

# 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 AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー/利尿薬合剤

処方箋医薬品

**テルチア<sup>®</sup>配合錠 AP「DSEP」**

**テルチア<sup>®</sup>配合錠 BP「DSEP」**

TELTHIA<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS「DSEP」

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

剤形	錠剤（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「DSEP」：1錠中 テルミサルタン(日局)40mg/ヒドロクロロチアジド(日局)12.5mg を含有 テルチア配合錠 BP「DSEP」：1錠中 テルミサルタン(日局)80mg/ヒドロクロロチアジド(日局)12.5mg を含有
一般名	和名：テルミサルタン(JAN)/ヒドロクロロチアジド(JAN) 洋名：Telmisartan (JAN、INN)/Hydrochlorothiazide (JAN、INN)
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	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2019年8月改訂（第4版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<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

(<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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	11
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	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)	13
(3) 吸湿性	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	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
4. 有効成分の定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 剤 形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 製剤の物性	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 識別コード	7	(4) 中毒域	17
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7	(5) 食事・併用薬の影響	17
2. 製剤の組成	7	(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	17
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	17
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 消失速度定数	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(5) クリアランス	18
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	9		

(6) 分布容積.....	18	16. その他.....	32
(7) 血漿蛋白結合率.....	18		
3. 吸 収.....	19	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>33</b>
4. 分 布.....	19	1. 薬理試験.....	33
(1) 血液－脳関門通過性.....	19	(1) 薬効薬理試験.....	33
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	19	(2) 副次的薬理試験.....	33
(3) 乳汁への移行性.....	19	(3) 安全性薬理試験.....	33
(4) 髄液への移行性.....	20	(4) その他の薬理試験.....	33
(5) その他の組織への移行性.....	20	2. 毒性試験.....	33
5. 代 謝.....	20	(1) 単回投与毒性試験.....	33
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	20	(2) 反復投与毒性試験.....	33
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	20	(3) 生殖発生毒性試験.....	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	20	(4) その他の特殊毒性.....	34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	21	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>35</b>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	21	1. 規制区分.....	35
6. 排 泄.....	21	2. 有効期間又は使用期限.....	35
(1) 排泄部位及び経路.....	21	3. 貯法・保存条件.....	35
(2) 排泄率.....	21	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
(3) 排泄速度.....	21	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	35
7. トランスポーターに関する情報.....	22	(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）.....	35
8. 透析等による除去率.....	22	(3) 調剤時の留意点について.....	35
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>23</b>	5. 承認条件等.....	35
1. 警告内容とその理由.....	23	6. 包 装.....	35
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	23	7. 容器の材質.....	36
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	23	8. 同一成分・同効薬.....	36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	23	9. 国際誕生年月日.....	36
5. 慎重投与内容とその理由.....	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24	11. 薬価基準収載年月日.....	36
7. 相互作用.....	25	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.....	36
(1) 併用禁忌とその理由.....	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	36
(2) 併用注意とその理由.....	25	14. 再審査期間.....	36
8. 副作用.....	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	36
(1) 副作用の概要.....	27	16. 各種コード.....	36
(2) 重大な副作用と初期症状.....	27	17. 保険給付上の注意.....	37
(3) その他の副作用.....	29	<b>XI. 文 献</b> .....	<b>38</b>
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	30	1. 引用文献.....	38
(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.....	30	2. その他の参考文献.....	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	30	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>39</b>
9. 高齢者への投与.....	30	1. 主な外国での発売状況.....	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31	2. 海外における臨床支援情報.....	39
11. 小児等への投与.....	31	<b>XIII. 備 考</b> .....	<b>40</b>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31	その他の関連資料.....	40
13. 過量投与.....	31		
14. 適用上の注意.....	32		
15. その他の注意.....	32		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

テルミサルタンは、半減期が長いことによる持続した作用と胆汁からほぼ 100%排泄されることを特徴とするアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬である。また、ヒドロクロチアジドは古くからある代表的降圧利尿薬である。テルミサルタンとヒドロクロチアジドの配合剤は、より高い効果とアドヒアランスの向上を期待し、本邦では 2009 年に上市され、高血圧症の治療に汎用されている。

テルチア®配合錠 AP「DSEP」及びテルチア®配合錠 BP「DSEP」は、「発売 アステラス製薬株式会社、製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社」とする、ミコンビ®配合錠 AP 及びミコンビ®配合錠 BP と原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 6 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は半減期が長いことによる持続的な作用と胆汁からほぼ 100%排泄されることを特徴とするテルミサルタンと、代表的降圧利尿剤であるヒドロクロチアジドの合剤である。
- (2) 合剤にすることで、服薬錠数を増やさずに高い降圧効果と服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
- (3) 本邦初のテルミサルタン/ヒドロクロチアジド合剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (4) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はミコンビ®配合錠と同一である。
- (5) 錠剤に、製品名を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (6) PTP シートにはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (7) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (8) 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、全身性紅斑狼瘡の悪化が報告されている。





## 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

ヒドロクロロチアジド

分子式 :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 

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

該当しない

## 7. CAS 登録番号

144701-48-4 (Telmisartan)

58-93-5 (Hydrochlorothiazide)

