

2017年5月(改訂第17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2008に準拠して作成

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

# ミカムロ<sup>®</sup> 配合錠 AP

# ミカムロ<sup>®</sup> 配合錠 BP

## Micamlo<sup>®</sup> Combination Tablets AP

## Micamlo<sup>®</sup> Combination Tablets BP

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

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	ミカムロ配合錠AP: 1錠中 テルミサルタン40mg/アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)含有 ミカムロ配合錠BP: 1錠中 テルミサルタン80mg/アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)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 薬価基準収載年月日 発売年月日	ミカムロ配合錠AP	ミカムロ配合錠BP
	製造販売承認年月日: 2010年7月23日	2012年12月21日
	薬価基準収載年月日: 2010年9月17日	2013年5月31日
	発売年月日: 2010年10月7日	2013年5月31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 発売: アステラス製薬株式会社	
医薬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 TEL 0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.bij-kusuri.jp/">http://www.bij-kusuri.jp/</a> アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <a href="https://amn.astellas.jp/">https://amn.astellas.jp/</a>	

本IFは2017年5月改訂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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」  
<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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

## 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。

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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名(命名法)	3	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	6	
2. 製剤の組成	6	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	
11. 力価	8	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	
14. その他	8	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
3. 臨床成績	10	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	
2. 薬理作用	14	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	15	
2. 薬物速度論的パラメータ	18	
3. 吸収	19	
4. 分布	19	
5. 代謝	20	
6. 排泄	21	
7. 透析等による除去率	22	
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		
1. 警告内容とその理由	23	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23	
5. 慎重投与と内容とその理由	23	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25	
7. 相互作用	27	
8. 副作用	30	
9. 高齢者への投与	35	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	36	
11. 小児等への投与	36	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36	
13. 過量投与	36	
14. 適用上の注意	38	
15. その他の注意	38	
16. その他	38	
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		
1. 薬理試験	39	
2. 毒性試験	39	
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		
1. 規制区分	42	
2. 有効期間又は使用期限	42	
3. 貯法・保存条件	42	
4. 薬剤取扱い上の注意点	42	
5. 承認条件等	42	
6. 包装	42	
7. 容器の材質	42	
8. 同一成分・同効薬	42	
9. 国際誕生年月日	42	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42	
11. 薬価基準収載年月日	42	
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	43	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43	
14. 再審査期間	43	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43	
16. 各種コード	43	
17. 保険給付上の注意	43	

**XI. 文 献**

- 1. 引用文献 ..... 44
- 2. その他の参考文献 ..... 46

**XII. 参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況 ..... 47
- 2. 海外における臨床支援情報 ..... 49

**XIII. 備 考**

- その他の関連資料 ..... 51

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

高血圧治療ガイドライン(JSH2009)では、脳卒中や心筋梗塞などの心血管病を予防することを目的として、降圧目標値が設定されている。しかしながら高血圧患者の約半数は、いまだ血圧管理が不十分であり、厳格な血圧管理が求められている。血圧管理が不十分な患者に対して同一の降圧薬を増量するだけでは効果に限界があり、また、副作用が起りやすくなる。そこで適切な降圧薬の配合剤を用いることにより、服薬錠数を少なくして服薬アドヒアランスを向上し、より強力な降圧効果を得ることが期待できる。

JSH2009において、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)とカルシウム拮抗薬(CCB)の併用治療は推奨される組み合わせの一つに挙げられている。

テルミサルタンは強力で持続的な降圧効果を示すARBであり、同様に強力で作用持続性が高いジヒドロピリジン系CCBであるアムロジピンと併用することにより、24時間にわたる強力で安定した降圧効果が期待できる。

以上のことから、ベーリンガーインゲルハイム社ではテルミサルタンとアムロジピンの併用による降圧効果の増強および服薬アドヒアランス向上を期待し、2剤の配合剤の開発に着手した。米国では2009年10月に、欧州では2010年10月に承認を取得しており、日本では2010年7月にミカムロ配合錠AP、2012年12月にミカムロ配合錠BPの製造販売承認を取得した。

2014年2月に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。

## 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(ミカルディス)とアムロジピン5mgの合剤です。

- テルミサルタン40mgを配合したミカムロ配合錠APとテルミサルタン80mgを配合したミカムロ配合錠BPの2規格があります。

2. 強力な降圧効果を示します。(12ページ参照)

3. 24時間にわたる持続的な降圧効果を示します。(ABPM) (13ページ参照)

4. 国内における臨床試験では、869例にテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgが投与され、26例(3.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められました。

主な副作用は浮動性めまい(0.5%、4/869例)、体位性めまい(0.3%、3/869例)等でした。(承認時)

国内における特定使用成績調査(長期使用に関する調査)では、調査症例1,109例中60例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められました。

主な副作用は浮動性めまい(0.5%、5/1,109例)、肝機能異常(0.4%、4/1,109例)等でした。(再審査終了時)

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」「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」が報告されています。(30ページ参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミカムロ配合錠AP

ミカムロ配合錠BP

#### (2) 洋名

Micamlo Combination Tablets AP

Micamlo Combination Tablets BP

#### (3) 名称の由来

ミカルデイスとアムロジピンベシル酸塩の配合錠であることから、ミカルデイスのミック (Mic) とアムロジピンのアムロ (amlo) を取って、ミカムロ (Micamlo) と命名。

### 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)

#### (3) ステム

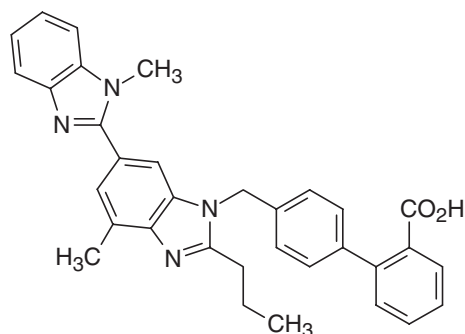
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬: -sartan

カルシウム拮抗薬、nifedipine誘導体: -dipine

### 3. 構造式又は示性式

#### 4. 分子式及び分子量

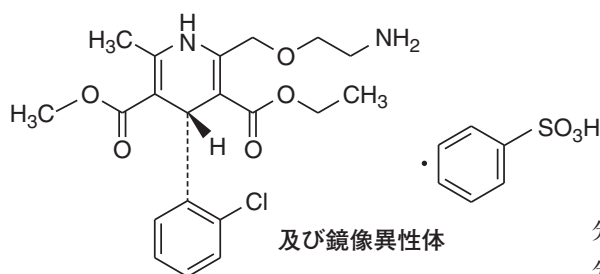
[テルミサルタン]



分子式:  $C_{33}H_{30}N_4O_2$

分子量: 514.62

[アムロジピンベシル酸塩]



分子式:  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量: 567.05

## II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)	〔テルミサルタン〕 4'-[4-Methyl-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1 <i>H</i> -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 <i>RS</i> )-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	治験番号: BIBR277ACT
7. CAS登録番号	〔テルミサルタン〕 144701-48-4 〔アムロジピンベシル酸塩〕 111470-99-6; ベシル酸塩 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。

##### (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。

##### (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〕  $pK_{a1}=3.5$   $pK_{a2}=4.1$   $pK_{a3}=6.0$   
 〔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〕  $\log P=3.2$ (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。

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

[テルミサルタン]

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)	6ヵ月	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ヵ月	褐色ガラス瓶(密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶(開栓)	変化なし
		40℃、75%R.H. (暗所)			
光	キセノンランプ 照射	$2.2 \times 10^6$ 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ヵ月	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]

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

本品のメタノール溶液

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと一致、臭化カリウム錠剤法

[アムロジピンベシル酸塩]

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 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] 電位差滴定法

[アムロジピンベシル酸塩] 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, 規格  
及び性状

区別：錠剤(フィルムコート錠)

性状：

販売名	剤形・色調	外 形		
ミカムロ配合錠AP	淡赤色の フィルムコート錠			
		直径	厚さ	重さ
		約8.5mm	約4.0mm	約0.25g
ミカムロ配合錠BP	淡赤色の フィルムコート錠			
		直径	厚さ	重さ
		約11mm	約4.9mm	約0.49g

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

ミカムロ配合錠AP：A1

ミカムロ配合錠BP：A3

(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

ミカムロ配合錠AP：

1錠中にテルミサルタン40mg/アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。

ミカムロ配合錠BP：

1錠中にテルミサルタン80mg/アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

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

該当資料なし

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

ミカムロ配合錠AP：

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験	25℃、60%R.H. (暗所)	36ヵ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>注1)</sup>	変化および変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 <sup>注2)</sup>		
加速試験	40℃、75%R.H. (暗所)	6ヵ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>注1)</sup>	変化および変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 <sup>注2)</sup>		
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1ヵ月	無包装	変化および変動は認められなかった。
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	1ヵ月	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	変化および変動は認められなかった。
	湿度	25℃、75%R.H. (暗所)	1ヵ月	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	変化およ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 <sup>6</sup> ルクス・h <sup>注3)</sup>	無包装	変化および変動は認められなかった。

