

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/持続性 Ca 拮抗薬合剤
日本薬局方 テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

テラムロ[®]配合錠 AP「トーフ」

テラムロ[®]配合錠 BP「トーフ」

TERAMURO[®] 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	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠 AP：1 錠中 日局 テルミサルタン 40mg 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg)含有 配合錠 BP：1 錠中 日局 テルミサルタン 80mg 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg)含有
一般名	和名：テルミサルタン (JAN)、アムロジピンベシル酸塩 (JAN) 洋名：Telmisartan (JAN)、Amlodipine Besilate (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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	33
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	34
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	34
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	35
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	35
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
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	35
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	35
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	37
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	39
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	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	41
		11. 適用上の注意	41
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	41
1. 物理化学的性質	4		
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	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	42
		2. 毒性試験	42
IV. 製剤に関する項目	6		
1. 剤形	6	X. 管理的事項に関する項目	43
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 有効期間	43
4. 力価	7	3. 包装状態での貯法	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 取扱い上の注意	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 患者向け資材	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	7. 国際誕生年月日	43
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	43
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	43
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	43
12. その他	20	11. 再審査期間	43
		12. 投薬期間制限に関する情報	44
V. 治療に関する項目	21	13. 各種コード	44
1. 効能又は効果	21	14. 保険給付上の注意	44
2. 効能又は効果に関連する注意	21		
3. 用法及び用量	21	X I. 文献	45
4. 用法及び用量に関連する注意	21	1. 引用文献	45
5. 臨床成績	21	2. その他の参考文献	46
VI. 薬効薬理に関する項目	25	X II. 参考資料	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	1. 主な外国での発売状況	46
2. 薬理作用	25	2. 海外における臨床支援情報	46
VII. 薬物動態に関する項目	26	X III. 備考	47
1. 血中濃度の推移	26	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	47
2. 薬物速度論的パラメータ	31	2. その他の関連資料	48
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32		
4. 吸収	32		
5. 分布	32		
6. 代謝	33		
7. 排泄	33		
8. トランスポーターに関する情報	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠は胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤であり、本邦では 2010 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、テラムロ配合錠 AP/BP「トローワ」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、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/アムロジピンベシル酸塩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/持続性 Ca 拮抗薬配合剤であり「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、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロックが報告されている。 (「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、裏面に成分名の略名 (テルミ アムロジピン) 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 GS 1 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
- ・バラ包装では、取扱い性を考慮しポリエチレン瓶を採用

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

テラムロ配合錠 AP「トローワ」

テラムロ配合錠 BP「トローワ」

(2) 洋 名

TERAMURO[®] COMBINATION TABLETS AP “TOWA”

TERAMURO[®] 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「テラムロ」を使用。

テラムロ＋配合錠＋AP/BP＋「トローワ」

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

テルミサルタン（JAN）

アムロジピンベシル酸塩（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

Telmisartan（JAN、INN）

Amlodipine Besilate（JAN）

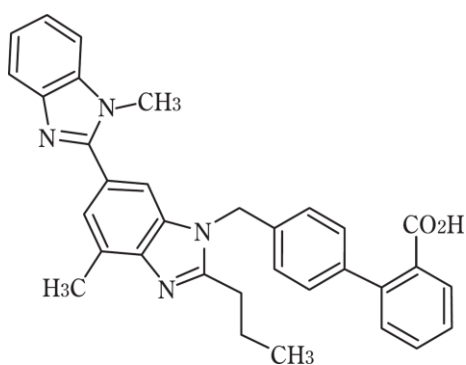
(3) ステム

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

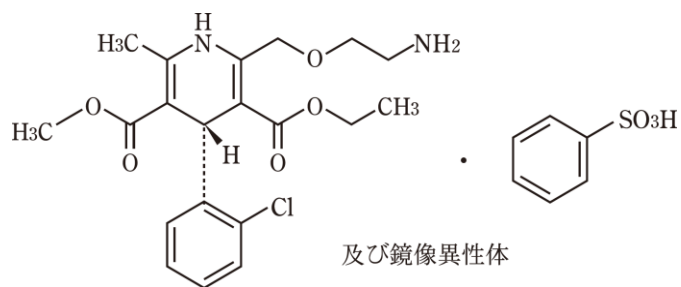
カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体：-dipine

3. 構造式又は示性式

テルミサルタン



アムロジピンベシル酸塩



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

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

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)

アムロジピンベシル酸塩

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

アムロジピンベシル酸塩

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(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。

アムロジピンベシル酸塩

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(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

アムロジピンベシル酸塩

融点：約 198℃（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

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

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

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」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

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による






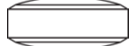
IV. 製剤に関する項目

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		テラムロ配合錠 AP「トーワ」	テラムロ配合錠 BP「トーワ」
性状・剤形		淡赤色のフィルムコーティング錠	
本体表示	表	テラムロ AP トーワ	テラムロ BP トーワ
	裏	テルミ 40 アムロジピン 5	テルミ 80 アムロジピン 5
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		8.2	10.2
厚さ(mm)		3.5	4.5
質量(mg)		185.5	356

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	テラムロ配合錠 AP「トーワ」	テラムロ配合錠 BP「トーワ」
硬度	163N	194N

(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	テラムロ配合錠 AP「トーワ」	テラムロ配合錠 BP「トーワ」
1錠中の有効成分	日局 テルミサルタン …40mg 日局 アムロジピンベシル酸塩 …6.93mg (アムロジピンとして 5mg)	日局 テルミサルタン …80mg 日局 アムロジピンベシル酸塩 …6.93mg (アムロジピンとして 5mg)
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、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄	

(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

テラムロ配合錠 AP「トーフ」

(1) 加速試験³⁷⁾

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		淡赤色の 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
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	88.1～102.2	92.9～101.4
	含量(%)	97.7～99.3	97.6～99.5
ベシロジピン 酸塩	確認試験	規格内	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.2～92.7	71.6～93.2
	含量(%)	98.8～103.1	98.9～102.1

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		淡赤色の 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
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	88.1～102.2	90.2～100.7
	含量(%)	97.7～99.3	97.9～99.2
アムロジピン ベシル酸塩	確認試験	規格内	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.2～92.7	75.0～96.6
	含量(%)	98.8～103.1	97.7～102.3

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、テラムロ配合錠 AP「トローワ」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³⁸⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度(25℃、75%RH)		光	
				1 箇月	3 箇月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*1
硬度		問題なし	問題なし	測定不能*2	測定不能*2	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	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	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	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	問題なし	問題なし

*1：わずかに退色を認めた

*2：軟化のため測定不能

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³⁹⁾

試験項目	開始時	湿度(25℃、75%RH)	光
		3 箇月	120 万 lx・hr
外観	問題なし	—	問題なし
硬度	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。

