

「用法・用量」の追加
及び
「使用上の注意」改訂のお知らせ

アスラーン錠 5mg・10mg・20mg は、
リシノプリル錠 5mg・10mg・20mg 「オーハラ」
(2013年6月薬価収載)に販売名が変更になりました。

平成 24 年 10 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

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 リシノプリル錠
アスラーン[®]錠 5mg
アスラーン[®]錠 10mg
アスラーン[®]錠 20mg
ASRARN[®] TABLETS 5mg
ASRARN[®] TABLETS 10mg
ASRARN[®] TABLETS 20mg

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『アスラーン[®]錠 5mg・10mg・20mg』につきまして、【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すので、お知らせ申し上げます。
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：追記箇所] (改訂項目のみ抜粋)

改訂後	改訂前
<p>自主改訂により変更いたします。</p> <p>【用法・用量】 1. 高血圧症 通常、成人にはリシノプリル（無水物）として 10～20mg 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では 5mg から投与を開始することが望ましい。 <u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル（無水物）として、0.07mg/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></p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 2. <u>6歳以上の小児に投与する場合には 1 日 20mg を超えないこと。</u></p>	<p>【用法・用量】 1. 高血圧症 通常、成人にはリシノプリル（無水物）として 10～20mg 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。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では 5mg から投与を開始することが望ましい。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p>

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】 7. 小児等への投与 <u>(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</u> <u>(2) 糸球体ろ過量が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。(使用経験が少ない。)</u></p>	<p>【使用上の注意】 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</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】の追加

平成 24 年 10 月 2 日付の、「6 歳以上の小児への投与」に係る一部変更承認に伴い、「用法・用量」の項を改訂いたします。

2)【使用上の注意】改訂

「用法・用量」の一部変更承認に伴い、「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。

アスラーン[®]錠 5mg・10mg・20mg 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レーシスを施行中の患者〔ショックを起こすことがある。(「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〔アナフィラキシー様症状を発現することがある。(「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. 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以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、若しくは投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。〔排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。〕 (「1. 慎重投与」の項参照)
2. 6歳以上の小児に投与する場合には1日20mg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〔過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある。〕
 - (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) 高血圧症及び慢性心不全(軽症～中等症)共通
 - 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ろ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ため、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ため、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ため、血清カリウム値に注意すること。
 - 3) 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ため、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。
 - 4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
 - (2) 高血圧症の場合
 - 1) 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ため、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。

- a) 重症の高血圧症患者
- b) 血液透析中の患者
- c) 利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤の投与を開始した患者)(「3. 相互作用」の項参照)
- d) 厳重な減塩療法中の患者
- 2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては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。
- (3) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合
 - 1) 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。
 - 2) 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。)
 - 3) **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。
 - a) 腎障害のある患者
 - b) 利尿剤投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
 - c) 厳重な減塩療法中の患者
 - d) 低ナトリウム血症の患者
 - e) 低血圧の患者
 - f) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者
 - 4) 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)、カリウム補給剤を併用すると血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。(「3. 相互作用」の項参照)
 - 5) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者では過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがあるため観察を十分に行うこと。

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 [®]	臨床症状：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。	陰性に荷電した吸着材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 [®]	臨床症状：血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫)、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、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。

(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 塩化カリウム	臨床症状：血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法：血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	機序：ACE阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことからACE阻害薬との併用により、カリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。 危険因子：腎機能障害のある患者、糖尿病の患者
利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド等	臨床症状：利尿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。 措置方法：少量から開始するなど慎重に投与すること。 (「2. 重要な基本的注意」の項参照)	利尿剤の治療を受けている患者では、ナトリウム利尿により血漿レニン活性の亢進がみられ、ACE阻害薬投与により急激な降圧を来すことがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒(錯乱、振戦、消化器愁訴等)があらわれることがある。 措置方法：併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	近位尿細管でのリチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、ACE阻害薬のナトリウム排泄増加作用によるナトリウム欠乏によりリチウムの再吸収が促進されリチウム貯留を来すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	臨床症状：本剤の降圧効果が減弱するとの報告がある。	ACE阻害薬の降圧作用の一部にプロスタグランジンの作用の関与が考えられる。一方、非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの生成阻害を来すことがある。
カリジノゲナーゼ製剤	臨床症状：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。	ACE阻害薬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、キニンが増加し血管平滑筋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。
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) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **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。
- 4) **肺炎**：肺炎があらわれることがある。このような異常があら

われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)**、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**、**天疱瘡様症状**：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **溶血性貧血、血小板減少**：溶血性貧血、血小板減少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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。
- 8) **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

種類	副作用の頻度	
	頻度不明	
肝 臓 ^{注2)}	ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇等	
腎 臓 ^{注3)}	BUN 上昇、クレアチニン 上昇、尿量 減少	
血 液 ^{注3)}	貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、白血球減少、好酸球増多、血小板減少	
皮 膚 ^{注3)}	発疹、乱痒、光線過敏症等	
呼 吸 器	咳嗽、咽頭部刺激感・不快感、気管支喘息の誘発、嘔声、鼻炎、副鼻腔炎	
精 神 神 経 系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重、傾眠、抑うつ等の気分変調、しびれ、錯乱、睡眠障害(不眠等)、感覚異常(刺痛、灼熱感等)等	
循 環 器	過度の血圧低下、動悸、起立性低血圧、胸部不快感、頻脈、失神等	
消 化 器	胃痛、胃不快感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛等	
そ の 他	血清カリウム値上昇 ^{注3)} (特に重篤な腎機能障害のある患者)、尿酸上昇、血清ナトリウム値低下、CK(CPK) 上昇、ほてり、口怠感及び脱力感、口渇、味覚異常、脱毛、勃起障害、発汗、低血糖等	

注2) 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。

注3) 症状(異常)が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

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) 慢性心不全患者の場合は、2.5mgから投与を開始することが望ましい。
- (3) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- (2) 糸球体ろ過量が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。(使用経験が少ない。)

8. 過量投与

徴候・症状：過量投与時にみられる主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。

処置：通常、生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行い血圧を維持すること。また、本剤は血液透析により除去される。(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) 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。