### 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、味はわずかに苦い。

##### (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。

テルミサルタンの各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
ギ酸	1～2	溶けやすい
メタノール	506～653	溶けにくい
無水酢酸	408～995	溶けにくい
エタノール (99.5)	10000	極めて溶けにくい
水	10204～10811	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はほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

溶解度 (37℃) <sup>1)</sup>

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

テルミサルタン

吸湿性は認められなかった。

ヒドロクロロチアジド

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 : 269℃

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

pKa<sub>1</sub> : 3.5

pKa<sub>2</sub> : 4.1

pKa<sub>3</sub> : 6.0

ヒドロクロロチアジド<sup>1)</sup>

pKa<sub>1</sub> : 8.6

pKa<sub>2</sub> : 9.9

(6)分配係数

テルミサルタン

logP=3.2 (n-オクタノール/pH7.4 リン酸緩衝液)

ヒドロクロロチアジド

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

(1)各種条件下における安定性

テルミサルタン

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH (暗所)	60 ヶ月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	50、60℃ (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%RH (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
		40℃、75%RH (暗所)			
光	キセノンランプ照射	220 万 Lux・hr	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン性 フィルムで覆った)	性状がわずかに黄変した ほかは、変化は認められ なかった。	
加 速 試 験	40℃、75%RH (暗所)	6 ヶ月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	変化なし	

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

テルミサルタン：日本薬局方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

(2)赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

ヒドロクロロチアジド：日本薬局方ヒドロクロロチアジドの確認試験法による。

(1)クロモトローブ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

4. 有効成分の定量法

テルミサルタン：日本薬局方テルミサルタンの定量法による。

電位差滴定法

ヒドロクロロチアジド：日本薬局方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	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
テルチア配合錠 AP「DSEP」	1錠中 テルミサルタン（日局）40mg ヒドロクロロチアジド（日局）12.5mg	素錠	黄橙色			
				約 8.5	約 3.4	約 240
テルチア配合錠 BP「DSEP」	1錠中 テルミサルタン（日局）80mg ヒドロクロロチアジド（日局）12.5mg	素錠	黄橙色			
				約 11	約 4.1	約 480

## (2) 製剤の物性

硬度：10kp 以上（テルチア配合錠 AP 及び BP）

## (3) 識別コード

テルチア配合錠 AP「DSEP」：テルチア AP DSEP

テルチア配合錠 BP「DSEP」：テルチア BP DSEP

## (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「DSEP」：1錠中に 日本薬局方テルミサルタン 40mg

日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有

テルチア配合錠 BP「DSEP」：1錠中に 日本薬局方テルミサルタン 80mg

日本薬局方ヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有

## (2) 添加物

D-マンニトール、メグルミン、結晶セルロース、ポリオキシエチレン [160] ポリオキシプロピレン [30] グリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

## (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

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テルチア配合錠 AP「DSEP」及びテルチア配合錠 BP「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

#### テルチア配合錠 AP「DSEP」・テルチア配合錠 BP「DSEP」

		保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH（暗所）	36 ヶ月	PTP+アルミピロー包装 <sup>※1</sup>	分解物が生成したが、規格内であった。
				褐色ガラス瓶包装 <sup>※2</sup>	
苛酷試験	温度	50℃（暗所）	1 ヶ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
	湿度	25℃、93%RH（暗所）	1 ヶ月	無包装	吸湿し、軟化した。
				PTP 包装	分解物が生成したが、規格内であった。
				褐色ガラス瓶包装 <sup>※2</sup>	変化なし
光	キセノンランプ照射下（約 25℃）	1 ヶ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。	
			120 万 Lux・hr <sup>※3</sup>	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。

※1：PTP シート（10 錠シート又は 14 錠シートの 2 種類）を 10 シート毎に乾燥剤と共にアルミピロー包装した最終包装製品。

※2：褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装（乾燥剤入り、250 又は 500 錠包装）

※3：照度約 3 万 Lux の光を、約 40 時間照射

#### 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

テルミサルタン

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
40mg（テルチア配合錠 AP）	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	45 分	85%以上
80mg（テルチア配合錠 BP）	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	45 分	80%以上

ヒドロクロロチアジド

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
12.5mg（テルチア配合錠 AP 及び BP）	日本薬局方溶出試験第 2 液	75rpm	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

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

ヒドロクロチアジドの加水分解物（4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド）が混入する可能性がある。

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

## 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＞

- ・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。
- ・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（「慎重投与」の項参照）。

### 3. 臨床成績

テルチア®配合錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床試験に関する記載はミコンビ®配合錠のインタビューフォームから引用した。

#### (1)臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠の有効性評価対象としての臨床試験の一覧

	試験区分	試験の種類	試験の概略 <sup>a)</sup>	安全性評価対象
国内臨床試験	比較対照試験	用量比検討試験	プラセボ対照を含む3×3要因デザインによる用量反応性の検討	583例
		第Ⅲ相検証試験	T40mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT40mg単剤との比較	218例
	一般臨床試験	オープン長期投与試験	長期投与時の有効性及び安全性の検討（T80/H12.5mgへ増量後の効果）	184例
外国臨床試験	比較対照試験	用量比検討試験	プラセボ対照を含む4×5要因デザインによる用量反応性の検討	818例
		第Ⅲ相検証試験	T40mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT40mg単剤との検討	327例
		第Ⅲ相検証試験	T80mg単剤で効果不十分な患者を対象としたT80mg単剤との検討	491例
		実薬対照長期投与試験	T/H併用療法とE/H併用療法との長期投与時の比較	278例 <sup>b)</sup>
		実薬対照長期投与試験	T/H併用療法とL/H併用療法との長期投与時の比較	578例
		実薬対照長期投与試験	T/H併用療法とHCTZにテルミサルタンを併用した場合の長期投与時の比較	363例 <sup>b)</sup>
	一般臨床試験	特別な患者集団を対象とした試験	重症本態性高血圧症患者におけるT/H併用療法とE/H併用療法との比較	21例
		特別な患者集団を対象とした試験	重症本態性高血圧症患者におけるT/H併用療法とE/H併用療法との比較	86例

