2024 年 7 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号：872149

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

胆汁排泄型持続性 AT_1 受容体ブロッカー/利尿薬合剤
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®配合錠 AP「NIG」
テルチア®配合錠 BP「NIG」
TELTHIA® Combination Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中以下成分を含有する AP：テルミサルタン 40mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg BP：テルミサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg
一般名	和　名：テルミサルタン、ヒドロクロロチアジド 洋　名：Telmisartan、Hydrochlorothiazide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2017 年　2 月 15 日 薬価基準収載：2022 年 12 月　9 日 販 売 開 始：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：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……6

1．剤形……6
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……7
5．混入する可能性のある夾雑物……7
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
9．溶出性……13
10．容器・包装……17
11．別途提供される資材類……18
12．その他……18

Ⅴ．治療に関する項目……19

1．効能又は効果……19
2．効能又は効果に関連する注意……19
3．用法及び用量……19
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……22

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……22
2．薬理作用……22

Ⅶ．薬物動態に関する項目……23

1．血中濃度の推移……23
2．薬物速度論的パラメータ……25
3．母集団（ポピュレーション）解析……26
4．吸収……26
5．分布……26
6．代謝……26
7．排泄……27
8．トランスポーターに関する情報……27
9．透析等による除去率……27
10．特定の背景を有する患者……27
11．その他……27

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……28

1．警告内容とその理由……28
2．禁忌内容とその理由……28
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……29
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……29
5．重要な基本的注意とその理由……29
6．特定の背景を有する患者に関する注意……30
7．相互作用……34
8．副作用……38
9．臨床検査結果に及ぼす影響……41
10．過量投与……41
11．適用上の注意……41
12．その他の注意……42

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……43

1．薬理試験……43
2．毒性試験……43

Ⅹ．管理的事項に関する項目……44

1．規制区分……44
2．有効期間……44
3．包装状態での貯法……44
4．取扱い上の注意点……44
5．患者向け資材……44

６．同一成分・同効薬 44
７．国際誕生年月日 44
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 44
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 44
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 45
11．再審査期間 45
12．投薬期間制限に関する情報 45
13．各種コード 45
14．保険給付上の注意 45

ＸＩ．文献 46

１．引用文献 46
２．その他の参考文献 47

ＸⅡ．参考資料 48

１．主な外国での発売状況 48
２．海外における臨床支援情報 49

ＸⅢ．備考 50

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 50
２．その他の関連資料 53

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、テルミサルタン、ヒドロクロロチアジドを有効成分とする胆汁排泄型持続性 AT_1 受容体ブロッカー／利尿薬合剤である。

「テルチア配合錠 AP「武田テバ」」及び「テルチア配合錠 BP「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月 15 日に承認を取得、2017 年 6 月 16 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

2022 年 12 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。
2022 年 12 月 9 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、テルミサルタン、ヒドロクロロチアジドを有効成分とする胆汁排泄型持続性 AT_1 受容体ブロッカー／利尿薬合剤である。
（２）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、全身性紅斑性狼瘡の悪化が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名を表示した。
（２）PTP シートはウラ面に「高血圧症の薬」を表記した。
（３）個装箱は販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

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	タイトル、参照先
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「NIG」

テルチア配合錠 BP「NIG」

（２）洋名

TELTHIA Combination Tablets

（３）名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が商標登録した統一ブランド名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

テルミサルタン、ヒドロクロロチアジド（JAN）

（２）洋名（命名法）

Telmisartan、Hydrochlorothiazide（JAN、INN）

（３）ステム（stem）

テルミサルタン

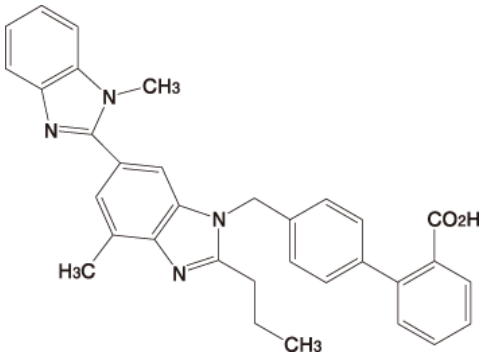
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

ヒドロクロロチアジド

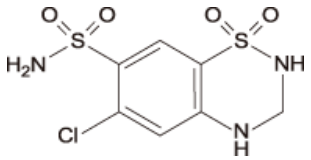
クロロチアジド系利尿薬：-thiazid

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



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）又は本質

テルミサルタン

4’-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl] methyl}biphenyl-2-carboxylic acid（IUPAC）

ヒドロクロロチアジド

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

テルミサルタン

白色～微黄色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

ヒドロクロロチアジド

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

（２）溶解性

テルミサルタン

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

ヒドロクロロチアジド

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

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

ヒドロクロロチアジド

融点：約 267℃（分解）

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

テルミサルタン

１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

ヒドロクロロチアジド

１）呈色反応

本品にクロモトロープ酸試液を加えたとき、液は紫色を呈する。

２）沈澱反応

本品に炭酸ナトリウム十水和物を混和し、融解するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。冷後、水を加え、ろ過し、ろ液に過酸化水素、塩酸及び塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

３）沈澱反応

２）のろ液に希硝酸及び硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

４）紫外可視吸光度測定法

本品を水酸化ナトリウム試液に溶かし水を加えた液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はヒドロクロロチアジド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

テルミサルタン

電位差滴定法

本品をギ酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

ヒドロクロロチアジド

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素ナトリウム試液、アセトニトリル混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

素錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名	テルチア配合錠 AP「NIG」	テルチア配合錠 BP「NIG」
色・剤形	黄橙色の素錠	
外形		
直径	8.5mm	11.0mm
厚さ	3.5mm	4.3mm
質量	243.5mg	487mg
識別コード （PTP）	TV TH1	TV TH2

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	テルチア配合錠 AP「NIG」	テルチア配合錠 BP「NIG」
有効成分 （1 錠中）	テルミサルタン　40mg ヒドロクロロチアジド　12.5mg	テルミサルタン　80mg ヒドロクロロチアジド　12.5mg
添加剤	カルメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール、メグルミン、黄色三二酸化鉄、その他 1 成分	

