

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 2013 に準拠して作成

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/利尿薬合剤
日本薬局方 テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠

テルチア[®]配合錠 AP/BP 「トーワ」

TELTHIA[®] COMBINATION TABLETS AP “TOWA” / COMBINATION TABLETS BP “TOWA”

製 品 名	テルチア配合錠 AP「トーワ」	テルチア配合錠 BP「トーワ」
剤 形	フィルムコーティング錠	
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること	
規 格 ・ 含 量	1錠中 日局 テルミサルタン 40mg 日局 ヒドロクロロチアジド 12.5mg 含有	1錠中 日局 テルミサルタン 80mg 日局 ヒドロクロロチアジド 12.5mg 含有
一 般 名	和 名：テルミサルタン (JAN) ヒドロクロロチアジド (JAN) 洋 名：Telmisartan (JAN、INN) Hydrochlorothiazide (JAN)	
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2017年 2月 15日	
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2017年 6月 16日	
発 売 年 月 日	2017年 6月 16日	
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	販 売：ニプロ株式会社 製造販売元：東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/	

本IFは2020年2月改訂(第5版、その他の注意の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	32
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	38
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	39
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	39
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	39
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	39
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	39
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	40
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	40
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	41
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	41
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	41
7. 溶出性	11	3. 貯法・保存条件	41
8. 生物学的試験法	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	22	5. 承認条件等	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	22	6. 包装	41
11. 力価	22	7. 容器の材質	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	22	8. 同一成分・同効薬	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	22	9. 国際誕生年月日	42
14. その他	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
V. 治療に関する項目	23	11. 薬価基準収載年月日	42
1. 効能・効果	23	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	42
2. 用法・用量	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
3. 臨床成績	23	14. 再審査期間	42
VI. 薬効薬理に関する項目	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	16. 各種コード	43
2. 薬理作用	25	17. 保険給付上の注意	43
VII. 薬物動態に関する項目	26	XI. 文 献	44
1. 血中濃度の推移・測定法	26	1. 引用文献	44
2. 薬物速度論的パラメータ	28	2. その他の参考文献	44
3. 吸収	28	XII. 参考資料	44
4. 分布	28	1. 主な外国での発売状況	44
5. 代謝	29	2. 海外における臨床支援情報	44
6. 排泄	29	XIII. 備 考	45
7. トランスポーターに関する情報	29	その他の関連資料	45
8. 透析等による除去率	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠は胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/利尿薬合剤であり、本邦では 2009 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、テルチア配合錠 AP「トーワ」及びテルチア配合錠 BP「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月にそれぞれ承認を取得、2017 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：テルチア配合錠 AP「トーワ」及びテルチア配合錠 BP「トーワ」は、高血圧症に対して、通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg)を経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、そう痒、めまい、白血球減少、ほてり、腹痛、視覚異常、咽頭炎、血清クレアチニン上昇、高コレステロール血症、関節痛、低カリウム血症、インフルエンザ様症状等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、低ナトリウム血症、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、再生不良性貧血、溶血性貧血、間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障、壊死性血管炎、全身性紅斑性狼瘡の悪化があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤的特性

- ・錠剤表面に製品名を、裏面に配合成分略名と含量を鮮明な文字で印刷。
- ・個装箱に、変動情報（使用期限、製造番号）を含んだ GS1 コードなど必要な情報を記載し、ハサミを使わずに切り取って在庫管理に活用できる“切り取りラベル”を採用。
- ・バラ包装はキャップ等へ貼付が可能な副片ラベルを採用。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

テルチア配合錠 AP「トーワ」
テルチア配合錠 BP「トーワ」

(2) 洋 名

TELTHIA COMBINATION TABLETS AP “TOWA”
TELTHIA COMBINATION TABLETS BP “TOWA”

(3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会が保有する登録商標「テルチア」を使用。

テルチア+配合錠+AP/BP+「トーワ」

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

テルミサルタン(JAN)
ヒドロクロロチアジド (JAN)

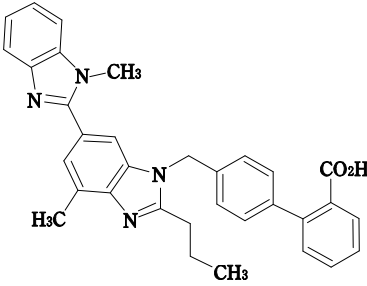
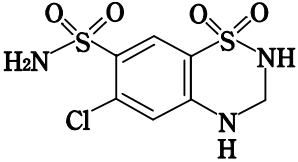
(2) 洋 名(命名法)

Telmisartan (JAN、INN)
Hydrochlorothiazide (JAN、INN)

(3) ステム

有効成分名	ステム
テルミサルタン	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan
ヒドロクロロチアジド	チアジド系利尿薬：-thiazid

3. 構造式又は示性式

有効成分名	構造式
テルミサルタン	
ヒドロクロロチアジド	

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
テルミサルタン	$C_{33}H_{30}N_4O_2$	514.62
ヒドロクロロチアジド	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$	297.74

5. 化学名(命名法)

有効成分名	化学名
テルミサルタン	4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid(IUPAC)
ヒドロクロロチアジド	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

