

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 2mg：1錠中 ペリンドプリルエルブミン 2mg 含有 錠 4mg：1錠中 ペリンドプリルエルブミン 4mg 含有
一般名	和名：ペリンドプリルエルブミン 洋名：Perindopril Erbumine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1998年1月21日 薬価基準収載年月日：1998年4月17日 発売年月日：1998年4月20日 販売移管年月日：2008年4月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社 提携先：レラボラトワールセルヴィエフランス
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の添付文書（第2版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	2.用法及び用量…………… 11
1.開発の経緯…………… 1	3.臨床成績…………… 11
2.製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1.販売名…………… 2	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
2.一般名…………… 2	2.薬理作用…………… 17
3.構造式又は示性式…………… 2	
4.分子式及び分子量…………… 2	VII. 薬物動態に関する項目
5.化学名（命名法）…………… 3	1.血中濃度の推移・測定法…………… 23
6.慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3	2.薬物速度論的パラメータ…………… 27
7.CAS登録番号…………… 3	3.吸収…………… 27
	4.分布…………… 29
III. 有効成分に関する項目	5.代謝…………… 30
1.物理化学的性質…………… 4	6.排泄…………… 32
2.有効成分の各種条件下における安定性…………… 5	7.トランスポーターに関する情報…………… 32
3.有効成分の確認試験法…………… 6	8.透析等による除去率…………… 33
4.有効成分の定量法…………… 6	
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1.剤形…………… 7	1.警告内容とその理由…………… 34
2.製剤の組成…………… 8	2.禁忌内容とその理由…………… 34
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8	3.効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 35
4.製剤の各種条件下における安定性…………… 8	4.用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 35
5.調製法及び溶解後の安定性…………… 9	5.重要な基本的注意とその理由…………… 35
6.他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 9	6.特定の背景を有する患者に関する注意…………… 36
7.溶出性…………… 9	7.相互作用…………… 42
8.生物学的試験法…………… 10	8.副作用…………… 45
9.製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10	9.臨床検査結果に及ぼす影響…………… 52
10.製剤中の有効成分の定量法…………… 10	10.過量投与…………… 52
11.力価…………… 10	11.適用上の注意…………… 53
12.混入する可能性のある夾雑物…………… 10	12.その他の注意…………… 53
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 10	
14.その他…………… 10	IX. 非臨床試験に関する項目
V. 治療に関する項目	1.薬理試験…………… 54
1.効能又は効果…………… 11	2.毒性試験…………… 54

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	58
2.有効期間又は使用期限	58
3.貯法・保存条件	58
4.薬剤取扱い上の注意点	58
5.承認条件等	58
6.包装	58
7.容器の材質	59
8.同一成分・同効薬	59
9.国際誕生年月日	59
10.製造販売承認年月日及び承認番号	59
11.薬価基準収載年月日	59
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその内容	59
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	59
14.再審査期間	59
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16.各種コード	60
17.保険給付上の注意	60

X I. 文献

1.引用文献	61
2.その他の参考文献	63

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	64
2.海外における臨床支援情報	65

X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	68
2.その他の関連資料	69

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

コバシルは、セルヴィエ社（フランス）の Vincent らにより合成されたペリンドプリルエルブミンを主成分とする新規の経口アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。本剤は、各種動物モデルで経口投与により高い有効性と持続性を示すことが明らかになり、1988年より日本において臨床試験を開始した。その結果、1日1回投与で高血圧症全般に安定した降圧効果を示し、臨床で高い有用性が認められ、1998年1月に製造承認され、1998年4月高血圧症の効能で発売されている。

その後、2008年4月に製造承認が第一三共株式会社より協和発酵工業株式会社*に承継され国内における独占的販売権を得た。

※現：協和キリン株式会社

2.製品の治療学的・製剤学的特性

ペリンドプリルエルブミンはSH基を有さないプロドラッグであり、生体内で活性代謝物であるジアシド体のペリンドプリラートに変換され、持続的なアンジオテンシン変換酵素阻害作用を示す。本剤の主な特徴は以下のとおりである。

(1) 軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験において、降圧効果の「下降」による有効率は本剤群 69.5%であった¹⁾。

(「V.3.(2)臨床効果、(5)検証的試験」の項参照)

(2) 腎障害を伴う高血圧症患者を対照とした臨床試験では、降圧効果の「下降」による有効率は73.9%であり、重症高血圧症患者を対象とした臨床試験では、有効率は77.4%であった^{2,3)}。

(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)

(3) 降圧効果の持続性を示すトラフ/ピーク比は、約100%であった⁴⁾ (外国人データ)。

(「VI.2.(3)作用発現時間・持続時間」の項参照)

(4) コバシル錠 2mg 及び 4mg はそれぞれ錠径が 7.0、7.5mm である。

(「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」の項参照)

(5) 安全性

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。

・ 重大な副作用

血管浮腫（頻度不明）、急性腎障害（0.1%未満）、高カリウム血症（頻度不明）

・ その他の副作用（5%以上）

咳嗽（晩発性の咳を含む。）

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

コバシル錠[®]2mg、コバシル錠[®]4mg

(2) 洋名：

Coversyl[®] Tablets 2mg、4mg

(3) 名称の由来：

変換を意味する conversion と ACE 阻害剤の一般名の語尾のイルを用いて命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

ペリンドプリルエルブミン（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

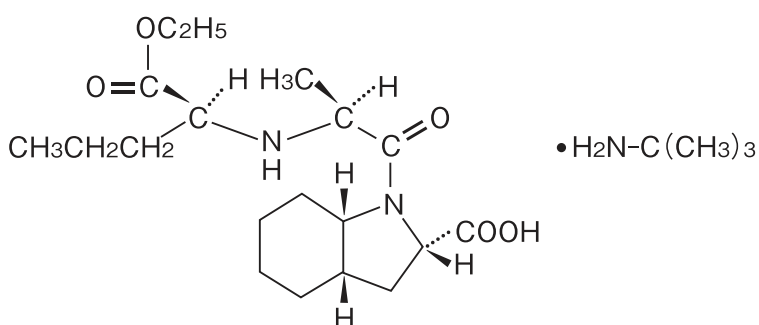
Perindopril Erbumine（JAN） perindopril（INN）

(3) ステム：

アンジオテンシン変換酵素阻害薬：-pril

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$

分子量：441.60

5.化学名（命名法）

(-)-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-*tert*-Butylammonium 1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]-octahydroindole-2-carboxylate (IUPAC 命名法による)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

DW-7950 (治験番号)

SED-9490 (治験番号)

7.CAS 登録番号

107133-36-8 (ペリンドプリルエルブミン)

82834-16-0 (フリー体ペリンドプリル)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。味はわずかに苦い。

(2) 溶解性：

溶解性：水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリル又はジエチルエーテルに溶けにくい。

溶 媒	溶解性 (日局による表現)	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
水	溶けやすい	2.0
エタノール (95)	溶けやすい	3.3
酢酸 (100)	溶けやすい	3.7
アセトニトリル	溶けにくい	744
ジエチルエーテル	溶けにくい	823

(測定温度 20±5℃)

(3) 吸湿性：

本品を、25℃、相対湿度 53～92%の各種条件下で 47 日間放置したところ、相対湿度 75%以下ではほとんど吸湿せず、80～85%に臨界相対湿度が存在することが確認された。なお、相対湿度 85%及び 92%においては吸湿し、水分は約 4%を示した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

156～161℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：5.8（二級アミン）、3.0（カルボキシル基）（測定法：吸光度法）

(6) 分配係数：

分配係数：*n*-オクタノール-ブリトン・ロビンソン緩衝液（pH7.0）；0.15（25℃）

pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
分配係数	0.12	1.20	1.67	1.42	0.56	0.15	0.06	0.04	0.03	0.03

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル：吸収極大 205nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}=198$)

pH：pH8.3（1→10）

結 晶 形：α 型

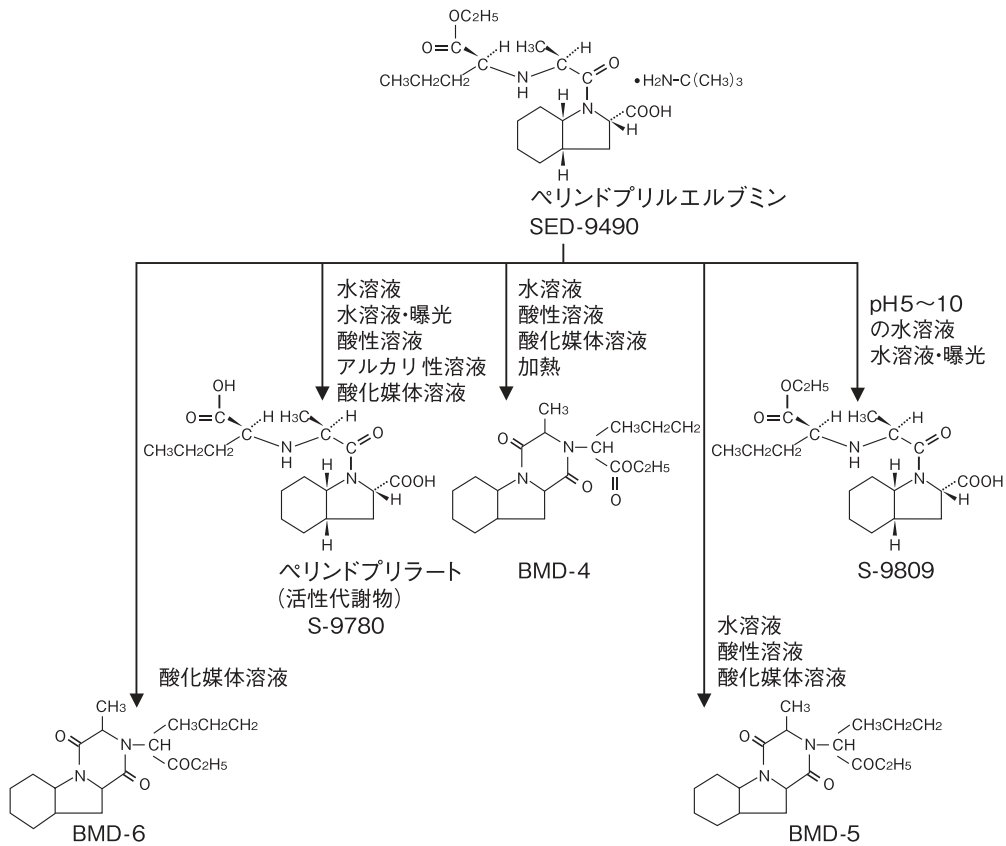
旋 光 性：左旋性 ($[\alpha]_D^{20} : -68.0^\circ$)

2.有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件				保存期間	結果	
	温度	湿度	光	容器			
長期保存試験	25℃	—	暗所	気密容器、ガラス瓶	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	気密容器、ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	気密容器 ガラス瓶	3 ヶ月	類縁物質 BMD-4 の微量増加を認めた。
		60℃				2 ヶ月	
	湿度	25℃	75%RH	暗所	開放容器 ガラス瓶 蓋開放	6 ヶ月	
		25℃	93%RH			2 週間	
	光	25℃	—	白色蛍光灯 1000lx	開放容器 ガラスシャーレ 蓋開放	50 日間	
蛍光ケミカルランプ 0.35mW/cm ²				7 日間			

2) 強制分解による生成物



3.有効成分の確認試験法

定性反応、赤外吸収スペクトル測定法







4.有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	コバシル錠 2mg	コバシル錠 4mg
直径 (mm)	7.0	7.5
厚さ (mm)	2.2	2.7
重量 (g)	約 0.105	約 0.147
表面		
裏面		
側面		
色調 剤皮	淡黄色 素錠	白色～微黄白色 素錠
識別コード	KH220 (錠剤本体、PTP シートに表示)	KH221 (錠剤本体、PTP シートに表示)

(2) 製剤の物性：

含量均一性試験

本品は日局一般試験法含量均一性試験法により試験するとき、これに適合する。

(3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	コバシル錠 2mg	コバシル錠 4mg
有効成分	1錠中ペリンドプリルエルブミン 2mg	1錠中ペリンドプリルエルブミン 4mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の概要

製剤	保存条件		保存期間	保存形態	結果
	温度	湿度			
2mg錠	25±2℃	60±5%RH	36箇月	PTP包装 100錠	規格内
4mg錠				バラ包装/プラボトル 500錠	

測定項目：性状（外観）、純度試験、溶出性、含量等

〈参考：未包装状態の安定性〉

製 剤	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
2mg錠	40°C/75%RH	シャーレ開放	1ヵ月	安定であった
4mg錠				
2mg錠	30°C/75%RH		3ヵ月	
4mg錠				
2mg錠	25°C/75%RH		6ヵ月	
4mg錠				
2mg錠	D65 ランプ		60万lx・h	
4mg錠				
2mg錠			120万lx・h	
4mg錠				

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7.溶出性

日局一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行うとき、本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

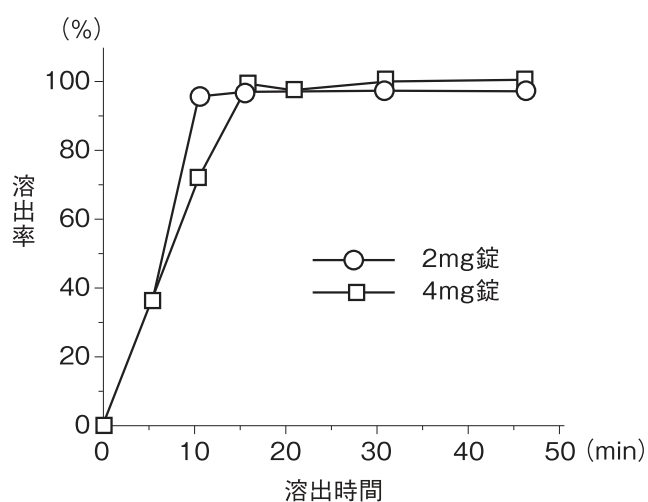
（条件） 回転数：75rpm

試験液：水

試験液量：500mL

時間：30分

定量法：製剤中の有効成分の定量法の操作条件と同じ



(溶出率平均値) 2mg 錠 98~100%
4mg 錠 99~100%

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

定性反応、薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の長期保存及び高熱、高湿度、高輝度などの苛酷条件下によって認められた分解生成物は BMD-4 と活性代謝物である S-9780 である（構造式は「Ⅲ.2.2 強制分解による生成物」の項参照）。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはペリンドプリルエルブミンとして2～4mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大量は8mgまでとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

1. 有効性及び安全性に関する試験

<国内後期第Ⅱ相試験（単独療法）>

軽・中等症本態性高血圧症患者102例を対象に、1日1回朝食後、本剤2～8mgを10週間経口投与したとき、降圧効果の「下降」による有効率は77.8%（70/90例）であった⁵⁾。

副作用発現頻度は10.0%（9/90例）であった。主な副作用は、咳6.7%（6/90例）であった。

5) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 75-97

<国内第Ⅲ相試験（単独療法）>

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、ACE阻害薬のエナラプリルを対照とした二重盲検比較試験を実施した。1日1回朝食後、本剤（125例）2～8mgまたはエナラプリル（125例）5～20mgを12週間経口投与したとき、降圧効果の「下降」による有効率は本剤群69.5%（82/118例）、エナラプリル群55.6%（65/117例）であった¹⁾。