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2015/4/30～2016/2/18

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄橙色の素錠＞		150317K 150318K 150319K	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （HPLC）		150317K 150318K 150319K	適合	—	—	適合
製剤均一性	含量均一性試験（%）　n=3 テルミサルタン ＜15.0%以下＞	150317K 150318K 150319K	1.60～2.28 1.51～2.25 2.32～2.80	—	—	1.16～1.89 1.56～2.96 1.77～2.78
	含量均一性試験（%）　n=3 ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞		1.81～1.96 1.03～2.32 1.62～2.83	—	—	1.48～2.54 1.77～2.66 2.16～2.28
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		150317K 150318K 150319K	適合	適合	適合	適合
溶出性	テルミサルタン（%） n=18 ＜30 分、80%以上＞	150317K 150318K 150319K	92.7～103.3 93.5～ 99.9 90.6～100.6	91.8～103.2 95.2～102.1 94.4～103.1	94.2～102.4 90.6～103.8 90.8～102.0	93.2～104.5 91.8～105.1 91.7～104.1
	ヒドロクロロチアジド（%） n=18 ＜30 分、75%以上＞		87.8～101.7 79.1～100.7 95.6～100.1	98.5～101.8 99.3～102.9 88.1～100.9	96.4～101.5 93.2～102.2 88.6～101.1	93.3～100.8 97.0～102.1 97.4～ 99.9
含量	テルミサルタン（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	150317K 150318K 150319K	100.13～100.77 100.60～101.38 99.90～100.74	101.09～101.43 101.82～102.00 100.93～102.11	100.79～101.43 100.91～101.65 101.27～101.34	101.96～102.67 102.15～102.85 102.04～102.73
	ヒドロクロロチアジド（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		97.65～ 98.35 99.36～100.05 97.73～ 97.86	98.87～ 99.64 100.27～100.93 98.59～ 99.23	99.47～ 99.54 100.39～100.55 98.86～ 99.25	99.16～ 99.67 100.25～100.94 97.71～ 98.75

※1：RRT 約 0.7 の類縁物質：0.5%以下、個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　—：未実施

試験実施期間：2015/4/30～2016/2/18

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄橙色の素錠＞		150321K 150322K 150323K	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （HPLC）		150321K 150322K 150323K	適合	―	―	適合
製剤均一性	含量均一性試験（%）　n=3 テルミサルタン ＜15.0%以下＞	150321K 150322K 150323K	1.56～1.92 1.24～1.77 0.96～1.60	―	―	1.83～1.89 1.03～2.04 1.00～1.41
	含量均一性試験（%）　n=3 ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞		1.63～2.52 1.00～2.40 1.27～1.92	―	―	1.22～2.16 1.48～2.23 1.99～2.20
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		150321K 150322K 150323K	適合	適合	適合	適合
溶出性	テルミサルタン（%） n=18 ＜30 分、80%以上＞	150321K 150322K 150323K	91.0～101.3 89.0～101.3 92.4～101.4	88.5～102.6 94.1～101.1 89.2～102.1	86.0～101.7 92.5～101.7 92.2～102.1	88.7～100.8 89.7～100.9 86.0～100.3
	ヒドロクロロチアジド（%） n=18 ＜30 分、75%以上＞		96.1～102.5 96.4～102.5 98.8~102.3	99.5～104.2 97.8～103.7 100.3～104.4	96.2～102.1 93.9～102.2 96.8～103.5	95.2～103.0 97.0～102.8 98.9～103.5
含量	テルミサルタン（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	150321K 150322K 150323K	100.14～101.48 99.34～100.19 100.01～100.34	101.92～102.39 100.69～101.39 100.70～101.11	102.03～102.78 101.24～102.19 100.77～101.29	102.40～102.52 101.62～102.44 101.63～101.94
	ヒドロクロロチアジド（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		98.62～99.79 98.32～99.70 98.96～99.17	101.36～101.86 100.80～100.93 101.37～101.55	101.08～101.53 100.40～101.47 100.32～100.79	100.01～100.78 100.17～100.76 99.94～101.12

※1：RRT 約 0.7 の類縁物質：0.5%以下、個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　―：未実施

（2）長期保存試験

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　長期保存　25℃・60%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		180602K	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	含量均一性試験（%）　n=1 テルミサルタン ＜15.0%以下＞	180602K	1.12	—	—	—
	含量均一性試験（%）　n=1 ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞		3.27	—	—	—
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		180602K	適合	適合	適合	適合
溶出性	テルミサルタン（%）　n=6 ＜30 分、85%以上＞	180602K	98.0～103.5	96.5～101.5	99.6～103.0	94.4～103.0
	ヒドロクロロチアジド（%）　n=6 ＜30 分、80%以上＞		96.6～101.4	96.8～98.5	94.3～101.0	86.0～102.4
含量	テルミサルタン（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	180602K	99.89～100.79	101.70～102.15	100.56～101.41	100.88～101.56
	ヒドロクロロチアジド（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		96.53～96.79	98.41～98.95	97.93～99.48	99.12～99.80

※1：RRT 約 0.7 の類縁物質：0.5%以下、個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　—：未実施

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　長期保存　25℃・60%RH［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		180602K	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	含量均一性試験（%）　n=1 テルミサルタン ＜15.0%以下＞	180602K	1.12	—	—	—
	含量均一性試験（%）　n=1 ヒドロクロロチアジド ＜15.0%以下＞		3.27	—	—	—
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		180602K	適合	適合	適合	適合
溶出性	テルミサルタン（%）　n=6 ＜30 分、85%以上＞	180602K	98.0～103.5	96.5～101.5	99.6～103.0	94.4～103.0
	ヒドロクロロチアジド（%）　n=6 ＜30 分、80%以上＞		96.6～101.4	96.8～98.5	94.3～101.0	86.0～102.4
含量	テルミサルタン（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	180602K	99.89～100.79	101.70～102.15	100.56～101.41	100.88～101.56
	ヒドロクロロチアジド（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		96.53～96.79	98.41～98.95	97.93～99.48	99.12～99.80

※1：RRT 約 0.7 の類縁物質：0.5%以下、個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　—：未実施

（3）PTP 包装の安定性

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　25℃・75%RH　遮光［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状　n=3 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色	黄橙色
純度試験　n=3		適合	適合
残存率	テルミサルタン（%）　n=3	100	99
	ヒドロクロロチアジド（%）　n=3	100	101
（参考値）硬度（kg）		9.9	9.8

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　25℃・75%RH　遮光［PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状　n=3 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色	黄橙色
純度試験　n=3		適合	適合
残存率	テルミサルタン（%）　n=3	100	101
	ヒドロクロロチアジド（%）　n=3	100	100
（参考値）硬度（kg）		13.9	12.8

