telmisartan・hydrochlorothiazide

テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド

持続性AT_1受容体ブロッカー・利尿剤合剤

214

【基本電子添文】 ミコンビ配合錠AP・BP 2025年9月改訂

【製品】 規制等：［処方］《ミコンビ配合錠AP，-BP 2009.04.22承認》
ミコンビ［局］ *Micombi* 配合錠AP　配合錠BP（日本ベーリンガー）
テルチア［局］ *Telthia* 配合錠AP　配合錠BP（沢井　第一三共エスファ　東和薬品　日医工　日医工岐阜一武田薬品，日医工）

【組成】 〔錠剤AP〕：1錠中テルミサルタン40mg，ヒドロクロロチアジド12.5mg
〔錠剤BP〕：1錠中テルミサルタン80mg，ヒドロクロロチアジド12.5mg

【効能・効果】 高血圧症
効能関連注意 ❶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 ❷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

【用法・用量】 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。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない
用法関連注意：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（特定背景関連注意❸ⓑ参照）

【禁忌】 ❶本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者 ❷妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意❺参照） ❸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（特定背景関連注意❸ⓐ参照） ❹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］（特定背景関連注意❷ⓐ参照） ❺急性腎不全の患者（特定背景関連注意❷ⓑ参照） ❻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］（重大な副作用ⓒ参照） ❼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）（相互作用❶参照） ❽デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（相互作用❶参照）

【重要な基本的注意】 ❶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 ❷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（特定背景関連注意❷ⓓ参照） ❸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 ❹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，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。血清尿酸値の上昇が観察された場合は，その程度に応じて中止など適切な処置を行う ❺本剤の成分であるヒドロクロロチアジドは急性近視，閉塞隅角緑内障，脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので，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，直ちに眼科医の診察を受けるよう，患者に指導する（重大な副作用①参照） ❻降圧作用に基づく失神，めまい，ふらつきが現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 ❼手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンギオテンシン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-アンギ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 ❽本剤を含むアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害が現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（重大な副作用ⓕ参照） ❾利尿効果は急激に現れることがあるので，電解質失調，脱水に十分注意する ❿連用する場合，電解質失調が現れることがあるので定期的に検査を行う ⓫重篤な血液障害が現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（重大な副作用ⓘ参照） ⓬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 【特定背景関連注意】 ❶合併症・既往歴等のある患者 ⓐ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。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 ⓑ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。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 ⓒ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 ⓓ重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者：急激な利尿が現れた場合，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 ⓔ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 ⓕ下痢，嘔吐のある患者：電解質失調が現れることがある ⓖ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 ⓗ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。急激な血圧の低下を起こすおそれがある（重大な副作用ⓒⓔ参照） ⓘ交感神経切除後の患者：本剤の降圧作用が増強される ❷腎機能障害患者 ⓐ血液透析中の患者：投与しない。本剤の効果が期待できない ⓑ急性腎不全の患者：投与しない。腎機能を更に悪化させるおそれがある（禁忌❺参照） ⓒ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。腎機能を悪化させるおそれがある ⓓ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（重要な基本的注意❷参照） ❸肝機能障害患者 ⓐ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（禁忌❸，特定背景関連注意❸ⓑ参照） ⓑ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（用法関連注意，特定背景関連注意❸ⓐ，薬物動態❻参照） **❹生殖能を有する者** 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ギオテンシン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシン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。本剤の投与に先立ち，代替薬の有無等も考慮して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。また，投与が必要な場合には次の注意事項に留意する（特定背景関連注意❺参照） ⓐ投与開始前に妊娠していないことを確認する。投与中も，妊娠していないことを定期的に確認する。投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに中止する ⓑ次の事項について，投与開始時に患者に説明する。また，投与中も必要に応じ説明する ㋐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 ㋑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 ㋒妊娠を計画する場合は，担当医に相談する **❺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。投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに中止する。妊娠中期及び末期にテルミサルタンを含むアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンギ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，肺の発育不全等が現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・胎盤血流量減少が現れることがある（禁忌❷，特定背景関連注意❹参照） **❻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 **❼小児等**：小児等を対象とした臨床試験は実施していない **❽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 ⓑ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 ⓒ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 ⓓ低ナトリウム血症，低カリウム血症が現れやすい

【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（薬物動態❹参照）

❶併用禁忌

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）（禁忌❼参照）	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-アンギ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）（禁忌❽参照）	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

