

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー

日本薬局方 テルミサルタン錠

テルミサルタン錠20mg「VTRS」

テルミサルタン錠40mg「VTRS」

テルミサルタン錠80mg「VTRS」

TELMISARTAN Tablets

	20mg	40mg	80mg
承認番号	30400AMX00171	30400AMX00172	30400AMX00173
販売開始	2017年6月		

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）









- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テルミサルタン錠 20mg「VTRS」	テルミサルタン錠 40mg「VTRS」	テルミサルタン錠 80mg「VTRS」
有効成分	1錠中 日局 テルミサルタン 20mg	1錠中 日局 テルミサルタン 40mg	1錠中 日局 テルミサルタン 80mg
添加剤	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、メグルミン、D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、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、その他1成分		

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
テルミサルタン錠20mg「VTRS」				-	白色 フィルムコーティング錠
	直径 6.1mm	厚さ 2.9mm	質量 87mg		
テルミサルタン錠40mg「VTRS」				-	白色 割線入り フィルムコーティング錠
	直径 8.1mm	厚さ 3.5mm	質量 173.4mg		
テルミサルタン錠80mg「VTRS」				-	白色 割線入り フィルムコーティング錠
	直径 10.2mm	厚さ 4.4mm	質量 345mg		

4. 効能又は効果
高血圧症

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 降圧作用に基づく失神、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.3 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.5参照]

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過剰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 嚴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]

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]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。 [2.3、9.3.2参照]

9.3.2 肝機能障害患者

本剤は主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。 [7.、9.3.1、16.6.2参照]

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^{1,2)}。

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。[2.2,9.4.1参照]

9.6 授乳婦

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

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。

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。

10. 相互作用

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

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
アリスケレンフマル酸塩 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。	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある ³⁾ 。	機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇する おそれがある。	カリウム貯留作用が増強する おそれがある。 危険因子：特に腎機能障害の ある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻 害剤との併用により、リチウ ム中毒を起こすことが報告さ れている。	明確な機序は不明であるが、 ナトリウムイオン不足はリチ ウムイオンの貯留を促進する といわれているため、本剤が ナトリウム排泄を促進するこ とにより起こると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロ ルメチアジド等 [11.1.4参照]	急激な血圧低下を起こすおそ れがあるので、低用量から投 与を開始し、増量する場合は 徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けて いる患者にはレニン活性が亢進 している患者が多く、本剤が 奏効しやすい。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	糸球体ろ過量がより減少し、腎 障害のある患者では急性腎障 害を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害 作用により、腎血流量が低下 するためと考えられる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	降圧薬の効果を減弱させるこ とが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタ グランジンの合成が阻害される ため、降圧薬の血圧低下作用を 減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵 素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障 害、高カリウム血症及び低血 圧を起こすおそれがある ⁴⁾ 。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症 及び低血圧を起こすおそれ がある。なお、eGFRが60mL/ min/1.73m ² 未満の腎機能障害 のある患者へのアリスケレンフ マル酸塩との併用については、 治療上やむを得ないと判断さ れる場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系 阻害作用が増強される可能性 がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（0.1%未満）

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

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 腎機能障害（頻度不明）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.4 ショック（頻度不明）、失神、意識消失（0.1%）

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

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.6 低血糖（頻度不明）

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

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

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

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		痒疹、発疹	紅斑、じん麻疹
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、 頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態
血液	白血球減少		好酸球上昇、血小板減少、 ヘモグロビン減少、貧血
循環器	ほてり、心悸亢進	ふらつき、上室性期外 収縮、心房細動、上室 性頻脈	低血圧、起立性低血圧、 徐脈
消化器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、 胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐
肝臓	AST、ALT、A1-P、 LDH上昇等の肝機能異常		
呼吸器	咳	喀痰増加、咽頭炎	
腎臓	血清クレアチニン上昇、 血中尿酸値上昇		
骨格筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、 筋肉痛、背部痛、腱炎
電解質	血清カリウム上昇		低ナトリウム血症
その他	耳鳴、倦怠感、CRP陽性、 CK上昇	浮腫、脱力感、発熱、 頻尿、結膜炎、目のチ カチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、 上気道感染、インフルエ ンザ様症状、尿路感染、 膀胱炎、敗血症、しびれ、 味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本態性高血圧症患者にテルミサルタン20mg、40mg、80mg（カプセル剤）を食後に単回経口投与（20mg群：31例（男性22、女性9）、40mg群：29例（男性22、女性7）、80mg群：30例（男性18、女性12））したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg (n=31)	33.84±17.37	6.9±6.2	424.65±232.25	24.0±11.0
40mg (n=29)	78.52±32.72	4.6±1.7	807.41±334.76	20.3±12.1
80mg (n=30)	365.81±253.08	3.6±1.2	2304.54±1522.85	20.9±10.6

(平均値±S.D.)

また、日本人及び外国人の健康成人及び患者において、40mg以上（カプセル剤もしくは溶液）の投与量で用量比以上の曝露の上昇がみられ、C_{max}でその傾向は顕著であることが確認されている。その機序として、小腸壁での抱合能の飽和及び肝臓への分布の飽和の関与が考えられる⁵⁻⁸⁾。

16.1.2 反復投与

本態性高血圧症患者にテルミサルタン40mg、80mg（カプセル剤）を1日1回14日間食後に反復経口投与（40mg群：10例（男性6、女性4）、80mg群：10例（男性7、女性3））したとき、定常状態である14日目における血漿中未変化体濃度は、投与後2～4時間で最大値を示し、以後徐々に低下した。また、AUC_(0-24h)の比から算出した蓄積率は、40mg及び80mg投与でそれぞれ1.91±0.53及び1.61±0.62（平均値±S.D.）であった⁹⁾。

投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)
40mg (n=10)	1日目	85.78±45.25	4.0±1.6	1030.16±598.93
	14日目	166.51±88.49	3.4±1.0	1930.61±1155.91
80mg (n=10)	1日目	259.50±137.14	2.9±1.2	2288.28±956.39
	14日目	436.62±219.36	2.3±0.9	3203.57±1710.92

(平均値±S.D.)

