

# Micatrio<sup>®</sup> Combination Tablets

## 総合製品情報概要

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬／利尿薬合剤 薬価基準収載



# ミカトリオ<sup>®</sup> 配合錠

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

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)

**Micatrio<sup>®</sup> Combination Tablets**

1錠中にテルミサルタン80mg、アムロジピン5mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgを配合

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分、ジヒドロピリジン系化合物及びチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 肝障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]
- 2.4 無尿の患者又は血液透析中の患者[本剤の効果が期待できない。][9.2.1参照]
- 2.5 急性腎不全の患者[9.2.2参照]
- 2.6 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者[低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。][11.1.3参照]
- 2.7 アリスキレンマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[10.1参照]
- 2.8 デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者[10.1参照]

# 目次

◆ 開発の経緯	02
◆ 製品特性	03
◆ Drug Information	04
禁忌	04
組成・性状	04
効能又は効果	05
効能又は効果に関連する注意	05
用法及び用量	05
留意事項について	05
重要な基本的注意	05
特定の背景を有する患者に関する注意	06
相互作用	08
副作用	11
臨床検査結果に及ぼす影響	13
過量投与	13
適用上の注意	14
その他の注意	14
◆ 臨床成績	15
1. ミカトリオ配合錠の降圧効果(国内第Ⅲ相試験：ミカムロ配合錠BP切り替え試験)	15
2. ミカトリオ配合錠の降圧効果(国内第Ⅲ相長期投与試験：ミコンビ配合錠BP切り替え試験)	19
◆ 薬物動態	24
1. 血中濃度	24
2. 吸収	27
3. 分布	27
4. 代謝	27
5. 排泄	28
6. 特定の背景を有する患者	28
◆ 薬効薬理	29
1. 作用部位・作用機序	29
2. 薬効を裏付ける試験成績	29
◆ 安全性薬理試験及び毒性試験	30
1. 安全性薬理試験	30
2. 毒性試験	31
◆ 有効成分に関する理化学的知見	33
◆ 製剤学的事項	34
◆ 取扱い上の注意/包装/関連情報	35
◆ 主要文献	36
◆ 製造販売業者の名称及び住所	39

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

テルミサルタンは、ドイツのDr. カール・トーマ社(現ベーリンガーインゲルハイムファーマ社)で合成されたアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)で、国内においては2002年10月に承認され、2014年2月には第十六改正日本薬局方第二追補に収載されました。

アムロジピンベシル酸塩は、作用時間の持続を目的として開発されたジヒドロピリジン系カルシウム(Ca)拮抗薬で、国内においては1993年10月に承認され、日本薬局方にも収載されています。

ヒドロクロロチアジドは、チアジド系の利尿薬として1959年から販売されており、日本薬局方にも収載され、長期間臨床現場で使用されている薬剤です。

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠(ミコンビ配合錠AP/BP)が1日1回、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg(AP)又は80mg/12.5mg(BP)の用量で、国内においてAP及びBPともに2009年4月に承認されました。また、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠(ミカムロ配合錠AP/BP)が1日1回、テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg(AP)又は80mg/5mg(BP)の用量で、国内においてそれぞれ2010年7月及び2012年12月に承認されました。

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

併用療法が推奨されている一方で、服薬錠数が増えることで患者のアドヒアランスが低下し、血圧コントロール不良とともに心血管病の発生が増加することが報告されており<sup>1-6)</sup>、この点が現在の高血圧症治療の問題点となっています。

日本ベーリンガーインゲルハイム社では、高血圧症患者における服薬アドヒアランスの向上を目的としてARBのテルミサルタンとCa拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩、利尿薬のヒドロクロロチアジドの3種類の有効成分を含む本剤を開発し、国内臨床試験の結果に基づき、2016年9月に、「高血圧症」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

# 製品特性

**1** 日本で初めてのレニン・アンジオテンシン系阻害薬、カルシウム拮抗薬、少量利尿薬の3成分を含有した配合剤です。

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

(15、16、19、20ページ参照)

**3** ミコンビ配合錠BP投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者を対象に、ミカトリオ配合錠投与による24時間血圧の下降度をミコンビ配合錠BP投与と比較し、有意差が認められました。

(21ページ参照)

**4** 重大な副作用として、血管浮腫(頻度不明)、高カリウム血症(頻度不明)、低ナトリウム血症(頻度不明)、腎機能障害(頻度不明)、ショック、失神(いずれも頻度不明)、意識消失(0.5%未満)、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)、低血糖(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)、再生不良性貧血、溶血性貧血(いずれも頻度不明)、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)、横紋筋融解症(頻度不明)、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)、房室ブロック(頻度不明)、急性近視、閉塞隅角緑内障(いずれも頻度不明)、壊死性血管炎(頻度不明)及び全身性エリテマトーデスの悪化(頻度不明)があらわれることがあります。

主な副作用として、高尿酸血症、脂質異常症、低血圧、起立性低血圧、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、等があらわれることがあります。

詳細は、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

(11～13ページ参照)

■「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分にご留意ください。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

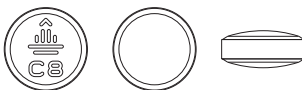

- 2.1 本剤の成分、ジヒドロピリジン系化合物及びチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 肝障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]
- 2.4 無尿の患者又は血液透析中の患者[本剤の効果が期待できない。][9.2.1参照]
- 2.5 急性腎不全の患者[9.2.2参照]
- 2.6 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者[低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。][11.1.3参照]
- 2.7 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[10.1参照]
- 2.8 デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者[10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

高血圧症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
- 5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

## 6. 用法及び用量

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

## ミカトリオ配合錠の保険適用に係る留意事項について

2021年9月6日 厚生労働省保険局医療課長通知(保医発0906第2号)

### ミカトリオ配合錠をご処方いただくにあたってのお願い

以下の点について、ご注意ください

- ◆ 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本製剤への切り替えを検討してください。
- ◆ 本製剤への切り替えに当たっては、次の事項を切り替えた月の診療報酬明細書の摘要欄に記載してください。
  - (1)テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgの併用療法として使用していた品名及び使用期間
  - (2)テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgの併用療法において、安定した血圧コントロールが得られていると判断した際に参照した血圧測定値及び当該血圧測定の実施年月日

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgの配合剤であり、テルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドそれぞれの副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 8.2 血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。[9.2.4参照]



- 8.3** 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的の実施し、観察を十分に行うこと。
- 8.4** 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- 8.5** 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。
- 8.6** 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.7** テルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.8** 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。
- 8.9** 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- 8.10** 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- 8.11** 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。  
[11.1.9参照]
- 8.12** 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.2 血清カリウム値異常の患者、高カリウム血症の患者

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

#### 9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.4 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

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

#### 9.1.5 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者

高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。

## 9.1.6 下痢、嘔吐のある患者

電解質失調があらわれることがある。

## 9.1.7 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

血清カルシウムを上昇させるおそれがある。

## 9.1.8 減塩療法中の患者

低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。また、嚴重な減塩療法中の患者では、急激な血圧の低下を引き起こすおそれがある。[11.1.3、11.1.5参照]

## 9.1.9 交感神経切除後の患者

本剤の降圧作用が増強される。

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.4参照]

### 9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能をさらに悪化させるおそれがある。[2.5参照]

### 9.2.3 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎機能を悪化させるおそれがある。

### 9.2.4 腎障害のある患者

血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがある。[8.2参照]

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 肝障害のある患者

投与しないこと。テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。ヒドロクロロチアジドでは肝性昏睡を誘発することがある。[2.3、16.6.1参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。[2.2参照]

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

テルミサルタンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験(ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている<sup>7)</sup>。ヒドロクロロチアジドでは、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。



## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

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

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

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

9.8.4 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

# 10. 相互作用

テルミサルタンは、主としてUGT酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。[16.4参照]

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

## 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 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 <sup>8)</sup> 。  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-KATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。危険因子：特に腎機能障害のある患者

# Drug Information

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド：腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.5参照]	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある <sup>9)</sup> 。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド：これらの薬剤の中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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピン：アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピン：アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	アムロジピン：グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	アムロジピン：機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピン：アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジド及び糖質副腎皮質ホルモン剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	ヒドロクロロチアジド：グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

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

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血管浮腫(頻度不明)

顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されている。

#### 11.1.2 高カリウム血症(頻度不明)

#### 11.1.3 低ナトリウム血症(頻度不明)

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。高齢者であらわれやすい。[2.6、9.1.8参照]

#### 11.1.4 腎機能障害(頻度不明)

急性腎障害を呈した例が報告されている。

#### 11.1.5 ショック、失神(いずれも頻度不明)、意識消失(0.5%未満)

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

#### 11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

劇症肝炎、AST、ALT、AI-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

#### 11.1.7 低血糖(頻度不明)

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

#### 11.1.8 アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

#### 11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血(いずれも頻度不明)[8.11参照]

#### 11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症(いずれも頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症があらわれることがある。

### 11.1.11 横紋筋融解症(頻度不明)

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

### 11.1.12 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

### 11.1.13 房室ブロック(頻度不明)

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

### 11.1.14 急性近視、閉塞隅角緑内障(いずれも頻度不明)

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

### 11.1.15 壊死性血管炎(頻度不明)

### 11.1.16 全身性エリテマトーデスの悪化(頻度不明)

## 11.2 その他の副作用

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

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドにおいては、甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがある。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

テルミサルタンの過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。

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

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として320mg/50mg~400mg/62.5mgにより、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

### 13.2 処置

テルミサルタンは血液透析によって除去されない。

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



## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**14.1.2** 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2.2参照]

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

**15.1.2** 海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている<sup>10,11)</sup>。

2022年2月改訂(第2版)

