

# 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（一部2018に準拠）

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	テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」：錠剤（素錠） テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」：錠剤（割線入素錠） テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」：錠剤（割線入フィルムコート錠）
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 錠 40mg 「DSEP」：1錠中にテルミサルタン（日局）40mg 錠 80mg 「DSEP」：1錠中にテルミサルタン（日局）80mg
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="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2023年5月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

### 2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	17
1. 開発の経緯	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
2. 製品の治療学的特性	1	4. 吸 収	18
3. 製品の製剤学的特性	1	5. 分 布	18
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	6. 代 謝	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	7. 排 泄	19
6. RMPの概要	1	8. トランスポーターに関する情報	19
II. 名称に関する項目	2	9. 透析等による除去率	20
1. 販売名	2	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 一般名	2	11. その他	20
3. 構造式又は示性式	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
4. 分子式及び分子量	2	1. 警告内容とその理由	21
5. 化学名（命名法）	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
7. CAS登録番号	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
III. 有効成分に関する項目	4	5. 重要な基本的注意とその理由	22
1. 物理化学的性質	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. 相互作用	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. 副作用	27
IV. 製剤に関する項目	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
1. 剤 形	6	10. 過量投与	39
2. 製剤の組成	7	11. 適用上の注意	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	12. その他の注意	40
4. 力価	7	IX. 非臨床試験に関する項目	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	1. 薬理試験	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 毒性試験	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	1. 規制区分	47
9. 溶出性	8	2. 有効期間	47
10. 容器・包装	8	3. 包装状態での貯法	47
11. 別途提供される資材類	9	4. 取扱い上の注意点	47
12. その他	9	5. 患者向け資材	47
V. 治療に関する項目	10	6. 同一成分・同効薬	47
1. 効能又は効果	10	7. 国際誕生年月日	47
2. 効能又は効果に関連する注意	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
3. 用法及び用量	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
4. 用法及び用量に関連する注意	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
5. 臨床成績	11	11. 再審査期間	48
VI. 薬効薬理に関する項目	13	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	13. 各種コード	48
2. 薬理作用	13	14. 保険給付上の注意	48
VII. 薬物動態に関する項目	14		
1. 血中濃度の推移	14		

XI. 文 献.....	49	XIII. 備 考.....	51
1. 引用文献 .....	49	その他の関連資料.....	51
2. その他の参考文献 .....	49		
XII. 参考資料.....	50		
1. 主な外国での発売状況 .....	50		
2. 海外における臨床支援情報 .....	50		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	AngiotensinII Receptor Blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過値
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDR1	Multidrug resistance	—
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験
MRP2	Multidrug resistance associated protein 2	—
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
PA I C	Plasma angiotensin I concentration	血漿アンジオテンシンI濃度
PA II C	Plasma angiotensin II concentration	血漿アンジオテンシンII濃度
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptidase 1B1	—
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptidase 1B3	—
OAT3	Organic anion transporter 3	—
SANA	Systemic anaphylaxis	全身アナフィラキシー反応
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SHR	Spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット
T <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

## 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、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が製造販売しているカルディアス®錠 20mg、ミカルディアス®錠 40mg、及びミカルディアス®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) 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。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加物及び製造方法は、ミカルディアス®錠と同一である。
- (2) 錠剤に、製品名の一部と有効成分の含量を両面印字し、判別しやすくしている。
- (3) 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。
- (4) 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。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

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)

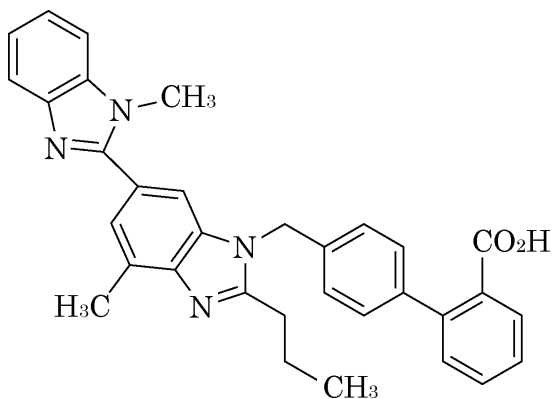
#### (2)洋名(命名法)

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	

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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

- テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」 : 錠剤 (素錠)  
 テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」 : 錠剤 (割線入り素錠)  
 テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」 : 錠剤 (割線入りフィルムコート錠)

## (2) 剤形の外観及び性状

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

## (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) 製剤の物性

- テルミサルタン錠 20mg 「DSEP」 : 3kg 以上  
 テルミサルタン錠 40mg 「DSEP」 : 5kg 以上  
 テルミサルタン錠 80mg 「DSEP」 : 該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	1錠中の有効成分	添加剤
テルミサルタン錠 20mg「DSEP」	テルミサルタン（日局）20mg	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、メグルミン、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、エリスリトール
テルミサルタン錠 40mg「DSEP」	テルミサルタン（日局）40mg	
テルミサルタン錠 80mg「DSEP」	テルミサルタン（日局）80mg	

## (2)電解質等の濃度

該当しない

## (3)熱 量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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	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					

#### IV. 製剤に関する項目

##### (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。

※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。

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

##### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

##### 9. 溶出性<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

##### 10. 容器・包装

###### (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

## (2)包装

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

## (3)予備容量

該当しない

## (4)容器の材質

PTP包装:

P T P :ポリ塩化ビニルシート、アルミニウム箔

ピロー :アルミニウム袋

個装箱 :紙

バラ包装:

瓶 :褐色ガラス

キャップ :ブリキ

個装箱 :紙

## 11.別途提供される資材類

該当資料なし

## 12.その他

本品は防湿性の包装により品質保持をはかっている。

分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
高血圧症

## 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

## 6. 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。

解説：ミカルディス®錠の単独療法試験及び症例数が僅かなプレパイロット試験以外の前期第Ⅱ相試験の結果から、累積有効率は本薬 10、20、40、80mg までの投与で、それぞれ 31.3～32.7%、25.5～50.9%、58.2～68.8%、66.0～76.4%と投与量の増加により上昇し、本薬の初回用量を 10mg に設定すると、十分な効果が得られない症例のあることが懸念された。また、国内臨床試験成績で比較すると、初回投与量が 10mg であった場合と 20mg であった場合とで、副作用発現頻度に差はなく、投与初期にみられる血圧下降によると考えられる副作用にも特に注意すべきものもなかったことから、安全性の面からも 20mg を初回用量とすることで、10mg より問題が多く生じる可能性は少ないと判断した。このため、有効性・安全性の両面から判断して 20mg を初回用量として設定した。

