

日本標準商品分類番号

872149

2020年7月改訂（第23版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー

日本薬局方

テルミサルタン錠

ミカルデイス[®]錠20mg

ミカルデイス[®]錠40mg

ミカルデイス[®]錠80mg

Micardis[®]Tablets 20mg・40mg・80mg

® = 登録商標

剤形	錠剤（20mg錠、40mg錠：素錠、80mg錠：フィルムコート錠）		
製剤の規制区分	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	20mg錠：1錠中にテルミサルタン20mg 含有 40mg錠：1錠中にテルミサルタン40mg 含有 80mg錠：1錠中にテルミサルタン80mg 含有		
一般名	和名：テルミサルタン（JAN） 洋名：Telmisartan（JAN、INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		20mg錠、40mg錠	80mg錠
	製造販売承認年月日	2004年8月27日	2010年6月9日
	薬価基準収載年月日 販売開始年月日	2004年12月15日 2005年1月18日	2010年9月24日 2010年10月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		
医療情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/ TEL 0120 - 189 - 779		

本IFは2020年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 2
3. 製品の製剤学的特性..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
6. RMPの概要..... 3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 6
3. 有効成分の確認試験法，定量法..... 6

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
3. 用法及び用量..... 11
4. 用法及び用量に関連する注意..... 12
5. 臨床成績..... 13

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..... 18

2. 薬理作用..... 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 20
2. 薬物速度論的パラメータ..... 23
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 24
4. 吸収..... 24
5. 分布..... 24
6. 代謝..... 25
7. 排泄..... 26
8. トランスポーターに関する情報..... 26
9. 透析等による除去率..... 27
10. 特定の背景を有する患者..... 27
11. その他..... 28

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..... 29
2. 禁忌内容とその理由..... 29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 30
5. 重要な基本的注意とその理由..... 30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 31
7. 相互作用..... 31
8. 副作用..... 39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 54
10. 過量投与..... 54
11. 適用上の注意..... 54
12. その他の注意..... 54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 55
2. 毒性試験..... 58

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 63
2. 有効期間..... 63
3. 包装状態での貯法..... 63
4. 取扱い上の注意..... 63
5. 患者向け資材..... 63
6. 同一成分・同効薬..... 63
7. 国際誕生年月日..... 63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日..... 63

目 次

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	64
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ..	64
11. 再審査期間	64
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	64
13. 各種コード	64
14. 保険給付上の注意	64
XI. 文 献	
1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	70
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	73
XIII. 備 考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	76
2. その他の関連資料	76

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高血圧の進展・維持における重要な調節系のひとつはレニン-アンジオテンシン系であり、主要な活性物質であるアンジオテンシンⅡ（以下 AⅡ と略す）により血圧を調節し、体液量及び電解質のホメオスタシスに重要な役割を果たしていると考えられている。レニン-アンジオテンシン系に作用する降圧薬としては ACE 阻害薬が広く汎用されているが、アンジオテンシン変換酵素によらない AⅡ 産生経路が存在し、それら経路で産生される AⅡ の昇圧作用を抑えられないこと、またブラジキニンの分解を阻害することに起因する空咳の副作用も指摘されている。一方、AⅡ 受容体拮抗薬は AⅡ の作用に対して受容体レベルで拮抗すること、キニン系の代謝に影響しないことから、レニン-アンジオテンシン系に特異的に作用し、副作用の少ない降圧薬として期待されている。本剤はドイツ Dr.カール・トーマ社（現 ベーリンガーインゲルハイムファルマ社）において長い作用時間、プロドラッグではない、経口投与による良好な吸収、などの特性を有する薬剤を目指して研究され、1,000 以上の候補化合物から、構造活性相関を類推した後、最終的に 1990 年 12 月にテルミサルタン分子のデザインとその合成に成功した。

ドイツでは、1991 年から毒性・薬理試験を始めとする非臨床試験が開始され、1992 年からヨーロッパ及びアメリカにおいて臨床試験が実施された。

本邦では、これら海外で実施された試験成績から、本剤の高血圧等に対する有用性が期待できると考えられたので、1993 年 8 月から開発に着手した。

その結果、「高血圧症」に対し、改善効果を示すことが認められ、2002 年 10 月にカプセル剤の承認を得た。

また、服薬コンプライアンスの向上を目的として 2001 年 12 月から錠剤の開発に着手し、2004 年 8 月に 20mg 錠及び 40mg 錠の、2010 年 6 月に 80mg 錠の承認を得た。

2013 年 6 月に、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。

また、2014 年 2 月にテルミサルタン錠及び有効成分であるテルミサルタンは、第十六改正日本薬局方第二追補に記載された。

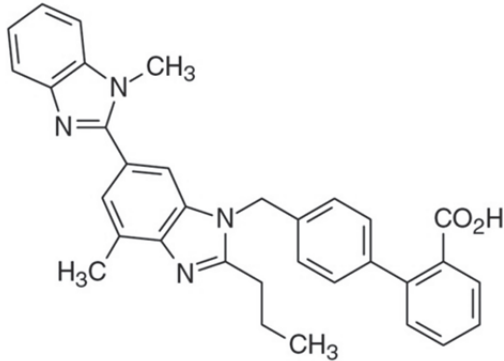
I. 概要に関する項目

- | | |
|--------------|---|
| 2. 製品の治療学的特性 | <p>(1) 24 時間にわたり持続的な降圧作用を発揮、早朝の血圧コントロールに優れます。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)</p> <p>(2) 血中半減期が 20～24 時間と、半減期の長い A II 受容体拮抗薬です。
(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)</p> <p>(3) AT1 受容体に持続的に結合します。 (<i>in vitro</i>)
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)</p> <p>(4) 胆汁からほぼ 100%排泄されます。
(「VII. 6. 排泄」の項参照)</p> <p>(5) CYP 代謝の影響は受けません (参考：海外データ)。
(「VII. 5. 代謝」の項参照)</p> <p>(6) 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 6.0% (1,617/26,969 例) です。
(再審査終了時)</p> <p>なお、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、肝機能障害・黄疸、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎、横紋筋融解症が認められています。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)</p> |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 該当しない |

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して 周知すべき特性	適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
	RMP	無	
	追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
	最適使用推進ガイドライン	無	
	保険適用上の留意事項通知	無	
5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項			
(1) 承認条件	該当しない		
(2) 流通・使用上の制 限事項	該当しない		
6. RMP の概要	該当しない		

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミカルデイス錠 20mg ミカルデイス錠 40mg ミカルデイス錠 80mg
(2) 洋名	Micardis Tablets 20mg Micardis Tablets 40mg Micardis Tablets 80mg
(3) 名称の由来	<u>my</u> ocardial disease (心筋疾患)、 <u>cardio</u> vascular disease (心血管疾患) の二つから、mycardis →micardis と命名した。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	テルミサルタン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Telmisartan (JAN、INN)
(3) ステム (stem)	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan
3. 構造式又は示性式	 <p>The image shows the chemical structure of Telmisartan. It consists of a central benzimidazole ring system. One nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a methyl group (CH₃). The 2-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₃). The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a biphenyl-2-carboxylic acid moiety. The biphenyl system has a methyl group (H₃C) at the 4' position and a carboxylic acid group (CO₂H) at the 2 position.</p>
4. 分子式及び分子量	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ : 514.62
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4' - { [4-Methyl-6- (1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)] -2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl} methyl} biphenyl-2-carboxylic acid
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号 : BIBR277、BIBR277SE

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。

(2) 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、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。

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）	10,000	極めて溶けにくい
水	10,204～10,811	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）， 沸点，凝固点

融点：269℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=3.5$ $pK_{a2}=4.1$ $pK_{a3}=6.0$

(6) 分配係数

$\log P=3.2$ (n-オクタノール/pH7.4 リン酸緩衝液)

(7) その他の主な 示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25℃、60%R.H. (暗所)	60 カ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度 50、60℃ (暗所)	3 カ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度 25℃、93%R.H. (暗所) 40℃、75%R.H. (暗所)	3 カ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
	光 キセノンランプ 照射	2.2×10 ⁶ ルクス・h	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 性フィルムで覆った)	性状がわずかに 黄変したほかは、 変化は認められ なかった。
加速試験	40℃、75%R.H. (暗所)	6 カ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと一致する (メタノール溶液)。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと一致する (臭化カリウム錠剤法)。

定量法

電位差滴定法




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




(1) 剤形の区別

販売名	ミカルデイス錠 20mg	ミカルデイス錠 40mg	ミカルデイス錠 80mg
剤形	白色～微黄色の錠剤	白色～微黄色の割線入り錠剤	白色の割線入りフィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミカルデイス錠 20mg	ミカルデイス錠 40mg	ミカルデイス錠 80mg
外形			
直径	約 6mm	約 8mm	約 10mm
厚さ	約 2.5mm	約 2.8mm	約 4.4mm
重さ	約 0.085g	約 0.170g	約 0.345g

(3) 識別コード

ミカルデイス錠 20mg :  50H
 ミカルデイス錠 40mg :  51H
 ミカルデイス錠 80mg :  52H

(4) 製剤の物性

20mg 錠 : 3kg 以上
 40mg 錠 : 5kg 以上
 80mg 錠 : 該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミカルデイス錠 20mg	ミカルデイス錠 40mg	ミカルデイス錠 80mg
有効成分	1錠中 テルミサルタン 20mg	1錠中 テルミサルタン 40mg	1錠中 テルミサルタン 80mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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、エリスリトールタン		軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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、ヒプロメロース、マクロゴール 6,000、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない

4. カ 価 該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物 該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性 <ミカルデイス錠 20mg・ミカルデイス錠 40mg>

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期 保存 試験	25°C、60%R.H (暗所)	36 カ月	PTP+ アルミピロー包装	変化なし	
			褐色ガラス瓶包装		
苛 酷 試 験	温度	50°C (暗所)	1 カ月	無包装	変化なし
	湿度	25°C、93%R.H (暗所)	1 カ月	無包装	吸湿し、潮解した。
				PTP 包装	変化なし
		褐色ガラス瓶包装			
	25°C、60%R.H (暗所)	1 カ月	無包装	無包装	性状がわずかに黄変した。
光	キセノンランプ 照射下	1.2×10 ⁶ ルクス・h	無包装	性状がわずかに黄変した。	
			PTP 包装		
			PTP+アルミピロー 包装	変化なし	
			褐色ガラス瓶包装		

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性 (つづき)

<ミカルデイス錠 80mg>

保存条件		保存期間	保存状態	結果
長期 保存 試験	25℃、 60%R.H. (暗所)	36 カ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{注1)}	変化及び変動は認められなかった。
			褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	
加速 試験	40℃、75%R.H. (暗所)	6 カ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{注1)}	変化及び変動は認められなかった。
			褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	
苛 酷 試 験	温度 50℃ (暗所)	1 カ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	湿度 25℃、 93%R.H. (暗所)	1 カ月	無包装	吸湿により著しく軟化した。
			PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
	25℃、75%R.H. (暗所)	1 カ月	無包装	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℃)	1.2×10 ⁶ ルクス・h ^{注3)}	無包装	性状がわずかに黄変した。
			PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
			褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	変化及び変動は認められなかった。

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

注 2) 褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装 (乾燥剤入り、250 錠包装)

注 3) 照度約 3×10⁴lx (近紫外放射エネルギー約 200W/m²) の光を、約 40 時間照射した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法 (パドル法、毎分 50 回転) により試験を行う。

試験液：日局溶出試験法第 2 液、900mL

分析法：紫外可視吸光度測定法

規格値：30 分間の溶出率が 85%以上

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当資料なし
(2) 包装	<p>〈ミカルデイス錠 20mg〉</p> <p>140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]</p> <p>500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]</p> <p>700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]</p> <p>500 錠 [瓶、バラ]</p> <p>〈ミカルデイス錠 40mg〉</p> <p>140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]</p> <p>500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]</p> <p>700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]</p> <p>500 錠 [瓶、バラ]</p> <p>〈ミカルデイス錠 80mg〉</p> <p>100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装 : PTP シート (表-ポリ塩化ビニル、裏-アルミ)、アルミピロー包装 瓶包装 : ガラス瓶 (褐色ガラス)、キャップ (金属製)
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	本品は防湿性の包装により品質保持をはかっている。 分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	<p>4. 効能又は効果</p> <p>高血圧症</p>
2. 効能又は効果に関連する注意	<p>設定されていない</p>
3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	<p>単独療法試験、及び症例数が僅かなプレパイロット試験以外の前期第Ⅱ相試験の結果から、累積有効率は本薬 10、20、40、80mg までの投与で、それぞれ 31.3～32.7%、25.5～50.9%、58.2～68.8%、66.0～76.4%と投与量の増加により上昇し、本薬の初回用量を 10mg に設定すると、十分な効果が得られない症例のあることが懸念された。また、国内臨床試験成績で比較すると、初回投与量が 10mg であった場合と 20mg であった場合とで、副作用発現頻度に差はなく、投与初期にみられる血圧下降によると考えられる副作用にも特に注意すべきものもなかったことから、安全性の面からも 20mg を初回用量とすることで、10mg より問題が多く生じる可能性は少ないと判断した。このため、有効性・安全性の両面から判断して 20mg を初回用量として設定した。</p> <p>国内で実施された日内変動試験では、血圧の測定間隔が長い（7 時から 21 時までは 1 時間間隔、21 時から翌日の 7 時までは 2 時間間隔）という問題点はあるものの、24 時間を通した収縮期血圧・拡張期血圧及び脈拍数の標準偏差、変動係数、並びに日内較差及び較差係数の各評価項目に投与前後で有意差がみられないこと、症例毎に血圧日内変動パターンを投与前後で比較検討した結果、1 日 1 回投与を否定すべきパターンの変化はみられないと判断できることから、用法を 1 日 1 回と設定した。</p>

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする。
[9.3.2 参照]

(解説)

肝障害男性患者12例〔Child-Pugh分類A(軽症):8例、B(中等症):4例]を対象とした試験(20、120mgの単回経口投与)の結果、健康成人に比べ肝障害患者のクリアランスは低く、20mg投与時の C_{max} 、 $AUC_{(0-\infty)}$ は健康成人に比べそれぞれ4.5及び2.5倍、120mg投与時はそれぞれ3及び2.7倍高かったことから、肝障害を伴う患者に本剤を投与する場合、投与量を低く調整する必要性が示唆された(外国人データ)¹⁾。

また、母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics)解析の結果、本試験成績と同様に、肝機能の低下したAST(GOT)高値群(>60U)においてクリアランスが64%低下し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高くなることが示された(日本人及び外国人データ)²⁾。海外の添付文書では、肝障害を伴う高血圧患者には、「1日40mgの用量を超えて投与しないこと」と設定されている。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 16 例（プラセボ 4 例を含む）を対象としてテルミサルタンカプセル製剤 10、20、40、80、120mg の単回投与試験（空腹時投与）を実施した結果、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、重篤な有害事象もみられず安全性は良好であった³⁾。また、健康成人男子 8 例（プラセボ 2 例を含む）を対象にテルミサルタンカプセル製剤 80mg の 1 日 1 回 1 週間反復投与試験（食後投与）を実施した結果、単回投与試験同様、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、重篤な有害事象もみられず安全性は良好であった⁴⁾。

[荻原 俊男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S7.]

