

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品ニュープロパッチ 2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg及び同パッチ13.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品エリキユース錠2.5mg及び同錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ライゾデグ配合注フレックスタッチ及び同配合注ペンフィルの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品アクトネル錠75 mg及びベネット錠75 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品ホスリボン配合顆粒の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品コレアジン錠12.5 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品ミニリンメルトOD錠60 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びにミニリンメルトOD錠120 μ g及び同OD錠240 μ gの製造販売承認事項一部変更承認の可否について
- 議題8 シナカルセット塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 BMN 110を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

〔報告事項〕

- 議題1 医薬品ラディオガルダーゼカプセル500mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ミカムロ配合錠BPの製造販売承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について

〔その他〕

平成24年11月30日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	①ニュープロパッチ 2.25mg ② 同 パッチ4.5mg ③ 同 パッチ9mg ④ 同 パッチ13.5mg	大塚製薬㈱	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	ロチゴチン	①②パーキンソン病、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 ③④パーキンソン病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	エリキューズ錠2.5mg 同 錠5mg	ブリistol・マイヤーズ㈱	製販 製販	承認 承認	アピキサバン	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ラインデグ配合注フレックスタッチ 同 配合注ペンフィル	ノボ ルディスクファーマ㈱	製販 製販	承認 承認	インスリンデグルデク(遺伝子組換え)/インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とする新医療用配合剤	—	残余(平成32年9月27日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	①アクトネル錠75 mg ②ベネット錠75 mg	①味の素製薬㈱ ②武田薬品工業㈱	製販 製販	承認 承認	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症を効能・効果とする新用量・剤型追加に係る医薬品	—	4年	原体:毒薬 製剤:劇薬
審議	ホスリボン配合顆粒	ゼリア新薬工業㈱	製販	承認	リン酸二水素ナトリウム水和物/無水リン酸水素二ナトリウム	低リン血症を効能・効果とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	コレアジン錠12.5 mg	アルフレッサファーマ㈱	製販	承認	テトラペナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	①ミニリンメルトOD錠60 µg ② 同 OD錠120 µg ③ 同 OD錠240 µg	フェリング・ファーマ㈱	製販 製販 製販	承認 一変 一変	デスモプレシリン酢酸塩水和物	①中枢性尿崩症を効能・効果とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品 ②③中枢性尿崩症を効能・効果とする新効能・新用量に係る医薬品	—	残余(平成30年3月29日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ラディオガルダーゼカプセル500mg	日本メジファジックス㈱	製販	一変	ヘキササニアン鉄(II)酸鉄(III)水和物	タリウム及びタリウム化合物による中毒の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	残余(平成30年10月26日まで)	原体:非該当 製剤:非該当

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	ミカムロ配合錠BP	日本ベーリン ガーインゲルハ イム㈱	製販	承認	テルミサルタン/ ※アムロジピンベ シル酸塩	高血圧症を効能・効果とする新用量・剤型追加に係る医薬品	—	残余(平成26年7月22日まで)	原体: 毒薬 (※のみ該当) 製剤: 劇薬

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	シナカルセト塩酸塩	<p>副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症</p> <p>※ 副甲状腺癌や原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)では、副甲状腺ホルモン(PTH)が過剰分泌され、高カルシウム血症、骨病変、腎結石等の種々の異常を生じる病態を示す。その治療としては副甲状腺摘出術がとられるが、合併症等の問題で手術不能な者や、手術後に再発するような難治性の患者もおり、それらの患者では重度の高カルシウム血症を呈し、生命の危険に脅かされる場合もある。現在、国内で承認されている薬剤はなく、一時的な効果をもたらす対症療法しか存在しないため、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>平成22年に実施された関係学会の評議員に対するアンケートによると、過去5年以内に手術が施行された副甲状腺癌で、外科的治療が困難な高カルシウム血症を呈した患者は8名、アンケート実施時点で1名であり、同様に過去5年以内の難治性PHPTの患者は38名、アンケート実施時点で7名であった。この結果から、申請対象である副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症の患者数は、それぞれ年間数名程度と推測される。</p> <p>本剤は本年2月時点で既に世界50か国以上で承認されており、国内でも副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者を対象として、安全性及び有効性を検討する試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性はありと考えられる。</p>	協和発酵キリン株式会社

