

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 2018(2019年更新版)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「トーフ」テルチア[®]配合錠 BP「トーフ」TELTHIA[®] COMBINATION TABLETS AP "TOWA" / COMBINATION TABLETS BP "TOWA"

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)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠 AP：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 配合錠 BP：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)、Hydrochlorothiazide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2017年 6月 16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	28
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	28
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	28
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	29
6. RMP の概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	29
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	32
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	35
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	37
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	37
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	38
IV. 製剤に関する項目	6	2. 毒性試験	38
1. 剤形	6	X. 管理的事項に関する項目	39
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 有効期間	39
4. 力価	7	3. 包装状態での貯法	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 取扱い上の注意	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 患者向け資材	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	7. 国際誕生年月日	39
9. 溶出性	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	39
10. 容器・包装	19	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	39
11. 別途提供される資材類	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
12. その他	19	11. 再審査期間	39
V. 治療に関する項目	20	12. 投薬期間制限に関する情報	39
1. 効能又は効果	20	13. 各種コード	40
2. 効能又は効果に関連する注意	20	14. 保険給付上の注意	40
3. 用法及び用量	20	XI. 文献	41
4. 用法及び用量に関連する注意	20	1. 引用文献	41
5. 臨床成績	20	2. その他の参考文献	41
VI. 薬効薬理に関する項目	23	XII. 参考資料	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	1. 主な外国での発売状況	42
2. 薬理作用	23	2. 海外における臨床支援情報	42
VII. 薬物動態に関する項目	24	XIII. 備考	43
1. 血中濃度の推移	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の関連資料	44
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27		
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	27		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		

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 年から製造販売されている。

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/BP「トロー」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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月に承認を取得、2017 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを有効成分とする胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/利尿薬合剤であり「高血圧症」の効能又は効果を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(2) 重大な副作用として血管性浮腫、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、急性呼吸窮迫症候群、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出、壊死性血管炎、全身性紅斑性狼瘡の悪化が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 錠剤の表面に製品名と規格、裏面に配合成分名と含量を印刷
- 規格間の識別性を考慮し、AP/BP を大きく表示、また、規格間で含量が異なる成分名 (テルミサルタン) の含量を大きく表示 (錠剤及び PTP シート)
(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- PTP シートに薬効 [高血圧の薬] を表示
- PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ること
で、最新の電子添文等を参照可能

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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owa」

テルチア[®]配合錠 BP「トowa」

(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・バイオシミラー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+「屋号」

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)

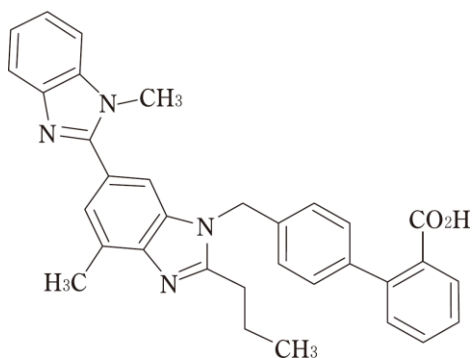
(3) ステム

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

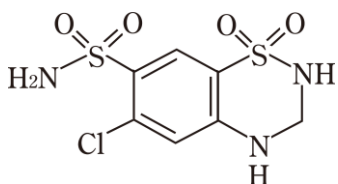
利尿薬、chlorothiazide 誘導体：-thiazid

3. 構造式又は示性式

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

テルミサルタン

分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

ヒドロクロロチアジド

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

5. 化学名（命名法）又は本質

テルミサルタン

4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-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*H*-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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

テルミサルタン

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

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

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。

ヒドロクロロチアジド

アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

テルミサルタン

該当資料なし

ヒドロクロロチアジド

融点：約 267℃（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、定量法

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

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

ヒドロクロチアジド

日局「ヒドロクロチアジド」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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		テルチア配合錠 AP「トーワ」	テルチア配合錠 BP「トーワ」
性状・剤形		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 トーワ	テルチア BP トーワ
	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		
直径(mm)		8.6	11.2
厚さ(mm)		4.2	4.9
質量(mg)		253	463

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	テルチア配合錠 AP「トーワ」	テルチア配合錠 BP「トーワ」
硬度	123N	188N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	テルチア配合錠 AP「トーワ」	テルチア配合錠 BP「トーワ」
1錠中の有効成分	日局 テルミサルタン…40mg 日局 ヒドロクロロチアジド…12.5mg	日局 テルミサルタン…80mg 日局 ヒドロクロロチアジド…12.5mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、メグルミン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、黄色三酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

テルチア配合錠 AP「トーフ」

(1) 加速試験³²⁾

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(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	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	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	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	81.0~96.0	75.4~92.6
	含量(%)	99.7~102.6	99.6~102.0

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(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	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	87.1~103.0	88.9~102.6
	含量(%)	99.3~100.7	99.1~101.5
ヒドロクロロ チアジド	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	81.0~96.0	75.4~94.5
	含量(%)	99.7~102.6	100.2~102.7

最終包装製品を用いた加速試験の結果、テルチア配合錠 AP「トーワ」は通常の市場流通下において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³³⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 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「トーフ」

(1) 加速試験³⁴⁾

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(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	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	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	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	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))

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(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	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	78.1~101.3*	80.5~101.0
	含量(%)	99.3~100.2	98.9~100.1
ヒドロクロロ	確認試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	88.7~102.5	86.9~102.7
	含量(%)	98.6~101.2	98.3~100.9

*：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の結果、テルチア配合錠 BP「トーフ」は通常の市場流通下において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³⁵⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3箇月)	湿度 (25℃、75%RH)		光 (120万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	溶出性が低下した	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³⁶⁾

保存形態：PTP包装

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
ヒドロクロロ チアジド		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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