国内で実施された日内変動試験では、血圧の測定間隔が長い（7時から21時までは1時間間隔、21時から翌日の7時までは2時間間隔）という問題点はあるものの、24時間を通した収縮期血圧・拡張期血圧及び脈拍数の標準偏差、変動係数、並びに日内較差及び較差係数の各評価項目に投与前後で有意差がみられないこと、症例毎に血圧日内変動パターンを投与前後で比較検討した結果、1日1回投与を否定すべきパターンの変化はみられないと判断できることから、用法を1日1回と設定した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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

解説：肝障害男性患者 12 例〔Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例〕を対象とした試験（20、120mg の単回経口投与）の結果、健康成人に比べ肝障害患者のクリアランスは低く、20mg 投与時の C<sub>max</sub>、AUC（0-∞）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）<sup>3)</sup>。また、母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics）解析の結果、本試験成績と同様に、肝機能の低下した AST（GOT）高値群（>60U）においてクリアランスが 64%低下し、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>が高くなることが示された（日本人及び外国人データ）<sup>4)</sup>。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。



## 5. 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。

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床効果

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>4,5)</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。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>8)</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>9)</sup>。

#### 後期第Ⅱ相試験<sup>10)</sup>からの継続投与による長期投与試験<sup>9)</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>10)</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 (オルメサルタン メドキシミル、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム、バルサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 1) 作用機序<sup>13,14)</sup>

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1 (AT<sub>1</sub>) 受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II (A-II) と特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。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>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。

## 1. 血中濃度の推移

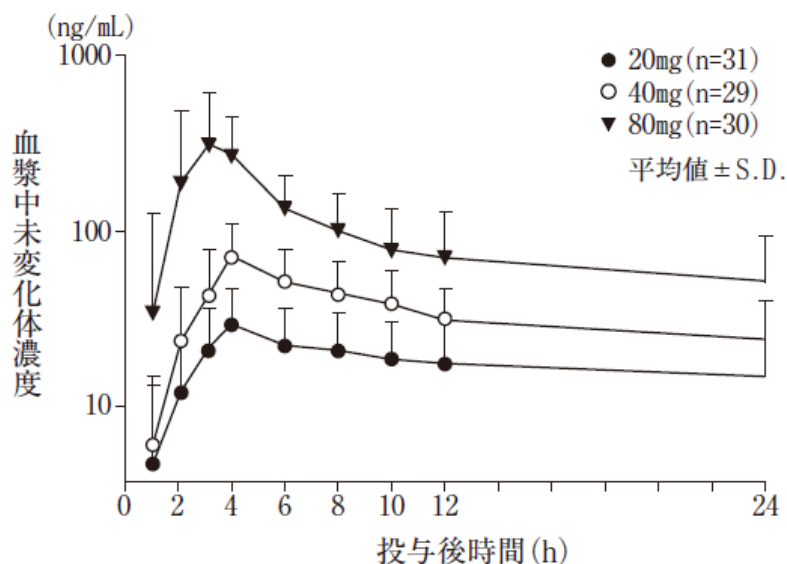
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<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。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 <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

(mean±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。

投与量	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

(mean±S.D.)

## &lt;臨床用量における非線形性&gt;

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、Cmax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。

## &lt;個体差&gt;

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、Cmax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。

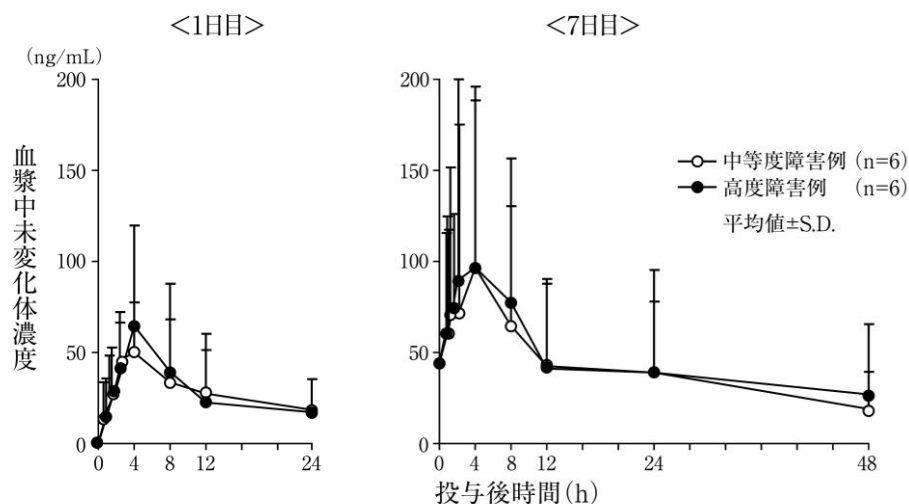
## 3) 性別の影響

「2) 反復投与」の項で示した14日目のCmax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Cmax及びAUCに差は認められなかった。