2 BMN 110	<p>ムコ多糖症IV-A型</p> <p>※ ムコ多糖症IV-A型(MPS IV-A)は、ライソゾーム病の一種であり、グリコサミノグリカン(GAG)の1種であるケラタン硫酸(KS)の分解に必要なライソゾーム酵素が欠損により、全身の多数の組織・臓器中にKSの蓄積され、身体機能や持久力の低下等が起こり、早期死亡につながる疾患である。</p> <p>MPS IV-Aはまれな疾患であり、国内文献で報告された発症率(62万5千人に1人)から推計すると、国内の患者数は27人と推定される。</p> <p>本邦において、MPS IV-Aを適応症として承認されている医薬品は存在しない。欠損している酵素を外部から補う酵素補充療法は、ファブリー病等の他のライソゾーム病でも有効な治療法であり、有効な治療法の存在していないMPS IVAでも同様に効果が期待できることから、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>海外において、安全性、忍容性及び有効性を評価するための第I/II相試験が実施されており、日本人を組み入れた国際共同第III相試験も実施されていることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	BioMarin Pharmaceutical Inc.
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

平成24年11月30日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	カルブロック錠 8mg 同 錠 16mg	第一三共株式会社	アゼルニジピン	高血圧症	8年	平成15年1月31日
2	イミグラン点鼻液20	グラクソ・スミスクライン 株式会社	スマトリプタン	片頭痛	8年	平成15年4月16日
3	イミグラン錠50	グラクソ・スミスクライン 株式会社	スマトリプタンコハク酸塩	片頭痛	10年	平成13年6月20日

(新聞発表用)

1	販売名	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
2	一般名	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物
3	申請者名	日本メジフィジックス株式会社
4	成分・含量	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物 500mg ^{注)} (鉄として 154.7mg 相当) 注) 原薬の鉄含量が 30.94% のとき、付着水を含むヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として 500mg を含有する。
5	用法・用量	通常、1 回 6 カプセル(ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として 3g) を 1 日 3 回経口投与する。 なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。
6	効能・効果	・放射性セシウムによる体内汚染の軽減 ・ <u>タリウム及びタリウム化合物による中毒</u> (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、有効成分であるヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物がイオン交換及び結晶構造内への吸着により一価の陽イオンと結合し、消化管での吸収を妨げることによって金属イオンの体外排泄を促進する解毒剤であり、今回タリウム中毒に関する効能追加について申請した。

貯法：室温，遮光保存
使用期限：外箱等に表示

添付文書 (案)

日本標準商品分類番号	
873929	
承認番号	22200AMX00966000
薬価収載	薬価未収載
販売開始	2010年12月
* 効能追加	2012年〇月

放射性セシウム体内除去剤

* タリウム及びタリウム化合物解毒剤

処方せん医薬品[※]

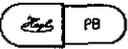
ラディオガルダーゼカプセル500mg

RADIOGARDASE[®]

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

床成績] の項参照]
* ○タリウム及びタリウム化合物による中毒
臨床症状によるほか，必要に応じて血中，尿中又は糞便中のタリウム量を測定し，本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【組成・性状】

成分・含量 (1カプセル中)	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物 500mg [※] (鉄として154.7mg相当)
添加物	カプセル本体中： ゼラチン 青色2号 ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	青色の0号硬カプセル剤
外形	
識別コード	

注) 原薬の鉄含量が30.94%のとき，附着水を含むヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として500mgを含有する。