詳細は製品電子添文をご参照ください。

なお、このD.I.は、印刷日現在の製品電子添文に基づいたものです。

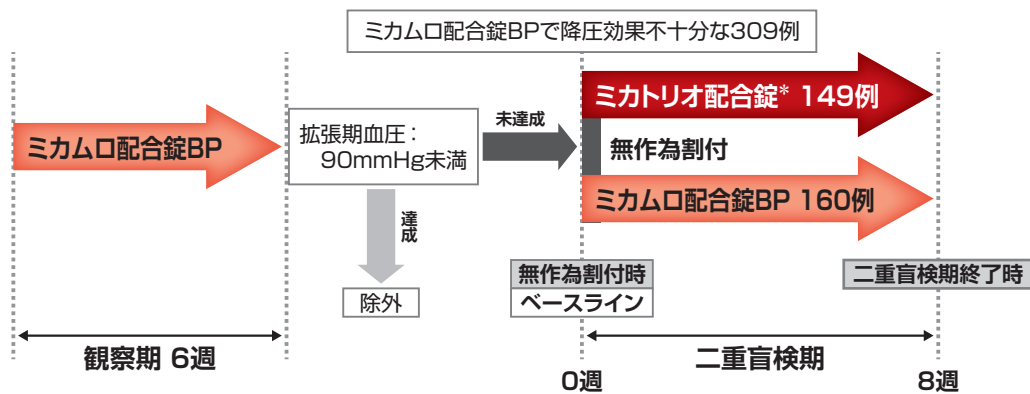
■「禁忌を含む注意事項等情報」等は、4～14ページをご参照ください。

## 1 ミカトリオ配合錠の降圧効果 (国内第Ⅲ相試験：ミカムロ配合錠BP切り替え試験)

承認時評価資料/Higaki J, et al.: Hypertens Res. 2017; 40(3): 251-258.<sup>12)</sup>  
 本試験は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われた。

### ▶ 試験デザイン

ミカムロ配合錠BPの6週間投与で降圧効果不十分(トラフ時\*座位拡張期血圧90mmHg以上、114mmHg以下、トラフ時座位収縮期血圧200mmHg以下)であった本態性高血圧患者309例を対象に、ミカトリオ配合錠群あるいはミカムロ配合錠BP群に無作為に割り付けて(ベースライン)、それぞれ1日1回8週間投与しました。



試験：多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験

目的：ミカムロ配合錠BP投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者を対象に、ミカトリオ配合錠投与による降圧効果をミカムロ配合錠BPと比較し優越性を検証する。

対象：ミカムロ配合錠BPで十分な降圧効果が得られない(トラフ時座位拡張期血圧90mmHg以上、114mmHg以下、トラフ時座位収縮期血圧200mmHg以下)本態性高血圧患者309例。ミカトリオ配合錠群：149例、ミカムロ配合錠BP群：160例。

除外基準：肝機能障害の患者[ALT (GPT)又はAST (GOT)が基準値上限の2倍以上である患者、胆汁の分泌が極めて悪い患者(直接ビリルビン値が2.0mg/dL以上)]、腎機能障害の患者[血清クレアチニンが3.0mg/dL以上である患者]等

方法：ミカムロ配合錠BPを1日1回6週間投与して十分な降圧効果が得られなかった症例を対象に、ミカトリオ配合錠群にはミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mgを、ミカムロ配合錠BP群にはミカムロ配合錠BPを1日1回8週間投与した。

評価項目：<有効性評価項目>

主要評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースライン(二重盲検期開始直前)からの下降度(mmHg)

重要な副次評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度(mmHg)

その他の副次評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満かつトラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合

その他の評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧コントロール率(拡張期血圧が90mmHg未満に達した患者の割合[ただし、二重盲検期開始直前で拡張期血圧が90mmHg以上の症例を母数とする])

二重盲検期投与8週後のトラフ時座位収縮期血圧コントロール率(収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合[ただし、二重盲検期開始直前で収縮期血圧が140mmHg以上の症例を母数とする])等

<安全性評価項目>

有害事象、臨床検査値(尿酸、eGFR、カリウム、ナトリウム、血糖、総コレステロール、AST、ALT等)、体位変化による血圧・脈拍数の変動、座位脈拍数

※直近の治験薬服薬からおおよそ24時間後(±3時間)とし、午前7時～11時(可能な限り午前9時±1時間)に測定

ミカムロ配合錠BP：ミカルディス80mg/アムロジピン5mg配合剤  
 ミカトリオ配合錠：ミカルディス80mg/アムロジピン5mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤

\*5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

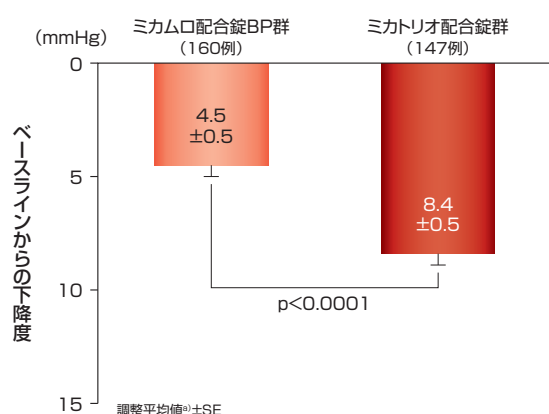
5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

## ▶ トラフ時座位血圧のベースラインからの下降度(主要評価項目、重要な副次評価項目)

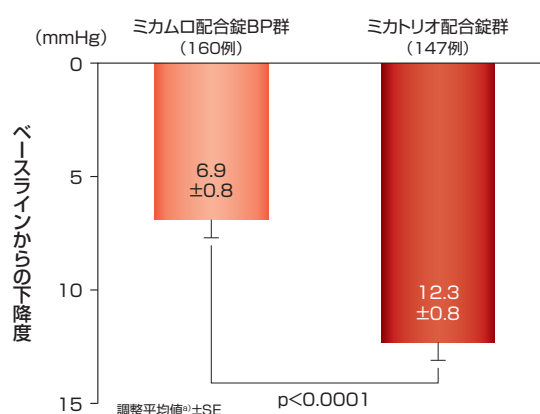
二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度は、ミカムロ配合錠BP群4.5mmHgに対し、ミカトリオ配合錠群8.4mmHgであり、ミカムロ配合錠BP群と比較して、ミカトリオ配合錠群で有意な降圧効果が示されました[群間差：3.9mmHg(95%信頼区間：5.3~2.4)、 $p<0.0001$ 、ANCOVA、検証的解析結果]。

また、トラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度は、ミカムロ配合錠BP群6.9mmHgに対し、ミカトリオ配合錠群12.3mmHgであり、ミカムロ配合錠BP群と比較して、ミカトリオ配合錠群で有意な降圧効果が示されました[群間差：5.3mmHg(95%信頼区間：7.6~3.1)、 $p<0.0001$ 、ANCOVA]。

### 拡張期血圧(主要評価項目)



### 収縮期血圧(重要な副次評価項目)

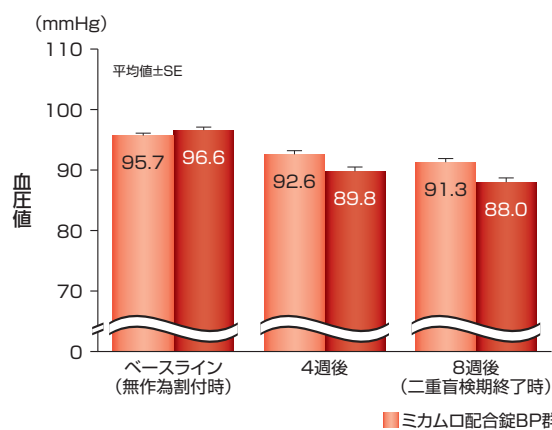


a)トラフ時座位血圧のベースラインからの下降度を反応変数、薬剤と施設を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析(ANCOVA)により得た。

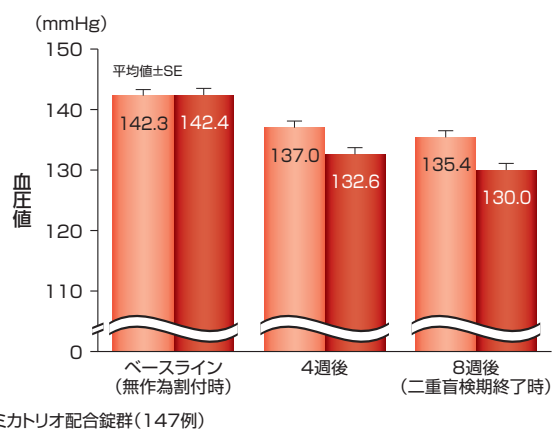
## ▶ トラフ時座位血圧値の推移

ベースラインから二重盲検期投与8週後にかけて、ミカトリオ配合錠群におけるトラフ時座位拡張期血圧は96.6mmHgから88.0mmHgへ8.6mmHg低下、トラフ時座位収縮期血圧は142.4mmHgから130.0mmHgへ12.4mmHg低下しました。

### 拡張期血圧



### 収縮期血圧

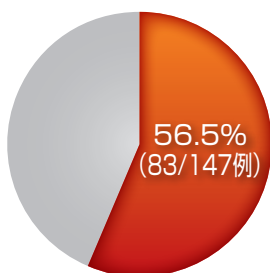


## ▶ 血圧コントロール率(その他の評価項目)

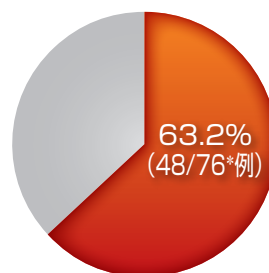
ミカトリオ配合錠群において、二重盲検期投与8週後、トラフ時<sup>\*</sup>座位拡張期血圧が90mmHg未満に達した患者の割合は56.5%でした。また、トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合は63.2%でした。

### ミカトリオ配合錠投与8週後

拡張期血圧90mmHg未満に達した患者の割合



収縮期血圧140mmHg未満に達した患者の割合



\*二重盲検期開始直前で収縮期血圧が140mmHg以上の症例を母数とした。

## ▶ 安全性

本試験の二重盲検期(無作為割付時から最終投与1日後まで)における副作用[治験薬との因果関係ありと治験責任(分担)医師により判断された有害事象]の発現率は、ミカトリオ配合錠では23.5%(35/149例)、ミカムロ配合錠BPでは3.8%(6/160例)でした。その内容は、ミカトリオ配合錠では血中尿酸増加、高尿酸血症、脂質異常症、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、体位性めまい、心房細動、頻脈、低血圧、起立性低血圧、紫斑、ミカムロ配合錠BPでは血中尿酸増加、高尿酸血症、心室性期外収縮、尿中ブドウ糖陽性でした。

なお、本試験において重篤な副作用は認められませんでした。投与中止に至った副作用として、ミカトリオ配合錠では心房細動が1例、頻脈が1例、低血圧が1例、ミカムロ配合錠BPでは心室性期外収縮が1例に認められました。

また、本試験において死亡事例は報告がありませんでした。

### 血中尿酸値の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、血中尿酸値は観察期開始前6.3mg/dL、ベースライン時(ミカムロ配合錠BP投与6週後)6.1mg/dL、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠8週投与後)7.0mg/dLと推移しました。

