

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AT₁受容体ブロッカー

ミカルディス[®]錠 20mg

ミカルディス[®]錠 40mg

ミカルディス[®]錠 80mg

Micardis[®] Tablets 20mg・40mg・80mg

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	処方せん医薬品(注意－医師等の処方せん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を含有する。 40mg錠：1錠中にテルミサルタン40mgを含有する。 80mg錠：1錠中にテルミサルタン80mgを含有する。		
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 発売年月日		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	2004年12月15日	2010年9月24日
	発売年月日	2005年1月18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 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 http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/ アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター TEL 0120-189-371 医療関係者向けホームページ(astellas medical net) http://med.astellas.jp/		

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

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
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)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	
3. 有効成分の確認試験法	3	
4. 有効成分の定量法	3	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	4	
2. 製剤の組成	4	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	4	
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	
7. 溶出性	6	
8. 生物学的試験法	6	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	
11. 力価	6	
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	
14. その他	6	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	7	
2. 用法及び用量	7	
3. 臨床成績	7	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	
2. 薬理作用	10	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	11	
2. 薬物速度論のパラメータ	14	
3. 吸収	15	
4. 分布	15	
5. 代謝	16	
6. 排泄	16	
7. 透析等による除去率	17	
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	18	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18	
5. 慎重投与内容とその理由	18	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	
7. 相互作用	21	
8. 副作用	22	
9. 高齢者への投与	26	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	26	
11. 小児等への投与	26	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26	
13. 過量投与	26	
14. 適用上の注意	27	
15. その他の注意	27	
16. その他	27	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	28	
2. 毒性試験	30	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	33	
2. 有効期間又は使用期限	33	
3. 貯法・保存条件	33	
4. 薬剤取扱い上の注意点	33	
5. 承認条件等	33	
6. 包装	33	
7. 容器の材質	33	
8. 同一成分・同効薬	33	
9. 国際誕生年月日	33	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33	
11. 薬価基準収載年月日	33	
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	33	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34	
14. 再審査期間	34	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34	
16. 各種コード	34	

目次

17. 保険給付上の注意	34
XI. 文 献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備 考	
その他の関連資料	42

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。

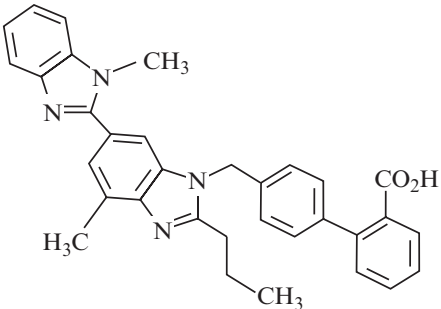
その結果、「高血圧症」に対し、改善効果を示すことが認められ、2002年10月にカプセル剤の承認を得た。

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錠および40mg錠の、2010年6月に80mg錠の承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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。(11ページ参照)
 - 血中半減期が20~24時間と、半減期の長いアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬です。(11ページ参照)
 - AT₁受容体に持続的に結合します。(in vitro) (10ページ参照)
 - 胆汁からほぼ100%排泄されます。(16ページ参照)
 - CYP代謝の影響は受けません(参考:海外データ)。(16ページ参照)
 - 副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は22.6%(134/593例)です。(ミカルデイスカプセルの国内における臨床試験)。(2008年7月現在) (24ページ参照)
- 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、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎、横紋筋融解症が認められています。(22ページ参照)

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>myocardial disease</u> (心筋疾患)、 <u>cardiovascular disease</u> (心血管疾患) の二つから、myocardis → 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	
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, where the biphenyl system has a methyl group (H3C) at the 4-position of the first phenyl ring and a carboxylic acid group (CO2H) at the 2-position of the second phenyl ring.</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)	4'-{[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl}-2-biphenylcarboxylic acid (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号: BIBR277、BIBR277SE
7. CAS登録番号	144701-48-4

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、メタノール又は無水酢酸に溶けにくく、エタノール(95)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	10以下	溶けやすい
メタノール	319～549	溶けにくい
無水酢酸	205～409	溶けにくい
エタノール(95)	1222～1612	極めて溶けにくい
水	10000以上	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

pKa₁=3.5 pKa₂=4.1 pKa₃=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

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) 40℃、75%R.H. (暗所)	3ヵ月	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ヵ月	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

- 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)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別: 錠剤(素錠)

性状:

販売名	剤形・色調	外形	直径	厚さ	重さ
ミカルデイス錠 20mg	白色～微黄色の 錠剤	  	約6mm	約2.5mm	約0.085g
ミカルデイス錠 40mg	白色～微黄色の 割線入り錠剤	  	約8mm	約2.8mm	約0.170g
ミカルデイス錠 80mg	白色の割線入り フィルムコート錠	  	約10mm	約4.4mm	約0.345g

(2) 製剤の物性

(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) 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

ミカルデイス錠20mg: 1錠中にテルミサルタン20mgを含有する。

ミカルデイス錠40mg: 1錠中にテルミサルタン40mgを含有する。

ミカルデイス錠80mg: 1錠中にテルミサルタン80mg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。

<ミカルデイス錠20mg・ミカルデイス錠40mg>

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)グルコール、エリスリトール

<ミカルデイス錠80mg>

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)グルコール、D-マンニトール、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

