

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬合剤

日本薬局方 テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

テラムロ配合錠AP「JG」

テラムロ配合錠BP「JG」

TERAMURO Combination Tablets

剤形	錠剤（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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	テラムロ配合錠 AP「JG」：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） テラムロ配合錠 BP「JG」：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）
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、INN）/Amlodipine Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	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12月8日 発売年月日：2017年12月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	23
1. 開発の経緯	1	14. その他	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	24
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	24
(1)和名	2	2. 用法及び用量	24
(2)洋名	2	3. 臨床成績	25
(3)名称の由来	2	(1)臨床データパッケージ	25
2. 一般名	2	(2)臨床効果	25
(1)和名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	25
(2)洋名(命名法)	2	(4)探索的試験	25
(3)ステム	2	(5)検証的試験	25
3. 構造式又は示性式	2	1)無作為化並行用量反応試験	25
4. 分子式及び分子量	3	2)比較試験	25
5. 化学名(命名法)	3	3)安全性試験	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4)患者・病態別試験	25
7. CAS登録番号	3	(6)治療の使用	25
III. 有効成分に関する項目	4	1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	25
1. 物理化学的性質	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	25
(1)外観・性状	4		
(2)溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	26
(3)吸湿性	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	26
(5)酸塩基解離定数	4	(1)作用部位・作用機序	26
(6)分配係数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	26
(7)その他の主な示性値	4	(3)作用発現時間・持続時間	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4		
3. 有効成分の確認試験法	5	VII. 薬物動態に関する項目	27
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	27
IV. 製剤に関する項目	6	(1)治療上有効な血中濃度	27
1. 剤形	6	(2)最高血中濃度到達時間	27
(1)剤形の区別、外観及び性状	6	(3)臨床試験で確認された血中濃度	27
(2)製剤の物性	6	(4)中毒域	31
(3)識別コード	6	(5)食事・併用薬の影響	31
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	6	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	31
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	31
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(1)解析方法	31
(2)添加物	6	(2)吸収速度定数	31
(3)その他	6	(3)バイオアベイラビリティ	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(4)消失速度定数	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5)クリアランス	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	(6)分布容積	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12	(7)血漿蛋白結合率	32
7. 溶出性	12	3. 吸収	32
8. 生物学的試験法	22	4. 分布	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	22	(1)血液-脳関門通過性	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	22	(2)血液-胎盤関門通過性	32
11. 力価	23	(3)乳汁への移行性	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	23		

(4)髄液への移行性	32	2. 毒性試験	42
(5)その他の組織への移行性	32	(1)単回投与毒性試験	42
5. 代謝	32	(2)反復投与毒性試験	42
(1)代謝部位及び代謝経路	32	(3)生殖発生毒性試験	42
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	32	(4)その他の特殊毒性	42
(3)初回通過効果の有無及びその割合	32	X. 管理的事項に関する項目	43
(4)代謝物の活性の有無及び比率	32	1. 規制区分	43
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	32	2. 有効期間又は使用期限	43
6. 排泄	33	3. 貯法・保存条件	43
(1)排泄部位及び経路	33	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
(2)排泄率	33	(1)薬局での取扱い上の留意点について	43
(3)排泄速度	33	(2)薬剤交付時の取扱いについて (患者等に 留意すべき必須事項等)	43
7. トランスポーターに関する情報	33	(3)調剤時の留意点について	43
8. 透析等による除去率	33	5. 承認条件等	43
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	34	6. 包装	43
1. 警告内容とその理由	34	7. 容器の材質	43
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	34	8. 同一成分・同効薬	44
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	34	9. 国際誕生年月日	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	34	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
5. 慎重投与内容とその理由	34	11. 薬価基準収載年月日	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35	12. 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	44
7. 相互作用	35	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	44
(1)併用禁忌とその理由	35	14. 再審査期間	44
(2)併用注意とその理由	36	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
8. 副作用	37	16. 各種コード	44
(1)副作用の概要	37	17. 保険給付上の注意	44
(2)重大な副作用と初期症状	37	X I. 文献	45
(3)その他の副作用	38	1. 引用文献	45
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧	39	2. その他の参考文献	45
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有 無等背景別の副作用発現頻度	39	X II. 参考資料	46
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	39	1. 主な外国での発売状況	46
9. 高齢者への投与	39	2. 海外における臨床支援情報	46
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40	X III. 備考	48
11. 小児等への投与	40	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	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40	(1)粉碎	48
13. 過量投与	40	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	49
14. 適用上の注意	41	2. その他の関連資料	50
15. その他の注意	41		
16. その他	41		
IX. 非臨床試験に関する項目	42		
1. 薬理試験	42		
(1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照)	42		
(2)副次的薬理試験	42		
(3)安全性薬理試験	42		
(4)その他の薬理試験	42		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テラムロ配合錠 AP「JG」及びテラムロ配合錠 BP「JG」は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) であるテルミサルタン (TEL) と持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩 (AML) の配合剤である。

本邦で配合錠は 2010 年に上市されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について (平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号)」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 月に製造販売承認を得て、2017 年 12 月に販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 錠で 2 種類の薬剤の投与を可能にし、コンプライアンスの向上が期待できる。
- (2) 重大な副作用として、血管浮腫、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 (全て頻度不明)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- ・ テラムロ配合錠 AP「JG」
- ・ テラムロ配合錠 BP「JG」

(2) 洋名

- ・ TERAMURO Combination Tablets AP “JG”
- ・ TERAMURO Combination Tablets BP “JG”

(3) 名称の由来

「配合剤の統一商標名」 + 「剤形」 + 「屋号」 より命名

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、USP、EP) / Amlodipine Besilate (JAN、EP)

(3) ステム

テルミサルタン：

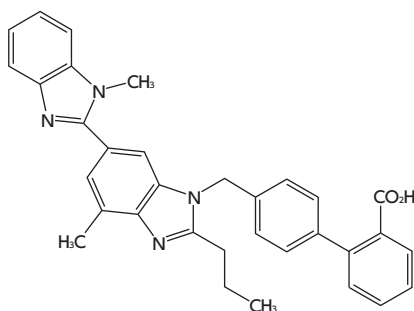
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩：

