＊＊2025年9月改訂（第3版）
＊2024年9月改訂（第2版）

**貯法**：室温保存
**有効期間**：3年

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 872149 |

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 配合錠 AP | 22900AMX00467000 | 2017 年 12 月 |
| 配合錠 BP | 22900AMX00468000 | 2017 年 12 月 |

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

# テラムロ配合錠AP「JG」
# テラムロ配合錠BP「JG」

TERAMURO Combination Tablets

劇薬、処方箋医薬品[注)]
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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | 有効成分（1 錠中） | 添加剤 |
|---|---|---|
| テラムロ配合錠 AP「JG」 | 日局　テルミサルタン　40mg<br>日局　アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg） | D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポビドン、メグルミン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、メチルセルロース、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、その他 1 成分 |
| テラムロ配合錠 BP「JG」 | 日局　テルミサルタン　80mg<br>日局　アムロジピンベシル酸塩　6.93mg（アムロジピンとして 5mg） | D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポビドン、メグルミン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、メチルセルロース、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、その他 1 成分 |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | 色・剤形 | 外形・大きさ・重量 | | | 識別コード |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 表面 | 裏面 | 側面 | |
| テラムロ配合錠 AP「JG」 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | | | | JG N59 |
| | | 直径 | 厚さ | 重量 | |
| | | 8.6mm | 4.3mm | 245mg | |
| テラムロ配合錠 BP「JG」 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | | | | JG N60 |
| | | 直径 | 厚さ | 重量 | |
| | | 11.1mm | 5.2mm | 490mg | |

## 4. 効能又は効果

**高血圧症**

## 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

## 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。

## 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]

## 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。

## 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]

### 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

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]

### 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。

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[3)]。

### 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

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。

### 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<br>ラジレス<br>（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。 |

### 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[4)]。 | テルミサルタン：機序不明 |
| カリウム保持性利尿剤<br>スピロノラクトン<br>トリアムテレン等<br>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。<br>危険因子：特に腎機能障害のある患者 |
| リチウム製剤<br>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<br>フロセミド、トリクロルメチアジド等<br>[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。 |
| 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。 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 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[5]。 | 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。 |
| 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<br>エリスロマイシン<br>ジルチアゼム<br>リトナビル<br>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<br>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。 |

## 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。

**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。

### 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 |
| 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 |

| | 0.5～5%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 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 |

## 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[6]。[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]

## 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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[7)-9)]。

| 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 |
| 例数 | 30 | 29 | 30 | 29 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 87.0（77.3） | 466（75.7） | 3.39（19.7） | 3.00（21.3） |
| $AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL） | 808（62.8） | 2330（70.8） | 156（27.8） | 137（29.8） |
| $t_{1/2}$（hr） | 20.1（35.9） | 20.5（29.2） | 38.4（18.9） | 40.0（13.8） |
| $t_{max}$（hr）[a)] | 1.50 (0.500-4.00) | 0.750 (0.500-3.00) | 6.00 (4.00-12.0) | 6.00 (6.00-10.0) |

幾何平均値（幾何変動係数［%］）
a）中央値（最小値-最大値）

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、並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、テルミサルタン/アムロジピン配合錠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/アムロジピン配合錠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[7)-9)]。

| 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） | 87.0（77.3） | 85.4（52.3） | 3.39（19.7） | 3.21（23.6） |
| $AUC_{0-tz}$（ng・hr/mL）[a)] | 752（56.0） | 791（57.4） | 145（26.7） | 138（26.7） |
| $AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL） | 808（62.8） | 837（60.1） | 156（27.8） | 150（27.3） |
| $t_{1/2}$（hr） | 20.1（35.9） | 20.8（39.8） | 38.4（18.9） | 38.6（18.5） |
| $t_{max}$（hr）[b)] | 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 | 29 | 29 | 29 | 29 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 466（75.7） | 399（63.3） | 3.00（21.3） | 2.94（20.2） |
| $AUC_{0-tz}$（ng・hr/mL） | 2310（71.2） | 2250（69.8） | 127（27.7） | 122（29.4） |
| $AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL） | 2330（70.8） | 2270（69.9） | 137（29.8） | 132（32.3） |
| $t_{1/2}$（hr） | 20.5（29.2） | 20.5（25.9） | 40.0（13.8） | 39.0（13.9） |
| $t_{max}$（hr）[b)] | 0.750 (0.500-3.00) | 0.750 (0.500-4.00) | 6.00 (6.00-10.0) | 8.00 (3.00-12.0) |

