日本標準商品分類番号
872149

2025 年 9 月改訂（第 23 版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)に準拠して作成

胆汁排泄型持続性AT_1受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

＊日本薬局方

テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注)

ミカムロ®配合錠 AP
ミカムロ®配合錠 BP
Micamlo®Combination Tablets AP・BP

®＝登録商標

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ミカムロ配合錠 AP：1 錠中 テルミサルタン 40mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）含有 ミカムロ配合錠 BP：1 錠中 テルミサルタン 80mg/アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）含有
一般名	**和名**：テルミサルタン（JAN）/アムロジピンベシル酸塩（JAN） **洋名**：Telmisartan（JAN、INN）/Amlodipine Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	ミカムロ配合錠 AP　ミカムロ配合錠 BP **製造販売承認年月日**：2010 年 7 月 23 日　2012 年 12 月 21 日 **薬価基準収載年月日**：2010 年 9 月 17 日　2013 年 5 月 31 日 販売開始年月日：2010 年 10 月 7 日　2013 年 5 月 31 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売**：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター　TEL 0120 - 189 - 779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2025 年 9 月改訂の電子化された添付文書（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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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 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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 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．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF 記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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 に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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 の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IF の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，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「V.5．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，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．IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

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

Ⅱ．名称に関する項目

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

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

Ⅳ．製剤に関する項目

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

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 20
2. 薬理作用 20

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 21
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 母集団（ポピュレーション）解析 25
4. 吸収 26
5. 分布 27
6. 代謝 29
7. 排泄 30
8. トランスポーターに関する情報 31
9. 透析等による除去率 31
10. 特定の背景を有する患者 31
11. その他 31

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 32
2. 禁忌内容とその理由 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 32
5. 重要な基本的注意とその理由 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 34
7. 相互作用 38
8. 副作用 43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 51
10. 過量投与 51
11. 適用上の注意 52
12. その他の注意 53

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 54
2. 毒性試験 54

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分 57
2. 有効期間 57
3. 包装状態での貯法 57
4. 取扱い上の注意 57
5. 患者向け資材 57
6. 同一成分・同効薬 57
7. 国際誕生年月日 57
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 57
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 57

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 . 58
11. 再審査期間 58
12. 投薬期間制限に関する情報 58
13. 各種コード 58
14. 保険給付上の注意 58

XI．文　献

1. 引用文献 59
2. その他の参考文献 64

XII．参考資料

1. 主な外国での発売状況 65
2. 海外における臨床支援情報 67

XIII．備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 69
2. その他の関連資料 69

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

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

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

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

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

2014 年 2 月に有効成分であるテルミサルタンは、第十六改正日本薬局方第二追補に収載された。

2016 年 3 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。

また、2021 年 6 月にテルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠は、第十八改正日本薬局方に収載された。

2．製品の治療学的特性

(1) 強力な降圧効果が 24 時間持続するテルミサルタン（ミカルディス）とアムロジピン 5mg の合剤である。

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

(2) 強力な降圧効果を示す。　（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

(3) 24 時間にわたる持続的な降圧効果を示す。（ABPM）

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

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

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

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

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

2. 製品の治療学的特性（つづき）

なお、重大な副作用として、「血管性浮腫」「高カリウム血症」「腎機能障害」「ショック、失神、意識消失」「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」「低血糖」「アナフィラキシー」「間質性肺炎」「横紋筋融解症」「無顆粒球症、白血球減少、血小板減少」「房室ブロック」が報告されている。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ミカムロ配合錠 AP
ミカムロ配合錠 BP

（2）洋名

Micamlo Combination Tablets AP
Micamlo Combination Tablets BP

（3）名称の由来

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

2．一般名

（1）和名（命名法）

テルミサルタン（JAN）/アムロジピンベシル酸塩（JAN）

（2）洋名（命名法）

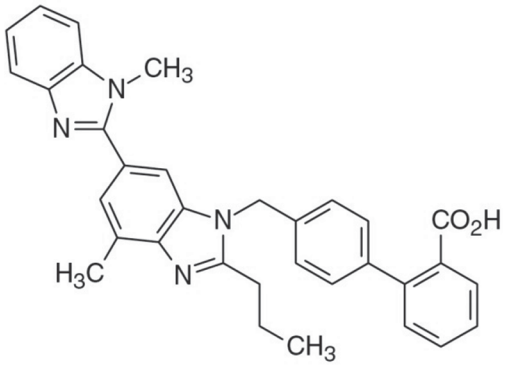
Telmisartan（JAN、INN）/Amlodipine Besilate（JAN）

（3）ステム（stem）

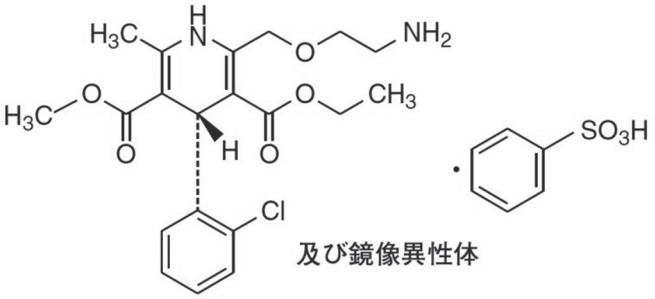
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体：-dipine

3．構造式又は示性式

〔テルミサルタン〕



〔アムロジピンベシル酸塩〕



Ⅱ．名称に関する項目

4. 分子式及び分子量	〔テルミサルタン〕 分子式：$C_{33}H_{30}N_4O_2$ 分子量：514.62 〔アムロジピンベシル酸塩〕 分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$・$C_6H_6O_3S$ 分子量：567.05
5. 化学名（命名法）又は本質	〔テルミサルタン〕 4’-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid（IUPAC） 〔アムロジピンベシル酸塩〕 3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate（IUPAC）
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	治験番号：BIBR277ACT

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

〔テルミサルタン〕

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

〔テルミサルタン〕

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

テルミサルタンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	溶解性
ギ酸	1～2	溶けやすい
メタノール	506～563	溶けにくい
無水酢酸	408～995	溶けにくい
エタノール（99.5）	10000	極めて溶けにくい
水	10204～10811	ほとんど溶けない

〔アムロジピンベシル酸塩〕

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

〔テルミサルタン〕

吸湿性は認められなかった。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

〔テルミサルタン〕

融点：269℃

〔アムロジピンベシル酸塩〕

融点：約 198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

〔テルミサルタン〕

pKa_1＝3.5　pKa_2＝4.1　pKa_3＝6.0

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

(6) 分配係数

〔テルミサルタン〕

logP＝3.2（n-オクタノール/pH7.4 リン酸緩衝液）

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

〔テルミサルタン〕

該当資料なし

〔アムロジピンベシル酸塩〕

アムロジピンベシル酸塩のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2．有効成分の各種条件下における安定性

〔テルミサルタン〕

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

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

3．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

〔テルミサルタン〕

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと一致する（メタノール溶液）。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと一致する（臭化カリウム錠剤法）。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（塩酸・メタノール溶液）。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと一致する（臭化カリウム錠剤法）。

(3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

3．有効成分の確認試験法，定量法（つづき）	定量法 〔テルミサルタン〕 電位差滴定法 〔アムロジピンベシル酸塩〕 液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤　形

（1）剤形の区別

錠剤（フィルムコート錠）

（2）製剤の外観及び性状

販 売 名	ミカムロ配合錠 AP	ミカムロ配合錠 BP
剤　　形	淡赤色のフィルムコート錠	
外　　形		
直　　径	約 8.5mm	約 11mm
厚　　さ	約 4.0mm	約 4.9mm
重　　さ	約 0.25g	約 0.49g

（3）識別コード

ミカムロ配合錠 AP：A1

ミカムロ配合錠 BP：A3

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミカムロ配合錠 AP	ミカムロ配合錠 BP
有効成分	1 錠中 テルミサルタン　40mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）	1 錠中 テルミサルタン　80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）
添 加 剤	D-マンニトール、メグルミン、ポリオキシエチレン［160］ポリオキシプロピレン［30］グリコール、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄	

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物及び製剤の安定性試験で生成を認めたアムロジピンベシル酸塩の分解物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ミカムロ配合錠 AP：

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存状態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期保存試験</td><td rowspan="2">25℃、60％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">36 カ月</td><td>PTP＋アルミピロー包装注 1)</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>褐色ガラス瓶包装注 2)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td rowspan="2">40℃、75％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">6 カ月</td><td>PTP＋アルミピロー包装注 1)</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>褐色ガラス瓶包装注 2)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td>温度</td><td>50℃（暗所）</td><td>1 カ月</td><td>無包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td rowspan="2">25℃、93％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">1 カ月</td><td>無包装</td><td>アムロジピン定量値の低下、両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td rowspan="2">25℃、75％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">1 カ月</td><td>無包装</td><td>アムロジピン溶出率の低下、硬度の低下が認められたが、規格内であった。</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>光</td><td>キセノンランプ（約 25℃）</td><td>1.2×10^6 ルクス･h 注 3)</td><td>無包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
</table>

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

注 2）褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装（乾燥剤入り、500 錠包装）

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

6．製剤の各種条件下における安定性（つづき）

ミカムロ配合錠 BP：

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存状態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期保存試験</td><td rowspan="2">25℃、60％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">36 カ月</td><td>PTP＋アルミピロー包装注 1)</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>褐色ガラス瓶包装注 2)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td rowspan="2">40℃、75％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">6 カ月</td><td>PTP＋アルミピロー包装注 1)</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>褐色ガラス瓶包装注 2)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td rowspan="2">50℃（暗所）</td><td rowspan="2">1 カ月</td><td>無包装</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td></tr>
<tr><td rowspan="3">湿度</td><td rowspan="2">25℃、93％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">1 カ月</td><td>無包装</td><td>アムロジピン定量値の低下、両薬の溶出率の低下、軟化が認められた。</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">25℃、75％R.H.（暗所）</td><td rowspan="2">1 カ月</td><td>無包装</td><td rowspan="2">変化および変動は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>PTP 包装</td></tr>
<tr><td>光</td><td>キセノンランプ</td><td>1.3×10^6 ルクス・h, 600W・h/m^2</td><td>無包装</td><td>変化および変動は認められなかった。</td></tr>
</table>

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

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

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

（方法）日局溶出試験法により試験を行う。

〔テルミサルタン〕パドル法、毎分 50 回転
試験液：日局溶出試験第 2 液、900mL
分析法：液体クロマトグラフィー
規格値：（ミカムロ配合錠 AP）30 分間の溶出率が 80％以上
（ミカムロ配合錠 BP）45 分間の溶出率が 80％以上