【効能又は効果】

- ・放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- * ・タリウム及びタリウム化合物による中毒

【用法及び用量】

通常，1回6カプセル(ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として3g)を1日3回経口投与する。
なお，患者の状態，年齢，体重に応じて適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 不整脈又は電解質異常がある患者 [低カリウム血症により症状が増悪するおそれがある。]
 - (2) 消化管の蠕動運動の障害のある患者 [本剤と結合した放射性セシウムが消化管局所に滞留することで放射線障害を発現するおそれがある。]
 - (3) 鉄代謝異常の患者 [長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。]
- 重要な基本的注意
 - (1) 投与中は定期的に血清カリウム濃度の検査を行い，必要に応じてカリウムを補充するなど適切な処置を行うこと。
 - (2) 本剤の服用により体内で遊離した鉄が吸収され，蓄積される可能性があるため投与期間中は血清フェリチン等の推移を適宜確認することが望ましい。
 - * (3) 便秘を呈する場合は本剤の効果が十分得られない可能性があるため，排便状態を確認し，必要に応じて下剤等の使用を考慮すること。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>
○放射性セシウムによる体内汚染の軽減
(1) 治療開始後は糞便中及び尿中，又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し，本剤の投与継続の必要性を検討すること。
(2) ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に，用量及び投与回数を適宜増減すること。[[臨

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン製剤, グリチルリチン製剤, 利尿剤	低カリウム血症を増悪させるおそれがある。	これらの薬剤はカリウムの排泄作用を有する。
テトラサイクリン系抗生物質	テトラサイクリン系抗生物質の吸収が減弱するおそれがある。	本剤中の鉄イオンと難溶性のキレートを形成し, テトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害する可能性がある。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

以下のような副作用があらわれた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

その他の副作用

	頻度不明
消化器	便秘, 胃部不快感
その他	低カリウム血症

5. 高齢者への投与

一般に, 高齢者では生理機能が低下しているので, 副作用の発現に注意し, 慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

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

〔【臨床成績】の項参照〕

8. 過量投与

ゴイアニアの事故において, 本剤が1日に20g投与された場合に, 胃部不快感が認められたとの報告がある¹⁾。

*9. 適用上の注意

服用時:

本剤の服用により, 便が青みを帯びる場合がある。また, 便の変色により血便等の発現を見逃すおそれがあるので, 注意すること。

10. その他の注意

排泄物等の取扱いについて, 医療法その他の放射線防護に関する法令, 関連する告示及び通知等を遵守し, 適正に処理すること。〔放射性セシウムと結合した本剤は主に糞便中に排泄されるため, 本剤投与中の患者の糞便中には放射性セシウムが高濃度に含まれる可能性がある。〕

【薬物動態】

本剤をブタに単回胃内投与又はラットに5日間反復経口投与したとき, 本剤はほとんど吸収されず, 糞便中に排泄された^{2), 3)}。

【臨床成績】

〈健康成人における放射性セシウムの排泄促進作用⁴⁾〉

放射性セシウム (^{137}Cs : 37kBq) を経口摂取した健康成人7例に, 本剤1.0gを1日3回投与したとき, 放射性セシウムの生物学的半減期の平均値が94日から31日に短縮した。

〈ゴイアニアにおける放射性セシウムの被曝事故¹⁾〉

ブラジルのゴイアニアの事故において, 放射性セシウム (^{137}Cs) の体内汚染を受けた46例に本剤が投与された。成人及び若年成人には本剤1日3~10g, 小児には本剤1日1~3gが, 2, 3又は6回に分けて経口投与された(投与間隔は投与量に応じて調整され, 最短2時間間隔で投与された)。46例中25例について, 本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期に関するデータが得られ(表1), 本剤投与による放射性セシウムの生物学的半減期の短縮が認められた。また, 本剤の投与により糞便中/尿中の放射能排泄比が増加した。

表1: 本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期

年齢	投与量	患者数 ^{a)}	^{137}Cs の生物学的半減期 ^{b)}		平均短縮率
			投与中	投与中止後	
19歳以上	10g/日	5例	26±6日	80±15日	69%
	6g/日	10例	25±15日		
	3g/日	6例	25±9日		
12~14歳	10g/日	5例	30±12日	62±14日	46%
4~9歳	3g/日	7例	24±3日	42±4日	43%

a) 19歳以上は13例であるが, 複数の投与量で治療されていた8例は, 投与量別にそれぞれ1例として集計

b) 平均値±標準偏差

【承認条件】

* <タリウム中毒患者におけるタリウム排泄促進作用^{5), 6)}>

タリウム中毒患者2名に、1日当たり6gの本剤を、それぞれ5日間又は22日間投与した。いずれの症例においても糞便中及び尿中のタリウム排泄量が増加し、脱毛等の症状が改善した。

