ミカトリオ配合錠

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジト 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日：	6 July 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 起原又は発見の経緯 4
2. 開発の経緯 5
2.1 品質に関する試験の概略 5
2.2 非臨床試験成績の概略 6
2.3 臨床試験成績の概略 7
2.3.1 国内第 I 相試験 8
2.3.1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験（1348.3 試験） 8
2.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験（1348.4 試験） 8
2.3.1.3 外因性要因を検討した PK 試験（1348.5 試験） 9
2.3.2 国内第 III 相試験 9
2.3.2.1 T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない患者における検討（1348.1 試験） 9
2.3.2.2 T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない患者における検討（1348.2 試験） 9
2.4 特徴及び有用性 10

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

A5 mg	amlodipine 5 mg	アムロジピン 5 mg
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体ブロッカー
AUC	area under the curve	曲線下面積
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
JSH	Japanese Society of Hypertension	高血圧治療ガイドライン
T40/A5 mg	telmisartan 40 mg and amlodipine 5 mg	テルミサルタン 40 mg／アムロジピン 5 mg
T80/A5 mg	telmisartan 80 mg and amlodipine 5 mg	テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg
T80/A5/H12.5 mg	telmisartan 80 mg and amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg	テルミサルタン 80 mg／アムロジピン 5 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg
T80/H12.5 mg	telmisartan 80 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg	テルミサルタン 80 mg／ヒドロクロロチアジド 12.5 mg

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯

テルミサルタンはドイツの Dr.カール･トーメ社（現ベーリンガーインゲルハイムファーマ社）で合成された ARB で，アンジオテンシン II タイプ 1（AT1）受容体に選択的に結合し，アンジオテンシン II の生成経路に影響を与えることなく，AT1 受容体を介した血管収縮及びナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロンの遊離を抑制し降圧作用を発現する。高血圧患者に対してテルミサルタンの降圧効果は 24 時間以上持続することが国内外の臨床試験から確認されており，特に投与後 18～24 時間における降圧効果が同種同効薬と比較して優れていることが報告されている。国内においてはカプセル剤として開発され，高血圧患者で有効性，安全性が検討され，1 日 1 回，20～80 mg の用量範囲で良好な降圧効果と安全性が示された。その結果をもって 2002 年 10 月に承認され，同年 12 月から市販された。その後，用量調節の簡便性及び服薬コンプライアンスの向上を目的として錠剤が開発され，2004 年 8 月に承認され，2005 年 1 月から市販されている。

アムロジピンベシル酸塩（以下，アムロジピン）は，作用持続時間の長いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を目的として開発されたカルシウム拮抗薬である。アムロジピンはジヒドロピリジン受容体と高い親和性を示す。作用の発現は緩徐かつ持続的であり，1 日 1 回の投与により 24 時間にわたり降圧効果を示すことが明らかにされている。日本においては [redacted] 年から高血圧症，狭心症に対する臨床試験が実施され，2.5～5 mg の用量範囲で 1 日 1 回の投与により優れた効果を有することがみとめられ，1993 年 10 月に承認された。なお 2009 年 2 月に，最大用量として 10 mg，1 日 1 回投与が承認された。

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

本配合剤は ARB であるテルミサルタン，Ca 拮抗薬であるアムロジピン及びサイアザイド系利尿薬である HCTZ を有効成分として含有する新規の降圧配合剤であり，相加的な作用により降圧作用を増強する。

高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）では，異なるクラスの降圧薬の併用は降圧効果が大きく，降圧目標を達成するために有用であること，降圧目標を達成するためには，多くの場合 2，3 剤の併用が必要になること，2 剤で十分な効果が得られない場合，ARB あるいは ACE 阻害薬，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨している。また配合剤により処方を単純化することは，患者のアドヒアランスを向上し，血圧コントロールの改善につながると考えられている。これらガイドラインで推奨される組み合わせを配合剤とすることにより，アドヒアランスを向上させ，降圧目標の達成率の増加とそれに伴う心血管病リスクの減少が期待される。

海外においては，2009 年にバルサルタン，アムロジピン，HCTZ の配合剤が，2010 年にはオルメサルタン，アムロジピン，HCTZ の配合剤が承認され，ARB，Ca 拮抗薬，HCTZ の組み合わせによる有用性が認められている。一方，本邦において承認されている ARB，Ca 拮抗薬，HCTZ の

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

配合剤はなく，強力かつ確実に治療効果が期待でき，服用が簡便な本配合剤が日本の高血圧症患者に新たな治療選択肢を提供できる。

2. 開発の経緯

国内のみにおいて，[redacted] 年 月より本配合剤の開発に着手した。開発の経緯図を図 2: 1 に示す。

			[redacted]	資料番号 (BI trial No.)
品質試験	規格及び試験方法			
	安定性	苛酷試験		3.2.P.8.3-01
		加速試験		3.2.P.8.3-02
		長期安定性試験		3.2.P.8.3-03
臨床試験	国内	T80/A5/H12.5 mg配合剤とミカムロBP錠及びヒドロクロロチアジド12.5mg錠の併用投与との生物学的同等性試験		5.3.1.2-01 (1348.3)
		T80/A5/H12.5 mg配合剤とミコンビBP錠及びアムロジピン5mg錠の併用投与との生物学的同等性試験（食事の影響試験を含む）		5.3.1.2-02 (1348.4)
		T80/A5/H12.5 mg, T80/A5 mg, T80/H12.5 mgを反復投与時の薬物間相互作用試験		5.3.3.4-01 (1348.5)
		T80/A5 mg配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証試験		5.3.5.1-01 (1348.1)
		T80/H12.5 mg配合剤で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした検証及び長期試験		5.3.5.1-02 (1348.2)

図 2: 1 開発の経緯図

2.1 品質に関する試験の概略

本配合剤は有効成分としてテルミサルタン 80 mg，アムロジピン 5 mg 及びヒドロクロロチアジド（以下，HCTZ）12.5 mg を含有するフィルムコート錠であり，直径 11 mm の円形錠である。テルミサルタン 80 mg/アムロジピン 5 mg/HCTZ 12.5 mg 配合錠（以下，本配合剤）の核錠は，テルミサルタン層（以下，T 層）とアムロジピン/HCTZ 層（以下，A/H 層）からなる二層錠である。他剤との識別性を高めるために，非機能性で溶出性に影響しない淡橙色のフィルムコーティングを施している。本配合剤には添加剤として D-マンニトール，結晶セルロース，トウモロコシデンプン，メグルミン，ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール，軽質無水ケイ酸，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン，三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄が含まれる。

「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）に準拠して，製造設備及び製造機器の洗浄，清掃並びに環境測定が定期的に実施され，微生物汚染のないように管理された環境下で製造された本配合剤の基準ロット 3 ロットを用いて安定性試験を実施した。光安定性試験は，「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日，薬審第 422 号）に従って実施した。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験項目として，承認申請の規格及び試験方法による性状，溶出性，純度，定量値を測定した。微生物限度試験（加速試験及び長期保存試験のみ），錠剤硬度及び乾燥減量については参考値として測定した。

本製剤は，無包装では高湿度保存条件下で錠剤が軟化し，アムロジピンと HCTZ の定量値及び溶出率が低下したが，包装品（PTP 包装品，PTP/Al 包装品（PTP シート+乾燥剤+アルミニウム袋）及び瓶包装品）では安定であった。

市販予定の PTP/Al 包装品及び瓶包装品を用いた加速試験では，品質特性に大きな変化は認められなかったが，アムロジピンの分解生成物であるデヒドロ体が 0.2～0.3%程度，*N*-アセチルアムロジピンが 0.2～0.3%程度認められた。HCTZ の分解生成物である ACB-disamide は PTP/Al 包装品では 0.5%程度，瓶包装品では 0.3～1.0%程度認められた。このことから，純度試験（類縁物質）において経時変化が認められたと判断した。しかしながら，いずれも規格の範囲内であり，その他の試験項目では経時変化は認められなかった。

継続中の PTP/Al 包装品及び瓶包装品の長期保存試験においては，18 カ月時点で経時変化はほとんど認められず安定であった。長期保存試験については，承認時までに引き続き試験した成績を提出する予定である。

2.2 非臨床試験成績の概略

本配合剤の開発では新たな非臨床薬理，毒性及び非臨床薬物動態試験は実施しなかった。本配合剤の臨床試験開始前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，相談番号[redacted]，［CTD 1.13.2.1_医薬品[redacted]相談］）を実施し，[redacted]について確認したところ，PMDA より以下のとおりの見解が得られた。

1) [redacted]について

[redacted]を，[redacted]である。一方で，[redacted]と考える。したがって[redacted]と考える。

2) [redacted]について

[redacted]である。

3) [redacted]について

[redacted]は受け入れ可能だが，申請時には，[redacted]必要がある。

上記相談結果を踏まえ，[redacted]。臨床試験において，テルミサルタンとアムロジピン及び HCTZ の配

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

合剤投与（ミカムロ配合錠+HCTZ あるいはミコンビ配合錠+アムロジピン）より各薬剤が互いに体内動態へ影響しないことが示され，薬物間相互作用に起因すると思われる副作用もみられなかった。この成績と各単剤投与並びにテルミサルタン／アムロジピン併用投与及びテルミサルタン／HCTZ 併用投与の毒性試験で得られた所見を併せ考え，本配合剤の非臨床毒性試験を実施しなくとも安全性の評価ができるものと判断した。

2.3 臨床試験成績の概略

本配合剤の臨床試験開始前に PMDA と医薬品[redacted]相談（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施，相談番号#[redacted]，［CTD 1.13.2.1_医薬品[redacted]相談］）を実施し，[redacted]について確認したところ, PMDA より以下のとおりの見解が得られた。これら PMDA 見解に従い, 臨床試験を実施した。

1) [redacted]に対する PMDA の見解

(1) [redacted]について

本配合剤の場合は, [redacted]は受入れ可能である。ただし，[redacted]というわけではない。

(2) [redacted]について

本配合剤の開発にあたっては，[redacted]である。[redacted]は受入れ可能である。

(3) [redacted]について

本配合剤は[redacted]が示されていることを踏まえると[redacted]がある[redacted]

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[redacted]である。

(4) [redacted]について

本配合剤の[redacted]が必要である。[redacted]は受入れ可能である。

2) [redacted]に対する PMDA の見解

以下の方針とすることは受入れ可能である。

– [redacted]すること。
– [redacted]すること。
– [redacted]すること。

2.3.1 国内第 I 相試験

2.3.1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験（1348.3 試験）

日本人健康成人男性 72 名を対象として，T80/A5/H12.5 mg 配合剤と，T80/A5 mg 配合剤と HCTZ12.5 mg 錠（以下 T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤）の併用投与との生物学的同等性を検討した。

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ について，いずれの幾何平均値の比の両側 90%信頼区間も，生物学的同等性の基準（80～125%）に含まれた。したがって，T80/A5/H12.5 mg 配合剤と T80/A5 mg 配合剤 + H12.5 mg 単剤は，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ について生物学的に同等であることが示された。

2.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験（1348.4 試験）

日本人健康成人男性 72 名を対象として，T80/A5/H12.5 mg 配合剤投与と，T80/H12.5 mg 配合剤とアムロジピン 5 mg カプセル（以下 T80/H12.5 mg 配合剤 + A5 mg 単剤）の併用投与との生物学的同等性を検討した。また T80/A5/H12.5 mg 配合剤の相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する食事の影響を検討した。

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ について，いずれの幾何平均値の比の両側 90%信頼区間も，生物学的同等性の基準（80～125%）に含まれた。したがって，

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T80/A5/H12.5 mg 配合剤と T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤は，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ について生物学的に同等であることが示された。

食事の影響は，テルミサルタン及び HCTZ の薬物動態に対して認められ，T80/A5/H12.5 mg 配合剤を食後に投与したときのテルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} 並びに HCTZ の C_{max} は低下した。一方，アムロジピンの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

2.3.1.3 外因性要因を検討した PK 試験（1348.5 試験）

日本人健康成人男性 36 名を対象として，T80/A5/H12.5 mg 配合剤（試験製剤），T80/H12.5 mg 配合剤（標準製剤）及び T80/A5 mg 配合剤（標準製剤）投与時のテルミサルタン，アムロジピン，HCTZ の定常状態での薬物動態を検討した。

その結果, 配合剤として 3 種類の有効成分を同時に投与したとき, 定常状態のテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ について，臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった。

2.3.2 国内第 III 相試験

2.3.2.1 T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない患者における検討（1348.1 試験）

T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者を対象として，T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤投与による降圧効果を T80/A5 mg 配合剤投与と比較し優越性を検証した。