テラムロ配合錠 BP「トーフ」

(1) 加速試験⁴⁰⁾

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		淡赤色の 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
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	96.5～101.7	85.0～100.1
	含量(%)	99.0～99.5	99.1～99.5
ベシル酸塩 アムロジピン	確認試験	規格内	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.5～91.9	71.4～91.2
	含量(%)	97.6～103.8	97.4～101.9

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		淡赤色の 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
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	96.5～101.7	85.3～101.2
	含量(%)	99.0～99.5	99.0～99.2
ベシル酸塩 アムロジピン	確認試験	規格内	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.5～91.9	72.5～89.8
	含量(%)	97.6～103.8	96.8～102.7

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、テラムロ配合錠 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⁴¹⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度(25℃、75%RH)		光	
				1 箇月	3 箇月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*1	問題なし*1
硬度		問題なし	問題なし	測定不能*2	測定不能*2	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	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	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	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	問題なし	問題なし

*1：わずかに退色を認めた

*2：軟化のため測定不能

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⁴²⁾

試験項目	開始時	湿度(25℃、75%RH)	光
		3 箇月	120 万 lx・hr
外観	問題なし	—	問題なし
硬度	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。

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⁴³⁾

テラムロ配合錠 AP「トーワ」

■方法

(1)配合方法

テラムロ配合錠 AP「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー大さじ 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

保存形態：褐色ガラス製容器（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： 淡赤色のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに 錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに 膨潤し、崩壊した錠剤 が包まれていた
	におい				同左
	テルミサルタン	含量(%)	試験製剤：99.3	99.2	98.7
	アムロジピン ベシル酸塩	含量(%)	試験製剤：102.9	102.1	101.8

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

テラムロ配合錠 AP/BP「トーワ」は、設定された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。

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：30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

2) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 1 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 70%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

テラムロ配合錠 AP「トーフ」⁴⁴⁾

テラムロ配合錠 AP「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、pH3.0、pH6.8、水

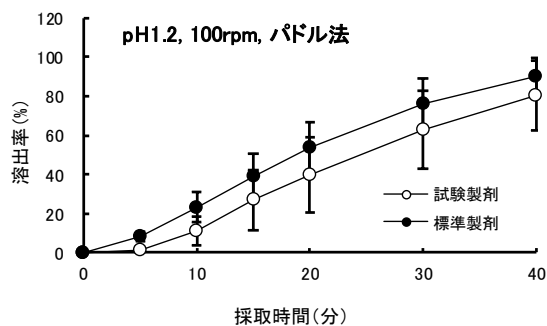
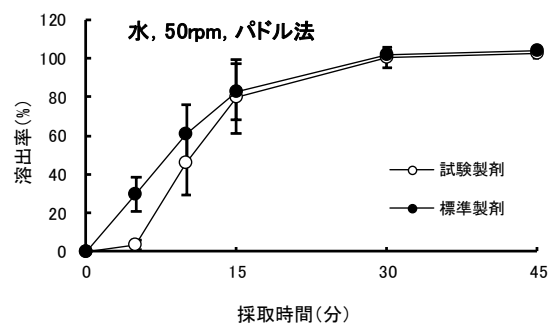
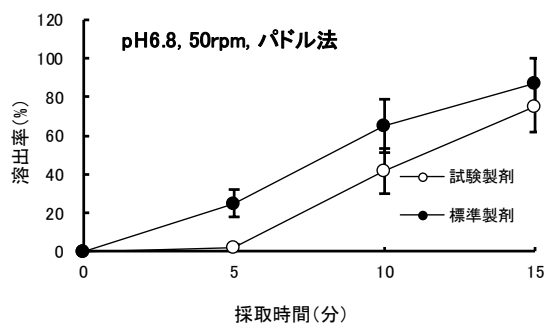
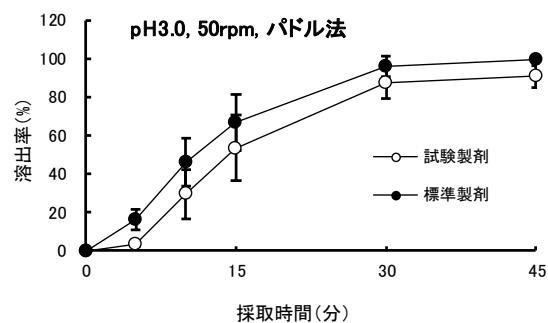
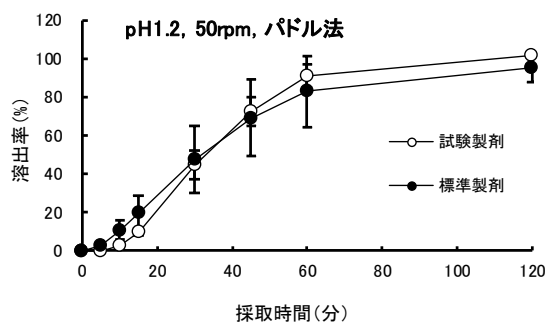
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : テラムロ配合錠AP「トーフ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : ミカムロ配合錠AP



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

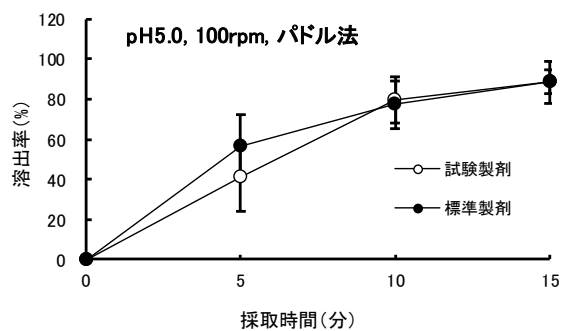
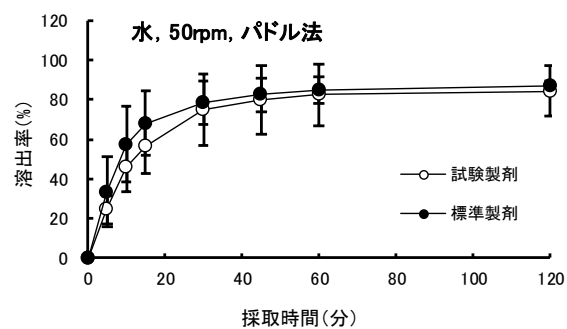
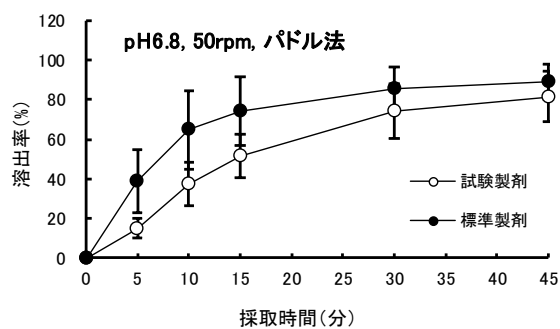
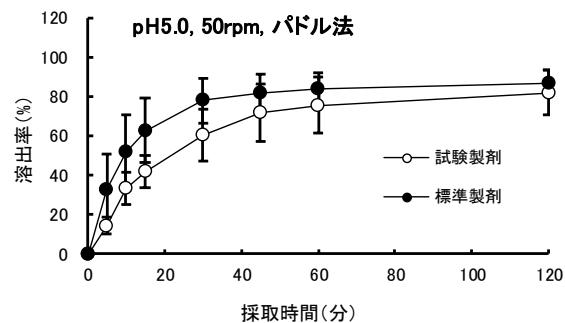
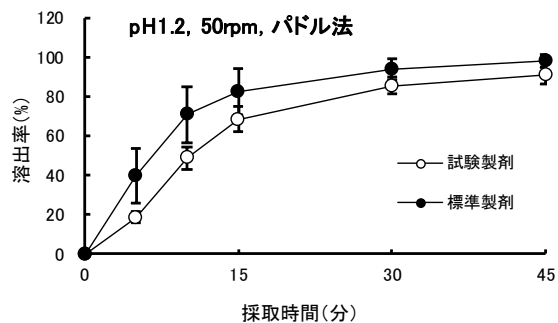
試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2	15	9.9	19.6		58.5	f ₂ 値が 42 以上	適
		30	44.6	47.6				
		45	72.6	69.3				
		60	91.1	83.0				
	pH3.0	15	53.5	66.9		48.7		適
		30	87.1	96.1				
		45	90.9	99.6				
	pH6.8	15	74.8	87.2	-12.4		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	水	15	80.1	82.7		82.8		適
		30	100.4	101.9				
		45	102.2	103.8				
パドル法 100rpm	pH1.2	10	11.3	23.2		45.6	f ₂ 値が 42 以上	適
		20	40.0	53.5				
		30	62.7	76.1				
		40	80.4	89.9				