〔アムロジピンベシル酸塩〕回転バスケット法、毎分 75 回転
試験液：日局溶出試験第 1 液、900mL
分析法：液体クロマトグラフィー
規格値：（ミカムロ配合錠 AP）30 分間の溶出率が 75％以上
（ミカムロ配合錠 BP）45 分間の溶出率が 80％以上

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	〈ミカムロ配合錠 AP〉 100 錠［10 錠（PTP）×10］ 500 錠［10 錠（PTP）×50］ 〈ミカムロ配合錠 BP〉 100 錠［10 錠（PTP）×10］
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP シート：表-ポリ塩化ビニリデン、裏-アルミ、アルミピロー包装
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。 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

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

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

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

・テルミサルタン 80mg

・テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg の併用

・テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合錠

（解説）

5.1 第一選択薬として使用した場合に過度な血圧低下のおそれがあることから、「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。」を付記した。

5.2 本剤 AP を投与する切り替え例をを想定し設定した。

5.3 本剤 BP を投与する切り替え例をを想定し設定した。

3. 用法及び用量
(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

テルミサルタン 40mg 又はアムロジピン 5mg で効果不十分な高血圧患者においてテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤の上乗せ降圧効果が認められたこと、テルミサルタン 80mg で効果不十分な高血圧患者においてテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤の上乗せ降圧効果が認められたこと、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤の降圧効果はテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤を上回ったこと、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及び 80mg/5mg 配合剤の長期にわたる良好な血圧コントロールと安全性が確認されたことから、上記の用法及び用量を設定した。

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
7.1 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
〈テルミサルタン〉
通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。
〈アムロジピンベシル酸塩〉
高血圧症治療では、通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。
7.2 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと。［9.3.2 参照］

（解説）
7.1 本剤は、テルミサルタンとアムロジピンを含有する配合剤であるため、用法及び用量に関連する注意として、それぞれの承認されている用法及び用量を明記した。

4．用法及び用量に関連する注意（つづき）

7.2 テルミサルタンについては、外国人肝障害患者男子 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例）にテルミサルタン 20mg 及び 120mg を経口投与したとき、健康成人に比較し C_{max} は 4.5 倍及び 3 倍高く、$AUC_{0-\infty}$ は 2.5 倍及び 2.7 倍高かったことから、肝障害を伴う患者に本剤を投与する場合、投与量を低く調整する必要性が示唆された（外国人データ）[1)]

また、母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics）解析の結果、本試験成績と同様に、肝機能の低下した AST（GOT）高値群（＞60U）においてクリアランスが 64%低下し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高くなることが示されている（日本人及び外国人データ）[2)]。テルミサルタンの大部分は胆汁を介して糞中に排泄されるため、肝機能が障害されるとテルミサルタンのクリアランスが低下することがある。このためテルミサルタン錠の添付文書では、用法及び用量に関連する注意として「肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は 1 日 1 回 40mg とする」とし、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重に投与するように指示されている。

アムロジピンについては、肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合、健康成人に比べ、$t_{1/2}$ の延長および AUC の増大が認められた[3)]。

したがって、本剤の「用法及び用量に関する注意」においても、「肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと」と設定した。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

テルミサルタン／アムロジピン配合錠の有効性評価対象としての臨床試験の一覧

	試験区分	試験の種類	試験の概略	安全性評価対象
国内臨床試験	比較対照試験	第Ⅲ相検証試験	A5mg 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する T40/A5mg 配合剤の 8 週間投与の降圧効果の検討	531 例
		第Ⅲ相検証試験	T40mg 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する T40/A5mg 配合剤の 8 週間投与の降圧効果の検討	314 例
		第Ⅲ相検証試験	T80mg 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する T80/A5mg 配合剤の 8 週間投与の降圧効果の検討	174 例
		第Ⅲ相比較試験	本態性高血圧患者に対する T40/A5mg 配合剤および T80/A5mg 配合剤の 8 週間投与における血圧値の位置関係を検討	225 例
	一般臨床試験	オープン長期投与試験	本態性高血圧患者に対する T40/A5mg 配合剤および T80/A5mg 配合剤の 56 週間投与の安全性および有効性の検討	259 例
外国臨床試験	比較対照試験	第Ⅲ相検証試験	A5mg 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対する T40/A5mg 配合剤および T80/A5mg 配合剤の 8 週間投与の降圧効果の検討	1097 例

T：テルミサルタン、A：アムロジピン

（2）臨床薬理試験

健康成人男子 24 例を対象としてテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg および 80mg/5mg の単回投与（空腹時投与）を実施し、その後 1 日 1 回 10 日間反復投与（空腹時投与）を実施した結果、単回投与および反復投与ともに薬剤に関連する有害事象および臨床検査変動はみられず、血圧、脈拍数、体温、体重および心電図においても臨床的に問題となる変化はみられなかった[4)]。

［岩井 孝一 ほか：社内資料　健康成人での薬物動態試験］

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

本剤の用量はそれぞれの単剤の承認用量範囲内から選択した。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

① 日本人データ[5-8)]

アムロジピン 5mg（A5mg）またはテルミサルタン 40mg（T40mg）単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg（T40/A5mg）配合剤は、A5mg 及び T40mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。また、テルミサルタン 80mg（T80mg）単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg（T80/A5mg）配合剤は、T80mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。さらに、T80/A5mg 配合剤と T40/A5mg 配合剤の降圧効果を比較した試験では、T80/A5mg 配合剤のトラフ時座位拡張期血圧下降度および収縮期血圧下降度は T40/A5mg 配合剤を上回った。結果は次表のとおりであった。

1）有効性検証試験
（つづき）

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	有効性解析対象	拡張期血圧（mmHg）			収縮期血圧（mmHg）		
		投与前値平均値（SD）	降下度 a) 調整平均値（SE）	降下度 a) 群間差：調整平均値（SE）［両側 95%CI］	投与前値平均値（SD）	降下度 a) 調整平均値（SE）	降下度 a) 群間差：調整平均値（SE）［両側 95%CI］
A5 で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A5（263 例）	95.95（5.02）	9.56（0.61）	5.11（0.57）b)［3.98, 6.23］	144.64（11.75）	13.04（0.88）	7.27（0.85）b)［5.60, 8.95］
	A5（257 例）	95.64（4.88）	4.45（0.61）		145.31（10.36）	5.77（0.88）	
T40 で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A5（153 例）	96.76（5.30）	13.49（0.63）	8.02（0.82）b)［6.41, 9.63］	145.66（12.18）	17.86（0.86）	11.35（1.12）b)［9.16, 13.54］
	T40（158 例）	96.57（6.05）	5.47（0.62）		144.77（13.38）	6.51（0.84）	
T80 で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T80/A5（87 例）	98.03（6.03）	12.28（0.73）	9.14（1.03）b)［7.09, 11.18］	143.70（13.80）	18.37（1.10）	14.88（1.55）b)［11.82, 17.94］
	T80（86 例）	98.46（6.74）	3.14（0.74）		144.31（14.52）	3.49（1.10）	
T80/A5 と T40/A5 の降圧効果を比較した試験 c)	T80/A5（112 例）	90.11（6.71）	4.93（0.61）	1.46（0.85）［-0.22, 3.14］	133.73（10.59）	5.55（0.90）	2.14（1.27）［-0.36, 4.64］
	T40/A5（112 例）	90.65（7.96）	3.47（0.61）		133.49（13.61）	3.41（0.91）	

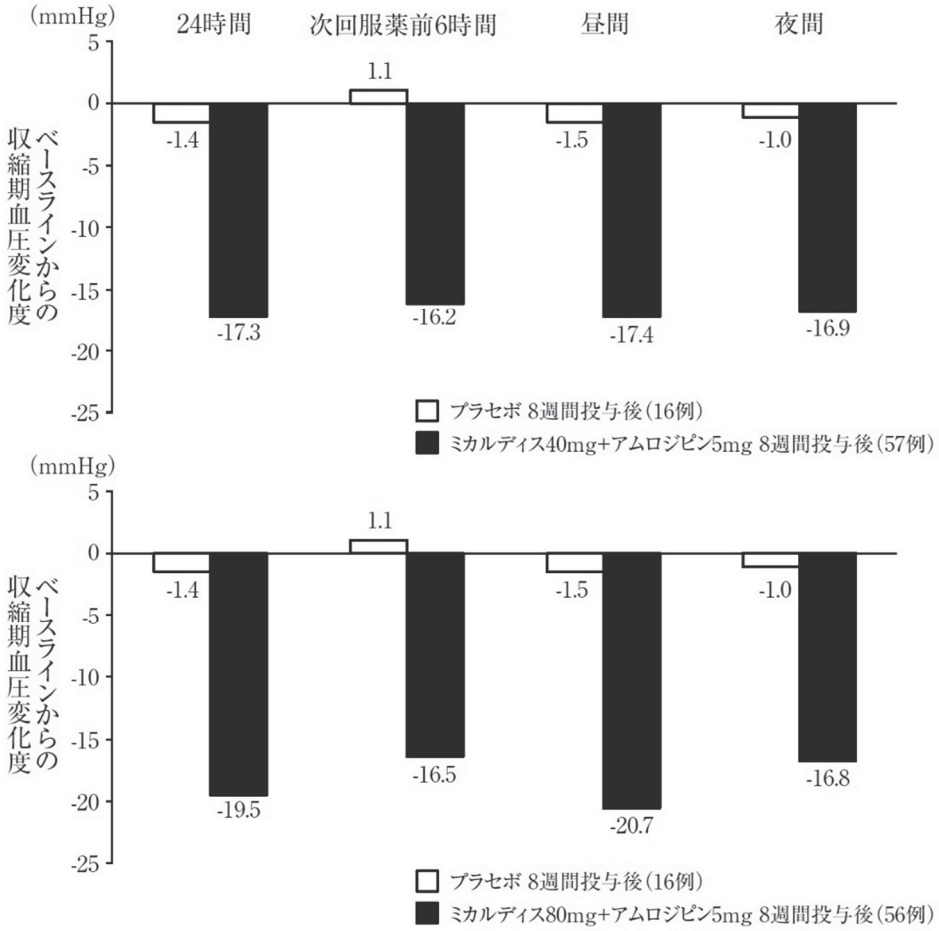
T40/A5：テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤
T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤
A5：アムロジピン 5mg 単剤
T40：テルミサルタン 40mg 単剤
T80：テルミサルタン 80mg 単剤
SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間
a）共分散分析に基づく最小二乗平均値
b）p<0.0001
c）T40/A5mg 配合剤投与で拡張期血圧が 80mmHg 未満に至らなかった患者を対象とした