服薬補助ゼリーとの配合変化³⁷⁾

テルチア配合錠 AP「トーフ」

■方法

(1)配合方法

テルチア配合錠 AP「トーフ」(1錠)と服薬補助ゼリー大きじ1(およそ15mL)を配合した。

(2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光下(600~1000lx)

保存容器：無色ガラス瓶(密栓)

■結果

服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	配合前	配合直後	3時間後	
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	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	—	レモン様のにおいがあった	同左	
	テルミサルタン	含量(%)	試験製剤：99.5	98.9	99.3
	ヒドロクロロチアジド		試験製剤：103.3	102.1	102.0

9. 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適合していることが確認されている。

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 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。(AP)

45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。(BP)

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 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

(2) 溶出挙動における同等性

16.8 その他

〈テルチア配合錠 AP「トーワ」〉

テルチア配合錠 AP「トーワ」は、テルチア配合錠 BP「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。²³⁾

テルチア配合錠 AP「トーワ」について、「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「トーワ」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

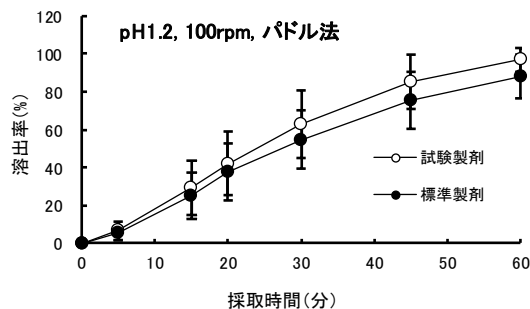
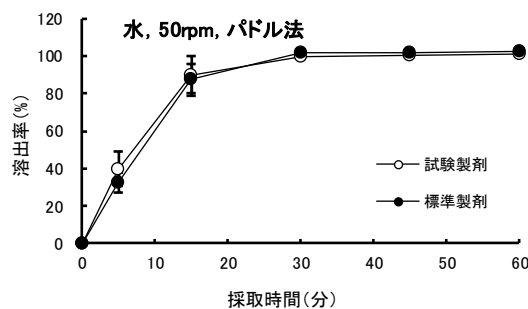
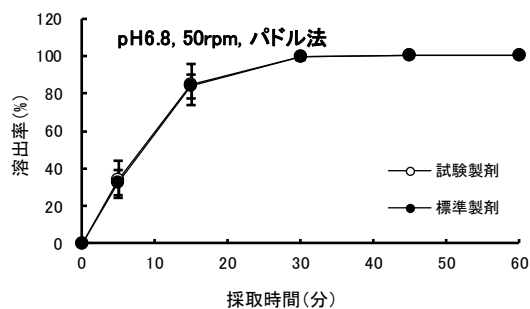
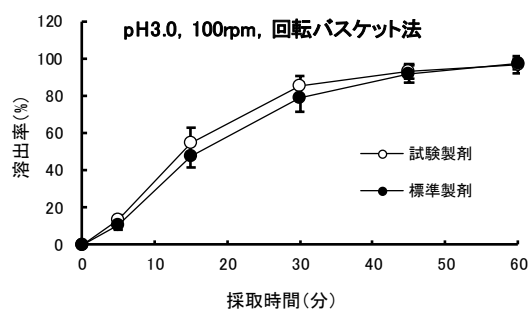
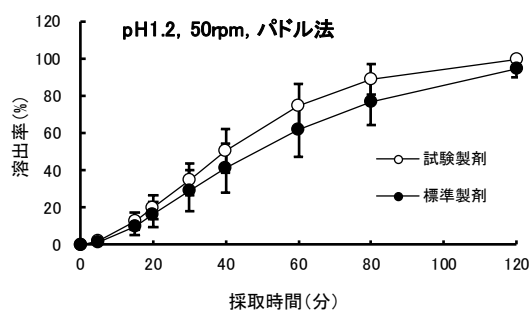
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : テルチア配合錠 AP「トーワ」

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「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f ₂ 値	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2	20	20.2	16.3	/	49.8	f ₂ 値が 50 以上	適
		40	50.6	41.4				
		60	74.5	61.9				
		80	89.0	77.0				
	pH6.8	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	/	/	15分以内に平均85%以上溶出	適	
回転バスケット法 100rpm	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 100rpm	pH1.2	20	42.1	37.9	4.2			
		60	96.8	88.1	8.7			