<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℃、60%R.H.(暗所)	36ヵ月	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℃(暗所)	1ヵ月	無包装	変化なし
	湿度	25℃、93%R.H.(暗所)	1ヵ月	無包装	吸湿し、潮解した。
				PTP包装 褐色ガラス瓶包装	変化なし
	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 褐色ガラス瓶包装				変化なし	

<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)	24ヵ月	PTP+アルミピロー包装 ^{注1)}	変化およ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ヵ月	PTP+アルミピロー包装 ^{注1)}	変化およ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	吸湿により著しく軟化した。
				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 ⁶ ルクス・h ^{注3)}	無包装	性状がわずかに黄変した。
				PTP包装	
褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}				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)

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。

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

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性	日局一般試験法、溶出試験法第2法(パドル法) 試験液：日局崩壊試験法第2液、900mL 回転数：毎分50回転 定量法：紫外可視吸光度測定法 規格値：30分間の溶出率が85%以上
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	紫外可視吸光度測定法(極大波長226~230nm及び295~299nm、メタノール溶液)
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	該当しない
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	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする。

〔慎重投与〕の項(18ページ)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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認 品目)

該当しない

(2) 臨床効果

1) ミカルディスカプセルについて、高血圧症患者を対象として実施した多施設二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた³⁾。

[荒川 規矩男 他:薬理と治療. 30(9):639, 2002.]

2) ミカルディスカプセルについて、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449例中、承認された用法・用量の範囲内における臨床試験成績(419例)は以下のとおりであった⁴⁾。

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)

[社内資料]

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

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⁵⁾。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⁶⁾。

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

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

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。

(4) 探索的試験： 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⁷⁾。

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

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

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⁸⁾。

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

2) 比較試験

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³⁾。

[荒川 規矩男 他：薬理と治療. 30(9):639, 2002.]

3) 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 他：薬理と治療. 30(Suppl.1):S139, 2002.]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験(つづき)	<p>2) 長期投与試験¹⁰⁾</p> <p>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また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 他:薬理と治療. 30(Suppl.1):S209, 2002.]</p>
4) 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 他:薬理と治療. 30(Suppl.1):S169, 2002.]</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 他:薬理と治療. 30(Suppl.1):S253, 2002.]</p>
(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)	使用成績調査・特定使用成績調査を実施中
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

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ソミル、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タイプ1(AT ₁)受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ(AⅡ)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(Ki=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10~1000nMの濃度範囲で、AⅡ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 ¹⁴⁻¹⁷⁾ 。
(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) ¹⁸⁾ 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。また、52例のうち心肥大を伴った21例において左室心筋重量係数の減少がみられ心肥大の抑制を認めた。 2) 腎機能に及ぼす影響(外国人データ) ¹⁹⁾ 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。 <参考>(各種動物モデルにおける降圧効果) ²⁰⁻²⁸⁾ 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。
(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

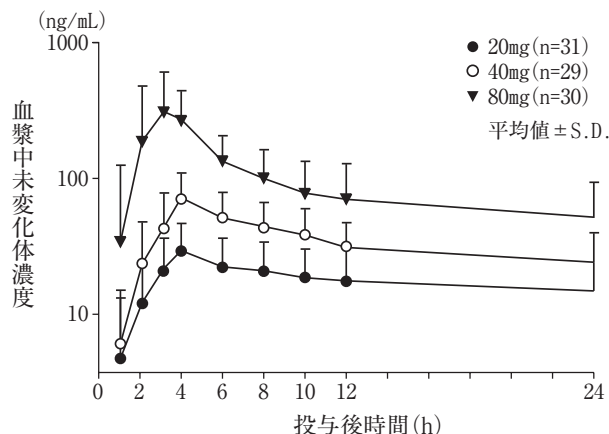
1. 血中濃度の推移・

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) 高血圧患者への投与(単回投与)²⁹⁾

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	2304.54 ± 1522.85	20.9 ± 10.6

(平均値 ± S.D.)

2) 高血圧患者への投与(反復投与)³⁰⁾

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 ± 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 ± 45.25	4.0 ± 1.6	1030.16 ± 598.93
	14日目	166.51 ± 88.49	3.4 ± 1.0	1930.61 ± 1155.91
80mg(n=10)	1日目	259.50 ± 137.14	2.9 ± 1.2	2288.28 ± 956.39
	14日目	436.62 ± 219.36	2.3 ± 0.9	3203.57 ± 1710.92

(平均値 ± 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^{5,29,31,32)}。

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^{5,29-32)}。

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(つづき)

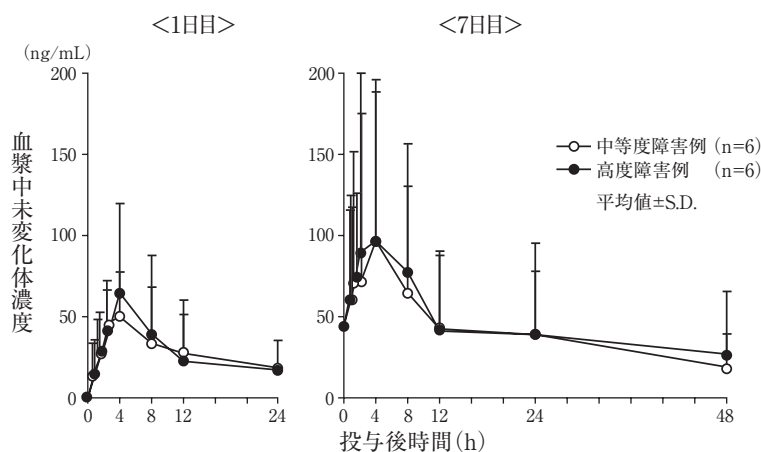
3) 性別の影響

「1) 高血圧患者への投与(単回投与)及び2) 高血圧患者への投与(反復投与)」の項(11ページ)で示した14日目の 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²⁹⁾。