注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

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、500錠包装)

注3) 照度約3×10<sup>4</sup>lx(近紫外放射エネルギー約200W/m<sup>2</sup>)の光を、約40時間照射した。

ミカムロ配合錠BP：

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)	24ヵ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>注1)</sup>	変化および変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 <sup>注2)</sup>		
加速試験	40℃、75%R.H. (暗所)	6ヵ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>注1)</sup>	変化および変動は認められなかった。	
			褐色ガラス瓶包装 <sup>注2)</sup>		
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1ヵ月	無包装	変化および変動は認められなかった。
				PTP包装	
	湿度	25℃、93%R.H. (暗所)	1ヵ月	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	変化および変動は認められなかった
	湿度	25℃、75%R.H. (暗所)	1ヵ月	無包装	変化および変動は認められなかった。
				PTP包装	変化および変動は認められなかった。
光	キセノンランプ	1.3×10 <sup>6</sup> ルクス・h, 600W・h/m <sup>2</sup>	無包装	変化および変動は認められなかった。	

注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

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)

#### IV. 製剤に関する項目

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)	該当しない
7. 溶出性	(方法) 日局溶出試験法により試験を行う。  〔テルミサルタン〕パドル法、毎分50回転 試験液：日局溶出試験2液、900mL 定量法：液体クロマトグラフィー 規格値：(ミカムロ配合錠AP) 30分間の溶出率が80%以上 (ミカムロ配合錠BP) 45分間の溶出率が80%以上  〔アムロジピンベシル酸塩〕回転バスケット法、毎分75回転 試験液：日局溶出試験1液、900mL 定量法：液体クロマトグラフィー 規格値：(ミカムロ配合錠AP) 30分間の溶出率が75%以上 (ミカムロ配合錠BP) 45分間の溶出率が80%以上
8. 生物学的試験法	該当資料なし
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. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

## 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、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

テルミサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

#### • 高血圧症

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

② ミカムロ配合錠AP(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg)については、原則として、テルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

③ ミカムロ配合錠BP(テルミサルタン/アムロジピンとして80mg/5mg)については、原則として、テルミサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

- テルミサルタン80mg
- テルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgの併用
- ミカムロ配合錠AP

④ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mgを超えて投与しないこと。[「慎重投与」の項(24ページ)参照]

#### (解 説)

テルミサルタン40mg又はアムロジピン5mgで効果不十分な高血圧患者においてテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤の上乗せ降圧効果が認められたこと、テルミサルタン80mgで効果不十分な高血圧患者においてテルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤の上乗せ降圧効果が認められたこと、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤の降圧効果はテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤を上回ったこと、テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤および80mg/5mg配合剤の長期にわたる良好な血圧コントロールと安全性が確認されたことから、上記の用法および用量を設定した。また、第一選択薬として使用した場合に過度な血圧低下のおそれがあることから、「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。」を付記した。

## V. 治療に関する項目

### 2. 用法及び用量 (つづき)

テルミサルタンについては、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を経口投与したとき、健康成人に比較しC<sub>max</sub>は4.5倍及び3倍高く、AUC<sub>0-∞</sub>は2.5倍及び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)<sup>1)</sup>。

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>が高くなることが示されている(日本人及び外国人データ)<sup>2)</sup>。テルミサルタンの大部分は胆汁を介して糞中に排泄されるため、肝機能が障害されるとテルミサルタンのクリアランスが低下することがある。このためテルミサルタン錠の添付文書では、用法・用量に関連する使用上の注意として「肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする」とし、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重に投与するように指示されている。

アムロジピンについては、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、t<sub>1/2</sub>の延長およびAUCの増大が認められた<sup>3)</sup>。

したがって、本剤の「用法・用量に関する使用上の注意」においても、「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」と設定した。

### 3. 臨床成績

#### (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配合剤および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	オープン長期投与試験	本態性高血圧患者に対するT40/A5mg配合剤および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
外国 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配合剤および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

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

#### 1) 比較対照試験

アムロジピン5mg<sup>4)</sup>およびテルミサルタン40mg<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

[岡崎 浩太郎 ほか：社内資料 検証試験]

[村井 雅子 ほか：社内資料 検証試験]

[坂本 祐史 ほか：社内資料 検証試験]

[坂本 祐史 ほか：社内資料 比較試験]

#### 2) 長期投与試験

第Ⅲ相検証試験<sup>4,5)</sup>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<sup>8,9)</sup>。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。

[檜垣 実男 ほか：新薬と臨床 2010；59(8)：1344.]

[黒木 大介 ほか：社内資料 長期投与試験]

### (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<sup>10)</sup>。

[岩井 孝一 ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験]

### (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



V. 治療に関する項目

2) 比較試験

① 日本人データ<sup>4-7)</sup>

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 <sup>a)</sup>		投与前値 平均値 (SD)	下降度 <sup>a)</sup>	
			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) <sup>b)</sup> [3.98, 6.23]	144.64 (11.75)	13.04 (0.88)	7.27(0.85) <sup>b)</sup> [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) <sup>b)</sup> [6.41, 9.63]	145.66 (12.18)	17.86 (0.86)	11.35(1.12) <sup>b)</sup> [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) <sup>b)</sup> [7.09, 11.18]	143.70 (13.80)	18.37 (1.10)	14.88(1.55) <sup>b)</sup> [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 <sup>c)</sup>	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

[岡崎 浩太郎 ほか：社内資料 検証試験]

[村井 雅子 ほか：社内資料 検証試験]

[坂本 祐史 ほか：社内資料 検証試験]

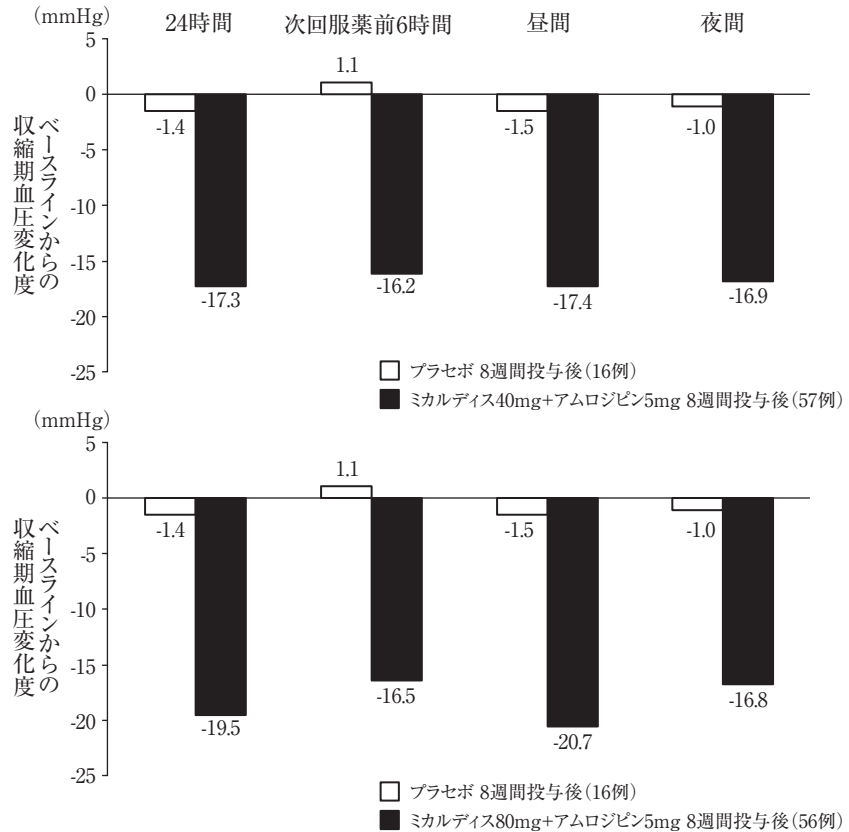
[坂本 祐史 ほか：社内資料 比較試験]

V. 治療に関する項目

2) 比較試験(つづき)

② 外国人データ<sup>11)</sup>

ステージI~II(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。



[White WB. *et al.* : Blood Pressure Monitoring. 2010 ; 15(4) : 205.]

