

# 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（一部 2018 に準拠）

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

日本薬局方 テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠

テルチア<sup>®</sup>配合錠 AP「DSEP」

テルチア<sup>®</sup>配合錠 BP「DSEP」

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

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 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
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 2023 年 5 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	19
1. 開発の経緯	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
2. 製品の治療学的特性	1	4. 吸 収	20
3. 製品の製剤学的特性	1	5. 分 布	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	6. 代 謝	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	7. 排 泄	23
6. RMPの概要	2	8. トランスポーターに関する情報	23
II. 名称に関する項目	3	9. 透析等による除去率	23
1. 販売名	3	10. 特定の背景を有する患者	24
2. 一般名	3	11. その他	24
3. 構造式又は示性式	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
4. 分子式及び分子量	4	1. 警告内容とその理由	25
5. 化学名（命名法）	4	2. 禁忌内容とその理由	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
7. CAS登録番号	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
III. 有効成分に関する項目	5	5. 重要な基本的注意とその理由	26
1. 物理化学的性質	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 相互作用	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	8. 副作用	36
IV. 製剤に関する項目	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
1. 剤 形	8	10. 過量投与	42
2. 製剤の組成	8	11. 適用上の注意	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	12. その他の注意	43
4. 力価	8	IX. 非臨床試験に関する項目	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	1. 薬理試験	44
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 毒性試験	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	1. 規制区分	47
9. 溶出性	9	2. 有効期間	47
10. 容器・包装	10	3. 包装状態での貯法	47
11. 別途提供される資材類	10	4. 取扱い上の注意点	47
12. その他	10	5. 患者向け資材	47
V. 治療に関する項目	11	6. 同一成分・同効薬	47
1. 効能又は効果	11	7. 国際誕生年月日	47
2. 効能又は効果に関連する注意	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
3. 用法及び用量	11	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
4. 用法及び用量に関連する注意	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
5. 臨床成績	12	11. 再審査期間	48
VI. 薬効薬理に関する項目	16	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	13. 各種コード	48
2. 薬理作用	16	14. 保険給付上の注意	48
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		

XI. 文 献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備 考	51
その他の関連資料	51

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	AngiotensinII Receptor Blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatinine kinase	クレアチニンキナーゼ
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過値
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDR1	Multidrug resistance	—
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験
MRP2	Multidrug resistance associated protein 2	—
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
PA I C	Plasma angiotensin I concentration	血漿アンジオテンシンI濃度
PA II C	Plasma angiotensin II concentration	血漿アンジオテンシンII濃度
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptidase 1B1	—
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptidase 1B3	—
OAT3	Organic anion transporter 3	—
SANA	Systemic anaphylaxis	全身アナフィラキシー反応
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SHR	Spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット
T <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

## 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、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が製造販売しているミコンビ®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) 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、急性呼吸窮迫症候群、横紋筋融解症、急性近視、閉塞隅角緑内障、壊死性血管炎、全身性紅斑狼瘡の悪化が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 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。
- (2) 錠剤に、製品名を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (3) 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。
- (4) 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。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

テルチア®配合錠 AP「DSEP」

テルチア®配合錠 BP「DSEP」

## (2)洋名

TELTHIA® COMBINATION TABLETS AP「DSEP」

TELTHIA® COMBINATION TABLETS BP「DSEP」

## (3)名称の由来

「平成 20 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号、薬食安発第 0922001 号医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて別添 1 医療用配合剤の販売名命名の取扱い」に準拠し設定した。

「テルチア®」は、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録されたテルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠の統一ブランド名である。

## 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、INN）

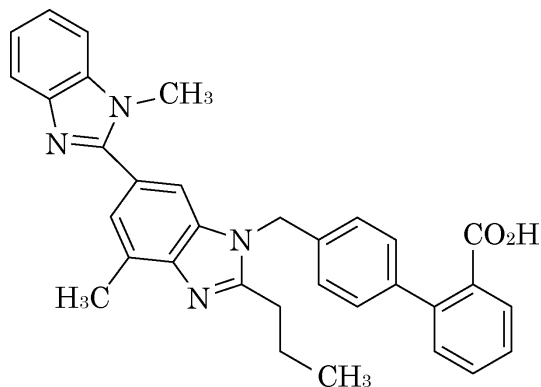
Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

## (3)ステム

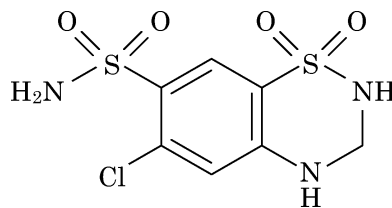
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

チアジド系利尿薬：-thiazid

## 3. 構造式又は示性式



テルミサルタン



ヒドロクロロチアジド

## II. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

テルミサルタン

分子式：C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：514.62

ヒドロクロロチアジド

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

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°C)

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°C) <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°C

ヒドロクロロチアジド

融点 : 約 267°C (分解)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (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

### (2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

テルミサルタン：日本薬局方 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

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

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「DSEP」及びテルチア配合錠 BP「DSEP」）

## (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. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の安定性試験で生成を認めたヒドロクロロチアジドの分解物(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。

6. 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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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
		25℃、75%RH(暗所)	1ヵ月	無包装	分解物が生成したが、規格内であった。
光	キセノンランプ照射下(約25℃)	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

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶性<sup>3)</sup>

テルチア配合錠AP「DSEP」及びテルチア配合錠BP「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたテルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

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「DSEP」)	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「DSEP」)	日本薬局方溶出試験第2液	50rpm	45分	80%以上

#### IV. 製剤に関する項目

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

#### 10. 容器・包装

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

該当資料なし

##### (2) 包 装

テルチア配合錠 AP 「DSEP」 : (PTP : 乾燥剤入り)	100 錠 (10 錠×10)
	140 錠 (14 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
(瓶 : バラ : 乾燥剤入り)	500 錠
テルチア配合錠 BP 「DSEP」 : (PTP : 乾燥剤入り)	100 錠 (10 錠×10)
	140 錠 (14 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
(瓶 : バラ : 乾燥剤入り)	250 錠

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

PTP 包装 :

P T P : ポリ塩化ビニリデンシート、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム袋、乾燥剤

個装箱 : 紙

バラ包装 :

瓶 : 褐色ガラス

キャップ : 乾燥剤入りポリエチレン

個装箱 : 紙

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他



## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

4.効能又は効果  
高血圧症

## 2. 効能又は効果に関連する注意

## 5.効能又は効果に関連する注意

5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

5.2 原則として、テルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 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。

解説：

5.1 本剤はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジドの2種類の降圧薬の配合剤であり、テルミサルタン単剤、又はヒドロクロロチアジド単剤と比較して強力な降圧効果を有するため、過度の血圧低下をきたす可能性が否定できないことから、患者の安全性を考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意を記載した。