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⁾。

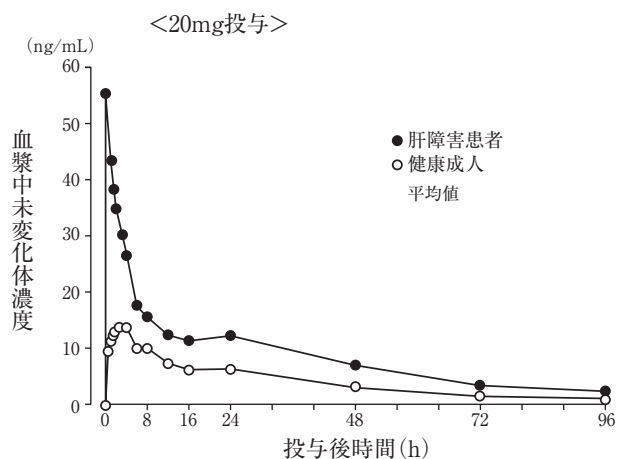
4) 腎機能障害を伴う高血圧患者への投与³³⁾

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。



5) 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。

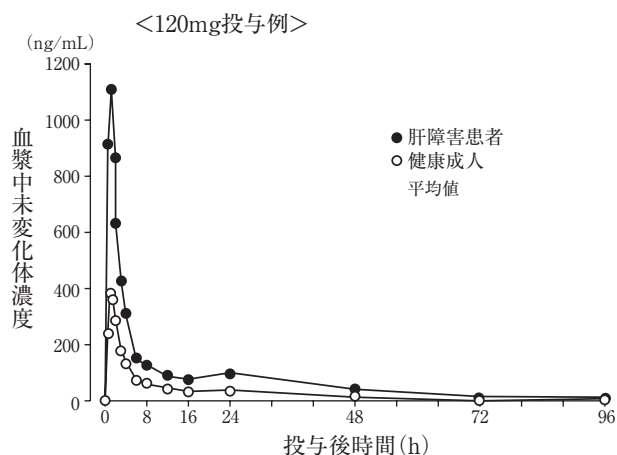


Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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(つづき)

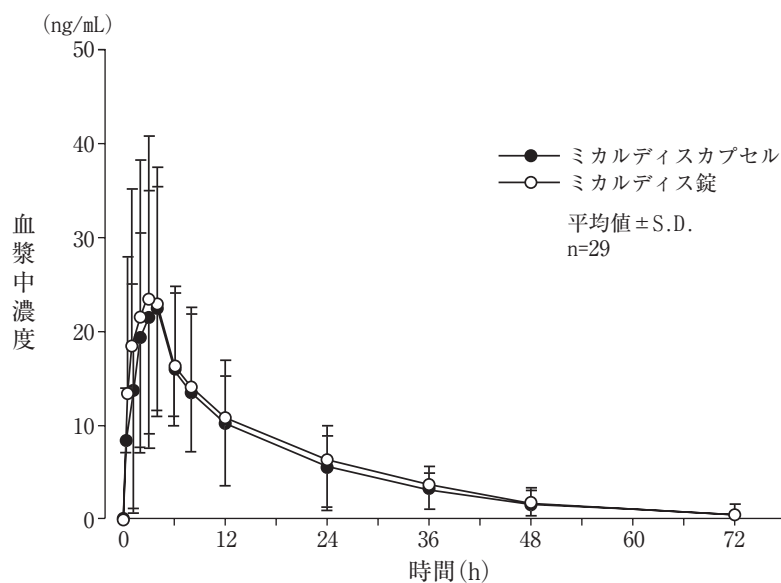


注) 肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は1日40mgである。

6) ミカルディス錠とミカルディスカプセルとの生物学的同等性³⁴⁾

健康成人男性29例にクロスオーバー法により、ミカルディス錠20mg 1錠またはミカルディスカプセル20mg 1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。

ミカルディス錠20mg及びミカルディスカプセル20mgを
空腹時単回投与した後の血漿中濃度推移



ミカルディス錠20mg及びミカルディスカプセル20mgを
空腹時単回投与した後のC_{max}及びAUC_{0-72hr}

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)
ミカルディス錠20mg(平均値±S.D.)	27.68±19.16	422.9±281.3
ミカルディスカプセル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)

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(つづき)

