

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AT₁受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤

日本薬局方 テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

テラムロ[®]配合錠AP「サワイ」テラムロ[®]配合錠BP「サワイ」TERAMURO[®] Combination Tablets [SAWAI]

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠AP：1錠中日局テルミサルタン40mg、日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)含有 配合錠BP：1錠中日局テルミサルタン80mg、日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)含有
一般名	和名：テルミサルタン(JAN)・アムロジピンベシル酸塩(JAN) 洋名：Telmisartan(JAN)・Amlodipine Besilate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2017年6月16日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の電子添文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—

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(<http://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て、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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	33
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	35
1. 販売名	3	8. 副作用	37
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	39
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	39
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	40
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	40
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	41
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	41
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	41
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	41
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	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	42
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	42
9. 溶出性	13	11. 再審査期間	42
10. 容器・包装	17	12. 投薬期間制限に関する情報	42
11. 別途提供される資材類	18	13. 各種コード	42
12. その他	18	14. 保険給付上の注意	42
V. 治療に関する項目	19	XI. 文献	43
1. 効能又は効果	19	1. 引用文献	43
2. 効能又は効果に関連する注意	19	2. その他の参考文献	44
3. 用法及び用量	19	XII. 参考資料	45
4. 用法及び用量に関連する注意	19	1. 主な外国での発売状況	45
5. 臨床成績	20	2. 海外における臨床支援情報	45
VI. 薬効薬理に関する項目	23	XIII. 備考	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	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	46
2. 薬理作用	23	2. その他の関連資料	47
VII. 薬物動態に関する項目	25		
1. 血中濃度の推移	25		
2. 薬物速度論的パラメータ	29		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	30		
4. 吸収	30		
5. 分布	30		
6. 代謝	31		
7. 排泄	31		
8. トランスポーターに関する情報	32		
9. 透析等による除去率	32		
10. 特定の背景を有する患者	32		
11. その他	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テラムロ配合錠AP/配合錠BP「サワイ」は、日局テルミサルタン及び日局アムロジピンベシル酸塩を含有する胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2017年2月
上市	2017年6月

2. 製品の治療学的特性

1) 本剤は、「高血圧症」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)

2) 本剤の用法は、「1日1回投与」である。(V. -3. 参照)

3) 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 (AT₁) 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AT₁受容体親和性は高く (K_i=3.7nM)、AT₁受容体から容易に解離しない^{1,2)}。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^{1,2)}。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¹⁾。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^{1,2)}。

アムロジピンベシル酸塩は細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのCa²⁺の流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている^{3~5)}。(VI. -2. 参照)

4) 重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、腎機能障害、ショック、失神、意識消失、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロックが報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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

(2025年2月3日時点)

I. 概要に関する項目

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

テラムロ配合錠AP「サワイ」

テラムロ配合錠BP「サワイ」

2) 洋名

TERAMURO Combination Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

テルミサルタン(JAN)

アムロジピンベシル酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

テルミサルタン

Telmisartan(JAN、INN)

アムロジピンベシル酸塩

Amlodipine Besilate(JAN)

Amlodipine(INN)

3) ステム(stem)

テルミサルタン

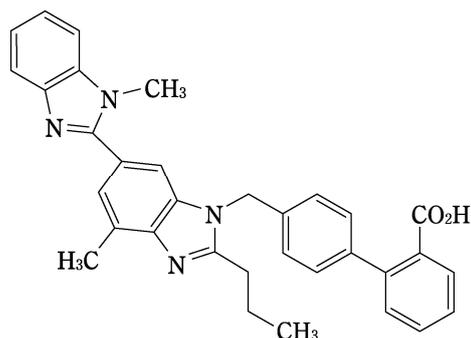
-sartan(x) : angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive(non-peptidic)

アムロジピンベシル酸塩

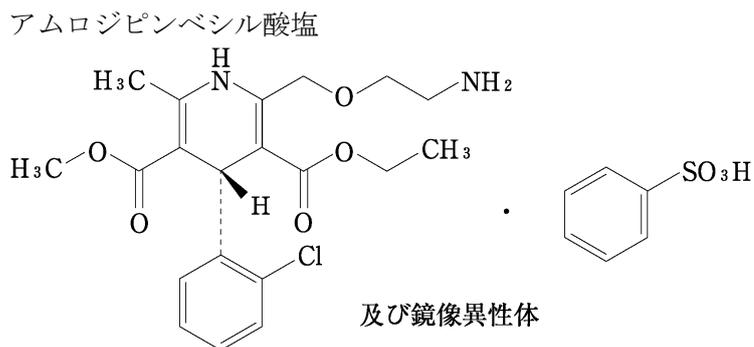
-dipine(x) : calcium channel blockers, nifedipine derivatives

3. 構造式又は示性式

テルミサルタン



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：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.62

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

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)

アムロジピンベシル酸塩

3-Ethyl 5-methyl(4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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。

アムロジピンベシル酸塩

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

2) 溶解性

テルミサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

溶解度(37°C)⁶⁾ : pH1.2 : 3.3mg/mL、pH4.0 : 3.3mg/mL、pH6.8 : 1.0mg/mL、水 : 3.5mg/mL

3) 吸湿性

テルミサルタン

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、105°C、4時間)

アムロジピンベシル酸塩

水分 : 0.5%以下(1g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

融点 : 約198°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

テルミサルタン

pKa₁ : 3.5、pKa₂ : 4.1、pKa₃ : 6.0⁷⁾

アムロジピンベシル酸塩

pKa : 8.85(25°C、アミノ基、滴定法)⁷⁾

6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

7) その他の主な示性値

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

旋光性：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性……………

原薬の安定性⁷⁾

水：

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

37℃、26時間は安定である。

液性(pH)：

テルミサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

pH1.2、37℃、6時間で約5%分解する。

pH4.0、37℃、26時間で約3%分解する。

pH6.8、37℃、26時間は安定である。

光：

テルミサルタン

保存条件		保存期間	保存状態	結果
苛酷試験	光	2.2×10 ⁶ ルクス・h	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。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

その他：

テルミサルタン

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)	60ヵ月	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ヵ月	褐色ガラス瓶(密栓)	変化なし
	湿度	25℃、93%RH(暗所) 40℃、75%RH(暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶(開栓)	変化なし
加速試験	40℃、75%RH(暗所)	6ヵ月	ポリエチレン袋 + ファイバードラム	変化なし	

アムロジピンベシル酸塩

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

日局「テルミサルタン」の確認試験に準ずる。

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験に準ずる。

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

<定量法>

テルミサルタン

日局「テルミサルタン」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
テラムロ配合錠AP「サワイ」	 8.6	 約250	 4.1	淡赤色
テラムロ配合錠BP「サワイ」	 11.1	 約495	 5.0	淡赤色

3) 識別コード

●テラムロ配合錠AP「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：SW テラムロ AP

●テラムロ配合錠BP「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：SW テラムロ BP

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(テルミサルタン：パドル法、アムロジピンベシル酸塩：回転バスケット法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

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

品名	テラムロ配合錠AP「サワイ」	テラムロ配合錠BP「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局テルミサルタン 40mg 日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして5mg)	日局テルミサルタン 80mg 日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして5mg)
添加剤	カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール、メグルミン、ラウロマクロゴール	