14日目のC_{max}及びAUC_(0-24h)を男女別に分けた場合、各平均値の男性に対する女性の比は40mg投与時で1.18及び0.97、80mg投与時で1.77及び1.69であり、男性よりも女性で高い傾向が認められた。

16.1.3 ポピュレーションファーマコキネティクス解析

日本人及び外国人の併合データであるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果から、クリアランスは女性より男性で39%高く、女性の曝露が男性よりも高いことが示唆された¹⁰⁾。

16.1.4 個体差

日本人及び外国人の臨床試験における薬物動態を検討した結果、C_{max}及びAUCに個体差が認められ、80mg以上の投与量においてその傾向が顕著であった^{5,6,9)}。

16.1.5 生物学的同等性試験

〈テルミサルタン錠40mg〔VTRS〕〉

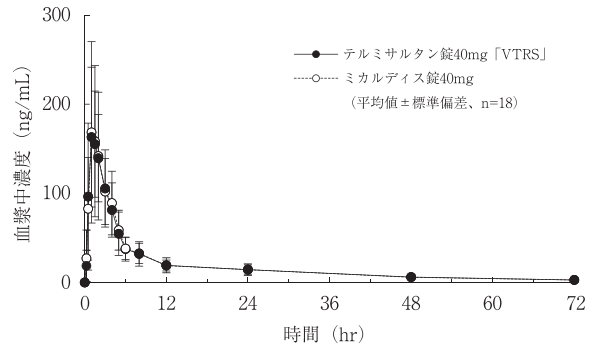
健康成人男性にテルミサルタン錠40mg〔VTRS〕とミカルディス錠40mgのそれぞれ1錠（テルミサルタンとして40mg）を、絶食時単回経口投与して血漿中テルミサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された（クロスオーバー法）¹¹⁾。

血漿中テルミサルタンの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
テルミサルタン錠40mg〔VTRS〕	1291.8±500.1	181.3±77.3	1.3±0.5	21.0±5.9
ミカルディス錠40mg	1300.6±432.9	182.3±98.5	1.2±0.6	20.8±5.8

平均±標準偏差（n=18）

血漿中テルミサルタンの濃度推移



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈テルミサルタン錠80mg〔VTRS〕〉

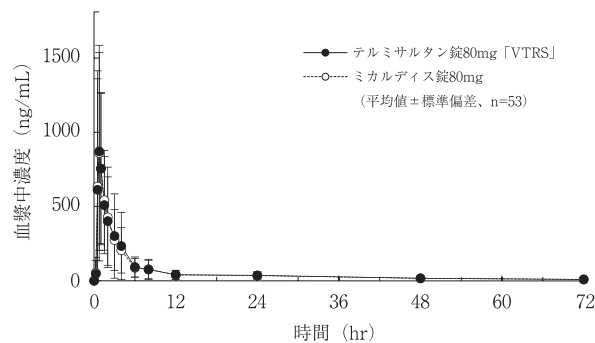
健康成人男性にテルミサルタン錠80mg〔VTRS〕とミカルディス錠80mgのそれぞれ1錠（テルミサルタンとして80mg）を、絶食時単回経口投与して血漿中テルミサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された（クロスオーバー法）¹²⁾。

血漿中テルミサルタンの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
テルミサルタン錠80mg〔VTRS〕	3740.5±2252.9	1071.3±749.9	1.2±0.9	24.1±7.5
ミカルディス錠80mg	3695.3±2388.7	1051.1±766.4	1.1±0.7	24.3±7.1

平均±標準偏差（n=53）

血漿中テルミサルタンの濃度推移



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人男子20例に、テルミサルタン40mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与でt_{max}が遅延（空腹時：1.8±0.9時間、食後：5.3±1.4時間）し、C_{max}が57%、AUCが32%低下した¹³⁾。[14.1.2参照]

16.3 分布

ラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、*in vitro*及び*in vivo*ともに99%以上であった¹⁴⁾。

16.4 代謝

健康成人男子5例に¹⁴C-テルミサルタン40mgを静脈内投与したとき、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¹⁵⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子にテルミサルタン20、40、80mgを空腹時に単回経口投与（各群6例）したとき、未変化体はほとんど尿中に排出されず、投与後24時間までの平均累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても0.02%以下であった¹⁶⁾。

健康成人男子5例に¹⁴C-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¹⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う高血圧症患者12例に、テルミサルタン40mg（カプセル剤）を1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能中等度低下群（6例（男性4、女性2）、血清クレアチニン値1.5～2.9mg/dL）と高度低下群（6例（男性4、女性2）、血清クレアチニン値3.0～4.0mg/dL）との間に薬物動態学的パラメータの差は認められなかった。また、正常腎機能の高血圧症患者と比較してC_{max}及びAUCに差は認められなかった¹⁷⁾。

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ダイト株式会社

富山県富山市八日町326番地

*26.2 販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号