(4) 中毒域

(5) 食事・併用薬の影響

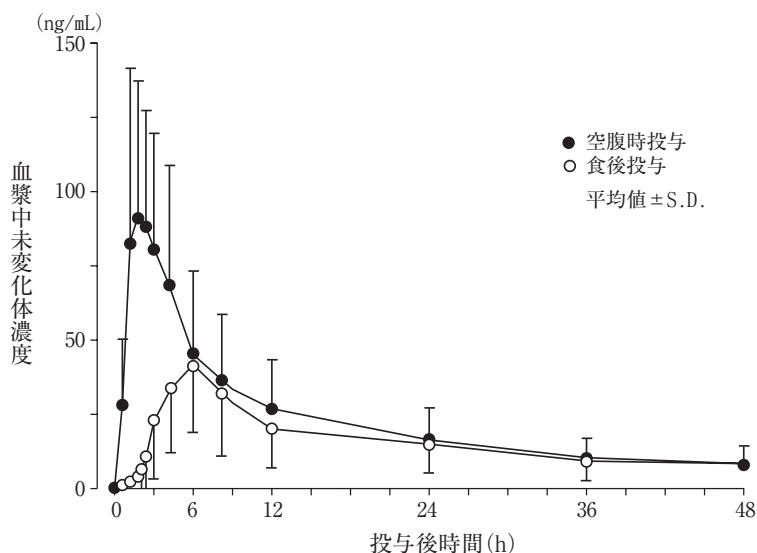
7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

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^{34,35)}。

該当資料なし

[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。



(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

(外国人データ)³⁸⁾

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数	<p>(外国人データ)³⁹⁾ $0.0518 \pm 0.0111 \text{hr}^{-1}$ (平均値 \pm S.D.) 健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg溶液を空腹時単回経口投与し算出した。</p>
(5) クリアランス	<p>(外国人データ)³²⁾ 健康成人男子、80mg単回静脈内投与 $880 \pm 247 \text{mL/min}$ (平均値 \pm S.D.)</p>
(6) 分布容積	<p>(外国人データ)³²⁾ 健康成人男子、80mg単回静脈内投与 $509 \pm 193 \text{L}$ (平均値 \pm S.D.)</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>(外国人データ)⁴⁰⁾ 99%以上 ヒト血漿に¹⁴C-テルミサルタンを添加し算出した。</p>
3. 吸収	<p>1) 吸収部位 該当資料なし 〈参考：ラット)⁴¹⁾ 腸管各部位で吸収可能</p> <p>2) 吸収率(外国人データ)³⁸⁾ 約50% 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>
4. 分布	<p>該当資料なし 〈参考：ラット)⁴²⁾ 雄ラットに¹⁴C-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>
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット)^{42,43)} 通過するが移行は少なかった。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット)⁴⁴⁾ 通過する。 妊娠12及び18日目の雌ラットに¹⁴C-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。</p>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性	<p>該当資料なし 〈参考：ラット〉⁴⁵⁾ 乳汁中へ移行する。 出産後12～13日目の授乳中ラットに¹⁴C-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>
(4) 髄液への移行性	<p>該当資料なし</p>
(5) その他の組織への移行性	<p>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 〈参考：ラット〉^{46,47)} 小腸及び肝臓</p>
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	<p>本剤は、主としてUGT酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、本剤は肝代謝酵素P-450では代謝されない⁴⁸⁻⁵¹⁾。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>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)}。</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	<p>(外国人データ)³⁸⁾ 本剤の生体内での主要代謝物は、テルミサルタンのグルクロン酸抱合体である。健康成人男子に¹⁴C-テルミサルタン40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。 〈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。</p>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	<p>該当資料なし</p>
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	<p>ほとんど胆汁中(健康成人)^{5,6,38)}</p>
(2) 排泄率	<p>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^{5,6)}。 健康成人男子に空腹時¹⁴C-テルミサルタン40mg溶液を単回経口投与及び40mg静脈内持続投与したとき、経口投与後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%、静脈内投与後144時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ0.9%及び97.6%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)³⁸⁾。</p>
(3) 排泄速度	<p>消失半減期：20-24hr(高血圧患者、20、40、80mg単回投与)²⁹⁾</p>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

該当資料なし

(外国人データ)⁵³⁾

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。

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。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) 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(26ページ)参照]

(解説)

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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾。

(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(19ページ)参照]

(解説)

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。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

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」(7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(20ページ)参照]

(解説)

AⅡ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腎機能などの病態が悪化することが知られている。AⅡ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(20ページ)参照]

(解説)

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

AⅡ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. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

(3) 肝障害のある患者

[本剤は主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。〔薬物動態〕の項(12ページ)参照]

(解説)

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($0-\infty$)が高くなることが示された(日本人及び外国人データ)²⁾。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。

(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)

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。

(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(26ページ)を参照

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(解説)

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。

(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(解説)

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。

(3) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。また、増量する場合は徐々に行うこと。

- 1) 血液透析中の患者
- 2) 利尿降圧剤投与中の患者
- 3) 嚴重な減塩療法中の患者

(解説)

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。

(4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(解説)

降圧剤共通の注意事項である。

(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

A 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。

(6) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

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。

7. 相互作用

本剤は、主としてUGT酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、本剤は肝代謝酵素P-450では代謝されない。

(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

[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	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 ⁵³⁾ 。	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。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
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。	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。
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不全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	急性腎不全を含む腎機能障害を起こす恐れがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること ⁵⁷⁾ 。	機序不明

(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⁵⁶⁾。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。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

■カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

AⅡ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⁵⁷⁾。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^{58,59)}。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