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

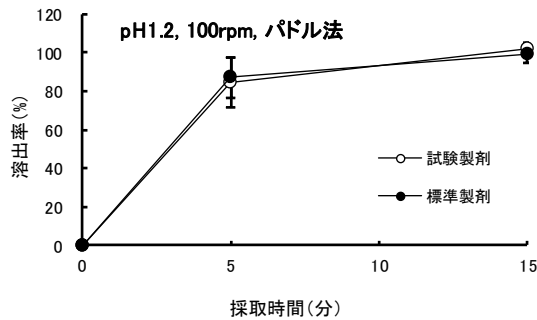
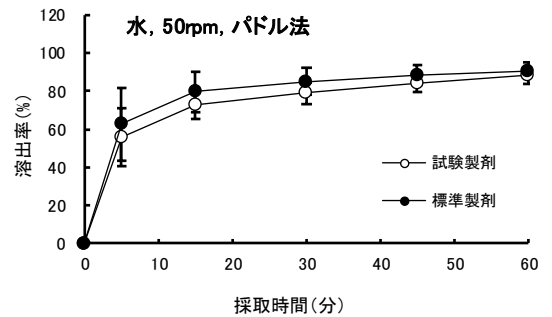
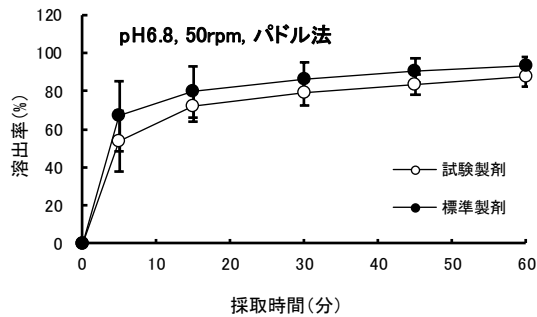
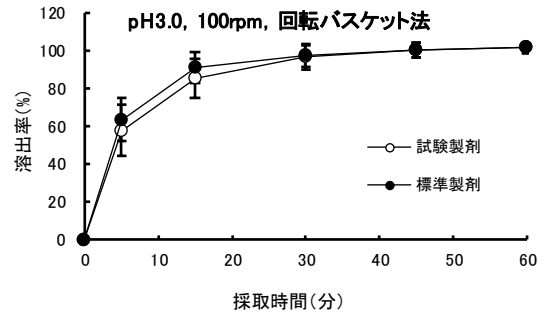
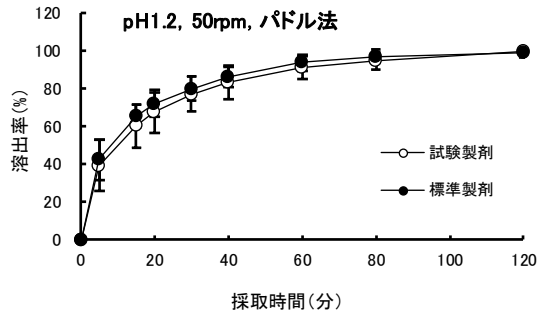
試験条件		判定時間(分)	(a)	(b)	(c)	(a)が	(a)が	同等性の判定基準	判定
			最小値～最大値(%)	平均溶出率±15%の範囲(%)	平均溶出率±25%の範囲(%)	(b)を超えた数	(c)を超えた数		
パドル法 50rpm	pH1.2	80	77.9～101.7	74.0～104.0	64.0～114.0	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH6.8	15	64.4～98.3	69.5～99.5	59.5～109.5	1	0		適
	水	15	71.4～100.7	75.1～105.1	65.1～115.1	1	0		適
回転バスケット法 100rpm	pH3.0	30	76.4～92.9	70.1～100.1	60.1～110.1	0	0		適
パドル法 100rpm	pH1.2	60	85.6～104.4	81.8～111.8	71.8～121.8	0	0	適	

2. ヒドロクロチアジド

<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」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	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		適
	pH6.8	15	72.3	79.6	-7.3		適
		30	78.9	86.3	-7.4		適
	水	15	72.5	79.7	-7.2		適
		30	79.0	85.0	-6.0		適
回転バスケット法 100rpm	pH3.0	15	85.5	91.0	/	15分以内に平均85%以上溶出	適
パドル法 100rpm	pH1.2	15	101.7	99.0	/		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a)	(b)	(c)	(a)が	(a)が	同等性の判定基準	判定
			最小値～ 最大値(%)	平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	平均溶出率 ±25%の 範囲(%)	(b)を 超えた数	(c)を 超えた数		
パドル法 50rpm	pH1.2	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
	pH6.8	30	67.7～92.0	63.9～93.9	53.9～103.9	0	0		適
	水	30	71.2～86.6	64.0～94.0	54.0～104.0	0	0		適
回転バスケット法 100rpm	pH3.0	15	70.8～98.0	70.5～100.5	60.5～110.5	0	0		適
パドル法 100rpm	pH1.2	15	95.2～107.4	86.7～116.7	76.7～126.7	0	0	適	

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、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、生物学的に同等とみなされた。

テルチア配合錠 BP「トーフ」³⁸⁾

テルチア配合錠 BP「トーフ」について、「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

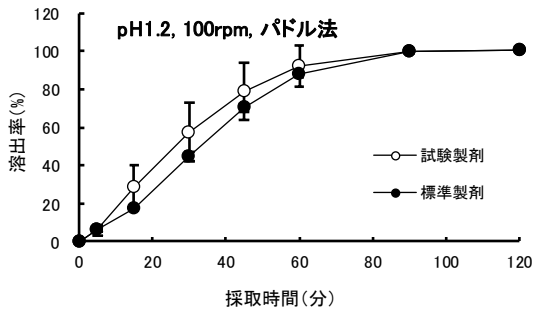
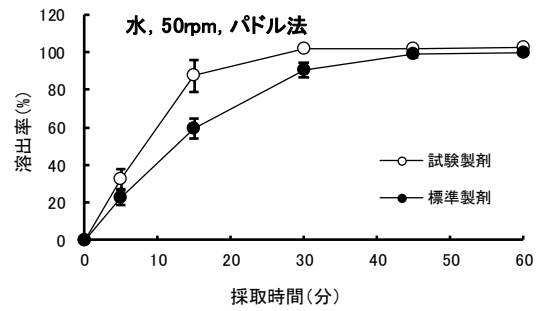
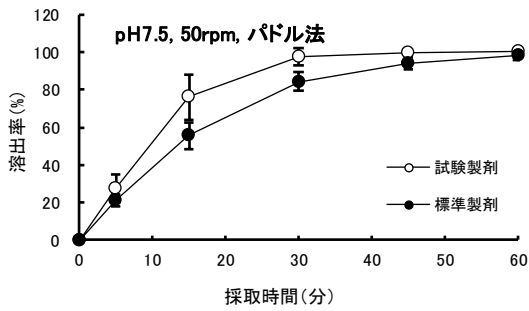
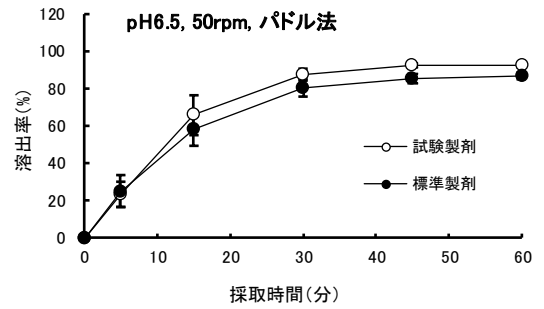
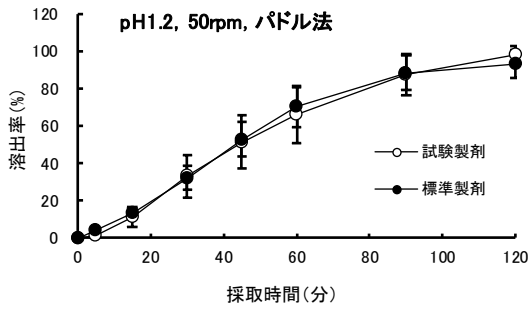
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : テルチア配合錠BP「トーフ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : ミコンビ配合錠BP