[荻原 俊男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S33.]

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

(3) 用量反応探索試験

軽・中等症の本態性高血圧患者 53 例（入院 10 例、外来 43 例）を対象として、初期投与量 10mg、1 日 1 回朝食後投与とし、降圧効果が不十分で忍容性が良好な場合には外来患者では 2 週間ごと、入院患者では 1 週間ごとに漸増し 80mg まで増量可能として、外来患者では 4～8 週間、入院患者では 2～4 週間投与した結果、テルミサルタンカプセル製剤 10～80mg までの漸増投与により、良好な降圧効果を示し、また、安全性にも問題はみられなかった⁵⁾。

[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S63.]

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

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験

軽・中等症の本態性高血圧の外来患者 58 例を対象として、初期投与量 20mg、1 日 1 回朝食後投与とし、降圧効果が不十分で忍容性が良好な場合には 80mg まで増量可能として 8～12 週間投与した結果、テルミサルタンカプセル製剤の 20～80mg の 1 日 1 回投与は軽・中等症本態性高血圧症に対して良好な降圧効果を示し、安全性にも問題はみられなかった。テルミサルタンカプセル製剤の推奨臨床用量範囲は 20～80mg であると考えられた⁶⁾。

[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S103.]

軽・中等症の本態性高血圧患者 225 例を対象として、テルミサルタン製剤 20mg 及びエナラプリル 5mg を初期投与量とし、降圧効果が不十分で忍容性が良好な場合にはテルミサルタンカプセル製剤 80mg、エナラプリル 20mg まで増量可能とした治療期 12 週間の二重盲検比較試験を実施した結果、テルミサルタンカプセル製剤の有効性が認められた⁷⁾。

[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (9) : 639 .]

ミカルディスについて、二重盲検比較試験を含む国内で実施し臨床試験において、効果判定の対象となった 499 例中、承認された用法・用量の範囲内における臨床成績 (419 例) は以下のとおりであった⁸⁾。

疾患名	有効率 (下降の例数)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	76.8% (284/370)	82.1% (284/346)
腎障害を伴う高血圧症	65.0% (13/ 20)	65.0% (13/ 20)
重症高血圧症	79.3% (23/ 29)	85.2% (23/ 27)
合計	76.4% (320/419)	81.4% (320/393)

2) 安全性試験

国内では、軽・中等症の本態性高血圧患者 131 例を対象として 2 つの非盲検非対照による 28～56 週間の長期投与試験が実施された^{9,10)}。

1) 後期第Ⅱ相試験^{8,11)}からの継続投与による長期投与試験⁹⁾

後期第Ⅱ相試験 (単独療法試験、併用療法試験) で、継続投与が可能であった軽・中等症の本態性高血圧患者 74 例を対象に、テルミサルタンカプセル製剤 20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に適宜増減を可とし、通算 52 週間投与した結果、長期投与による特異的な副作用もみられず、収縮期血圧、拡張期血圧の安定した下降が 52 週間にわたり持続した。

[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S139.]

2) 長期投与試験¹⁰⁾

軽・中等症の本態性高血圧患者 57 例を対象に、テルミサルタンカプセル製剤 20、40、80mg が 1 日 1 回朝食後に単独あるいは他の降圧薬 (カルシウ

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験 (つづき)	<p>ム拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等)との併用により28～56週間漸増投与した結果、安全性に特に問題はみられず、テルミサルタン単独療法又は併用療法により良好な降圧効果が長期間持続することが示された。</p> <p>[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S209.]</p>
(5) 患者・病態別試験	<p>1) 重症高血圧患者を対象とした試験¹²⁾</p> <p>1剤以上の降圧薬(ACE阻害薬を除く)を投与していても降圧効果が不十分な重症高血圧患者29例を対象にテルミサルタンカプセル製剤20、40、80mgを1日1回朝食後に漸増法により、外来患者は4～8週間、入院患者は2～4週間投与した結果、特異的な副作用はみられず、良好な降圧効果を示し、有用であると考えられた。</p> <p>[荒川 規矩男 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S169.]</p> <p>2) 腎障害を伴う高血圧患者を対象とした試験¹³⁾</p> <p>腎障害を伴う高血圧患者の外来患者23例を対象に、テルミサルタンカプセル製剤20、40、80mgを1日1回朝食後に漸増法により、8週間投与した結果、腎機能に及ぼす影響は小さく、良好な降圧効果を示し、有用であると考えられた。</p> <p>[阿部 圭志 ほか：薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S253.]</p>
(6) 治療的使用	<p>① 使用成績調査</p> <p>A) 特定使用成績調査(長期使用に関する特別調査)(終了)¹⁴⁾</p> <p>テルミサルタンの使用実態下において長期使用例での安全性を確認することを目的として、標準的な観察期間を1年間、調査予定症例数を3,000例とし、平成15年9月から平成18年9月までに中央登録方式にて実施され、国内2,044施設から6,176例が収集された。</p> <p>収集された6,176例から、243例(投与中止症例(来院なし又は中止理由が未記載で服薬の有無が確認できない)155例、登録違反症例86例及び未投与症例2例)を除外した5,933例が安全性集計対象症例とされた。</p> <p>副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」という。)は6.4%(380/5,933例)であり、承認時までの長期投与試験2試験(各試験の投与期間は52週及び56週)の計123例における副作用発現率35.8%(44/123例)より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査1.6%(93例、内訳：血中クレアチンホスホキナーゼ増加17件、血中クレアチニン増加16件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加12件等)、神経系障害1.1%(68例、内訳：浮動性めまい34件、頭痛13件等)、代謝及び栄養障害0.7%(42例、内訳：高尿酸血症22件等)であった。その他、多く発現した副作用は、肝機能異常25件、貧血21件、動悸14件、</p>
1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容	

V. 治療に関する項目

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容（つづき）

腎機能障害 12 件であった。なお、安全性集計対象除外症例 243 例のうち、未投与症例を除いた 241 例において、副作用は 6 例 8 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、不快気分、眼脂、視力障害、肝機能異常、低血圧、食欲減退及び異常感各 1 件）に認められ、いずれも非重篤であった。安全性集計対象症例から、610 例（適応外使用症例 6 例（ストレス症状、IgA 腎症、膜性腎症、甲状腺機能亢進症、ミクロアルブミン尿及び未記載各 1 例）、血圧のコントロール状況が判定不能又は未記載であった症例 452 例、服薬状況より服薬が不十分であった症例 253 例、データの信頼性に欠ける症例 3 例；除外理由の重複あり）を除いた 5,323 例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、本薬投与中の血圧の推移及び本薬以外の降圧療法の変更も考慮し、担当医師により投与開始 12 ヶ月後の血圧コントロール状況が「良好」「ほぼ良好」「不良」「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。なお、12 ヶ月後の有効性評価がない症例のうち、投与期間が 60 日以上 3 ヶ月未満の中止症例については、3 ヶ月後の有効性評価を使用した。「良好」又は「ほぼ良好」と判定された症例を有効とした場合の有効症例率は 89.2%（4,749/5,323 例）であった。

高血圧治療ガイドライン 2009 に示された正常高値（140/90mmHg 未満）以下となった患者の割合（血圧正常化率）は、本薬投与開始時に 5.2%（276/5,323 例）、投与終了時に 49.2%（2,621/5,323 例）であった。

安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

B) 特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）（終了）¹⁴⁾

テルミサルタンの使用実態下における、脳・心血管イベントの発現頻度等を把握すること、調査期間中の血圧値、脳・心血管イベント等の発現に影響を与えると考えられる要因を検討すること、及び長期使用時の副作用の発現状況を把握することを目的として、標準的な観察期間を 3 年間、調査予定症例数を 15,000 例とし、平成 18 年 4 月から平成 22 年 3 月までに中央登録方式にて実施され、国内 3,308 施設から 20,994 例が収集された。収集された 20,994 例から、551 例（初回処方以降来院しなかった症例 493 例、登録違反症例 38 例、契約違反症例 24 例及び服薬が確認できなかった症例 9 例；除外理由の重複あり）を除外した 20,443 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 5.4%（1,105/20,443 例）であり、承認時までの長期投与試験 2 試験（各試験の投与期間は 52 週及び 56 週）の計 123 例における副作用発現率 35.8%（44/123 例）及び特定使用成績調査（長期使用に関する特別調査）での副作用発現率 6.4%（380/5,936 例）より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、代謝及び栄養障害 1.3%（性めまい 84 件、脳梗塞及び頭痛各 28 件等）、臨床検査 0.9%（189 例、

V. 治療に関する項目

<p>1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容(つづき)</p>	<p>内訳: 血圧低下 90 件等)、血管障害 0.5% (93 例、内訳: 低血圧 63 件等)、心臓障害 0.5% (92 例、内訳: 心房細動 31 件等) であった。 安全性集計対象症例から、1,964 例(服薬状況より服薬が不十分であった症例 1,946 例、本薬投与後に血圧又は脈拍数が 1 回も測定されていない症例 1,409 例; 除外理由の重複あり)を除いた 18,479 例が有効性集計対象症例とされた。 血圧正常化率は、本薬投与開始 6 ヶ月後、1、2 及び 3 年後に 57.8% (3,755/6,496 例)、64.9% (3,571/5,502 例)、70.1% (3,259/4,647 例) 及び 73.1% (3,001/4,108 例) であった。 安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。</p> <p style="text-align: right;">[再審査報告書]</p>
<p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要</p>	<p>該当しない</p>
<p>(7) その他</p>	<p>該当資料なし</p>

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 | 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、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン |
| 2. 薬理作用 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡ (A-Ⅱ) タイプ 1 (AT ₁) 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する。テルミサルタンの AT ₁ 受容体親和性は高く (K _i =3.7nM)、AT ₁ 受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは 10~1,000nM の濃度範囲で、A-Ⅱ による摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40~50% 抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素である ACE (キニナーゼⅡ) に対しては直接影響を及ぼさない ¹⁵⁻¹⁸⁾ 。 |

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 心機能に及ぼす影響（外国人データ）¹⁹⁾

本態性高血圧患者 52 例に、テルミサルタンカプセル製剤 40、80、120mg を 1 日 1 回 26 週間投与し、心機能に及ぼす影響を心エコー法により検討した結果、左房径、左室径、左室容積、駆出時間、駆出前期、左室内径短縮率、駆出分画に有意な変化を認めなかった。

2) 各種動物モデルにおける降圧効果²¹⁻²⁹⁾

①～③の各モデルにおいては、投与終了後のリバウンド現象は認められなかった。

① 腎血管性高血圧ラットに対するテルミサルタン（1mg/kg）の 4 日間連続経口投与により、最大で 55mmHg の降圧作用が確認された。

② 高血圧自然発症ラットに対するテルミサルタン：0.3、1、3mg/kg の 4 日間連続経口投与により、それぞれ最大で 23、22、38mmHg の降圧作用が認められた。

③ トランスジェニックラットに対するテルミサルタン：0.5、1、2mg/kg の 21 日間漸増経口投与により、それぞれ最大で 33、57、72mmHg の降圧作用が確認された。

④ 腎血管性高血圧ラットに対するテルミサルタン（1mg/kg）の単回経口投与では、21 時間以上にわたる有意な降圧作用が認められた。

⑤ レニン-アンジオテンシン系を亢進させたナトリウム欠乏カニクイザルに対するテルミサルタン（0.3mg/kg）の経口投与により、有意な降圧作用が認められた。

1mg/kg に増量して経口投与した場合、降圧作用は 7 時間持続した。

なお、正常血圧動物に対する降圧作用は弱く、利尿剤及びカルシウム拮抗剤との併用により本剤の降圧作用は増強された。

（参考）腎機能に及ぼす影響（外国人データ）²⁰⁾

本態性高血圧患者 30 例に、テルミサルタンカプセル製剤 80mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、腎機能に及ぼす影響を検討した結果、腎血流量、糸球体濾過率、腎血管抵抗、クレアチニンクリアランスに変化はみられなかった。

(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

1. 血中濃度の推移

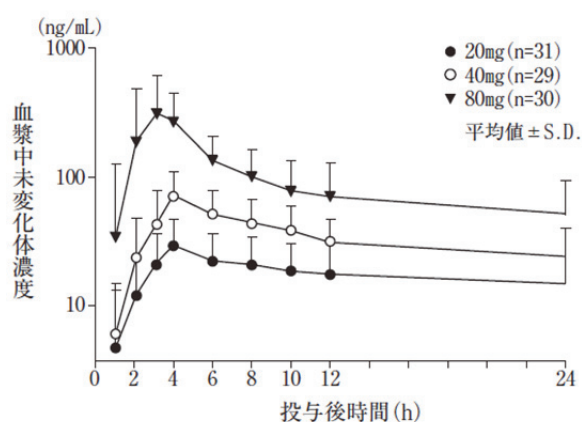
(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認
された血中濃度

1) 単回投与³⁰⁾

本態性高血圧患者にテルミサルタンカプセル 20、40、80mg を食後に単回経口投与 [20mg 群：31 例（男性 22、女性 9）、40mg 群：29 例（男性 22、女性 7）、80mg 群：30 例（男性 18、女性 12）] したときの血漿中未変化体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。40mg 以上で用量比以上の曝露の増加が認められた。



投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg (n=31)	33.84± 17.37	6.9±6.2	424.65± 232.25	24.0±11.0
40mg (n=29)	78.52± 32.72	4.6±1.7	807.41± 334.76	20.3±12.1
80mg (n=30)	365.81±253.08	3.6±1.2	2,304.54±1,522.85	20.9±10.6

(平均値±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2) 反復投与³¹⁾

本態性高血圧患者にテルミサルタンカプセル 40、80mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与 [40mg 群：10 例 (男性 6、女性 4)、80mg 群：10 例 (男性 7、女性 3)] したとき、定常状態である 14 日目における血漿中未変化体濃度は、投与後 2~4 時間で最大値を示し、徐々に低下した。また、 $AUC_{(0-24h)}$ の比から算出した蓄積率は、40mg 及び 80mg 投与でそれぞれ 1.91 ± 0.53 及び 1.61 ± 0.62 (平均値 \pm S.D.) であった。

投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)
40mg (n=10)	1 日目	85.78 \pm 45.25	4.0 \pm 1.6	1,030.16 \pm 598.93
	14 日目	166.51 \pm 88.49	3.4 \pm 1.0	1,930.61 \pm 1,155.91
80mg (n=10)	1 日目	259.50 \pm 137.14	2.9 \pm 1.2	2,288.28 \pm 956.39
	14 日目	436.62 \pm 219.36	2.3 \pm 0.9	3,203.57 \pm 1,710.92

(平均値 \pm S.D.)