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

#### 16.1.2 反復投与

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、又はテルミサルタン 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[10)]。

| 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） | 62.3（56.1） | 334（83.5） | 2.89（22.6） | 3.29（27.1） |
| | $AUC_{\tau}$（ng・hr/mL） | 460（44.0） | 1090（72.3） | 48.5（22.5） | 55.6（31.0） |
| | $t_{1/2}$（hr） | 20.1（43.0） | 18.4（28.9） | 40.8（14.1） | 41.1（20.2） |
| | $t_{max}$（hr）[a)] | 1.50 (0.750-3.00) | 0.875 (0.500-1.00) | 4.00 (3.00-8.00) | 5.00 (3.00-8.00) |
| 10日目 | 例数 | 12 | 11 | 12 | 11 |
| | $C_{max,ss}$（ng/mL） | 116（51.2） | 398（95.1） | 8.98（26.6） | 9.69（35.6） |
| | $AUC_{\tau,ss}$（ng・hr/mL） | 766（45.1） | 1370（72.1） | 168（26.9） | 190（35.5） |
| | $t_{1/2,ss}$（hr） | 19.0（32.5） | 18.8（28.2） | 40.5（12.4） | 40.7（16.2） |
| | $t_{max,ss}$（hr）[a)] | 1.50 (0.500-3.00) | 0.750 (0.500-2.00) | 6.00 (3.00-8.00) | 6.00 (3.00-8.00) |

幾何平均値（幾何変動係数［%］）
a）中央値（最小値-最大値）

#### 16.1.3 テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120mg[注)] とアムロジピン 10mg[注)] 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[11)]（外国人データ）。

健康成人男女 36 名にテルミサルタン 80mg とアムロジピン 10mg[注)] 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[12)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg である。

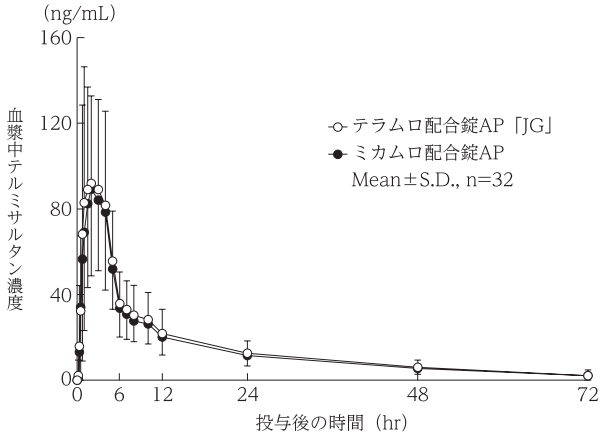
#### 16.1.4 生物学的同等性試験

〈テラムロ配合錠 AP「JG」〉

テラムロ配合錠 AP「JG」とミカムロ配合錠 AP を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（テルミサルタンとして 40mg、アムロジピンとして

5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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[13]。

(1) テルミサルタン



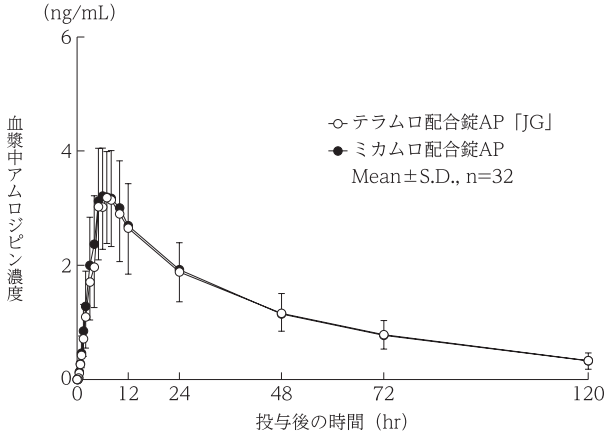

薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}72}$ (ng・hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| テラムロ配合錠AP「JG」 | 1115.54±449.20 | 120.91±59.22 | 2.1±1.1 | 22.9±9.3 |
| ミカムロ配合錠AP | 1032.44±359.51 | 105.92±45.44 | 2.2±1.2 | 25.9±19.8 |