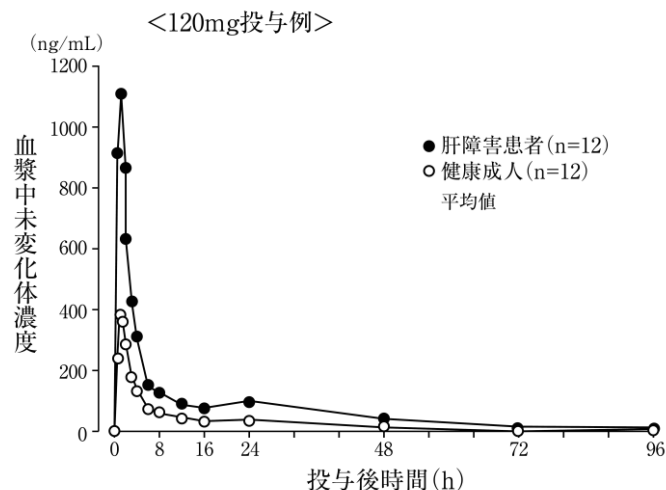
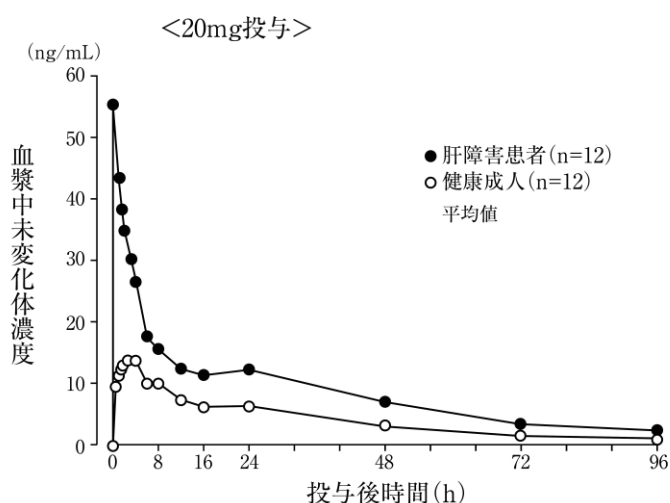
[20)は日本人におけるカプセル剤のデータ]



## 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Cmax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。

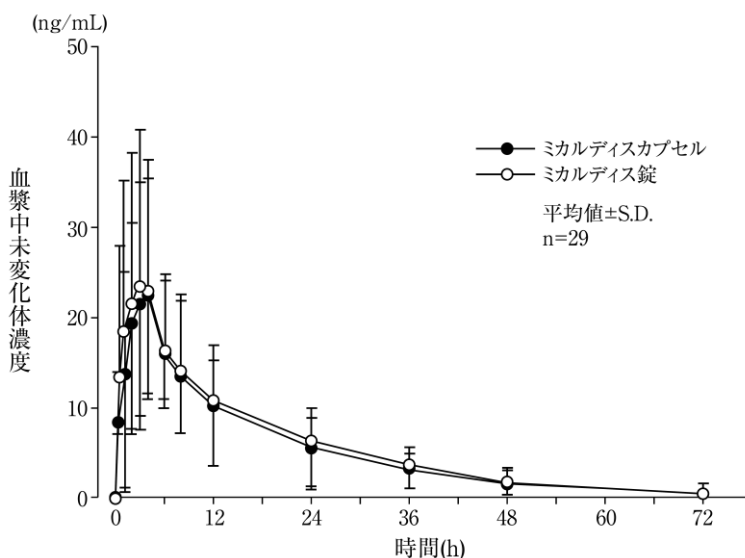


6) 錠剤とカプセル剤との生物学的同等性

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、ミカルデイス錠 20mg1 錠又はミカルデイスカプセル 20mg1 カプセルのいずれかを空腹時単回経口投与したとき、両製剤の血漿中濃度推移は類似しており、両製剤は生物学的に同等と判断された。

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



ミカルデイス錠 20mg 及びミカルデイスカプセル 20mg を  
空腹時単回経口投与した後の Cmax 及び AUC<sub>0-72hr</sub>

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

(n=29)

## 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。

## (3)中毒域

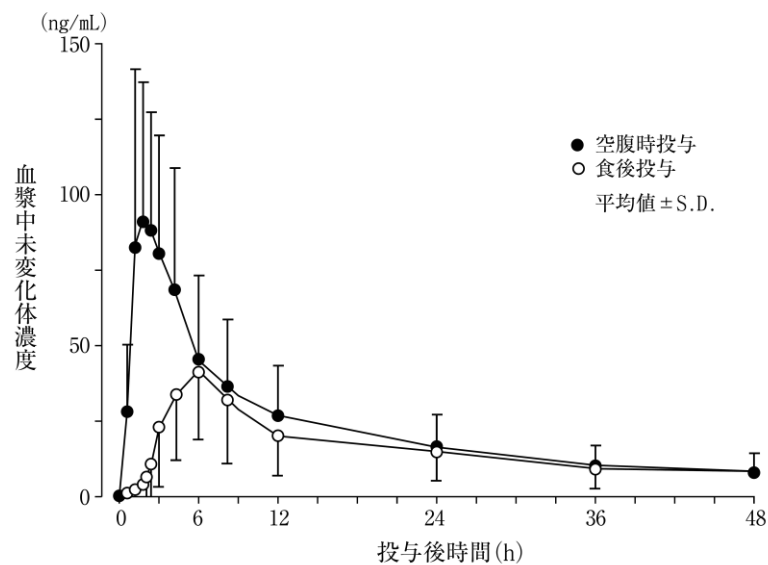
該当資料なし

## (4)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 Tmax が遅延（空腹時:1.8±0.9 時間、食後:5.3±1.4 時間）し、Cmax が 57%、AUC が 32%低下した。

[日本人におけるカプセル剤のデータ]



## 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)消失速度定数

(外国人データ)

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

健康成人男子に  $^{14}\text{C}$ -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。

## (4)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±S.D.)

## (5)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±S.D.)

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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<sup>14</sup>C-テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時に単回経口投与及び 40mg 静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は 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。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（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：動物（ラット）>

通過する。

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

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物（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<sup>14</sup>C-テルミサルタン溶液 1mg/kg を非絶食下経口投与したとき、投与後 4 時間から 8 時間にかけて乳汁中への放射能の移行が認められたが、投与 72 時間後には定量限界未満となった。



## (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

## (6) 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。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット>

小腸及び肝臓

## (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

(外国人データ)<sup>23)</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  $^{14}\text{C}$ -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。

## 7. 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  $^{14}\text{C}$ -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)

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

(外国人データ)

除去率：0.01%以下

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

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）

[10.1 参照]

## 解説：

2.1 薬物療法の一般原則として設定した。他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（以下 AⅡ受容体拮抗剤と略す）及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下 ACE 阻害剤と略す）にも同様の注意が記載されている。

2.2 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

妊娠中期及び末期に本剤を含む AⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある<sup>22)</sup>。

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。

2.3 本剤は未変化体としてはほとんど尿中に排泄されず、大部分が胆汁を介して、グルクロン酸抱合体として糞中に排泄される。従って、胆汁の排泄が途絶えているような患者や重篤な肝障害のある患者では本剤が体外に排泄されず蓄積するおそれがある。