<臨床用量における非線形性>

健康成人及び患者において、40mg 以上の投与量で用量比以上の曝露の上昇がみられ、 C_{max} でその傾向は顕著であることが確認されている^{3,30,32,33)}。

その機序として、小腸壁での抱合能の飽和及び肝臓への分布の飽和の関与が考えられる。

<個体差>

日本人及び外国人の臨床試験における薬物動態を検討した結果、 C_{max} 及び AUC に個体差が認められ、80mg 以上の投与量においてその傾向が顕著であった^{5,30-33)}。

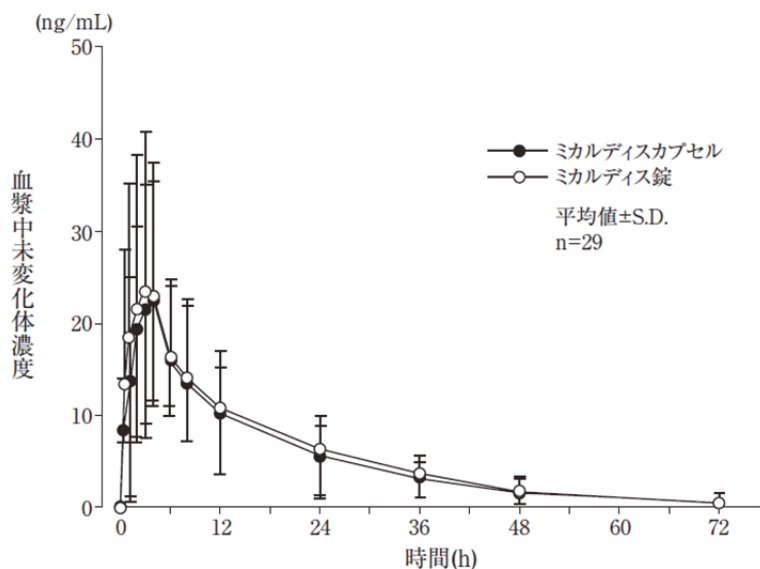
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

3) ミカルデイス錠とミカルデイスカプセルとの生物学的同等性³⁴⁾

健康成人男子 29 例にクロスオーバー法により、ミカルデイス錠 20mg1 錠又はミカルデイスカプセル 20mg1 カプセルのいずれかを空腹時単回経口投与したとき、両製剤の血漿中濃度推移は類似しており、両製剤は生物学的に同等と判断された。

ミカルデイス錠 20mg 及びミカルデイスカプセル 20mg を空腹時単回経口投与した後の血漿中濃度推移



ミカルデイス錠 20mg 及びミカルデイスカプセル 20mg を空腹時単回経口投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-72hr}

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)
ミカルデイス錠 20mg (平均値±S.D.)	27.68±19.16	422.9±281.3
ミカルデイスカプセル 20mg (平均値±S.D.)	24.11 ±12.08	387.2±232.4
幾何平均値の比 (%)	108.2	107.7
90%信頼区間 (%)	97.7~119.9	100.6~115.2

(n=29)

4) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

20mg 錠と 40mg 錠は溶出試験により、40mg 錠と 80mg 錠は健康成人男子を対象にした生物学的同等性試験により確認されている^{35,36)}。

(3) 中毒域

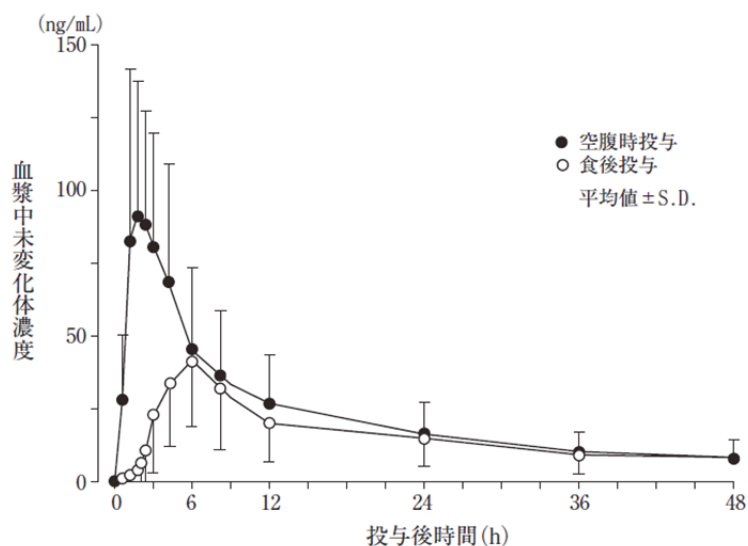
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響³⁷⁾

健康成人男子 20 例に、テルミサルタンカプセル 40mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与で t_{max} が遅延（空腹時：1.8±0.9 時間、食後：5.3±1.4 時間）し、 C_{max} が 57%、AUC が 32% 低下した。



2. 薬物速度論的

パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

(外国人データ)³⁸⁾

健康成人男子に ^{14}C -テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時単回経口投与後の消失速度定数は以下のとおりであった。

$0.0518 \pm 0.0111 \text{ hr}^{-1}$ (平均値 ± S.D.)

(4) クリアランス

(外国人データ)³³⁾

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

(5) 分布容積

(外国人データ)³³⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(6) その他</p>	<p>バイオアベイラビリティ (外国人データ)³⁹⁾ 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 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。</p>
<p>3. 母集団(ポピュレーション) 解析</p> <p>(1) 解析方法</p>	<p>(日本人及び外国人データ)²⁾ ラグタイムと一次吸収を含む 2-コンパートメントモデル NONMEM ソフトウェアシステムを用いて、非線形混合効果モデルによる母集団解析を実施した。薬物動態に対する共変量の影響の検討は、変数増加/変数減少法を用いて行った。</p>
<p>(2)パラメータ変動要因</p>	<p>(日本人及び外国人データ)²⁾ クリアランスは、女性に対し男性で 39%、非飲酒者に対し飲酒者で 21%高くなった。ヒドロクロチアジドの併用によるクリアランスへの影響は認められなかった。AST (GOT) 高値群 (>60 U) では、クリアランスが 64%低くなった。白人、黒人、ヒスパニック及びその他の人種 (日本人を含む) におけるクリアランスの比は 1 : 1.02 : 0.715 : 0.932 であり、ヒスパニックではクリアランスが約 30%低かったが、日本人を含む他の人種は類似した結果であった。体重は末梢コンパートメントの分布容積、年齢はクリアランスと中心コンパートメントの分布容積の変動要因であることが認められた。投与量はクリアランス、中心コンパートメントの分布容積、一次吸収速度定数及び吸収ラグタイムの変動要因であり、特に吸収相への影響がテルミサルタンの非線形性に関与していると推察された。</p>
<p>4. 吸収</p>	<p>(1) 吸収部位 該当資料なし (参考: ラット)⁴⁰⁾ 腸管各部位で吸収可能</p> <p>(2) 吸収率 「2. (6) その他」の項を参照すること。</p>
<p>5. 分布</p> <p>(1) 血液-脳関門通過性</p>	<p>該当資料なし (参考: ラット)^{41,42)} 通過するが移行は少なかった。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし 〈参考：ラット〉 ⁴³⁾ 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。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし 〈参考：ラット〉 ⁴⁴⁾ 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。
(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) ⁴¹⁾ 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。
(6) 血漿蛋白結合率	(<i>In vitro</i> データ) ⁴⁵⁾ 99%以上
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし 〈参考：ラット〉 ^{46,47)} 小腸及び肝臓
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率	主として UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) によるグルクロン酸抱合によって代謝される。チトクローム P - 450 では代謝されない ⁴⁸⁻⁵¹⁾ 。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	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 ^{46,47)} 。
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	(外国人データ) ³⁹⁾ 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 ¹⁴ C-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。 〈参考：ラット) ⁵²⁾ 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。
7. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	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 (外国人データ) ³⁹⁾
(2) 排泄率	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 ^{3,4)} 。 健康成人男子に空腹時 ¹⁴ C-テルミサルタン 40mg 空腹時単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約 0.5% 及び 102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された (外国人データ) ³⁹⁾ 。
(3) 排泄速度	消失半減期：20 - 24hr (高血圧患者、20、40、80mg 単回投与) ³⁰⁾
8. トランスポーターに関する情報	(<i>In vitro</i> データ) ⁵³⁾ テルミサルタンは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B3 の基質であった。

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

(外国人データ)⁵⁴⁾

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。

10. 特定の背景を有する患者

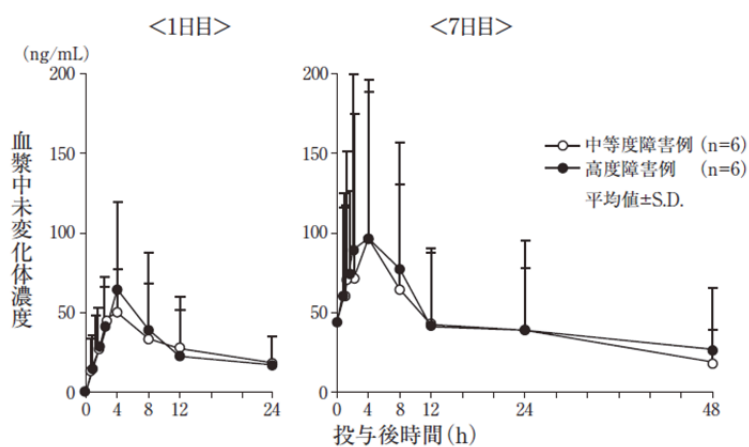
(1) 性差の影響

本態性高血圧症患者にテルミサルタンカプセル40、80mgを1日1回14日間食後に反復経口投与（40mg群：10例（男性6、女性4）、80mg群：10例（男性7、女性3））したとき、定常状態である14日目における C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ を男女別に分けた場合、各平均値の男性に対する女性の比は40mg投与時で1.18及び0.97、80mgで1.77及び1.69であり、男性よりも女性で高い傾向が認められた³¹⁾。

また、ポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果から、クリアランスは女性より男性で39%高く、女性の曝露が男性よりも高いことが示唆された²⁾。

(2) 腎機能障害を伴う高血圧患者への投与⁵⁵⁾

腎機能障害を伴う高血圧患者12例に、テルミサルタンカプセル40mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能中等度低下群〔6例（男性4、女性2）、血清クレアチニン値1.5~2.9mg/dL〕と高度低下群〔6例（男性4、女性2）、血清クレアチニン値3.0~4.0mg/dL〕との間に薬物動態学的パラメータの差は認められなかった。また、正常腎機能の高血圧患者と比較して C_{max} 及び AUC に差は認められなかった。



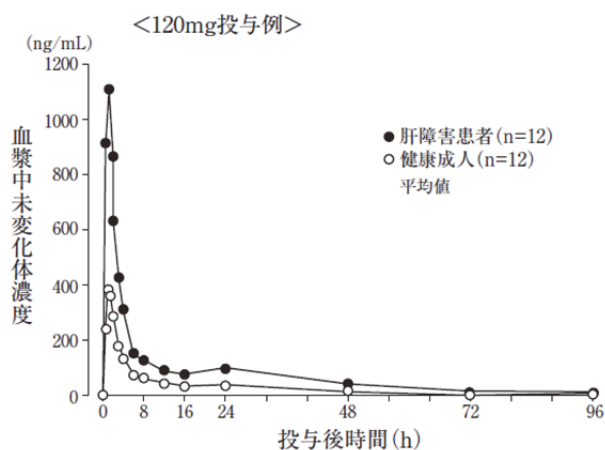
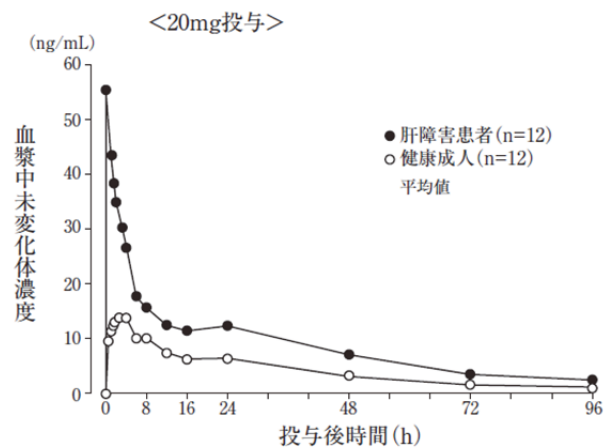
VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)