副作用発現頻度は本剤群で11.9%（14/118例）、エナラプリル群で18.8%（22/117例）であった。本剤群で認められた主な副作用は、咳5.9%（7/118例）、発疹及びそう痒感各1.7%（2/118例）であった。

1) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1997; 13: 4259-4297

<国内長期投与試験（単独・併用療法）>

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において長期投与が可能と判断された症例86例（単独療法45例、併用療法41例）について、1日1回、本剤2～8mgを1年間（後期第Ⅱ相試験を含む）投与した。その結果、降圧効果の「下降」による有効率は単独療法78.0%（32/41例）、併用療法94.7%（36/38例）であった⁶⁾。

副作用発現頻度は 8.6% (7/81 例) であった。主な副作用は、咳 7.4% (6/81 例) であった。

6) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 141-166

<国内後期第Ⅱ相試験（サイアザイド系利尿薬併用療法）>

軽・中等症本態性高血圧症患者 39 例を対象に、1 日 1 回朝食後、本剤 2～8mg 及びサイアザイド系利尿薬を 10 週間併用経口投与した。その結果、降圧効果の「下降」による有効率は 80.0% (28/35 例) であった⁷⁾。

副作用発現頻度は 17.1% (6/35 例) であった。主な副作用は、咳 14.3% (5/35 例) であった。

7) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 99-118

<国内後期第Ⅱ相試験（カルシウム拮抗薬併用療法）>

軽・中等症本態性高血圧症患者 46 例を対象に、1 日 1 回朝食後、本剤 2～8mg 及びカルシウム拮抗薬を 10 週間併用経口投与した。その結果、降圧効果の「下降」による有効率は 82.1% (32/39 例) であった⁸⁾。

副作用発現頻度は 20.5% (8/39 例) であった。主な副作用は、咳 15.4% (6/39 例)、耳鳴 5.1% (2/39 例) であった。

8) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 119-139

<国内臨床試験（重症高血圧症患者）>

重症高血圧症患者 39 例を対象に、1 日 1 回朝食後、本剤 2～8mg を 4～8 週間経口投与したとき、降圧効果の「下降」による有効率は 77.4% (24/31 例) であった³⁾。

副作用発現頻度は 16.1% (5/31 例) であった。主な副作用は、咳 16.1% (5/31 例) であった。

3) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 187-203

<国内臨床試験（腎機能障害患者）>

腎障害を伴う高血圧症患者 30 例^{注)}を対象に、1 日 1 回朝食後、本剤 2～8mg を 4～8 週間経口投与したとき、降圧効果の「下降」による有効率は 73.9% (17/23 例) であった²⁾。

副作用発現頻度は 8.7% (2/23 例) であった。認められた副作用は、咳及びふらつき各 4.3% (1/23 例) であった。

注) 以下のいずれかの基準を満たす高血圧症患者

- ・血清クレアチニン値が 1.5 以上 3.0mg/dL 未満
- ・腎実質性疾患として診断が確定し、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満

2) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 167-186

(3) 臨床薬理試験：

(1) 健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験

① 単回投与⁹⁾

健康成人男子を対象として本剤 2mg、4mg、8mg、12mg を各 6 例に単回経口投与した。投与は空腹時としたが、8mg については食後投与も行い食事の影響

を併せて検討した。その結果、血圧及び脈拍数に臨床的意義のある変化は見られず、血清 ACE 阻害作用に対する食事の影響もほとんど認められなかった。

注) 本剤の高血圧症に承認されている用法及び用量は「ペリンドプリルエルブミンとして 2～4mg を 1 日 1 回経口投与する」である。1 日最大量は 8mg までである。

9) 安原一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 3-26

② 反復投与¹⁰⁾

健康成人男子 7 例に本剤 4mg を 1 日 1 回 14 日間朝食後経口投与したが、単回投与と同様の結果が得られた。また、本剤及びその活性代謝物のペリンドプリラートの血中動態、尿中排泄からみて本剤の反復投与による蓄積はないものと考えられた。

10) 安原一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 27-43

(2) 高血圧症患者における臨床薬理試験^{11~14)}

高血圧症患者を対象とした各種臨床薬理試験を実施し、ペリンドプリルが心血行動態¹²⁾、血清脂質¹⁴⁾、耐糖能¹³⁾に悪影響を及ぼさないこと、心肥大改善作用¹¹⁾を有することなどが明らかにされている。

11) 松下哲ほか：薬理と治療. 1994; 22: 1503-1513

12) 築山久一郎ほか：臨床医薬. 1994; 10: 205-214

13) 内田健三ほか：臨床医薬. 1994; 10: 227-238

14) 石川雄一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 239-252

(4) 探索的試験：

(1) パイロット試験¹⁵⁾

軽・中等症本態性高血圧症の外来患者 60 例（男性 22 例、女性 38 例；年齢 36～74 歳）を対象に治療期を 8～10 週間として、本剤を 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与は 1mg から始めて十分な降圧が得られず副作用がない場合は、2 週間隔で 2mg、4mg、8mg と段階的に増量した。

投与量別累積有効（下降）率は、1mg で 13.3%、2mg までで 43.3%、4mg までで 65.0%、8mg までで 75.0%であった。

15) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 59-74

(2) 後期第Ⅱ相試験

① 単独投与試験⁵⁾

軽・中等症本態性高血圧症 102 例（除外 12 例、解析対象 90 例）を対象に治療期を 10 週間として、本剤を 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与は 2mg から開始し、十分な降圧効果が得られず、かつ本剤に対して忍容性が良好であると判断された場合には 4mg、8mg と段階的に増量した。

降圧効果（下降率）は判定不能を含めた場合 77.8%、（判定不能を除いた場合 80.5%、以下同様）であった。投与量別累積降圧効果（下降率）は 2mg で 31.1%（32.2%）、4mg までで 65.6%（67.8%）、8mg までで 77.8%（80.5%）であった。

5) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 75-97

② サイアザイド系利尿剤併用投与試験⁷⁾

軽・中等症本態性高血圧症患者 39 例（除外 4 例、解析対象 35 例）を対象にサイアザイド系利尿剤を併用し、本剤を 1 日 1 回朝食後 2～8mg 投与し、治療期を 10 週間として多施設オープン試験を行った。本剤の降圧効果（下降率）は、判定不能を含めた場合 80.0%、（判定不能を除いた場合 82.4%、以下同様）であった。投与量別累積降圧効果（下降率）は、2mg で 40.0%（41.2%）、4mg までで 65.7%（67.6%）、8mg までで 80.0%（82.4%）であった。

7) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 99-118

③ カルシウム拮抗薬併用投与試験⁸⁾

軽・中等症本態性高血圧症患者 46 例（除外 7 例、解析対象 39 例）を対象にカルシウム拮抗薬を併用し、本剤を 1 日 1 回朝食後 2～8mg 投与し、治療期を 10 週間として多施設オープン試験を行った。本剤の降圧効果（下降率）は、判定不能を含めた場合 82.1%、（判定不能を除いた場合 84.2%、以下同様）であった。投与量別累積降圧効果（下降率）は、2mg で 28.2%（28.9%）、4mg までで 61.5%（63.2%）、8mg までで 82.1%（84.2%）であった。

8) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 119-139

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁾

軽・中等症本態性高血圧症に対し、ペリンドプリル 2mg 及びエナラプリル（対照薬）5mg を初回投与量とし、降圧効果が不十分で、かつ試験薬に対して忍容性が良好であると判断される場合には、本剤は 4、8mg、エナラプリルは 10、20mg と増量し、1 日 1 回朝食後経口投与により、治療期を 12 週間として二重盲検群間比較試験を実施した。

ペリンドプリルの降圧効果（下降率）は、判定不能を含めた場合 69.5%、（判定不能を除いた場合 78.8%、以下同様）であった。投与量別累積降圧効果（下降率）は、2mg で 32.2%（36.5%）、4mg までで 53.4%（60.6%）、8mg までで 69.5%（78.8%）であった。

1) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1997; 13: 4259-4297

3) 安全性試験：

長期投与試験⁶⁾

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（単独投与、サイアザイド系利尿剤併用投与、Ca 拮抗薬併用投与の 3 試験）終了時に、長期投与が可能とされた症例について引き続き、合計 1 年間の長期投与試験を実施した。用法・用量は後期第Ⅱ相試験により継続したが、状況により 1 日 1 回 2～8mg の範囲で増減した。全症例は 86 例で、解析対象は 81 例（単独療法 42 例、併用療法 39 例）であった。

その結果、本剤は軽・中等症本態性高血圧症に対し、単独あるいは他の降圧剤（サイアザイド系利尿剤、Ca拮抗薬）との併用による長期治療において、安全性に特に問題なく安定した降圧効果が得られることが確認された。

6) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 141-166

4) 患者・病態別試験：

① 腎障害を伴う高血圧症

a) 腎障害を伴う高血圧症患者（1）²⁾

腎障害を伴う高血圧症患者 30 例（除外 7 例、解析対象 23 例）に、1 日 1 回朝食後本剤を 2～8mg 投与し、治療期を外来 4～8 週間、入院 2～4 週間として、多施設オープン試験を行った。その結果、本剤は腎機能が正常な軽・中等症本態性高血圧症と同様に、腎障害を伴う高血圧症に対しても、1 日 1 回 2～8mg の用法・用量で高い有用性を示す降圧剤であると考えられた。

2) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 167-186

b) 腎障害を伴う高血圧症患者（2）¹⁶⁾

腎障害を伴う高血圧症患者 8 例（除外 1 例、解析対象 7 例）を対象に本剤の薬物動態及び有用性について検討した。用法・用量は、本剤 2mg を 1 日 1 回朝食後経口投与とし、治療期を 7 日間とした。腎機能が低下していた患者では、反復投与により活性代謝物のペリンドプリラートの C_{max} 及び AUC の明らかな上昇が認められた。血圧は収縮期、拡張期ともに有意に下降したが、脈拍数には変化はみられなかった。

16) 多川斉ほか：薬理と治療. 1994; 22: 1489-1501

② 重症高血圧症³⁾

ACE 阻害剤以外の降圧剤 1 剤以上で治療しても、拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す重症高血圧症患者 39 例（除外例 8 例、解析対象 31 例）を対象として、本剤を 1 日 1 回朝食後 2～8mg 投与し、治療期を外来 4～8 週間、入院 2～4 週間として多施設オープン試験を行った。その結果、重症高血圧症において 1 日 1 回 2～8mg 投与により、軽・中等症本態性高血圧症と同様に高い有用性を示す薬剤であることが明らかにされた。

3) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 187-203

③ 老年の本態性高血圧症

老年（平均年齢 76.0 歳、4 例）及び壮年（平均年齢 52.3 歳、3 例）の軽・中等症本態性高血圧症患者に本剤 4mg を 1 日 1 回、8 日間投与した。血圧は、老年者、壮年者ともにペリンドプリルの投与により有意に下降したが、脈拍数には変化はみられなかった。

(社内資料)

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

■有効性

使用成績調査では承認時までの判定基準と異なる降圧効果・安全性両面から評価された「有用度」を採用しており、有用率は65.8%であった。そこで、承認時までの調査と同様の選択基準で症例を抽出し、同様の判定基準で有効率を算出したところ、使用成績調査の有効率は75.4%（1,303/1,728例）で、承認時までの調査での有効率（77.1%：394/511例）とほぼ同様の成績であった。また、有効性に影響を及ぼす要因について背景要因別に検討した結果、特筆すべき問題点は認められなかった。さらに、特別調査として実施した長期使用に関する調査においては、長期（1年以上）にわたり良好な血圧コントロールが可能であることが確認された。また、家庭血圧計を用いた早朝血圧上昇抑制効果の検討においては、他の降圧薬で降圧効果が不十分であった本態性高血圧症の早朝血圧上昇例に本剤を併用投与することにより、24時間持続的に血圧をコントロールできることが確認された。脳卒中合併高血圧症患者に対し本剤を基礎治療とし、利尿薬（サイアザイド系、非サイアザイド系）を併用した際の降圧効果の検討では、本剤単独療法で十分な降圧効果が得られなかった症例に対し、利尿薬併用は降圧目標達成に有効であることが示された。

■安全性

使用成績調査における副作用発現率は13.3%（841/6,330例）であった。うち臨床検査値異常変動の発現率は2.4%であったことを勘案すると、副作用発現率は、承認時までの調査と同程度と考えられた。主な発現症状は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」「臨床検査」「神経系障害」であり、副作用の種類については承認時までの調査とほぼ同様であったが、「皮膚および皮下組織障害」においては、承認時までの調査に比べ使用成績調査での発現率は低かった。また、副作用発現に影響を及ぼす要因について患者背景別に検討を行った結果、特筆すべき問題点は認められなかった。さらに、特別調査として実施した長期使用に関する調査においても、長期使用が原因となる特徴的な副作用は認められず、家庭血圧計を用いた早朝血圧上昇抑制効果の検討でも安全性に関して特に問題となる点は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤

アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、キナプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、カプトプリル、トランドラプリル、エナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル水和物

2. 薬理作用

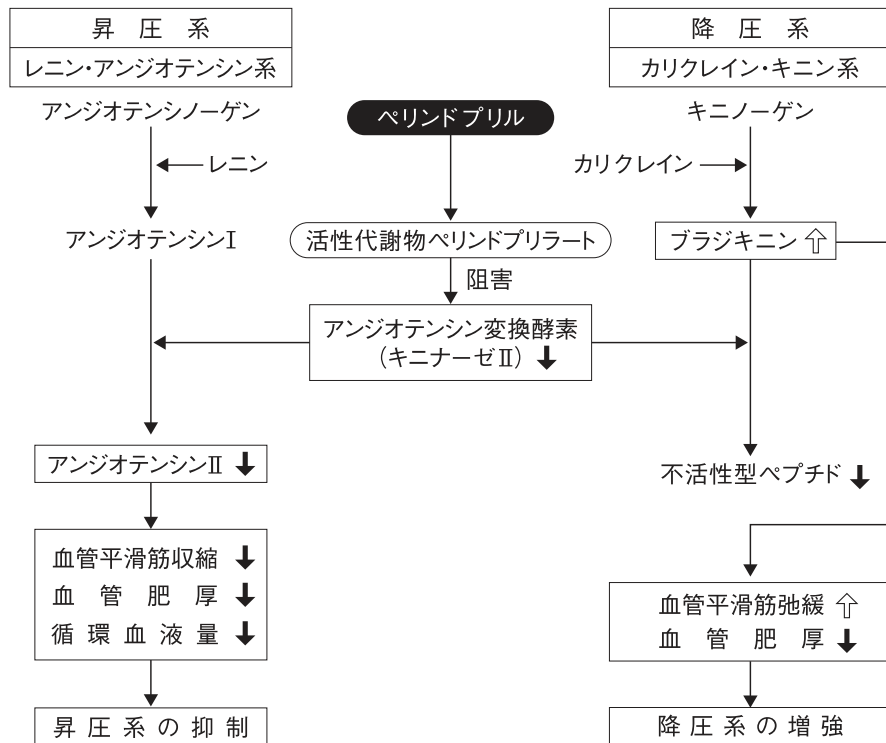
(1) 作用部位・作用機序：

作用部位

主に血中・組織（血管壁など）中のアンジオテンシン変換酵素（ACE）、ブラジキニン分解酵素（キニナーゼⅡ）

作用機序

ペリンドプリルエルブミンはプロドラッグであり、経口吸収後ジアシド体（ペリンドプリラート）に加水分解され、このジアシド体が血中及び組織中のアンジオテンシン変換酵素（ACE）を特異的に阻害し、昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制し、末梢血管抵抗を減少させる。更に ACE はブラジキニンの分解酵素であるキニナーゼⅡと同一酵素であるため、ペリンドプリラートはブラジキニンの分解を抑制し、降圧作用を増強する。ペリンドプリルエルブミンの降圧作用は、ACE の特異的阻害によるアンジオテンシンⅡを介する昇圧系の抑制とキニン類を介した降圧系の増強によるものと考えられる。



