

販売名変更、「用法・用量」の追加
及び
「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成 25 年 1 月

製造販売元 大原薬品工業株式会社

お問い合わせ先：安全管理部

TEL：03-6740-7701

FAX：03-6740-7703

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^{注1)}

日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 2.5mg「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 5mg「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 10mg「OHARA」

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

この度、弊社製品『ラリルドン[®]錠 2.5mg・5mg・10mg』につきまして、販売名を『エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg「オーハラ」』へ変更いたしました。併せて【用法・用量】の追加及び【使用上の注意】の改訂を実施いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、『ラリルドン[®]錠 2.5mg・5mg・10mg』につきましては、【用法・用量】の追加及び【使用上の注意】の改訂はありませんのでご注意ください。今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容〔 部：改訂箇所〕（改訂項目のみ抜粋）

改訂後	改訂前
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg「オーハラ」	ラリルドン [®] 錠 2.5mg・5mg・10mg
【用法・用量】 1. 高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mg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。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kg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。</u>	【用法・用量】 1. 高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mg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。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起き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、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕</p> <p>(2) 小児等に投与する場合には、1日 10mg を超えないこと。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>7. 小児等への投与 <u>低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量（値）が 30mL/分/1.73 m²未満の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。）</u></p>	<p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起き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、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>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。</p>

※P.3～5 に改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。

2. 改訂理由

1)【用法・用量】の項への記載追加

「生後 1 カ月以上の小児への投与」に係る記載を「用法・用量」の項へ追加いたします。

2)【使用上の注意】の改訂

「用法・用量」の記載追加に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「7. 小児等への投与」の項を改訂いたします。

(参考)

『エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg 「オーハラ」』の薬価収載日：
平成 24 年 12 月 14 日

『ラリルドン[®]錠 2.5mg・5mg・10mg』の経過措置期限（保険薬価適用期限）：
平成 25 年 9 月末日（官報告示）

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg 「オーハラ」改訂後の使用上の注意全文 (改訂箇所：**・下線部)

【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(「3. 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(「3. 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(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起き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、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
- (2) 小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

【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(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者(「2. 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) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
- (5) 高齢者(「5. 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過剰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) 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。**

- 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(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
- 4) 厳重な減塩療法中の患者
- (4) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合
 - ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。

○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。(使用経験が少ない。)

○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、**血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。**

- 1) 腎障害のある患者
- 2) 利尿剤投与中の患者
- 3) 厳重な減塩療法中の患者

(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(6) 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。

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 リポゾバー [®] イムゾバーTR [®] セルゾバー [®] 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状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、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
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 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。
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。(「2. 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がおこると考えられている。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬： グアナチジン硫酸塩	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が减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 ₂ 、I ₂ 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减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、さら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	降圧作用が减弱されることがある。	機序不明
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製剤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の弛緩が増強される可能性がある。

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)

- 1) 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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の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、適切な処置を行うこと。
- 2) ショック：ショック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。
- 3) 心筋梗塞、狭心症：心筋梗塞、狭心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。
- 4) 急性腎不全：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、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。
- 6) 肺炎：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等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。
- 7) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を

伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

- 8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡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。
- 9) 錯乱：錯乱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。
- 10) 肝機能障害、肝不全：肝機能障害、肝不全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。
- 11) 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。
- 12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

		副作用の頻度
		頻度不明
腎	臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
血	液	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血、白血球減少、好酸球増多
皮	膚	発疹、瘙痒、蕁麻疹、光線過敏症、多汗、脱毛
精	神神経系	めまい、頭痛、眠気、いらいら感、不眠、抑うつ
循	環器	低血圧、動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害(頻脈、徐脈)
消	化器	腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎、舌炎、便秘
肝	臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸
呼	吸器	咳嗽、咽(喉)頭炎、喘息、嘎声
そ	の他	倦怠感、ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下、耳鳴、筋肉痛、低血糖

5. 高齢者への投与

高齢者では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)。〕

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) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

** 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量(値)が30mL/分/1.73m²未満の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の低血圧である。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「3. 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、更には穿孔を起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、低血糖が起りやすいとの報告がある。
- (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。