

－ 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 （「使用上の注意」改訂のお知らせ）

2023-No.8

2023年5月

武田薬品工業株式会社

持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー 薬価基準収載  
処方箋医薬品<sup>注1)</sup> **10mg**  
**アジルバ錠** 20mg  
40mg  
(アジルサルタン錠) 注1)注意－医師等の処方箋により使用すること

持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー 薬価基準収載  
処方箋医薬品<sup>注1)</sup> **アジルバ錠** 顆粒1%  
(アジルサルタン顆粒) 注1)注意－医師等の処方箋により使用すること

持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー／持続性Ca拮抗薬配合剤  
劇薬・処方箋医薬品<sup>注)</sup> **ザクラス配合錠LD**  
(アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠) 注)注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、「使用上の注意」等の記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等の医療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

## 電子添文改訂の概要

項	改訂内容
9.4 生殖能を有する者	(追加) 「妊娠する可能性のある女性」に対する注意事項の追記 <sup>1)</sup>
9.5 妊婦	(変更) 9.4項の新設に伴う相互参照の追記等の記載整備 <sup>2)</sup>
23. 主要文献	(追加) 9.4項の記載の根拠となった文献情報を追記 <sup>2)</sup>

1) 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

2) 自主改訂

詳細は次ページ以降をご覧ください。

◆ 「使用上の注意」の改訂（課長通知による改訂）

「9.4 生殖能を有する者」の項を新設し、妊娠する可能性のある女性に関する注意事項を追記しました。

【改訂前後表】（アジルバ錠／アジルバ顆粒及びザクラス配合錠共通）

改訂後	改訂前
<p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9.4.1 妊娠する可能性のある女性</b></p> <p>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<sup>1,2)</sup>。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。</p> <p>[9.5 参照]</p> <p>(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。</p> <p>(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、投与中にも必要に応じ説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。</li> </ul>	<p>(新設)</p>

部：追記（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）

**改訂理由**

レニン-アンジオテンシン系（以下、RAS）阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する投与は禁忌であり、電子添文の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項において注意喚起しています。しかしながら、国内において、妊娠が把握されずRAS阻害剤の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に報告されています[1][2]。

このような状況を踏まえ、RAS阻害剤共通で「9.4 生殖能を有する者」の項を新設し、妊娠する可能性のある女性に対する注意事項を追記しました。

次のページに、妊娠中のアジルバ錠投与例において胎児への影響がみられた症例の概要を示します。

<参考文献（「23. 主要文献」の項に追記した文献）>

[1] 阿部真也 他：周産期医学. 2017；47：1353-1355.

[2] 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54.

◆ 妊娠中のアジルバ錠投与例において胎児への影響がみられた症例

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
母： 30代	高血圧 (糖尿病、 肥満)	20 mg (2日間) ↓ 40 mg (16日間)	母：なし 既往歴、患者の体質等：喫煙	
出生児： 不明			出生児：新生児腎不全、新生児低血圧、急性腎障害、低血圧、脳虚血、胎便吸引症候群、肺水腫、呼吸不全、低酸素性虚血性脳症	
			投与開始前	1 経妊 1 経産、喫煙あり、飲酒なし。 もともと月経不順があり妊娠に気づいていなかった。
			投与開始日	娩出の1ヵ月前に呼吸苦の悪化があり、高血圧、心不全、糖尿病の診断で本剤 (20mg/日)、ニフェジピン、アゾセミド、スピロラクソン、エンパグリフロジンの内服開始。
			投与3日目	本剤 (40mg/日) 増量。
			投与中止日 (投与17日目) (出生日)	腹痛と性器出血をきたし妊娠が判明、分娩となった。この日の服用をもって本剤中止。 <児の経過> 成熟度は New Ballard score 38 点で在胎 38 週相当だった。羊水混濁と努力呼吸があり胎便吸引症候群を疑ったが、徐々に呼吸努力は改善し酸素化も保たれていたため、室内気管理で ABPC/AZT (アンピシリン/アズトレオナム) の投与を行った。 入室時、血圧 60/29(40)mmHg であった (新生児の薬剤性低血圧)。血中 Cys-C 7.07mg/L、Cre 1.33mg/dL、BUN 19mg/dL で、腹部エコーにて腎皮質は輝度上昇し腎血流は拡張期途絶していた (新生児の急性腎不全)。母体の本剤内服による影響と思われたが、電解質異常や代謝性アシドーシスはなく、10%ブドウ糖液の維持輸液で観察。
			—	生後 24 時間後も無尿で、高カリウム血症を来したためフロセミド投与とグルコース・インスリン療法を開始。 生後 36 時間から肺水腫をきたし、DPAP (呼吸吸気変換方式気道陽圧法) 装着。昇圧と腎血流の改善目的に DOA (塩酸ドパミン) 4γ、ADH (抗利尿ホルモン) 0.001U/kg/min の投与を開始。
			中止3日後	利尿得られず、Cre 4.43mg/dL、BUN 28mg/dL まで上昇。挿管、人工呼吸管理、CHDF (持続的血液濾過透析) を導入。
			中止6日後	その後は徐々に自尿が得られるようになり、CHDF は終了。新生児の急性腎不全、新生児の薬剤性低血圧軽快。
			中止10日後	CHDF 終了後も自尿が維持でき、DOA/ADH は終了。
			中止15日後	撮像した頭部 MRI では、左大脳の laminar necrosis と両側側脳室前角周囲の深部白質に FLAIR 像低信号域 (新生児の脳虚血) を認め、低酸素性脳症と思われた。新生児の脳虚血未回復。
			中止16日後	経過中、時にミオクローヌス様の四肢のふるえやペダルを漕ぐような動きを認めたが、記録した脳波では異常所見は認めなかった。
			中止18日後	哺乳、体重増加は良好で、代謝性アシドーシスもなく、体重 3,414g で退院した。
			日付不明	胎便吸引症候群、肺水腫、呼吸不全、低酸素性脳症転帰不明。

