合剤である

  現在，日本では，ARB とチアジド系利尿薬との配合剤が 4 剤販売されているが，チアジド系利尿薬のうち，日本において最も多く処方されているトリクロルメチアジドを含有する配合剤は販売されていない．

  イルベサルタンとトリクロルメチアジドの組合せは臨床上の有用性が高いことが示されたことから，本配合剤を供給することは，患者の新たな治療選択肢となり得る．

- イルベサルタンの含量が異なる 2 製剤により個々の患者に合わせた用量選択が可能となる

  製剤として 2 含量揃えることにより，個々の患者の状態に応じた用量調整が可能となる．

本剤の「ベネフィットとリスクに関する結論」は 2.5.6 項に示した．

図 1.5-1　S-474474 の開発の経緯図

資料区分	試験項目		国内	海外	添付資料番号
品質に関する試験	製剤	製剤検討，製造，品質評価	○		3.2.P.1～3.2.P.7
		安定性	○		3.2.P.8.1～3.2.P.8.3
薬理試験	効力を裏付ける試験		○		4.2.1.1-01, 02
薬物動態試験	分析法・バリデーション		○		4.2.2.1-01～03
	吸収，分布，代謝，排泄の試験		○		4.2.2.2-01 4.2.2.4-01 4.2.2.5-01
				○	4.2.2.3-01
毒性試験	反復投与毒性		○		4.2.3.2-01 4.2.3.2-02 (参考資料)
臨床試験	ヒト生体試料		○		5.3.2.2-01, 02
	第1相	薬物相互作用試験	○		5.3.3.1-01
		食事の影響試験	○		5.3.1.1-01
		生物学的同等性試験	○		5.3.1.2-01
	第2相	高血圧症患者対象薬物動態試験	○		5.3.3.2-01
	第3相	イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験	○		5.3.5.1-01
		イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験	○		5.3.5.1-02
		長期投与試験	○		5.3.5.2-01

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等

S-474474 は本邦のみで開発し，外国ではいずれの国においても開発，販売していない.

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

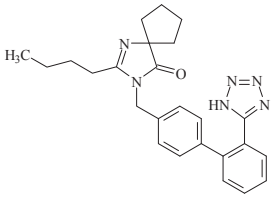
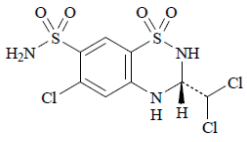
第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

塩野義製薬株式会社

1. イルベサルタン／トリクロルメチアジド

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
販売名	イルトラ®配合錠 LD，イルトラ®配合錠 HD
会社名	塩野義製薬株式会社
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	イルベサルタン  トリクロルメチアジド  及び鏡像異性体
剤型・含量	錠剤 イルトラ配合錠 LD（イルベサルタン 100mg／トリクロルメチアジド 1mg） イルトラ配合錠 HD（イルベサルタン 200mg／トリクロルメチアジド 1mg）
効能・効果	**高血圧症** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 過度な血圧低下のおそれ等があり，本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
用法・用量	**成人には 1 日 1 回 1 錠（イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100mg／1mg 又は 200mg／1mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。** **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 原則として，イルベサルタン 100mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg の投与を，イルベサルタン 200mg，又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 200mg／1mg の投与を検討すること。
禁忌	**1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者** **2. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者** **3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］** **4. 無尿の患者又は透析中の患者［トリクロルメチアジドの効果が期待できない。］** **5. 急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］** **6. 体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者［トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症，低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］** **7. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）］**

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 血清カリウム値異常の患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 重篤な腎障害のある患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］ (4) 肝疾患，肝障害のある患者［肝機能を更に悪化させるおそれがある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため，胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。トリクロルメチアジドは進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発することがある。］ (5) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［トリクロルメチアジドによる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。］ (6) 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。］ (7) 本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者［トリクロルメチアジドにより高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。］ (8) 下痢，嘔吐のある患者［トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。］ (9) 高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者［トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。］ (10)ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］ (11)減塩療法時の患者［トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。］ (12)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (13)交感神経切除後の患者［トリクロルメチアジドの降圧作用が増強される。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤はイルベサルタン100mgあるいは200mgとトリクロルメチアジド1mgの配合剤であり，イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため，適切に本剤の使用を検討すること。 (2) イルベサルタンは両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者において，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。 (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。 (4) 腎機能障害患者では，血清クレアチニン値上昇のおそれがあるので，定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。 (5) トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので，定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。 (6) トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので，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与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7)イルベサルタンは高カリウム血症の患者において，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。 (8) アリスキレンを併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすお

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	それがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。 (9)本剤の投与によって，**一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので，そのような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，特に次の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。 1）利尿降圧剤投与中の患者 2）厳重な減塩療法中の患者 (10)イルベ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重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (11)降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，**高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作**する際には注意させること。 (12)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (13)トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので，**電解質失調，脱水に十分注意**すること。 (14)連用する場合，トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。 (15)夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	3. **相互作用** **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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン，トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	イルベサルタン： 機序:アルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子:腎機能障害のある患者
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60ml/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	イルベサルタン： 併用によりレニン･アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） COX-2 選択的阻害剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により,本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。	イルベサルタン： プロスタグランジンの合成阻害により,腎血流量が低下するためと考えられる。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 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る腎内プロスタグランジンの減少が，水･ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗する。
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は血管拡張作用を有するので,チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ノルアドレナリン，アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド： 併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが,動物試験で報告されている。

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド： 利尿剤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・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ACE 阻害剤，β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので，降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により，降圧作用が増強されるとの報告がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン，ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し，ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値，ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤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。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 共にカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド： これらの薬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り，本剤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おそれがある。	トリクロルメチアジド： 機序は明確ではないが，チアジド系利尿剤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。
リチウム 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（振戦，消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが，長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム，リチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度が上昇する。
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	トリクロルメチアジド： コレスチラミンの吸着作用により，利尿剤の吸収が阻害される。

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	**4. 副作用** 承認時における副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）は，安全性評価対象例 562 例中 81 例(14.4%)に認められた。主な副作用は，血中尿酸値上昇 32 例(5.7%)，ALT（GPT）上昇 9 例（1.6%），高尿酸血症 5 例（0.9%）であった。 **⑴重大な副作用** 1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面，口唇，咽頭，舌等の腫脹を症状とする血管浮腫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し，適切な処置を行うこと。 2) **ショック，失神，意識消失（頻度不明）**：ショック，血圧低下に伴う失神，意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，冷感，嘔吐，意識消失等があらわれた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中，利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 3) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。 4) **低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感，食欲不振，嘔気，嘔吐，痙攣，意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。 5) **腎不全（頻度不明）**：腎不全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し，適切な処置を行うこと。 6) **肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP の上昇等の肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 9) **再生不良性貧血（0.1%未満）**：再生不良性貧血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こと。 **⑵重大な副作用（類薬）** **間質性肺炎，肺水腫**：トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで，間質性肺炎，肺水腫があらわれることが報告されている[1)～3)]。

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）

使用上の注意

(3)その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明[注1]	0.1～5%未満
過敏症[注2]	**蕁麻疹，そう痒，顔面潮紅**	**発疹，光線過敏症**
循環器	血圧低下，頻脈，徐脈，心室性期外収縮，心房細動	動悸，起立性低血圧
精神神経系	もうろう感，眠気，不眠，知覚異常	めまい，しびれ感，頭痛
消化器	悪心，嘔吐，便秘，下痢，胸やけ，食欲不振，口渇，腹部不快感，膵炎，唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH 上昇，Al-P 上昇	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇
腎臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿沈渣異常，尿中蛋白陽性	
血液	白血球増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，紫斑	好酸球増加，赤血球減少，白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇（5.7%），低カリウム血症，低クロール性アルカローシス，血中カルシウムの上昇等の電解質失調，コレステロール上昇，高血糖症	血清脂質増加，高尿酸血症，血清カリウム上昇
眼	視力異常（霧視等），黄視症	
その他	胸痛，倦怠感，ほてり，浮腫，味覚異常，発熱，関節痛，筋痛，背部痛，筋力低下，総蛋白減少，CRP 上昇，性機能異常，鼻閉，全身性紅斑性狼瘡の悪化，筋痙攣	咳嗽，CK（CPK）上昇，頻尿

注１：血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用。

注２：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]

(2) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。

(3) 特に心疾患等のある高齢者では，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。

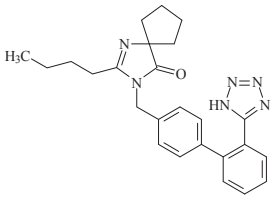
(4) 高齢者では，トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症，低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カ

一般的名称	イルベサルタン／トリクロルメチアジド（Irbesartan／Trichlormethiazide）
使用上の注意	リウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の奇形，肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では，新生児又は乳児に高ビリルビン血症，血小板減少等を起こすことがある。また，利尿効果に基づく血漿量減少，血液濃縮，子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］ (2) 授乳中の婦人への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［イルベサルタンの動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また，イルベサルタンの動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50mg／kg／日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている。］ **7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ **8. 臨床検査結果に及ぼす影響** トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。 **9. 過量投与** **徴候，症状**：著しい血圧低下，頻脈が主な症状と考えられる。 **処置**：イルベサルタンにおいては十分に観察のうえ，催吐又は胃洗浄を行うこととされている。なお，イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。 **10. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
添付文書 作成年月日	―
備考	

2. イルベサルタン

一般的名称	イルベサルタン（Irbesartan）
販売名	イルベタン®錠 50mg，イルベタン®錠 100mg アバプロ®錠 50mg，アバプロ®錠 100mg
会社名	塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2008 年 4 月 16 日
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	錠剤（50mg，100mg）
効能・効果	**高血圧症**
用法・用量	**通常，成人にはイルベサルタンとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最大投与量は 200mg までとする。**
禁忌	**1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ 3. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）］**
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 高カリウム血症の患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 重篤な腎機能障害のある患者 ［過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。］ (4) 肝障害のある患者，特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者［本剤は主に胆汁中に排泄されるため，これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (5) 脳血管障害のある患者［過度の降圧が脳血流不全を引き起こし，病態を悪化させるおそれがある。］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