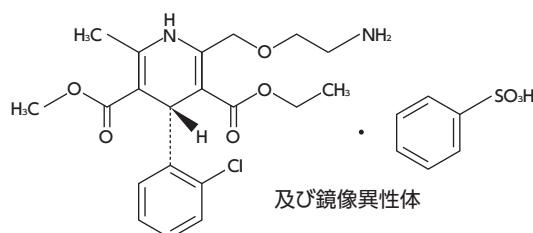
ニフェジピン系の Ca^{2+} チャンネル拮抗薬：-dipine

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： $C_{33}H_{30}N_4O_2$

分子量：514.62

アムロジピンベシル酸塩：

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

分子量：567.05

5. 化学名（命名法）

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

テルミサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

別名：ベシル酸アムロジピン

7. CAS登録番号

テルミサルタン：

144701-48-4 (Telmisartan)

アムロジピンベシル酸塩：

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

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。

溶解度 (37°C) ¹⁾	pH1.2：3.3mg/mL pH4.0：3.3mg/mL pH6.8：1.0mg/mL 水：3.5mg/mL
-----------------------------	--

(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：198°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

テルミサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

pK_a (25°C)：8.85¹⁾

(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

テルミサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩¹⁾：

水	37℃、26 時間は安定である。
液性 (pH)	pH1.2、37℃、6 時間で約 5%分解する。 pH4.0、37℃、26 時間で約 3%分解する。 pH6.8、37℃、26 時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

テルミサルタン：

日局「テルミサルタン」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法：メタノール溶液は 226nm～230nm 付近、296nm～299nm 付近に吸収の極大を示す。²⁾
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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。

- (1) 紫外可視吸光度測定法：塩酸酸性 methanol 溶液の 237nm における $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ は約 342 である。³⁾
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

4. 有効成分の定量法

テルミサルタン：

日局「テルミサルタン」の定量法による。

電位差滴定法：0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 25.73mg $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$

アムロジピンベシル酸塩：

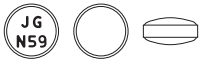
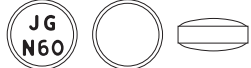
日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	テラムロ配合錠 AP「JG」	テラムロ配合錠 BP「JG」
色 ・ 剤 形	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外 形		
大きさ (mm)	直径：8.6 厚さ：4.3	直径：11.1 厚さ：5.2
重 量 (mg)	245	490

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

- ・ テラムロ配合錠 AP「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N59
- ・ テラムロ配合錠 BP「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N60

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- ・ テラムロ配合錠 AP「JG」
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
- ・ テラムロ配合錠 BP「JG」
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

(2) 添加物

D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポビドン、メグルミン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、メチルセルロース、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、その他 1 成分

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

テラムロ配合錠 AP「JG」

◎ 加速試験⁴⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±2°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)		定量試験 (%)	
					(5)	(6)	(7)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
有効成分	—	—	—	—	TEL	AML	TEL	AML
試験開始時	適合	適合	適合	適合	92	94	99.8	99.7
1 ヶ月後	適合	—	—	—	95	92	100.1	98.5
3 ヶ月後	適合	—	—	—	96	92	100.5	98.6
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	96	91	99.7	97.4

- (1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のテルミサルタン、アムロジピンのそれぞれのピークはそれぞれの標準溶液のピークと保持時間が等しい。また、吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。
- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (5) 30 分間、80%以上（日局 溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）
- (6) 60 分間、80%以上（日局 溶出試験第 1 液 900mL、パドル法、100rpm）
- (7) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎ アルミピロー開封後の安定性試験⁵⁾

包装形態：PTP シート

保存条件：25±2°C/75±5%RH

保存期間：3 ヶ月

試験項目：性状、純度試験、定量試験

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目	性状	純度試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	
有効成分	—	—	TEL	AML
試験開始時	適合	適合	101.0	98.5
3 ヶ月後	適合	適合	100.6	98.1

(1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。

(3) 表示量の 95.0~105.0%

◎ 無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2°C、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2°C/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr/25±2°C/60±5%RH（4000lux・PP 製透明袋）

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目		性状	純度試験	溶出試験 (%)		定量試験 (%)		硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)		(6)
有効成分		—	—	TEL	AML	TEL	AML	—
試験開始時		適合	適合	95	93	101.0	98.5	16.1
①温度	3 ヶ月後	変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	3 ヶ月後	変化なし	規格外 (個々： 1.06% 合計量： 8.43%)	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格外： 78.3)	変化あり (4.4)
③光	60 万 lux・hr	変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

追加試験（湿度に対する安定性試験）

試験条件：25±2°C/75±5%RH、1 ヶ月（遮光・開放）

試験項目：性状、純度試験、定量試験、硬度

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目	性状	純度試験	定量試験 (%)		硬度 (kg)
規格	(1)	(2)	(5)		(6)
有効成分	—	—	TEL	AML	—
試験開始時	適合	適合	101.6	99.8	17.1
0.5 ヶ月後	変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし
1 ヶ月後	変化なし	規格外 (個々：0.45%)	変化なし	変化あり (規格外： 93.4)	変化あり (4.6)

(1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。

(3) 30 分間、80%以上（日局 溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）

(4) 60 分間、80%以上（日局 溶出試験第 1 液 900mL、パドル法、100rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

テラムロ配合錠 BP「JG」

◎加速試験⁸⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±2°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)		定量試験 (%)	
					(5)	(6)	(7)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
有効成分	—	—	—	—	TEL	AML	TEL	AML
試験開始時	適合	適合	適合	適合	98	98	99.8	100.8
1 ヶ月後	適合	—	—	—	98	97	100.2	99.7
3 ヶ月後	適合	—	—	—	98	97	99.4	99.7
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98	96	99.4	98.0

(1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。

- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のテルミサルタン、アムロジピンのそれぞれのピークはそれぞれの標準溶液のピークと保持時間が等しい。また、吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。
- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (5) 30 分間、80%以上（日局 溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）
- (6) 90 分間、80%以上（日局 溶出試験第 1 液 900mL、パドル法、100rpm）
- (7) 表示量の 95.0~105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎ アルミピロー開封後の安定性試験⁹⁾