5.2 既にテルミサルタン 40mg、あるいはテルミサルタン 80mg 又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg による治療を受けている患者において、安定した血圧のコントロールが得られていない場合に、本剤 AP あるいは BP への切り替え投与を想定し設定した。

## 3. 用法及び用量

## 6.用法及び用量

成人には1日1回1錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

設定経緯・根拠：

テルミサルタン（TEL）の通常用量については、承認用法・用量において「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。」とされており、本邦の医療環境における TEL の通常用量は 40 mg である。しかしながら、JSH2004 では慢性腎臓病や糖尿病合併高血圧症患者等で積極的な降圧を推奨していたこと等から、TEL 及びヒドロクロロチアジド（HCTZ）の配合剤の臨床的位置付けを考慮すると、TEL80mg を含む配合剤の汎用性も TEL40mg を含む配合剤と同様に高いと考えた。国内第Ⅲ相検証試験において、主要評価項目であるトラフ時座位 DBP の降圧効果は、TEL40mg 単剤が投与された群と比較して TEL40mg/HCTZ12.5mg 配合錠が投与された群が有意に大きかった。また、国内長期投与試験において、TEL80mg/HCTZ12.5mg 投与群は、TEL80mg 単剤が投与された群と比較して上乗せ効果が認められたことから、配合用量を TEL40mg/HCTZ12.5mg 及び TEL80mg/HCTZ12.5mg とした。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 7.用法及び用量に関連する注意

肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg を超えて投与しないこと。 [9.3.2 参照]

解説：

## V. 治療に関する項目

テルミサルタン（単剤）を、肝障害男性患者 12 例〔Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等症）：4 例〕を対象とした試験（テルミサルタン 20、120mg の単回投与）の結果、健康成人に比べ肝障害患者のクリアランスは低く、テルミサルタン 20mg 投与時の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>は健康成人に比べそれぞれ 4.5 及び 2.5 倍、テルミサルタン 120mg 投与時はそれぞれ 3.1、2.7 倍高かったことから、肝障害を伴う患者に本剤を投与する場合、投与量を低く調整する必要性が示唆された（外国人データ）。

また、母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics）解析の結果、本試験成績と同様に、肝機能の低下した AST（GOT）高値群（>60U）においてクリアランスが 64%低下し、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>が高くなることが示された（日本人及び外国人データ）<sup>4)</sup>。

海外のテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠の添付文書では、肝障害を伴う高血圧症患者には、「テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 1 日 40mg/12.5mg を注意して投与すること」と設定されている。

### 5. 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。

#### (1)臨床データパッケージ

##### 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	用量比較検討試験	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	用量比較検討試験	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
		実薬対照長期投与試験	T/H併用療法とA/H併用療法との長期投与時の比較	533 例
	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。（「V. 5. (4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項を参照）

##### 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。（「V.5.(5).2)比較試験」の項を参照）

### 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。

（「V.5.(5).3)安全性試験」の項を参照）

### (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)

平均値（標準偏差）

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 <sup>a)</sup>	群間差 <sup>a)</sup>	投与前値	下降度 <sup>a)</sup>	群間差 <sup>a)</sup>
		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

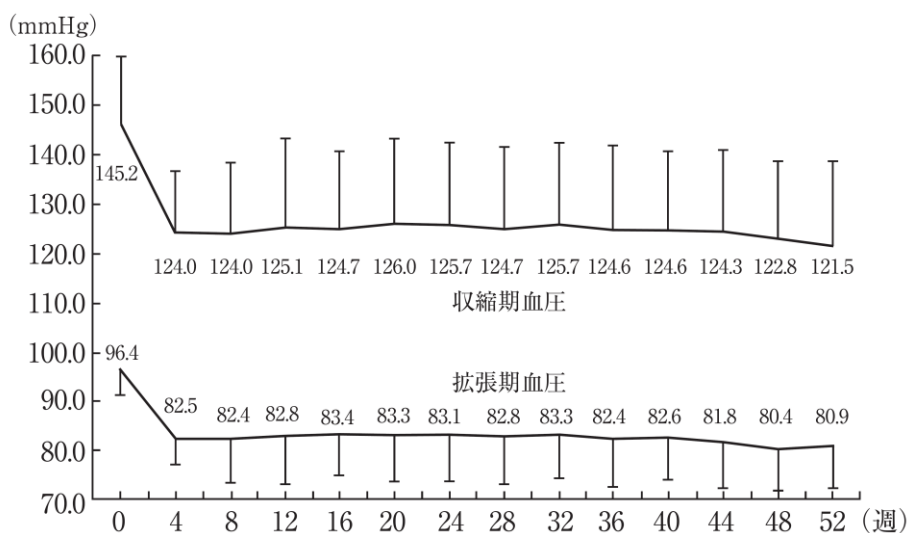
注) 本剤の承認された用法・用量：成人には1日1回1錠（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg又は80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

### 3) 安全性試験

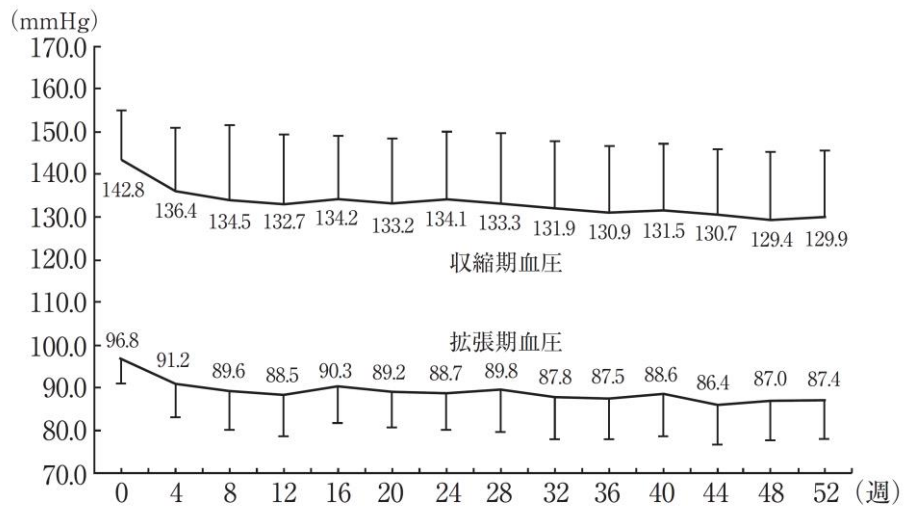
#### 長期投与試験

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  
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の降圧効果（平均±S.D.値、N=104）



テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で降圧目標未達の症例に対する  
 テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 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<sup>5)</sup>

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。

ヒドロクロロチアジド<sup>6)</sup>

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。

#### (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。

##### 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。

#### (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。

## (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) <sup>a)</sup>	1.50 (0.500-4.00)	1.00 (0.500-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.02)