2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テラムロ配合錠AP「トール」

検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ミカムロ配合錠AP



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(%)		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 50 rpm	pH1.2	15	68.6	82.3	49.5	f ₂ 値が 42 以上	適
		30	85.5	94.0			
		45	90.8	97.9			
	pH5.0	15	42.0	62.7	41.3		不適
		30	60.7	78.0			
		45	71.8	81.5			
		60	75.5	83.6			
	pH6.8	15	51.3	74.3	40.7		不適
		30	74.3	85.2			
		45	81.6	89.0			
	水	15	56.2	68.1	59.2		適
		30	74.9	78.5			
		45	79.8	82.5			
		60	82.4	84.6			
パドル法 100 rpm	pH5.0	15	88.4	88.6		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適

上記の結果より、アムロジピンベシル酸塩の pH5.0 (50rpm) 及び pH6.8 (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、テラムロ配合錠 AP「トワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

テラムロ配合錠 BP「トーワ」⁴⁵⁾

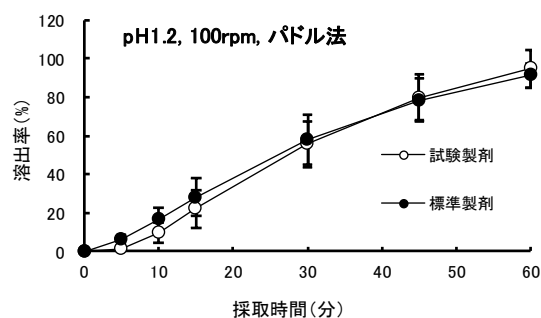
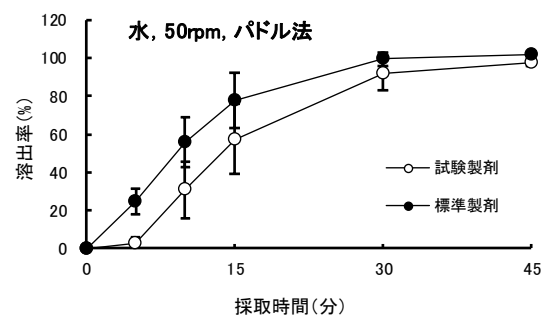
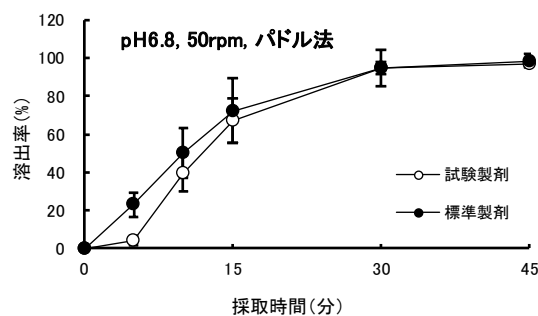
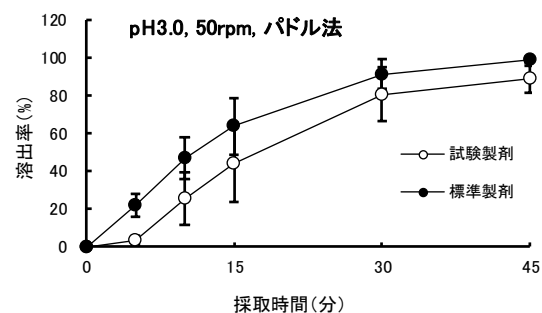
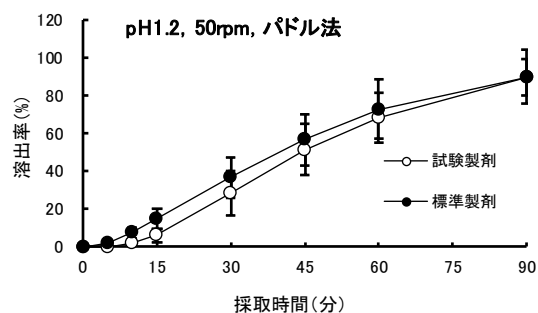
テラムロ配合錠 BP「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

1. テルミサルタン

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回転数 : 50rpm、100rpm
試験製剤 : テラムロ配合錠BP「トーワ」

