

【使用上の注意】改訂のお知らせ

2007年11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
指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

ミカルディス®錠20mg ミカルディス®錠40mg

(テルミサルタン)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

®=登録商標

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。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、自主改訂によりミカルディス®錠 20mg・40mg の添付文書の【使用上の注意】を下記のとおり改訂致しましたので、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遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容 (_____ 部 追加・改訂)

改 訂 後			改 訂 前
3. 相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)			3. 相互作用 [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	(「非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、COX-2選択的阻害剤」の記載なし。)
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	<u>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不全を引き起こす可能性がある。</u>	<u>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。</u>	
	<u>降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。</u>	<u>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。</u>	

P.3~4 に改訂後の【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。

改 訂 後	改 訂 前
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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、投与中に妊娠した場合は、直ちに投与を中止すること。</p> <p><u>[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。]</u></p> <p>(2) (省略：現行のとおり)</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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、投与中に妊娠した場合は、直ちに投与を中止すること。</p> <p>[妊娠中～後期において、レニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤の投与は成長中の胎児に対して障害、ときに死亡を引き起こすことがある。動物実験(ラットの器官形成期経口投与試験)の50mg/kg/日投与群で出生時(生後第1日目)の低体重が報告されている。また、動物実験(ウサギの器官形成期経口投与試験)の45mg/kg/日投与群で胎児の死亡が報告されている。]</p> <p>(2) (省略)</p>

改訂理由

【相互作用】の併用注意の項

「非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、COX-2選択的阻害剤」

本剤のCCDS*に追記されたことから、注意喚起を行うために追記することと致しました。

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ます。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、急性腎不全を引き起こす可能性があることが知られています¹⁾。本剤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不全の発現に注意が必要と考えられます。

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ます^{2,3)}。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ます。

【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」について

本剤は動物実験で低体重や胎児の死亡が報告されており、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対しては「禁忌」として注意喚起をしていました。しかしながら、本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗薬で臨床例が報告⁴⁾されていることから、他のアンジオテンシンII受容体拮抗薬の添付文書の記載を参考に、本剤も臨床データを記載し、注意喚起を行うことと致しました。

<引用文献>

- 1) Pirson Y et al.: Renal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical relevance. Am J Kidney Dis 8(5):338-344 (1986)
- 2) Johnson AG et al.: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 121(4):289-300 (1994)
- 3) Tonkin AL et al.: Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Bailliere's Clin Rheumatol 2(2):455-483. (1988)
- 4) Alwan S et al.: Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 73(2):123-30 (2005)

*:CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)

CCDSには、安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社では収集した安全性情報を評価し、必要に応じてCCDSの変更を行っております。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.164(2007年11月発行予定)」に掲載されます。

ミカルディス®錠 20mg・40mg

改訂後の【使用上の注意】(~~~~部 追加・改訂)

*2007年11月改訂(第6版)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分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]

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする。
〔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
〔本剤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。〔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) 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。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、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。
- (3) 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。また、増量する場合は徐々に行うこと。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 重度な減塩療法中の患者
- (4) 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。
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) 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。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。

3. 相互作用

本剤は、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。また、本剤は肝代謝酵素P-450では代謝されない。

【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	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ので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン 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ので注意すること。	併用により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ので、血中リチウム濃度に注意すること。	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、本剤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。
*非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) COX-2選択的阻害剤	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。	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。 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。

4. 副作用

ミカルディスカプセルの国内における臨床試験では、593例中134例(22.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はめまい17/593例(2.9%)、ALT(GPT)上昇15/552例(2.7%)、眠気13/593例(2.2%)等であった。

(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し、適切な処置を行うこと。

- 1) **血管浮腫(0.1%未満)**：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(頻度不明)**：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(頻度不明)**：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(頻度不明)、失神、意識消失(0.1%)**：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、重度な減塩療法中、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) **肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、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。

(2) その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		痒疹、発疹、蕁麻疹 ^{注3)}	紅斑
精神神経系	めまい ^{注2)} 、頭痛、眠気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態
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、貧血
循環器	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	低血圧、起立性低血圧、徐脈
消化器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH上昇等の肝機能異常		
呼吸器	咳	喀痰増加、咽頭炎	
腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇		
骨格筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎
電解質	血清カリウム上昇		
その他	耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK(CPK)上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎

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

注3)海外の臨床試験成績に基づく(国内の臨床試験では認められなかった副作用)。

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) 高齢者と非高齢者との間でAUC及びCmaxに差はみられなかった。

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、投与中に妊娠した場合は、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。]

(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。

[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。

(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、本剤は血液透析によって除去されない。

1) 胃洗浄、及び活性炭投与

2) 生理食塩液等の静脈内投与

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]

発売

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17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