有効成分名	CAS登録番号
テルミサルタン	144701-48-4
ヒドロクロロチアジド	58-93-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分名	性状
テルミサルタン	白色～微黄色の結晶性の粉末である。
ヒドロクロロチアジド	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

テルミサルタン

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
ギ酸	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

ヒドロクロロチアジド

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
アセトン	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(95)	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
水	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

有効成分名	融点(分解点)
テルミサルタン	該当資料なし
ヒドロクロロチアジド	約 267°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

有効成分名	確認試験法
テルミサルタン	日局「テルミサルタン」の確認試験による
ヒドロクロロチアジド	日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

有効成分名	定量法
テルミサルタン	日局「テルミサルタン」の定量法による
ヒドロクロロチアジド	日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名	テルチア配合錠 AP「トローワ」			テルチア配合錠 BP「トローワ」			
剤形の区別	フィルムコーティング錠						
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠						
本体表示	表	テルチア AP トローワ			テルチア BP トローワ		
	裏	テルミ 40 ヒドロクロロ 12.5			テルミ 80 ヒドロクロロ 12.5		
外形	表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 	
錠径(mm)	8.6			11.2			
厚さ(mm)	4.2			4.9			
質量(mg)	253			463			

(2) 製剤の物性

製品名	テルチア配合錠 AP「トローワ」	テルチア配合錠 BP「トローワ」
硬度	146N(14.9kg 重)	188N(19.2kg 重)

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

テルチア配合錠 AP「トローワ」

1 錠中 日局 テルミサルタン 40mg
日局 ヒドロクロロチアジド 12.5mg
を含有する。

テルチア配合錠 BP「トローワ」

1 錠中 日局 テルミサルタン 80mg
日局 ヒドロクロロチアジド 12.5mg
を含有する。

(2) 添加物

テルチア配合錠 AP/BP「トーフ」

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
溶解補助剤	メグルミン
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	メタケイ酸アルミン酸 Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク
着色剤	黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

テルチア配合錠 AP「トーフ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡黄色の フィルムコーティング錠	同左
テルミサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	87.1~103.0	88.3~102.6
	含量(%)	99.3~100.7	99.2~100.6
ヒドロクロロ	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	81.0~96.0	75.4~92.6
	含量(%)	99.7~102.6	99.6~102.0

テルチア配合錠 BP「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡黄色の フィルムコーティング錠	同左
テルミサルタン	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	78.1~101.3*	80.1~101.6
	含量(%)	99.3~100.2	98.9~100.2
ヒドロクロロ チアジド	確認試験	適合	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	88.7~102.5	89.1~103.7
	含量(%)	98.6~101.2	99.8~101.5

*：12 錠中 10 錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2 ロット、n=1)

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、テルチア配合錠 AP「トーワ」及びテルチア配合錠 BP「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性

テルチア配合錠 AP「トーワ」³⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
テルミサルタン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
ヒドロクロロ チアジド	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成 11 年 8 月 20 日)」に準じて試験を実施した。

テルチア配合錠 BP「トーワ」⁴⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH)		光 (60 万 lx・hr)
			1 箇月	3 箇月	
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
テルミサルタン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	溶出性が低下した
ヒドロクロロ チアジド	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成 11 年 8 月 20 日)」に準じて試験を実施した。

(3) PTP 包装における安定性

テルチア配合錠 BP「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験項目	開始時	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	
外観	問題なし	問題なし	
テルミサルタン	溶出性	問題なし	問題なし
ヒドロクロロ チアジド		問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成 11 年 8 月 20 日)」に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

■目的

テルチア配合錠 AP「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

テルチア配合錠 AP「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下（600～1000 lx）

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

テルチア配合錠 AP「トーフ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

■ 結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点			
			配合前	配合直後	3 時間後	
テルチア 配合錠 AP 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 淡黄色のフィルム コーティング錠で あった	微黄白色のゼリー 剤に錠剤が包まれ ていた	微黄白色のゼリー 剤に膨潤し、崩壊 した錠剤が包まれ ていた	
		におい		レモン様のにおい であった	同左	
		テルミ サルタン	含量 (%)	試験製剤：99.5	98.9	99.3
			残存率 (%)		100.0	100.4
		ヒドロクロロ チアジド	含量 (%)	試験製剤：103.3	102.1	102.0
	残存率 (%)		100.0	99.9		

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

テルチア配合錠 AP/BP「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたテルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

テルチア配合錠 AP「トーワ」⁶⁾

1) テルミサルタン

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率は 85%以上のときは適合とする。

2) ヒドロクロロチアジド

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：75rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率は 80%以上のときは適合とする。

テルチア配合錠 BP「トーワ」⁷⁾

1) テルミサルタン

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率は 80%以上のときは適合とする。

2) ヒドロクロロチアジド

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：75rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率は 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

テルチア配合錠 AP「トーフ」⁸⁾

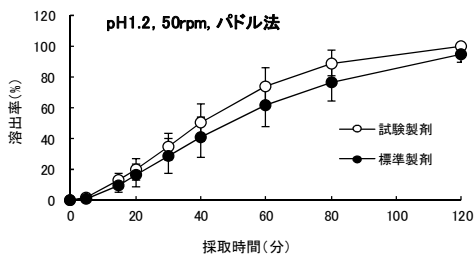
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたテルチア配合錠 BP「トーフ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