3) 安全性試験

第Ⅲ相検証試験<sup>4,5)</sup>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<sup>8,9)</sup>。

[岡崎 浩太郎 ほか：社内資料 検証試験]

[村井 雅子 ほか：社内資料 検証試験]

[檜垣 実男 ほか：新薬と臨床 2010 ; 59(8) : 1344.]

[黒木 大介 ほか：社内資料 長期投与試験]

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)

再審査結果通知日：2016年3月25日

内容：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)。

特定使用成績調査(長期使用に関する特別調査)<sup>12)</sup>

[黒木 大介 ほか：血圧 2014 ; 21(3) : 277.]

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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>(1) 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</p> <p>(2) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ニフェジピン、アゼルニジピンなど</p>
<p>2. 薬理作用</p> <p>(1) 作用部位・作用機序</p>	<p>[テルミサルタン]<sup>13-16)</sup></p> <p>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タイプ1(AT<sub>1</sub>)受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン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。テルミサルタンのAT<sub>1</sub>受容体親和性は高く(K<sub>i</sub>=3.7nM)、AT<sub>1</sub>受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは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(t検定、p&lt;0.05 vs. コントロール)、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。</p> <p>[アムロジピンベシル酸塩]<sup>15-19)</sup></p> <p>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。</p>
<p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p>	<p>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<sup>20)</sup></p> <p>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の低下)に比べ、有意な血圧低下作用(約50mmHgの低下)がみられた。</p>
<p>(3) 作用発現時間・持続時間</p>	<p>該当資料なし</p>

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

### 1) 血中濃度

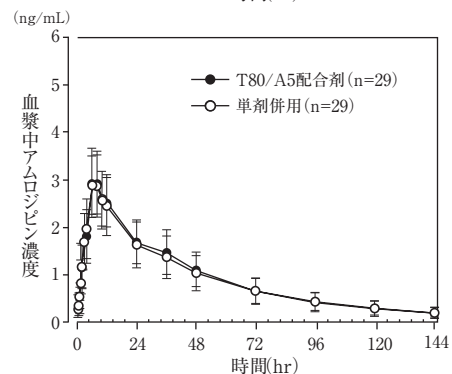
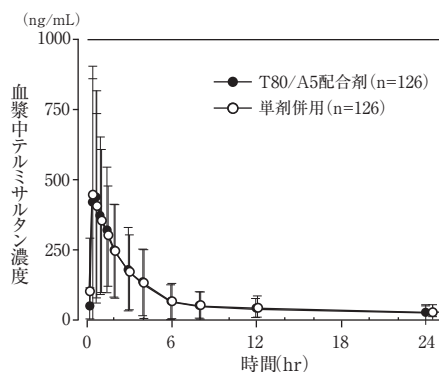
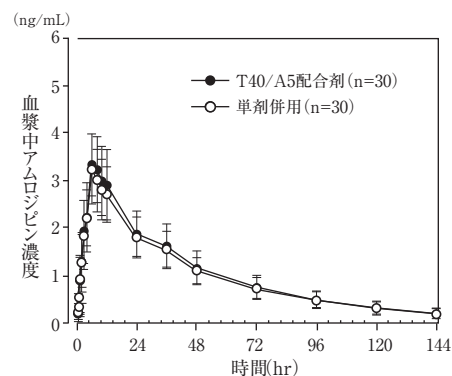
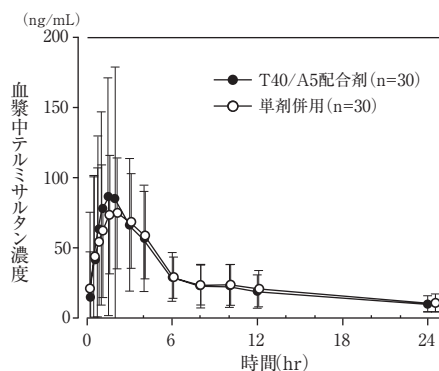
#### ① 単回投与<sup>21-23)</sup>

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<sub>max</sub>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 <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	87.0(77.3)	471(88.1)	3.39(19.7)	3.00(21.3)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL) <sup>a)</sup>	808(62.8)	2410(60.4) <sup>c)</sup>	156(27.8)	137(29.8)
t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a)</sup>	20.1(35.9)	23.3(52.5) <sup>c)</sup>	38.4(18.9)	40.0(13.8)
t <sub>max</sub> (hr) <sup>b)</sup>	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、なら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。



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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

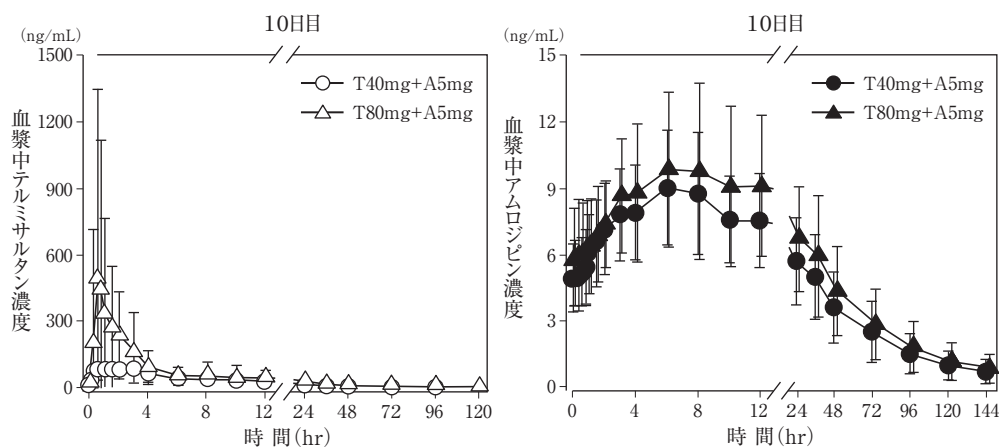
- (1) 治療上有効な血中濃度  
 (2) 最高血中濃度到達時間  
 (3) 臨床試験で確認された血中濃度(つづき)

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) <sup>a)</sup>	87.0(77.3)	85.4(52.3)	3.39(19.7)	3.21(23.6)
$AUC_{0-tz}$ (ng·hr/mL) <sup>a)b)</sup>	752(56.0)	791(57.4)	145(26.7)	138(26.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	808(62.8)	837(60.1)	156(27.8)	150(27.3)
$t_{1/2}$ (hr) <sup>a)</sup>	20.1(35.9)	20.8(39.8)	38.4(18.9)	38.6(18.5)
$t_{max}$ (hr) <sup>c)</sup>	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) <sup>a)</sup>	471(88.1)	484(81.8)	3.00(21.3)	2.94(20.2)
$AUC_{0-tz}$ (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	1970(67.9)	1950(67.0)	127(27.7)	122(29.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	2410(60.4) <sup>d)</sup>	2300(62.4) <sup>e)</sup>	137(29.8)	132(32.3)
$t_{1/2}$ (hr) <sup>a)</sup>	23.3(52.5) <sup>d)</sup>	21.3(45.1) <sup>e)</sup>	40.0(13.8)	39.0(13.9)
$t_{max}$ (hr) <sup>c)</sup>	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<sup>10)</sup>

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、またはテルミサルタン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。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (1) 治療上有効な血中濃度  
 (2) 最高血中濃度到達時間  
 (3) 臨床試験で確認された血中濃度(つづき)

		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 <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	62.3 (56.1)	334 (83.5)	2.89 (22.6)	3.29 (27.1)	
	t <sub>max</sub> (hr) <sup>b)</sup>	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 <sub>τ</sub> (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	460 (44.0)	1090 (72.3)	48.5 (22.5)	55.6 (31.0)	
	t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a)</sup>	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 <sub>max,ss</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	116 (51.2)	398 (95.1)	8.98 (26.6)	9.69 (35.6)	
	t <sub>max,ss</sub> (hr) <sup>b)</sup>	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 <sub>τ,ss</sub> (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	766 (45.1)	1370 (72.1)	168 (26.9)	190 (35.5)	
	t <sub>1/2,ss</sub> (hr) <sup>a)</sup>	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)

2) 肝障害患者への投与

[テルミサルタン](外国人データ)<sup>1)</sup>

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<sup>\*</sup>を経口投与したとき、健康成人に比較しC<sub>max</sub>は4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった。

<sup>\*</sup> 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]<sup>3)</sup>

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<sub>1/2</sub>、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量:成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンベシルとして40mg/5mg又は80mg/5mg)を経口投与する。

3) 高齢者への投与<sup>24)</sup>

[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<sub>max</sub>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<sup>25)</sup>