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

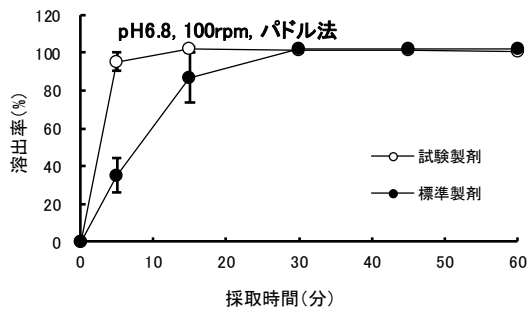
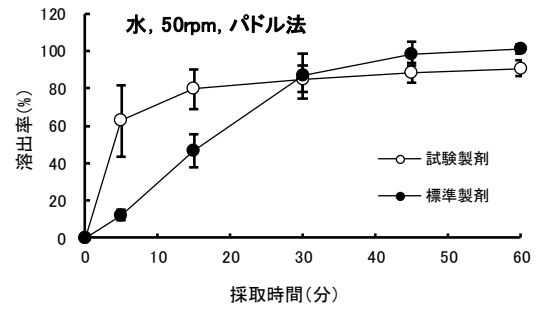
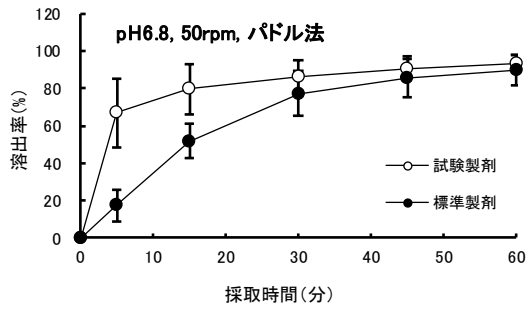
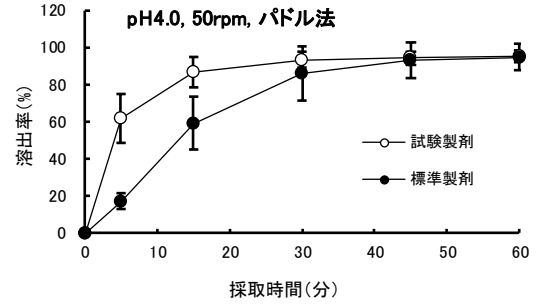
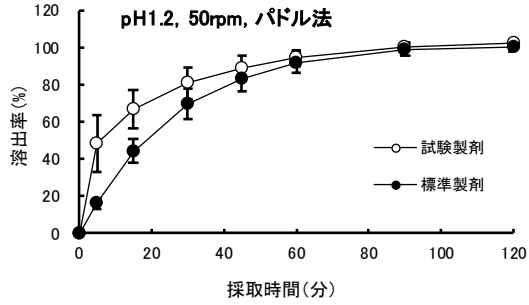
試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	30	33.2	32.2	1.0	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		90	87.2	88.4	-1.2		
	pH6.5	15	65.8	58.6	7.2		適
		45	92.3	85.2	7.1		
	pH7.5	15	76.1	55.5	20.6		不適
		30	97.4	84.4	13.0		
	水	15	87.3	59.4	27.9		不適
		30	101.6	90.6	11.0		
パドル法 100rpm	pH1.2	30	57.4	44.5	12.9	適	
		60	92.2	88.0	4.2		

2. ヒドロクロチアジド

<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」

検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ミコンビ配合錠BP



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤					
パドル法 50rpm	pH1.2	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			
	pH4.0	15	86.8	59.3	27.5		不適	
		30	93.4	86.1	7.3			
	pH6.8	15	79.6	51.9	27.7		不適	
		45	90.8	85.5	5.3			
	水	15	79.7	46.8	35.0		f ₂ 値が 42 以上	不適
		30	85.0	86.8				
		45	88.4	98.6				
パドル法 100rpm	pH6.8	15	101.8	86.8		15 分以内に平均 85% 以上	適	

上記の結果より、テルミサルタンの pH7.5 (50rpm) 及び水 (50rpm) の試験条件とヒドロクロロチアジドの pH1.2 (50rpm)、pH4.0 (50rpm)、pH6.8 (50rpm) 及び水 (50rpm) 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、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。なお、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」を認めなかったため、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性試験を行い、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た。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

- 〈テルチア配合錠 AP「トーワ」〉
100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]
100錠 [バラ、乾燥剤入り]
- 〈テルチア配合錠 BP「トーワ」〉
100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]
100錠 [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

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 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 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 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 80mg/12.5mg の投与を検討すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg）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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg を超えて投与しないこと。[9.3.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

高血圧症患者に対する臨床上的至適用量比を設定することを目的とし、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジド複数用量により要因デザインを組み、プラセボ対照比較試験として実施した。結果は次表のとおりであった。最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度 (mmHg) 及び安全性の結果から、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg を至適用量として選択した。