a) T：テルミサルタン、H：HCTZ、E：エナラプリル、L：リシノプリル、A：アテノロール

b) 割り付け非適格患者各2例を安全性解析対象に含めた。



## (2)臨床効果

## 1) 用量比較検討試験

日本人高血圧症患者に対し、プラセボ対照にて至適用量比の比較試験を実施した結果、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及び 80mg/12.5mg を至適用量として選択した。（「(4)探索的試験：用量反応探索試験」（11 ページ）参照）

## 2) 検証試験

テルミサルタン 40mg 投与により効果不十分な軽症・中等症の本態性高血圧症患者に対する 8 週間の二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相検証試験）の結果、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の有用性が認められた。（「(5)検証試験 2)比較試験」（12 ページ）参照）

## 3) 長期投与試験

日本人高血圧症患者を対象としたテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及び 80mg/12.5mg の長期投与では忍容性に問題はなく、また、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg から 80mg/12.5mg の増量効果も確認され、経時的な効果の減弱は認められなかった。（「(5)検証試験 3)安全性試験」（12 ページ）参照）

## (3)臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子 10 例を対象として本剤（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg）の単回投与試験（空腹時投与）を実施した結果、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、有害事象もみられず安全性は良好であった。

また、健康成人男子 10 例を対象に本剤（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg）を 1 日 1 回 1 週間反復投与試験（空腹時投与）を実施した結果、単回投与試験同様、臨床検査所見、心電図所見でも臨床上問題となる変化もなく、重篤な有害事象もみられず安全性は良好であった。

注）本剤の承認された用法・用量：成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 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。

## (4)探索的試験：用量反応探索試験

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

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

注）本剤の承認された用法・用量：成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 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。

## (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

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

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

調整平均値：共分散分析モデルによる最小二乗平均値、95% C.I.：95%信頼区間

a) 投与前値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) p<0.0001

c) p=0.0010

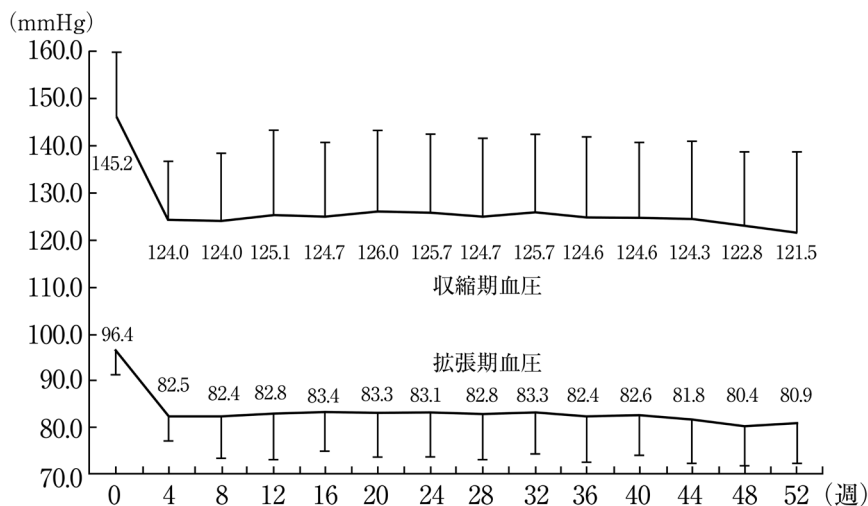
注) 本剤の承認された用法・用量：成人には1日1回錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg 又は80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

3) 安全性試験

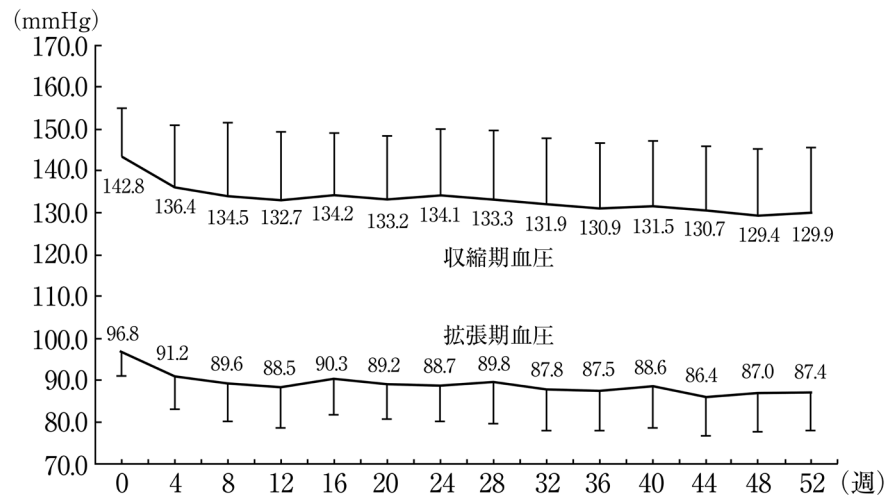
長期投与試験

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

テルミサルタン 40mg で降圧目標未達の症例に対する  
ミコンビ配合錠 AP の降圧効果（平均±S.D.値、N=104）



ミコンビ配合錠 AP で降圧目標未達の症例に対する  
ミコンビ配合錠 BP の降圧効果 (平均±S.D.値、N=80)