❷併用注意

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	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	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
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	アンギ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 （重大な副作用ⓔ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	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
	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
アンギ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	テルミサルタン：レニン-アンギ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	テルミサルタン：レニン-アンギ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
アヘンアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジド：アヘンアルカロイドの大量投与で血圧下降が現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	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	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	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更に増強させる
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現れやすくなる	ヒドロクロロチアジド：グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従ってヒドロクロロチアジドとの併用により低カリウム血症を増強する可能性がある
糖尿病用剤 ・SU剤 ・インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある	ヒドロクロロチアジド：機序は明確ではないが，ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている
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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

❶重大な副作用 ⓐ**血管性浮腫**（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性浮腫が現れ，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。また，腹痛，嘔気，嘔吐，下痢等を伴う腸管血管性浮腫が現れることがある ⓑ**高カリウム血症**（頻度不明） ⓒ**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現れることがある。高齢者で現れやすい（禁忌❻，特定背景関連注意❶ⓗ参照） ⓓ**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 ⓔ**ショック，失神，意識消失**（いずれも頻度不明）：冷感，嘔吐，意識消失等が現れた場合には，直ちに適切な処置を行う（特定背景関連注意❶ⓗ，相互作用❷参照） ⓕ**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現れることがある（重要な基本的注意❽参照） ⓖ**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，意識障害等が現れた場合には中止し，適切な処置を行う。糖尿病治療中の患者で現れやすい ⓗ**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現れることがある ⓘ**再生不良性貧血，溶血性貧血**（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意⓫参照） ⓙ**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，肺水腫が現れることがあるので，このような場合には中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。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 ⓚ**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現れることがあるので，このような場合には直ちに中止し，適切な処置を行う ⓛ**急性近視，閉塞隅角緑内障，脈絡膜滲出**（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，脈絡膜滲出が現れることがある（重要な基本的注意❺参照） ⓜ**壊死性血管炎**（頻度不明） ⓝ**全身性紅斑性狼瘡の悪化**（頻度不明）

❷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	瘙痒，蕁麻疹，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

【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 **【過量投与】** ❶症状：テルミサルタンの過量服用（640mg）により，低血圧及び頻脈が現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現れたとの報告がある ❷処置：テルミサルタンは血液ろ過されない。また，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，速やかに生理食塩液及び補液を投与する **【適用上の注意】** 薬剤交付時の注意：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。薬物動態は食事の影響を受け，空腹時投与した場合は，食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており，副作用が発現するおそれがある（薬物動態❷ⓑ参照） **【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 **【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 **【保存等】** 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 （#：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。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） ❶血中濃度 ⓐ単回投与：健康成人男子に空腹時単回経口投与時，テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータは次表のとおり。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

	本剤用量（mg/mg）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0_∞}（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）※
テルミサルタン	40/12.5（30例）	120 ± 72.0	1,260 ± 908	19.8 ± 6.92	1.50（0.500-4.00）
	80/12.5（131例）	686 ± 516	2,970 ± 2,110	18.9 ± 6.83	1.00（0.500-6.00）
ヒドロクロロチアジド	40/12.5（30例）	66.2 ± 11.1	507 ± 85.5	8.49 ± 1.58	2.00（1.00-4.00）
	80/12.5（66例）	70.8 ± 19.1	478 ± 103	8.82 ± 1.20	2.00（1.00-4.02）

算術平均値 ± S.D.。※：中央値（最小値-最大値）
ⓑ反復投与 ㋐健康成人男子10例に本剤との生物学的同等性が確認されているテルミサルタン80mg錠とヒドロクロロチアジド12.5mg錠を1日1回7日間空腹時併用反復経口投与時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。投与1日目及び7日目のAUC及びC_{max}から算出した蓄積率（算術平均値 ± S.D.）はテルミサルタンがそれぞれ1.34 ± 0.423及び1.50 ± 0.783，ヒドロクロロチアジドがそれぞれ1.11 ± 0.197及び1.10 ± 0.286

《1日目》

反復投与（10例）	テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
C_{max}（ng/mL）	501 ± 430	94.1 ± 27.1
t_{max}（hr）※	1.00（1.00-4.00）	1.50（1.00-2.00）
AUC_{τ}（ng・hr/mL）	1,970 ± 1,050	508 ± 121

《7日目》

反復投与（10例）	テルミサルタン	ヒドロクロロチアジド
C_{max}（ng/mL）	506 ± 182	100 ± 28.6
t_{max}（hr）※	1.00（1.00-2.00）	1.50（1.00-3.00）
AUC_{τ}（ng・hr/mL）	2,310 ± 737	550 ± 105
$t_{1/2}$（hr）	20.9 ± 10.3	8.56 ± 2.02