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

●テラムロ配合錠AP「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁸⁾

テラムロ配合錠AP「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件		イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヶ月
性	状	淡赤色のフィルムコーティング錠であった	同左
確	認	規格に適合	同左
純	度	規格に適合	同左
含	量	規格に適合	同左
溶	出	規格に適合	同左
定量 試験※	テルミサルタン	100.6	100.7
	アムロジピン ベシル酸塩	100.9	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁸⁾

テラムロ配合錠AP「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件		イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状		淡赤色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験		規格に適合	同左
純度試験		規格に適合	同左
含量均一性試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験※	テルミサルタン	100.6	100.7
	アムロジピン ベシル酸塩	100.9	101.1

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁹⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
698T1S2704	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	60万lx・hr、開放

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度* (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※	
					テルミサルタン	アムロジピン ベシル酸塩
イニシャル	(a)	229	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 255	変化なし	変化なし	変化なし 101.3	変化なし 103.8
湿度	1ヵ月	変化あり (規格内) 109	変化なし	変化なし	変化なし 101.4	変化なし 101.9
	3ヵ月	変化あり (規格内) 104	変化なし	変化なし	変化なし 101.0	変化なし 101.3

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度* (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*	
					テルミサルタン	アムロジピン ベシル酸塩
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 177	変化なし	変化なし	変化なし 101.6	変化なし 102.8
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし 211	変化なし	変化なし	変化なし 100.7	変化なし 103.7

*：本製剤の未設定規格のため参考値
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)
 (a)：淡赤色のフィルムコーティング錠

●テラムロ配合錠BP「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹⁰⁾

テラムロ配合錠BP「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件		イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性	状	淡赤色のフィルムコーティング錠であった	同左
確	認	規格に適合	同左
純	度	規格に適合	同左
含	量	規格に適合	同左
溶	出	規格に適合	同左
定量 試験*	テルミサルタン	101.8	100.7
	アムロジピン ベシル酸塩	99.9	98.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹¹⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
698T2S0305	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	60万lx・hr、開放

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度* (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※	
						テルミサルタン	アムロジピン ベシル酸塩
イニシャル		(a)	306	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 327	変化なし	変化なし	変化なし 100.2	変化なし 100.5
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 134	変化なし	変化なし	変化なし 100.6	変化なし 98.6
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 118	変化なし	変化なし	変化なし 99.5	変化なし 98.5
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 257	変化なし	変化なし	変化なし 99.9	変化なし 99.5
光(60万 lx・hr)		変化なし	変化なし 268	変化なし	変化なし	変化なし 100.1	変化なし 98.5

* : 本製剤の未設定規格のため参考値
 ※ : イニシャルを100としたときの含有率(%)
 (a) : 淡赤色のフィルムコーティング錠

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

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(物理化学的变化).....

該当資料なし

9. 溶出性.....

<溶出挙動における同等性及び類似性>

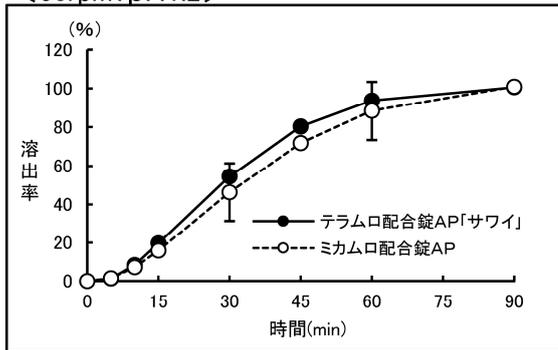
●テラムロ配合錠AP「サワイ」¹²⁾

通知等	「後発医薬品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		
試験条件	パドル法	テルミサルタン	50rpm(pH1.2、3.0、6.8、水)、 100rpm(pH1.2)
		アムロジピンベシル酸塩	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm(pH5.0)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	テラムロ配合錠AP「サワイ」		
標準製剤	ミカムロ配合錠AP		
結果及び考察	<p>テルミサルタン</p> <p><50rpm：pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：pH6.8> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：水> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm：pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>アムロジピンベシル酸塩</p> <p><50rpm：pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm：水> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm：pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>		

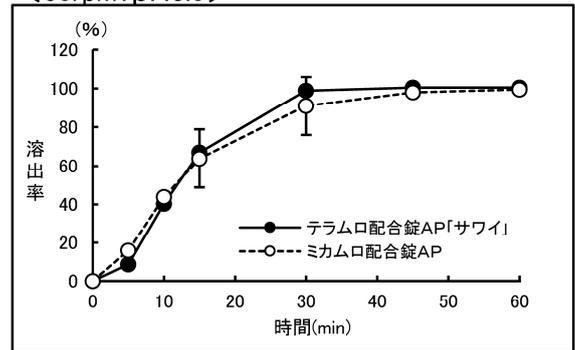
IV. 製剤に関する項目

テルミサルタン

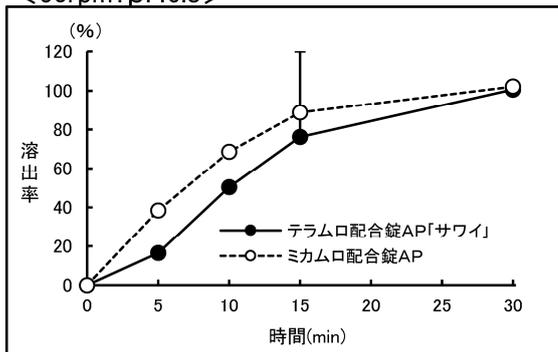
<50rpm: pH1.2>



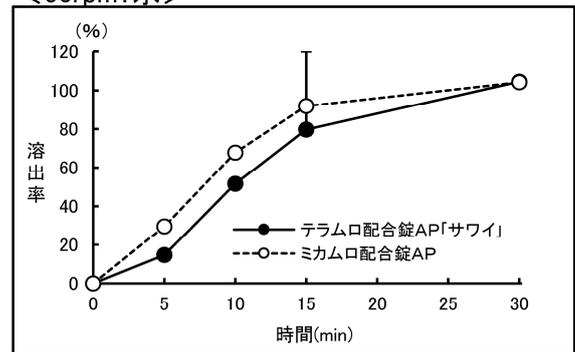
<50rpm: pH3.0>



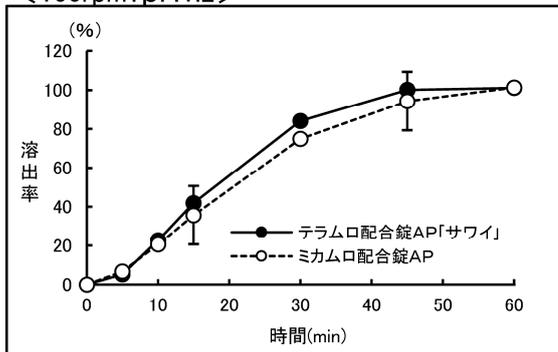
<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