(3) 肝障害患者への投与 (外国人データ)¹⁾

肝障害男性患者 12 例 [Child - Pugh 分類 A (軽症) : 8 例、B (中等症) : 4 例] にテルミサルタンカプセル 20mg 及び 120mg 注) を経口投与したとき、健康成人に比較し C_{max} は 4.5 倍及び 3 倍高く、AUC は 2.5 倍及び 2.7 倍高かった。

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。



11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分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 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 [9.3.1 参照]
- 2.4 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）
[10.1 参照]

（解説）

- 2.1 薬物療法の一般原則として設定した。他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（以下 AⅡ受容体拮抗剤と略す）及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下 ACE 阻害剤と略す）にも同様の注意が記載されている。
- 2.2 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。
妊娠中期及び末期に本剤を含む AⅡ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⁵⁶⁾。
また、テルミサルタンの動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期に本剤を 5、15、45mg/kg/日にて投与した生殖毒性試験において 45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている⁵⁷⁾。
- 2.3 本剤は未変化体としてはほとんど尿中に排泄されず、大部分が胆汁を介して、グルクロン酸抱合体として糞中に排泄される。従って、胆汁の排泄が途絶えているような患者や重篤な肝障害のある患者では本剤が体外に排泄されず蓄積するおそれがある。
- 2.4 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。
2型糖尿病患者を対象として AⅡ受容体拮抗剤又は ACE 阻害剤にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した試験の中間解析において、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。その後の最終解析では、蘇生を要する心停止、高カリウム血症及び低血圧の発現率の有意な上昇が認められている⁵⁸⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。</p> <p>8.2 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。</p> <p>8.3 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.5 参照]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 降圧剤共通の注意事項である。本剤投与後に、血圧低下に伴う失神、意識障害等があらわれるおそれがあることから、患者が高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。</p> <p>8.2 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。 手術時には、失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン-アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがある。術前に本剤を使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前 24 時間は本剤を投与しないことが望まれる。</p> <p>8.3 テルミサルタン製剤において、肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから、類薬（バルサルタン、ロサルタンカリウム）と同様にこれら症状の発現に注意すること。特に本剤は主に胆汁中に排泄されるため、肝炎（肝機能の悪化）の発現により肝機能が低下した場合には本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 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 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。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 嚴重な減塩療法中の患者

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。急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.4 参照]

(解説)

9.1.1 A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシン II が輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧が維持されている。このような患者に ACE 阻害剤を投与すると輸出細動脈が拡張し、糸球体濾過圧が低下して病態が悪化することが知られている。A II 受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

9.1.2 A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

A II 受容体拮抗剤はアルドステロン分泌を抑制する。従って本剤の投与によりアルドステロン分泌が抑制され、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 合併症・既往歴等
のある患者
(つづき)

9.1.3 脳血管障害のある患者では、血管の一部に高度の狭窄など血流障害が生じている場合が多く、その病変部より末梢の脳血管は血流減少を代償するため最大限に拡張し、脳血管の拡張予備能が低下している。このような状態では灌流圧の低下に対する反応性が弱く、脳血管拡張のみでは脳局所血流量が維持しづらくなり乏血の状態に陥りやすくなる。その状態で脳局所血流量が減少すると脳組織は虚血状態に陥り、機能障害をきたすことになる。降圧剤の投与により上記のような灌流圧の低下がおこると脳血流の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがあることから、脳血管障害のある患者には慎重投与とした。

9.1.4 A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

上記患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、本剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合）のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

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。急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.4 参照]

(解説)

9.2.1 A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

腎機能障害（中等度；6例、高度；6例）を伴う高血圧患者を対象とした薬物動態試験結果（日本人データ）³⁴⁾ 及び PPK 解析（日本人及び外国人データ）²⁾ の結果から、腎機能の低下によるテルミサルタン製剤のクリアランスへの影響はないことが示されており、体内動態への影響はないと考えられた。また国内の臨床試験結果から、腎障害合併例に特異的な副作用はみられなかった。以上のことから腎機能の低下を考慮した用量調節は必要ないと考えられた。ACE 阻害剤は腎保護作用があるとされながらも、腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。A II 受容体拮抗剤である本剤も同様に作用するおそれがあることから、慎重投与とした。

9.2.2 A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

上記患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、本剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。 [2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者

本剤は主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約3～4.5倍上昇することが報告されている。 [7.、9.3.1、16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 「Ⅶ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 本剤が主として胆汁中に排泄されることに起因した記載である。

肝障害患者 12 例 (Child - Pugh 分類 A : 8 例、B : 4 例) を対象とした試験において、薬物動態パラメータ (C_{max} 、AUC) は健康成人に比し上昇することが認められ、その要因としては、本剤の胆汁中排泄が遅延したものと推測された (外国人データ)¹⁾。また、テルミサルタン製剤の PPK 解析の結果から、肝機能の低下した AST (GOT) 高値群 (>60U) においてクリアランスが 64%低下し、 C_{max} 及び AUC_(0-∞) が高くなることが示された (日本人及び外国人データ)²⁾。以上の結果ならびに海外の添付文書では軽症・中等症の肝障害患者では注意して使用すべきであることが記載されていることも考慮し、慎重投与とした。

(3) 生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。 [2.2 参照]

(解説)

妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含む ARB を投与された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。動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期にテルミサルタンを 5、15、45mg/kg/日にて投与した生殖発生毒性試験において 45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている⁵⁷⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上投与群で出生児の 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。

(解説)

テルミサルタンでは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。さらに、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

承認時までに実施された国内の臨床試験においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

(解説)

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

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマ ル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に 使用する場合。 ただし、他の降 圧治療を行っ てもなお血圧の コントロールが著 しく不良の患者 を除く。） [2.4 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。	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 [併用注意] (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある ⁵⁹⁾ 。	機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	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。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4 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、腎機能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。	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。	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 ⁶⁰⁾ 。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

(解説)

■ジゴキシン（外国人データ）

明確な機序は不明であるが、ヒトにおける薬物相互作用の試験結果から、併用により血中ジゴキシン濃度の上昇が認められたので、本成績に基づき記載した。

健康成人 12 名にジゴキシン 0.25mg（負荷投与量：0.5mg）とテルミサルタン製剤 120mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用投与し、7 日間ジゴキシンを単独投与したときと比較した。

本剤との併用投与 7 日後の血中ジゴキシンの AUC、 C_{max} 及び C_{min} は、ジゴキシン単独投与時に比べそれぞれ 22%、50% 及び 13% 上昇した⁵⁹⁾。他剤との併用による血中ジゴキシン濃度の上昇は、Ca 拮抗剤、ACE 阻害剤等の高血圧治療剤や抗不整脈剤でも報告されている。心臓への副作用に関与するのはピーク時のジゴキシン濃度でなく定常状態の最低濃度（トラフ値）と考えられている。ジゴキシン単独投与時に対するテルミサルタン製剤とジゴキシン併用時の血中ジゴキシンの C_{min} における 90% 信頼区間を用いて検討したところ、 C_{min} に対しては影響を及ぼさないと考えられた。

■カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

A II 受容体拮抗剤はアルドステロンの分泌を抑制する。従って本剤の投与によりアルドステロン分泌が抑制され、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このためカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。

■リチウム製剤

明確な機序は不明だが、ACE 阻害剤とリチウム製剤との併用により、血清リチウム濃度の可逆的な上昇と中毒を起こすことが報告されている。また、テルミサルタン製剤でも血清リチウム濃度が上昇したとの報告（2 例：海外の有害事象市販後報告）がある。

■非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、COX-2 選択的阻害剤

これらの薬剤はプロスタグランジン合成阻害作用を有するため、腎血流量を低下させる。そのため、腎障害のある患者に投与すると、糸球体濾過量がさらに減少し、急性腎不全を引き起こす可能性がある⁶¹⁾。本剤は腎輸出細動脈を選択的に拡張し腎灌流圧を低下させるため、これらの薬剤との併用の際には急性腎不全の発現に注意が必要と考えられる。

また、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、降圧作用が阻害されることが報告されている^{62,63)}。従って、併用の際には本剤の効果の減弱にも注意が必要と考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

■アンジオテンシン変換酵素阻害剤

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

ACE阻害剤とAⅡ受容体拮抗剤の併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、それぞれの単独療法に比べて高カリウム血症、低血圧及び腎不全のリスクが上昇する可能性がある⁶⁰⁾。

■アリスキレンフマル酸塩

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬は輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。また、アンジオテンシンⅡ刺激によって亢進するアルドステロン分泌や血管収縮を抑制することから、血清カリウムの上昇や血圧低下を引き起こす可能性がある。本剤と直接的レニン阻害薬アリスキレンフマル酸塩の併用により、これらの作用が増強される可能性が考えられる。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

【参考】副作用の概要

国内における臨床試験及び市販後の特定使用成績調査（長期使用に関する特別調査及びその他の特定使用成績調査）での調査症例 26,969 例中、臨床検査値異常を含む 1,617 例（6.0%）に副作用が認められた。

主な副作用は、低血圧 171/26,969 例（0.6%）、めまい・ふらつき 134/26,969 例（0.5%）、発疹 60/26,969 例（0.2%）、血中尿酸値上昇 59/26,969 例（0.2%）、頭痛 53/26,969 例（0.2%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（0.1%未満）

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

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 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。

11.1.4 ショック（頻度不明）、失神、意識消失（0.1%）

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。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.6 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。

11.1.7 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。

11.1.8 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。

11.1.9 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

(解説)

11.1.1 血管浮腫

国内の市販後及び海外で血管浮腫の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。

11.1.2 高カリウム血症

国内の市販後及び海外で高カリウム血症の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。

11.1.3 腎機能障害

国内の市販後及び海外で腎機能障害の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。

11.1.4 ショック、失神、意識消失

国内の市販後及び海外で失神、意識消失の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。ショックについては、本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の投与中にショック、血圧低下に伴う「失神、意識消失」の症例が報告されていることから、注意喚起をするために記載した（2005年4月）。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

国内の市販後及び海外で肝機能障害、黄疸の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。

11.1.6 低血糖

市販後、本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の投与症例において重篤な低血糖の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 2005年4月1日付）。

11.1.7 アナフィラキシー

市販後、本剤の投与症例において重篤なアナフィラキシーの発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 2009年3月19日付）。

11.1.8 間質性肺炎

市販後、本剤の投与症例において重篤な間質性肺炎の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 2009年7月3日付）。

11.1.9 横紋筋融解症

市販後、本剤の投与症例において重篤な横紋筋融解症の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 2010年7月6日付）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		痒痒、発疹	紅斑、じん麻疹
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態
血液	白血球減少		好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血
循環器	ほてり、心悸亢進	ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈	低血圧、起立性低血圧、徐脈
消化器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常		
呼吸器	咳	喀痰増加、咽頭炎	
腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇		
骨格筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎
電解質	血清カリウム上昇		
その他	耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK 上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、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、しびれ、味覚異常