### eGFRの推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、eGFRは観察期開始前74.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ベースライン時(ミカムロ配合錠BP投与6週後)75.8mL/min/1.73m<sup>2</sup>、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠投与8週後)73.7mL/min/1.73m<sup>2</sup>と推移しました。

### 脈拍の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、トラフ時座位脈拍数は観察期開始前72.3bpm、ベースライン時(ミカムロ配合錠BP投与6週後)72.3bpm、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠投与8週後)73.1bpmと推移しました。

### その他の臨床検査値の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、その他の臨床検査値の推移は以下のとおりでした。

	ミカトリオ配合錠群			
	ベースライン		8週後	
	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
血清ナトリウム値 (mEq/L)	146	142±2	146	141±2
血清カリウム値 (mEq/L)	147	4.3±0.4	147	4.1±0.3
血糖値 (mg/dL)	147	110±21	147	110±24
AST (U/L)	147	23±9	147	24±7
ALT (U/L)	147	28±15	147	29±15
総コレステロール値 (mg/dL)	147	203±32	147	203±32

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

#### 11. 副作用(抜粋)

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.4 腎機能障害(頻度不明)

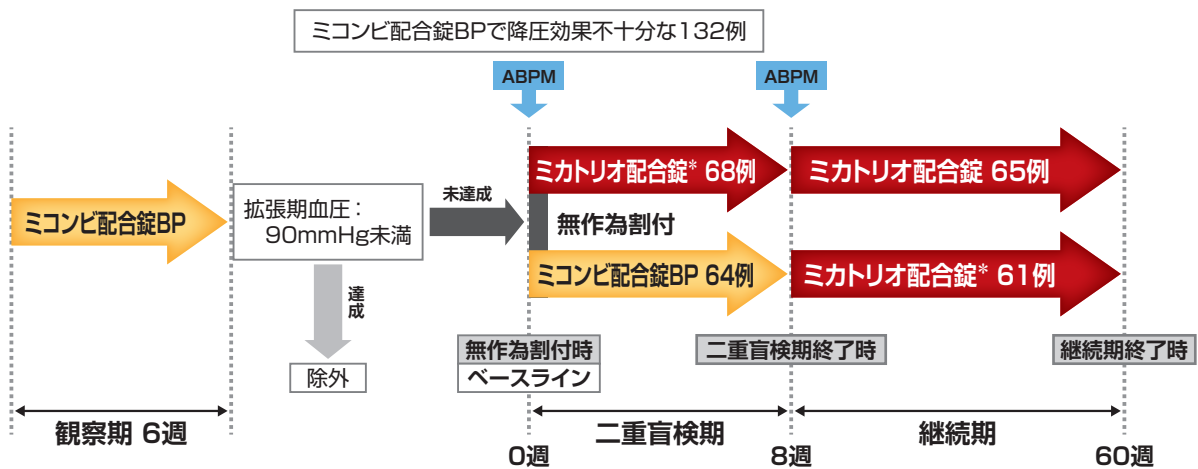
急性腎障害を呈した例が報告されている。

## 2 ミカトリオ配合錠の降圧効果 (国内第Ⅲ相長期投与試験：ミコンビ配合錠BP切り替え試験)

承認時評価資料/Higaki J, et al.: Hypertens Res. 2017; 40(1): 51-60.<sup>13)</sup>  
 本試験は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われた。

### ▶ 試験デザイン

ミコンビ配合錠BPの6週間投与で降圧効果不十分(トラフ時\*座位拡張期血圧90mmHg以上、114mmHg以下、トラフ時座位収縮期血圧200mmHg以下)であった本態性高血圧患者132例を対象に、ミカトリオ配合錠群あるいはミコンビ配合錠BP群に無作為に割り付けて(ベースライン)、それぞれ1日1回8週間投与しました(二重盲検期)。さらに本試験では、二重盲検期を完了した患者126例にミカトリオ配合錠を1日1回52週間投与しました(継続期)。



試験：〈二重盲検期〉無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験  
 〈継続期〉オープンラベル、延長長期試験

目的：ミコンビ配合錠BP投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者を対象に、ミカトリオ配合錠投与による降圧効果をミコンビ配合錠BP投与と比較し優越性を検証する。また、ミカトリオ配合錠を52週間延長投与したときの長期安全性を検証する。

対象：ミコンビ配合錠BPで十分な降圧効果が得られない(トラフ時座位拡張期血圧90mmHg以上、114mmHg以下、トラフ時座位収縮期血圧200mmHg以下)本態性高血圧患者132例。ミカトリオ配合錠群：68例、ミコンビ配合錠BP群：64例。

除外基準：肝機能障害の患者[ALT(GPT)又はAST(GOT)が基準値上限の2倍以上である患者、胆汁の分泌が極めて悪い患者(直接ビリルビン値が2.0mg/dL以上)]、腎機能障害の患者[血清クレアチニンが3.0mg/dL以上である患者]等

方法：ミコンビ配合錠BPを1日1回6週間投与して十分な降圧効果が得られなかった症例を対象に、ミカトリオ配合錠群にはミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mgを、ミコンビ配合錠BP群にはミコンビ配合錠BPを1日1回8週間投与した。その後、両群にミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mgを1日1回52週間継続投与した。

評価項目：〈有効性評価項目〉

主要評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースライン(二重盲検期開始直前)からの下降度(mmHg)

重要な副次評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度(mmHg)

その他の副次評価項目：二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満かつトラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合

継続期52週のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度(mmHg)

継続期52週のトラフ時座位収縮期血圧のベースラインからの下降度(mmHg)

その他の評価項目：二重盲検期投与8週後及び継続期52週のトラフ時座位拡張期血圧コントロール率(拡張期血圧が90mmHg未満に達した患者の割合[ただし、二重盲検期開始直前で拡張期血圧が90mmHg以上の症例を母数とする])

二重盲検期投与8週後及び継続期52週のトラフ時座位収縮期血圧コントロール率(収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合[ただし、二重盲検期開始直前で収縮期血圧が140mmHg以上の症例を母数とする])

二重盲検期投与8週後の拡張期及び収縮期血圧の24時間血圧のベースラインからの下降度(mmHg)

二重盲検期投与8週後のABPMによる1時間ごとの拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの下降度(mmHg)等

〈安全性評価項目〉

有害事象、臨床検査値(尿酸、eGFR、カリウム、ナトリウム、血糖、総コレステロール、AST、ALT等)、体位変化による血圧・脈拍数の変動、座位脈拍数、ABPMによる脈拍数

※直近の治験薬服薬からおおよそ24時間後(±3時間)とし、午前7時～11時(可能な限り午前9時±1時間)に測定

ミコンビ配合錠BP：ミカルディス80mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤  
 ミカトリオ配合錠：ミカルディス80mg/アムロジピン5mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤

### \*5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

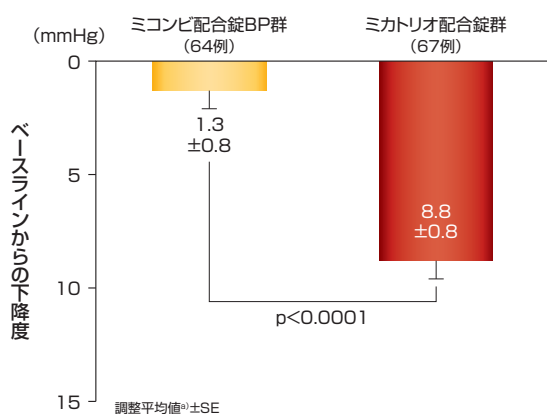


## ▶ トラフ時座位血圧のベースラインからの下降度(主要評価項目、重要な副次評価項目)

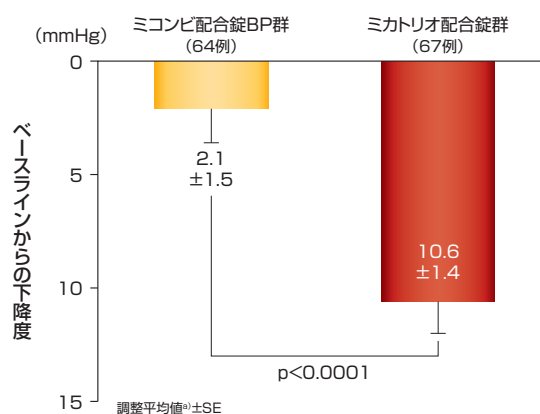
二重盲検期投与8週後のトラフ時座位拡張期血圧のベースラインからの下降度は、ミコンビ配合錠BP群1.3mmHgに対し、ミカトリオ配合錠群8.8mmHgであり、ミコンビ配合錠BP群と比較して、ミカトリオ配合錠群で有意な降圧効果が示されました[群間差：7.5mmHg(95%信頼区間：9.7～5.3)、 $p<0.0001$ 、ANCOVA、検証的解析結果]。

また、収縮期血圧のベースラインからの下降度は、ミコンビ配合錠BP群2.1mmHgに対し、ミカトリオ配合錠群10.6mmHgであり、ミコンビ配合錠BP群と比較して、ミカトリオ配合錠群で有意な降圧効果が示されました[群間差：8.6mmHg(95%信頼区間：12.7～4.5)、 $p<0.0001$ 、ANCOVA]。

### 拡張期血圧(主要評価項目)



### 収縮期血圧(重要な副次評価項目)

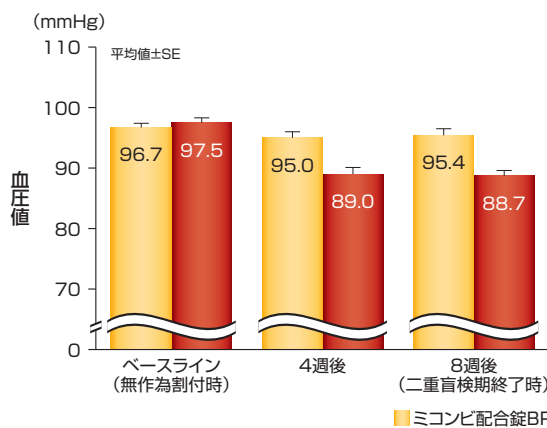


a)トラフ時座位血圧のベースラインからの下降度を反応変数、薬剤と施設を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)により得た。

