

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

アンジオテンシン変換酵素阻害剤
処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

チバセン[®]錠2.5mg
チバセン[®]錠5mg
チバセン[®]錠10mg

Cibacen[®] Tablets
ベナゼプリル塩酸塩錠

剤形	素錠
規格・含量	2.5mg 錠：1錠中 ベナゼプリル塩酸塩 2.5mg 含有 5mg 錠：1錠中 ベナゼプリル塩酸塩 5mg 含有 10mg 錠：1錠中 ベナゼプリル塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：ベナゼプリル塩酸塩 洋名：Benazepril hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：1993年1月19日 薬価基準収載年月日：1993年3月19日 発売年月日：1993年4月6日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療機関関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

®：登録商標

本IFは 2016年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	8
I-1 開発の経緯	1	1) 血圧日内変動試験	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	2) 単独投与用量設定試験	8
		3) 利尿薬併用投与用量設定試験	8
		4) 検証的試験	8
II. 名称に関する項目	2	1) 比較試験（二重盲検）	8
II-1 販売名	2	2) 安全性試験（長期投与試験）	9
(1) 和名	2	3) 患者・病態別試験	9
(2) 洋名	2	①重症高血圧試験	9
(3) 名称の由来	2	②腎障害を伴う高血圧試験	9
II-2 一般名	2	(5) 治療的使用	9
(1) 和名（命名法）	2	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	9
(2) 洋名（命名法）	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	10
II-3 構造式又は示性式	2		
II-4 分子式及び分子量	2		
II-5 化学名（命名法）	2		
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2		
II-7 CAS登録番号	2		
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	11
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	11
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(3) 吸湿性	3		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
(5) 酸塩基解離定数	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	13
(6) 分配係数	3	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(7) その他の主な示性値	3	(2) 最高血中濃度到達時間	14
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 通常用量での血中濃度	14
III-4 有効成分の確認試験法	4	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
III-5 有効成分の定量法	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	14
		(1) 吸収速度定数	14
IV. 製剤に関する項目	5	(2) バイオアベイラビリティ	14
IV-1 剤形	5	(3) 消失速度定数	14
(1) 剤形の区別及び性状	5	(4) クリアランス	14
(2) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	14
(3) 識別コード	5	(6) 血漿蛋白結合率	15
IV-2 製剤の組成	5	VII-3 吸収	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	(1) 吸収部位	15
(2) 添加物	5	(2) 吸収率	15
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	6	(3) 腸肝循環	15
IV-4 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	VII-4 分布	15
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 血液-脳関門通過性	15
IV-6 溶出試験	6	(2) 胎児への移行性	15
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(3) 乳汁中への移行性	15
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	6	(4) 髄液への移行性	15
IV-9 容器の材質	6	(5) その他の組織への移行性	15
IV-10 その他	6	VII-5 代謝	16
		(1) 代謝部位及び代謝経路	16
V. 治療に関する項目	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種とその比率	16
V-1 効能又は効果	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
V-2 用法及び用量	7	(4) 代謝物活性の有無及び比率	16
V-3 臨床成績	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
(1) 臨床効果	7	VII-6 排泄	16
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7	(1) 排泄部位	16
1) 単回投与試験	7	(2) 排泄率	16
2) 連続投与試験	7	(3) 排泄速度	16
		(3) 排泄速度	16
		VII-7 透析等による除去率	17

(1) 腹膜透析	17	IX-2 毒性	35
(2) 血液透析	17	(1) 単回投与毒性試験	35
(3) 直接血液灌流	17	(2) 反復投与毒性試験	35
		(3) 生殖発生毒性試験	35
		(4) その他の特殊毒性	35
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18	X. 取扱い上の注意等に関する項目	36
VIII-1 警告内容とその理由	18	X-1 有効期間又は使用期限	36
VIII-2 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	18	(1) 有効期間	36
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19	(2) 使用期限	36
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19	X-2 貯法・保存条件	36
VIII-5 慎重投与内容とその理由	19	X-3 薬剤取扱い上の注意点	36
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	X-4 承認条件	36
VIII-7 相互作用	21	X-5 包装	36
(1) 併用禁忌とその理由	21	X-6 同一成分・同効薬	36
(2) 併用注意とその理由	22	X-7 国際誕生年月日	36
VIII-8 副作用	24	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
(1) 副作用の概要	24	X-9 薬価基準収載年月日	36
1) 重大な副作用と初期症状	24	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
2) 重大な副作用（類薬）	26	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
3) その他の副作用	27	X-12 再審査期間の年数	36
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29	X-13 長期投与の可否	36
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	32	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32	X-15 保健給付上の注意	37
VIII-9 高齢者への投与	33	XI. 文献	38
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33	XI-1 引用文献	38
VIII-11 小児等への投与	33	XI-2 その他の参考文献	39
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	33	XII. 参考資料	40
VIII-13 過量投与	33	XII-1 主な外国での発売状況	40
VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	34	XIII. 備考	40
VIII-15 その他の注意	34	XIII-1 その他の関連資料	40
IX. 非臨床試験に関する項目	35		
IX-1 一般薬理	35		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

チバセレン錠はアメリカ・チバガイギー社（現ノバルティス ファーマ株式会社）において、有効性・安全性の高い新規 ACE 阻害剤をめざし開発された、ベナゼプリル塩酸塩を主成分とするアンジオテンシン変換酵素阻害剤である。