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)を阻害するアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)のラミプリル(本邦未発売)と本剤を併用投与した場合、ラミプリル単独投与に比べ、腎機能障害が高い頻度でみられている⁶⁰⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ミカルディスカプセルの国内における臨床試験では、593例中134例(22.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はめまい17/593例(2.9%)、ALT(GPT)上昇15/552例(2.7%)、眠気13/593例(2.2%)等であった。

(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し、適切な処置を行うこと。

- 1) **血管浮腫(0.1%未満)**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **高カリウム血症(頻度不明)**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) **腎機能障害(頻度不明)**：腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **ショック(頻度不明)、失神、意識消失(0.1%)**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

- 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) **アナフィラキシー様症状(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。

(3) その他の副作用

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		痒痒、発疹、蕁麻疹 ^{注3)}	紅斑
精神神経系	めまい ^{注2)} 、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(GOT)、ALT(GPT)、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(CPK)上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、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

注1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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

注3)海外の臨床試験成績に基づく(国内の臨床試験では認められなかった副作用)。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

ミカルディスカプセル承認時までの副作用
(国内臨床試験による調査結果)

	自他覚症状等	臨床検査値の異常変動	合計
安全性評価対象例数	593例	593例	593例
副作用発現例数 ^{注)}	90例	58例	134例
副作用発現率	15.2%	9.8%	22.6%
副作用発現件数	133件	105件	238件

注) 14例は自他覚症状等と臨床検査値の異常変動を併発した。

<自他覚症状等>

副作用症状	発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害 発疹 そう痒(症)	2(0.3) 1(0.2)
中枢・末梢神経系障害 めまい(ふらつき) 傾眠(眠気) 頭痛 失語症 片麻痺	17(2.9) 13(2.2) 12(2.0) 1(0.2) 1(0.2)
自律神経系障害 ほてり	4(0.7)
視覚障害 網膜出血 羞明 結膜炎 目の異常 (目のチカチカ感)	2(0.3) 2(0.3) 1(0.2) 1(0.2)
聴覚・前庭障害 耳鳴 乗物酔い	5(0.8) 1(0.2)
精神障害 感情鈍麻 (頭のぼんやり感) 不安(不安感)	5(0.8) 1(0.2)
消化管障害 腹痛 嘔気 下痢 消化不良 胃炎 口内乾燥 食欲不振 口内炎	4(0.7) 4(0.7) 3(0.5) 2(0.3) 1(0.2) 1(0.2) 1(0.2) 1(0.2)

<臨床検査値異常>

副作用症状	発現件数 (%)	臨床検査値の種類	発現件数/ 実施例数(%)	
肝臓・胆管系障害 肝機能異常	2(0.3)	血液学的検査	赤血球減少 ヘモグロビン減少 ヘマトクリット減少 白血球減少 白血球増多 好中球増多 リンパ球減少 リンパ球増多 好酸球増多 好塩基球増多 血小板減少	
心・血管障害(一般) 低血圧 高血圧 浮腫 末梢性浮腫	2(0.3) 1(0.2) 1(0.2) 1(0.2)		総たん臼上昇 アルブミン低下 総コレステロール上昇 BUN上昇 クレアチニン上昇 尿酸上昇 K上昇 K低下 Cl低下 Ca増加 P低下 総ビリルビン上昇 AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 Al-P上昇 LDH上昇 CK(CPK)上昇	
心拍数・心リズム障害 心悸亢進 上室性期外収縮 心房細動 上室性頻脈	9(1.5) 2(0.3) 1(0.2) 1(0.2)		免疫学的検査	CRP陽性 抗核抗体陽性
血管(心臓外)障害 末梢性虚血 網膜静脈血栓症 脳血管障害 結膜出血	1(0.2) 1(0.2) 1(0.2) 1(0.2)		尿検査	尿たん臼陽性 赤血球陽性 白血球陽性
呼吸器系障害 咳 喀痰増加 咽頭炎	11(1.9) 1(0.2) 1(0.2)			
泌尿器系障害 排尿頻回	1(0.2)			
一般的全身障害 倦怠(感) 無力症(脱力感) 発熱	7(1.2) 1(0.2) 1(0.2)			

VIII. 安全性に関する項目

(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

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 外来→入院	0 0	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
	平均血圧 (mmHg)	未測定	12	0	0.0
		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
		小計	29	5	17.2
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. 安全性に関する項目

<p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。 (「2. 禁忌内容とその理由」の項(18ページ)参照)</p> <p>その他の副作用：過敏症(痒疹、発疹、蕁麻疹、紅斑)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(23ページ)参照)</p>
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>(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。)]</p> <p>(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。</p> <p>(3) 高齢者と非高齢者との間でAUC及びC_{max}に差はみられなかった。</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>(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⁵⁴⁾。]</p> <p>(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。 [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⁴⁵⁾。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/日以上以上の投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている⁶¹⁾。]</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>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。]</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>特になし</p>
<p>13. 過量投与</p>	<p>(1) 症状 本剤の過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。</p> <p>(2) 処置 過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去されない。</p> <p>1) 胃洗浄、及び活性炭投与 2) 生理食塩液等の静脈内投与</p>

VIII. 安全性に関する項目

14. 適用上の注意

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(14ページ)参照)]

(解説)

(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。

(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³³⁾。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。

15. その他の注意

特になし

16. その他

該当資料なし

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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。