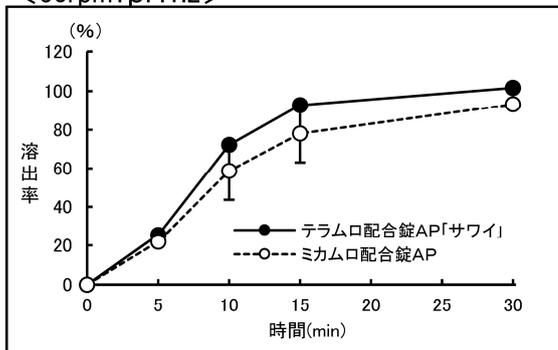
<100rpm: pH1.2>



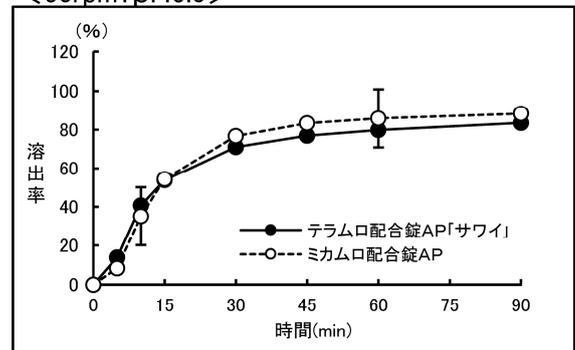
([] : 判定基準の適合範囲)

アムロジピンベシル酸塩

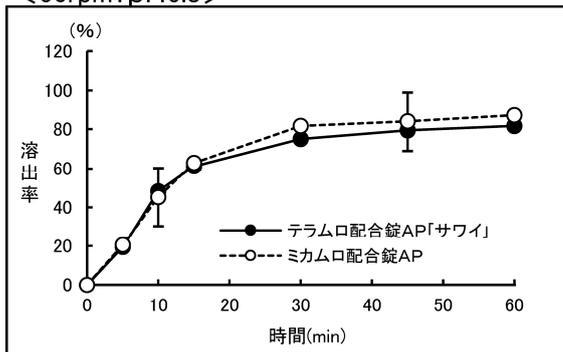
<50rpm: pH1.2>



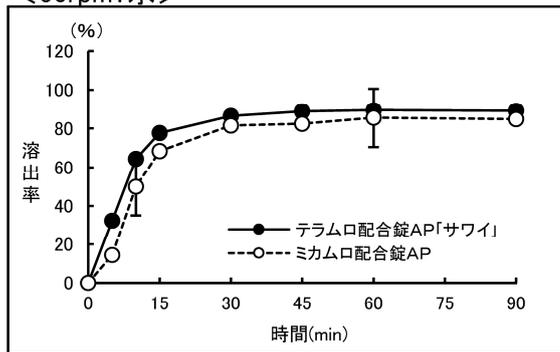
<50rpm: pH5.0>



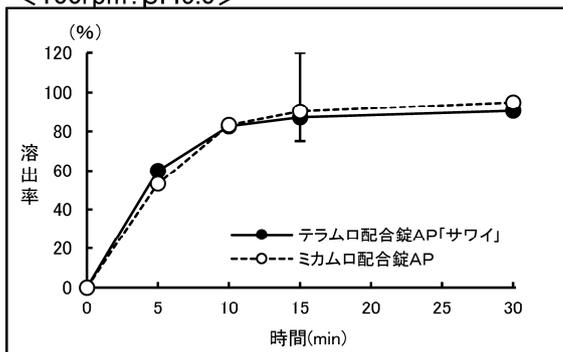
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

●テラムロ配合錠BP「サワイ」¹³⁾

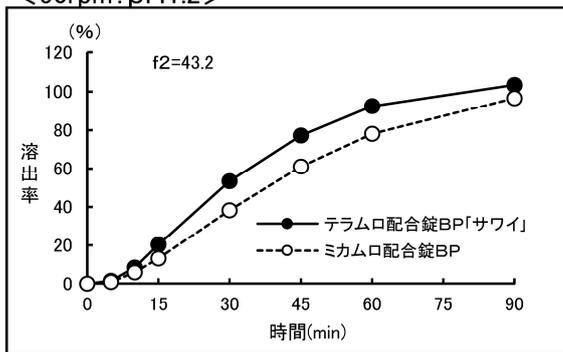
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年 2月29日 薬食審査発0229第10号		
試験条件	パドル法	テルミサルタン	50rpm (pH1.2、3.0、6.8、水)、100rpm (pH1.2)
		アムロジピンベシル酸塩	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH5.0)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	テラムロ配合錠BP「サワイ」		
標準製剤	ミカムロ配合錠BP		
結果及び考察	テルミサルタン <50rpm : pH1.2> f2 関数の値が42以上であった。 <50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : pH6.8> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : 水> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <100rpm : pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。		

IV. 製剤に関する項目

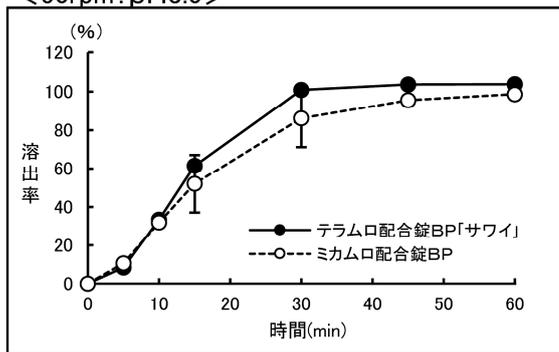
	<p>アムロジピンベシル酸塩</p> <p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH5.0> 比較時点(15分)及び標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点(60分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 比較時点(15分)及び標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点(90分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 15分及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>
--	---

