

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬合剤

劇薬、処方箋医薬品

テラムロ[®]配合錠 AP「DSEP」

テラムロ[®]配合錠 BP「DSEP」

TERAMURO[®] COMBINATION TABLETS「DSEP」

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	テラムロ配合錠 AP「DSEP」：1錠中 テルミサルタン（日局）40mg/アムロジピンベシル酸塩（日局）6.93mg （アムロジピンとして 5mg）を含有 テラムロ配合錠 BP「DSEP」：1錠中 テルミサルタン（日局）80mg/アムロジピンベシル酸塩（日局）6.93mg （アムロジピンとして 5mg）を含有
一般名	和名：テルミサルタン（JAN）／アムロジピンベシル酸塩（JAN） 洋名：Telmisartan（JAN、INN）／Amlodipine Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2017年6月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	12
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	12
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
4. 有効成分の定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 剤 形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 製剤の物性	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 識別コード	7	(4) 中毒域	18
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	7	(5) 食事・併用薬の影響	18
2. 製剤の組成	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	18
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	2. 薬物速度論的パラメータ	18
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	18
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 消失速度定数	19
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(5) クリアランス	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9		
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	9		

(6) 分布容積.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目.....	33
(7) 血漿蛋白結合率.....	19	1. 薬理試験.....	33
3. 吸 収.....	19	(1) 薬効薬理試験.....	33
4. 分 布.....	20	(2) 副次的薬理試験.....	33
(1) 血液－脳関門通過性.....	20	(3) 安全性薬理試験.....	33
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	20	(4) その他の薬理試験.....	33
(3) 乳汁への移行性.....	20	2. 毒性試験.....	33
(4) 髄液への移行性.....	20	(1) 単回投与毒性試験.....	33
(5) その他の組織への移行性.....	20	(2) 反復投与毒性試験.....	33
5. 代 謝.....	21	(3) 生殖発生毒性試験.....	34
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	21	(4) その他の特殊毒性.....	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	21	X. 管理的事項に関する項目.....	36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21	1. 規制区分.....	36
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	21	2. 有効期間又は使用期限.....	36
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	21	3. 貯法・保存条件.....	36
6. 排 泄.....	22	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	36
(1) 排泄部位及び経路.....	22	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	36
(2) 排泄率.....	22	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	36
(3) 排泄速度.....	22	(3) 調剤時の留意点について.....	36
7. トランスポーターに関する情報.....	22	5. 承認条件等.....	36
8. 透析等による除去率.....	22	6. 包 装.....	36
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	24	7. 容器の材質.....	36
1. 警告内容とその理由.....	24	8. 同一成分・同効薬.....	37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	24	9. 国際誕生年月日.....	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	24	11. 薬価基準収載年月日.....	37
5. 慎重投与内容とその理由.....	25	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	37
7. 相互作用.....	26	14. 再審査期間.....	37
(1) 併用禁忌とその理由.....	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	37
(2) 併用注意とその理由.....	26	16. 各種コード.....	37
8. 副作用.....	27	17. 保険給付上の注意.....	37
(1) 副作用の概要.....	27	XI. 文 献.....	38
(2) 重大な副作用と初期症状.....	28	1. 引用文献.....	38
(3) その他の副作用.....	29	2. その他の参考文献.....	38
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	29	XII. 参考資料.....	39
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	30	1. 主な外国での発売状況.....	39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	30	2. 海外における臨床支援情報.....	39
9. 高齢者への投与.....	30	XIII. 備 考.....	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31	その他の関連資料.....	40
11. 小児等への投与.....	31		
12. 過量投与.....	31		
13. 適用上の注意.....	31		
14. その他の注意.....	32		
15. その他.....	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルミサルタンは、半減期が長いことによる持続した作用と胆汁からほぼ 100%排泄されることを特徴とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬である。また、アムロジピンは代表的なカルシウム拮抗薬である。テルミサルタンとアムロジピンの配合剤は、より高い効果とアドヒアランスの向上を期待し、本邦では 2010 年に上市され高血圧症の治療に汎用されている。

テラムロ[®]配合錠 AP「DSEP」及びテラムロ[®]配合錠 BP「DSEP」は、「発売 アステラス製薬株式会社、製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社」とする、ミカムロ[®]配合錠 AP 及びミカムロ[®]配合錠 BP と原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 6 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 強力な降圧効果が 24 時間持続するテルミサルタンとアムロジピン 5mg の合剤である。
- (2) 1 錠で 2 種類の薬剤投与を可能にし、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
- (3) 本邦初のテルミサルタン/アムロジピン合剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (4) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はミカムロ[®]配合錠と同一である。
- (5) 錠剤に製品名を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (6) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (7) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS-1 データバーを表示している。
- (8) 重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロックが報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

テラムロ®配合錠 AP「DSEP」

テラムロ®配合錠 BP「DSEP」

(2)洋 名

TERAMURO® COMBINATION TABLETS AP「DSEP」

TERAMURO® COMBINATION TABLETS BP「DSEP」

(3)名称の由来

「平成 20 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号、薬食安発第 0922001 号医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて別添 1 医療用配合剤の販売名命名の取扱い」に準拠し設定した。

「テラムロ®」は、一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会により商標登録されたテルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠の統一ブランド名である。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