［岡崎 浩太郎 ほか：社内資料 検証試験］
［村井 雅子 ほか：社内資料 検証試験］
［坂本 祐史 ほか：社内資料 検証試験］
［坂本 祐史 ほか：社内資料 比較試験］

1）有効性検証試験（つづき）

② 外国人データ[9)]

ステージⅠ～Ⅱ(JNC7)の本態性高血圧で拡張期血圧が95mmHg以上119mmHg以下の患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン 0～80mg/0～10mg 併用を8週間投与し、ABPM（24時間自由行動下血圧）を測定した結果、24時間持続する降圧効果が認められた。



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

2）安全性試験

第Ⅲ相検証試験[5,6)]から移行した本態性高血圧患者に対しテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤または 80mg/5mg 配合剤を長期投与し本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなく、経時的な効果の減弱も認められなかった[10,11)]。

［岡崎 浩太郎 ほか：社内資料　検証試験］

［村井 雅子 ほか：社内資料　検証試験］

［檜垣 實男 ほか：新薬と臨床　2010；59（8）：1344.］

［黒木 大介 ほか：社内資料　長期投与試験］

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用 1）使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容	①　使用成績調査 A)　特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）[12)] 本剤の使用実態下において長期使用例での安全性及び有効性を調査することを目的として、標準的な観察期間を1年間、調査予定症例数を1,000例とし、平成23年5月から平成25年8月まで中央登録方式にて実施され、国内246施設から1,129例の症例が収集された。 収集された1,129例から、初回以降来院なし20例を除外した1,109例が安全性解析対象症例とされた。 安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は5.4%（60/1,109例）であり、承認時までの臨床試験（国内第III相試験）における副作用発現率3.0%（26/869例）と比較して高かった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、血管障害1.3%（14例）、臨床検査1.3%（14例）、神経系障害0.6%（7例）、心臓障害0.5%（6例）であった。本調査で発現した主な副作用の高血圧11件、血圧上昇7件、浮動性めまい5件、肝機能異常4件、血圧低下3件のうち、承認時までの臨床試験（国内第III相試験）で認められなかった副作用は、高血圧、血圧上昇、肝機能異常であった。このうち使用上の注意から予測できない副作用は、高血圧及び血圧上昇であった。高血圧及び血圧上昇は、原疾患に関する事象であり、血圧低下は本剤の薬効に関連し、「効能・効果に関連する使用上の注意」に注意喚起済みの事象である。 安全性解析対象症例から、有効性情報の記載が全くない1例を除外し、有効性情報が1時点以上報告された症例1,108例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、血圧値、血圧正常率及び目標血圧達成率から評価された。本剤投与による血圧値の推移は診察時の平均血圧値（収縮期血圧/拡張期血圧）は、投与開始1カ月後から降圧効果を認め、投与開始12カ月後（又は中止時）にはさらに下降した。本剤投与開始12カ月後に血圧正常率（正常血圧（140/90 mmHg未満）を達成した症例率）は73.7%（811/1,100例）であった。さらに、本剤投与開始12カ月後の目標血圧達成率（JSH2009で定義された降圧目標を達成した症例率）は66.5%（731/1,100例）であった。 安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。 ［再審査報告書］
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当しない
（7）その他	該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

(1) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
オルメサルタンメドキソミル、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

(2) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬
ニフェジピン、アゼルニジピン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔テルミサルタン〕[13-16]

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ 1（AT_1）受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）と特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。テルミサルタンの AT_1 受容体親和性は高く（Ki=3.7nM）、AT_1 受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは 10～1000nM の濃度範囲で、A-Ⅱによる摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40～50%抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し（t 検定、$p<0.05$ vs. コントロール）、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素である ACE（キニナーゼⅡ）に対しては直接影響を及ぼさない。

〔アムロジピンベシル酸塩〕[15-19]

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用による作用[20]

覚醒下の雄性 SHR を用いて、1mg/kg テルミサルタンおよび 5mg/kg アムロジピンを 1 日 1 回経口投与し、5 日間経時的に血圧を測定したところ、1mg/kg テルミサルタンおよび 5mg/kg アムロジピンは、それぞれ単独投与により平均血圧が約 25mmHg 低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1mg/kg テルミサルタン、5mg/kg アムロジピン併用で 1 日 1 回 5 日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単独投与による血圧低下作用（約 25mmHg の低下）に比べ、有意な血圧低下作用（約 50mmHg の低下）がみられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血中濃度

① 単回投与[21-23]

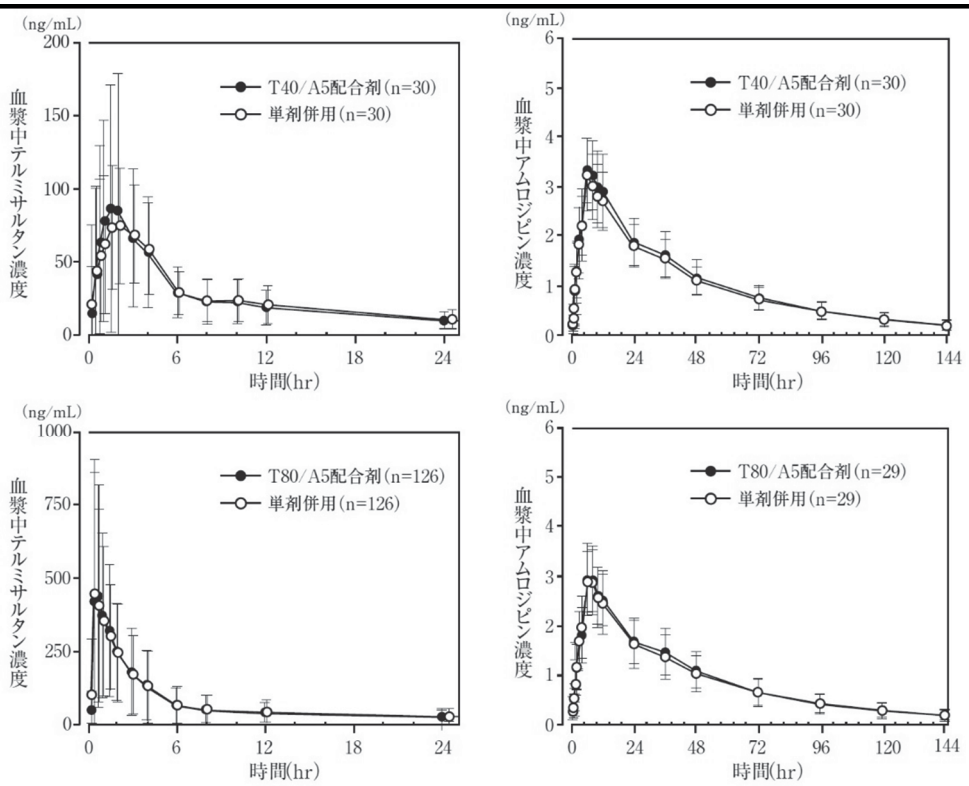
日本人健康成人男子にテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤
	n=30	n=126	n=30	n=29
C_{max}（ng/mL）[a]	87.0（77.3）	471（88.1）	3.39（19.7）	3.00（21.3）
$AUC_{0-\infty}$（ng· hr/mL）[a]	808（62.8）	2410（60.4）[c]	156（27.8）	137（29.8）
$t_{1/2}$（hr）[a]	20.1（35.9）	23.3（52.5）[c]	38.4（18.9）	40.0（13.8）
t_{max}（hr）[b]	1.50 （0.500－4.00）	0.750 （0.500－4.00）	6.00 （4.00－12.0）	6.00 （6.00－10.0）

a）幾何平均値（幾何変動係数［%］） b）中央値（最小値－最大値） c）n=110

日本人健康成人男子を対象としたテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験、ならびにテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験において、本剤及び単剤併用を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

（2）臨床試験で確認された血中濃度（つづき）



T40/A5配合剤：テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤
T80/A5配合剤：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	配合剤	単剤併用	配合剤	単剤併用
40mg/5mg				
例数	30	30	30	30
C_{max}（ng/mL）[a]	87.0（77.3）	85.4（52.3）	3.39（19.7）	3.21（23.6）
$AUC_{0\text{-}tz}$（ng･hr/mL）[a] [b]	752（56.0）	791（57.4）	145（26.7）	138（26.7）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）[a]	808（62.8）	837（60.1）	156（27.8）	150（27.3）
$t_{1/2}$（hr）[a]	20.1（35.9）	20.8（39.8）	38.4（18.9）	38.6（18.5）
t_{max}（hr）[c]	1.50 （0.500－4.00）	1.75 （0.250－4.00）	6.00 （4.00－12.0）	6.00 （6.00－12.0）
80mg/5mg				
例数	126	126	29	29
C_{max}（ng/mL）[a]	471（88.1）	484（81.8）	3.00（21.3）	2.94（20.2）
$AUC_{0\text{-}tz}$（ng･hr/mL）[a]	1970（67.9）	1950（67.0）	127（27.7）	122（29.4）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）[a]	2410（60.4）[d]	2300（62.4）[e]	137（29.8）	132（32.3）
$t_{1/2}$（hr）[a]	23.3（52.5）[d]	21.3（45.1）[e]	40.0（13.8）	39.0（13.9）
t_{max}（hr）[c]	0.750 （0.500－4.00）	0.750 （0.250－4.00）	6.00 （6.00－10.0）	8.00 （3.00－12.0）

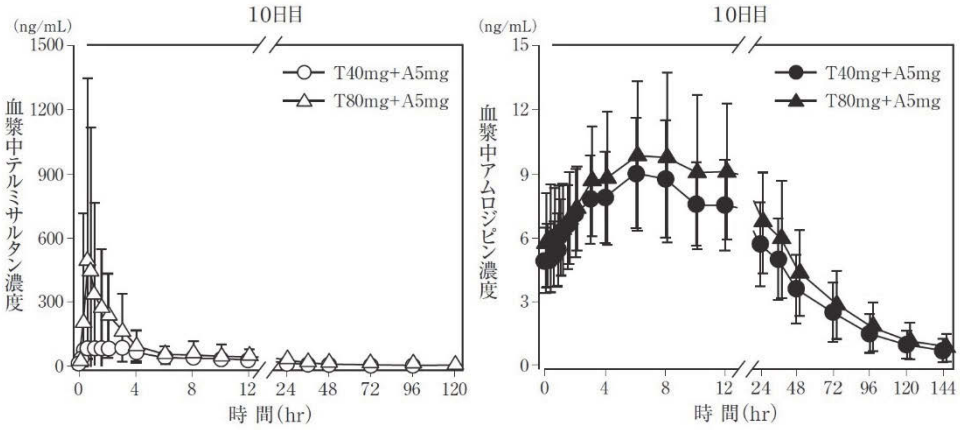
a）幾何平均値（幾何変動係数［%］）　b）n=29　c）中央値（最小値-最大値）
d）n=110　e）n=112

