

テルミサルタン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	ミカルディス®（テルミサルタン）
b. 剤型	カプセル剤（錠剤へ剤型変更予定）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	約25,000人(Source: Epi DB/Treated, '04 forecast) (9才以下で治療されている患者数)
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発・製造販売：日本ベリンガーインゲルハイム株式会社 販売：山之内製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 ☒ 有 ☐ 無 承認年月日2002年10月6日 小児での承認 ☒ 有 ☐ 無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 錠剤化予定
c. 海外での開発・販売企業（US）	開発・製造販売：Borhringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc 販売：Abbott Laboratories
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況(US)	成人での承認 ☒ 有 ☐ 無 承認年月日1998年11月 小児での承認 ☒ 有 ☐ 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載 ドイツ、イギリス、フランス、カナダ、韓国等63カ国以上で既発売（すべて錠剤）
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ミカルディス®
b. 効能・効果、対象疾患	高血圧症
c. 用法・用量	通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大用量は80mgまでとする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	【禁忌】 (1) 本剤の成分に対し過敏症のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (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】 (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 (2) 高カリウム血症の患者 (3) 肝障害のある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者 (5) 脳血管障害のある患者 (6) 高齢者 【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。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：Approved 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 Hypertension 用法・用量 Dosage must be individualized. The usual starting dose of MICARDIS tablets is 40 mg once a day. Blood pressure response is dose related over the range of 20-80 mg. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 【CONTRAINDICATION】 MICARDIS is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of this product.

Grmany(EU)の状況	承認状況：Approved 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 Treatment of essential hypertension 用法・用量 The recommended dose is 40 mg once daily. Some patients may already benefit at a daily dose of 20 mg. In cases where the target blood pressure is not achieved, telmisartan dose can be increased to a maximum of 80 mg once daily. Alternatively, telmisartan may be used in combination with thiazide-type diuretics such as hydrochlorothiazide, which has been shown to have an additive blood pressure lowering effect with telmisartan. When considering raising the dose, it must be borne in mind that the maximum antihypertensive effect is generally attained four - eight weeks after the start of treatment. In patients with severe hypertension treatment with telmisartan at doses up to 160 mg alone and in combination with hydrochlorothiazide 12.5 - 25 mg daily was well tolerated and effective. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 【Contraindications】 (1)Hypersensitivity to the active ingredient or any of the excipients. (2)Second and third trimesters of pregnancy and lactation Biliary obstructive disorders (3) Severe (4) hepatic impairment (5)Severe renal impairment 【Special warnings and precautions】 (1)Renovascular hypertension: (2)Renal impairment and kidney transplant: (3)Intravascular volume depletion (4) Other conditions with stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (5)Primary aldosteronism (6)Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy (7)Hyperkalaemia (8)Hepatic impairment
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	記載なし
Cochran Reviewの採用文献	（別添可）
該当文献なし	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Drugs 61(10); 1501; 2001	テルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ1型受容体に高い選択性を有するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬である。軽・中等症高血圧患者を対象とした大規模(症例数100例以上)二重盲検無作為割付多施設臨床試験において、テルミサルタンの効果はプラセボと比較して有意に優れていた。テルミサルタン20～160mg、1日1回によるトラフ位収縮期血圧および拡張期血圧の平均降圧値は、それぞれ15.5および10.5mmHgであった。最大降圧は40～80mg/日の用量により認められた。用量漸増試験において、テルミサルタン40～120mg/日は、アムロジピン5～10mg/日またはアテノロール50～100mg/日と同等の有効性を示した。また、用量漸増-反応性試験などの試験において、一般にテルミサルタン20～160mg/日は、エナラプリル5～20mg/日またはリシノプリル10～40mg/日と同等の有効性を示した。ほとんどの用量漸増-反応性試験において、降圧が不十分である患者にはヒドロクロロチアジドが併用投与された。テルミサルタン80mg/日は、ロサルタン50mg/日またはバルサルタン80mg/日より有効であり、次回投与直前の6時間および24時間全体において、ロサルタン50mg/日とヒドロクロロチアジド12.5mg/日の併用と同等の効果を示した。重症高血圧患者において、テルミサルタン80～160mg/日は、エナラプリル20～40mg/日と同等の有効性を示した(両剤とも用量漸増およびヒドロクロロチアジド25mg/日とアムロジピン5mg/日の順次併用が可能であった)。高血圧患者の降圧において、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドの併用は、両剤の単独投与よりも有効であった。軽・中等症高血圧患者におけるテルミサルタンの忍容性は良好であり、リシノプリルと比較して、持続性の空咳の発現は有意に少なかった。結論:テルミサルタンは、プラセボと同等の忍容性を示す有用な降圧薬である。また、

テルミサルタンは他の主要な降圧薬と同等の降圧効果を示すことが比較データにより示されている。さらに、テルミサルタンではリシノプリルと比較して、持続性の空咳の発現率が有意に低かった。従って、テルミサルタンは、高血圧患者の治療において有用な治療選択薬である。＜薬理作用＞

テルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ1型(AT1)受容体に高い選択性を有するアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬である。正常血圧の男性を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照試験において、テルミサルタン20～80mgは、AⅡにより誘発される拡張期血圧(DBP)および収縮期血圧(SBP)の上昇、ならびに心拍数(HR)の増加を用量依存的に抑制した。AⅡ(最大のSBP上昇を誘発する用量)を静脈内投与した30分後にテルミサルタン20～80mgを単回投与すると、0.3～1.1時間以内に、AⅡにより誘発されるDBP上昇に対し25%を超える抑制が認められた。AⅡの反復投与により誘発される血圧上昇の25%を超える抑制は、テルミサルタン20、40および80mgの無作為投与群において、それぞれ、26.9、35.4および40.5時間持続した。血漿中AⅡおよび活性レニン濃度は、投与後4時間以内に最高に達した。これらの神経ホルモンの変化に伴い、テルミサルタン20～80mg投与後の3時間における尿量ならびにナトリウムおよびカリウム排泄は用量依存的に有意に増大した。未治療の高血圧患者において、テルミサルタンは投与開始後3日間では、テルミサルタン80mg/日を投与した患者では、尿中ナトリウム排泄は有意に増加していた。投与開始から15日後には、高用量のテルミサルタンを投与した患者において1日あたりの総ナトリウム排泄量が多い傾向が認められたが、群間で有意差は認められなかった。