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 ^{注1)}	合計
調査症例数	593	5,933	20,443	26,969
副作用等の発現症例数	134	380	1,103	1,617
副作用等の発現件数	238	500	1,313	2,051
副作用等の発現症例率	22.60%	6.40%	5.40%	6.00%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 ^{注1)}	合計
感染症及び寄生虫症	—	4 (0.07)	9 (0.04)	13 (0.05)
* 気管支炎		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
膀胱炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 大葉性肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 鼻咽頭炎		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
咽頭炎		2 (0.03)		2 (0.01)
* 肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
敗血症			1 (0.00)	1 (0.00)
尿路感染			1 (0.00)	1 (0.00)
* 細菌性肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 口腔ヘルペス			1 (0.00)	1 (0.00)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	3 (0.05)	11 (0.05)	14 (0.05)
* 膀胱癌			1 (0.00)	1 (0.00)
* 慢性骨髄性白血病			1 (0.00)	1 (0.00)
* 胃癌			1 (0.00)	1 (0.00)
* 肝の悪性新生物			1 (0.00)	1 (0.00)
* 白血病		1 (0.02)		1 (0.00)
* 多発性骨髄腫			1 (0.00)	1 (0.00)
* 骨髄異形成症候群		1 (0.02)		1 (0.00)
* 膵癌			3 (0.01)	3 (0.01)
* 直腸S状結腸癌			1 (0.00)	1 (0.00)
* 腎癌			1 (0.00)	1 (0.00)
* 胃腸間質性腫瘍		1 (0.02)		1 (0.00)
* 肺の悪性新生物			1 (0.00)	1 (0.00)
* 中枢神経系転移			1 (0.00)	1 (0.00)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
血液及びリンパ系障害	—	30 (0.51)	11 (0.05)	41 (0.15)
貧血		21 (0.35)	5 (0.02)	26 (0.10)
* 大球性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)
* 再生不良性貧血		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 赤血球減少症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 顆粒球減少症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 鉄欠乏性貧血		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
* 白血球増加症		1 (0.02)		1 (0.00)
白血球減少症		1 (0.02)		1 (0.00)
* 小球性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)
* 正色素性正球形貧血		1 (0.02)		1 (0.00)
血小板減少症		4 (0.07)		4 (0.01)
* 腎性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)
代謝及び栄養障害	1 (0.17)	42 (0.71)	262 (1.28)	305 (1.13)
* 糖尿病		1 (0.02)	78 (0.38)	79 (0.29)
* コントロール不良の糖尿病			1 (0.00)	1 (0.00)
* 高クロール血症		1 (0.02)		1 (0.00)
* 高コレステロール血症		7 (0.12)	31 (0.15)	38 (0.14)
高カリウム血症		6 (0.10)	34 (0.17)	40 (0.15)
* 高トリグリセリド血症			1 (0.00)	1 (0.00)
高尿酸血症		22 (0.37)	11 (0.05)	33 (0.12)
* 低コレステロール血症		1 (0.02)		1 (0.00)
低血糖症			3 (0.01)	3 (0.01)
* 低カリウム血症		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
* 低ナトリウム血症		1 (0.02)		1 (0.00)
* 脂質異常症			15 (0.07)	15 (0.06)
* 高アルカリホスファターゼ血症		1 (0.02)		1 (0.00)
食欲減退	1 (0.17)		4 (0.02)	5 (0.02)
* 高脂血症		4 (0.07)	93 (0.45)	97 (0.36)
精神障害	4 (0.67)	5 (0.08)	17 (0.08)	26 (0.10)
不安	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
* 無感情	2 (0.34)			2 (0.01)
* 自殺既遂			2 (0.01)	2 (0.01)
うつ病		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
* 不快気分			1 (0.00)	1 (0.00)
* 高揚状態			1 (0.00)	1 (0.00)
不眠症		4 (0.07)	7 (0.03)	11 (0.04)
* 気力低下	1 (0.17)			1 (0.00)
* 神経症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 精神症状			1 (0.00)	1 (0.00)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
神経系障害	44 (7.42)	68 (1.15)	199 (0.97)	311 (1.15)
* 筋萎縮性側索硬化症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 失語症	1 (0.17)			1 (0.00)
* 脳幹出血			1 (0.00)	1 (0.00)
* 脳幹梗塞			1 (0.00)	1 (0.00)
* 灼熱感		1 (0.02)		1 (0.00)
* 脳出血			4 (0.02)	4 (0.01)
* 脳梗塞		5 (0.08)	28 (0.14)	33 (0.12)
* 認知症			6 (0.03)	6 (0.02)
意識レベルの低下			1 (0.00)	1 (0.00)
* 糖尿病性ニューロパチー			1 (0.00)	1 (0.00)
浮動性めまい	9 (1.52)	34 (0.57)	84 (0.41)	127 (0.47)
* 体位性めまい	8 (1.35)	2 (0.03)	15 (0.07)	25 (0.09)
味覚異常			2 (0.01)	2 (0.01)
* 頭部不快感		3 (0.05)	2 (0.01)	5 (0.02)
頭痛	12 (2.02)	13 (0.22)	28 (0.14)	53 (0.20)
* 片麻痺	1 (0.17)			1 (0.00)
* 水頭症			2 (0.01)	2 (0.01)
感覚鈍麻		2 (0.03)	5 (0.02)	7 (0.03)
意識消失			3 (0.01)	3 (0.01)
* 単麻痺			1 (0.00)	1 (0.00)
* 重症筋無力症			1 (0.00)	1 (0.00)
鎮静	2 (0.34)	1 (0.02)	2 (0.01)	5 (0.02)
傾眠	13 (2.19)	4 (0.07)	6 (0.03)	23 (0.09)
* くも膜下出血			4 (0.02)	4 (0.01)
失神		3 (0.05)	1 (0.00)	4 (0.01)
* 緊張性頭痛			1 (0.00)	1 (0.00)
* 一過性脳虚血発作	1 (0.17)	2 (0.03)	6 (0.03)	9 (0.03)
* 振戦		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 椎骨脳底動脈不全		1 (0.02)		1 (0.00)
* 頸動脈閉塞			1 (0.00)	1 (0.00)
* ラクナ梗塞		1 (0.02)		1 (0.00)
眼障害	8 (1.35)	3 (0.05)	8 (0.04)	19 (0.07)
* 眼精疲労			1 (0.00)	1 (0.00)
* 結膜出血	1 (0.17)			1 (0.00)
結膜炎		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 眼脂	1 (0.17)			1 (0.00)
* 眼痛		1 (0.02)		1 (0.00)
眼瞼浮腫			1 (0.00)	1 (0.00)
* 眼瞼下垂		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
羞明	2 (0.34)	1 (0.02)		3 (0.01)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
眼障害	8 (1.35)	3 (0.05)	8 (0.04)	19 (0.07)
* 網膜出血	2 (0.34)			2 (0.01)
* 網膜静脈閉塞	1 (0.17)			1 (0.00)
閃輝暗点	1 (0.17)			1 (0.00)
視力障害			2 (0.01)	2 (0.01)
* 硝子体出血			1 (0.00)	1 (0.00)
* 眼部不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
耳及び迷路障害	6 (1.01)	7 (0.12)	8 (0.04)	21 (0.08)
* メニエール病			1 (0.00)	1 (0.00)
* 乗物酔い	1 (0.17)			1 (0.00)
耳鳴	5 (0.84)	2 (0.03)	4 (0.02)	11 (0.04)
回転性めまい		5 (0.08)	2 (0.01)	7 (0.03)
* 耳不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
心臓障害	12 (2.02)	27 (0.46)	92 (0.45)	131 (0.49)
* 急性心筋梗塞		2 (0.03)	6 (0.03)	8 (0.03)
* 狭心症		1 (0.02)	7 (0.03)	8 (0.03)
* 不安定狭心症			2 (0.01)	2 (0.01)
* 不整脈		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
心房細動	1 (0.17)	3 (0.05)	31 (0.15)	35 (0.13)
* 完全房室ブロック			2 (0.01)	2 (0.01)
徐脈			1 (0.00)	1 (0.00)
* 心不全			12 (0.06)	12 (0.04)
* 慢性心不全			1 (0.00)	1 (0.00)
* うっ血性心不全			2 (0.01)	2 (0.01)
* 心筋梗塞			7 (0.03)	7 (0.03)
* 心筋虚血			1 (0.00)	1 (0.00)
動悸	9 (1.52)	14 (0.24)	14 (0.07)	37 (0.14)
洞性徐脈		1 (0.02)		1 (0.00)
洞性頻脈			2 (0.01)	2 (0.01)
上室性期外収縮	2 (0.34)	3 (0.05)	1 (0.00)	6 (0.02)
上室性頻脈	1 (0.17)			1 (0.00)
* 頻脈		2 (0.03)	5 (0.02)	7 (0.03)
* 発作性頻脈		1 (0.02)		1 (0.00)
* 心室性期外収縮			1 (0.00)	1 (0.00)
血管障害	4 (0.67)	14 (0.24)	93 (0.45)	111 (0.41)
* 大動脈瘤			2 (0.01)	2 (0.01)
* 循環虚脱			1 (0.00)	1 (0.00)
潮紅			3 (0.01)	3 (0.01)
* 高血圧			1 (0.00)	1 (0.00)
低血圧		6 (0.10)	63 (0.31)	69 (0.26)
起立性低血圧		2 (0.03)	8 (0.04)	10 (0.04)
* 末梢冷感		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* レイノー現象	1 (0.17)			1 (0.00)
* 出血性ショック			1 (0.00)	1 (0.00)
* 深部静脈血栓症		1 (0.02)		1 (0.00)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
血管障害	4 (0.67)	14 (0.24)	93 (0.45)	111 (0.41)
* コントロール不良の血圧 ほてり			1 (0.00)	1 (0.00)
* 閉塞性動脈硬化症	3 (0.51)	4 (0.07)	9 (0.04)	16 (0.06)
			3 (0.01)	3 (0.01)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12 (2.02)	14 (0.24)	26 (0.13)	52 (0.19)
* 急性呼吸窮迫症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
* 喘息		2 (0.03)	3 (0.01)	5 (0.02)
* 咳嗽	11 (1.85)	8 (0.13)	9 (0.04)	28 (0.10)
* 呼吸困難		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 肺気腫			1 (0.00)	1 (0.00)
* 鼻出血		1 (0.02)		1 (0.00)
* 咯血			1 (0.00)	1 (0.00)
* 間質性肺疾患		1 (0.02)	4 (0.02)	5 (0.02)
* 胸膜炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 嚥下性肺炎			2 (0.01)	2 (0.01)
* 肺水腫			1 (0.00)	1 (0.00)
* 呼吸窮迫		1 (0.02)		1 (0.00)
* 咽喉刺激感			1 (0.00)	1 (0.00)
* 痰貯留	1 (0.17)			1 (0.00)
* カプラン症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
* 口腔咽頭不快感	1 (0.17)			1 (0.00)
胃腸障害	16 (2.70)	39 (0.66)	60 (0.29)	115 (0.43)
* 腹部不快感	3 (0.51)	5 (0.08)	3 (0.01)	11 (0.04)
* 腹部膨満		3 (0.05)	1 (0.00)	4 (0.01)
* 腹痛		1 (0.02)		1 (0.00)
* 下腹部痛	1 (0.17)			1 (0.00)
* 上腹部痛	1 (0.17)	3 (0.05)	5 (0.02)	9 (0.03)
* 腹水			1 (0.00)	1 (0.00)
* 潰瘍性大腸炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 便秘		5 (0.08)		5 (0.02)
* 下痢	3 (0.51)	4 (0.07)	6 (0.03)	13 (0.05)
* 口内乾燥	1 (0.17)	1 (0.02)		2 (0.01)
* 十二指腸潰瘍			2 (0.01)	2 (0.01)
* 消化不良	1 (0.17)	3 (0.05)	1 (0.00)	5 (0.02)
* 鼓腸		1 (0.02)		1 (0.00)
* 胃潰瘍		1 (0.02)	5 (0.02)	6 (0.02)
* 出血性胃潰瘍			3 (0.01)	3 (0.01)
* 胃炎	1 (0.17)	3 (0.05)	4 (0.02)	8 (0.03)
* 歯肉肥厚			1 (0.00)	1 (0.00)
* 舌炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 舌痛		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 血便排泄			1 (0.00)	1 (0.00)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
胃腸障害	16 (2.70)	39 (0.66)	60 (0.29)	115 (0.43)
* イレウス			1 (0.00)	1 (0.00)
口唇浮腫			2 (0.01)	2 (0.01)
* メレナ			1 (0.00)	1 (0.00)
悪心	4 (0.67)	6 (0.10)	10 (0.05)	20 (0.07)
* 口腔浮腫			1 (0.00)	1 (0.00)
* 口腔内不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
* 膣炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 逆流性食道炎		2 (0.03)	4 (0.02)	6 (0.02)
口内炎	1 (0.17)	2 (0.03)	1 (0.00)	4 (0.01)
* 舌腫脹			1 (0.00)	1 (0.00)
* 舌障害		1 (0.02)		1 (0.00)
嘔吐		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
頬粘膜のあれ			1 (0.00)	1 (0.00)
* 口唇のひび割れ		1 (0.02)		1 (0.00)
* 口唇びらん			1 (0.00)	1 (0.00)
* 心窩部不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
口の感覚鈍麻			1 (0.00)	1 (0.00)
* 口の錯感覚			1 (0.00)	1 (0.00)
* 出血性びらん性 胃炎			1 (0.00)	1 (0.00)
肝胆道系障害	2 (0.34)	34 (0.57)	39 (0.19)	75 (0.28)
* 自己免疫性肝炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 急性胆嚢炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 胆汁うっ滞			1 (0.00)	1 (0.00)
* 肝硬変			1 (0.00)	1 (0.00)
肝機能異常	2 (0.34)	25 (0.42)	21 (0.10)	48 (0.18)
* 脂肪肝		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
肝炎		1 (0.02)		1 (0.00)
急性肝炎			2 (0.01)	2 (0.01)
高ビリルビン血症		1 (0.02)		1 (0.00)
黄疸			1 (0.00)	1 (0.00)
肝障害		6 (0.10)	10 (0.05)	16 (0.06)
皮膚及び皮下組織障害	3 (0.51)	25 (0.42)	70 (0.34)	98 (0.36)
* 脱毛症			2 (0.01)	2 (0.01)
血管浮腫		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 冷汗		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 皮膚炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* アレルギー性皮 膚炎		1 (0.02)		1 (0.00)
薬疹			5 (0.02)	5 (0.02)
* 皮膚乾燥			1 (0.00)	1 (0.00)
* 斑状出血		1 (0.02)		1 (0.00)
湿疹		1 (0.02)	10 (0.05)	11 (0.04)
紅斑		2 (0.03)	2 (0.01)	4 (0.01)
多汗症		1 (0.02)	4 (0.02)	5 (0.02)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 注1)	合計
皮膚及び皮下組織障害	3 (0.51)	25 (0.42)	70 (0.34)	98 (0.36)
* 黒子		1 (0.02)		1 (0.00)
* 寝汗			1 (0.00)	1 (0.00)
そう痒症	1 (0.17)	3 (0.05)	12 (0.06)	16 (0.06)
発疹	2 (0.34)	5 (0.08)	20 (0.10)	27 (0.10)
全身性皮疹		1 (0.02)		1 (0.00)
そう痒性皮疹			3 (0.01)	3 (0.01)
* 皮膚変色			1 (0.00)	1 (0.00)
* 顔面腫脹		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
蕁麻疹		5 (0.08)	5 (0.02)	10 (0.04)
全身性そう痒症			2 (0.01)	2 (0.01)
中毒性皮疹		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
筋骨格系及び結合組織障害	—	6 (0.10)	14 (0.07)	20 (0.07)
関節痛			2 (0.01)	2 (0.01)
* 関節炎			1 (0.00)	1 (0.00)
背部痛			2 (0.01)	2 (0.01)
* 滑液包炎			1 (0.00)	1 (0.00)
* 側腹部痛		1 (0.02)		1 (0.00)
* 筋痙縮		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
* 筋力低下		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
* 筋骨格痛			1 (0.00)	1 (0.00)
* 骨粗鬆症			2 (0.01)	2 (0.01)
横紋筋融解		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 四肢不快感		1 (0.02)		1 (0.00)
* 顎骨壊死			1 (0.00)	1 (0.00)
腎及び尿路障害	1 (0.17)	13 (0.22)	63 (0.31)	77 (0.29)
* ネフローゼ症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
頻尿	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
* 蛋白尿			15 (0.07)	15 (0.06)
* 腎動脈狭窄症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 腎障害		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
腎不全			4 (0.02)	4 (0.01)
急性腎不全			1 (0.00)	1 (0.00)
* 慢性腎不全			13 (0.06)	13 (0.05)
* 膀胱障害			1 (0.00)	1 (0.00)
* 糖尿病性腎症			10 (0.05)	10 (0.04)
腎機能障害		12 (0.20)	14 (0.07)	26 (0.10)
生殖系及び乳房障害	—	—	5 (0.02)	5 (0.02)
* 良性前立腺肥大症			1 (0.00)	1 (0.00)
* 乳房痛			1 (0.00)	1 (0.00)
* 女性化乳房			1 (0.00)	1 (0.00)
* 勃起不全			2 (0.01)	2 (0.01)

