＊＊2025年9月改訂（第３版）
＊2023年5月改訂（第２版）
貯法：室温保存
有効期間：３年

処方箋医薬品注）

EI

日本標準商品分類番号
872144

高血圧症治療剤（持続性組織ACE阻害剤）
ペリンドプリルエルブミン錠

コバシル®錠 2mg
コバシル®錠 4mg

Coversyl® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	21000AMZ00114	21000AMZ00115
販売開始	1998 年 4 月	1998 年 4 月

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 血管性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性浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管性浮腫、特発性血管性浮腫等）［高度の呼吸困難を伴う血管性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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

販売名	コバシル錠2mg	コバシル錠4mg
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）

4. 効能又は効果

高血圧症

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 厳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。

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。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］

®登録商標

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。

＊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[1,2]。

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に確認すること。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。

＊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。

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。

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]

10. 相互作用

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 サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物(エンレスト) [2.2参照]	血管性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、血管性浮腫のリスクを増加させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (リポソーバー、イムソーバTR、セルソーバ等) [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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 血管性浮腫(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性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、気道確保等の適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。

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)

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	
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。

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]

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。

15．その他の注意

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。

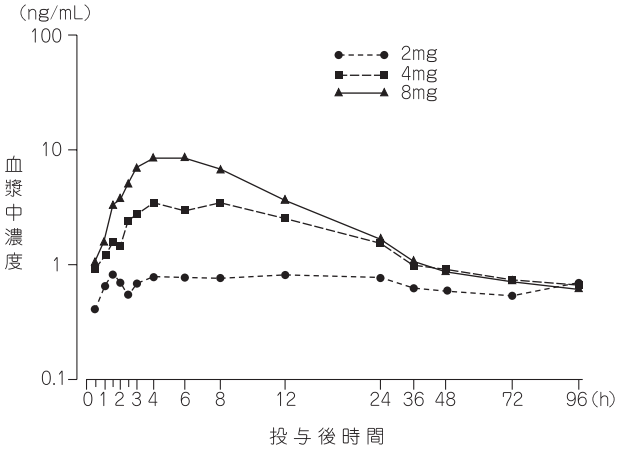
15.1.2 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜翅目毒(ハチ毒)による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にペリンドプリルエルブミンを空腹時単回経口投与したとき、未変化体は速やかに吸収された。その後、未変化体は活性代謝物であるペリンドプリラートに変換され、その血漿中濃度は投与後5.0～10.7時間には最高値に達し、2相性を示しつつ緩徐に低下した[3]。



健康成人にペリンドプリルエルブミンを空腹時単回経口投与したときのペリンドプリラートの血漿中濃度推移(平均値，n=6)

健康成人にペリンドプリルエルブミンを空腹時単回経口投与したときのペリンドプリラートの薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2mg	10.7±7.3	1.0±0.1	16.7±3.0	−
4mg	7.0±1.7	3.7±2.1	54.5±17.4	57.3±5.7 (n=3)
8mg	5.0±1.1	9.0±5.0	98.7±34.7	105.4±50.1 (n=4)

mean±S.D., n=6

16.1.2 反復投与

健康成人7例にペリンドプリルエルブミン4mgを14日間反復経口投与したとき、ペリンドプリラートの血漿中濃度は、投与後約1週間までに定常状態(C_{max}(7日)：6.9±1.7ng/mL)に達した[4]。

16.2 吸収

16.2.1 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、臨床上ほとんど影響ないと考えられた[3]。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

^{14}C-ペリンドプリルエルブミン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、多くの組織で投与約1時間後に最高濃度に達した。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、腎で高値であり、動脈壁、下垂体では同等であった。一方、脳、脊髄では低値を示した。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった(*in vitro*)。

^{14}C-ペリンドプリルエルブミン	59.9～61.0%
^{14}C-ペリンドプリラート	10.2～18.2%

平衡透析法による，n=5

16.4 代謝

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[5](外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人にペリンドプリルエルブミン2mg、4mg、8mg、12mg[注)]を単回経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の21～26%が未変化体、3～10%がペリンドプリラート、12～14%がペリンドプリラートのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された[3]。

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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う高血圧患者にペリンドプリルエルブミン4mgを単回経口投与したとき、ペリンドプリラートの血清中濃度はクレアチニン・クリアランス(C_{cr})を指標とした障害の程度に応じ上昇した[6](外国人データ)。[9.2.1参照]