1. テルミサルタン

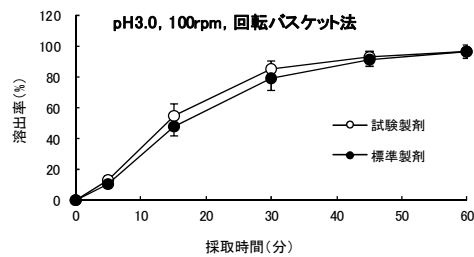
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テルチア配合錠AP「トーフ」

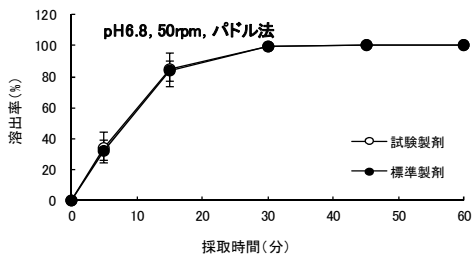
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法、回転バスケット法
 標準製剤 : テルチア配合錠BP「トーフ」



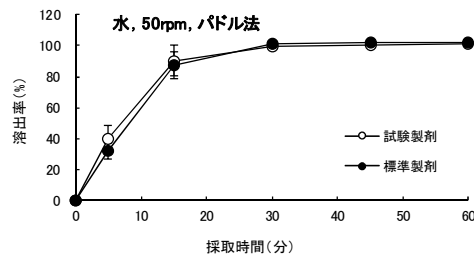
時間(分)	0	5	15	20	30	40	60	80	120
試験製剤	0	2.1	13.0	20.2	35.0	50.6	74.5	89.0	99.9
標準偏差	0	0.7	4.7	6.6	8.4	11.9	12.0	8.2	1.5
標準製剤	0	1.2	10.0	16.3	28.9	41.4	61.9	77.0	94.9
標準偏差	0	0.7	4.6	7.1	11.0	13.1	14.3	12.9	5.2



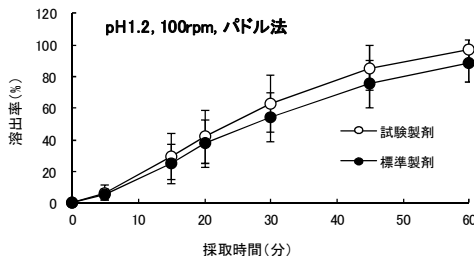
時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	13.3	54.8	85.1	93.0	96.5
標準偏差	0	2.4	8.1	5.4	4.0	4.5
標準製剤	0	10.4	47.7	79.2	91.9	97.1
標準偏差	0	2.5	6.0	7.7	4.7	2.6



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	34.0	84.5	99.5	100.3	100.1
標準偏差	0	9.9	11.0	1.3	0.7	0.8
標準製剤	0	32.5	83.8	99.9	100.7	100.5
標準偏差	0	6.5	6.5	0.8	0.5	0.7



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	39.8	90.1	99.9	100.6	100.8
標準偏差	0	9.2	9.9	1.6	1.2	1.1
標準製剤	0	32.2	87.3	101.6	102.1	102.3
標準偏差	0	5.3	8.8	0.8	0.8	0.8



時間(分)	0	5	15	20	30	45	60
試験製剤	0	6.7	29.4	42.1	62.8	85.3	96.8
標準偏差	0	5.0	14.4	16.6	18.0	14.1	6.5
標準製剤	0	5.3	25.1	37.9	54.6	75.5	88.1
標準偏差	0	3.6	12.4	14.9	15.4	14.8	11.3

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	f2 関数 の値	同等性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
パドル法 50	pH 1.2	20	20.2	16.3	/	49.8	f2 関数の値が 50 以上	適
		40	50.6	41.4				
		60	74.5	61.9				
		80	89.0	77.0				
	pH 6.8	15	84.5	83.8	0.7	標準製剤の平均溶出 率の±10%以内	適	
水	15	90.1	87.3	/	/	試験製剤が 15 分以 内に平均溶出率 85% 以上溶出	適	
回転バス ケット法 100	pH3.0	15	54.8	47.7	7.1	/	標準製剤の平均溶出 率の±10%以内	適
		30	85.1	79.2	5.9			
パドル法 100	pH 1.2	20	42.1	37.9	4.2	/	標準製剤の平均溶出 率の±10%以内	適
		60	96.8	88.1	8.7			

(n=12)

②最終比較時点における試験剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値 ～ 最大値 (%)	(b)平均溶出 率の15%の 範囲 (%)	(c)平均溶 出率の± 25%の範 囲 (%)	(a) が (b) を 超え た数	(a) が (c) を 超え た数	同等性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)							
パドル法 50	pH 1.2	80	77.9 ～101.7	74.0 ～104.0	64.0 ～114.0	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH 6.8	15	64.4 ～98.3	69.5 ～99.5	59.5 ～109.5	1	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	水	15	71.4 ～100.7	75.1 ～105.1	65.1 ～115.1	1	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
回転バスケット法 100	pH 3.0	30	76.4 ～92.9	70.1 ～100.1	60.1 ～110.1	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
パドル法 100	pH 1.2	60	85.6 ～104.4	81.8 ～111.8	71.8 ～121.8	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