（4）無包装状態の安定性

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　無包装　40℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	91～101	96～100
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	94～101	72～101※2
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	97.8
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.3	99.5
（参考値）硬度（kg）		12.9	11.4

※1：表示量に対する含有率（%）　　※2：11/12 錠適合のため、規格に適合した。

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		保存期間		
		開始時	4 週	3 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	91～101	－	96～101
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	94～101	－	89～93
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	－	100.0
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.3	98.0	**92.4**
（参考値）硬度（kg）		12.9	－	6.4

※：表示量に対する含有率（%）　　－：未実施　　規格外：太字

◇テルチア配合錠 AP「NIG」　無包装　25℃・曝光量 120 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx･hr
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	91～101	93～101
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	94～101	95～100
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	100.2
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.3	98.6
（参考値）硬度（kg）		12.9	11.8

※：表示量に対する含有率（%）

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　無包装　40℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	92～101	92～100
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	99～102	98～103
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	102.3
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.1	102.0
（参考値）硬度（kg）		19.1	18.3

※：表示量に対する含有率（%）

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		保存期間		
		開始時	4 週	3 ヵ月
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	92～101	－	84～101※2
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	99～102	－	88～97
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	－	102.1
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.1	99.3	96.6
（参考値）硬度（kg）		19.1	－	10.8

※1：表示量に対する含有率（%）　※2：11/12 錠適合のため、規格に適合した。　－：未実施

◇テルチア配合錠 BP「NIG」　無包装　25℃・曝光量 120 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx･hr
性状 ＜黄橙色の素錠＞		黄橙色の素錠	黄橙色の素錠
溶出性	テルミサルタン（%） ＜30 分、85%以上＞	91～101	92～99
	ヒドロクロロチアジド（%） ＜30 分、80%以上＞	94～101	86～102
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	100.2	102.0
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.3	101.5
（参考値）硬度（kg）		12.9	19.4

※：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

（１）溶出規格

テルチア配合錠 AP「NIG」及びテルチア配合錠 BP「NIG」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。
（試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により試験を行う。）

溶出規格

＜テルチア配合錠 AP「NIG」＞

表示量	回転数	規定時間	溶出率
テルミサルタン 40mg	50rpm	45 分	85%以上
ヒドロクロロチアジド 12.5mg	75rpm	45 分	80%以上

＜テルチア配合錠 BP「NIG」＞

表示量	回転数	規定時間	溶出率
テルミサルタン 80mg	50rpm	45 分	80%以上
ヒドロクロロチアジド 12.5mg	75rpm	45 分	80%以上

（２）溶出試験[2)]

〈テルチア配合錠 BP「NIG」〉

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

テルミサルタン

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

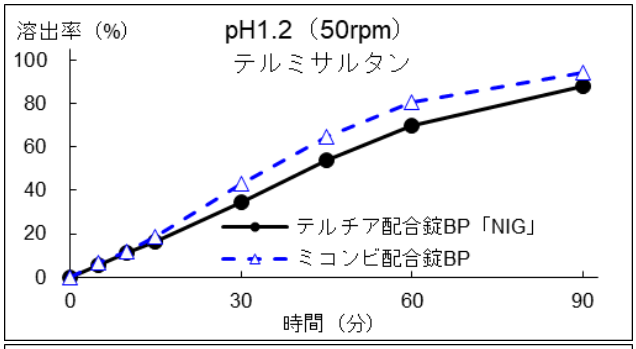
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

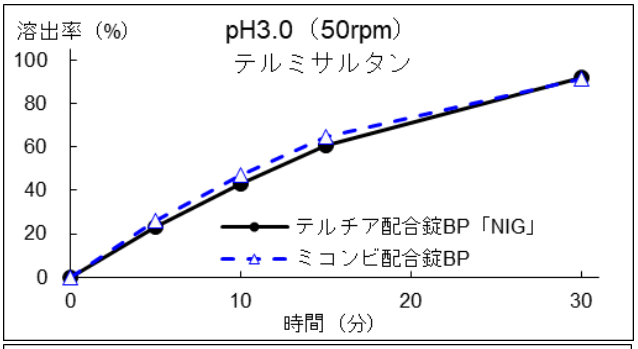
［判定］

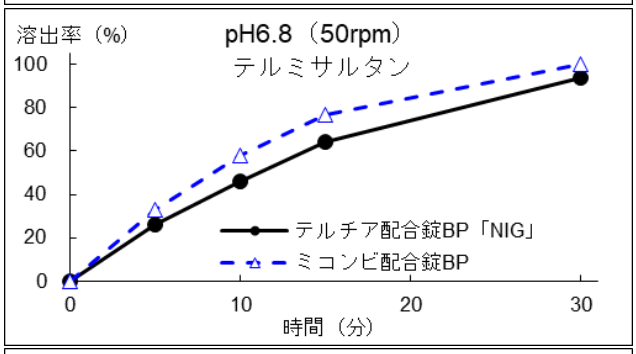
・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 1 時点である 15 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 1 時点である 15 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
・pH1.2（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

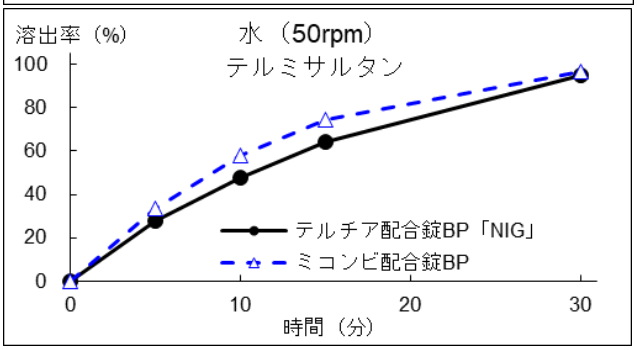
以上、テルチア配合錠 BP「NIG」の有効成分テルミサルタンについて、溶出挙動を標準製剤（ミコンビ配合錠 BP）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

