

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

添付文書改訂のお知らせ

2016年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

アステラス製薬株式会社

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
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ミカムロ[®] 配合錠 AP

ミカムロ[®] 配合錠 BP

Micamlo[®] Combination Tablets AP・BP

(テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

[®]=登録商標

謹啓

平素は弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、ミカムロ[®] 配合錠 AP・BP の添付文書を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しましてご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、ミカムロ[®] 配合錠 AP・BP は、薬生審査発 0325 第 1 号 (平成 28 年 3 月 25 日付) にて再審査結果が公示され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当せず、承認されている「効能・効果」並びに「用法・用量」に変更はないことを併せてお知らせ申し上げます。

謹言

| 改 訂 後 | | 改 訂 前 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|--------|---------------------|-------------|--|--|--|-------|--|-----------|---|----|--|-----------------|-------------------------|-----|-----------------|--|---|-----|--------|---------------------------------|--|---|--|--|--------|---------------------|------|--|--|-------|---|--|----|----------|-------------------------|-----|-----|--|-----|------------------------------|---|
| <p>4. 副作用 国内における全ての臨床試験では、869例にテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgが投与され、26例（3.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい（0.5%、4/869例）、体位性めまい（0.3%、3/869例）等であった。（承認時） <u>国内における特定使用成績調査（長期使用に関する調査）では、調査症例1,109例中60例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい（0.5%、5/1,109例）、肝機能異常（0.4%、4/1,109例）等であった。（再審査終了時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用 （中略：現行のとおり）</p> <p>2) 高カリウム血症（0.1%未満）： （略：現行のとおり）</p> <p>3) 腎機能障害（0.2%）： （中略：現行のとおり）</p> <p>5) 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）： （以下略：現行のとおり）</p> | | <p>4. 副作用 国内における全ての臨床試験では、869例にテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgが投与され、26例（3.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい（0.5%、4/869例）、体位性めまい（0.3%、3/869例）等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用（テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩で報告されているもの） （中略）</p> <p>2) 高カリウム血症（頻度不明）：（略）</p> <p>3) 腎機能障害（頻度不明）： （中略）</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）： （以下略）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>(2) その他の副作用 （中略、現行のとおり）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~0.5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center;">（中略、現行のとおり）</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>浮動性めまい^{注3)}、体位性めまい^{注3)}、頭痛</td> <td><u>頭重</u></td> <td>片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td><u>貧血、好酸球上昇</u></td> <td>白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td><u>低血圧、心房細動</u></td> <td></td> <td>心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>逆流性食道炎</td> <td><u>口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢</u></td> <td>（連用により）歯肉肥厚^{注1)}、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、便秘、腭炎</td> </tr> </tbody> </table> | | | 0.1~0.5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | （中略、現行のとおり） | | | | 精神神経系 | 浮動性めまい ^{注3)} 、体位性めまい ^{注3)} 、頭痛 | <u>頭重</u> | 片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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 | | <u>貧血、好酸球上昇</u> | 白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑 | 循環器 | <u>低血圧、心房細動</u> | | 心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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 | 逆流性食道炎 | <u>口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢</u> | （連用により）歯肉肥厚 ^{注1)} 、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、便秘、腭炎 | <p>(2) その他の副作用 （中略）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align:center;">（中略）</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>浮動性めまい^{注3)}、注4)、体位性めまい^{注3)}、頭痛</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、好酸球上昇</td> <td>白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>低血圧</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛</td> <td>（連用により）歯肉肥厚^{注1)}、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</td> </tr> </tbody> </table> | | | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | （中略） | | | 精神神経系 | 浮動性めまい ^{注3)} 、 注4) 、体位性めまい ^{注3)} 、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 ^{注1)} 、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 |
| | 0.1~0.5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| （中略、現行のとおり） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 浮動性めまい ^{注3)} 、体位性めまい ^{注3)} 、頭痛 | <u>頭重</u> | 片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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 | | <u>貧血、好酸球上昇</u> | 白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | <u>低血圧、心房細動</u> | | 心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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 | 逆流性食道炎 | <u>口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢</u> | （連用により）歯肉肥厚 ^{注1)} 、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、便秘、腭炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| （中略） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | 浮動性めまい ^{注3)} 、 注4) 、体位性めまい ^{注3)} 、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 ^{注1)} 、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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