テルミサルタン

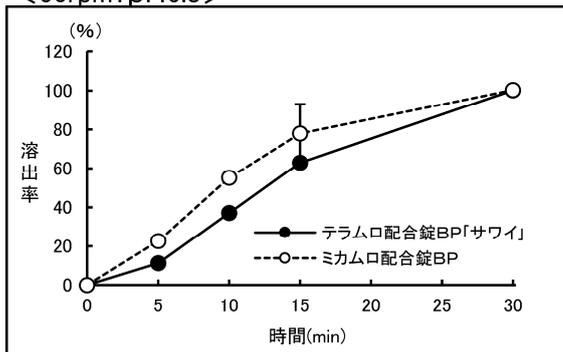
<50rpm : pH1.2>



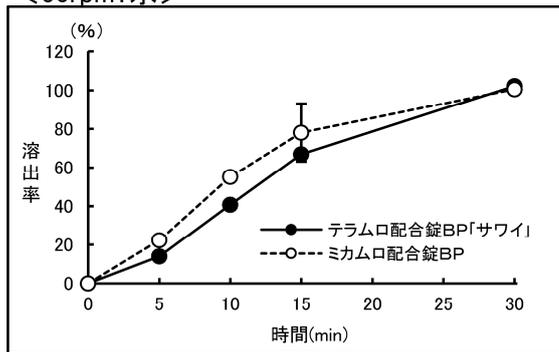
<50rpm : pH3.0>

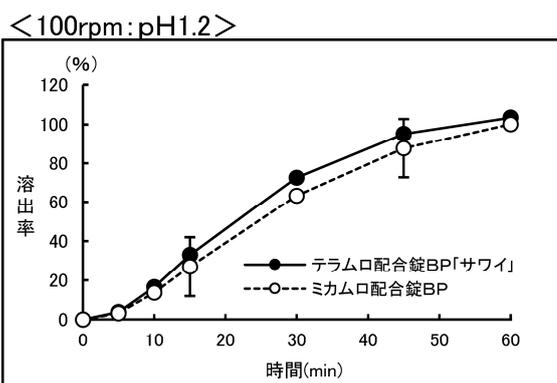


<50rpm : pH6.8>

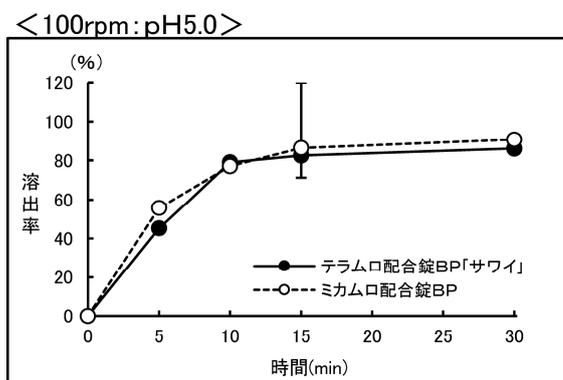
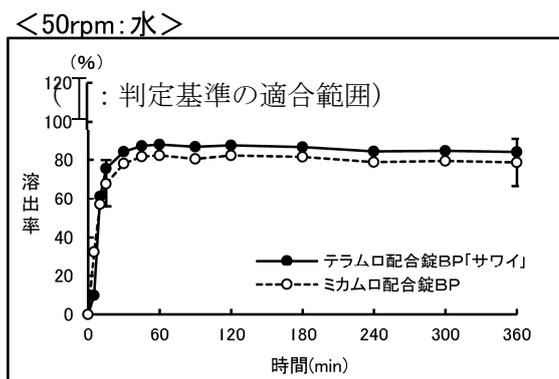
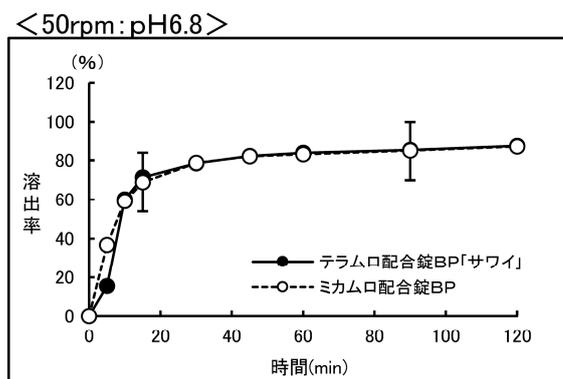
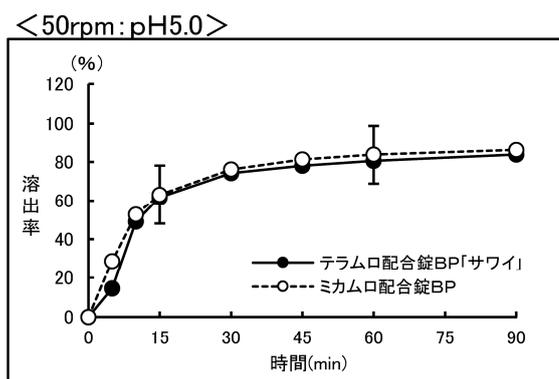
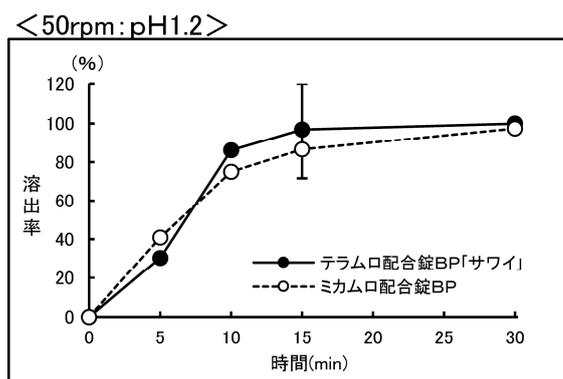


<50rpm : 水>





アムロジピンベシル酸塩



([] : 判定基準の適合範囲)

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

IV. 製剤に関する項目

2) 包装

22. 包装

〈テラムロ配合錠AP「サワイ」〉

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ[乾燥剤入り] : 100錠

〈テラムロ配合錠BP「サワイ」〉

PTP : 100錠(10錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mgへの切り替えを検討すること。
- 5.3 原則として、テルミサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用している場合、あるいは以下のいずれかを使用し血圧コントロールが不十分な場合に、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mgへの切り替えを検討すること。
- ・テルミサルタン80mg
 - ・テルミサルタン40mg及びアムロジピン5mgの併用
 - ・テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合錠

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

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

7.1 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

<テルミサルタン>

通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。

<アムロジピンベシル酸塩>

高血圧症治療では、通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

7.2 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mgを超えて投与しないこと。[9.3.2参照]

V. 治療に関する項目

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

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

アムロジピン 5mg (A 5mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者531例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、テルミサルタン/アムロジピン40mg/ 5mg (T40/A 5mg) 配合剤又はA 5mgを1日1回、8週間経口投与した結果、T40/A 5mg配合剤は、A 5mg単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった^{14, 15)}。

二重盲検期投与8週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}	
			調整 平均値 (SE)	群間差 ^{b)} ： 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]		調整 平均値 (SE)	群間差 ^{b)} ： 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]
A5で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A 5 (263例)	95.95 (5.02)	9.56 (0.61)	5.11 (0.57) ^{b)} [3.98, 6.23]	144.64 (11.75)	13.04 (0.88)	7.27 (0.85) ^{b)} [5.60, 8.95]
	A 5 (257例)	95.64 (4.88)	4.45 (0.61)		145.31 (10.36)	5.77 (0.88)	

T40/A 5：テルミサルタン/アムロジピン40mg/ 5mg配合剤

A 5：アムロジピン 5mg単剤

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) p<0.0001

副作用発現割合はT40/A 5mg配合剤で3.7% (10/269例)、A 5mg単剤で1.9% (5/262例)であった。T40/A 5mg配合剤投与群の主な副作用は浮動性めまい1.1% (3/269例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

テルミサルタン40mg (T40mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者314例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T40/A 5mg配合剤又はT40mgを1日1回、8週間経口投与した結果、T40/A 5mg配合剤はT40mg単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった^{15, 16)}。

二重盲検期投与8週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}	
			調整 平均値 (SE)	群間差 ^{b)} ： 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]		調整 平均値 (SE)	群間差 ^{b)} ： 調整平均値 (SE) [両側 95%CI]
T40で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T40/A 5 (153例)	96.76 (5.30)	13.49 (0.63)	8.02 (0.82) ^{b)} [6.41, 9.63]	145.66 (12.18)	17.86 (0.86)	11.35 (1.12) ^{b)} [9.16, 13.54]
	T40 (158例)	96.57 (6.05)	5.47 (0.62)		144.77 (13.38)	6.51 (0.84)	

T40/A 5：テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤

T40：テルミサルタン40mg単剤

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) $p < 0.0001$

副作用発現割合はT40/A 5 mg配合剤で3.8% (6/156例)、T40mg単剤で1.3% (2/158例)であった。T40/A 5 mg配合剤投与群の副作用は、貧血、喘息、上腹部痛、発疹、血中カリウム増加、好酸球数増加でいずれも0.6% (1/156例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

テルミサルタン80mg (T80mg) 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者174例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg (T80/A 5mg) 配合剤又はT80mgを1日1回、8週間経口投与した結果、T80/A 5mg配合剤はT80mg単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった¹⁷⁾。

二重盲検期投与8週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}	
			調整 平均値	群間差： 調整平均値 [両側 95%CI]		調整 平均値	群間差： 調整平均値 [両側 95%CI]
T80で降圧効果不十分な患者を対象とした試験	T80/A 5 (87例)	98.03 (6.03)	12.28	9.14 [7.09, 11.18]	143.70 (13.80)	18.37	14.88 [11.82, 17.94]
	T80 (86例)	98.46 (6.74)	3.14		144.31 (14.52)	3.49	

