

—— 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。 ——

【使用上の注意】改訂のお知らせ

2010年7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A₁受容体ブロッカー
処方せん医薬品^{注)}

ミカルディス[®]錠20mg

ミカルディス[®]錠40mg

ミカルディス[®]錠80mg

(テルミサルタン)

薬価基準未収載

胆汁排泄型持続性A₁受容体ブロッカー/利尿薬合剤
処方せん医薬品^{注)}

ミコンビ[®]配合錠AP

ミコンビ[®]配合錠BP

(テルミサルタン/ヒドロクロチアジド配合錠)

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、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知によりミカルディス[®]錠20mg・40mg・80mgおよびミコンビ[®]配合錠AP・BPの添付文書の【使用上の注意】を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 後	改 訂 前
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (中略：現行のとおり)</p> <p>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>9) 横紋筋融解症（頻度不明）：<u>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。</u></p>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (中略)</p> <p>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>

改訂理由

ミカルディス® 錠を含む ARB で「横紋筋融解症」の症例が報告されているため、「重大な副作用」に記載し、注意喚起することと致しました。
 (平成 22 年 7 月 6 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)

P5～6 にミカルディス® 錠 20mg・40mg・80mg 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。

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (中略：現行のとおり)</p> <p>10) 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症（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、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <u>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。</u></p> <p>12) 壊死性血管炎（頻度不明） 13) 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）</p>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 (中略)</p> <p>10) 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症（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、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 壊死性血管炎（頻度不明） 12) 全身性紅斑性狼瘡の悪化（頻度不明）</p>

改訂理由

ミコンビ® 配合錠もミカルデイス® 錠と同様に、横紋筋融解症を「重大な副作用」に記載し、注意喚起することと致しました。
 (平成 22 年 7 月 6 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)

P7～10 にミコンビ® 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。

【症例】

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性・年齢	使用理由 (合併症)			
男・70代	高血圧 (糖尿病)	40mg 約4ヵ月間	<p>横紋筋融解:</p> <p>投与開始日 テルミサルタン(40mg/日)投与開始。 (開始月のみ判明)</p> <p>投与中止日 AM10:00 自転車に乗っている時、突然筋力低下し、転倒。 AM10:30 近医に緊急搬送。CK: 4801, 代謝性アシドーシス AM11:00 患者入院する。CK: 15313, 乳酸:57.8 PM6:00 CK:151800 CK 上昇以外の自覚症状および他覚症状: 筋肉痛, 脱力 テルミサルタン内服中止する。</p> <p>投与中止1日後 AM0:00 CK: 182362 PM1:30 血液透析開始。</p> <p>投与中止5日後 尿ミオグロビン 3000 以上。</p> <p>投与中止14日後 BUN: 23.6, Cre: 2.3, CK: 411</p> <p>投与中止15日後 患者軽快する。</p> <p>投与中止29日後 患者回復する。</p>	回復
併用薬:ウルソデオキシコール酸, ボグリボース, メホルミン塩酸塩, アムロジピンベシル酸塩, ヒトインスリン(遺伝子組換え)				

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.191 (2010年7月下旬発行予定)」に掲載されます。

< 「医薬品医療機器情報提供ホームページ」 (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されます。 >

ミカルディス®錠 20mg・40mg・80mg

改訂後の【使用上の注意】(~~~~部 追加・改訂)

*2010年7月改訂(第10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) 厳重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ため、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ため、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ため、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。
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を起こすおそれがあるため、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	機序不明

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ため、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ため、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ため、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ため、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ため、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、厳重な減塩療法中、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) **肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-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。
- 7) **アナフィラキシー様症状(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。

(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)}		痒痒、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)、AI-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、敗血症

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。]

(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]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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ホンアミド誘導体）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) 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。〕
- (5) 急性腎不全の患者
〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (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。〕

【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/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・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。
- ・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。
〔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) 血清カリウム値異常の患者
〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3) 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。〔薬物動態〕の項参照〕ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。〕
- (4) 腎障害のある患者
〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (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〕
- (7) 重篤な冠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。〕
- (8) 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) 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。〕
- (10) 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。〕
- (11) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者
〔相互作用〕の項参照〕
- (12) 減塩療法時の患者
〔低ナトリウム血症等を起こすおそれがある。〕
- (13) 交感神経切除後の患者
〔本剤の降圧作用が増強される。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 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) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、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。
- (4) 腎機能障害患者では、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ため、本剤投与中は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。
- (5) 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。
- (6) 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行い、観察を十分に行うこと。
- (7) 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ため、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) 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、特に厳重な減塩療法中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。
- (9) 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。
- (10) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (11) 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。
- (12) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるため、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (13) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるため定期的に検査を行うこと。
- (14) 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。

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、テルミサルタンは肝代謝酵素P-450では代謝されない。ヒドロクロロチアジドは生体内でほとんど

ど代謝を受けず、未変化体として尿中に排泄される。

【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ので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 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。	テルミサルタン：機序不明。 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。	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ので、血中リチウム濃度に注意すること。 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。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。 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。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2選択的阻害剤 インドメタシン	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。 チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	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。 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。 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	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	テルミサルタン：機序不明。
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：これらの薬剤の中樞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 ACE阻害剤 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。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。
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を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	テルミサルタン：機序不明。
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：これらの薬剤の中樞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
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。

4. 副作用

国内における全ての臨床試験では、421例にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド40mg/12.5mg又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド80mg/12.5mgが投与され、47例(11.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は体位性めまい12例(2.9%)、浮動性めまい10例(2.4%)、高尿酸血症7例(1.7%)、光線過敏性反応4例(1.0%)、低血圧3例(0.7%)、肝機能異常3例(0.7%)、頻尿2例(0.5%)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。

- 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。
- 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。
- 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)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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 腎機能障害(0.5%未満)**：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。
- 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。
- 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)**：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。
- 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。
- アナフィラキシー様症状(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。
- 再生不良性貧血、溶血性貧血(いずれも頻度不明)**：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。
- 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症(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、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

***11) 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。

12) 壊死性血管炎(頻度不明)

13) 全身性紅斑性狼瘡の悪化(頻度不明)

(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。

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	0.5～5%未満	0.5%未満
過敏症 ^{注1)}	痒疹、蕁麻疹、紅斑、呼吸困難、顔面潮紅	光線過敏症	発疹
精神神経系	めまい(5.5%) ^{注3)} 、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、錯覚感、頭痛		眠気
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	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	低血圧	動悸
消化器	腹痛、消化不良、胃炎、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、口内炎、膀胱炎、唾液腺炎、便秘、腹部不快感		下痢、鼓腸
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(GOT)、ALT(GPT)、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	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇	高尿酸血症	
代謝異常	高コレステロール血症、低クロール性アルカローシス、血清脂質増加、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	インフルエンザ様症状、上気道感染、インポテンシス、尿路感染、膀胱炎、敗血症、耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK(CPK)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		頻尿、疲労、無力症

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)めまい以外はテルミサルタン、ヒドロクロロチアジド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)高齢者と非高齢者との間でテルミサルタンのAUC及びCmaxに差はみられなかった。

(4)高齢者では、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。

(5)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。

(6)高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

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、肺の發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)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では、母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

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

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。

(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。

1)催吐及び胃洗浄、又は活性炭投与。

2)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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドにおいては、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ので注意すること。

10. 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