

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

日本薬局方

テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠

胆汁排泄型持続性 AT₁ 受容体ブロッカー／利尿薬合剤**テルチア[®] 配合錠 AP 「武田テバ」****テルチア[®] 配合錠 BP 「武田テバ」**TELTHIA[®] Combination Tab. AP・BP “TAKEDA TEVA”

剤 形	素錠
製 剤 の 規 制 区 分	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	○テルチア配合錠 AP 「武田テバ」 1錠中：テルミサルタン…………… 40mg ヒドロクロロチアジド…………… 12.5mg ○テルチア配合錠 BP 「武田テバ」 1錠中：テルミサルタン…………… 80mg ヒドロクロロチアジド…………… 12.5mg
一 般 名	和名：テルミサルタン (JAN)・ヒドロクロロチアジド (JAN) 洋名：Telmisartan (JAN)・Hydrochlorothiazide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 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6月16日 発売年月日 ：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	26
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	31
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	31
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	31
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	32
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	32
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	32
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	33
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	33
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	33
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	2. 有効期間又は使用期限	34
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	34
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	5. 承認条件等	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	6. 包装	34
11. 力価	15	7. 容器の材質	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	8. 同一成分・同効薬	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	9. 国際誕生年月日	34
14. その他	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
V. 治療に関する項目	16	11. 薬価基準収載年月日	35
1. 効能又は効果	16	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	35
2. 用法及び用量	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	35
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	35
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	35
VII. 薬物動態に関する項目	19	XI. 文献	36
1. 血中濃度の推移・測定法	19	1. 引用文献	36
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	36
3. 吸収	22	XII. 参考資料	37
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	37
5. 代謝	22	2. 海外における臨床支援情報	37
6. 排泄	23	XIII. 備考	38
7. トランスポーターに関する情報	23	その他の関連資料	38
8. 透析等による除去率	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルミサルタンは、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示し、その作用は持続性であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)である。また、ヒドロクロロチアジドは尿細管における Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制するチアジド系利尿薬である。

弊社は、テルミサルタン(40mg又は80mg)と利尿薬ヒドロクロロチアジド(12.5mg)の配合剤の後発医薬品としてテルチア配合錠AP・BP「武田テバ」の開発を企画し、薬食発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017年2月に承認を取得、2017年6月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. APは、テルミサルタンを40mg、ヒドロクロロチアジドを12.5mg含有した配合錠で、BPは、テルミサルタンを80mg、ヒドロクロロチアジドを12.5mg含有した配合錠である。

2. 高血圧症に適応を有している。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

3. 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、低ナトリウム血症、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、再生不良性貧血、溶血性貧血、間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障、壊死性血管炎、全身性紅斑性狼瘡の悪化があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テルチア® 配合錠 AP「武田テバ」

テルチア® 配合錠 BP「武田テバ」

(2) 洋名

TELTHIA® Combination Tab. AP・BP “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により登録された統一ブランド名称による。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テルミサルタン（JAN）

ヒドロクロロチアジド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Telmisartan（JAN）

Hydrochlorothiazide（JAN）

(3) ステム

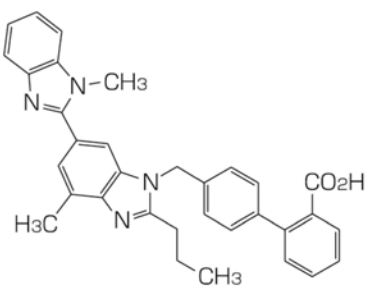
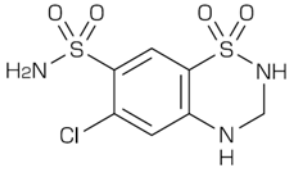
テルミサルタン

-sartan：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ヒドロクロロチアジド

-tizide (-thiazide)：クロロチアジド系利尿薬

3. 構造式又は示性式

テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
 <p>The chemical structure of Telmisartan is shown. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a methyl group (-CH3). The 2-position of the benzimidazole is substituted with a phenyl ring. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain (-CH2-CH2-CH3). The 6-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(4-chlorophenyl)phenyl)butanoic acid group (-CH2-CH2-CH2-CH2-C6H4-C6H4-COOH).</p>	 <p>The chemical structure of Hydrochlorothiazide is shown. It consists of a central benzene ring. At the 1-position, there is a sulfamoyl group (-SO2NH2). At the 3-position, there is a chlorine atom (-Cl). At the 4-position, there is a thiazolidine ring (-S(=O)2NH-CH2-CH2-NH-).</p>

4. 分子式及び分子量

テルミサルタン

分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

ヒドロクロロチアジド

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

5. 化学名 (命名法)

テルミサルタン : 4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}biphenyl-2-carboxylic acid (IUPAC)
ヒドロクロロチアジド : 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

テルミサルタン : 144701-48-4
ヒドロクロロチアジド : 58-93-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

テルミサルタン : 白色～微黄色の結晶性の粉末である。
結晶多形が認められる。

ヒドロクロロチアジド : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

テルミサルタン : ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

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

各種 pH における溶解度¹⁾

溶液	溶解度 (37℃)
pH1.2	0.94 mg/mL
pH4.0	1.00 mg/mL
pH6.8	1.00 mg/mL
水	0.99 mg/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 融点 : 該当資料なし