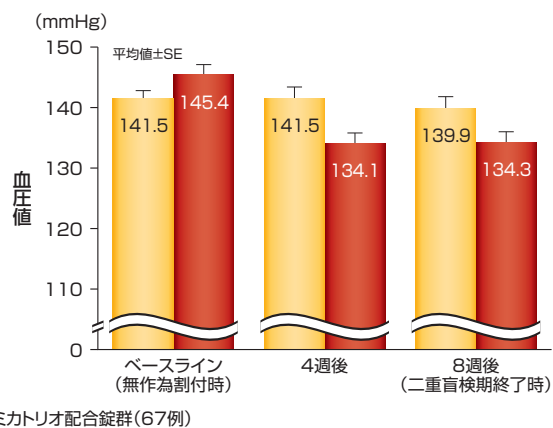
## ▶ トラフ時座位血圧値の推移

ベースラインから二重盲検期投与8週後にかけて、ミカトリオ配合錠群におけるトラフ時座位拡張期血圧は97.5mmHgから88.7mmHgへ8.8mmHg低下、トラフ時座位収縮期血圧は145.4mmHgから134.3mmHgへ11.1mmHg低下しました。

### 拡張期血圧



### 収縮期血圧



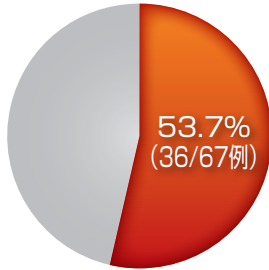
# 臨床成績

## ▶ 血圧コントロール率(8週後)(その他の評価項目)

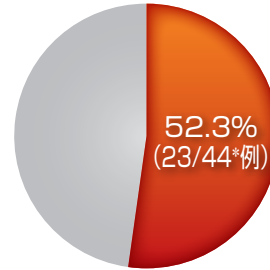
ミカトリオ配合錠群において、二重盲検期投与8週後、トラフ時<sup>\*</sup>座位拡張期血圧が90mmHg未満に達した患者の割合は53.7%でした。また、トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合は52.3%でした。

### ミカトリオ配合錠投与8週後(ミカトリオ配合錠群)

拡張期血圧90mmHg未満に達した患者の割合



収縮期血圧140mmHg未満に達した患者の割合



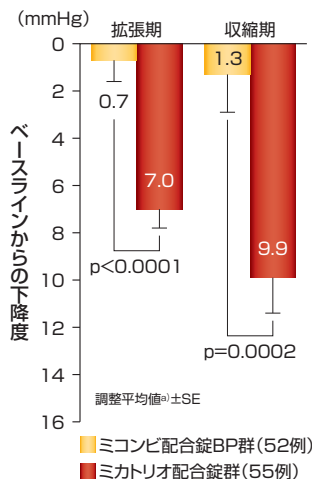
\*二重盲検期開始直前で収縮期血圧が140mmHg以上の症例を母数とした。

## ▶ 24時間血圧の下降度及びABPMによる血圧推移(8週後)(その他の評価項目)

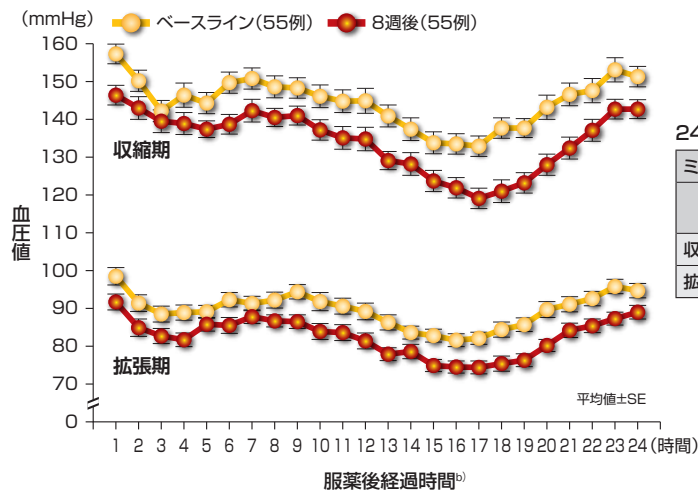
ミカトリオ配合錠群の二重盲検期投与8週後における24時間血圧のベースラインからの下降度は拡張期7.0mmHg、収縮期9.9mmHgであり、ミコンビ配合錠BP群と比較して、その差は有意でした[群間差：拡張期血圧6.2mmHg( $p < 0.0001$ 、ANCOVA)、収縮期血圧8.6mmHg( $p = 0.0002$ 、ANCOVA)]。

また、二重盲検期投与8週後のABPMによる拡張期及び収縮期血圧は、以下のように推移しました。

8週後の24時間血圧の  
ベースラインからの下降度



ベースライン及び8週後のABPMによる血圧推移  
(ミカトリオ配合錠群：55例)



24時間血圧(mmHg)

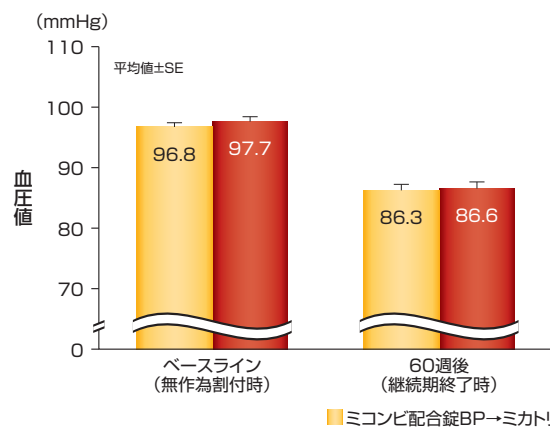
ミカトリオ配合錠群：55例		
	ベースライン	8週後
収縮期	144.8	134.3
拡張期	89.6	82.5

a) ベースラインからの下降度を反応変数、薬剤と施設を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)により得た  
b) 服薬は朝の8時±2時間に行った

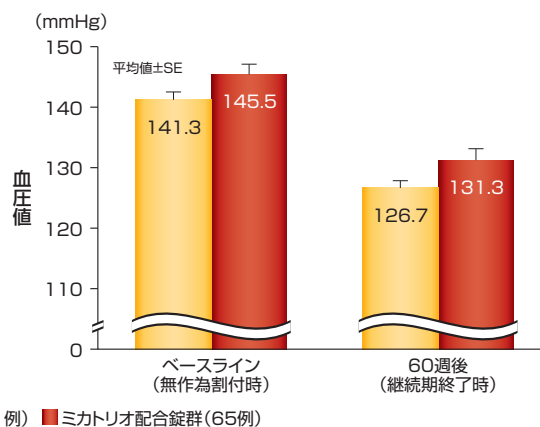
## ▶ トラフ時座位血圧値の推移(60週後)

ベースラインからミカトリオ配合錠投与60週後(二重盲検期～継続期)にかけて、ミカトリオ配合錠群におけるトラフ時座位拡張期血圧は97.7mmHgから86.6mmHgへ11.1mmHg低下、トラフ時座位収縮期血圧は145.5mmHgから131.3mmHgへ14.2mmHg低下しました。

### 拡張期血圧



### 収縮期血圧

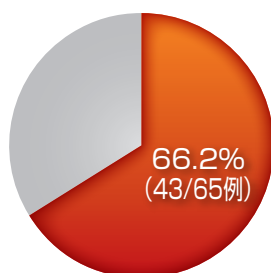


## ▶ 血圧コントロール率(60週後)(その他の評価項目)

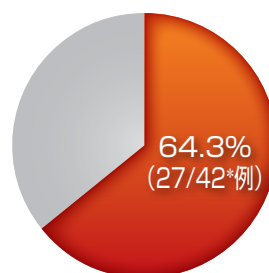
ミカトリオ配合錠群において、投与60週後(二重盲検期～継続期)、トラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満に達した患者の割合は66.2%でした。また、トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に達した患者の割合は64.3%でした。

### ミカトリオ配合錠投与60週後(ミカトリオ配合錠群)

#### 拡張期血圧90mmHg未満に達した患者の割合



#### 収縮期血圧140mmHg未満に達した患者の割合



\*二重盲検期開始直前で収縮期血圧が140mmHg以上の症例を母数とした。

### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

## ▶ 安全性

本試験の二重盲検期(無作為割付時から最終投与1日後まで)及び継続期(継続期の治験薬投与開始から最終投与1日後まで)に、ミカトリオ配合錠の投与によって認められた副作用[治験薬との因果関係ありと治験責任(分担)医師により判断された有害事象]の発現率は3.9%(5/129例)で、その内容は、高尿酸血症、浮動性めまい、意識消失、低血圧、起立性低血圧でした。また、二重盲検期にミコンビ配合錠BPの投与によって認められた副作用の発現率は1.6%(1/64例)で、その内容は血中尿酸増加でした。

なお、本試験において重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められませんでした。

また、本試験において死亡事例は報告がありませんでした。

### 血中尿酸値の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、血中尿酸値は観察期開始前6.7mg/dL、ベースライン時(ミコンビ配合錠BP投与6週後)7.2mg/dL、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠投与8週後)6.6mg/dL、継続期終了時(ミカトリオ配合錠投与60週後)6.6mg/dLと推移しました。

### eGFRの推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、eGFRは観察期開始前76.8mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ベースライン時(ミコンビ配合錠BP投与6週後)72.8mL/min/1.73m<sup>2</sup>、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠投与8週後)74.4mL/min/1.73m<sup>2</sup>、継続期終了時(ミカトリオ配合錠投与60週後)76.3mL/min/1.73m<sup>2</sup>と推移しました。

### 脈拍の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、トラフ時\*座位脈拍数は、観察期開始前70.3bpm、ベースライン時(ミコンビ配合錠BP投与6週後)69.7bpm、二重盲検期終了時(ミカトリオ配合錠投与8週後)69.9bpm、継続期終了時(ミカトリオ配合錠投与60週後)68.9bpmと推移しました。

### その他の臨床検査値の推移(安全性評価項目)

ミカトリオ配合錠群において、その他の臨床検査値の推移は以下のとおりでした。

	ミカトリオ配合錠群									
	ベースライン		8週後		24週後		40週後		60週後	
	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
血清ナトリウム値(mEq/L)	65	141±2	65	141±2	64	141±2	61	141±2	60	141±4
血清カリウム値(mEq/L)	65	4.2±0.4	65	4.2±0.3	64	4.2±0.4	61	4.0±0.4	60	4.1±0.4
血糖値(mg/dL)	65	106±13	65	110±21	64	110±26	62	107±16	60	110±21
AST(U/L)	65	25±8	65	27±11	64	25±7	61	25±9	60	28±12
ALT(U/L)	65	31±16	65	33±21	64	30±18	61	29±18	60	34±22
総コレステロール値(mg/dL)	65	202±35	65	200±32	64	202±32	62	192±32	60	205±34

\*直近の治験薬服薬からおよそ24時間後(±3時間)とし、午前7時~11時(可能な限り午前9時±1時間)に測定

#### 11. 副作用(抜粋)

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.4 腎機能障害(頻度不明)