2.4 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

2 型糖尿病患者を対象として AⅡ受容体拮抗剤又は ACE 阻害剤にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した試験の中間解析において、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。その後の最終解析では、蘇生を要する心停止、高カリウム血症及び低血圧の発現率の有意な上昇が認められている<sup>23)</sup>。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 降圧作用に基づく失神、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。
- 8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.3 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

解説：

- 8.1 降圧剤共通の注意事項である。本剤投与後に、血圧低下に伴う失神、意識障害等があらわれるおそれがあることから、患者が高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- 8.2 AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。  
手術時には、失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン-アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがある。術前に本剤を使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前 24 時間は本剤を投与しないことが望まれる。
- 8.3 テルミサルタン製剤において、肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから、類薬（バルサルタン、ロサルタンカリウム）と同様にこれら症状の発現に注意すること。特に本剤は主に胆汁中に排泄されるため、肝炎（肝機能の悪化）の発現により肝機能が低下した場合には本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下を起こすおそれがある。  
[11.1.4 参照]

解説：

9.1.1 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。

#### 9.1.2 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。

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

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

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

### (2)腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

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

腎機能を悪化させるおそれがある。

##### 9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下を起こすおそれがある。

[11.1.4、13.2 参照]

#### 解説：

#### 9.2.1 AⅡ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）及びPPK解析（日本人及び外国人データ<sup>19)</sup>の結果から、腎機能の低下によるテルミサルタン製剤のクリアランスへの影響はないことが示されており、体内動態への影響はないと考えられた。また国内の臨床試験結果から、腎障害合併例に特異的な副作用はみられなかった。以上のことから腎機能の低下を考慮した用量調節は必要ないと考えられた。ACE阻害剤は腎保護作用があるとされながらも、腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。AⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用するおそれがあることから、慎重投与とした。

#### 9.2.2 AⅡ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。

### (3)肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。 [2.3、9.3.2 参照]

##### 9.3.2 肝機能障害患者

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

16.6.2 参照]

解説：

9.3.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照

9.3.2 本剤が主として胆汁中に排泄されることに起因した記載である。

肝障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A：8 例、B：4 例）を対象とした試験において、薬物動態パラメータ（Cmax、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）。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、Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>が高くなることが示された（日本人及び外国人データ）<sup>19)</sup>。以上の結果ならびに海外の添付文書では軽症・中等症の肝障害患者では注意して使用すべきであることが記載されていることも考慮し、慎重投与とした。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>24,25)</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。 [9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
  - ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
  - ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
  - ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。 [2.2、9.4.1 参照]

解説：

9.5 妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含む ARB を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期にテルミサルタンを 5、15、45mg/kg/日にて投与した生殖発生毒性試験において

45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている。承認時から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は「禁忌」として注意喚起している。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤による臨床例が報告されていることから、十分な注意が必要である。

#### (6)授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。

解説：

9.6 テルミサルタンでは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。さらに、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。

#### (7)小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

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

#### (8)高齢者

##### 9.8 高齢者

一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

解説：

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

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。 ただし、他の降圧治療を行ってもなお なお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

解説：

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説2.4の項を参照。

## (2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある <sup>23)</sup> 。	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。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド、トリク ロルメチアジド等 [11.1.4 参照]	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある <sup>30)</sup> 。	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。
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

## 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<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> 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<sup>23)</sup>。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<sub>min</sub> における 90%信頼区間を用いて検討したところ、C<sub>min</sub> に対しては影響を及ぼさないと考えられた。

## ■カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

A II 受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。



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<sup>27)</sup>。本剤は腎輸出細動脈を選択的に拡張し腎灌流圧を低下させるため、これらの薬剤との併用の際には急性腎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<sup>28,29)</sup>。従って、併用の際には本剤の効果の減弱にも注意が必要と考えられる。

#### ■アンジオテンシン変換酵素阻害剤

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

ACE阻害剤とAⅡ受容体拮抗剤の併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、それぞれの単独療法に比べて高カリウム血症、低血圧及び腎不全のリスクが上昇する可能性がある<sup>30)</sup>。

#### ■アリスキレンフマル酸塩

AⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬は輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。また、アンジオテンシンⅡ刺激によって亢進するアルドステロン分泌や血管収縮を抑制することから、血清カリウムの上昇や血圧低下を引き起こす可能性がある。本剤と直接的レニン阻害薬アリスキレンフマル酸塩の併用により、これらの作用が増強される可能性が考えられる。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 血管浮腫（0.1%未満）

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

##### 11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

##### 11.1.3 腎機能障害（頻度不明）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

##### 11.1.4 ショック（頻度不明）、失神、意識消失（0.1%）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

**11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）**

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

**11.1.6 低血糖（頻度不明）**

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

**11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）**

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

**11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）**

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）**

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**解説：**

**11.1.1 血管浮腫**

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

**11.1.2 高カリウム血症**

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

**11.1.3 腎機能障害**

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

**11.1.4 ショック、失神、意識消失**

国内の市販後及び海外で失神、意識消失の報告があることから、注意喚起をするために記載した（承認時）。

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

**11.1.5 肝機能障害、黄疸**

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

**11.1.6 低血糖**

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

**11.1.7 アナフィラキシー**

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

**11.1.8 間質性肺炎**

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

**11.1.9 横紋筋融解症**

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

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過 敏 症		瘙痒、発疹	紅斑、じん麻疹
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態
血 液	白血球減少		好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血
循 環 器	ほてり、心悸亢進	ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈	低血圧、起立性低血圧、徐脈
消 化 器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐
肝 臓	AST、ALT、AL-P、LDH 上昇等の肝機能異常		
呼 吸 器	咳	喀痰増加、咽頭炎	
腎 臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇		
骨 格 筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎
電 解 質	血清カリウム上昇		低ナトリウム血症
そ の 他	耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK 上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、しびれ、味覚異常