一般的名称	イルベサルタン（Irbesartan）
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (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においては，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。 (2) 高カリウム血症の患者においては，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。 また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。 (3) アリスキレンを併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。 (4) 本剤の投与によって，**一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので，そのような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，特に次の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (5) 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 **3. 相互作用** **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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン， トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） COX-2 選択的阻害剤	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により，本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害により，腎血流量が低下するためと考えられる。

一般的名称	イルベサルタン（Irbesartan）
使用上の注意	**4. 副作用** 承認時における副作用（自他覚症状）は，安全性評価対象例 898 例中 117 例（13.0%）に認められた。主なものは，めまい 24 例(2.7%)，咳嗽 14 例(1.6%)，頭痛 10 例(1.1%)であった。また，臨床検査値の異常変動は，臨床検査値が評価された安全性評価対象例 896 例中 140 例（15.6%）に認められた。主なものは，CK（CPK）上昇 32 例（3.6%），ALT（GPT）上昇 21 例（2.3%），AST（GOT）上昇 18 例（2.0%）であった。 **(1) 重大な副作用** 1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面，口唇，咽頭，舌等の腫脹を症状とする血管浮腫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し，適切な処置を行うこと。 2) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。 3) **ショック，失神，意識消失（頻度不明）**：ショック，血圧低下に伴う失神，意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，冷感，嘔吐，意識消失等があらわれた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中，厳重な減塩療法中，利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 4) **腎不全（頻度不明）**：腎不全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し，適切な処置を行うこと。 5) **肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）**：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP の上昇等の肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 6) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK(CPK)上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 **(2) その他の副作用** 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じて，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	0.1～5%未満	頻度不明[注1]
過敏症[注2]	**発疹，蕁麻疹，そう痒**	
循環器	動悸，血圧低下，起立性低血圧，徐脈，心室性期外収縮，心房細動	頻脈
精神神経系	めまい，頭痛，もうろう感，眠気，不眠，しびれ感	
消化器	悪心，嘔吐，便秘，下痢，胸やけ，胃不快感，腹痛	
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，LDH 上昇，ビリルビン上昇，Al-P 上昇，γ-GTP 上昇	
腎臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿中蛋白陽性，尿沈渣異常	
血液	赤血球減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，白血球減少，好酸球増加，白血球増加	

一般的名称	イルベサルタン（Irbesartan）
使用上の注意	

種類／頻度	0.1～5%未満	頻度不明[注1)]
その他	咳嗽，胸痛，倦怠感，ほてり，浮腫，霧視，頻尿，味覚異常，発熱，関節痛，筋痛，背部痛，筋力低下，CK（CPK）上昇，血清カリウム上昇，尿酸上昇，コレステロール上昇，総蛋白減少，CRP 上昇	性機能異常

注 1：海外の臨床試験成績に基づく副作用のため頻度不明
注 2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与
(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［脳梗塞等が起こるおそれがある。］
(2) 国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の奇形，肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。］
(2) 授乳中の婦人への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また，動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。］

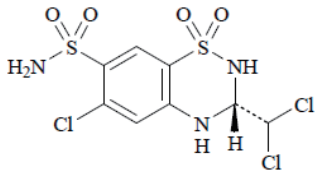
7. 小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 過量投与
徴候，症状：著しい血圧低下，頻脈が主な症状と考えられる。
処置：十分に観察のうえ，催吐又は胃洗浄を行う。なお，本剤は血液透析では除去できない。

9. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

添付文書 作成年月日	2013 年 3 月
備考	

3. トリクロルメチアジド

一般的名称	トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）
販売名	フルイトラン®錠 1mg，フルイトラン®錠 2mg
会社名	塩野義製薬株式会社
承認年月日	フルイトラン錠 1mg：2009 年 1 月 14 日 フルイトラン錠 2mg：1960 年 8 月 22 日
再審査年月日	
再評価年月日	1998 年 3 月 12 日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤型・含量	錠剤（1mg，2mg）
効能・効果	**高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧** **心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫** **月経前緊張症**
用法・用量	**通常，成人にはトリクロルメチアジドとして 1 日 2～8mg を 1～2 回に分割経口投与する。** **なお，年齢，症状により適宜増減する。** **ただし，高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また，悪性高血圧に用いる場合には，通常，他の降圧剤と併用すること。**
禁忌	**1. 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］** **2. 急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］** **3. 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。］** **4. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者**
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 進行した肝硬変症のある患者［肝性昏睡を誘発することがある。］ (2) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［急激な利尿があらわれた場合，急速な血漿量減少，血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］ (3) 重篤な腎障害のある患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］ (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者［肝機能を更に悪化させるおそれがある。］ (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，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。］ (6) 下痢，嘔吐のある患者［電解質失調を起こすおそれがある。］ (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。］ (8) ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］ (9) 減塩療法時の患者［低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。］ (10)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (11)乳児［「小児等への投与」の項参照］ (12)交感神経切除後の患者［本剤の降圧作用が増強される。］ (3)～(11)項は「副作用 (1)重大な副作用 2)，3)及び(3)その他の副作用 代謝異常」の項参照

一般的名称	トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(1) 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**，**脱水に十分注意し**，**少量から投与**を開始して，徐々に増量すること。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，**高所作業**，**自動車の運転等危険を伴う機械を操作**する際には注意させること。

3. 相互作用

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
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので，チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ノルアドレナリン，アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等を行うこと。	併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが，動物試験で報告されている。
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	麻痺作用を増強することがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	利尿剤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・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ACE 阻害剤，β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので，降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により，降圧作用が増強されるとの報告がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン，ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し，ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値，ジギタリス血中濃度等に注意すること。	チアジド系利尿剤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。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	これらの薬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り，本剤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。

一般的名称	トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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おそれがある。	機序は明確ではないが，チアジド系利尿剤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。
リチウム 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（振戦，消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが，長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム，リチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度が上昇する。
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	コレスチラミンの吸着作用により，利尿剤の吸収が阻害される。
非ステロイド系消炎鎮痛剤 インドメタシン等	利尿降圧作用が減弱されることがある。	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る腎内プロスタグランジンの減少が，水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗する。

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 347 例中，副作用は 24 例（6.9%）に認められた。

(1) 重大な副作用

1) **再生不良性貧血（0.1%未満）**：再生不良性貧血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こと。

2) **低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感，食欲不振，嘔気，嘔吐，痙攣，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，直ちに適切な処置を行うこと。

3) **低カリウム血症（頻度不明）**：倦怠感，脱力感，不整脈等を伴う低カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，直ちに適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎，肺水腫：類似化合物のヒドロクロロチアジドで，間質性肺炎，肺水腫があらわれることが報告されている。

一般的名称	トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）
使用上の注意	

(3) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1]	**発疹，顔面潮紅，光線過敏症**		
血液[注1]			**白血球減少，血小板減少，紫斑**
代謝異常	電解質失調（低クロール性アルカローシス，血中カルシウムの上昇等），血清脂質増加[注2]，高尿酸血症[注2]，高血糖症[注2]		
肝臓			肝炎
消化器		食欲不振，悪心・嘔吐，口渇，腹部不快感，便秘	胃痛，膵炎，下痢，唾液腺炎
精神神経系		眩暈，頭痛	知覚異常
眼			視力異常（霧視等），黄視症
その他		倦怠感，動悸	鼻閉，全身性紅斑性狼瘡の悪化，筋痙攣

注1 ：症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。
注2 ：異常が認められた場合には，減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には，次の点に注意し，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。
(2) 特に心疾患等のある高齢者では，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。
(3) 高齢者では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。]
(4) 高齢者では，低ナトリウム血症，低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期には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。[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) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[類薬で母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

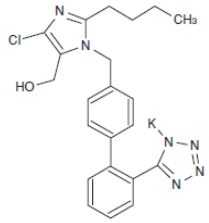
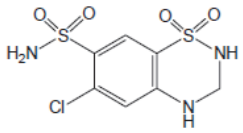
乳児は電解質のバランスがくずれやすいため，慎重に投与すること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

一般的名称	トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）
使用上の注意	**9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
添付文書 作成年月日	2011 年 2 月
備考	

4. ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)
販売名	プレミネント®配合錠
会社名	MSD 株式会社
承認年月日	2009 年 3 月 12 日
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	ロサルタンカリウム  ヒドロクロロチアジド 
剤型・含量	錠剤（ロサルタンカリウム 50mg／ヒドロクロロチアジド 12.5mg）
効能・効果	**高血圧症** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
用法・用量	**成人には 1 日 1 回 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。** **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 本剤は、ロサルタンカリウム 50mg あるいはヒドロクロロチアジド 12.5mg 以外の薬剤との降圧効果の比較検討は行われておらず、原則として、ロサルタンカリウム 50mg で効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 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）に対する過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (4) 重篤な肝機能障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕 (5) 無尿の患者又は透析患者 (6) 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕 (7) 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。〕 (8) アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 腎機能障害患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (3) 血清カリウム値異常の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、軽・中等度のアルコール性肝硬変患者にロサルタンカリウム 50mg を単回経口投与すると、健康成人と比較してロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 5 倍及び約 2 倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕 (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕 (6) 体液量が減少している患者（利尿降圧剤投与中、厳重な減塩療法中、水分摂取の不十分な患者、過度の発汗をしている患者）〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (7) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕 (8) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (9) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者、及び高尿酸血症のある患者〔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。〕 (10) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕 (11) 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。〕 (12) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕 (13) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕 (14) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (15) 乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤はロサルタンカリウム 50mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 (2) 本剤の投与によって、**一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では患者の状態に十分注意すること。** ア．利尿降圧剤投与中の患者 イ．厳重な減塩療法中の患者 ウ．水分摂取の不十分な患者 エ．過度の発汗をしている患者 (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、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下し、ロサルタンカリウムにより腎機能障害が悪化するおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。 (4) 血清クレアチニン値が 1.5～2.0mg／dL の腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)
使用上の注意	(5) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。 (6) 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。本剤の国内臨床試験において、血清カリウム値は低下傾向を示し、また低カリウム血症の発現頻度は高カリウム血症よりも高かった。したがって、低カリウム血症の発現がより懸念されるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。 (7) 本剤の成分であるロサルタンカリウムは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に行うこと。 (8) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL／min／1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。 (9) 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。 (10)本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは血糖値上昇若しくは糖尿病顕性化のおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 (11)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (12)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (13)本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (14)本剤の投与により利尿効果が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。 (15)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)