[↓:抑制 ↑:促進]

ペリンドプリルの降圧作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用

1) ペリンドプリルの活性代謝物であるペリンドプリラートは、ヒト血清 ACE に対してエナラプリラートに比べ強い阻害作用を示した。(in vitro)¹⁷⁾

ヒト血清 ACE 阻害作用

	IC ₅₀
ペリンドプリラート	1.9nmol/L
エナラプリラート	4.5nmol/L

2) 高血圧自然発症ラット（SHR）にペリンドプリル、エナラプリルを経口投与し、投与後 24 時間後まで経時的に採血した血漿中 ACE に対する活性阻害作用は、ペリンドプリル 1mg/kg とエナラプリル 3mg/kg がほぼ同等の最大阻害作用（約 96%）を示した。また ACE 活性が薬物投与前値の 50%に回復するまでの作用持続時間は、ペリンドプリル 1mg/kg で約 12 時間、3mg/kg で 24 時間以上、エナラプリル 1mg/kg で約 4 時間、3mg/kg で約 8 時間であった¹⁸⁾。

3) 健常成人にペリンドプリルを 2mg、4mg、8mg 経口投与したところ、いずれの投与量においても投与後 1～2 時間以内に平均 50%以上の ACE 活性阻害が認められ、2mg では投与 12 時間後に 66%、4mg では投与 6 時間後に 87%、8mg では投与 6 時間後に 97%の最大平均阻害率をそれぞれ示した。

その後同活性は徐々に回復したが、投与 24 時間後の平均阻害率は最小量の 2mg においても 50%をやや上回り、4~8mg では約 70~80%であった⁹⁾。

2. ブラジキニンの血流増加に対する増強作用¹⁹⁾

麻酔犬にブラジキニンを経脈内投与し、さらにペリンドプリルを経脈内投与するとブラジキニンによる大腿動脈血流の増加作用を用量依存的かつ有意に増強した。

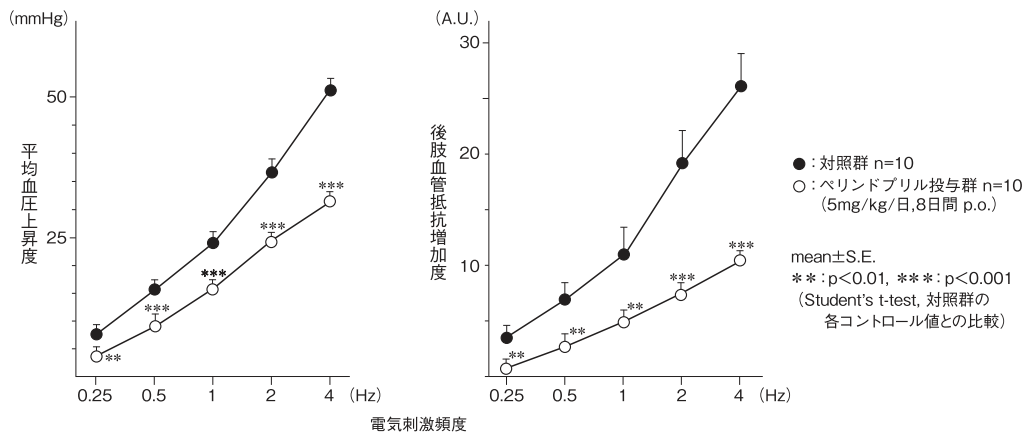
ブラジキニン 投与量	大腿動脈血流増加 (ΔmL/min)		
	投与前	ペリンドプリル	
		0.03mg/kg i.v.	0.1mg/kg i.v.
1ng	13 ± 5	63 ± 15*	88 ± 17*
3ng	56 ± 14	141 ± 23*	201 ± 18*
5ng	107 ± 23	193 ± 27*	263 ± 22*
10ng	205 ± 26	268 ± 30	318 ± 33*

mean±S.E., n=8

* : p < 0.05 (Newman-Keuls test, ペリンドプリル投与前値との比較)

3. 交感神経活性に対する抑制作用²⁰⁾

脊髄破壊 SHR において、脊髄の電気刺激による昇圧反応及び緒後肢血管収縮反応は、ペリンドプリルにより有意に抑制された。このことから、ACE 阻害作用を介した交感神経系に対する抑制も、ペリンドプリルの降圧作用機序に一部関与しているものと考えられた。



脊髄破壊 SHR におけるペリンドプリルの脊髄電気刺激頻度を増加した時の平均血圧及び後肢血管抵抗の変化

4. アンジオテンシン I 昇圧反応の抑制作用^{18, 19)}

ラットへの経口投与及び静脈内投与によって、外因性アンジオテンシン I による昇圧反応を抑制した。

各種動物 (ウサギ、ラット、イヌ等) への静脈内投与においてペリンドプリル、ペリンドプリラート、エナラプリル、エナラプリラートは、アンジオテンシン I の昇圧反応を抑制し、ペリンドプリラートはエナラプリラートより強い抑制作用を示した。イヌへの静脈内投与で外因性ブラジキニンによる大腿動脈血流増加作用を用量依存的に増強した。

5. 降圧作用

- 1) ペリンドプリルは2腎性1クリップ型高血圧ラット (RHR) において1mg/kgを4週間、連続経口投与することにより投与前と比べ有意な降圧作用を示し、4週間投与後では正常血圧ラットの血圧値まで血圧を低下させた。一方、正常血圧ラットにおいては有意な血圧変化を示さなかった²¹⁾。
- 2) SHR、2腎性1クリップ型高血圧犬において、連続投与による降圧作用の減弱は認められず、また、断薬後の血圧のリバウンド現象もみられなかった。
ペリンドプリルは2腎性1クリップ型高血圧犬 (RHD) において、3mg/kgを5日間連続経口投与することにより、投与期間中ほぼ同程度の強さの血圧低下作用を示し、連続投与による作用の増強や減弱はみられなかった。また、投与終了後の断薬による血圧のリバウンド現象もみられなかった。
- 3) ペリンドプリルはSHRにおいて、ヒドロクロチアジドとの併用投与により、降圧効果を増強した。
一方、心拍数に有意な変化はなかった。
同様にペリンドプリルは、SHRにおいて、ニトレンジピンの併用投与により降圧効果の増強を示し、心拍数は、ニトレンジピン単独時に比較し、有意な差はなかった²²⁾。
- 4) SHRにおいて用量依存的、かつ24時間持続する降圧作用を示し、エナラプリルの約1/3~1/10の用量で同様の効果を示した¹⁸⁾。

6. 循環動態に及ぼす影響

1) 全身循環に及ぼす影響²⁰⁾

SHRを用いた実験で心臓、腎臓等の主要組織の血流を低下させず、更に心拍数や心拍出量に影響を及ぼすことなく総末梢血管抵抗を減少し血圧を下降させた。ペリンドプリルは、SHRにおいて、5mg/kgを8日間連続経口投与した群では対照群に比較し、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は有意に低下したが、降圧に伴う反射性頻脈は認められなかった。また心拍出量はほとんど変化なく、総末梢血管抵抗は47%有意に減少した。各種臓器血流量は増加する傾向がみられ、血管抵抗は全ての臓器で有意に減少した。

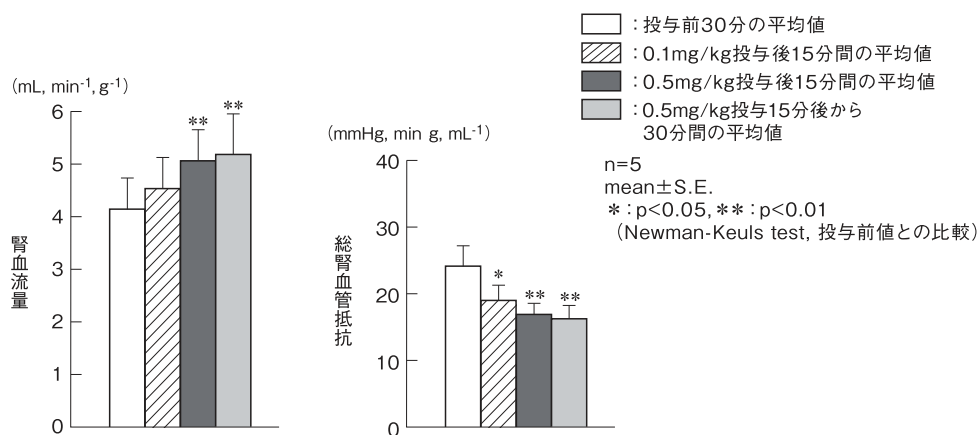
2) 腎循環に及ぼす影響

- a) 4週齢及び16週齢のWKY (正常血圧ラット) 及びSHRにおいて、ペリンドプリル3mg/kg単回経口投与により血圧は有意に下降した。また腎血流量、糸球体ろ過量は増加し、腎血管抵抗は有意に低下した²³⁾。
- b) 麻酔犬において、ペリンドプリラート0.1mg/kg及び0.5mg/kgの腎動脈内投与により、血圧は有意に下降したが、心拍数に変化はみられなかった。腎血流量は用量依存的に増加したが、糸球体ろ過量、糸球体ろ過率、尿量、尿中Na及びK排泄量に有意な変化はみられなかった。また、ペリンドプリラートは総腎血管抵抗を用量依存的に低下させた²⁴⁾。

麻酔犬におけるペリンドプリラートの血圧、心拍数、尿量及び尿中 Na 及び K 排泄に及ぼす影響

	ペリンドプリラート投与群 (n = 5)			
	投与前 ¹⁾	0.1mg/kg ²⁾	0.5mg/kg ²⁾	投与後 ³⁾
平均血圧 (mmHg)	95 ± 8	89 ± 8*	87 ± 8*	83 ± 8**
心拍数 (拍/分)	185 ± 18	181 ± 18	185 ± 18	182 ± 18
尿量 (μL/min/g)	3.19 ± 0.5	4.36 ± 0.8	4.33 ± 1.1	3.40 ± 0.7
尿中 N ⁺ 排泄量 (μEq/min/g)	0.83 ± 0.3	1.13 ± 0.3	1.10 ± 0.3	0.93 ± 0.3
尿中 K ⁺ 排泄量 (μEq/min/g)	0.31 ± 0.1	0.33 ± 0.1	0.37 ± 0.1	0.33 ± 0.1

* : p<0.05、** : p<0.01 (Newman-Keuls test、投与前値との比較) mean±S.E.
 1) ペリンドプリラート投与前 30 分間の平均値
 2) ペリンドプリラート 0.1 あるいは 0.5mg/kg 腎動脈内投与後 15 分間の平均値
 3) ペリンドプリラート 0.5mg/kg 投与 15 分後から 30 分間の平均値



麻酔犬におけるペリンドプリラートの腎血流量及び腎血管抵抗に及ぼす影響

3) 脳循環に及ぼす影響²⁵⁾

ペリンドプリルの 1~8mg/kg、1 日 1 回 11 週間連続腹腔内投与により、2 腎性 1 クリップ型高血圧ラット (RHR) では、正常血圧ラットに比較して、平均動脈圧、脳血管抵抗及び脳血流自動調節下限閾の有意な上昇が認められた。ペリンドプリルの投与により平均動脈圧は下降したが、脳血流量は維持された。また脳血流自動調節の下限閾は正常血圧ラットの下限閾に近づいた。

RHR におけるペリンドプリルの脳循環に及ぼす影響

	正常血圧ラット (n=12)	RHR 対照群 (n=6)	RHR ペリンドプリル投与群 (n=12)
平均動脈圧基準値 (mmHg)	108 ± 2	154 ± 6*	113 ± 2 [#]
脳血流量 (mL/100g/分)	86 ± 3	82 ± 3	85 ± 4
脳血管抵抗 (mmHg/mL/100g/分)	1.26 ± 0.04	1.88 ± 0.06*	1.33 ± 0.04
脳血流自動調節下限閾 (mmHg)	70	150*	90

* : p<0.05 (Scheffé test、正常血圧ラットとの比較) mean±S.E.
[#] : p<0.05 (Scheffé test、RHR 対照群との比較)

7. 血管リモデリング及び心肥大に対する作用

- 1) 2腎性1クリップ型高血圧ラットに連続経口投与したとき、高血圧性心肥大の抑制及び動脈コンプライアンスの改善が認められた^{21, 26)}。
- 2) 本態性高血圧症患者に1日1回連続経口投与したとき、高血圧性心肥大の抑制、大動脈コンプライアンス(外国人データ)及び細い動脈の血管リモデリング(外国人データ)の改善が認められた^{11, 27, 28)}。

8. 心血管組織におけるACE阻害作用

SHRにおいてペリンドプリル 3mg/kg/日連続経口投与により、腎臓、大動脈、心臓の血清ACE活性及び心血管組織ACE活性を有意に抑制した²⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

降圧効果の持続性(トラフ/ピーク比)

本態性高血圧症患者において、通常用量の1日1回経口投与により血圧の日内プロフィール及び変動幅に影響を与えることなく24時間安定した降圧効果を示した³⁰⁾。また、トラフ/ピーク比は本態性高血圧症患者を対象とした単盲検比較試験においてエナラプリルの約70%に対し、本剤では約100%であった⁴⁾(外国人データ)。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

0.8～0.9 時間⁹⁾ (未変化体)

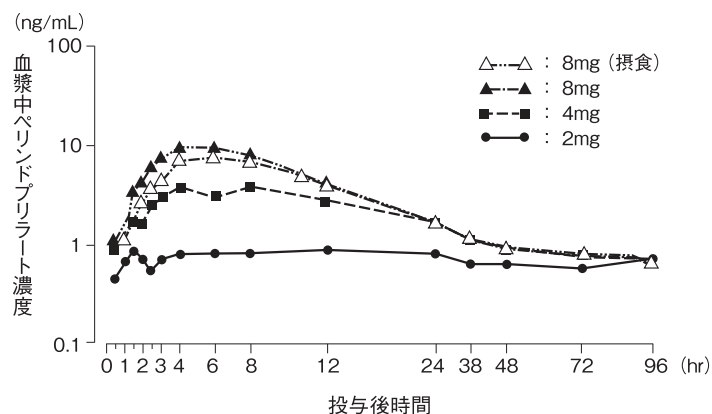
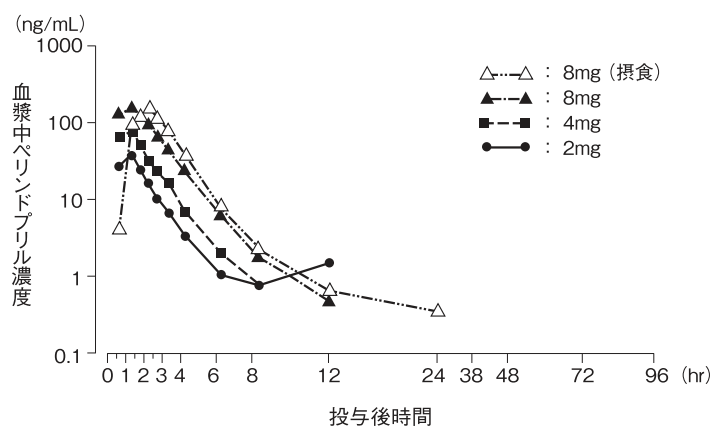
5.0～10.7 時間⁹⁾ (活性代謝物)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1. 単回投与⁹⁾

