

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

胆汁排泄型持続性 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー

処方箋医薬品

日本薬局方 テルミサルタン錠

**テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」**

**テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」**

**テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」**

TELMISARTAN TABLETS 「DSEP」

剤形	錠剤（錠 20mg・錠 40mg：素錠、錠 80mg：フィルムコート錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 20mg 「DSEP」：1 錠中にテルミサルタン（日局）20mg を含有 錠 40mg 「DSEP」：1 錠中にテルミサルタン（日局）40mg を含有 錠 80mg 「DSEP」：1 錠中にテルミサルタン（日局）80mg を含有
一般名	和名：テルミサルタン（JAN） 洋名：Telmisartan（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2017 年 6 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

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



# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

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

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	11
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	11
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	12
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	13
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	13
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(2) 製剤の物性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 識別コード	6	(4) 中毒域	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	6	(5) 食事・併用薬の影響	17
2. 製剤の組成	6	(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	17
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	17
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	17
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 消失速度定数	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(5) クリアランス	17
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	9		

(6) 分布容積.....	17	16. その他.....	27
(7) 血漿蛋白結合率.....	18		
3. 吸 収.....	18	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	28
4. 分 布.....	18	1. 薬理試験.....	28
(1) 血液－脳関門通過性.....	18	(1) 薬効薬理試験.....	28
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	18	(2) 副次的薬理試験.....	28
(3) 乳汁への移行性.....	18	(3) 安全性薬理試験.....	28
(4) 髄液への移行性.....	19	(4) その他の薬理試験.....	28
(5) その他の組織への移行性.....	19	2. 毒性試験.....	31
5. 代 謝.....	19	(1) 単回投与毒性試験.....	31
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	19	(2) 反復投与毒性試験.....	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	19	(3) 生殖発生毒性試験.....	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	19	(4) その他の特殊毒性.....	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	19	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	19	1. 規制区分.....	34
6. 排 泄.....	19	2. 有効期間又は使用期限.....	34
(1) 排泄部位及び経路.....	19	3. 貯法・保存条件.....	34
(2) 排泄率.....	19	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	34
(3) 排泄速度.....	19	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	34
7. トランスポーターに関する情報.....	19	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	34
8. 透析等による除去率.....	20	(3) 調剤時の留意点について.....	34
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	21	5. 承認条件等.....	34
1. 警告内容とその理由.....	21	6. 包 装.....	34
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	21	7. 容器の材質.....	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	21	8. 同一成分・同効薬.....	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	21	9. 国際誕生年月日.....	35
5. 慎重投与内容とその理由.....	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21	11. 薬価基準収載年月日.....	35
7. 相互作用.....	22	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.....	35
(1) 併用禁忌とその理由.....	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	35
(2) 併用注意とその理由.....	23	14. 再審査期間.....	35
8. 副作用.....	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	35
(1) 副作用の概要.....	23	16. 各種コード.....	35
(2) 重大な副作用と初期症状.....	24	17. 保険給付上の注意.....	35
(3) その他の副作用.....	25	<b>XI. 文 献</b> .....	36
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	25	1. 引用文献.....	36
(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.....	25	2. その他の参考文献.....	36
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	25	<b>XII. 参考資料</b> .....	37
9. 高齢者への投与.....	26	1. 主な外国での発売状況.....	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26	2. 海外における臨床支援情報.....	37
11. 小児等への投与.....	26	<b>XIII. 備 考</b> .....	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26	その他の関連資料.....	38
13. 過量投与.....	26		
14. 適用上の注意.....	27		
15. その他の注意.....	27		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

テルミサルタンは、半減期が長いことによる持続した作用と胆汁からほぼ 100%排泄されることを特徴とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬である。本邦では 2002 年に上市され、高血圧症の治療に汎用されている。

テルミサルタン錠 20mg「DSEP」、テルミサルタン錠 40mg「DSEP」及びテルミサルタン錠 80mg「DSEP」は、「発売 アステラス製薬株式会社、製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社」とする、ミカルデイス®錠 20mg、ミカルデイス®錠 40mg、及びミカルデイス®錠 80mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 6 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) テルミサルタンは半減期が長いことによる持続的な作用と、胆汁からほぼ 100%排泄されることを特徴としている。
- (2) 本邦初のテルミサルタン製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (3) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はミカルデイス®錠と同一である。
- (4) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印字し、判別しやすくしている。
- (5) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (6) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (7) 重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎、横紋筋融解症が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」

テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」

テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」

#### (2)洋名

TELMISARTAN TABLETS 20mg 「DSEP」

TELMISARTAN TABLETS 40mg 「DSEP」

TELMISARTAN TABLETS 80mg 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

テルミサルタン (JAN)

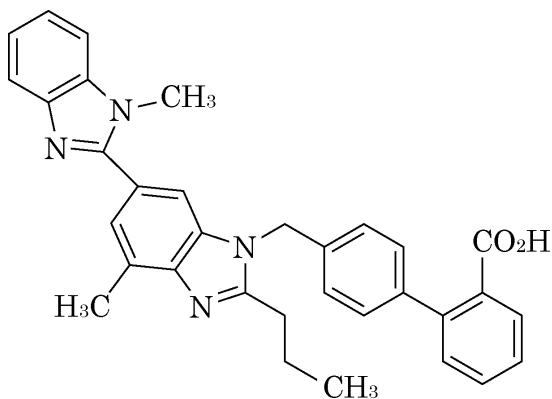
#### (2)洋名(命名法)

Telmisartan (JAN、INN)

#### (3)ステム

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬: -sartan

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量: 514.62

### 5. 化学名(命名法)

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



6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

144701-48-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

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

各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
ギ酸	1～2	溶けやすい
メタノール	506～653	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

##### (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

logP=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

##### (1) 各種条件下における安定性

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

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方テルミサルタンの確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日本薬局方テルミサルタンの定量法による。

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」	1錠中 テルミサルタン(日局) 20mg	錠剤	白色～微黄色			
				約 6	約 2.5	約 85
テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」	1錠中 テルミサルタン(日局) 40mg	錠剤 (割線入)	白色～微黄色			
				約 8	約 2.8	約 170
テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」	1錠中 テルミサルタン(日局) 80mg	フィルムコート錠 (割線入)	白色			
				約 10	約 4.4	約 345

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」 : テルミ 20 DSEP

テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」 : テルミ 40 DSEP

テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」 : テルミ 80 DSEP

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分(活性成分)の含量

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方テルミサルタン 20mg を含有

テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方テルミサルタン 40mg を含有

テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方テルミサルタン 80mg を含有

## (2)添加物

テルミサルタン錠 20mg「DSEP」・テルミサルタン錠 40mg「DSEP」：

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

テルミサルタン錠 80mg「DSEP」：

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

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テルミサルタン錠 20mg「DSEP」、テルミサルタン錠 40mg「DSEP」及びテルミサルタン錠 80mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

## (1)テルミサルタン錠 20mg「DSEP」・テルミサルタン錠 40mg「DSEP」

		保存条件	保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験		25℃、60%RH（暗所）	36 ヶ月	PTP+アルミピロー包装	変化なし	
				褐色ガラス瓶包装		
苛酷試験	温度	50℃（暗所）	1 ヶ月	無包装	変化なし	
	湿度	25℃、93%RH（暗所）	1 ヶ月	無包装	吸湿し、潮解した。	
				PTP 包装	変化なし	
				褐色ガラス瓶包装		
	光	キセノンランプ照射下	1 ヶ月	120 万 Lux・hr	無包装	性状がわずかに黄変した。
					PTP 包装	
PTP+アルミピロー包装					変化なし	
褐色ガラス瓶包装						

## (2)テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」

		保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH (暗所)	36 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>※1)</sup>	変化及び変動は認められなかった。
				褐色ガラス瓶包装 <sup>※2)</sup>	
加速試験		40℃、75%RH (暗所)	6 ヶ月	PTP+ アルミピロー包装 <sup>※1)</sup>	変化及び変動は認められなかった。
				褐色ガラス瓶包装 <sup>※2)</sup>	
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	1 ヶ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	湿度	25℃、93%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	吸湿により著しく軟化した。
				PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
		25℃、75%RH (暗所)	1 ヶ月	無包装	変化及び変動は認められなかった。
	光	キセノンランプ (約 25℃)	120 万 Lux・hr <sup>※3)</sup>	無包装	性状がわずかに黄変した。
				PTP 包装	変化及び変動は認められなかった。
褐色ガラス瓶包装 <sup>※2)</sup>				変化及び変動は認められなかった。	

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

※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)