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
<b>感染症及び寄生虫症</b>	—	4 (0.07)	9 (0.04)	13 (0.05)
※ 気管支炎		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
膀胱炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 大葉性肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 鼻咽頭炎		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
咽頭炎		2 (0.03)		2 (0.01)
※ 肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
敗血症			1 (0.00)	1 (0.00)
尿路感染			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 細菌性肺炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 口腔ヘルペス			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びホリブを含む）</b>	—	3 (0.05)	11 (0.05)	14 (0.05)
※ 膀胱癌			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 慢性骨髄性白血病			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 胃癌			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 肝の悪性新生物			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 白血病		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 多発性骨髄腫			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 骨髄異形成症候群		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 膵癌			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 直腸S状結腸癌			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 腎癌			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 胃腸間質性腫瘍		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 肺の悪性新生物			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 中枢神経系転移			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	—	30 (0.51)	11 (0.05)	41 (0.15)
貧血		21 (0.35)	5 (0.02)	26 (0.10)
※ 大球性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 再生不良性貧血		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 赤血球減少症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 顆粒球減少症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 鉄欠乏性貧血		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
※ 白血球増加症		1 (0.02)		1 (0.00)
白血球減少症		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 小球性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 正色素性正球性貧血		1 (0.02)		1 (0.00)
血小板減少症		4 (0.07)		4 (0.01)
※ 腎性貧血			1 (0.00)	1 (0.00)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
<b>代謝及び栄養障害</b>	1 (0.17)	42 (0.71)	262 (1.28)	305 (1.13)
※ 糖尿病		1 (0.02)	78 (0.38)	79 (0.29)
※ コントロール不良の糖尿病			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 高クロル血症		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 高コレステロール血症		7 (0.12)	31 (0.15)	38 (0.14)
高カリウム血症		6 (0.10)	34 (0.17)	40 (0.15)
※ 高トリグリセリド血症			1 (0.00)	1 (0.00)
高尿酸血症		22 (0.37)	11 (0.05)	33 (0.12)
※ 低コレステロール血症		1 (0.02)		1 (0.00)
低血糖症			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 低カリウム血症		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
※ 低ナトリウム血症		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 脂質異常症			15 (0.07)	15 (0.06)
※ 高アルカリホスファターゼ血症		1 (0.02)		1 (0.00)
食欲減退	1 (0.17)		4 (0.02)	5 (0.02)
※ 高脂血症		4 (0.07)	93 (0.45)	97 (0.36)
<b>精神障害</b>	4 (0.67)	5 (0.08)	17 (0.08)	26 (0.10)
不安	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
※ 無感情	2 (0.34)			2 (0.01)
※ 自殺既遂			2 (0.01)	2 (0.01)
うつ病		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
※ 不快気分			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 高揚状態			1 (0.00)	1 (0.00)
不眠症		4 (0.07)	7 (0.03)	11 (0.04)
※ 気力低下	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 神経症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 精神症状			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>神経系障害</b>	44 (7.42)	68 (1.15)	199 (0.97)	311 (1.15)
※ 筋萎縮性側索硬化症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 失語症	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 脳幹出血			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 脳幹梗塞			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 灼熱感		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 脳出血			4 (0.02)	4 (0.01)
※ 脳梗塞		5 (0.08)	28 (0.14)	33 (0.12)
※ 認知症			6 (0.03)	6 (0.02)
意識レベルの低下			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 糖尿病性ニューロパチー			1 (0.00)	1 (0.00)
浮動性めまい	9 (1.52)	34 (0.57)	84 (0.41)	127 (0.47)
※ 体位性めまい	8 (1.35)	2 (0.03)	15 (0.07)	25 (0.09)
味覚異常			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 頭部不快感		3 (0.05)	2 (0.01)	5 (0.02)
頭痛	12 (2.02)	13 (0.22)	28 (0.14)	53 (0.20)
※ 片麻痺	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 水頭症			2 (0.01)	2 (0.01)
感覚鈍麻		2 (0.03)	5 (0.02)	7 (0.03)
意識消失			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 単麻痺			1 (0.00)	1 (0.00)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
※ 重症筋無力症			1 (0.00)	1 (0.00)
鎮静	2 (0.34)	1 (0.02)	2 (0.01)	5 (0.02)
傾眠	13 (2.19)	4 (0.07)	6 (0.03)	23 (0.09)
※ くも膜下出血			4 (0.02)	4 (0.01)
失神		3 (0.05)	1 (0.00)	4 (0.01)
※ 緊張性頭痛			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 一過性脳虚血発作	1 (0.17)	2 (0.03)	6 (0.03)	9 (0.03)
※ 振戦		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 椎骨脳底動脈不全		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 頸動脈閉塞			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 脳梗塞		1 (0.02)		1 (0.00)
<b>眼障害</b>	8 (1.35)	3 (0.05)	8 (0.04)	19 (0.07)
※ 眼精疲労			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 結膜出血	1 (0.17)			1 (0.00)
結膜炎		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 眼脂	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 眼痛		1 (0.02)		1 (0.00)
眼瞼浮腫			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 眼瞼下垂		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
羞明	2 (0.34)	1 (0.02)		3 (0.01)
<b>眼障害</b>	8 (1.35)	3 (0.05)	8 (0.04)	19 (0.07)
※ 網膜出血	2 (0.34)			2 (0.01)
※ 網膜静脈閉塞	1 (0.17)			1 (0.00)
閃輝暗点	1 (0.17)			1 (0.00)
視力障害			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 硝子体出血			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 眼部不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>耳及び迷路障害</b>	6 (1.01)	7 (0.12)	8 (0.04)	21 (0.08)