健常成人男子の空腹時にペリンドプリル 2mg、4mg、8mg を単回経口投与した結果、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.8～0.9 時間 (t_{max}) で最高値 (C_{max}) 44.6, 87.9, 205.7ng/mL に達し、その後速やかに消失した。また、摂食下でペリンドプリル 8mg を単回経口投与し、食事の影響の有無を検討したところ、摂食による影響はほとんど認められなかった。

一方、活性代謝物ペリンドプリラートの血漿中濃度は、投与後 5.0～10.7 時間で最高値 1.0, 3.7, 9.0ng/mL に達し、その後 2 相性を示しつつ緩徐に低下した。



健常成人男子にペリンドプリル 1 日 1 回単回経口投与したときのペリンドプリルのパラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
2mg	44.6 ± 11.5	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	76.7 ± 19.0
4mg	87.9 ± 19.2	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.2	166.4 ± 41.8
8mg	205.7 ± 40.9	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.1	404.7 ± 82.0
8mg*	170.9 ± 29.3	1.8 ± 0.4	0.9 ± 0.3	408.1 ± 76.7

(mean±S.D., n=6)

* 摂食後

健常成人男子にペリンドプリル 1 日 1 回単回経口投与したときのペリンドプリラートのパラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
2mg	1.0 ± 0.1	10.7 ± 7.3	—	—	16.7 ± 3.0	38.3 ± 17.8
4mg	3.7 ± 2.1	7.0 ± 1.7	2.7 ± 0.9	57.3 ± 5.7	54.5 ± 17.4	117.6 ± 15.6
8mg	9.0 ± 5.0	5.0 ± 1.1	3.4 ± 0.5	105.4 ± 50.1	98.7 ± 34.7	161.6 ± 42.6
8mg*	7.3 ± 3.5	5.7 ± 0.8	4.2 ± 0.5	114.4 ± 37.9	85.3 ± 28.0	143.2 ± 43.8

(mean±S.D.)

* 摂食後

n=6 (ただし t_{1/2} については 4mg が n=3、8mg が n=4)

2. 反復投与¹⁰⁾

健常成人男子にペリンドプリル 4mg を 1 日 1 回 14 日間連続経口投与すると定常状態は 7 日目までに到達した。

健常成人男子にペリンドプリル 1 日 1 回 4mg を連続経口投与したときのペリンドプリルのパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
1 日目	62.7 ± 12.3	1.4 ± 0.5	161.5 ± 40.1
7 日目	81.1 ± 25.8	1.4 ± 0.6	177.4 ± 52.4
14 日目	84.9 ± 12.6	1.1 ± 0.6	197.6 ± 71.0

(mean±S.D., n=7)

健常成人男子にペリンドプリル 1 日 1 回 4mg を連続経口投与したときのペリンドプリラートのパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
1 日目	3.4 ± 1.3	1.4 ± 0.2	7.7 ± 2.1	49.8 ± 13.5
7 日目	6.9 ± 1.7	1.7 ± 0.5	4.6 ± 1.0	78.5 ± 11.7
14 日目	7.2 ± 2.0	1.9 ± 0.5	4.9 ± 1.1	89.5 ± 17.9

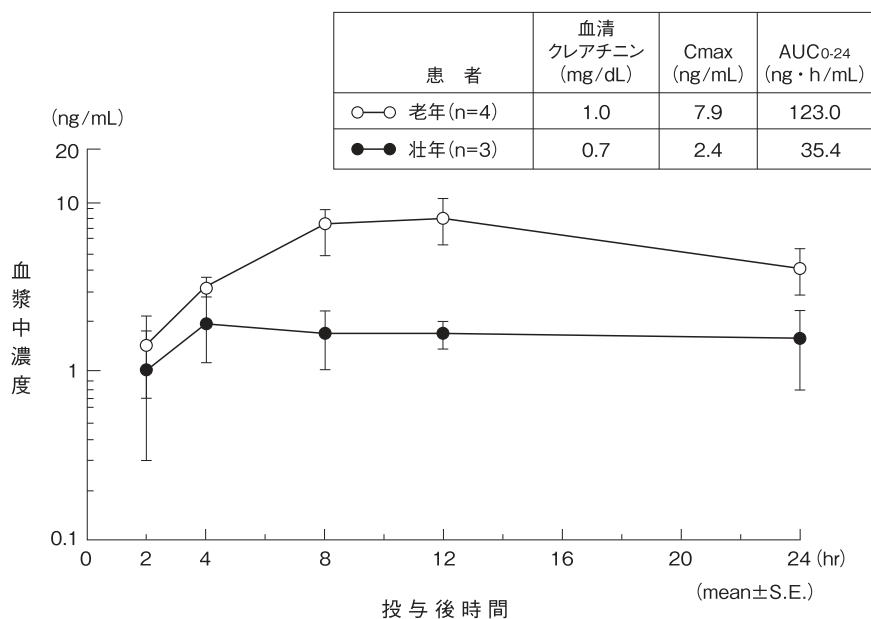
(mean±S.D., n=7)

3. 患者における検討

1) 老年の本態性高血圧症患者

老年の本態性高血圧症患者 4 例 (平均年齢 76.0 歳) と壮年の同患者 3 例 (平均年齢 52.3 歳) にペリンドプリル 4mg を単回経口投与した。未変化体の血漿中濃度の C_{max} は老年群が 92.3ng/mL、壮年群が 31.6ng/mL であった。活性代謝物の血漿中濃度でも老年群が高く、C_{max} は老年群で 7.9ng/mL、壮年群で 2.4ng/mL であった。老年患者の血漿中濃度は壮年群に比し高かった。欧州でも同様に老年患者の血漿中濃度が高いことが知られており、老年ではペリンドプリラートの腎クリアランスが低下する傾向にあることが指摘されている。

(「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照)



老年及び壮年の本態性高血圧症患者にペリンドプリル 4mg を単回経口投与した時の血漿中ペリンドプリラート濃度

2) 腎機能障害患者への連続経口投与¹⁶⁾

正常～中等症腎機能障害を有する高血圧症患者を 2 群に分け（正常～軽症、中等症）、ペリンドプリルを 1 日 1 回 2mg 7 日間反復経口投与した。未変化体の濃度推移は両群で類似していた。一方、活性代謝物では正常～軽症群に比し中等症群の血漿中濃度が高く、1 日目の C_{max} では 2.5 倍高かった。7 日目には両群とも濃度レベルが増加し蓄積係数は 2.0～2.6 であった。活性代謝物は腎クリアランスにより生体内から消失するため、腎機能がより低下している中等症群では活性代謝物濃度が増加し持続した。また血漿中 ACE の活性抑制率でも同様に持続が認められた。活性代謝物の排泄については胆汁排泄に比べて腎排泄が多く、中等症以上の腎機能障害患者には低用量から投与することが必要であると考えられた。（一部社内資料参考）

腎機能障害患者にペリンドプリル 1 日 1 回 2mg を 7 日間連続経口投与したときのペリンドプリラートのパラメータ

障害度 (血清クレアチニン値)	例数	治療期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
正常～軽症 (< 2.0mg/dL)	4	1 日目	1.9 ± 0.4	9.0 ± 1.9	33.7 ± 6.3
		7 日目	4.3 ± 0.7	5.5 ± 0.5	66.0 ± 16.7
中等症 (2.0～3.0mg/dL)	3	1 日目	4.7 ± 2.9	20.0 ± 4.0	77.2 ± 48.6
		7 日目	12.0 ± 6.1	6.0 ± 1.2	198.7 ± 96.8

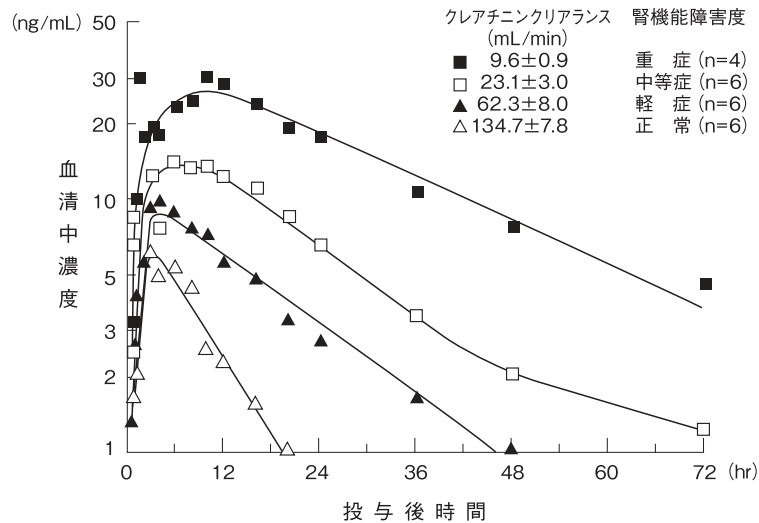
(mean±S.E.)

<参考：腎機能障害患者への単回経口投与 海外データ>³¹⁾

腎機能障害を伴う高血圧症患者を腎機能障害の重症度別に 4 群に分け、ペリンドプリルを 1 日 1 回 4mg 単回経口投与したところ、ペリンドプリラートの血清中

濃度は腎機能障害の程度によって変動し、重症患者で濃度が最も高く、次いで中等症患者>軽症患者>腎機能正常患者の順であった。

(「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)



腎機能障害を伴う高血圧症患者にペリンドプリル 4mg を単回経口投与した時のペリンドプリラートの血清中濃度

腎機能障害患者におけるペリンドプリラートの薬物動態パラメータ

腎機能 (C _{cr} mL/min)	例数	t _{max} # (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
正常 (134.7 ± 7.8)	6	2.25 (0.5~8.0)	8.5 ± 2.6	93 ± 14
軽症 (62.3 ± 8.0)	6	3.55 (1.5~10.0)	12.6 ± 3.6	217 ± 39
中等症 (23.1 ± 3.0)	6	5.55 (2.1~10.0)	19.5 ± 3.5	398 ± 99
重症 (9.6 ± 0.9)	4	12.00 (10.0~16.0)	32.6 ± 10.7	1106 ± 248

(mean±S.E., # : 中央値と範囲で表示)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

食事の影響

健康成人 6 例にペリンドプリルエルブミン 8mg を単回経口投与し、食事の影響を検討した。その結果、食事の摂取で吸収速度は遅くなるものの、吸収量には変化がなく、ペリンドプリラートの濃度推移は食事によって影響され難いので、临床上ほとんど影響ないと考えられた⁹⁾。

併用薬の影響

本態性高血圧症患者 20 例にペリンドプリルエルブミン 4mg 単独又はヒドロクロロチアジド 25mg 併用の 2 群に対して 1 ヶ月間反復経口投与した。その結果、ペリンドプリラート濃度は、併用投与群でやや低い傾向にあったが、有意な差は認められなかった。

(「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照)

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法：

該当資料なし

- (2) 吸収速度定数：

該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ：

<参考：海外データ>³²⁾

健常成人 12 例にペリンドプリルを経口あるいは静脈内投与した。AUC を基に算出した未変化体の絶対バイオアベイラビリティは約 94%であり、未変化体からペリンドプリラートへの生体内変換率は投与量の約 23%であった。

- (4) 消失速度定数：

該当資料なし

- (5) クリアランス：

健常成人にペリンドプリルを 1 日 1 回 4mg 14 日間連続経口投与したところ、投与 7、14 日目におけるペリンドプリルの腎クリアランスは、それぞれ 67.9±26.2mL/min、59.1±24.2mL/min、ペリンドプリラートではそれぞれ 76.6±16.3mL/min、71.5±13.6mL/min であった¹⁰⁾。

- (6) 分布容積：

該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率：

¹⁴C-ペリンドプリル及び¹⁴C-ペリンドプリラートのヒト血漿蛋白に対する結合性を *in vitro*（平衡透析法,5 例）で検討したところ、ヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 59.9～61.0%及び 10.2～18.2%であった。

3.吸収

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考：サル、イヌ、ラット（放射性標識化合物での検討）>

サル、イヌ、ラットに¹⁴C-ペリンドプリル 0.5mg/kg を単回経口投与した結果、血中放射能濃度は速やかに上昇し t_{max} はそれぞれ 2.8、1.0、1.1 時間であった。経口投与時の放射能の利用率（バイオアベイラビリティ、BA）を静脈内投与との比較から算出するとサルでは 75.4%、イヌでは 68.0%、ラットでは 72.3%であった。これらの利用率が高いことから、

プロドラッグである本薬の消化管からの吸収は良好であると考えられた。また、性差は認められなかった。

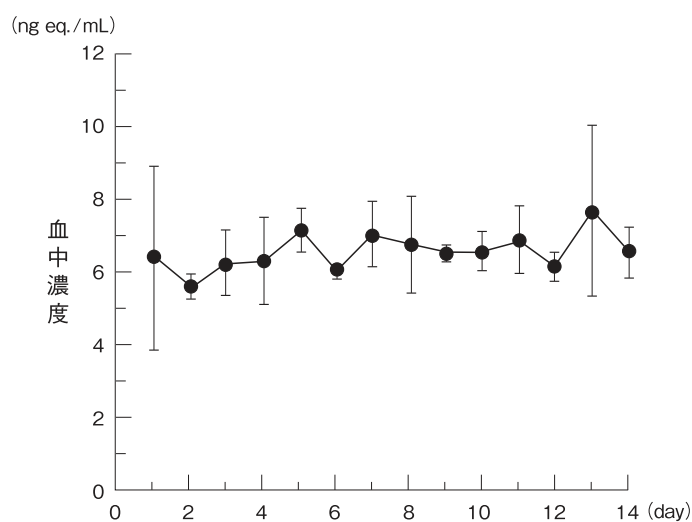
¹⁴C-ペリンドプリルをサル、イヌ、ラットに経口投与した時の血中放射能濃度

	C _{max} (ng eq./mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (ng eq. · hr/mL)	BA (%)
サル	125 ± 119	2.8 ± 3.6	24.1 ± 26.4	546 ± 176	75.4
イヌ	114 ± 11	1.0 ± 0.0	—	603 ± 202	68.0
ラット	48 ± 16	1.1 ± 0.2	61.7 ± 53.4	414 ± 62	72.3

(mean±S.D., n=4、雌雄各2匹)

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）> ³³⁾

ラットに ¹⁴C-ペリンドプリル 0.5mg/kg を 1日1回 14日間連続経口投与し、血中放射能濃度推移を検討した。その結果、5日目までに定常状態に到達した。



ラットに ¹⁴C-ペリンドプリル 0.5mg/kg を 1日1回連続経口投与した時の血中放射能濃度

(24時間値、mean±S.D., n=3)