使用上の注意

3. 相互作用

本剤の成分であるロサルタンカリウムは、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9（CYP2C9）により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。なお、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、ほとんど代謝されることなく尿中に排泄される。

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	本剤の成分であるロサルタンカリウムとの併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL／min／1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		本剤の成分であるヒドロクロロチアジドと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	起立性低血圧が増強されることがある。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン： ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド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。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤： ACE 阻害剤 β－遮断剤 ニトログリセリン	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。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)

使用上の注意

ジギタリス剤： ジゴキシン ジギトキシン	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。	本剤の成分である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おこる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
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	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの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更に増強させる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるロサルタンカリウムのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
	振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは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。
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。	本剤の成分であるヒドロクロロチアジド及び副腎皮質ホルモン剤、ACTH 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。	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。したがって本剤の成分であるヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤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。	機序は明確ではないが、本剤の成分である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。	コレスチラミンの吸着作用により本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)

使用上の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの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。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	非ステロイド性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本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
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。	チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

4. 副作用

臨床試験（治験）

日本人を対象に実施された臨床試験において、ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは 696 例中 67 例（9.6%）、89 件であり、主な副作用はめまい 9 件（1.3%）、頻尿 9 件（1.3%）、頭痛 7 件（1.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、尿酸増加 24 件（3.5%）、ALT（GPT）上昇 14 件（2.0%）、AST（GOT）上昇 12 件（1.7%）、赤血球数減少 8 件（1.2%）等であった。

⑴重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1）**アナフィラキシー**（頻度不明）：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

2）**血管浮腫**（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

3）**急性肝炎又は劇症肝炎**（いずれも頻度不明）

4）**急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

5）**ショック、失神、意識消失**（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察すること。

6）**横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)
使用上の注意	このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 7) **低カリウム血症、高カリウム血症**（いずれも頻度不明）：重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるので、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、直ちに適切な処置を行うこと。 8) **不整脈**（頻度不明）：心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 9) **汎血球減少、白血球減少、血小板減少**（いずれも頻度不明）：汎血球減少、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 10) **再生不良性貧血、溶血性貧血**（いずれも頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 11) **壊死性血管炎**（頻度不明） 12) **間質性肺炎、肺水腫**（いずれも頻度不明） 13) **全身性エリテマトーデスの悪化**（頻度不明） 14) **低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 15) **低ナトリウム血症**（頻度不明）：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 16) **急性近視、閉塞隅角緑内障（いずれも頻度不明）**：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)

使用上の注意

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明	0.1 ～ 5%未満
精神神経系	耳鳴、不眠、知覚異常	めまい、浮遊感、眠気、頭痛
循環器系	調律障害（頻脈等）、低血圧、胸痛、動悸	起立性低血圧
消化器	口内炎、下痢、口角炎、胃不快感、胃潰瘍、腹部仙痛、膵炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇	嘔吐・嘔気
肝臓		黄疸、肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇等）
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇
皮膚	多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑、瘙痒、顔面潮紅、皮膚エリテマトーデス	発疹、蕁麻疹
血液	好酸球増多	貧血、赤血球減少、赤血球増加、ヘマトクリット低下、ヘマトクリット上昇、ヘモグロビン増加、白血球数増加、好中球百分率増加、リンパ球数増加、リンパ球数減少
その他	発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、黄視症、ほてり、浮腫、筋肉痛、咳嗽、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウム増加、インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、筋痙攣、関節痛、鼻閉、紫斑、呼吸困難、血清脂質増加	倦怠感、CK（CPK）上昇、血中尿酸値上昇、高血糖症、頚部異和感、多汗、頻尿、CRP 増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性

5.高齢者

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。

(2) 高齢者でのロサルタンカリウム単独投与における薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている（非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 2 倍及び約 1.3 倍に上昇）。

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

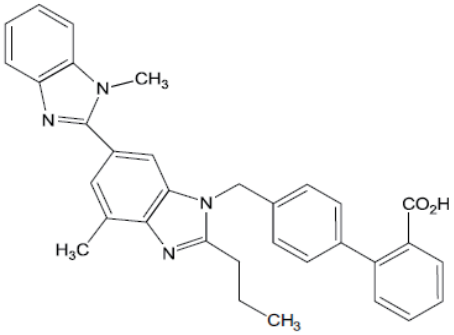
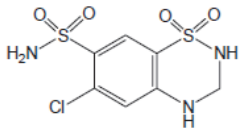
(4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

(5) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(6) 75 歳以上の高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

一般的名称	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド (Losartan Potassium／Hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、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奇形、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。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。 (参考) ラットの周産期及び授乳期にロサルタンカリウム 1mg／kg／day／ヒドロクロロチアジド 0.25mg／kg／day～ロサルタンカリウム 50mg／kg／day／ヒドロクロロチアジド 12.5mg／kg／day を投与した試験において、ロサルタンカリウム 50mg／kg／day／ヒドロクロロチアジド 12.5mg／kg／day 群で産児体重の減少及び腎の病理組織学的変化がみられた。また、ロサルタン、カルボン酸体及びヒドロクロロチアジドの乳汁移行性も確認された。本試験の産児に対する無毒性量はロサルタンカリウム 10mg／kg／day／ヒドロクロロチアジド 2.5mg／kg／day であった。 **7. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **8. 臨床検査結果に及ぼす影響** 甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
添付文書 作成年月日	2013 年 3 月
備考	

5. テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
販売名	ミコンビ®配合錠 AP，ミコンビ®配合錠 BP
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2009 年 4 月 22 日
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	テルミサルタン  ヒドロクロロチアジド 
剤型・含量	錠剤 AP：テルミサルタン 40mg／ヒドロクロロチアジド 12.5mg BP：テルミサルタン 80mg／ヒドロクロロチアジド 12.5mg
効能・効果	高血圧症 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
用法・用量	成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** ・ 原則として、テルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の投与を検討すること。 ・ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg を超えて投与しないこと。［「慎重投与」の項参照］
禁忌	(1) 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者［「慎重投与」の項参照］ (4) 無尿の患者又は血液透析中の患者［本剤の効果が期待できない。］ (5) 急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］ (6) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者［低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］ (7) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている］（「重要な基本的注意」の項参照）

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 血清カリウム値異常の患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 肝障害・肝疾患のある患者［テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3～4.5倍上昇することが報告されている。(「薬物動態」の項参照) ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。］ (4) 腎障害のある患者［腎機能を悪化させるおそれがある。］ (5) 脳血管障害のある患者［過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］ (8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者［高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。］ (9) 下痢、嘔吐のある患者［電解質失調があらわれることがある。］ (10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者［血清カルシウムを上昇させるおそれがある。］ (11) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］ (12) 減塩療法時の患者［低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。］ (13) 交感神経切除後の患者［本剤の降圧作用が増強される。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は、テルミサルタン40mgあるいは80mgとヒドロクロロチアジド12.5mgとの配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。 (3) 血清クレアチニン値が2.0mg／dLを超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。 (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。 (5) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 (6) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m^{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。 (7) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、観察を十分に

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
使用上の注意	行うこと。 (8) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。 (9) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に厳重な減塩療法中の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。 (10)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (11)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (12)本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (13)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。 (14)連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (15)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。 **3. 相互作用** テルミサルタンは、主として UGT 酵素（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素 P-450 では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)

使用上の注意

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。ヒドロクロロチアジドとの併用により、ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	テルミサルタン：機序不明。 ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン:カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子:特に腎機能障害のある患者。
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン:明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン:プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン:血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	テルミサルタン：機序不明
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド:これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド:あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド:血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
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水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 ACE 阻害剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)

使用上の注意

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。従ってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレスチラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:コレスチラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**4. 副作用** 国内における全ての臨床試験では、421 例にテルミサルタン／ヒドロクロロチアジド 40mg／12.5mg 又はテルミサルタン／ヒドロクロロチアジド 80mg／12.5mg が投与され、47 例（11.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は体位性めまい 12 例(2.9%)、浮動性めまい 10 例(2.4%)、高尿酸血症 7 例(1.7%)、光線過敏性反応 4 例（1.0%)、低血圧 3 例（0.7%)、肝機能異常 3 例（0.7%)、頻尿 2 例（0.5%）等であった。 **(1)重大な副作用** 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 3) **低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 4) **腎機能障害（0.5%未満）**：腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) **ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 6) **肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）**：AST（GOT)、ALT（GPT)、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) **アナフィラキシー（頻度不明）**：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) **再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 10)**間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症（いずれも頻度不明）**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11)**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)

使用上の注意

12)**急性近視、閉塞隅角緑内障（いずれも頻度不明）**：急性近視（霧視、視力低下等を含む)、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

13)**壊死性血管炎（頻度不明）**

14)**全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）**

⑵その他の副作用

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

	5%以上又は頻度不明[注2)]	0.5～5%未満	0.5%未満
過敏症[注1)]	瘙痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅	光線過敏症	発疹
精神神経系	めまい（5.5%）[注3)]、不安感、頭のぼんやり感、不眠、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛		眠気
血液	白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑、貧血		
循環器	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈、徐脈、不整脈、起立性低血圧	低血圧	動悸
消化器	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膵炎、唾液腺炎、便秘、腹部不快感		下痢､鼓腸
眼	視覚異常、視力異常（霧視等)、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明		
肝臓		AST（GOT)、ALT（GPT)、Al-P､LDH上昇等の肝機能異常	
呼吸器	咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、咳、喀痰増加、鼻閉		
腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇	高尿酸血症	
代謝異常	高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、血清脂質増加、糖尿病のコントロール不良		
骨格筋	関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎、筋痙攣		
電解質	低カリウム血症、血清カリウム上昇、低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調		
その他	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK（CPK）上昇、浮腫、脱力感、発熱、多汗、胸痛、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス、しびれ、味覚異常		頻尿、疲労、無力症