T80/A 5：テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤

T80：テルミサルタン80mg単剤

SD：標準偏差，CI：信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

本態性高血圧患者225例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、T80/A 5mg配合剤又はT40/A 5mg配合剤を1日1回、8週間経口投与した結果、T80/A 5mg配合剤のトラフ時座位拡張期血圧下降度及び収縮期血圧下降度はT40/A 5mg配合剤を上回った。結果は次表のとおりであった¹⁸⁾。

V. 治療に関する項目

二重盲検期投与8週のトラフ時座位血圧下降度							
試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}		投与前値 平均値 (SD)	下降度 ^{a)}	
			調整 平均値	群間差： 調整平均値 [両側 95%CI]		調整 平均値	群間差： 調整平均値 [両側 95%CI]
T80/A5と T40/A5の 降圧効果を比 較した試験 ^{b)}	T80/A5 (112例)	90.11 (6.71)	4.93	1.46 [-0.22, 3.14]	133.73 (10.59)	5.55	2.14 [-0.36, 4.64]
	T40/A5 (112例)	90.65 (7.96)	3.47		133.49 (13.61)	3.41	

T40/A5：テルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤
T80/A5：テルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤
SD：標準偏差，CI：信頼区間
a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値
b) T40/A5mg配合剤投与で拡張期血圧が80mmHg未満に至らなかった患者を対象とした

(2) 安全性試験

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)

本態性高血圧患者259例に対し、テルミサルタン/アムロジピン配合剤を長期投与した。T40/A5mg配合剤の6週間投与で降圧効果が得られた高血圧患者はそのまま継続投与し、降圧効果不十分な高血圧患者にはT80/A5mg配合剤を増量投与した。その結果両剤ともに長期投与による降圧効果の減弱は認められなかった。T40/A5mg配合剤及びT80/A5mg配合剤を投与された患者全体(255例)の投与終了時(56週後)の血圧コントロール率は、拡張期87.8%(224/255例)、収縮期92.5%(236/255例)に達した。T40/A5mg配合剤では降圧効果不十分のためにT80/A5mg配合剤を増量投与した高血圧患者(48例)の投与終了時の血圧は、T80/A5mg配合剤へ増量した時点に比べ拡張期血圧で7.26mmHg、収縮期血圧で8.61mmHg(いずれも平均値)下降した。また、テルミサルタン/アムロジピン配合剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった¹⁹⁾。

副作用発現割合は、T40/A5mg配合剤で1.9%(4/211例)、T80/A5mg配合剤で4.2%(2/48例)であった。T40/A5mg配合剤投与群の副作用は体位性めまい0.9%(2/211例)、血圧低下0.5%(1/211例)、湿疹0.5%(1/211例)で、T80/A5mg配合剤投与群の副作用は疲労2.1%(1/48例)、頭痛2.1%(1/48例)であった。

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

テルミサルタン

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用：

ロサルタンカリウム、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン²⁰⁾

アムロジピンベシル酸塩

Caチャネル遮断作用：

ニフェジピン、ニトレンジピン、ベニジピン塩酸塩、ニルバジピン、マニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩、フェロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン²⁰⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

18.1.1 テルミサルタン

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 (AT₁) 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AT₁受容体親和性は高く (Ki=3.7nM)、AT₁受容体から容易に解離しない^{1, 2)}。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^{1, 2)}。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¹⁾。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^{1, 2)}。

18.1.2 アムロジピンベシル酸塩

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのCa²⁺の流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている^{3~5)}。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 降圧作用

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用による作用について、以下の報告がある。

覚醒下の雄性高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて、1 mg/kgテルミサルタン及び5 mg/kgアムロジピンを1日1回経口投与し、5日間経時的に血圧を測定したところ、1 mg/kgテルミサルタン及び5 mg/kgアムロジピンは、それぞれ単独投与により平均血圧が約25mmHg低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1 mg/kgテルミサルタン、5 mg/kgアムロジピン併用で1日1回5日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単独投与による血圧低下作用 (約25mmHgの低下) に比べ、有意な血圧低下作用 (約50mmHgの低下) がみられた²¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

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 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/アムロジピン40mg/5mg配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単剤のときと同様に、テルミサルタンのCmaxは用量比以上に上昇した^{22, 23)}。

単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤
例数	30	29	30	29
Cmax (ng/mL)	87.0 (77.3)	466 (75.7)	3.39 (19.7)	3.00 (21.3)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	808 (62.8)	2330 (70.8)	156 (27.8)	137 (29.8)
t _{1/2} (hr)	20.1 (35.9)	20.5 (29.2)	38.4 (18.9)	40.0 (13.8)
tmax (hr) ^{a)}	1.50 (0.500-4.00)	0.750 (0.500-3.00)	6.00 (4.00-12.0)	6.00 (6.00-10.0)

幾何平均値(幾何変動係数[%])

a) 中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人男子24例にテルミサルタン40mg錠とアムロジピン5mg錠、又はテルミサルタン80mg(テルミサルタン40mg錠×2錠)とアムロジピン5mg錠を1日1回10日間空腹時反復併用投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。テルミサルタンの血漿中濃度は、両投与群ともに単回投与後に比べてやや高く、累積係数は1.4~2.0であった。また、テルミサルタンのtmax及び半減期は、両投与群ともに初回投与後と反復投与後とで類似していた。単剤のときと同様に、テルミサルタンのCmaxは用量比以上に上昇した。一方、アムロジピンの血漿中濃度推移は、両投与群ともに初回投与後に比べて高く、累積係数は3.0~3.5であった。また、アムロジピンのtmax及び半減期は、両投与群ともに単回投与後と反復投与後とで類似していた²⁴⁾。

反復投与 投与量	テルミサルタン		アムロジピン		
	T40mg+A5mg	T80mg+A5mg	T40mg+A5mg	T80mg+A5mg	
1 日目	例数	12	12	12	
	Cmax (ng/mL)	62.3 (56.1)	334 (83.5)	2.89 (22.6)	3.29 (27.1)
	AUC _τ (ng·hr/mL)	460 (44.0)	1090 (72.3)	48.5 (22.5)	55.6 (31.0)
	t _{1/2} (hr)	20.1 (43.0)	18.4 (28.9)	40.8 (14.1)	41.1 (20.2)
	tmax (hr) ^{a)}	1.50 (0.750-3.00)	0.875 (0.500-1.00)	4.00 (3.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
10 日目	例数	12	11	12	11
	Cmax,ss (ng/mL)	116 (51.2)	398 (95.1)	8.98 (26.6)	9.69 (35.6)
	AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	766 (45.1)	1370 (72.1)	168 (26.9)	190 (35.5)
	t _{1/2,ss} (hr)	19.0 (32.5)	18.8 (28.2)	40.5 (12.4)	40.7 (16.2)
	tmax,ss (hr) ^{a)}	1.50 (0.500-3.00)	0.750 (0.500-2.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)

幾何平均値(幾何変動係数[%])

a) 中央値(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

16.1.3 テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

健康成人男子12例にテルミサルタン120mg^{注)}とアムロジピン10mg^{注)}を併用投与したときとアムロジピン10mgを単独投与したときとの1日1回9日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった²⁵⁾(外国人データ)。

健康成人男女36名にテルミサルタン80mgとアムロジピン10mg^{注)}を併用投与したときとテルミサルタン80mgを単独投与したときとの1日1回9日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった²⁶⁾(外国人データ)。