検体数 : n=12
試験法 : パドル法
標準製剤 : ミカムロ配合錠BP



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

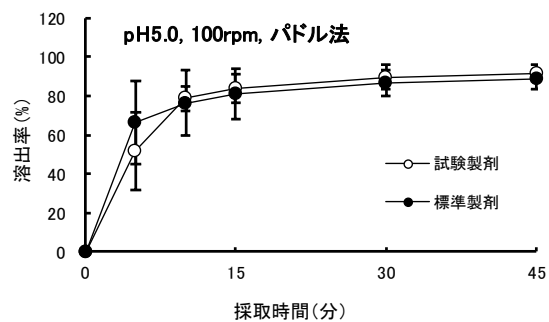
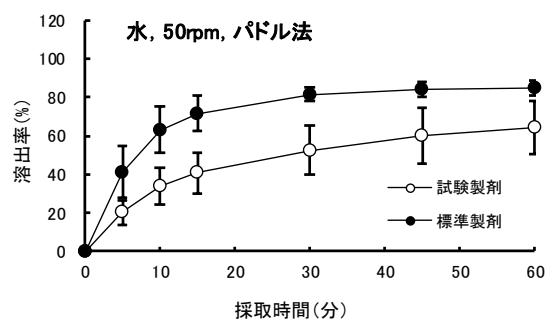
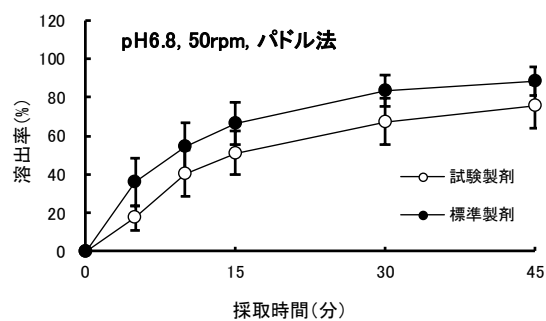
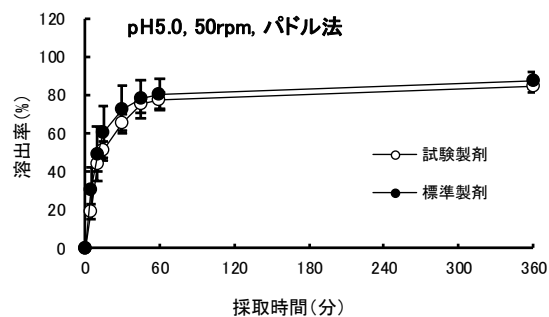
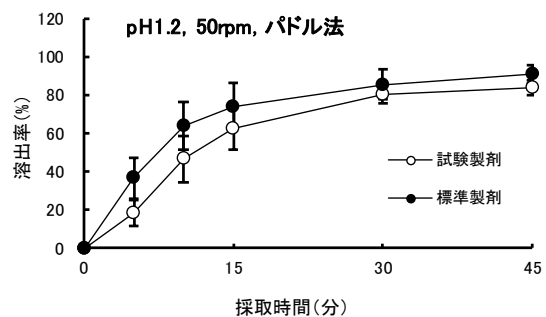
試験条件		判定 時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2	30	28.2	36.6	－8.4		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		90	89.5	89.8	－0.3			
	pH3.0	15	44.3	63.7		42.6	f ₂ 値が 42 以上	適
		30	80.5	91.1				
		45	88.6	98.7				
	pH6.8	15	66.9	72.2		73.5		適
		30	94.8	94.9				
		45	96.8	98.6				
	水	15	57.4	77.6		44.7		適
		30	91.6	99.4				
		45	97.4	101.5				
パドル法 100rpm	pH1.2	15	22.0	28.2		70.4		適
		30	55.8	57.8				
		45	79.8	78.4				
		60	94.8	91.2				

2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テラムロ配合錠BP「トーワ」

検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ミカムロ配合錠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	62.9	74.2		54.2	f ₂ 値が 42 以上	適
		30	80.3	85.4				
		45	84.0	90.8				
	pH5.0	15	51.3	60.1	−8.8		標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		360	84.9	87.7	−2.8			
	pH6.8	15	51.2	66.4	−15.2			不適
		30	67.4	83.3	−15.9			
	水	15	40.7	71.6	−30.9			不適
		60	64.3	84.8	−20.5			
パドル法 100rpm	pH5.0	15	83.8	81.0		75.2	f ₂ 値が 42 以上	適
		30	89.7	86.8				
		45	91.6	88.4				

上記の結果より、アムロジピンベシル酸塩の 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、テラムロ配合錠 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

〈テラムロ配合錠 AP「トーワ」〉

100 錠 [10 錠×10 : PTP、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠×50 : PTP、乾燥剤入り]

300 錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈テラムロ配合錠 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 : ポリ塩化ビニル、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 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg への切り替えを検討すること。
- 5.3 原則として、テルミサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg への切り替えを検討すること。
- ・テルミサルタン 80mg
 - ・テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg の併用
 - ・テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合錠

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/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(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

- 7.1 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
- 〈テルミサルタン〉
- 通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を1日1回経口投与する。ただし、1日 20mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は 80mg までとする。
- 〈アムロジピンベシル酸塩〉
- 高血圧症治療では、通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回 10mg まで増量することができる。
- 7.2 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと。[9.3.2 参照]

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

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)	
			調整 平均値 (SE)	群間差 b) : 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]		調整 平均値 (SE)	群間差 b) : 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]
A5 で降圧 効果不十分 な患者 を対象と した試験	T40/A5 (263 例)	95.95 (5.02)	9.56 (0.61)	5.11 (0.57) ^{b)} [3.98,6.23]	144.64 (11.75)	13.04 (0.88)	7.27 (0.85) ^{b)} [5.60,8.95]
	A5 (257 例)	95.64 (4.88)	4.45 (0.61)		145.31 (10.36)	5.77 (0.88)	

T40/A5 : テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤

A5 : アムロジピン 5mg 単剤

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差, CI : 信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) $p < 0.0001$

副作用発現割合は T40/A5mg 配合剤で 3.7% (10/269 例)、A5mg 単剤で 1.9% (5/262 例) であった。T40/A5mg 配合剤投与群の主な副作用は浮動性めまい 1.1% (3/269 例) であった。²⁶⁾

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

テルミサルタン 40mg (T40mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者 314 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T40/A5mg 配合剤又は T40mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T40/A5mg 配合剤は T40mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった。

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)	
			調整 平均値 (SE)	群間差 b) : 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]		調整 平均値 (SE)	群間差 b) : 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]
T40 で降 圧効果不 十分な患 者に対 象とし た試験	T40/A5 (153 例)	96.76 (5.30)	13.49 (0.63)	8.02 (0.82) ^{b)} [6.41,9.63]	145.66 (12.18)	17.86 (0.86)	11.35 (1.12) ^{b)} [9.16,13.54]
	T40 (158 例)	96.57 (6.05)	5.47 (0.62)		144.77 (13.38)	6.51 (0.84)	

T40/A5 : テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤

T40 : テルミサルタン 40mg 単剤

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差, CI : 信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) $p < 0.0001$

副作用発現割合は T40/A5mg 配合剤で 3.8% (6/156 例)、T40mg 単剤で 1.3% (2/158 例) であった。T40/A5mg 配合剤投与群の副作用は、貧血、喘息、上腹部痛、発疹、血中カリウム増加、好酸球数増加でいずれも 0.6% (1/156 例) であった。²⁷⁾

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

テルミサルタン 80mg (T80mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者 174 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg (T80/A5mg) 配合剤又は T80mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T80/A5mg 配合剤は T80mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった。²⁸⁾