また、タリウム中毒患者1名に、本剤1.5gを1日3回、2週間投与した。その結果、血中タリウム濃度が低下し、感覚異常等の症状が改善した。

- ・放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- ・タリウム及びタリウム化合物による中毒

本剤の臨床使用経験は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、可能な限り情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【薬効薬理】

放射性セシウムの排泄促進作用

放射性セシウム (¹³⁷Cs) を投与したラットに、放射性セシウム投与直後から本剤を11日間経口投与したとき、血液、肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨及び全身の放射能が減少した⁷⁾。

* タリウムの排泄促進作用

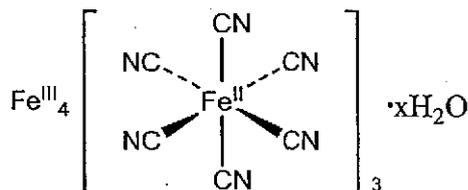
放射性タリウム (²⁰⁴Tl) を静脈内投与したラットに、本剤を9日間混餌投与したとき、放射能の累積糞中排泄量が増加し、体内滞留量は低下した⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物

化学名：Iron(III) hexacyanoferrate(II)

構造式：



注) x=14~16

分子式：Fe₄[Fe(CN)₆]₃·xH₂O (x=14~16)

分子量：859.23 (脱水和物として)

性状：青紫色の粒状の結晶性粉末である。

【取扱い上の注意】

容器の開け方：

本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため、次の手順で開封すること。

- ステップ1：蓋を強く押す。
- ステップ2：押しながら蓋をねじる。



【包装】

36カプセル/容器

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) IAEA TECDOC Series No. 1009. Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiania in 1987. 1998; pp. 37-45.
- 2) Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Heinrich HC, Pfau AA. Intestinal absorption of iron from ⁵⁹Fe-labelled hexacyanoferrates(II) in piglets. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1469-71.
- 3) Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron and cyanide from ⁵⁹Fe- and ¹⁴C-labelled hexacyanoferrates(II) in rats. Z Naturforsch 1990; 45c: 681-90.
- 4) Strömme A. Increased Excretion of ¹³⁷Cs in Humans by Prussian Blue. Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides; proceedings. 1968; 329-32.
- *5) Pelclová D, Urban P, Ridzón P, Šenholdová Z, et al. Two-year follow-up of two patients after severe thallium intoxication. Human & Experimental Toxicology 2009; 28: 263-72.
- *6) Miller MA, Patel MM, Coon T. Prussian blue for treatment of thallium overdose in the US. Hospital Pharmacy 2005; 40: 796-7.
- 7) Le Gall B, Taran F, Renault D, Wilk JC, Ansoborlo E. Comparison of prussian blue and apple-pectin efficacy on ¹³⁷Cs decorporation in rats. Biochimie 2006; 88: 1837-41.
- *8) Heydlauf H. Ferric-cyanoferrate(II): an effective antidote in thallium poisoning. Eur J Pharmacol 1969; 6: 340-4.

*＜文献請求先＞

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-07-6941 (フリーダイヤル)

製造元

Haupt Pharma Berlin, GmbH
ドイツ

販売元

日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号

提携

**HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH &
Co.KG**
ドイツ

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミカムロ配合錠 BP
2	一 般 名	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ミカムロ配合錠 BP：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
5	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。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	取扱い区分：1-(6)新用量医薬品および1-(8)剤形追加に係る医薬品 ・ 胆汁排泄型持続性AT ₁ 受容体遮断薬であるテルミサルタンと持続性カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の配合剤である。今回テルミサルタンの最高用量80mgとアムロジピン5mgの配合剤に係る新用量および剤形追加を申請した。 ・ 添付文書(案)を別紙として添付する。

2012年11月作成

日本標準商品分類番号
872149

貯法	室温保存 (【取扱い上の注意】の項参照)
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	劇薬 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