T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に対して T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤投与による降圧効果は，T80/A5 mg 配合剤投与よりも，臨床的かつ統計学的に優れていた。T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤投与の安全性プロファイルの主な特徴として，T80/A5 mg 配合剤投与と比較して，高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合が高かった。HCTZ の既知の副作用と考えられるこれらの有害事象を除いて，T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤投与での新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.3.2.2 T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない患者における検討（1348.2 試験）

T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者を対象として，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤投与による降圧効果を T80/H12.5 mg 配合剤投与と比較し優越性を検証した。また，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤を 52 週間延長投与したときの長期安全性を検討した。

T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に対して，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤投与による降圧効果は，T80/H12.5 mg 投与よりも，臨床的かつ統計学的に優れていた。T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤の 52 週間を超える長期投与の安全性プロファイルは良好であった。T80/H12.5 mg 配合剤 ＋A5 mg 単剤投与の忍容性は良好であり，52 週間を超える投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.4 特徴及び有用性

2.4.1 ミカムロ配合錠 BP，ミコンビ配合錠 BP よりも強い降圧効果が得られる

本配合剤は ARB であるテルミサルタン，Ca 拮抗薬であるアムロジピン，利尿薬である HCTZ を配合成分とする配合剤であり，3 剤の配合により収縮期及び拡張期血圧に対して強い降圧効果を示した。

1348.1 試験では，T80/A5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に T80/A5 mg 配合剤 ＋H12.5 mg 単剤を投与することで T80/A5 mg 投与と比較して強い降圧効果が確認された。

1348.2 試験では，T80/H12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者に T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤を投与することで T80/H12.5 mg 投与と比較して強い降圧効果が確認された。

したがって，本配合剤はミカムロ配合錠 BP 又はその配合成分の併用あるいはミコンビ配合錠 BP 又はその配合成分の併用で効果不十分な本態性高血圧症患者に対し，強力な降圧効果が示唆された。

2.4.2 降圧効果が長期間持続する

1348.2 試験では，本態性高血圧症患者に対し本配合剤を 52～60 週間投与した結果，安定した降圧効果が認められた。したがって，本配合剤を投与することで長期間にわたり良好な血圧コントロールが可能である。

2.4.3 24 時間持続する降圧効果を示す

1348.2 試験では，T80/H12.5 mg 配合剤 ＋ A5 mg 単剤を投与することで T80/H12.5 mg 投与と比較して 24 時間にわたる良好な降圧効果が確認された。したがって，本配合剤を投与することで，早朝及び夜間血圧を含めた 24 時間にわたる良好な血圧コントロールが可能である。

2.4.4 ガイドラインで推奨される組み合わせにより，アドヒアランスの向上が期待できる

JSH2014 では，2 剤で十分な効果が得られない場合，ACE 阻害薬あるいは ARB，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 種類の薬剤の併用を推奨していること，また配合剤により処方を単純化することで患者のアドヒアランスを向上し，血圧コントロールの改善につながるとしている。

本配合剤は，ガイドラインで推奨される組み合わせである ARB，Ca 拮抗薬及び利尿薬の 3 種類の薬剤を 1 つの配合剤とすることによりアドヒアランスを向上させ，降圧目標の達成率の増加とそれに伴う心血管病リスクを減少させることが期待される。

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.6 外国における使用状況等に関する資料
文書作成日：	15 June 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　外国における使用状況.....3
2.　企業中核データシート.....3

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

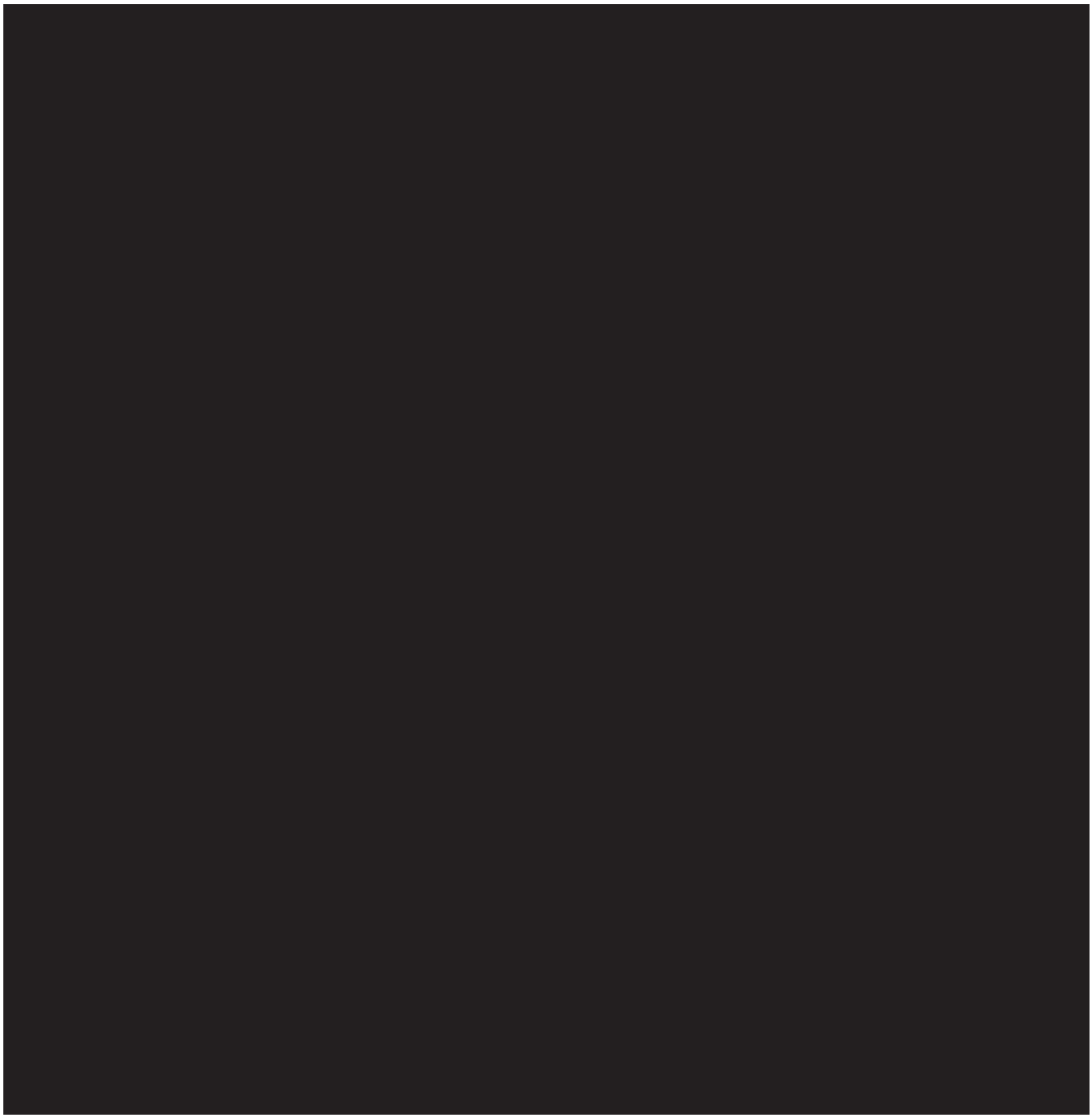
本配合剤は日本でのみ開発している。承認を取得した国及び地域はない。

2. 企業中核データシート

外国における添付文書は存在しない。なお，企業中核データシートは国内添付文書と同内容である。

Company Core Data Sheet

MICATRIO® Combination Tablets



PAGE 2～25は削除する

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	24 March 2016

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 同種同効品一覧表

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，持続性 Ca 拮抗薬及びチアジド系利尿薬の 3 成分を含む配合剤は日本では承認されていない。そのため，本配合剤の有効成分であるテルミサルタン，アムロジピンベシル酸塩，ヒドロクロロチアジド（以下 HCTZ）のうちテルミサルタンとの組み合わせで 2 成分が含まれている配合剤及び各単剤を同種同効品とした。

本配合剤及び同種同効品について表 1.7: 1 及び表 1.7: 2 に示す。

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤

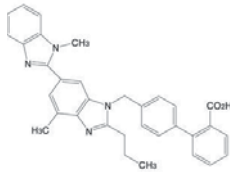
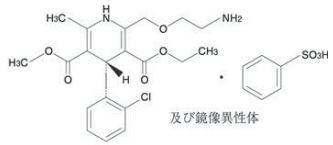
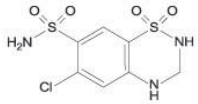
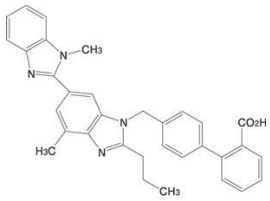
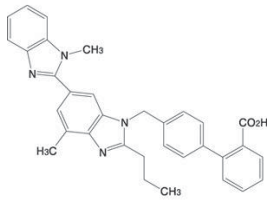
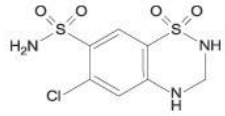
一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
販売名	ミカトリオ配合錠	ミカムロ配合錠 AP，BP	ミコンビ配合錠 AP，BP
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	左記と同様	左記と同様
承認年月日	－	AP:　2010 年 7 月 23 日 BP:　2012 年 12 月 21 日	2009 年 4 月 22 日
再評価年月日 再審査年月日	－ －	－ －	－ －
規制区分		劇薬，処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	テルミサルタン  アムロジピンベシル酸塩：  及び鏡像異性体 ヒドロクロロチアジド 	テルミサルタン  アムロジピンベシル酸塩：  及び鏡像異性体	テルミサルタン  ヒドロクロロチアジド 
剤形・含量	フィルムコート錠 1 錠中　テルミサルタン　80mg/アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg）/ヒドロクロロチアジド　12.5mg	フィルムコート錠 AP: 1 錠中　テルミサルタン　40mg/アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg） BP: 1 錠中　テルミサルタン　80mg/アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg）	素錠 AP: 1 錠中　テルミサルタン　40mg/ヒドロクロロチアジド　12.5mg BP: 1 錠中　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。	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。	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。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
用法・用量	成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ① 以下のテルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。 テルミサルタン 通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。 アムロジピンベシル酸塩 ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 ヒドロクロロチアジド 通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして 1 回 25～100mg を 1 日 1～2 回経口投与する。 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。 ② 原則として、テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。 ・テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の	成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/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＞ ① 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。 テルミサルタン 通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。 アムロジピンベシル酸塩 ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 ② ミカムロ配合錠 AP（テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg）については、原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。 ③ ミカムロ配合錠 BP（テルミサルタン/アムロジピンとして 80mg/5mg）については、原則として、テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。 ・テルミサルタン 80mg	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］

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	併用、あるいはテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤 ・テルミサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用、あるいはテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤	・テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg の併用 ・ミカムロ配合錠 AP ④ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと。［「慎重投与」の項参照］	
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分、ジヒドロピリジン系化合物及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 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) 肝障害のある患者 ［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（Child-Pugh 分類 A 及び B）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］ (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）］	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物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) 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）］	（次の患者には投与しないこと） (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）］

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
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) 腎障害のある患者 ［腎機能を悪化させるおそれがある。］ (4) 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。］ (5) 高齢者 ［「高齢者への投与」の項参照］ (6) 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。］ (7) 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。］ (8) 下痢、嘔吐のある患者 ［電解質失調があらわれることがある。］ (9) 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。］ (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 ［低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。］ (12) 交感神経切除後の患者 ［本剤の降圧作用が増強される。］	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) 肝障害のある患者 ［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。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。（「薬物動態」の項参照）］ (4) 重篤な腎障害のある患者 ［腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。］ (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］	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。］

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
			(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 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、テルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドそれぞれの副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 (2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、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、	2.重要な基本的注意 (1) 本剤は、テルミサルタン 40mg 又は 80mg とアムロジピン 5mg との配合剤であり、テルミサルタンとアムロジピン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) 本剤の成分であるテルミサルタンは、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) 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。 (4) 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。 (5) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こ	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。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	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、特に次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。 1) ヒドロクロロチアジド以外の利尿降圧剤投与中の患者 2) 厳重な減塩療法中の患者 (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) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。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	すおそれがあるので、特に次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。 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 (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。 (8) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。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。 (9) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	(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