本剤は benzazepine を母核とし、SH 基を有さない。経口投与後、生体内で活性代謝物であるジアシド体（ベナゼプリラート）に速やかに変換されて、カプトプリルより強く、かつ作用持続時間の長いアンジオテンシン変換酵素阻害作用を発現するプロドラッグである。

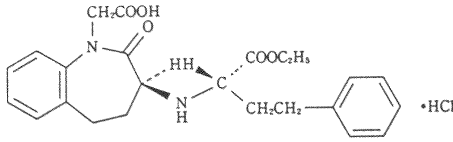
本剤は 1 日 1 回投与により 24 時間にわたり、良好に血圧をコントロールする。

なお、2016年11月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 1 日 1 回投与により、24 時間血圧がコントロールされる。
- 2) 軽症～中等症の本態性高血圧症、腎障害を伴う高血圧症、重症高血圧症に対して、降圧効果が得られる。
- 3) 1 年間の長期投与において安定した降圧効果を示し、特異的な副作用はみられなかった。
- 4) 高齢者に対しても有用である。
- 5) 吸収後速やかに、活性代謝物に変換される。
- 6) 活性代謝物ベナゼプリラートは、血漿中及び組織において高い ACE 阻害活性を示す。
- 7) 脂質代謝、糖代謝に悪影響を及ぼさない。
- 8) 腎以外（胆汁中）の排泄がみられる。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	チバセン [®] 錠
(2) 洋名	Cibacen [®] Tablets
(3) 名称の由来	<u>Cibacen</u> : <u>Ciba</u> の <u>Angiotensin-<u>C</u>onverting <u>E</u>nzyme inhibitor</u> として名付けられた。
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ベナゼプリル塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Benazepril hydrochloride (JAN) Benazepril (INN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₅ •HCl 460.95
II-5. 化学名 (命名法)	(-)-(3 <i>S</i>)-3-[[[(1 <i>S</i>)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride 命名法 : IUPAC
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	CGS14824A
II-7. CAS登録番号	86541-75-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水、メタノール、エタノール（99.5）、無水酢酸又は酢酸（100）に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

塩酸ベナゼプリルの各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒名	1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)
水	6.0～7.0
メタノール	1以下～1.5
エタノール（99.5）	2.0～2.5
無水酢酸	7.4～9.4
酢酸（100）	3.0
ジエチルエーテル	10000以上

(3) 吸湿性

25°C・75%R. H. 7日間で吸湿を認めなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約182°C（分解点）

(5) 酸塩基解離定数

PKa1: 約3.0 pKa2: 約5.3

(6) 分配係数

分配係数はpHの上昇に伴い著しく減少する。

各種pHでの分配係数（室温）

緩衝液*	水層のpH	分配係数(n-オクタノール/水)
水	6.03	12.58
pH 3	3.05	11.95
pH 5	5.04	15.33
pH 7	7.01	1.33
pH 9	8.99	0.21
pH 11	10.91	0.20

*: Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-136～-142°（乾燥後、0.25g、無水エタノール25mL、100mm）

pH：本品の水溶液（1→100）のpHは2.0～2.8である。

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：外観、におい、融点、pH、旋光度、溶状、乾燥減量、定量法、類縁物質

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果	
苛酷試験	温度	40°	褐色ガラス瓶	6ヶ月	変化なし
		50°		3ヶ月	変化なし
	湿度	25° 75%R. H.	シャーレ (開放)	3ヶ月	変化なし
		25° 90%R. H.			わずかに水分の増加 (1%以下) 傾向を認めた。その他の項目は変化なし
光	白色蛍光灯 (1000Lux)	透明ガラス瓶	90万 Lux・hrs	変化なし	
長期保存試験		室温	褐色ガラス瓶	36ヶ月	変化なし

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

- (1) 発煙硝酸による呈色反応
- (2) 紫外吸収スペクトル
- (3) 赤外吸収スペクトル

Ⅲ-5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水酢酸・氷酢酸混液 (7 : 3) 70mL に溶かし、0.1N 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1N 過塩素酸 1mL = 46.10mg ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$)

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

チバセン錠 2.5mg	性状	白色の素錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径：6.0mm 厚さ：2.9mm 重量：0.09g		
チバセン錠 5mg	性状	白色の素錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径：7.0mm 厚さ：3.3mm 重量：0.14g		
チバセン錠 10mg	性状	白色の素錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径：8.0mm 厚さ：3.4mm 重量：0.18g		

(2) 製剤の物性

崩壊試験：

日本薬局方一般試験法「崩壊試験法」錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

チバセン錠 2.5mg : CG122

チバセン錠 5mg : CG123

チバセン錠 10mg : CG124

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量

チバセン錠 2.5mg : 1錠中にベナゼプリル塩酸塩 2.5mg を含有する。

チバセン錠 5mg : 1錠中にベナゼプリル塩酸塩 5mg を含有する。

チバセン錠 10mg : 1錠中にベナゼプリル塩酸塩 10mg を含有する。

(2) 添加物

チバセン錠 2.5mg、5mg、10mg :

乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、水分変化、崩壊試験、溶出試験、定量、類縁物質

製剤	保存条件		包装状態	保存期間	試験結果
2.5mg錠	温度	40°	PTP+アルミオーバーラップ、乾燥剤	6ヶ月	わずかにジアシド体の生成を認めた。その他の項目は変化なし。
		50°		3ヶ月	
	湿度	25° 75%R.H.	未包装 シヤーレ開放	3ヶ月	ジアシド体の生成を認めた。わずかに含量低下を認めた。その他の項目は変化なし。 わずかにジアシド体の生成を認めた。その他の項目は変化なし。
		室温			
	光	白色蛍光灯 (1000Lux)	透明ガラス瓶 密栓、乾燥剤	90万 Lux・hrs	変化なし
	長期保存試験	室温	PTP+アルミオーバーラップ、乾燥剤 褐色ガラス瓶 密栓、乾燥剤	36ヶ月	変化なし
	加速試験	40° 75%R.H.	PTP+アルミオーバーラップ、乾燥剤 褐色ガラス瓶 密栓、乾燥剤	6ヶ月	変化なし
5mg錠 10mg錠	加速試験	40° 75%R.H.	PTP+アルミオーバーラップ、乾燥剤 褐色ガラス瓶 密栓、乾燥剤	6ヶ月	変化なし

IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

チバセン錠と以下の医薬品との1回量包装調剤（ワンドーズパッケージ）での配合により、チバセン錠の変色（微黄白色～黄色）が認められている。
ネオフィリン末、エパデールカプセル

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物 ジアシド体（主代謝物でもある）

IV-6. 溶出試験

試験法：溶出試験法第2法
試験液：水、900mL
回転数：毎分50回転
規格：2.5mg錠：15分の溶出率85%以上
5mg錠：15分の溶出率85%以上
10mg錠：15分の溶出率80%以上

IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 発煙硝酸による呈色反応
(2) 紫外吸収スペクトル

IV-8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法による。
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：239nm）
カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（10μm）
移動相：メタノール・0.015%ラウリル硫酸ナトリウム溶液・氷酢酸混液（600：400：1）

IV-9. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
瓶：褐色ガラスビン

IV-10. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

高血圧症

V-2. 用法及び用量

通常、成人にはベナゼプリル塩酸塩として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。

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2.5mgから投与を開始することが望ましい。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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値が3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を減らすなど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、腎機能の悪化を起こすおそれがある。〕（「Ⅷ-5. 慎重投与」、Ⅶ【薬物動態】の項参照）

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

軽症～中等症の本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験及び二重盲検比較試験における本剤の降圧率、及び重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症を対象とした一般臨床試験の降圧率は次表のとおりであった（下降と判定された症例率：判定不能を含む集計）。

疾患名	降圧率
本態性高血圧症（軽症～中等症）	72.6% (304/419)
重症高血圧症	88.6% (31/35)
腎障害を伴う高血圧症	88.2% (30/34)

「下降」の判定基準：

収縮期血圧が20mmHg以上かつ拡張期血圧が10mmHg以上の低下、両者の判定が一致しない場合は平均血圧が13mmHg以上の低下。あるいは、下降傾向（収縮期血圧が19mmHg～10mmHg以上かつ拡張期血圧9mmHg～5mmHg以上の低下、両者の判定が一致しない場合は平均血圧が12mmHg～7mmHgの低下）に該当する症例で、入院患者の場合は血圧が140/85mmHg未満（双方）に低下した場合、外来患者の場合は血圧が150/90mmHg未満（双方）に低下した場合を「下降」と判定した。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

健康成人を対象に、本剤1.25、2.5、5及び10mgを空腹時単回経口投与した（1.25mg及び10mg各6例、2.5mg及び5mg各5例）。血圧は5、10mgで低下が認められたものの著明な低下は認めなかった。脈拍数に対しては影響を及ぼさなかった。血清ACE活性は全ての用量で著明に抑制が認められ、抑制の持続時間も長かった。PRA（血漿レニン活性）とアンジオテンシンⅠは上昇し、血漿アンジオテンシンⅡと血漿アルドステロンは低下した。自覚症状として、頭痛・頭重感5例、起立性低血圧2例、めまい2例、めまい1例がみられ、臨床検査値異常が散見されたが、临床上特に問題となるものではないと考えられた。¹⁾

中島光好ほか：臨床医薬 7 (5), 949-974, 1991

2) 連続投与試験

健康成人6例を対象に、本剤1日1回5mgを7日間朝食後経口投与した。血圧に対しては変化を認めなかったが、脈拍数は上昇した。血清ACE活性は抑制され、PRAとアンジオテンシンⅠは上昇した。本剤に関連する自覚症状は認めず、臨床検査値異常として採血が頻回であったためと思われる赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少を認めた以外、本剤と関連性があり临床上問題となる異常は認めなかった。²⁾

中島光好ほか：臨床医薬 7 (5), 975-995, 1991

(3) 探索的試験：用量反応
探索試験

1) 血圧日内変動試験

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、本剤の血圧日内変動に及ぼす影響及び適正な投与回数を二重盲検群間比較試験にて検討した。投与群は、1日1回投与群（23例）と1日2回投与群（27例）の2群とした。本剤1日2.5mgより投与を開始し、効果不十分の場合は3～5日ごとに段階的に5mg、10mg、20mgと最大20mgまで増量した。いずれかの用量で明らかな降圧効果が認められ、血圧が安定した時点で血圧の日内変動を測定した。血圧は1日1回投与群と1日2回投与群とも24時間有意な低下を認め、両群間で差は認めず、血圧日内変動の変動幅、日内較差も両群で差を認めなかった。安全性で臨床的に問題となる症例は認めなかった。以上より、本剤は1日1回投与でも1日2回投与でもほぼ同等の降圧効果が得られることから、服薬コンプライアンスを考慮すると、1日1回投与が妥当と考えられた。³⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3) , 3-16, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は1日1回5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では2.5mgより投与を開始する。