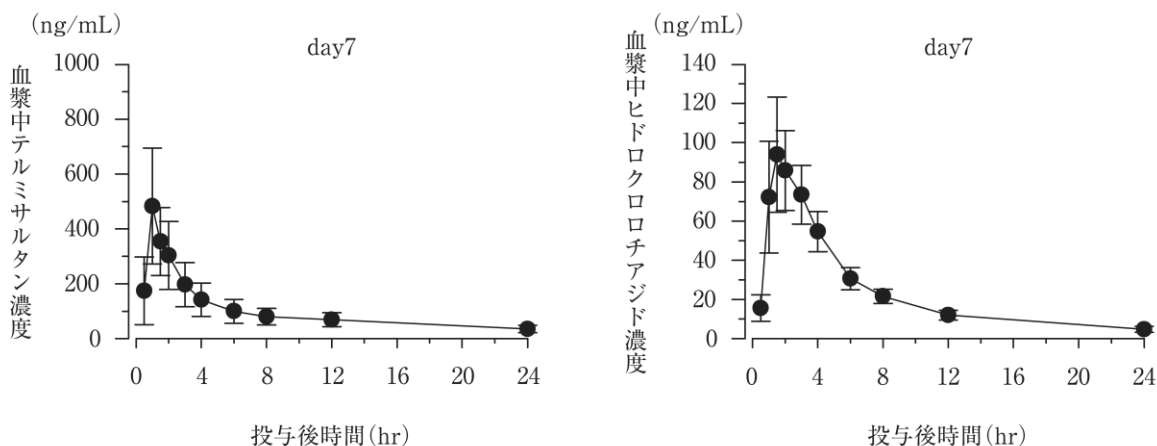
a) 中央値 (最小値-最大値)

算術平均値 ± S.D.

## 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  $1.34 \pm 0.423$  及び  $1.50 \pm 0.783$  であり、ヒドロクロロチアジドの蓄積率はそれぞれ  $1.11 \pm 0.197$  及び  $1.10 \pm 0.286$  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	Cmax (ng/mL)	501 ± 430	94.1 ± 27.1
	Tmax (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	Cmax (ng/mL)	506 ± 182	100 ± 28.6
	Tmax (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

a)中央値 (最小値-最大値)

算術平均値 ± S.D.

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。

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>b)</sup>を経口投与したとき、健康成人に比較し Cmax 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テルミサルタンの最大量投与量は 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

<参考>

テルミサルタン（単剤）<sup>7)</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 Cmax 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

<参考>

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 Cmax 及び AUC<sub>0-24hr</sub> 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>8)</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>4)</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 Tmax 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、Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> 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 Tmax 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 Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> 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

「VII. 7. 相互作用」の項を参照

<参考>

テルミサルタンとヒドロクロロチアジドの相互作用（外国人データ）

健康成人男女 13 例にテルミサルタン 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薬物動態パラメータはテルミサルタン、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。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

テルミサルタン

測定物質	幾何平均値 (gCV%)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg	0.0367 (31.8%)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg	0.0386 (32.4%)

ヒドロクロロチアジド

測定物質	幾何平均値 (gCV%)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg	0.0830 (18.1%)
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg	0.0792 (12.8%)

(4)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)

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>9)</sup>

腎クリアランス 4.9±1.1mL/min/kg (平均値±S.D.)

(5)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)

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

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン

吸収部位 (ラット)

腸管各部位で吸収可能

吸収率 (外国人データ)

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。

## 5. 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)

### (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)

妊娠 12 及び 18 日目の雌ラットに  $^{14}\text{C}$ -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)

出産後 12~13 日目の授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$ -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)

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -テルミサルタン 1mg/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。

(6)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)

99%以上 ヒト血漿に  $^{14}\text{C}$ -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) <sup>9)</sup>

58±17% (平均値±S.D.)

6. 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)

小腸及び肝臓

ヒドロクロロチアジド (外国人データ) <sup>10)</sup>

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、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

テルミサルタン (外国人データ) <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  $^{14}\text{C}$ -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。

テルミサルタン (ラット)

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) <sup>10)</sup>

ほとんど代謝されない。

## 7. 排 泄

### (1)排泄部位及び経路

テルミサルタン（外国人データ）<sup>11)</sup>

尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中

ヒドロクロロチアジド（外国人データ）<sup>10)</sup>

主に尿中

### (2)排泄率

テルミサルタン

該当資料なし

#### <参考>

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。

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

## 8. トランスポーターに関する情報

テルミサルタン（in vitro データ）<sup>12)</sup>

*In vitro* 試験より、テルミサルタンは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B3の基質であった。

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

## 9. 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>13)</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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 10. 特定の背景を有する患者

「VII.1.(3).3)肝障害患者への投与」及び「VII.1.(3).4)腎機能障害を伴う高血圧患者への投与」の項を参照

### 11. その他

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 無尿の患者又は血液透析中の患者 [本剤の効果が期待できない。] [9.2.1 参照]
- 2.5 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]
- 2.6 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。] [11.1.3 参照]
- 2.7 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]
- 2.8 デス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 [10.1 参照]

## 解説：

- 2.1 薬物療法の一般原則として設定した。他の ARB とヒドロクロロチアジドとの配合錠にも同様の注意が記載されている。
- 2.2 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。妊娠中期及び末期に本剤を含む ARB 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、利尿作用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。
- 2.3 本剤の成分であるテルミサルタンは未変化体としてはほとんど尿中に排泄されず、大部分が胆汁を介して、グルクロン酸抱合体として糞中に排泄される。従って、胆汁の排泄が途絶えているような患者や重篤な肝障害のある患者では本剤が体外に排泄されず蓄積するおそれがある。
- 2.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、無尿の患者及び透析患者に対して降圧効果が期待できない。
- 2.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、急性腎不全の患者に投与すると腎機能をさらに悪化させるおそれがある。
- 2.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、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に投与すると低ナトリウム血症、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。
- 2.7 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。2 型糖尿病患者を対象として ARB 又は ACE 阻害薬にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した試験の中間解析において、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が高まる可能性が示唆された。その後の最終解析では、蘇生を要する心停止、高カリウム血症及び低血圧の発現率の有意な上昇が認められている。
- 2.8 デスモプレシン酢酸塩水和物の「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を対象とした国内臨床試験において、チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤又はループ利尿剤を併用した患者に、軽度の血清ナトリウム値の

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

低下が認められた。本剤がヒドロクロチアジドを含有することから、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）を投与中の患者は禁忌に設定した（独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部/独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部 事務連絡/令和元年7月8日付）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、テルミサルタン 40mg あるいは 80mg とヒドロクロチアジド 12.5mg の配合剤であり、テルミサルタン、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。
- 8.2 血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。 [9.2.4 参照]
- 8.3 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的実施し、観察を十分に行うこと。
- 8.4 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投薬の中止など適切な処置を行うこと。
- 8.5 降圧作用に基づく失神、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.6 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.7 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.6 参照]
- 8.8 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- 8.9 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- 8.10 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.9 参照]
- 8.11 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。