	ミカムロ配合錠 AP	ミカムロ配合錠 BP
承認番号	22200AMX00868000	
薬価収載	2010年9月	
販売開始	2010年10月	
国際誕生	2009年10月	2009年10月

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬合剤ミカムロ[®] 配合錠 APミカムロ[®] 配合錠 BPMicamlo[®] Combination Tablets AP・BP

(テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠)

Ⓢ=登録商標

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 [「慎重投与」の項参照]

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
識別コード	 A1	 A3

【組成・性状】

販売名	ミカムロ配合錠 AP	ミカムロ配合錠 BP
成分・含量	1錠中 テルミサルタン 40 mg アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして5 mg)	1錠中 テルミサルタン 80 mg アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして5 mg)
添加物	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	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
剤形	淡赤色のフィルムコート錠	淡赤色のフィルムコート錠

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ① 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

テルミサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

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

- ② ミカムロ配合錠 AP (テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg) については、原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
- ③ ミカムロ配合錠 BP (テルミサルタン/アムロジピンとして 80mg/5mg) については、原則として、テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
- ・テルミサルタン 80mg
 - ・テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg の併用
 - ・ミカムロ配合錠 AP
- ④ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと。[「慎重投与」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
 - (2) 高カリウム血症の患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
 - (3) 肝障害のある患者 [テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では血中濃度半減期の延長及び血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。 (「薬物動態」の項参照)]
 - (4) 重篤な腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。]

- (5) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に

他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 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。また、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

【併用注意】 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 ¹⁾	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ので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。 降圧薬の効果を減弱させることが報告さ	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。 テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグラ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れている。	ンジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。 ²⁾	テルミサルタン：機序不明
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg (国内未承認の高用量) との併用により、シンバスタチンの AUC が 77% 上昇したとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用(テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩で報告されているもの)
次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

てあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 8) 間質性肺炎(頻度不明): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 血小板減少、白血球減少(いずれも頻度不明): 血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 房室ブロック(頻度不明): 房室ブロック(初期症状: 徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}	湿疹、発疹	痒疹、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい ^{注3)} 、 体位性めまい ^{注3)} 、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
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、洞房又は房室ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧
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) 菌肉肥厚 ^{注4)} 、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(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTP上昇等の肝機能異常	黄疸、腹水
呼吸器	喘息、咳	鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難

	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}
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
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
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 (CPK) 上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP 陽性

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩単剤で認められている副作用のため、頻度不明。

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

注4) 発現率0.46% (4/869例)。なお、本文中は小数点以下第二位を四捨五入して0.5%と表記した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不

全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の發育不全等があらわれたとの報告がある。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]

- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験(ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるテルミサルタンの過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

(2) 処置

過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

- 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。

- 胃洗浄、及び活性炭投与

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2) 服用時

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも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。〔薬物動態〕の項参照]

10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピン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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

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。³⁾⁴⁾⁵⁾

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤 n=30	80mg/5mg 配合剤 n=126	40mg/5mg 配合剤 n=30	80mg/5mg 配合剤 n=29
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	87.0 (77.3)	471 (88.1)	3.39 (19.7)	3.00 (21.3)
AUC _{0-∞} (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)

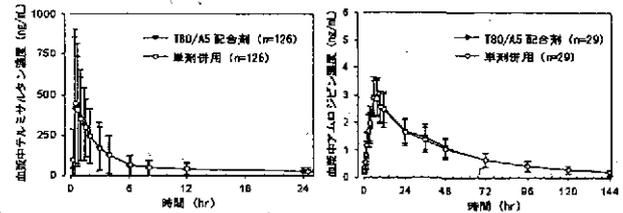
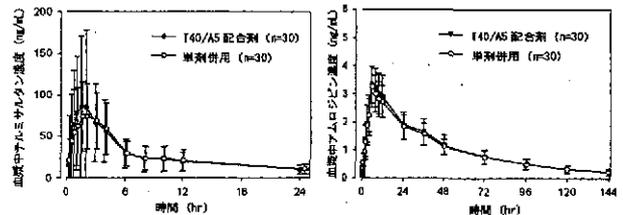
a) 幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