2. ヒドロクロロチアジド

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

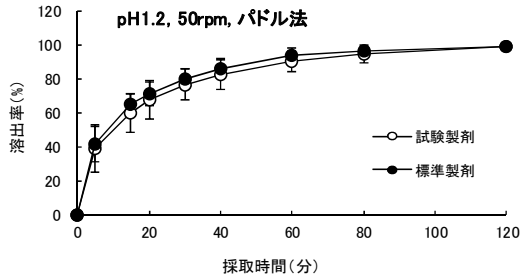
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : テルチア配合錠AP「トーフ」

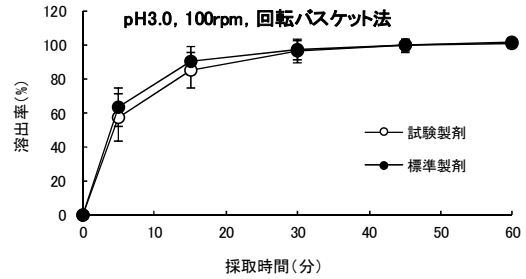
検体数 : n=12

試験法 : パドル法、回転バスケット法

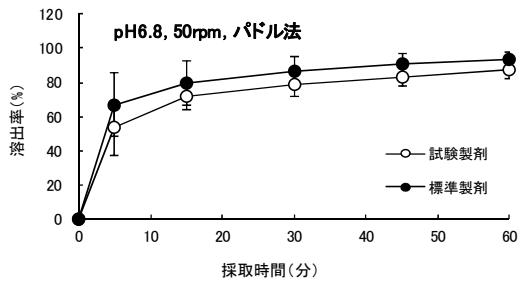
標準製剤 : テルチア配合錠BP「トーフ」



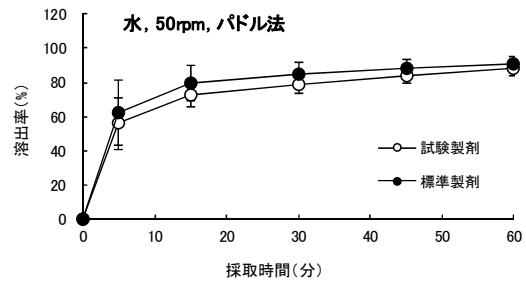
時間(分)	0	5	15	20	30	40	60	80	120
試験製剤	0	39.2	60.4	67.8	76.9	83.2	90.8	94.6	99.3
標準偏差	0	13.5	11.4	11.4	9.3	9.2	6.1	4.6	2.0
標準製剤	0	42.3	65.3	71.5	79.9	86.1	93.8	96.8	99.1
標準偏差	0	10.5	6.1	6.7	6.2	5.2	4.3	3.5	2.8



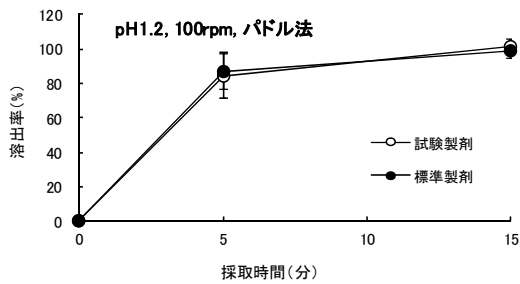
時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	57.9	85.5	96.4	100.1	101.5
標準偏差	0	13.8	10.4	6.7	4.0	2.8
標準製剤	0	63.5	91.0	97.4	100.1	101.7
標準偏差	0	11.5	8.4	6.1	3.8	1.3



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	53.6	72.3	78.9	83.4	87.5
標準偏差	0	16.0	8.1	6.6	5.4	5.0
標準製剤	0	67.0	79.6	86.3	90.8	93.4
標準偏差	0	18.4	13.3	8.5	6.2	4.4



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	56.0	72.5	79.0	84.1	88.0
標準偏差	0	15.1	6.9	5.7	4.7	4.4
標準製剤	0	62.7	79.7	85.0	88.4	90.8
標準偏差	0	19.1	10.6	7.0	5.1	4.1



時間(分)	0	5	15
試験製剤	0	84.5	101.7
標準偏差	0	12.7	3.6
標準製剤	0	87.0	99.0
標準偏差	0	10.5	4.4

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	同等性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時 間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
パドル法 50	pH 1.2	15	60.4	65.3	-4.9	標準製剤の 平均溶出率の±10%以内	適
		40	83.2	86.1	-2.9		
	pH 6.8	15	72.3	79.6	-7.3	標準製剤の 平均溶出率の±10%以内	適
		30	78.9	86.3	-7.4		
	水	15	72.5	79.7	-7.2	標準製剤の 平均溶出率の±10%以内	適
		30	79.0	85.0	-6.0		
回転バス ケット法 100	pH3.0	15	85.5	91.0		試験製剤が 15 分以内に平均 溶出率 85%以上溶出	適
パドル法 100	pH 1.2	15	101.7	99.0		試験製剤が 15 分以内に平均 溶出率 85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値 ～ 最大値 (%)	(b)平均 溶出率の 15%の範 囲 (%)	(c)平均溶 出率の± 25%の範 囲 (%)	(a) が (b) を 超え た数	(a) が (c) を 超え た数	同等性の 判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)							
パドル法 50	pH 1.2	40	63.2 ～94.8	68.2 ～98.2	58.2 ～108.2	1	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH 6.8	30	67.7 ～92.0	63.9 ～93.9	53.9 ～103.9	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	水	30	71.2 ～86.6	64.0 ～94.0	54.0 ～104.0	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
回転バスケット法 100	pH 3.0	15	70.8 ～98.0	70.5 ～100.5	60.5 ～110.5	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
パドル法 100	pH 1.2	15	95.2 ～107.4	86.7 ～116.7	76.7 ～126.7	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、テルチア配合錠 AP「トローワ」と、標準製剤(テルチア配合錠 BP「トローワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