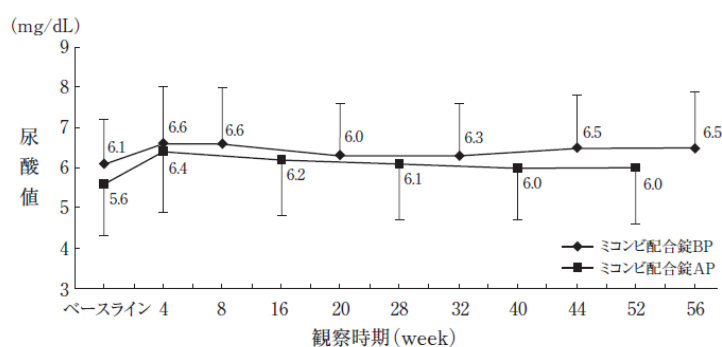
#### 解説：

- 8.1 本剤はテルミサルタン、ヒドロクロチアジドの2成分を含む配合剤であり、それぞれの副作用が発現するおそれがあることから記載した。
- 8.2 本剤の臨床試験において腎機能障害及び高尿酸血症の副作用が認められている。本剤を腎機能障害患者に使用する場合は、腎機能の悪化や高尿酸血症が発現する可能性があるため、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て、観察を十分に行うこと。
- 8.3 本剤の成分であるヒドロクロチアジドは、腎からのカリウム排泄を増加させることから、血清カリウム



を低下させる可能性がある。

8.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジド等のチアジド系利尿薬は、高尿酸血症を発現させるおそれがある。



対象：本態性高血圧症患者 184 例<sup>14)</sup>

方法：テルミサルタン 40mg を 4 週間投与して降圧目標（DBP<90mmHg）に到達しない症例にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg を 4 週間投与し、降圧目標に到達した症例（104 例）では継続、到達しなかった症例（80 例）ではテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg に切り替えた。

試験期間は前者では 52 週、後者では 56 週。

8.5 降圧薬共通の注意事項である。

8.6 ARB 及び ACE 阻害薬の共通な注意事項である。手術時には、失血や麻酔薬等の使用による血圧低下に対してレニン-アンジオテンシン系が代償性に賦活して血圧が維持されることがあるが、術前にテルミサルタンを使用するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあることから、手術前 24 時間は本剤を投与しないことが望まれる。

8.7 本剤の成分であるテルミサルタンにおいて、肝炎（肝機能の悪化）が報告されていることから、類薬（バルサルタン、ロサルタンカリウム）と同様にこれらの症状の発現に注意すること。テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、肝炎（肝機能の悪化）の発現により肝機能が低下した場合にはテルミサルタンの血中濃度が上昇する可能性がある。

8.8 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

8.9 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

8.10 本剤の投与により灌流圧の低下がおこると血流の低下を引き起こす可能性がある。

8.11 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 血清カリウム値異常の患者、高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

9.1.5 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者

高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。

9.1.6 下痢、嘔吐のある患者

電解質失調があらわれることがある。

9.1.7 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

血清カルシウムを上昇させるおそれがある。

9.1.8 減塩療法中の患者

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

9.1.9 交感神経切除後の患者

本剤の降圧作用が増強される。

解説：

9.1.1 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。両側性腎動脈狭窄のある患者ではアンジオテンシンⅡが腎輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧が維持されている。このような患者に ACE 阻害薬を投与すると腎輸出細動脈が拡張し、糸球体濾過圧が低下して病態が悪化することが知られている。ARB であるテルミサルタンも同様に作用する可能性が考えられる。

9.1.2 本剤の成分であるテルミサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体刺激によって亢進するアルドステロン分泌を抑制することから、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。一方、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、腎からのカリウム排泄を増加させることから、血清カリウムを低下させる可能性が考えられる。このため低カリウム血症の患者においては、本剤の投与により低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

9.1.3 脳血管障害のある患者では、血管の一部に高度の狭窄等、血流障害が生じている場合が多く、その病変部より末梢の脳血管は血流減少を代償するため最大限に拡張し、脳血管の拡張予備能が低下している。このような状態では灌流圧の低下に対する反応性が弱く、脳血管拡張のみでは脳局所血流量が維持しづらくな

り乏血の状態に陥りやすくなる。その状態で脳局所血流量が減少すると脳組織は虚血状態に陥り、機能障害をきたすことになる。降圧薬の投与により上記のような灌流圧の低下がおこると脳血流の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

- 9.1.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者への投与で急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 9.1.5 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、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、痛風の悪化や顕性化のおそれがある。また、チアジド系利尿薬は他の降圧薬と比べて糖尿病の新規発症率が高いとの報告がある。
- 9.1.6 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、下痢、嘔吐のある患者に投与すると、低ナトリウム血症、低カリウム血症又は低クロール性アルカローシス等の電解質失調があらわれることがある。
- 9.1.7 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、カルシウムの再吸収を促進させ血清カルシウムの軽度上昇を引き起こすことがあるので、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症を助長させるおそれがある。
- 9.1.8 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは、減塩療法時の患者に投与すると、ナトリウム排泄作用により低ナトリウム血症が亢進し、それによる副作用発現の危険性が増大することがある。
- 9.1.9 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの降圧作用は、交感神経切除後の患者では増強されるおそれがある。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。

#### 9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。〔2.5 参照〕

#### 9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎機能を悪化させるおそれがある。

#### 9.2.4 腎障害のある患者

血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがある。〔8.2 参照〕

解説：

9.2.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照

9.2.2 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照

9.2.3 高血圧治療ガイドライン 2009 では降圧目的での利尿薬の使用において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者にはループ利尿薬が推奨されており、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドを含むサイアザイド系利尿薬は推奨されていない。また、本剤の国内臨床試験では血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者における使用経験がなく、また、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの各単剤の添付文書では腎機能障害患者が「特定の背景を有する患者」とされている。

9.2.4 ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。腎機能障害（中等度：6 例、高度：6 例）を伴う高血圧症患者を対象とした薬物動態試験結果（日本人データ）<sup>7)</sup>及び PPK 解析（日本人及び外国人データ）<sup>4)</sup>の結果から腎機能の低下によるテルミサルタンの製剤のクリアランスへの影響はないことが示されており、体内動態への影響はないと考えられた。また国内の臨床試験結果から、腎障害合併症例に特異的な副作用は見られなかった。以上のことから腎機能の低下を考慮した用量調節は必要ないと考えられた。ACE 阻害剤は腎保護作用を示すとされる一方、腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を

起こすことが知られており、ARB を含有する本剤も同様に作用するおそれがある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。 [2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 中等度、軽度の肝障害・肝疾患のある患者

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

ヒドロクロロチアジドは、肝性昏睡を誘発することがある。 [7.、9.3.1、16.6.1 参照]