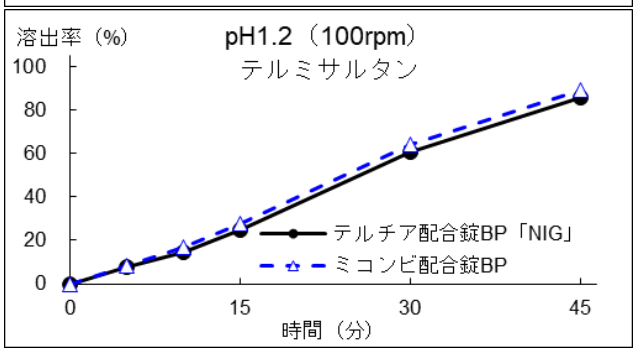
（溶出曲線）











（n=12）

ヒドロクロロチアジド

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。

・pH4.0（50rpm）では、f2 関数の値は 42 未満であった。

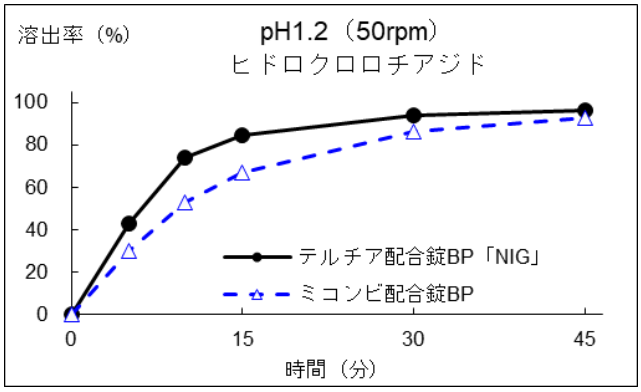
・pH6.8（50rpm）では、f2 関数の値は 42 未満であった。

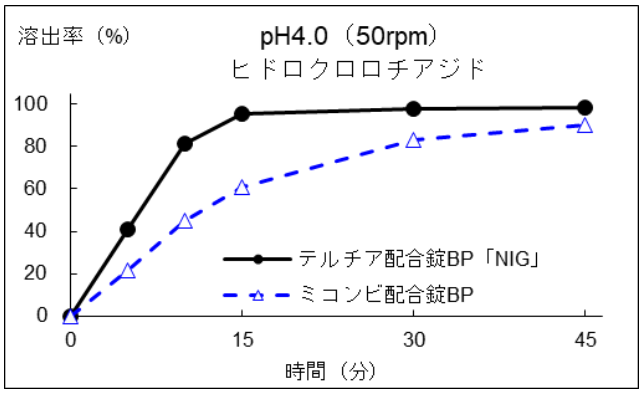
・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

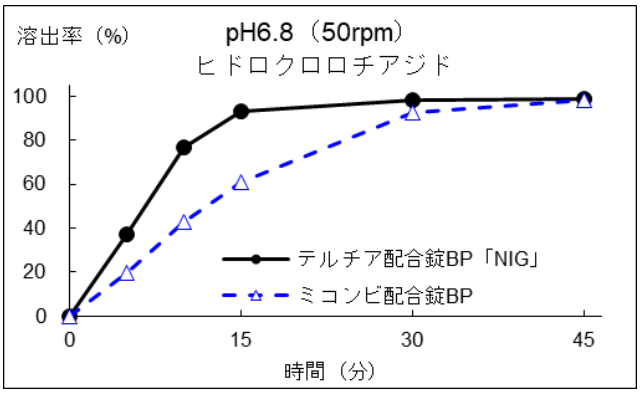
・pH4.0（100rpm）では、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

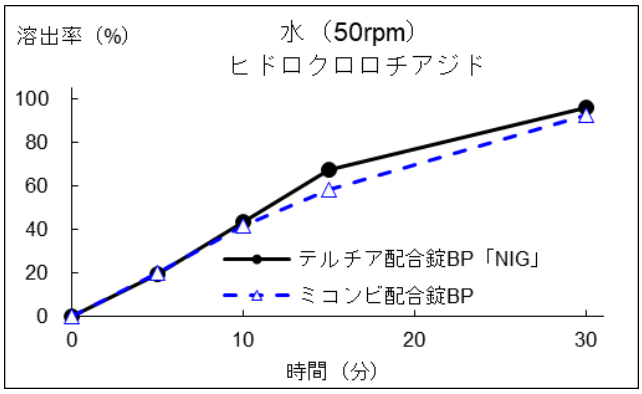
以上、テルチア配合錠 BP「NIG」の有効成分ヒドロクロロチアジドについて、溶出挙動を標準製剤（ミコンビ配合錠 BP）と比較した結果、pH1.2（50rpm）、水（50rpm）、pH4.0（100rpm）の試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

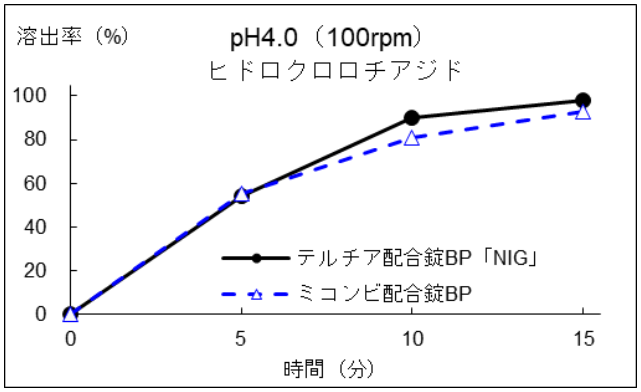
（溶出曲線）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
時間（分）
テルチア配合錠BP「NIG」
ミコンビ配合錠BP


溶出率（%）
pH4.0（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
時間（分）
テルチア配合錠BP「NIG」
ミコンビ配合錠BP


溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
時間（分）
テルチア配合錠BP「NIG」
ミコンビ配合錠BP


溶出率（%）
水（50rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
時間（分）
テルチア配合錠BP「NIG」
ミコンビ配合錠BP


溶出率（%）
pH4.0（100rpm）
ヒドロクロロチアジド
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
時間（分）
テルチア配合錠BP「NIG」
ミコンビ配合錠BP

（n=12）

（3）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験[3)]

〈テルチア配合錠 AP「NIG」〉

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

テルミサルタン

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

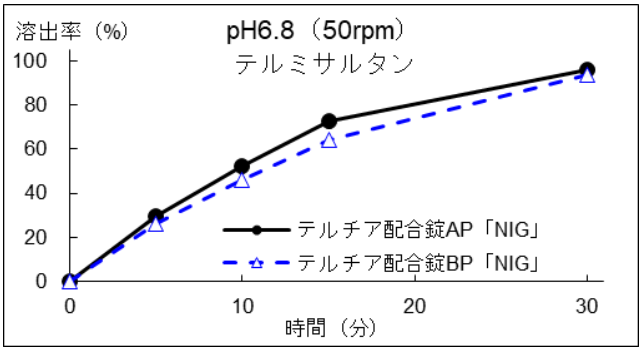
回転数及び試験液：50rpm（pH6.8）

［判定］

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、テルチア配合錠 AP「NIG」の有効成分テルミサルタンについて、溶出挙動を標準製剤（テルチア配合錠 BP「NIG」）と比較した結果、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