テルミサルタン（JAN）

アムロジピンベシル酸塩（JAN）

(2)洋 名（命名法）

Telmisartan（JAN、INN）

Amlodipine Besilate（JAN）

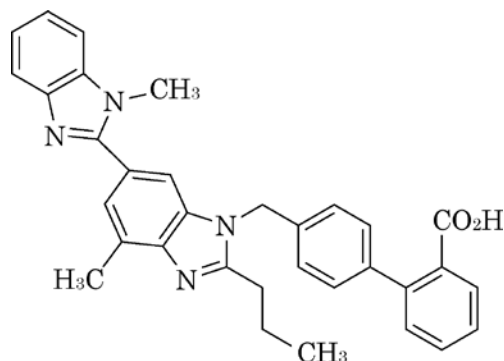
Amlodipine（INN）

(3)ステム

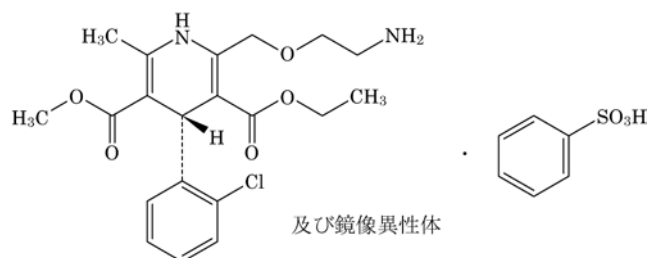
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



テルミサルタン



アムロジピンベシル酸塩
及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

テルミサルタン

分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

5. 化学名（命名法）

テルミサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

144701-48-4 (Telmisartan)

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

テルミサルタン

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

アムロジピンベシル酸塩

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。本品は、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

テルミサルタン

ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

テルミサルタンの各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (ml)	溶解性
ギ酸	1～2	溶けやすい
メタノール	506～563	溶けにくい
無水酢酸	408～995	溶けにくい
エタノール (99.5)	10000	極めて溶けにくい
水	10204～10811	ほとんど溶けない

アムロジピンベシル酸塩

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

溶解度 (37℃) ¹⁾

pH1.2	3.3mg/mL
pH4.0	3.3mg/mL
pH6.8	1.0mg/mL
水	3.5mg/mL

(3) 吸湿性

テルミサルタン

吸湿性は認められなかった。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

テルミサルタン

融点：269℃

アムロジピンベシル酸塩

融点：約 198℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

テルミサルタン

pKa1=3.5

pKa2=4.1

pKa3=6.0

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(6)分配係数

テルミサルタン

logP=3.2 (n-オクタノール/pH7.4 リン酸緩衝液)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

アムロジピンベシル酸塩のメタノール溶液 (1→100) は施光性を示さない。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (237nm) : 約 342 (本品の塩酸酸性メタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

テルミサルタン

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH (暗所)	60 ヶ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	50、60℃ (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%RH (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
		40℃、75%RH (暗所)			
光	キセノンランプ 照射	220 万 Lux・hr	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 性フィルムで覆った)	性状がわずかに黄変 したほかは、変化は認 められなかった。	
加速試験	40℃、75%RH (暗所)	6 ヶ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし	

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

テルミサルタン

日本薬局方テルミサルタンの確認試験法による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

アムロジピンベシル酸塩

日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

4. 有効成分の定量法

テルミサルタン

日本薬局方テルミサルタンの定量法による。

電位差滴定法

アムロジピンベシル酸塩







日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
テラムロ配合錠 AP「DSEP」	1錠中 テルミサルタン（日局）40mg アムロジピンベシル酸塩（日局）6.93mg （アムロジピンとして5mg）	フィルム コート錠	淡赤色			
				約 8.5	約 4.0	約 248
テラムロ配合錠 BP「DSEP」	1錠中 テルミサルタン（日局）80mg アムロジピンベシル酸塩（日局）6.93mg （アムロジピンとして5mg）	フィルム コート錠	淡赤色			
				約 11	約 4.9	約 493

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

テラムロ配合錠 AP「DSEP」： テラムロ AP DSEP

テラムロ配合錠 BP「DSEP」： テラムロ BP DSEP

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

テラムロ配合錠 AP「DSEP」： 1錠中に 日本薬局方 テルミサルタン 40mg
日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg
（アムロジピンとして 5mg）を含有

テラムロ配合錠 BP「DSEP」： 1錠中に 日本薬局方 テルミサルタン 80mg
日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg
（アムロジピンとして 5mg）を含有

(2) 添加物

D-マンニトール、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、トウモロコシデンプン、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、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テラムロ配合錠 AP「DSEP」及びテラムロ配合錠 BP「DSEP」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが確認された。

テラムロ配合錠 AP「DSEP」

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH (暗所)	36 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{※1}	変化及び変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 ^{※2}		
加速試験	40℃、75%RH (暗所)	6 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{※1}	変化及び変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 ^{※2}		
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1 ヶ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	湿度	25℃、93%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	アムロジピン定量値の低下、 両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。
				PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
		25℃、75%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	アムロジピン溶出率の低下、 硬度の低下が認められたが、 規格内であった。
	PTP 包装			変化及び変動は認められなかった。	
光	キセノンランプ (約 25℃)	120 万 Lux・hr ^{※3}	無包装	変化及び変動は認められなかった。	

※1：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

※2：褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装（乾燥剤入り、500 錠包装）

※3：照度約 3 万 Lux（近紫外放射エネルギー約 200W/m²）の光を、約 40 時間照射した。

テラムロ配合錠 BP「DSEP」

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH (暗所)	36 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{※1}	変化及び変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 ^{※2}		
加速試験	40℃、75%RH (暗所)	6 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{※1}	変化及び変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 ^{※2}		
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1 ヶ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	湿度	25℃、93%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	アムロジピン定量値の低下、 両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。
				PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
		25℃、75%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	PTP 包装			変化及び変動は認められなかった。	
光	キセノンランプ (約 25℃)	130 万 Lux・hr 600W・h/m ²	無包装	変化及び変動は認められなかった。	

※1：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

※2：褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装（乾燥剤入り、250 錠包装）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

テルミサルタン

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
40mg (テラムロ配合錠 AP)	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	80%以上
80mg (テラムロ配合錠 BP)	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	45 分	80%以上