解説：

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項を参照

9.3.2 本剤の成分であるテルミサルタンが主として胆汁中に排泄されることに起因した記載である。

9.3.3 肝障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A（軽症）：8 例、B（中等度）：4 例）を対象とした試験において、テルミサルタンの薬物動態パラメータ（Cmax、AUC）は健康成人に比し上昇することが認められ、その要因としては、胆汁中排泄が遅延したものと推測された（外国人データ）。また、テルミサルタン製剤の PPK 解析の結果から、肝機能の低下した AST（GOT）高値群（>60U）においてクリアランスが 64%低下し、Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>が高くなることが示された（日本人及び外国人データ）。以上の結果ならびに海外の添付文書では軽症・中等症の肝障害患者では注意して使用すべきであることが記載されていることも考慮し、慎重に投与すること。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>15,16</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。 [9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換

酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の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。〔2.2、9.4.1 参照〕

**解説：** 妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含む ARB を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。動物実験では催奇形性は認められなかったが、ウサギの妊娠中期にテルミサルタンを 5、15、45mg/kg/日にて投与した生殖発生毒性試験において 45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている。また、ヒドロクロロチアジド錠の添付文書には、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り、利尿作用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との記載がある。

## (6)授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

テルミサルタンでは、動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15mg/kg/日以上の投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

**解説：** 本剤の成分であるテルミサルタンで、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。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。また、ヒドロクロロチアジド錠の添付文書には、母乳中に薬剤が移行することが報告されていると記載されている。

## (7)小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**解説：** 承認時までには実施された国内の臨床試験においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

9.8.1 一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.2 急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。

9.8.3 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

9.8.4 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

**解説：**

9.8.2～9.8.4 本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの腎におけるナトリウム排泄作用（利尿作用）に基づく注意事項である。

7. 相互作用

10. 相互作用

テルミサルタンは、主として UGT 酵素（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。〔16.4 参照〕

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) 〔2.7 参照〕	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
デスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿）〔2.8 参照〕	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロチアジド：いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

解説：

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」解説 2.3 参照。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある <sup>17)</sup> 。	テルミサルタン：機序不明
	ヒドロクロチアジドとの併用により、ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロチアジド：ヒドロクロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
	ヒドロクロチアジドにより、振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。	ヒドロクロチアジド：腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 〔11.1.5 参照〕	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻作用により、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 <sup>18)</sup> 。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <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。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジド：これらの薬剤の中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。したがってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU 剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド:機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓の $\beta$ 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。

解説：

■ ジギタリス剤（参考：外国人データ）

明確な機序は不明であるが、ヒトにおける薬物相互作用の試験結果から、テルミサルタン併用により血中ジゴキシン濃度の上昇が認められたので、本成績に基づき記載した。健康成人 12 例にジゴキシン 0.25mg（負荷投与量：0.5mg）とテルミサルタン製剤 120mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用投与し、7 日間ジゴキシンを単独投与したときと比較した。本剤との併用投与 7 日後の血中ジゴキシンの AUC、C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> は、ジゴキシン単独投与時に比べそれぞれ 22%、50%及び 13%上昇した<sup>17)</sup>。他剤との併用による血中ジゴキシン濃度の上昇は、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬等の高血圧治療剤や抗不整脈剤でも報告されている。心臓への副作用に関与するのはピーク時のジゴキシン濃度でなく定常状態の最低濃度（トラフ値）と考えられている。ジゴキシン単独投与時に対するテルミサルタン製剤とジゴキシン併用時の血中ジゴキシンの C<sub>min</sub> における 90%信頼区間を用いて検討したところ、C<sub>min</sub> に対しては影響を及ぼさないと考えられた。

■ カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。

ARB はアルドステロンの分泌を抑制する。したがって、テルミサルタンの投与によりアルドステロン分泌が抑制され、血清カリウムを上昇させる可能性が考えられる。このためカリウム保持性利尿薬やカリウム補給薬との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。

■ リチウム製剤

明確な機序は不明であるが、ACE 阻害薬とリチウム製剤との併用により、血清リチウム濃度の可逆的な上昇と中毒を起こすことが報告されている。また、テルミサルタン製剤でも血清リチウム濃度が上昇したとの海外市販後の有害事象報告がある。

■ 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、COX-2 選択的阻害剤

これらの薬剤はプロスタグランジン合成阻害作用を有するため、腎血流量を低下させる。

そのため、腎障害のある患者に投与すると、糸球体濾過量がさらに減少し、急性腎障害を引き起こす可能性がある<sup>19)</sup>。テルミサルタンは腎輸出細動脈を選択的に拡張し腎灌流圧を低下させるため、これらの薬剤との併用の際には急性腎障害の発現に注意が必要と考えられる。

また、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、降圧作用が阻害されることが報告されている<sup>20,21)</sup>。さらに、これらの薬剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、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チアジドの作用と拮抗する。したがって、併用の際には本剤の効果の減弱にも注意が必要と考えられる。

■ アンジオテンシン変換酵素阻害剤

ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。

ACE 阻害薬と ARB の併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、それぞれの単独療法に比べて高カリウム血症、低血圧及び急性腎障害を含む腎機能障害のリスクが上昇する可能性がある<sup>18)</sup>。

■ アリスキレンフマル酸塩

ARB 及び ACE 阻害薬共通の注意事項である。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬は腎輸出細動脈を選択的に拡張するため腎灌流圧の低下により腎障害を起こすことが知られている。また、アンジオテンシン II 刺激によって亢進するアルドステロン分泌や血管収縮を抑制することから、血清カリウムの上昇や血圧低下を引き起こす可能性がある。本剤と直接的レニン阻害薬アリスキレンフマル酸塩の併用により、これらの作用が増強される可能性が考えられる。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアリスキレンフマル酸塩を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性があり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けるとともに、使用する場合には、慎重に投与すること。

■ バルビツール酸誘導体、あへんアルカロイド系麻薬、アルコール

これらの薬剤の中樞抑制作用、血圧下降作用、血管拡張作用により、ヒドロクロチアジドの降圧作用が増強され、起立性低血圧が増強される可能性がある。

■ 昇圧アミン

チアジド系利尿薬は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させ、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。

■ ツボクラリン及びその類似作用物質

ヒドロクロチアジドによる血清カリウム値の低下により、ツボクラリン及びその類似作用物質の神経・筋遮断作用を増強して、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。

■ 降圧作用を有する他の薬剤

作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用して、降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧薬の用量調節等に注意すること。

■ 乳酸ナトリウム

ヒドロク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

ヒドロク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ことから、低カリウム血症が発現することがある。

■ グリチルリチン製剤

グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって、ヒドロクロ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

機序は明確ではないが、ヒドロク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して、糖尿病用薬の作用を著しく減弱することがある。

■ コレスチラミン

コレスチ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、作用が減弱することがある。

■ スルフィンピラゾン

チアジド系利尿薬は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（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。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。高齢者であらわれやすい。[2.6、9.1.8 参照]

11.1.4 腎機能障害（0.5%未満）

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.8、10.2 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDHの上昇等肝機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.7 低血糖（頻度不明）

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

11.1.8 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血（いずれも頻度不明）[8.10 参照]