注) 本剤の承認された用法・用量：成人には1日1回1錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして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。

#### 4) 患者・病態別試験

##### 重症高血圧症患者を対象とした試験（外国人データ）

エナラプリル（10～20mg）を対照とした二重盲検比較試験では、テルミサルタン又はエナラプリルにヒドロクロロチアジドを逐次追加することによって追加の降圧がみられた。

エナラプリル（20～40mg）を対照とした非盲検比較試験では、テルミサルタン又はエナラプリルにヒドロクロロチアジドを逐次追加し、さらに効果不十分の場合にアムロジピンを追加することによって、降圧効果は増大し、拡張期血圧コントロール率も増加した。

#### (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

アンジオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体拮抗薬 (オルメサルタン メドキシミル、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム、バルサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン)  
チアジド系利尿薬 (トリクロルメチアジド、インダパミド)

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

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 AT<sub>1</sub>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現す。なお、本薬の AT<sub>1</sub>受容体親和性は高く、作用が持続的である。<sup>3)</sup>

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。腎遠位尿細管における Na<sup>+</sup>と Cl<sup>-</sup>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。<sup>4)</sup>

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧効果

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

##### 2) 高血圧自然発症ラット(SHR)における利尿作用

覚醒下の雄性 SHR を用いて、3mg/kg のテルミサルタン、10mg/kg のヒドロクロロチアジドあるいはその両者を 5 日間連続経口投与したときの利尿作用を検討した。その結果、3mg/kg のテルミサルタンの単独投与によっては尿量及び尿中電解質濃度 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 及び Cl<sup>-</sup>) に有意な変化はみられなかった。一方、10mg/kg のヒドロクロロチアジドの単独投与によって、尿量、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>の電解質濃度の明らかな増加がみられた。テルミサルタンを併用投与しても、ヒドロクロロチアジドの利尿作用はみられ、テルミサルタンはヒドロクロロチアジドの利尿作用にほとんど影響しなかった。<sup>6)</sup>

#### (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

テルチア®配合錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はミコンビ®配合錠のインタビューフォームから引用した。

## 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

テルチア配合錠 AP「DSEP」(テルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg)

日本人健康成人男子に空腹時単回投与

測定物質	テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
最高血中濃度到達時間	1.50 時間	2.00 時間

テルチア配合錠 BP「DSEP」(テルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg)

日本人健康成人男子に空腹時単回投与

測定物質	テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
最高血中濃度到達時間	1.00 時間	2.00 時間

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 単回投与

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

単回投与	テルミサルタン		ヒドロクロロチアジド	
	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg	40mg/12.5mg	80mg/12.5mg
	n=30	n=131	n=30	n=66
$C_{max}$ (ng/mL)	120±72.0	686±516	66.2±11.1	70.8±19.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1260±908	2970±2110	507±85.5	478±103
$t_{1/2}$ (hr)	19.8±6.92	18.9±6.83	8.49±1.58	8.82±1.20
$T_{max}$ (hr) a)	1.50 (0.500-4.00)	1.00 (0.500-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.02)

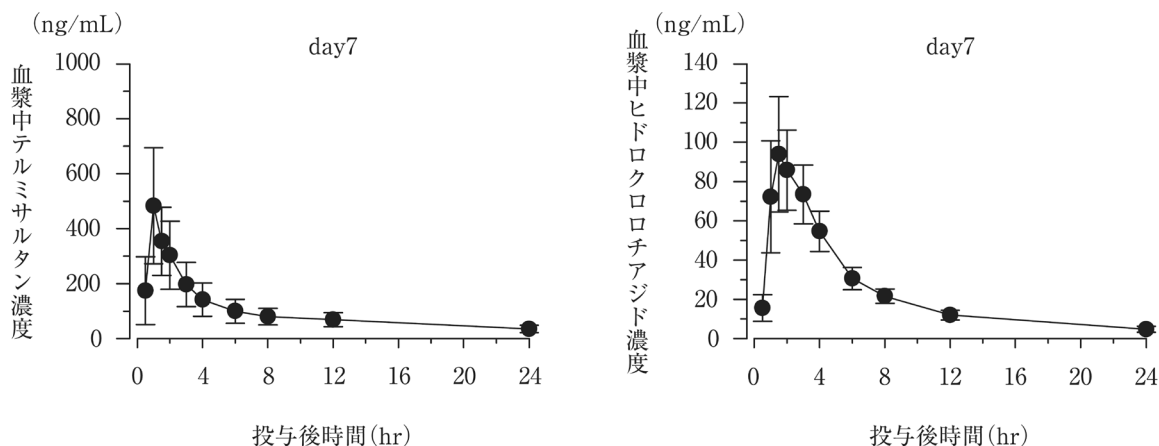
算術平均値±S.D.