4週間の無作為割付プラセボ対照試験において、テルミサルタン40～120mg/日を投与した患者では血漿レニン活性およびAⅡ濃度の有意な上昇が認められた。テルミサルタンは高血圧患者においてカリウム保持作用を示し、ヒドロクロチアジドとの2剤併用投与において、ヒドロクロチアジドのカリウム排泄作用を抑制した。高血圧患者に対するテルミサルタン40mg/日による治療により、全身血管抵抗は減少し、全身血管および上腕動脈の柔軟性が高くなった。2型糖尿病および高血圧を合併した患者を対象とした3週間の無作為割付二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験において、テルミサルタン40mg/日により動脈の硬化度が減少した。高血圧に軽・中等度の左室肥大を合併した患者にテルミサルタン40または80mg/日を9ヵ月間投与することにより、投与開始前と比較して、血圧および左室(LV)重量係数の有意な減少が認められた。安定した軽・中等度のうっ血性心不全患者を対象とした多施設無作為割付二重盲検プラセボ対照試験において、ACE阻害薬投与中止の7日後にテルミサルタン10～80mgを単回投与することにより循環動態パラメータが改善された。軽・中等度の心不全患者を対象とした無作為割付二重盲検多施設試験において、エナブラプリル10mg、1日2回をテルミサルタン10～40mg/日に変更して12週間投与したが、運動能、駆出率、NYHA(New York Heart Association)心機能分類およびQOL(quality of life)スコアに有意な変化は認められなかった。＜体内薬物動態＞初回通過で代謝が飽和するため、テルミサルタンの経口投与によるバイオアベイラビリティは投与量に依存し(40mg単回経口投与では42.4%)、経口投与による最大血漿中濃度(Cmax)は投与量に比例しない。テルミサルタン40mgを食物と一緒に服用すると、バイオアベイラビリティは6%低下し、テルミサルタンの服用における食事の影響はわずかであると考えられた。血漿中濃度が定常状態に達するのは投与開始のおよそ5～7日後であった。高齢女性に対するテルミサルタン120mg/日、7日間投与後の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は男性の1.2倍であった。テルミサルタンは組織に広く分布し(健康人男性における定常状態でのみかけの分布容積は平均460～510L)、アルブミン、 α -1酸性糖タンパク、 γ -グロブリンおよびリボタンパクなどの血漿タンパクとの結合率は高い(99.5%)。薬理的に不活性なアシルグルクロン酸抱合体のみがテルミサルタンの代謝物であり、40mg単回投与後、循環血漿中に16%認められる。胆汁-糞便中排泄がテルミサルタンおよびその代謝物の一次排泄経路である。健康人および高血圧患者におけるテルミサルタンの平均消失半減期は約24時間であった。透析施行中の患者においては、健康人と比較して、テルミサルタンのCmax、AUC0-24およびAUC0- ∞ は減少し、血漿中で遊離している薬物の割合はおおよそ2倍になる。肝障害を有する患者では、テルミサルタンの絶対バイオアベイラビリティは増大し(97.2%に増大)、テルミサルタンのCmaxおよびAUC0-24は肝障害のある患者では健康人と比較しておおよそ3倍に増加した。健康人男性においてテルミサルタンの投与によるワルファリンの国際標準比(INR)の変化は認められなかった。健康人男性におけるジゴキシンのAUCおよびCmaxは、テルミサルタンの併用によって上昇した。ジゴキシンのCminの上昇は相互作用が発現しないとされる範囲内

であったが、テルミサルタンとの併用療法期間中は血清ジゴキシン濃度のモニターを行う必要がある。テルミサルタンは、アムロジピン、グリベンクラミド(グリブライド)、ヒドロクロロチアジド、イブプロフェン、パラセタモール(アセトアミノフェン)またはシンバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。＜治療効果＞・プラセボ対照試験および用量検討試験軽・中等症高血圧または収縮期高血圧患者を対象とした無作為割付二重盲検多施設臨床試験において、テルミサルタン20～160mg、1日1回経口投与により、仰臥位SBPおよびDBP(一次評価項目)は、トラフおよび24時間投与間隔全体において、プラセボと比較して持続的かつ有意に低下した。一般に、テルミサルタン20～160mg/日による有意な用量反応相関性は認められなかったが、例外として、1試験でSBPにおける統計学的に有意な線形の用量反応相関性が認められた。軽・中等症高血圧患者においては、テルミサルタン80mg、1日1回投与以上の用量を投与しても、それ以上の降圧は認められなかった。テルミサルタンは一般に黒人よりも白人に対してより有効であったが、黒人患者においても臨床的に意義のある降圧が認められた。・その他の降圧薬との比較軽・中等症高血圧患者232～533例を対象とした無作為割付二重盲検多施設用量反応性試験において、降圧効果を一次評価項目として、テルミサルタンを1日1回、40～80または120mg漸増投与した場合の降圧は、アムロジピン5～10mgを1日1回、漸増投与、またはアテノロール50～100mgを1日1回漸増投与した場合と同等であった(降圧が不十分な場合にはヒドロクロロチアジドを併用した例を含む)。自由行動下自動血圧測定(ABPM)において、テルミサルタン40～120mg漸増投与は、アムロジピン5～10mg漸増投与と比較して、夜間および次回投与前の4時間においてより優れた血圧コントロールを示した。軽・中等症高血圧患者を対象とした4～52週間の無作為割付二重盲検試験において、テルミサルタンを1日1回、20～80または(降圧が不十分な場合は)160mgまで漸増投与した場合の効果は、エナラプリル5～20mgを1日1回漸増投与またはリシノプリル10～40mgを1日1回漸増投与した場合(降圧が不十分である場合にはヒドロクロロチアジドの追加)と同等であり、テルミサルタン40～160mg、1日1回投与の降圧効果は、エナラプリル20mg、1日1回と比較して同等以上であり、リシノプリル20mg、1日1回投与と同等であった。