注1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2)めまい以外はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジド単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明。

注3)このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**5. 高齢者** (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある)。] (2) 国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。 (3) 高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンのAUC及びCmaxに差はみられなかった。 (4) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (5) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (6) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。] (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタンでは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の15mg/kg/日以上の投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。] **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。 **8. 過量投与** (1) 症状 テルミサルタンの過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、本剤の過量服用（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として320mg/50mg～400mg/62.5mg）により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。 (2) 処置 過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。 1) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。 2) 低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。 **9. 臨床検査結果に及ぼす影響** ヒドロクロロチアジドにおいては、甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

一般的名称	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド (telmisartan／hydrochlorothiazide)
使用上の注意	**10. 適用上の注意** (1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ (2) 服用時 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。 ［本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)］
添付文書 作成年月日	2013 年 3 月
備考	

最新の添付文書を参照すること

●●年●月作成（第１版）

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
872149

	配合錠 LD	配合錠 HD
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

長時間作用型 ARB／利尿薬合剤
処方せん医薬品[注1)]

イルトラ®配合錠 LD
イルトラ®配合錠 HD

イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合錠
Irtra®

シオノギ製薬

注 1）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

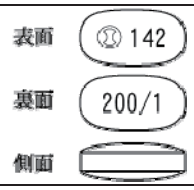
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
4. 無尿の患者又は透析中の患者［トリクロルメチアジドの効果が期待できない。］
5. 急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］
6. 体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者［トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症，低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］
7. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）］

【組成・性状】

1.　組成

販売名	イルトラ配合錠 LD	イルトラ配合錠 HD
成分・含量（1 錠中）	イルベサルタン　100mg トリクロルメチアジド　1mg	イルベサルタン　200mg トリクロルメチアジド　1mg
添加物	乳糖水和物，結晶セルロース，トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム，クエン酸トリエチル，酸化チタン，タルク，三二酸化鉄	

2.　性状

販売名	イルトラ配合錠 LD	イルトラ配合錠 HD
性状・剤形	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。
外形		
大きさ	長径　約 11.0mm 短径　約 5.7mm 厚さ　約 4.0mm	長径　約 14.0mm 短径　約 7.3mm 厚さ　約 4.9mm
重量	約 0.22g	約 0.43g
識別コード	㊣ 141：100/1	㊣ 142：200/1

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
過度な血圧低下のおそれ等があり，本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には１日１回１錠（イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100mg／1mg 又は 200mg／1mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
原則として，イルベサルタン 100mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg の投与を，イルベサルタン 200mg，又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 200mg／1mg の投与を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(2) 血清カリウム値異常の患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(3) 重篤な腎障害のある患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］
(4) 肝疾患，肝障害のある患者［肝機能を更に悪化させるおそれがある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため，胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。トリクロルメチアジドは進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発することがある。］
(5) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［トリクロルメチアジドによる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。］
(6) 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。］
(7) 本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者［トリクロルメチアジドにより高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。］
(8) 下痢，嘔吐のある患者［トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。］
(9) 高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者［トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。］
(10) ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］
(11) 減塩療法時の患者［トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。］
(12) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(13) 交感神経切除後の患者［トリクロルメチアジドの降圧作用が

増強される。]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はイルベサルタン100mgあるいは200mgとトリクロルメチアジド1mgの配合剤であり，イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため，適切に本剤の使用を検討すること。

(2) イルベサルタンは両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者において，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。

(3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。

(4) 腎機能障害患者では，血清クレアチニン値上昇のおそれがあるので，定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。

(5) トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので，定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。

(6) トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので，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与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) イルベサルタンは高カリウム血症の患者において，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。

(8) アリスキレンを併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。

(9) 本剤の投与によって，**一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので，そのような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，特に次の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

1) 利尿降圧剤投与中の患者
2) 厳重な減塩療法中の患者

(10) イルベ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重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(11) 降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，**高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作**する際には注意させること。

(12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(13) トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので，**電解質失調，脱水に十分注意**すること。

(14) 連用する場合，トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。

(15) 夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。

3. 相互作用

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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン，トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	イルベサルタン： 機序：アルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	イルベサルタン： 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） COX-2選択的阻害剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により，本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。	イルベサルタン： プロスタグランジンの合成阻害により，腎血流量が低下するためと考えられる。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 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る腎内プロスタグランジンの減少が，水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗する。
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は血管拡張作用を有するので，チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ノルアドレナリン，アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド： 併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが，動物試験で報告されている。
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	麻痺作用を増強することがあるので，手術前の患者に使用する場合には，本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド： 利尿剤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・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ACE阻害剤，β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので，降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により，降圧作用が増強されるとの報告がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン，ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し，ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値，ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤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。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 共にカリウム排泄作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド：これらの薬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り，本剤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おそれがある。	トリクロルメチアジド：機序は明確ではないが，チアジド系利尿剤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。
リチウム 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（振戦，消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド：チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが，長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム，リチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度が上昇する。
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	トリクロルメチアジド：コレスチラミンの吸着作用により，利尿剤の吸収が阻害される。

4. 副作用

承認時における副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）は，安全性評価対象例562例中81例（14.4%）に認められた。主な副作用は，血中尿酸値上昇32例（5.7%），ALT（GPT）上昇9例（1.6%），高尿酸血症5例（0.9%）であった。

(1) 重大な副作用

1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面，口唇，咽頭，舌等の腫脹を症状とする血管浮腫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し，適切な処置を行うこと。

2) **ショック，失神，意識消失（頻度不明）**：ショック，血圧低下に伴う失神，意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，冷感，嘔吐，意識消失等があらわれた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中，利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

3) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。

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

5) **腎不全（頻度不明）**：腎不全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し，適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTPの上昇等の肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

7) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

8) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

9) **再生不良性貧血（0.1%未満）**：再生不良性貧血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こと。

(2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎，肺水腫：トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで，間質性肺炎，肺水腫があらわれることが報告されている[1)～3)]。

(3) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明[注1]	0.1～5%未満
過敏症[注2]	**蕁麻疹，そう痒，顔面潮紅**	**発疹，光線過敏症**
循環器	血圧低下，頻脈，徐脈，心室性期外収縮，心房細動	動悸，起立性低血圧
精神神経系	もうろう感，眠気，不眠，知覚異常	めまい，しびれ感，頭痛
消化器	悪心，嘔吐，便秘，下痢，胸やけ，食欲不振，口渇，腹部不快感，膵炎，唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH上昇，Al-P上昇	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ビリルビン上昇，γ-GTP上昇
腎臓	BUN上昇，クレアチニン上昇，尿沈渣異常，尿中蛋白陽性	
血液	白血球増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，紫斑	好酸球増加，赤血球減少，白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇（5.7%），低カリウム血症，低クロール性アルカローシス，血中カルシウムの上昇等の電解質失調，コレステロール上昇，高血糖症	血清脂質増加，高尿酸血症，血清カリウム上昇
眼	視力異常（霧視等），黄視症	
その他	胸痛，倦怠感，ほてり，浮腫，味覚異常，発熱，関節痛，筋痛，背部痛，筋力低下，総蛋白減少，CRP上昇，性機能異常，鼻閉，全身性紅斑性狼瘡の悪化，筋痙攣	咳嗽，CK（CPK）上昇，頻尿

注1：血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［脳梗塞等が起こるおそれがある。］

(2) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。

(3) 特に心疾患等のある高齢者では，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。

(4) 高齢者では，トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症，低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の奇形，肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では，新生児又は乳児に高ビリルビン血症，血小板減少等を起こすことがある。また，利尿効果に基づく血漿量減少，血液濃縮，子宮・胎盤血流量減少があらわれることが

ある。］

(2) 授乳中の婦人への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［イルベサルタンの動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また，イルベサルタンの動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

9. 過量投与

徴候，症状：著しい血圧低下，頻脈が主な症状と考えられる。

処置：イルベサルタンにおいては十分に観察のうえ，催吐又は胃洗浄を行うこととされている。なお，イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200mg／1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したときの投与 1 日目及び 8 日目のイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを図 1-1，1-2・表 1 に示す[4]。両成分の薬物動態に及ぼす反復投与の影響はみられなかった。

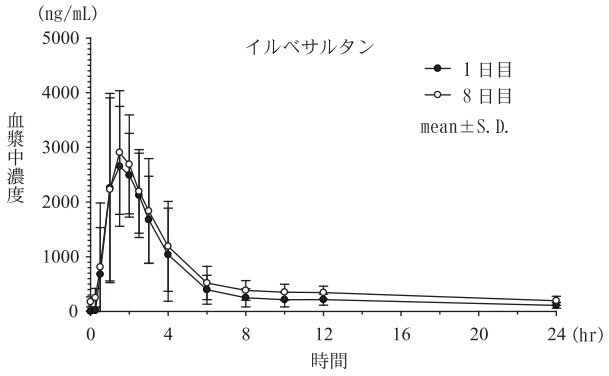


図 1-1　イルトラ 配合錠 HD 投与時のイルベサルタンの血漿中濃度

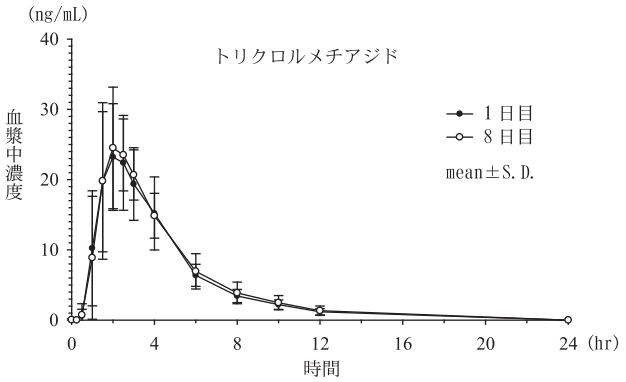


図 1-2　イルトラ配合錠 HD 投与時のトリクロルメチアジドの血漿中濃度

表 1　薬物動態パラメータ

測定成分名	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax [注1] (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2,z}$ (hr)
イルベサルタン	1 日目	3420±773	1.5(1.0-4.0)	13340±3486	—
	8 日目	3500±790	1.5(1.0-3.0)	14360±3887 [注2]	14.4±5.4
トリクロルメチアジド	1 日目	27.3±5.17	2.0(1.5-4.0)	102.7±18.13	—
	8 日目	27.5±6.01	2.0(1.5-3.0)	102.4±19.72 [注2]	2.40±0.34