* 予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 ^{注1)}	合計
全身障害及び投与局所様態	12 (2.02)	20 (0.34)	70 (0.34)	102 (0.38)
無力症	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.01)	6 (0.02)
* 胸部不快感		3 (0.05)	3 (0.01)	6 (0.02)
胸痛		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
* 死亡			14 (0.07)	14 (0.05)
* 不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
顔面浮腫			3 (0.01)	3 (0.01)
* 異常感	1 (0.17)	6 (0.10)	16 (0.08)	23 (0.09)
* 冷感		1 (0.02)		1 (0.00)
熱感	1 (0.17)			1 (0.00)
* 歩行障害			1 (0.00)	1 (0.00)
* 易刺激性		1 (0.02)		1 (0.00)
倦怠感	6 (1.01)	3 (0.05)	14 (0.07)	23 (0.09)
* 多臓器不全			1 (0.00)	1 (0.00)
浮腫	1 (0.17)		5 (0.02)	6 (0.02)
末梢性浮腫	1 (0.17)	1 (0.02)	4 (0.02)	6 (0.02)
発熱	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
口渇		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
* 心疾患による浮腫		1 (0.02)		1 (0.00)
臨床検査	58 (9.78)	93 (1.57)	189 (0.92)	340 (1.26)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.53)	12 (0.20)	4 (0.02)	31 (0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.85)	7 (0.12)	3 (0.01)	21 (0.08)
* 血中アルブミン増加	1 (0.17)			1 (0.00)
血中ビリルビン増加	2 (0.34)		1 (0.00)	3 (0.01)
* 血中カルシウム増加	1 (0.17)			1 (0.00)
* 血中クロール減少	1 (0.17)			1 (0.00)
* 血中コレステロール減少		2 (0.03)		2 (0.01)
* 血中コレステロール増加	2 (0.34)	6 (0.10)	9 (0.04)	17 (0.06)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.01)	17 (0.29)	2 (0.01)	25 (0.09)
血中クレアチニン増加	3 (0.51)	16 (0.27)	18 (0.09)	37 (0.14)
* 血中ブドウ糖減少			1 (0.00)	1 (0.00)
* 血中ブドウ糖増加		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.51)	2 (0.03)	1 (0.00)	6 (0.02)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 ^{注1)}	合計
臨床検査	58 (9.78)	93 (1.57)	189 (0.92)	340 (1.26)
* 血中カリウム減少	3 (0.51)			3 (0.01)
血中カリウム増加	6 (1.01)	2 (0.03)	5 (0.02)	13 (0.05)
血圧低下	2 (0.34)	10 (0.17)	90 (0.44)	102 (0.38)
* 血圧上昇	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
* 血中トリグリセリド増加			4 (0.02)	4 (0.01)
血中尿素増加	3 (0.51)	10 (0.17)	2 (0.01)	15 (0.06)
血中尿酸増加	9 (1.52)	11 (0.19)	6 (0.03)	26 (0.10)
C－反応性蛋白増加	3 (0.51)			3 (0.01)
* 心電図QRS群延長			1 (0.00)	1 (0.00)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		9 (0.15)	2 (0.01)	11 (0.04)
* 尿中ブドウ糖陽性			2 (0.01)	2 (0.01)
* グリコヘモグロビン増加		2 (0.03)	4 (0.02)	6 (0.02)
ヘマトクリット減少	2 (0.34)	1 (0.02)		3 (0.01)
ヘモグロビン減少	2 (0.34)	2 (0.03)		4 (0.01)
* 心拍数増加		1 (0.02)		1 (0.00)
* 脂質異常			3 (0.01)	3 (0.01)
* 低比重リポ蛋白増加		1 (0.02)	17 (0.08)	18 (0.07)
血小板数減少	1 (0.17)	3 (0.05)	3 (0.01)	7 (0.03)
* 総蛋白減少		1 (0.02)		1 (0.00)
* 総蛋白増加	2 (0.34)			2 (0.01)
* 尿蛋白			4 (0.02)	4 (0.01)
赤血球数減少	2 (0.34)	4 (0.07)		6 (0.02)
* 尿中赤血球陽性	2 (0.34)			2 (0.01)
* レニン増加			1 (0.00)	1 (0.00)
* 体重減少			1 (0.00)	1 (0.00)
白血球数減少	4 (0.67)	1 (0.02)	1 (0.00)	6 (0.02)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 ^{注1)}	合計
臨床検査	58 (9.78)	93 (1.57)	189 (0.92)	340 (1.26)
* 白血球数増加	58 (9.78)	2 (0.03)		3 (0.01)
* 尿中白血球陽性	1 (0.17)			2 (0.01)
* 血中リン減少	2 (0.34)			2 (0.01)
* 心電図異常T波	2 (0.34)		1 (0.00)	1 (0.00)
* 好塩基球百分率増加	1 (0.17)			1 (0.00)
* 好酸球百分率増加	2 (0.34)			2 (0.01)
* 好中球百分率増加	3 (0.51)			3 (0.01)
* リンパ球百分率減少	2 (0.34)			2 (0.01)
* リンパ球百分率増加	1 (0.17)			1 (0.00)
* 尿中蛋白陽性	2 (0.34)		13 (0.06)	15 (0.06)
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加			1 (0.00)	1 (0.00)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.67)	3 (0.05)	1 (0.00)	8 (0.03)
* 抗核抗体陽性	1 (0.17)			1 (0.00)
傷害、中毒及び処置合併症	—	1 (0.02)	8 (0.04)	9 (0.03)
* 転倒			4 (0.02)	4 (0.01)
* 大腿骨頸部骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
* 骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
* 上腕骨骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
* 硬膜下血腫			2 (0.01)	2 (0.01)
* 処置による低血圧		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)

*：予測できない副作用・感染症

注1) 長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

副作用は、「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver 13.0」に基づき分類した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ミカルディスカプセル承認時までの背景別副作用発現率

背景因子		安全評価 解析例数	発現例数	発現率 (%)	
合計		593	90	15.2	
性別	男	340	42	12.4	
	女	253	48	19.0	
年齢	44歳以下	88	14	15.9	
	45～54	180	25	13.9	
	55～64	177	26	14.7	
	65～74	134	22	16.4	
	75歳以上	14	3	21.4	
診療区分	外来	425	81	19.1	
	入院	168	9	5.4	
	入院→外来	0	0	—	
	外来→入院	0	0	—	
罹病期間	初めて	93	19	20.4	
	5年未満	197	25	12.7	
	5～9年	123	15	12.2	
	10年以上	170	28	16.5	
	不明	10	3	30.0	
合併症	なし	182	27	14.8	
	あり	411	63	15.3	
WHO/ISH 病期分類	第I期	74	5	6.8	
	第II期	479	81	16.9	
	第III期	40	4	10.0	
他の降圧 薬併用	なし	430	62	14.4	
	あり	163	28	17.2	
	重複集計	利尿薬	38	8	21.1
		Ca拮抗薬	118	19	16.1
		その他	33	4	12.1
観察期 基準血圧	収縮期血圧 (mmHg)	150未満	25	0	0.0
		150～159	79	15	19.0
		160～169	248	39	15.7
		170～179	132	25	18.9
		180～189	67	9	13.4
		190～199	16	2	12.5
		200以上	14	0	0.0
		未測定	12	0	0.0
	拡張期血圧 (mmHg)	90未満	32	1	3.1
		90～94	51	5	9.8
		95～99	190	28	14.7
		100～104	156	31	19.9
		105～109	69	15	21.7
		110～114	50	4	8.0
		115～119	29	6	20.7
		120以上	4	0	0.0
未測定	12	0	0.0		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ミカルデイスカプセル承認時までの背景別副作用発現率（つづき）

背景因子		安全評価 解析例数	発現例数	発現率 (%)	
合計		593	90	15.2	
観察期基 準血圧	平均血圧 (mmHg)	110未満	29	0	0.0
		110～119	149	26	17.4
		120～129	291	50	17.2
		130～139	93	13	14.0
		140以上	19	1	5.3
		未測定	12	0	0.0
観察期の 脈拍数 (回/分)	70未満		188	25	13.3
	70～79		208	26	12.5
	80～89		124	26	21.0
	90以上		56	11	19.6
	未測定		17	2	11.8
最終投与 量	申請用量内	20mg	176	23	13.1
		40mg	199	33	16.6
		80mg	188	29	15.4
		小計	563	85	15.1
	申請用量外	5mg	1	0	0.0
		10mg	29	5	17.2
		小計	30	5	16.7
投与期間	6週未満		188	19	10.1
	6週～11週		152	31	20.4
	12週～25週		141	19	13.5
	26週～51週		26	8	30.8
	52週以上		85	13	15.3
	不明		1	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>13. 過量投与</p><p>13.1 症状 本剤の過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。</p><p>13.2 処置 本剤は血液透析によって除去されない。</p></div>
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>14. 適用上の注意</p><p>14.1 薬剤交付時の注意</p><p>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、更には穿孔をお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。</p><p>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 参照]</p></div> <p>(解説)</p> <p>14.1.1 日薬連発 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。</p> <p>14.1.2 本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されている⁵⁵⁾。そのため食後服用している患者さんには毎日食後に服用するよう指示すること。また、食後投与されている患者さんが空腹時に投与された場合には慎重に投与すること。</p>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

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

1) 一般症状、中枢神経系に及ぼす影響⁶⁴⁻⁷⁰⁾

テルミサルタンは 1,000mg/kg (経口) の用量でマウス、30mg/kg (経口) の用量でラットの一般症状に対して作用を示さなかった。中枢神経系の各種試験においても作用を示さなかった。

試験項目	動物	適用経路 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験項目
一般症状・行動に対する作用 (Irwin 法)	マウス	経口 (3)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。
睡眠時間に対する作用	マウス	経口 (6)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。
	ラット	経口 (11)	30	
痙攣作用 (電撃痙攣)	マウス	経口 (6)	10, 100, 1,000	拮抗及び増強作用を示さなかった。
痙攣作用 (ペンテト ラゾール痙攣)	マウス	経口 (10)	10, 100, 1,000	拮抗及び増強作用を示さなかった。
骨格筋に対する作用	マウス	経口 (10)	30	作用を示さなかった。
自発運動量に対する作用	マウス	経口 (6,7)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。
	ラット	経口 (11)	30	
鎮痛作用	マウス	経口 (5)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。
正常体温に対する作用	ラット	経口 (5)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験
(つづき)

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁷¹⁻⁷⁴⁾

呼吸及び心電図に対しては作用を示さなかったが、ウサギの血圧に対しては 0.1mg/kg (静脈内) の用量から有意な降圧作用を示し、下腿動脈血流量に対しては 1mg/kg (静脈内) から有意な増加作用を示した。

試験項目	動物	適用経路 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験項目
呼吸数に対する作用	ウサギ (麻酔)	静脈内 (5)	0.1, 1, 10	作用を示さなかった。
血流量に対する作用				頸動脈血流量に対して作用を示さなかった。下腿動脈血流量に対して 0.1mg/kg で一過性の減少、10mg/kg で増加させた。
血圧に対する作用				0.1mg/kg から有意な降圧作用を示した。
血圧に対する作用				作用を示さなかった。
心電図に対する作用				作用を示さなかった。
心電図に対する作用	イヌ	経口 (6,7)	5, 50, 500	作用を示さなかった。
脳血流に対する作用	ラット	経口 (11)	10	

3) 消化器系に及ぼす影響^{66,75,76)}

テルミサルタンはマウス及びラットの消化器系に対して作用を示さなかった。

試験項目	動物	適用経路 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験項目
小腸輸送能に対する作用	マウス	経口 (5,6)	10, 100, 1,000	作用を示さなかった。
	ラット	経口 (10)	10, 30	
胃排出能に対する作用	ラット	経口 (10)	10, 30	作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験
(つづき)

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響⁷⁷⁻⁷⁹⁾

モルモット回腸においてアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる用量-反応曲線に対しては作用を示さなかったが、 $10\mu\text{M}$ の濃度でセロトニンによる収縮を抑制した。

試験項目	動物	適用経路 (例数)	濃度 (μM)	試験成績
摘出回腸に対する作用 (アセチルコリン、ヒスタミン)	モルモット	<i>in vitro</i> (5, 6)	0.1, 1, 10	作用を示さなかった。
(塩化バリウム)		(6)		作用を示さなかった。
(セロトニン)		(8)		$10\mu\text{M}$ でセロトニン収縮を抑制した。

5) 腎機能に及ぼす影響⁸⁰⁻⁸⁴⁾

イヌの腎機能に対して 1mg/kg (経口) の用量からナトリウム利尿作用によると考えられる尿量及びナトリウム排泄量の増加が観察された。

試験項目	動物	適用経路 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験成績
血清 Na^+ 、 K^+ 、グルコース、クレアチニン、BUN	イヌ	経口 (7)	1 (12 日間)	12 日目に血清 K^+ が増加 ($4.7 \rightarrow 5.2\text{mL/kg}$)
血清 Na^+ 、 K^+ 、クレアチニン、蛋白質、グルコース、BUN	イヌ	経口 (8)	0.3, 1, 3	作用を示さなかった。
血清 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 、グルコース、クレアチニン、BUN	ラット (SHR)	経口 (8, 9)	0.3, 1, 3	作用を示さなかった。
血漿クレアチニン、BUN	ラット	経口 (5, 6)	50 (14 日間)	BUN が有意に増加 生理食塩液負荷により BUN は対照群レベルにまで低下
尿量、尿 pH	イヌ	経口 (8)	0.3, 1, 3	1、 3mg/kg において尿量が顕著に増加 ($2.75 \rightarrow 7.22$ 、 6.56mL/kg)
尿量	イヌ	静脈内 (7)	1 (12 日間)	12 日目に顕著な増加 ($2.96 \rightarrow 7.7\text{mL/kg}$)
尿量	イヌ	静脈内 (8)	0.03, 0.1, 0.3	0.1、 0.3mg/kg において顕著に増加 ($2.7 \rightarrow 8.5$ 、 7.0mL/kg)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験 (つづき)