包装形態：PTP シート

保存条件：25±2℃/75±5%RH

保存期間：3 ヶ月

試験項目：性状、純度試験、定量試験

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目	性状	純度試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	
有効成分	—	—	TEL	AML
試験開始時	適合	適合	100.6	99.0
3 ヶ月後	適合	適合	102.1	99.8

- (1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。
- (3) 表示量の 95.0~105.0%

◎ 無包装状態での安定性試験¹⁰⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
- ③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr/25±2℃/60±5%RH（4000lux・PP 製透明袋）

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目		性状	純度試験	溶出試験 (%)		定量試験 (%)		硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)		(6)
有効成分		—	—	TEL	AML	TEL	AML	—
試験開始時		適合	適合	100	96	100.6	99.0	26.0
①温度	3 ヶ月後	変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	3 ヶ月後	変化なし	規格外 (個々： 0.89% 合計量： 7.58%)	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格外： 82.0)	変化あり (5.5)
③光	60 万 lux・hr	変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

追加試験（湿度に対する安定性試験）

試験条件：25±2℃/75±5%RH、1 ヶ月（遮光・開放）

試験項目：性状、純度試験、定量試験、硬度

TEL：テルミサルタン、AML：アムロジピンベシル酸塩

試験項目		性状	純度試験	定量試験 (%)		硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(5)		(6)
有効成分		—	—	TEL	AML	—
試験開始時		適合	適合	100.9	98.3	32.6
0.5 ヶ月後		変化なし	適合	変化なし	変化なし	変化なし
1 ヶ月後		変化なし	適合	変化なし	変化あり (規格外： 94.1)	変化あり (10.1)

- (1) 淡赤色のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：個々の類縁物質量は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.0%以下である（いずれも相対保持時間 0.10 を除く）。
- (3) 30 分間、80%以上（日局 溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）
- (4) 90 分間、80%以上（日局 溶出試験第 1 液 900mL、パドル法、100rpm）
- (5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の類似性】

テラムロ配合錠 AP「JG」¹²⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

<テルミサルタン>

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH3.0	
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	水	
100	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

・試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」 ● 標準製剤 (配合錠、40mg)</p>	<p>(50rpm、pH3.0)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」 ● 標準製剤 (配合錠、40mg)</p>
<p>判定時点である30分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である10分及び45分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>
<p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」 ● 標準製剤 (配合錠、40mg)</p>	<p>(50rpm、水)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」 ● 標準製剤 (配合錠、40mg)</p>
<p>判定時点である10分及び15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である10分及び15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>
<p>(100rpm、pH1.2)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」 ● 標準製剤 (配合錠、40mg)</p>	
<p>判定時点である15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>	

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (配合錠、40mg)	試験製剤 (テラムロ配合錠 AP 「JG」)	
50	pH1.2	30	41.8	58.1	適合
		60	87.6	89.4	
		f2 関数の値：45.0			
	pH3.0	10	35.0	35.9	適合
		45	91.2	90.8	
	pH6.8	10	56.2	48.1	適合
		15	76.3	67.6	
	水	10	60.6	50.9	適合
		15	82.4	71.1	
	100	pH1.2	15	26.9	45.5
45			95.0	97.2	
f2 関数の値：43.3					

<アムロジピンベシル酸塩>

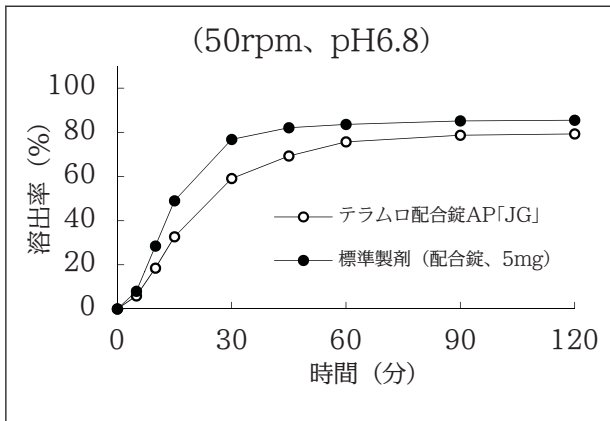
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

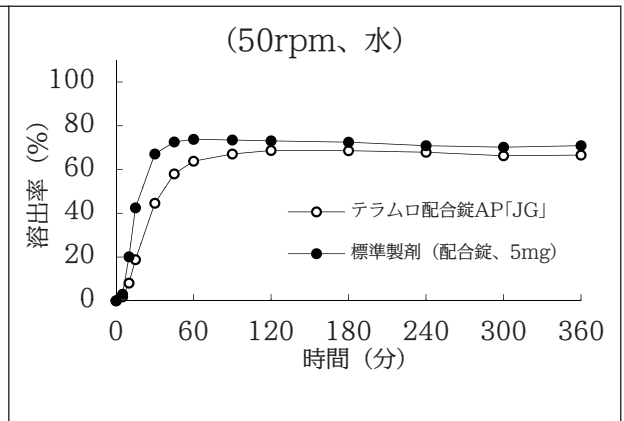
回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	
	水	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
100	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

・ 試験結果

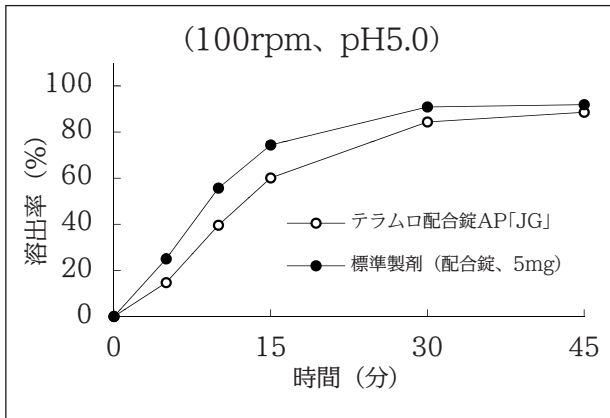
<p>(50rpm, pH1.2)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」</p> <p>● 標準製剤 (配合錠, 5mg)</p>	<p>(50rpm, pH5.0)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ テラムロ配合錠AP「JG」</p> <p>● 標準製剤 (配合錠, 5mg)</p>
<p>判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であった。また、f2 関数の値は 42 未満であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。</p>	<p>判定時点である 15 分及び 180 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>