アムロジピンベシル酸塩

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
12.5mg (テラムロ配合錠 AP)	日本薬局方溶出試験第 1 液	75rpm	30 分	75%以上
12.5mg (テラムロ配合錠 BP)	日本薬局方溶出試験第 1 液	75rpm	45 分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 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、患者ごと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. テラムロ配合錠 AP「DSEP」（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. テラムロ配合錠 BP「DSEP」（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

・テルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgの併用

・テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤

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）。

3. 臨床成績

テルムロ配合錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床試験に関する記載はミカムロ配合錠のインタビューフォームから引用した。

(1)臨床データパッケージ

テルミサルタン/アムロジピン配合錠の有効性評価対象としての臨床試験の一覧

	試験区分	試験の種類	試験の概略	安全性評価対象
国内臨床試験	比較対照試験	第Ⅲ相検証試験	A5mg単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤の8週間投与の降圧効果の検討	531例
		第Ⅲ相検証試験	T40mg単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤の8週間投与の降圧効果の検討	314例
		第Ⅲ相検証試験	T80mg単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対するT80/A5mg配合剤の8週間投与の降圧効果の検討	174例
		第Ⅲ相比較試験	本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤及びT80/A5mg配合剤の8週間投与における血圧値の位置関係を検討	225例
	一般臨床試験	オープン長期試験	本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤及びT80/A5mg配合剤の56週間投与の安全性および有効性の検討	259例
国内臨床試験	比較対照試験	第Ⅲ相検証試験	A5mg単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤及びT80/A5mg配合剤の8週間投与の降圧効果の検討	1097例

T：テルミサルタン

A：アムロジピン

(2)臨床効果

1) 比較対照試験

アムロジピン5mgおよびテルミサルタン40mgで降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する8週間の二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相検証試験）の結果、テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mgの有用性が認められた。

テルミサルタン80mgで降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する8週間の二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相検証試験）の結果、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤の有用性が認められた⁹⁾。本態性高血圧患者に対するテルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤投与とテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤投与の降圧効果を比較した二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相比較試験）の結果、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤の有用性が認められた。

2) 長期投与試験

第Ⅲ相検証試験から移行した本態性高血圧患者に対しテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤または80mg/5mg配合剤を長期投与し本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなく、経時的な効果の減弱も認められなかった。なおT40/A5mg配合剤で降圧効果不十分な患者はT80/A5mg配合剤に増量し、投与8週時で拡張期血圧5.2mmHg、収縮期血圧6.9mmHg、最終投与時で拡張期血圧7.3mmHg、収縮期血圧8.6mmHg（いずれも平均値）の上乗せ降圧効果が得られた。

(3)臨床薬理試験

忍容性試験

健康成人男子24例を対象としてテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mgおよび80mg/5mgの単回投与（空腹時投与）を実施し、その後1日1回10日間反復投与（空腹時投与）を実施した結果、単回投与および反復投与ともに薬剤に関連する有害事象および臨床検査変動はみられず、血圧、脈拍数、体温、体重および心電図においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

本剤の用量はそれぞれの単剤の承認用量範囲内から選択した。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

日本人データ

アムロジピン5mg (A5mg) またはテルミサルタン40mg (T40mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg (T40/A5mg) 配合剤は、A5mg及びT40mg単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。また、テルミサルタン80mg (T80mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg (T80/A5mg) 配合剤は、T80mg単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。さらに、T80/A5mg配合剤とT40/A5mg配合剤の降圧効果を比較した試験では、T80/A5mg配合剤のトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度はT40/A5mg配合剤を上回った。結果は次表のとおりであった。

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	有効性解析対象	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度		投与前値 平均値 (SD)	下降度	
			調整平均値 (SE)	群間差： 調整平均値 (SE) [両側95%CI]		調整平均値 (SE)	群間差： 調整平均値 (SE) [両側95%CI]
A5で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A5 (263例)	95.95 (5.02)	9.56 (0.61)	5.11 (0.57) ^{b)} [3.98, 6.23]	144.64 (11.75)	13.04 (0.88)	7.27 (0.85) ^{b)} [5.60, 8.95]
	A5 (257例)	95.64 (4.88)	4.45 (0.61)		145.31 (10.36)	5.77 (0.88)	
T40で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A5 (153例)	96.76 (5.30)	13.49 (0.63)	8.02 (0.82) ^{b)} [6.41, 9.63]	145.66 (12.18)	17.86 (0.86)	11.35 (1.12) ^{b)} [9.16, 13.54]
	T40 (158例)	96.57 (6.05)	5.47 (0.62)		144.77 (13.38)	6.51 (0.84)	
T80で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T80/A5 (87例)	98.03 (6.03)	12.28 (0.73)	9.14 (1.03) ^{b)} [7.09, 11.18]	143.70 (13.80)	18.37 (1.10)	14.88 (1.55) ^{b)} [11.82, 17.94]
	T80 (86例)	98.46 (6.74)	3.14 (0.74)		144.31 (14.52)	3.49 (1.10)	
T80/A5とT40/A5の降圧効果を比較した試験 ^{c)}	T80/A5 (112例)	90.11 (6.71)	4.93 (0.61)	1.46 (0.85) [-0.22, 3.14]	133.73 (10.59)	5.55 (0.90)	2.14 (1.27) [-0.36, 4.64]
	T40/A5 (112例)	90.65 (7.96)	3.47 (0.61)		133.49 (13.61)	3.41 (0.91)	