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配合剤およびテルミサルタン/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<sub>max</sub>の中央値が遅延(食後:4.00および3.00時間、空腹時:1.50および1.00時間)し、C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>、AUC及びt<sub>max</sub>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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響 (つづき)	<p>2) 併用薬の影響</p> <p>『Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用』の項(27ページ)を参照のこと。</p> <p>〈参 考〉</p> <p>テルミサルタンとアムロジピンの相互作用</p> <p>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<sup>26)</sup>。</p> <p>外国人健康成人男女36例にテルミサルタン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<sup>27)</sup>。</p>
(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) コンパートメントモデル	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	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>〔テルミサルタン〕(外国人データ)<sup>28)</sup></p> <p>健康成人男子に<sup>14</sup>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。</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕(外国人データ)<sup>29)</sup></p> <p>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。</p>
(4) 消失速度定数	<p>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<sup>21)</sup>。</p> <p>〔テルミサルタン〕 <math>0.0364 \pm 0.0113 \text{hr}^{-1}</math></p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕 <math>0.0184 \pm 0.00333 \text{hr}^{-1}</math></p>
(5) クリアランス	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>〔テルミサルタン〕(外国人データ)<sup>30)</sup></p> <p><math>880 \pm 247 \text{mL/min}</math>(平均値±S.D.) 健康成人男子、80mg単回静脈内投与</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕(外国人データ)<sup>29)</sup></p> <p><math>7.0 \pm 1.3 \text{mL/min/kg}</math>(平均値±S.D.) 健康成人男子、10mg単回静脈内投与</p>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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)<sup>30)</sup>

509±193L(平均値±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)<sup>29)</sup>

21.4±4.4L/kg(平均値±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%)<sup>31)</sup>。

3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

[テルミサルタン]

(1) 吸収部位(ラット)<sup>32)</sup>

腸管各部位で吸収可能

(2) 吸収率(外国人データ)<sup>28)</sup>

健康成人男子に<sup>14</sup>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]

(1) 吸収部位：該当資料なし

(2) 吸収率(外国人データ)<sup>33)</sup>

健康成人男子に<sup>14</sup>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)<sup>34,35)</sup>

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)<sup>36)</sup>

妊娠12及び18日目の雌ラットに<sup>14</sup>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。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性 (つづき)	〔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	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉 〔テルミサルタン〕(ラット)<sup>37)</sup> 移行する。 出産後12～13日目の授乳中ラットに<sup>14</sup>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。</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕<sup>38)</sup> 妊娠高血圧を合併する授乳婦において、経口投与されたアムロジピンは乳汁中に移行し、乳汁中薬物濃度は血漿中薬物濃度とほぼ同程度であった。相対的乳児薬物摂取量は31例中26例が10%未満であり、最大値は15.2%であった。</p>
(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	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉 〔テルミサルタン〕(ラット)<sup>34)</sup> 雄ラットに<sup>14</sup>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。</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕 該当資料なし</p>
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉 〔テルミサルタン〕(ラット)<sup>34)</sup> 小腸及び肝臓</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕<sup>33)</sup> 肝臓</p>
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉 〔テルミサルタン〕<sup>39-42)</sup> 主としてUGT酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素P-450では代謝されない。</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕<sup>43)</sup> 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。</p>

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

該当資料なし  
 〈参考〉  
 [テルミサルタン]<sup>44,45)</sup>  
 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]<sup>33)</sup>  
 初回通過効果を受けるが、その程度は大きくない。  
 (バイオアベイラビリティの項(18ページ)、吸収の項(19ページ)参照)

(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]  
 (1) 外国人データ<sup>28)</sup>  
 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<sup>14</sup>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。  
 (2) ラット<sup>46)</sup>  
 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)<sup>47)</sup>  
 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)<sup>28,48,49)</sup>  
 [アムロジピンベシル酸塩] 尿中および糞中(外国人データ)<sup>47)</sup>

(2) 排泄率

該当資料なし  
 〈参考〉  
 [テルミサルタン]<sup>28)</sup>  
 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<sup>48,49)</sup>。  
 外国人健康成人男子に<sup>14</sup>C-テルミサルタン40mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ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酸塩]<sup>50)</sup>  
 アムロジピンとして2.5mg又は5mgを健康成人に単回投与した場合の投与後6日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約8%であった。また2.5mgを1日1回14日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始6日目でほぼ定常状態に達し、6日目以降の1日当たりの未変化体の尿中排泄率は6.3~7.4%であった。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率(つづき)	<p>〈参 考〉<sup>33)</sup></p> <p>Beresfordらは健康成人に<sup>14</sup>C-標識アムロジピン15mgを単回投与した場合、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。</p>
(3) 排泄速度	<p>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<sup>20)</sup>。</p> <p>〔テルミサルタン〕 20.1hr(35.9)</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕 38.4hr(18.9)</p> <p>幾何平均値(幾何変動係数%)</p>
7. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p>〈参 考〉</p> <p>〔テルミサルタン〕(外国人データ)<sup>51)</sup></p> <p>血液透析除去率：0.01%以下</p> <p>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。</p> <p>〔アムロジピンベシル酸塩〕<sup>52)</sup></p> <p>血液透析除去率：14～18%</p>

## 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)

(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

(解 説)

薬物療法の一般原則として設定した。

(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(36ページ)参照]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ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。アムロジピンは動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間および分娩時間が延長することが報告されている。

(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(24ページ)参照]

(解 説)

本剤の成分であるテルミサルタン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。

(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(25ページ)参照〕]

(解 説)

アンジオテンシンⅡ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アンジオテンシンⅡ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<sup>53)</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

〔Ⅴ. 治療に関する項目〕(9ページ)を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

〔Ⅴ. 治療に関する項目〕(9ページ)を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

(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(25ページ)参照]

(解 説)

アンジオテンシン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が腎輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ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腎輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

圧が低下して腎機能などの病態が悪化することが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

#### (2) 高カリウム血症の患者

〔重要な基本的注意〕の項(25ページ)参照]

#### (解 説)

本剤の成分であるテルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体刺激によって亢進するアルドステロン分泌を抑制することから、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。

#### (3) 肝障害のある患者

〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。〔薬物動態〕の項(17ページ)参照〕]

#### (解 説)

本剤の成分であるテルミサルタン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。

〔テルミサルタン単剤〕

肝障害患者12例(Child-Pugh分類A(軽症)：8例、B(中等度)：4例)を対象とした試験において、テルミサルタンの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、胆汁中排泄が遅延したものと推測された(外国人データ)<sup>1)</sup>。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-∞)が高くなる傾向が示された(日本人及び外国人データ)<sup>2)</sup>。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。

〔アムロジピン単剤〕

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、 $t_{1/2}$ の延長およびAUCの増大が認められた<sup>3)</sup>。

#### (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。〕

#### (解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

〔テルミサルタン単剤〕

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)<sup>54)</sup>及びPPK解析(日本人及び外国人データ)<sup>2)</sup>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。アンジオテンシン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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

#### (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。]

#### (解 説)

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。

#### (6) 高齢者

[[高齢者への投与]の項参照]

#### (解 説)

[9. 高齢者への投与]の項(35ページ)参照

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

#### (解 説)

配合剤共通の注意事項である。

(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ため、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。

#### (解 説)

アンジオテンシン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が腎輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ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腎輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧が低下して病態が悪化することが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

(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ため、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ため、血清カリウム値に注意すること。

#### (解 説)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。アンジオテンシン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。

(4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

(解 説)

アンジオテンシンⅡ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。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/1.73m<sup>2</sup>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。

(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) 嚴重な減塩療法中の患者

(解 説)

アンジオテンシン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、テルミサルタンの投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

(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。

(解 説)

降圧剤共通の注意事項である。

(7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(解 説)

アンジオテンシンⅡ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。術前にテルミサルタンを使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前24時間は本剤を投与しないことが望まれる。

(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。

(解 説)

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)と同様にこれらの症状の発現に注意すること。特にテルミサルタン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テルミサルタンの血中濃度が上昇する可能性がある。

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

(解 説)

本剤の成分であるアムロジピンに基づく注意事項である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(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

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P-450では代謝されない。  
 なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

[併用注意] (併用に注意すること)

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 <sup>55)</sup> 。	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	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
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 <sup>59)</sup> 。	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。



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)

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	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 <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：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	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序不明
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

(解 説)

■ アムロジピンの代謝

アムロジピンは他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と同様、主として薬物代謝酵素CYP3A4によって代謝されると考えられる。従ってCYP3A4阻害剤との併用により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。逆に、CYP3A4誘導剤との併用によりアムロジピンの血中濃度が低下する可能性が考えられる。また、グレープフルーツジュースはCYP3A4阻害作用を有するため、同時服用により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。