ヒドロクロロチアジド 融点 : 約 267℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

テルミサルタン : 該当資料なし

ヒドロクロロチアジド¹⁾ pK_{a1} : 8.6 (スルホンアミノ基、滴定法)
 pK_{a2} : 9.9 (アミノ基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「テルミサルタン」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験法による

- 1) クロモトロープ酸試液による呈色反応
- 2) 過酸化水素(30)、薄めた塩酸及び塩化バリウム試液による沈殿反応
- 3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応
- 4) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

4. 有効成分の定量法

日局「テルミサルタン」の定量法による

電位差滴定法







日局「ヒドロクロロチアジド」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	性状	外形		
		表	裏	側面
テルチア配合錠 AP「武田テバ」	黄橙色の素錠			
		直径：8.5mm、厚さ：3.5mm、重量：243.5mg		
テルチア配合錠 BP「武田テバ」	黄橙色の素錠			
		直径：11.0mm、厚さ：4.3mm、重量：487mg		

(2) 製剤の物性^{2) 3)}

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
テルチア配合錠 AP「武田テバ」	12.9
テルチア配合錠 BP「武田テバ」	19.1

(3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬物本体識別コード
テルチア配合錠 AP「武田テバ」	TV TH1	TV TH1 AP
テルチア配合錠 BP「武田テバ」	TV TH2	TV TH2 BP

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

○テルチア配合錠 AP「武田テバ」

1錠中：テルミサルタンを 40mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 12.5mg 含有

○テルチア配合錠 BP「武田テバ」

1錠中：テルミサルタンを 80mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 12.5mg 含有

(2) 添加物

カルメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール、メグルミン、黄色三二酸化鉄、その他 1 成分

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

○テルチア配合錠 AP「武田テバ」

<加速試験> ⁴⁾

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40°C・75%RH	PTP+アルミ袋（乾燥剤）+紙箱

試験結果

試験項目	規格	開始時	6ヵ月	
性状	黄橙色の素錠	適合	適合	
確認試験	液体クロマトグラフィー 吸収スペクトル	適合	適合	
純度試験	類縁物質	適合	適合	
製剤均一性	判定値が15.0%を 超えない	適合	適合	
溶出性 (%)	テルミサルタン	(30分) 85以上	適合	適合
	ヒドロクロロチアジド	(30分) 80以上	適合	適合
定量*1 (%)	テルミサルタン	95.0~105.0	100.5±0.5	102.4±0.4
	ヒドロクロロチアジド		98.5±0.9	99.5±1.0

*1 平均値±S. D.

[3ロット、n=3/ロット]

<PTP包装品の安定性試験> ⁵⁾

全ての試験項目において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件	包装形態
湿度 25°C・75%RH・遮光	PTP

試験結果

保存条件	外観	硬度 (kgf)	純度	含量残存率 *1 (%)	
				テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
開始時	黄橙色	9.9	適合	100	100
25°C・75%RH 3ヵ月	黄橙色	9.8	適合	99	101

*1 試験開始時を100とした

<無包装状態での安定性試験> ²⁾

湿度条件 (25°C・75%RH、3 ヶ月) において、外観変化と類縁物質増加 (規格外)、含量低下 (規格外) が認められた。

温度条件、光条件においては、全ての試験項目で顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40°C	遮光・気密
湿度	25°C・75%RH/25°C・60%RH	遮光・開放
光	120 万 lx・hr (25°C)	気密

試験結果

保存条件	外観	硬度 (kgf)	純度	溶出率 (%)		含量残存率(%)*1	
				TEL	HCTZ	TEL	HCTZ
開始時	黄橙色	12.9	適合	適合	適合	100	100
40°C、3 ヶ月	黄橙色	11.4	適合	適合	適合	101	102
25°C・60%RH、4 週間			適合				101
25°C・75%RH	2 週間	黄橙色	適合				
	4 週間	黄橙色	不適				100
	3 ヶ月	黄橙色*2	6.4	不適	適合	適合	100
120 万 lx・hr	黄橙色	11.8	適合	適合	適合	100	101

TEL : テルミサルタン HCTZ : ヒドロクロロチアジド

*1 試験開始時を 100 とした *2 膨潤と軟化が認められた

○テルチア配合錠 BP「武田テバ」

<加速試験> ⁶⁾

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40°C・75%RH	PTP+アルミ袋 (乾燥剤) + 紙箱

試験結果

試験項目	規格	開始時	6 ヶ月	
性状	黄橙色の素錠	適合	適合	
確認試験	液体クロマトグラフィー 吸収スペクトル	適合	適合	
純度試験	類縁物質	適合	適合	
製剤均一性	判定値が 15.0% を 超えない	適合	適合	
溶出性 (%)	テルミサルタン	(30 分) 85 以上	適合	適合
	ヒドロクロロチアジド	(30 分) 80 以上	適合	適合
定量*1 (%)	テルミサルタン	95.0~105.0	100.4±0.7	102.1±0.4
	ヒドロクロロチアジド		99.2±0.5	100.5±0.4