投与群 テルミサルタン/ ヒドロクロロチアジド (例数)	最終トラフ時臥位収縮期 血圧下降度 (mmHg)	最終トラフ時臥位拡張期 血圧下降度 (mmHg)
0mg/12.5mg (n=66)	12.6 (13.8)	6.8 (7.9)
40mg/0mg (n=63)	11.8 (12.0)	8.1 (7.3)
40mg/12.5mg (n=64)	23.9 (12.4)	13.9 (7.9)
80mg/0mg (n=65)	16.3 (13.3)	9.7 (8.2)
80mg/12.5mg (n=63)	23.6 (11.9)	13.1 (7.9)

(平均値 (標準偏差))

副作用の発現割合は、プラセボ群で 4.7% (3/64 例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 0mg/12.5mg、40mg/0mg、40mg/12.5mg、80mg/0mg、80mg/12.5mg 群ではそれぞれ 4.5% (3/66 例)、4.8% (3/63 例)、9.4% (6/64 例)、6.1% (4/66 例)、9.4% (6/64 例) であった。主な副作用は体位性めまい及び浮動性めまいであり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群及び 80mg/12.5mg 群における体位性めまいの発現割合はそれぞれ 4.7% (3/64 例)、1.6% (1/64 例)、浮動性めまいの発現割合はそれぞれ 1.6% (1/64 例)、3.1% (2/64 例) であった。²⁴⁾

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

高血圧症患者を対象とした、二重盲検群間比較試験の結果、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の有用性が認められた。臨床成績の概要は次表のとおりであった。テルミサルタン 40mg 投与により効果不十分な軽症・中等症の本態性高血圧症患者にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 又はテルミサルタン 40mg を 8 週間投与したとき、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg はテルミサルタン 40mg に比べて坐位拡張期血圧が平均 4.7mmHg、坐位収縮期血圧が平均 5.6mmHg 下降し、追加の降圧効果が確認された。

最終トラフ時血圧下降度の平均値 (拡張期及び収縮期)

投与群	例数	拡張期血圧(mmHg)			収縮期血圧(mmHg)		
		投与前値	下降度 ^{a)}	群間差 ^{a)}	投与前値	下降度 ^{a)}	群間差 ^{a)}
		平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	調整平均値 (95% CI)	平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	調整平均値 (95% CI)
テルミサルタン 40mg	108	97.7 (5.7)	5.0 (0.8)	4.7 ^{b)} (2.5,6.9)	147.7 (11.9)	8.4 (1.2)	5.6 ^{c)} (2.3,8.9)
テルミサルタン/ ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 配合剤	105	96.9 (5.2)	9.7 (0.8)		148.7 (13.6)	14.0 (1.2)	

調整平均値：共分散分析モデルによる最小二乗平均値

95%CI：95%信頼区間

a) 投与前値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) $p < 0.0001$

c) $p = 0.0010$

副作用の発現割合は、テルミサルタン 40mg 群で 0.9% (1/109 例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群では 4.6% (5/109 例) であった。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群の主な副作用は低血圧 1.8% (2/109 例) であった。²⁵⁾

2) 安全性試験

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

日本人高血圧症患者を対象とした、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の 52 週の長期投与時の安全性及び有効性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な患者に対し、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg を投与した際、増量効果（増量後、拡張期血圧で平均 8.3mmHg 及び収縮期血圧で平均 10.1mmHg（ともに N=80）の追加降圧効果）が確認された。経時的な効果の減弱は認められなかった。

副作用の発現割合は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群で 18.3% (19/104 例)、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 群では 13.8% (11/80 例) であった。主な副作用は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群では浮動性めまい 4.8% (5/104 例) 及び体位性めまい 3.8% (4/104 例) であり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 群では、体位性めまい 3.8% (3/80 例)、浮動性めまい 2.5% (2/80 例) 及び高尿酸血症 2.5% (2/80 例) であった。²⁶⁾

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

オルメサルタンメドキシミル、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、イルベサルタン、アジルサルタン等

(2) チアジド系利尿薬

トリクロロメチアジド、インダパミド

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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 (AT₁) 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 AT₁ 受容体親和性は高く (K_i=3.7nM)、AT₁ 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。^{27),28)}

ヒドロクロロチアジドは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。炭酸脱水素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。²⁹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 降圧作用

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタン単独経口投与は投与 5 日目に 36mmHg の最大降圧作用を示した。ヒドロクロロチアジドの単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが、テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用を明らかに増強し、最大降圧作用は 53mmHg であった。³⁰⁾

18.3 利尿作用

覚醒下の雄性 SHR を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタンの単独投与によっては尿量及び尿中電解質濃度 (Na⁺、K⁺及び Cl⁻) に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kg のヒドロクロロチアジドの単独投与によって、尿量、Na⁺、K⁺及び Cl⁻ の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。³¹⁾

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠を空腹時単回経口投与したとき、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドは、それぞれ投与後 1.00-1.50 及び 2.00 時間に最高血漿中濃度に達し、消失半減期 18.9-19.8 及び 8.49-8.82 時間で消失した。単剤の時と同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇する傾向が認められた。^{11),12)}

単回投与	テルミサルタン		ヒドロクロロチアジド	
	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg
	n=30	n=131	n=30	n=66
C_{max} (ng/mL)	120(60.3)	686(75.2)	66.2(16.7)	70.8(26.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	1260(72.2)	2970(71.0)	507(16.9)	478(21.6)
$t_{1/2}$ (hr)	19.8(34.9)	18.9(36.1)	8.49(18.6)	8.82(13.6)
t_{max} (hr) ^{a)}	1.50 (0.500-4.00)	1.00 (0.500-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.02)

算術平均値 (CV%)

a) 中央値 (最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人男子 10 例にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠との生物学的同等性が確認されているテルミサルタン 80mg 錠とヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠を 1 日 1 回 7 日間空腹時併用反復経口投与した際のテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態は単回投与時と類似していた。投与 1 日目及び 7 日目の AUC 及び C_{max} から算出したテルミサルタンの蓄積率 (算術平均値 \pm S.D.) はそれぞれ 1.34 ± 0.423 及び 1.50 ± 0.783 であり、ヒドロクロロチアジドの蓄積率はそれぞれ 1.11 ± 0.197 及び 1.10 ± 0.286 であった。^{12),13)}