T40/A5：テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤

A5：アムロジピン5mg単剤

T40：テルミサルタン40mg単剤

T80：テルミサルタン80mg単剤

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

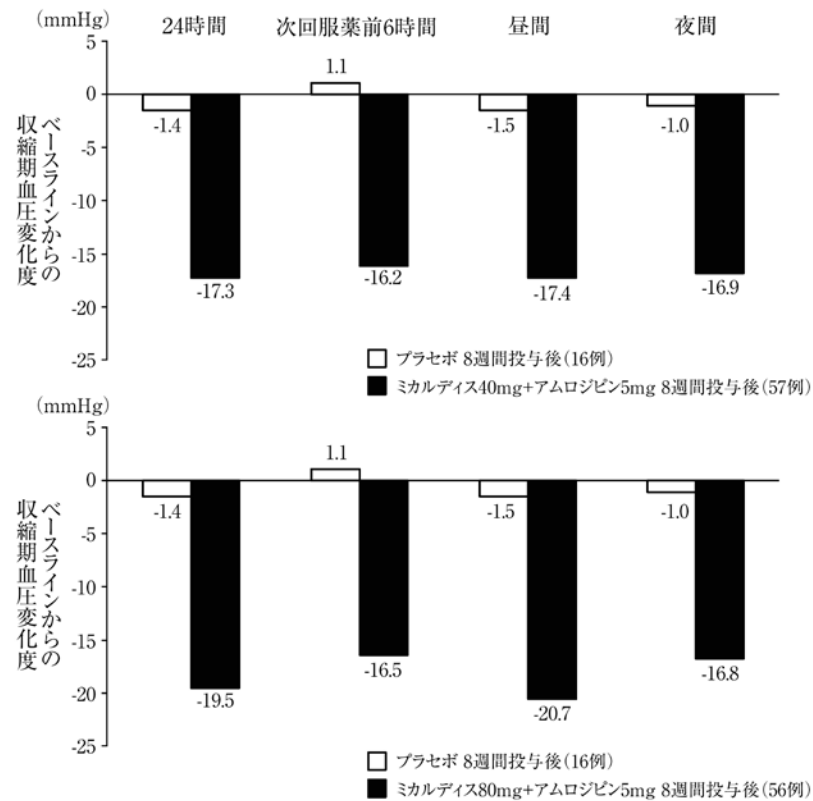
a)：共分散分析に基づく最小二乗平均値

b)：p<0.0001

c)：T40/A5mg配合剤投与で拡張期血圧が80mmHg未満に至らなかった患者を対象とした

外国人データ

ステージ I ~ II (I JNC7) の本態性高血圧で拡張期血圧が95mmHg以上119mmHg以下の患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン0~80mg/0~10mg併用を8週間投与し、ABPM (24時間自由行動下血圧) を測定した結果、24時間持続する降圧効果が認められた。



3) 安全性試験

第Ⅲ相検証試験から移行した本態性高血圧患者に対しテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤または 80mg/5mg 配合剤を長期投与し本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなく、経時的な効果の減弱も認められなかった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（オルメサルタン メドキシミル、ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン）
カルシウム拮抗薬（アゼルニジピン、ベニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン 等）

2. 薬理作用

(1)作用部位

1) 作用機序

テルミサルタン

本剤は主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ (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。本剤の AT₁受容体親和性は高く (K_i=3.7nM)、AT₁受容体から容易に解離しない。本剤は10~1000nM の濃度範囲で、A-Ⅱによる摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を40~50%抑制する。また標本洗浄120分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素であるACE (キニナーゼⅡ) に対しては直接影響を及ぼさない。^{3,4)}

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。^{5,6,7)}

2) 降圧作用

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用による作用について、以下の報告がある。
覚醒下の雄性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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用

覚醒下の雄性SHRを用いて、1mg/kgテルミサルタンおよび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テルミサルタンおよび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)に比べ、有意な血圧低下作用(約50mmHgの低下)がみられた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

テラムロ配合錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はミカムロ配合錠のインタビューフォームから引用した。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

テラムロ配合錠 AP「DSEP」（テルミサルタン 40mg/アムロジピン 5mg）

日本人健康成人に空腹時単回投与

測定物質	テルミサルタン	アムロジピン
最高血中濃度到達時間	1.50 時間	6.00 時間

テラムロ配合錠 BP「DSEP」（テルミサルタン 80mg/アムロジピン 5mg）

日本人健康成人に空腹時単回投与

測定物質	テルミサルタン	アムロジピン
最高血中濃度到達時間	0.75 時間	6.00 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男子にテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤
	n=30	n=126	n=30	n=29
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	87.0 (77.3)	471 (88.1)	3.39 (19.7)	3.00 (21.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL) ^{a)}	808 (62.8)	2410 (60.4) ^{c)}	156 (27.8)	137 (29.8)
$t_{1/2}$ (hr) ^{a)}	20.1 (35.9)	23.3 (52.5) ^{c)}	38.4 (18.9)	40.0 (13.8)
T_{max} (hr) ^{b)}	1.50 (0.500-4.00)	0.750 (0.500-4.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (6.00-10.0)