※3) 照度約 3 万 Lux (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。

## 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

## (1)含量の異なる錠剤間の溶出試験

20mg 錠と 40mg 錠は含量の異なる生物学的同等性試験における溶出試験により同等性が確認されている。

(2)公的溶出規格<sup>2)</sup>

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」、テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」及びテルミサルタン錠 80mg 「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたテルミサルタン錠の溶出規格に各々適合していることが確認されている。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
20mg	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	85%以上
40mg	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	85%以上
80mg	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	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

日本薬局方テルミサルタン錠の確認試験法による。  
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方テルミサルタン錠の定量法による。  
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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

### 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」の項参照）。

### 3. 臨床成績

テルミサルタン錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床成績に関する記載はミカルディス®錠のインタビューフォームから引用した。

#### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2)臨床効果<sup>3)</sup>

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)臨床薬理試験<sup>5)</sup>

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<sup>4)</sup>。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。

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<sup>6)</sup>

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。

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<sup>7)</sup>**

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。

**2) 比較試験<sup>3)</sup>**

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) 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<sup>8,9)</sup>。

**後期第Ⅱ相試験<sup>7,10)</sup>からの継続投与による長期投与試験<sup>8)</sup>**

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。

**長期投与試験<sup>9)</sup>**

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又は併用療法により良好な降圧効果が長期間持続することが示された。

**4) 患者・病態別試験****重症高血圧患者を対象とした試験<sup>11)</sup>**

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。

**腎障害を伴う高血圧患者を対象とした試験<sup>12)</sup>**

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。

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

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗薬 (ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン)

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 1) 作用機序<sup>13,14)</sup>

本剤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。本剤の 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。本剤は 10~1000nM の濃度範囲で、A-II による摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40~50%抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素である ACE (キニナーゼ II) に対しては直接影響を及ぼさない。

##### 2) 降圧作用<sup>13,15,16)</sup>

本剤は腎血管性高血圧ラットへの 1mg/kg の 4 日間連続経口投与により、最大で 55mmHg の降圧作用を示し、高血圧自然発症ラットへの 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 の降圧作用を示す。またトランスジェニックラットへの 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 の降圧作用を示す。各モデルにおいて、投与終了後のリバウンド現象は認められない。腎血管性高血圧ラットへの 1mg/kg の単回経口投与は、21 時間以上にわたり有意な降圧作用を示す。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しても 0.3mg/kg の経口投与から有意な降圧作用を示し、1mg/kg の経口投与により降圧作用は 7 時間持続する。なお、正常血圧動物に対する降圧作用は弱い。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る。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

テルミサルタン錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はミカルディス®錠のインタビューフォームから引用した。

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間<sup>17)</sup>

本態性高血圧症患者に食後単回経口投与時（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））〔17)は日本人におけるカプセル剤のデータ〕

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」：6.9 時間

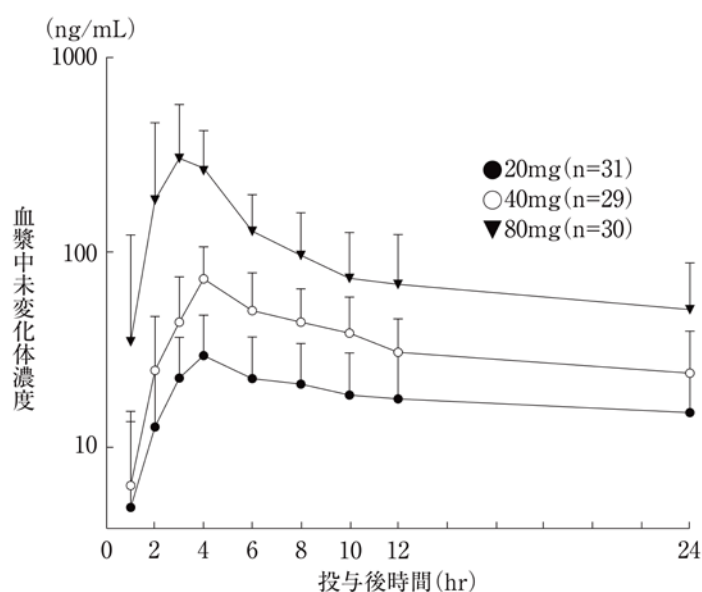
テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」：4.6 時間

テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」：3.6 時間

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>17)</sup>

本態性高血圧症患者にテルミサルタン 20mg、40mg、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。〔17)は日本人におけるカプセル剤のデータ〕