ヒドロクロロチアジド

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

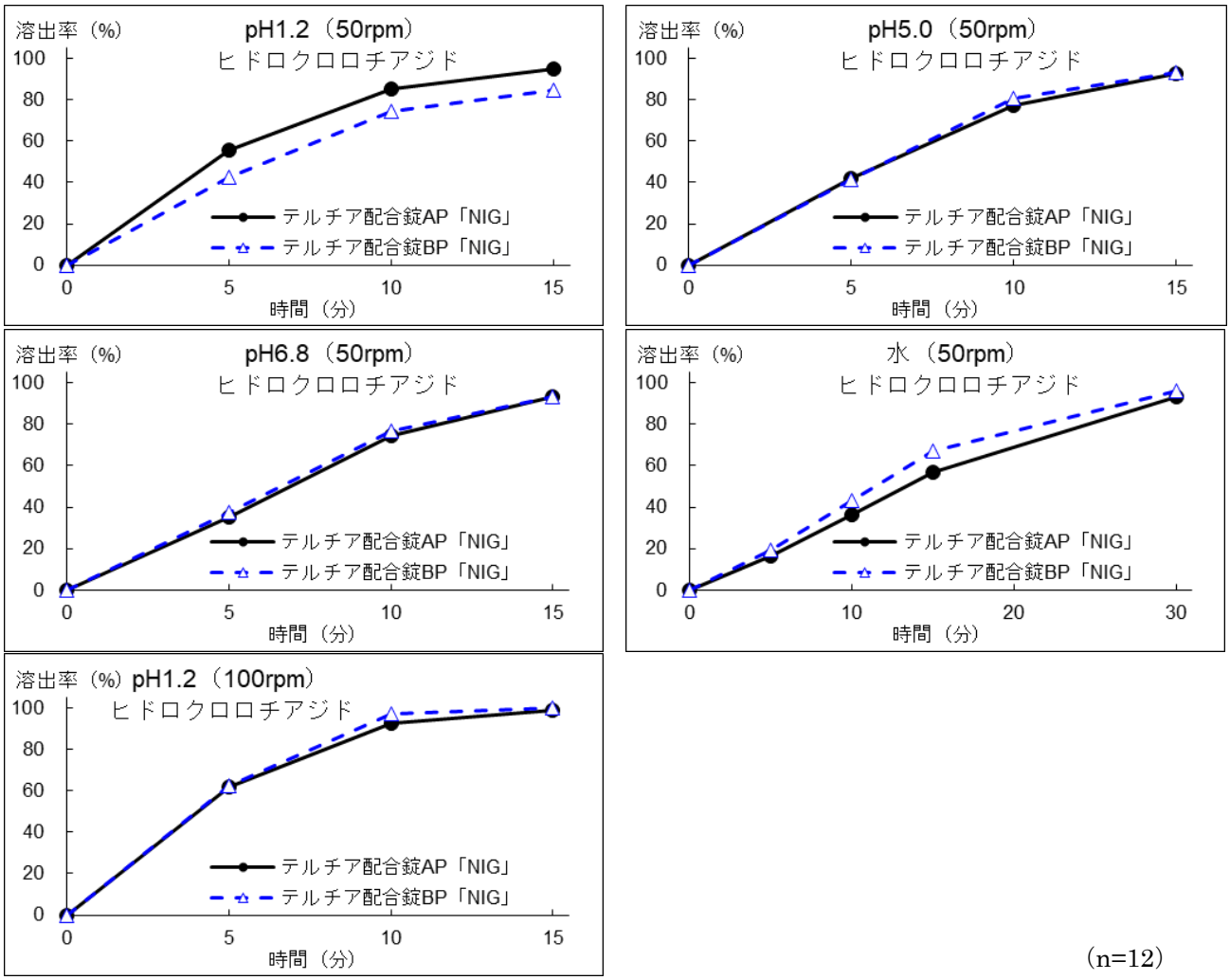
・pH1.2（50rpm）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
・水（50rpm）では、f2 関数の値は 50 以上であった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
・pH1.2（100rpm）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、テルチア配合錠 AP「NIG」の有効成分ヒドロクロロチアジドについて、溶出挙動を標準製剤（テルチア配合錠 BP「NIG」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

〈テルチア配合錠 AP「NIG」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10（乾燥剤入り）］

〈テルチア配合錠 BP「NIG」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10（乾燥剤入り）］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP　：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

乾燥剤：ゼオライト

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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 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。

（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、効能又は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 の切り替え投与を想定し設定した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

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）

テルミサルタン（単剤）を、肝障害男性患者に投与した試験から、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）[4)]。［16.6.1 参照］

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_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高くなることが示された（日本人及び外国人データ）[5)]。

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

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 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（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））

副作用の発現割合は、プラセボ群で 4.7%（3/64 例）、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 0mg/12.5mg、40mg/0mg、40mg/12.5mg、80mg/0mg、80mg/12.5mg 群ではそれぞれ 4.5%（3/66 例）、4.8%（3/63 例）、9.4%（6/64 例）、6.1%（4/66 例）、9.4%（6/64 例）であった。主な副作用は体位性めまい及び浮動性めまいであり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群及び 80mg/12.5mg 群における体位性めまいの発現割合はそれぞれ 4.7%（3/64 例）、1.6%（1/64 例）、浮動性めまいの発現割合はそれぞれ 1.6%（1/64 例）、3.1%（2/64 例）であった[6]。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

高血圧症患者を対象とした、二重盲検群間比較試験の結果、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[7]。

最終トラフ時血圧下降度の平均値（拡張期及び収縮期）

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（SD）	調整平均値（SE）	調整平均値（95% CI）	平均値（SD）	調整平均値（SE）	調整平均値（95% CI）
テルミサルタン 40mg	108	97.7（5.7）	5.0（0.8）	4.7b)（2.5,6.9）	147.7（11.9）	8.4（1.2）	5.6c)（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%CI：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

副作用の発現割合は、テルミサルタン 40mg 群で 0.9%（1/109 例）、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群では 4.6%（5/109 例）であった。テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群の主な副作用は低血圧 1.8%（2/109 例）であった[8)]。