試験項目	動物	適用経路 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験成績
尿量、尿 pH	ラット (SHR)	経口 (7-9)	3 (5日間) (10mg/kg 併用群あり)	作用を示さなかった。 HCTZ との併用群のみ尿量が増加
Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 、クレアチニン、グルコース、マイクロプロテインの排泄				作用を示さなかった。 HCTZ 併用群のCl ⁻ 排泄量が増加
Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 、クレアチニン、マイクロプロテイン、グルコースの排泄	イヌ	経口 (8)	0.3, 1, 3	1、3mg/kg において Na ⁺ 排泄が、3mg/kg において Cl ⁻ 排泄が顕著に増加
Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 、クレアチニンの排泄	イヌ	経口 (7)	1 (12日間)	投与1日目及び12日目に Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄が顕著に増加 Na ⁺
Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 、クレアチニンの排泄	イヌ	静脈内 (8)	0.03, 0.1, 0.3	すべての用量において Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄が顕著に増加

HCTZ : ヒドロクロロチアジド

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌの経口投与における最小致死量はいずれも 2000mg/kg 超であった^{85,86)}。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
ラット	経口	2,000	最小致死量 ♂♀ >2,000
イヌ	経口	1,000、2,000	最小致死量 ♂♀ >2,000

Ⅸ. 非臨床試験に関する

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 4、13 及び 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、クレアチニン及び電解質の増加、心臓重量の減少、腎臓の傍糸球体装置の過形成、胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められた。

これらの変化は、休薬により消失あるいは軽減し、投与期間の長期化に伴って所見が発現する用量が低下した。また、上記変化は他の AⅡ受容体拮抗薬やアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害薬においても報告されている。さらに、飲水として生理食塩液を与えた場合、これらの変化が消失又は軽減することが ACE 阻害薬にて報告されており、本剤においても生理食塩液補給により上記変化が消失又は軽減することが確認された。従って、上記の変化は本剤の薬理作用により生じたものであり、体重増加抑制、摂餌量の減少及び胃腸管粘膜の病変以外は器官組織の形態あるいは機能への障害を示唆するものではないと考え、毒性変化とは捉えなかった。

以上より、4、13 及び 26 週間経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10 未満、4 及び 1mg/kg/日と考えられた。イヌの 4、13 及び 52 週間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、毒性変化として捉えず、無毒性量はそれぞれ 10、5 及び 5mg/kg/日と考えられた。

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ラット ⁸⁷⁾	経口・4 週間	10, 50, 100, 200	無毒性量：10 未満
ラット ⁸⁸⁾	経口・4 週間 生理食塩液補給	100 (通常飲水) 100 (生理食塩液補給)	反復投与試験で認められた変化は生理食塩液補給により消失又は軽減
ラット ⁸⁹⁾	経口・13 週間	2, 4, 8, 32/500 ^{注)}	無毒性量：4
ラット ⁹⁰⁾	経口・26 週間	0.1, 1, 4, 50, 500	無毒性量：1
イヌ ⁹¹⁾	経口・4 週間	10, 40, 60, 160	無毒性量：10
イヌ ⁹²⁾	経口・13 週間	5, 10, 20, 50	無毒性量：5
イヌ ⁷³⁾	経口・52 週間	5, 50, 500	無毒性量：5

注) 投与開始後 8 日目から投与量を 32mg/kg/日から 500mg/kg/日に変更した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

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⁹³⁾、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)⁹⁴⁾ 及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)⁹⁵⁾ のいずれでも、代謝活性化系の有無に関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⁹⁶⁾ 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小さいと判断された。

試験項目	動物種	処置方法	処理濃度	試験結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~2,500 μ g/プレート 10~2,500 μ g/プレート	陰性 陰性
前進突然変異	チャイニーズハムスターV79細胞	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~100 μ g/mL 10~100 μ g/mL	陰性 陰性
染色体異常	ヒトリンパ球	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~150 μ g/mL 10~200 μ g/mL	125 μ g/mL 以上で陽性 陰性
小核	マウス	経口、単回	250, 500, 1,000	陰性

(4) がん原性試験

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⁹⁷⁾。しかしながら、C 細胞過形成及び C 細胞癌の発生にはそれぞれ対照群との間に有意な差はみられず、C 細胞の過形成、C 細胞腺腫及び 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。一方、マウスのがん原性試験では、対照群を含む各群に腫瘍性変化は発生したが、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^{98,99)}。以上より、テルミサルタンはラット及びマウスにおいてがん原性を示さないものと判断された。

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口、104 週	3, 15, 100	がん原性なし
マウス	経口 ♂ : 104 週 ♀ : 98~100 週	10, 100, 1,000	がん原性なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

- 1) 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：¹⁰⁰⁾
15mg/kg/日以上雄及び5mg/kg/日以上雌で体重増加の抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率及び胎児には、投薬の影響は認められなかった。雌雄親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雄で5mg/kg/日、雌で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/日であった。
- 2) ラットの胎児器官形成期投与試験：¹⁰¹⁾
5mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。次世代児では、胎児に対する影響は認められなかったが、自然出産群の50mg/kg/日で、出生児の1日齢体重が低下した。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は50mg/kg/日であった。また、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/日であった。
- 3) ウサギの胎児器官形成期投与試験：⁵⁷⁾
胃潰瘍による死亡を避けるために生理食塩水を飲水として与えた。45mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少がみられ、1匹が死亡した。また、45mg/kg/日では着床後死亡率の増加がみられたが、催奇形性は認められなかった。従って、母動物及び胎児に対する無毒性量は15mg/kg/日であった。
- 4) ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験：¹⁰²⁾
15mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg/日以上で4日生存率の有意な低下がみられ、50mg/kg/日で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。母動物に対する一般毒性及び生殖能に対する無毒性量ならびに次世代児に対する無毒性量は5mg/kg/日であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験 (つづき)

試験項目	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
受胎能	ラット	経口 ♂交配前 28 日から 交配期間 ♀交配 14 日前から 妊娠 6 日	5, 15, 100	無毒性量親 動物一般毒 性：♂：5 ♀：5 未満 生殖能：100 次世代児： 100
器官形成期	ラット	経口 妊娠 7～16 日	5, 15, 50	無毒性量母 動物：一般毒 性：5 未満 生殖能：50 胎児：50 出生児：15
	ウサギ	経口 ^{注)} 妊娠 6～18 日	5, 15, 45	無毒性量母 動物：15 胎児：15
出生前出生後 発生	ラット	経口 妊娠 6 日～出生後 21 日	5, 15, 50	無毒性量母 動物：一般毒 性：5 生殖能：5 出生児：5

注) 胃潰瘍による死亡を防ぐために、生理食塩液を飲水として与えた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製 剤：ミカルデイス錠 20mg、ミカルデイス錠 40mg、ミカルデイス錠 80mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）</p> <p>有効成分：テルミサルタン 該当しない</p>																				
2. 有効期間	有効期間：3年																				
3. 包装状態での貯法	<p>室温保存 （「4. 取扱い上の注意」の項参照）</p>																				
4. 取扱い上の注意	<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>分包後は吸湿して軟化、黄変することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。</p>																				
5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：有り、 くすりのしおり：有り</p>																				
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：無し</p> <p>同 効 薬：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、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン</p>																				
7. 国際誕生年月日	1998年11月10日																				
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1" data-bbox="470 1288 1428 1579"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミカルデイス錠 20mg</td> <td>2004年8月27日*</td> <td>21600AMZ0054 1000</td> <td>2004年12月15日</td> <td>2005年1月18日</td> </tr> <tr> <td>ミカルデイス錠 40mg</td> <td>2004年8月27日*</td> <td>21600AMZ0054 2000</td> <td>2004年12月15日</td> <td>2005年1月18日</td> </tr> <tr> <td>ミカルデイス錠 80mg</td> <td>2010年6月9日</td> <td>22200AMX0037 5000</td> <td>2010年9月24日</td> <td>2010年10月7日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	ミカルデイス錠 20mg	2004年8月27日*	21600AMZ0054 1000	2004年12月15日	2005年1月18日	ミカルデイス錠 40mg	2004年8月27日*	21600AMZ0054 2000	2004年12月15日	2005年1月18日	ミカルデイス錠 80mg	2010年6月9日	22200AMX0037 5000	2010年9月24日	2010年10月7日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																	
ミカルデイス錠 20mg	2004年8月27日*	21600AMZ0054 1000	2004年12月15日	2005年1月18日																	
ミカルデイス錠 40mg	2004年8月27日*	21600AMZ0054 2000	2004年12月15日	2005年1月18日																	
ミカルデイス錠 80mg	2010年6月9日	22200AMX0037 5000	2010年9月24日	2010年10月7日																	
	*：製造承認年月日																				

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない																				
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知日：2013年6月13日 薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）																				
11. 再審査期間	8年間：2002年10月8日（ミカルデイスカプセル製造販売承認日）～2010年10月7日（終了）																				
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める提示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。																				
13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="467 987 663 1088">販売名</th> <th data-bbox="663 987 876 1088">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th data-bbox="876 987 1082 1088">個別医薬品コード (YJコード)</th> <th data-bbox="1082 987 1238 1088">HOT番号 (9桁)</th> <th data-bbox="1238 987 1430 1088">レセプト電算処理システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="467 1088 663 1167">ミカルデイス錠 20mg</td> <td data-bbox="663 1088 876 1167">2149042F1025</td> <td data-bbox="876 1088 1082 1167">2149042F1025</td> <td data-bbox="1082 1088 1238 1167">116582102</td> <td data-bbox="1238 1088 1430 1167">620002429</td> </tr> <tr> <td data-bbox="467 1167 663 1245">ミカルデイス錠 40mg</td> <td data-bbox="663 1167 876 1245">2149042F2021</td> <td data-bbox="876 1167 1082 1245">2149042F2021</td> <td data-bbox="1082 1167 1238 1245">116583802</td> <td data-bbox="1238 1167 1430 1245">620002430</td> </tr> <tr> <td data-bbox="467 1245 663 1323">ミカルデイス錠 80mg</td> <td data-bbox="663 1245 876 1323">2149042F3028</td> <td data-bbox="876 1245 1082 1323">2149042F3028</td> <td data-bbox="1082 1245 1238 1323">119991802</td> <td data-bbox="1238 1245 1430 1323">621999101</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (9桁)	レセプト電算処理システム用コード	ミカルデイス錠 20mg	2149042F1025	2149042F1025	116582102	620002429	ミカルデイス錠 40mg	2149042F2021	2149042F2021	116583802	620002430	ミカルデイス錠 80mg	2149042F3028	2149042F3028	119991802	621999101
販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (9桁)	レセプト電算処理システム用コード																	
ミカルデイス錠 20mg	2149042F1025	2149042F1025	116582102	620002429																	
ミカルデイス錠 40mg	2149042F2021	2149042F2021	116583802	620002430																	
ミカルデイス錠 80mg	2149042F3028	2149042F3028	119991802	621999101																	
14. 保険給付上の注意	該当しない																				