2) 単独投与用量設定試験

軽症～中等症の本態性高血圧患者136例を対象に、本剤1日1回2.5mgより投与を開始し、効果不十分の場合は2週ごとに段階的に5、10mgおよび最大20mgまで増量し10週間投与して至適用量を検討した。判定不能例を除いた累積降圧率は2.5mgでは19.8%、5mgまでは47.9%、10mgまでは64.5%、20mgまでは73.9%とほぼ直線的に増加した。副作用は11.0%（15例）にみられたが用量依存的ではなかった。以上より、初回量は1日1回5mgとし20mgまで増量することが妥当と考えられた。⁴⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3) , 45-67, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は1日1回5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では2.5mgより投与を開始する。

3) 利尿薬併用投与用量設定試験

軽症～中等症の本態高血圧患者62例を対象に、基礎薬として投与されている利尿剤に本剤1日1回2.5mgより併用投与を開始し、効果不十分の場合は2週ごとに段階的に5mg、10mgおよび最大20mgまで増量し10週間投与して至適用量を検討した。判定不能例を除いた累積降圧率は2.5mgでは26.8%、5mgまでは58.9%、10mgまでは75.0%、20mgまでは87.5%であった。副作用は16.1%（10例）にみられたが用量依存的ではなかった。以上より、利尿剤と併用投与する場合、初回量は1日1回5mgとし20mgまで増量することが妥当で単独投与よりやや高い降圧効果が得られると考えられた。⁵⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3) , 69-90, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は1日1回5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では2.5mgより投与を開始する。

(4) 検証的試験

1) 比較試験（二重盲検）

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象に、本剤の降圧効果をエナラプリルと比較する二重盲検群間比較試験を実施した。投与群は、本剤1日1回5mgより投与を開始し、効果不十分の場合4週ごとに10mgおよび最大20mgまで増量する投与群（110例）と、エナラプリル1日1回5mgより投与を開始し、効果不十分の場合4週ごとに10mgおよび最大20mgまで増量する投与群（110例）の2群とし、12週間投与後の降圧効果を比較し、本剤の有用性が認められた。⁶⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (11) , 2525-2565, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は1日1回5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では2.5mgより投与を開始する。

2) 安全性試験（長期投与試験）

軽症～中等症の本態性高血圧患者 86 例を対象に、本剤 1 日 1 回 2.5～20mg を単独または基礎薬として投与されている利尿剤に併用し、1 年間投与した。単独、併用とも投与期間を通じ安定した降圧効果が得られ、降圧率は単独 78.6% (44/56)、併用 85.2% (23/27) であった。副作用症状は単独 6.9% (4 例)、併用 3.7% (1 例)、臨床検査値異常が単独 3.4% (2 例)、併用 7.4% (2 例) にみられたが、長期投与による特異的な副作用はみられず、安全性に関し特に大きな問題点は認めなかった。⁷⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3), 91-114, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は 1 日 1 回 5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では 2.5mg より投与を開始する。

3) 患者・病態別試験
①重症高血圧試験

治療前の拡張期血圧が 115mmHg 以上で、利尿剤を含む基礎薬投与でも 110mmHg 以上の重症高血圧患者 35 例を対象に、本剤 1 日 1 回 2.5～20mg を併用し 8 週間（入院患者は 4 週間）投与した。降圧率は 88.6% (31/35) であり、臨床検査値異常が 3 例にみられたが副作用症状の発現はなく、安全性に問題は認めなかった。以上より本剤 1 日 1 回 2.5～20mg 投与が重症高血圧治療に有用と考えられた。⁸⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3), 115-130, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は 1 日 1 回 5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では 2.5mg より投与を開始する。

②腎障害を伴う高血圧試験

血清クレアチニン 1.5～4.0mg/dL の本態性高血圧患者、または高血圧で腎実質性疾患のある患者 34 例を対象に、本剤 1 日 1 回 2.5～20mg を単独または基礎薬として投与されている利尿剤に併用し 8～10 週間投与した。降圧率は 88.2% (30/34) であり、副作用症状は 5.9% (2 例)、臨床検査値異常は 11.8% (4 例) にみられた。これらのうち、腎臓関連の副作用として、基礎疾患の左水腎症の悪化が 1 例、腎機能検査値異常が 2 例にみられた。臨床検査の平均値では血清カリウム値の有意な増加、蛋白尿の有意な減少が認められた。以上より、腎障害を伴う高血圧患者では投与に際し腎機能に注意する必要がある、初回投与は 1 日 1 回 2.5mg より開始することが妥当と考えられた。⁹⁾

吉永 馨ほか：臨床医薬 7 (Suppl. 3), 131-151, 1991

注) 本剤の高血圧症に対し承認されている用法・用量は 1 日 1 回 5～10mg、年齢・症状により適宜増減である。なお、重症高血圧症または腎障害を伴う高血圧症では 2.5mg より投与を開始する。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