反復投与(n=10)		テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
1 日目	C_{max} (ng/mL)	501 \pm 430	94.1 \pm 27.1
	t_{max} (hr) ^{a)}	1.00(1.00-4.00)	1.50(1.00-2.00)
	AUC_{τ} (ng · hr/mL)	1970 \pm 1050	508 \pm 121
7 日目	C_{max} (ng/mL)	506 \pm 182	100 \pm 28.6
	t_{max} (hr) ^{a)}	1.00(1.00-2.00)	1.50(1.00-3.00)
	AUC_{τ} (ng · hr/mL)	2310 \pm 737	550 \pm 105
	$t_{1/2}$ (hr)	20.9 \pm 10.3	8.56 \pm 2.02

算術平均値 \pm S.D.

a) 中央値 (最小値-最大値)

健康成人にテルミサルタン 160mg^{注)}とヒドロクロロチアジド 25mg^{注)}をそれぞれ単独に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときと併用反復経口投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後の血漿中濃度推移はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドともに類似しており、併用投与による体内動態への影響は認められなかった (外国人データ)。¹⁴⁾

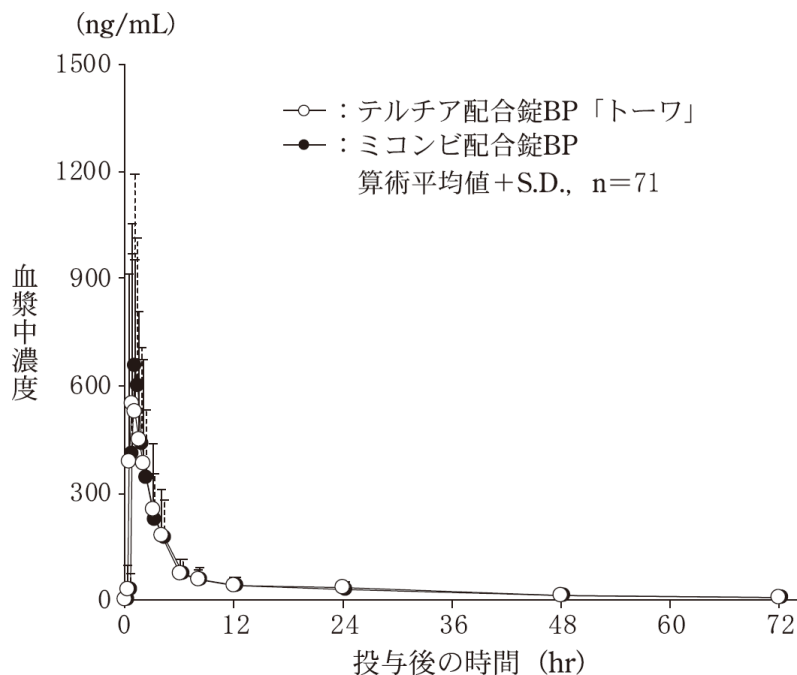
注) 本剤の承認用量はテルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 及びテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg である。また、肝機能障害のある患者に投与する場合のテルミサルタンの最大投与量は 1 日 40mg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈テルチア配合錠 BP「トーワ」〉

テルチア配合錠 BP「トーワ」とミコンビ配合錠 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 及びヒドロクロチアジドとして 12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中テルミサルタン及びヒドロク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、 C_{max} ）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。¹⁵⁾

(1) テルミサルタン



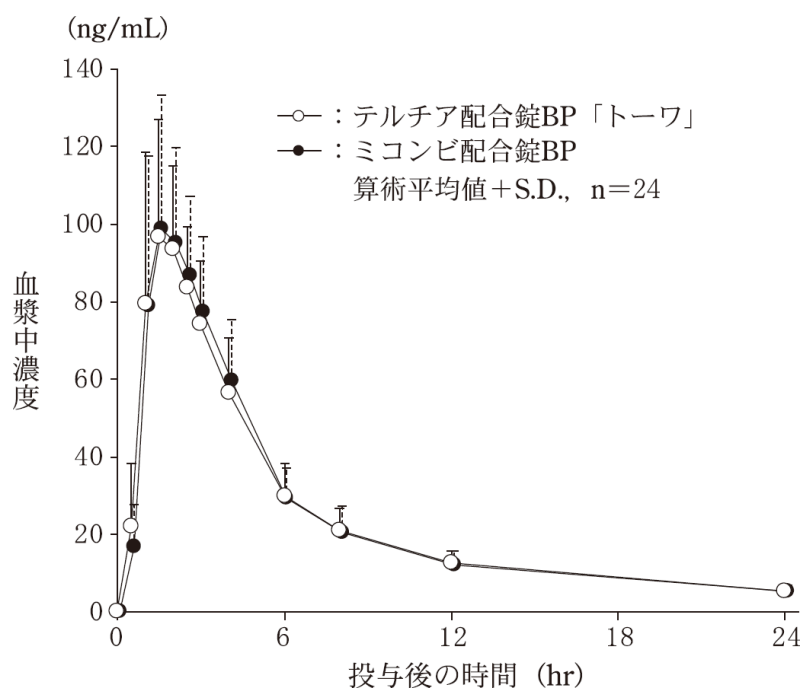
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テルチア配合錠 BP「トーワ」	3130±1692	729.0±507.7	1.30±0.85	21.7±9.1 [※]
ミコンビ配合錠 BP	3054±1570	796.3±542.3	1.10±0.78	24.6±15.0