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

胆管カニューレを施したラットに ¹⁴C-ペリンドプリル 0.5mg/kg を単回経口投与した時の胆汁中排泄は投与後 48時間までに投与量の 31.2%を占めた。この時の尿中排泄は 40.8%、またカーカス中には 3.4%が残っていた。これらの合計は投与量の 75.4%に達し、このことから良好な経口吸収性が示唆された。排泄は主として尿中排泄及び胆汁中排泄を介して糞便中へ排泄されることが確認された。

この時に得たラット胆汁を別のラット十二指腸内に注入し、腸肝循環を検討した。注入後 48時間までに胆汁、尿、カーカス中からそれぞれ注入量の 7.3%、5.4%、20.0%が回収された。すなわち、腸肝循環が存在し、再吸収率は約 33%で投与量の約 10%に相当した。

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

^{14}C -ペリンドプリルをラットに単回経口投与し組織内濃度を測定した結果、脳への移行が認められた³⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

妊娠 18 日目の周産期ラットに ^{14}C -ペリンドプリル 0.5mg/kg を単回経口投与したところ、母体の血液中濃度は投与後 1 時間に t_{\max} を示し以後減衰した。母体の組織内濃度では肺、腎、肝が高い濃度を示したが、時間経過に伴い減衰した。

子宮内濃度は、投与後 1 時間に血液中濃度と同レベルの C_{\max} を示し以後減衰した。胎盤中濃度は投与後 2 時間に t_{\max} を示し、母体血液中濃度の 65% であった。胎児中放射能濃度は 8 時間後に t_{\max} を示し、母体血液中濃度の 86% を占めた。胎児組織としては肝、肺、腎への分布が認められたが、胎児の分布量は僅かで、投与量の 0.008% に留まった。それ以後、胎児の放射能は、時間経過に伴い母体の濃度推移と同様に減衰した。全身オートラジオグラムにおいても同様な所見が認められ、胎盤通過性は低かった。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

授乳中の雌ラットに ^{14}C -ペリンドプリル 0.5mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高濃度 23.07ng/mL に達した。この乳汁の最高濃度は母体の血漿中最高濃度（投与後 1 時間）の約 35% であった。以後乳汁中濃度は時間経過に伴って減衰し、投与後 24 時間の濃度は 1.81ng/mL で最高濃度の約 8% にまで低下した。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

組織内濃度^{33, 34)}

^{14}C -ペリンドプリルをラットに単回経口投与し組織内放射能濃度を測定した結果、投与後放射能は全身に速やかに分布し、多くの組織で投与後 1 時間に最高濃度に到達した。各組織での放射能の濃度は投与後 1 時間では血漿中濃度と比べ、膀胱、小腸、肝、前立腺、肺、腎、胃で高値であり、動脈壁、下垂体ではほぼ同程度であった。一方、脳、脊髄では低値を示した。オートラジオグラムでも、同様な所見が確認でき、肺、腎、眼球、脈絡叢、皮膚では、放射能消失が緩徐であった。また、ラットに 14 日間連続投与すると、大部分の組織で投与 7 日目までに定常状態に達した。また、組織内への蓄積性は、認められなかった。

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

1. 代謝部位及び推定代謝経路

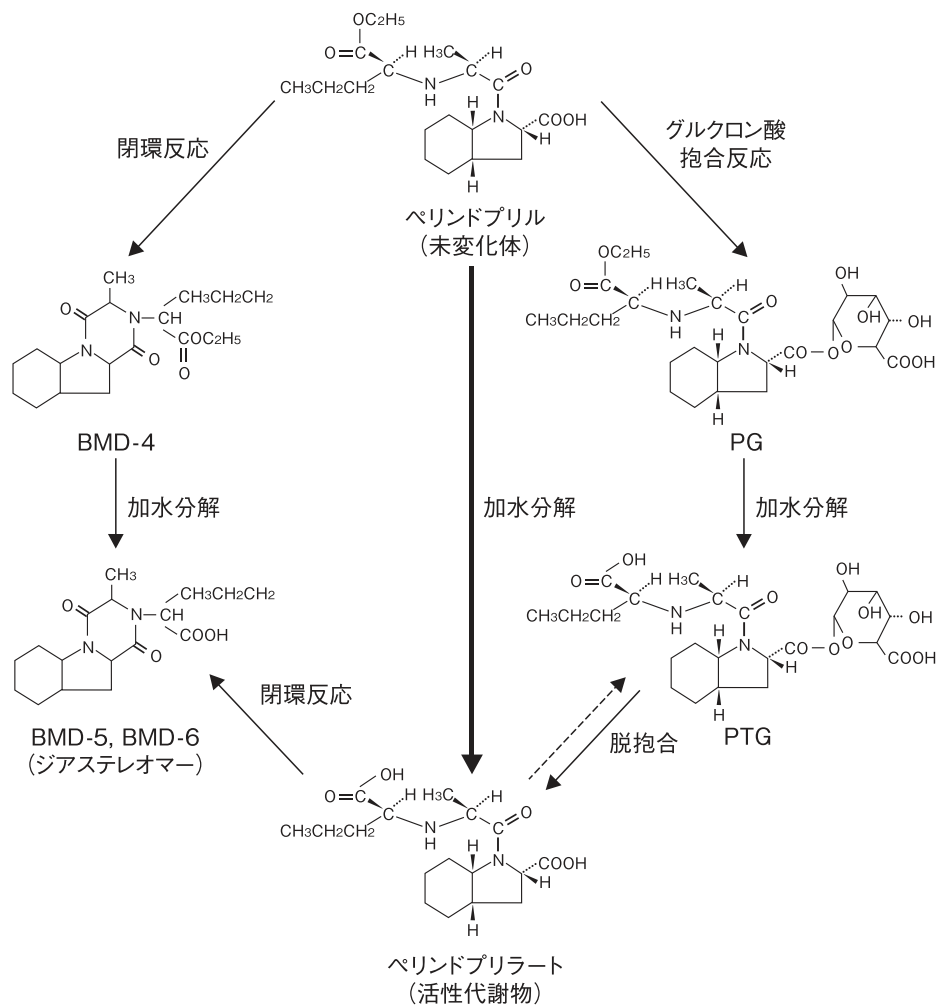
<参考：海外データ>³⁵⁾

1) 代謝部位

本薬はプロドラッグであり、主に肝臓で活性代謝物に変換される。

2) 推定代謝経路

エステル型プロドラッグである本剤の主要代謝経路は、エチルエステル基が加水分解されて活性代謝物であるペリンドプリラートを生成する経路であった。第2の代謝経路は分子内脱水反応による環状ラクタム体を生成する経路であり、第3の経路はグルクロン酸抱合体であった。



2. 尿中代謝物

「VII.6.(2) 排泄率」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

<参考 : ラット、*in vitro*>

ラットにペリンドプリル 1mg/kg、3mg/kg、12mg/kg の 3 用量を 1 週間投与し、薬物代謝酵素の誘導試験を行った。また、回復試験としてその後 1 週間休薬した。肝ミクロゾーム蛋白質量は減少する傾向にあったが、休薬により回復した。またチトクローム P-450 含量とチトクローム b₅ 含量はほとんど変化しなかった。ペリンドプリルの中、高用量で NADPH チトクローム P-450 還元酵素活性、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性、アニリン p-水酸化酵素活性及び 7-エトキシマリン O-脱エチル化酵素活性はわずかに誘導されたが、休薬で正常に復した。

in vitro 系の検討としてラット肝ミクロゾームにペリンドプリルと、モデル基質としてアミノピリン、アニリンまたは 7-エトキシマリンを添加した。ペリンドプリル高用量 (5×10⁻⁵mol/L) はアミノピリン脱メチル化とアニリン水酸化酵素活性に影響を及ぼさなかった。一方、7-エトキシマリン O-脱エチル化酵素活性を阻害したが、その程度は SKF525-A より弱く、またこの添加濃度は経口投与後に予想される肝中濃度に比較して大幅に高い濃度であった。これらの結果から、ペリンドプリルは、臨床的には他薬と併用しても薬物代謝酵素系には影響しないものと考えられた。

ペリンドプリルのラットにおける肝薬物代謝酵素系に関する作用

群	肝重量 (g)	肝ミクロゾームタンパク (mg/g 肝)	アミノピリン N-脱メチル化酵素活性		アニリン p-水酸化酵素活性		7-エトキシマリン O-脱エチル化酵素活性		
			nmol/mg 蛋白/分	nmol/g 肝/分	nmol/mg 蛋白/分	nmol/g 肝/分	nmol/mg 蛋白/分	nmol/g 肝/分	
誘導試験群	蒸留水投与群	7.96 ± 0.54	26.2 ± 1.0	3.39 ± 0.38	88.6 ± 3.2	0.35 ± 0.05	9.20 ± 1.03	0.59 ± 0.04	15.45 ± 1.08
	ペリンドプリル 1mg/kg 投与群	7.16 ± 0.27**	24.4 ± 0.7**	3.85 ± 0.40	94.1 ± 11.6	0.39 ± 0.04	9.44 ± 1.07	0.67 ± 0.06*	16.37 ± 1.79
	ペリンドプリル 3mg/kg 投与群	7.12 ± 0.58*	24.5 ± 1.8	4.25 ± 0.40**	104.4 ± 13.7*	0.47 ± 0.07**	11.66 ± 2.12*	0.79 ± 0.12**	19.46 ± 3.26*
	ペリンドプリル 12mg/kg 投与群	7.47 ± 0.50	23.3 ± 1.3**	4.42 ± 0.31**	103.1 ± 10.8*	0.46 ± 0.06**	10.87 ± 1.85	0.79 ± 0.03*	18.36 ± 1.03**
	フェノバルビタール投与群	9.63 ± 0.81**	28.7 ± 3.8	9.33 ± 3.00**	273.4 ± 101.3**	0.58 ± 0.19*	16.90 ± 6.20*	1.38 ± 0.38*	40.27 ± 13.10**
回復試験群	蒸留水投与群	7.93 ± 0.54	25.0 ± 1.0	4.30 ± 0.54	107.3 ± 14.3	0.40 ± 0.08	10.10 ± 2.23	0.66 ± 0.06	16.49 ± 1.53
	ペリンドプリル 1mg/kg 投与群	8.24 ± 0.65	22.6 ± 3.8	4.23 ± 0.48	95.2 ± 16.9	0.37 ± 0.08	8.50 ± 2.46	0.64 ± 0.09	14.37 ± 2.82
	ペリンドプリル 3mg/kg 投与群	8.26 ± 0.47	28.5 ± 1.6	3.87 ± 0.36	91.5 ± 13.2	0.38 ± 0.04	8.86 ± 1.29	0.60 ± 0.08	14.08 ± 2.22
	ペリンドプリル 12mg/kg 投与群	8.54 ± 0.34*	23.3 ± 1.8	3.94 ± 0.44	92.1 ± 14.0	0.41 ± 0.07	9.62 ± 1.96	0.74 ± 0.18	17.12 ± 3.91
	フェノバルビタール投与群	8.10 ± 0.77	23.7 ± 2.0	4.59 ± 0.28	109.1 ± 12.7	0.44 ± 0.03	10.43 ± 0.97	0.63 ± 0.06	14.98 ± 1.03

mean±S.D. (n=6、ただし回復試験フェノバルビタール投与群は n=5)、* : p<0.05、** : p<0.01

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

<参考 : 海外データ> ³²⁾

約 9%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

ペリンドプリラート以外の代謝物はほとんど活性を示さない。また、プロドラッグである未変化体もほとんど活性を示さない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

「VII.1 血中濃度の推移・測定法」及び「VII.2 薬物速度論的パラメータ」の項参照

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主として腎

(2) 排泄率：

1) 単回投与⁹⁾

健康成人にペリンドプリル 2mg、4mg、8mg、12mg^{註)}を単回経口投与した時、投与後 24 時間までに投与量の 21～26%が未変化体、3～10%が活性代謝物、12～14%が活性代謝物のグルクロン酸抱合体 (PTG) として尿中に排泄された。尿中総排泄率は 40～49%であった。

(一部社内資料参考)

注) 本剤の承認された用法・用量は、1 日最大量 8mg までである。

2) 反復投与¹⁰⁾

健康成人にペリンドプリル 4mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。投与 14 日目の投与後 24 時間までに尿中に排泄された代謝物は、未変化体が投与量の 18.9%、活性代謝物が 12.3%、代謝物 PTG が 11.9%であった。未変化体、活性代謝物、代謝物 PTG それぞれの投与 7 日目、14 日目の排泄パターンに大きな相違は認められなかった。平均総排泄率は投与 1 日目が 38.4%、7 日目が 44.0%、14 日目が 43.1%であった。また、投与 7 日目、14 日目における未変化体の腎クリアランスの平均は、それぞれ 67.9mL/min、59.1mL/min、活性代謝物ではそれぞれ 76.6mL/min、71.5mL/min で、未変化体、活性代謝物とも両日間で有意差は認められなかった。

(一部社内資料参考)

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

＜参考：海外データ＞³¹⁾

重篤な腎機能障害を伴う高血圧症患者 5 例にペリンドプリル 4mg を単回経口投与し、その 2 時間後に 4 時間の透析を行った。透析クリアランスを求めたところ、未変化体では 52.0mL/min、活性代謝物では 66.5mL/min であった。透析により未変化体と活性代謝物が体内から除去されることが判明した。

(「VIII.10 過量投与」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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ェレーシスを施行中の患者 [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]

〔解説〕

- 2.1 本剤の成分に対し、過敏症（発疹等）の既往歴を持つ患者では、再投与により血管浮腫等の重篤な過敏症状が発現する可能性がある。
- 2.2 2020 年 6 月に製造販売承認を取得した慢性心不全治療薬のサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（販売名：エンレスト錠）との併用により、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ことから、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。（追記：2020 年 10 月改訂時（自主改訂）
[「VIII.7.(1)」の項参照]
- 2.3 ACE 阻害剤が投与された遺伝性血管浮腫の患者に血管浮腫が発現したことが国内学会で発表された³⁶⁾。

海外においては遺伝性血管浮腫または特発性血管浮腫など、血管浮腫の既往歴のある患者に投与したところ、重篤な血管浮腫を発現した症例がカプトプリル^{37, 38)}、エナラプリル³⁹⁾、リシノプリル³⁹⁾で文献報告されている。

これらの報告をもとに、これまで「ACE 阻害剤による血管浮腫の既往歴のある患者」を禁忌としていたが、上記の様に記載を変更し、「血管浮腫の既往歴のある患者」全て（ACE 阻害剤と関連のない血管浮腫の既往歴も含めて全て）を投与禁忌とすることにした。

2.4 ACE 阻害剤に共通の注意。ACE 阻害剤投与中に吸着器によるアフェレーシスを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またはポリエチレンテレフタレートで実施した直後に、ショック状態に陥った症例報告がある^{40~42)}。その機序としては、陰性荷電しているデキストラン硫酸セルロースにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増加、さらに ACE 阻害剤によるブラジキニン代謝抑制も加わり、ブラジキノンの蓄積が生じるためと考えられている⁴³⁾。

〔VIII.7.(1)〕の項参照]

