

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

872144

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」

PERINDOPRIL ERBUMINE

ペリンドプリルエルブミン錠

貯法：室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	22400AMX01442000	22400AMX01443000
薬価収載	2013年6月	2013年6月
販売開始	2005年7月	2005年7月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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) 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)を投与中の患者又は投与中止から36時間以内の患者(「相互作用」の項参照)
- 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。]
- 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(「相互作用」の項参照)
- 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(「相互作用」の項参照)
- 6) 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)
- 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)[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】

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。

【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。

【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すること。
(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)厳重な減塩療法中の患者

【組成・性状】

・組成

ペリンドプリルエルブミン錠 2mg「サワイ」：1錠中にペリンドプリルエルブミン 2mgを含有する。

添加物として、結晶セルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ペリンドプリルエルブミン錠 4mg「サワイ」：1錠中にペリンドプリルエルブミン 4mgを含有する。

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
ペリンドプリルエルブミン錠 2mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.0 約110 2.2 [識別コード：SW CW2]	淡黄色
ペリンドプリルエルブミン錠 4mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.5 約150 2.6 [識別コード：SW CW4]	白色～ 微黄白色

【効能・効果】

高血圧症

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
** 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)	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ェレーシスの施行 リポソバー® イムソバーTR® セルソバー® 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。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。

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	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。 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	本剤との併用により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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- 血管浮腫**: 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。
- 急性腎障害**: 急性腎障害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。
- 高カリウム血症**: 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。

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇

	頻度不明
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、Al-P上昇、LDH上昇等
呼吸器	咳嗽 ^{注)} 、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、口渴、味覚異常(苦味等)、悪寒、熱感

注)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水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。

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。

【薬物動態】

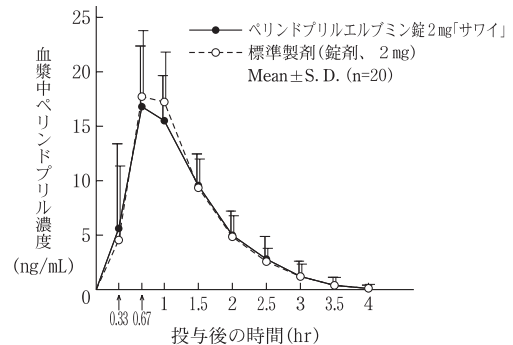
1. 生物学的同等性試験

○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2mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ペリンドプリルエルブミンとして2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ペリンドプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-4hr} (ng·hr/mL)
ペリンドプリルエルブミン錠2mg「サワイ」	18.66 ± 4.26	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.1	23.44 ± 4.18
標準製剤(錠剤、2mg)	20.18 ± 4.49	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	23.81 ± 4.84

(Mean ± S. D.)



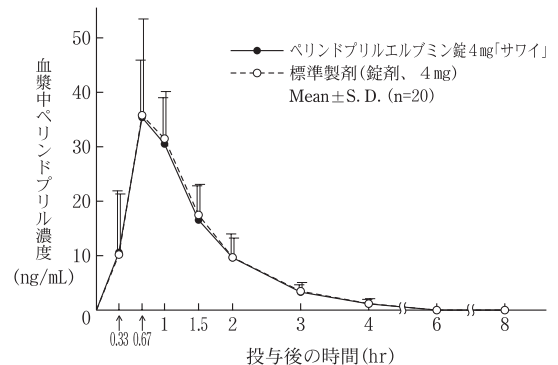
○ペリンドプリルエルブミン錠4mg「サワイ」

ペリンドプリルエルブミン錠4mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ペリンドプリルエルブミンとして4mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ペリンドプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)
ペリンドプリルエルブミン錠4mg「サワイ」	38.03 ± 9.14	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1	48.58 ± 10.95
標準製剤(錠剤、4mg)	40.56 ± 11.97	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1	49.73 ± 10.33

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。



【薬効薬理】

ペリンドプリルエルブミンは経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物ペリンドプリラートに変換される。ペリンドプリラートは、主としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)と結合してその作用を阻害することにより強力な生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制し、降圧作用を示す。同時に降圧物質ブラジキニンの不活性化を抑制し降圧作用を強める。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペリンドプリルエルブミン(Perindopril Erbumine)

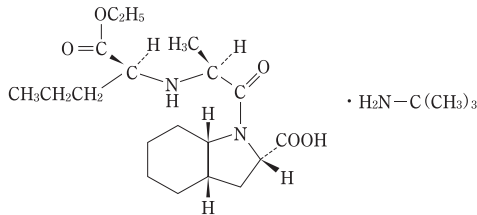
化学名：(-)-(2S, 3aS, 7aS)-*tert*-Butylammonium 1-[(S)-2-[[(S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]-octahydroindole-2-carboxylate

分子式：C₁₉H₃₂N₂O₅ · C₄H₁₁N

分子量：441.60

融点：約156℃(分解)

構造式：



性状：ペリンドプリルエルブミンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、エタノール(95)、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{3)、4)}

*【包装】

ペリンドプリルエルブミン錠2mg「サワイ」:

PTP: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

ペリンドプリルエルブミン錠4mg「サワイ」:

PTP: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)、2) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]

3)、4) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D14 A201014