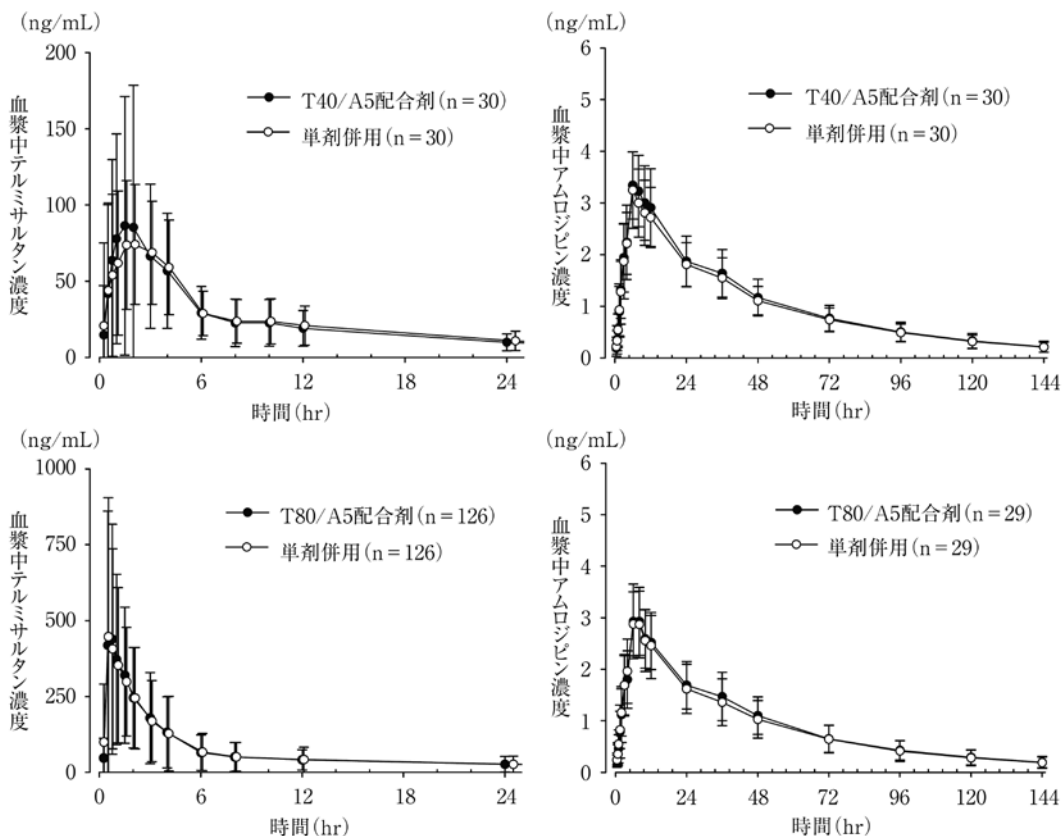
a) 幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

b) 中央値（最小値-最大値）

c) n=110

日本人健康成人男子を対象としたテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験、並びにテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験において、本剤及び単剤併用を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

VII. 薬物動態に関する項目目



T40/A5 配合剤：テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤

T80/A5 配合剤：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	配合剤	単剤併用	配合剤	単剤併用
40mg/5mg				
例数	30	30	30	30
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	87.0 (77.3)	85.4 (52.3)	3.39 (19.7)	3.21 (23.6)
AUC_{0-tz} (ng · hr/mL) ^{a),b)}	752 (56.0)	791 (57.4)	145 (26.7)	138 (26.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL) ^{a)}	808 (62.8)	837 (60.1)	156 (27.8)	150 (27.3)
$t_{1/2}$ (hr) ^{a)}	20.1 (35.9)	20.8 (39.8)	38.4 (18.9)	38.6 (18.5)
T_{max} (hr) ^{c)}	1.50 (0.500-4.00)	1.75 (0.250-4.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (6.00-12.0)
80mg/5mg				
例数	126	126	29	29
C_{max} (ng/mL) ^{a)}	471 (88.1)	484 (81.8)	3.00 (21.3)	2.94 (20.2)
AUC_{0-tz} (ng · hr/mL) ^{a)}	1970 (67.9)	1950 (67.0)	127 (27.7)	122 (29.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL) ^{a)}	2410 (60.4) ^{d)}	2300 (62.4) ^{e)}	137 (29.8)	132 (32.3)
$t_{1/2}$ (hr) ^{a)}	23.3 (52.5) ^{d)}	21.3 (45.1) ^{e)}	40.0 (13.8)	39.0 (13.9)
T_{max} (hr) ^{c)}	0.750 (0.500-4.00)	0.750 (0.250-4.00)	6.00 (6.00-10.0)	8.00 (3.00-12.0)

a) 幾何平均値 (幾何変動係数 [%])

b) n=29

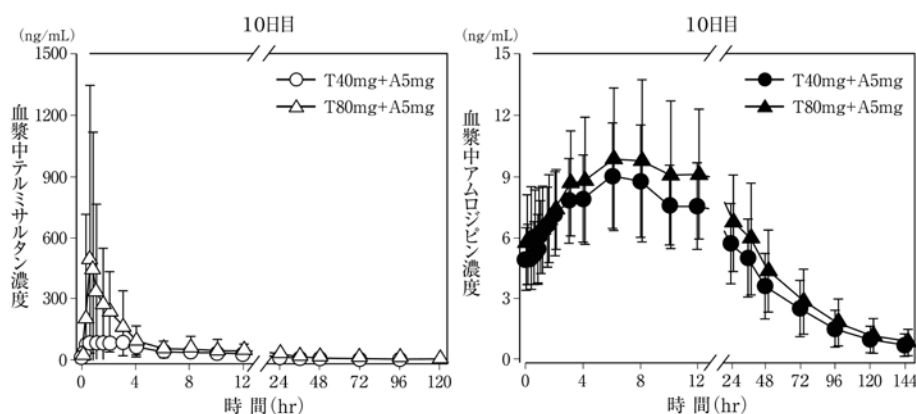
c) 中央値 (最小値-最大値)

d) n=110

e) n=112

2) 反復投与

日本人健康成人男子 24 例にテルミサルタン 40mg 錠とアムロジピン 5mg 錠、又はテルミサルタン 80mg (テルミサルタン 40mg 錠×2 錠)とアムロジピン 5mg 錠を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復併用投与したときのテルミサルタン及びアムロジピン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。テルミサルタンの血漿中濃度は、両投与群ともに単回投与後に比べてやや高く、累積係数は 1.3~1.9 であった。また、テルミサルタンの T_{max} 及び半減期は、両投与群ともに初回投与後と反復投与後とで類似していた。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。一方、アムロジピンの血漿中濃度推移は、両投与群ともに初回投与後に比べて高く、累積係数は 2.9~3.5 であった。また、アムロジピンの T_{max} 及び半減期は、両投与群ともに単回投与後と反復投与後とで類似していた。