*1 平均値±S.D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<PTP 包装品の安定性試験> ⁵⁾

全ての試験項目において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		包装形態
湿度	25°C・75%RH・遮光	PTP

試験結果

保存条件	外観	硬度 (kgf)	純度	含量残存率 *1 (%)	
				テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
開始時	黄橙色	13.9	適合	100	100
25°C・75%RH 3 ヶ月	黄橙色	12.8	適合	101	100

*1 試験開始時を 100 とした

<無包装状態での安定性試験> ³⁾

湿度条件 (25°C・75%RH、3 ヶ月) において、外観変化と類縁物質増加 (規格外)、含量低下 (規格外) が認められた。

温度条件、光条件においては、全ての試験項目で顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40°C	遮光・気密
湿度	25°C・75%RH/25°C・60%RH	遮光・開放
光	120 万 lx・hr (25°C)	気密

試験結果

保存条件	外観	硬度 (kgf)	純度	溶出率 (%)		含量残存率 (%) *1	
				TEL	HCTZ	TEL	HCTZ
開始時	黄橙色	19.1	適合	適合	適合	100	100
40°C、3 ヶ月	黄橙色	18.3	適合	適合	適合	102	103
25°C・60%RH、4 週間			適合				101
25°C・75%RH	2 週間	黄橙色					
	4 週間	黄橙色	不適				100
	3 ヶ月	黄橙色*2	10.8	不適	適合	適合	102
120 万 lx・hr	黄橙色	19.4	適合	適合	適合	102	102

TEL : テルミサルタン HCTZ : ヒドロクロロチアジド

*1 試験開始時を 100 とした *2 膨潤と軟化が認められた

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性

○テルチア配合錠 AP「武田テバ」⁷⁾

通知	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
標準製剤	テルチア配合錠 BP「武田テバ」	処方変更水準	テルミサルタン：A 水準 ヒドロクロロチアジド：C 水準		
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方 水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

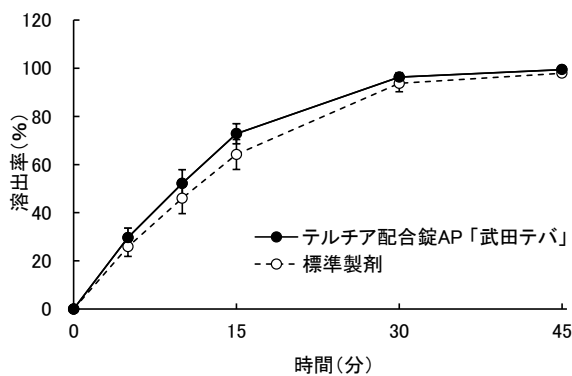
<試験結果>

全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

【テルミサルタン】

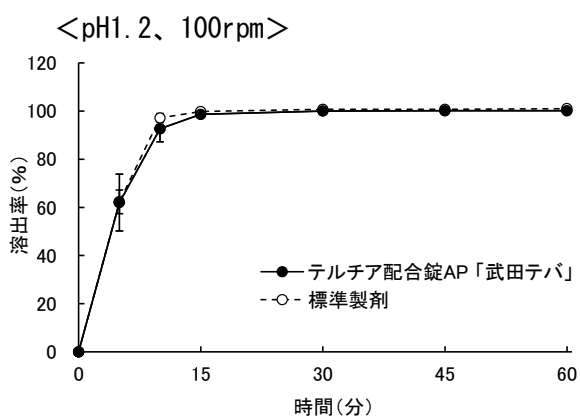
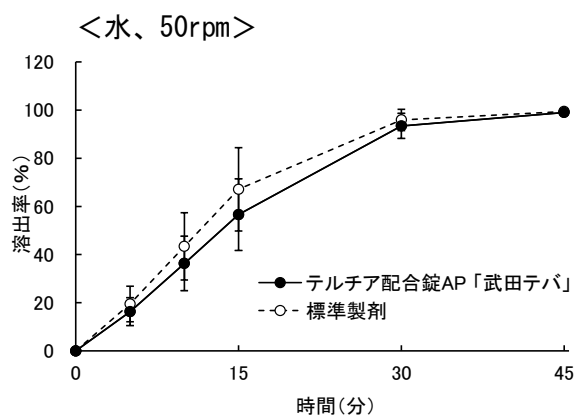
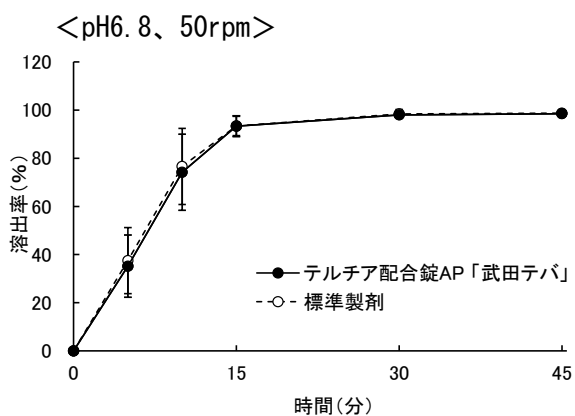
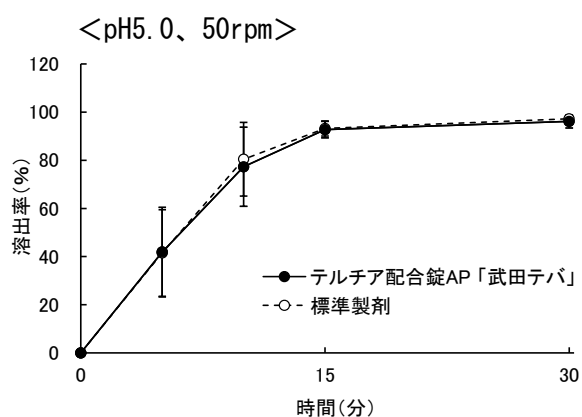
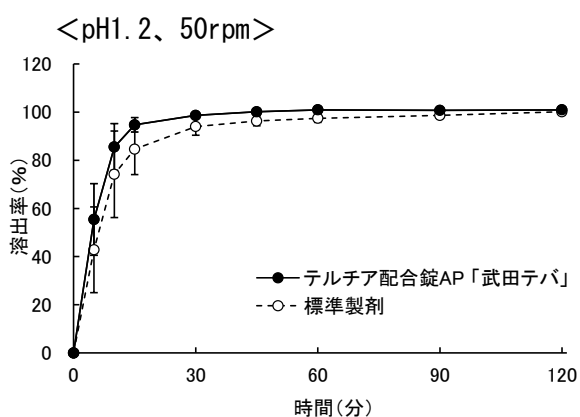
回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH6.8	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる 2 時点 (15 分及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (30 分) における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合