テルチア配合錠 BP「トーワ」⁹⁾

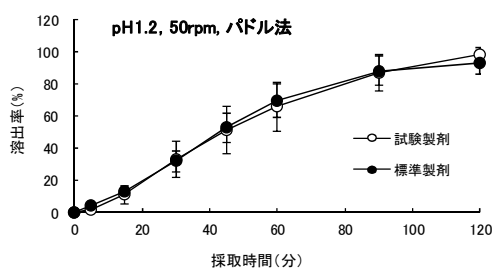
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. テルミサルタン

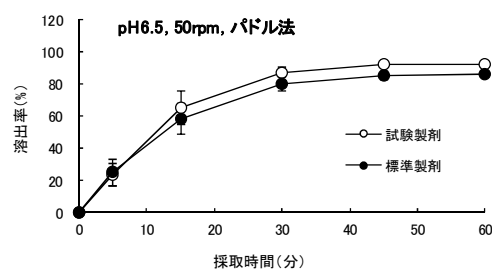
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH6.5、pH7.5、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テルチア配合錠BP「トーワ」

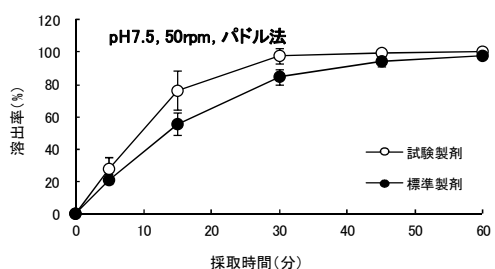
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 配合錠、テルミサルタンとして80mg



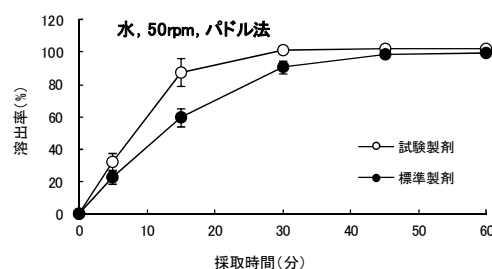
時間(分)	0	5	15	30	45	60	90	120
試験製剤	0	1.6	11.4	33.2	51.5	66.2	87.2	98.4
標準偏差	0	0.8	5.6	11.4	14.4	15.2	11.0	4.2
標準製剤	0	4.5	13.5	32.2	52.9	70.1	88.4	93.4
標準偏差	0	0.5	2.6	6.4	9.1	10.5	9.4	7.4



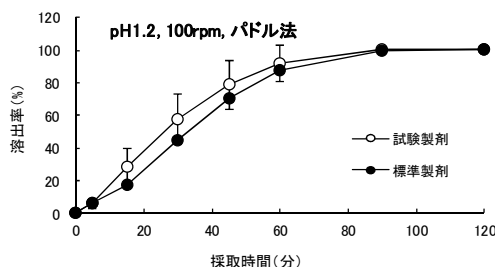
時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	23.5	65.8	87.3	92.3	92.5
標準偏差	0	6.9	10.5	3.1	1.2	0.8
標準製剤	0	25.1	58.6	80.4	85.2	86.6
標準偏差	0	8.3	9.4	4.6	2.5	1.7



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	27.7	76.1	97.4	99.8	100.1
標準偏差	0	7.4	12.1	4.5	1.1	0.7
標準製剤	0	21.2	55.5	84.4	94.2	97.9
標準偏差	0	3.1	6.8	5.0	3.3	2.1



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	32.2	87.3	101.6	102.1	102.3
標準偏差	0	5.3	8.8	0.8	0.8	0.8
標準製剤	0	22.5	59.4	90.6	98.8	99.9
標準偏差	0	3.7	5.4	4.1	1.8	1.4



時間(分)	0	5	15	30	45	60	90	120
試験製剤	0	6.0	28.5	57.4	78.7	92.2	100.2	100.7
標準偏差	0	3.0	11.5	15.3	15.0	11.0	1.1	0.5
標準製剤	0	6.4	17.6	44.5	70.2	88.0	99.9	100.6
標準偏差	0	0.9	1.1	2.5	2.0	1.5	1.0	1.3

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH 1.2	30	33.2	32.2	1.0	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		90	87.2	88.4	-1.2		
	pH 6.5	15	65.8	58.6	7.2	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		45	92.3	85.2	7.1		
	pH 7.5	15	76.1	55.5	20.6	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	不適
		30	97.4	84.4	13.0		
水	15	87.3	59.4	27.9	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	不適	
	30	101.6	90.6	11.0			
100	pH 1.2	30	57.4	44.5	12.9	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		60	92.2	88.0	4.2		

(n=12)