中等度の腎障害を合併した軽・中等症高血圧では、テルミサルタン40～80mg/日漸増投与とエナラプリル10～20mg/日漸増投与は(降圧が不十分な場合はフロセミド(フルセミド)を併用)、同等の降圧を示した。テルミサルタン80mg、1日1回による降圧は、投与後18時間～24時間の間、および24時間の投与間隔全体におけるABPMによる測定において、ロサルタン50mg、1日1回またはバルサルタン80mg、1日1回投与よりも有効であり、ロサルタン50mgとヒドロクロロチアジド12.5mg併用、1日1回と同等であった。これらの無作為割付試験は軽・中等症高血圧患者を対象に実施され、2試験は盲検化されておらず、1試験は二重盲検化されていた。重症高血圧患者を対象とした無作為割付非盲検多施設試験において、テルミサルタン80～160mg/日の漸増投与により、エナラプリル20～40mg/日漸増投与(単独療法で降圧が不十分な患者に対してはヒドロクロロチアジド25mg/日およびアムロジピン5mg/日を順次併用投与)と同等の降圧が認められた。・ヒドロクロロチアジドとの併用および比較軽・中等症高血圧患者を対象とした無作為割付二重盲検試験において、テルミサルタン40または80mg/日とヒドロクロロチアジド12.5mg/日の併用(試験によっては両剤の用量を固定)は、両剤の単独投与よりも有効であった。同じ患者群において、テルミサルタンの単独療法はヒドロクロロチアジドの単独療法よりも降圧において全般に有効であったが、両剤の収縮期高血圧患者における有効性は同等であった。非比較の長期試験2試験において、テルミサルタン40もしくは80mgの1日1回単独投与、または他の降圧薬との併用により、1年まで(患者の約64%)、または3年を超える(患者の84%)持続的な降圧が認められた。＜忍容性＞ 5,300例を超える患者(プラセボ対照試験の1,758例を含む)について忍容性に関するデータが集積されており、テルミサルタンによる有害事象は一般に軽度かつ一過性であり、発現率はプラセボ投与患者のものと同等であった。テルミサルタンで、プラセボよりも明らかに高い発現率を示した有害事象は、腰痛(2.6% vs 0.9%)、下痢(2.8% vs 1.1%)および上気道感染(6.7% vs 5.1%)のみであり、頭痛はテルミサルタンよりもプラセボで高頻度に認められた(7.1% vs 15.1%)[統計学的分析の報告なし]。有害事象による投与中止は、テルミサルタン投与患者で2.8%およびプラセボ投与患者で6.1%であった。二重盲検法または非盲検法による無作為割付比較試験において、テルミサルタンの忍容性はアムロジピンまたはアテノロール(ヒドロクロロチアジド併用例を含む)、他のAⅡ受容体拮抗薬(バルサルタンおよびロサルタン)およびヒドロクロロチアジド単独またはテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとの併用(テルミサルタン40または80mgと一定用量のヒ

		ドロクロロチアジドの併用例を含む)と同等であったが、アムロジピンではテルミサルタンと比較して浮腫が多かった。テルミサルタンは、リシノプリルおよびエナラプリルなどのACE阻害薬とも同等以上の忍容性を示した。さらに、ACE阻害薬による咳の既往歴のある患者を対象とした試験において、空咳を一次評価項目とした場合、テルミサルタン投与患者における空咳の発現率は、リシノプリルと比較して有意に低かった(15.6% vs 60%; P=0.001)。重症高血圧患者において、テルミサルタンおよびエナラプリルは両剤とも、ヒドロクロロチアジドおよびアムロジピンとの併用において同等の忍容性を示した。＜用法・用量＞テルミサルタンは、単独またはその他の降圧薬との併用により、高血圧の治療に適用される。通常の推奨用量は40mg、1日1回である。患者によっては20mg/日でも有効である。降圧が不十分な患者に対しては、投与量を最大80mg、1日1回まで増量できる。最大の降圧効果は、通常、治療開始から4～8週後に得られる。ヒドロクロロチアジドはテルミサルタンの降圧作用を補完するため、患者によってはテルミサルタンとサイアザイド系利尿薬との併用が有効である。テルミサルタンの効果は食事によって影響されにくい。年齢、性別または腎機能による投与量調節は不要である。肝障害を有する患者にはテルミサルタンを慎重に投与することが推奨されており、用量が40mg/日を超えてはならない。血管内容積の低下した患者においても、慎重に投与することが推奨されている。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）		
対象とする年齢の小児のPKデータ		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
該当資料なし	該当資料なし	
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
薬理と治療 30(Suppl.1);639-660:2002	軽症・中等症本態性高血圧患者280例を対象に二重盲検群間比較法により、テルミサルタン20,40,80mg、あるいは対照薬マレイン酸エナラプリルの5,10,20mgをダブルダミー法を用いて1日1回、12週間投与したところ、テルミサルタンの有効率は76.0%と高い有効率を示し、エナラプリルに対する本薬の非劣性が検証できた。安全性ではテルミサルタンで咳の発現頻度は有意に低率であった。以上の結果から、本薬は軽症・中等症本態性高血圧症に対して医療上の有用性が確立しているマレイン酸エナラプリルに対し、有効性で劣ることは無く、安全性に優れる降圧薬であることが明らかになり、有用な薬剤である事が示唆された。	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
該当文献なし		
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		
開発が行われなかった理由		
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況