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ</th><th>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩</th><th>テルミサルタン/HCTZ</th></tr>
<tr><td></td><td>処置を行うこと。なお，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて、肝障害患者では以下の報告がある［「禁忌」、「薬物動態」の項参照］。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。ヒドロクロロチアジドでは肝性昏睡を誘発することがある。
(13) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(14) 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。
(15) 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。
(16) 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。</td><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。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。

［併用注意］（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジギタリス剤
ジゴキシン</td><td>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</td><td>テルミサルタン：機序不明。
ヒドロクロロチアジド：ヒドロ</td></tr></table></td><td>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、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

［併用注意］（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>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</td><td>テルミサルタン：機序不明</td></tr></table></td><td>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。

［併用注意］（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジギタリス剤(ジゴキシン、ジギトキシン)</td><td>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</td><td>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</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ			テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩			テルミサルタン/HCTZ		
	ジギトキシン	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。	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。		と。			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。	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	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	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。	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。	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	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		糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎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。		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	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	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			

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ			テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩			テルミサルタン/HCTZ		
		リチウム濃度に注意すること。	血中濃度を上昇させる。			減弱させると考えられている。		強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	
	非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） インドメタシン COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎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。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	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。	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。	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。		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。	降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。		チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に	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。	CYP3A4 阻害剤(エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等)	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する	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。

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ			テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩			テルミサルタン/HCTZ		
		観察すること。3)		CYP3A4 誘導剤(リファンピシン等)	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。		こと。	
	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。	グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。	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/1.73 m^{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。	シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。	機序不明	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。	タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。	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。				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	昇圧アミンの作用	ヒドロクロロチ						

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ			テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ		
	ン ノルアドレナリン アドレナリン	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。	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。		昇圧アミン（ノルアドレナリン、アドレナリン）	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
	ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。		ツボクラリン及びその類似作用物質（ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物）	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
	降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	相互に作用を増強するおそれがある。 慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	相互に作用を増強するおそれがある。		降圧作用を有する他の薬剤（β-遮断剤、ニトログリセリン等）	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	ヒドロクロロチアジド：作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
	CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。		乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
	CYP3A4	アムロジピンの血	アムロジピンの		糖質副腎皮質ホル	低カリウム血症が発現する	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチ

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ

誘導剤 リファンピシン等	中濃度が低下するおそれがある。	代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。
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

モン剤 ACTH	ことがある	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。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ			テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
			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	チアジド系薬剤の	ヒドロクロロチ		

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	ラミン / 作用が減弱することがある。 / 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。		
	4.副作用 国内における全ての臨床試験では、278 例にテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mgが投与され､40 例(14.4%)に副作用が認められている。主な副作用は血中尿酸増加（7.2%、20/278 例）、高尿酸血症（3.6%、10/278 例）、脂質異常症（0.7%、2/278 例）、低血圧（0.7%、2/278 例）、起立性低血圧（0.7%、2/278 例）、血中クレアチニン増加（0.7%、2/278 例）、血中尿素増加（0.7%、2/278 例）等であった。 (1) 重大な副作用 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するなど、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	4.副作用 国内における全ての臨床試験では、869 例にテルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg が投与され、26 例（3.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい（0.5%，4/869 例）、体位性めまい（0.3%，3/869 例）等であった。 (1) 重大な副作用（テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩で報告されているもの） 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するなど、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	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

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	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（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）、意識消失（0.5%未満）：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しながら投与すること。 6) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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	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) 腎機能障害（頻度不明）：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。 4) 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。 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：劇症 肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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。 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) 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。 8) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸	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

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ</th><th>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩</th><th>テルミサルタン/HCTZ</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>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。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。
12) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。
13) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあ</td>
<td>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。
9) 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。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。
10) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。
11) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、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) 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。
<table>
<tr><th></th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明[注2)]</th></tr>
<tr><td>過敏症[注1)]</td><td>湿疹、発疹</td><td>瘙痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい[注3,注4)]、体位性めまい[注3)]、頭痛</td><td>片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動揺、振戦、末梢神経障害、錐体外路症状</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血、好酸球上昇</td><td>白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>低血圧</td><td>心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、</td></tr>
</table>
</td>
<td>を行うこと。
8) アナフィラキシー（頻度不明）：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
10) 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症（いずれも頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12) 急性近視、閉塞隅角緑内障（いずれも頻度不明）：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。
13) 壊死性血管炎（頻度不明）
14) 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）
(2) その他の副作用</td>
</tr>
</table>

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ</td><td>テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩</td><td>テルミサルタン/HCTZ</td></tr>
<tr>
<td></td>
<td>るので、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。
14) 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。
15) 壊死性血管炎（頻度不明）：壊死性血管炎があらわれることがあるので、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) 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるので、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) 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。
<table>
<tr><td></td><td>0.5%以上</td><td>0.5%未満</td><td>頻度不明注1)</td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>結膜炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、唾液腺炎、上気道感染、気管支炎、胃腸炎、尿路感染、膀胱炎、敗血症</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>血管炎注3)</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧、頻脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛</td><td>（連用により）歯肉肥厚注1)、食欲不振、消化不良、心窩部痛、嘔気、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、膵炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP 上昇等の肝機能異常</td><td>腹水</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>喘息、咳</td><td>鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難</td></tr>
<tr><td>泌尿・生殖器</td><td></td><td>血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性</td></tr>
<tr><td>骨格筋</td><td>背部痛</td><td>関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣、筋緊張亢進</td></tr>
<tr><td>電解質</td><td>血清カリウム上昇</td><td>血清カリウム減少</td></tr>
<tr><td>一般的全身障害</td><td>疲労</td><td>倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少、浮腫</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>耳鳴、眼痛、CK</td><td>結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異</td></tr>
</table>
</td>
<td>
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。
<table>
<tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明注2)</td><td>0.5～5%未満</td><td>0.5%未満</td></tr>
<tr><td>過敏症注1)</td><td>瘙痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅</td><td>光線過敏症</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>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</td><td></td><td>眠気</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>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</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>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</td><td>低血圧</td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>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</td><td></td><td>下痢、鼓腸</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>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</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH上昇等の肝機能異常</td><td></td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ

内分泌障害			高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害
代謝及び栄養障害	高尿酸血症（3.6%）、脂質異常症（0.7%）		食欲不振、糖尿病、高血糖、糖尿病のコントロール不良、高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血清カリウム上昇、血清カリウム減少、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
精神障害			不眠、睡眠障害、不安感、抑うつ状態、気分動揺、知覚異常
神経系障害		浮動性めまい 注2）、体位性めまい 注2）	頭痛、頭重、片頭痛、頭のぼんやり感、眠気、ふらつき、末梢神経障害、振戦、筋緊張亢進、味覚異常、異常感覚、錯感覚、しびれ、錐体外路症状
眼障害			眼痛、羞明、目のチカチカ感、視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症
耳及び迷路障害			耳鳴

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩

	（CPK）上昇	常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP 陽性

注 1）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注 2）テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩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。
注 4）発現率 0.46%（4/869 例）。なお、本文中は小数点以下第二位を四捨五入して 0.5%と表記した。

テルミサルタン/HCTZ

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		
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

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	心臓障害 / 心房細動、頻脈 / 心悸亢進、動悸、上室性頻脈、期外収縮、洞房ブロック、洞停止、徐脈、不整脈 血管障害 / 低血圧（0.7%）、起立性低血圧（0.7%） / ほてり、顔面潮紅[注3)] 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 / 喘息、咳、呼吸困難[注3)]、鼻出血、鼻閉、喀痰増加 胃腸障害 / 口内炎、（連用により）歯肉肥厚[注3)]、逆流性食道炎、腹痛、消化不良、心窩部痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、胃炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、膵炎、腹水 肝胆道系障害 / AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP 上昇等の肝機能異常 皮膚及び皮下組織障害 / 紫斑 / 湿疹[注3)]、発疹[注3)]、瘙痒[注3)]、蕁麻疹[注3)]、紅斑[注3)]、多形紅斑[注3)]、光線過敏症[注3)]、多汗、脱毛、皮膚変色、皮膚エリテマトーデス		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。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	筋骨格系及び結合組織障害 / 背部痛、関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣 腎及び尿路障害 / 尿管結石、排尿障害、頻尿、尿潜血陽性 生殖系及び乳房障害 / インポテンス、女性化乳房 一般・全身障害及び投与部位の状態 / 口渇、疲労、倦怠感、無力症、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、浮腫、インフルエンザ様症状 臨床検査 / 血中尿酸増加（7.2%） / 血中クレアチニン増加、血中尿素増加 / 好酸球上昇、白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、BUN 上昇、尿中蛋白陽性、血清コレステロール上昇、血清脂質増加、尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)上昇、CRP 陽性、体重増加、体重減少 注 1）テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの各単剤、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤の国内外で認められている副作用のため、頻度不明。 注 2）このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。 注 3）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) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観	5.高齢者への投与 (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観	5.高齢者への投与 (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観

表 1.7: 1 同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	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) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。 (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。	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) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。	察しながら慎重に投与すること。［一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。］ (2) 国内臨床試験では 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。 (3) 高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンの AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。 (4) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (5) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (6) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。
	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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむ	6.妊婦、散布、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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。］ (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。 ［テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験（ラ	6.妊婦、散布、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

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	を得ず投与する場合には授乳を中止させること。［テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。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。］	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。］	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）。	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）。	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 本剤の過量投与に関する情報は得られていない。 本剤の成分である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、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320mg/50mg～400mg/62.5mg により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。 (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。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性	8.過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与に関する情報は得られていない。 本剤の成分である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、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。 (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。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、本剤の AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。 1) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合	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。

表 1.7: 1　　同種同効品一覧表：配合剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/HCTZ	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	テルミサルタン/HCTZ
	炭投与が有効であると報告されている。 1) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。 2) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。	は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。 2) 胃洗浄、及び活性炭投与	
	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。	—	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。
	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。 ［本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］	9.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、食後投与よりもテルミサルタンの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）］	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）］
	11.その他の注意 因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。	10.その他の注意 因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。	—
備考	2016 年 3 月	2016 年 1 月改訂（第 11 版） 対照薬	2015 年 4 月改訂（第 10 版） 対照薬

表 1.7: 2 同種同効品一覧表：単剤

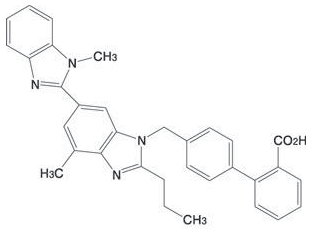
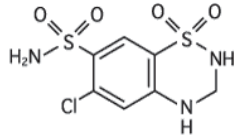
一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
販売名	ミカルディス錠 20 mg，40 mg，80 mg	ノルバスク錠 2.5 mg，5 mg，10mg ノルバスク OD 錠 2.5 mg，5 mg，10mg	ヒドロクロロチアジド錠 12.5mg「トーワ」, 25mg「トーワ」
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	ファイザー株式会社	東和薬品株式会社
承認年月日	錠 20mg，40mg：2004 年 8 月 27 日 錠 80mg：2010 年 6 月 9 日	錠 2.5mg，錠 5mg：1993 年 10 月 1 日 錠 10mg：2010 年 7 月 15 日 OD 錠 2.5mg，OD 錠 5mg：2008 年 2 月 14 日 OD 錠 10mg：2010 年 7 月 15 日	錠 12.5mg：2012 年 2 月 15 日（販売名変更前の初回承認） 錠 25mg：1977 年 7 年 7 日（販売名変更前の初回承認）
再評価年月日 再審査年月日	－ 2013 年 6 月 13 日	－ 2002 年 8 月 8 日	－ －
規制区分	処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	フィルムコート錠 1 錠中テルミサルタン 20mg 1 錠中テルミサルタン 40mg 1 錠中テルミサルタン 80mg	錠：フィルムコーティング錠 OD 錠：素錠 1 錠中の含量 / 日局 アムロジピンベシル酸塩 / アムロジピンとして 錠 2.5mg, OD 錠 2.5mg / 3.47mg / 2.5mg 錠 5mg, OD 錠 5mg / 6.93mg / 5mg 錠 10mg, OD 錠 10mg / 13.87mg / 10mg	錠：素錠 OD 錠：素錠 1 錠中の含量 / 日局 ヒドロクロロチアジド 錠 12.5mg / 12.5mg 錠 25mg / 25mg
効能・効果	高血圧症	高血圧症、狭心症 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。	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、薬剤（副腎皮質ホルモン、フェニルブタゾン等）による浮腫