投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
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) 反復投与<sup>18)</sup>

本態性高血圧症患者にテルミサルタン 40mg、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、以後徐々に低下した。また、AUC<sub>(0-24hr)</sub> 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±SD）であった。〔18〕は日本人におけるカプセル剤のデータ〕

投与量	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng・hr/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<sub>max</sub> でその傾向は顕著であることが確認されている<sup>17,19)</sup>。〔外国人における溶液のデータを含む〕

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。〔19〕は日本人におけるカプセル剤のデータ〕

<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<sub>max</sub> 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。

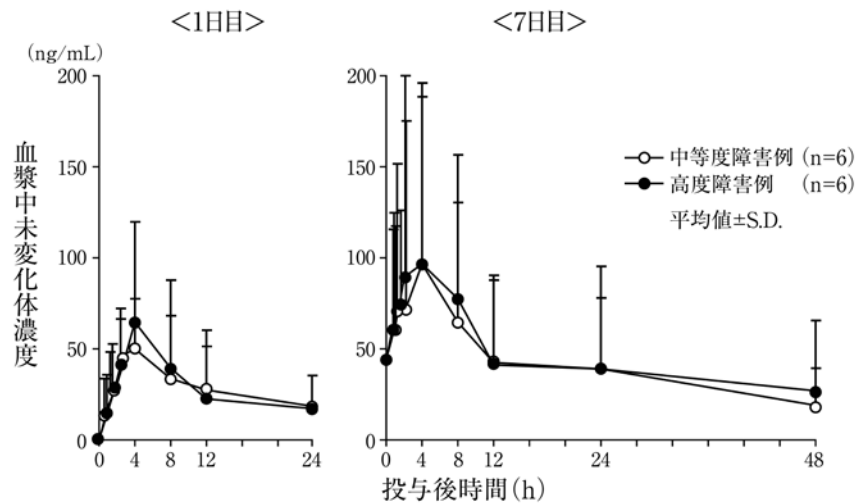
## 3) 性別の影響

「2) 反復投与」の項で示した 14 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24hr</sub> 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 投与時で 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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

4) 腎機能障害を伴う高血圧症患者への投与<sup>20)</sup>

腎機能障害を伴う高血圧症患者 12 例に、テルミサルタン 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症患者と比較して C<sub>max</sub> 及び AUC に差は認められなかった。

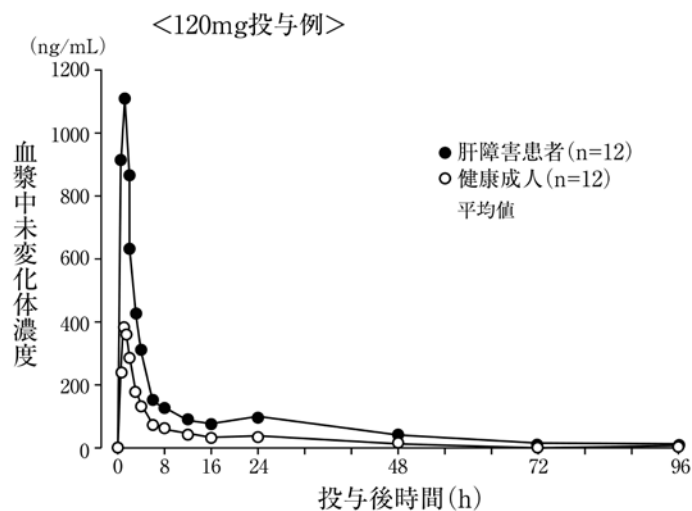
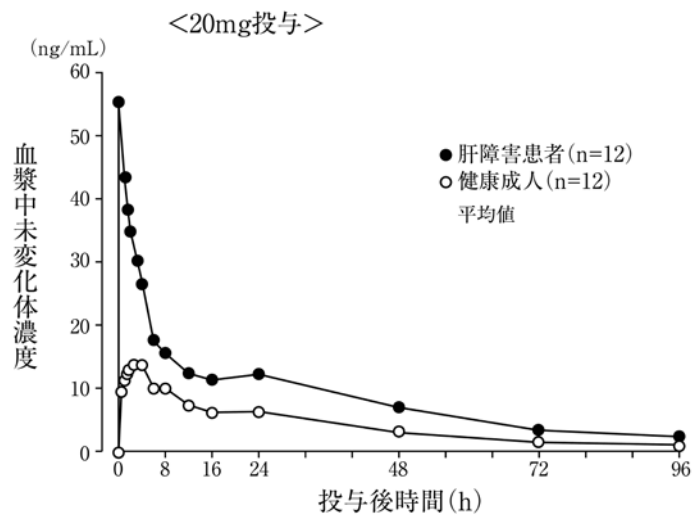
〔20〕は日本人におけるカプセル剤のデータ〕