a)中央値 (最小値・最大値)

## 2) 反復投与

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

テルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg を  
7日間反復投与した後の血漿血中濃度推移



反復投与(n=10)		テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
1 日 目	C <sub>max</sub> (ng/mL)	501 ± 430	94.1 ± 27.1
	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	1.00 (1.00-4.00)	1.50 (1.00-2.00)
	AUC <sub>τ</sub> (ng · hr/mL)	1970 ± 1050	508 ± 121
7 日 目	C <sub>max</sub> (ng/mL)	506 ± 182	100 ± 28.6
	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	1.00 (1.00-2.00)	1.50 (1.00-3.00)
	AUC <sub>τ</sub> (ng · hr/mL)	2310 ± 737	550 ± 105
	t <sub>1/2</sub> (hr)	20.9 ± 10.3	8.56 ± 2.02

算術平均値 ± S.D.

a) 中央値 (最小値-最大値)

- ② 外国人健康成人にテルミサルタン 160mg とヒドロクロロチアジド 25mg をそれぞれ単独に 1日 1回 7日間反復経口投与したときと併用反復経口投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与後と併用投与後の血漿中濃度推移はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドともに類似しており、併用投与による体内動態への影響は認められなかった<sup>7)</sup>。

3) 肝障害患者への投与

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (単剤)

外国人肝障害男性患者 12 例 (Child-Pugh 分類 A (軽症) : 8 例、B (中等症) : 4 例) にテルミサルタン 20mg 及び 120mg<sup>注)</sup>を経口投与したとき、健康成人に比較し C<sub>max</sub> は 4.5 倍及び 3 倍高く、AUC は 2.5 倍及び 2.7 倍高かった。

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

## 4) 腎機能障害を伴う高血圧患者への投与

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

テルミサルタン (単剤) <sup>8)</sup>

腎機能障害を伴う高血圧患者 12 例に、テルミサルタンカプセル 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、腎機能中等度低下群 (6 例 (男性 4、女性 2)、血清クレアチニン値 1.5~2.9mg/dL) と高度低下群 (6 例 (男性 4、女性 2)、血清クレアチニン値 3.0~4.0mg/dL) との間に薬物動態学的パラメータの差は認められなかった。また、正常腎機能の高血圧患者と比較して  $C_{max}$  及び AUC に差は認められなかった。

## 5) 性別の影響

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

テルミサルタン (単剤)

本態性高血圧症患者にテルミサルタンカプセル 40、80mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与 (40mg 群 : 10 例 (男性 6、女性 4)、80mg 群 : 10 例 (男性 7、女性 3)) したとき、定常状態である 14 日目における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  を男女別に分けた場合、各平均値の男性に対する女性の比は 40mg 投与時で 1.18 及び 0.97、80mg で 1.77 及び 1.69 であり、男性よりも女性で高い傾向が認められた<sup>9)</sup>。また、ポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果から、クリアランスは女性より男性で 39% 高く、女性の曝露が男性よりも高いことが示唆された<sup>10)</sup>。

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響

日本人健康成人男子 32 例 (各用量 16 例) に、本剤 (テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg) を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べ  $T_{max}$  の中央値が遅延 (食後 : 3.00 及び 2.50 時間、空腹時 : 1.25 及び 1.50 時間) し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  はそれぞれ 62% 及び 29~33% 低下した。一方、ヒドロクロロチアジドの  $T_{max}$  の中央値 (食後 : 2.00 及び 2.50 時間、空腹時 : 2.25 及び 2.00 時間) は類似していた。食後投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  も、空腹時に比べてそれぞれ 13~15% 及び 13% 低下する程度であった。

## 2) 併用薬の影響

該当資料なし

## (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ・単剤）<sup>11)</sup>

健康成人男子に <sup>14</sup>C-テルミサルタン 40mg 溶液を空腹時に単回経口投与及び 40mg 静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約 50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは 43%であった。

ヒドロクロロチアジド

本剤と生物学的に同等な製剤の単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の 80.7-91.0%であったことから、バイオアベイラビリティは 80%以上と考えられる。

## (4) 消失速度定数

テルミサルタン

測定物質	幾何平均値 (gCV%)
ミコンビ配合錠 AP	0.0367 (31.8%)
ミコンビ配合錠 BP	0.0386 (32.4%)

ヒドロクロロチアジド

測定物質	幾何平均値 (gCV%)
ミコンビ配合錠 AP	0.0830 (18.1%)
ミコンビ配合錠 BP	0.0792 (12.8%)

## (5) クリアランス

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ・単剤）

880±247mL/min（平均値±S.D.） 健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

ヒドロクロロチアジド（外国人データ・単剤）<sup>12)</sup>

腎クリアランス 4.9±1.1mL/min/kg

## (6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ・単剤）

509±193L（平均値±S.D.） 健康成人男子、80mg 単回静脈内投与

## (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン（外国人データ・単剤）

99%以上 ヒト血漿に <sup>14</sup>C-テルミサルタンを添加し算出した。

ヒドロクロロチアジド（外国人データ・単剤）<sup>12)</sup>

58±17%



### 3. 吸 収

該当資料なし

#### <参考>

テルミサルタン

吸収部位（ラット・単剤）

腸管各部位で吸収可能

吸収率（外国人データ・単剤）<sup>10)</sup>

健康成人男子に<sup>14</sup>C-テルミサルタン40mg溶液を空腹時に単回経口投与及び40mg静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の比較から求めた溶液の吸収率は約50%であり、血漿中未変化体の比較から求めたバイオアベイラビリティは43%であった。