臨床検査値

	投与中止日 (出生日)	中止3日後	中止13日後	中止18日後
血圧 (mmHg)	60/29, 60/40	75/55	70/45	-
Cys-C (mg/L)	7.07	-	-	-
血中クレアチニン (mg/dL)	1.33, 2.04	4.43	2.01	-
BUN (mg/dL)	15, 19	28	15	-
体重 (kg)	2.6	2.6	2.6	3.414

被疑薬：本剤

併用薬：ニフェジピン、アゾセミド、スピロラクソン、エンパグリフロジン、ランソプラゾール

◆ 電子添文の改訂（自主改訂）

「9.4 生殖能を有する者」の項の新設に伴い、「9.5 妊婦」の項を記載整備しました。また、「23. 主要文献」の項に、9.4 項の記載の根拠となった文献情報を追記しました。

【改訂前後表】（アジルバ錠／アジルバ顆粒）

改訂後	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。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 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。[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アンジオテンシン II 受容体拮抗剤や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、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355.</p> <p>2) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.</p> <p>3) アジルサルタンの薬物動態試験成績① (2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.3) (以降、同様に文献番号繰下げ)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) アジルサルタンの薬物動態試験成績① (2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.3) (以降、省略)</p>

部：追記又は変更、部：削除（自主改訂）

改訂理由

アジルバ錠／アジルバ顆粒の「9.5 妊婦」の項において、9.4 項に追記した「9.4.1 妊娠する可能性のある女性」の項との相互参照を追記しました。

また、RAS 阻害剤の一部には高血圧症以外の適応を有するものがあり、胎児・新生児等への影響が適応症によるリスクであるとの誤認を避けるため、「高血圧症の」の記載を削除し、9.4.1 項に追記した文言に合わせ、「や」を「又は」に記載整備しました。

「23. 主要文献」の項に、9.4 項の記載の根拠となった文献情報を追記しました。

【改訂前後表】（ザク拉斯配合錠）

改訂後	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。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 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、アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている<sup>3)</sup>。[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。  <del>—[2.2参照]—</del></p> <p>妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤や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、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている<sup>1)</sup>。</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355.</p> <p>2) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.</p> <p>3) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991 ; 42 (2) : 167-176. (以降、同様に文献番号繰下げ)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991 ; 42 (2) : 167-176. (以降、省略)</p>

部：追記又は変更、部：削除（自主改訂）

改訂理由

ザク拉斯配合錠の「9.5 妊婦」の項において、現行の電子添文で記載していた 2.2 項との相互参照の記載位置を変更し、アジルバ錠／アジルバ顆粒と同様に、9.4 項に追記した「9.4.1 妊娠する可能性のある女性」の項との相互参照を追記しました。

また、アジルバ錠／アジルバ顆粒と同様に、RAS 阻害剤の一部には高血圧症以外の適応を有するものがあり、胎児・新生児等への影響が適応症によるリスクであるとの誤認を避けるため、「高血圧症の」の記載を削除しました。その他、「や」を「又は」に記載整備するとともに、類薬の記載状況を踏まえ、「アジルサルタンを含む」の記載を削除しました。

アジルバ錠／アジルバ顆粒と同様に、「23. 主要文献」の項に、9.4 項の記載の根拠となった文献情報を追記しました。

弊社の医療関係者向け情報サイト (<https://www.takedamed.com>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。なお、以下の GS1 コードを「添文アプリ」で読み取ることで最新の電子添文をご確認いただけますので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。



(01)14987123152225

アジルパ錠／アジルパ顆粒



(01)14987123154243

ザクラ配合錠