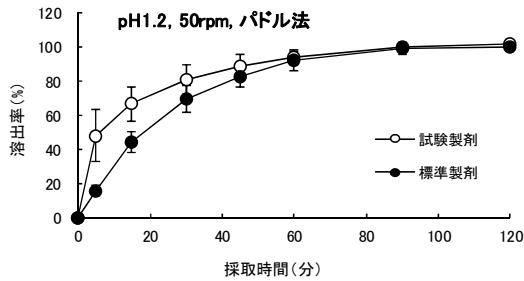
上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似していない。

2. ヒドロクロロアジド

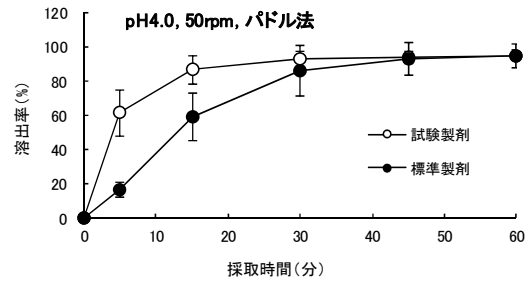
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テルチア配合錠BP「トローワ」

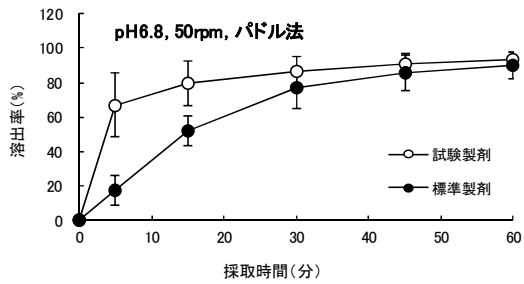
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、ヒドロクロロアジドとして12.5mg



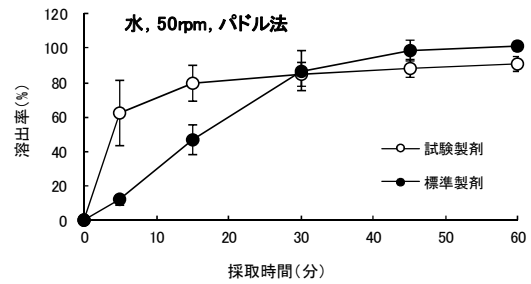
時間(分)	0	5	15	30	45	60	90	120
試験製剤	0	48.2	66.8	81.0	89.0	94.3	100.4	102.3
標準偏差	0	15.3	10.2	8.5	6.6	4.3	2.1	1.8
標準製剤	0	16.0	44.4	69.7	83.2	92.0	99.0	100.1
標準偏差	0	2.9	6.3	8.0	6.9	5.8	3.3	2.6



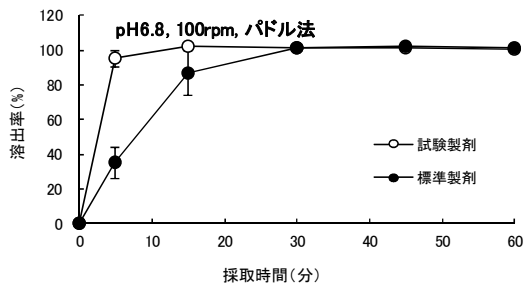
時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	61.8	86.8	93.4	94.3	95.2
標準偏差	0	13.3	8.4	4.4	3.6	3.0
標準製剤	0	17.1	59.3	86.1	93.0	94.8
標準偏差	0	4.3	14.0	14.8	9.6	7.1



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	67.0	79.6	86.3	90.8	93.4
標準偏差	0	18.4	13.3	8.5	6.2	4.4
標準製剤	0	17.3	51.9	77.3	85.5	89.9
標準偏差	0	8.6	8.9	12.2	10.3	8.0



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	62.7	79.7	85.0	88.4	90.8
標準偏差	0	19.1	10.6	7.0	5.1	4.1
標準製剤	0	12.0	46.8	86.8	98.6	101.0
標準偏差	0	2.8	8.9	11.9	6.1	2.7



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験製剤	0	95.3	101.8	101.5	101.0	100.8
標準偏差	0	4.7	1.2	0.9	0.8	0.8
標準製剤	0	35.1	86.8	101.7	102.0	101.7
標準偏差	0	8.9	13.2	1.4	1.2	1.2

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	f2 関数 の値	類似性の判定基 準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
50	pH 1.2	15	66.8	44.4	22.4		標準製剤の平均 溶出率の ±15%以内	不適
		45	89.0	83.2	5.8			
	pH 4.0	15	86.8	59.3	27.5		標準製剤の平均 溶出率の±15% 以内	不適
		30	93.4	86.1	7.3			
	pH 6.8	15	79.6	51.9	27.7		標準製剤の平均 溶出率の±15% 以内	不適
		45	90.8	85.5	5.3			
	水	15	79.7	46.8		35.0	f2 関数の値が 42 以上	不適
		30	85.0	86.8				
		45	88.4	98.6				
100	pH 6.8	15	101.8	86.8			15 分以内に平 均 85%以上	適

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、テルチア配合錠 BP「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

4-アミノ-6-クロロベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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。

2. 用法・用量

成人には1日1回1錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40 mg/12.5 mg又は80 mg/12.5 mg）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】