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧(mmHg)			収縮期血圧(mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)	
			調整 平均値 [95%CI]	群間差： 調整平均値 [95%CI]		調整 平均値 [95%CI]	群間差： 調整平均値 [95%CI]
T80 で降 圧効果不 十分な患 者を対象 とした試 験	T80/A5 (87 例)	98.03 (6.03)	12.28 [10.83,13.72]	9.14 [7.09,11.18]	143.70 (13.80)	18.37 [16.20,20.54]	14.88 [11.82,17.94]
	T80 (86 例)	98.46 (6.74)	3.14 [1.69,4.59]		144.31 (14.52)	3.49 [1.31,5.66]	

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

T80：テルミサルタン 80mg 単剤

SD：標準偏差，CI：信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

本態性高血圧患者 225 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T80/A5mg 配合剤又は T40/A5mg 配合剤を 1 日 1 回、8 週間経口投与した結果、T80/A5mg 配合剤のトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度は T40/A5mg 配合剤を上回った。結果は次表のとおりであった。²⁹⁾

二重盲検期投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧(mmHg)			収縮期血圧(mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)	
			調整 平均値 [95%CI]	群間差： 調整平均値 [95%CI]		調整 平均値 [95%CI]	群間差： 調整平均値 [95%CI]
T80/A5 と T40/A5 の 降圧効果 を比較し た試験 b)	T80/A5 (112 例)	90.11 (6.71)	4.93 [3.73,6.13]	1.46 [-0.22,3.14]	133.73 (10.59)	5.55 [3.77,7.33]	2.14 [-0.36,4.64]
	T40/A5 (112 例)	90.65 (7.96)	3.47 [2.27,4.67]		133.49 (13.61)	3.41 [1.62,5.19]	

T40/A5：テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤

T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤

SD：標準偏差，CI：信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) T40/A5mg 配合剤投与で拡張期血圧が 80mmHg 未満に至らなかった患者を対象とした

2) 安全性試験

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

本態性高血圧患者 259 例に対し、テルミサルタン/アムロジピン配合剤を長期投与した。T40/A5mg 配合剤の 6 週間投与で降圧効果が得られた高血圧患者はそのまま継続投与し、降圧効果不十分な高血圧患者には T80/A5mg 配合剤を増量投与した。その結果両剤ともに長期投与による降圧効果の減弱は認められなかった。テルミサルタン/アムロジピン配合剤（T40/A5mg 配合剤及び T80/A5mg 配合剤）を投与された患者全体（255 例）の投与終了時（56 週後）の血圧コントロール率は、拡張期 87.8%（224/255 例）、収縮期 92.5%（236/255 例）に達した。T40/A5mg 配合剤では降圧効果不十分のために T80/A5mg 配合剤を増量投与した高血圧患者（48 例）の投与終了時の血圧は、T80/A5mg 配合剤へ増量した時点に比べ拡張期血圧で 7.26mmHg、収縮期血圧で 8.61mmHg（いずれも平均値）下降した。また、テルミサルタン/アムロジピン配合剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。副作用発現割合は、T40/A5mg 配合剤で 1.9%（4/211 例）、T80/A5mg 配合剤で 4.2%（2/48 例）であった。T40/A5mg 配合剤投与群の副作用は体位性めまい 0.9%（2/211 例）、血圧低下 0.5%（1/211 例）、湿疹 0.5%（1/211 例）で、T80/A5mg 配合剤投与群の副作用は疲労 2.1%（1/48 例）、頭痛 2.1%（1/48 例）であった。³⁰⁾

(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

(2) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

ニフェジピン、アゼルニジピン等

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

18.1.1 テルミサルタン

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）タイプ1（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。^{31),32)}

18.1.2 アムロジピンベシル酸塩

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのCa²⁺の流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。^{33),34),35)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 降圧作用

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用による作用について、以下の報告がある。

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて、1mg/kg テルミサルタン及び5mg/kg アムロジピンを1日1回経口投与し、5日間経時的に血圧を測定したところ、1mg/kg テルミサルタン及び5mg/kg アムロジピンは、それぞれ単独投与により平均血圧が約25mmHg低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1mg/kg テルミサルタン、5mg/kg アムロジピン併用で1日1回5日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単独投与による血圧低下作用（約25mmHgの低下）に比べ、有意な血圧低下作用（約50mmHgの低下）がみられた。³⁶⁾

(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/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。^{7),8)}

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤
例数	30	29	30	29
C_{max} (ng/mL)	87.0(77.3)	466(75.7)	3.39(19.7)	3.00(21.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	808(62.8)	2330(70.8)	156(27.8)	137(29.8)
$t_{1/2}$ (hr)	20.1(35.9)	20.5(29.2)	38.4(18.9)	40.0(13.8)
t_{max} (hr) ^{a)}	1.50 (0.500-4.00)	0.750 (0.500-3.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (6.00-10.0)

幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

a) 中央値（最小値-最大値）

健康成人男子を対象としたテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験、並びにテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験において、テルミサルタン/アムロジピン配合剤及び単剤併用を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。^{7),8)}

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	配合剤	単剤併用	配合剤	単剤併用
40mg/5mg				
例数	30	30	30	30
C_{max} (ng/mL)	87.0(77.3)	85.4(52.3)	3.39(19.7)	3.21(23.6)
AUC_{0-tz} (ng・hr/mL) ^{a)}	752(56.0)	791(57.4)	145(26.7)	138(26.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	808(62.8)	837(60.1)	156(27.8)	150(27.3)
$t_{1/2}$ (hr)	20.1(35.9)	20.8(39.8)	38.4(18.9)	38.6(18.5)
t_{max} (hr) ^{b)}	1.50 (0.500-4.00)	1.75 (0.250-4.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (6.00-12.0)
80mg/5mg				
例数	29	29	29	29
C_{max} (ng/mL)	466(75.7)	399(63.3)	3.00(21.3)	2.94(20.2)
AUC_{0-tz} (ng・hr/mL)	2310(71.2)	2250(69.8)	127(27.7)	122(29.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	2330(70.8)	2270(69.9)	137(29.8)	132(32.3)
$t_{1/2}$ (hr)	20.5(29.2)	20.5(25.9)	40.0(13.8)	39.0(13.9)
t_{max} (hr) ^{b)}	0.750 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-4.00)	6.00 (6.00-10.0)	8.00 (3.00-12.0)

幾何平均値（幾何変動係数 [%]）

a) n=29

b) 中央値（最小値-最大値）

健康成人男子を対象とした相対バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験において、テルミサルタン/アムロジピン配合剤の薬物動態パラメータは単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。^{7),8),9)}