（2）臨床試験で確認された血中濃度（つづき）

② 反復投与[4)]

日本人健康成人男子24例にテルミサルタン40mg錠とアムロジピン5mg錠、またはテルミサルタン80mg（テルミサルタン40mg錠×2錠）とアムロジピン5mg錠を1日1回10日間空腹時反復併用投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。テルミサルタンの血漿中濃度は、両投与群ともに単回投与後に比べてやや高く、累積係数は1.3～1.9であった。また、テルミサルタンの t_{max} 及び半減期は、両投与群ともに初回投与後と反復投与後とで類似していた。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。

一方、アムロジピンの血漿中濃度推移は、両投与群ともに初回投与後に比べて高く、累積係数は2.9～3.5であった。また、アムロジピンの t_{max} 及び半減期は、両投与群ともに単回投与後と反復投与後とで類似していた。



反復投与		テルミサルタン		アムロジピン	
投与量		T40mg+A5mg	T80mg+A5mg	T40mg+A5mg	T80mg+A5mg
1日目	例数	12	12	12	12
	C_{max} (ng/mL) a)	62.3 (56.1)	334 (83.5)	2.89 (22.6)	3.29 (27.1)
	t_{max} (hr) b)	1.50 (0.750-3.00)	0.875 (0.500-1.00)	4.00 (3.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
	AUC_{τ} (ng・hr/mL) a)	460 (44.0)	1090 (72.3)	48.5 (22.5)	55.6 (31.0)
	$t_{1/2}$ (hr) a)	20.1 (43.0)	18.4 (28.9)	40.8 (14.1)	41.1 (20.2)
10日目	例数	12	11	12	11
	$C_{max,ss}$ (ng/mL) a)	116 (51.2)	398 (95.1)	8.98 (26.6)	9.69 (35.6)
	$t_{max,ss}$ (hr) b)	1.50 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-2.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)
	$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL) a)	766 (45.1)	1370 (72.1)	168 (26.9)	190 (35.5)
	$t_{1/2,ss}$ (hr) a)	19.0 (32.5)	18.8 (28.2)	40.5 (12.4)	40.7 (16.2)

a）幾何平均値（幾何変動係数［%］）　b）中央値（最小値－最大値）

（3）中毒域	該当資料なし
（4）食事・併用薬の影響	1）食事の影響[24)] 日本人健康成人男子 32 例（各用量 16 例）に、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤およびテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べ t_{max} の中央値が遅延（食後：4.00 および 3.00 時間、空腹時：1.50 および 1.00 時間）し、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 63～71％及び 32～37％低下した。一方、アムロジピンの C_{max}、AUC 及び t_{max} は空腹時投与と食後投与時とで類似しており、食事の影響は受けなかった。 2）併用薬の影響 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと。 〈参　考〉 テルミサルタンとアムロジピンの相互作用（外国人データ）[25, 26)] 健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120mg とアムロジピン 10mg を併用投与したときとアムロジピン 10mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復経口投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの薬物動態パラメータは単独投与時と併用投与時とで類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった[25)]。 健康成人男女 36 例にテルミサルタン 80mg とアムロジピン 10mg を併用投与したときとテルミサルタン 80mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復経口投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの薬物動態パラメータは単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった[26)]。 注）本剤の承認された用法及び用量はテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 又は 80mg/5mg である。
2. 薬物速度論的パラメータ	
（1）解析方法	ノンコンパートメント解析
（2）吸収速度定数	該当資料なし
（3）消失速度定数	本剤 40mg/5mg 配合剤を単回投与後の消失速度定数は以下のとおりであった[21)]。 〔テルミサルタン〕$0.0364 \pm 0.0113 hr^{-1}$ 〔アムロジピンベシル酸塩〕$0.0184 \pm 0.00333 hr^{-1}$

(4) クリアランス	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[27] 880±247mL/min（平均値±S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与 〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[28] 7.0±1.3mL/min/kg（平均値±S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与
(5) 分布容積	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[27] 509±193L（平均値±S.D.）健康成人男子、80mg 単回静脈内投与 〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[28] 21.4±4.4L/kg（平均値±S.D.）健康成人男子、10mg 単回静脈内投与
(6) その他	バイオアベイラビリティ 該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[29] 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約 50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは 43%であった。 〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[28, 31] 健康成人男子にアムロジピン 10mg を単回経口投与または静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは 64%であった。 健康成人男子に ^{14}C-アムロジピン 15mg を単回経口投与または 5mg を静脈内投与したときの放射線の尿中排泄率の比から算出した吸収率は 96%であった。
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 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（日本人及び外国人データ）[2] ラグタイムと一次吸収を含む 2-コンパートメントモデル NONMEM ソフトウェアシステムを用いて、非線形混合効果モデルによる母集団解析を実施した。薬物動態に対する共変量の影響の検討は、変数増加/変数減少法を用いて行った。

(2) パラメータ変動要因	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（日本人及び外国人データ）[2)] クリアランスは、女性に対し男性で 39%、非飲酒者に対し飲酒者で 21%高くなった。ヒドロクロロチアジドの併用によるクリアランスへの影響は認められなかった。AST（GOT）高値群（>60 U）では、クリアランスが 64%低くなった。白人、黒人、ヒスパニック及びその他の人種（日本人を含む）におけるクリアランスの比は 1：1.02：0.715：0.932 であり、ヒスパニックではクリアランスが約 30%低かったが、日本人を含む他の人種は類似した結果であった。体重は末梢コンパートメントの分布容積、年齢はクリアランスと中心コンパートメントの分布容積の変動要因であることが認められた。投与量はクリアランス、中心コンパートメントの分布容積、一次吸収速度定数及び吸収ラグタイムの変動要因であり、特に吸収相への影響がテルミサルタンの非線形性に関与していると推察された。
4. 吸収	(1) 吸収部位 該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（ラット）[30)] 腸管各部位で吸収可能 (2) 吸収率 「2. (6) その他」の項を参照すること。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）[32,33]

通過するが移行は少なかった。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）[34]

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

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）[35]

移行する。

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

〔アムロジピンベシル酸塩〕[36]

妊娠高血圧を合併する授乳婦において、経口投与されたアムロジピンは乳汁中に移行し、乳汁中薬物濃度は血漿中薬物濃度とほぼ同程度であった。相対的乳児薬物摂取量は 31 例中 26 例が 10%未満であり、最大値は 15.2%であった。

(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（ラット）[32] 雄ラットに ^{14}C-テルミサルタン 1mg/kg を非絶食下 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、肝臓、心臓、副腎、全血及び血漿は最終回投与 8 時間後に最高放射能濃度に達し、それ以外の組織の放射能濃度は 4 時間後に最高値に達した。放射能濃度は消化管、肝臓において高く、これらを除く大部分の組織中濃度は血漿中濃度よりも低かった。特定組織への蓄積性は認められなかった。 〔アムロジピンベシル酸塩〕 該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし 〈参　考〉（*in vitro* データ）[37] アムロジピン（10000ng/mL）が存在するときのテルミサルタン（200ng/mL）の血漿蛋白結合率は 98.9%であり、存在しないとき（99.0%）と比べて大きく変化しなかった。テルミサルタン（1000ng/mL）が存在するときのアムロジピン（20ng/mL）の血漿蛋白結合率は 92.3%であり、存在しないとき（92.4%）と比べて大きく変化しなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）[32]

小腸及び肝臓

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[31]

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（*in vitro* データ）[38-41]

主として UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。チトクローム P-450 では代謝されない。

〔アムロジピンベシル酸塩〕[42]

チトクローム P-450（CYP）3A4 によって代謝されると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（ラット）[43,44]

小腸及び肝臓でグルクロン酸抱合による初回通過効果がある。

〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[31]

初回通過効果を受けるが、その程度は大きくない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

〈参　考〉

〔テルミサルタン〕（外国人データ）[29]（ラット）[45]

本剤の生体内での主要代謝物は、テルミサルタンのグルクロン酸抱合体である。健康成人男子に ^{14}C-テルミサルタン 40mg を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。

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。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率 （つづき）	〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[46] 主たる代謝ステップはジヒドロピリジン部分がピリジンに酸化される過程であり、これにより薬理活性は消失する。ジヒドロピリジン部分が影響をうけていない代謝物は検出されなかった。
7. 排泄 (1) 排泄部位及び経路	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[29] 尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中 〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[46] 尿中及び糞中
(2) 排泄率	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕[47,48]（外国人データ）[29] 日本人健康成人男子にテルミサルタンカプセルを空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与したとき、尿中累積排泄率はすべての被験者で 0.1%未満であった。 外国人健康成人男子に ^{14}C-テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.5%及び 102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が糞中に排泄された。 〔アムロジピンベシル酸塩〕[49]（外国人データ）[31] アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を健康成人に単回経口投与したときの投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8%であった。また 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3～7.4%であった。 健康成人に ^{14}C-標識アムロジピン 15mg を単回投与したとき、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の 9%は未変化体であり、そのほかに 9 種の代謝物が認められた。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。
(3) 排泄速度	健康成人男子に本剤 40mg/5mg 配合剤を単回投与した時の消失半減期は次のとおりであった[20]。 〔テルミサルタン〕20.1hr（35.9） 〔アムロジピンベシル酸塩〕38.4hr（18.9） 幾何平均値（幾何変動係数%）