2.5 ACE 阻害剤に共通の注意。ACE 阻害剤投与中にアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) による血液透析を受けた患者で、血管浮腫 (顔面浮腫、咽頭浮腫)、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、チアノーゼ等のアナフィラキシー様症状が発現したとの報告がある⁴⁴⁾。これは、多価イオン体である AN69 膜により、デキストラン硫酸セルロースと同様の機序でブラジキニンが蓄積するためと考えられている⁴⁵⁾。

〔VIII.7.(1)、VIII.10〕の項参照]

2.6 〔VIII.6.(5)〕の項参照]

2.7 ACE 阻害剤に共通の注意。

2 型糖尿病で、腎障害あるいは腎機能低下を有する、心血管及び腎イベント発症のハイリスク患者において、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を併用した臨床試験の解析結果から、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発現率がプラセボに比べて高いという結果が報告されている⁴⁶⁾。〔VIII.7.(1)〕の項参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

〔解説〕

8.1 降圧剤に共通の注意事項。降圧剤投与後に急激な血圧低下によるめまい、ふらつき等が現れる可能性がある。

8.2 ACE 阻害剤に共通の注意事項。本剤投薬後に急激な血圧低下を起こした場合、手術中の血圧管理に影響を及ぼす可能性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

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 嚴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。

[解説]

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者または片腎で腎動脈狭窄がある患者においては、アンジオテンシンⅡは糸球体の輸出細動脈を収縮させて糸球体濾過圧を維持するように働いている。このような状態で本剤のようなACE阻害剤やARBを投与すると、輸出細動脈が拡張し、その結果、糸球体濾過圧及び糸球体濾過率(GFR)の低下を来して急速に腎機能を悪化させるおそれがある^{47~49)}。このため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用を避ける必要がある。

9.1.2 アンジオテンシンⅡは、動脈系に作用し血圧を上昇させる一方、副腎からのアルドステロン分泌を促進し、腎の遠位尿細管においてナトリウムを再吸収させるとともにカリウムを排泄させる。このため、本剤のようなACE阻害剤やARBを投与すると、カリウムの排泄が減少し、血清カリウム値の上昇を起こすことがある。特に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、使用を避ける必要がある。

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、高カリウム血症が発現するおそれがあるので注意が必要である。

9.1.3 ACE阻害剤に共通の注意事項。重症の高血圧患者では一般的に、レニン・アンジオテンシン系が亢進しており、ACE阻害剤を投与するとアンジオテンシンⅡ

が急激に減少し、急激な血圧低下がみられることがある。血圧低下は治療開始初期、特に初回投与時に多くみられる⁵⁰⁾。

重症の高血圧患者が ACE 阻害剤を服用すると急激な血圧低下を起こす可能性がある。

- 9.1.4 ACE 阻害剤に共通の注意事項。嚴重な減塩療法中の患者では一般的に、レニン・アンジオテンシン系が亢進しており、ACE 阻害剤を投与するとアンジオテンシンⅡが急激に減少し、急激な血圧低下がみられることがある。血圧低下は治療開始初期、特に初回投与時に多くみられる⁵⁰⁾。

食塩制限により体液量が減少し、レニン・アンジオテンシン系が亢進するので、ACE 阻害剤による治療を併用すると急激な血圧低下を起こす可能性がある。

(2) 腎機能障害患者：

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

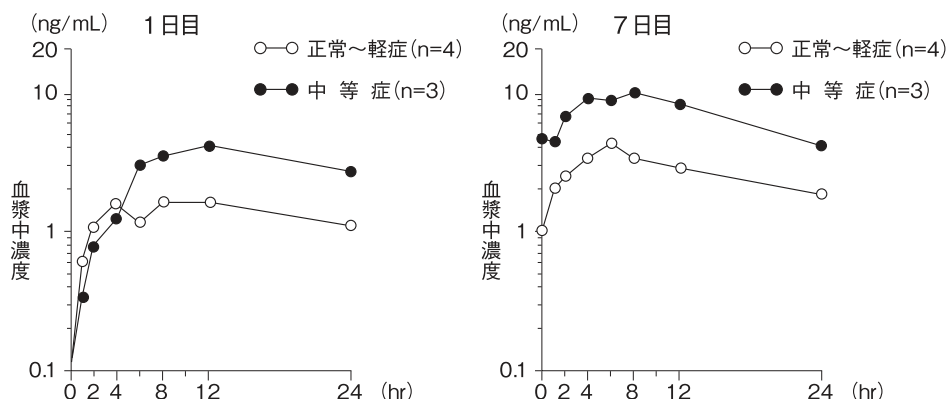
投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら、徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

[解説]

- 9.2.1 既承認 ACE 阻害剤に準じて慎重投与とした⁵¹⁾。重篤な腎機能障害では、本剤の活性代謝物のペリンドプリラートの半減期の延長、AUC の増加が認められている。その結果、作用が強力にあらわれ、過度の降圧から腎血流量が低下し、さらに腎機能を悪化させるおそれがあるため、このような患者には慎重に投与しなければならない¹⁶⁾。

〔VII.1.(3)〕の項参照]

<参考>：「VII.1.(3).3.2) 腎機能障害患者への連続経口投与」の項参照



ペリンドプリル 2mg 1日1回7日間反復投与時の腎障害を伴う高血圧症患者の血漿中ペリンドプリラート濃度

腎障害度 (血清クレアチニン, mg/dL)	年齢 (歳)	血清クレアチニン (mg/dL)	24時間内因性 クレアチンクリアランス (mL/min)	1日目		7日目	
				C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
正常 (~1.9)	55±9	1.4±0.2	81.4±16.3	1.9	33.7	4.3	66.0
中等度 (2.0~3.0)	52±5	2.5±0.1	26.8±1.5	4.7	77.2	12.0	198.7

9.2.2 ACE 阻害剤に共通の注意事項。血液透析中の患者では一般的に、レニン・アンジオテンシン系が亢進しており、ACE 阻害剤を投与するとアンジオテンシン II が急激に減少し、急激な血圧低下がみられることがある。血圧低下は治療開始初期、特に初回投与時に多くみられる⁵⁰⁾。

体液量はレニン・アンジオテンシン系の活性化に密接に関与している⁵²⁾。透析により体液量が減少した際には、レニン・アンジオテンシン系が活性化されアンジオテンシン II の増加により血圧は正常値付近に維持されている。透析中の患者が、ACE 阻害剤を服用すると、初回でも急激な血圧低下が起こる可能性がある。

<参考：透析時の補正投与量>

血液透析を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧効果が増強するおそれがあるので、投与は少量から開始する。

<参考：海外データ> (SmPC (Perindopril 2 mg Tablets : 2021年12月改訂) より) 本邦における承認された用法及び用量は「V.2 用法及び用量」の項参照

creatinine clearance (ml/min)	recommended dose
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per day
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per day
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg every other day
Haemodialysed patients*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg on the day of dialysis

*Dialysis clearance of perindoprilat is 70 ml/min. For patients on haemodialysis, the dose should be taken after dialysis.

(2023年4月17日アクセス)

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

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^{53, 54}。

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を確認すること。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。

【解説】

<追記：2023年5月改訂時（自主改訂）>

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〕も更新されている。

<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)
〔VIII.6.(5)〕の項参照]

(5) 妊婦：

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〕

〔解説〕

ACE 阻害剤のヒトでの催奇形性の有無については、十分なデータがない。本剤での報告はないが、類薬で次のような報告があり、妊婦に対しては ACE 阻害剤を用いるべきではないと考えられる。Schubiger ら⁵⁵⁾は、妊娠中にエナラプリルを服用した妊婦において、出生直後の新生児が無尿のため 10 日間腹膜透析を要した症例を報告している。また、Kreft-Jais ら⁵⁶⁾は、ACE 阻害剤を服用した妊婦 31 例の成績を報告しており、この報告には、死産 3 例、流産 2 例が含まれている。また、早産、未熟児も多く、2 例で動脈管開存が見られている。Mehta ら⁵⁷⁾は、妊娠中にカプトプリルあるいはエナラプリルを服用した症例を検討し、8 例の羊水過少症、そのうち、子宮内死亡 2 例、出生後無尿等による死亡 2 例、発育遅延 2 例、無尿などにより一時的に腹膜透析を必要とした 1 例を報告している。また、生存例の予後がきわめて不良である点も指摘している。さらに最近、妊娠初期に ACE 阻害剤の使用が胎児奇形リスクを増加させるという報告⁵⁸⁾がなされた。

〔VIII.2.〕の項参照]

< 追記：2023 年 5 月改訂時（自主改訂） >

「VIII.6.(4) 生殖能を有する者」の項、〔解説〕の報告に基づき、追記した。

〔VIII.6.(4)〕の項参照]

(6) 授乳婦：

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。

〔解説〕

哺育中のラットに ^{14}C -ペリンドプリル 0.5mg/kg を単回経口投与した場合、投与 2 時間後で本剤の乳汁中濃度が 23ng/mL (C_{max}) に達した。

(7) 小児等：

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。

(8) 高齢者：

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]

〔解説〕

高齢患者では動脈硬化、圧受容体の機能低下、自律神経系の不安定化等により血圧調整機構が十分に働いていないこともある。したがって、高齢者に対する過度の降圧は脳梗塞の発現を招く可能性がある。また、一般に高齢者では、腎・肝機能の低下による排泄遅延等により、血中薬物濃度が高値に保たれる傾向にある。そのため、少量から投与していく必要がある。

〔VII.1.(3)〕の項参照

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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 ネプリライシン阻害薬 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レーシスの施行 (リポソーパー、イムソーパーTR、セルソーパー等) [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。

〔解説〕

〔「VIII.2」、「VIII.10」の項参照〕

(2) 併用注意とその理由：

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。
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。	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	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。

〔解説〕

・カリウム保持性利尿剤

アンジオテンシンⅡは、動脈系に作用し血圧を上昇させる一方、副腎ではアルドステロン分泌を促進する。アルドステロンは腎の遠位尿細管に作用して、ナトリウムを再吸収させるとともにカリウムを排出させる。したがって、ACE 阻害剤によるアンジオテンシンⅡ生産の低下に伴うアルドステロン分泌の低下が、血清カリウム値の上昇を引き起こす可能性がある。特に腎機能低下、カリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤を本剤と併用したときに血清カリウム値が上昇しやすく、注意が必要である^{59,60)}。

・アリスキレンフマル酸塩

〔Ⅷ.2.〕の項参照]

・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

ACE 阻害剤と 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した^{61,62)}。

(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)

・利尿降圧剤

ACE 阻害剤に共通の注意事項。利尿降圧剤投与中の患者では一般的に、レニン・アンジオテンシン系が亢進しており、ACE 阻害剤を投与するとアンジオテンシンⅡが急激に減少し、急激な血圧低下がみられることがある。血圧低下は治療開始初期、特に初回投与時に多くみられる⁵⁰⁾。

利尿降圧剤の併用時には血圧低下が増強されることがあり、特に初回併用時に眠気、ふらつき、失神を引き起こすことがある。利尿剤により体液量が減少するとレニン・アンジオテンシン系が活性化されるので、ACE 阻害剤を併用すると急激な血圧低下が起こることがある⁶³⁾

〔Ⅶ.1.(5)〕の項参照]

・リチウム製剤

明確な機序は不明。リチウムは主に腎で排泄され、その排泄は糸球体ろ過と近位尿細管でのナトリウム再吸収に依存している。したがって、ACE 阻害剤による腎でのナトリウム再吸収抑制に伴い、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。ACE 阻害剤とリチウムを抑制する場合は、血清リチウム濃度を定期的にモニターする必要がある。

また、特に腎不全、心不全、循環血漿量が減少している患者では、より注意が必要である⁶³⁾。

・非ステロイド性消炎鎮痛剤

非ステロイド性消炎鎮痛剤と ACE 阻害剤及び ARB との相互作用の報告が集積されている^{64~67)}。

ACE 阻害剤の降圧作用のひとつとして、プロスタグランジン (PG) の合成促進作用が関与していると考えられている。非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は、PG 合成系酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害して PG の合成を抑制するため、ACE 阻害剤の PG 合成促進作用を介した血圧低下作用を減弱させるおそれがある。

また、NSAIDs の PG 合成阻害作用により腎血流量が低下し、腎機能を悪化させるおそれがある。

・カリジノゲナーゼ製剤

ACE 阻害剤とカリジノゲナーゼ製剤との併用により過度の血圧低下が起こる可能性が考えられるため、ACE 阻害剤とカリジノゲナーゼ製剤の双方に「併用注意（併用に注意すること）」を記載することになった。

これは、カリジノゲナーゼ製剤のキニン生産作用*と、ACE 阻害剤のキニン分解抑制と考えられている。

*カリジノゲナーゼ製剤の薬理作用：酵素作用により血液中の α 2-グロブリン分画に属するキミノゲンを分解し、キニンを遊離させる。

8.副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

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）

(2) その他の副作用：

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	
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	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

<参考>

比較的多く発現する副作用。

咳嗽

本剤の承認時までの咳嗽の報告は7.1%（42件/589例）で、その内訳は、男性13例、女性29例であり、他のACE阻害剤と同様、女性に多く発現している。咳嗽の程度は、個人差はあるものの、乾性で持続性、とくに夜間に発現する傾向にあり⁶⁸⁾、内服中止後数日で消失することが多い。咳嗽の発現機序としては、ACE阻害剤によりブラジキニンやサブスタンスP等の分解が阻害され、それらの物質が気道上皮のC線維を刺激し、咳嗽反射を亢進させるためと考えられている。また、ブラジキニンはホスホリパーゼA₂を活性化するので、アラキドン酸の代謝が亢進し、プロスタグランジンE₁等が増加する。このプロスタグランジンE₁もC線維を刺激して咳嗽を誘発すると考えられている⁶⁸⁾。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査結果
安全性集計対象症例数	589	6,330
副作用等の発現症例数	65	841
副作用等の発現件数	85	1,059
副作用発現症例率	11.0	13.3
副作用の種類	副作用等発現件数 (%)	
血液およびリンパ系障害	0	7 (0.1)
貧血	0	7 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.2)	17 (0.3)
食欲不振	1 (0.2)	2 (0.0)
糖尿病	0	1 (0.0)
高コレステロール血症	0	2 (0.0)
高カリウム血症	0	1 (0.0)

	承認時までの調査	使用成績調査結果
高トリグリセリド血症	0	2 (0.0)
高尿酸血症	0	1 (0.0)
低アルブミン血症	0	1 (0.0)
低カリウム血症	0	1 (0.0)
低ナトリウム血症	0	1 (0.0)
高脂血症	0	6 (0.1)
精神障害	2 (0.3)	3 (0.0)
不安	0	1 (0.0)
うつ病	0	1 (0.0)
幻覚	0	1 (0.0)
不眠症	0	1 (0.0)
易刺激性	2 (0.3)	0
神経系障害	11 (1.9)	72 (1.1)
脳梗塞	0	5 (0.1)
意識レベルの低下	0	2 (0.0)
浮動性めまい	4 (0.7)	38 (0.6)
体位性めまい	0	3 (0.0)
味覚異常	1 (0.2)	1 (0.0)
頭部不快感	0	2 (0.0)
頭痛	4 (0.7)	22 (0.3)
感覚減退	1 (0.2)	2 (0.0)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.0)
失神	0	1 (0.0)
眼障害	0	1 (0.0)
眼そう痒症	0	1 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.3)	0
耳鳴	2 (0.3)	0
心臓障害	2 (0.3)	13 (0.2)
狭心症	0	1 (0.0)
不整脈	0	1 (0.0)
心房細動	0	1 (0.0)
急性心不全	0	1 (0.0)
心筋症	0	1 (0.0)
動悸	2 (0.3)	5 (0.1)
上室性期外収縮	0	1 (0.0)
上室性頻脈	0	1 (0.0)
頻脈	0	1 (0.0)