<pH6.8、50rpm>



【ヒドロクロロチアジド】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点 (15分) における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
	pH5.0	同上	適合
	pH6.8	同上	適合
	水	<ul style="list-style-type: none"> f2関数の値は50以上であった。 最終比較時点 (30分) における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
100	pH1.2	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点 (15分) における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合



○テルチア配合錠 BP「武田テバ」⁸⁾

通知	「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)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH4.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方 水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

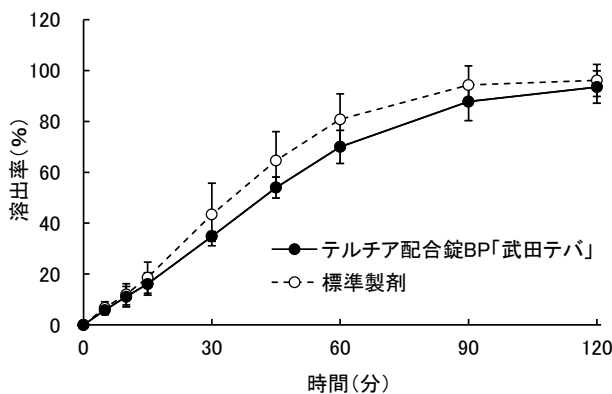
pH4.0 (50rpm) 及び pH6.8 (50rpm) の試験条件においてヒドロクロチアジドの溶出挙動が基準に適合しなかった。