算術平均値±S.D., n=71

※: n=70

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) ヒドロクロロチアジド



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
テルチア配合錠BP「トーフ」	583.7±115.7	109.0±23.2	1.65±0.60	8.22±1.20
ミコンビ配合錠BP	584.7±149.2	107.3±29.4	1.88±0.63	8.39±1.51

算術平均値±S.D., n=24

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.2 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/ヒドロクロロチアジド配合錠 (テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg) 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: 3.00 及び 2.50 時間、空腹時: 1.25 及び 1.50 時間) し、C_{max} 及び AUC_{0-tz} はそれぞれ 62% 及び 29~33% 低下した。一方、ヒドロクロロチアジドの t_{max} の中央値 (食後: 2.00 及び 2.50 時間、空腹時: 2.25 及び 2.00 時間) は類似していた。食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-tz} も、空腹時に比べてそれぞれ 13~15% 及び 13% 低下する程度であった。¹⁷⁾ [14.1.2 参照]

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) 消失速度定数

テルチア配合錠 BP「トーワ」¹⁵⁾

1)テルミサルタン

kel : 0.03698±0.01349hr⁻¹(健康成人男子、絶食単回経口投与)

2)ヒドロクロロチアジド

kel : 0.0864±0.0148hr⁻¹(健康成人男子、絶食単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2.1 健康成人に¹⁴C-ヒドロクロロチアジド 5mg を経口投与したとき、投与量の 60~80%は消化管から吸収され、特に小腸上部での吸収が顕著であった (外国人データ)。¹⁶⁾

5. 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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

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。¹⁸⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝
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。¹⁹⁾
ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けない。¹⁶⁾ [10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

16.5 排泄

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。^{20),21)}
ヒドロクロロチアジドは未変化体として尿中に排泄される。¹⁶⁾

健康成人男子 10 例にテルミサルタン 80mg 錠とヒドロクロロチアジド 12.5mg 錠を 1 日 1 回 7 日間空腹時併用反復経口投与した後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は 89.3%であった。¹³⁾

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害男性患者 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（外国人データ）。²²⁾

注) 本剤の承認用量はテルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 及びテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg である。また、肝機能障害のある患者に投与する場合のテルミサルタンの最大投与量は 1 日 40mg である。

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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ンアミド誘導体）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 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。] [9.2.1 参照]
- 2.5 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]
- 2.6 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。] [11.1.3 参照]
- 2.7 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） [10.1 参照]
- 2.8 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 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、テルミサルタン 40mg あるいは 80mg とヒドロクロロチアジド 12.5mg との配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロ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。
- 8.2 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ので、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。 [9.2.4 参照]
- 8.3 本剤の成分であるヒドロクロ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。
- 8.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、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。
- 8.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので、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、直ちに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 [11.1.12 参照]
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 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。 [11.1.6 参照]
- 8.9 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。

- 8.10 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。
- 8.11 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。[11.1.9 参照]
- 8.12 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 血清カリウム値異常の患者、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。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。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 重篤な冠動脈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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 減塩療法中の患者

低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。また、厳重な減塩療法中の患者では、テルミサルタンの用量を少量より開始すること。急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.3、11.1.5 参照]

9.1.9 交感神経切除後の患者

本剤の降圧作用が増強される。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。

9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者

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。腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.4 腎障害のある患者

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。[8.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

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 中等度、軽度の肝障害・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は、肝性昏睡を誘発することがある。[7.、9.3.1、16.6.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

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。

(解説)

9.4.1 PMDA は妊娠中のレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品（ACE 阻害薬、ARB 等）の曝露による児への影響が疑われる症例（児の副作用関連症例）の集積状況を評価した。妊娠中の調査対象医薬品の曝露による児の副作用関連症例が複数例報告されており、その中には妊娠したことが把握されず対象医薬品の曝露に至った症例も認められた。使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、妊娠中の対象医薬品の曝露による児への影響が疑われる症例の集積状況を踏まえ、添付文書で妊婦に投与しないよう注意喚起しているにもかかわらず症例の報告が継続しており、妊娠する可能性のある女性への使用に関する注意が必要であることから、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

（令和 5 年 5 月 9 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

(5) 妊婦

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、肺の發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。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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 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。ヒドロクロチアジドは、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。

9.8.2 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。

9.8.3 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。

9.8.4 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

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 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。) [2.7 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。
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) [2.8 参照]	低ナトリウム血症が発現する おそれがある。	ヒドロクロチアジド: 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

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 ³⁾ 。	テルミサルタン：機序不明。
	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。	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。	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。	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。	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。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.5 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 ⁴⁾ 。	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。
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。したが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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、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。[2.6、9.1.8 参照]

11.1.4 腎機能障害（0.5%未満）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.5 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。[9.1.8、10.2 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.8 参照]

11.1.7 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。

11.1.8 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。

11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）[8.11 参照]

11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎、肺水腫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、ヒドロクロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある^{5)~8)}。

11.1.11 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。

11.1.12 急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出（いずれも頻度不明）

急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.13 壊死性血管炎（頻度不明）

11.1.14 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		光線過敏症	発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい (5.5%)		眠気	不安感、頭のぼんやり感、不眠、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
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、紫斑、貧血
循環器		低血圧	動悸	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、徐脈、不整脈、起立性低血圧
消化器			下痢、鼓腸	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膵炎、唾液腺炎、便秘、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、ALT、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常	
呼吸器				咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、咳、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				関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎、筋痙攣

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	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、倦怠感、CRP陽性、CK 上昇、浮腫、脱力感、発熱、多汗、胸痛、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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドは、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。

10. 過量投与

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。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 320mg/50mg～400mg/62.5mg）により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

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。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。

11. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。[16.2.2 参照]

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. 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^{9),10)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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)}