ヒドロクロロチアジド

吸収部位

主に小腸上部

吸収率

本剤と生物学的に同等な製剤の単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の80.7-91.0%であったことから、少なくとも投与量の約80%は吸収されているものと考えられる。

### 4. 分 布

#### (1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### <参考>

テルミサルタン

通過するが移行は少なかった。（ラット・単剤）

#### (2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### <参考>

テルミサルタン

通過する。（ラット・単剤）

妊娠12及び18日目の雌ラットに<sup>14</sup>C-テルミサルタン溶液1mg/kgを非絶食下経口投与し、胎盤通過性について検討した。妊娠12日目のラットに経口投与したとき、母体血漿中濃度と比較し、投与24時間後の胎児中濃度はやや高い値を示したが、その他の時間では低く、投与96時間後にはすべて検出限界未満であった。妊娠18日目のラットに経口投与したとき、投与24及び48時間後の胎児濃度は母体の血中濃度より高かったが、48時間値は24時間値の半分程度にまで減衰した。

#### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

#### <参考>

テルミサルタン

移行する。（ラット・単剤）

出産後12～13日目の授乳中ラットに<sup>14</sup>C-テルミサルタン溶液1mg/kgを非絶食下経口投与したとき、投与後4時間から8時間にかけて乳汁中への放射能の移行が認められたが、投与72時間後には定量限界未満となった。

(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

<参考>

テルミサルタン (ラット・単剤)

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -テルミサルタン  $1\text{mg/kg}$  を非絶食下 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、肝臓、心臓、副腎、全血及び血漿は最終回投与 8 時間後に最高放射能濃度に達し、それ以外の組織の放射能濃度は 4 時間後に最高値に達した。放射能濃度は消化管、肝臓において高く、これらを除く大部分の組織中濃度は血漿中濃度よりも低かった。特定組織への蓄積性は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (ラット・単剤)

小腸及び肝臓

ヒドロクロロチアジド (外国人データ・単剤) <sup>13)</sup>

ほとんど代謝されない。

健康成人あるいは高血圧症患者において、ヒドロクロロチアジドを経口投与あるいは静脈内投与後の尿中排泄物はその 95% 以上が未変化体として排泄されることから、体内ではほとんど代謝されない。

(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、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

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

テルミサルタン

小腸及び肝臓でグルクロン酸抱合による初回通過効果がある。

ヒドロクロロチアジド

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

## &lt;参考&gt;

テルミサルタン

外国人データ（単剤）<sup>11)</sup>

本剤の生体内での主要代謝物は、テルミサルタンのグルクロン酸抱合体である。健康成人男子に <sup>14</sup>C-テルミサルタン 40mg 静脈内持続投与したとき、血漿中総放射能の 84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。

ラット（単剤）

テルミサルタンのグルクロン酸抱合体は、テルミサルタンの 3 倍量に相当する用量を用いても、麻酔ラットの拡張期血圧及びアンジオテンシン II 昇圧反応に対して作用を示さない。

ヒドロクロロチアジド（外国人データ・単剤）<sup>13)</sup>

ほとんど代謝されない。

## (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<sup>11,14,15)</sup>

ほとんど胆汁中（健康成人）

ヒドロクロロチアジド<sup>13)</sup>

主に腎臓

## (2)排泄率

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

テルミサルタン（外国人データ・単剤）

日本人健康成人男子にテルミサルタンカプセルを空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与したとき、尿中累積排泄率は全ての被験者で 0.1%未満であった。<sup>14,15)</sup>

外国人健康成人男子に空腹時 <sup>14</sup>C-テルミサルタン 40mg 溶液を単回経口投与及び 40mg 静脈内持続投与したとき、経口投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.5%及び 102%、静脈内投与後 144 時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.9%及び 97.6%であり、大部分が糞中に排泄された。<sup>11)</sup>

ヒドロクロロチアジド

本剤と生物学的に同等な製剤を日本人健康成人男性に単回投与後ならびに反復投与後の尿中排泄率は投与量の 80.7-91.0%であった。

## (3)排泄速度

健康成人男性にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg を単回投与した時の消失半減期は次のとおりであった。

テルミサルタン : 18-18.9hr

ヒドロクロロチアジド : 8.35-8.75hr

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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

該当資料なし

#### <参考>

テルミサルタン

血液透析（外国人データ・単剤）<sup>16)</sup>

除去率：0.01%以下

血液透析患者 6 例（男性 4、女性 2、平均年齢 37 歳）に対してテルミサルタン製剤 120mg を透析開始 5 分後に単回経口投与した結果、透析による除去率は 0.01%以下であった。

## 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」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. 急性腎障害の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
6. 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
7. アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている（「重要な基本的注意」の項参照）。]
8. デス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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- ・ 原則として、テルミサルタン 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。
- ・ 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（「慎重投与」の項参照）。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 血清カリウム値異常の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝障害・肝疾患のある患者〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。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〔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