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
用法・用量	通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。 なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は 1 日 1 回 40mg とする。［「慎重投与」の項参照］	成人への投与 ・高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 ・狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 小児への投与〔ノルバスク錠 2.5mg、5mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、5mg〕 ・高血圧症：通常、6 歳以上の小児には、アムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 〔ノルバスク錠 2.5mg、5mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、5mg〕 6 歳以上の小児への投与に際しては、1 日 5mg を超えないこと。 〔ノルバスク OD 錠〕 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと［「適用上の注意」の項参照］。	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして 1 回 25～100mg を 1 日 1～2 回経口投与する。 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	（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) 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) 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	（次の患者には投与しないこと） (1) 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］ (2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者	（次の患者には投与しないこと） (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

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	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) 肝障害のある患者 ［本剤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本剤の血中濃度が約 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）］ (4) 重篤な腎障害のある患者 ［腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。］ (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］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 過度に血圧の低い患者［さらに血圧が低下するおそれがある。］ (2) 肝機能障害のある患者［本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるので、増量時には慎重に投与すること（「薬物動態」、「副作用」の項参照）。］ (3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (4) 重篤な腎機能障害のある患者［一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。	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［肝性昏睡を起こすおそれがある。］ (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、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。］ (6) 下痢、嘔吐のある患者［電解質失調があらわれることがある。］ (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」の項参照。］
	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	2. 重要な基本的注意 (1) 降圧作用に基づくめまい等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。	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。

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	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。 (4) 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、特に次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。また、増量する場合は徐々に行うこと。 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) 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。 (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (7) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。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。	(2) 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	(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。

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テルミサルタン</td><td>アムロジピンベシル酸塩</td><td>HCTZ</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は、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、本剤は薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>併用により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</td></tr>
<tr><td>リチウム製剤（炭酸リチウム）</td><td>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。</td><td>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、本剤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。</td></tr>
<tr><td>非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）
COX-2 選択的阻害剤</td><td>糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤の代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
エリスロマイシン
ジルチアゼム
リトナビル
イトラコナゾール等</td><td>エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。</td><td>本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
リファンピシン等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。</td><td>グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td>シンバスタチン</td><td>シンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>バルビツール酸誘導体</td><td>起立性低血圧が増強されることがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>あへんアルカロイド系麻薬</td><td rowspan="2">起立性低血圧が増強されることがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>昇圧アミン
ノルアドレナリン
アドレナリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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</td><td>本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・筋遮断作用を増強すると考えられている</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7: 2 同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン			アムロジピンベシル酸塩			HCTZ		
		降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	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。	タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	本剤とタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。		講ずること。	
	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	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。				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。	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。
	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。	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。				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。
							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。
							炭酸リチウム	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。
							糖質副腎皮質ホルモン	低カリウム血症が発現	両薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ		
			剤 ACTH	することがある。	
			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。従って両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チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
			非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン		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本剤の作用と拮抗する。
			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。

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	4. 副作用 国内における臨床試験及び市販後の特定使用成績調査(長期使用に関する特別調査及びその他の特定使用成績調査）での調査症例 26,969 例中、臨床検査値異常を含む 1,617 例（6.0%）に副作用が認められた。 主な副作用は、低血圧 171/26,969 例（0.6%）、めまい･ふらつき 134/26,969 例(0.5%)、発疹 60/26,969 例（0.2%）、血中尿酸値上昇 59/26,969 例（0.2%）、頭痛 53/26,969 例（0.2%)等であった。（再審査終了時） (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（0.1%未満）：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 高カリウム血症（0.5%未満）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 3) 腎機能障害（0.5%未満）：急性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。 4) ショック（頻度不明）、失神、意識消失（0.1%未満）：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	4. 副作用 開発時及び承認後 6 年間の調査（再審査終了時）：11,578 例中 529 例（4.57%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。 副作用の主なものは、ほてり（熱感、顔面潮紅等）（0.80%）、眩暈・ふらつき（0.67%）、頭痛・頭重（0.58%）、動悸（0.29%）等であった。 高用量（10mg）投与群を含む第 III 相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）： アムロジピンとして 5mg を投与後に収縮期血圧が 140mmHg 以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg 投与を継続又は 10mg に増量した第 III 相試験（二重盲検比較試験）において、5mg 群では 154 例中 6 例（3.90%）に、10mg 群では 151 例中 15 例（9.93%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量（10mg）投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5mg 群で 0.65%、10mg 群で 3.31%であった。 また、第 III 相試験対象症例のうち、継続して 10mg 長期投与試験の対象となった 134 例では、投与開始後 52 週までに 33 例（24.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用の主なものは浮腫（10.4%）、眩暈・ふらつき（2.99%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) 劇症肝炎（頻度不明*）、肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害や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。 2) 無顆粒球症（頻度不明※）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明※）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがある	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 再生不良性貧血、溶血性貧血：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) 壊死性血管炎：壊死性血管炎があらわれることがあるので、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。 3) 間質性肺炎、肺水腫：間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、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。 4) 全身性紅斑性狼瘡の悪化：全身性紅斑性狼瘡の悪化があらわれることがあるので、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) アナフィラキシー：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) 低ナトリウム血症：けん怠感、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。 7) 低カリウム血症：けん怠感、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。 8) 急性近視、閉塞隅角緑内障：急性近視（霧視、

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テルミサルタン</th><th>アムロジピンベシル酸塩</th><th>HCTZ</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
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。
5) 肝機能障害、黄疸（0.5%未満）：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。
6) 低血糖（0.1%未満）：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) 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。
8) 間質性肺炎（0.1%未満）：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。
9) 横紋筋融解症（0.1%未満）：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
<table>
<tr><th></th><th>0.5～5%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症[注1)]</td><td></td><td>そう痒、発疹、蕁麻疹、紅斑</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神</td><td></td><td>めまい[注2)]、不安感、</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>
ので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。
3) 房室ブロック（0.1%未満）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、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。
4) 横紋筋融解症（頻度不明※）：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、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。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。
※：自発報告のため頻度不明。
(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、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）、AST（GOT）の上昇、肝機能障害、Al-P、LDH の上昇</td><td>γ-GTP 上昇、黄疸</td><td>腹水</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>浮腫[注2)]、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下</td><td>胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神、頻脈</td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>眩暈・ふらつき、頭痛・頭重</td><td>眠気、振戦、末梢神経障害</td><td>気分動揺、不眠、錐体</td></tr>
</table>
</td>
<td>
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。
(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。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>呼吸困難、発疹、蕁麻疹、顔面潮紅、光線過敏症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球減少、血小板減少、紫斑</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td>低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清脂質増加、高尿酸血症、高血糖症</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部の仙痛、膵炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部不快感、下痢、口渇</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>知覚異常、眩暈、頭痛</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>視力異常（霧視等）、黄視症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>不整脈、起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>皮膚エリテマトーデス</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>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、けん怠感、鼻閉</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン				アムロジピンベシル酸塩				HCTZ
	経系		頭痛、眠気、頭のぼんやり感、不眠、抑うつ状態					外路症状	
	血液		白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血	好酸球上昇	消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐	口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎	膵炎	
	循環器	低血圧	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈、起立性低血圧、徐脈		筋・骨格系		筋緊張亢進、筋痙攣、背痛	関節痛、筋肉痛	
	消化器		腹痛、下痢、嘔気、食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎、鼓腸、嘔吐		泌尿・生殖器	BUN 上昇	クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性	勃起障害、排尿障害	
	肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常		代謝異常		血清コレステロール上昇、CK（CPK）上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性		
	呼吸器		咳、喀痰増加、咽頭炎		血液		赤血球、ヘモグロビン、白血球の減少、白血球増加、紫斑	血小板減少	
	腎臓		血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇		過敏症[注 3)]	発疹	そう痒、蕁麻疹、光線過敏症	多形紅斑、血管炎、血管浮腫	
	骨格筋		関節痛、背部痛	下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、腱炎	口腔[注 3)]		（連用により）歯肉肥厚		
	電解質		血清カリウム上昇		その他	全身けん怠感	しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少	女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色	
	その他		耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK(CPK)上昇、浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、多汗、胸痛、尿路感染、膀胱炎、	上気道感染、インフルエンザ様症状					

注 1：自発報告のため頻度不明。

表 1.7: 2 同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	敗血症、しびれ、味覚異常 注１)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注２)このような症状があらわれた場合には、減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。	注２：10mg への増量により高頻度に認められた［「高用量（10mg）投与群を含む第 III 相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）」参照］。 注 3：発現し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 AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。	5. 高齢者への投与 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こと及び高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量（2.5mg/日）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［「薬物動態」の項参照］。	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。 (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。］ (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。	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［動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている］。 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること［動物実験で母乳中へ移行することが認められている］。	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) 本剤投与中は授乳を中止させること。［母乳中に薬剤が移行することが報告されている。］

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	［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。］		
	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。］	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 乳児は電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。
	8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量服用（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、めまいがあらわれるおそれがある。 (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、本剤は血液透析によって除去されない。 1) 胃洗浄、及び活性炭投与 2) 生理食塩液等の静脈内投与	8. 過量投与 症状：過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。 処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。 また、本剤服用直後に活性炭を投与した場合、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。	—
	—	—	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 (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。	9. 適用上の注意 〔ノルバスク錠〕 (1) 分割後 分割後は早めに使用すること。分割後に使用する	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

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表：単剤（続き）

一般的名称	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩	HCTZ
	［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）］	場合には、遮光の上 30 日以内に使用すること。 (2) 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）。 〔ノルバスク OD 錠〕 (1) 分割後 分割後は早めに使用すること。分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。 (2) 薬剤交付時 1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。 2) 本剤を PTP シート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。 (3) 服用時 本剤は舌の上にのせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。	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。］
	—	10. その他の注意 因果関係は明らかでないが、本剤による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。	—
備考	2015 年 4 月改訂（第 16 版）	2016 年 1 月改訂（第 22 版）	2013 年 12 月改訂（第 14 版、販売名の変更）

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）
文書作成日：	24 March 2016

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　効能・効果の設定根拠 3
2.　用法・用量の設定根拠 5
3.　使用上の注意の設定根拠 7
4.　添付文書（案） 23

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

【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。

設定根拠

1) 効能・効果の検討

本配合剤は，既承認であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬テルミサルタン，持続性 Ca 拮抗薬アムロジピンベシル酸塩及びチアジド系利尿薬ヒドロクロロチアジドの 3 成分を，それぞれ 80 mg，5 mg（アムロジピンとして）及び 12.5 mg 含有する配合剤である。イベント抑制の観点から，合併症のない高血圧症患者のみならず，CKD や糖尿病等を合併する高リスク高血圧患者では，テルミサルタン 80 mg の汎用性がテルミサルタン 40 mg よりも高いと考え，テルミサルタン 80 mg を含む 3 剤配合剤のみの開発を開始した。

高血圧症の適応取得を目的として，「降圧薬の臨床評価に関する原則」（平成 14 年 1 月 28 日付医薬審発第 0128001 号）に基づき臨床試験を実施し，テルミサルタン/アムロジピン 80 mg/5 mg 配合剤（以下 T80/A5 mg）又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80 mg/12.5 mg 配合剤（以下 T80/H12.5 mg）で降圧効果不十分な本態性高血圧患者において降圧効果及び安全性が示されたことから，上記の効能・効果とした。

(1) T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした第 III 相比較試験（1348.1 試験）

同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を対象とし，同意取得後の 6 週間の観察期に T80/A5 mg を投与しても降圧効果不十分な患者を選択した。6 週間の観察期から継続して T80/A5 mg を投与した患者と比較して，T80/A5 mg +ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 単剤（以下 T80/A5+H12.5 mg）に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -3.9 mmHg，トラフ時座位収縮期血圧で -5.3 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも $p<0.0001$，ANCOVA）。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/A5+H12.5 mg 群で 51.7%，T80/A5 mg 群で 36.9%であった。

T80/A5+H12.5 mg 群で，T80/A5 mg 群と比較して高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合が高かったものの，ヒドロクロロチアジドの既知の副作用と考えられるこれらの有害事象を除いて，T80/A5+H12.5 mg 投与での新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(2) T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした第 III 相比較試験（1348.2 試験）

同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を対象とし，同意取得後の 6 週間の観察期に T80/H12.5 mg を投与しても降圧効果不十分な患者を選択した。6 週間の観察期から継続して T80/H12.5 mg を投与した患者と比較して，T80/H12.5 mg +アムロジピン単剤 5 mg（以下，T80/H12.5+A5 mg）に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -7.5 mmHg，トラフ時座位収縮期血圧で -8.6 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも $p<0.0001$，ANCOVA）。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5+A5 mg 群で 44.8%，T80/H12.5 mg 群で 21.9%であった。さらに，8 週間の二重盲検期後，52 週間の継続期に継続して又は T80/H12.5 mg から切り替えて T80/H12.5 mg+A5 mg を投与した結果，継続期 52 週のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5+A5 mg 継続投与群で 63.1%，二重盲検期後に T80/H12.5 mg から切り替えた T80/H12.5+A5 mg 投与群で 54.1%であり，降圧効果が 52 週間を超える長期投与で維持されたことが示された。

