

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

## 使用上の注意改訂のお知らせ

### 持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方せん医薬品

### 日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠

**エナラート<sup>®</sup>錠 2.5 mg**

**エナラート<sup>®</sup>錠 5 mg**

**エナラート<sup>®</sup>錠 10 mg**

**エナラート<sup>®</sup>細粒 1%**

ENALART

2013年4月

●● 共和薬品工業株式会社

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、『エナラート錠 2.5 mg, 錠 5 mg, 錠 10 mg, 細粒 1%』の【使用上の注意】を改訂致しますので、ご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

今後とも、一層のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

敬白

記

【改訂内容】（下線 —— 部 追加改訂箇所）

改 訂 後	現行添付文書（2012年6月改訂）
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1)～(5)－現行のとおり－</p> <p>(6) <u>アリスキレン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）</u>〔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）</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1)～(5)－略－</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(2)－現行のとおり－</p> <p>(3) <u>アリスキレンを併用する場合、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/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。</u></p> <p>(4)－現行の(3)－</p> <p>(5)～(7)－現行の(4)～(6)－</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(2)－略－</p> <p>(3) 高血圧症の場合 本剤の投与によって特に次の患者では、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。 ア～エ、－略－</p> <p>(4)～(6)－略－</p>

(2 ページ目につづく)

【改訂内容】（下線 —— 部 追加改訂箇所、破線 ----- 部 削除箇所）

改 訂 後			現行添付文書（2012年6月改訂）		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌(併用しないこと)			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
— 現行のとおり —			— 略 —		
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。	— 現行のとおり —	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)	アナフィラキシー様 症状を発現すること 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)			(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
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 カリウム補 給剤 塩化カリ ウム	— 現行のとおり —	— 現行のとおり —	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 カリウム補 給剤 塩化カリ ウム	血清カリウム値が上 昇することがある。	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。腎機 能障害のある 患者には特に 注意すること。
アリスキレ ン	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 <sup>2</sup> 未満の腎機能障 害のある患者へ のアリスキレン 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。	利尿降 圧剤、利尿 剤 ヒドロク ロロチア ジド	初回投与後、一過 性の急激な血圧 低下を起こすこ とがある。 （「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 すること。
利尿降 圧剤、利尿 剤 ヒドロク ロロチア ジド	— 現行のとおり —	— 現行のとおり —	— 現行のとおり —		

(3 ページ目につづく)

【改訂内容】（下線 —— 部 追加改訂箇所、破線 - - - - - 部 削除箇所）

改 訂 後			現行添付文書（2012年6月改訂）		
<b>3. 相互作用</b> (2) 併用注意(併用に注意すること) (つづき)			<b>3. 相互作用</b> (2) 併用注意(併用に注意すること) (つづき)		
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
—略—			—略—		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	—現行のとおり—	—現行のとおり—	非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	<u>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。</u>		腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
リファンピシン	—現行のとおり—	—現行のとおり—	リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明
—現行のとおり—			—略—		
<b>10. その他の注意</b> (1) —現行のとおり— (2) 外国において、本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のと報告がある。			<b>10. その他の注意</b> (1) —略— (2) 外国において、本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様症状を発現したとの報告がある。		

【改訂理由】

自主改訂

以下の項目を改訂し、注意を喚起することと致しました。

- ①「禁忌」、「2. 重要な基本的注意」および「3. 相互作用 (2) 併用注意」の項：  
「アリスキレン」についての記載を追記しました。

アリスキレンフマル酸塩につきましては、臨床試験 ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints)\*が実施されていましたが、中間解析の結果、2011年12月に中止となりました。(a. 本試験の評価指標である心血管及び腎イベント発症リスク低下において、アリスキレンフマル酸製剤の従来治療への上乗せ効果が認められる可能性が低い。b. アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)とアリスキレンフマル酸塩製剤との併用において、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症及び低血圧のリスク上昇が懸念される。と結論づけられたため。) これを受けて、2012年6月にアリスキレンフマル酸塩製剤の「禁忌」及び「重要な基本的注意」が改訂となりました。<sup>1),2)</sup> これに伴い、ACE阻害剤及びARBについても、この度「使用上の注意」の記載整備を行うこととなりました。  
(4ページ目につづく)

※：臨床試験 ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) 36 カ国から 8,606 名が参加した国際共同試験で、腎機能障害を伴った 2 型糖尿病患者において、心血管及び腎イベントの発症リスクをアリスキレンフマル酸製剤が低下させることができるかどうか確認するために実施されました。日本では 37 施設で 206 名が本試験に登録されました。

② 「3. 相互作用 (1) 併用禁忌」、 「10. その他の注意 (2)」 の項：  
「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」に記載整備しました。

「アナフィラキシー」の概念を「重症で致命的な全身に及ぶ過敏症反応」と解釈し、今後は添付文書では「アナフィラキシー様症状」ではなく、「アナフィラキシー」と表現することとなったため、記載整備しました。<sup>3)</sup>

③ 「3. 相互作用 (2) 併用注意」の項：  
非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による降圧作用減弱及び腎機能悪化の機序について記載しました。

海外での研究報告<sup>4)~7)</sup>より機序が明確になったため、記載しました。

#### 《参考文献》

- 1) Parving HH, et al.:Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. NEJM 2012;367:2204-2213.
- 2) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0605 第 1 号 平成 24 年 6 月 5 日  
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20120605frepno2.pdf>  
<http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/PDF/riscommu111228.pdf>
- 3) 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 299
- 4) Savage R.:Cyclo-oxygenase-2 inhibitors when should they be used in the elderly? Drugs Aging 2005;22(3):185-200.
- 5) Gomez-Moreno G.et al.:Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. Med.Oral Patol Oral Cir Bucal 2009 February 1;14(2):E81-89.
- 6) Elliott WJ.:Drug interactions and drugs that affect blood pressure. The Journal of Clinical Hypertension 2006;8:731-737.
- 7) Fogari R.et al.:Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril:a multicentre study. Journal of Hypertension 2002;20:1007-1014.

以上

これらの情報は、4 月に発行予定の DSU No.218 に掲載致します。  
また、改訂しました添付文書がお手元に届くまでには、しばらく時間を要しますことをご了承願います。  
なお、改訂後の添付文書は弊社ホームページ <http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/> 及び医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> に掲載致します。

お問い合わせ先：共和薬品工業株式会社 安全管理部 大阪市淀川区西中島 5-13-9 TEL06-6308-3388