16.1.2 反復投与

健康成人男子 24 例にテルミサルタン 40mg 錠とアムロジピン 5mg 錠、又はテルミサルタン 80mg (テルミサルタン 40mg 錠×2 錠) とアムロジピン 5mg 錠を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復併用投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。テルミサルタンの血漿中濃度は、両投与群ともに単回投与後に比べてやや高く、累積係数は 1.4～2.0 であった。また、テルミサルタンの t_{max} 及び半減期は、両投与群ともに初回投与後と反復投与後とで類似していた。単剤のときと同様に、テルミサルタンの C_{max} は用量比以上に上昇した。一方、アムロジピンの血漿中濃度は、両投与群ともに初回投与後に比べて高く、累積係数は 3.0～3.5 であった。また、アムロジピンの t_{max} 及び半減期は、両投与群ともに単回投与後と反復投与後とで類似していた。¹⁰⁾

反復投与		テルミサルタン		アムロジピン	
投与量		T40mg+A5mg	T80mg+A5mg	T40mg+A5mg	T80mg+A5mg
1 日目	例数	12	12	12	12
	$C_{max}(ng/mL)$	62.3(56.1)	334(83.5)	2.89(22.6)	3.29(27.1)
	$AUC_{\tau}(ng \cdot hr/mL)$	460(44.0)	1090(72.3)	48.5(22.5)	55.6(31.0)
	$t_{1/2}(hr)$	20.1(43.0)	18.4(28.9)	40.8(14.1)	41.1(20.2)
	$t_{max}(hr)^a)$	1.50 (0.750-3.00)	0.875 (0.500-1.00)	4.00 (3.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
10 日目	例数	12	11	12	11
	$C_{max,ss}(ng/mL)$	116(51.2)	398(95.1)	8.98(26.6)	9.69(35.6)
	$AUC_{\tau,ss}(ng \cdot hr/mL)$	766(45.1)	1370(72.1)	168(26.9)	190(35.5)
	$t_{1/2,ss}(hr)$	19.0(32.5)	18.8(28.2)	40.5(12.4)	40.7(16.2)
	$t_{max,ss}(hr)^a)$	1.50 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-2.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)

幾何平均値 (幾何変動係数 [%])

a) 中央値 (最小値-最大値)

16.1.3 テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120mg ^{注)}とアムロジピン 10mg ^{注)}を併用投与したときとアムロジピン 10mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった (外国人データ)。¹¹⁾

健康成人男女 36 名にテルミサルタン 80mg とアムロジピン 10mg ^{注)}を併用投与したときとテルミサルタン 80mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった (外国人データ)。¹²⁾

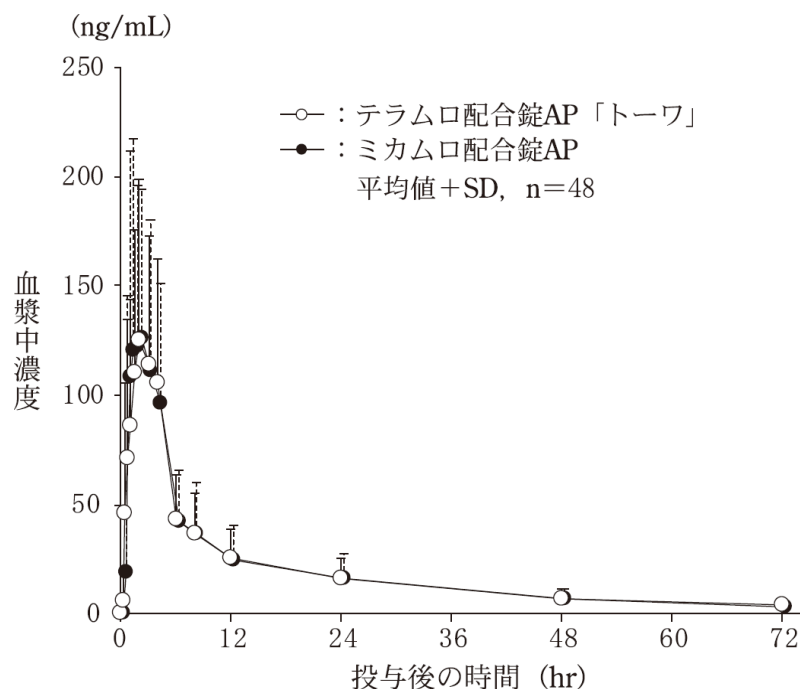
注) 本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg 又は 80mg/5mg である。

16.1.4 生物学的同等性試験

〈テラムロ配合錠 AP「トーワ」〉

テラムロ配合錠 AP「トーワ」とミカムロ配合錠 AP を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（テルミサルタンとして 40mg 及びアムロジピンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中テルミサルタン及びアムロジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{\max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。¹³⁾

(1) テルミサルタン

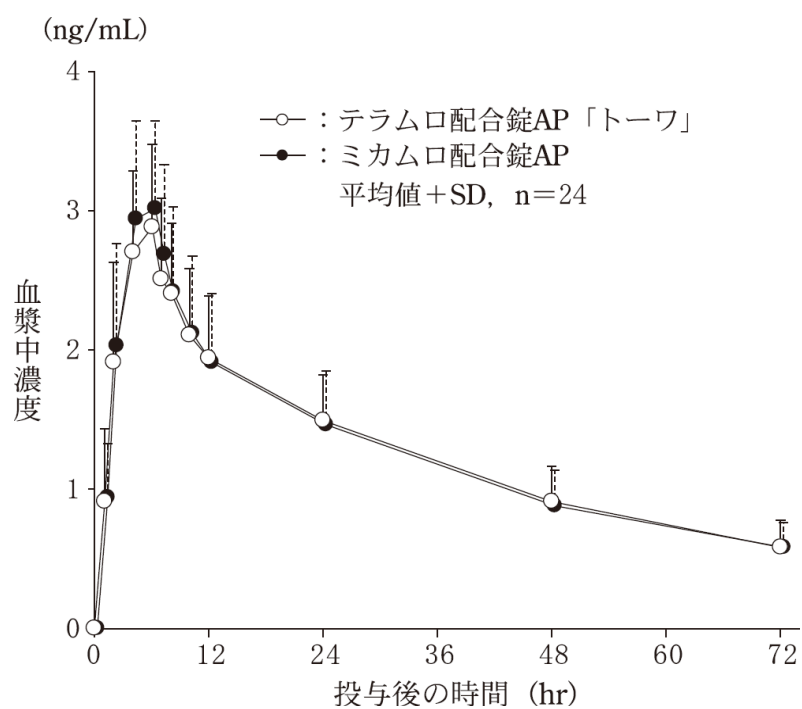


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テラムロ配合錠 AP 「トーワ」	1388±682	150.5±74.7	2.20±1.01	24.24±12.56
ミカムロ配合錠 AP	1387±780	169.0±99.4	1.84±1.06	22.47±8.78

(平均値±SD, n=48)

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

(2) アムロジピン



	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)
テラムロ配合錠 AP 「トローワ」	93.6±20.1	2.993±0.560	5.2±1.3	35.63±5.99
ミカムロ配合錠 AP	93.1±22.2	3.227±0.653	5.0±1.1	36.19±5.97