①有効性

有効性解析対象症例 6,245 例から判定不能 430 例を除いた 5,815 例において、医師が評価した血圧コントロール状況の程度（%：累積）は、「十分コントロールされた」が 52.5% (3,055/5,815) であった。「まあまあコントロールされた」2,168 例を含めると 89.8%であり、「コントロールされなかった」は 592 例であった。「十分コントロールされた」及び「まあまあコントロールされた」を含めた症例での要因別の評価は、年齢別では、非高齢者（65 歳未満）がそれぞれ 49.9%及び 88.6%、高齢者（65 歳以上）が 55.3%及び 91.0%であった。また、腎機能障害の有無別では、腎機能障害ありでは 46.5%及び 86.3%、腎機能障害なしでは 53.0%及び 90.0%であった。

②安全性

安全性解析対象症例 6,252 例での副作用発現頻度は 12.60% (788/6,252) であった。〔詳細はⅧ-8 (2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧の項参照〕

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

長期使用特別調査

①有効性

有効性解析対象症例 766 例から判定不能 62 例を除いた 704 例において、医師が評価した血圧コントロール状況の程度（%：累積）は、「十分コントロールされた」が 52.3%（368/704）、「まあまあコントロールされた」258 例を含めると 88.9%であり、「コントロールされなかった」は 78 例であった。

②安全性

安全性解析対象症例 767 例での副作用発現頻度は 24.51%（289/767）であった。長期投与により発現率が上昇する傾向は認められず、また 1 年以上投与した症例に特異的な副作用も認めなかった。

なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血漿中または血管壁や腎等の組織アンジオテンシン変換酵素

作用機序：本剤（ベナゼプリル塩酸塩）は吸収後、加水分解により活性代謝物であるベナゼプリラートに速やかに変換され、主として血漿中、または組織中のアンジオテンシン変換酵素（以下 ACE）を特異的に阻害し、アンジオテンシン I (A-I) からアンジオテンシン II (A-II) への変換を抑制する。A-II は、血管平滑筋収縮作用、アルドステロン生成分泌促進による Na の貯留、体液量増加作用、交感神経活性亢進作用等を介し、血圧を上昇させる物質であり、本剤は、A-II の産生抑制により、降圧作用を示す。一方、ACE は降圧物質であるブラジキニンの分解酵素（キナーゼ II）と同一酵素であり、本剤はブラジキニンの分解も同時に抑制し、これも一部降圧作用に関与していると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ACE 活性阻害作用

- (1) ベナゼプリラートはウサギ肺から調製した ACE の活性を、in vitro（基質：hippuryl-histidyl-leucine）で明確に阻害する。¹⁰⁾
- (2) ベナゼプリル塩酸塩、ベナゼプリラートは正常血圧ラット及びイヌでのアンジオテンシン I 投与時の昇圧反応を、用量依存的に抑制する。¹¹⁾
- (3) 健康成人へのベナゼプリル塩酸塩 5mg の反復経口投与試験（1 日 1 回 7 日間）において、血清 ACE 活性は、24 時間にわたり持続的に抑制される。²⁾

2. 組織 ACE 活性阻害作用

高血圧自然発症ラット（以下、SHR と略）への反復経口投与試験において、ベナゼプリル塩酸塩は血管壁 ACE 活性に対して持続的な阻害作用を示す。¹²⁾

3. カリクレイン-キニン系への作用

ベナゼプリル塩酸塩、ベナゼプリラートを、麻酔下正常血圧イヌに静脈内投与したとき、ブラジキニンによる降圧反応を有意に増強する。¹¹⁾

4. 降圧作用

- (1) SHR 及び Goldblatt 型腎性高血圧ラットへのベナゼプリル塩酸塩単回経口投与は、用量依存的な降圧作用を示す。また、心拍数には有意な影響は認められない。一方、正常血圧ラットの血圧に対する影響は極めて小さい。¹³⁾
- (2) SHR 及び Goldblatt 型腎性高血圧ラットへのベナゼプリル塩酸塩の 1 日 1 回 28 日間の連続経口投与は、安定した降圧作用を示す。また、休薬に伴う血圧のリバウンド現象はみられていない。¹³⁾
- (3) SHR にベナゼプリル塩酸塩を 1 カ月間経口投与したとき、主要臓器（心臓、腎臓、脳等）血流量に有意な影響を及ぼすことなく血圧低下がみられている。¹⁴⁾
- (4) 本態性高血圧症患者において、通常用量のベナゼプリル塩酸塩を 1 日 1 回反復経口投与したとき、24 時間にわたって安定した降圧作用が持続し、日内プロフィール（血圧、脈拍、日内変動幅）には、ほとんど影響がみられていない。³⁾

5. 心肥大に及ぼす影響

SHR にベナゼプリル塩酸塩を 12 週間連続経口投与したとき、対照群との体重増加には差がなかったが、SHR の経日的な血圧上昇、心重量体重比、左室重量体重比を用量依存的に減少させる。病理像では、明らかな心肥大抑制が認められる。¹⁵⁾

6. 蛋白尿排泄の抑制

腎障害のある SHR へのベナゼプリル塩酸塩 4 週間連続経口投与において、血圧の経日的な上昇は用量依存的に抑制され、尿量、尿中電解質排泄には影響なく、尿蛋白排泄の抑制がみられる。¹⁶⁾