注 1：中央値（最小値 - 最大値）

注 2：8 日目の AUC は $AUC_{0-\tau}$

（測定法：LC/MS/MS）（mean±S.D.，n=14）

(2) 食事の影響

健康成人 20 例にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200mg／1mg をクロスオーバー法にて単回経口投与（食後及び空腹時）したとき，イルベサルタンの Cmax は食事の影響を受けなかったが，空腹時投与に比べ食後投与でイルベサルタンの AUC_{0-inf} は 22%低下し，トリクロルメチアジドの Cmax，AUC_{0-inf} はそれぞれ 28%，25%低下した[5]。

(3) 腎機能障害患者

イルベサルタンとして，以下の報告がある。

軽・中等度（9 例），高度（10 例）の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき，腎機能正常者と比較して Cmax，AUC に有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め，腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された[6]。（外国人によるデータ）

(4) 肝機能障害患者

イルベサルタンとして，以下の報告がある。

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に，イルベサルタン 300mg（承認外用量）を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき，健康成人と比較して Cmax，AUC に有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された[7]。（外国人によるデータ）

(5) 高齢者

本態性高血圧症患者 14 例〔高齢者 7 例（65～70 歳）と非高齢者 7 例（54～64 歳）〕にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200mg／1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき，イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの Cmax 及び AUC に年齢の影響は認められなかった[4]。

2. 代謝

イルベサルタンは，主として CYP2C9 による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝された[8),9)]。トリクロルメチアジドは，ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験系ではほとんど代謝を受けなかった[10)]。

3. 排泄

(1) 本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200mg／1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき，最終投与の投与後 24 時間までの未変化体尿

中排泄率の算術平均値は，イルベサルタンは 0.287%，トリクロルメチアジドは 68.7%であった [4]。

(2) イルベサルタンとして，以下の報告がある。
健康成人に ^{14}C-標識イルベサルタンを経口投与した場合，放射能の約 20%は尿中に排泄され，約 54%は糞中に排泄された [11]。(外国人によるデータ)

4. 薬物相互作用

(1) 健康成人男性にイルベサルタン 200mg 及びトリクロルメチアジド 1mg を併用単回投与したときのイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく，イルベサルタンとトリクロルメチアジドの間には薬物動態学的相互作用は認められなかった [12]。

(2) ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果，CYP1A2，CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては阻害せず，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4 に対して阻害作用が認められたものの，いずれも阻害の程度は弱かった [13]。

(3) ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP 活性に対するトリクロルメチアジドの阻害作用について検討した結果，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4／5 に対して阻害しなかった [10]。

5. 蛋白結合率

蛋白結合率はイルベサルタンで約 97%（ヒト血清），トリクロルメチアジドで 85%（イヌ血漿）であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較（イルベサルタン効果不十分例対象）試験

イルベサルタン 100mg で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に，イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100mg／1mg，100mg／0.5mg，又は 100mg／0mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 2 のとおりであった [14]。

表 2　二重盲検比較（イルベサルタン効果不十分例対象）試験

投与量（イルベサルタン／トリクロルメチアジド）	*n*	トラフ時坐位血圧（mmHg）			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
100mg／1mg	131	155.00 ±10.26	−12.87 ±1.11	97.77 ±5.74	−8.85 ±0.77
100mg／0.5mg	131	154.45 ±9.20	−6.88 ±1.11	97.08 ±5.96	−6.24 ±0.79
100mg／0mg	133	153.86 ±9.52	−4.27 ±1.10	97.37 ±5.63	−4.96 ±0.79

投与前値：平均値±標準偏差，変化量：調整平均±標準誤差

2. 二重盲検比較（優越性検証）試験

本態性高血圧症患者を対象に，イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200mg／1mg，100mg／1mg，又は 200mg／0mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 3 のとおりであった [15]。

表 3　二重盲検比較（優越性検証）試験

投与量（イルベサルタン／トリクロルメチアジド）	*n*	トラフ時坐位血圧（mmHg）			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
200mg／1mg	140	160.72 ±9.16	−23.54 ±1.16	101.46 ±5.86	−14.79 ±0.79
100mg／1mg	139	161.60 ±9.93	−21.64 ±1.17	100.97 ±5.64	−13.12 ±0.80
200mg／0mg	141	161.49 ±10.38	−18.13 ±1.16	101.72 ±6.08	−11.43 ±0.79

投与前値：平均値±標準偏差，変化量：調整平均±標準誤差

3. 長期投与試験

本態性高血圧症患者 135 例を対象に，イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100mg／1mg 又は 200mg／1mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき，耐薬性を認めることなく，安定した降圧作用が維持された [16]。

【薬効薬理】

1. 高血圧自然発症ラット（SHR）における降圧作用

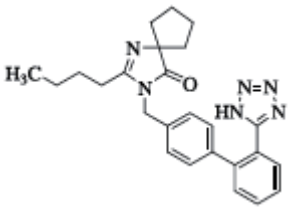
雄性 SHR に，イルベサルタン単独，トリクロルメチアジド単独，その両者併用又は媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果，イルベサルタン単独投与群は安定した降圧作用を示したが，トリクロルメチアジド単独投与群は媒体投与群と比較して有意な降圧作用を示さなかった。また，イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用投与群は，各単独投与群と比較して，有意な降圧作用を示した [17]。

2. 高血圧自然発症ラット（SHR）における利尿作用

雄性 SHR に，イルベサルタン単独，トリクロルメチアジド単独，その両者併用又は媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の利尿作用を検討した。その結果，トリクロルメチアジド単独投与群では，尿量，尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量が，媒体投与群と比較して増加したが，イルベサルタン単独投与群では変化しなかった。また，イルベサルタン及びトリクロルメチアジドを併用投与しても，イルベサルタンはトリクロルメチアジドによって増加した尿量，尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量を低下させなかった [17]。

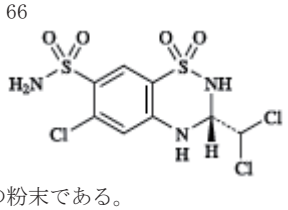
【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般的名称：イルベサルタン（JAN）
Irbesartan
化学名：2-Butyl-3-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one
分子式：$C_{25}H_{28}N_6O$
分子量：428.53
化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，エタノール（99.5）に溶けにくく，水にほとんど溶けない。
希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
融点：182.4～184.6℃
分配係数：約 10.1［pH7.4，1-オクタノール/緩衝液］

2. 一般的名称：トリクロルメチアジド（JAN）［日局］
Trichlormethiazide
化学名：(3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
分子式：$C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$
分子量：380.66
化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の粉末である。
N,*N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく，アセトニトリル又はエタノール（95）に溶けにくく，水にほとんど溶けない。
アセトン溶液（1→50）は旋光性を示さない。
融点：約 270℃（分解）
分配係数：3.63［pH6.5，1-オクタノール/緩衝液］

【包装】

イルトラ配合錠LD：瓶500錠
PTP100錠（10錠×10），
PTP500錠（10錠×50），
PTP700錠（14錠×50）
イルトラ配合錠HD：瓶500錠
PTP100錠（10錠×10），
PTP500錠（10錠×50），
PTP700錠（14錠×50）

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) Beaudry,C.et al.：Ann.Intern.Med.,1973,**78**(2),251〔197300335〕
2) Kaufman,A.et al.：Ann.Intern.Med.,1973,**79**(2),282〔197300334〕
3) Steinberg,A.D.：JAMA,1968,**204**(9),825〔196800091〕
4) 社内資料（高血圧症患者における薬物動態試験）〔20XXXXXXX〕
5) 社内資料（食事による薬物動態へのの影響）〔20XXXXXXX〕
6) 社内資料（イルベサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験）〔200800826〕
7) 社内資料（イルベサルタンの肝硬変患者における薬物動態試験）〔200800827〕
8) 社内資料（イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた酸化代謝におけるCYP2C9の関与）〔200800829〕
9) 社内資料（イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差）〔200800830〕
10) 社内資料（トリクロルメチアジドのヒト *in vitro* 代謝及びヒトCYP阻害の検討）〔20XXXXXXX〕
11) 社内資料（イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験）〔200800832〕
12) 社内資料（イルベサルタンとトリクロルメチアジドの薬物間相互作用）〔20XXXXXXX〕
13) 社内資料（イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害の検討）〔200800831〕
14) 社内資料（イルベサルタン効果不十分例対象試験）〔20XXXXXXX〕
15) 社内資料（優越性検証試験）〔20XXXXXXX〕
16) 社内資料（長期投与試験）〔20XXXXXXX〕
17) 社内資料（SHRにおける降圧作用及び利尿作用）〔20XXXXXXX〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

提携 SANOFI

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　　大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®：登録商標

IRT 1 AS

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
過度な血圧低下のおそれ等があり，本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと.

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

イルベサルタン 100 mg 単剤 (I 100/T 0) で効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした第3相二重盲検試験 (イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験，E6931 試験) での S-474474 [イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg (I 100/T 1)] 及びイルベサルタン 100 mg 単剤 (I 100/T 0) の降圧効果の群間比較を表 1.8-1 に示す．トラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧ともに，S-474474 (I 100/T 1) はイルベサルタン 100 mg 単剤 (I 100/T 0) よりも有意に大きい降圧効果を示した [2.7.6.5 項参照].

