

— 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

処方箋医薬品*

高血圧症治療剤
(持続性組織ACE阻害剤)

コバシル錠 2mg コバシル錠 4mg

ペリンドプリルエルブミン錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2023年5-6月

協和キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記、点線部削除)

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略(変更なし)</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にのみ投与すること。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</p> <p>9.1～9.3 省略</p> <p>(新設)</p>

改訂後(下線部)	←	改訂前
<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。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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[2.6、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。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、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[2.6参照]</p>

1) 阿部真也ほか:周産期医学, 2017;47:1353-1355

2) 齊藤大祐ほか:鹿児島産科婦人科学会雑誌, 2021;29:49-54

「使用上の注意」の全文は、3～5ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「9.4 生殖能を有する者」の項

これまで、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項で投与しないよう注意喚起していましたが、妊娠中にレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品の服用を継続し、胎児・新生児への影響が疑われる症例が継続的に報告されていること、また、その中には、妊娠前よりレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品を使用しており、妊娠が把握されず、そのまま継続された症例も認められることから、「9.4 生殖能を有する者」の項を新たに作成し、改めて注意喚起することとしました。

本件に伴い、〔PMDAからの医薬品適正使用のお願い〕も更新されています。

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

(令和5年5月9日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0509第1号)

2. 「9.5 妊婦」の項

上記1. の報告に基づき、追記しました。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

コバシル錠 2mg・4mg

(下線部分:改訂箇所)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物)を投与中の患者又は投与中止から36時間以内の患者[10.1参照]
- 2.3 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- 2.4 デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーションを施行中の患者[10.1参照]
- 2.5 アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析施行中の患者[10.1、13.2.2参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.7 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)[10.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。腎血流量の減少や糸球体濾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。

9.1.2 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、使用は避けること。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こと。

9.1.3 重症の高血圧患者

投与は少量より開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

投与は少量より開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

クレアチンクリアランスが30mL/分以下又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、若しくは投与間隔をのばすなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過

度の血圧低下、腎機能の悪化が起こるおそれがある。[16.6.1参照]

9.2.2 血液透析中の患者

投与は少量より開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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)}。

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にのみ投与すること。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]

(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。

(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。

・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。

・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。

・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

9.5 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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[2.6、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 低用量から投与を開始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。一般に過度の血圧低下は好ましくないとされている。また、脳梗塞等が起こるおそれがある。[16.6.3参照]

9.8.2 BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン受容体ネブライシン阻害薬 サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物(エンレスト) [2.2参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。左記薬剤が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。また、本剤投与終了後に左記薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行(リボソーパー、イムソーパー、セルソーパー等) [2.4参照]	ショックを起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析(AN69) [2.5、13.2.2参照]	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
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。) [2.7参照]	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。	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。

10.2 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
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	血清カリウム値の上昇(高カリウム血症)があらわれるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値の検査を行うこと。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。特に腎機能障害のある患者には注意する。
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ので、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察しながら慎重に投与すること。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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	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。	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。
利尿降圧剤 ヒドロクロロチアジド等 [16.7.1参照]	利尿降圧剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、投与は少量より開始し、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。本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者(特に最近投与を開始した患者)には特に注意すること。	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒(症状:振戦、消化器愁訴等)があらわれるおそれがある。併用する場合は、リチウムの血中濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄増加作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱するおそれがある。 腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 プロスタグランジンの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。
カリジノゲナーゼ製剤	過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼのキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋弛緩が増強される可能性があると考えられている。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫(頻度不明)

呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。

11.1.2 急性腎障害(0.1%未満)

11.1.3 高カリウム血症(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒感		
腎臓		BUN上昇、血清クレアチニン上昇		
血液		赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット低下	白血球減少、血小板減少	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		めまい・ふらつき、頭痛・頭重感	眠気、感覚減退（四肢のしびれ感等）、耳鳴、いらいら感	
循環器		低血圧	動悸、期外収縮、頻脈	
消化器		悪心、胃部不快感	便秘、食欲不振、腹痛、下痢	
代謝		総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇	血清ナトリウム低下	低血糖
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇等		
呼吸器	咳嗽 ^{a)}	喉頭異和感、喀痰増加		
その他		ほてり、CK上昇	倦怠感、胸痛・胸部不快感、四肢冷感、浮腫、口渇、味覚異常（苦味等）、悪寒、熱感	

a) 晩発性の咳を含む。

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は過度な低血圧であると考えられている。

13.2 処置

13.2.1 過度な低血圧に対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。

13.2.2 本剤の活性代謝物は、血液透析により血中から除去できる。

ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析を行わないこと。[2.5、10.1、16.6.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

15.1.2 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子化された添付文書(電子添文)並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150