なお、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、両製剤は生物学的に同等であった。

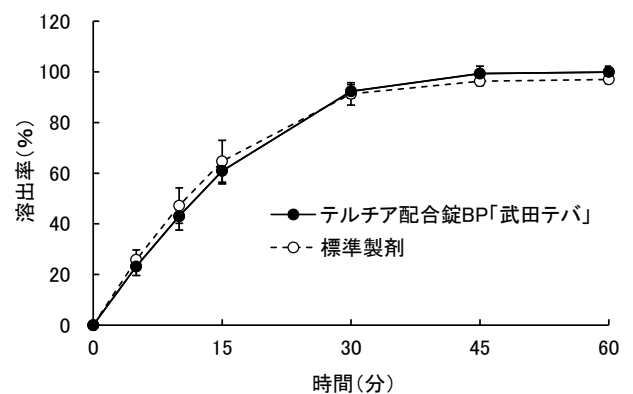
【テルミサルタン】

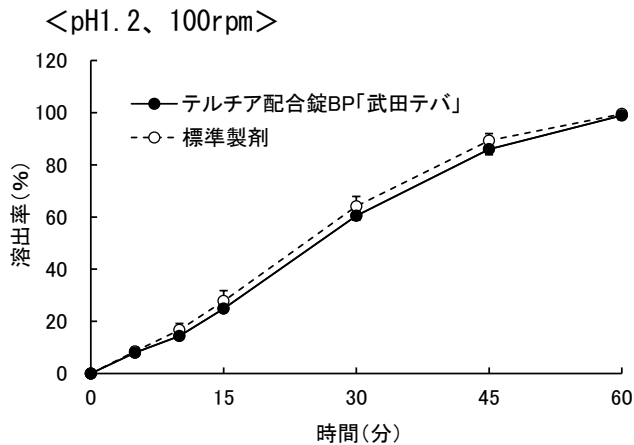
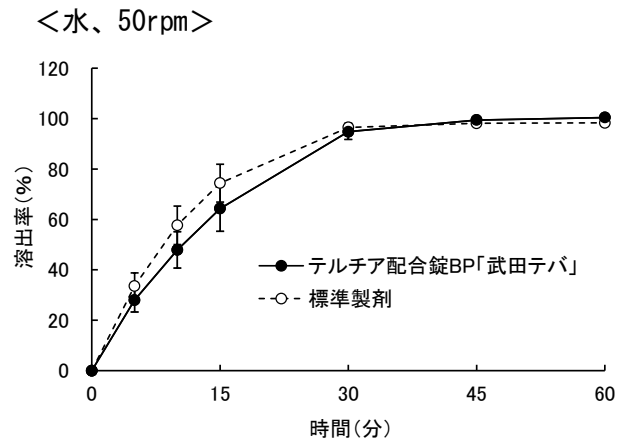
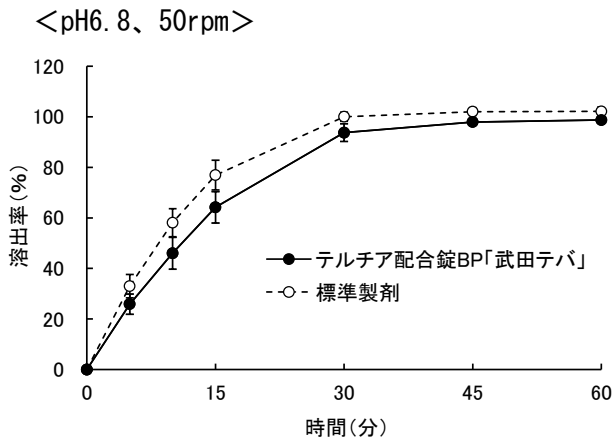
回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (30 分及び 60 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる 2 時点 (15 分及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH6.8	15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	水	同上	適合
100	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (15 分及び 45 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±15%の範囲にあった。	適合

<pH1.2、50rpm>



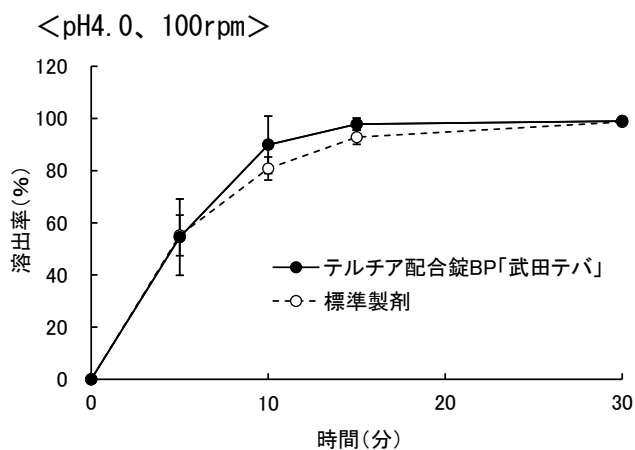
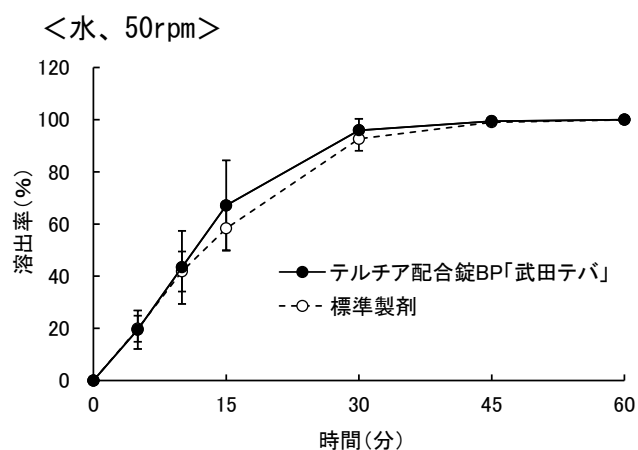
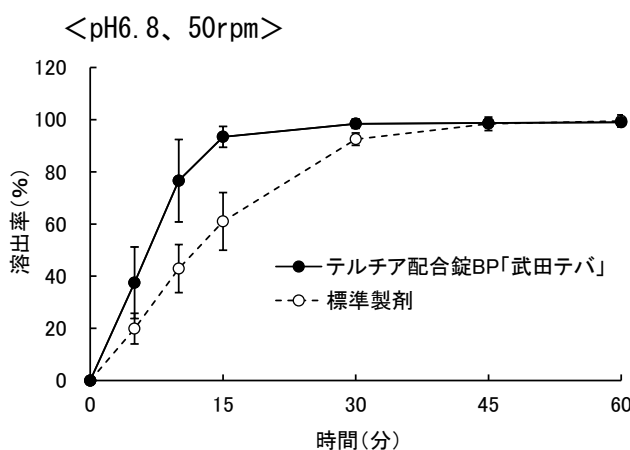
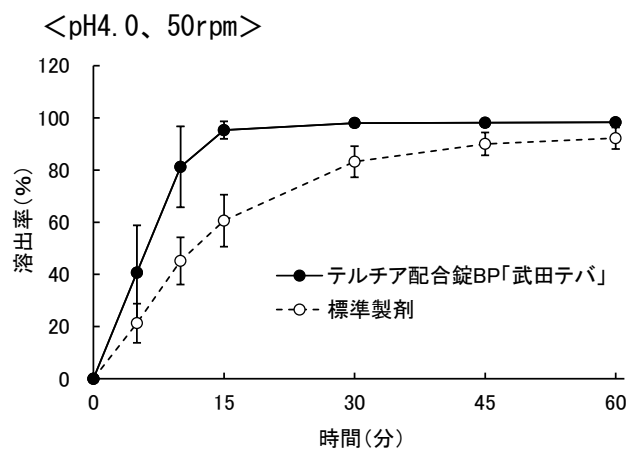
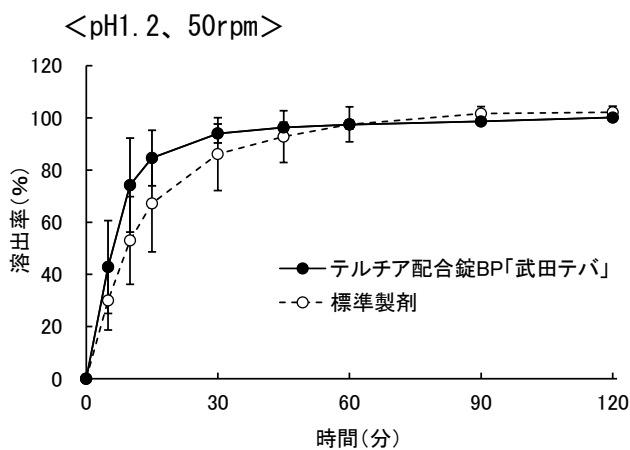
<pH3.0、50rpm>