※ メニエール病			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 乗物酔い	1 (0.17)			1 (0.00)
耳鳴	5 (0.84)	2 (0.03)	4 (0.02)	11 (0.04)
回転性めまい		5 (0.08)	2 (0.01)	7 (0.03)
※ 耳不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>心臓障害</b>	12 (2.02)	27 (0.46)	92 (0.45)	131 (0.49)
※ 急性心筋梗塞		2 (0.03)	6 (0.03)	8 (0.03)
※ 狭心症		1 (0.02)	7 (0.03)	8 (0.03)
※ 不安定狭心症			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 不整脈		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
心房細動	1 (0.17)	3 (0.05)	31 (0.15)	35 (0.13)
※ 完全房室ブロック			2 (0.01)	2 (0.01)
徐脈			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 心不全			12 (0.06)	12 (0.04)
※ 慢性心不全			1 (0.00)	1 (0.00)
※ うっ血性心不全			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 心筋梗塞			7 (0.03)	7 (0.03)
※ 心筋虚血			1 (0.00)	1 (0.00)
動悸	9 (1.52)	14 (0.24)	14 (0.07)	37 (0.14)
洞性徐脈		1 (0.02)		1 (0.00)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
洞性頻脈			2 (0.01)	2 (0.01)
上室性期外収縮	2 (0.34)	3 (0.05)	1 (0.00)	6 (0.02)
上室性頻脈	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 頻脈		2 (0.03)	5 (0.02)	7 (0.03)
※ 発作性頻脈		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 心室性期外収縮			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>血管障害</b>	4 (0.67)	14 (0.24)	93 (0.45)	111 (0.41)
※ 大動脈瘤			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 循環虚脱			1 (0.00)	1 (0.00)
潮紅			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 高血圧			1 (0.00)	1 (0.00)
低血圧		6 (0.10)	63 (0.31)	69 (0.26)
起立性低血圧		2 (0.03)	8 (0.04)	10 (0.04)
※ 末梢冷感		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ レイノ現象	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 出血性ショック			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 深部静脈血栓症		1 (0.02)		1 (0.00)
<b>血管障害</b>	4 (0.67)	14 (0.24)	93 (0.45)	111 (0.41)
※ コントロール不良の血圧			1 (0.00)	1 (0.00)
ほてり	3 (0.51)	4 (0.07)	9 (0.04)	16 (0.06)
※ 閉塞性動脈硬化症			3 (0.01)	3 (0.01)
<b>呼吸器、胸部及び縦隔障害</b>	12 (2.02)	14 (0.24)	26 (0.13)	52 (0.19)
※ 急性呼吸窮迫症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 喘息		2 (0.03)	3 (0.01)	5 (0.02)
咳嗽	11 (1.85)	8 (0.13)	9 (0.04)	28 (0.10)
※ 呼吸困難		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 肺気腫			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 鼻出血		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 咯血			1 (0.00)	1 (0.00)
間質性肺疾患		1 (0.02)	4 (0.02)	5 (0.02)
※ 胸膜炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 嚥下性肺炎			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 肺水腫			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 呼吸窮迫		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 咽喉刺激感			1 (0.00)	1 (0.00)
痰貯留	1 (0.17)			1 (0.00)
※ カパラン症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 口腔咽頭不快感	1 (0.17)			1 (0.00)
<b>胃腸障害</b>	16 (2.70)	39 (0.66)	60 (0.29)	115 (0.43)
※ 腹部不快感	3 (0.51)	5 (0.08)	3 (0.01)	11 (0.04)
※ 腹部膨満		3 (0.05)	1 (0.00)	4 (0.01)
腹痛		1 (0.02)		1 (0.00)
下腹部痛	1 (0.17)			1 (0.00)
上腹部痛	1 (0.17)	3 (0.05)	5 (0.02)	9 (0.03)
※ 腹水			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 潰瘍性大腸炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 便秘		5 (0.08)		5 (0.02)
下痢	3 (0.51)	4 (0.07)	6 (0.03)	13 (0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
口内乾燥	1 (0.17)	1 (0.02)		2 (0.01)
※ 十二指腸潰瘍			2 (0.01)	2 (0.01)
消化不良	1 (0.17)	3 (0.05)	1 (0.00)	5 (0.02)
鼓腸		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 胃潰瘍		1 (0.02)	5 (0.02)	6 (0.02)
※ 出血性胃潰瘍			3 (0.01)	3 (0.01)
胃炎	1 (0.17)	3 (0.05)	4 (0.02)	8 (0.03)
※ 歯肉肥厚			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 舌炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 舌痛		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 血便排泄			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>胃腸障害</b>	<b>16 (2.70)</b>	<b>39 (0.66)</b>	<b>60 (0.29)</b>	<b>115 (0.43)</b>
※ ルウス			1 (0.00)	1 (0.00)
口唇浮腫			2 (0.01)	2 (0.01)
※ ルナ			1 (0.00)	1 (0.00)
悪心	4 (0.67)	6 (0.10)	10 (0.05)	20 (0.07)
※ 口腔浮腫			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 口腔内不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 膣炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 逆流性食道炎		2 (0.03)	4 (0.02)	6 (0.02)
口内炎	1 (0.17)	2 (0.03)	1 (0.00)	4 (0.01)
※ 舌腫脹			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 舌障害		1 (0.02)		1 (0.00)
嘔吐		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
頬粘膜のあれ			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 口唇のひび割れ		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 口唇びらん			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 心窩部不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
口の感覚鈍麻			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 口の錯感覚			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 出血性びらん性胃炎			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (0.34)</b>	<b>34 (0.57)</b>	<b>39 (0.19)</b>	<b>75 (0.28)</b>
※ 自己免疫性肝炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 急性胆嚢炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 胆汁うっ滞			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 肝硬変			1 (0.00)	1 (0.00)
肝機能異常	2 (0.34)	25 (0.42)	21 (0.10)	48 (0.18)
※ 脂肪肝		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
肝炎		1 (0.02)		1 (0.00)
急性肝炎			2 (0.01)	2 (0.01)
高ビリルビン血症		1 (0.02)		1 (0.00)
黄疸			1 (0.00)	1 (0.00)
肝障害		6 (0.10)	10 (0.05)	16 (0.06)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>3 (0.51)</b>	<b>25 (0.42)</b>	<b>70 (0.34)</b>	<b>98 (0.36)</b>
※ 脱毛症			2 (0.01)	2 (0.01)
血管浮腫		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 冷汗		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 皮膚炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ アレルギー性皮膚炎		1 (0.02)		1 (0.00)