注) 本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgである。

<生物学的同等性試験>

●テラムロ配合錠AP「サワイ」^{27, 28)}

通知等	「後発医薬品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
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72、96、144hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	テラムロ配合錠AP「サワイ」
標準製剤	ミカムロ配合錠AP

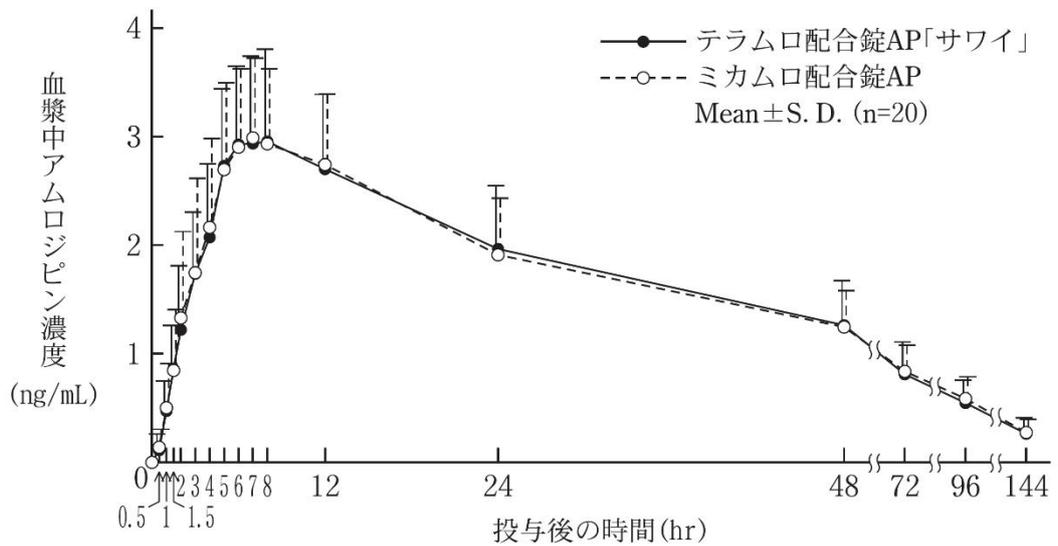
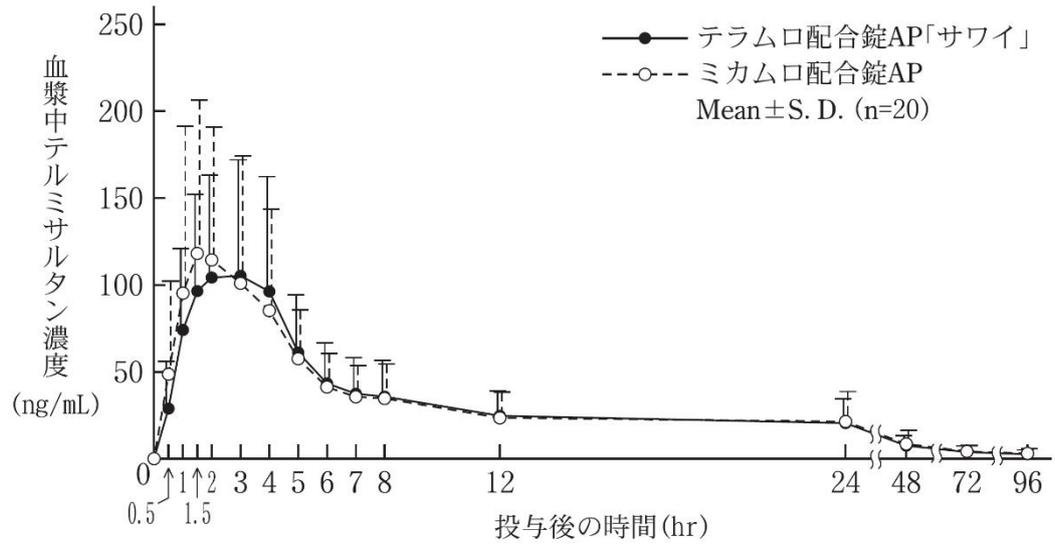
テラムロ配合錠AP「サワイ」とミカムロ配合錠APを健康成人男子にそれぞれ1錠(テルミサルタンとして40mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、テルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t [*] (ng・hr/mL)
テルミサルタン	テラムロ配合錠AP「サワイ」	124.8±66.6	2.1±1.2	27.2±13.7	1477.3±887.7
	ミカムロ配合錠AP	136.6±90.1	2.2±1.4	26.4±8.2	1536.8±987.3
アムロジピン	テラムロ配合錠AP「サワイ」	3.17±0.78	6.8±2.1	41.8±9.4	154.2±46.9
	ミカムロ配合錠AP	3.16±0.71	7.0±2.4	44.3±8.5	155.6±41.1

※テルミサルタン：AUC_{0-96hr}、アムロジピン：AUC_{0-144hr}
(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
テルミサルタン	AUC _{0-96hr}	log(0.97)	log(0.90)~log(1.03)
	Cmax	log(0.97)	log(0.84)~log(1.12)
アムロジピン	AUC _{0-144hr}	log(0.98)	log(0.94)~log(1.02)
	Cmax	log(1.00)	log(0.98)~log(1.02)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}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。

●テラムロ配合錠BP「サワイ」^{27, 29)}

通知等	「後発医薬品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
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72、96、144hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	テラムロ配合錠BP「サワイ」
標準製剤	ミカムロ配合錠BP