判定時点である15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲外であった。また、f2関数の値は46未満であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。



判定時点である10分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であったが、f2関数の値が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (配合錠、40mg)	試験製剤 (テラムロ配合錠 AP 「JG」)	
50	pH1.2	15	57.7	19.5	不適合
		30	89.9	43.8	
		f2 関数の値：20.4			
	pH5.0	15	43.2	41.5	適合
		180	84.9	82.6	
	pH6.8	15	49.0	32.7	適合
		90	85.2	78.7	
		f2 関数の値：42.3			
	水	15	42.5	18.8	不適合
		360	70.9	66.6	
f2 関数の値：37.9					
100	pH5.0	10	55.7	39.6	適合
		30	90.9	84.4	
		f2 関数の値：51.5			

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、テルミサルタンについては、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していたが、アムロジピンベシル酸塩については、50rpm の pH1.2 及び水において判定基準に適合しなかった。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似でないと判断した。

しかし、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、「本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」と記載されている。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していないと判定されたが、体内薬物動態を確認したところ、両製剤の生物学的同等性が確認された。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 -1.血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

テラムロ配合錠 BP「JG」¹³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

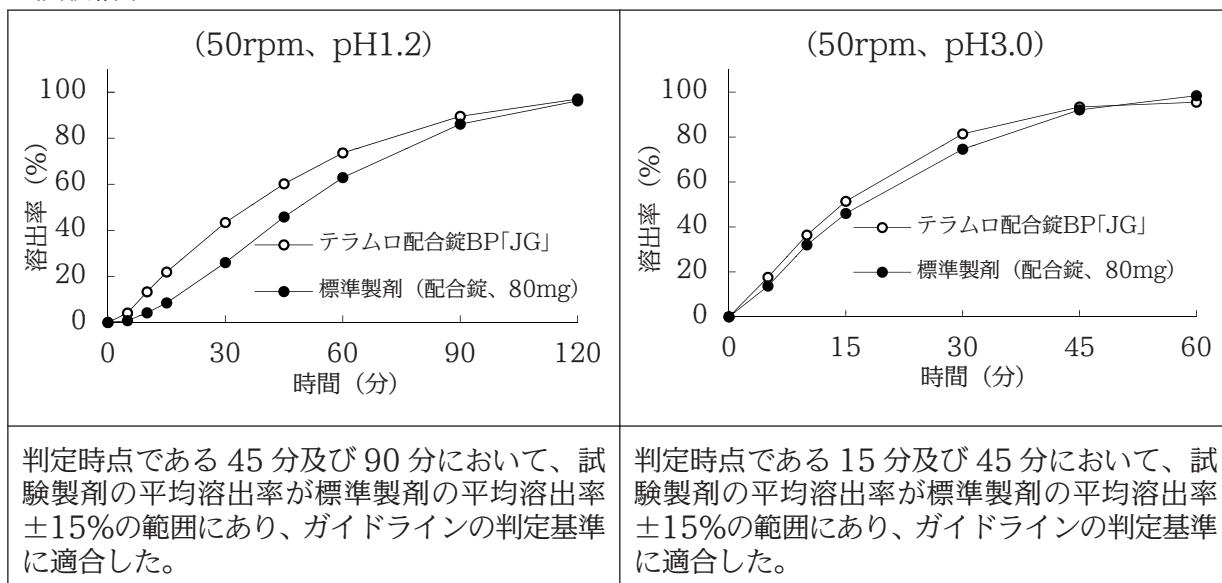
<テルミサルタン>

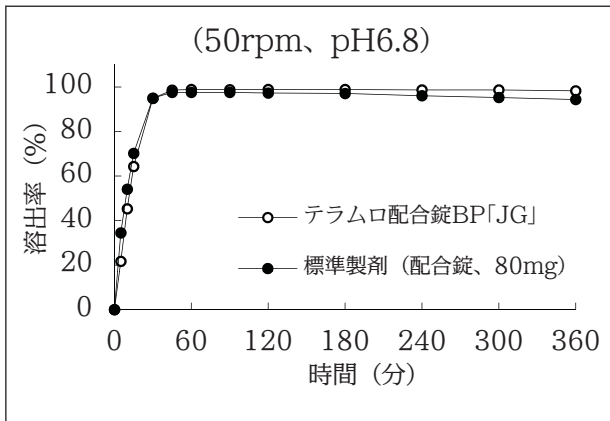
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

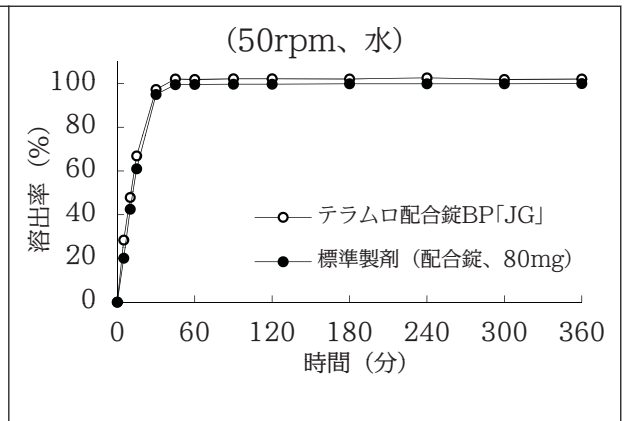
回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH3.0	
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	水	
100	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