急性腎障害を呈した例が報告されている。

## 1 血中濃度

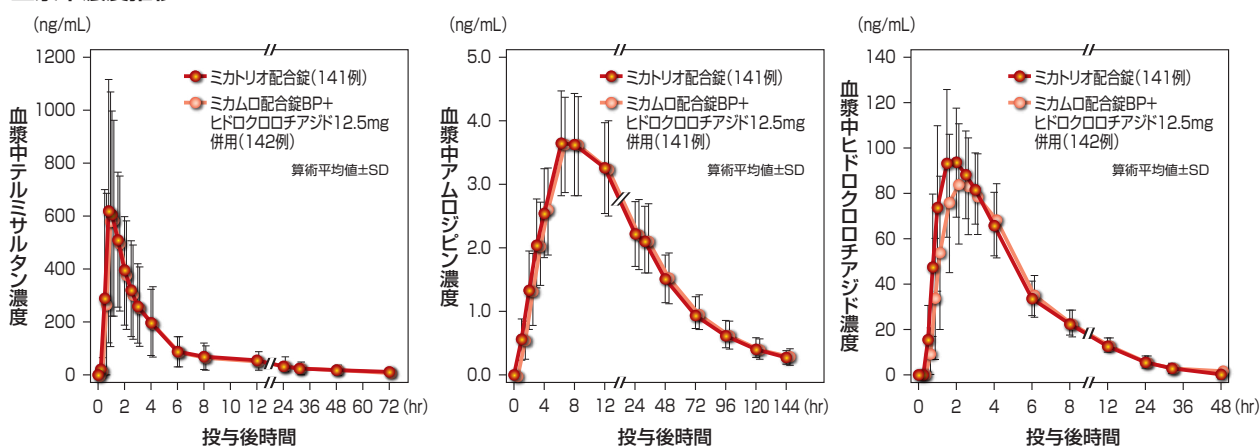
### (1) 単回投与

#### ▶ ミカトリオ配合錠、ミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg併用

承認時評価資料/降旗謙一 他: 薬理と治療, 2016; 44(5): 689-702.<sup>14)</sup>

日本人健康成人男子72例を対象に、本剤又はミカムロ配合錠BPとヒドロクロロチアジド12.5mgとの併用により空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

#### 血漿中濃度推移



#### 薬物動態パラメータ

本剤の有効成分	テルミサルタン		アムロジピン		ヒドロクロロチアジド	
	ミカトリオ配合錠	ミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg	ミカトリオ配合錠	ミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg	ミカトリオ配合錠	ミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg
例数 <sup>a)</sup>	141	142	141	141	141	142
C <sub>max</sub> (ng/mL)	718 [56.4]	694 [55.2]	3.69 [22.0]	3.68 [20.7]	104 [23.0]	94.7 [23.4]
t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	0.75 [0.50-3.00]	1.00 [0.50-4.00]	6.00 [4.00-12.0]	6.00 [4.00-12.0]	1.50 [1.00-4.00]	2.00 [0.75-6.00]
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	3090 <sup>c)</sup> [54.5]	3120 <sup>d)</sup> [58.8]	184 [25.2]	185 <sup>e)</sup> [26.0]	661 [18.7]	634 [18.9]
t <sub>1/2</sub> (hr)	22.6 <sup>c)</sup> [34.6]	24.0 <sup>d)</sup> [40.8]	38.0 [14.0]	38.2 <sup>e)</sup> [14.8]	9.94 [14.8]	10.1 [12.9]

幾何平均値[幾何変動係数(%)]

a) 2群4期クロスオーバー試験による例数

b) 中央値[最小値-最大値]

c) 140例 d) 136例 e) 139例

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

#### 6. 用法及び用量

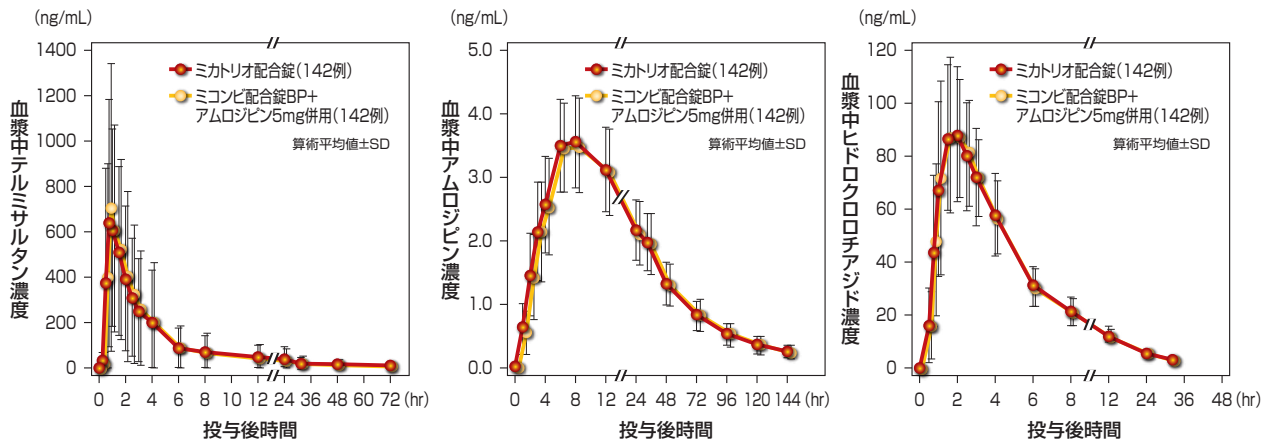
成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

## ▶ ミカトリオ配合錠、ミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mg併用

承認時評価資料/降旗謙一 他: 薬理と治療. 2016; 44(5): 689-702.<sup>14)</sup>

日本人健康成人男子72例を対象に、本剤又はミコンビ配合錠BPとアムロジピン5mgとの併用により空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

### 血漿中濃度推移



### 薬物動態パラメータ

本剤の有効成分	テルミサルタン		アムロジピン		ヒドロクロロチアジド	
	ミカトリオ配合錠	ミコンビ配合錠BP+ アムロジピン5mg	ミカトリオ配合錠	ミコンビ配合錠BP+ アムロジピン5mg	ミカトリオ配合錠	ミコンビ配合錠BP+ アムロジピン5mg
例数 <sup>a)</sup>	142	142	142	142	142	142
C <sub>max</sub> (ng/mL)	697 [75.5]	726 [74.9]	3.62 [20.2]	3.57 [19.9]	98.5 [25.1]	96.6 [25.8]
t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	0.75 [0.50-4.00]	0.75 [0.50-4.00]	8.00 [3.00-12.0]	8.00 [3.00-12.0]	1.50 [1.00-4.00]	1.50 [0.75-4.00]
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	2750 [79.2]	2730 <sup>c)</sup> [73.7]	172 [25.4]	170 [26.0]	626 <sup>d)</sup> [20.2]	624 [18.2]
t <sub>1/2</sub> (hr)	19.9 [34.0]	19.2 <sup>c)</sup> [31.7]	38.1 [17.6]	38.5 [17.8]	10.1 <sup>d)</sup> [15.1]	10.2 [14.4]

幾何平均値 [幾何変動係数 (%)]

a) 2群4期クロスオーバー試験による例数

b) 中央値 [最小値-最大値]

c) 140例 d) 141例

## ▶ ミカトリオ配合錠、ミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg併用、ミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mg併用の生物学的同等性

承認時評価資料/降旗謙一 他: 薬理と治療. 2016; 44(5): 689-702.<sup>14)</sup>

日本人健康成人男子72例を対象とした本剤投与及びミカムロ配合錠BP+ヒドロクロロチアジド12.5mg併用投与の生物学的同等性試験、並びに本剤投与及びミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mg併用投与の生物学的同等性試験において、製剤間のテルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジドのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>の幾何平均値の比の両側90%信頼区間は、生物学的同等性の基準(80~125%)の範囲内でした。

### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.2 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。

### 6. 用法及び用量

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

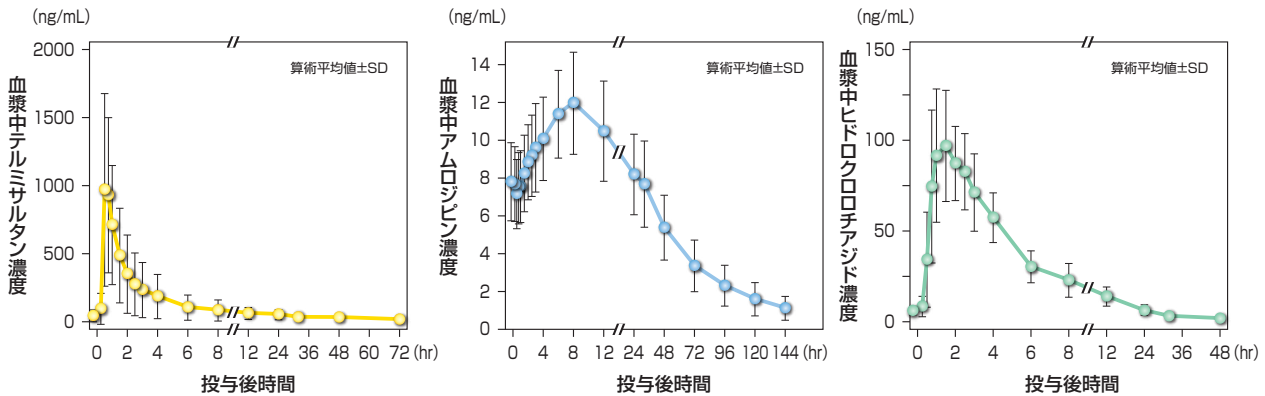


## (2) 反復投与

承認時評価資料／中道昇 他: 薬理と治療. 2016; 44(5): 703-711.<sup>15)</sup>

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した。

### 血漿中濃度推移



### 薬物動態パラメータ

本剤の有効成分		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]
	$t_{max,ss}$ <sup>a)</sup> (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 <sup>b)</sup> [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) 35例

## ▶ 配合剤有効成分間の相互作用

承認時評価資料／中道昇 他: 薬理と治療. 2016; 44(5): 703-711.<sup>15)</sup>

日本人健康成人男子36例を対象に、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、テルミサルタンの $AUC_{\tau,ss}$ 、アムロジピンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ 並びにヒドロクロロチアジドの $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $Ae_{0-24,ss}$ について、いずれの標準製剤との比較でも、幾何平均値の比の両側90%信頼区間は、生物学的同等性の基準(80~125%)の範囲内でした。