## 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)

#### ■ ジゴキシシ

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、併用により血漿中ジゴキシシ濃度の上昇が認められたので、本成績に基づき設定した。

健康成人12名にジゴキシシ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日間ジゴキシシ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シのAUC、 $C_{max}$ 及び $C_{min}$ は、ジゴキシシ単独投与時に比べそれぞれ22%、50%及び13%上昇した<sup>55)</sup>。他剤との併用による血中ジゴキシシ濃度の上昇は、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シ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。ジゴキシシ単独投与時に対するテルミサルタン製剤とジゴキシシ併用時の血中ジゴキシシの $C_{min}$ 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

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤はアルドステロンの分泌を抑制する。従ってテルミサルタン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、糸球体ろ過量がさらに減少し、急性腎障害を引き起こす可能性がある<sup>56)</sup>。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障害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<sup>57,58)</sup>。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。

#### ■ 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、低血圧及び急性腎障害を含む腎機能障害のリスクが上昇する可能性がある<sup>59)</sup>。

#### ■ アリスキレンフマル酸塩

アンジオテンシンⅡ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/1.73m<sup>2</sup>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。

#### ■ 降圧作用を有する薬剤

他の降圧作用を有する薬剤との併用により、降圧作用が増強するおそれがある。

## 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)

#### ■ CYP3A4阻害剤

アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。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)との併用により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

アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。リファンピシンは一般的に強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。

#### ■ グレープフルーツジュース

アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。グレープフルーツジュースとの同時服用によりアムロジピンの血中濃度が上昇し、アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。

#### ■ シンバスタチン

アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。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。

#### ■ タクロリムス

アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。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、タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内における全ての臨床試験では、869例にテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgが投与され、26例(3.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい(0.5%、4/869例)、体位性めまい(0.3%、3/869例)等であった。(承認時)

国内における特定使用成績調査(長期使用に関する調査)では、調査症例1,109例中60例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい(0.5%、5/1,109例)、肝機能異常(0.4%、4/1,109例)等であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と 初期症状

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と  
初期症状(つづき)

- 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)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -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

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 <sup>注2)</sup>
過敏症	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 <sup>注3)</sup> 、 体位性めまい <sup>注3)</sup> 、 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 <sup>注1)</sup> 、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、痔炎
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -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

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  
(つづき)

	0.1~0.5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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本剤の副作用のため、頻度不明。

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

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧

副作用発現頻度一覧

	承認時迄の状況	特定使用成績調査の 累計	合計
調査施設数	51	241	292
調査症例数	869	1109	1978
副作用等の発現症例数	26	60	86
副作用等の発現件数	31	68	99
副作用等の発現症例率(%)	2.99	5.41	4.35

副作用等の種類	発現症例数(%)		
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1 (0.12)	-	1 (0.05)
貧血	1 (0.12)	-	1 (0.05)
<b>代謝および栄養障害</b>	-	5 (0.45)	5 (0.25)
糖尿病	-	2 (0.18)	2 (0.10)
*コントロール不良の糖尿病	-	1 (0.09)	1 (0.05)
高カリウム血症	-	1 (0.09)	1 (0.05)
高尿酸血症	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>精神障害</b>	-	1 (0.09)	1 (0.05)
*うつ病	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>神経系障害</b>	8 (0.92)	7 (0.63)	15 (0.76)
浮動性めまい	4 (0.46)	5 (0.45)	9 (0.46)
体位性めまい	3 (0.35)	-	3 (0.15)
頭部不快感	-	1 (0.09)	1 (0.05)
頭痛	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)
*一過性脳虚血発作	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>眼障害</b>	1 (0.12)	-	1 (0.05)
眼痛	1 (0.12)	-	1 (0.05)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧(つづき)

副作用等の種類	発現症例数(%)		
<b>耳および迷路障害</b>	1 (0.12)	-	1 (0.05)
耳鳴	1 (0.12)	-	1 (0.05)
<b>心臓障害</b>	-	6 (0.54)	6 (0.30)
*急性心筋梗塞	-	1 (0.09)	1 (0.05)
*狭心症	-	1 (0.09)	1 (0.05)
心房細動	-	2 (0.18)	2 (0.10)
*心不全	-	1 (0.09)	1 (0.05)
*ストレス心筋症	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>血管障害</b>	1 (0.12)	14 (1.26)	15 (0.76)
*高血圧	-	11 (0.99)	11 (0.56)
低血圧	1 (0.12)	2 (0.18)	3 (0.15)
*コントロール不良の血圧	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	2 (0.23)	1 (0.09)	3 (0.15)
喘息	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)
咳嗽	1 (0.12)	-	1 (0.05)
<b>胃腸障害</b>	5 (0.58)	4 (0.36)	9 (0.46)
腹部膨満	1 (0.12)	-	1 (0.05)
上腹部痛	1 (0.12)	-	1 (0.05)
下痢	-	1 (0.09)	1 (0.05)
口内乾燥	1 (0.12)	-	1 (0.05)
胃食道逆流性疾患	1 (0.12)	2 (0.18)	3 (0.15)
*口腔扁平苔癬	-	1 (0.09)	1 (0.05)
口内炎	1 (0.12)	-	1 (0.05)
心窩部不快感	1 (0.12)	-	1 (0.05)
<b>肝胆道系障害</b>	-	5 (0.45)	5 (0.25)
肝機能異常	-	4 (0.36)	4 (0.20)
肝障害	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	2 (0.23)	3 (0.27)	5 (0.25)
薬疹	-	1 (0.09)	1 (0.05)
湿疹	1 (0.12)	2 (0.18)	3 (0.15)
発疹	1 (0.12)	-	1 (0.05)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)
背部痛	1 (0.12)	-	1 (0.05)
筋痙縮	-	1 (0.09)	1 (0.05)
<b>腎および尿路障害</b>	-	4 (0.36)	4 (0.20)
腎障害	-	1 (0.09)	1 (0.05)
慢性腎不全	-	1 (0.09)	1 (0.05)
腎機能障害	-	2 (0.18)	2 (0.10)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	1 (0.12)	2 (0.18)	3 (0.15)
疲労	1 (0.12)	-	1 (0.05)
*異常感	-	1 (0.09)	1 (0.05)
浮腫	-	1 (0.09)	1 (0.05)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧(つづき)

副作用等の種類	発現症例数(%)		
<b>臨床検査</b>	6 (0.69)	14 (1.26)	20 (1.01)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)	-	1 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)	-	1 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.12)	-	1 (0.05)
血中クレアチニン増加	-	1 (0.09)	1 (0.05)
血中カリウム増加	1 (0.12)	-	1 (0.05)
血圧低下	1 (0.12)	3 (0.27)	4 (0.20)
*血圧上昇	-	7 (0.63)	7 (0.35)
血中尿素増加	-	1 (0.09)	1 (0.05)
血中尿酸増加	-	1 (0.09)	1 (0.05)
好酸球数増加	1 (0.12)	-	1 (0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)

\*:「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J Ver(17.0)

(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

承認時までの背景別副作用発現率

		背景因子	安全性解析 対象例数	副作用 発現例数	副作用 発現率(%)							
合	計		869	26	2.99							
性	別	男	661	19	2.87							
		女	208	7	3.37							
年	齢	44歳以下	101	4	3.96							
		45-54歳	307	9	2.93							
		55-64歳	297	6	2.02							
		65-74歳	150	7	4.67							
		75歳以上	14	0	0.00							
罹	病	期	間	1年未満	89	4	4.49					
				1-5年未満	292	4	1.37					
				5-10年未満	228	11	4.82					
				10年以上	260	7	2.69					
合	併	症	なし	84	1	1.19						
			あり	785	25	3.18						
他	の	降	圧	薬	併	用	なし	653	17	2.60		
							あり	216	9	4.17		
							利尿薬	24	2	8.33		
							Ca拮抗薬	0	0	0.00		
							その他	198	8	4.04		
収	縮	期	血	圧	の	基	準	値 <sup>a)</sup>	150mmHg未満	628	13	2.07
									150-160mmHg未満	156	10	6.41
									160-170mmHg未満	60	1	1.67
									170-180mmHg未満	22	2	9.09
									180-190mmHg未満	2	0	0.00
									190-200mmHg未満	1	0	0.00

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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(つづき)