T80/H12.5+A5 mg 投与の忍容性は良好であり，52 週間を超える投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2) 効能・効果に関連する使用上の注意の検討

本配合剤はテルミサルタン，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの 3 成分を配合しており，その臨床効果はテルミサルタン/アムロジピン 80 mg/5 mg 配合剤又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80 mg/12.5 mg 配合剤で効果不十分な高血圧患者において確認されたものであることから，「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。」との注意を設定した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

用法・用量に関連する使用上の注意

① 以下のテルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

テルミサルタン

通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。

アムロジピンベシル酸塩

・ 高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

ヒドロクロロチアジド

通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして 1 回 25～100mg を 1 日 1～2 回経口投与する。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。

② 原則として、テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

・ テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の併用、あるいはテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤
・ テルミサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用、あるいはテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤

設定根拠

1) 用法・用量の検討

T80/A5 mg 又は T80/H12.5 mg で降圧効果不十分な本態性高血圧患者において，以下の通り有効性及び安全性が示されたことから，上記の用法・用量とした。また，効能・効果に関連する使用上の注意と同様に「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。」を付記した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(1) T80/A5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした第 III 相比較試験（1348.1 試験）

同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を対象とし，同意取得後の 6 週間の観察期に T80/A5 mg を投与しても降圧効果不十分な患者を選択した。6 週間の観察期から継続して T80/A5 mg を投与した患者と比較して, T80/A5 mg +ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 単剤（以下 H12.5 mg）に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として，投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -3.9 mmHg，トラフ時座位収縮期血圧で -5.3 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも p<0.0001，ANCOVA）。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は, T80/A5+H12.5 mg 群で 51.7%, T80/A5 mg 群で 36.9%であった。

T80/A5+H12.5 mg 群で，T80/A5 mg 群と比較して高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合が高かったものの，ヒドロクロロチアジドの既知の副作用と考えられるこれらの有害事象を除いて，T80/A5+H12.5 mg 投与での新たな安全性上の懸念は認められなかった。

(2) T80/H12.5 mg 配合剤で降圧効果不十分な患者を対象とした第 III 相比較試験（1348.2 試験）

同意取得時に 2 剤又は 3 剤の降圧薬で治療をしている日本人の本態性高血圧症患者を対象とし，同意取得後の 6 週間の観察期に T80/H12.5 mg を投与しても降圧効果不十分な患者を選択した。6 週間の観察期から継続して T80/H12.5 mg を投与した患者と比較して，T80/H12.5 mg +アムロジピン単剤 5 mg（以下，A5 mg）に切り替えた患者では，ベースラインからの調整平均変化量（LOCF）の差として, 投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧で -7.5 mmHg, トラフ時座位収縮期血圧で -8.6 mmHg の上乗せの降圧効果が認められた（いずれも p<0.0001，ANCOVA）。二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は，T80/H12.5+A5 mg 群で 44.8%，T80/H12.5 mg 群で 21.9%であった。さらに，8 週間の二重盲検期後，52 週間の継続期に継続して又は T80/H12.5 mg から切り替えて T80/H12.5 mg+A5 mg を投与した結果，継続期 52 週のトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満かつトラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に達した患者の割合は, T80/H12.5+A5 mg 継続投与群で 63.1%, 二重盲検期後に T80/H12.5 mg から切り替えた T80/H12.5+A5 mg 投与群で 54.1%であり，降圧効果が 52 週間を超える長期投与で維持されたことが示された。

T80/H12.5+A5 mg 投与の忍容性は良好であり，52 週間を超える投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2) 用法・用量に関連する使用上の注意の検討

①の記載については，類薬であるテルミサルタン/アムロジピン配合剤（ミカムロ配合錠 AP, BP）の用法・用量に関連する使用上の注意を参考に設定した。

②の記載については，本配合剤の使用は，各成分単剤を配合用量で既に併用している場合に加え, 本配合剤の臨床効果が T80/A5 mg 又は T80/H12.5 mg で効果不十分な高血圧患者において確認されたものであり，これらの配合剤又は当該用量の単剤併用で効果不十分な場合が想定されることから設定した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

本配合剤の臨床試験成績に基づいて，国内のテルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠），ヒドロクロロチアジド錠，テルミサルタン/アムロジピン配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書を参考に設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物、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) 肝障害のある患者
［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（Child-Pugh 分類 A 及び B）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］

(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）］

設定根拠

(1) テルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿い，薬物療法の一般原則として設定した。

(2) テルミサルタン（ミカルディス錠）及びアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。

(3) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書中「肝障害のある患者に投与する場合，最大投与量は 1 日 1 回 40mg とする。」との記載に沿い，本配合剤がテルミサルタン 80 mg を含有することから設定した。

(4) ヒドロクロロチアジド錠及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(5) ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

(6) ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

(7) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の共通な注意事項として，平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に準じて設定した。

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) 腎障害のある患者
［腎機能を悪化させるおそれがある。］

(4) 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。］

(5) 高齢者
［「高齢者への投与」の項参照］

(6) 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。］

(7) 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。］

(8) 下痢、嘔吐のある患者
［電解質失調があらわれることがある。］

(9) 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。］

(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
［低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。］

(12) 交感神経切除後の患者
［本剤の降圧作用が増強される。］

設定根拠

(1) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシン II が輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧が維持されている。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

このような患者にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与すると輸出細動脈が拡張し，糸球体濾過圧が低下して病態が悪化することが知られている。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるテルミサルタンも同様に作用する可能性が考えられ，事務連絡に基づくアンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬共通の注意事項として設定した。

(2) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。事務連絡に基づくアンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬共通の注意事項として，及びヒドロクロロチアジドでは低カリウム血症を起こすことが知られているため，これらに準じて設定した。

(3) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

(4) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿い，降圧薬共通の注意事項として設定した。

(5) テルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

(6)～(12)については，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

2．重要な基本的注意

(1) 本剤は、テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、テルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドそれぞれの副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

(2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、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

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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、特に次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。

1) ヒドロクロロチアジド以外の利尿降圧剤投与中の患者

2) 厳重な減塩療法中の患者

(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) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。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。なお，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて、肝障害患者では以下の報告がある［「禁忌」、「薬物動態」の項参照］。

アムロジピンは主に肝で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。ヒドロクロロチアジドでは肝性昏睡を誘発することがある。

(13) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(14) 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。

(15) 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。

(16) 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。

設定根拠

(1) 本配合剤の同種同効薬のテルミサルタン/アムロジピン配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

(2) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。事務連絡に基づくアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の共通な注意事項として設定した。「1．慎重投与」の項参照。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(3) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

(4) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

(5) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。事務連絡に基づくアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の共通な注意事項として設定した。「1．慎重投与」の項参照。

(6) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の共通な注意事項として，平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に準じて設定した。

(7) 本配合剤の成分の一つ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，テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿い，注意喚起のため設定した。

(8) テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の記載に沿った。

(9) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。高レニンの患者ではテルミサルタンの投与により急激な血圧低下をおこすおそれがあるので，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用上の注意に準じて設定した。

(10) テルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿い，降圧薬共通の注意事項として設定した。

(11) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。手術時には，失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン・アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがあるが，術前にテルミサルタンを使用するとこの代償機転が作用せず，血圧維持が困難になるおそれがあることより，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用上の注意に準じて設定した。

(12) テルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから，他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬と同様に「2．重要な基本的注意」において，肝炎等の重篤な肝障害について使用上の注意として設定した。また，アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書を参考に設定した。

(13) アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。

(14)～(16) ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。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。

［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） インドメタシン COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧	テルミサルタン：併用によりレニ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

酸塩	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。	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塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド: ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	じてタクロリムスの用量を調整すること。	
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。

設定根拠

以下の薬剤については，テルミサルタン（ミカルディス錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。また，ヒドロクロロチアジドの生体内での代謝に関する記載は，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の内容を参考とした。

- 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相互作用の明確な機序は不明であるが，ヒトにおける試験結果から，併用により血漿中ジゴキシン濃度の上昇が認められたので，本成績に基づき設定した。また，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書にも同様の記載があり，その内容も反映させた。
- リチウム製剤：明確な機序は不明であるが，アンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により，リチウム中毒を起こすことが報告されており，またテルミサルタンでも 2 例に（外

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

国の有害事象報告：市販後）血漿中リチウム濃度が上昇したとの報告があるため，アンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用上の注意に準じて設定した。また，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書にも同様の記載があるので，その内容も反映させた。

- 非ステロイド性抗炎症薬，COX-2 選択的阻害剤

「降圧作用を有する他の薬剤」はアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

以下の薬剤についてはテルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。

- カリウム保持性利尿剤：テルミサルタンがアルドステロン分泌を抑制し，血清カリウムを上昇させる可能性が考えられ，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用上の注意に準じて設定した。
- アンジオテンシン変換酵素阻害剤
- アリスキレンフマル酸塩

以下の薬剤についてはアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。

- CYP3A4 阻害剤
- CYP3A4 誘導剤
- グレープフルーツジュース
- シンバスタチン
- タクロリムス

その他の薬剤は，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

4．副作用

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

(1) 重大な副作用

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するなど、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

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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（頻度不明）**：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（いずれも頻度不明）、意識消失（0.5%未満）**：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しながら投与すること。
6) **肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
7) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) **アナフィラキシー（頻度不明）**：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) **再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
10) **間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症（いずれも頻度不明）**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12) **血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）**：血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。
13) **房室ブロック（頻度不明）**：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、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。
14) **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

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

と。

15) **壊死性血管炎（頻度不明）**：壊死性血管炎があらわれることがあるので、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) **全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）**：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるので、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) その他の副作用

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

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[注1)]
感染症及び寄生虫症			結膜炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、唾液腺炎、上気道感染、気管支炎、胃腸炎、尿路感染、膀胱炎、敗血症
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			血管炎[注3)]
内分泌障害			高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害
代謝及び栄養障害	高尿酸血症（3.6%）、脂質異常症（0.7%）		食欲不振、糖尿病、高血糖、糖尿病のコントロール不良、高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血清カリウム上昇、血清カリウム減少、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
精神障害			不眠、睡眠障害、不安感、抑うつ状態、気分動揺、知覚異常
神経系障害		浮動性めまい[注2)]、体位性めまい[注2)]	頭痛、頭重、片頭痛、頭のぼんやり感、眠気、ふらつき、末梢神経障害、振戦、筋緊張亢進、味覚異常、異常感覚、錯感覚、しびれ，錐体外路症状
眼障害			眼痛、羞明、目のチカチカ感、視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症
耳及び迷路障害			耳鳴

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心臓障害		心房細動、頻脈	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、期外収縮、洞房ブロック、洞停止、徐脈、不整脈
血管障害	低血圧（0.7%）、起立性低血圧（0.7%）		ほてり、顔面潮紅[注3)]
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			喘息、咳、呼吸困難[注3)]、鼻出血、鼻閉、喀痰増加
胃腸障害			口内炎、（連用により）歯肉肥厚[注3)]、逆流性食道炎、腹痛、消化不良、心窩部痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、胃炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、膵炎、腹水
肝胆道系障害			AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP 上昇等の肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		紫斑	湿疹[注3)]、発疹[注3)]、瘙痒[注3)]、蕁麻疹[注3)]、紅斑[注3)]、多形紅斑[注3)]、光線過敏症[注3)]、多汗、脱毛、皮膚変色、皮膚エリテマトーデス
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣
腎及び尿路障害			尿管結石、排尿障害、頻尿、尿潜血陽性
生殖系及び乳房障害			インポテンス、女性化乳房
一般・全身障害及び投与部位の状態			口渇、疲労、倦怠感、無力症、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、浮腫、インフルエンザ様症状
臨床検査	血中尿酸増加（7.2%）	血中クレアチニン増加、血中尿素増加	好酸球上昇、白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、BUN 上昇、尿中蛋白陽性、血清コレステロール上昇、血清脂質増加、尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)上昇、CRP 陽性、体重増加、体重減少

注1） テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの各単剤、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

80mg/12.5mg 配合剤の国内外で認められている副作用のため、頻度不明。
注 2）このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。
注 3）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。