7. コレステロール沈着の抑制
コレステロール食負荷ウサギへのベナゼプリル塩酸塩の10週間連続皮下投与時に、動脈へのコレステロール沈着の抑制が認められる。¹⁶⁾
8. 腎機能障害進展の抑制
軽～中等症の慢性腎機能障害患者 583 人において、3 年間に渡るプラセボ対照多施設二重盲検比較試験（チバセン群（10mg/日）300 例、プラセボ群 283 例）を実施した。3 年間で、チバセン群では 31 例、プラセボ群では 57 例がプライマリーエンドポイント（血清 Cr が試験開始前の 2 倍まで上昇、または透析の導入）に達した。
($P < 0.001$)
チバセン群のエンドポイントに到達するリスクの減少は全体で 53%であり、腎障害進展抑制作用が認められた。¹⁷⁾

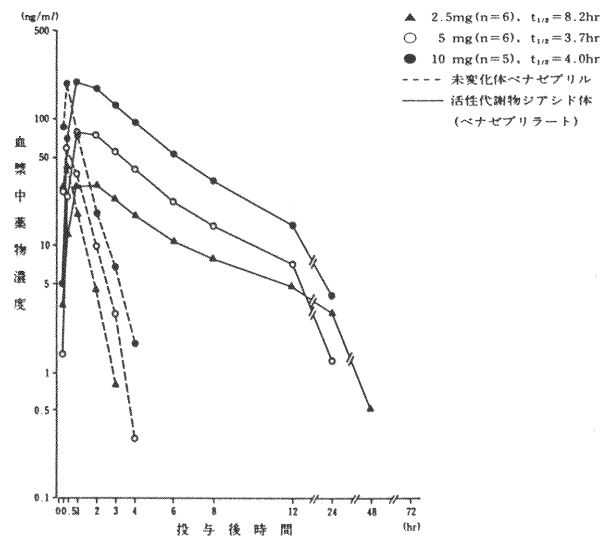
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

1. 健康成人

単回投与

健康成人にベナゼプリル塩酸塩 2.5、5、10mg を空腹時単回経口投与した時、速やかに吸収され活性代謝物ベナゼプリラートに変換される。血漿中ベナゼプリラートは投与後 1.2~1.5 時間で最高血漿中濃度に到達し、その後半減期 3.7~8.2 時間で消失した。また、C_{max} および AUC(0-72) は、用量依存的に増加した。¹⁾

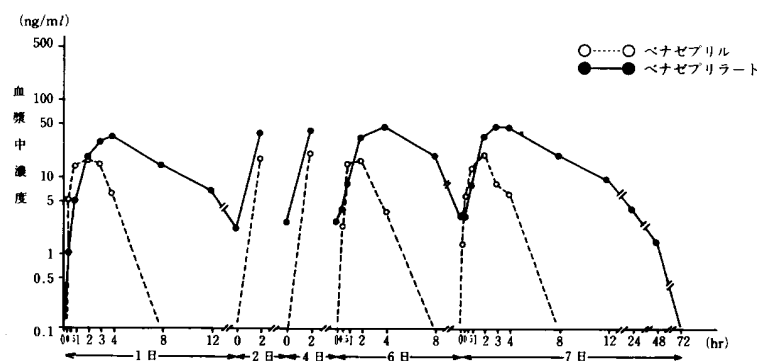


		C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC [(ng/ml)·hr]
2.5mg	ベナゼプリル	43.8	0.6	41.0
5mg		72.1	0.7	70.0
10mg		195.3	0.4	173.4
2.5mg	ベナゼプリラート (活性代謝物)	32.7	1.5	251.2
5mg		87.2	1.5	419.0
10mg		199.3	1.2	988.5

反復投与

健康成人にベナゼプリル塩酸塩 5mg を 1 日 1 回 7 日間投与した時、投与 1 日目と 7 日目で、ベナゼプリルの T_{max} 及び半減期 (T_{1/2}) に差はなく、投与後 8 時間には血漿中から消失した。

また、ベナゼプリラートの T_{max}、T_{1/2} も 1 日目及び 7 日目で差はなく、また、最低血漿中濃度は 2 日目以降一定し、定常状態に達したと示唆された。²⁾



2. 高齢者

外国人でのデータ

高齢健康人（65～80歳）にベナゼプリル塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与した時、ベナゼプリルの血漿中濃度推移は、健康成人と同じであったが、活性代謝物ベナゼプリラートでは、C_{max}およびAUCが20～40%増加し、T_{max}は約20%延長した。¹⁸⁾

3. 腎機能障害患者

血清クレアチニン値により3群に分けた腎機能正常な高血圧患者（血清クレアチニン値1.5mg/dL未満）と腎機能障害を有する高血圧患者（血清クレアチニン値1.5mg/dL以上かつ3.0mg/dL未満、3.0mg/dL以上）に、ベナゼプリル塩酸塩5mgを1日1回8日間反復経口投与し、投与初日および最終日における血漿中濃度を検討した。ベナゼプリラートの血漿中濃度は、初日及び最終日ともに腎障害を有する患者では、その程度に応じたAUCの増加、T_{1/2}の延長が認められた。

また、初日に比較して最終日におけるAUC、及びC_{max}の増加が認められた。¹⁹⁾

4. 肝硬変患者

外国人でのデータ

肝硬変患者にベナゼプリル塩酸塩20mgを単回経口投与し、その薬物動態を健康人と比較した時、ベナゼプリルのAUC、C_{max}、T_{1/2}は有意差が認められたが、T_{max}は健康人とほぼ同等であった。