11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、ヒドロクロロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある<sup>22-25)</sup>。

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.12 急性近視、閉塞隅角緑内障（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。

11.1.13 壊死性血管炎（頻度不明）

11.1.14 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）

解説：

11.1.1 血管浮腫

本剤の国内外の臨床試験で血管浮腫の報告はない。しかしながら、海外市販後で血管浮腫の報告が

あり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で血管浮腫の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.2 高カリウム血症

本剤の国内臨床試験で高カリウム血症の報告はない。しかしながら、海外市販後で高カリウム血症の報告があり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で高カリウム血症の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.3 低ナトリウム血症

他の ARB/ヒドロクロチアジド配合剤において、重篤な低ナトリウム血症が集積されたことから、本剤も含めて 2010 年 2 月 16 日に厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により改訂が指示されたことから記載した。

#### 11.1.4 腎機能障害

本剤の国内オープン長期投与試験で重篤ではない腎機能障害が 1 例報告されている。また、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で腎機能障害の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.5 ショック、失神、意識消失

本剤の国内臨床試験でショック、失神、意識消失の報告はない。しかしながら、海外臨床試験で失神の報告が、海外市販後で失神及び意識消失の報告があり、本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外でショック、失神、意識消失の報告があることから、記載した。（承認時） [9.1.8、10.2 参照]

#### 11.1.6 肝機能障害、黄疸

本剤の国内臨床試験で肝機能障害、黄疸の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で肝機能障害、黄疸の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.7 低血糖

本剤の国内臨床試験で低血糖の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの国内の市販後及び海外で低血糖の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.8 アナフィラキシー

本剤の国内臨床試験でアナフィラキシー様症状の報告はない。しかしながら本剤の成分であるテルミサルタンの海外でアナフィラキシー様症状の報告があり、またヒドロクロチアジドの重大な副作用に記載があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.9 再生不良性貧血、溶血性貧血

本剤の国内臨床試験で再生不良性貧血及び溶血性貧血の報告はない。しかしながら本剤の成分であるヒドロクロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に再生不良性貧血及び溶血性貧血が記載されていることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群

本剤の国内臨床試験で間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症の報告はない。しかしながら、本剤の成分で、あるテルミサルタンの国内市販後で間質性肺炎の報告があること、本剤の成分であるヒドロクロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に間質性肺炎、肺水腫が記載されていること、さらに本剤の海外市販後で肺臓炎を含む呼吸窮迫症の報告があることから、記載した。（承認時）

#### 11.1.11 横紋筋融解症

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

11.1.12 急性近視、閉塞隅角緑内障

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。

11.1.14 全身性紅斑性狼瘡の悪化

本剤の国内臨床試験で全身性紅斑性狼瘡の悪化の報告はない。しかしながら、本剤の成分であるヒドロクロロチアジドの使用上の注意の重大な副作用の項に全身性紅斑性狼瘡の悪化が記載されていることから、記載した。（承認時）

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過 敏 症		光線過敏症	発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅
精神神経系	めまい (5.5%)		眠気	不安感、頭のぼんやり感、不眠、睡眠障害、抑うつ状態、知覚異常、錯感覚、頭痛
血 液				白血球減少、好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、紫斑、貧血
循 環 器		低血圧	動悸	ほてり、心悸亢進、ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈、徐脈、不整脈、起立性低血圧
消 化 器			下痢、鼓腸	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膵炎、唾液腺炎、便秘、腹部不快感
眼				視覚異常、視力異常（霧視等）、黄視症、結膜炎、目のチカチカ感、羞明
肝 臓			AST、ALT、 Al-P、LDH 上昇 等の肝機能異常	
呼 吸 器				咽頭痛、気管支炎、副鼻腔炎、咳、喀痰増加、鼻閉
腎 臓		高尿酸血症		血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇
代 謝 異 常				脂質異常症（低比重リポ蛋白増加、トリグリセリド増加等）低クロール性アルカローシス、糖尿病のコントロール不良
骨 格 筋				関節痛、下肢痛、筋肉痛、下肢痙攣、背部痛、腱炎、筋痙攣
電 解 質				低カリウム血症、血清カリウム上昇、低マグネシウム血症、血清カルシウムの上昇等の電解質失調
そ の 他			頻尿、疲労、無力症	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンシ、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK 上昇、浮腫、脱力感、発熱、多汗、胸痛、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、皮膚エリテマトーデス、しびれ、味覚異常

解説: 本剤の承認時までの試験、市販後の使用成績調査及び国内・海外の副作用報告で報告された副作用のうち、主な自他覚症状及び検査値異常変動に基づき記載した。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 承認時までの国内臨床試験による副作用発現割合一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績	合計
調査症例数	421	1425	1846
副作用等の発現症例数	47	199	246
副作用等の発現件数	51	267	318
副作用等の発現症例率	11.16%	13.96%	13.33%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※帯状疱疹	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血液およびリンパ障害	-	1 (0.07)	1 (0.05)
貧血	-	1 (0.07)	1 (0.05)
代謝および栄養障害	7 (1.66)	105 (7.37)	112 (6.07)
※糖尿病	-	9 (0.63)	9 (0.49)
※耐糖能障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
高コレステロール血症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
※高血糖	-	1 (0.07)	1 (0.05)
高カリウム血症	-	7 (0.49)	7 (0.38)
高尿酸血症	7 (1.66)	64 (4.49)	71 (3.85)
※低クロール血症	-	2 (0.14)	2 (0.11)
低カリウム血症	-	9 (0.63)	9 (0.49)
低ナトリウム血症	-	5 (0.35)	5 (0.27)
脂質異常症	-	12 (0.84)	12 (0.65)
高脂血症	-	6 (0.42)	6 (0.33)
精神障害	-	7 (0.49)	7 (0.38)
※うつ病	-	2 (0.14)	2 (0.11)
※不快気分	-	1 (0.07)	1 (0.05)
不眠症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
※易刺激性	-	1 (0.07)	1 (0.05)
神経系障害	22 (5.23)	17 (1.19)	39 (2.11)
浮動性めまい	10 (2.38)	12 (0.84)	22 (1.19)
※体位性めまい	12 (2.85)	2 (0.14)	14 (0.76)
頭部不快感	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※意識消失	-	2 (0.14)	2 (0.11)
傾眠	1 (0.24)	-	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.24)	-	1 (0.05)
回転性めまい	1 (0.24)	-	1 (0.05)
心臓障害	1 (0.24)	7 (0.49)	8 (0.43)
※狭心症	-	2 (0.14)	2 (0.11)
※うっ血性心不全	-	1 (0.07)	1 (0.05)
動悸	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
※洞不全症候群	-	1 (0.07)	1 (0.05)
洞性頻脈	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※心室性不整脈	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血管障害	3 (0.71)	21 (1.47)	24 (1.30)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