設定根拠

(1) 重大な副作用
本配合剤の国内臨床試験成績からは重大な副作用は認められなかったため，テルミサルタン/アムロジピン配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書に沿って取り纏めた。

(2) その他の副作用
国内臨床試験成績に基づき設定した。また，本配合剤は配合剤であるため，各単剤において報告されている副作用やテルミサルタン/アムロジピン配合剤及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤において報告されている副作用の発現が予測される。すなわち，本配合剤における発現頻度は不明であるが，各単剤，テルミサルタン/アムロジピン配合剤（ミカムロ配合錠）及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）の添付文書の「その他の副作用」で記載されている副作用も設定した。

5．高齢者への投与

(1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
［一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。］

(2) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

(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。

設定根拠

(1) テルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿い，降圧薬共通の注意事項として設定した。

(2) テルミサルタン（ミカルディス錠）及びアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。テルミサルタンは高齢者の血中に蓄積する危惧はないものと考えられたが，高齢者への降圧薬療法にあたっての一般的な注意事項として設定した。（「高齢

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」：平成 4 年 4 月 1 日付薬安第 30 号）

(3)～(5) ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］

(2) 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。
［テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。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。］

設定根拠

テルミサルタン（ミカルディス錠），アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）及びヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

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）。

設定根拠

小児を対象とした試験は実施していないため設定した。

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるテルミサルタンの過量服

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320mg/50mg～400mg/62.5mg により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

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

1) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。
2) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。

設定根拠

テルミサルタン（ミカルディス錠），テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（ミコンビ配合錠）及びアムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。

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。

設定根拠

ヒドロクロロチアジド錠の添付文書の記載に沿った。

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。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

［本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

設定根拠

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

(2) 本配合剤の食事の影響試験において，本配合剤を食後に投与したとき，テルミサルタンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ がそれぞれ 69.8%及び 36.3%，ヒドロクロロチアジドの C_{max} が 20.3%低下することが示された。また，ヒドロクロロチアジドの $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びにアムロジピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ には食事の影響は認められなかった。これらの成績はテルミサルタン単剤の食事の影響試験の成績並びにヒドロクロロチアジド単剤の成績と同様であったこと，ヒドロクロロチアジド錠の添付文書には食事の注意喚起がなされていないことから，食事の注意喚起が記載されているテルミサルタン（ミカルディス錠）の添付文書の記載に沿った。

11．その他の注意

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

設定根拠

アムロジピンベシル酸塩（ノルバスク錠）の添付文書の記載に沿った。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

4　　添付文書（案）

日本標準商品分類番号
872149

貯法	室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

胆汁排泄型持続性 AT_1 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬/利尿薬合剤

ミカトリオ®配合錠

Micatrio® Combination Tablets

（テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロロチアジド配合錠）

®＝登録商標

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

(2) 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) 肝障害のある患者
［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（Child-Pugh 分類 A 及び B）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］

(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）］

【組成・性状】

販売名	ミカトリオ配合錠
成分・含量	1 錠中 テルミサルタン　80mg アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg） ヒドロクロロチアジド　12.5mg
添加物	メグルミン、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
剤形	淡橙色のフィルムコート錠
外形	
直径	約 11mm
厚さ	約 4.9mm
重さ	約 0.49g
識別コード	C8

【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/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。
本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

① 以下のテルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

テルミサルタン
通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。

アムロジピンベシル酸塩
・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

ヒドロクロロチアジド
通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして 1 回 25～100mg を 1 日 1～2 回経口投与する。
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。

② 原則として、テルミサルタン 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
・テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg の併用、あるいはテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤
・テルミサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用、あるいはテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤

【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) 腎障害のある患者
［腎機能を悪化させるおそれがある。］
(4) 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。］
(5) 高齢者
［「高齢者への投与」の項参照］
(6) 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。］
(7) 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。］
(8) 下痢、嘔吐のある患者
［電解質失調があらわれることがある。］
(9) 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。］
(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
［低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。］
(12) 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 80mg、アムロジピン 5mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の配合剤であり、テルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドそれぞれの副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
(2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、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、特に次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。
1) ヒドロクロロチアジド以外の利尿降圧剤投与中の患者
2) 厳重な減塩療法中の患者
(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) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。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。なお，アムロジピン及びヒドロクロロチアジドについて、肝障害患者では以下の報告がある［「禁忌」、「薬物動態」の項参照］。
アムロジピンは主に肝で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。ヒドロクロロチアジドでは肝性昏睡を誘発することがある。
(13) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(14) 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。
(15) 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。
(16) 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、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。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 [1]。

［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。[2] 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） インドメタシン COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。[3)]	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド：これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド：あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド：血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	相互に作用を増強するおそれがある。 慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。

グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。
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。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

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するなど、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（頻度不明）**：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（いずれも頻度不明）、意識消失（0.5%未満）**：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しながら投与すること。

6) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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。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。

12) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。

13) **房室ブロック（頻度不明）**：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、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。

14) **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。

15) **壊死性血管炎（頻度不明）**：壊死性血管炎があらわれることがあるので、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) **全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）**：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるので、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) その他の副作用

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

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[注1)]
感染症及び寄生虫症			結膜炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、唾液腺炎、上気道感染、気管支炎、胃腸炎、尿路感染、膀胱炎、敗血症
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			血管炎[注3)]
内分泌障害			高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害
代謝及び栄養障害	高尿酸血症（3.6%）、脂質異常症（0.7%）		食欲不振、糖尿病、高血糖、糖尿病のコントロール不良、高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血清カリウム上昇、血清カリウム減少、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
精神障害			不眠、睡眠障害、不安感、抑うつ状態、気分動揺、知覚異常
神経系障害		浮動性めまい[注2)]、体位性めまい[注2)]	頭痛、頭重、片頭痛、頭のぼんやり感、眠気、ふらつき、末梢神経障害、振戦、筋緊張亢進、味覚異常、異常感覚、錯感覚、しびれ、錐体外路症状
眼障害			眼痛、羞明、目のチカチカ感、視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症
耳及び迷路障害			耳鳴
心臓障害		心房細動、頻脈	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、期外収縮、洞房ブロック、洞停止、徐脈、不整脈

血管障害	低血圧（0.7%）、起立性低血圧（0.7%）		ほてり、顔面潮紅[注3)]
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			喘息、咳、呼吸困難[注3)]、鼻出血、鼻閉、喀痰増加
胃腸障害			口内炎、（連用により）歯肉肥厚[注3)]、逆流性食道炎、腹痛、消化不良、心窩部痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、胃炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、膵炎、腹水
肝胆道系障害			AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTP 上昇等の肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		紫斑	湿疹[注3)]、発疹[注3)]、瘙痒[注3)]、蕁麻疹[注3)]、紅斑[注3)]、多形紅斑[注3)]、光線過敏症[注3)]、多汗、脱毛、皮膚変色、皮膚エリテマトーデス
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣
腎及び尿路障害			尿管結石、排尿障害、頻尿、尿潜血陽性
生殖系及び乳房障害			インポテンス、女性化乳房
一般・全身障害及び投与部位の状態			口渇、疲労、倦怠感、無力症、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、浮腫、インフルエンザ様症状
臨床検査	血中尿酸増加（7.2%）	血中クレアチニン増加、血中尿素増加	好酸球上昇、白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、BUN 上昇、尿中蛋白陽性、血清コレステロール上昇、血清脂質増加、尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)上昇、CRP 陽性、体重増加、体重減少

注1） テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロロチアジドの各単剤、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤の国内外で認められている副作用のため、頻度不明。

注 2）このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

注 3）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) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び C_{max} に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

(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. 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。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。］

(2) 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。
［テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、

50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。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

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分である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、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として320mg/50mg～400mg/62.5mgにより、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

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

1) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。

2) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。

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。

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。

［本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

11. その他の注意

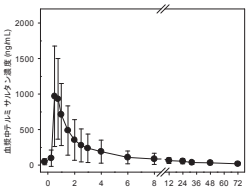
因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

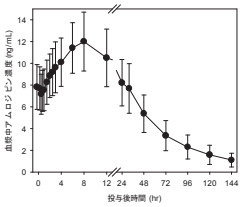
【薬物動態】

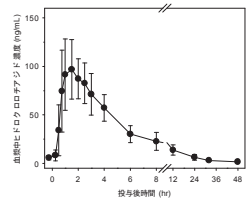
1. 血中濃度

(1) 反復投与

日本人健康成人男子36例に本剤を1日1回10日間空腹時反復投与したときのテルミサルタン、アムロジピン、及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[4)]







反復投与		テルミサルタン	アムロジピン	ヒドロクロロチアジド
例数		36	36	36
10日目	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	970 (69.3)	11.8 (21.8)	107 (28.5)
	$t_{max,ss}$[a)] (hr)	0.500 (0.500-2.00)	8.00 (6.00-12.0)	1.50 (0.750-4.00)
	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	2510 (72.1)	230 (23.4)	584 (23.8)
	$t_{1/2,ss}$ (hr)	27.1[b)] (50.8)	42.5 (17.5)	10.3 (17.2)

幾何平均値（幾何変動係数［%］）

a) 中央値（最小値-最大値）

b) N=35

日本人健康成人男子72例を対象とした本剤投与及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg配合剤とヒドロクロロチアジド12.5 mgとの併用投与の生物学的同等性試験、並びに本剤投与及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg配合剤とアムロジピン5 mgとの併用投与の生物学的同等性試験において、本剤投与時の薬物動態パラメータは、併用投与時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。[5, 6)]

(2) 配合剤有効成分間の相互作用

日本人健康成人36例に本剤を1日1回10日間反復投与したときとテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg配合剤、もしくはテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg配合剤を反復投与したときとの間で薬物動態を比較した結果、本剤と各配合剤の薬物動態パラメータは類似しており、テルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドとの間に薬物動態に関する相互作用は認められなかった。[4)]

外国人健康成人男女13例にテルミサルタン160mgとヒドロクロロチアジド25mgをそれぞれ単独に1日1回7日間反復投与したときと併用反復投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後の薬物動態パラメータはテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドともに類似しており、併用投与による体内動態への影響は認められなかった。[7)]

外国人健康成人男子12例にアムロジピン10mgを単独に1日1回9日間反復投与したときとテルミサルタン120mg と併用反復投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後のアムロジピンの薬物動態パラメータは類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった。[8)]

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

2. 食事の影響

日本人健康成人男性 36 例に本剤を食後に投与したとき、テルミサルタンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ は空腹時と比較してそれぞれ 69.8%及び 36.3%、並びにヒドロクロロチアジドの C_{max} が 20.3%低下することが示された。ヒドロクロロチアジドの $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びにアムロジピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ には食事の影響は認められなかった。[6)]

3. 代謝・排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

テルミサルタンは主として UGT 酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される。テルミサルタンは尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄される。[10, 11)]

外国人健康成人男子に ^{14}C-テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約 0.5%及び 102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された。[10)]

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を健康成人に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8%であった。また 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3～7.4%であった。また、健康成人に ^{14}C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の 9%は未変化体であり、その他に 9 種の代謝物が認められた。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

ヒドロクロロチアジドとして、以下の報告がある。

ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。[1)]

4. 肝障害患者への投与

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

外国人肝障害患者男子 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例）にテルミサルタン 20mg 及び 120mg [注)] を経口投与したとき、健康成人に比較し C_{max} は 4.5 倍及び 3 倍高く、AUC は 2.5 倍及び 2.7 倍高かった［「禁忌」の項参照］。[12)]

注）肝障害のある患者に投与する場合のテルミサルタンの最大投与量は 1 日 40mg であることから、テルミサルタン 80mg を含有する本剤は肝障害のある患者には投与禁忌である。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合、健康成人に比べ、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、$t_{1/2}$、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。

5. 高齢者

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

高齢高血圧患者 6 例（男性 2 例、女性 4 例、平均年齢 79.7 歳）にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した場合、若年健康者（男性 6 例、平均年齢 22.3 歳）に比し、C_{max} 及び AUC は有意に高値を示した。

【臨床成績】

1. 検証・比較試験

テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg（T80/A5mg）配合剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対して、T80/A5mg 配合剤及びヒドロクロロチアジド 12.5mg の併用投与は、T80/A5mg 配合剤投与及びプラセボの併用投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した[13)]。また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg（T80/H12.5mg）配合剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対して、T80/H12.5mg 配合剤及びアムロジピン 5mg の併用投与は、T80/H12.5mg 配合剤及びプラセボの併用投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した[14)]。結果は次表のとおりであった。