２）安全性試験

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（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 及びテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の 52 週の長期投与時の安全性及び有効性を検討した結果、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（ともに N＝80）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。

副作用の発現割合は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群で 18.3%（19/104 例）、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 群では 13.8%（11/80 例）であった。主な副作用は、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg 群では浮動性めまい 4.8%（5/104 例）及び体位性めまい 3.8%（4/104 例）であり、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg 群では、体位性めまい 3.8%（3/80 例）、浮動性めまい 2.5%（2/80 例）及び高尿酸血症 2.5%（2/80 例）であった[9)]。

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

胆汁排泄型持続性 AT_1 受容体ブロッカー

チアジド系利尿薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）タイプ 1（AT_1）受容体において、生理的昇圧物質である A-Ⅱと特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。テルミサルタンの AT_1 受容体親和性は高く（Ki＝3.7nM）、AT_1 受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは 10～1000nM の濃度範囲で、A-Ⅱによる摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40～50%抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素である ACE（キニナーゼⅡ）に対しては直接影響を及ぼさない[10～13]。

ヒドロクロロチアジドは腎遠位尿細管における Na^+と Cl^-の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水素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[14]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 降圧作用

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット（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[15]。

18.3 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^+、K^+及び Cl^-）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^+、K^+及び Cl^-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[16]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にテルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠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[17)、18)]。

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（60.3）	686（75.2）	66.2（16.7）	70.8（26.9）
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	1260（72.2）	2970（71.0）	507（16.9）	478（21.6）
$t_{1/2}$（hr）	19.8（34.9）	18.9（36.1）	8.49（18.6）	8.82（13.6）
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（CV%）

a）中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人男子 10 例にテルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠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±S.D.）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[19)]。

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_{max}（ng/mL）	501±430	94.1±27.1
	t_{max}（hr）[a)]	1.00（1.00-4.00）	1.50（1.00-2.00）
	AUC_{τ}（ng・hr/mL）	1970±1050	508±121
7 日目	C_{max}（ng/mL）	506±182	100±28.6
	t_{max}（hr）[a)]	1.00（1.00-2.00）	1.50（1.00-3.00）
	AUC_{τ}（ng・hr/mL）	2310±737	550±105
	$t_{1/2}$（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）

健康成人にテルミサルタン 160mg[注)] とヒドロクロロチアジド 25mg[注)] 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[20)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量はテルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 及びテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg である。また、肝機能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投与量は 1 日 40mg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈テルチア配合錠 AP「NIG」〉

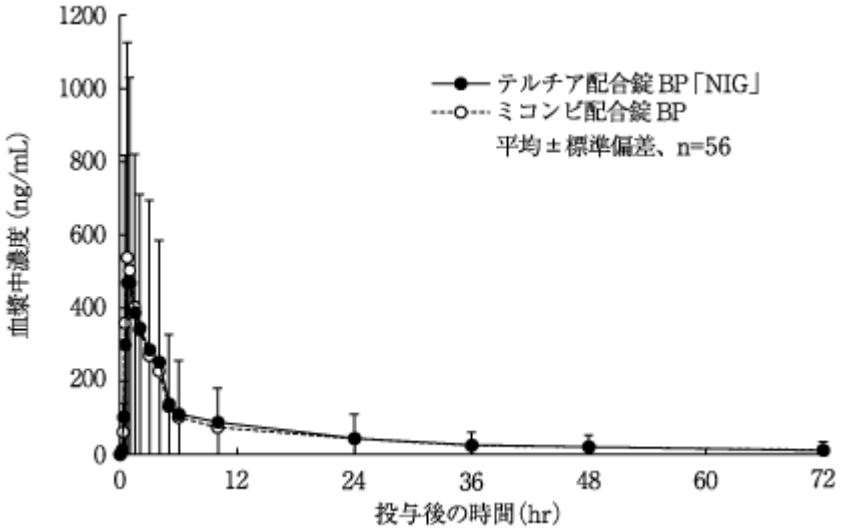
テルチア配合錠 AP「NIG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、テルチア配合錠 BP「NIG」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[3)]。

〈テルチア配合錠 BP「NIG」〉

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

テルチア配合錠 BP「NIG」とミコンビ配合錠 BP を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（テルミサルタンとして 80mg、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[3)]。

・テルミサルタン

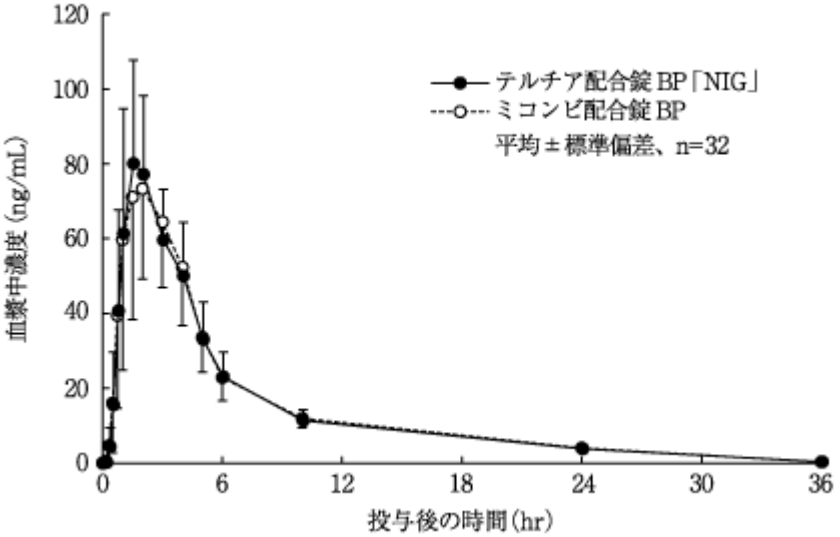


薬物動態パラメータ

	投与量 （mg）	$AUC_{0\text{-}72}$ （ng・hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$T_{1/2}$ （hr）
テルチア配合錠 BP「NIG」	80	3955.20 ±6279.45	687.31 ±725.00	1.55 ±1.29	28.46 ±20.13
ミコンビ配合錠 BP	80	3802.87 ±5199.38	662.59 ±556.40	1.20 ±0.89	31.10 ±22.40※