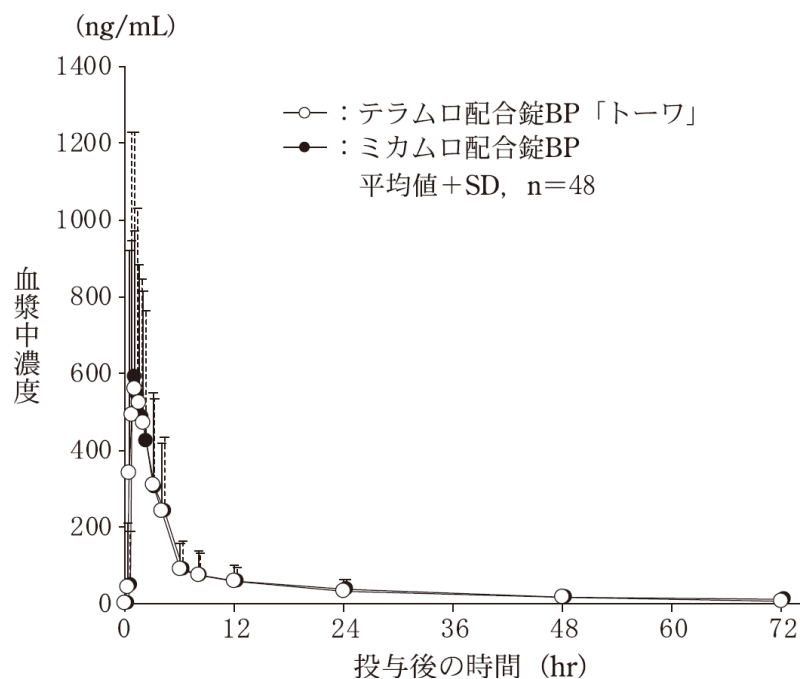
(平均値±SD, n=24)

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。

〈テラムロ配合錠 BP「トーフ」〉

テラムロ配合錠 BP「トーフ」とミカムロ配合錠 BP を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（テルミサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中テルミサルタン及びアムロジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。¹⁴⁾

(1) テルミサルタン

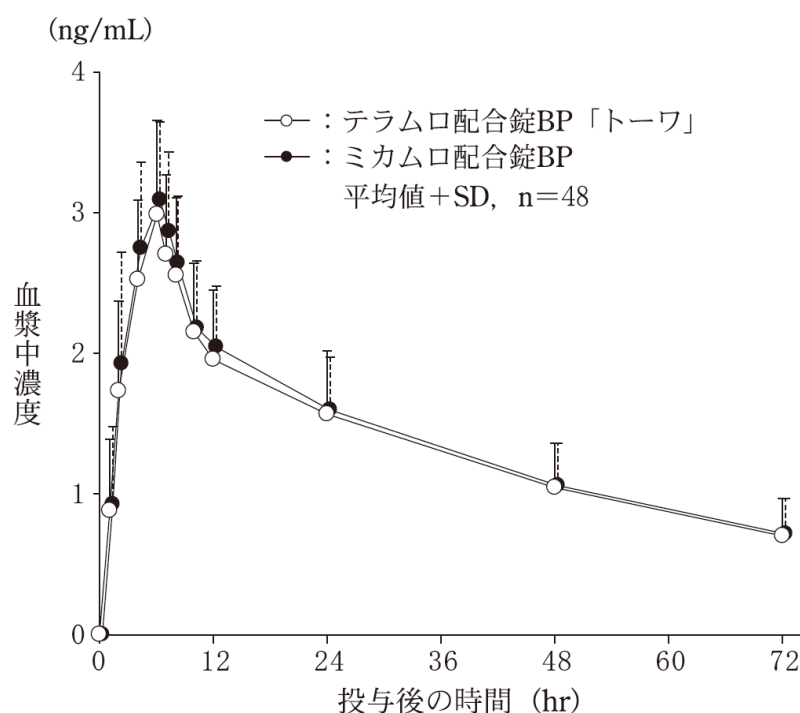


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テラムロ配合錠 BP 「トーフ」	3707±2490	817.4±543.3	1.2±0.7	23.65±9.77
ミカムロ配合錠 BP	3802±2365	937.3±711.4	1.3±0.9	25.25±12.60

(平均値±SD, n=48)

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

(2) アムロジピン



	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)
テラムロ配合錠 BP 「トーフ」	99±26	3.0±0.7	5.8±1.0	42.24±9.84
ミカムロ配合錠 BP	102±23	3.2±0.5	5.6±1.1	41.47±10.09

(平均値±SD, n=48)

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

16.2.1 食事の影響

健康成人男子 32 例（各用量 16 例）に、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン 80mg/5mg 配合剤を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べ t_{max} の中央値が遅延（食後：4.00 及び 3.00 時間、空腹時：1.50 及び 1.00 時間）し、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 63～71%及び 32～37%低下した。[14.1.2 参照]
一方、アムロジピンの C_{max}、AUC 及び t_{max} は空腹時投与と食後投与時とで類似しており、食事の影響は受けなかった。¹⁵⁾

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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

テラムロ配合錠 AP「トーワ」¹³⁾

1) テルミサルタン

kel : $0.03407 \pm 0.01291 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2) アムロジピンベシル酸塩

kel : $0.01997 \pm 0.00330 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

テラムロ配合錠 BP「トーワ」¹⁴⁾

1) テルミサルタン

kel : $0.03379 \pm 0.01194 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2) アムロジピンベシル酸塩

kel : $0.01714 \pm 0.00342 \text{ hr}^{-1}$ (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

該当資料なし

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* とともに 99%以上であった。¹⁶⁾

アムロジピンとヒト血漿蛋白との結合率は 97.1%であった。¹⁷⁾

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 (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。¹⁸⁾ [10.参照]

アムロジピンの主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体である。¹⁹⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「Ⅷ. 7. 相互作用」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

16.5 排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

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

健康成人男子 5 例に ¹⁴C-テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約 0.5%及び 102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された (外国人データ)。²¹⁾

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg ^{注)}又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった。また 2.5mg ^{注)}を 1 日 1 回 14 日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった。^{19),22)}

健康成人 2 例に ¹⁴C-標識アムロジピン 15mg ^{注)}を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9%は未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた (外国人データ)。

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない。¹⁹⁾

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

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

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

肝障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例）にテルミサルタン 20mg 及び 120mg²³⁾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）。²³⁾ [9.3.2 参照]

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

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

成人肝硬変患者（Child 分類 A,B）5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合、健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $t_{1/2}$ 、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。²⁴⁾

16.6.2 高齢者

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

老年高血圧患者 6 例（男 2 例、女 4 例、平均年齢 79.7 歳）にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した場合、単回投与時に若年健康者（男 6 例、平均年齢 22.3 歳）に比べ、 C_{max} 及び AUC は有意に高値を示したが、 $t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。反復投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった。²⁵⁾

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 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