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 肝障害患者での薬物動態試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: トー27) [0004003943]
- 2) Tatami, S. et al . : Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19 (1) : 15. (PMID: 15499165) [0004009011]
- 3) 荻原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S7.[0004003891]
- 4) 荻原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S33 . [0004003892]
- 5) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S63 . [0004003894]
- 6) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S103 . [0004003896]
- 7) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (9) : 639.[0004003936]
- 8) 社内資料 有効性のまとめ (2004年8月27日承認) [0004029428]
- 9) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S139 . [0004003898]
- 10) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S209 . [0004003902]
- 11) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S121 . [0004003897]
- 12) 荒川 規矩男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S169 . [0004003899]
- 13) 阿部 圭志 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S253 . [0004003907]
- 14) 再審査報告書
- 15) 社内資料 in vitro での受容体結合試験および機能的試験における BIBR0277SE の詳細な特性 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー16) [0004003832]
- 16) 社内資料 ウサギ大動脈リング標本を用いた in vitro での非ペプチド性拮抗薬の特性の解明 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー18) [0004003833]
- 17) Wiene, W. : Br Pharmacol. 1993;110 (1) :245 . (PMID: 8220885) [0004001508]
- 18) Wiene, W. : Cardiovascular Drug Reviews. 2000;18 (2) : 127 . [0004002117]
- 19) 社内資料 心機能に及ぼす影響の検討(海外) (2004年8月27日承認 CTD添付資料: トー21) [0004003912]
- 20) 社内資料 腎機能に及ぼす影響の検討(海外) (2004年8月27日承認 CTD添付資料: トー23) [0004003913]
- 21) 社内資料 腎性高血圧ラットの血圧および心拍数に対する BIBR 277 SE の単回投与および反復投与の影響 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー4~6) [0004003840]
- 22) 社内資料 薬効薬理試験 (高血圧ラット) (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー1) [0004003839]
- 23) 社内資料 薬効薬理試験 (正常血圧ラット) (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー11) [0004003834]
- 24) van Meel, JCA. : Arzneimittelforschung. 1996;46 (8) : 755 . (PMID: 9125273) [0004001500]
- 25) 社内資料 薬効薬理試験(サル作用持続時間) (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ホー9, 10) [0004003841]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 26) 社内資料 薬効薬理試験 (サル降圧作用) (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: ホー10) [0004003842]
- 27) 社内資料 薬効薬理試験 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: ホー14) [0004003835]
- 28) Wielen, W.: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2001;2 (2) : 123 . (PMID: 11881111) [0004003857]
- 29) 社内資料 薬効薬理試験 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: ホー15) [0004003836]
- 30) 荻原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S271 . [0004003908]
- 31) 荻原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S235 . [0004003906]
- 32) 社内資料 健康成人での薬物動態試験 (原資料) (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー37) [0004003843]
- 33) 社内資料 健康成人での薬物動態試験 (要約) (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー38) [0004003718]
- 34) 社内資料 カプセル剤と錠剤の生物学的同等性試験[0004011589]
- 35) 社内資料 ミカルディス錠 20mg と錠 40mg 含量が異なる製剤の生物学的同等性の評価[0004029208]
- 36) 社内資料 錠 40mg と錠 80mg の生物学的同等性試験 (2004年8月27日承認 CTD 2.7.6.1) [0004029209]
- 37) 入江 伸 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S201 . [0004003901]
- 38) 社内資料 単回静脈内投与および単回経口投与後の ^{14}C BIBR 277 SE の代謝および薬物動態[0004003717]
- 39) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1312 . (PMID: 11185629) [0004000293]
- 40) 社内資料 ラットにおける ^{14}C -BIBR 277 SE 吸収部位の検討 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー11) [0004003741]
- 41) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE のラットにおける反復経口投与後の組織内放射能濃度 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー16) [0004003742]
- 42) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE のラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー15) [0004003743]
- 43) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の胎盤通過 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー34) [0004003720]
- 44) 社内資料 ^{14}C -BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の乳汁中移行 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー35) [0004003729]
- 45) 社内資料 血漿蛋白結合率試験 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー17) [0004003740]
- 46) 社内資料 ラットにおける薬物動態 (2004年8月27日承認 CTD 添付資料: へー21) [0004003730]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 47) 社内資料 ラットにおけるグルクロン酸抱合反応 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ヘー25) [0004003731]
- 48) 社内資料 主要代謝物の構造 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ヘー23) [0004003732]
- 49) 社内資料 ラットにおける薬物動態 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ヘー24) [0004003733]
- 50) 社内資料 チトクロム450酵素誘導 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ヘー30) [0004003734]
- 51) 社内資料 チトクロムP450に依存する代謝反応に関する *in vitro* 阻害試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ヘー31) [0004003736]
- 52) 社内資料 代謝物の作用に関する薬理試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ホー30) [0004003744]
- 53) Ishiguro N. *et al.* : Drug Mtab Disipos. 2006 ; 34 : 1109. (PMID: 16611857) (0005000839)
- 54) Stangier, J. *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1365. (PMID: 11185635) [0004003928]
- 55) 荻原 俊男 ほか: 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S183 . [0004003900]
- 56) Alwan, S. *et al.* : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005;73 (2) : 123. (PMID: 15669052) [0004023362]
- 57) 社内資料 ウサギ胎児の器官形成期投与試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ニー12) [0004003796]
- 58) Parving, H. H. *et al.* : N Engl J Med. 2012;367 (23) :2204. (PMID: 23121378) [0004035393]
- 59) Stangier, J *et al.* : J Clin Pharmacol. 2000;40 : 1373. (PMID: 11185636) [0004003929]
- 60) Makani, H. *et al.* : BMJ. 2013;346 : f360. (PMID: 23358488) [0004035341]
- 61) Pirson, Y. *et al.* : Am J Kidney Dis. 1986; (8 5) : 338. (PMID: 3538858) [0004023456]
- 62) Johnson, AG. *et al.* : Ann Intern Med. 1994;121 (4) : 289. (PMID: 8037411) [0004023363]
- 63) Tonkin, AL. *et al.* : Baillieres Clin Rheumatol. 1988;2 (2) : 455. (PMID: 3066502) [0004023460]
- 64) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける一般行動に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ホー31~49, 参ホー11) [0004003745]
- 65) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおけるアモバルピタール (75 mg/kg、腹腔内投与) により誘発された睡眠時間に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2004年8月27日承認 CTD添付資料:ホー31~49, 参ホー11) [0004003746]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 66) 社内資料 マウスおよびラットにおける経口投与での BIBR 277 SE に関する一般薬理試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003765]
- 67) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける電撃誘発痙攣およびペンテトラゾール誘発痙攣に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003748]
- 68) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける自発運動 (回転ケージ法) に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003749]
- 69) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける疼痛反応に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003750]
- 70) 社内資料 一般薬理試験/ラットにおける体温に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003751]
- 71) 社内資料 一般薬理試験/麻酔下の正常血圧ウサギにおける呼吸数および血流量 (頸動脈および大腿動脈) に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003752]
- 72) 社内資料 一般薬理試験/麻酔下の正常血圧ウサギの血圧、心拍数および心電図に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003753]
- 73) 社内資料 イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー9, 参ニー8) [0004003793]
- 74) 社内資料 高血圧自然発症ラットにおける脳血流量に対するテルミサルタンの影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003754]
- 75) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003755]
- 76) 社内資料 一般薬理試験/マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響 (II) (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003756]
- 77) 社内資料 一般薬理試験/ヒスタミンおよびアセチルコリンにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003757]
- 78) 社内資料 一般薬理試験/塩化バリウムにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料: ホー31~49, 参ホー11) [0004003758]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 79) 社内資料 一般薬理試験／セロトニン (5-HT) により誘発したモルモット
摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ホー31～49, 参ホー11) [0004003759]
- 80) 社内資料 一般薬理試験／BIBR 277 SE 意識下イヌにおける水、電解質お
よびクレアチニンの腎排泄に対する反復経口投与の影響 (2004 年 8 月 27
日承認 CTD 添付資料：ホー31～49, 参ホー11) [0004003760]
- 81) 社内資料 一般薬理試験／意識下イヌにおける腎機能および肝機能に対す
る 0.3、1.0 および 3.0 mg/kg 経口投与の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ホー31～49, 参ホー11) [0004003761]
- 82) 社内資料 一般薬理試験／慢性高血圧ラット (SHR) における水、電解質、
腎機能のマーカ－の腎排泄および血圧に対する BIBR 277 SE (3 mg/kg)
および HCT (10 mg/kg) 単剤および両剤の併用による反復経口投与 (5 日
間) の影響 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料：ホー31～49, 参ホ
ー11) [0004003762]
- 83) 社内資料 ラットに対する 2 週間にわたる BIBR 277 経口投与後の血中尿
素窒素濃度およびクレアチニン濃度に対するナトリウム負荷の影響
(2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料：ホー31～49, 参ホー11)
[0004003763]
- 84) 社内資料 一般薬理試験：意識下イヌにおける水、クレアチニンおよび電
解質の腎排泄に対する 0.03、0.1 および 0.3 mg/kg 静脈内投与の影響 (2004
年 8 月 27 日承認 CTD 添付資料：ホー31～49, 参ホー11) [0004003764]
- 85) 社内資料 ラット単回経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添
付資料：ニー1) [0004003774]
- 86) 社内資料 イヌ単回経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添付
資料：ニー2) [0004003775]
- 87) 社内資料 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ニー3) [0004003776]
- 88) 社内資料 生理食塩液補給ラット 4 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月
27 日承認 CTD 添付資料：ニー4) [0004003777]
- 89) 社内資料 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ニー5) [0004003778]
- 90) 社内資料 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ニー6) [0004003779]
- 91) 社内資料 イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD 添
付資料：ニー7) [0004003791]
- 92) 社内資料 イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (2004 年 8 月 27 日承認 CTD
添付資料：ニー8) [0004003792]
- 93) 社内資料 ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験 (2004 年 8 月
27 日承認 CTD 添付資料：ニー16) [0004003800]

XI. 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 94) 社内資料 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー14) [0004003798]
- 95) 社内資料 培養細胞を用いた遺伝子前進突然変異試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー15) [0004003799]
- 96) 社内資料 マウス骨髄を用いた小核試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー17) [0004003801]
- 97) 社内資料 ラットがん原性試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー18) [0004003802]
- 98) 社内資料 マウスがん原性試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー19) [0004003803]
- 99) 社内資料 マウスがん原性試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー20) [0004003804]
- 100) 社内資料 ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー10) [0004003947]
- 101) 社内資料 ラット胎児の器官形成期投与試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー11) [0004003795]
- 102) 社内資料 ラット出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験 (2004年8月27日承認 CTD添付資料: ニー13) [0004003797]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカにおいては1997年9月に承認申請が行われ、ヨーロッパでは1997年10月に中央認可方式により承認申請が行われた。アメリカでは1998年11月、ヨーロッパでは1998年12月に承認されて以来、世界102カ国で発売されている。(2020年6月現在)

外国における発売状況：アメリカにおいて1998年11月、MICARDISを発売した。剤形は錠剤であり、本邦における効能・効果、用法・用量とは異なっている。

国名	アメリカ合衆国
販売名	MICARDIS (ミカルディス)
会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc (. BIPI)
剤形・含量	テルミサルタンとして20mg、40mg又は80mgを含有する錠剤
承認取得年月	1998年11月
効能・効果	<p>1. 高血圧症 本剤は高血圧の治療を適応としている。 単剤使用、又は他の降圧薬と併用が可能である。</p> <p>2. 心血管リスクの減少 本剤はACE阻害薬を投与できない、主要心血管イベント進展リスクが高い、55歳以上の患者における、心筋梗塞、脳卒中又は心血管系の原因による死亡のリスク減少を適応としている。 心血管系イベントが高リスクであることは、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性脳虚血発作の既往、又は、臓器障害が確認された高リスク糖尿病(インスリン依存性又は非依存性)によって確認される。 本剤は他の必要な治療(高血圧治療、抗血小板治療、高脂血症治療など)に追加して使用される。本適応の背景となる試験は、比較対照薬であるACE阻害薬の効果の重要な部分について証明できなかった可能性を否定できない。ACE阻害薬の使用を第一に考慮し、空咳だけのために中止された場合は、空咳が回復した後にACE阻害薬の再投与を考慮すること。本剤をACE阻害薬と併用投与することは推奨されない。</p>
用法・用量	<p>1. 高血圧症 本剤の投与量は個人の症状に応じて決めること。また、通常の推奨開始用量は1日40mgである。降圧反応は20~80mgの間で用量相関性がある。 降圧効果のほとんどは2週間以内にあらわれ最大効果は一般的に4週間後に得られる。本剤80mgによる降圧効果よりさらなる降圧効果が必要な際には利尿薬の投与を推奨する。 高齢患者や血液透析を含む腎障害を伴う患者に対する初回投与量の調整は必要ない。透析を受けている患者は起立性低血圧を起こすことがあるので血圧を十分に監視する必要がある。 本剤はその他の降圧薬と併用可能である。 本剤は食後又は空腹時に投与することができる。</p> <p>2. 心血管リスクの減少 本剤の推奨用量は1日1回80mgを食後又は空腹時に投与する。 本剤の80mg未満が心血管系イベント発症及び死亡リスクの減少に有効か否か明らかでない。 心血管系リスク減少のために本剤を投与開始する際には、血圧モニタリングを行い、必要に応じて適切な降圧薬治療の調整を行う。</p>
禁忌	有効成分あるいは賦形剤に対して過敏症のある患者

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (つづき)

国名	欧州
販売名	MICARDIS (ミカルディス)
会社名	Boehringer Ingelheim Pharma KG (BIPKG)
剤形・含量	テルミサルタンとして 20mg、40mg 又は 80mg を含有する錠剤
承認取得年月	1998 年 12 月
効能・効果	<p><u>高血圧症</u> 成人の本態性高血圧の治療</p> <p><u>心血管予防</u> 以下の患者における心血管系イベント発症率の減少 i) 明らかなアテローム血栓性心血管疾患 (冠動脈疾患、脳卒中又は末梢動脈疾患の既往) ii) 標的臓器障害を伴う 2 型糖尿病</p>
用法・用量	<p><u>本態性高血圧の治療</u> 通常有効用量は、1 日 1 回 40mg である。患者によっては 20mg/日 で効果がある場合がある。目標血圧に到達しない場合、本剤の用量を最高 80mg 1 日 1 回まで増量することができる。また、ヒドロクロチアジド等のサイアザイド系利尿薬と併用効果も認められており、併用により降圧作用を増すことが示されている。最大の降圧作用は一般に治療開始 4~8 週間後に得られるので、増量する場合は、このことを考慮すること。</p> <p><u>心血管予防</u> 推奨用量は 1 日 1 回 80mg である。本剤の 80mg 未満が心血管系イベント発症率の減少に有効か否か明らかでない。心血管系イベント発症率の減少のために本剤を投与開始する際には、綿密な血圧モニタリングを行い、必要に応じて適切な降圧薬治療の調整を行う。</p> <p>本剤は食後又は空腹時に投与することができる。</p> <p><u>腎障害</u> 軽症・中等症の腎障害患者に対しては用量調整の必要はない。重症腎障害又は血液透析患者に対しては十分な使用経験がない。これらの患者には 20mg の低用量から開始する。</p> <p><u>肝障害</u> 軽症・中等症の肝障害患者に対しては、1 日 1 回 40mg までである。</p> <p><u>高齢者</u> 用量調整の必要はない。</p> <p><u>小児</u> 18 歳未満の小児に対しては、安全性及び有効性が確立していないので推奨されない。</p>
禁忌	<p>有効成分あるいは賦形剤に対して過敏症のある患者 妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の患者 胆道閉塞性障害の患者 重症肝障害の患者 アリスキレン含有製剤を併用している糖尿病もしくは腎機能障害 (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) 患者</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報（米国 FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 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本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上投与群で出生児の 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。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

	分類
米国の添付文書 (2018年2月)	<p>Pregnancy Risk Summary MICARDIS can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Studies in rats and rabbits with telmisartan showed fetotoxicity only at maternally toxic doses. When pregnancy is detected, discontinue MICARDIS as soon as possible. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of telmisartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Telmisartan is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant including hypotension, hyperkalemia and renal impairment, advise a nursing woman not to breastfeed during treatment with MICARDIS.</p>
オーストラリア の分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2019年9月)	<p>Category D Drugs which have caused, are suspected to have caused or maybe expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床 支援情報 (つづき)

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりである。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年2月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Neonates with a history of in utero exposure to MICARDIS If oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.
欧州の添付文書 (2018年9月)	Paediatric population The safety and efficacy of Micardis in children and adolescents aged below 18 years have not been established.

XIII. 備 考

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | (1) 粉碎
個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
個別に照会すること |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

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

002455-J