・試験結果

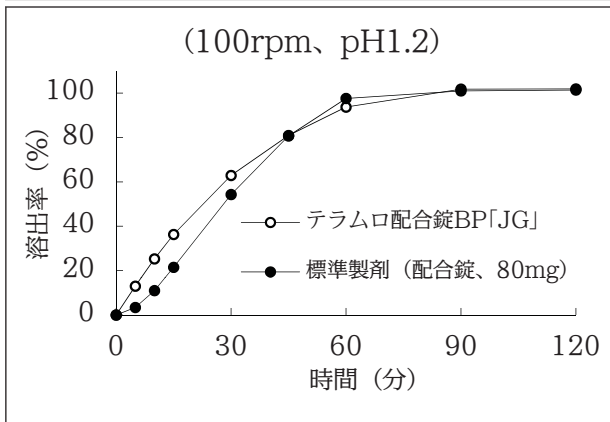




判定時点である10分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である15分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である30分及び45分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (配合錠、80mg)	試験製剤 (テラムロ配合錠 BP 「JG」)	
50	pH1.2	45	45.8	60.2	適合
		90	86.1	89.5	
	pH3.0	15	46.0	51.4	適合
		45	92.1	93.4	
	pH6.8	10	54.1	45.3	適合
		30	95.0	94.9	
水	15	61.0	66.9	適合	
	30	95.0	97.3		
100	pH1.2	30	54.3	62.9	適合
		45	80.7	80.9	

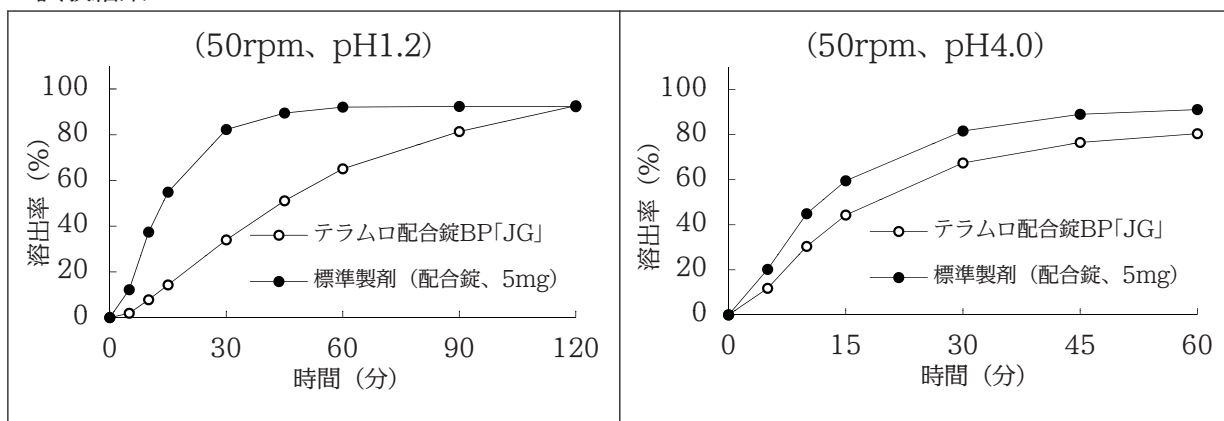
<アムロジピンベシル酸塩>

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法、シンカーを用いる）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

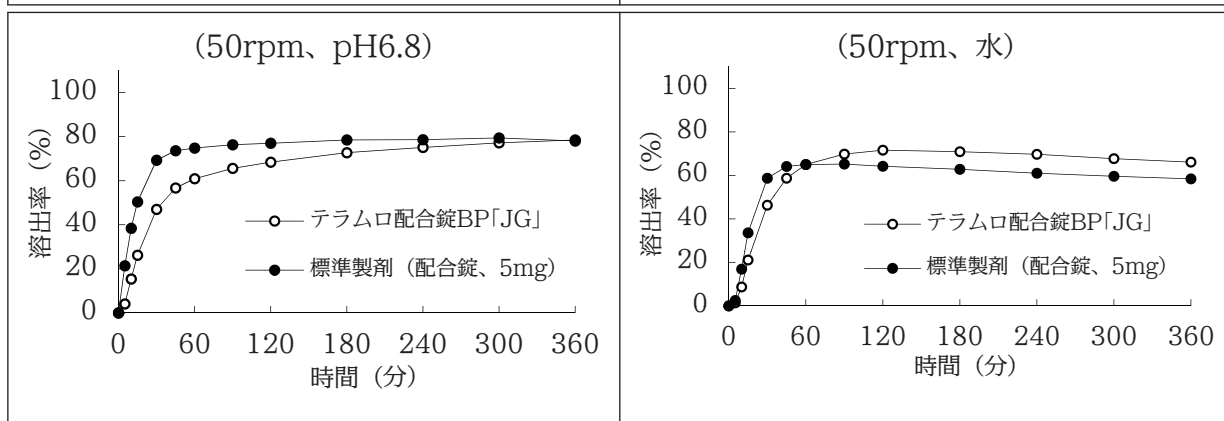
回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH4.0	
	pH6.8	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	水	
100	pH4.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

・ 試験結果



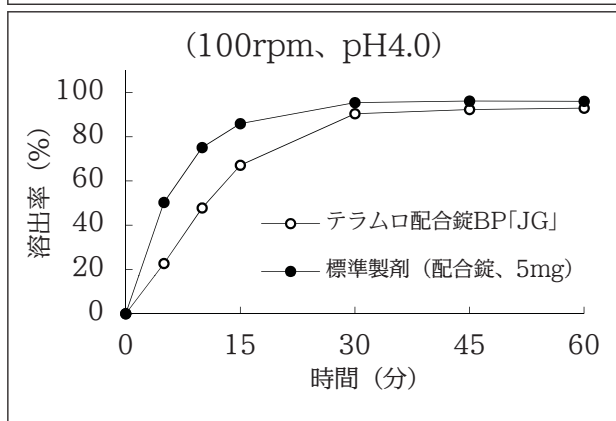
判定時点である10分及び30分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲外であった。また、f2関数の値は42未満であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。

判定時点である10分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である10分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲外であった。また、f2関数の値は46未満であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。

判定時点である15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲外であったが、f2関数の値が46以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲外であり、ガイドラインの判定基準に適合しなかった。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (配合錠、80mg)	試験製剤 テラムロ配合錠 BP 「JG」	
50	pH1.2	10	37.4	7.8	不適合
		30	82.3	34.0	
		f2 関数の値：19.6			
	pH4.0	10	44.9	30.4	適合
		30	81.6	67.4	
	pH6.8	10	38.4	15.4	不適合
		360	78.0	78.5	
		f2 関数の値：33.0			
	水	15	33.6	21.1	適合
		360	58.4	66.1	
		f2 関数の値：50.5			
	100	pH4.0	15	85.9	67.1