副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
薬疹			5 (0.02)	5 (0.02)
※ 皮膚乾燥			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 斑状出血		1 (0.02)		1 (0.00)
湿疹		1 (0.02)	10 (0.05)	11 (0.04)
紅斑		2 (0.03)	2 (0.01)	4 (0.01)
多汗症		1 (0.02)	4 (0.02)	5 (0.02)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	3 (0.51)	25 (0.42)	70 (0.34)	98 (0.36)
※ 黒子		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 寝汗			1 (0.00)	1 (0.00)
そう痒症	1 (0.17)	3 (0.05)	12 (0.06)	16 (0.06)
発疹	2 (0.34)	5 (0.08)	20 (0.10)	27 (0.10)
全身性皮膚疹		1 (0.02)		1 (0.00)
そう痒性皮膚疹			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 皮膚変色			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 顔面腫脹		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
蕁麻疹		5 (0.08)	5 (0.02)	10 (0.04)
全身性そう痒症			2 (0.01)	2 (0.01)
中毒性皮膚疹		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	—	6 (0.10)	14 (0.07)	20 (0.07)
関節痛			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 関節炎			1 (0.00)	1 (0.00)
背部痛			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 滑液包炎			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 側腹部痛		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 筋痙縮		2 (0.03)	1 (0.00)	3 (0.01)
※ 筋力低下		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
※ 筋骨格痛			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 骨粗鬆症			2 (0.01)	2 (0.01)
横紋筋融解		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 四肢不快感		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 顎骨壊死			1 (0.00)	1 (0.00)
<b>腎及び尿路障害</b>	1 (0.17)	13 (0.22)	63 (0.31)	77 (0.29)
※ ネフローゼ <sup>®</sup> 症候群			1 (0.00)	1 (0.00)
頻尿	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
※ 蛋白尿			15 (0.07)	15 (0.06)
※ 腎動脈狭窄症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 腎障害		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
腎不全			4 (0.02)	4 (0.01)
急性腎不全			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 慢性腎不全			13 (0.06)	13 (0.05)
※ 膀胱障害			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 糖尿病性腎症			10 (0.05)	10 (0.04)
腎機能障害		12 (0.20)	14 (0.07)	26 (0.10)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	—	—	5 (0.02)	5 (0.02)
※ 良性前立腺肥大症			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 乳房痛			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 女性化乳房			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 勃起不全			2 (0.01)	2 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	長期使用に関する特別調査	その他の特定使用成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	12 (2.02)	20 (0.34)	70 (0.34)	102 (0.38)
無力症	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.01)	6 (0.02)
※ 胸部不快感		3 (0.05)	3 (0.01)	6 (0.02)
胸痛		1 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.01)
※ 死亡			14 (0.07)	14 (0.05)
※ 不快感			1 (0.00)	1 (0.00)
顔面浮腫			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 異常感	1 (0.17)	6 (0.10)	16 (0.08)	23 (0.09)
※ 冷感		1 (0.02)		1 (0.00)
熱感	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 歩行障害			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 易刺激性		1 (0.02)		1 (0.00)
倦怠感	6 (1.01)	3 (0.05)	14 (0.07)	23 (0.09)
※ 多臓器不全			1 (0.00)	1 (0.00)
浮腫	1 (0.17)		5 (0.02)	6 (0.02)
末梢性浮腫	1 (0.17)	1 (0.02)	4 (0.02)	6 (0.02)
発熱	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
口渇		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)
※ 心疾患による浮腫		1 (0.02)		1 (0.00)
<b>臨床検査</b>	58 (9.78)	93 (1.57)	189 (0.92)	340 (1.26)
アミノ・アミノトランスフェラーゼ <sup>セ</sup> 増加	15 (2.53)	12 (0.20)	4 (0.02)	31 (0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>セ</sup> 増加	11 (1.85)	7 (0.12)	3 (0.01)	21 (0.08)
※ 血中アルブミン増加	1 (0.17)			1 (0.00)
血中ビリルビン増加	2 (0.34)		1 (0.00)	3 (0.01)
※ 血中カルシウム増加	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 血中クロール減少	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 血中コレステロール減少		2 (0.03)		2 (0.01)
※ 血中コレステロール増加	2 (0.34)	6 (0.10)	9 (0.04)	17 (0.06)
血中クレアチンホスホキナーゼ <sup>セ</sup> 増加	6 (1.01)	17 (0.29)	2 (0.01)	25 (0.09)
血中クレアチン増加	3 (0.51)	16 (0.27)	18 (0.09)	37 (0.14)
※ 血中ブドウ糖減少			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 血中ブドウ糖増加		1 (0.02)	3 (0.01)	4 (0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.51)	2 (0.03)	1 (0.00)	6 (0.02)
※ 血中カリウム減少	3 (0.51)			3 (0.01)
血中カリウム増加	6 (1.01)	2 (0.03)	5 (0.02)	13 (0.05)
血圧低下	2 (0.34)	10 (0.17)	90 (0.44)	102 (0.38)
※ 血圧上昇	1 (0.17)		2 (0.01)	3 (0.01)
※ 血中トリグリセリド <sup>ド</sup> 増加			4 (0.02)	4 (0.01)
血中尿素増加	3 (0.51)	10 (0.17)	2 (0.01)	15 (0.06)
血中尿酸増加	9 (1.52)	11 (0.19)	6 (0.03)	26 (0.10)
C-反応性蛋白増加	3 (0.51)			3 (0.01)
※ 心電図 QRS 群延長			1 (0.00)	1 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ <sup>セ</sup> 増加		9 (0.15)	2 (0.01)	11 (0.04)
※ 尿中ブドウ糖陽性			2 (0.01)	2 (0.01)
※ グリコヘモグロビン増加		2 (0.03)	4 (0.02)	6 (0.02)
ヘマトクリット減少	2 (0.34)	1 (0.02)		3 (0.01)
ヘモグロビン減少	2 (0.34)	2 (0.03)		4 (0.01)
※ 心拍数増加		1 (0.02)		1 (0.00)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時まで の状況	長期使用に 関する特別調査	その他の特定使用 成績調査 <sup>注1)</sup>	合計
※ 脂質異常			3 (0.01)	3 (0.01)
※ 低比重 <sup>β</sup> 蛋白増加		1 (0.02)	17 (0.08)	18 (0.07)
血小板数減少	1 (0.17)	3 (0.05)	3 (0.01)	7 (0.03)
※ 総蛋白減少		1 (0.02)		1 (0.00)
※ 総蛋白増加	2 (0.34)			2 (0.01)
※ 尿蛋白			4 (0.02)	4 (0.01)
赤血球数減少	2 (0.34)	4 (0.07)		6 (0.02)
※ 尿中赤血球陽性	2 (0.34)			2 (0.01)
※ レン増加			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 体重減少			1 (0.00)	1 (0.00)
白血球数減少	4 (0.67)	1 (0.02)	1 (0.00)	6 (0.02)
※ 白血球数増加	58 (9.78)	2 (0.03)		3 (0.01)
※ 尿中白血球陽性	1 (0.17)			2 (0.01)
※ 血中リン減少	2 (0.34)			2 (0.01)
※ 心電図異常 T波	2 (0.34)		1 (0.00)	1 (0.00)
※ 好塩基球百分率増加	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 好酸球百分率増加	2 (0.34)			2 (0.01)
※ 好中球百分率増加	3 (0.51)			3 (0.01)
※ リンパ <sup>球</sup> 百分率減少	2 (0.34)			2 (0.01)
※ リンパ <sup>球</sup> 百分率増加	1 (0.17)			1 (0.00)
※ 尿中蛋白陽性	2 (0.34)		13 (0.06)	15 (0.06)
※ 脳性ナトリウム利尿 <sup>ペプチド</sup> 増加			1 (0.00)	1 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ <sup>増加</sup>	4 (0.67)	3 (0.05)	1 (0.00)	8 (0.03)
※ 抗核抗体陽性	1 (0.17)			1 (0.00)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	—	1 (0.02)	8 (0.04)	9 (0.03)
※ 転倒			4 (0.02)	4 (0.01)
※ 大腿骨頸部骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 上腕骨骨折			1 (0.00)	1 (0.00)
※ 硬膜下血腫			2 (0.01)	2 (0.01)
※ 処置による低血圧		1 (0.02)	1 (0.00)	2 (0.01)