（平均±標準偏差、n=56（※：n=55））

・ヒドロクロロチアジド



薬物動態パラメータ

	投与量 （mg）	$AUC_{0\text{-}36}$ （ng・hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$T_{1/2}$ （hr）
テルチア配合錠 BP「NIG」	12.5	489.95 ±99.21	91.28 ±25.43	1.82 ±0.77	7.73 ±1.56
ミコンビ配合錠 BP	12.5	496.82 ±105.08	86.00 ±24.90	2.14 ±1.06	7.70 ±1.21

（平均±標準偏差、n=32）

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

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

食事の影響

16.2.2 食事の影響

健康成人男子 32 例（各用量 16 例）に、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合錠（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 $AUC_{0\text{-}tz}$ 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 $AUC_{0\text{-}tz}$ 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[21)]。［14.1.2 参照］

併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

16.2.1 健康成人に ^{14}C-ヒドロクロロチアジド 5mg を経口投与したとき、投与量の 60～80%は消化管から吸収され、特に小腸上部での吸収が顕著であった[22]（外国人データ）。

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

テルミサルタンのラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、*in vitro* 及び *in vivo* ともに 99%以上であった[23]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

テルミサルタンは主として UGT 酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される[24]。

ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど代謝を受けない[22]。［10. 参照］

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

テルミサルタンは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に排泄される[25)、26)]。
ヒドロクロロチアジドは未変化体として尿中に排泄される[22)]。
健康成人男子 10 例にテルミサルタン 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後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は 89.3%であった[19)]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害男性患者 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[注)] を経口投与したとき、健康成人に比較し C_{max} は 4.5 倍及び 3 倍高く、AUC は 2.5 倍及び 2.7 倍高かった[4)]（外国人データ）。［9.3.2 参照］

注）本剤の承認用量はテルミサルタン 40mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg 及びテルミサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg である。また、肝機能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投与量は 1 日 40mg である。

11．その他

該当記載事項なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分及び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

2.2 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[27)]。

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低下が認められた。本剤がヒドロクロ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」を参照すること。）

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」を参照すること。）

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。

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ロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているため、血清カリウム値のモニタリングを定期的に実施し、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）

8.2 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。

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、厳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」の項参照）

9.2.3 高血圧治療ガイドライン 2019 では降圧目的での利尿薬の使用において、腎機能障害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、テルミサルタンの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）[28] 及び PPK 解析（日本人及び外国人データ）[5] の結果から腎機能の低下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）

9.3.2 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。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（C_{max}、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）[3]。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[29)、30)]。

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

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

②次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

（解説）

妊娠中にARB又はACE-iを継続し、胎児等への影響が疑われる症例が報告されており、その中には妊娠が把握されずこれらの医薬品が使用された例も認められている。

（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］

（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は、ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

（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） ［2.8 参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ヒドロクロロチアジド：いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

（2）併用注意とその理由

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[31)]。	テルミサルタン：機序不明。
	ヒドロクロロチアジドとの併用により、ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジド：ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	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。	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。
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害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	ヒドロクロロチアジド：非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある[32]。	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/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
あへんアルカロイド系麻薬	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：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β細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレスチラミン	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、Cmax 及び Cmin 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 [34)]。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 Cmin における 90%信頼区間を用いて検討したところ、Cmin 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 [33)]。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 [34)、35)]。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 [32)]。

■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/1.73m² 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

これらの薬剤の中枢抑制作用、血圧下降作用、血管拡張作用により、ヒドロクロ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。

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 の上昇等の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[36)～39)]。

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）

11.1.3 低ナトリウム血症

他の ARB/ヒドロクロ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。

11.1.11 横紋筋融解症

本剤の成分であるテルミサルタンとの因果関係が否定できない「横紋筋融解症」が報告されていたことから、2010 年 7 月 6 日に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が発出されたため、テルミサルタンが配合されている本剤についても改訂し、記載した。

11.1.12 急性近視、閉塞隅角緑内障

米国 FDA においてヒドロクロロチアジドに対するクラスラベリングとしての改訂指示が出されたことを受け、国内において販売されているヒドロクロロチアジド含有製剤共通で、「急性近視」及び「閉塞隅角緑内障」に関する通知（平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）により改訂が指示されたことから、記載した。

（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				咽頭炎、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、インポテンス、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

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。

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）

〔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[42]。

治療法：投与中止。電解質バランスをとりながら補液[40]。

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）

14.1.2 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[21]。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[41)、42)]。

（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 EU 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

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	テルチア配合錠 AP「NIG」 テルチア配合錠 BP「NIG」	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	テルミサルタン ヒドロクロロチアジド	なし

２．有効期間

３年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：ミコンビ配合錠 AP、ミコンビ配合錠 BP、
ミカルディス錠 20mg、ミカルディス錠 40mg、ミカルディス錠 80mg、
ヒドロクロロチアジド錠

７．国際誕生年月日

不明

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

〈テルチア配合錠 AP「NIG」〉

履歴	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
販売開始	テルチア配合錠 AP「武田テバ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00454000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 6 月 16 日
承継	テルチア配合錠 AP「NIG」	〃	〃	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 日

〈テルチア配合錠 BP「NIG」〉

履歴	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
販売開始	テルチア配合錠 BP「武田テバ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00455000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 6 月 16 日
承継	テルチア配合錠 BP「NIG」	〃	〃	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
テルチア配合錠 AP「NIG」	2149113F1086	2149113F1086	125475402	622547502
テルチア配合錠 BP「NIG」	2149113F2082	2149113F2082	125477802	622547702