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およ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）およ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およ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。³⁾⁴⁾⁵⁾



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 ₀₋₁₂ (ng-hr/mL) ^{a), b)}	752 (56.0)	791 (57.4)	145 (26.7)	138 (26.7)
AUC _{0-∞} (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 ₀₋₁₂ (ng-hr/mL) ^{a)}	1970 (67.9)	1950 (67.0)	127 (27.7)	122 (29.4)
AUC _{0-∞} (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 (10.0)	8.00 (3.00 - 12.0)

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

(2) 反復投与

日本人健康成人男子 24 例にテルミサルタン 40 mg 錠とアムロジピン 5 mg 錠、またはテルミサルタン 80 mg (テルミサルタン 40 mg 錠×2 錠) とアムロジピン 5 mg 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。⁹⁾

反復投与		テルミサルタン		アムロジピン	
投与量		T40 mg+A5 mg	T80 mg+A5 mg	T40 mg+A5 mg	T80 mg+A5 mg
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_r (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)
	$AUC_{r,ss}$ (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) テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

外国人健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120 mg とアムロジピン 10 mg を併用投与したときとアムロジピン 10 mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった。²⁾

外国人健康成人男女 36 名にテルミサルタン 80 mg とアムロジピン 10 mg を併用投与したときとテルミサルタン 80 mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった。³⁾

2. 食事の影響

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 配合剤及びテルミサルタン/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 及び 3.00 時間、空腹時: 1.50 及び 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⁾

3. 代謝・排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。テルミサルタンは主として UGT 酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される。テルミサルタンは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に排泄される。¹⁰⁾¹¹⁾

外国人健康成人男子に ¹⁴C-テルミサルタン 40 mg 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総排泄率はそれぞれ約 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胆汁を介して糞中に排泄された。¹⁰⁾

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

アムロジピンとして 2.5 mg 又は 5 mg を健康成人に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8 % であった。また 2.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4% であった。

<参考>

Beresfordらは健康成人に¹⁴C-標識アムロジピン 15 mgを単回経口投与した場合、投与12日目までに投与放射能の59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められたと報告している。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない。

4. 肝障害患者への投与

テルミサルタンとして、以下の報告がある。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20 mg及び120 mg^(注)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。¹²⁾

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40 mgである。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

肝硬変患者(Child分類A,B)5例にアムロジピンとして2.5 mgを単回投与した場合、健康成人に比べ、投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、t_{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。

5. 高齢者

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

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5 mgを単回、及び8日間反復投与した場合、若年健康者(男性6例、平均年齢22.3歳)に比し、C_{max}及びAUCは有意に高値を示した。

【臨床成績】

1. 検証・比較試験

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。¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

二重盲検期投与8週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	群間差: 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]	投与前値平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	群間差: 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]
A5で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A5 (263例)	95.95 (5.02)	9.56 (0.61)	5.11 (0.57) ^{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	T80/A5 (112例)	90.11 (6.71)	4.93 (0.61)	1.46 (0.85) ^{b)} [-0.22, 3.14]	133.73 (10.59)	5.55 (0.90)	2.14 (1.27) ^{b)} [-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/A5 mg 配合剤投与で拡張期血圧が 80 mmHg 未満に至らなかった患者を対象とした

2. 長期投与試験

本態性高血圧患者に対し、テルミサルタン/アムロジピン配合剤を長期投与した。T40/A5mg 配合剤の6週間投与で降圧効果が得られた高血圧患者はそのまま継続投与し、降圧効果不十分な高血圧患者には T80/A5mg 配合剤を増量投与した。その結果両剤ともに長期投与による降圧効果の減弱は認められなかった。本剤 (T40/A5mg 配合剤および T80/A5mg 配合剤) を投与された患者全体 (255 例) の投与終了時 (56 週間後) の血圧コントロール率は、拡張期 87.8%(224/255 例)、収縮期 92.5%(236/255 例)