改訂内容（続き）（ 部 追記、 部 頻度変更、 部 削除）

| 改 訂 後 | | | | 改 訂 前 | | |
|-------------|------------|------------------|--|---------|-----------------|--|
| | 0.1～0.5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
| (中略、現行のとおり) | | | | (中略) | | |
| 呼吸器 | 喘息 | 咳 | 鼻出血、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難 | 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 | 血中尿酸値上昇 | 血清クレアチニン上昇、BUN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 | 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 | 糖尿病 | | 血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性 | 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、筋痙攣 | 関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、下肢痙攣、筋緊張亢進 | 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 | 電解質 | 血清カリウム上昇 | 血清カリウム減少 |
| 一般的全身障害 | | 疲労、浮腫 | 倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少 | 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 |
| その他 | | 耳鳴、眼痛、CK(CPK)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 | その他 | 耳鳴、眼痛、CK(CPK)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 |

注1)～3) (略、現行のとおり)

注4) ~~発現率0.46% (4/869例)。なお、本文中は小数点以下第二位を四捨五入して0.5%と表記した。~~

改訂理由

<<再審査結果公示に伴う改訂>>（薬生審査発0325第1号（平成28年3月25日付））

副作用の発生状況概要、並びに発生頻度の変更：
承認時と市販後の特定使用成績調査の結果に基づき、発生頻度の集計を行いました。

P4～6 にミカムロ® 配合錠 AP・BP の改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書が掲載されます。

ミカムロ® 配合錠AP・BP

改訂後の【使用上の注意】(~~~~部 追加・改訂)

*2016年9月改訂(第12版)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者〔慎重投与〕の項参照〕
- (4) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)
〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

【効能・効果】

高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・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。本剤を高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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

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。

- ② ミカムロ配合錠AP(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg)については、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、本剤への切り替えを検討すること。

- ③ ミカムロ配合錠BP(テルミサルタン/アムロジピンとして80mg/5mg)については、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、本剤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
- ・ミカムロ配合錠AP

- ④ 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。〔慎重投与〕の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2) 高カリウム血症の患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3) 肝障害のある患者〔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。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。
- (5) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、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。
- (7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (8) 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。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 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ため、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患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

テルミサルタンは、主としてUGT酵素(UDP-グルクロンシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは薬物代謝酵素P450では代謝されない。なお、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。

【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ため、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 | テルミサルタン：機序不明 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 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ため注意すること。 | テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者 |
| リチウム製剤 炭酸リチウム | アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているため、血中リチウム濃度に注意すること。 | テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) COX-2選択的阻害剤 | 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不全を引き起こす可能性がある。 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：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。 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 | 急性腎不全を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 | テルミサルタン：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| アリスキレンフマル酸塩 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m 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：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| 降圧作用を有する薬剤 | 相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 | 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。 | 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低下するおそれがある。 | 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。 |
| 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。同時服用をしないように注意すること。 | 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。 | 機序不明 |
| 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。 |

4. 副作用

国内における全ての臨床試験では、869例にテルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mgが投与され、26例(3.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい(0.5%、4/869例)、体位性めまい(0.3%、3/869例)等であった。(承認時)

* 国内における特定使用成績調査(長期使用に関する調査)では、調査症例1,109例中60例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい(0.5%、5/1,109例)、肝機能異常(0.4%、4/1,109例)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

1) **血管浮腫(頻度不明)**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*2) **高カリウム血症(0.1%未満)**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

*3) **腎機能障害(0.2%)**：腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明)**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

*5) **劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **低血糖(頻度不明)**：低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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。

9) **横紋筋融解症(頻度不明)**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

10) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **房室ブロック(頻度不明)**：房室ブロック(初期症状：徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* (2) その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 0.1~0.5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^(注2) |
|---------------------|--|--------|---|
| 過敏症 ^(注1) | 湿疹、発疹 | | 痒疹、蕁麻疹、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 ^(注3) 、体位性めまい ^(注3) 、頭痛 | 頭重 | 片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、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 |

| | 0.1~0.5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
|---------|--|--------------------------|--|
| 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、心房細動 | | 心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、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 | 逆流性食道炎 | 口渇、口内炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛、下痢 | (連用により) 歯肉肥厚 ^{注3)} 、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、便秘、肺炎 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)、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 | 血中尿酸値上昇 | 血清クレアチニン上昇、BUN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 | 糖尿病 | | 血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性 |
| 骨格筋 | | 背部痛、筋痙攣 | 関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、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 |
| 一般的全身障害 | | 疲労、浮腫 | 倦怠感、脱力感、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少 |
| その他 | | 耳鳴、眼痛、CK(CPK)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 |

注1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2)テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明

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

5. 高齢者への投与

- (1)高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]
- (2)国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- (3)本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間でAUC及びC_{max}に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。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報告されている。]
- (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験(ラット)出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の15mg/kg/日以上投与群で出生児の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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

- (1)症状
本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分である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、めまいがあらわれるおそれがある。また、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。
- (2)処置
過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。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、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤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。
1)心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。
2)胃洗浄、及び活性炭投与

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

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。

発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

013424
MCA36006Z01