※：予測できない副作用・感染症

注1)：長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査

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

## ミカルディスカプセル承認時までの背景別副作用発現率

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

## 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（つづき）

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 症状

本剤の過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。

## 13.2 処置

本剤は血液濾過されない。また、本剤は血液透析によって除去されない。 [9.2.2 参照]

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。 [16.2 参照]

解説：

14.1.1. 日薬連発 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

14.1.2. 本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されている<sup>31)</sup>。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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

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。

## 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)その他の薬理試験

テルミサルタンは薬効用量においてナトリウム利尿作用を示したが、高用量において中枢神経系、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 において尿量が顕著に増加 (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)遺伝毒性試験

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、細胞毒性がみられる濃度での代謝活性化系の非存在下で弱陽性であったが、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

## (4)がん原性試験

ラットに 104 週間混餌投与した結果、甲状腺 C 細胞腺腫が 100mg/kg 群の雌で有意に増加した。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

## (5)生殖発生毒性試験

## 1) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 :

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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

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	<u>無毒性量</u> 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	<u>無毒性量</u> 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	<u>無毒性量</u> 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	<u>無毒性量</u> 母動物： 一般毒性：5 生殖能：5 出生児：5

注) 胃潰瘍による死亡を防ぐために、生理食塩液を飲水として与えた。

## (6)局所刺激性試験

該当資料なし

## (7)その他の特殊毒性

抗原性試験

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

室温保存（「X.4.取扱い上の注意」の項を参照）

## 4. 取扱い上の注意

## 20.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。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XIII.備考 その他の関連資料」の項を参照

## 6. 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（日本ベーリンガー イ  
ンゲルハイム株式会社）、テルミサルタン錠

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

## 7. 国際誕生年月日

1998年11月10日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テルミサルタン錠 20mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00235000	2017年6月16日	2017年6月16日
テルミサルタン錠 40mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00236000	2017年6月16日	2017年6月16日
テルミサルタン錠 80mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00237000	2017年6月16日	2017年6月16日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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。

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
テルミサルタン錠 20mg「DSEP」	2149042F1017	2149042F1033	1253559010201 (PTP)140錠(14錠×10) 1253559010101 (PTP)500錠(10錠×50) 1253559010202 (PTP)700錠(14錠×50) 1253559010301 (バラ)500錠	622535501
テルミサルタン錠 40mg「DSEP」	2149042F2030	2149042F2030	1253566010201 (PTP)140錠(14錠×10) 1253566010101 (PTP)500錠(10錠×50) 1253566010202 (PTP)700錠(14錠×50) 1253566010301 (バラ)500錠	622535601
テルミサルタン錠 80mg「DSEP」	2149042F3036	2149042F3036	1253573010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1253573010201 (PTP)140錠(10錠×50)	622535701

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
テルミサルタン錠 20mg「DSEP」	(PTP) 140錠	04987081783687	14987081186461	24987081186468
	(PTP) 500錠	04987081783670	14987081186454	24987081186451
	(PTP) 700錠	04987081783687	14987081186478	24987081186475
	(バラ) 500錠	04987081783694	14987081186485	24987081186482
テルミサルタン錠 40mg「DSEP」	(PTP) 140錠	04987081783724	14987081186515	24987081186512
	(PTP) 500錠	04987081783717	14987081186508	24987081186505
	(PTP) 700錠	04987081783724	14987081186522	24987081186529
	(バラ) 500錠	04987081783731	14987081186539	24987081186536
テルミサルタン錠 80mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081784080	14987081186553	24987081186550
	(PTP) 140錠	04987081784097	14987081186560	24987081186567

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療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):S639-660.
- 9) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S139-167
- 10) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S209-234
- 11) 荒川規矩男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S121-138
- 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) 阿部真也ほか：周産期医学 2017;47:1353-1355
- 25) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021;29:49-54
- 26) 社内資料：van Meel JCA. : 薬効薬理試験（高血圧ラット）  
（ミカルディスカプセル：2002年10月8日承認、申請資料概要 添付資料ホ-1）
- 27) Pirson, Y. et al. : Am J Kidney Dis. 1986; (85) : 338.
- 28) Johnson, AG. et al. : Ann Intern Med. 1994;121 (4) : 289.
- 29) Tonkin, AL. et al. : Baillieres Clin Rheumatol. 1988;2 (2) : 455.
- 30) 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

- ・ テルミサルタン錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・ テルミサルタン錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ（投薬期間記載欄あり）
- ・ テルミサルタン錠「DSEP」、テラムロ®配合錠「DSEP」、テルチア®配合錠「DSEP」の保管に関するお願い
- ・ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤適正使用のお願い  
ー妊婦・胎児への影響についてー

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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  
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12  
TEL:0120-100-601