に達した。T40/A5mg 配合剤では降圧効果不十分のために T80/A5mg 配合剤を増量投与した高血圧患者 (48 例) の投与終了時の血圧は、T80/A5mg 配合剤へ増量した時点に比べ拡張期血圧で 7.26 mmHg、収縮期血圧で 8.61 mmHg (いずれも平均値) 下降した。また、本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。¹²⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

テルミサルタンとして、以下の報告がある。本剤は主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 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 AT₁ 受容体親和性は高く (K_i=3.7 nM)、AT₁ 受容体から容易に解離しない。本剤は 10~1000 nM 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。¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

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。²²⁾²³⁾²⁴⁾

2. 降圧作用

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について、以下の報告がある。

覚醒下の雄性 SHR を用いて、1 mg/kg テルミサルタンおよび 5 mg/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、1 mg/kg テルミサルタンおよび 5 mg/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 25 mmHg 低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1 mg/kg テルミサルタン、5 mg/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 25 mmHg の低下) に比べ、有意な血圧低下作用 (約 50 mmHg の低下) がみられた。²²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

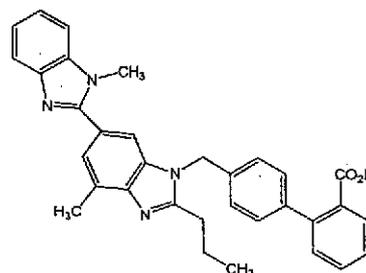
一般名：テルミサルタン (JAN)

Telmisartan (JAN, INN)

化学名：

4'-{[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl}-2-biphenylcarboxylic acid

化学構造式：



分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

性状：

- ・白色～微黄色の粉末である。
- ・ギ酸に溶けやすく、メタノール又は無水酢酸に溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：269°C

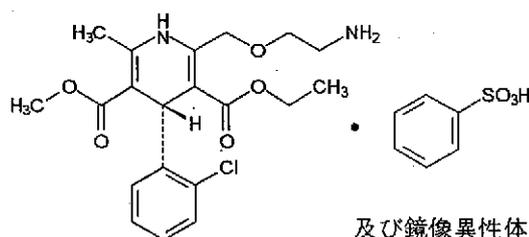
分配係数：logP=3.2 (n-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液)

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate) (JAN)

化学名：3-Ethyl 5-methyl

(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

性状：

- ・白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

・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。
・メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点：約 198℃ (分解)

【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。

【包装】

ミカムロ配合錠 AP : 100錠 (10錠×10) PTP
500錠 (10錠×50) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
500錠 瓶
ミカムロ配合錠 BP : 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP

【主要文献】

- 1) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1373, 2000
- 2) The ONTARGET Investigators : The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 358 (15) : 1547, 2008
- 3) 岩井孝一ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 4) 村井雅子ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 5) 三田哲也ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 6) 岩井孝一ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 7) Stangier J et al. : J Clin Pharmacol 40 : 1347, 2000
- 8) H Narjes, et al. : 社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 9) 茶珍元彦ほか：社内資料 食事の影響試験
- 10) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1312, 2000
- 11) 萩原俊男ほか：薬理と治療 30 (Suppl.1) : S7, 2002
- 12) Schöndorfer G et al : 社内資料 肝機能障害患者の薬物動態試験
- 13) 岡崎浩太郎ほか：社内資料 検証試験
- 14) 村井雅子ほか：社内資料 検証試験
- 15) 坂本祐史ほか：社内資料 検証試験
- 16) 坂本祐史ほか：社内資料 比較試験
- 17) 黒木大介ほか：社内資料 長期投与試験
- 18) Wiene W : Br J Pharmacol 110 (1) : 245, 1993
- 19) Wiene W : Cardiovascular Drug Reviews 18 (2) : 127, 2000
- 20) Entzeroth, M. : 社内資料 *in vitro* 試験
- 21) Wiene, W. : 社内資料 *in vitro* 試験
- 22) Yamada, S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 23 (3) : 466, 1994

23) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97 (3) : 167, 1991

24) Burges, R. A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 9 (1) : 110, 1987

25) Katalin, K. et al. : 社内資料 血圧の併用試験
【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2丁目 1番 1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

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