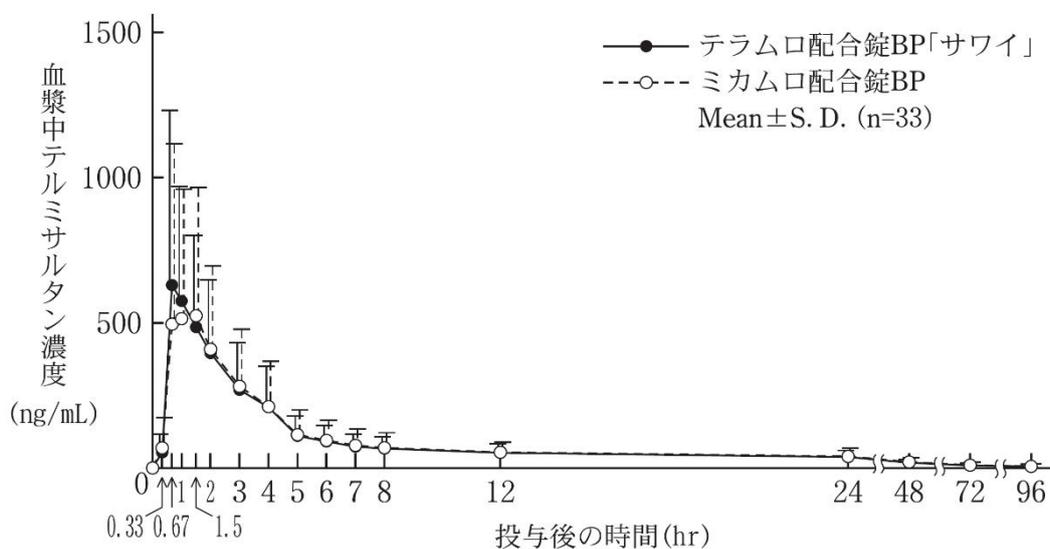
VII. 薬物動態に関する項目

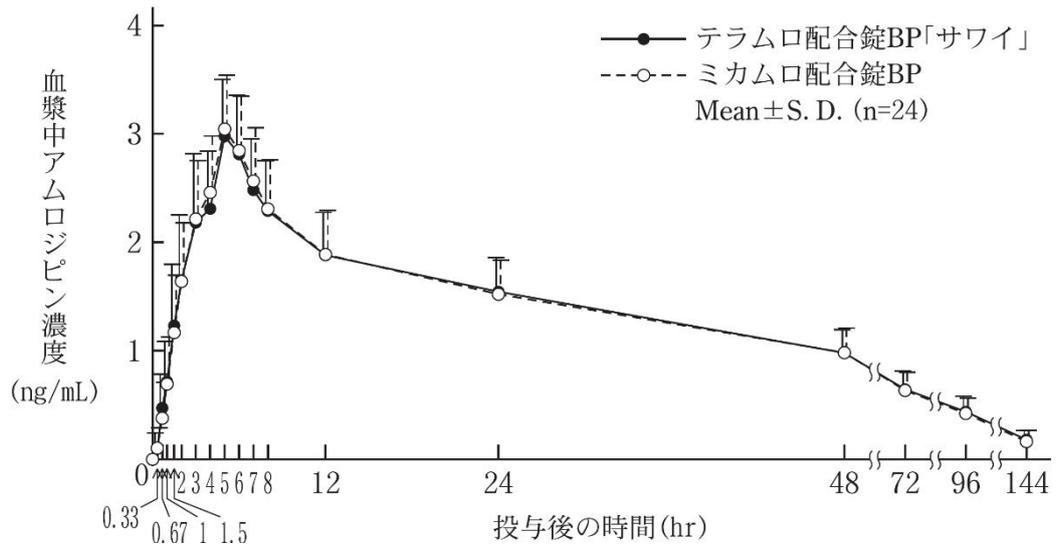
テラムロ配合錠BP「サワイ」とミカムロ配合錠BPを健康成人男子にそれぞれ1錠(テルミサルタンとして80mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、テルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t * (ng・hr/mL)
テルミサルタン	テラムロ配合錠BP「サワイ」	819.3±507.0	1.2±0.7	26.3±14.6	3734.3±2020.1
	ミカムロ配合錠BP	781.5±568.0	1.3±0.7	22.8±12.4	3887.8±2360.6
アムロジピン	テラムロ配合錠BP「サワイ」	3.01±0.53	5.1±0.3	39.1±5.8	122.9±26.6
	ミカムロ配合錠BP	3.07±0.49	4.9±0.6	38.9±7.1	121.6±27.6

※テルミサルタン：AUC_{0-96hr}、アムロジピン：AUC_{0-144hr}
(Mean±S.D.)





		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
テルミサルタン	AUC _{0-96hr}	log(1.00)	log(0.94) ~ log(1.07)
	Cmax	log(1.06)	log(0.90) ~ log(1.248)
アムロジピン	AUC _{0-144hr}	log(1.01)	log(0.97) ~ log(1.05)
	Cmax	log(0.97)	log(0.93) ~ log(1.02)

血漿中濃度ならびにAUCt、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

16.2.1 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/アムロジピン40mg/5mg配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤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:4.00及び3.00時間、空腹時:1.50及び1.00時間)し、Cmax及びAUCはそれぞれ63~71%及び32~37%低下した。

[14.1.2参照]

一方、アムロジピンのCmax、AUC及びtmaxは空腹時投与と食後投与時とで類似しており、食事の影響は受けなかった³⁰⁾。

VIII. -7. 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

VII. 薬物動態に関する項目

3) 消失速度定数

- テラムロ配合錠AP「サワイ」を健康成人男子に1錠(テルミサルタンとして40mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{27, 28)}

テルミサルタン : $0.032 \pm 0.015 \text{hr}^{-1}$

アムロジピン : $0.017 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

- テラムロ配合錠BP「サワイ」を健康成人男子に1錠(テルミサルタンとして80mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{27, 29)}

テルミサルタン : $0.033 \pm 0.013 \text{hr}^{-1}$

アムロジピン : $0.018 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

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

該当資料なし

5. 分布

16.3 分布

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³¹⁾。

アムロジピンとヒト血漿蛋白との結合率は97.1%(*in vitro*, 平衡透析法)であった³²⁾。

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) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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

VII. -5. 参照

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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³³⁾。[10. 参照]
 アムロジピンの主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体である³⁴⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 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

16.5 排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。
 健康成人男子にテルミサルタン20、40、80mgを空腹時に単回経口投与(各群6例)したとき、未変化体はほとんど尿中に排出されず、投与後24時間までの平均累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても0.02%以下であった³⁵⁾。
 健康成人男子5例に¹⁴C-テルミサルタン40mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約0.5%及び102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された³⁶⁾(外国人データ)。
 アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。
 健康成人6例にアムロジピンとして2.5mg^{注)}又は5mgを単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後24時間までに投与量の約3%、144時間までに約8%であった。また2.5mg^{注)}を1日1回14日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始6日目ではほぼ定常状態に達し、6日目以降の1日当たりの未変化体の尿中排泄率は6.3~7.4%であった³⁷⁾。
 健康成人2例に¹⁴C-標識アムロジピン15mg^{注)}を単回経口投与した場合、投与12日目までに投与放射能の59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、投与後72時間までの尿中放射能の9%は未変化体であった。その他に9種の代謝物が認められた³⁴⁾(外国人データ)。
 なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。
 注)本剤の承認用量はテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

テルミサルタンとして、以下の報告がある。

肝障害患者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^{註)}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³⁸⁾(外国人データ)。^[9.3.2参照]

注)肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は1日40mgである。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

成人肝硬変患者(Child分類A, B)5例にアムロジピンとして2.5mgを単回投与した場合、健康成人に比し、投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $t_{1/2}$ 、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった³⁹⁾。

16.6.2 高齢者

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

老年高血圧患者6例(男2例、女4例、平均年齢79.7歳)にアムロジピンとして5mgを単回、及び8日間反復投与した場合、単回投与時に若年健康者(男6例、平均年齢22.3歳)に比べ、Cmax及びAUCは有意に高値を示したが、 $t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。反復投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった⁴⁰⁾。

11. その他

該当資料なし

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 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 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 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
 V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
 V. -4. 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又は80mgとアムロジピン5mgとの配合剤であり、テルミサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
 - 8.2 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。
 - 8.3 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。
 - 8.4 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]
 - 8.5 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9.1.2 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。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 嚴重な減塩療法中の患者

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。急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4参照]

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害(血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合)のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

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。急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4、13.2参照]

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 肝機能障害患者

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本剤の血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。[7.2、9.3.1、16.6.1参照]

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^{41,42)}。

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本剤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。
 アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。[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。テルミサルタンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンの動物実験(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。
 アムロジピンはヒト母乳中へ移行することが報告されている⁴³⁾。

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。

8) 高齢者

9.8 高齢者
 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。

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]
 アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

1) 併用禁忌とその理由

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。)[2.4参照]	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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
ジゴキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある ⁴⁴⁾ 。	テルミサルタン：機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	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。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4参照]	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。	テルミサルタン：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)	糸球体ろ過量がより減少し、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。
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 ⁴⁵⁾ 。	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 ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	テルミサルタン：レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	アムロジピン：相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

8. 副作用

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 腎機能障害(頻度不明)