## 5) 肝障害患者への投与

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

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。

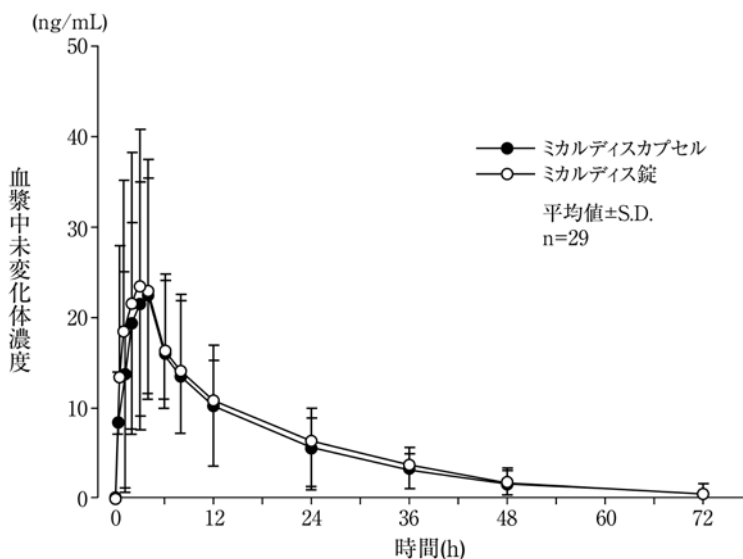


6) 錠剤とカプセル剤との生物学的同等性

錠剤とカプセル剤の生物学的同等性は、テルミサルタン 20mg を含有する各製剤を用いて、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。

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

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



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

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-72hr}$ (ng · hr/mL)
ミカルディス錠 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)

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。

(4)中毒域

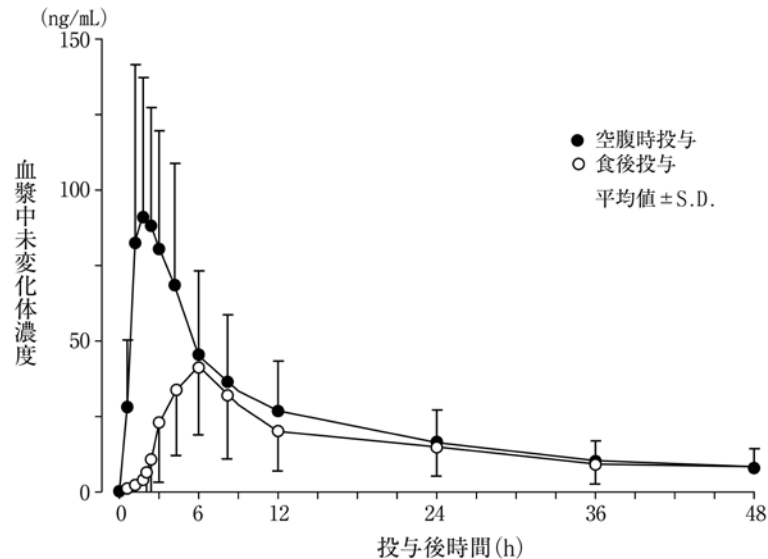
該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響<sup>21)</sup>

健康成人男子 20 例に、テルミサルタン 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:  $1.8 \pm 0.9$  時間、食後:  $5.3 \pm 1.4$  時間）し、 $C_{max}$  が 57%、AUC が 32% 低下した。

[21)は日本人におけるカプセル剤のデータ]



## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ<sup>22)</sup>

(外国人データ)

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

## (4) 消失速度定数

(外国人データ)

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

健康成人男子に  $^{14}C$ -テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時単回経口投与し算出した。

## (5) クリアランス

(外国人データ)

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.)

## (6) 分布容積

(外国人データ)

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.)