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、テルミサルタン40mgあるいは80mgとヒドロクロロチアジド12.5mgとの配合剤であり、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (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/1.73m<sup>2</sup>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ロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カ

リウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。

- (8) 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- (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ので、特に厳重な減塩療法中の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
- (10) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。
- (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

### 3. 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

#### 3. 相互作用

##### (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
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。	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

## 3. 相互作用

## (2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン、 ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること <sup>17)</sup> 。 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。血清カリウム血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、心筋力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者。
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血中リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジド：腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の効果を減弱させることがある。	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 <sup>18)</sup> 。	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 <sup>2</sup> 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。	



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 $\beta$ -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 $\beta$ 細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：コレステラミンの吸着作用により、チアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
スルフィンピラゾン	チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。	ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

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。  
(頻度は先発品の添付文書による)

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用

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**（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**（0.5%未満）：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**（0.5%未満）：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**（0.5%未満）：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**（いずれも頻度不明）：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。
- 6) **肝機能障害**（0.5%未満）、**黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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**（頻度不明）：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**（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**（いずれも頻度不明）：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**（いずれも頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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**（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障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（頻度不明）
- 14) 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）

### (3)その他の副作用

#### 4. 副作用

##### (2) 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。

	0.5%～5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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
-------	-----------------	--

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) テルミサルタン、ヒドロクロチアジド単剤で認められている副作用又は海外で認められているテルミサルタン/ヒドロクロチアジド配合剤の副作用のため、頻度不明

注3) このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

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

4. 副作用

(2) その他の副作用

	0.5%～5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	光線過敏症	発疹	そう痒、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面紅潮

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) テルミサルタン、ヒドロクロチアジド単剤で認められている副作用又は海外で認められているテルミサルタン/ヒドロクロチアジド配合剤の副作用のため、頻度不明

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。〕
- (2) 他社が実施した国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本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<sub>max</sub>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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (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

## 7. 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

## 9. 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

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

10. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 服用時：本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。[本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

テルチア®配合錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はミコンビ®配合錠のインタビューフォームから引用した。

## 1. 薬理試験

テルミサルタンは、循環器系への作用（降圧作用）及びナトリウム利尿作用がみられた以外には、高用量においても中枢神経系、体性神経系、自律神経系、消化器系に対して明らかな薬理作用を示さなかった。また、ヒドロクロロチアジドは長く臨床で使用されている薬物であり、ACE 阻害薬や他の ARB との併用も行われている。さらに、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドを併用しても、薬物動態における相互作用<sup>9)</sup>及び毒性試験における新たな毒性の発現はみられていない。以上によりテルミサルタンとヒドロクロロチアジドを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は低いと考えられたことから、併用時の一般薬理試験は実施しなかった。一方薬物の重篤な副作用として致死的な不整脈が注目されていることから、テルミサルタンとヒドロクロロチアジド併用時の心筋活動電位に対する作用を、摘出イヌプルキンエ線維を用いて検討した。（「IX.1.(4)その他の薬理試験」参照）

(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

摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に対する作用

テルミサルタンは $10^{-6}M$ 及び $3\times 10^{-6}M$ の濃度ではいずれの活動電位パラメータに対しても、正常(60ppm)及び低(12 ppm)頻度刺激下で有意な作用を示さなかった(NEWMANKEULSの検定 vs 溶媒投与)。テルミサルタンは $10^{-5}M$ 以上の濃度では活動電位持続時間を延長したが、この作用はヒドロクロロチアジド( $10^{-6}M$ 及び $3\times 10^{-6}M$ )との併用により増強されることはなかった。この濃度は有効薬物濃度のそれぞれ約700倍及び70倍の濃度であった。

## 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

ラットの経口投与における概略の致死量はテルミサルタン 2000mg/kg+ヒドロクロロチアジド 625mg/kg 以上であった。

動物種	投与経路	投与量 <sup>※1</sup>	試験結果 <sup>※1</sup>
ラット	経口	2000/625	概略の致死量 ♂♀ : >2000/625
イヌ <sup>※2</sup>	経口	1.6/0.25~48/7.5	概略の致死量 ♂♀ : 48/7.5

※1：単位：テルミサルタン (mg/kg) /ヒドロクロロチアジド (mg/kg)

※2：イヌ8週間経口投与試験結果に基づいて単回経口投与による概略の致死量を推定した。

(2)反復投与毒性試験

1) ラット

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、0.1/0.03、4/1.25、50/7.8、50/15.6mg/kg/日の用量でラットに

26 週間経口投与した試験では、薬物投与に関連したと考えられる死亡の発生はなかった。血圧の低下が投与量に相関して認められたが、心拍数に対する影響はなかった。本併用投与試験でみられた臨床検査値の変動（尿素窒素およびクレアチニンの増加）、病理組織学的変化（腎臓の傍糸球体装置の肥大および過形成）および腎重量の増加は、テルミサルタン単独投与の毒性試験で認められた所見と同じであり、これらの所見と病理組織学的所見との間に相関性はみられなかった。併用投与試験においてみられた腺胃粘膜病変の発現数および重症度は、テルミサルタン単独投与時と比べて高くなることはなかった。無毒性量は胃粘膜病変を認めないテルミサルタン 0.1mg/kg+ヒドロクロロチアジド 0.03mg/kg/日と考えられた。