一方、活性代謝物ベナゼプリラートではT_{1/2}は遅延したが、C_{max}、AUCに差はなく、1日1回投与での蓄積率を比較したところほぼ同じであったことから、薬効本体であるベナゼプリラートの薬物動態は、肝硬変による影響を受けないと考えられた。²⁰⁾

5. 併用薬の影響

外国人でのデータ

ベナゼプリル塩酸塩と利尿剤、カルシウム拮抗剤、βブロッカー等との薬物動態学的な相互作用は認められなかった。²¹⁻²⁹⁾

6. 食事の影響

健康成人にベナゼプリル塩酸塩 10mg を空腹時並びに食後投与した場合、ベナゼプリル及びベナゼプリラートともに食後投与時でのC_{max}は有意に低下し、T_{max}の有意な遅延を認めたが、AUCならびに半減期(T_{1/2})に有意な差は認められず、食事の影響は小さいと考えられる。³⁰⁾

(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	VII-1 血中濃度の推移の項 参照
(3) 通常用量での血中濃度	VII-1 血中濃度の推移の項 参照
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	VII-1 血中濃度の推移の項 参照
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	外国人でのデータ 腎クリアランス（ベナゼプリラート）：22.7mL/min ³¹⁾
(5) 分布容積	28.4 L ³²⁾

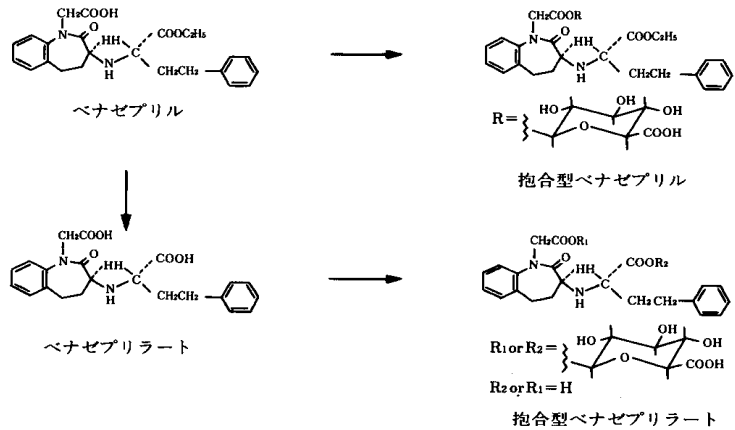
(6) 血漿蛋白結合率	ベナゼプリル：96.2% ベナゼプリラート：91.4%（投与30分後）、93.5%（投与2時間後） （健康成人、限外濾過法） ³³⁾
VII-3. 吸収	
(1) 吸収部位	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） 活性代謝物であるベナゼプリラートのラットへの経口投与による吸収率は約6%であったが、ベナゼプリル塩酸塩の経口投与では、小腸上部で良好に吸収され、その吸収率は約100%と見積られた。 ³⁴⁾
(2) 吸収率	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） ベナゼプリル塩酸塩：100% ³⁴⁾
(3) 腸肝循環	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） ベナゼプリル塩酸塩：9% ³⁴⁾
VII-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） ラットでは吸収後速やかに各組織に分布し、脳内濃度は血漿中濃度と比較して低く、血液-脳関門を通過しにくいと考えられた。また、各組織からの放射能の消失は速やかで、特定の臓器や器官への残留性はみられなかった。 ³⁴⁾
(2) 胎児への移行性	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） 妊娠ラットにおける胎児への移行は低く、また授乳期ラットにおける乳汁中濃度は認められたが低く、消失も速やかであった。 ³⁵⁾
(3) 乳汁中への移行性	外国人でのデータ ベナゼプリル、ベナゼプリラート共、ごくわずかに移行する。（ベナゼプリル塩酸塩20mgを1日1回3日間経口投与した時、ベナゼプリルの最高濃度における乳汁/血漿比は0.06である。） ³⁶⁾
(4) 髄液への移行性	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） ラットでは吸収後速やかに各組織に分布し、脳内濃度は血漿中濃度と比較して低く、血液-脳関門を通過しにくく、髄液への移行性は低いと考えられた ³⁴⁾
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし 〔参考〕動物試験データ（ラット） ラットでは吸収後速やかに各組織に分布し、消化管、肝臓、腎臓、膀胱並びにACEが豊富に存在する肺に高い放射能が認められ、脳内濃度は血漿中濃度と比較して低かった。また、ほとんどの組織からの放射能の消失は速やかで、特定の臓器や器官への残留性はみられなかった。 ³⁴⁾

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路（推定）：



外国人でのデータ

健康成人に ^{14}C -ベナゼプリル塩酸塩 20mg を経口投与した時の尿中代謝物を検討した時、投与放射能の 37% が尿中排泄された。尿中放射能の 1.0% が未変化体ベナゼプリルとして排泄され、本剤が広範に代謝されることが示された。主代謝物は活性代謝物であるジアシド体で、尿中放射能の 56% を占めた。さらに尿中放射能の 11% 及び 22% が、それぞれベナゼプリル及びジアシド体のグルクロン酸抱合体として排泄された。尿中放射能の 92% が上記の化合物として同定されたが、より高極性の代謝物の存在も示唆された。³⁷⁾