二重盲検期投与 8 週後のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧（mmHg）			収縮期血圧（mmHg）		
		投与前値	下降度		投与前値	下降度	
		平均値（SE）	調整平均値[a)]（SE）	群間差[b)]：調整平均値[a)]（SE）[両側 95%CI]	平均値（SE）	調整平均値[a)]（SE）	群間差[b)]：調整平均値[a)]（SE）[両側 95%CI]
T80/A5 で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T80/A5+H12.5（147 例）	96.6 (0.5)	8.4 (0.5)	3.9 (0.7)[b)] [2.4, 5.3]	142.4 (1.1)	12.3 (0.8)	5.3 (1.1)[b)] [3.1, 7.6]
	T80/A5（160 例）	95.7 (0.4)	4.5 (0.5)		142.3 (1.0)	6.9 (0.8)	
T80/H12.5 で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T80/H12.5+A5（67 例）	97.5 (0.8)	8.8 (0.8)	7.5 (1.1)[b)] [5.3, 9.9]	145.4 (1.7)	10.6 (1.4)	8.6 (2.1)[b)] [4.5, 12.7]
	T80/H12.5（64 例）	96.7 (0.7)	1.3 (0.8)		141.5 (1.3)	2.1 (1.5)	

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤
T80/H12.5：テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 配合剤
A5：アムロジピン 5mg 単剤
H12.5：ヒドロクロロチアジド 12.5mg 単剤
SE：標準誤差、CI：信頼区間
a) 共分散分析：ベースライン拡張期血圧を共変量、薬剤及び施設を固定効果として含む
b) $p<0.0001$

また、T80/H12.5mg 配合剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対して、投与 8 週後の 24 時間 ABPM 測定による拡張期及び収縮期血圧の解析結果では、投与後 24 時間にわたって T80/H12.5mg配合剤及びアムロジピン 5mgの併用投与で T80/H12.5 mg 配合剤及びプラセボの併用投与よりも良好な降圧効果が認められた。[14)]

2. 長期投与試験 [14)]

本態性高血圧患者に対する検証・比較試験において、8 週間の二重盲検期後に全症例が T80/H12.5mg配合剤及びアムロジピン 5mg を 2 剤併用する 52 週間の継続期を設定した。この長期投与において、安定した降圧効果が得られた。また、本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1（AT_1）受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II（A-II）と特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。AT_1 受容体親和性は高く（Ki＝3.7nM）、AT_1 受容体から容易に解離しない。10～1000nM の濃度範囲で、A-II による摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40～50%抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素であ

る ACE（キニナーゼ II）に対しては直接影響を及ぼさない。[15-18]

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。
細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。[19-21]

ヒドロクロロチアジドとして、以下の報告がある。
チアジド系の利尿薬であり、降圧及び利尿効果をあらわす。利尿作用は腎遠位曲尿細管からの Na^+-Cl^-共輸送の阻害に基づき、腎からの Na^+、Cl^-、水の排泄が増加することによる。降圧作用は初期には循環血液量の減少により、長期には末梢血管の拡張によりあらわれるといわれる。[22]

2. 降圧作用

(1) 覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて、1mg/kg テルミサルタン及び 5mg/kg アムロジピンを 1 日 1 回経口投与し、5 日間経時的に血圧を測定したところ、1mg/kg テルミサルタン及び 5mg/kg アムロジピンは、それぞれ単独投与により平均血圧が約 25mmHg 低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1mg/kg テルミサルタン、5mg/kg アムロジピン併用で 1 日 1 回 5 日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単独投与による血圧低下作用（約 25mmHg の低下）に比べ、有意な血圧低下作用（約 50mmHg の低下）がみられた。[23]

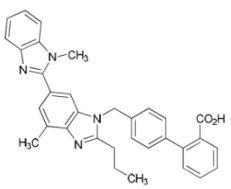
(2) 覚醒下の雄性 SHR を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタン単独経口投与は投与 5 日目に 36mmHg の最大降圧作用を示した。ヒドロクロロチアジドの単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが、テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用を明らかに増強し、最大降圧作用は 53mmHg であった。[24]

3. 利尿作用

覚醒下の雄性 SHR を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタンの単独投与によっては尿量及び尿中電解質濃度（Na^+、K^+及び Cl^-）に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kg のヒドロクロロチアジドの単独投与によって、尿量、Na^+、K^+及び Cl^-の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。[25]

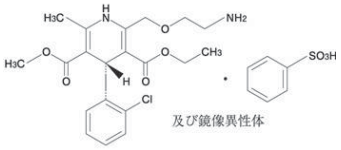
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テルミサルタン（JAN）
Telmisartan（JAN，INN）
化学名：4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid
化学構造式：

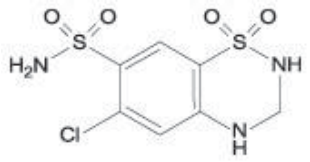


分子式：$C_{33}H_{30}N_4O_2$
分子量：514.62
性　状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。
融　点：269°C
分配係数：logP＝3.2（n-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液）

一般名：アムロジピンベシル酸塩（Amlodipine Besilate）
化学名：3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate
化学構造式：



分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
分子量：567.05
性　状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。
融　点：約 198°C（分解）
一般名：ヒドロクロロチアジド（Hydrochlorothiazide）
化学名：
6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
化学構造式：



分子式：$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
分子量：297.74
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
融点：約 267°C（分解）

【取扱い上の注意】

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。
瓶開封後は蓋を閉めた状態で保存すること。
分包後は吸湿して軟化・含量低下することがあるので、高温・多湿を避けて遮光して保存すること。

【包装】

ミカトリオ配合錠：　100 錠（10 錠×10）PTP
　　140 錠（14 錠×10）PTP

【主要文献】

1) Beerman B et al：Clin Pharmacol Ther 19(5) Part1：531,1976
2) Stangier J et al：J Clin Pharmacol 40：1373, 2000
3) Makani H et al：BMJ 346：f360, 2013
4) 関哲郎：社内資料　健康成人での薬物動態試験
5) 関哲郎：社内資料　生物学的同等性試験
6) 関哲郎：社内資料　生物学的同等性及び食事の影響試験
7) Young CL et al：J Clin Pharmacol 2000 Dec 40(12 Pt 1)：1323
8) Stangier J et al：J Clin Pharmacol 40：1347, 2000
9) H Narjes et al：社内資料　健康成人での薬物動態試験
10) Stangier J et al：J Clin Pharmacol 40：1312, 2000

11) 荻原俊男ほか：薬理と治療 30 (Suppl. 1)：S7, 2002
12) Schöndorfer G et al：社内資料　肝機能障害患者の薬物動態試験
13) 志岐甲介ほか：社内資料　T80/A5 との比較検証試験
14) 志岐甲介ほか：社内資料　T80/H12.5 との比較検証試験
15) Wienen W：Br J Pharmacol 110(1)：245, 1993
16) Wienen W：Cardiovascular Drug Reviews 18(2)：127, 2000
17) Entzeroth M：社内資料　*in vitro* 試験
18) Wienen W：社内資料　*in vitro* 試験
19) Yamada S et al：J Cardiovasc Pharmacol 23(3)：466, 1994
20) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌 97(3)：167, 1991
21) Burges R A et al：J Cardiovasc Pharmacol 9(1)：110, 1987
22) Shah S et al：American Heart Journal 95(5) 611, 1978
23) Katalin K et al：社内資料　血圧の併用試験
24) Wienen W et al：社内資料　薬効薬理試験
25) Schierok H J：社内資料　薬効薬理試験

【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下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
フリーダイヤル：0120-189-371

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

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	15 June 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1. 国内の一般的名称（JAN） 3
2. 国際一般的名称（INN） 4
3. 試験名称 4
4. 販売名 4

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 国内の一般的名称（JAN）

テルミサルタン（日局）

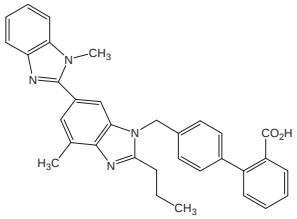
平成 12 年 11 月 14 日付医薬審第 1228 号により以下のとおり通知された。

（日本名）テルミサルタン

（英名）Telmisartan

（化学名）4'-{[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl}-2-biphenylcarboxylic acid

（構造式）



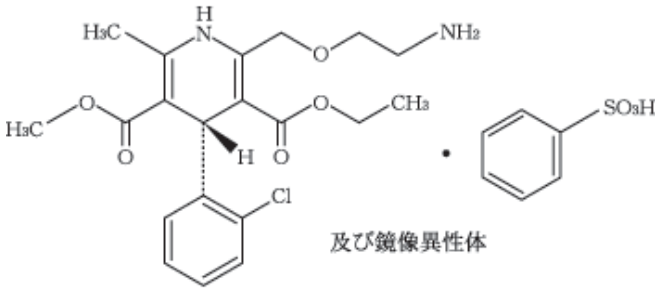
アムロジピンベシル酸塩（日局）

（日本名）アムロジピンベシル酸塩

（英名）Amlodipine Besilate

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

（構造式）



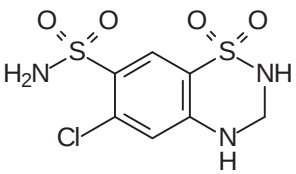
ヒドロクロロチアジド

（日本名）ヒドロクロロチアジド

（英名）Hydrochlorothiazide

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

（構造式）



Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 国際一般的名称（INN）

テルミサルタン

Telmisartan

(Recommended INN (List 34) WHO Drug Information Vol. 8, No.3, 1994)

アムロジピンベシル酸塩

Amlodipine

(Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN)：List25)

ヒドロクロロチアジド

Hydrochlorothiazide

(Proposed INN (List 102) WHO Drug Information Vol. 14, No.6, 1960)

3. 試験名称

（試験番号） BIBR277 TCT

（一般名） テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩／ヒドロクロロチアジド

4. 販売名

ミカトリオ配合錠

（1 錠中テルミサルタン／アムロジピン／ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 mg/12.5 mg 含有）

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	12 June 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/5mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>市販名：
ミカトリオ配合錠（1 錠中にテルミサルタン 80 mg，アムロジピン 5 mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>＜テルミサルタン＞
<table>
<tr><td>急　性</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット♂♀</td><td>>2000</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ♂♀</td><td>>2000</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種 投与期間 投与経路</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>無毒性量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット 4 週間 経口</td><td>10,50,100,200</td><td>10 未満</td><td>赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃粘膜のびらん・潰瘍,腎傍糸球体装置の過形成</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット 13 週間 経口</td><td>2,4,8,32/500</td><td>4</td><td>血圧低下，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃粘膜のびらん･潰瘍，腎傍糸球体装置の過形成</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ 4 週間 経口</td><td>10,40,60,160</td><td>10</td><td>血圧の低下，心拍数の増加，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃･十二指腸のびらん･潰瘍，腎傍糸球体装置の過形成，腎尿細管の傷害</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ 13 週間 経口</td><td>5,10,20,50</td><td>5</td><td>血圧の低下，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃粘膜のびらん，腎傍糸球体装置の過形成</td></tr>
<tr><td>慢　性</td><td>ラット 26 週間 経口</td><td>0.1,1,4,50,500</td><td>1</td><td>血圧低下，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃腸管粘膜のびらん･潰瘍，腎傍糸球体装置の過形成</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ 52 週間 経口</td><td>5,50,500</td><td>5</td><td>血圧の低下，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，胃腸管粘膜のびらん･潰瘍,腎傍糸球体装置の過形成，腎尿細管の傷害</td></tr>
</table>
＜アムロジピン＞
<table>
<tr><td>急　性</td><td>経口 LD_{50}(mg/kg)</td></tr>
<tr><td>ラット♂</td><td>393</td></tr>
<tr><td>ラット♀</td><td>686</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>動物種 投与期間 投与経路</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>無毒性量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td>ラット 13 週間 経口</td><td>3,10,30</td><td>3</td><td>血液濃縮，心臓比体重値の増加，小腸管の拡張，副腎皮質球状帯の肥厚</td></tr>
<tr><td>慢　性</td><td>ラット 52 週間 経口</td><td>2,10,25</td><td>2</td><td>尿量の増加，血液濃縮，心臓比体重値の増加，小腸管の拡張，副腎皮質球状帯の肥厚</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性