拡張期血圧の基準値 <sup>a)</sup>	90mmHg未満	126	2	1.59
	90-95mmHg未満	340	12	3.53
	95-100mmHg未満	222	4	1.80
	100-105mmHg未満	115	6	5.22
	105-110mmHg未満	45	2	4.44
	110-115mmHg未満	21	0	0.00
	115-120mmHg未満	0	0	0.00
	120mmHg以上	0	0	0.00
脈拍数の基準値 <sup>a)</sup>	70bpm未満	431	13	3.02
	70-80bpm未満	300	9	3.00
	80-90bpm未満	114	3	2.63
	90bpm以上	24	1	4.17
投与期間 <sup>b)</sup>	6週未満	869	12	1.38
	6-12週未満	856	11	1.29
	12-26週未満	257	3	1.17
	26-52週未満	252	0	0.00
	52週以上	250	0	0.00
テルミサルタン/アムロジピン <sup>c)</sup>	40mg/5mg	646	22	3.41
	80mg/5mg	247	4	1.62

a) 座位血圧。

b) 投与期間別は各投与期間区分で発現した副作用を集計した。同一例で異なる投与期間区分で複数の副作用が発現したものはそれぞれを別事象として集計した。

c) 24例にテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mgと80mg/5mgの両方の投与が行われた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：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. 禁忌内容とその理由]の項(23ページ)参照]

その他の副作用：過敏症(湿疹、発疹、痒痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎)の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

[[8. 副作用]の項(31ページ)参照]

9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]
- (2) 国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- (3) 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<sub>max</sub>に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

(解 説)

(1) 降圧薬共通の注意事項として記載した。

(2) 国内長期投与試験の結果より、65歳未満(非高齢者)、65歳以上(高齢者)のいずれにおいても、投与8~12週後以降で血圧の推移は安定し、時間経過に伴う降圧効果の減弱はみられなかった。安全性についても、非高齢者と高齢者の間で差は認められなかった。

(3) 高齢者高血圧患者にアムロジピン5mgを単回投与した結果、若年健康成人に比べてC<sub>max</sub>(高齢高血圧患者4.24ng/mL、若年健康成人2.63ng/mL)、AUC(高齢高血圧患者116.9ng・hr/mL、若年健康成人63.2ng・hr/mL)が有意に高値を示し、血中濃度半減期(高齢高血圧患者37.5hr、若年健康成人27.7hr)は長くなる傾向を示した<sup>24)</sup>。



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 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試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている<sup>38)</sup>。]

(解 説)

- (1) 妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告<sup>60)</sup>がある。また、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<sup>61)</sup>されている。また、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<sup>62)</sup>。
- (2) 本剤の成分であるテルミサルタンで、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告<sup>37)</sup>されており、アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている<sup>38)</sup>。また、テルミサルタンでは、動物実験(ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告<sup>63)</sup>されている。

11. 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. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 13. 過量投与(つづき)

#### (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

#### (解 説)

本剤の臨床試験において過量投与の例は報告されていないが、テルミサルタンの海外臨床試験で報告がある。

#### ◆ 症例の概要(テルミサルタンの過量服用例(海外臨床試験))

<性・年齢>女・20歳代

<有害事象名>①頭痛②自殺企図

<投与量・発現までの期間>160mg/日・①投与13日後②投与49日後

<合併症及び既往歴>精神障害

<処置・経過等>

患者は2年前にも自殺企図あり。併用薬は1.5年前から避妊薬(メドロキシプロゲステロンアセテート)摂取する。テルミサルタンの二重盲検比較試験に参加する。投与13日後に軽度頭痛発現、特に処置せず回復。投与49日後本剤を過量服用。手首の自傷にて自殺を企てる。

12:30 興奮状態にて救急治療室に運ばれる。BP150/110、HR120、呼吸数25-30/分、点滴、胃洗浄、活性炭投与を受ける。残薬から推測すれば患者は本剤約4回分(20錠)を服用したとみられ、胃洗浄により食物と錠剤3錠を取出す。關鍵の結果、患者は160mg/日投与群(1回に80mg錠2個及びプラセボ錠3個服用)に割り当てられていた。

14:00 脈拍高い。

15:30 病状安定、ICUに転送。BP120-130/60-80、測定された最も低い血圧129/59、115/72。胃洗浄中の血圧150/110。

翌日 精神治療を受ける。血圧130/70。

48時間後、退院。本剤と自殺企図の因果なし。

#### ◆ アムロジピンベシル酸塩の添付文書「過量投与」の項に、次のような記載がある。

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

<処置>心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、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<sup>64)</sup>。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 14. 適用上の注意

#### (1) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### (2) 服用時

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。]

[[薬物動態]の項(17ページ参照)]

#### (解 説)

(1) 日薬連発第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。

(2) テルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受けることが示されている<sup>25)</sup>。そのため食後服用している患者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に空腹時投与する場合には、慎重に投与すること。

### 15. 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。

#### (解 説)

本剤の成分であるアムロジピンベシル酸塩に基づく注意事項である。

### 16. その他

特になし

## 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」(15ページ)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〕<sup>65-85)</sup>

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)<sup>86)</sup>またはイヌ(52週間)<sup>74)</sup>に最大500mg/kgまで反復投与しても、心電図に影響が認められたり、不整脈を誘発したりすることはなかった。

〔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： <sup>87)</sup> 2000mg/kg超 イヌの最小致死量： <sup>88)</sup> 2000mg/kg超	ラットのLD <sub>50</sub> ： <sup>89)</sup> 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<sup>86, 90-92)</sup>では、体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、赤血球系検査値の低下、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<sup>74, 93, 94)</sup>においてもラットと同様に本剤の薬理作用に起因した所見が低用量から認められたが、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〕<sup>89)</sup>

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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験 (つづき)

[テルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用投与]<sup>95)</sup>

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<sup>96)</sup>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<sup>97)</sup>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<sup>61)</sup>では、45mg/kg群の母動物で死亡1例のほか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<sup>63)</sup>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]<sup>62)</sup>

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<sup>98)</sup>、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)<sup>99)</sup>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)<sup>100)</sup>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<sup>101)</sup>の結果も陰性であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性  
(つづき)

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<sup>3</sup>100mg/kg群の雌で有意に増加した<sup>102)</sup>。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<sup>103,104)</sup>。

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：ミカムロ配合錠AP、ミカムロ配合錠BP 劇薬、処方箋医薬品 (注)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		
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年		
3. 貯法・保存条件	室温保存(次項【取扱い上の注意】を参照)		
4. 薬剤取扱い上の注意点	1) 本剤は処方箋医薬品に指定されている。 (注意－医師等の処方箋により使用すること) 2) 【取扱い上の注意】 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。		
(1) 薬局での取り扱いについて			
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	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。] (「適用上の注意」の項(38ページ参照)]		
5. 承認条件等	該当しない		
6. 包装	ミカムロ配合錠AP：100錠(10錠×10)PTP 500錠(10錠×50)PTP 700錠(14錠×50)PTP 500錠 瓶	ミカムロ配合錠BP：100錠(10錠×10)PTP 700錠(14錠×50)PTP	
7. 容器の材質	PTPシート：表－ポリ塩化ビニリデン、裏－アルミ、アルミピロー包装 ボトル容器：褐色のガラス瓶		
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 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	製造販売承認年月日	製造販売承認番号	薬価基準収載年月日
11. 薬価基準収載年月日	ミカムロ配合錠AP	2010年7月23日	22200AMX00868000
	ミカムロ配合錠BP	2012年12月21日	22400AMX01480000
			2010年9月17日
			2013年5月31日

X. 管理的事項に関する項目

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

再審査結果通知日：2016年3月25日  
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)。

14. 再審査期間

ミカムロ配合錠AP  
4年間：2010年7月23日～2014年7月22日(終了)  
ミカムロ配合錠BP：  
製造販売承認年月日からミカムロ配合錠AP再審査期間終了時まで：2012年12月21日～  
2014年7月22日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品  
に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号 (9桁)	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
ミカムロ配合錠AP	120068301	2149117F1025	622006801
ミカムロ配合錠BP	122246301	2149117F2021	622224601