【ヒドロクロロチアジド】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	f2関数の値は42以上であった。	適合
	pH4.0	15分及び標準製剤の平均溶出率が85%付近となる30分の2時点において、試験製剤の平均溶出率は、15分では標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった。30分はその範囲にあった。また、f2関数の値は42未満であった。	不適
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点（15分及び30分）において、試験製剤の平均溶出率は、15分では標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった。30分はその範囲にあった。また、f2関数の値は42未満であった。	不適
	水	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点（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±15%の範囲にあった。	適合
100	pH4.0	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%の範囲にあった。	適合



(2) 公的溶出規格への適合

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

		規定時間	溶出率
テルチア配合錠 AP 「武田テバ」	テルミサルタン	45 分	85%以上
	ヒドロクロロチアジド	45 分	80%以上
テルチア配合錠 BP 「武田テバ」	テルミサルタン	45 分	80%以上
	ヒドロクロロチアジド	45 分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド」の確認試験法による
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・ヒドロクロロチアジド」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⁹⁾

ヒドロクロロチアジド：4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

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/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg又は80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)原則として、テルミサルタン40mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgの投与を、テルミサルタン80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mgで効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgの投与を検討すること。

(2)肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mgを超えて投与しないこと。（「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」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

【テルミサルタン】

ロサルタンカリウム、バルサルタン、カンデサルタン シレキセチル、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン等のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

【ヒドロクロロチアジド】

トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド等のチアジド系利尿薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

【テルミサルタン】

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

【ヒドロクロロチアジド】

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

○テルチア配合錠 AP「武田テバ」⁷⁾

テルチア配合錠 AP「武田テバ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、テルチア配合錠 BP「武田テバ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

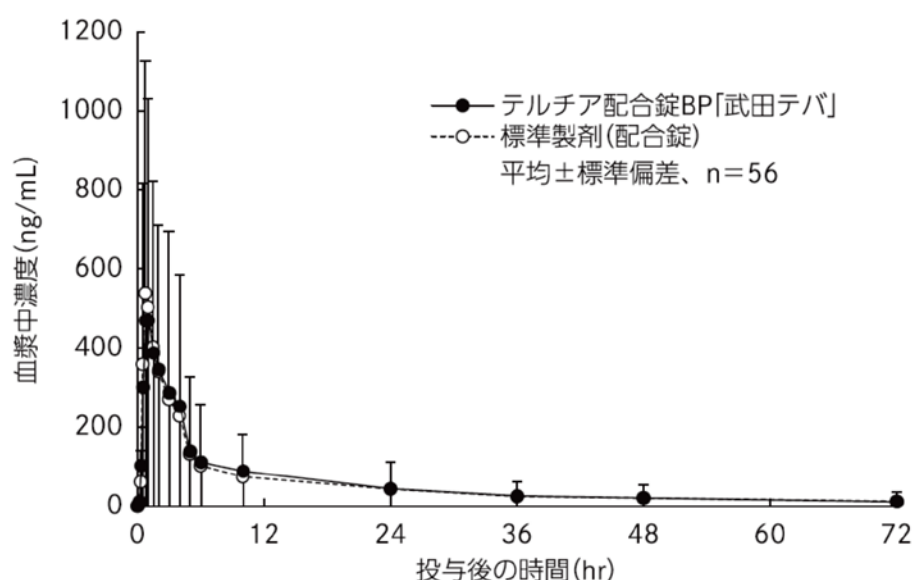
（「IV-7. 溶出性」の項参照）

○テルチア配合錠 BP「武田テバ」¹⁰⁾

テルチア配合錠 BP「武田テバ」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、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