### 薬物動態パラメータ

本剤の有効成分	調整幾何平均値の比 [両側90%信頼区間]	個体内変動 (%)
テルミサルタン (vs. テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mg配合剤)		
$C_{max,ss}$	108.4[93.1-126.2]	39.6
$AUC_{\tau,ss}$	97.5[90.4-105.2]	19.1
テルミサルタン (vs. テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤)		
$C_{max,ss}$	114.9[98.2-134.3]	39.5
$AUC_{\tau,ss}$	102.0[96.9-107.4]	12.5
アムロジピン		
$C_{max,ss}$	104.0[101.0-107.0]	6.9
$AUC_{\tau,ss}$	102.5[100.2-104.9]	5.6
ヒドロクロロチアジド		
$C_{max,ss}$	105.4[99.2-111.8]	15.1
$AUC_{\tau,ss}$	103.4[98.7-108.3]	11.6
$Ae_{0-24,ss}$	104.8[101.9-107.7]	6.9

## 2 吸収

健康成人に<sup>14</sup>C-ヒドロクロロチアジド5mgを経口投与したとき、投与量の60～80%は消化管から吸収され、特に小腸上部での吸収が顕著でした<sup>16)</sup>(外国人データ)。

### 食事の影響

承認時評価資料/降旗謙一 他: 薬理と治療, 2016; 44(5): 689-702.<sup>14)</sup>

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 $AUC_{0-tz}$ 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ました。ヒドロクロロチアジドの $AUC_{0-tz}$ 並びにアムロジピンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-tz}$ には食事の影響は認められませんでした<sup>14)</sup>。[14.1.2参照]

### 空腹時投与に対する食後投与の相対バイオアベイラビリティ

本剤の有効成分	テルミサルタン	アムロジピン	ヒドロクロロチアジド
$C_{max}$	30.2[25.0-36.4]	98.2[94.6-102.0]	79.7[75.0-84.7]
$AUC_{0-tz}$	63.7[59.0-68.7]	99.7[97.1-102.5]	89.7[85.8-93.7]

調整幾何平均値<sup>a)</sup>の比(%) [両側90%信頼区間]

a) 対数変換後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-tz}$ に対し、食事条件を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析(ANOVA)により得た

## 3 分布

テルミサルタンのラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、*in vitro*及び*in vivo*ともに99%以上でした<sup>17-19)</sup>。

アムロジピンとヒト血漿蛋白との結合率は97.1%(*in vitro*、平衡透析法)でした。

## 4 代謝

### 〔テルミサルタン〕

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ます。[10.参照]

### 〔アムロジピンベシル酸塩〕

アムロジピンの主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体です。

### 〔ヒドロクロロチアジド〕

ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けません。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.3 肝障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]

### 6. 用法及び用量

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

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.8 高齢者

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

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

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

9.8.4 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

### 11. 副作用(抜粋)

#### 11.1 重大な副作用

11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

劇症肝炎、AST、ALT、AI-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

## 5 排泄

### 〔テルミサルタン〕

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ます<sup>20,21)</sup>。

外国人健康成人男子に<sup>14</sup>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ました<sup>20)</sup>。

### 〔アムロジピンベシル酸塩〕

健康成人6例にアムロジピンとして2.5mg<sup>注)</sup>又は5mgを単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後24時間までに投与量の約3%、144時間までに約8%でした。また2.5mg<sup>注)</sup>を1日1回14日間連続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%でした。健康成人2例に<sup>14</sup>C-標識アムロジピン15mg<sup>注)</sup>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、投与後72時間までの尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められました(外国人データ)。

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ません。

注)本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mgである。

### 〔ヒドロクロロチアジド〕

ヒドロクロロチアジドは未変化体として尿中に排泄されます<sup>16)</sup>。

## 6 特定の背景を有する患者

### (1) 肝機能障害患者

#### 〔テルミサルタン〕

ミカルディス承認時評価資料 Schöndorfer G, et al.: 肝機能障害患者の薬物動態試験<sup>22)</sup>

肝障害男性患者12例(Child-Pugh分類A(軽症):8例、B(中等症):4例)にテルミサルタン20mg及び120mg<sup>注)</sup>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倍高くなりました<sup>20)</sup>(外国人データ)。<sup>[9.3.1参照]</sup>

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。<sup>[2.3参照]</sup>

#### 〔アムロジピンベシル酸塩〕

足立幸彦 他: 薬理と治療. 1991; 19(7): 2923-2932.<sup>23)</sup>

成人肝硬変患者(Child分類A、B)5例にアムロジピンとして2.5mg<sup>注)</sup>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はやや高値を示しましたが有意差は認められませんでした。

注)本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mgである。

### (2) 高齢者

#### 〔アムロジピンベシル酸塩〕

桑島巖 他: Geriat Med. 1991; 29(6): 899-902.<sup>24)</sup>

老年高血圧患者6例(男2例、女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、単回投与時に若年健康者(男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ましたが、 $t_{1/2}$ に有意差は認められませんでした。反復投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移しましたが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められませんでした。

## 1 作用機序

### 〔テルミサルタン〕

主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡ(A-II)タイプ1(AT<sub>1</sub>)受容体において、生理的昇圧物質であるA-IIと特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現します。AT<sub>1</sub>受容体親和性は高く(K<sub>i</sub>=3.7nM)、AT<sub>1</sub>受容体から容易に解離しません。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%抑制します。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、作用は持続的です。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しません<sup>25-28)</sup>。

### 〔アムロジピンベシル酸塩〕

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Ca<sup>2+</sup>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ます。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的です。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められています<sup>29-31)</sup>。

### 〔ヒドロクロロチアジド〕

腎遠位尿管におけるNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させます。炭酸脱水酵素阻害作用も有します。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられています<sup>30)</sup>。

## 2 薬効を裏付ける試験成績

### (1) 降圧作用(ラット)

#### 〔テルミサルタン、アムロジピンの単独及び併用による作用〕

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ました。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ました。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)がみられました<sup>32)</sup>。

#### 〔テルミサルタン、ヒドロクロロチアジドの単独及び併用による作用〕

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場合の降圧作用を検討しました。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ました。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ませんでした。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でした<sup>33)</sup>。

### (2) 利尿作用(ラット)

#### 〔テルミサルタン+ヒドロクロロチアジド〕

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ました。その結果、3mg/kgのテルミサルタンの単独投与によっても尿量及び尿中電解質濃度(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>)に有意な変化はみられませんでした。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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>の電解質濃度の明らかな増加がみられました。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ませんでした<sup>34)</sup>。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1 安全性薬理試験

本剤は、既承認の2剤配合剤であるミカムロ配合錠BPあるいはミコンビ配合錠BPIに、それぞれ既承認のヒドロクロロチアジドあるいはアムロジピン単剤を組み合わせた配合剤であるため、本剤の副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施していません。本剤を対象とした非臨床薬理試験は、各単剤の薬理作用機序を考慮した上で実施しませんでした。

### 【テルミサルタン】(マウス、ラット、イヌ)

薬効用量においてナトリウム利尿作用を示しましたが、高用量において一般症状・中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系に対して薬理作用を示しませんでした<sup>35-54)</sup>。

ラット及びイヌでの毒性試験において、正常血圧に対して顕著かつ持続的に(24時間以上)血圧低下を示しました。しかし、ラット(26週間)<sup>55)</sup>又はイヌ(52週間)<sup>56)</sup>に最大500mg/kgまで反復投与しても、心電図に影響が認められたり、不整脈を誘発したりすることはありませんでした。

### 【ヒドロクロロチアジド】(*in vitro*)

モルモットの摘出心房及びウサギ摘出心臓に対してそれぞれ3mM、0.1mgの高濃度で心収縮抑制作用を示しましたが、高用量を経口投与しても、呼吸と中枢神経系に対して問題となる影響がないことが示されました<sup>57-59)</sup>。

## 2 毒性試験

テルミサルタン/アムロジピン、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド、アムロジピン/ヒドロクロロチアジドを併用投与したときに新たな毒性が惹起されることはないと考えられること、並びにテルミサルタンとアムロジピンとヒドロクロロチアジド間には薬物動態学的相互作用が生じる可能性が極めて低いことから、本剤の毒性試験は実施していません。

### (1) 単回投与毒性試験

投与経路	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩
経口	ラットの最小致死量 <sup>60)</sup> : ♂ ♀ 2000mg/kg超 イヌの最小致死量 <sup>61)</sup> : ♂ ♀ 2000mg/kg超	ラットのLD <sub>50</sub> <sup>62)</sup> : ♂ 393mg/kg, ♀ 686mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験

#### 〔テルミサルタン〕(ラット、イヌ)

ラットにおける4、13及び26週間経口投与毒性試験<sup>55,63-65)</sup>では、体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、赤血球系検査値の低下、BUN値、クレアチニン値及び電解質の上昇、心臓重量の減少、腎臓の傍糸球体装置の肥大・過形成及び胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められました。4、13及び26週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ10mg/kg/日未満、4mg/kg/日及び1mg/kg/日と考えられました。

イヌの4、13及び52週間反復経口投与毒性試験<sup>56,66,67)</sup>においても、ラットと同様に本剤の薬理作用に起因した所見が低用量から認められ、無毒性量はそれぞれ10mg/kg/日、5mg/kg/日及び5mg/kg/日と考えられました。

#### 〔アムロジピンベシル酸塩〕(ラット)

ラットにおける3か月間及び12か月間反復経口投与毒性試験<sup>62)</sup>では、体重増加抑制、摂水量、尿量及び尿中Na、K、Cl排泄量の上昇、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度上昇、血清Na、K、Clの軽度低下、小腸管腔の軽度拡張及び副腎皮質球状帯の肥厚、心臓重量の増加が認められました。

3か月間及び12か月間反復経口投与毒性試験の最大無影響量はそれぞれ3mg/kg/日及び2mg/kg/日と考えられました。

#### 〔ヒドロクロロチアジド〕(ラット、イヌ)

15.6mg/kg/日の用量でラットに26週間経口投与した結果、尿量の増加、尿比重の減少、血液生化学的検査で、総タンパク、K、Mg、無機リンの減少及びBUNの増加、腎臓重量と副腎重量の増加、病理組織学的検査で、腺胃粘膜びらん及び腎近位尿管萎縮がみられました<sup>68)</sup>。