(7)血漿蛋白結合率

99%以上 ヒト血漿に  $^{14}\text{C}$ -テルミサルタンを添加し算出した。

3. 吸 収

(1)吸収部位

該当資料なし

<参考：ラット>

腸管各部位で吸収可能

(2)吸収率（外国人データ）<sup>22)</sup>

約 50%

健康成人男子に  $^{14}\text{C}$ -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 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。

4. 分 布

該当資料なし

<参考：ラット>

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -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。

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

通過するが移行は少なかった。

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

通過する。

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

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

乳汁中へ移行する。

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



**(4) 髄液への移行性**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性**

該当資料なし

**5. 代謝****(1) 代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

<参考：ラット>

小腸及び肝臓

**(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種**

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、本剤は薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

小腸及び肝臓でグルクロン酸抱合による初回通過効果がある。

**(4) 代謝物の活性の有無及び比率**

（外国人データ）<sup>22)</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。

<参考：ラット>

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

**(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**

ほとんど胆汁中（健康成人）

**(2) 排泄率<sup>22)</sup>**

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。

健康成人男子に空腹時 <sup>14</sup>C-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）。

**(3) 排泄速度**

消失半減期：20 - 24hr（高血圧患者、20、40、80mg 単回投与）

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

(外国人データ)

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）

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者（「慎重投与」の項参照）
4. アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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

## ＜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」の項参照）。

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝障害のある患者〔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」の項参照）。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (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ので、血清カリウム値に注意すること。

- (3) 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。
- (4) 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
- (5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 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。

## 7. 相互作用

### 3. 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、本剤は薬物代謝酵素P450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

3. 相互作用		
併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	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>23)</sup> 。	機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	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、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>24)</sup> 。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <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。	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。

## 8. 副作用

## (1)副作用の概要

4. 副作用
本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (頻度は先発品の添付文書による)

## (2) 重大な副作用と初期症状

## 4. 副作用

## (1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、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**（0.5%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**（0.5%未満）：急性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%未満）：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**（0.5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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。
- 6) **低血糖**（0.1%未満）：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**（0.1%未満）：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**（0.1%未満）：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

4. 副作用			
(2) その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		そう痒、発疹、蕁麻疹、紅斑	
精神神経系		めまい <sup>注2)</sup> 、不安感、頭痛、眠気、頭のぼんやり感、不眠、抑うつ状態	
血液		白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血	好酸球上昇
循環器	低血圧	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、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)、ALP、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、背部痛	下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、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、尿路感染、膀胱炎、敗血症、しびれ、味覚異常	上気道感染、インフルエンザ様症状

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。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用	
(2) その他の副作用	
	0.5%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	そう痒、発疹、蕁麻疹、紅斑

注1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

### 5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている。（脳梗塞等が起こるおそれがある。）〕
- (2) 他社が実施した国内臨床試験では 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- (3) 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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (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。〕

## 11. 小児等への投与

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 8. 過量投与

- (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。
- (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。
  - 1) 胃洗浄、及び活性炭投与
  - 2) 生理食塩液等の静脈内投与



14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 服用時：本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。〔本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕

15. その他の注意

該当しない

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

テルミサルタン錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はミカルディス®錠のインタビューフォームから引用した。

## 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

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

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	マウス	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

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。

## 3) 消化器系に及ぼす影響

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	イヌ	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) 自立神経系及び平滑筋に及ぼす影響

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

## 5) 腎機能に及ぼす影響

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 <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、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 <sup>+</sup> が増加 (4.7→5.2mL/kg)
血清 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、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 <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、K <sup>+</sup> 、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 において尿量が増加 (2.75→7.22、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 <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、K <sup>+</sup> 、クレアチニン、グルコース、マイクロプロテインの排泄				作用を示さなかった。 HCTZ 併用群の Cl <sup>-</sup> 排泄量が増加
Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、K <sup>+</sup> 、クレアチニン、マイクロプロテイン、グルコースの排泄	イヌ	経口 (8)	0.3, 1, 3	1, 3mg/kg において Na <sup>+</sup> 排泄が、3mg/kg において Cl <sup>-</sup> 排泄が顕著に増加
Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、K <sup>+</sup> 、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 <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄が顕著に増加
Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、K <sup>+</sup> 、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 <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄が顕著に増加

HCTZ : ヒドロクロロチアジド

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験

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

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

以上より、4、13 及び 26 週間経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10 未満、4 及び 1mg/kg/日と考えられた。イヌの 4、13 及び 52 週間経口投与毒性試験においても、ラットと同様に本剤の薬理作用に起因した所見が低用量から認められたが、毒性変化として捉えず、無毒性量はそれぞれ 10、5 及び 5mg/kg/日と考えられた。

