

—— 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。 ——

電子化された添付文書改訂のお知らせ

2023年5月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー
日本薬局方

テルミサルタン錠

処方箋医薬品^(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

Micardis[®]Tablets 20mg・40mg・80mg

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/利尿薬合剤
日本薬局方

テルミサルタン・

ヒドロクロロチアジド錠

処方箋医薬品^(注)

ミコンビ[®]配合錠 AP

ミコンビ[®]配合錠 BP

Micombi[®]Combination Tablets AP・BP

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

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

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬/利尿薬合剤

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロロチアジド配合錠

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ミカトリオ[®]配合錠

Micatrio[®]Combination Tablets

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

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、ミカルディス[®]錠 20mg・40mg・80mg、ミコンビ[®]配合錠 AP・BP、ミカムロ[®]配合錠 AP・BP 及びミカトリオ[®]配合錠の電子化された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。

謹言

1. 改訂内容 (通知改訂： _____ 部、自主改訂： _____ 部、取消し線：削除)

<製剤共通>

改訂後 (2023年5月改訂)	改訂前
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 降圧作用に基づく<u>失神</u>、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。</p> <p>8.2～8.3 (変更なし)</p> <p>(「ミカムロ配合錠」は「8.2」項、「ミコンピ配合錠」、「ミカトリオ配合錠」では、「8.5」項)</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。</p> <p>8.2～8.3 (省略)</p> <p>(「ミカムロ配合錠」は「8.2」項、「ミコンピ配合錠」、「ミカトリオ配合錠」では、「8.5」項)</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠する可能性のある女性</p> <p><u>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^{1), 2)}</u></p> <p><u>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]</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>・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。</u> <u>・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。</u> <u>・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。</u> 	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (新設)</p>
<p>9.5 妊婦</p> <p>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受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害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。(以下、変更なし)</p> <p>[2.2、9.4.1参照]</p>	<p>9.5 妊婦</p> <p>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。(以下、略)</p> <p>[2.2参照]</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) 阿部真也ほか：周産期医学；47：1353-1355, 2017</p> <p>2) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌；29：49-54, 2021</p> <p>3) ～ (変更なし)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>(該当する記載なし)</p> <p>3) ～ (省略)</p>

<ミカルディス錠 20mg・40mg・80mg>

改訂後 (2023年5月改訂)	改訂前
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9. 特定の背景を有する患者に関する注意

<p>9.1~9.2.1 (変更なし)</p> <p>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]</p> <p>9.3~ (変更なし)</p>	<p>9.1~9.2.1 (省略)</p> <p>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。 [11.1.4参照]</p> <p>9.3~ (省略)</p>												
<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="167 403 782 504"> <tr> <td></td> <td>0.5~5%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>電解質</td> <td>血清カリウム上昇</td> <td>低ナトリウム血症</td> </tr> </table>		0.5~5%未満	頻度不明	電解質	血清カリウム上昇	低ナトリウム血症	<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="815 403 1428 504"> <tr> <td></td> <td>0.5~5%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>電解質</td> <td>血清カリウム上昇</td> <td></td> </tr> </table>		0.5~5%未満	頻度不明	電解質	血清カリウム上昇	
	0.5~5%未満	頻度不明											
電解質	血清カリウム上昇	低ナトリウム血症											
	0.5~5%未満	頻度不明											
電解質	血清カリウム上昇												
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 (変更なし)</p> <p>13.2 処置 本剤は血液濾過されない。また、本剤は血液透析によって除去されない。[9.2.2参照]</p>	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 (省略)</p> <p>13.2 処置 本剤は血液透析によって除去されない。</p>												