17. 保険給付上の注意

特になし



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Schöndorfer, G. *et al.*: 社内資料(DIR060098) (0004003943)
- 2) Tatami, S. *et al.*: Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19(1):15. (MIC-00173) (0004009011)
- 3) 足立 幸彦 ほか: 薬理と治療 1991; 19(7): 2923. (R-04936) (0004028716)
- 4) 岡崎 浩太郎 ほか: 社内資料 検証試験(DIR100067) (0004029105)
- 5) 村井 雅子 ほか: 社内資料 検証試験(DIR100073) (0004029101)
- 6) 坂本 祐史 ほか: 社内資料 検証試験(DIR120208) (0004035022)
- 7) 坂本 祐史 ほか: 社内資料 比較試験(DIR120209) (0004035023)
- 8) 檜垣 實男 ほか: 新薬と臨床 2010; 59(8): 1344. (MIC-01917) (0004029558)
- 9) 黒木 大介 ほか: 社内資料 長期投与試験(DIR120211) (0004029102)
- 10) 岩井 孝一 ほか: 社内資料 健康成人での薬物動態試験(DIR100070) (0004029104)
- 11) White, WB. *et al.*: Blood Pressure Monitoring. 2010;15(4):205. (MIC-01918) (0004029427)
- 12) 黒木 大介 ほか: 血圧 2014; 21(3): 277. (MIC-02898) (0004037195)
- 13) Wiene, W.: Br J Pharmacol. 1993; 110(1): 245. (MIC-00031) (0004001508)
- 14) Wiene, W.: Cardiovascular Drug Reviews. 2000;18(2):127. (MIC-00032) (0004002117)
- 15) Entzeroth, M.: 社内資料(DIR060102) (0004003832)
- 16) Wiene, W.: 社内資料(DIR060103) (0004003833)
- 17) Yamada, S. *et al.*: J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 23(3): 466. (R-04923) (0004028706)
- 18) 山中 教造 ほか: 日本薬理学雑誌 1991; 97(3): 167. (R-02964) (0004028707)
- 19) Burges, R. A. *et al.*: J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(1): 110. (R-04925) (0004028708)
- 20) Katalin, K. *et al.*: 社内資料(DIR100057) (0004028985)
- 21) 岩井 孝一 ほか: 社内資料 相対バイオアベイラビリティ試験(DIR100068) (0004029103)
- 22) 村井 雅子 ほか: 社内資料 相対バイオアベイラビリティ試験(DIR100069) (0004029100)
- 23) 三田 哲也 ほか: 社内資料 健康成人での薬物動態試験(DIR120210) (0004035024)
- 24) 桑島 巖 ほか: Geriatric Medicine. 1991; 29(6): 899. (R-04946) (0004028715)
- 25) 茶珍 元彦 ほか: 社内資料 食事の影響試験(DIR100072) (0004029099)
- 26) Stangier, J. *et al.*: J Clin Pharmacol. 2000; 40: 1347. (MIC-01813) (0004002517)
- 27) H, Narjes. *et al.*: 社内資料 健康成人での薬物動態試験(DIR100071) (0004029107)
- 28) Stangier, J. *et al.*: J Clin Pharmacol. 2000; 40: 1312. (MIC-00092) (0004000293)
- 29) Faulkner, J. K. *et al.*: Br J Clin Pharmacol. 1986; 22(1): 21. (R-04942) (0004028719)
- 30) Su, CAPF. *et al.*: 社内資料(DIR060116) (0004003718)
- 31) Fuchs, H.: 社内資料 血漿蛋白結合率(DIR100058) (0004028984)
- 32) 島崎 誠 ほか: 社内資料(DIR060121) (0004003741)
- 33) Beresford, A. P. *et al.*: Xenobiotica. 1988; 18(2): 245. (R-04944) (0004028720)
- 34) 山下 和宏 ほか: 社内資料(DIR060122) (0004003742)
- 35) 栗谷 美穂 ほか: 社内資料(DIR060123) (0004003743)
- 36) 今西 るみ ほか: 社内資料(DIR060124) (0004003720)
- 37) 今西 るみ ほか: 社内資料(DIR060125) (0004003729)
- 38) Naito, T. *et al.*: J Hum Lact. 2015; 31(2): 301. (R-07423) (0005001597)
- 39) Schmid, J. *et al.*: 社内資料(DIR060128) (0004003732)
- 40) Schmid, J. *et al.*: 社内資料(DIR060129) (0004003733)
- 41) Entzeroth, M.: 社内資料(DIR060130) (0004003734)
- 42) Ebner, T. *et al.*: 社内資料(DIR060131) (0004003736)
- 43) Guengerich, F. P. *et al.*: J Med Chem. 1991; 34(6): 1838. (PD-01401) (0004028721)
- 44) Schmid, J. *et al.*: 社内資料(DIR060126) (0004003730)
- 45) Ebner, T. *et al.*: 社内資料(DIR060127) (0004003731)
- 46) Wiene, W. *et al.*: 社内資料(DIR060132) (0004003744)

## XI. 文 献

### 1. 引用文献(つづき)

- 47) Stopher, DA. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1988 ; 12 ( Suppl.7 ) : S55. ( R-05216 ) (0004028986)
- 48) 萩原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002 ; 30(Suppl.1) : S7. (MIC-00047) (0004003891)
- 49) 萩原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002 ; 30(Suppl.1) : S33. (MIC-00048) (0004003892)
- 50) 中島 光好 ほか : 臨床医薬 1991 ; 7(7) : 1407. (R-04947) (0004028702)
- 51) Stangier, J. *et al.* : J Clin Phamlacol. 2000 ; 40 : 1365. (MIC-00093) (0004003928)
- 52) 竜崎 崇和 ほか : 日本透析医学会雑誌 1998 ; 31(1) : 45. (R-04952) (0004028723)
- 53) Parving, H. H. *et al.* : N Engl J Med. 2012 ; 367(23) : 2204. (R-06199) (0004035393)
- 54) 萩原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002 ; 30(Suppl.1) : S183. (MIC-00056) (0004003900)
- 55) Stangier, J. *et al.* : J Clin Phamlacol. 2000 ; 40 : 1373. (MIC-00091) (0004003929)
- 56) Pirson, Y. *et al.* : Am J Kidney Dis. 1986 ; 8(5) : 338. (R-04472) (0004023456)
- 57) Johnson, AG. *et al.* : Ann Intern Med. 1994 ; 121(4) : 289. (HP-0803) (0004023363)
- 58) Tonkin, AL. *et al.* : Baillieres Clin Rheumatol. 1988 ; 2(2) : 455. (R-04473) (0004023460)
- 59) Makani, H. *et al.* : BMJ. 2013 ; 346 : f360. (R-06502) (0004035341)
- 60) Alwan, S. *et al.* : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 ; 73(2) : 123-130. (MIC-00928) (0004023362)
- 61) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060134) (0004003796)
- 62) 堀本 政夫 ほか : 応用薬理 1991 ; 42(2) : 167. (R-04964) (0004028731)
- 63) Viertel, B. : 社内資料(DIR060177) (0004003797)
- 64) Laine, K. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 : 29. (R-04955) (0004028732)
- 65) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060135) (0004003745)
- 66) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060136) (0004003746)
- 67) Ballhause, H. : 社内資料(DIR060137) (0004003765)
- 68) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060138) (0004003748)
- 69) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060139) (0004003749)
- 70) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060140) (0004003750)
- 71) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060141) (0004003751)
- 72) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060142) (0004003752)
- 73) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060143) (0004003753)
- 74) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料(DIR060144) (0004003793)
- 75) Hayashi, N. *et al.* : 社内資料(DIR060146) (0004003754)
- 76) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060147) (0004003755)
- 77) Ohmura, T. *et al.* : 社内資料(DIR060148) (0004003756)
- 78) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060149) (0004003757)
- 79) Ohmura, T. *et al.* : 社内資料(DIR060150) (0004003758)
- 80) Komune, K. *et al.* : 社内資料(DIR060151) (0004003759)
- 81) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060152) (0004003760)
- 82) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060153) (0004003761)
- 83) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060154) (0004003762)
- 84) Wiene, W. : 社内資料(DIR060155) (0004003763)
- 85) Pairet, M. *et al.* : 社内資料(DIR060156) (0004003764)
- 86) Stei, P. *et al.* : 社内資料(DIR060167) (0004003779)
- 87) Wiegleb, J. : 社内資料(DIR060157) (0004003774)
- 88) Wiegleb, J. : 社内資料(DIR060159) (0004003775)
- 89) 飯島 護丈 ほか : 応用薬理 1991 ; 42(2) : 177. (R-04957) (0004028733)

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献(つづき)

- 90) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料(DIR060161) (0004003776)
- 91) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料(DIR060163) (0004003777)
- 92) Stei, P. *et al.* : 社内資料(DIR060165) (0004003778)
- 93) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料(DIR060169) (0004003791)
- 94) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料(DIR060171) (0004003792)
- 95) 社内資料 ラット13週間反復投与毒性試験(DIR100075) (0004029108)
- 96) Viertel, B. *et al.* : 社内資料(DIR060173) (0004003947)
- 97) Viertel, B. *et al.* : 社内資料(DIR060175) (0004003795)
- 98) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060183) (0004003800)
- 99) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060179) (0004003798)
- 100) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060181) (0004003799)
- 101) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060185) (0004003801)
- 102) Wiegleb, M. *et al.* : 社内資料(DIR060187) (0004003802)
- 103) Richard, J. *et al.* : 社内資料(DIR060189) (0004003803)
- 104) Busch, U. *et al.* : 社内資料(DIR060191) (0004003804)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国においては2009年10月に、欧州においては2010年10月に承認されている。日本を含め世界89カ国で承認されている。(2016年7月現在)