（Mean±S.D., n=32）

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。

(2) アムロジピン




薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}120}$ (ng・hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| テラムロ配合錠AP「JG」 | 141.35±39.87 | 3.44±0.88 | 6.7±1.5 | 39.9±8.3 |
| ミカムロ配合錠AP | 143.04±36.30 | 3.49±0.91 | 6.7±1.7 | 39.7±9.9 |

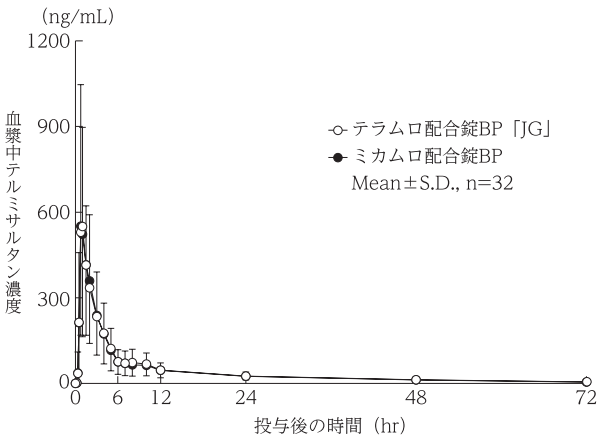
（Mean±S.D., n=32）

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。

**〈テラムロ配合錠BP「JG」〉**

テラムロ配合錠BP「JG」とミカムロ配合錠BPを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（テルミサルタンとして80mg、アムロジピンとして5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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[14]。

(1) テルミサルタン



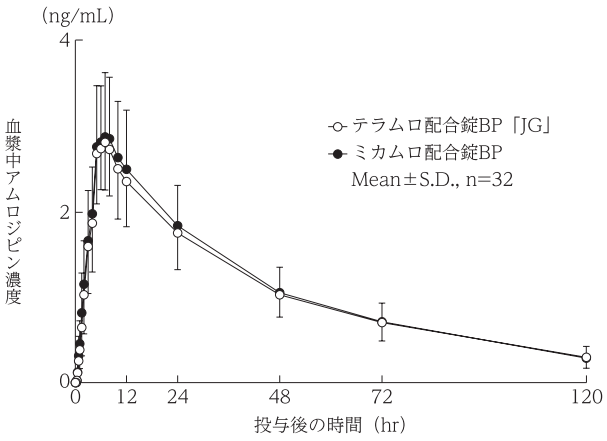

薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}72}$ (ng・hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| テラムロ配合錠BP「JG」 | 2927.42±1472.40 | 657.27±367.37 | 1.2±0.7 | 20.6±8.6 |
| ミカムロ配合錠BP | 2867.83±1458.64 | 719.74±465.64 | 1.1±0.5 | 21.4±11.7 |

（Mean±S.D., n=32）

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。

(2) アムロジピン




薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}120}$ (ng・hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| テラムロ配合錠BP「JG」 | 126.91±30.23 | 3.03±0.54 | 6.5±1.4 | 39.0±7.3 |
| ミカムロ配合錠BP | 130.97±34.00 | 3.05±0.72 | 6.3±1.2 | 37.0±6.1 |

（Mean±S.D., n=32）

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**

**16.2.1 食事の影響**

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。[14.1.2 参照]

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[15]。

**16.3 分布**

テルミサルタンの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[16),17)]。

アムロジピンとヒト血漿蛋白との結合率は97.1%であった。

**16.4 代謝**

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。[10. 参照]

アムロジピンの主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体である[18]。

### 16.5 排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

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[19]。

健康成人男子 5 例に$^{14}$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[20]（外国人データ）。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg(注) 又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった。また 2.5mg(注) を 1 日 1 回 14 日間連続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[21]。

健康成人 2 例に$^{14}$C-標識アムロジピン 15mg(注) 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、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9%は未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた（外国人データ）。

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[22]。

注）本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg である。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 肝機能障害患者