<ミカムロ配合錠 AP・BP>

<p>改訂後 (2023年5月改訂)</p>	<p>改訂前</p>												
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1~9.2.1 (変更なし)</p> <p>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]</p> <p>9.2.3~ (変更なし)</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1~9.2.1 (省略)</p> <p>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。 [11.1.4参照]</p> <p>9.2.3~ (省略)</p>												
<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="167 1131 782 1265"> <tr> <td></td> <td>0.5%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>電解質</td> <td>血清カリウム上昇</td> <td>血清カリウム減少、低ナトリウム血症</td> </tr> </table>		0.5%未満	頻度不明	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	<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="815 1131 1428 1265"> <tr> <td></td> <td>0.5%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>電解質</td> <td>血清カリウム上昇</td> <td>血清カリウム減少</td> </tr> </table>		0.5%未満	頻度不明	電解質	血清カリウム上昇	血清カリウム減少
	0.5%未満	頻度不明											
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											
	0.5%未満	頻度不明											
電解質	血清カリウム上昇	血清カリウム減少											
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 (変更なし)</p> <p>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。 (変更なし) [9.2.2参照]</p>	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 (省略)</p> <p>13.2 処置 テルミサルタンは血液透析によって除去されない。 (省略)</p>												

<ミコンビ配合錠 AP・BP>

<p>改訂後 (2023年5月改訂)</p>	<p>改訂前</p>
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用 (変更なし)</p> <p>11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む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、ヒドロクロチアジド服用後、数分から数時間以内に肺水腫、肺臓炎を含む急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告あらわれることがある⁵⁾⁻⁸⁾。 (変更なし)</p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用 (省略)</p> <p>11.1.10 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。 (省略)</p>

<p>13. 過量投与 13.1 (変更なし) 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。 (変更なし)</p>	<p>13. 過量投与 13.1 (省略) 13.2 処置 テルミサルタンは血液透析によって除去されない。 (省略)</p>
<p>23. 主要文献 1)～2) (前述) 3)～4) (変更なし) 5) Rai, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016;193:A1890 6) Jansson, P. S., et al.: J. Emerg. Med. 2018;55:836-840 7) Vadas, P.: Am. J. Emerg. Med. 2020;38:1299, e1-2 8) Kane, S. P., et al.: Perfusion 2018;33:320-322 9)～30) (変更なし)</p>	<p>23. 主要文献 (該当する記載なし) 1)～2) (省略) 3)～24) (省略)</p>

<ミカトリオ配合錠>

改訂後 (2023年5月改訂)	改訂前
<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 (変更なし) 11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む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、ヒドロクロロチアジド服用後、数分から数時間以内に肺水腫、肺臓炎を含む急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告あらわれることがある^{6)～9)}。 (変更なし)</p>	<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 (省略) 11.1.10 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症候群 (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。 (省略)</p>
<p>13. 過量投与 13.1 (変更なし) 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。 (変更なし)</p>	<p>13. 過量投与 13.1 (省略) 13.2 処置 テルミサルタンは血液透析によって除去されない。 (省略)</p>
<p>23. 主要文献 1)～2) (前述) 3)～5) (変更なし) 6) Rai, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016;193:A1890 7) Jansson, P. S., et al.: J. Emerg. Med. 2018;55:836-840 8) Vadas, P.: Am. J. Emerg. Med. 2020;38:1299, e1-2 9) Kane, S. P., et al.: Perfusion 2018;33:320-322 10)～37) (変更なし)</p>	<p>23. 主要文献 (該当する記載なし) 1)～3) (省略) 4)～31) (省略)</p>

2. 改訂理由

<製剤共通>

「8. 重要な基本的注意」(自主改訂)

テルミサルタン含有製剤のCCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート) が改訂され、一般的な降圧作用の症状に加えて、テルミサルタンで報告された副作用として「失神」が追記されたことから、追加記載し注意喚起することといたしました。

「9.4 生殖能を有する者」、「23. 主要文献 1)、2)」(通知改訂)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和5年5月9日付)に基づく改訂

妊娠中の調査対象医薬品(レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品(アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)等)の曝露による児への影響が疑われる事例の集積状況を評価した結果、妊娠中の調査対象医薬品の曝露による児への副作用関連症例が複数報告されており、その中には妊娠したことが把握されず対象医薬品の曝露に至った症例も認められました。使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、妊娠中の対象医薬品の曝露による児への影響が疑われる事例の集積状況を踏まえ、添付文書で妊婦に投与しないよう注意喚起しているにもかかわらず事例の報告が継続しており、妊娠する可能性のある女性への使用に関する注意が必要であることから、使用上の注意を改訂することが適切と判断いたしました。