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、テルミサルタンについては、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していたが、アムロジピンベシル酸塩については、50rpm の pH1.2、pH6.8 及び 100rpm の pH4.0 において判定基準に適合しなかった。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動は類似でないと判断した。

しかし、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、「本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」と記載されている。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していないと判定されたが、体内薬物動態を確認したところ、両製剤の生物学的同等性が確認された。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 -1.血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠」の確認試験による。

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

テルミサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

ベンゼンスルホン酸³⁾

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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

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。

- (2) テラムロ配合錠 AP「JG」（テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg）については、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、本剤への切り替えを検討すること。

- (3) テラムロ配合錠 BP「JG」（テルミサルタン/アムロジピンとして80mg/5mg）については、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、本剤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/アムロジピンとして40mg/5mg配合錠

- (4) 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。（「慎重投与」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) AT II 受容体拮抗薬

カンデサルタン シレキセチル、アジルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシ
ミル、ロサルタンカリウム

(2) Ca 拮抗薬

アゼルニジピン、シルニジピン、ニフェジピン、ニルバジピン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の配合剤である。

テルミサルタン

アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT₁ 受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンジオテン
シンⅡに対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用をあらわす。なお、本薬の
AT₁ 受容体親和性は高く、作用が持続的である。²⁾

アムロジピンベシル酸塩

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的である
という特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合
し、細胞内へのカルシウム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。³⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

テラムロ配合錠 AP「JG」

健康成人男子

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	Tmax (hr)
テラムロ配合錠 AP「JG」	1錠 (テルミサルタンとして 40mg、アムロジピン として5mg)	テルミサルタン	絶食単回 経口投与	2.1±1.1
		アムロジピン		6.7±1.5

(Mean±S.D.,n=32)

テラムロ配合錠 BP「JG」

健康成人男子

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	Tmax (hr)
テラムロ配合錠 BP「JG」	1錠 (テルミサルタンとして 80mg、アムロジピン として5mg)	テルミサルタン	絶食単回 経口投与	1.2±0.7
		アムロジピン		6.5±1.4

(Mean±S.D.,n=32)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

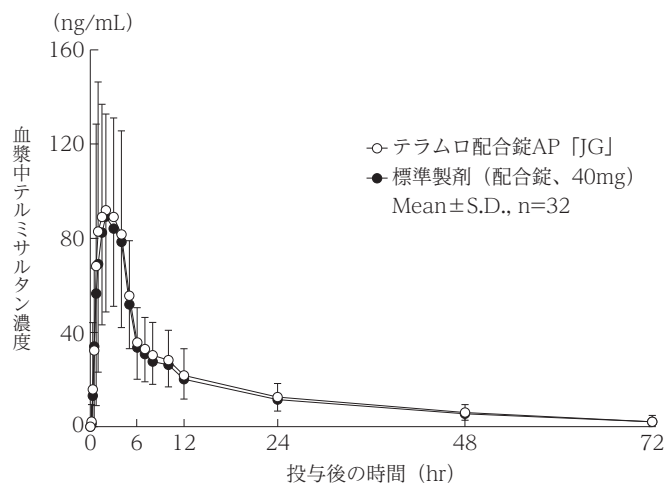
【生物学的同等性試験】

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に従う。

テラムロ配合錠 AP「JG」¹⁴⁾

テラムロ配合錠 AP「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（テルミサルタンとして40mg、アムロジピンとして5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

テルミサルタン：



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テルムロ配合錠 AP [JG]	1115.54±449.20	120.91±59.22	2.1±1.1	22.9±9.3
標準製剤 (配合錠、40mg)	1032.44±359.51	105.92±45.44	2.2±1.2	25.9±19.8

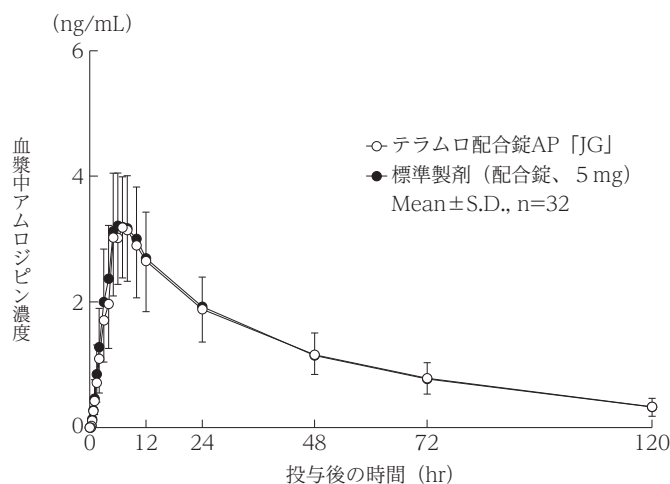
(Mean±S.D.,n=32)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.0520)	log (1.0988)
90%信頼区間	log (1.0003) ~log (1.1064)	log (0.9909) ~log (1.2186)

アムロジピン：



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テラムロ配合錠 AP「JG」	141.35±39.87	3.44±0.88	6.7±1.5	39.9±8.3
標準製剤 (配合錠、5mg)	143.04±36.30	3.49±0.91	6.7±1.7	39.7±9.9

(Mean±S.D.,n=32)

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

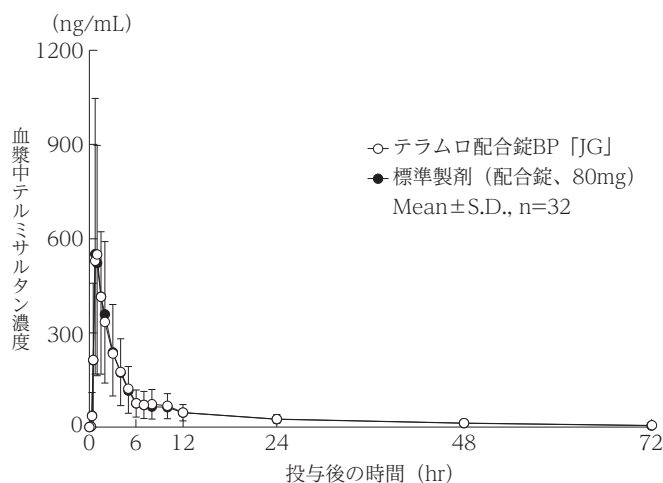
<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₁₂₀	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (0.9805)	log (0.9857)
90%信頼区間	log(0.9546)~log(1.0072)	log(0.9560)~log(1.0164)