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

肝障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例）にテルミサルタン 20mg 及び 120mg(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[23]（外国人データ）。[9.3.2 参照]

注）肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は 1 日 40mg である。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

成人肝硬変患者（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、健康成人に比し、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[24]。

#### 16.6.2 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。

老年高血圧患者 6 例（男 2 例、女 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 日間反復投与した場合、単回投与時に若年健康者（男 6 例、平均年齢 22.3 歳）に比べ、$C_{max}$ 及び AUC は有意に高値を示したが、$t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。反復投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった[25]。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

アムロジピン 5mg（A5mg）単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者 531 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg（T40/A5mg）配合剤又は A5mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T40/A5mg 配合剤は、A5mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった[26]。

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） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 下降度[a] | | | 下降度[a] | |
| | | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 (SE) | 群間差[b]：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[b]：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/A5：テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤
A5：アムロジピン 5mg 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

副作用発現割合は T40/A5mg 配合剤で 3.7%（10/269 例）、A5mg 単剤で 1.9%（5/262 例）であった。T40/A5mg 配合剤投与群の主な副作用は浮動性めまい 1.1%（3/269 例）であった。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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 314 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T40/A5mg 配合剤又は T40mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T40/A5mg 配合剤は 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及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった[27]。

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） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 下降度[a] | | | 下降度[a] | |
| | | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 (SE) | 群間差[b]：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[b]：調整平均値（SE）[両側 95%CI] |
| 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) | |

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

副作用発現割合は T40/A5mg 配合剤で 3.8%（6/156 例）、T40mg 単剤で 1.3%（2/158 例）であった。T40/A5mg 配合剤投与群の副作用は、貧血、喘息、上腹部痛、発疹、血中カリウム増加、好酸球数増加でいずれも 0.6%（1/156 例）であった。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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 174 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg（T80/A5mg）配合剤又は T80mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、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及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった[28]。

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） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 下降度[a] | | | 下降度[a] | |
| | | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 | 群間差：調整平均値 [両側 95%CI] | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 | 群間差：調整平均値 [両側 95%CI] |
| 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 | 9.14 [7.09,11.18] | 143.70 (13.80) | 18.37 | 14.88 [11.82,17.94] |
| | T80 (86 例) | 98.46 (6.74) | 3.14 | | 144.31 (14.52) | 3.49 | |

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤
T80：テルミサルタン 80mg 単剤
SD：標準偏差，CI：信頼区間
a）共分散分析に基づく最小二乗平均値

#### 17.1.4 国内第Ⅲ相試験

本態性高血圧患者 225 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T80/A5mg 配合剤又は T40/A5mg 配合剤を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T80/A5mg 配合剤のトラフ時座位拡張期血圧下降度及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[29]。

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） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 下降度[a] | | | 下降度[a] | |
| | | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 | 群間差：調整平均値 [両側 95%CI] | 投与前値 平均値 (SD) | 調整 平均値 | 群間差：調整平均値 [両側 95%CI] |
| T80/A5 と T40/A5 の降圧効果を比較した試験[b)] | T80/A5 (112 例) | 90.11 (6.71) | 4.93 | 1.46 [-0.22,3.14] | 133.73 (10.59) | 5.55 | 2.14 [-0.36,4.64] |
| | T40/A5 (112 例) | 90.65 (7.96) | 3.47 | | 134.49 (13.61) | 3.41 | |

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
SD：標準偏差，CI：信頼区間
a）共分散分析に基づく最小二乗平均値
b）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

#### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

本態性高血圧患者 259 例に対し、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。テルミサルタン/アムロジピン配合剤（T40/A5mg 配合剤及び 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 7.26mmHg、収縮期血圧で 8.61mmHg（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[30),31)]。

副作用発現割合は、T40/A5mg 配合剤で 1.9%（4/211 例）、T80/A5mg 配合剤で 4.2%（2/48 例）であった。T40/A5mg 配合剤投与群の副作用は体位性めまい 0.9%（2/211 例）、血圧低下 0.5%（1/211 例）、湿疹 0.5%（1/211 例）で、T80/A5mg 配合剤投与群の副作用は疲労 2.1%（1/48 例）、頭痛 2.1%（1/48 例）であった。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 テルミサルタン