表 1.8-1　トラフ時坐位血圧変化量の群間比較 (E6931 試験)

トラフ時坐位血圧	血圧変化量の調整平均 (mmHg)			差の 95%信頼区間	p 値
	I 100/T 0 群	I 100/T 1 群	群間差		
拡張期血圧	-4.96	-8.85	-3.90	-5.88, -1.91	0.0001
収縮期血圧	-4.27	-12.87	-8.60	-11.68, -5.53	<0.0001

I 100/T 0：イルベサルタン 100 mg 単剤
I 100/T 1：イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg

本態性高血圧症患者を対象とした第3相二重盲検試験であるイルベサルタン200 mg配合剤の優越性検証試験 (E6933 試験) における S-474474 [イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg (I 200/T 1)] 及びイルベサルタン 200 mg 単剤 (I 200/T 0) の降圧効果の群間比較を表 1.8-2 に示す．トラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧ともに，I 200/T 1 群は I 200/T 0 群よりも有意に大きい降圧効果を示した．また，トラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧ともに，I 200/T 1 群は I 100/T 1 群よりも大きい降圧効果を示した [2.7.6.6 項参照].

表 1.8-2　トラフ時坐位血圧変化量の群間比較 (E6933 試験)

トラフ時坐位血圧	血圧変化量の調整平均 (mmHg)			差の 95%信頼区間	p 値
	I 200/T 0 群	I 200/T 1 群	群間差		
拡張期血圧	-11.43	-14.79	-3.36	-5.46, -1.25	0.0018
収縮期血圧	-18.13	-23.54	-5.40	-8.50, -2.31	0.0007

I 200/T 0：イルベサルタン 200 mg 単剤
I 200/T 1：イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg

長期投与試験 (E6932 試験) において，S-474474 (I 100/T 1) 及び S-474474 (I 200/T 1) は投与期間を通して安定した降圧効果を示し，長期投与による特異的な副作用の発現や副作用発現率の上昇は認められなかった [2.7.6.7 項参照].

以上のことから，効能・効果を配合有効成分であるイルベサルタン及びトリクロルメチアジドと同様に「高血圧症」と設定した.

1.8.1.3 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の設定根拠

市販されている配合剤 (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬/利尿薬) の位置づけを検討した結果，現在の医療環境においては，本剤を高血圧治療の第一選択薬と位置づけることは困難であると判断した．また，臨床試験で本剤はイルベサルタン単剤より強力な降圧効果を示したことから，過度な血圧低下のおそれについて注意喚起することが妥当と判断した．このため，＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を項立て，「過度の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．」を記載した.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

成人には1日1回1錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして100 mg/1 mg又は200 mg/1 mg) を経口投与する．本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない.

<用法・用量に関連する使用上の注意>
原則として，イルベサルタン100 mgで効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド100 mg/1 mg の投与を，イルベサルタン200 mg，又はイルベサルタン/トリクロルメチアジド 100 mg/1 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド200 mg/1 mgの投与を検討すること.

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

(1) 用法について

S-474474の配合有効成分のうち，イルベサルタンの用法は1日1回経口投与であり，トリクロルメチアジドの用法は1日1～2回経口投与である.

有効性の観点から，以下のとおり，S-474474の1日1回経口投与により良好な結果が得られている. S-474474の有効性を評価した試験は, いずれも1日1回経口投与で実施し, トラフ時 (直前の服薬から24時間後) の血圧を評価指標とした．E6931試験では，イルベサルタン100 mgで効果不十分な高血圧症患者に対しI 100/T 1群はトラフ時坐位血圧でI 100/T 0群に比べて有意に大きい降圧効果を示した [2.7.6.5項参照]．また，E6933試験では，本態性高血圧症患者に対してI 200/T 1群はトラフ時坐位血圧でI 200/T 0群に比べて有意に大きい降圧効果を示した [2.7.6.6項参照]．E6932試験では，S-474474 (I 100/T 1) 投与又はS-474474 (I 200/T 1) 投与により，52週間持続する降圧効果が確認された [2.7.6.7項参照].

以上の成績から，用法・用量を「成人には1日1回1錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして100 mg/1 mg又は200 mg/1 mg) を経口投与する．」と設定した．また，1.8.1.3項に示した理由から，用法・用量にも「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない．」と記載することにした.

(2) 用量について

E6931試験では，イルベサルタン100 mg単剤 (I 100/T 0) で効果不十分な高血圧症患者に対しI 100/T 1群はI 100/T 0群に比べて，良好な忍容性を維持しつつ，有意に大きい降圧効果を示した [2.7.6.5項参照]．したがって，S-474474 (I 100/T 1) を高血圧症治療に供する用量として選択することは妥当と考えた.

E6933試験では，本態性高血圧症患者に対しI 200/T 1群はI 200/T 0群に比べて，良好な忍容性を維持しつつ，有意に大きい降圧効果を示した．また，I 200/T 1群の降圧効果はI 100/T 1群よりも大きかった [2.7.6.6項参照]．したがって，S-474474 (I 200/T 1) を高血圧症治療に供する用量として選択することは妥当と考えた.

E6932 試験では，治療期の投与開始は，S-474474 (I 100/T 1) とし，治療期 4 週時点において効果が不十分な場合は S-474474 (I 200/T 1) に切り替えた. 治療期 8 週以後は S-474474 (I 100/T 1) 又は S-474474 (I 200/T 1) の間で適宜増減し，S-474474 (I 200/T 1) で効果不十分の場合は，レニン-アンジオテンシン (RA) 系薬及び利尿薬を除く降圧薬を 1 剤まで追加することを可能とした. その結果, 52 週間持続して降圧効果が確認された. 一方, 副作用発現頻度は I 100/T 1 群 7.6% (5/66 例)，I 200/T 1 群 8.7% (6/69 例) であり，長期投与により副作用発現率が上昇することはなかった．また，長期投与時にみられる特異的な副作用もなかった [2.7.6.7 項参照].

1.8.2.3 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の設定根拠

本剤の使用法について，イルベサルタン単剤からの切り替え，トリクロルメチアジド単剤からの切り替え及び配合されている両薬剤の併用治療からの切り替えが主に想定された. しかし，日本での高血圧症治療の現場ではトリクロルメチアジドの単独使用は極めて少ないことから，トリクロルメチアジド単剤からの切り替えを本剤の用法として取得する意義が低いと考え，トリクロルメチアジド単剤の効果不十分例を対象とした臨床試験は実施していない．このため，本剤の使用法としては，イルベサルタン単剤からの切り替え及び配合されている両薬剤の併用治療からの切り替えとした．また，臨床試験成績を踏まえ，医師が患者の背景，治療内容，血圧値などの状況に応じて S-474474 (I 100/T 1) と S-474474 (I 200/T 1) を使い分けることが考えられる.

E6931 試験では, S-474474 (I 100/T 1) の降圧効果はイルベサルタン 100 mg 単剤 (I 100/T 0) と比較して，トラフ時坐位拡張期血圧及びトラフ時坐位収縮期血圧でともに有意に大きかった. E6933 試験では，S-474474 (I 200/T 1) の降圧効果はイルベサルタン 200 mg 単剤 (I 200/T 0) と比較して，トラフ時坐位拡張期血圧及びトラフ時坐位収縮期血圧でともに有意に大きかった. また，S-474474 (I 200/T 1) の降圧効果は S-474474 (I 100/T 1) と比較して，トラフ時坐位拡張期血圧及びトラフ時坐位収縮期血圧でともに大きいことが示唆された．これらの成績から，原則的な本剤の投与量について，<用法・用量に関連する使用上の注意>を項立て，「原則として，イルベサルタン 100 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド 100 mg/1 mg の投与を, イルベサルタン 200 mg, 又はイルベサルタン/トリクロルメチアジド 100 mg/1 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド 200 mg/1 mg の投与を検討すること．」とし，投与時の用量選択について注意喚起することとした.

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し，本剤の臨床試験成績に基づき，イルベタン®錠 50 mg 及びイルベタン®錠 100 mg (イルベサルタン)，フルイトラン®錠 1 mg 及びフルイトラン®錠 2 mg (トリクロルメチアジド) 及び他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/利尿薬配合錠 (同種同効薬) の国内における「使用上の注意」の記載等を参考に設定した.

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 **1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者** **2.チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者** **3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］** **4.無尿の患者又は血液透析中の患者［トリクロルメチアジドの効果が期待できない。］** **5.急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］** **6.体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者［トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症，低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。］** **7.アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）］**	1. ,7. イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した. 2., 5., 6. トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した. 3.「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照 4. 無尿の患者及び血液透析中の患者にはトリクロルメチアジドの効果が期待できないこと及び同種同効薬の記載を参考に設定した.
<効能又は効果に関連する使用上の注意> 過度な血圧低下のおそれ等があり，本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。	CTD1.8.1.3 「**<効能・効果に関連する使用上の注意>**の設定根拠」の項参照
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 原則として，イルベサルタン 100mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg の投与を，イルベサルタン 200mg，又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100mg／1mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 200mg／1mg の投与を検討すること。	CTD1.8.2.3 「**<用法・用量に関連する使用上の注意>**の設定根拠」の項参照

【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)血清カリウム値異常の患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3)重篤な腎障害のある患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。］ (4)肝疾患，肝障害のある患者［肝機能を更に悪化させるおそれがある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため，胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。トリクロルメチアジドは進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発することがある。］ (5)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［トリクロルメチアジドによる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。］ (6)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。］ (7)本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者［トリクロルメチアジドにより高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。］ (8)下痢，嘔吐のある患者［トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。］ (9)高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者［トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。］ (10)ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］ (11)減塩療法時の患者［トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。］ (12)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (13)交感神経切除後の患者［トリクロルメチアジドの降圧作用が増強される。］	(1)，(6) イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した． (2)同種同効薬の「使用上の注意」を参考に設定した． (3)イルベサルタンの「使用上の注意」を参考に，トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した． (4)肝疾患，肝障害のある患者についてはイルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した．進行した肝硬変症のある患者についてはトリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した． (5)，(8)，(9)，(10)，(11)，(13) トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した． (7)同種同効薬の「使用上の注意」を参考に，トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した． (12)「高齢者への投与」の項参照