1) 一般症状、中枢神経系に及ぼす影響⁶²⁻⁶⁸⁾

テルミサルタンは1000mg/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)	試験成績
一般症状・行動に対する作用(Irwin法)	マウス	経口(3)	10, 100, 1000	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, 1000	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, 1000	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, 1000	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, 1000	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, 1000	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, 1000	作用を示さなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁶⁹⁻⁷²⁾

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)	試験成績
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1、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。
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(8)	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(5)	10	作用を示さなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験
(つづき)3) 消化器系に及ぼす影響^{64,73,74)}

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)	試験成績
小腸輸送能に対する作用	マウス	経口(5, 6)	10, 100, 1000	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。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響⁷⁵⁻⁷⁷⁾

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 μ 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 (μ M)	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 μ Mでセロトニン収縮を抑制した。

5) 腎機能に及ぼす影響⁷⁸⁻⁸²⁾

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→5.2mL/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)	3(5日間) (10mg/kgHCTZ併用群あり)	作用を示さなかった。 HCTZとの併用群においてのみBUNが増加
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→7.22, 6.56mL/kg)
尿量	イヌ	経口(7)	1(12日間)	12日目に顕著な増加 (2.96→7.7mL/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→8.5, 7.0mL/kg)
尿量、尿pH	ラット (SHR)	経口(7-9)	3(5日間) (10mg/kgHCTZ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、ミ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

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) 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
Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 、クレアチニン、ミクロプロテイン、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 ⁺ 、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以上であった^{83,84)}。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ラット	経口	2000	最小致死量 ♂ ♀ : >2000
イヌ	経口	1000, 2000	最小致死量 ♂ ♀ : >2000

(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A II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または軽減することが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また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 ⁸⁵⁾	経口・4週間	10, 50, 100, 200	無毒性量: 10未満
ラット ⁸⁶⁾	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または軽減
ラット ⁸⁷⁾	経口・13週間	2, 4, 8, 32/500 ^{注)}	無毒性量: 4
ラット ⁸⁸⁾	経口・26週間	0.1, 1, 4, 50, 500	無毒性量: 1
イヌ ⁸⁹⁾	経口・4週間	10, 40, 60, 160	無毒性量: 10
イヌ ⁹⁰⁾	経口・13週間	5, 10, 20, 50	無毒性量: 5
イヌ ⁷¹⁾	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) 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：⁹¹⁾

15mg/kg以上の雄及び5mg/kg以上の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：⁹²⁾

5mg/kg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：⁵⁵⁾

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：⁶¹⁾

15mg/kg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。

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、生理食塩水を飲水として与えた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

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	10~2500 μ g/プレート	陰性
		S9 mix存在下	10~2500 μ g/プレート	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	10~100 μ g/mL	陰性
		S9 mix存在下	10~100 μ g/mL	陰性
染色体異常	ヒトリンパ球	S9 mix非存在下	10~150 μ g/mL	125 μ g/mL以上で陽性
		S9 mix存在下	10~200 μ g/mL	陰性
小核	マウス	経口、単回	250, 500, 1000	陰性

2) がん原性

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, 1000	がん原性なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	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 処方せん医薬品 (注)注意－医師等の処方せん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																		
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)																		
3. 貯法・保存条件	室温保存 【取扱い上の注意】 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。																		
4. 薬剤取扱い上の注意点																			
(1) 薬局での取り扱いについて	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は処方せん医薬品に指定されている。(注意－医師等の処方せんにより使用すること) ・上記「2. 貯法・保存条件」の項、【取扱い上の注意】参照。 																		
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	該当資料なし																		
5. 承認条件等	該当しない																		
6. 包装	ミカルデイス錠20mg： 140錠 (14錠×10)PTP 500錠 (10錠×50)PTP 700錠 (14錠×50)PTP 500錠瓶	ミカルデイス錠40mg： 140錠 (14錠×10)PTP 500錠 (10錠×50)PTP 700錠 (14錠×50)PTP 500錠瓶	ミカルデイス錠80mg： 100錠 (10錠×10)PTP 700錠 (14錠×50)PTP																
7. 容器の材質	PTPシート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミ 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：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																		
9. 国際誕生年月日	1998年11月10日																		
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<table border="1"> <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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミカルデイス錠20mg</td> <td>2004年 8 月27日*</td> <td>21600AMZ00541000</td> <td>2004年12月15日</td> </tr> <tr> <td>ミカルデイス錠40mg</td> <td>2004年 8 月27日*</td> <td>21600AMZ00542000</td> <td>2004年12月15日</td> </tr> <tr> <td>ミカルデイス錠80mg</td> <td>2010年 6 月 9 日</td> <td>22200AMX00375000</td> <td>2010年 9 月24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	ミカルデイス錠20mg	2004年 8 月27日*	21600AMZ00541000	2004年12月15日	ミカルデイス錠40mg	2004年 8 月27日*	21600AMZ00542000	2004年12月15日	ミカルデイス錠80mg	2010年 6 月 9 日	22200AMX00375000	2010年 9 月24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																
ミカルデイス錠20mg	2004年 8 月27日*	21600AMZ00541000	2004年12月15日																
ミカルデイス錠40mg	2004年 8 月27日*	21600AMZ00542000	2004年12月15日																
ミカルデイス錠80mg	2010年 6 月 9 日	22200AMX00375000	2010年 9 月24日																
11. 薬価基準収載年月日																			
12. 効能又は効果追加, 用法 及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	該当しない																		