テラムロ配合錠 BP「JG」¹⁵⁾

テラムロ配合錠 BP「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（テルミサルタンとして80mg、アムロジピンとして5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

テルミサルタン：



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テラムロ 配合錠 BP「JG」	2927.42±1472.40	657.27±367.37	1.2±0.7	20.6±8.6
標準製剤 (配合錠、 80mg)	2867.83±1458.64	719.74±465.64	1.1±0.5	21.4±11.7

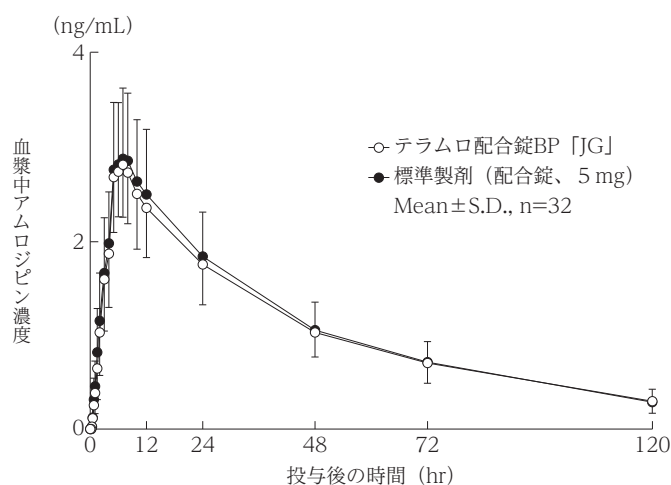
(Mean±S.D.,n=32)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (1.0200)	log (0.9417)
90%信頼区間	log (0.9604) ~log (1.0833)	log (0.8066) ~log (1.0995)

アムロジピン：



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テラムロ 配合錠 BP「JG」	126.91±30.23	3.03±0.54	6.5±1.4	39.0±7.3
標準製剤 (配合錠、 5mg)	130.97±34.00	3.05±0.72	6.3±1.2	37.0±6.1

(Mean±S.D.,n=32)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₁₂₀	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (0.9741)	log (1.0030)
90%信頼区間	log (0.9468) ~log (1.0021)	log (0.9602) ~log (1.0478)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用、 - 14. 適用上の注意」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

テラムロ配合錠 AP「JG」

健康成人男子

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	kel (hr ⁻¹)
テラムロ配合錠 AP「JG」	1 錠 (テルミサルタンとして 40mg、アムロジピンとして 5mg)	テルミサルタン	絶食単回経口投与	0.035618±0.016598
		アムロジピン		0.018011±0.003348

(Mean±S.D.,n=32)

テラムロ配合錠 BP「JG」

健康成人男子

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	kel (hr ⁻¹)
テラムロ配合錠 BP「JG」	1 錠 (テルミサルタンとして 80mg、アムロジピンとして 5mg)	テルミサルタン	絶食単回経口投与	0.039497±0.016779
		アムロジピン		0.018323±0.002968

(Mean±S.D.,n=32)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

テルミサルタン：

99%以上²⁾

アムロジピンベシル酸塩：

97.1%³⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テルミサルタン：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

主に肝で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

テルミサルタン：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

アムロジピンベシル酸塩：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

テルミサルタン：

健康成人男子に ^{14}C -テルミサルタン 40mg を空腹時に単回経口投与した時、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。²⁾

アムロジピンベシル酸塩：

該当資料なし

(2) 排泄率

テルミサルタン：

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. (1) 排出部位及び経路」の項参照

アムロジピンベシル酸塩：

尿中未変化体排泄率は 8%である。³⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

テルミサルタン：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 13. 過量投与」の項参照

アムロジピンベシル酸塩：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 13. 過量投与」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分及び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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者（「慎重投与」の項参照）
- (4) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）
[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている（「重要な基本的注意」の項参照）]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝障害のある患者 [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。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある]
- (4) 重篤な腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること]
- (5) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は、テルミサルタン 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。
- (2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 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ので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 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。
- (5) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。
- (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (8) 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。肝機能検査を実施するなど、観察を十分にを行い、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。
- (9) 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患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

テルミサルタンは、主として UGT 酵素 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ) によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	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ので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	テルミサルタン：機序不明
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ので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎機能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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。同時服用をしないように注意すること。	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。	機序不明
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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（以下、全て頻度不明）

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

1) 血管浮腫

顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 高カリウム血症

重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

3) 腎機能障害

腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) ショック、失神、意識消失

ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 低血糖

低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) アナフィラキシー

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺炎

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。

9) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

10) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 房室ブロック

房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過 敏 症 <small>注1)</small>	湿疹、発疹、痒痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精 神 神 經 系	浮動性めまい ^{注2)} 、体位性めまい ^{注2)} 、頭痛、頭重、片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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

	頻度不明
循環器	低血圧、心房細動、心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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	逆流性食道炎、口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢、(連用により) 歯肉肥厚 ^{注1)} 、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、便秘、膵炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 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	血中尿酸値上昇、血清クレアチニン上昇、BUN 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	糖尿病、血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
骨格筋	背部痛、筋痙攣、関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、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
一般的全身障害	疲労、浮腫、倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少
その他	耳鳴、眼痛、CK (CPK) 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

注 1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注 2) このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項参照

9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)]
- (2) テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤の国内臨床試験では 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- (3) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び Cmax に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にテルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。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報告されている]
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験（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¹⁶⁾]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症状：

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分である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、めまいがあらわれるおそれがある。また、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。

処置：

過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。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、本剤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。

- (1) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。

- (2) 胃洗浄、及び活性炭投与

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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報告されている)