また、1.25mg/kg/日の用量でイヌに26週間経口投与した結果、病理組織学的検査で、腎皮質尿管拡張がみられました<sup>69)</sup>。



### (3) 生殖発生毒性試験

#### 〔テルミサルタン〕(ラット、ウサギ)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>70)</sup>では、15mg/kg以上の群の雄及び5mg/kg以上の群の雌で体重増加抑制がみられましたが、発情周期、交尾率、妊娠率及び胎児には投薬の影響は認められませんでした。雌雄親動物に対する無毒性量は雄では5mg/kg/日、雌では5mg/kg/日未満、親動物の生殖能及び次世代児に対する無毒性量は100mg/kg/日と考えられました。

ラット胎児器官形成期投与試験<sup>71)</sup>では、5mg/kg以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられました。次世代児では胎児に対する影響はみられませんでした。50mg/kg群で出生児の1日齢体重が減少しました。母動物に対する無毒性量は5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は50mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は50mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は15mg/kg/日と考えられました。ウサギ胎児器官形成期投与試験<sup>72)</sup>では、45mg/kg群の母動物で死亡1例のほかには体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少がみられました。胎児では着床後死亡率が増加しましたが、催奇形性は認められませんでした。母動物及び胎児に対する無毒性量は15mg/kg/日と考えられました。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験<sup>73)</sup>では、15mg/kg以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられました。出生児では、15mg/kg以上で4日生存率の有意な減少がみられ、50mg/kg群で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられました。母動物並びに次世代児に対する無毒性量は5mg/kg/日と考えられました。

#### 〔アムロジピンベシル酸塩〕(ラット、ウサギ)

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>74)</sup>では、軽度な体重増加抑制が25mg/kg群雌雄、摂餌量の軽度な減少が25mg/kg群雌雄及び10mg/kg群雌に認められました。しかし、25mg/kgまで投与しても交尾率、受胎率及び黄体数に影響は認められませんでした。最大無影響量は2mg/kg/日と考えられました。胎児器官形成期投与試験<sup>74)</sup>においては、ラット及びウサギに25mg/kgまで投与しましたが、催奇形性作用はみられませんでした。また、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられませんでした。最大無影響量はラットで10mg/kg/日、ウサギで4mg/kg/日と考えられました。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験<sup>74)</sup>では10mg/kgで妊娠期間及び分娩時間の延長、出生児数、出生率及び生後4日生存率の低下がみられました。最大無影響量は4mg/kg/日と考えられました。

#### 〔ヒドロクロロチアジド〕(ラット)

ラットの胚・胎児発生に関する試験<sup>75)</sup>で15.6mg/kgまで投与しても母毒性、あるいは胎児に対する胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性はみられませんでした。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性

遺伝毒性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいても遺伝毒性を示す報告はありません<sup>76-79)</sup>。

#### 2) がん原性

がん原性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいてもがん原性を示す報告はありません<sup>80-82)</sup>。

# 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テルミサルタン(JAN) Telmisartan(JAN, INN)

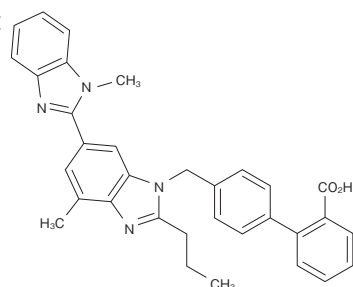
化学名：4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl} biphenyl-2-carboxylic acid

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

分子量：514.62

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

化学構造式：



融点：269℃

分配係数：log P=3.2(n-オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液)

一般的名称：アムロジピンベシル酸塩 Amlodipine Besilate

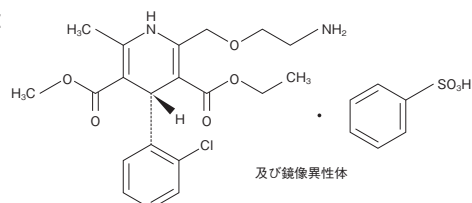
化学名：3-Ethyl 5-methyl(4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

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。

化学構造式：



融点：約198℃(分解)

一般的名称：ヒドロクロロチアジド Hydrochlorothiazide

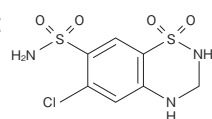
化学名：6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

分子量：297.74

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

化学構造式：



融点：約267℃(分解)

## 製剤の安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期 保存 試験	25℃、 60%R.H. (暗所)	36ヵ月	• PTP+アルミピロー包装 <sup>注)</sup>	分解物が生成したが、規格内であった。	
加速 試験	40℃、 75%R.H. (暗所)	6ヵ月	• PTP+アルミピロー包装 <sup>注)</sup>	分解物が生成したが、規格内であった。	
苛酷 試験	温度	50℃ (暗所)	1ヵ月	• 無包装 • PTP包装 • PTP+アルミピロー包装 <sup>注)</sup>	分解物が生成したが、規格内であった。
	湿度	25℃、 93%R.H. (暗所)	1ヵ月	• 無包装	分解物の生成、アムロジピン及びヒドロクロロチアジド定量値の低下、両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。
				• PTP包装 • PTP+アルミピロー包装 <sup>注)</sup>	変化及び変動は認められなかった。
		25℃、 75%R.H. (暗所)	1ヵ月	• 無包装 • PTP包装 • PTP+アルミピロー包装 <sup>注)</sup>	分解物が生成したが、規格内であった。 変化及び変動は認められなかった。
	光	キセノンランプ	1.3×10 <sup>6</sup> ルクス・h、 600W・h/m <sup>2</sup>	• 無包装	分解物が生成したが、規格内であった。

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

# 取扱い上の注意

規 制 区 分：劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup> 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

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。

貯 法：室温保存

有 効 期 間：3年

## 包装

ミカトリオ配合錠

100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

## 関連情報

承 認 番 号：22800AMX00676000

承 認 年 月：2016年9月

国 際 誕 生 年 月：2016年9月(国内開発)

薬 価 基 準 収 載 年 月：2016年11月

販 売 開 始 年 月：2016年11月

再 審 査 期 間 満 了 年 月：4年間(満了年月：2020年9月)

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

# 主要文献

- 1) Fung V, et al.: Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. Clin Ther. 2007; 29(5): 972-984. (R-07304)(0005001038)
- 2) Bailey JE, et al.: Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. J Gen Intern Med. 2010; 25(6): 495-503. (R-07305)(0005001039)
- 3) Dragomir A, et al.: Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med Care. 2010; 48(5): 418-425. (R-07306)(0005001040)
- 4) Perreault S, et al.: Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. J Intern Med. 2009; 266(2): 207-218. (R-07307)(0005001041)
- 5) Ram CV, Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. Manag Care. 2013; 22(12): 45-55. (R-07308)(0005001042)
- 6) Bramley TJ, et al.: Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. J Manag Care Pharm. 2006; 12(3): 239-245. (R-06089)(0004030083)
- 7) Naito T, et al.: Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. J Hum Lact. 2015; 31(2): 301-306.(R-07423)(0005001597)
- 8) Stangier J, et al.: The effect of telmisartan on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol. 2000; 40(12 Pt 1): 1373-1379. (MIC-00091)(0004003929)
- 9) Makani H, et al.: Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360. (R-06502)(0004035341)
- 10) Pottegard, A. et al.: J. Intern. Med. 282(4): 322, 2017
- 11) Pedersen, S.A. et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 78(4) : 673, 2018
- 12) 承認時評価資料 志岐甲介 他: 社内資料 T80/A5との比較検証試験(DIR160009)(0005000834)  
Higaki J, et al.: Effect of hydrochlorothiazide in addition to telmisartan/amlodipine combination for treating hypertensive patients uncontrolled with telmisartan/amlodipine: a randomized, double-blind study. Hypertens Res. 2017; 40(3): 251-258.\* (MIC-03332)(0005001266)
- 13) 承認時評価資料 志岐甲介 他: 社内資料 T80/H12.5との比較検証試験(DIR160010)(0005000835)  
Higaki J, et al.: The efficacy and long-term safety of a triple combination of 80 mg telmisartan, 5 mg amlodipine and 12.5 mg hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. Hypertens Res. 2017; 40(1): 51-60.\* (MIC-03290)(0005001267)
- 14) 承認時評価資料 関哲郎: 社内資料 生物学的同等性及び食事の影響試験 (DIR160007)(0005000837)  
降旗謙一 他: 日本人健康成人男性を対象としたテルミサルタン80mg/アムロジピン5mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤の生物学的同等性試験および食事の影響試験. 薬理と治療. 2016; 44(5): 689-702. (MIC-03232)(0005000941)
- 15) 承認時評価資料 関哲郎: 社内資料 健康成人での薬物動態試験 (DIR160008)(0005000838)  
中道昇 他: 日本人健康成人男性を対象としたテルミサルタン80mg/アムロジピン5mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg配合剤の薬物相互作用試験. 薬理と治療. 2016; 44(5): 703-711. (MIC-03231)(0005000940)
- 16) Beermann B, et al.: Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther.1976; 19(5 Pt 1): 531-537. (R-04848)(0004026578)
- 17) 社内資料:Busch U et al., 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 18) 社内資料:Françoise B, 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 19) 社内資料:山下和宏ほか、血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料へ-17~20)
- 20) Stangier J, et al.: Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [<sup>14</sup>C] telmisartan in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2000; 40(12 Pt 1): 1312-1322. (MIC-00092)(0004000293)
- 21) 荻原俊男 他: アンジオテンシンII受容体拮抗薬BIBR277(テルミサルタン)の第I相単回投与臨床試験. 薬理と治療. 2002; 30(Suppl.1): S7-S32. (MIC-00047)(0004003891)
- 22) ミカルディス承認時評価資料 Schöndorfer G, et al.: 肝機能障害患者の薬物動態試験. (DIR060098)(0004003943)
- 23) 足立幸彦 他: 肝機能障害患者におけるベシル酸アムロジピンの血中動態の検討. 薬理と治療. 1991; 19(7): 2923-2932. (R-04936)(0004028716)
- 24) 桑島巖 他: 老年者本態性高血圧におけるアムロジピンの薬物動態の検討. Geriat Med. 1991; 29(6): 899-902. (R-04946)(0004028715)
- 25) Wiene W, et al.: Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. Br J Pharmacol. 1993; 110(1): 245-252. (MIC-00031)(0004001508)
- 26) Wiene W, et al.: A review on telmisartan: A novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. Cardiovasc Drug Rev. 2000; 18(2): 127-154. (MIC-00032)(0004002117)
- 27) 社内資料:Entzeroth M., in vitro 試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料ホ-16)
- 28) 社内資料:Wiene W., in vitro 試験(2002年10月8日承認、申請資料概要、添付資料ホ-18)
- 29) Yamada S, et al.: Pharmacokinetics of amlodipine and its occupancy of calcium antagonist receptors. J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 23(3): 466-472. (R-04923)(0004028706)
- 30) 山中教造 他: 新規Ca拮抗薬Amlodipine besilateの摘出血管に対する作用. 日本薬理学雑誌. 1991; 97(3): 167-178. (R-02964)(0004028707)
- 31) Burges RA, et al.: Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular smooth muscle and cardiac muscle *in vitro*: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors. J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(1): 110-119. (R-04925)(0004028708)
- 32) ミカム口配合錠承認時評価資料 Katalin K, et al.: 血圧の併用試験. (DIR100057)(0004028985)