	承認時までの調査	使用成績調査結果
心室性期外収縮	0	2 (0.0)
心室細動	0	1 (0.0)
血管障害	2 (0.3)	17 (0.3)
潮紅	0	6 (0.1)
低血圧	0	9 (0.1)
起立性低血圧	0	1 (0.0)
末梢冷感	1 (0.2)	0
ほてり	1 (0.2)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (7.3)	538 (8.5)
咳嗽	42 (7.1)	527 (8.3)
呼吸困難	0	1 (0.0)
鼻出血	0	1 (0.0)
嗄声	0	1 (0.0)
鼻閉	0	1 (0.0)
咽喉頭疼痛	3 (0.5)	25 (0.4)
咽頭不快感	0	4 (0.1)
鼻漏	0	2 (0.0)
咽喉刺激感	0	4 (0.1)
咽頭刺激感	0	1 (0.0)
胃腸障害	4 (0.7)	37 (0.6)
腹痛	0	1 (0.0)
上腹部痛	0	2 (0.0)
便秘	1 (0.2)	4 (0.1)
下痢	0	2 (0.0)
消化不良	0	2 (0.0)
嚥下障害	0	1 (0.0)
胃潰瘍	0	1 (0.0)
胃腸障害	0	1 (0.0)
悪心	2 (0.3)	16 (0.3)
胃不快感	1 (0.2)	6 (0.1)
口内炎	0	1 (0.0)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.0)
肝胆道系障害	0	12 (0.2)
肝機能異常	0	10 (0.2)
肝障害	0	2 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (1.7)	16 (0.3)
脱毛症	1 (0.2)	0

	承認時までの調査	使用成績調査結果
皮膚炎	0	1 (0.0)
湿疹	0	2 (0.0)
紅斑	0	1 (0.0)
顔面浮腫	0	1 (0.0)
多汗症	0	1 (0.0)
そう痒症	3 (0.5)	5 (0.1)
発疹	6 (1.0)	4 (0.1)
丘疹	0	1 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.2)	2 (0.0)
中毒性皮疹	0	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (0.0)
筋痙攣	0	1 (0.0)
四肢痛	0	1 (0.0)
四肢不快感	0	1 (0.0)
腎および尿路障害	0	15 (0.2)
排尿困難	0	1 (0.0)
蛋白尿	0	4 (0.1)
腎障害	0	1 (0.0)
急性腎不全	0	1 (0.0)
腎機能不全	0	2 (0.0)
腎機能障害	0	6 (0.1)

	承認時までの調査	使用成績調査結果
全身障害および投与局所様態	3 (0.5)	26 (0.4)
無力症	0	3 (0.0)
胸部不快感	0	3 (0.0)
胸痛	0	2 (0.0)
疲労	0	1 (0.0)
異常感	0	5 (0.1)
熱感	1 (0.2)	0
倦怠感	0	5 (0.1)
浮腫	0	2 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.2)	4 (0.1)
悪寒	1 (0.2)	0
口渇	0	2 (0.0)
臨床検査	1 (0.2)	155 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	19 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	14 (0.2)
血中カルシウム減少	—	1 (0.0)
血中カルシウム増加	—	1 (0.0)
血中コレステロール減少	—	2 (0.0)
血中コレステロール増加	—	23 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	8 (0.1)
血中クレアチニン増加	—	24 (0.4)
血中ブドウ糖増加	—	1 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	5 (0.1)
血中カリウム増加	—	13 (0.2)
血圧低下	—	6 (0.1)
血圧上昇	—	1 (0.0)
血中ナトリウム減少	—	1 (0.0)
血中トリグリセリド減少	—	1 (0.0)
血中トリグリセリド増加	—	21 (0.3)
血中尿素増加	—	28 (0.4)
血中尿酸増加	—	15 (0.2)
ヘマトクリット減少	—	6 (0.1)
ヘマトクリット増加	—	1 (0.0)
ヘモグロビン減少	—	11 (0.2)
高比重リポ蛋白減少	—	2 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	—	5 (0.1)
血小板数減少	—	3 (0.0)

	承認時までの調査	使用成績調査結果
総蛋白減少	—	1 (0.0)
赤血球数減少	—	5 (0.1)
喀痰増加	1 (0.2)	6 (0.1)
白血球数増加	—	3 (0.0)
尿中蛋白陽性	—	2 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	7 (0.1)
抗核抗体陽性	—	1 (0.0)

—：承認時までの調査における臨床検査値異常変動は以下に記載

注：器官別大分類では副作用発現症例数を記載

参考：承認時までの調査における臨床検査値異常変動

		症例数 (%)	
評価対象例数		564	
発現症例数		31 (5.5%)	
発現件数		60	
検査項目 ^{注)}		発現件数 (%)	
血液学的検査	赤血球数 ↓	5 (0.9%)	
	血色素量 ↓	5 (0.9%)	
	ヘマトクリット値 ↓	6 (1.1%)	
	白血球数 ↓	2 (0.4%)	
	白血球 分画	好酸球 ↑ 単球 ↑	2 (0.4%) 1 (0.2%)
血液生化学的検査	総蛋白 ↓	1 (0.2%)	
	アルブミン ↓	1 (0.2%)	
	総コレステロール ↑	5 (0.9%)	
	BUN ↑	5 (0.9%)	
	クレアチニン ↑	4 (0.7%)	
	尿酸 ↑	3 (0.5%)	
	P ↓	1 (0.2%)	
	GOT ↑	3 (0.5%)	
	GPT ↑	4 (0.7%)	
	ALP ↑	1 (0.2%)	
LDH ↑	4 (0.7%)		
CPK ↑	5 (0.9%)		
尿検査	沈渣	白血球 ↑	1 (0.2%)
免疫	抗核抗体	↑	1 (0.2%)

↑：上昇（増加、陽性化） ↓：低下（減少）

注）：承認申請資料概要に従い検査項目を記載

基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
患者背景別 副作用発現状況一覧表（使用成績調査：抜粋）

要 因		症例数	副作用発現	
			症例数	発現率 [%]
性	男	2,908	308	10.6
	女	3,422	533	15.6
年 齢	30歳未満	14	0	0.0
	30～39歳	121	15	12.4
	40～49歳	589	82	13.9
	50～59歳	1,363	177	13.0
	60～69歳	1,757	256	14.6
	70～79歳	1,816	244	13.4
	80歳以上	670	67	10.0
高血圧重症度 (WHO分類)	I期	4,080	533	13.1
	II期	1,351	192	14.2
	III期	542	93	17.2
	不明・未記載	357	23	-
合併症	なし	2,176	232	10.7
	あり	4,035	597	14.8
	不明・未記載	119	12	-
本剤1日投与量(初回)	2mg未満	28	8	28.6
	2～4mg未満	1,859	255	13.7
	4～6mg未満	4,328	564	13.0
	6mg以上	115	14	12.2

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

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]

[解説]

13.2.2 [「VIII.2」、「VIII.7.(1)」、「VII.1.(3)」の項参照]

11.適用上の注意

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。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1.薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

1) ペリンドプリルは臨床用量（4mg/日）の約 100 倍以上の用量で、中枢興奮様作用が認められた。この作用は、活性代謝物ペリンドプリラートに起因した作用であると推察され、他の ACE 阻害剤でも認められたことから ACE 阻害剤に共通した薬理作用と考えられた。その他の中枢神経系、消化器系、自律神経系、摘出臓器あるいは腎機能に顕著な影響は観察されなかった。

2) ACE 阻害剤特有の副作用である空咳誘発活性を検討したところ、以下の結果であった。

投与群	咳様反応数	
	(/10 分)	(/3-10 分)
対照	14.8	4.4
ペリンドプリル	13.3	5.8
エナラプリル	19.0	7.5
カプトプリル	14.4	7.6

(社内資料)

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性^(69, 70)

[LD₅₀ 値]

(mg/kg)

投与経路	動物 性	ラット		マウス		サル (雄)	
		雄	雌	雄	雌		
経口		> 3000	> 3000	> 2500	> 2500	> 500	〔嘔吐以外の 毒性症状 認められず〕
静脈内		323	423	704	679	—	

経口投与では死亡は認められず、急性毒性は弱いものと考えられた。症状としてラット、マウスでは自発運動低下、流涎、呼吸困難、鎮静などがみられたが、投与 1 時間以内に消失した。ラット、マウスの静脈内投与では単回投与により死亡が認められ、LD₅₀

値はラットでは雄で 323mg/kg、雌で 423mg/kg であり、マウスではそれぞれ 704mg/kg、679mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験：

(1) 13 週間投与（ラット、サル）

ラットに本薬（1～30mg/kg/日）を 13 週間経口投与したところ、1mg/kg/日以上で摂水量の増加、心重量の減少、5mg/kg/日以上で体重増加抑制、尿素及びクレアチニン濃度の増加、30mg/kg/日で赤血球数の減少及び尿細管腎炎等が認められ、体重の増加抑制、腎の変化等は雌よりも雄で強い傾向があった。これらの変化は一般に ACE 阻害剤の投与により認められる変化であり、主に本薬の薬理作用に基づくものと考えられた。

カニクイザルに本薬（0.5～10mg/kg/日）を 13 週間経口投与したところ、死亡は認められず、主な変化として体重減少が 10mg/kg/日の投与により認められた。組織学的検査を含むその他の検査では、投薬に起因すると考えられる明らかな変化は観察されなかった。

(2) 26 週間投与（ラット、イヌ）

ラットに本薬（1～12mg/kg/日）を 26 週間経口投与したときに認められた主な変化は、13 週間投与試験で認められたものと同様であり、主に本薬の薬理作用に基づくものと考えられた。

イヌに本薬（1～25mg/kg/日）を 26 週間経口投与したところ、死亡は観察されなかった。主な変化として、25mg/kg/日の投与群で体重増加抑制及び血圧低下が観察された。組織学的検査を含むその他の検査では投与に起因する変化は認められなかった。休薬により体重増加抑制は回復した⁷¹⁾。

(3) 52 週間投与（ラット、サル）

ラットに本薬（0.1～3.0mg/kg/日）を 52 週間経口投与したところ、死亡は観察されなかった。雄の 0.3mg/kg/日以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量低下が、1.0mg/kg/日以上の投与群で血清脂質の低下、 α -グロブリンの低下、心重量の減少が認められた。雌ではこれらの変化は観察されなかった⁷²⁾。

カニクイザルに本薬（1～16mg/kg/日）を 52 週間経口投与したところ試験期間中 16mg/kg/日群の 4 例の動物が死亡したが、これらのうち 1 例は尿結石による偶発的な死亡であった。他の 3 例においては、死因を示唆するような病理学的変化は観察されなかった。他の ACE 阻害剤を長期服用中の患者が、平凡な下痢性疾患が加わった結果として、腎前性の尿毒症を伴う重度の致命的な低血圧を示したことが報告されている。本試験では、試験期間中偶発的な間歇性の下痢が対照群を含む各群に観察されていたことから、下痢による脱水に本薬の薬理作用であるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制作用が加わった結果の死亡と考えられた。他の主な変化として、4mg/kg/日以上で腎輸入細動脈中膜の肥厚が認められた。この変化は他の ACE 阻害剤でも共通して認められており、ACE 阻害作用に基づく変化と考えられ、障害性を示すものではないと推察された。

反復投与毒性試験による無毒性量一覧

投与経路	動物	ラット		マウス		サル (雄)	
	性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
13 週間		1	5	/	/	2.5	2.5
26 週間		< 1	3	5	5	/	/
52 週間		0.1	> 3.0	/	/	4	4

(mg/kg/日)

(3) 生殖発生毒性試験：

(1) 妊娠前及び妊娠初期

雄ラットには 80 日間、雌ラットには 14 日間投与 (1.0~10.0mg/kg/日) したあと交配させ、雌ラットにはさらに妊娠 7 日まで投与した試験では、雄の全投与群、雌の 3.0 と 10.0mg/kg 群で体重増加抑制などがみられたが、交尾率、授 (受) 胎率ならびに胎児の観察所見には本薬の影響は認められなかった。

無毒性量は親動物の雄では 1.0mg/kg 未満、雌では 1.0mg/kg、胎児では 10.0mg/kg であると考えられた⁷³⁾。

繁殖試験 (EC ガイドライン準拠)：雄ラットに 80 日間、雌ラットには交配前 14 日間及び妊娠 20 日あるいは分娩まで投与 (1.0~4.0mg/kg/日) した試験では、全投与群で雌雄ラットの体重増加抑制などがみられたが、生殖能力には異常が認められなかった。4mg/kg 群の胎児に化骨遅延と腎盂拡張の増加が認められたが催奇形作用は認められなかった。F1 出生児では、4mg/kg 群で発育、発達などに遅延傾向がみられたが、生殖能力ならびに F2 出生児には、本薬の影響は認められなかった。

(2) 胎児器官形成期

① ラットではすべての母動物を妊娠末期に屠殺する催奇形性試験⁷³⁾ (1~16mg/kg/日) と厚生省ガイドライン準拠の Seg. II 試験 (1.6~1200mg/kg/日) を実施した。母動物の毒性兆候として、Seg. II 試験では 120mg/kg 群と 1200mg/kg 群で摂餌量の減少がみられ、さらに 1200mg/kg 群では体重増加抑制が認められた。一方、催奇形性試験では 16mg/kg の用量まで母動物に毒性兆候は見られなかった。

胎児に対する影響としては、催奇形性試験の 16mg/kg 群の胎児に化骨遅延が認められたのみであった。Seg. II 試験の F1 出生児では 1200mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。しかし、F1 出生児の繁殖能力及び F2 出生児の発育には本薬の影響は認められなかった。

② ウサギでも低用量 (0.5~5.0mg/kg/日) と高用量 (0.1~48mg/kg/日) の 2 試験を実施した。その結果、5mg/kg 以上の群の母動物で流産の増加が認められた。胎児では 5mg/kg 群と 16mg/kg 群で着床後死亡率の上昇が認められた。

③ サルに本薬 (1~16mg/kg/日) を投与したところ、16mg/kg 群の母動物に摂水量の減少と体重の減少傾向が認められたが、胎児に対する影響は見られなかった。

(3) 周産期及び授乳期⁷³⁾

ラットに本薬 (1.0~16.0mg/kg/日) を投与したところ、母動物では 4.0mg/kg/日及び 16.0mg/kg/日の投与群で難産死が認められた。出生児に対しては、

16.0mg/kg/日群で生存率及び離乳率の低下、体重増加抑制、発育分化の遅延が認められた。さらに、全投薬群で行動、運動機能の発達に遅延が認められた。

(4) その他の特殊毒性：

(1) 抗原性⁷⁴⁾

モルモットを用いた試験（全身性アナフィラキシー反応及び受身皮膚反応（PCA 反応））及びマウスを用いた IgE 抗体産生能を PCA 反応で検討した結果、抗原性は認められなかった。