- ・原則として、テルミサルタン40 mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40 mg/12.5 mgの投与を、テルミサルタン80 mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40 mg/12.5 mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80 mg/12.5 mgの投与を検討すること。
- ・肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40 mg/12.5 mgを超えて投与しないこと。（「慎重投与」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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
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、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン
- (2) チアジド系利尿薬
トリクロルメチアジド、インダパミド、クロルタリドン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. テルミサルタン¹⁰⁾

内因性昇圧物質のアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。なお、本薬のAT₁受容体親和性は高く、作用が持続的である。

2. ヒドロクロチアジド¹¹⁾

腎遠位尿細管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

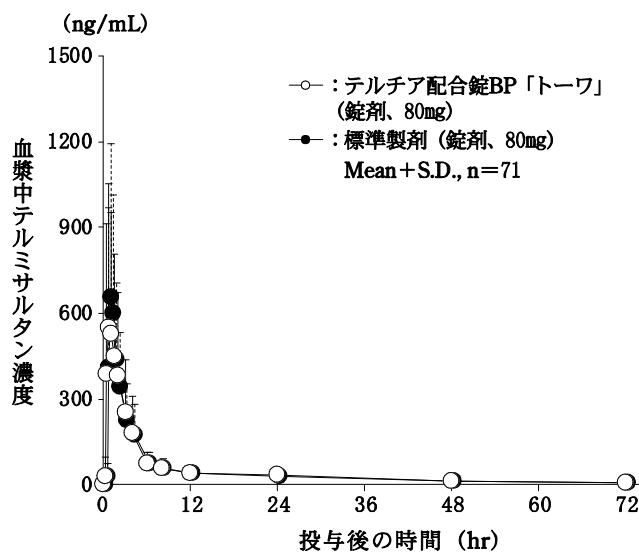
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) テルチア配合錠 BP「トーフ」¹²⁾

テルチア配合錠 BP「トーフ」と標準製剤を、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80 mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5 mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（テルミサルタン（n=71）及びヒドロクロロチアジド（n=24））して血漿中テルミサルタン及びヒドロクロロチアジド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) テルミサルタン



薬物動態パラメータ

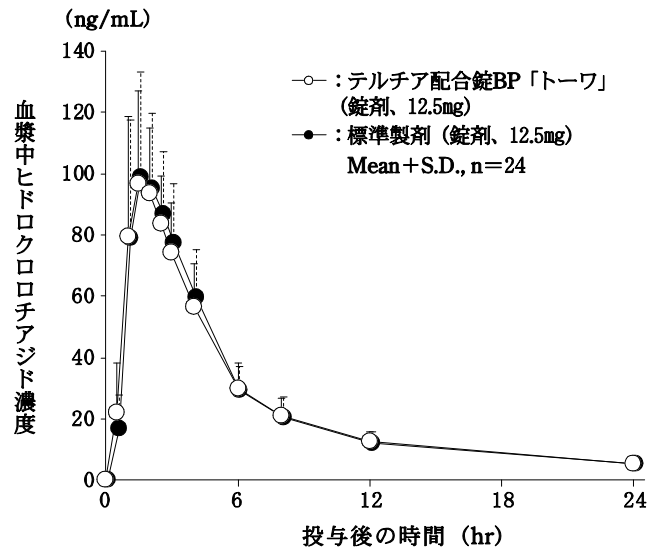
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テルチア配合錠BP「トーフ」 (錠剤, 80mg)	3130±1692	728.97±507.74	1.296±0.849	21.7±9.1*
標準製剤 (錠剤, 80mg)	3054±1570	796.33±542.29	1.102±0.778	24.6±15.0

(Mean±S. D., n=71)

* : n=70

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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) ヒドロクロロチアジド



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テルチア配合錠BP「トワ」 (錠剤, 12.5mg)	583.7 ± 115.7	109.013 ± 23.230	1.65 ± 0.60	8.22 ± 1.20
標準製剤 (錠剤, 12.5mg)	584.7 ± 149.2	107.330 ± 29.432	1.88 ± 0.63	8.39 ± 1.51

(Mean ± S. D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

テルチア配合錠 BP「トーワ」¹²⁾

1)テルミサルタン

kel : $0.03698 \pm 0.01349 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2)ヒドロクロロチアジド

kel : $0.0864 \pm 0.0148 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

VIII. 7. 相互作用の項を参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

VIII. 7. 相互作用の項を参照

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

VIII. 9. 過量投与の項を参照

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルフォアミド誘導体)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女性(「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)
- 4) 無尿の患者又は血液透析中の患者[本剤の効果が期待できない。]
- 5) 急性腎不全の患者[腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- 6) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者[低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
- 7) 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)[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。(「重要な基本的注意」の項参照)]
- 8) デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ・原則として、テルミサルタン 40 mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40 mg/12.5 mgの投与を、テルミサルタン 80 mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40 mg/12.5 mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80 mg/12.5 mgの投与を検討すること。
- ・肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40 mg/12.5 mgを超えて投与しないこと。(「慎重投与」の項参照)

5. 慎重投与内容とその理由

【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) 血清カリウム値異常の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 肝障害・肝疾患のある患者[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。ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。]