※高血圧	-	15 (1.05)	15 (0.81)
低血圧	3 (0.71)	4 (0.28)	7 (0.38)
起立性低血圧	-	2 (0.14)	2 (0.11)
※末梢冷感	-	1 (0.07)	1 (0.05)
呼吸器 胸および縦隔障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
咳嗽	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※上気道の炎症	-	1 (0.07)	1 (0.05)
胃腸障害	2 (0.48)	9 (0.63)	11 (0.60)
腹部膨満	1 (0.24)	-	1 (0.05)
便秘	-	3 (0.21)	3 (0.16)
下痢	1 (0.24)	-	1 (0.05)
口内乾燥	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※胃潰瘍	-	1 (0.07)	1 (0.05)
胃炎	-	2 (0.14)	2 (0.11)
※胃食道逆流性疾患	-	2 (0.14)	2 (0.11)
肝胆道系障害	3 (0.71)	5 (0.35)	8 (0.43)
肝機能異常	3 (0.71)	5 (0.35)	8 (0.43)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.19)	12 (0.84)	17 (0.92)
光線過敏性反応	3 (0.71)	9 (0.63)	12 (0.65)
痒疹	-	1 (0.07)	1 (0.05)
発疹	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
日光皮膚炎	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
筋骨格系および結合組織障害	-	2 (0.14)	2 (0.11)
筋痙縮	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※骨粗鬆症	-	1 (0.07)	1 (0.05)
腎および尿路障害	3 (0.71)	21 (1.47)	24 (1.30)
*排尿困難	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※遺尿	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※神経因性膀胱	-	1 (0.07)	1 (0.05)
夜間頻尿	-	1 (0.07)	1 (0.05)
頻尿	2 (0.48)	3 (0.21)	5 (0.27)
腎不全	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※慢性腎不全	-	3 (0.21)	3 (0.16)
※糖尿病性腎症	-	3 (0.21)	3 (0.16)
腎機能障害	1 (0.24)	7 (0.49)	8 (0.43)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.48)	4 (0.28)	6 (0.33)
無力症	1 (0.24)	-	1 (0.05)
胸痛	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※死亡	-	1 (0.07)	1 (0.05)
疲労	1 (0.24)	-	1 (0.05)
末梢性浮腫	-	1 (0.07)	1 (0.05)
口渇	-	1 (0.07)	1 (0.05)
臨床検査	1 (0.24)	31 (2.18)	32 (1.73)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血中コレステロール増加	-	2 (0.14)	2 (0.11)
血中クレアチニン増加	-	4 (0.28)	4 (0.22)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
血中カリウム増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)

血圧低下	-	3 (0.21)	3 (0.16)
※血圧上昇	-	3 (0.21)	3 (0.16)
血中尿素増加	-	6 (0.42)	6 (0.33)
血中尿酸増加	-	8 (0.56)	8 (0.43)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
脂質異常	-	2 (0.14)	2 (0.11)
肝機能検査異常	1 (0.24)	2 (0.14)	3 (0.16)
低比重リポ蛋白増加	-	1 (0.07)	1 (0.05)
※腎機能検査異常	-	1 (0.07)	1 (0.05)

MedDRA Ver.17.1

※：予測できない副作用・感染症

## 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

	背景因子	安全性解析	副作用	副作用
合計		421	47	11.16
性別	男	265	29	6.89
	女	156	18	4.28
年齢	44歳以下	55	7	1.66
	45-54歳	139	12	2.85
	50-64歳	145	15	3.56
	65-74歳	81	13	3.09
	75歳以上	1	0	0.00
罹病期間	1年未満	64	4	0.95
	1-5年未満	191	23	5.46
	5-10年未満	88	8	1.09
	10年以上	78	12	2.85
合併症	なし	178	15	3.56
	あり	243	32	7.60
他の降圧薬併用	なし	274	32	7.60
	あり	147	15	3.56
	利尿薬	4	1	0.24
	Ca拮抗薬	110	6	1.43
	その他	99	11	2.61
収縮期の 基準値 <sup>a)</sup>	150mmHg未満	178	26	6.18
	150-160mmHg未満	98	8	1.90
	160-170mmHg未満	82	11	2.61
	170-180mmHg未満	41	1	0.24
	180-190mmHg未満	20	1	0.24
	190-200mmHg未満	2	0	0.00
拡張期の 基準値 <sup>a)</sup>	90-95mmHg未満	89	12	2.85
	95-100mmHg未満	139	15	3.56
	100-105mmHg未満	95	11	2.61
	105-110mmHg未満	57	5	1.19
拡張期の 基準値 <sup>a)</sup>	110-115mmHg未満	37	3	0.71
	115-120mmHg未満	1	0	0.00
	120mmHg以上	3	1	0.24
脈拍数の 基準値 <sup>a)</sup>	70bpm未満	204	22	5.23
	70-80bpm未満	150	15	5.56
	80-90bpm未満	57	10	2.38
	90bpm以上	10	0	0.00

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

最終投与量	40mg/12.5mg	277	30	7.13
	80mg/12.5mg	144	17	4.04
投与期間 <sup>b)</sup>	6 週未満	421	13	3.09
	6-12 週未満	404	21	5.20
	12-26 週未満	172	12	6.98
	26-52 週未満	166	5	3.01
	52 週以上	142	0	0.00

a) 座位血圧

b) 投与期間別は各投与期間区分で発現した副作用を集計した。同一例で異なる投与期間区分で複数の副作用が発現したものはそれぞれを別事象として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドは、甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

解説：

本剤に含まれるヒドロクロロチアジドにおいて、甲状腺障害のない患者の血清蛋白結合ヨード（PBI）値を低下させることがあるので注意すること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

テルミサルタンの過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、本剤の過剰服用（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド総量として 320mg/50mg～400mg/62.5mg）により、低血圧及びめまいがあらわれたとの報告がある。

13.2 処置

テルミサルタンは血液濾過されない。また、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。低血圧が起こった場合は、臥位にさせ、すみやかに生理食塩液及び補液を投与する。

解説：

テルミサルタン

◆症例の概要（過量服用例、海外臨床試験）

〈性・年齢〉 女・20 歳代

〈有害事象名〉 ①頭痛②自殺企図

〈投与量・発現までの期間〉 160mg/日・①投与 13 日後 ②投与 49 日後

〈合併症及び既往歴〉 精神障害

〈処置・経過等〉

患者は 2 年前にも自殺企図あり。併用薬は 1.5 年前から避妊薬（メドロキシプロゲステロンアセテート）摂取する。テルミサルタンの二重盲検比較試験に参加する。投与 13 日後に軽度頭痛発現、特に処置せず回復。投与 49 日後本剤を過量服用。手首の自傷にて自殺を企てる。

12：30 興奮状態にて救急治療室に運ばれる。BP150/110、HR120、呼吸数 25-30/分、点滴、胃洗浄、活性炭投与を受ける。残薬から推測すれば患者は本剤約 4 回分（20 錠）を服用したとみられ、胃洗浄により食物と錠剤 3 錠を取出す。開鍵の結果、患者は 160mg/日投与群（1 回に 80mg 錠 2 個及びプラセボ錠 3 個服用）に割り当てられていた。