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

## (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 :

15mg/kg/日以上雄及び 5mg/kg/日以上雌で体重増加の抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率及び胎児には、投薬の影響は認められなかった。

雌雄親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雄で 5mg/kg/日、雌で 5mg/kg/日未満、親動物の生殖能及び次世代児に対する無毒性量は 100mg/kg/日であった。

## 2) ラットの胎児器官形成期投与試験：

5mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。次世代児では、胎児に対する影響は認められなかったが、自然出産群の 50mg/kg/日で、出生児の 1 日齢体重が低下した。

母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 50mg/kg/日であった。

また、胎児に対する無毒性量は 50mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 15mg/kg/日であった。

## 3) ウサギの胎児器官形成期投与試験：

胃潰瘍による死亡を避けるために生理食塩水を飲水として与えた。45mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少がみられ、1 匹が死亡した。また、45mg/kg/日では着床後死亡率の増加がみられたが、催奇形性は認められなかった。従って、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15mg/kg/日であった。

## 4) ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験：

15mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg/日以上で 4 日生存率の有意な低下がみられ、50mg/kg/日で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。

母動物に対する一般毒性及び生殖能に対する無毒性量ならびに次世代児に対する無毒性量は 5mg/kg/日であった。

試験項目	動物種	適用経路・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 <sup>注)</sup> 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。

## (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、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 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) 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の結果も陰性であった。従って、テルミサルタンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は極めて小さいと判断された。

試験項目	動物種	処置方法	処理濃度	試験結果
復帰 突然変異	ネズミチフス菌	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~2500 $\mu$ g/プレート 10~2500 $\mu$ g/プレート	陰性 陰性
前進 突然変異	チャイニーズ ハムスター V79 細胞	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~100 $\mu$ g/mL 10~100 $\mu$ g/mL	陰性 陰性
染色体 異常	ヒトリンパ球	S9 mix 非存在下 S9 mix 存在下	10~150 $\mu$ g/mL 10~200 $\mu$ g/mL	125 $\mu$ g/mL 以上で陽性 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。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。

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	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：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：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

#### 【取り扱い上の注意】

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. 薬剤取り扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「X. 3. 貯法及び保存条件」の項を参照

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意」「Ⅷ. 14. 適用上の注意」及び「X. 3. 貯法及び保存条件」の項を参照

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項を参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」	：	(PTP)	140錠	(14錠×10)
		(PTP)	500錠	
		(PTP)	700錠	(14錠×50)
		(バラ)	500錠	
テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」	：	(PTP)	140錠	(14錠×10)
		(PTP)	500錠	
		(PTP)	700錠	(14錠×50)
		(バラ)	500錠	
テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」	：	(PTP)	100錠	
		(PTP)	140錠	(14錠×10)

### 7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニルシート、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム袋

化粧箱：紙



バラ包装：褐色ガラス瓶、ブリキ製キャップ

#### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミカルデイス錠 20mg、ミカルデイス錠 40mg、ミカルデイス錠 80mg

テルミサルタン錠

同効薬：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

#### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

#### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00235000
テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00236000
テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00237000

#### 11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

#### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

#### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 14. 再審査期間

該当しない

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

#### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」	125355901	2149042F1033	622535501
テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」	125356601	2149042F2030	622535601
テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」	125357301	2149042F3036	622535701

#### 17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(9):639-660
- 4) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S7-32
- 5) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S33-51
- 6) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S63-81
- 7) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S103-119
- 8) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S139-167
- 9) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S209-234
- 10) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S121-138
- 11) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S169-182
- 12) 阿部圭志ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S253-270
- 13) Wiene W : Br J Pharmacol. 1993;110(1):245-252
- 14) Wiene W : Cardiovascular Drug Reviews 2000;18(2): 127-154
- 15) van Meel JCA : Arzneimittelforschung 1996;46(8):755-759
- 16) Wiene W : J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2001;2(2):123-128
- 17) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S271-283
- 18) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S235-251
- 19) Tatami, S. et al. : Drug Metab Pharmacokin.2004;19(1):15-23
- 20) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S183-199
- 21) 入江 伸ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S201-208
- 22) Stangier, J. et al : J Clin Pharmacol. 2000;40:1312-1322
- 23) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:1373-1379
- 24) Makani, H. et al. : BMJ. 2013;346:f360

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

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