- 4) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- 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）
- 7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- 8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
- 9) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれることがある。〕
- 10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
- 11) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者（「相互作用」の項参照）
- 12) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。〕
- 13) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強される。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本剤は、テルミサルタン 40 mgあるいは 80 mgとヒドロクロチアジド 12.5 mgとの配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロチアジド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) 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ため、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) 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者においては、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。
- 4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるため、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- 5) 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ため、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ため、血清カリウム値に注意すること。
- 6) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73 m²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。
- 7) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。
- 8) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるため、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- 9) 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ため、特に厳重な減塩療法中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。
- 10) 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ため、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。
- 11) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

- 12) 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。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。
- 13) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- 14) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- 15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7. 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、テルミサルタンは肝代謝酵素P-450では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

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
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロロチアジド：いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

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
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	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。 ヒドロクロロチアジドとの併用により、ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	テルミサルタン：機序不明。 ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
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。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド：腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン	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。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	テルミサルタン：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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。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：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る可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド：これらの薬剤の中樞抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド：あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド：血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤 ニトログリセリン 等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	ヒドロクロロチアジド：作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジド及び糖質副腎皮質ホルモン剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	ヒドロクロロチアジド：グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従ってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU 剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：コレステラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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し、適切な処置を行うこと。

- (1) **血管浮腫**：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**：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) **低ナトリウム血症**：けん怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- (4) **腎機能障害**：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。
- (5) **ショック、失神、意識消失**：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。特に厳重な減塩療法中、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。
- (6) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH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。
- (7) **低血糖**：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。
- (8) **アナフィラキシー**：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。
- (9) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- (10) **間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症**：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。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (11) **横紋筋融解症**：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。
- (12) **急性近視、閉塞隅角緑内障**：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。
- (13) **壊死性血管炎**
- (14) **全身性紅斑性狼瘡の悪化**

(3) その他の副作用

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。	
	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	光線過敏症、発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい ^{注3)} 、眠気、頭のぼんやり感、不眠、不安感、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
血液	貧血、白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器	低血圧、動悸、上室性頻脈、起立性低血圧、ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、徐脈、不整脈
消化器	下痢、鼓腸、胃炎、口渇、便秘、腹痛、消化不良、嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎、腭炎、唾液腺炎、腹部不快感
眼	視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇、LDH上昇等の肝機能異常
呼吸器	咳、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、喀痰増加、鼻閉
腎臓	高尿酸血症、血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇
代謝異常	脂質異常症（低比重リポ蛋白増加、トリグリセリド増加等）、低クロール性アルカローシス、糖尿病のコントロール不良
骨格筋	筋痙攣、関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎
電解質	低カリウム血症、血清カリウム上昇、低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
その他	頻尿、疲労、無力症、浮腫、胸痛、インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、けん怠感、CRP陽性、CK(CPK)上昇、脱力感、発熱、多汗、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス、しびれ、味覚異常

注2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

添付文書より抜粋

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導體）に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用	
	頻 度 不 明
過敏症 ^{注2)}	光線過敏症、発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅

注2) 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。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

- 1) 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)]
- 2) 他社が実施した国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者においてテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- 3) 高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンのAUC及びC_{max}に差はみられなかった。
- 4) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- 5) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 6) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。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。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- 2) 授乳中の女性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。[テルミサルタンでは、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15 mg/kg/日以上投与群で出生児の4日生存率の低下、50 mg/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。ヒドロクロロチアジドでは、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドにおいては、甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

13. 過量投与

過量投与

症状：テルミサルタンの過量服用（640 mg）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、本剤の過量服用（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320 mg/50 mg～400 mg/62.5 mg）により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

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。

- 1) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。
- 2) 低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

その他の注意

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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：処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

注意

分包後は吸湿して軟化することがあるので、多湿を避けて保存すること

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
テルチア配合錠 AP 「トーワ」	PTP 包装	100 錠
テルチア配合錠 BP 「トーワ」	PTP 包装	100 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
テルチア配合錠 AP 「トローワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
テルチア配合錠 BP 「トローワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミニウム・ポリエチレンラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ミコンビ配合錠 AP、ミコンビ配合錠 BP

同効薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

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、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン

チアジド系利尿薬・非チアジド系利尿薬

トリクロルメチアジド、インダパミド、クロルタリドン

9. 国際誕生年月日

2000 年 11 月 17 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
テルチア配合錠 AP「トローワ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00349000	
テルチア配合錠 BP「トローワ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00350000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
テルチア配合錠 AP「トローワ」	2017 年 6 月 16 日	
テルチア配合錠 BP「トローワ」	2017 年 6 月 16 日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
テルチア配合錠 AP 「トーワ」	125435802	2149113F1060	622543501
テルチア配合錠 BP 「トーワ」	125436502	2149113F2066	622543601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 AP)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 BP)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 AP)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 BP)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：一次包装品における安定性試験(錠 BP)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 AP)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 BP)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 AP)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 BP)
- 10) 第十七改正日本薬局方解説書, C-3297, 2016
- 11) 第十七改正日本薬局方解説書, C-4141, 2016
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 BP)
- 13) Pottegard A, et al. : J.Intern.Med. 282 : 322, 2017
- 14) Pedersen SA, et al. : J.Am.Acad.Dermatol. 78 : 673, 2018

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

ニフ。ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号

製造販売元

東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号