# 主要文献

- 33) ミコンビ配合錠承認時評価資料 Wiene W, et al.: Effects of repeated oral administration of Telmisartan(3mg/kg/d), hydrochlorothiazide(10mg/kg/d) and a combination thereof on blood pressure and heart rate of chronically instrumented, conscious, spontaneously hypertensive rats(SHR). (DIR090090)(0004026704)
- 34) ミコンビ配合錠承認時評価資料 Schierok HJ.: General Pharmacology: BIBR 277 SE and HCT Effects of BIBR 277 SE (3mg/kg) and HCT(10mg/kg) alone and in combination after repeated oral administration(5 days) on renal excretion of water, electrolytes, markers of renal function and blood pressure in chronically hypertensive rats (SHR). (DIR090091)(0004026705)
- 35) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of orally administered BIBR 277 SE on general behavior in mice. (DIR060135)(0004003745)
- 36) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological study / Effect of oral administered BIBR 277 SE on sleeping time induced by amobarbital (75mg/kg, i.p.) in mice. (DIR060136)(0004003746)
- 37) ミカルディス承認時評価資料 Ballhause H.: General pharmacological investigations on BIBR 277 SE at oral administration in mice and rats. (DIR060137)(0004003765)
- 38) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on convulsion induced by electroshock and pentetrazole in mice. (DIR060138)(0004003748)
- 39) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on locomotor activity(wheel cage methods)in mice. (DIR060139)(0004003749)
- 40) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on pain response in mice. (DIR060140)(0004003750)
- 41) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of orally administered BIBR 277 SE on body temperature in rats. (DIR060141)(0004003751)
- 42) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on respiratory rate and blood flow(carotid and femoral artery) in anaesthetized normotensive rabbits. (DIR060142)(0004003752)
- 43) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: Effects of BIBR 277 SE on blood pressure, heart rate and ECG in anaesthetised normotensive rabbits. (DIR060143)(0004003753)
- 44) ミカルディス承認時評価資料 Hayashi N, et al.: Effect of telmisartan on cerebral blood flow in spontaneous hypertensive rats. (DIR060146)(0004003754)
- 45) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of orally administered BIBR 277 SE on intestinal transport in mice. (DIR060147)(0004003755)
- 46) ミカルディス承認時評価資料 Ohmura T, et al.: General Pharmacological Study / Effect of orally administered BIBR 277 SE on intestinal transport in mice(II). (DIR060148)(0004003756)
- 47) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on isolated guinea-pig ileum contraction induced by histamine and acetylcholine. (DIR060149)(0004003757)
- 48) ミカルディス承認時評価資料 Ohmura T, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on isolated guinea-pig ileum contraction induced by barium chloride. (DIR060150)(0004003758)
- 49) ミカルディス承認時評価資料 Komune K, et al.: General Pharmacological Study / Effect of BIBR 277 SE on isolated guinea-pig ileum contraction induced by serotonin(5-HT). (DIR060151)(0004003759)
- 50) ミカルディス承認時評価資料 Schierok HJ.: General pharmacology: BIBR 277 SE: effects of repeated oral administration on renal excretion of water, electrolytes and creatinine in the conscious dog. (DIR060152)(0004003760)
- 51) ミカルディス承認時評価資料 Schierok HJ.: General pharmacology: Effects of 0.3, 1.0 and 3.0mg/kg orally on renal and hepatic functions in conscious dogs. (DIR060153)(0004003761)
- 52) ミカルディス承認時評価資料 Schierok HJ.: General pharmacology: BIBR 277 SE and HCT Effects of BIBR 277 SE (3mg/kg) and HCT(10mg/kg) alone and in combination after repeated oral administration(5days) on renal excretion of water, electrolytes, markers of renal function and blood pressure in chronically hypertensive rats (SHR). (DIR060154)(0004003762)
- 53) ミカルディス承認時評価資料 Wiene W.: Effect of sodium loading on blood levels of urea nitrogen and creatinine after 2 weeks of oral administration of BIBR 277 to rats. (DIR060155)(0004003763)
- 54) ミカルディス承認時評価資料 Pairet M, et al.: General pharmacology: Effects of 0.03, 0.1 or 0.3mg/kg intravenously on the renal excretion of water, creatinine and electrolytes in conscious dog. (DIR060156)(0004003764)
- 55) ミカルディス承認時評価資料 Stei P, et al.: BIBR 277 SE: Repeated dose toxicity study in rats by oral administration (gavage) over a period of 26 weeks. (DIR060167)(0004003779)
- 56) ミカルディス承認時評価資料 Wiegleb J, et al.: BIBR 277 SE: Repeated dose toxicity study in dogs by oral administration(gavage) over a period of 52 weeks. (DIR060144)(0004003793)
- 57) 高井明 他: 新降圧利尿薬 6-Chloro-3-carbomethoxy-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (DU-5747)の薬理学的研究(第3報) 一般薬理作用. 応用薬理. 1973; 7(2): 231-244. (R-07273)(0005000840)
- 58) 白波瀬弘明 他: Indapamideの一般薬理作用(第1報)-中枢神経系に及ぼす影響-. 基礎と臨床. 1982; 16(3): 1284-1292. (R-07280)(0005000841)
- 59) 加藤栄一 他: Indapamideの一般薬理作用(第2報) -呼吸器および循環器系におよぼす影響-. 基礎と臨床. 1982; 16(5): 2233-2243. (R-07270)(0005000842)



- 60) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J.: BIBR 0277 SE: Single dose toxicity study(ALD50) in rats administered by oral gavage. (DIR060157)(0004003774)
- 61) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J.: Single dose toxicity study(ALD50) in dogs by oral administration. (DIR060159)(0004003775)
- 62) 飯島護丈 他: Amlodipineの急性,亜急性および慢性毒性試験. 応用薬理. 1991; 42(2): 177-187. (R-04957)(0004028733)
- 63) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J, et al.: BIBR 0277 SE: Repeated dose toxicity study in rats by oral administration over a period of 4 weeks. (DIR060161)(0004003776)
- 64) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J, et al.: BIBR 0277 SE: 4 week oral toxicity study with supplemental saline administration in rats. (DIR060163)(0004003777)
- 65) ミカルデイス承認時評価資料 Stei P, et al.: BIBR 0277 SE: Repeated dose toxicity study in rats by oral administration over 13 weeks. (DIR060165)(0004003778)
- 66) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J, et al.: BIBR 0277 SE: Repeated Dose toxicity study in beagle dogs by oral administration over a period of 4 weeks. (DIR060169)(0004003791)
- 67) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb J, et al.: BIBR 0277 SE: Repeated dose toxicity study in Beagle dogs by oral administration over a period of 13 weeks. (DIR060171)(0004003792)
- 68) ミコンビ配合錠承認時評価資料 Stei P, et al.: BIBR 277 SE/HCTZ: Repeated dose toxicity study in rats by oral administration(gavage)over a period of 26weeks. (DIR090075)(0004026683)
- 69) ミコンビ配合錠承認時評価資料 Dursema HD.: 26-week Oral Toxicity Study in the Beagle Dog with BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide. (DIR090071)(0004026684)
- 70) ミカルデイス承認時評価資料 Viertel B, et al.: BIBR 277 SE: Study of fertility and early embryonic development to implantation in rats by oral administration, gavage. (DIR060173)(0004003947)
- 71) ミカルデイス承認時評価資料 Viertel B, et al.: BIBR 0277 SE: Teratology study in rats by oral gavage. (DIR060175)(0004003795)
- 72) ミカルデイス承認時評価資料 Baumeister M.: BIBR 0277 SE: Teratogenicity study in rabbits by oral gavage after saline supplementation(Segment II). (DIR060134)(0004003796)
- 73) ミカルデイス承認時評価資料 Viertel B.: BIBR 277 SE: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage. (DIR060177)(0004003797)
- 74) 堀本政夫 他: Amlodipineのラット・ウサギを用いた生殖・発生毒性試験. 応用薬理. 1991; 42(2): 167-176. (R-04964)(0004028731)
- 75) ミコンビ配合錠承認時評価資料 Viertel B, et al.: BIBR 277 SE/Hydrochlorothiazide(HCTZ):Study for effect embryofetal development in rats by oral administration, gavage. (DIR090072)(0004026685)
- 76) ミカルデイス承認時評価資料 Baumeister M.: BIBR 0277 SE: Mutagenicity study for chromosomal aberrations in human lymphocytes *in vitro*. (DIR060183)(0004003800)
- 77) ミカルデイス承認時評価資料 Baumeister M.: BIBR 0277 SE: mutagenicity study in the *S. typhimurium* reverse mutation assay(Ames test). (DIR060179)(0004003798)
- 78) ミカルデイス承認時評価資料 Baumeister M.: BIBR 0277 SE: mutagenicity study in the V79(HPRT)forward mutation assay. (DIR060181)(0004003799)
- 79) ミカルデイス承認時評価資料 Baumeister M.: BIBR 0277 SE: Mutagenicity study in the mouse bone marrow micronucleus assay after oral treatment. (DIR060185)(0004003801)
- 80) ミカルデイス承認時評価資料 Wiegleb M, et al.: BIBR 277 SE: carcinogenicity study in rats by oral administration (dietary admixture) over a period of 24 months. (DIR060187)(0004003802)
- 81) ミカルデイス承認時評価資料 Richard J, et al.: Oral carcinogenicity study by diet admixture in mice for 104 weeks. (DIR060189)(0004003803)
- 82) ミカルデイス承認時評価資料 Busch U, et al.: BIBR 0277 SE: Oral carcinogenicity study by diet admixture in mice for 104 weeks. -Toxicokinetics section- (DIR060191)(0004003804)

\*本試験は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われた。

## <文献請求先及び問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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)

# 製造販売業者の名称及び住所

## ■ 製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

A series of horizontal dotted lines for writing.

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.



A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.

製造販売 日本ペ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  
文献請求先及び問い合わせ先:DIセンター  
0120-189-779