*：製造承認年月日

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果, 再評価
結果公表年月日及び
その内容

該当しない

14. 再審査期間

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

15. 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揭示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)と其の一部改正(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。

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
ミカルデイス錠20mg	116587233	2149042F1025	620002429
ミカルデイス錠40mg	116583801	2149042F2021	620002430
ミカルデイス錠80mg	119991801	2149042F3028	621999101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Schöndorfer, G.: 社内資料. 肝障害患者での薬物動態試験(DIR060098) (0004003943)
- 2) Tatami S et al.: Drug Metab Pharmacokinet. **19**(1):15, 2004 (MIC-00173) (0004009011)
- 3) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(9): 639, 2002. (MIC-00062) (0004003936)
- 4) 社内資料: 有効性のまとめ(DIR100076) (0004029428)
- 5) 萩原 俊男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S7, 2002. (MIC-00047) (0004003891)
- 6) 萩原 俊男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S33, 2002. (MIC-00048) (0004003892)
- 7) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S63, 2002. (MIC-00050) (0004003894)
- 8) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S103, 2002. (MIC-00052) (0004003896)
- 9) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S139, 2002. (MIC-00054) (0004003898)
- 10) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S209, 2002. (MIC-00058) (0004003902)
- 11) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S121, 2002. (MIC-00053) (0004003897)
- 12) 荒川 規矩男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S169, 2002. (MIC-00055) (0004003899)
- 13) 阿部 圭志 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S253, 2002. (MIC-00060) (0004003907)
- 14) Entzeroth, M.: 社内資料(DIR060102) (0004003832)
- 15) Wiene, W.: 社内資料(DIR060103) (0004003833)
- 16) Wiene, W.: Br. Pharmacol. **110**(1): 245, 1993. (MIC-00031) (0004001508)
- 17) Wiene, W.: Cardiovascular Drug Reviews. **18**(2): 127, 2000. (MIC-00032) (0004002117)
- 18) Frank, F. et al.: 社内資料(DIR060111) (0004003912)
- 19) Garry, P. R. et al.: 社内資料(DIR060113) (0004003913)
- 20) van Meel, JCA.: 社内資料(DIR060104) (0004003840)
- 21) van Meel, JCA.: 社内資料. 薬効薬理試験(高血圧ラット) (DIR060105) (0004003839)
- 22) van Meel, JCA.: 社内資料. 薬効薬理試験(正常血圧ラット) (DIR060106) (0004003834)
- 23) van Meel, JCA.: Arzneimittelforschung. **46**(8): 755, 1996. (MIC-00034) (0004001500)
- 24) Winquist, R. et al.: 社内資料. 薬効薬理試験(サル作用持続時間) (DIR060107) (0004003841)
- 25) Winquist, R. et al.: 社内資料. 薬効薬理試験(サル降圧作用) (DIR060108) (0004003842)
- 26) Wiene, W.: 社内資料. 薬効薬理試験(DIR060109) (0004003835)
- 27) Wiene, W.: J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. **2**(2): 123, 2001. (MIC-00094) (0004003857)
- 28) Raimondo, S. et al.: 社内資料. 薬効薬理試験(DIR060110) (0004003836)
- 29) 萩原 俊男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S271, 2002. (MIC-00061) (0004003908)
- 30) 萩原 俊男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S235, 2002. (MIC-00059) (0004003906)
- 31) Su, CAPF. et al.: 社内資料. 健康成人での薬物動態試験(原資料) (DIR060115) (0004003843)
- 32) Su, CAPF. et al.: 社内資料. 健康成人での薬物動態試験(要約) (DIR060116) (0004003718)
- 33) 萩原 俊男 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S183, 2002. (MIC-00056) (0004003900)
- 34) 岩井 孝一 他: 社内資料. カプセル剤と錠剤の生物学的同等性試験(DIR060118) (0004011589)
- 35) 美馬 康史 他: 社内資料. ミカルデイス錠20mgと錠40mg含量が異なる製剤の生物学的同等性の評価(DIR100055) (0004029208)
- 36) 落合 泰男 他: 社内資料. 錠40mgと錠80mgの生物学的同等性試験 (DIR100056) (0004029209)
- 37) 入江 伸 他: 薬理と治療. **30**(Suppl.1): S201, 2002. (MIC-00057) (0004003901)

1. 引用文献(つづき)