反復投与		テルミサルタン		アムロジピン	
投与量		T40mg+A5mg	T80mg+A5mg	T40mg+A5mg	T80mg+A5mg
1 日 目	例数	12	12	12	12
	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	62.3 (56.1)	334 (83.5)	2.89 (22.6)	3.29 (27.1)
	T_{max} (hr) ^{b)}	1.50 (0.750-3.00)	0.875 (0.500-1.00)	4.00 (3.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
	AUC $_{\tau}$ (ng·hr/mL) ^{a)}	460 (44.0)	1090 (72.3)	48.5 (22.5)	55.6 (31.0)
	$t_{1/2}$ (hr) ^{a)}	20.1 (43.0)	18.4 (28.9)	40.8 (14.1)	41.1 (20.2)
10 日 目	例数	12	11	12	11
	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	116 (51.2)	398 (95.1)	8.98 (26.6)	9.69 (35.6)
	$T_{max,ss}$ (hr) ^{b)}	1.50 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-2.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)
	AUC $_{\tau}$ (ng·hr/mL) ^{a)}	766 (45.1)	1370 (72.1)	168 (26.9)	190 (35.5)
	$t_{1/2,ss}$ (hr) ^{a)}	19.0 (32.5)	18.8 (28.2)	40.5 (12.4)	40.7 (16.2)

a) 幾何平均値 (幾何変動係数 [%])

b) 中央値 (最小値-最大値)

3) 肝障害患者への投与

テルミサルタン (外国人データ)

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^{註)}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。

注) 肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は 1 日 40mg である。

アムロジピンベシル酸塩⁸⁾

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。

4) 高齢者への投与

アムロジピンベシル酸塩 (外国人データ)

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人男子 32 例 (各用量 16 例) に、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べ T_{max} の中央値が遅延 (食後: 4.00 及び 3.00 時間、空腹時: 1.50 及び 1.00 時間) し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 63~71% 及び 32~37% 低下した。一方、アムロジピンの C_{max} 、AUC 及び T_{max} は空腹時投与と食後投与時とで類似しており、食事の影響は受けなかった。

2) 併用薬の影響

テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

外国人健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120mg とアムロジピン 10mg を併用投与したときとアムロジピン 10mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、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。⁹⁾

外国人健康成人男女 36 名にテルミサルタン 80mg とアムロジピン 10mg を併用投与したときとテルミサルタン 80mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの血漿中濃度推移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。

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (外国人データ)¹⁰⁾

健康成人男子に ¹⁴C-テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時に単回経口投与及び 40mg 静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約 50% であり、血漿中未変化体の比較から求め

たバイオアベイラビリティは43%であった。

アムロジピンベシル酸塩（外国人データ）¹¹⁾

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

(4)消失速度定数

本剤を単回投与後の消失速度定数は以下のとおりであった。

テルミサルタン $0.0364 \pm 0.0113 \text{hr}^{-1}$

アムロジピンベシル酸塩 $0.0184 \pm 0.00333 \text{hr}^{-1}$

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ）

$880 \pm 247 \text{mL/min}$ （平均値 \pm S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

アムロジピンベシル酸塩（外国人データ）¹¹⁾

$7.0 \pm 1.3 \text{mL/min/kg}$ （平均値 \pm S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与

(6)分布容積

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ）

$509 \pm 193 \text{L}$ （平均値 \pm S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

アムロジピンベシル酸塩（外国人データ）¹¹⁾

$21.4 \pm 4.4 \text{L/kg}$ （平均値 \pm S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与

(7)血漿蛋白結合率

単独および併用時の血漿蛋白結合率の変化を検討するための *in vitro* 試験において、テルミサルタン 200ng/mL あるいはアムロジピン 20ng/mL の血漿蛋白結合率（それぞれ 99.0%および 92.4%）は、10,000ng/mL のアムロジピンあるいは 1,000ng/mL のテルミサルタン存在下においても変化しなかった（それぞれ 98.9%および 92.3%）。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン

吸収部位（ラット）

腸管各部位で吸収可能

吸収率（外国人データ）¹⁰⁾

健康成人男子に ^{14}C -テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時に単回経口投与及び 40mg 静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約 50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは43%であった。

アムロジピンベシル酸塩

吸収部位

該当資料なし

吸収率（外国人データ）¹²⁾

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

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット)

通過するが移行は少なかった。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット)

妊娠 12 及び 18 日目の雌ラットに ^{14}C -テルミサルタン溶液 1mg/kg を非絶食下経口投与し、胎盤通過性について検討した。妊娠 12 日目のラットに経口投与したとき、母体血漿中濃度と比較し、投与 24 時間後の胎児中濃度はやや高い値を示したが、その他の時間では低く、投与 96 時間後にはすべて検出限界未満であった。妊娠 18 日目のラットに経口投与したとき、投与 24 及び 48 時間後の胎児濃度は母体の血中濃度より高かったが、48 時間値は 24 時間値の半分程度にまで減衰した。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット)

移行する。

出産後 12~13 日目の授乳中ラットに ^{14}C -テルミサルタン溶液 1mg/kg を非絶食下経口投与したとき、投与後 4 時間から 8 時間にかけて乳汁中への放射能の移行が認められたが、投与 72 時間後には定量限界未満となった。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット)