服用時：

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合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]

15. その他の注意

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

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	テラムロ配合錠 AP「JG」 テラムロ配合錠 BP「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
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

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

【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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 重要な基本的注意、 - 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：あり
- ・くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

「X. 管理的事項に関する項目 - 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ・テラムロ配合錠 AP「JG」
PTP：100錠（10錠×10）
- ・テラムロ配合錠 BP「JG」
PTP：100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔（PTPシート）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ミカムロ[®]配合錠 AP/BP（日本ベーリンガーインゲルハイム）

同効薬：バルサルタン/アムロジピンベシル塩酸塩配合剤、アジルサルタン/アムロジピンベシル塩酸塩配合剤、イルベサルタン/アムロジピンベシル塩酸塩配合剤、オルメサルタンメドキシミル/アゼルニジピン配合剤、カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル塩酸塩配合剤 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
テラムロ配合錠 AP「JG」	2017年2月15日	22900AMX00467000
テラムロ配合錠 BP「JG」	2017年2月15日	22900AMX00468000

11. 薬価基準収載年月日

2017年12月8日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
テラムロ配合錠 AP「JG」	125939101	2149117F1106	622593901
テラムロ配合錠 BP「JG」	125940701	2149117F2102	622594001

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)日本版オレンジブック研究会；
オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>
(アクセス 2016.9.13)
- 2)第十七改正日本薬局方解説書 C-3297 (2016)、廣川書店
- 3)第十七改正日本薬局方解説書 C-284 (2016)、廣川書店
- 4)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」の加速試験 (2017)
- 5)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」のアルミピロー開封後の安定性試験 (2017)
- 6)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」の無包装状態での安定性試験 (2017)
- 7)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」の粉碎後の安定性試験 (2017)
- 8)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」の加速試験 (2017)
- 9)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」のアルミピロー開封後の安定性試験 (2017)
- 10)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」の無包装状態での安定性試験 (2017)
- 11)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」の粉碎後の安定性試験 (2017)
- 12)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」の溶出試験 (2017)
- 13)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」の溶出試験 (2017)
- 14)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 AP「JG」の生物学的同等性試験 (2017)
- 15)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
テラムロ配合錠 BP「JG」の生物学的同等性試験 (2017)
- 16)Naito T.et al. : J.Hum.Lact.,31(2),301 (2015)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にテルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。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報告されている]
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験(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¹⁶⁾]

	分類
FDA : Pregnancy Category	D
ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2017年7月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies of humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women might be acceptable despite its potential risks.

< <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> > (2017/8/7 アクセス)

ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

< <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> > (2017/8/7 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年1月) ※	Safety and effectiveness of TWYNSTA in pediatric patients have not been established

※ : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails> (2017/8/7 アクセス)

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。

(1) 粉砕

1. 保存条件

湿度に対する安定性試験：25°C/75%RH、4 週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：15 万 lx・hr、25°C〔気密容器〕

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、含量

湿度に対する安定性試験では純度試験、含量は実施せず（無包装状態の安定性<25°C/75%RH、1 ヶ月>で規格外であった）

3. 試験結果

テラムロ配合錠 AP「JG」

		製剤の規格（参考）	試験開始時	4 週後
湿度	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	ごくうす赤色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)	うすい赤色の粉末で塊になっていた※ (淡赤色フィルム片を含む)

※ 1 週後で塊になった

		製剤の規格（参考）	試験開始時	15 万 lx・hr
光	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	ごくうす赤色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)	微黄白色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)
	純度試験	個々の類縁物質質量 0.2%以下 総類縁物質質量 1.0%以下 (どちらも RRT 約 0.10 は除く)	適合	不適合
	含量 (%)	テルミサルタン 表示量の 95.0~105.0%	101.5	101.2
		[開始時 100%]	[100]	[99.7]
含量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 表示量の 95.0~105.0%	101.2	96.8	
	[開始時 100%]	[100]	[95.7]	

RRT：試料溶液のアムロジピンの保持時間を 1 とした場合の類縁物質ピークの相対保持時間

テラムロ配合錠 BP「JG」

		製剤の規格 (参考)	試験開始時	4 週後
湿度	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	ごくうす赤色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)	うすい赤色の粉末で 塊になっていた※ (淡赤色フィルム片を含む)

※ 1 週後で塊になった

		製剤の規格 (参考)	試験開始時	15 万 lx・hr
光	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	ごくうす赤色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)	微黄白色の粉末 (淡赤色フィルム片を含む)
	純度試験	個々の類縁物質質量 0.2%以下 総類縁物質質量 1.0%以下 (どちらも RRT 約 0.10 は除く)	適合	不適合
	含量 (%)	テルミサルタン 表示量の 95.0~105.0%	100.3	100.0
		[開始時 100%]	[100]	[99.7]
含量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 表示量の 95.0~105.0%	98.6	95.8	
	[開始時 100%]	[100]	[97.2]	

RRT：試料溶液のアムロジピンの保持時間を 1 とした場合の類縁物質ピークの相対保持時間

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、①約 55℃の温湯又は②常温の水 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して、上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. と通過するまで変更する。

2. 試験結果

テラムロ配合錠 AP「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
テラムロ配合錠 AP「JG」	①約 55℃の温湯：錠剤を破壊後、10 分以内に崩壊・懸濁した。 ②常温の水：錠剤を破壊後、10 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
テラムロ配合錠 AP「JG」	①約 55℃の温湯：8Fr.のチューブを通過した。 ②常温の水：8Fr.のチューブを通過した。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm 〈外径〉

テラムロ配合錠 BP「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
テラムロ配合錠 BP「JG」	①約 55℃の温湯：錠剤を破壊後、10 分以内に崩壊・懸濁した。 ②常温の水：錠剤を破壊後、10 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
テラムロ配合錠 BP「JG」	①約 55℃の温湯：8Fr.のチューブを通過した。 ②常温の水：8Fr.のチューブを通過したが、ディスペンサー内に錠剤の一部が付着し残存した（不適）。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7 mm 〈外径〉

3. 備考

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

2. その他の関連資料

該当資料なし



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号