2. 重要な基本的注意 (1)本剤はイルベサルタン100mgあるいは200mgとトリクロルメチアジド1mgの配合剤であり，イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため，適切に本剤の使用を検討すること。 (2)イルベサルタンは，両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者において，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。 (3)血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。 (4)腎機能障害患者では，血清クレアチニン値上昇のおそれがあるので，定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。 (5)トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので，定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し，観察を十分に行うこと。 (6)トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので，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与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7)イルベサルタンは，高カリウム血症の患者において，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，本剤の使用は避けること。また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。 (8)アリスキレンを併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。 (9)本剤の投与によって，**一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので，そのような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，特に次の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 1) 利尿降圧剤投与中の患者 2) 厳重な減塩療法中の患者 (10)イルベ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重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(1)，(3)，(4) 同種同効薬の「使用上の注意」を参考に設定した． (2)，(7)，(8)，(9)，(10)，(12) イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した． (5)，(6) トリクロルメチアジドは低カリウム血症，高尿酸血症を起こすおそれがあることから設定した． (11)イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの「使用上の注意」を参考に，本剤の降圧効果によりめまい，ふらつきが現れるおそれがあることから設定した． (13)，(14)，(15) トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した．

(11)降圧作用に基づくめまい，ふらつきがあらわれることがあるので，**高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作**する際には注意させること。 (12)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (13)トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので，**電解質失調，脱水に十分注意**すること。 (14)連用する場合，トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。 (15)夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。	

3. 相互作用

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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン，トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	イルベサルタン： 機序:アルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子:腎機能障害のある患者
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	イルベサルタン： 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により，本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。	イルベサルタン： プロスタグランジンの合成阻害により，腎血流量が低下するためと考えられる。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 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る腎内プロスタグランジンの減少が，水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗する。

イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの「使用上の注意」及びイルベサルタンの CCDS を参考に設定した.

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状:起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド: これらの薬剤は血管拡張作用を有するので,チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ノルアドレナリン,アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので,手術前の患者に使用する場合には,本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド: 併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが,動物試験で報告されている。
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	麻痺作用を増強することがあるので,手術前の患者に使用する場合には,本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド: 利尿剤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・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ACE 阻害剤, β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので,降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により,降圧作用が増強されるとの報告がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン,ジギトキシン	臨床症状:ジギタリスの心臓に対する作用を増強し,ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法:血清カリウム値,ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド: チアジド系利尿剤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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状:低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド: 共にカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド: これらの薬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り,本剤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おそれがある。	トリクロルメチアジド: 機序は明確ではないが,チアジド系利尿剤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。
リチウム 炭酸リチウム	臨床症状:リチウム中毒(振戦,消化器愁訴等)が増強される。 措置方法:血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド: チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが,長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム,リチウムの再吸収を促進し,リチウムの血中濃度が上昇する。
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	トリクロルメチアジド: コレスチラミンの吸着作用により,利尿剤の吸収が阻害される。

4. 副作用 承認時における副作用(自他覚症状及び臨床検査値異常変動)は，安全性評価対象例 562 例中 81 例（14.4%）に認められた。主な副作用は，血中尿酸値上昇 32 例（5.7%），ALT（GPT）上昇 9 例（1.6%），高尿酸血症 5 例（0.9%）であった。	本剤の国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した.
(1) 重大な副作用 1)**血管浮腫（頻度不明）**：顔面，口唇，咽頭，舌等の腫脹を症状とする血管浮腫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し，適切な処置を行うこと。 2)**ショック，失神，意識消失（頻度不明）**：ショック，血圧低下に伴う失神，意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，冷感，嘔吐，意識消失等があらわれた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中，利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 3)**高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。 4)**低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感，食欲不振，嘔気，嘔吐，痙攣，意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。 5)**腎不全（頻度不明）**：腎不全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し，適切な処置を行うこと。 6)**肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP の上昇等の肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7)**低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8)**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 9)**再生不良性貧血（0.1%未満）**：再生不良性貧血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こと。	1)，2)，3)，5)，6)，7)，8) イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した. 4) 同種同効薬の「使用上の注意」を参考に，トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した. 9)トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.

(2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎，肺水腫：トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで，間質性肺炎，肺水腫があらわれることが報告されている。

トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.

(3) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明[注1]	0.1～5%未満
過敏症[注2]	**蕁麻疹，そう痒，顔面潮紅**	**発疹，光線過敏症**
循環器	血圧低下，頻脈，徐脈，心室性期外収縮，心房細動	動悸，起立性低血圧
精神神経系	もうろう感，眠気，不眠，知覚異常	めまい，しびれ感，頭痛
消化器	悪心，嘔吐，便秘，下痢，胸やけ，食欲不振，口渇，腹部不快感，膵炎，唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH 上昇，Al-P 上昇	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇
腎臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿沈渣異常，尿中蛋白陽性	
血液	白血球増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，紫斑	好酸球増加，赤血球減少，白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇（5.7%），低カリウム血症，低クロール性アルカローシス，血中カルシウムの上昇等の電解質失調，コレステロール上昇，高血糖症	血清脂質増加，高尿酸血症，血清カリウム上昇
眼	視力異常（霧視等），黄視症	
その他	胸痛，倦怠感，ほてり，浮腫，味覚異常，発熱，関節痛，筋痛，背部痛，筋力低下，総蛋白減少，CRP 上昇，性機能異常，鼻閉，全身性紅斑性狼瘡の悪化，筋痙攣	咳嗽，CK（CPK）上昇，頻尿

注 1：血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用。

注 2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

本剤の国内臨床試験において認められた副作用及びイルベサルタン又はトリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.

5. 高齢者への投与

(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［脳梗塞等が起こるおそれがある。］

(2)高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。

(3)特に心疾患等のある高齢者では，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。

(4)高齢者では，トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症，低カリウム血症があらわれやすい。

(1)高齢者に対して降圧薬を用いる際の一般的な注意事項として設定した.

(2)，(3)，(4)
トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の奇形，肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では，新生児又は乳児に高ビリルビン血症，血小板減少等を起こすことがある。また，利尿効果に基づく血漿量減少，血液濃縮，子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］ (2)授乳中の婦人への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［イルベサルタンの動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また，イルベサルタンの動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている。］	(1)，(2) イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	本剤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ていないため設定した.
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。	トリクロルメチアジドの「使用上の注意」に準じて設定した.
9. 過量投与 **徴候，症状**：著しい血圧低下，頻脈が主な症状と考えられる。 **処置**：イルベサルタンにおいては十分に観察のうえ，催吐又は胃洗浄を行うこととされている。なお，イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。	イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した．また，トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていないことから，その旨の注意喚起を記載した.
10. 適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	PTP 包装の薬剤の一般的注意事項として設定した.

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 イルベサルタン

1)　JAN

平成 9 年 10 月 29 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され，平成 10 年 1 月 9 日付医薬審第 10 号により通知された.

（日本名）イルベサルタン

（英　名）Irbesartan

（化学名）2-Butyl-3-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

2)　r-INN

irbesartan［List 35, page 178, WHO Drug Information Vol. 9, No. 3, 1995］

1.9.2 トリクロルメチアジド

1)　JAN

（日本名）トリクロルメチアジド

（英　名）Trichlormethiazide

（化学名）(3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

2)　r-INN

trichlormethiazide［List 5, page 17, WHO Chronicle, Vol. 19, Nos. 4, 5 and 6]

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

イルベサルタン：イルベタン錠 50 mg 及び 100 mg は，毒薬・劇薬の指定を受けていない.

トリクロルメチアジド：フルイトラン錠 1 mg 及び 2 mg は，毒薬・劇薬の指定を受けていない.

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 又は 200mg/1 mg) 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.</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">イルトラ配合錠 LD（1 錠中イルベサルタン 100 mg，トリクロルメチアジド 1 mg 含有）
イルトラ配合錠 HD（1 錠中イルベサルタン 200 mg，トリクロルメチアジド 1 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">毒　性</td><td colspan="6">【亜急性毒性】（投与量はイルベサルタン/トリクロルメチアジドを示す）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（mg/kg/日）</td><td>無毒性量
（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>0/0，30/0，
30/0.3，30/1，
30/3，0/3</td><td>30/1</td><td>体重増加抑制，摂餌量減少，血漿中尿素窒素及びクレアチニンの高値，血漿中電解質の低値，心臓重量の減少，腺胃粘膜の糜爛</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">副作用発現率　14.4% (81/562)
副作用の種類　例数
血中尿酸増加　32
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加　9
高尿酸血症　5
血中トリグリセリド増加　4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　4　等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">塩野義製薬株式会社</td></tr>
</table>