【テルミサルタン】

通知	「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、薬食審査発第 0229 第 10 号）		
被験者数	56 名		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL と共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤 1 錠（テルミサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg）		
採血時間	17 時点（投与前、投与後 10 分、20 分、30 分、45 分、1、1.5、2、3、4、5、6、10、24、36、48、72 時間）		
休薬期間	13 日間	分析法	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=56 (*: n=55))

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テルチア配合錠 BP 「武田テバ」	80	3955.20 ±6279.45	687.31±725.00	1.55±1.29	28.46±20.13
標準製剤 (配合錠)	80	3802.87 ±5199.38	662.59±556.40	1.20±0.89	31.10±22.40*

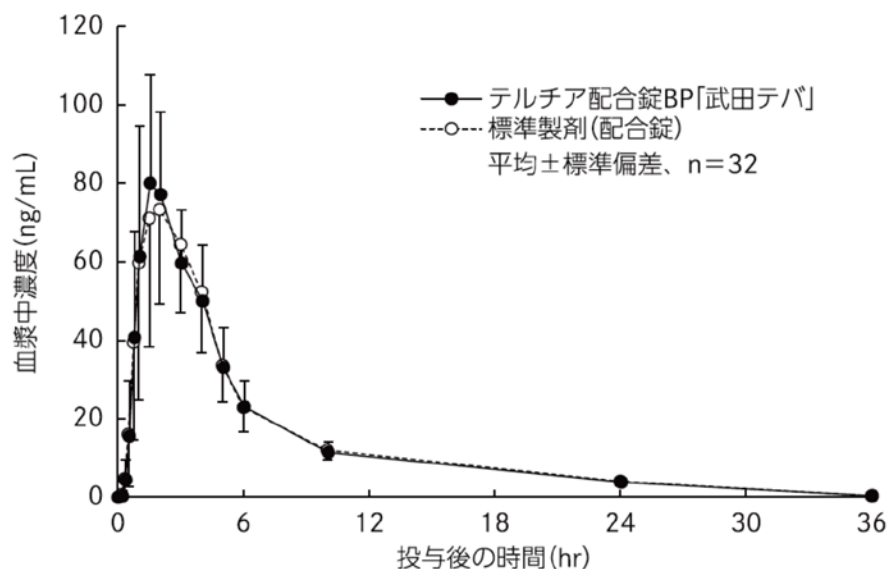
<判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.05)	log(0.98)
90%信頼区間	log(1.00)~log(1.10)	log(0.84)~log(1.15)

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。

【ヒドロクロロチアジド】

通知	「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、薬食審査発第 0229 第 10 号)		
被験者数	32 名		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL と共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤 1 錠 (テルミサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg)		
採血時間	15 時点 (投与前、投与後 10 分、20 分、30 分、45 分、1、1.5、2、3、4、5、6、10、24、36 時間)		
休薬期間	13 日間	分析法	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=32)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₃₆ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テルチア配合錠 BP 「武田テバ」	12.5	489.95±99.21	91.28±25.43	1.82±0.77	7.73±1.56
標準製剤 (配合錠)	12.5	496.82±105.08	86.00±24.90	2.14±1.06	7.70±1.21

<判定結果>

	AUC ₀₋₃₆	Cmax
平均値の差	log(0.99)	log(1.07)
90%信頼区間	log(0.96)～log(1.02)	log(0.99)～log(1.15)

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。

【肝障害患者】

テルミサルタン：外国において肝障害患者で血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。

【高齢者】

テルミサルタン：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。

※参考情報

[非線形性]⁹⁾

テルミサルタン：健康成人及び患者において、40mg 以上の投与量で用量比以上の曝露の上昇がみられ、Cmax でその傾向は顕著である。
その機序として、小腸壁での抱合能の飽和及び肝臓への分布の飽和の関与が考えられる。

[個体差]⁹⁾

テルミサルタン：日本人及び外国人の臨床試験における薬物動態で、Cmax 及び AUC に個体差が認められ、80mg 以上の投与量においてその傾向が顕著であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

- ・テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド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、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。
- ・「Ⅷ－7. 相互作用」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¹¹⁾

ヒドロクロロチアジド：71±15 %（参考：外国人データ）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹¹⁾

ヒドロクロロチアジド：腎クリアランスは 4.9 ± 1.1 mL/min/kg (参考：外国人データ)

(6) 分布容積¹¹⁾

ヒドロクロロチアジド： 0.83 ± 0.31 L/kg (参考：外国人データ)

(7) 血漿蛋白結合率

テルミサルタン⁹⁾：ヒトでの血漿タンパク結合率は99%以上である。

ヒドロクロロチアジド¹¹⁾：血漿内結合率は 58 ± 17 % (参考：外国人データ)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