国名	米国
販売名	TWYNSTA Tablets(ツインスタ錠)
剤形・含量	テルミサルタン40mgおよびアムロジピン5mgを含有する錠剤 テルミサルタン40mgおよびアムロジピン10mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mgおよびアムロジピン5mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mgおよびアムロジピン10mgを含有する錠剤
効能・効果	<p>TWYNSTA(テルミサルタン/アムロジピン)錠は、単独または他の降圧剤との併用で高血圧の治療に処方される。</p> <p>また、TWYNSTA錠は、血圧目標値を達成するために複数の薬剤を必要とする可能性がある患者における初期治療に用いることができる。</p> <p>高血圧の初期治療にTWYNSTA錠を選択する場合は、TWYNSTA錠の開始用量が患者に忍容される可能性があるかどうかを含め、潜在的ベネフィットとリスクの評価に基づくこと。</p> <p>中等度ないし重度の高血圧患者は、心血管系事象(脳卒中、心臓発作および心不全など)、腎不全および視覚障害のリスクが比較的高いため、速やかな治療が臨床的に重要である。初期治療としてTWYNSTA錠を用いるかどうか決定する場合、患者の血圧の投与開始前値、目標値、および単独療法と比較して併用療法により目標達成の可能性が増大するかどうかについて考慮すること。個々の患者の血圧目標値は、患者のリスクにより異なる。</p>
用法・用量	<p><b>一般に考慮すべき事項</b></p> <p>テルミサルタンは20～80mgの1日1回投与で高血圧の治療に有効であるが、アムロジピンは2.5～10mgの用量で有効である。</p> <p>用量は患者ごとに設定することとし、増量は2週間以降に実施する。多くの場合、降圧効果は2週間以内に現れ、概して、最大の降圧効果は4週間後に得られる。TWYNSTA錠の最高推奨用量は1日1回80/10mgである。</p> <p>テルミサルタンによる副作用は稀で、用量に依存しない。アムロジピンによる副作用は、用量依存性(主に末梢性浮腫)と用量非依存性の複合性を示し、前者は後者よりかなり頻度が高い。</p> <p>TWYNSTAは食前、食後どちらでも投与できる。</p> <p><b>代替療法</b></p> <p>個別の錠剤によりアムロジピンおよびテルミサルタンを投与されている患者では、同成分の同用量を含有するTWYNSTA錠の1日1回投与に切り替えることができる。個々の成分の切り替え時に、血圧管理が十分でない場合にはTWYNSTAを増量する。</p> <p><b>降圧剤単独療法で血圧が十分に管理できない患者に対する追加療法</b></p> <p>アムロジピン(またはその他のジヒドロピリジンカルシウムチャンネル遮断剤)単剤投与またはテルミサルタン(またはその他のアンジオテンシン受容体遮断剤)単剤投与で血圧が十分に管理できない患者では、さらに血圧を低下させるためにTWYNSTA錠を用いることができる。</p> <p>アムロジピン10mgを投与され、浮腫などの用量制限副作用が認められた患者では、TWYNSTA 40/5mg錠1日1回投与に切り替え、全般的な降圧効果を低下させることのないように、アムロジピンの用量を減らす。</p> <p><b>初期治療</b></p> <p>単剤で血圧管理が達成されない可能性がある場合は、TWYNSTA錠により治療を開始できる。通常、TWYNSTAの開始用量は1日1回40/5mgである。より大きな血圧低下を必要とする患者では、TWYNSTA 80/5mg、1日1回より開始することができる。</p> <p>TWYNSTAによる初期治療は、75歳以上の患者または肝障害のある患者では推奨されない。</p> <p>TWYNSTA錠による治療を開始する前に、血管内容量減少または塩欠乏の平衡異常を是正すること。</p>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>テルミサルタン、アムロジピンおよび本剤の他の成分に対して過敏症のある患者</li> <li>糖尿病患者におけるアリスケレンとの併用</li> </ul>

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	TWYNSTA Tablets(ツインスタ錠)
剤形・含量	テルミサルタン40mgおよびアムロジピン5mgを含有する錠剤 テルミサルタン40mgおよびアムロジピン10mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mgおよびアムロジピン5mgを含有する錠剤 テルミサルタン80mgおよびアムロジピン10mgを含有する錠剤
効能・効果	成人における本態性高血圧症の治療： 追加療法 アムロジピンを使用し血圧コントロールが不十分な成人患者 代替療法 本剤と同用量のテルミサルタンおよびアムロジピンを併用している成人患者
用法・用量	<b>用量</b> 通常、1日1錠を投与する。 最大用量は、テルミサルタン80mg/アムロジピン10mg錠を1錠とする。 本剤は、長期投与される。 グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースとアムロジピンの併用は、バイオアベイラビリティを上昇させる可能性があるので推奨されない。 <b>追加療法</b> テルミサルタン40mg/アムロジピン5mg錠は、アムロジピン5mg単独療法で血圧コントロールが不十分な患者に投与する。 配合剤の用量を変更する前に、テルミサルタンおよびアムロジピンそれぞれの漸増を行うことが推奨される。必要な場合は、単独療法から配合剤に直接変更することも考慮する。例えば、アムロジピン10mgで浮腫を発現した場合は、テルミサルタン40mg/アムロジピン5mg錠に変更してもよい。 <b>切替療法</b> テルミサルタン錠とアムロジピン錠を併用している場合は、同じ用量の配合剤に切り替えることができる。 <b>高齢者</b> 高齢者に対する用量調節の必要はない。 <b>腎機能障害</b> 軽度～中等度腎機能障害患者に対する用量調節の必要はない。 アムロジピンおよびテルミサルタンは透析されないので高度の腎機能障害患者および血液透析患者には慎重に投与する。 腎機能障害患者(GFR<60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )に対するアリスキレンとの併用は禁忌である。 <b>肝機能障害患者</b> 軽度～中等度肝機能障害患者には慎重に投与する。 テルミサルタンは40mgを超えて投与しない。 高度肝機能障害患者には禁忌である。 <b>小児</b> 18歳未満の小児に対する本剤の安全性と有効性は確立されていない。 <b>投与方法</b> 本剤は水とともに食前または食後に投与する。
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の有効成分、ジヒドロピリジン誘導体および本剤の他の成分に対して過敏症のある患者</li> <li>妊娠第2三半期～第3三半期</li> <li>胆道閉塞性障害および高度肝機能障害</li> <li>ショック(心原性ショックを含む)</li> <li>重度の低血圧</li> <li>左心室流出路の閉塞(高度大動脈弁狭窄症など)</li> <li>急性心筋梗塞後の血行動態が不安定な心不全</li> <li>糖尿病患者および腎機能障害患者(GFR&lt;60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)に対するアリスキレンとの併用は禁忌である。</li> </ul>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている<sup>38)</sup>。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年1月)	<p><b>Pregnancy</b>  <b>Pregnancy Category : D*</b></p> <p>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. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue TWYNSTA as soon as possible. These adverse outcomes are usually associated with use of these drugs in the second and third trimester of pregnancy. 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. Appropriate management of maternal hypertension during pregnancy is important to optimize outcomes for both mother and fetus.</p> <p>In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the reninangiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue TWYNSTA, unless it is considered lifesaving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of in utero exposure to TWYNSTA for hypotension, oliguria, and hyperkalemia.</p>

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援  
情報(つづき)

	<p>* : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.</p> <p><b>Nursing Mothers</b> <b>Telmisartan</b> It is not known whether telmisartan is excreted in human milk, but telmisartan was shown to be present in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, decide whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p> <p><b>Amlodipine</b> It is not known whether amlodipine is excreted in human milk. In the absence of this information, it is recommended to discontinue nursing while amlodipine is administered.</p>
オーストラリア の分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2017年4月)	<p><b>amlodipine/telmisartan : D</b> Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年1月)	<p>Pediatric Use Neonates with a history of in utero exposure to TWYNSTA: If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of 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. Safety and effectiveness of TWYNSTA in pediatric patients have not been established.</p>
欧州の添付文書 (2017年1月)	<p>Paediatric population The safety and efficacy of Twynsta in children aged below 18 years have not been established. No data are available.</p>

## XIII. 備 考

---

その他の関連資料





発売

**アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

製造販売

**日本ベ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