## 2) イヌ

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、0.25/0.08、1/0.31、4/0.63、4/1.25mg/kg/日の用量でイヌに 26 週間経口投与した試験では、摂餌量の低下、体重増加量の抑制、自発運動低下、脱水症状、嘔吐物及び糞中に潜血が認められた。血圧下降がみられたが、心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。血液学的検査では赤血球系検査値の低値がみられたが、併用による作用の増強はみられなかった。血液生化学的検査では、テルミサルタンにより尿素窒素、クレアチニン及びマグネシウムの高値がみられ、ヒドロクロロチアジドとの併用投与はこれらの変化を増強した。また、血漿中レニン活性の高値がみられた。病理組織学的検査では、テルミサルタンの薬理学的作用に起因すると考えられる腎臓の傍糸球体装置の肥大及び過形成がみられた。また、尿細管の拡張・変性及び尿毒症によると考えられる消化管の障害（びらん及び潰瘍）がみられた。無毒性量は尿素窒素の増加を認めないテルミサルタン 0.25mg/kg/日+ヒドロクロロチアジド 0.08mg/kg/日と考えられた。

動物種	投与経路・期間	投与量*	試験結果*
ラット	経口・26 週間	0.1/0.03、4.0/1.25、50/7.8、50/15.6	無毒性量：0.1/0.03
イヌ	経口・26 週間	0.25/0.08、1/0.31、4/0.63、4/1.25	無毒性量：0.25/0.08

※：単位：テルミサルタン (mg/kg/日) /ヒドロクロロチアジド (mg/kg/日)

## (3)生殖発生毒性試験

### ラット胚・胎児発生に関する試験

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドを、3.2/1、15/4.7、50/15.6、0/15.6mg/kg/日の用量で妊娠 7～16 日に経口投与した。母動物に対しては 3.2/1mg/kg/日以上で体重増加の抑制がみられ、15/4.7mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少がみられたが、平均体重の差は対照群と比べていずれも 5%以内であった。ヒドロクロロチアジドによる影響は認められなかった。胎児に対しては、胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性はいずれの投薬群でも認められなかった。以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 3.2/1.0mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 50/15.6mg/kg/日と考えられた。

## (4)その他の特殊毒性

### 1) 遺伝毒性

遺伝毒性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいても遺伝毒性を示す報告はないので、配合剤開発に際して、遺伝毒性試験は実施していない。

### 2) がん原性

がん原性に関する試験はテルミサルタン及びヒドロクロロチアジドそれぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドのいずれにおいても発がん性を示す報告はないので、配合剤開発に際して、がん原性試験は実施していない。



## 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：

テルミサルタン : 該当しない

ヒドロクロチアジド : 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

テルチア配合錠 AP「DSEP」、テルチア配合錠 BP「DSEP」

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

【取り扱い上の注意】

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。

### 4. 薬剤取り扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取り扱い上の注意】

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。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意」「Ⅷ.14.適用上の注意」及び「X.3.貯法・保存条件」の項を参照

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」及び「X.3.貯法・保存条件」の項を参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

テルチア配合錠 AP「DSEP」：	(PTP)	100錠	
		140錠	(14錠×10)
		500錠	
	(バラ)	500錠	
テルチア配合錠 BP「DSEP」：	(PTP)	100錠	
		140錠	(14錠×10)
		500錠	
	(バラ)	250錠	

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 容器の材質

P T P包装：ポリビニリデンシート、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム袋、乾燥剤

化粧箱：紙

バラ包装：褐色ガラス瓶、乾燥剤入りポリエチレンキャップ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミコンビ配合錠 AP、ミコンビ配合錠 BP（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

同効薬：ロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠、バルサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠、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錠、イルベサルタン/トリクロルメチアジド配合錠

### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 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「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00227000
テルチア配合錠 BP「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00229000

### 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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 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
テルチア配合錠 AP「DSEP」	125353501	2149113F1035	622535301
テルチア配合錠 BP「DSEP」	125354201	2149113F2031	622535401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2010;30:350
- 2) 社内資料：安定性に関する資料
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C3297-3302
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C4141-4145
- 5) Wiener,W.et al.：社内資料:薬効薬理試験
- 6) Schierok,HJ.：社内資料:薬効薬理試験
- 7) Young,CL.et al.：J Clin Pharmacol.2000 Dec 40(12 Pt 1):1323-1330
- 8) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S183-199
- 9) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S235-251
- 10) Tatami,S.et al：Drug Metab Pharmacokinet.2004;1(91):15-23
- 11) Stangier,J.et al.：J Clin Pharmacol.2000;40:1312-1322
- 12) 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(下巻):2504
- 13) Beerman,B.et al：Clin Pharmacol Ther.1976;19(5)Part1:531-537
- 14) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S7-32
- 15) 荻原俊男ほか：薬理と治療 2002;30(Suppl.1):S33-51
- 16) Stangier,J.et al.：J Clin Pharmacol.2000;40:1365-1372
- 17) Stangier,J.et al.：J Clin Pharmacol.2000;40:1373-1379
- 18) Makani,H.et al.：BMJ.2013;346:f360

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601