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

１）社内資料：安定性試験
２）社内資料：溶出試験
３）社内資料：生物学的同等性試験
４）肝機能障害患者の薬物動態試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.3.4）
５）Tatami, S. et al.：Drug Metab Pharmacokinet. 2004；19（1）：15-23（PMID：15499165）
６）用量比検討試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.3）
７）検証試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.3.3）
８）検証試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.3）
９）長期投与試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.3.4、2.7.6.3）
10）Wienen W, et al.：Br J Pharmacol. 1993；110（1）：245-252（PMID：8220885）
11）Wienen W, et al.：Cardiovascular Drug Reviews. 2000；18（2）：127-154
12）アンジオテンシンⅡ受容体に対する親和性（ミカルディス；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 ホ.1.(2)2)）
13）アンジオテンシンⅡ拮抗作用（ミカルディス；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 ホ.1.(2)3)）
14）第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-4338-C-4343
15）薬効薬理試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2）
16）薬効薬理試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2）
17）生物学的同等性試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.1.2、2.7.1.4）
18）生物学的同等性試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
19）健康成人での薬物動態試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.2.2）
20）Young CL, et al.：J Clin Pharmacol. 2000；40：1323-1330（PMID：11185630）
21）食事の影響試験（ミコンビ配合錠；2009 年 4 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
22）Beerman B, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1976；19（5）Part1：531-537（PMID：1277708）
23）血漿蛋白との結合（ミカルディス；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 へ.2.(4)）
24）代謝（ミカルディス；2002 年 10 月 8 日承認、申請資料概要 へ.2.(5)）
25）Stangier J, et al.：J Clin Pharmacol. 2000；40：1312-1322
26）荻原俊男ほか：薬理と治療. 2002；30（Suppl.1）：S7-S32
27）Parving, H. H. et al.：N Engl J Med. 2012；367（23）：2204-2213（PMID：23121378）
28）荻原俊男ほか：薬理と治療. 2002；30（Suppl.1）：S183
29）阿部真也ほか：周産期医学. 2017；47：1353-1355
30）齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
31）Stangier J, et al.：J Clin Pharmacol. 2000；40：1373-1379（PMID：11185636）
32）Makani H, et al.：BMJ. 2013；346：f360（PMID：23358488）
33）Pirson, Y. et al.：Am J Kidney Dis. 1986；8（5）：338-344（PMID：3538858）
34）Johnson, AG. et al.：Ann Intern Med. 1994；121（4）：289-300（PMID：8037411）
35）Tonkin, AL. et al.：Baillieres Clin Rheumatol. 1988；2（2）：455-483（PMID：3066502）
36）Rai A, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 2016；193：A1890
37）Jansson PS, et al.：J Emerg Med. 2018；55：836-840（PMID：30314927）
38）Vadas P,：Am J Emerg Med. 2020；38：1299 e1-e2（PMID：32139213）
39）Kane SP, et al.：Perfusion. 2018；33：320-322（PMID：29173003）
40）鵜飼卓ほか編：救急中毒マニュアル 医学書院. 1984；67-68
41）Pottegard A, et al.：J Intern Med. 2017；282：322-331（PMID：28480532）

42）Pedersen SA, et al. : J Am Acad Dermatol. 2018 ; 78 : 673-681（PMID : 29217346）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高血圧症	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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 4 月検索＞

国　名	米国
会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
販売名	MICARDIS HCT- telmisartan and hydrochlorothiazide tablet
剤形・規格	40 mg/12.5 mg、80 mg/12.5 mg、80mg/25 mg

INDICATIONS AND USAGE

MICARDIS HCT (telmisartan and hydrochlorothiazide) is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including the classes to which this drug principally belongs. There are no controlled trials demonstrating risk reduction with MICARDIS HCT.

Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management,antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.
Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

MICARDIS HCT is not indicated for initial therapy for the treatment of hypertension.
MICARDIS HCT may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

Initiate a patient whose blood pressure is not adequately controlled with telmisartan monotherapy 80 mg on MICARDIS HCT, 80 mg/12.5 mg once daily. Dose can be titrated up to 160 mg/25 mg after 2 to 4 weeks, if necessary.

Initiate a patient whose blood pressure is not adequately controlled by 25 mg once daily of hydrochlorothiazide, or is controlled but who experiences hypokalemia with this regimen on MICARDIS HCT 80 mg/12.5 mg once daily. Dose can be titrated up to 160 mg/25 mg after 2 to 4 weeks, if necessary.

Patients titrated to the individual components (telmisartan and hydrochlorothiazide) may instead receive the corresponding dose of MICARDIS HCT.

MICARDIS HCT may be administered with other antihypertensive drugs.

2.2 Dose Adjustment for Hepatic Impairment

Initiate patients with biliary obstructive disorders or hepatic insufficiency under close medical supervision using the 40 mg/12.5 mg combination. MICARDIS HCT tablets are not recommended for patients with severe hepatic impairment.

2.3 Important Administration Instructions

MICARDIS HCT tablets should not be removed from blisters until immediately before administration.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	telmisartan	D
	hydrochlorothiazide	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

Category D：

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

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

テルチア配合錠 AP「NIG」

テルチア配合錠 AP「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時には黄橙色の粉末で、4 週後は凝集傾向が認められた。含量は規格内であった。
曝光下の保存条件で検討した結果、性状は黄橙色の粉末であり、含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週
性状		黄橙色の粉末	黄橙色の粉末 凝集傾向が認められた
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.50～101.89	100.52～101.98
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.28～99.36	95.33～97.91

※：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状		黄橙色の粉末	黄橙色の粉末
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.50～101.89	100.87～101.77
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	99.28～99.36	98.08～99.50

※：表示量に対する含有率（%）

テルチア配合錠 BP「NIG」

テルチア配合錠 BP「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時には黄橙色の粉末で、4 週後は凝集傾向が認められた。含量は規格内であった。

曝光下の保存条件で検討した結果、性状は黄橙色の粉末であり、含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週
性状		黄橙色の粉末	黄橙色の粉末 凝集傾向が認められた
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.83～103.78	101.27～101.58
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	95.18～100.17	96.72～97.11

※：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状		黄橙色の粉末	黄橙色の粉末
含量	テルミサルタン（%）※ ＜95.0～105.0%＞	101.83～103.78	100.86～102.00
	ヒドロクロロチアジド（%）※ ＜95.0～105.0%＞	95.18～100.17	97.76～99.90

※：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

テルチア配合錠 AP「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2017/3/8～2017/3/10

ロット番号：BV0300

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
テルチア配合錠 AP「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：半錠に割った検体を使用

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

テルチア配合錠 BP「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2017/3/8～2017/3/10

ロット番号：BV0300

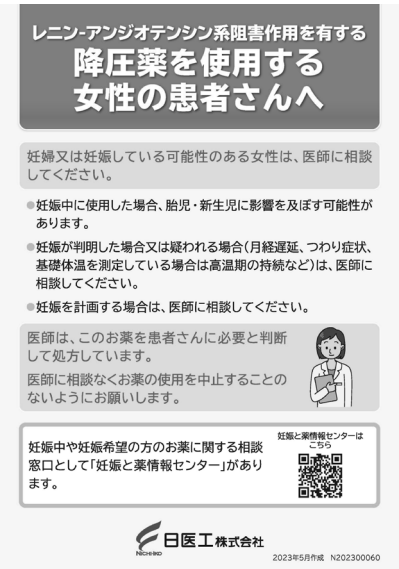
２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
テルチア配合錠 BP「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：半錠に割った検体を使用

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導箋

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