(2) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験、培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血培養リンパ球を用いる染色体異常試験ならびにマウス小核試験を実施した。その結果、検討した全ての試験において陰性の成績が得られたことから、本薬は変異原性を持たないことが示唆された。

(3) 癌原性

104 週間経口投与による癌原性試験（マウス、ラット）で、癌原性を示唆する変化は認められなかった。

(4) 依存性

ペリンドプリルは推定臨床用量の約 100 倍以上の投与により中枢興奮様作用が認められたが、同様の中枢興奮様作用を有する ACE 阻害剤（エナラプリル、カプトプリル）でもヒトでは依存性の問題は報告されていないことから、依存性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調・文字色

販売名	色調	文字色
コバシル [®] 錠 2mg	薄赤	赤
コバシル [®] 錠 4mg	薄緑	黒

(各製品の色調、外形については「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

<コバシル錠 2mg >

[PTP] 100錠 (10錠×10)

<コバシル錠 4mg >

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

7.容器の材質

[PTP] 表面：ポリプロピレン、裏面：アルミ箔、ピロー袋：ポリエチレン/アルミ箔

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：ペリンドプリルエルブミン錠 2mg 「サワイ」／ペリンドプリルエルブミン錠 4mg 「サワイ」、ペリンドプリルエルブミン錠 2 mg 「トーワ」／ペリンドプリルエルブミン錠 4 mg 「トーワ」、ペリンドプリル錠 2mg 「日医工」／ペリンドプリル錠 4mg 「日医工」

同 効 薬：エナラプリルマレイン酸塩等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤

9.国際誕生年月日

1988 年 6 月

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1998 年 1 月 21 日

承認番号：錠 2mg21000AMZ00114

錠 4mg21000AMZ00115

11.薬価基準収載年月日

1998 年 4 月 17 日

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008 年 12 月 19 日

薬事法第 14 条第 2 項 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと判定された。

14.再審査期間

6 年（1998 年 1 月 21 日～2004 年 1 月 20 日）（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
コバシル錠 2mg	102861403	2144012F1028	610421318
コバシル錠 4mg	102862103	2144012F2024	610421319

17.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1.引用文献	文献請求 No
1) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1997; 13: 4259-4297	017-628
2) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 167-186	017-626
3) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 187-203	017-627
4) Morgan T, et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol. 1992; 19: 61-65 (PMID: 1395118)	017-636
5) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 75-97	017-622
6) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 141-166	017-625
7) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 99-118	017-623
8) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 119-139	017-624
9) 安原一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 3-26	017-617
10) 安原一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 27-43	017-618
11) 松下哲ほか：薬理と治療. 1994; 22: 1503-1513	017-639
12) 築山久一郎ほか：臨床医薬. 1994; 10: 205-214	018-415
13) 内田健三ほか：臨床医薬. 1994; 10: 227-238	018-416
14) 石川雄一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 239-252	018-417
15) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 59-74	017-621
16) 多川斉ほか：薬理と治療. 1994; 22: 1489-1501	018-419
17) Jackson B, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9: 699-704 (PMID: 2442537)	017-629
18) DiNicolantonio R, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7: 937-942 (PMID:2413304)	017-631
19) Laubie M, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1984; 6: 1076-1082 (PMID: 6084763)	017-630
20) Richer C, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8: 346-357 (PMID: 2422474)	017-633
21) Levy BI, et al. : Circ Res. 1988; 63: 227-239 (PMID:3383377)	017-638
22) Scalbert E, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1990; 15: 676-683 (PMID: 1691399)	018-420
23) Harrap SB, et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol. 1986; 13: 753-765 (PMID:3030586)	018-421
24) Schmidt M, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 13: 283-290 (PMID: 2468959)	018-422
25) Muller F, et al. : J Hypertens. 1990; 8: 1037-1042 (PMID:1963186)	017-634
26) 堀越一昭ほか：慈恵医大誌. 2000; 115: 549-561	017-637
27) Thybo NK, et al. : Hypertens. 1995; 25: 474-481 (PMID:7721386)	017-641
28) Asmar RG, et al. : J Hypertens. 1988; 6: S33-39 (PMID:3225688)	017-640
29) 橋本博雄ほか：薬理と治療. 1994; 22: 4613-4618	017-632
30) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 45-58	017-635

- 31) Verpooten, GA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991; 32: 187-192 (PMID: 1657092) 017-620
- 32) Devissaguet JP, et al. : Fundam Clin Pharmacol. 1990; 4: 175-189 (PMID:2351367) 018-423
- 33) 中岡稔ほか：薬物動態. 1994; 9: 247-257 018-425
- 34) 鈴木亘ほか：薬物動態. 1994; 9: 235-246 018-424
- 35) Grislain L, et al. : Xenobiotica. 1990; 20: 787-800 (PMID:2219962) 017-619
- 36) 福永瑞穂ほか：日本皮膚科学会雑誌, 1998; 108: 554 018-426
- 37) Atkinson D, et al. : J Allergy Clin Immunol. 1993; 91: 364 018-427
- 38) Agostoni A, et al. : Am J Med. 1991; 90: 278 (PMID:1996604) 018-428
- 39) Orfan N, et al. : JAMA. 1990; 264: 1287-1289 (PMID:2167396) 018-429
- 40) 厚生省薬務局編：医薬品副作用情報. 1993; No.122
- 41) 大河原晋ほか：集中治療. 1995; 7(別冊号): 103-104 018-448
- 42) 田沼厚人ほか：日腎会誌. 2002; 44: 649 018-449
- 43) Olbricht CJ, et al. : Lancet. 1992; 340: 908-909 (PMID:1357312) 018-430
- 44) Tielemans C, et al. : Kidney International.1990; 38: 982-984 (PMID: 2266684) 018-431
- 45) 厚生省薬務局編：医薬品副作用情報. 1992; No.115
- 46) Parving HH, et al. : N Engl J Med. 2012; 367: 2204-2213 (PMID: 23121378) 023-302
- 47) 関頭：ACE 阻害薬のすべて-改訂版-. 1994; 274-286 029-765
- 48) 関頭：ACE 阻害薬のすべて-改訂版-. 1994; 287-292 029-766
- 49) 木原実ほか：日本臨床. 2000; 58(増刊号)高血圧(下): 135-139 (PMID: 11028308) 018-447
- 50) 後藤英司ほか：内科. 1995; 75: 807-812 018-432
- 51) Hricik DE, et al. : N Engl J Med. 1983; 308: 373-376 (PMID:6337327) 018-418
- 52) Onoyama K, et al. : NZ Med J. 1983; 96: 899-901 018-433
- 53) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017; 47: 1353-1355 031-544
- 54) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29: 49-54 031-545
- 55) Schubiger G, et al. : Ann Intern Med. 1988; 108: 215-216 (PMID: 2829674) 018-438
- 56) Kreft-Jais C, et al. : Br J Obstet Gynaecol. 1988; 95: 420-422 (PMID: 2838069) 018-439
- 57) Mehta N, et al. : Lancet. 1989; 2: 96-97 (PMID:2567885) 018-440
- 58) Cooper WO, et al. : N Engl J Med. 2006; 354: 2443-2451 (PMID: 16760444) 017-853
- 59) Textor SC, et al. : Am J Med. 1982;73: 719-725 (PMID:6291388) 018-435
- 60) Burnakis TG, et al. : Arch Intern Med. 1984; 144: 2371- 2372 (PMID: 6391404) 018-436
- 61) Makani H, et al. : BMJ. 2013; 346: f360 (PMID:23358488) 024-840
- 62) Fried LF, et al. : N Engl J Med. 2013; 369: 1892-1903 (PMID:24206457) 024-839
- 63) Mignat C, et al. : Drug Safety. 1995; 12: 334-347 (PMID:7669262) 018-434

- | | |
|---|---------|
| 64) Savage R. : Drugs Aging. 2005; 22: 185-200 (PMID:15813652) | 023-303 |
| 65) Gomez-Moreno G, et al. : Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; 14: E81-E89 (PMID:19179955) | 023-304 |
| 66) Elliott WJ. : J Clin Hypertens. 2006; 8: 731-737 (PMID:17028488) | 023-305 |
| 67) Fogari R, et al. : J Hypertens. 2002; 20: 1007-1014 (PMID:12011663) | 023-306 |
| 68) Yesil S, et al. : Angiology. 1994; 45: 805-808 (PMID:8092546) | 018-437 |
| 69) 源田百合ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1673-1678 | 018-441 |
| 70) 大野広志ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1679-1687 | 018-442 |
| 71) 源田百合ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1711-1727 | 018-443 |
| 72) 大野広志ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1689-1710 | 018-444 |
| 73) 原田滋雄ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1729-1734 | 018-445 |
| 74) 俵克彦ほか : 薬理と治療. 1994; 22: 1735-1740 | 018-446 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国、欧州等で承認されている。(2023年4月現在)

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	4. 効能又は効果 高血圧症
用法及び用量	6. 用法及び用量 通常、成人にはペリンドプリルエルブミンとして2～4mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大量は8mgまでとする。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書 (Perindopril Erbumine Tablets : 2023年2月改訂)
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1Hypertension Perindopril erbumine tablets are indicated for the treatment of patients with essential hypertension. Perindopril erbumine tablets may be used alone or given with other classes of antihypertensives, especially thiazide diuretics. 1.2Stable Coronary Artery Disease Perindopril erbumine tablets are indicated for treatment of patients with stable coronary artery disease to reduce the risk of cardiovascular mortality or nonfatal myocardial infarction. Perindopril erbumine tablets can be used with conventional treatment for management of coronary artery disease, such as antiplatelet, antihypertensive or lipid-lowering therapy.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1Hypertension <i>Use in Uncomplicated Hypertensive Patients</i> In patients with essential hypertension, the recommended initial dose is 4 mg once a day. The dose may be titrated, as needed to a maximum of 16 mg per day. The usual maintenance dose range is 4 mg to 8 mg administered as a single daily dose or in two divided doses. <i>Use in Elderly Patients</i> The recommended initial daily dosage of perindopril erbumine tablets for the elderly is 4 mg daily, given in one or two divided doses. Experience with perindopril erbumine tablets is limited in the elderly at doses exceeding 8 mg. Dosages above 8 mg should be administered with careful blood pressure monitoring and dose titration[<i>Use in Specific Populations (8.5)</i>]. <i>Use with Diuretics</i> In patients who are currently being treated with a diuretic, symptomatic hypotension can occur following the initial dose of perindopril erbumine tablets. Consider reducing the dose of diuretic prior to starting perindopril erbumine tablets[<i>see Drug Interactions (7.1)</i>].

	米国添付文書（Perindopril Erbumine Tablets：2023年2月改訂）
用法及び用量	<p>2.2 Stable Coronary Artery Disease In patients with stable coronary artery disease, perindopril erbumine tablets should be given at an initial dose of 4 mg once daily for 2 weeks, and then increased as tolerated, to a maintenance dose of 8 mg once daily. In elderly patients (greater than 70 years), perindopril erbumine tablets should be given as a 2 mg dose once daily in the first week, followed by 4 mg once daily in the second week and 8 mg once daily for maintenance dose if tolerated.</p> <p>2.3 Dose Adjustment in Renal Impairment and Dialysis Perindoprilat elimination is decreased in renally impaired patients. Perindopril erbumine tablets are not recommended in patients with creatinine clearance <30 mL/min. For patients with lesser degrees of impairment, the initial dosage should be 2 mg/day and dosage should not exceed 8 mg/day. During dialysis, perindopril is removed with the same clearance as in patients with normal renal function.</p>

米国添付文書（Perindopril Erbumine Tablets：2023年2月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=87768fbf-7c63-47da-8925-0316f343d6ef>

SmPC（Perindopril 2 mg Tablets：2021年12月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/12739/smpe>

（いずれも2023年4月17日アクセス）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (Perindopril Erbumine Tablets : 2023 年 2 月改訂)	<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category D [<i>see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p>Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue perindopril erbumine as soon as possible. These adverse outcomes are usually associated with use of these drugs in the second and third trimester of pregnancy. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Appropriate management of maternal hypertension during pregnancy is important to optimize outcomes for both mother and fetus.</p> <p>In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue perindopril erbumine, unless it is considered lifesaving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of in utero exposure to perindopril erbumine for hypotension, oliguria, and hyperkalemia[<i>see Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p> <p>Radioactivity was detectable in fetuses after administration of ¹⁴C-perindopril to pregnant rats.</p>

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (Perindopril Erbumine Tablets : 2023 年 2 月改訂)
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D* (2022 年 5 月 database)

※Perindopril の情報

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category Definitions

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These

drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (Perindopril Erbumine Tablets : 2023 年 2 月改訂)	8.4 Pediatric Use <i>Neonates with a History of In Utero Exposure to Perindopril Erbumine</i> If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function. Perindopril, which crosses the placenta, can theoretically be removed from the neonatal circulation by these means, but limited experience has not shown that such removal is central to the treatment of these infants. Safety and effectiveness of perindopril erbumine in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

●コバシル錠 2mg 粉碎後の安定性

保存条件		試験項目	Initial	7日	15日	30日	60日
グラシン紙 分包	25℃ 75%RH	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	2.2	1.2	0.6	1.8
		残存率 (%)	100	98.7	97.6	97.1	96.7
	25℃ 1,000lx 60%RH	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	0.9	0.6	0.4	0.5
		残存率 (%)	100	98.6	97.9	97.5	96.2
	40℃	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	-1.4	-1.1	-1.1	0
		残存率 (%)	100	97.5	95.9	96.7	94.8
ガラス瓶 開放	25℃ 75%RH	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	1.6	1.3	1.4	1.7
		残存率 (%)	100	99.7	98.6	98.3	96.5
	25℃ 1,000lx 60%RH	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	0.5	0.3	0.5	0.3
		残存率 (%)	100	99.4	99.0	98.1	96.8
	40℃	外観	淡黄色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	-1.0	-1.0	-1.2	-1.0
		残存率 (%)	100	98.9	97.0	95.4	91.0

—：変化なし

●コバシル錠 4mg 粉碎後の安定性

保存条件		試験項目	Initial	7日	15日	30日	60日
グラシン紙 分包	25℃ 75%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	1.0	-1.4	0.1	-2.5
		残存率 (%)	100	96.2	96.4	96.1	94.5
	25℃ 1,000lx 60%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	-2.5	-3.7	0.7	-2.5
		残存率 (%)	100	95.8	96.3	96.1	95.2
	40℃	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	0.9	-2.7	-2.8	-4.5
		残存率 (%)	100	97.3	97.1	97.8	95.9
ガラス瓶 開放	25℃ 75%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	1.3	1.0	1.2	0.7
		残存率 (%)	100	99.2	98.9	98.2	95.6
	25℃ 1,000lx 60%RH	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	0	-0.4	-0.3	-0.9
		残存率 (%)	100	98.1	98.1	96.3	96.1
	40℃	外観	白色粉末	—	—	—	—
		重量変化率 (%)	0	-1.1	-1.5	-1.7	-2.3
		残存率 (%)	100	97.4	96.2	95.6	88.8

—：変化なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

2. その他の関連資料

●患者向け説明資料

- ・コバシル®2mg、4mg を使用されている女性の患者さんへ（作成中）（2023年5月9日現在）

協和キリン株式会社

CVS0001CEA23E