なお、2023年5月に「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」更新版が以下のウェブサイトにも掲載される予定です。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0002.html>

「9.5 妊婦」(自主改訂)

胎児への影響が疑われる事例は、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)だけでなく、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤においても報告されていることから追記いたしました。また、これらの製剤は、適応症が高血圧症以外も含まれるため、高血圧症を削除いたしました。

<「ミカルディス錠20mg・40mg・80mg」及び「ミカムロ配合錠AP・BP」>

「9.2.2 血液透析中の患者」(自主改訂)

「13. 過量投与」に血液透析と血液濾過に関する注意喚起を記載しているため、相互参照を追記いたしました。

「11.2 その他の副作用」(自主改訂)

下記の理由により、テルミサルタンに関連する副作用として「低ナトリウム血症」を追記いたしました。

- 近年、文献により新しい知見が発表されたため
 - Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatraemia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 1;105(10):dgaa194
 - Fisk M et al. Hospital admissions due to drug-induced hyponatraemia British Journal of Clinical Pharmacology. Conference Pharmacology 2021. Virtual. 87 (12) (pp 4907-4908), 2021. Sate of Publication: December 2021
- アンジオテンシンII受容体拮抗薬クラスによる「低ナトリウム血症」の機序として、アルドステロン分泌の減少が考えられるため
- 欧州または米国のアンジオテンシンII受容体拮抗薬において、7製剤のうち4製剤の添付文書に「低ナトリウム血症」が記載されているため
- テルミサルタンの投与の対象となる患者は「低ナトリウム血症」を発症するリスクがより高

い対象集団であるため

- 非常にまれな副作用であっても、患者に対して臨床的に大きな影響を及ぼし得るため

参考：「ミコンビ配合錠 AP・BP」及び「ミカトリオ配合錠」につきましては、ヒドロクロロチアジド関連の副作用として既に「11.1 重大な副作用」の項に「低ナトリウム血症」を記載し、注意喚起しております。

「13. 過量投与」（自主改訂）

テルミサルタン含有製剤の CCDS が改訂され、テルミサルタンは血液濾過されないことが追記されました。血液濾過（透析液を使用せずに血液中から老廃物を除去した後、補充液を血液内に注入する）は、血液透析（血液と透析液を透析器に通すことで血液中の老廃物を除去する）と原理が異なるという点から、適切に注意喚起するため追記いたしました。また、「9.2.2 血液透析中の患者」との相互参照を追記いたしました。

< 「ミコンビ配合錠 AP・BP」 及び 「ミカトリオ配合錠」 >





「11.1 重大な副作用」、「23. 主要文献」（自主改訂）

ヒドロクロロチアジド含有製剤においては、「間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症」と記載し、注意喚起しておりましたが、ミコンビ配合錠の CCDS が改訂され、副作用に「急性呼吸窮迫症候群」が追記されました。「肺臓炎」は病態として急性呼吸窮迫症候群の中に含まれることから、「急性呼吸窮迫症候群」を追記することで削除いたしました。また、医療現場が混乱しないよう、ヒドロクロロチアジドのリスクである急性呼吸窮迫症候群の追記となった薬生安発 1116 第 1 号（令和 4 年 11 月 16 日）の記載と同様の内容になるよう追加記載し、該当文献を追記いたしました。

「13. 過量投与」（自主改訂）

テルミサルタン含有製剤の CCDS が改訂され、テルミサルタンは血液濾過されないことが追記されました。血液濾過（透析液を使用せずに血液中から老廃物を除去した後、補充液を血液内に注入する）は、血液透析（血液と透析液を透析器に通すことで血液中の老廃物を除去する）と原理が異なるという点から、適切に注意喚起するため追記いたしました。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子化された添付文書が掲載されます。また、以下の GS1 コードを「添文ナビ」で読み取ることでもご確認いただけます。

ミカルデイス錠 20mg・40mg・80mg  (01)14987413660522	ミカムロ配合錠 AP・BP  (01)14987413590515
ミコンビ配合錠 AP・BP  (01)14987413670514	ミカトリオ配合錠  (01)14987413610510

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

015525