8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（*in vitro* データ）[50] テルミサルタンは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B3 の基質であった。 〔アムロジピンベシル酸塩〕 該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし 〈参　考〉 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[51] 血液透析除去率：0.01％以下 血液透析患者 6 例（男性 4、女性 2、平均年齢 37 歳）に対してテルミサルタン製剤 120mg を透析開始 5 分後に単回経口投与した結果、透析による除去率は 0.01％以下であった。 〔アムロジピンベシル酸塩〕[52] 血液透析除去率：14～18％
10. 特定の背景を有する患者	(1) 肝障害患者 〔テルミサルタン〕（外国人データ）[1] 肝障害患者男子 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例）にテルミサルタン 20mg 及び 120mg※を経口投与したとき、健康成人に比較し C_{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。 ※肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は 1 日 40mg である。 〔アムロジピンベシル酸塩〕[3] 肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与したとき、健康成人に比べ、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、$t_{1/2}$、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。 注）本剤の承認された用法・用量：成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンベシルとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg）を経口投与する。 (2) 高齢者 〔アムロジピンベシル酸塩〕（外国人データ）[53] 高齢高血圧患者 6 例（男性 2 例、女性 4 例、平均年齢 79.7 歳）にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間反復投与したとき、若年健康者（男性 6 例、平均年齢 22.3 歳）に比し、C_{max} 及び AUC は有意に高値を示した。
11. その他	該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）** 2.1 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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。 2.2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE 阻害剤共通の注意事項である。妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。アムロジピンは動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間および分娩時間が延長することが報告されている。 2.3 本剤の成分であるテルミサルタンは未変化体としてはほとんど尿中に排泄されず、大部分が胆汁を介して、グルクロン酸抱合体として糞中に排泄される。従って、胆汁の排泄が途絶えているような患者や重篤な肝障害のある患者では本剤が体外に排泄されず蓄積するおそれがある。 2.4 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE 阻害剤共通の注意事項である。2 型糖尿病患者を対象としてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はACE 阻害剤にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した試験の中間解析において、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。その後の最終解析では、蘇生を要する心停止、高カリウム血症及び低血圧の発現率の有意な上昇が認められている[54]。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
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」を参照すること。

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 本剤は、テルミサルタン 40mg 又は 80mg とアムロジピン 5mg との配合剤であり、テルミサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、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］

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

（解説）

8.1 本剤はテルミサルタン及びアムロジピンの 2 成分を含む配合剤であり、それぞれの副作用が発現するおそれがあることから記載した。

8.2 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。

8.3 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びACE阻害剤共通の注意事項である。手術時には、失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン-アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがある。術前にテルミサルタンを使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前 24 時間は本剤を投与しないことが望まれる。

8.4 テルミサルタン製剤において、肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから、類薬（バルサルタン、ロサルタンカリウム）と同様にこれらの症状の発現に注意すること。特にテルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、肝炎（肝機能の悪化）の発現により肝機能が低下した場合にはテルミサルタンの血中濃度が上昇する可能性がある。

8.5 本剤の成分であるアムロジピンに基づく注意事項である。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシンⅡが腎輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過圧が維持されている。このような患者に ACE 阻害剤を投与すると腎輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧が低下して腎機能などの病態が悪化することが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用する可能性が考えられる。

9.1.2 本剤の成分であるテルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体刺激によって亢進するアルドステロン分泌を抑制することから、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

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 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。上記患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、テルミサルタンの投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下を起こすおそれがある。［11.1.4、13.2 参照］

（解説）

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

〔テルミサルタン単剤〕

腎機能障害（中等度：6 例、高度：6 例）を伴う高血圧患者を対象とした薬物動態試験結果（日本人データ）[55] 及び PPK 解析（日本人及び外国人データ）[2] の結果から、腎機能の低下によるテルミサルタン製剤のクリアランスへの影響はないことが示されており、体内動態への影響はないと考えられた。また国内の臨床試験結果から、腎障害合併例に特異的な副作用はみられなかった。以上のことから腎機能の低下を考慮した用量調節は必要ないと考えられた。

ACE 阻害剤は腎保護作用があるとされながらも、腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である本剤も同様に作用するおそれがあることから、慎重投与とした。

9.2.2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。上記患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、テルミサルタンの投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

（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

テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で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。［7.2、9.3.1、16.6.1 参照］

（解説）

9.3.1「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(3) 肝機能障害患者（つづき）

9.3.2 本剤の成分であるテルミサルタンが主として胆汁中に排泄されることに起因した記載である。

〔テルミサルタン単剤〕

肝障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等度）：4 例）を対象とした試験において、テルミサルタンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC）は健康成人に比し上昇することが認められ、その要因としては、胆汁中排泄が遅延したものと推測された（外国人データ）[1)]。

また、テルミサルタン製剤の PPK 解析の結果から、肝機能の低下した AST（GOT）高値群（＞60U）においてクリアランスが 64%低下し、C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ が高くなる傾向が示された（日本人及び外国人データ）[2)]。以上の結果ならびに海外の添付文書では軽症・中等症の肝障害患者では注意して使用すべきであることが記載されていることも考慮し、慎重投与とした。

〔アムロジピン単剤〕

肝硬変患者（Child 分類 A、B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合、健康成人に比べ、$t_{1/2}$ の延長および AUC の増大が認められた[3)]。

(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[56,57)]。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。

（解説）

妊娠中に ARB 又は ACE-i を継続し、胎児等への影響が疑われる症例が報告されており、その中には妊娠が把握されずこれらの医薬品が使用された例も認められている。

（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、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。

アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。［2.2、9.4.1 参照］

（解説）

妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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[58]がある。また、動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期にテルミサルタンを 5、15、45mg/kg/日に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[59]されている。また、アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている[60]。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。テルミサルタンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンの動物実験（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/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。

アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている[36]。

（解説）

本剤の成分であるテルミサルタンで、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告[35]されており、アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている[36]。また、テルミサルタンでは、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告[61]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）

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

（8）高齢者

9.8 高齢者

一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

（解説）

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

7. 相互作用

10. 相互作用

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

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。）［2.4 参照］	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	テルミサルタン：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。

(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	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある[62]。	テルミサルタン：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。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
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。	テルミサルタン：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。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある[63]。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：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。

(2)併用注意とその理由
（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	アムロジピン：相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

（解説）

■アムロジピンの代謝

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

(2) 併用注意とその理由（つづき）

■ジゴキシン

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

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

本剤との併用投与 7 日後の血中ジゴキシンの AUC、C_{max} 及び C_{min} は、ジゴキシン単独投与時に比べそれぞれ 22%、50%及び 13%上昇した[62]。他剤との併用による血中ジゴキシン濃度の上昇は、Ca 拮抗剤、ACE 阻害剤等の高血圧治療剤や抗不整脈剤でも報告されている。心臓への副作用に関与するのはピーク時のジゴキシン濃度でなく定常状態の最低濃度（トラフ値）と考えられている。ジゴキシン単独投与時に対するテルミサルタン製剤とジゴキシン併用時の血中ジゴキシンの C_{min} における 90%信頼区間を用いて検討したところ、C_{min} に対しては影響を及ぼさないと考えられた。

■カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

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

■リチウム製剤

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

■非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、COX-2 選択的阻害剤

これらの薬剤はプロスタグランジン合成阻害作用を有するため、腎血流量を低下させる。そのため、腎障害のある患者に投与すると、糸球体ろ過量がさらに減少し、急性腎障害を引き起こす可能性がある[64]。本剤は腎輸出細動脈を選択的に拡張し腎灌流圧を低下させるため、これらの薬剤との併用の際には急性腎障害の発現に注意が必要と考えられる。また、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、降圧作用が阻害されることが報告されている[65,66]。従って、併用の際には本剤の効果の減弱にも注意が必要と考えられる。

■アンジオテンシン変換酵素阻害剤

AⅡ受容体拮抗剤及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。

ACE 阻害剤と AⅡ受容体拮抗剤の併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、それぞれの単独療法に比べて高カリウム血症、低血圧及び急性腎障害を含む腎機能障害のリスクが上昇する可能性がある[63]。

(2) 併用注意とその理由
（つづき）

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

■降圧作用を有する薬剤
他の降圧作用を有する薬剤との併用により、降圧作用が増強するおそれがある。

■CYP3A4 阻害剤
アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等）との併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。

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

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

■シンバスタチン
アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77%上昇したとの報告がある。

■タクロリムス
アムロジピンを含有する製剤共通の注意事項である。タクロリムスは主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害され、タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

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

【参考】副作用の概要

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

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **血管性浮腫**（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管性浮腫があらわれ、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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。

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、失神、意識消失**（いずれも頻度不明）

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 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 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。

（1）重大な副作用と初期症状（つづき）

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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.10 **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**（いずれも頻度不明）

11.1.11 **房室ブロック**（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

（解説）

11.1.1 **血管性浮腫**

本剤の国内外の臨床試験で血管性浮腫の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に血管性浮腫が記載されていることから、記載した。（承認時）また、国内製造販売後に、テルミサルタン含有製剤投与症例において重篤な腸管血管性浮腫の発現が報告されたことから、注意喚起をするために本件症状について追記した（令和 7 年 9 月 9 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。

11.1.2 **高カリウム血症**

本剤の国内及び海外の臨床試験で高カリウム血症の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に高カリウム血症が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.3 **腎機能障害**

本剤の国内及び海外の臨床試験で腎機能障害の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に腎機能障害が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.4 **ショック、失神、意識消失**

本剤の国内及び海外の臨床試験でショック、失神、意識消失の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項にショック、失神、意識消失が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.5 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**

本剤の国内及び海外の臨床試験で肝機能障害、黄疸の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるテルミサルタン及びアムロジピンの「重大な副作用」の項に肝機能障害、黄疸が記載されていることから記載した。（承認時）劇症肝炎については、国内において本剤の成分であるアムロジピン投与後に、因果関係が否定できない「劇症肝炎」が認められていることから、追記した。

11.1.6 **低血糖**

本剤の国内及び海外の臨床試験で低血糖の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に低血糖が記載されていることから、記載した。（承認時）

（1）重大な副作用と初期症状（つづき）

11.1.7 アナフィラキシー

本剤の国内及び海外の臨床試験でアナフィラキシーの報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項にアナフィラキシーが記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.8 間質性肺炎

本剤の国内及び海外の臨床試験で間質性肺炎の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に間質性肺炎が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.9 横紋筋融解症

本剤の国内及び海外の臨床試験で横紋筋融解症の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの「重大な副作用」の項に横紋筋融解症が記載されていることから、記載した。（承認時）

11.1.10 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

本剤の国内及び海外の臨床試験で血小板減少、白血球減少の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるアムロジピンの「重大な副作用」の項に血小板減少、白血球減少が記載されていることから、記載した。（承認時）無顆粒球症については、国内において本剤の成分であるアムロジピン投与後に、因果関係が否定できない「無顆粒球症」が認められていることから、記載した。

11.1.11 房室ブロック

本剤の国内及び海外の臨床試験で房室ブロックの報告はない。しかしながら、本剤の成分であるアムロジピンの「重大な副作用」の項に房室ブロックが記載されていることから、記載した。（承認時）

（3）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい	体位性めまい、頭痛	片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動揺、振戦、末梢神経障害、錐体外路症状
血液		貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器		低血圧	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧、頻脈
消化器		口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛	（連用により）歯肉肥厚、食欲不振、消化不良、心窩部痛、嘔気、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、膵炎
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTP 上昇等の肝機能異常	腹水
呼吸器		喘息、咳	鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難
泌尿・生殖器			血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房