イルトラ配合錠 LD
イルトラ配合錠 HD

第 1 部

(12) 添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤（イルトラ配合錠，錠剤）

資料番号	タイトル	著者 （著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]月[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2	3.2.P.2 製剤開発の経緯	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2.1 確認試験	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2.2 純度試験　類縁物質（トリクロルメチアジド由来不純物）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2.3 製剤均一性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2.4 溶出性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2.5 定量法	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.6	3.2.P.5.2.6 純度試験　類縁物質（イルベサルタン由来不純物）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.2.7	3.2.P.5.2.7 水分	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.8	3.2.P.5.2.8 製剤均一性 含量均一性試験 (安定性試験)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.9	3.2.P.5.2.9 溶出性 (安定性試験)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3.1 確認試験のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3.2 純度試験　類縁物質 (トリクロルメチアジド由来不純物) のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3.3 製剤均一性のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3.4 溶出性のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3.5 定量法のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3.6 純度試験　類縁物質 (イルベサルタン由来不純物) のバリデーション	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (補遺)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ 3.2.P.8.3 安定性データ (補遺)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-01	S-474474配合錠-Bの安定性試験 (25℃/60%RH保存試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-02	S-474474配合錠-Dの安定性試験 (25℃/60%RH保存試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-03	S-474474配合錠-Bの安定性試験 (40℃/75%RH保存試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-04	S-474474配合錠-Dの安定性試験 (40℃/75%RH保存試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.8.3-05	S-474474配合錠-Bの安定性試験（曝光試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-06	S-474474配合錠-Dの安定性試験（曝光試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Antihypertensive Effect of Irbesartan and Trichlormethiazide in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) after Combined Repeated Dosing (S-474474-EB-015-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-02	Diuretic Effect of Irbesartan and Trichlormethiazide in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) after Combined Dosing (S-474474-EB-005-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Purification of [^{14}C]-Labeled Irbesartan (S-474474-QB-024-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-02	Purification of [^{14}C]-Labeled Trichlormethiazide (S-474474-QB-025-N)	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-03	Validation of an Analytical Method for Determination of Irbesartan and Trichlormethiazide in Rat Plasma by LC/MS/MS for PK Analysis (S-474474-PF-023-N, [redacted]055-263)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Study of Plasma Concentration-profiles after Single Oral Combined Administration of Irbesartan and Trichlormethiazide using [^{14}C]-Labeled Compounds in Rats (S-474474-PF-022-N, [redacted]055-268)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	Quantitative Whole-Body Autoradiography after Single Oral Administration of [^{14}C]-Trichlormethiazide in Rats (S-474474-PF-030-N, [redacted]0035)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	*In vivo* Metabolite Profiling of Trichlormethiazide after Single Oral Administration of [^{14}C]-Trichlormethiazide in Rats (S-474474-PF-020-N, [redacted]055-266)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Urinary, Fecal and Biliary Excretion of Radioactivity after Single Oral Administration of [^{14}C]-Trichlormethiazide in Rats (S-474474-PF-031-N, [redacted]055-318)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	Three-Month Oral Combination Toxicity Study of Irbesartan and Trichlormethiazide in Rats (S-474474-TF-009-L, [redacted]10196)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2011年3月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-02	イルベサルタンとトリクロルメチアジドのラットにおける2週間反復経口併用投与プレ毒性試験 (S-474474-TB-001-R)	[redacted]塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

該当資料なし

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
4.3-01	Avapro/Irbesartan and Irbesartan and Hydrochlorothiazide, Company: Sanofi Pharmaceuticals, Application No.: 20757/20758, Approval Date: 9/30/1997	Food Drug Administration	海外	Food Drug Administration, Drug Approval Package, Pharmacology Review, Part 2, p. 108-13.	2.4-01 2.6.6-01
4.3-02	Fluitran, Pharmacological report	Schering Corporation	海外	フルイトラン錠2 mg，4 mg 承認添付資料	2.4-02 2.6.2-01
4.3-03	Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive, nondiuretic benzothiadiazine	Rubin AA, Roth FE, Taylor RM, Rosenkilde H	海外	J Pharmacol Exp Ther 1962; 136: 344-52.	2.4-03 2.6.2-02
4.3-04	The pharmacology of trichlormethiazide, a benzothiadiazine diuretic	Taylor RM, Maren TH	海外	J Pharmacol Exp Ther 1963; 140: 249-57.	2.4-04 2.6.2-03

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
4.3-05	医薬品インタビューフォーム フルイトラン®錠1 mg，フルイトラン®錠 2 mg	塩野義製薬株式会社	国内	医薬品インタビューフォーム 2011年10月改訂 (改訂第15版)；p. 30	2.4-05 2.6.6-02
4.3-06	申請資料概要，プレミネント錠，萬有製薬株式会社．平成18 年10 月承認	―	国内	申請資料概要 2.6.6 毒性試験の概要文p. 4-5	2.4-06 2.6.6-03
4.3-07	申請資料概要，コディオ配合錠MD，同配合錠EX，ノバルティスファーマ株式会社．平成21 年1 月承認	―	国内	申請資料概要 2.6.6 毒性試験の概要文p. 6-8	2.4-07 2.6.6-04
4.3-08	申請資料概要，エカード配合錠LD，同配合錠HD，武田薬品工業株式会社．平成21 年1月承認	―	国内	申請資料概要 2.6.6 毒性試験の概要文p. 3-6	2.4-08 2.6.6-05
4.3-09	新薬承認情報集，テルミサルタン [ミカルディスカプセル20 mg，40 mg]，平成14 年10 月承認	財団法人 日本薬剤師研修センター	国内	新薬承認情報集 平成14 年，No. 38；p. ニ−10-16	2.4-09 2.6.6-06
4.3-10	MK-421 (Enalapril maleate) の毒性研究 (第2 報) ―ラットにおける亜急性，慢性毒性試験および食塩補給，ナトリウム欠乏時の毒性試験―.	Bagdon WJ，Bokelman DL，Stone CA，臼居 敏仁	国内	薬理と治療 1985；13：425-66.	2.4-10 2.6.6-07
4.3-11	新薬承認情報集，テルミサルタン [ミカルディスカプセル20 mg，40 mg]，平成14 年10 月承認	財団法人 日本薬剤師研修センター	国内	新薬承認情報集 平成14 年，No. 38；p. ニ−8-9	2.4-11 2.6.6-08
4.3-12	COMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TRICHLORMETHIAZIDE SUMMARY REPORT (1)	European Medicines Agency	海外	April 1999	2.4-12 2.6.6-09
4.3-13	染色体異常試験データ集 改訂1998 年版	祖父尼 俊雄 監修 株式会社エル・アイ・シー	国内	1999：p. 507	2.4-13 2.6.6-10
4.3-14	医薬品インタビューフォーム イルベタン®錠50 mg，イルベタン®錠 100 mg	塩野義製薬株式会社	国内	医薬品インタビューフォーム 2009 年7月 (改訂第4版)；p. 57	2.4-14 2.6.6-11

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.1-01	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の第1相臨床試験 －健康成人男性を対象とした食事の影響試験－	[redacted]塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.2-01	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の第1相臨床試験 －健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験－	[redacted]塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of Irbesartan and Trichlormethiazide in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.1.4-02	Validation of an Analytical Method for Determination of Irbesartan and Trichlormethiazide in Human Plasma by LC/MS/MS (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.1.4-03	Validation of an Analytical Method for Determination of Irbesartan and Trichlormethiazide in Human Urine by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-01	*In vitro* Metabolite Profiling of [^{14}C]-Trichlormethiazide in Cryopreserved Human Hepatocytes S-474474-PF-021-N (PBC055-267)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.2.2-02	*In vitro* Enzyme Inhibition of Trichlormethiazide in Human Liver Microsomes S-474474-PF-019-N (PBC055-265)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-01	S-474474第1相臨床試験　－健康成人男子におけるイルベサルタンとトリクロルメチアジドの薬物動態学的相互作用試験－	[redacted]塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.2-01	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド）の本態性高血圧症患者を対象とした第2相臨床試験　－反復投与による薬物動態試験－	[redacted]塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-01	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の本態性高血圧症患者を対象とした第3相臨床試験 －イルベサルタン効果不十分例での検討－	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.5.1-02	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の本態性高血圧症患者を対象とした第3相臨床試験 －イルベサルタン200 mg配合剤の優越性の検証－	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-01	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の本態性高血圧症患者を対象とした第3相臨床試験 －長期投与による安全性及び有効性の検討－	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 継続中	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.5.2-02	S-474474（イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合剤）の本態性高血圧症患者を対象とした第3相臨床試験 －長期投与による安全性及び有効性の検討－（最終報告書）	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

・症例一覧表
・有害事象症例一覧表
・重篤有害事象症例一覧表
・臨床検査値異常変動症例一覧表
・臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における資料番号
5.4-01	How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure?	Hughes AD	海外	J Angiotensin Aldosterone Syst 2004; 5 (4): 155-60.	2.5-01
5.4-02	平成20年国民健康・栄養調査報告	厚生労働省	国内	参照日2012年6月29日. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h20-houkoku-03.pdf	2.5-02
5.4-03	ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension.	Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ	海外	Am J Hypertens 2001; 14 (3): 241-7.	2.5-03
5.4-04	J-HOME Study Group. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study.	Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, et al.	国内	Hypertens Res 2004; 27 (10): 755-63.	2.5-04

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
5.4-05	平成22年国民健康・栄養調査結果の概要	厚生労働省　健康局総務課生活習慣病対策室	国内	参照日2012年6月29日. http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000020qbb-att/2r9852000000021c0o.pdf	2.5-05
5.4-06	Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials.	Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE.	海外	BMJ 2003; 326: 1427-31.	2.5-06
5.4-07	Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis.	Gupta AK, Arshad S, Poulter NR.	海外	Hypertension 2010; 55 (2): 399-407.	2.5-07
5.4-08	イルベタン錠 添付文書 (第2版)	塩野義製薬株式会社	国内	医療用医薬品添付文書	2.5-08
5.4-09	フルイトラン錠 添付文書 (第9版)	塩野義製薬株式会社	国内	医療用医薬品添付文書	2.5-09
5.4-10	非サイアザイド系利尿降圧剤Meticraneの降圧効果を中心とした臨床評価–二重盲検法によるTrichlormethiazideとの比較対照試験–.	阿部 裕, 額田 忠篤, 栗山 良紘ほか.	国内	医学のあゆみ 1976; 98 (11): 742-63.	2.5-10
5.4-11	本態性高血圧症に対するindapamideの臨床効果–多施設協同によるtrichlormethiazideとの二重盲検比較試験の成績–.	村上 元孝, 青木 久三, 荒井 奥弘ほか.	国内	医学のあゆみ 1982; 122 (11): 1010-30.	2.5-11
5.4-12	Concentration-dependent inhibitory effect of irbesartan on renal uric acid transporters.	Nakamura M, Anzai N, Jutabha P, Sato H, Sakurai H, Ichida K.	国内	J Pharmacol Sci 2010; 114 (1): 115-8.	2.5-12

1.12 提出すべき資料がない項目リスト

【第 1 部】

(6) 外国における使用状況等 ..... 該当資料なし

【第 3 部】品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 ..... 該当資料なし

3.2.A その他 ..... 該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料 ..... 該当資料なし

3.3 参考文献 ..... 該当資料なし

【第 4 部】非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験 ..... 該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験 ..... 該当資料なし

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験 ..... 該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験 ..... 該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験 ..... 該当資料なし

【第 5 部】臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 ..... 該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 ..... 該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 ..... 該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書 ..... 該当資料なし