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（A-Ⅱ）タイプ 1（$AT_1$）受容体において、生理的昇圧物質である 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、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[32),33)]。

#### 18.1.2 アムロジピンベシル酸塩

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 $Ca^{2+}$ 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[17),34)-36)]。

### 18.2 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。

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて、1mg/kg テルミサルタン及び 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 テルミサルタン及び 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[37)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 テルミサルタン

一般名：テルミサルタン（Telmisartan）

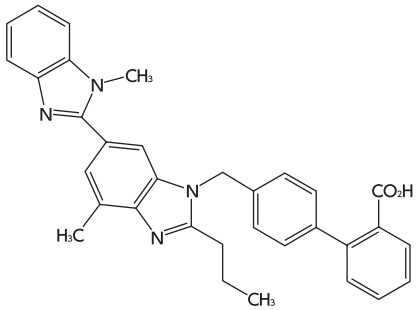
化学名：4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid

分子式：$C_{33}H_{30}N_4O_2$

分子量：514.62

性　状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。
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。
結晶多形が認められる。

構造式：



### 19.2 アムロジピンベシル酸塩

一般名：アムロジピンベシル酸塩（Amlodipine Besilate）

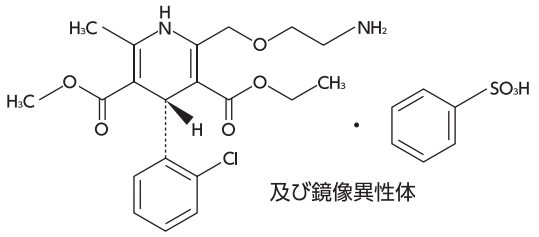
化学名：3-Ethyl 5-methyl(4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

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。

構造式：




融　点：約 198℃（分解）

## 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。

## 22．包装

〈テラムロ配合錠 AP「JG」〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈テラムロ配合錠 BP「JG」〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

## 23．主要文献


1) 阿部真也　他：周産期医学 2017；47：1353-1355
2) 齊藤大祐　他：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021；29：49-54
3) Naito, T. et al.：J. Hum. Lact. 2015；31（2）：301-306
4) Stangier, J. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40：1373-1379
5) Makani, H. et al.：BMJ. 2013；346：f360
6) Laine, K. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1997；43（1）：29-33
7) 相対バイオアベイラビリティ試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1、2.7.1）
8) 相対バイオアベイラビリティ試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2、2.7.1）
9) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
10) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2）
11) Stangier, J. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40：1347-1354
12) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.7.2）
13) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 AP）
14) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 BP）
15) 食事の影響試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.3、2.7.1）
16) 血漿蛋白結合率試験（ミカルディスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 へ.2.（4））
17) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C306-C311
18) 代謝（動物種間の比較）（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
19) 健康成人での薬物動態試験（排泄）（ミカルディスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 へ.3.（1）2））
20) Stangier, J. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40：1312-1322
21) 中島光好　他：臨床医薬 1991；7（7）：1407-1435
22) Beresford, A.P. et al.：Xenobiotica. 1988；18（2）：245-254
23) 肝障害患者での薬物動態試験（ミカルディスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 へ.3.（4））
24) 足立幸彦　他：薬理と治療 1991；19（7）：2923-2932
25) 桑島巌　他：Geriatric Medicine. 1991；29（6）：899-902
26) 検証試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3.1）
27) 検証試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3.2）
28) 検証試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
29) 比較試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
30) 長期投与試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
31) 国内長期投与試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.3）
32) Wienen, W. et al.：Br. J. Pharmacol. 1993；110（1）：245-252
33) Wienen, W. et al.：Cardiovascular Drug Reviews. 2000；18（2）：127-154
34) Yamada, S. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994；23（3）：466-472
35) 山中教造　他：日本薬理学雑誌 1991；97（3）：167-178
36) Burges, R.A. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987；9（1）：110-119
37) 血圧の併用試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3）


## ＊24．文献請求先及び問い合わせ先


日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室
〒 108-0014　東京都港区芝五丁目 33 番 11 号
TEL 0120-893-170　FAX 0120-893-172

26．製造販売業者等

＊26.1　製造販売元

日本ジェネリック株式会社
東京都港区芝五丁目33番11号