

# 再審査結果 使用上の注意事項改訂のお知らせ

高血圧症治療剤（持続性組織ACE阻害剤）

指定医薬品、  
処方せん医薬品\*

## 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－医師等の処方せんにより使用すること

2009年1-2月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「再審査結果」が平成20年12月19日付で通知されました。その結果、「効能・効果」及び「用法・用量」は、薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、従来からの承認のとおり認められましたのでお知らせ致します。また、このたびの再審査結果通知と併せて使用上の注意事項の文面整備を行いました。今後の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。

### ●「効能・効果」、「用法・用量」（従来と変更なし）

#### 【効能・効果】

高血圧症

#### 【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（錠2mg：1～2錠、錠4mg：0.5～1錠）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（錠2mg：4錠、錠4mg：2錠）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。

## ●「使用上の注意事項」改訂

### 【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載)

改訂後(下線部は改訂箇所)	現 行
<p>4. 副作用 承認前の調査～省略～の消化器症状であった。 (再審査終了時)</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 血管浮腫 (頻度不明注1) ～省略～</p> <p>(2) 急性腎不全 (0.04%) ～省略～</p> <p>(3) 高カリウム血症 (頻度不明注1) ～省略～</p>	<p>4. 副作用 承認前の調査～省略～の消化器症状であった。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明注1)</p> <p>(1) 血管浮腫 ～省略～</p> <p>(2) 急性腎不全 ～省略～</p> <p>(3) 高カリウム血症 ～省略～</p>

「使用上の注意事項」の全文は3～4ページをご参照下さい。

### 【改訂理由】

承認時までには得られた臨床試験結果及び使用成績調査結果を合わせて集計した結果、「急性腎不全」に関して発現頻度が算出されたため(0.04%)、記載致しました。

# 〔効能・効果〕、〔用法・用量〕及び〔使用上の注意事項〕全文

(下線部分：改訂箇所)

## コバシル錠2mg・4mg

### 【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エ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〕

### 【効能・効果】

高血圧症

### 【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(錠2mg:1~2錠、錠4mg:0.5~1錠)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(錠2mg:4錠、錠4mg:2錠)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、クレアチニンクリアランスが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) 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
- 4) 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。
- 5) 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エーシスの施行(リポソーパー、イムソーパー、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)

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 トリウムテレン等 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。
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との報告がある。	インドメタシン等は血管拡張作用を有するプロスタグランジン <sub>2</sub> 、E <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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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<sup>注1)</sup>)

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<sup>注1)</sup>)

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 <sup>注1)</sup>
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

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇等		
呼吸器	咳嗽 <sup>注2)</sup>	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。

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くなる等の報告がある。
- 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様症状を発現したとの報告がある。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

電話 03 (3282) 0069

FAX 03 (3282) 0102