（3）その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝異常			血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
骨格筋		背部痛	関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣、筋緊張亢進
電解質		血清カリウム上昇	血清カリウム減少、低ナトリウム血症
一般的全身障害		疲労	倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少、浮腫
その他		耳鳴、眼痛、CK上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP陽性

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現割合一覧

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

副作用等の種類	発現症例率（%）		
血液およびリンパ系障害	1（0.12）	-	1（0.05）
貧血	1（0.12）	-	1（0.05）
代謝および栄養障害	-	5（0.45）	5（0.25）
糖尿病	-	2（0.18）	2（0.10）
*コントロール不良の糖尿病	-	1（0.09）	1（0.05）
高カリウム血症	-	1（0.09）	1（0.05）
高尿酸血症	-	1（0.09）	1（0.05）
精神障害	-	1（0.09）	1（0.05）
*うつ病	-	1（0.09）	1（0.05）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
（つづき）

副作用等の種類	発現症例率（%）		
神経系障害	8（0.92）	7（0.63）	15（0.76）
浮動性めまい	4（0.46）	5（0.45）	9（0.46）
体位性めまい	3（0.35）	-	3（0.15）
頭部不快感	-	1（0.09）	1（0.05）
頭痛	1（0.12）	1（0.09）	2（0.10）
*一過性脳虚血発作	-	1（0.09）	1（0.05）
眼障害	1（0.12）	-	1（0.05）
眼痛	1（0.12）	-	1（0.05）
耳および迷路障害	1（0.12）	-	1（0.05）
耳鳴	1（0.12）	-	1（0.05）
心臓障害	-	6（0.54）	6（0.30）
*急性心筋梗塞	-	1（0.09）	1（0.05）
*狭心症	-	1（0.09）	1（0.05）
心房細動	-	2（0.18）	2（0.10）
*心不全	-	1（0.09）	1（0.05）
*ストレス心筋症	-	1（0.09）	1（0.05）
血管障害	1（0.12）	14（1.26）	15（0.76）
*高血圧	-	11（0.99）	11（0.56）
低血圧	1（0.12）	2（0.18）	3（0.15）
*コントロール不良の血圧	-	1（0.09）	1（0.05）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.23）	1（0.09）	3（0.15）
喘息	1（0.12）	1（0.09）	2（0.10）
咳嗽	1（0.12）	-	1（0.05）
胃腸障害	5（0.58）	4（0.36）	9（0.46）
腹部膨満	1（0.12）	-	1（0.05）
上腹部痛	1（0.12）	-	1（0.05）
下痢	-	1（0.09）	1（0.05）
口内乾燥	1（0.12）	-	1（0.05）
胃食道逆流性疾患	1（0.12）	2（0.18）	3（0.15）
*口腔扁平苔癬	-	1（0.09）	1（0.05）
口内炎	1（0.12）	-	1（0.05）
心窩部不快感	1（0.12）	-	1（0.05）
肝胆道系障害	-	5（0.45）	5（0.25）
肝機能異常	-	4（0.36）	4（0.20）
肝障害	-	1（0.09）	1（0.05）
皮膚および皮下組織障害	2（0.23）	3（0.27）	5（0.25）
薬疹	-	1（0.09）	1（0.05）
湿疹	1（0.12）	2（0.18）	3（0.15）
発疹	1（0.12）	-	1（0.05）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
（つづき）

副作用等の種類	発現症例率（%）		
筋骨格系および結合組織障害	1（0.12）	1（0.09）	2（0.10）
背部痛	1（0.12）	-	1（0.05）
筋痙縮	-	1（0.09）	1（0.05）
腎および尿路障害	-	4（0.36）	4（0.20）
腎障害	-	1（0.09）	1（0.05）
慢性腎不全	-	1（0.09）	1（0.05）
腎機能障害	-	2（0.18）	2（0.10）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.12）	2（0.18）	3（0.15）
疲労	1（0.12）	-	1（0.05）
*異常感	-	1（0.09）	1（0.05）
浮腫	-	1（0.09）	1（0.05）
臨床検査	6（0.69）	14（1.26）	20（1.01）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.12）	-	1（0.05）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.12）	-	1（0.05）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.12）	-	1（0.05）
血中クレアチニン増加	-	1（0.09）	1（0.05）
血中カリウム増加	1（0.12）	-	1（0.05）
血圧低下	1（0.12）	3（0.27）	4（0.20）
*血圧上昇	-	7（0.63）	7（0.35）
血中尿素増加	-	1（0.09）	1（0.05）
血中尿酸増加	-	1（0.09）	1（0.05）
好酸球数増加	1（0.12）	-	1（0.05）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.12）	1（0.09）	2（0.10）

＊：予測できない副作用・感染症　　MedDRA/J Ver（17.0）

◆基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認時までの背景別副作用発現率

	背景因子	安全性解析対象例数	副作用発現例数	副作用発現率（%）
合計		869	26	2.99
性別	男	661	19	2.87
	女	208	7	3.37
年齢	44 歳以下	101	4	3.96
	45－54 歳	307	9	2.93
	55－64 歳	297	6	2.02
	65－74 歳	150	7	4.67
	75 歳以上	14	0	0.00

◆基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
（つづき）

承認時までの背景別副作用発現率

	背景因子	安全性解析対象例数	副作用発現例数	副作用発現率（%）
罹病期間	1 年未満	89	4	4.49
	1－5 年未満	292	4	1.37
	5－10 年未満	228	11	4.82
	10 年以上	260	7	2.69
合併症	なし	84	1	1.19
	あり	785	25	3.18
他の降圧薬併用	なし	653	17	2.60
	あり	216	9	4.17
	利尿薬	24	2	8.33
	Ca 拮抗薬	0	0	0.00
	その他	198	8	4.04
収縮期血圧の基準値 a)	150mmHg 未満	628	13	2.07
	150－160mmHg 未満	156	10	6.41
	160－170mmHg 未満	60	1	1.67
	170－180mmHg 未満	22	2	9.09
	180－190mmHg 未満	2	0	0.00
	190－200mmHg 未満	1	0	0.00
拡張期血圧の基準値 a)	90mmHg 未満	126	2	1.59
	90－95mmHg 未満	340	12	3.53
	95－100mmHg 未満	222	4	1.80
	100－105mmHg 未満	115	6	5.22
	105－110mmHg 未満	45	2	4.44
	110－115mmHg 未満	21	0	0.00
	115－120mmHg 未満	0	0	0.00
	120mmHg 以上	0	0	0.00
脈拍数の基準値 a)	70bpm 未満	431	13	3.02
	70－80bpm 未満	300	9	3.00
	80－90bpm 未満	114	3	2.63
	90bpm 以上	24	1	4.17
投与期間 b)	6 週未満	869	12	1.38
	6－12 週未満	856	11	1.29
	12－26 週未満	257	3	1.17
	26－52 週未満	252	0	0.00
	52 週以上	250	0	0.00
テルミサルタン/アムロジピン c)	40mg/5mg	646	22	3.41
	80mg/5mg	247	4	1.62

a）座位血圧。
b）投与期間別は各投与期間区分で発現した副作用を集計した。同一例で異なる投与期間区分で複数の副作用が発現したものはそれぞれを別事象として集計した。
c）24 例にテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg と 80mg/5mg の両方の投与が行われた。

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

テルミサルタンの過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。

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

13.2 処置

テルミサルタンは血液濾過されない。また、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。

アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンベシル酸塩の AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている[67]。［9.2.2 参照］

（解説）

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

◆症例の概要（テルミサルタンの過量服用例（海外臨床試験））

＜性・年齢＞女・20 歳代

＜有害事象名＞①頭痛②自殺企図

＜投与量・発現までの期間＞160mg/日・①投与 13 日後②投与 49 日後

＜合併症及び既往歴＞精神障害

＜処置・経過等＞

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

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

14：00　脈拍高い。

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

翌日　精神治療を受ける。血圧 130/70。

48 時間後、退院。本剤と自殺企図の因果なし。

10. 過量投与
（つづき）

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

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

＜処置＞心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。

症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99%減少し､服用 2 時間後では 49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている[67]。

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。本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりもテルミサルタンの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。［16.2.1 参照）］

（解説）

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

14.1.2 テルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受けることが示されている[24]。そのため食後服用している患者には毎日食後に服用するよう指示すること。また、食後投与されている患者に空腹時投与する場合には、慎重に投与すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

（解説）

本剤の成分であるアムロジピンベシル酸塩に基づく注意事項である。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

本剤は各単剤における既承認の効能・効果及び用法・用量の組み合わせであるため、本剤の安全性薬理試験は実施していない。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

〔テ ル ミ サ ル タ ン〕

ラット及びイヌでの毒性試験において、正常血圧に対して顕著かつ持続的に（24 時間以上）血圧低下を示した。しかし、ラット（26 週間）[68] またはイヌ（52 週間）[69] に最大 500mg/kg まで反復投与しても、心電図に影響が認められたり、不整脈を誘発したりすることはなかった。

薬効用量（1mg/kg、経口、イヌ）においてナトリウム利尿作用を示したが、高用量（1000mg/kg、経口、マウス）においても中枢神経系、体性神経系、自律神経系、消化器系に対して明らかな薬理作用を示さなかった [70-89]。

〔アムロジピンベシル酸塩〕

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

試験	テルミサルタン	アムロジピンベシル酸塩
単回経口投与毒性	ラットの最小致死量：[90] 2000mg/kg 超 イヌの最小致死量：[91] 2000mg/kg 超	ラットの LD_{50}：[92] 雄 393mg/kg、雌 686mg/kg

(2)反復投与毒性試験

〔テルミサルタン〕

ラットにおける 4、13 および 26 週間経口投与毒性試験 [68, 93-95] では、体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、赤血球系検査値の低下、尿素窒素値、クレアチニン値および電解質の上昇、心臓重量の減少、腎臓の傍糸球体装置の肥大・過形成および胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められた。4、13 および 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10mg/kg/日未満、4mg/kg/日および 1mg/kg/日と考えられた。

イヌの 4、13 および 52 週間反復経口投与毒性試験 [69, 96, 97] においてもラットと同様に本剤の薬理作用に起因した所見が低用量から認められたが、無毒性量はそれぞれ 10mg/kg/日、5mg/kg/日および 5mg/kg/日と考えられた。