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.4 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。[9.1.4、9.2.2、10.2参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.6 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。

11.1.7 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>11.1.8 間質性肺炎(頻度不明) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.9 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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。</p> <p>11.1.10 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)</p> <p>11.1.11 房室ブロック(頻度不明) 徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。</p>

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい	体位性めまい、頭痛	片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動揺、振戦、末梢神経障害、錐体外路症状
血液		貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器		低血圧	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧、頻脈
消化器		口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛	(連用により)歯肉肥厚、食欲不振、消化不良、心窩部痛、嘔気、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、腭炎
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP上昇等の肝機能異常	腹水
呼吸器		喘息、咳	鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難
泌尿・生殖器			血清クレアチニン上昇、BUN上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房
代謝異常			血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
骨格筋		背部痛	関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣、筋緊張亢進
電解質		血清カリウム上昇	血清カリウム減少、低ナトリウム血症
一般的全身障害		疲労	倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少、浮腫

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
その他		耳鳴、眼痛、CK上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP陽性

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

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。アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。
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。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンベシル酸塩のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁴⁶⁾。[9.2.2参照]

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、更には穿孔をお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。本剤の成分であるテルミサルタンの薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりもテルミサルタンの血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2.1参照]

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

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

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」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
VIII. -6. -5)、-6) 参照
 - 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

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	テルミサルタン：該当しない アムロジピンベシル酸塩：毒薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意
開封後は湿気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. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ミカムロ配合錠AP/配合錠BP

同効薬：テルミサルタン

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用

ロサルタンカリウム、バルサルタン、カンデサルタン シレキセチル、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン²⁰⁾

アムロジピンベシル酸塩

Caチャネル遮断作用

ニフェジピン、ニトレンジピン、ベニジピン塩酸塩、ニルバジピン、マニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩、フェロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン²⁰⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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……………

製品名	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
テラムロ配合錠AP 「サワイ」	2017年2月15日	22900AMX00166000	2017年6月16日	2017年6月16日
テラムロ配合錠BP 「サワイ」	2017年2月15日	22900AMX00167000	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

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード……………

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
テラムロ配合錠AP 「サワイ」	2149117F1050	2149117F1050	125586701	622558601
テラムロ配合錠BP 「サワイ」	2149117F2056	2149117F2056	125587401	622558701

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) Wienen, W. et al. : Br. J. Pharmacol., 1993 ; 110(1) : 245-252
 - 2) Wienen, W. et al. : Cardiovascular Drug Reviews, 2000 ; 18(2) : 127-156
 - 3) Yamada, S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994 ; 23(3) : 466-472
 - 4) 山中教造他 : 日本薬理学雑誌, 1991 ; 97(3) : 167-178
 - 5) Burges, R. A. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987 ; 9(1) : 110-119
 - 6) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No.27, 薬事日報社, 2007, p.167.
 - 7) 医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック) <<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>> (2025/2/3 アクセス)
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
 - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」
 - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
 - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」
 - 14) 配合錠AP検証試験①(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.1)
 - 15) 配合錠AP検証試験②(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、審査報告書)
 - 16) 配合錠AP検証試験③(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.2)
 - 17) 配合錠BP検証試験(ミカムロ配合錠 : 2012年12月21日承認、審査報告書)
 - 18) 配合錠BP比較試験(ミカムロ配合錠 : 2012年12月21日承認、審査報告書)
 - 19) 長期投与試験(ミカムロ配合錠 : 2012年12月21日承認、申請資料概要2.7.6.3.3)
 - 20) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2025/2/3 アクセス)
 - 21) 血圧の併用試験(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)
 - 22) 配合錠AP相対バイオアベイラビリティ試験(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1, 2.7.1)
 - 23) 配合錠BP相対バイオアベイラビリティ試験(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.2, 2.7.1)
 - 24) 健康成人での薬物動態試験①(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.2, 2.7.2)
 - 25) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000 ; 40 : 1347-1354
 - 26) 健康成人での薬物動態試験②(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.3, 2.7.2)
 - 27) 松木俊二他 : 新薬と臨床, 2017 ; 66(4) : 450-468
 - 28) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
 - 29) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」
 - 30) 食事の影響試験(ミカムロ配合錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.3, 2.7.1)
 - 31) 血漿蛋白結合率試験①(ミカルディスカプセル : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.(4))
 - 32) 血漿蛋白結合率試験②(ユニシア配合錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.6.4.4)
 - 33) 代謝(ミカルディスカプセル : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.(5))
 - 34) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica, 1988 ; 18(2) : 245-254
 - 35) 排泄(ミカルディスカプセル : 2002年10月8日承認、申請資料概要へ.3.(1).2))

X I. 文献

- 36) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000 ; 40 : 1312-1322
- 37) 中島光好他 : 臨床医薬, 1991 ; 7 (7) : 1407-1435
- 38) 肝機能障害患者の薬物動態試験(ミカルデイスカプセル : 2002年10月 8 日承認、申請資料概要
へ. 3. (4))
- 39) 足立幸彦他 : 薬理と治療, 1991 ; 19 (7) : 2923-2932
- 40) 桑島巖他 : Geriatric Medicine, 1991 ; 29 (6) : 899-902
- 41) 阿部真也他 : 周産期医学, 2017 ; 47 : 1353-1355
- 42) 齊藤大祐他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌, 2021 ; 29 : 49-54
- 43) Naito, T. et al. : J. Hum. Lact., 2015 ; 31 (2) : 301-306
- 44) Stangier, J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000 ; 40 : 1373-1379
- 45) Makani, H. et al. : BMJ, 2013 ; 346 : f360
- 46) Laine, K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1997 ; 43 (1) : 29-33
- 47) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
- 48) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」
- 49) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] テラムロ配合錠AP「サワイ」
- 50) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] テラムロ配合錠BP「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

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) 粉碎

<粉碎後の安定性試験>

●テラムロ配合錠AP「サワイ」⁴⁷⁾

テラムロ配合錠AP「サワイ」を粉碎後、以下の保存条件下で30日間保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件		イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性	状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 試験※	テルミサルタン	100.0	102.7	102.7	99.5
	アムロジピン ベシル酸塩	100.0	99.3	100.2	102.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●テラムロ配合錠BP「サワイ」⁴⁸⁾

テラムロ配合錠BP「サワイ」を粉碎後、以下の保存条件下で30日間保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件		イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性	状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 試験※	テルミサルタン	100.0	99.8	99.7	99.4
	アムロジピン ベシル酸塩	100.0	101.0	97.9	101.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●テラムロ配合錠AP「サワイ」⁴⁹⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	10分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	15分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	20分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
チューブ通過性	—	

備考

- ・コーティングを破壊して試験を行った。錠剤は15分後に崩壊し、激しい転倒混和により懸濁液となったが、錠剤片のシリンジへの付着が若干認められた。シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過した。

●テラムロ配合錠BP「サワイ」⁵⁰⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	10分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	15分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
	20分後	錠剤は完全には崩壊しなかった
チューブ通過性	—	

備考

- ・コーティングを破壊して試験を行った。錠剤は15分後に崩壊し、激しい転倒混和により懸濁液となったが、錠剤片のシリンジへの付着が若干認められた。シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過した。

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・サワイの降圧薬を服用される方へ 血圧手帳【数値式】
- ・気をつけよう！血圧と生活習慣
- ・ACE阻害剤ARBを使用する女性の患者さんへ
- ・自動車運転等は注意してください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