注) 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミコンビ配合錠 AP/BP

テルミサルタン：ミカルデイス錠 20mg/40mg/80mg

ヒドロクロチアジド：ヒドロクロチアジド錠 12.5mg/25mg 「トーワ」・OD 錠 12.5mg 「トーワ」

7. 国際誕生年月日

2000年11月17日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
テルチア配合錠 AP「トーワ」	2017年2月15日	22900AMX00349000	2017年6月16日	2017年6月16日
テルチア配合錠 BP「トーワ」	2017年2月15日	22900AMX00350000	2017年6月16日	2017年6月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
テルチア配合錠 AP「トーフ」	2149113F1060	2149113F1060	125435801	622543501
テルチア配合錠 BP「トーフ」	2149113F2066	2149113F2066	125436501	622543601

14. 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

電子添文の主要文献

- 1) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355.
- 2) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.
- 3) Stangier J,et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1373-1379.
- 4) Makani H,et al. : BMJ. 2013 ; 346 : f360.
- 5) Rai,A.,et al. : Am.J.Respir.Crit.Care Med. 2016 ; 193 : A1890.
- 6) Jansson,P.S.,et al. : J.Emerg.Med. 2018 ; 55 : 836-840.
- 7) Vadas,P. : Am.J.Emerg.Med. 2020 ; 38 : 1299, e1-2.
- 8) Kane,S.P.,et al. : Perfusion 2018 ; 33 : 320-322.
- 9) Pottegard,A.et al. : J.Intern.Med. 2017 ; 282(4) : 322.
- 10) Pedersen,S.A.et al. : J.Am.Acad.Dermatol. 2018 ; 78(4) : 673.
- 11) 生物学的同等性試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.1.4、2.7.6.1)
- 12) 生物学的同等性試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.1.4、2.7.6.1)
- 13) 健康成人での薬物動態試験(反復投与) (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 14) Young CL,et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1323-1330.
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 BP)
- 16) Beerman B,et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 19(5)Part1 : 531-537.
- 17) 食事の影響試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 18) 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))
- 19) 代謝 (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.(5))
- 20) Stangier J,et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1312-1322.
- 21) 荻原俊男ほか：薬理と治療. 2002 ; 30(Suppl.1) : S7-S32.
- 22) 肝機能障害患者の薬物動態試験(ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.4)
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 AP)
- 24) 用量比検討試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 25) 検証試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.7.6.3)
- 26) 長期投与試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.4、2.7.6.3)
- 27) Wiene W : Br J Pharmacol. 1993 ; 110(1) : 245-252.
- 28) Wiene W : Cardiovascular Drug Reviews. 2000 ; 18(2) : 127-154.
- 29) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021 ; C-4338-4343.
- 30) 薬効薬理試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 31) 薬効薬理試験 (ミコンビ配合錠：2009年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

その他の引用文献

- 32) 社内資料：加速試験 (配合錠 AP)
- 33) 社内資料：無包装における安定性試験 (配合錠 AP)
- 34) 社内資料：加速試験 (配合錠 BP)
- 35) 社内資料：無包装における安定性試験 (配合錠 BP)
- 36) 社内資料：PTP包装における安定性試験 (配合錠 BP)
- 37) 社内資料：配合変化試験 (服薬補助ゼリーとの配合変化) (配合錠 AP)
- 38) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験 (配合錠 BP)
- 39) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 40) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕³⁹⁾

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・室内散光

条件：成り行き温湿度、照度は 600～1000 lx 付近に調整

(累積照度は3箇月時点で 120 万 lx・hr 以上)

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

・遮光・防湿

条件：成り行き温湿度、遮光

保存形態：ガラス瓶（密栓、アルミ箔で覆う）

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目		粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
テルチア配合錠 AP「トーワ」	室内散光	外観		白色の粉末*	同左	表層：微黄白色の粉末* 内層：白色の粉末*
		テルミサルタン	含量	99.1	100.6	99.5
		ヒドロクロロチアジド	(%)	99.2	96.8	96.1
	遮光・防湿	外観		白色の粉末*	同左	同左
		テルミサルタン	含量	99.1	98.6	99.1
		ヒドロクロロチアジド	(%)	99.2	99.6	98.7
テルチア配合錠 BP「トーワ」	室内散光	外観		白色の粉末*	同左	表層：微黄白色の粉末* 内層：白色の粉末*
		テルミサルタン	含量	98.7	98.8	99.5
		ヒドロクロロチアジド	(%)	98.6	98.9	99.9
	遮光・防湿	外観		白色の粉末*	同左	同左
		テルミサルタン	含量	98.7	98.5	98.6
		ヒドロクロロチアジド	(%)	98.6	99.9	101.4

*：淡黄色のフィルム片が混在

保存期間：2016年11月28日～2017年2月28日（テルチア配合錠 AP「トーワ」）

2016年11月28日～2017年3月2日（テルチア配合錠 BP「トーワ」）

温度：22.0～25.7℃

湿度：15～38%RH

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁰⁾

■ 方法

- ① シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻し、お湯（55℃）を 20mL 吸い取る。
- ② 5 分間放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
- ③ 崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたもの について①～②の作業を行う。
- ④ チューブに取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）

シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー60mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	水(55℃)
テルチア配合錠 AP「トール」	崩壊性	水（55℃）では崩壊不良であり、製剤破壊後、水（55℃）・懸濁した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）
	残存	シリンジにのみわずかに認められた（目視で残留物が確認できるが微量であった）*1
	懸濁液 pH	pH 9.6
テルチア配合錠 BP「トール」	崩壊性	水（55℃）では崩壊不良であり、製剤粉碎後、水（55℃）・懸濁した*2
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 9.9

*1：追加洗いこみ(20mL)2 回目終了後も、残存がわずかに認められた

*2：ペンチで軽くつぶしても、かたまりがシリンジ内に残り、押し出せなかったため、粉碎後に懸濁させた試験を行った。乳鉢で粉碎後、検体をシリンジに移し、シリンジで水道水 20mL を吸い取り、30 秒程度激しく攪拌した。

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

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