(2)反復投与毒性試験 （つづき）	〔アムロジピンベシル酸塩〕[92] ラットにおける 3 ヵ月間および 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、体重増加抑制、摂水量、尿量および尿中ナトリウム、カリウム、クロール排泄量の上昇、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度上昇、血清カリウム、ナトリウム、クロールの軽度低下、小腸管腔の軽度拡張および副腎皮質球状帯の肥厚、心臓重量の増加が認められた。 3 ヵ月間および 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験の最大無影響量はそれぞれ 3mg/kg/日および 2mg/kg/日と考えられた。 〔テルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用投与〕[98] テルミサルタンとアムロジピンをそれぞれ最高 40/10mg/kg/日の用量でラットに 13 週間にわたり併用投与した結果、観察された所見はいずれもテルミサルタンあるいはアムロジピンの単剤投与試験で報告されている所見と一致するものであり、両薬剤の併用投与によって新たな毒性所見は生じなかった。また、それぞれの毒性所見に両薬剤の併用投与による増悪効果もみられなかった。
(3) 遺伝毒性試験	〔テルミサルタン〕 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、細胞毒性がみられる濃度での代謝活性化系の非存在下で弱陽性であったが[99]、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）[100]およびチャイニーズハムスター肺細胞由来 V79 細胞を用いた前進突然変異試験（HPRT 試験）[101]のいずれでも、代謝活性化系の有無にかかわらず変異原性は認められなかった。また、マウス骨髄細胞を用いた小核試験[102]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低いと判断された。 〔アムロジピンベシル酸塩〕 該当資料なし
(4) がん原性試験	〔テルミサルタン〕 マウスのがん原性試験では、テルミサルタンの用量に伴って有意な増加を示す腫瘍は認められなかった。ラットに 104 週間混餌投与した結果、甲状腺 C 細胞腺腫が 100mg/kg 群の雌で有意に増加した[103]。しかし、C 細胞過形成および C 細胞癌の発生にはそれぞれ対照群との間に有意差はみられず、また、C 細胞過形成、C 細胞腺腫および C 細胞癌を合算して解析した結果にも有意差は認められなかった[104,105]。 以上の結果からテルミサルタンはマウスおよびラットにおいてがん原性を示さないものと判断された。 〔アムロジピンベシル酸塩〕 該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験	〔テルミサルタン〕 ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験[106]では、15mg/kg上の群の雄および5mg/kg以上の群の雌で体重増加抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率および胎児には投薬の影響は認められなかった。雌雄親動物に対する無毒性量は雄では5mg/kg/日、雌では5mg/kg/日未満、親動物の生殖能および次世代児に対する無毒性量は100mg/kg/日と考えられた。 ラット胎児器官形成期投与試験[107]では、5mg/kg以上の群で母動物の体重増加抑制および摂餌量の減少がみられた。次世代児では胎児に対する影響はみられなかったが、50mg/kg群で出生児の1日齢体重が減少した。母動物に対する無毒性量は5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は50mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は50mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は15mg/kg/日と考えられた。ウサギ胎児器官形成期投与試験[59]では、45mg/kg群の母動物で死亡1例のほかに体重増加抑制および摂餌量の軽度な減少がみられた。胎児では着床後死亡率が増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物および胎児に対する無毒性量は15mg/kg/日と考えられた。 ラットの出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験[61]では、15mg/kg以上の群で母動物の体重増加抑制および摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg以上で4日生存率の有意な減少がみられ、50mg/kg群で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。母動物ならびに次世代児に対する無毒性量は5mg/kg/日と考えられた。 〔アムロジピンベシル酸塩〕[60] ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では軽度な体重増加抑制が25mg/kg群雌雄、摂餌量の軽度な減少が25mg/kg群雌雄および10mg/kg群雌に認められた。しかし、25mg/kgまで投与しても交尾率、受胎率および黄体数に影響は認められなかった。最大無影響量は2mg/kg/日と考えられた。胎児器官形成期投与試験においては、ラットおよびウサギに25mg/kgまで投与したが、催奇形性作用はみられなかった。また、胎児致死作用および胎児の発育におよぼす影響もみられなかった。最大無影響量はラットで10mg/kg/日、ウサギで4mg/kg/日と考えられた。ラットの出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験では10mg/kgで妊娠期間および分娩時間の延長、出生児数、出生率および生後4日生存率の低下がみられた。最大無影響量は4mg/kg/日と考えられた。
(6) 局所刺激性試験	該当資料なし
(7)その他の特殊毒性	該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ミカムロ配合錠 AP、ミカムロ配合錠 BP
　劇薬、処方箋医薬品　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：
　〔テ ル ミ サ ル タ ン〕該当しない
　〔アムロジピンベシル酸塩〕毒薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存
（「4. 取扱い上の注意」の項参照）

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：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
　　オルメサルタンメドキソミル、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン
　　ジヒドロピリジン系受容体拮抗薬
　　アムロジピンベシル酸、ニフェジピン　など

7. 国際誕生年月日

2009 年 10 月 16 日（米国）

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

	製造販売承認年月日	製造販売承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミカムロ配合錠 AP	2010 年 7 月 23 日	22200AMX 00868000	2010 年 9 月 17 日	2010 年 10 月 7 日
ミカムロ配合錠 BP	2012 年 12 月 21 日	22400AMX 01480000	2013 年 5 月 31 日	2013 年 5 月 31 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

X．管理的事項に関する項目

10．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2016 年 3 月 25 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）。

11．再審査期間

ミカムロ配合錠 AP

4 年間：2010 年 7 月 23 日～2014 年 7 月 22 日（終了）

ミカムロ配合錠 BP：

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

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 番号（9 桁）	レセプト電算処理システム用コード
ミカムロ配合錠 AP	2149117F1025	2149117F1025	120068302	622006801
ミカムロ配合錠 BP	2149117F2021	2149117F2021	122246302	622224601

14．保険給付上の注意

特になし

XI．文　献

1．引用文献

1) 社内資料　肝機能障害患者の薬物動態（海外）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料ト-27）[0004003943]

2) Tatami, S. et al.：Drug Metab Pharmacokinet. 2004；19（1）：15.（PMID: 15499165）[0004009011]

3) 足立 幸彦 ほか：薬理と治療　1991；19（7）：2923.[0004028716]

4) 社内資料　健康成人での薬物動態試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.2.1）[0004029104]

5) 社内資料　検証試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.3.1）[0004029105]

6) 社内資料　検証試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.3.2）[0004029101]

7) 社内資料　検証試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.3.1）[0004035022]

8) 社内資料　比較試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.3.2）[0004035023]

9) White, WB. et al.：Blood Pressure Monitoring. 2010；15（4）：205.（PMID: 20613496）[0004029427]

10) 檜垣 實男 ほか：新薬と臨床　2010；59（8）：1344.[0004029558]

11) 社内資料　長期投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.3.3）[0004029102]

12) 再審査報告書

13) Wienen, W.：Br J Pharmacol. 1993；110（1）：245.（PMID: 8220885）[0004001508]

14) Wienen, W.：Cardiovascular Drug Reviews. 2000；18（2）：127.[0004002117]

15) 社内資料　アンジオテンシン II AT_1受容体結合能（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-16）[0004003832]

16) 社内資料　アンジオテンシン II 拮抗作用（in vitro）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-18）[0004003833]

17) Yamada, S. et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1994；23（3）：466.（PMID: 7515992）[0004028706]

18) 山中 教造 ほか：日本薬理学雑誌　1991；97（3）：167.[0004028707]

19) Burges, R. A. et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1987；9（1）：110.（PMID: 2434785）[0004028708]

20) 社内資料　テルミサルタンならびにアムロジピンの併用投与による降圧作用（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.3）[0004028985]

21) 社内資料　相対バイオアベイラビリティ試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1.1）[0004029103]

22) 社内資料　相対バイオアベイラビリティ試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1.2）[0004029100]

23) 社内資料　健康成人での薬物動態試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1.1）[0004035024]

24) 社内資料　食事の影響試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1.3）[0004029099]

1．引用文献
（つづき）

25) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1347. （PMID: 11185633）[0004002517]
26) 社内資料　健康成人での薬物動態試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.6.2.3）[0004029107]
27) 社内資料　単回投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-38）[0004003718]
28) Faulkner, J. K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 22（1）: 21.（PMID: 2943308）[0004028719]
29) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1312. （PMID: 11185629）[0004000293]
30) 社内資料　ラットにおける ^{14}C-BIBR 277 SE 吸収部位の検討（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-11）[0004003741]
31) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica. 1988 ; 18（2）: 245. （PMID: 2967593）[0004028720]
32) 社内資料　^{14}C-BIBR 277 SE のラットにおける反復経口投与後の組織内放射能濃度（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-16）[0004003742]
33) 社内資料　^{14}C-BIBR 277 SE のラットにおける単回経口投与後の組織内放射能濃度（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-15）[0004003743]
34) 社内資料　^{14}C-BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の胎盤通過（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-34）[0004003720]
35) 社内資料　^{14}C-BIBR 277 SE をラットに単回経口投与後の乳汁中移行（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-35） [0004003729]
36) Naito, T. et al. : J Hum Lact. 2015 ; 31（2）: 301. （PMID: 25447596）[0005001597]
37) 社内資料　血漿蛋白結合率（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 2.7.2.3.2）[0004028984]
38) 社内資料　in vivo および in vitro でのテルミサルタンの生体内変換：主要代謝物の構造の解明（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-23）[0004003732]
39) 社内資料 Gunn ラットおよび Wistar ラットにおけるテルミサルタンの薬物動態の比較（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-24）[0004003733]
40) 社内資料　アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 BIBR 277 SE および BIBR 280 ZW によるチトクロム 450 依存酵素誘導の検討（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-30）[0004003734]
41) 社内資料　チトクロム P450 に依存する代謝反応に関する in vitro 阻害試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-31）[0004003736]
42) Guengerich, F. P. et al. : J Med Chem. 1991 ; 34（6）: 1838.（PMID: 2061924）[0004028721]