テルミサルタン：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、肝代謝酵素 P-450 では代謝されない。

ヒドロクロロチアジド：生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

(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：主に胆汁中に排泄される。

ヒドロクロロチアジド：生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

(2) 排泄率⁹⁾

テルミサルタン：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した時、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。健康成人男子に ¹⁴C-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。

ヒドロクロロチアジド：ヒトに ³H 標識体を経口投与すると 24 時間以内に 61~66%が尿中に排泄される。(参考：外国人データ)

(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：血液透析によって除去されない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「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
[「慎重投与内容とその理由」の項参照]
- (4) 無尿の患者又は血液透析中の患者
[本剤の効果が期待できない。]
- (5) 急性腎不全の患者
[腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- (6) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者
[低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
- (7) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）
[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）]
- (8) デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-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-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
[「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]
- (2) 血清カリウム値異常の患者
[「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]
- (3) 肝障害・肝疾患のある患者
[テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。]
- (4) 腎障害のある患者
[腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 脳血管障害のある患者
[過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、テルミサルタン 40mg あるいは 80mg とヒドロクロチアジド 12.5mg との配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるため、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (6) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 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。
- (7) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的に行い、観察を十分に行うこと。
- (8) 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるため、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- (9) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、特に重度な減塩療法中の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
- (10) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (11) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

- (12) 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (13) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (14) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- (15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7. 相互作用

テルミサルタンは、主として UGT 酵素 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ) によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素 P-450 では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

併用しないこと		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多尿による夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロロチアジド:いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

併用に注意すること		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 ヒドロクロロチアジドとの併用により、ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	テルミサルタン:機序不明。 ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン:明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン:プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン:血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	テルミサルタン:併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン:併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド:これらの薬剤の中枢抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド:あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		ヒドロクロロチアジド:血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物 塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β -遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	ヒドロクロロチアジド:作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド:ヒドロクロロチアジド及び糖質副腎皮質ホルモン剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	ヒドロクロロチアジド:グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従ってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓の β 細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:コレステラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド:チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) **低ナトリウム血症**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **腎機能障害**：腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **低血糖**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **アナフィラキシー**：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 10) **間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中

止するなど適切な処置を行うこと。

- 11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **急性近視、閉塞隅角緑内障**：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。
- 13) **壊死性血管炎**
- 14) **全身性紅斑性狼瘡の悪化**

(3) その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	光線過敏症、発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい ^{注2)} 、眠気、頭のぼんやり感、不眠、不安感、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
血液	貧血、白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器	低血圧、動悸、上室性頻脈、起立性低血圧、ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、徐脈、不整脈
消化器	下痢、鼓腸、胃炎、口渇、便秘、腹痛、消化不良、嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎、腭炎、唾液腺炎、腹部不快感
眼	視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH 上昇等の肝機能異常
呼吸器	咳、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、喀痰増加、鼻閉
腎臓	高尿酸血症、血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇
代謝異常	脂質異常症（低比重リポ蛋白増加、トリグリセリド増加等）、低クロール性アルカローシス、糖尿病のコントロール不良
骨格筋	筋痙攣、関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎
電解質	低カリウム血症、血清カリウム上昇、低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
その他	頻尿、疲労、無力症、浮腫、胸痛、インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK（CPK）上昇、脱力感、発熱、多汗、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス、しびれ、味覚異常

注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

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)

VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 8)、(3) その他の副作用：過敏症

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- (2) 授乳中の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。
[テルミサルタンでは、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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

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

13. 過量投与

- (1) 症状
テルミサルタンの過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤の過量服用（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320mg/50mg～400mg/62.5mg）により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。
- (2) 処置
過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によっ

て除去されない。

1) 催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。

2) 低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2) 服用時

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[テルミサルタン/ヒドロクロチアジド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

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている。^{12) 13)}

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）

該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

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。

(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）

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- テルチア配合錠 AP「武田テバ」 PTP包装：100錠（10錠×10）
- テルチア配合錠 BP「武田テバ」 PTP包装：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、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムピロー

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミコンビ配合錠 AP・BP

同 効 薬：ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合剤

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
テルチア配合錠 AP「武田テバ」	2017年2月15日	22900AMX00454000
テルチア配合錠 BP「武田テバ」		22900AMX00455000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16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

製品名	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
テルチア配合錠 AP「武田テバ」	125475401	2149113F1051	622547501
テルチア配合錠 BP「武田テバ」	125477801	2149113F2058	622547701

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 品質情報集 No. 32, 日本公定書協会 (2011)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: AP)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: BP)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: AP)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (PTP 包装品の安定性試験)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: BP)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: AP)
- 8) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: BP)
- 9) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 10) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験: BP)
- 11) グッドマン・ギルマン薬理書 -薬物治療の基礎と臨床- 第12版, 廣川書店 (2013)
- 12) Pottegard A. et al. : J. Intern. Med., 282(4), 322, 2017
- 13) Pedersen S.A. et al. : J. Am. Acad. Dermatol., 78(4), 673, 2018

2. その他の参考文献

特になし

XII. 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
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料