

— 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

2014年 6月

協和発酵キリン株式会社

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)

改訂後(下線部)			← 改訂前		
3. 相互作用 2) 併用注意(併用に注意すること)			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩	変更なし	変更なし	アリスキレンフマル酸塩	省略	省略
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。	←追記 (現行記載なし)		
利尿降圧剤 ヒドロクロチアジド等	変更なし	変更なし	利尿降圧剤 ヒドロクロチアジド等	省略	省略

「使用上の注意」の全文は、2～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）を併用した臨床試験のメタ解析結果から、単剤療法群と比べて併用療法群で腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧の発現のリスクが高いことが報告されました。この解析結果に基づき、ACE阻害剤及びARB共通で注意喚起を行うことといたしました。

（2014年6月3日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発0603第1号）

〈根拠文献〉

Makani H. et al. : BMJ. 346, f360 (2013)

〈参考文献〉

Fried LF. et al. : N. Engl. J. Med. 369, 1892-1903 (2013)

【使用上の注意】全文

コバシル錠2mg・4mg

（下線部分：改訂箇所）

【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) 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。]
- 3) 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ェレーシスを施行中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 4) 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 [「相互作用」の項参照]
- 5) 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]
- 6) 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]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

重篤な腎機能障害のある患者では、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ので、クレアチンクリアランスが30mL/分以下又は血清クレアチンが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。

【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) 重篤な腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- 4) 高齢者 [過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある（「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ので、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ので、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ので、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 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60mL/min/1.73m²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。
- 4) 本剤の投与により、特に次の患者では、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。

- (1) 重症の高血圧症患者
- (2) 血液透析中の患者
- (3) 利尿降圧剤投与中の患者
- (4) 嚴重な減塩療法中の患者
- 5) 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。
- 6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

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
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ェーシスの施行 (リポソーパー、イムソーパーTR、セルソーパー等)	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)	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。

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。 定期的に血清カリウム値の検査を行う。	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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 ヒドロクロロチアジド等	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、降圧作用が増強されるおそれがある。 少量から投与を開始する[「重要な基本的注意」の項参照]。	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。 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。
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。	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。	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。
	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、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	本剤との併用により過度の血圧低下を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。

4. 副作用

承認前の調査589例中報告された副作用は11.0%(65例)で、主な副作用は咳嗽(晩発性の咳を含む)7.1%(42件)、喉頭異和感0.5%(3件)等の呼吸器症状、発疹・皮疹1.0%(6件)等の過敏症状であった。

承認後における使用成績調査(3年間)6,330例中報告された副作用は13.3%(841例)で、主な副作用は咳嗽8.3%(527件)、咽喉頭疼痛(喉頭異和感等)0.4%(25件)等の呼吸器症状、めまい0.6%(41件)、頭痛0.3%(22件)等の精神神経系症状、BUN上昇0.4%(28件)、クレアチニン上昇0.4%(24件)等の腎機能異常、コレステロール上昇0.4%(23件)、トリグリセリド上昇0.3%(21件)等の代謝異常、ALT(GPT)上昇0.3%(19件)等の肝機能異常、悪心0.3%(16件)等の消化器症状であった。
(再審査終了時)

1) 重大な副作用

(1) 血管浮腫(頻度不明^{注1)})

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。

(2) 急性腎不全(0.04%)

急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能に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) 高カリウム血症(頻度不明^{注1)})

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。

2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		発疹、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	
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(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 AI-P上昇、 LDH上昇等		
呼吸器	咳嗽 ^{注2)}	喉頭異和感、 喀痰増加		
その他		ほてり、 CK(CPK)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	

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 晩発性の咳を含む。

5. 高齢者への投与

- 1) 高齢者では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)ので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。
- 2) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。

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) 授乳中の婦人に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認められている。]

7. 小児等への投与

小児等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

過量投与時にみられる主な症状は過度な低血圧であると考えられている。これ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。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(「薬物動態」の項参照)。

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(「禁忌」及び「相互作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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。]

10. その他の注意

- 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。
- 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。