1．引用文献
（つづき）

43) 社内資料　ラットにおけるテルミサルタン（BIBR 277 SE）の薬物動態に関する特別な検討（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-21）[0004003730]
44) 社内資料　ラットの肝、腎および小腸のミクロソームを用いた BIBR 277 SE の in vitro グルクロン酸抱合反応（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 へ-25）[0004003731]
45) 社内資料　テルミサルタンの代謝物 BIBR 277-1-O-アシルグルクロン酸抱合体の薬力学的作用の特性の解明：麻酔下ラットにおけるアンジオテンシン II の昇圧反応の抑制（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-30）[0004003744]
46) Stopher, DA. et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1988；12（Suppl.7）：S55.（PMID: 2467130）[0004028986]
47) 荻原 俊男 ほか：薬理と治療　2002；30（Suppl.1）：S7. [0004003891]
48) 荻原 俊男 ほか：薬理と治療　2002；30（Suppl.1）：S33. [0004003892]
49) 中島 光好 ほか：臨床医薬　1991；7（7）：1407. [0004028702]
50) Ishiguro N. et al.：Drug Mtab Disipos. 2006；34：1109.（PMID: 16611857）（0005000839）
51) Stangier, J. et al.：J Clin Phamlacol. 2000；40：1365.（PMID: 11185635）[0004003928]
52) 竜崎 崇和 ほか：日本透析医学会雑誌　1998；31（1）：45. [0004028723]
53) 桑島 巌 ほか：Geriatric Medicine. 1991；29（6）：899. [0004028715]
54) Parving, H. H. et al.：N Engl J Med. 2012；367（23）：2204.（PMID: 23121378）[0004035393]
55) 荻原 俊男 ほか：薬理と治療　2002；30（Suppl.1）：S183. [0004003900]
56) 阿部 真也 ほか：周産期医学　2017；47：1353-1355. [0005005881]
57) 齊藤 大祐 ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌　2021；29：49-54. [0005005882]
58) Alwan, S. et al.：Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005；73（2）：123-130.（PMID: 15669052）[0004023362]
59) 社内資料　ウサギ胎児の器官形成期投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-12，参ニ-25）[0004003796]
60) 堀本 政夫 ほか：応用薬理　1991；42（2）：167. [0004028731]
61) 社内資料　ラット出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-13）[0004003797]
62) Stangier, J. et al.：J Clin Phamlacol. 2000；40：1373.（PMID: 11185636）[0004003929]
63) Makani, H. et al.：BMJ. 2013；346：f360.（PMID: 23358488）[0004035341]
64) Pirson, Y. et al.：Am J Kidney Dis. 1986；8（5）：338.（PMID: 3538858）[0004023456]

65) Johnson, AG. et al. : Ann Intern Med. 1994 ; 121（4）: 289. （PMID: 8037411）[0004023363]
66) Tonkin, AL. et al. : Baillieres Clin Rheumatol. 1988 ; 2（2）: 455. （PMID: 3066502）[0004023460]
67) Laine, K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 : 29. （PMID: 9056049）[0004028732]
68) 社内資料　ラット 26 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-6，参ニ-4，5）[0004003779]
69) 社内資料　イヌ 52 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-9，参ニ-8）[0004003793]
70) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける一般行動に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003745]
71) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおけるアモバルビタール（75 mg/kg、腹腔内投与）により誘発された睡眠時間に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003746]
72) 社内資料　マウスおよびラットにおける経口投与での BIBR 277 SE に関する一般薬理試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003765]
73) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける電撃誘発痙攣およびペンテトラゾール誘発痙攣に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003748]
74) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける自発運動（回転ケージ法）に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003749]
75) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける疼痛反応に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003750]
76) 社内資料　一般薬理試験／ラットにおける体温に対する BIBR 277 SE の経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003751]
77) 社内資料　一般薬理試験／麻酔下の正常血圧ウサギにおける呼吸数および血流量（頸動脈および大腿動脈）に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003752]
78) 社内資料　一般薬理試験／麻酔下の正常血圧ウサギの血圧、心拍数および心電図に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003753]

79) 社内資料　高血圧自然発症ラットにおける脳血流量に対するテルミサルタンの影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003754]
80) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003755]
81) 社内資料　一般薬理試験／マウスにおける腸管輸送に対する BIBR 277 SE 経口投与の影響（II）（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003756]
82) 社内資料　一般薬理試験／ヒスタミンおよびアセチルコリンにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003757]
83) 社内資料　一般薬理試験／塩化バリウムにより誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003758]
84) 社内資料　一般薬理試験／セロトニン（5-HT）により誘発したモルモット摘出回腸の収縮に対する BIBR 277 SE の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003759]
85) 社内資料　一般薬理試験／意識下イヌにおける水、電解質およびクレアチニンの腎排泄に対する反復経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003760]
86) 社内資料　一般薬理試験／意識下イヌにおける腎機能および肝機能に対する 0.3、1.0 および 3.0 mg/kg 経口投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003761]
87) 社内資料　一般薬理試験／慢性高血圧ラット（SHR）における水、電解質、腎機能のマーカーの腎排泄および血圧に対する BIBR 277 SE（3 mg/kg）および HCT（10 mg/kg）単剤および両剤の併用による反復経口投与（5 日間）後の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003762]
88) 社内資料　ラットに対する 2 週間にわたる BIBR 277 経口投与後の血中尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度に対するナトリウム負荷の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003763]
89) 社内資料　一般薬理試験／意識下イヌにおける水、クレアチニンおよび電解質の腎排泄に対する 0.03、0.1 および 0.3 mg/kg 静脈内投与の影響（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ホ-31～49，参ホ-11）[0004003764]
90) 社内資料　ラット単回経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-01）[0004003774]
91) 社内資料　イヌ単回経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-02）[0004003775]

92) 飯島 護丈 ほか：応用薬理　1991；42（2）：177. [0004028733]
93) 社内資料　ラット4週間経口投与毒性試験（2010年7月23日承認，CTD 添付資料 ニ-03）[0004003776]
94) 社内資料　生理食塩液補給ラット 4 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-04）[0004003777]
95) 社内資料　ラット 13 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-5，参ニ-3）[0004003778]
96) 社内資料　イヌ 4 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-7，参ニ-6）[0004003791]
97) 社内資料　イヌ 13 週間経口投与毒性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-8，参ニ-7）[0004003792]
98) 社内資料　ラット 13 週間反復投与毒性試験[0004029108]
99) 社内資料　ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-16）[0004003800]
100) 社内資料　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-14）[0004003798]
101) 社内資料　培養細胞を用いた遺伝子前進突然変異試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-15）[0004003799]
102) 社内資料　マウス骨髄を用いた小核試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-17）[0004003801]
103) 社内資料　ラットがん原性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-18，参ニ-27）[0004003802]
104) 社内資料　マウスがん原性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-19，参ニ-28）[0004003803]
105) 社内資料　マウスがん原性試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-20，参ニ-28）[0004003804]
106) 社内資料　ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-10，参ニ-24）[0004003947]
107) 社内資料　ラット胎児の器官形成期投与試験（2010 年 7 月 23 日承認，CTD 添付資料 ニ-11，参ニ-24）[0004003795]

2. その他の参考文献

特になし

XII．参考資料

1．主な外国での発売状況

米国においては 2009 年 10 月に、EU においては 2010 年 10 月に承認されている。日本を含め世界 72 カ国で発売されている。　（2025 年 9 月現在）

なお、本邦における承認された効能又は効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4．効能又は効果
高血圧症

主な外国における発売状況（2025 年 9 月現在）

国　　名	EU
販　売　名	TWYNSTA Tablets（ツインスタ錠）
会社名	Boehringer Ingelheim International GmbH
剤形・含量	テルミサルタン 40mg およびアムロジピン 5mg を含有する錠剤 テルミサルタン 40mg およびアムロジピン 10mg を含有する錠剤 テルミサルタン 80mg およびアムロジピン 5mg を含有する錠剤 テルミサルタン 80mg およびアムロジピン 10mg を含有する錠剤
承認取得年月	2010 年 10 月
効能・効果	成人における本態性高血圧症の治療： 追加療法 アムロジピン 5mg の単剤投与で血圧コントロールが不十分な成人患者 代替療法 本剤と同用量のテルミサルタンおよびアムロジピンを併用している成人患者
用法・用量	**用量** 通常、1 日 1 錠を投与する。最大用量は、テルミサルタン 80mg/アムロジピン 10mg 錠を 1 錠とする。本剤は、長期投与される。グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースとアムロジピンの併用は、バイオアベイラビリティを上昇させ、降圧効果が増強する可能性があるので推奨されない。 **追加療法** テルミサルタン 40mg/アムロジピン 5mg 錠は、アムロジピン 5mg 単独療法で血圧コントロールが不十分な患者に投与する。 配合剤の用量を変更する前に、テルミサルタンおよびアムロジピンそれぞれの漸増を行うことが推奨される。必要な場合は、単独療法から配合剤に直接変更することも考慮する。例えば、アムロジピン 10mg で浮腫を発現した場合は、期待される降圧効果全体を低下させることなくテルミサルタン 40mg/アムロジピン 5mg 錠に変更することができる。 **切替療法** テルミサルタン錠とアムロジピン錠を併用している場合は、同じ用量の配合剤に切り替えることができる。 **高齢者（65 歳以上）** 高齢者に対する用量調節の必要はない。超高齢者については、ほとんど情報がない。高齢者では通常のアムロジピン用量の投与が推奨されるが、増量には注意が必要である。

1. 主な外国での発売状況
（つづき）

用法・用量	<u>腎機能障害患者</u> 重度腎機能障害患者または血液透析患者での使用経験は限られている。 アムロジピンおよびテルミサルタンは透析で除去できないので高度の腎機能障害患者および血液透析患者には慎重に投与する。 軽度～中等度腎機能障害患者に対する用量調節の必要はない。 <u>肝機能障害患者</u> 軽度～中等度肝機能障害患者には慎重に投与する。 テルミサルタンは 40mg を超えて投与しない。 高度肝機能障害患者には禁忌である。 <u>小児</u> 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性と有効性は確立されていない。 <u>投与方法</u> 本剤は水とともに食前または食後に投与する。
禁　　忌	・本剤の有効成分、ジヒドロピリジン誘導体および本剤の他の成分に対して過敏症のある患者 ・妊娠第 2 三半期～第 3 三半期 ・胆道閉塞性障害および高度肝機能障害 ・ショック（心原性ショックを含む） ・左心室流出路の閉塞（高度大動脈弁狭窄症など） ・急性心筋梗塞後の血行動態が不安定な心不全 ・糖尿病患者および腎機能障害患者（GFR<60mL/min/1.73m^2）に対するアリスキレン含有製剤との併用は禁忌である。

（2025 年 4 月改訂）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 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[56),57)]。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。

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、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。

アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。［2.2、9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。テルミサルタンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンの動物実験（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/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。

アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている[36)]。

2. 海外における臨床支援情報
（つづき）

オーストラリアの分類： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy （2024 年 3 月）	**amlodipine/telmisartan：D** Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU の添付文書とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

EU の添付文書 （2025 年 4 月）	Paediatric population The safety and efficacy of telmisartan/amlodipine in children aged below 18 years have not been established. No data are available. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Twynsta in all subsets of the paediatric population in hypertension.

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	(1) 粉砕 個別に照会すること (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 個別に照会すること
2. その他の関連資料	該当資料なし

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

006041-U