算術平均値 ± S.D.。※：中央値（最小値-最大値）

㋑健康成人にテルミサルタン160mg#とヒドロクロロチアジド25mg#をそれぞれ単独に1日1回7日間反復経口投与時と併用反復経口投与時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（外国人データ） ❷吸収 ⓐ健康成人に^{14}C-ヒドロクロロチアジド5mgを経口投与時，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（外国人データ） ⓑ食事の影響：健康成人男子32例（各用量16例）に本剤（テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及び80mg/12.5mg）を単回経口投与時，テルミサルタンのt_{max}中央値は空腹時投与（1.25及び1.50時間）に比べて食後投与（3.00及び2.50時間）で遅延，C_{max}及びAUC_{0_tz}はそれぞれ62%及び29～33%低下。ヒドロクロロチアジドのt_{max}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。食後投与時のC_{max}及びAUC_{0_tz}も空腹時に比べそれぞれ13～15%及び13%低下する程度（適用上の注意参照） ❸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 ❹代謝 ⓐ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り代謝 ⓑ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（相互作用参照） ❺排泄 ⓐ㋐テルミサルタンは尿中にほとんど排泄されず，大部分が胆汁を介して糞中に排泄 ㋑ヒドロクロロチアジドは未変化体として尿中に排泄 ⓑ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後のヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は89.3% ❻特定の背景を有する患者 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#を経口投与時，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（外国人データ）（特定背景関連注意❸ⓑ参照）

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ❶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設定を目的に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。最終トラフ時臥位拡張期血圧下降度（mmHg）及び安全性の結果から，テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg及び80mg/12.5mgを至適用量として選択

投与群：テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド	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（66例）	12.6（13.8）	6.8（7.9）
40mg/0mg（63例）	11.8（12.0）	8.1（7.3）
40mg/12.5mg（64例）	23.9（12.4）	13.9（7.9）
80mg/0mg（65例）	16.3（13.3）	9.7（8.2）
80mg/12.5mg（63例）	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）。主な副作用は体位性めまい及び浮動性めまいで，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）

❷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，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（105例）又はテルミサルタン40mg（108例）を8週間投与時，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に比べ座位拡張期血圧が平均4.7mmHg，座位収縮期血圧が平均5.6mmHg下降し，追加の降圧効果を確認

《最終トラフ時血圧下降度の平均値〔拡張期血圧（mmHg）〕》

投与群	投与前値#1	下降度※1#2	群間差※1#3
テルミサルタン40mg	97.7（5.7）	5.0（0.8）	4.7※2（2.5，6.9）
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg	96.9（5.2）	9.7（0.8）	

《最終トラフ時血圧下降度の平均値〔収縮期血圧（mmHg）〕》

投与群	投与前値#1	下降度※1#2	群間差※1#3
テルミサルタン40mg	147.7（11.9）	8.4（1.2）	5.6※3（2.3，8.9）
テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg	148.7（13.6）	14.0（1.2）	

#1：平均値（SD）。#2：調整平均値（SE）；共分散分析モデルによる最小二乗平均値。#3：調整平均値（95%CI）；共分散分析モデルによる最小二乗平均値（95%信頼区間）。※1：投与前値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。※2：$p<0.0001$。※3：$p=0.0010$

ⓑ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）。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） ❸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 ⓐ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，80mg/12.5mgを投与で増量効果〔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80例）の追加降圧効果〕を確認。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）。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，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）

【薬効薬理】 ❶作用機序：テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンギオテンシン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。テルミサルタンのAT_1受容体親和性は高く（Ki＝3.7nmol/L），AT_1受容体から容易に解離しない。テルミサルタンは10～1,000nmol/L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。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。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　❷降圧効果：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又はその両者を5日間連続経口投与時の降圧作用を検討した結果，3mg/kgのテルミサルタン単独経口投与5日目に36mmHgの最大降圧作用，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　❸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又はその両者を5日間連続経口投与時の利尿作用を検討した結果，3mg/kgのテルミサルタンの単独投与で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では尿量，Na^+，K^+及びCl^-の電解質濃度は明らかに増加。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

【性状】 テルミサルタン（JP）は白色～微黄色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく，メタノールに溶けにくく，エタノール（95.5）に極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。融点：269℃

ヒドロクロロチアジド（JP）は白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはなく，味はわずかに苦い。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。融点：約267℃（分解）