- 38) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 40 : 1312, 2000. (MIC-00092) (0004000293)
- 39) Verhagen, A. et al. : 社内資料(DIR060119) (0004003717)
- 40) Busch, U. et al. : 社内資料. 血漿蛋白結合率試験(DIR060120) (0004003740)
- 41) 島崎 誠 他 : 社内資料(DIR060121) (0004003741)
- 42) 山下 和宏 他 : 社内資料(DIR060122) (0004003742)
- 43) 栗谷 美穂 他 : 社内資料(DIR060123) (0004003743)
- 44) 今西 るみ 他 : 社内資料(DIR060124) (0004003720)
- 45) 今西 るみ 他 : 社内資料(DIR060125) (0004003729)
- 46) Schmid, J. et al. : 社内資料(DIR060126) (0004003730)
- 47) Ebner, T. et al. : 社内資料(DIR060127) (0004003731)
- 48) Schmid, J. et al. : 社内資料(DIR060128) (0004003732)
- 49) Schmid, J. et al. : 社内資料(DIR060129) (0004003733)
- 50) Entzeroth, M. : 社内資料(DIR060130) (0004003734)
- 51) Ebner, T. et al. : 社内資料(DIR060131) (0004003736)
- 52) Wiene, W. et al. : 社内資料(DIR060132) (0004003744)
- 53) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 40 : 1365, 2000. (MIC-00093) (0004003928)
- 54) Alwan, S. et al. : Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol. 73(2) : 123, 2005. (MIC-00928) (0004023362)
- 55) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060134) (0004003796)
- 56) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 40 : 1373, 2000. (MIC-00091) (0004003929)
- 57) Pirson, Y. et al. : Am. J. Kidney. Dis. 8(5) : 338, 1986. (R-04472) (0004023456)
- 58) Johnson, AG. et al. : Ann. Intern. Med. 121(4) : 289, 1994. (HP-0803) (0004023363)
- 59) Tonkin, AL. et al. : Baillieres. Clin. Rheumatol. 2(2) : 455, 1988. (R-04473) (0004023460)
- 60) The ONTARGET Investigators : N. Engl. J. Med. 358(15) : 1547, 2008. (MIC-01100) (0004025017)
- 61) Viertel, B. : 社内資料(DIR060177) (0004003797)
- 62) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060135) (0004003745)
- 63) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060136) (0004003746)
- 64) Ballhause, H. : 社内資料(DIR060137) (0004003765)
- 65) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060138) (0004003748)
- 66) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060139) (0004003749)
- 67) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060140) (0004003750)
- 68) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060141) (0004003751)
- 69) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060142) (0004003752)
- 70) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060143) (0004003753)
- 71) Wiegleb, J. et al. : 社内資料(DIR060144) (0004003793)
- 72) Hayashi, N. et al. : 社内資料(DIR060146) (0004003754)
- 73) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060147) (0004003755)
- 74) Ohmura, T. et al. : 社内資料(DIR060148) (0004003756)
- 75) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060149) (0004003757)
- 76) Ohmura, T. et al. : 社内資料(DIR060150) (0004003758)
- 77) Komune, K. et al. : 社内資料(DIR060151) (0004003759)
- 78) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060152) (0004003760)
- 79) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060153) (0004003761)
- 80) Schierok, H. J. : 社内資料(DIR060154) (0004003762)

XI. 文 献

1. 引用文献(つづき)

- 81) Wiene, W. : 社内資料(DIR060155) (0004003763)
- 82) Pairet, M. et al. : 社内資料(DIR060156) (0004003764)
- 83) Wiegleb, J. : 社内資料(DIR060157) (0004003774)
- 84) Wiegleb, J. : 社内資料(DIR060159) (0004003775)
- 85) Wiegleb, J. et al. : 社内資料(DIR060161) (0004003776)
- 86) Wiegleb, J. et al. : 社内資料(DIR060163) (0004003777)
- 87) Stei, P. et al. : 社内資料(DIR060165) (0004003778)
- 88) Stei, P. et al. : 社内資料(DIR060167) (0004003779)
- 89) Wiegleb, J. et al. : 社内資料(DIR060169) (0004003791)
- 90) Wiegleb, J. et al. : 社内資料(DIR060171) (0004003792)
- 91) Viertel, B. et al. : 社内資料(DIR060173) (0004003947)
- 92) Viertel, B. et al. : 社内資料(DIR060175) (0004003795)
- 93) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060183) (0004003800)
- 94) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060179) (0004003798)
- 95) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060181) (0004003799)
- 96) Baumeister, M. : 社内資料(DIR060185) (0004003801)
- 97) Wiegleb, M. et al. : 社内資料(DIR060187) (0004003802)
- 98) Richard, J. et al. : 社内資料(DIR060189) (0004003803)
- 99) 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

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88ヵ国で発売されている。 (2010年5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または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、また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、脳卒中また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、または、臓器障害が確認された高リスク糖尿病(インスリン依存性または非依存性)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。 本剤は食後また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を食後また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およ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	なし

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(ミカルデイス)
会社名	Boehringer Ingelheim Pharma KG (BIPKG)
剤形・含量	テルミサルタンとして20mg、40mgまたは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、脳卒中また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>本剤は食後また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。重症腎障害また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、安全性およ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2三半期および第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</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「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、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。]

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。

[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。]

	分類
FDA: Pregnancy Category	妊娠第1三半期: C 妊娠第2および第3三半期: D (2010年4月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2010年4月)

<参考: 分類の概要>

1) FDA: Pregnancy Category

C:

- ・ Studies on animals show adverse effect and toxicity on fetus.
- ・ No adequate and well controlled studies done on pregnant women.
- ・ Drugs should be given only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.

D:

- ・ Positive evidence of human fetal risk exists.
- ・ Potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks (e.g. life threatening situations or serious illness).

2) オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D:

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.

(Prescribing medicines in pregnancy 4th edition)

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「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【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(2009年10月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書(2009年11月)	Pediatric patients Micardis is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

XIII. 備 考

その他の関連資料

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1
[資料請求先] 本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

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
資料請求先: DIセンター