＜ヒドロクロロチアジド＞

急 性 [1]	経口 LD_{50}(mg/kg)	
	ラット♀	2750

	動物種 投与期間 投与経路	投与量 (ppm)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
亜急性 [2]	マウス 13週間 混餌	3125, 6250, 12500, 25000, 50000	該当なし	ネフローゼ，膀胱結石，膀胱炎，膀胱移行上皮過形成
	ラット 13週間 混餌	250, 500, 1000, 2000, 3125, 4000, 6250, 12500, 25000, 50000	該当なし	腎臓鉱質沈着，ネフローゼ

1) Toxicology and Applied Pharmacology 1, 333-349 (1959)
2) Journal of Applied Toxicology, Vol. 10(5), 359-367 (1990)

副作用

副作用の発現率　40/278 例（14.4%）

副作用の種類	件数
高尿酸血症	10
脂質異常症	2
低血圧	2
起立性低血圧	2
等	

臨床検査異常 [1]の種類	件数
血中尿酸増加	20
血中クレアチニン増加	2
血中尿素増加	2
等	

[1] 副作用と判定された臨床検査異常

会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

1.12 添付資料一覧

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
3.2.P 製剤				
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-03		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-04		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-05		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-06		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-07		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-08		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.2-09		国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1 製造者				
3.2.P.3.1-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方				
3.2.P.3.2-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール				
3.2.P.3.3-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.3-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.P.3.4-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.P.3.5-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1 規格及び試験方法				
3.2.P.4.1-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤				
3.2.P.4.5-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法				
3.2.P.5.1-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）				
3.2.P.5.2-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.5.3-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.3-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.3-03		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.3-04		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析				
3.2.P.5.4-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
3.2.P.5.5 不純物の特性				
3.2.P.5.5-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.5.6-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.5.6-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.7-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.7-03		国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.P.8.1-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.P.8.2-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ				
3.2.P.8.3-01	[redacted]	国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.3-02		国内	未公表社内資料	評価
3.2.P.8.3-03		国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル
4.3 参考文献	
4.3-01	Faruqui AA, Kadam GG, Joshi C. Treatment of hypertension: postmarketing surveillance study results of telmisartan monotherapy, fixed dose combination of telmisartan + hydrochlorothiazide/amlodipine. J Indian Med Assoc. 2009;107(10):730-733.
4.3-02	Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviere GJ, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension. J Clin Pharmacol. 2011;51(6):933-942.
4.3-03	Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, editors. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990.
4.3-04	Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. Eur J Clin Pharmacol. 1977;12:297-303.
4.3-05	Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosen A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther. 1975;19(5, Part 1):531-537.
4.3-06	Lund A, Storling K. Pharmacological properties of a new diuretic: 5-chloro-2,4-bis-sulphonamidoaniline. Acta Pharmacol Toxicol. 1959;15:300-306.
4.3-07	Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, Sari MA, Baarnhielm C, Berntsson P. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. J Med Chem. 1991;34(6):1838-1844.
4.3-08	Stopher DA, Beresford AP, Macrae PV, Humphrey MJ. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. J Cardiovasc Pharmacol. 1988;12(Suppl 7):S55-S59.
4.3-09	Beresford AP, Macrae PV, Alker D, Kobylecki RJ. Biotransformation of amlodipine: identification and synthesis of metabolites found in rat, dog and human urine / confirmation of structures by gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatogrphy-mass spectrometry. Arzneimittelforschung. 1989;39(2):201-209.
4.3-10	Nayler WG. Amlodipine: an overview. Clin Drug Invest. 1997;13(Suppl 1):1-11.
4.3-11	Burges RA, Dodd MG. Amlodipine. Cardiovasc Drug Rev. 1990;8(1):25-44.
4.3-12	Laboratory evaluation of renal function. In: Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, DeNicola D, Fettman MJ, Lassen ED, et al. Veterinary hematology and clinical chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.301-302.
4.3-13	Iijima M, Nabata H, Takatsu S, Tachibana M. Amlodipineの急性，亜急性および慢性毒性試験. Original in Japanese. Pharmacometrics. 1991;42(2):177-187.
4.3-14	Micombi combination tablets AP, Micombi combination tablets BP (Boehringer Ingelheim) (drug information sheet). Original in Japanese. 2013.

CTD No.	タイトル
4.3-15	Micamlo combination tablets AP, Micamlo combination tablets BP (Boehringer Ingelheim) (drug information sheet). Original in Japanese. 2013.
4.3-16	Han P, Chu Z, Shen F, Xie H, Su D. Synergism of hydrochlorothiazide and nitrendipine on reduction of blood pressure and blood pressure variability in spontaneously hypertensive rats. Acta Pharmacol Sin. 2006;27(12):1575-1579.
4.3-17	Suzuki M, Yamanaka K, Nabata H, Tachibana M. Long term effects of amlodipine on organ damage, stroke and life span in stroke prone spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol Environ Toxicol Pharmacol Sect. 1993;228:269-274.
4.3-18	Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein-Gruen G. Amlodipine, a new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist with a particularly strong antihypertensive profile. Am J Cardiol. 1989;64:21I-34I.
4.3-19	Yamanaka K, Suzuki M, Munehasu S, Ishiko J. 新規Ca拮抗薬Amlodipine besilateの降圧作用. Original in Japanese. Folia Pharmacol Jpn. 1991;97:115-126.
4.3-20	Shah S, Khatri I, Freis E. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. Am Heart J. 1978;95(5):611-618.
4.3-21	Shimamoto K, Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. 高血圧治療ガイドライン2014 [JSH2014]. Original in Japanese. https://www.jpnsh.jp (access date: 19 December 2014) ; Japanese Society of Hypertension. 2014.
4.3-22	Maladkar M, Verma VK, Narsikar KA, Walinjkar RD, Patil WR, Saggu NJS, et al. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. Open J Intern Med. 2012;2(2):67-71.

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表				
5.2-01	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				
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2-01	Bioequivalence of Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet compared to concomitant administration of Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg fixed-dose combination tablet and Hydrochlorothiazide 12.5mg tablet in healthy male subjects : an open-label, randomised, single-dose, two-sequence, four-period replicated crossover study	国内	未公表社内資料	評価
5.3.1.2-02	Bioequivalence of Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet compared to concomitant administration of Telmisartan 80mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet and Amlodipine 5mg capsule in healthy male subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-sequence, four-period replicated crossover study), with influence of food on the bioavailability of Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet	国内	未公表社内資料	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-01	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Telmisartan in Human Plasma	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-02	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Telmisartan in Human Plasma Longterm Stability of Spiked Plasma Samples Stability of the internal standard in the stock and working solution (Amendment I to the Validation Report)	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-03	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Amlodipine in Human K-EDTA Plasma	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-04	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Anlodipine in Human K-EDTA Plasma Additional Stability Data (Amendment 01 to the Validation Report)	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-05	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of Hydrochlorothiazide in human plasma	海外	未公表社内資料	参考

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
5.3.1.4-06	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Hydrochlorothiazide in Human Plasma Stability of the working solutions (Amendment I to the Validation Report)	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-07	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Hydrochlorothiazide in Human Urine	海外	未公表社内資料	参考
5.3.1.4-08	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Hydrochlorothiazide in Human Urine (Amendment 01: Long term frozen stability and stability of the internal standard in the stock solution)	海外	未公表社内資料	参考
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4-01	Pharmacokinetics of multiple oral doses of Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet, Telmisartan 80mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg fixed-dose combination tablet and Telmisartan 80mg/Amlodipine 5mg fixed-dose combination tablet at steady state in healthy male subjects: an open-label, randomised, multiple-dose, three treatment, three-period, six-sequence crossover study	国内	未公表社内資料	評価
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				
5.3.5.1-01	An eight-week randomised double-blind study to compare the efficacy and safety of telmisartan 80mg and amlodipine 5mg and hydrochlorothiazide 12.5mg vs. telmisartan 80mg and amlodipine 5mg in patients with hypertension who fail to respond adequately to treatment with telmisartan 80mg and amlodipine 5mg	国内	未公表社内資料	評価
5.3.5.1-02	An eight-week randomised double-blind study to compare the efficacy and safety of telmisartan 80mg and amlodipine 5mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg vs. telmisartan 80 mg and hydrochlorothiazide 12.5mg in patients with hypertension who fail to respond adequately to treatment with telmisartan 80mg and hydrochlorothiazide 12.5mg, followed by a 52 weeks extension study to assess long term safety of telmisartan 80mg and amlodipine 5mg and hydrochlorothiazide 12.5mg	国内	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル	国内/海外	公表雑誌名	評価/参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3-01	安全性の統合解析報告	—	未公表社内資料	評価
5.3.5.3-02	MedDRA用語の日英対比表	—	未公表社内資料	評価
5.3.5.3-03	薬物動態追加解析結果　1348.3	—	未公表社内資料	評価
5.3.5.3-04	薬物動態追加解析結果　1348.5	—	未公表社内資料	評価

CTD No.	タイトル
5.4参考文献	
5.4-01	Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviere GJ, Sunkara G, Jarugula V. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension./J Clin Pharmacol 2011. 51(6):933-942.
5.4-02	Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website: a.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm0701 07.pdf (access date: 19 October 2011) ; U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 2001
5.4-03	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J 2007. 9(1):e4
5.4-04	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on bioanalytical method validation (01 February 2012, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009) Website: www.ema.europa.eu 2011European Medicines Agency (EMA)
5.4-05	高血圧治療ガイドライン2009（JSH 2009）
5.4-06	降圧薬の臨床評価に関する原則について. 医薬審発第0128001号（平成14年1月28日）
5.4-07	高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)
5.4-08	健康日本21（第2次）の推進に関する参考資料報告書.平成24年7月
5.4-09	高血圧診療のすべて
5.4-10	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/Hypertens Res Clin Exp 2004;27:755 - 763
5.4-11	Hypertension treatment in a Medicare population: adherence and sysOTLic blood pressure control/Clinical Therapeutics 2007; 29(5):972-984
5.4-12	Relationship of blood pressurecontrol to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations/J Managed Care Pharm 2006;12 (3): 239 - 245
5.4-13	Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death/J Gen Intern Med 2010; 25 (6): 495 - 503
5.4-14	Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs/Med Care 2010;48 (5): 418 - 425

CTD No.	タイトル
5.4-15	Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure/J Intern Med 2009; 266 (2): 207 - 218
5.4-16	Fixed-Dose Triple-Combination Treatments in the Management of Hypertension/Manag Care 2013; 22 (12): 45 - 55
5.4-17	Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women/Hypertens Res Clin Exp 2012;35 (9): 947 - 953
5.4-18	Hypertension Management: Rationale for Triple Therapy Based on Mechanisms of Action/Cardiovasc Ther 2013; 31 (5): 251 - 258
5.4-19	THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS
5.4-20	STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS
5.4-21	ミカムロ配合錠AP, ミカムロ配合錠BP添付文書（2015年5月改訂（第10版））
5.4-22	ミコンビ配合錠AP, ミコンビ配合錠BP添付文書（2015年4月改訂（第10版））
5.4-23	ミカルディス錠20mg, ミカルディス錠40mg、ミカルディス錠80mg 添付文書（2015年４月改訂（第16版））
5.4-24	ノルバスク錠2.5mg, ノルバスク錠5mg, ノルバスク錠10mg 添付文書（2015年5月改訂（第21版））
5.4-25	ヒドロクロロチアジド錠12.5mg「トーワ」, ヒドロクロロチアジド錠25mg「トーワ」 添付文書（2013年12月改訂）
5.4-26	What has made the population of Japan healthy?/Lancet 2011; 378: 1094–105
5.4-27	Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials/BMJ 2003;326:1-8
5.4-28	24時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン（2010年改訂版）
5.4-29	ARB + 利尿薬の特徴と種類による使い分け
5.4-30	高血圧専門医ガイドブック改訂第2版
5.4-31	Renal Function and Intensive Lowering of Blood Pressure in Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study
5.4-32	Titration of telmisartan, but not addition of amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic
5.4-33	The Effect of a Lower Target Blood Pressure on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study

CTD No.	タイトル
5.4-34	わが国における生活習慣病とその薬物療法の現状と課題 －Japan Guideline assessment Panal-2 (J-GAP2)－
5.4-35	HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment(HOT)randomised trial
5.4-36	Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 38
5.4-37	Long term stabilizing effect of angiotensin con verting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients
5.4-38	高血圧患者に対するテルミサルタンの40mg/日から80mg/日への増量による降圧効果の検討
5.4-39	Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events
5.4-40	INNOVATION Study Group Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes
5.4-41	AMADEO Study Investigators Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy

提出しない資料一覧

CTD番号	タイトル
3.2.S	原薬
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
4.2	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
5.3.1.3	*In vitro*–*In vivo*の関連を検討した試験報告書
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
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データー覧表及び症例記録