雄ラットに ^{14}C -テルミサルタン 1mg/kg を非絶食下 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、肝臓、心臓、副腎、全血及び血漿は最終回投与 8 時間後に最高放射能濃度に達し、それ以外の組織の放射能濃度は 4 時間後に最高値に達した。放射能濃度は消化管、肝臓において高く、これらを除く大部分の組織中濃度は血漿中濃度よりも低かった。特定組織への蓄積性は認められなかった。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット)

小腸及び肝臓

アムロジピンベシル酸塩

肝臓

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

テルミサルタン

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、テルミサルタン薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。

アムロジピンベシル酸塩¹³⁾

他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と同様、肝代謝酵素 P-450 3A4 によって代謝されると考えられる。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン

小腸及び肝臓でグルクロン酸抱合による初回通過効果がある。

アムロジピンベシル酸塩¹²⁾

初回通過効果を受けるが、その程度は大きくない。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン

外国人データ

本剤の生体内での主要代謝物は、テルミサルタンのグルクロン酸抱合体である。健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。

ラット

テルミサルタンのグルクロン酸抱合体は、テルミサルタンの3倍量に相当する用量を用いても、麻酔ラットの拡張期血圧及びアンジオテンシンII昇圧反応に対して作用を示さない。

アムロジピンベシル酸塩 (外国人データ)¹⁴⁾

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

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン

ほとんど胆汁中（健康成人）^{10,15,16)}

アムロジピンベシル酸塩

尿中および糞中（外国人データ）¹⁴⁾

(1) 排泄率

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン¹⁰⁾

日本人健康成人男子にテルミサルタンカプセルを空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与したとき、尿中累積排泄率は全ての被験者で 0.1%未満であった^{15,16)}。外国人健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.5%及び 102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が糞中に排泄された。

アムロジピンベシル塩酸塩¹⁷⁾

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 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった。

<参考>¹²⁾

Beresford らは健康成人に¹⁴C-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と報告している。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。

(3)排泄速度

健康成人男子に本剤を単回投与した時の消失半減期は次のとおりであった。

テルミサルタン

20.1hr (35.9)

アムロジピンベシル酸塩

38.4hr (18.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ）¹⁸⁾

血液透析除去率：0.01%以下

血液透析患者 6 例（男性 4、女性 2、平均年齢 37 歳）に対してテルミサルタン製剤 120mg を透析開始 5 分後に単回経口投与した結果、透析による除去率は 0.01%以下であった。

アムロジピンベシル酸塩¹⁹⁾

血液透析除去率：14～18%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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）。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

＜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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜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、患者ごと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. テラムロ配合錠 AP「DSEP」（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. テラムロ配合錠 BP「DSEP」（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

・テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg の併用

・テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤

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）。

5. 慎重投与内容とその理由

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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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/1.73m²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、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。

7. 相互作用

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。

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	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 ²⁰⁾ 。	テルミサルタン：機序不明
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	血清カリウム値が上昇すること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。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 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。
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 ²¹⁾ 。	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。
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。
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	エリスロマイシン又は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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

（頻度は先発品の添付文書による）

(2) 重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(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**（0.1%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**（0.2%）：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、嚴重な減塩療法中、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**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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障害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。

(3)その他の副作用

4. 副作用			
(3) 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。			
	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}	湿疹、発疹		そう痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい ^{注3)} 、 体位性めまい ^{注3)} 、 頭痛	頭重	片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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
血液		貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器	低血圧、心房細動		心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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
消化器	逆流性食道炎	口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢	(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、便秘、膵炎
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP 上昇等の肝機能異常		腹水
呼吸器	喘息	咳	鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難
泌尿・生殖器	血中尿酸値上昇	血清クレアチニン上昇、BUN 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
代謝異常	糖尿病		血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
骨格筋		背部痛、筋痙攣	関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、下肢痙攣、筋緊張亢進
電解質		血清カリウム上昇	血清カリウム減少
一般的全身障害		疲労、浮腫	倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少
その他		耳鳴、眼痛、CK (CPK) 上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、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テルミサルタン/アムロジピン配合剤の副作用のため、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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。

3. 副作用

(3) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注1)}	湿疹、発疹、掻痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎

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。

9. 高齢者への投与

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) 他社が実施した国内臨床試験では 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、他社が実施した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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。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実験）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。22〕

11. 小児等への投与

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）。

12. 過量投与

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

13. 適用上の注意

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）。〕

14. その他の注意

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。

15. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

テラムロ配合錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はミカムロ配合錠のインタビューフォームから引用した。

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

本剤は各単剤における既承認の効能・効果および用法・用量の組み合わせであるため、本剤の副次的薬理試験および安全性薬理試験は実施していない。

テルミサルタン

薬効用量（1mg/kg、経口、イヌ）においてナトリウム利尿作用を示したが、高用量（1000mg/kg、経口、マウス）においても中枢神経系、体性神経系、自律神経系、消化器系に対して明らかな薬理作用を示さなかった。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

テルミサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

試験	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩
単回経口投与毒性	ラットの最小致死量 : 2000mg/kg超 イヌの最小致死量 : 2000mg/kg超	ラットのLD50 : 雄393mg/kg、雌686mg/kg

(2)反復投与毒性試験

テルミサルタン

ラットにおける 4、13 および 26 週間経口投与毒性試験では、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、尿素窒素値、クレアチニン値および電解質の上昇、心臓重量の減少、腎臓の傍糸球体装置の肥大・過形成および胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められた。4、13 および 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/日および 1mg/kg/日と考えられた。

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

アムロジピンベシル酸塩

ラットにおける3ヵ月間および12ヵ月間反復経口投与毒性試験では、体重増加抑制、摂水量、尿量および尿中ナトリウム、カリウム、クロール排泄量の上昇、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度上昇、血清カリウム、ナトリウム、クロールの軽度低下、小腸管腔の軽度拡張および副腎皮質球状帯の肥厚、心臓重量の増加が認められた。3ヵ月間および12ヵ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/日および2mg/kg/日と考えられた。

テルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用投与

テルミサルタンとアムロジピンをそれぞれ最高40/10mg/kg/日の用量でラットに13週間にわたり併用投与した結果、観察された所見はいずれもテルミサルタンあるいはアムロジピンの単剤投与試験で報告されている所見と一致するものであり、両薬剤の併用投与によって新たな毒性所見は生じなかった。また、それぞれの毒性所見に両薬剤の併用投与による増悪効果もみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

テルミサルタン

ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、15mg/kg上の群の雄および5mg/kg以上の群の雌で体重増加抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率および胎児には投薬の影響は認められなかった。雌雄親動物に対する無毒性量は雄では5mg/kg/日、雌では5mg/kg/日未満、親動物の生殖能および次世代児に対する無毒性量は100mg/kg/日と考えられた。

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

ラットの出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験では、15mg/kg以上の群で母動物の体重増加抑制および摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg以上で4日生存率の有意な減少がみられ、50mg/kg群で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。母動物ならびに次世代児に対する無毒性量は5mg/kg/日と考えられた。

アムロジピンベシル酸塩

ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験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群雌雄および10mg/kg群雌に認められた。しかし、25mg/kgまで投与しても交尾率、受胎率および黄体数に影響は認められなかった。最大無影響量は2mg/kg/日と考えられた。胎児器官形成期投与試験においては、ラットおよびウサギに25mg/kgまで投与したが、催奇形性作用はみられなかった。また、胎児致死作用および胎児の発育におよぼす影響もみられなかった。最大無影響量はラットで10mg/kg/日、ウサギで4mg/kg/日と考えられた。ラットの出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験では10mg/kgで妊娠期間および分娩時間の延長、出生児数、出生率および生後4日生存率の低下がみられた。最大無影響量は4mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

テルミサルタン

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、細胞毒性がみられる濃度での代謝活性化系の非存在下で弱陽性であったが、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) およびチャイニー

ズハムスター肺細胞由来 V79 細胞を用いた前進突然変異試験（HPRT 試験）のいずれでも、代謝活性化系の有無にかかわらず変異原性は認められなかった。また、マウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果も陰性であった。

従って、テルミサルタンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと判断された。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2) がん原性

テルミサルタン

マウスのがん原性試験では、テルミサルタンの用量に伴って有意な増加を示す腫瘍は認められなかった。ラットに 104 週間混餌投与した結果、甲状腺 C 細胞腺腫が 100mg/kg 群の雌で有意に増加した。しかし、C 細胞過形成および C 細胞癌の発生にはそれぞれ対照群との間に有意差はみられず、また、C 細胞過形成、C 細胞腺腫および C 細胞癌を合算して解析した結果にも有意差は認められなかった。

以上の結果からテルミサルタンはマウスおよびラットにおいてがん原性を示さないものと判断された。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：テルミサルタン : 該当しない

アムロジピンベシル酸塩 : 毒薬（1錠中アムロジピンベシル酸塩として、13.87mg以下を含有するものを除く。）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

【取り扱い上の注意】

分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3)調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」及び「X.4.(1).薬局での取り扱い上の留意点について」の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

テラムロ配合錠 AP「DSEP」 : (PTP) 100錠
140錠 (14錠×10)

500錠

(バラ) 500錠

テラムロ配合錠 BP「DSEP」 : (PTP) 100錠
140錠 (14錠×10)

7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニリデンシート、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム袋

バラ包装：褐色ガラス瓶、乾燥剤入りポリエチレンキャップ

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミカムロ配合錠 AP、ミカムロ配合錠 BP（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

同効薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

オルメサルタン メドキシミル、ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン

ジヒドロピリジン系受容体拮抗薬

アムロジピンベシル酸、ニフェジピン など

9. 国際誕生年月日

2009年10月16日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
テラムロ配合錠 AP「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00226000
テラムロ配合錠 BP「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00228000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
テラムロ配合錠 AP「DSEP」	125351101	2149117F1033	622535101
テラムロ配合錠 BP「DSEP」	125352801	2149117F2030	622535201

17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付上の後発医薬品である。

XI. 文 献

引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2007;27:167,薬事日報社
- 2) 社内資料：安定性に関する資料
- 3) Wiene, W. : Br J Pharmacol. 1993;110(1):245-252
- 4) Wiene, W. : Cardiovascular Drug Reviews.2000;18(2):127-154
- 5) Yamada, S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol.1994;23(3):466-472
- 6) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌 1991;97(3):167-178
- 7) Burges, R A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol.1987;9(1):110-119
- 8) 足立幸彦ほか：薬理と治療 1991;19(7):2923 -2932
- 9) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:1347-1354
- 10) Stangier J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:1312-1322
- 11) Faulkner, J.K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986;22(1):21-25
- 12) Beresford, A.P. et al. : Xenobiotica.1988;18(2):245-254
- 13) Guengerich, F.P. et al. : J Med Chem.1991;34(6):1838-1844
- 14) Stopher, D.A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol.1988;12(Suppl.7):S55-59
- 15) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S7-32
- 16) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S33-51
- 17) 中島光好ほか：臨床医薬 1991;7(7):1407-1435
- 18) Stangier, J. et al. : J Clin Phamlacol.2000;40:1365-1372
- 19) 竜崎崇和ほか：日本透析医学会雑誌 1998;31(1):45-51
- 20) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol.2000;40:1373-1379
- 21) Makani, H. et al. : BMJ.2013;346:f360
- 22) Naito T, et al : J Hum Lact. 2015;31 (2): 301-306

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601