腎機能障害患者にペリンドプリルエルブミンを単回経口投与したときの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)	患者数	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., #は中央値と範囲で表示

16.6.2 透析患者

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エルブミン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とき、ペリンドプリラートの透析クリアランスは66.5mL/分であった[6]。[13.2.2参照]

16.6.3 高齢者

高齢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)にペリンドプリルエルブミン4mgを単回経口投与したとき、ペリンドプリラートの血漿中濃度のC_{max}は高齢患者群7.9ng/mL、壮年患者群2.4ng/mLであった。高齢患者群の血漿中濃度は壮年患者群に比し高かった。[9.8.1、9.8.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ヒドロクロロチアジド

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ヵ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。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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[7]。

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。

17.1.2 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[8]。

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。

17.1.3 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[9]。

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。

17.1.4 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[10]。

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。

17.1.5 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[11]。

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。

17.1.6 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[12]。

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。

17.1.7 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[13]。

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

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用

18.2.1 ペリンドプリラートは、*in vitro*において単離ヒト血清ACEの活性を抑制した[14]。また、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[15,16]。

18.2.2 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[15]。

18.2.3 高血圧自然発症ラット(SHR)において、血清ACE活性及び心血管組織ACE活性に対し阻害作用を示した。特に、大動脈と心臓において強力なACE阻害作用を示した[17]。

18.2.4 健康成人に2mgを単回経口投与したとき、血清ACE阻害作用は24時間後で50%以上を示した[3]。

18.3 降圧作用

18.3.1 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[16]。

18.3.2 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[18]。

18.3.3 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。

18.3.4 2腎性1クリップ型高血圧ラットにおいて脳血流量を維持し、また、脳血流自動調節の下限域は正常血圧ラットの下限域に近づいた[19]。

18.4 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[20]。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[21](外国人データ)。

18.5 血管リモデリング及び心肥大に対する作用

18.5.1 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[22,23]。

18.5.2 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[24-26]。

19. 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

(−)-(2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-*tert*-Butylammonium 1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(ethoxycarbonyl) butyl] amino]-1-oxopropyl]-octahydroindole-2-carboxylate

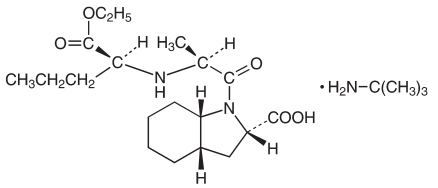
分子式

$C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

分子量

441.60

化学構造式



性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

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。

融点

156～161℃(分解)

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℃)

22. 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)

23. 主要文献

＊1) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017; 47: 1353-1355

＊2) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29: 49-54

3) 安原一ほか：臨床医薬.1994; 10: 3-26

4) 安原一ほか：臨床医薬. 1994; 10: 27-43

5) Grislain L, et al.: Xenobiotica. 1990; 20: 787-800

6) Verpooten GA, et al.: Br J Clin Pharmacol.1991; 32: 187-192

7) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 75-97

8) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1997; 13: 4259-4297

9) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 141-166

10) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 99-118

11) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 119-139

12) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 187-203

13) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 167-186

14) Jackson B, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9: 699-704

15) Laubie M, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1984; 6: 1076-1082

16) DiNicolantonio R, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7: 937-942

17) 橋本博雄ほか：薬理と治療. 1994; 22: 4613-4618

18) Richer C, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8: 346-357

19) Muller F, et al.: J Hypertens. 1990; 8: 1037-1042

20) 吉永馨ほか：臨床医薬. 1994; 10: 45-58

21) Morgan T, et al.: Clin Exp Pharmacol Physiol. 1992; 19: 61-65

22) 堀越一昭ほか：慈恵医大誌. 2000; 115: 549-561

23) Levy BI, et al.: Circ Res. 1988; 63: 227-239

24) 松下哲ほか：薬理と治療. 1994; 22: 1503-1513

25) Asmar RG, et al.: J Hypertens. 1988; 6: S33-39

26) Thybo NK, et al.: Hypertens. 1995; 25: 474-481

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2

電話　0120-850-150

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

26.2 提携

SERVIER レ ラボラトワール セルヴィエ フランス