14：00 脈拍高い。

15：30 病状安定、ICU に転送。BP120-130/60-80、測定された最も低い血圧 129/59、115/72。胃洗浄中の血圧



150/110。

翌日 精神治療を受ける。血圧 130/70。

48 時間後、退院。本剤と自殺企図の因果なし。

ヒドロクロロチアジド

症状：脱水、起立性低血圧、腎機能不全、電解質異常（低ナトリウム、低カリウム、低クロール）。高齢者において脳血栓、心筋梗塞等を起こすことがある。肝機能障害患者において肝性昏睡を誘発することがある。

光線過敏、皮疹、知覚異常、尿糖陽性を示す者もある<sup>23)</sup>。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液<sup>23)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2.2 参照]

解説：

14.1.1 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

14.1.2 本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されている。そのため食後服用している患者には毎日食後に服用するよう指示すること。また食後服用している患者に空腹時投与する場合は慎重に投与すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている<sup>22,24)</sup>。

解説：

デンマークの薬剤疫学研究 2 報を根拠に、ヒドロクロロチアジド含有製剤の欧州添付文書に非黒色腫皮膚癌が追記されたことを受け、関連する情報も踏まえ、ヒドロクロロチアジド使用後の基底細胞癌及び有棘細胞癌の発症リスクの増加に関して記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

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。

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.(3)その他の薬理試験」の項を参照）

### 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)安全性薬理試験

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>25)</sup>及び毒性試験における新たな毒性の発現<sup>26-31)</sup>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。

(3)その他の薬理試験

副次的薬理試験

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  $10^{-6}\text{M}$  及び  $3 \times 10^{-6}\text{M}$  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  $10^{-5}\text{M}$  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 ( $10^{-6}\text{M}$  及び  $3 \times 10^{-6}\text{M}$ ) 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（尿素窒素及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及び過形成）及び腎重量の増加は、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及び重症度は、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 <sup>※</sup>	試験結果 <sup>※</sup>
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) 遺伝毒性試験

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。

**(4)がん原性試験**

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。

**(5)生殖発生毒性試験**

テルミサルタン

ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、15mg/kg 上の群の雄及び 5mg/kg 以上の群の雌で体重増加抑制がみられたが、発情周期、交尾率、妊娠率及び胎児には投薬の影響は認められなかった。雌雄親動物に対する無毒性量は雄では 5mg/kg/日、雌では 5mg/kg/日未満、親動物の生殖能及び次世代児に対する無毒性量は 100mg/kg/日と考えられた。

ラット胎児器官形成期投与試験では、5mg/kg 以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。次世代児では胎児に対する影響はみられなかったが、50mg/kg 群で出生児の 1 日齢体重が減少した。母動物に対する無毒性量は 5mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 50mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は 50mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。ウサギ胎児器官形成期投与試験では、45mg/kg 群の母動物で死亡 1 例のほかに体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少がみられた。胎児では着床後死亡率が増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験では、15mg/kg 以上の群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。出生児では、15mg/kg 以上で 4 日生存率の有意な減少がみられ、50mg/kg 群で体重が有意に低く、眼瞼開裂の遅れがみられた。母動物ならびに次世代児に対する無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

**(6)局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7)その他の特殊毒性**

抗原性試験

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：テルミサルタン : 該当しない

ヒドロクロロチアジド : 該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

室温保存（「X. 4. 取扱い上の注意」の項を参照）

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

## 6. 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錠

同 効 薬：ロサルタン・ヒドロクロロチアジド錠、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠、カンデサルタン

シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠、イルベサルタン・トリクロルメチアジド錠

## 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テルチア配合錠 AP「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00227000	2017年6月16日	2017年6月16日
テルチア配合錠 BP「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00229000	2017年6月16日	2017年6月16日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 11.再審査期間

該当しない

### 12.投薬期間制限に関する情報

本剤は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。

### 13.各種コード

販売名	HOT (13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」	1253535010101 (PTP100錠)	2149113F1035	622535301
	1253535010201 (PTP140錠)		
	1253535010102 (PTP500錠)		
	1253535010301 (バラ 500錠)		
テルチア配合錠 BP「DSEP」	1253542010101 (PTP100錠)	2149113F2031	622535401
	1253542010201 (PTP140錠)		
	1253542010102 (PTP500錠)		
	1253542010301 (バラ 250錠)		

### 14.保険給付上の注意

本剤は保険診療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)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) Tatami, S. et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19(1) : 15
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021:C3430-3435
- 6) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021:C4338-4343
- 7) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30(Suppl.1) : S183
- 8) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30(Suppl.1) : S235
- 9) グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—第 11 版 : 廣川書店 : 2007;2335
- 10) Beerman B. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976;19(5)Part1 : 531
- 11) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:1312
- 12) Ishiguro N. et al. : Drug Mtab Disipos. 2006;34:1109
- 13) Stangier, J. et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:1365
- 14) 檜垣 實男 ほか : 新薬と臨床 2009;58:346
- 15) 安部真也ほか : 周産期医学 2017 ; 47 : 1353-1355
- 16) 齊藤大祐ほか : 鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021 ; 29 : 49-54
- 17) Stangier J, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1373-1379
- 18) Rai A,et al.Am J Respir Crit Care Med.2016;193:A1890
- 19) Jansson PS,et al,J Emerg Med.2018;55:836-840
- 20) Vadas P. Am J Emeg Med.2020;38:1299.el-2
- 21) Kane SP,et al.Perfusion.2018;33:320-322
- 22) Pedersen SA. et al. : J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):673-681
- 23) 鶴飼 卓ほか 編 : 救急中毒マニュアル 医学書院 : 1984;67-68.
- 24) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 25) 荻原 俊男 ほか : 薬理と治療 2002;30 (Suppl.1) : S235
- 26) 一般薬理試験/意識下イヌにおける水、クレアチニンおよび電解質の腎排泄に対する 0.03、0.1 および 0.3 mg/kg 静脈内投与の影響 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 添付資料ホ-31~49, 参ホ-11)
- 27) 摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に対する作用 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.6.2.4.1)
- 28) BIBR277SE (Telmisartan) + Hydrochlorothiazide (HCTZ): ラット単回経口投与毒性試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD2.6.6.2.3)
- 29) イヌ 8 週間経口投与用量設定試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD2.6.6.2.5)
- 30) 反復投与毒性試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD 2.6.6.3.1)
- 31) イヌ 26 週間経口投与試験 (2009 年 4 月 22 日承認, CTD2.6.6.3.2)

## 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

- ・ テルチア配合錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・ テルチア配合錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ（投薬期間記載欄あり）
- ・ テルミサルタン錠「DSEP」、テラムロ®配合錠「DSEP」、テルチア®配合錠「DSEP」の保管に関するお願い
- ・ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤適正使用のお願い  
－妊婦・胎児への影響について－

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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  
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12  
TEL:0120-100-601