3. 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」の項参照

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」の項参照

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 又は 80mg とアムロジピン 5mg との配合剤であり、テルミサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

8.2 降圧作用に基づく失神、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。

8.4 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.5 参照]

8.5 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合）のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4、13.2 参照]

(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 肝機能障害患者

テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。[7.2、9.3.1、16.6.1 参照]

(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本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。

アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁾。

(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

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。

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]

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

(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。）[2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

(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
ジゴキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある ⁴⁾ 。	テルミサルタン：機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 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。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4 参照]	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	テルミサルタン：利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	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。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある ⁵⁾ 。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	アムロジピン：相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。

CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンの AUC が 77% 上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

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 腎機能障害（頻度不明）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.4 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 低血糖（頻度不明）

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

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があら

われることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.10 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.11 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい	体位性めまい、頭痛	片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動揺、振戦、末梢神経障害、錐体外路症状
血液		貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器		低血圧	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧、頻脈
消化器		口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛	（連用により）歯肉肥厚、食欲不振、消化不良、心窩部痛、嘔気、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、痔炎
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP 上昇等の肝機能異常	腹水
呼吸器		喘息、咳	鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難
泌尿・生殖器			血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房
代謝異常			血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
骨格筋		背部痛	関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣、筋緊張亢進
電解質		血清カリウム上昇	血清カリウム減少、低ナトリウム血症
一般的全身障害		疲労	倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少、浮腫
その他		耳鳴、眼痛、CK 上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP 陽性

9. 臨床検査結果に及ぼす影響 設定されていない

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。アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

13.2 処置

テルミサルタンは血液濾過されない。また、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンベシル酸塩の AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁶⁾。[9.2.2 参照]

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりもテルミサルタンの血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2.1 参照]

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

(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. (5) 妊婦」の項及び「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：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テルミサルタン；該当しない

アムロジピンベシル酸塩；毒薬

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資料

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料：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ミカムロ配合錠 AP/BP

テルミサルタン：ミカルデイス錠 20mg/40mg/80mg

アムロジピン：アムロジン錠 2.5mg/5mg/10mg・OD 錠 2.5mg/5mg/10mg、

ノルバスク錠 2.5mg/5mg/10mg・OD 錠 2.5mg/5mg/10mg

7. 国際誕生年月日

2009 年 10 月 16 日（米国）

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
テラムロ配合錠 AP 「トーワ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00322000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 6 月 16 日
テラムロ配合錠 BP 「トーワ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00323000	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
テラムロ配合錠AP 「トローワ」	2149117F1076	2149117F1076	125433401	622543301
テラムロ配合錠 BP 「トローワ」	2149117F2072	2149117F2072	125434101	622543401

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) Naito T et al. : J Hum Lact. 2015 ; 31(2) : 301-306
- 4) Stangier J et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1373-1379
- 5) Makani H et al. : BMJ. 2013 ; 346 : f360
- 6) Laine,K.et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43(1) : 29-33
- 7) 相対バイオアベイラビリティ試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.1.2、2.7.1.4）
- 8) 相対バイオアベイラビリティ試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.1.2、2.7.1.4）
- 9) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
- 10) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2.2）
- 11) Stangier J et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1347-1354
- 12) 健康成人での薬物動態試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2.2）
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 AP）
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 BP）
- 15) 食事の影響試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.1.2）
- 16) 血漿蛋白結合率試験（ミカルデイスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.2.(4)）
- 17) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021 ; C-306-311
- 18) 代謝（ミカルデイスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.2.(5)）
- 19) Beresford,A.P.et al. : Xenobiotica. 1988 ; 18(2) : 245-254
- 20) 健康成人での薬物動態試験(排泄)（ミカルデイスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.3.(1).2)）
- 21) Stangier J et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1312-1322
- 22) 中島光好ほか：臨床医薬. 1991 ; 7(7) : 1407-1435
- 23) 肝障害患者での薬物動態試験（ミカルデイスカプセル：2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ.3.(4)）
- 24) 足立幸彦ほか：薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2923-2932
- 25) 桑島 巖ほか：Geriatric Medicine. 1991 ; 29(6) : 899-902
- 26) 検証試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.5.4.2）
- 27) 検証試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.5.4.2）
- 28) 検証試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
- 29) 比較試験（ミカムロ配合錠：2012 年 12 月 21 日承認、審査報告書）
- 30) 長期投与試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 31) Wienen W : Br J Pharmacol. 1993 ; 110(1) : 245-252
- 32) Wienen W : Cardiovascular Drug Reviews. 2000 ; 18(2) : 127-154
- 33) Yamada S et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1994 ; 23(3) : 466-472
- 34) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌. 1991 ; 97(3) : 167-178
- 35) Burges R A et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987 ; 9(1) : 110-119
- 36) 血圧の併用試験（ミカムロ配合錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

その他の引用文献

- 37) 社内資料：加速試験（配合錠 AP）
- 38) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 AP）
- 39) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（配合錠 AP）

-
- 40) 社内資料：加速試験（配合錠 BP）
 - 41) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 BP）
 - 42) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（配合錠 BP）
 - 43) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）
 - 44) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 AP）
 - 45) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 BP）
 - 46) 社内資料：粉碎後の安定性試験
 - 47) 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⁴⁶⁾

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000 lx

(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：25℃、60%RH、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	2週間後	1箇月後	3箇月後
テラムロ配合錠 AP 「トーフ」	散光	外観		白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※※	白色の粉末※※
		テルミサルタン	含量(%)	97.9	97.4	98.5	98.0
		アムロジピン ベシル酸塩	含量(%)	99.4	97.2	96.4	90.3
	遮光・防湿	外観		白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※※	白色の粉末※※
		テルミサルタン	含量(%)	97.9	97.2	98.1	98.8
		アムロジピン ベシル酸塩	含量(%)	99.4	98.7	98.1	96.1
テラムロ配合錠 BP 「トーフ」	散光	外観		白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※※	白色の粉末※※
		テルミサルタン	含量(%)	97.5	98.7	99.2	98.4
		アムロジピン ベシル酸塩	含量(%)	98.7	97.4	96.7	94.3
	遮光・防湿	外観		白色の粉末※	白色の粉末※	白色の粉末※※	白色の粉末※※
		テルミサルタン	含量(%)	97.5	98.9	98.6	97.1
		アムロジピン ベシル酸塩	含量(%)	98.7	99.2	100.7	98.5

※：淡赤色のフィルム片が混在

※※：淡赤色のフィルム片が混在、ゆすると割れる板状に固まっていた

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁷⁾

■ 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 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）あるいは室温水を 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℃)
テラムロ配合錠 AP 「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* ¹
	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	シリンジにのみわずかに認められる （目視で残留物が確認できるが微量である）* ²
	懸濁液 pH	pH 9.9
テラムロ配合錠 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* ¹
	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 10.0

*¹：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 20mL を吸い取り、30 秒程度激しく攪拌した。

*²：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

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