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種とその比率

該当資料なし

[参考] 動物試験データ (ラット)

ベナゼプリル塩酸塩は血漿及び肝臓に存在するエステラーゼにより速やかに活性代謝物のベナゼプリラートに変換される。⁶⁶⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率

活性を有する (ジアシド体：ベナゼプリラート)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII-1 血中濃度の推移の項 参照

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

主に腎臓から排泄されるが、一部胆汁からの排泄も認められている。

(2) 排泄率

健康成人にベナゼプリル塩酸塩 2.5mg, 5mg, 10mg を単回経口投与した時、投与後 72 時間までの尿中に、投与量の 17.0~20.9% がベナゼプリラート、1%未満がベナゼプリルとして排泄された。¹⁾

また、反復投与時の尿中排泄率の割合も単回投与時とほぼ同様である。²⁾

外国人でのデータ

健康成人に ^{14}C -ベナゼプリル塩酸塩 20mg を経口投与した時、投与後 96 時間までに、放射能の約 36% が尿中に、約 59% が糞中に排泄された。³⁷⁾

胆管・胆のう疾患のため胆管ドレナージを施した患者 (3 例) にベナゼプリル塩酸塩 10mg を単回経口投与した時、投与 24 時間までに、投与量の 4.8, 15.5, 4.9% がベナゼプリラートとして胆汁中に排泄された。³⁸⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

外国人でのデータ

慢性的に血液透析を受けている腎障害患者 6 例に、ベナゼプリル塩酸塩 5mg または 10mg を投与した時、投与 24 時間後の 4 時間の透析によってベナゼプリラートは除去されなかった。³⁹⁾

慢性的に血液透析を受けている腎障害患者 4 例に、ベナゼプリル塩酸塩 10mg を投与した時、投与 2 時間後の 4 時間の透析によってベナゼプリラートの約 5.8% が除去された。未変化体ベナゼプリルは透析液中に検出されなかった。⁴⁰⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<div data-bbox="526 347 1457 392" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</div> <p data-bbox="542 403 662 436">記載どおり</p> <div data-bbox="526 470 1457 571" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(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。〕（「VIII-8. 副作用」の項参照）</div> <p data-bbox="542 582 1457 683">遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫の患者に ACE 阻害剤が投与され、血管浮腫を発現したとの報告もあることから、血管浮腫の既往歴のある患者全般について投与禁忌とされた。</p> <p data-bbox="542 683 1457 784">特発性血管浮腫の既往のある患者は危険度が極めて大きいとの報告もあり、また、ACE 阻害剤により何らかの副作用経験のある患者では、再投与により症状がより早期に出現し、しかも重症であるとの報告もみられている。</p> <div data-bbox="526 817 1457 907" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(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。〕（「VIII-7. 相互作用」の項参照）</div> <p data-bbox="542 929 1457 1243">他の ACE 阻害剤服用中の患者で、デキストラン固定化硫酸セルロース（DS）を用いた LDL アフエレーシス治療を行ったところ、開始 5 分以内に潮紅、呼吸困難、血圧低下、徐脈のアナフィラキシーショック症状が出現したとの報告がある。多価陰イオン体である DS により、血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニンの産生が増加し、そこに ACE 阻害剤を投与するとブラジキニンの代謝が阻害されるため、さらにブラジキニン濃度が高くなり、悪心、潮紅、血圧低下等のショック症状を起こすと考えられている。また、他 ACE 阻害剤で、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール及び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施行時に同様の報告があり ACE 阻害剤は投与禁忌である。「VIII-7. 「相互作用」(1)の項参照</p> <div data-bbox="526 1288 1457 1400" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(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〔透析中にアナフィラキシーを発現することがある。〕（「VIII-7. 相互作用」の項参照）</div> <p data-bbox="542 1422 1457 1512">ACE 阻害剤服用と AN69[®]膜による血液透析の組み合わせられた症例に血管浮腫、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が発現したとの報告があるため、投与禁忌である。「VIII-7. 「相互作用」(1)の項参照</p> <div data-bbox="526 1556 1457 1635" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</div> <p data-bbox="542 1646 1457 1870">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ため、投与禁忌である。</p> <p data-bbox="542 1769 1457 1870">また、妊娠初期に ACE 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が、降圧剤を投与されていない患者群に比べ高かったとの、レトロスペクティブな疫学調査の報告がある。</p>

		(6) アリスキレン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。〕（「VIII-4-(3)の項参照」）
		アリスキレン（ラジレス®錠 150mg）の添付文書との整合性を図り、ACE 阻害剤又はARB に共通の注意事項として【禁忌】、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項にアリスキレンとの併用に関する注意を記載している。（VIII-6.「重要な基本的注意」(3)ならびにVIII-7.「相互作用」(2)の項参照）
VIII-3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	なし
VIII-4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	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値が 3mg/dL 以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を減らすなど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、腎機能の悪化を起こすおそれがある。〕（「VIII-5. 慎重投与」、VII【薬物動態】の項参照）
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	<p>(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（「VIII-6. 重要な基本的注意」(1)の項参照）</p> <p>両側性の腎血管性高血圧症や片腎での腎動脈狭窄のような重篤例では、腎の糸球体輸入細動脈圧が低下している。このような状態では、血中や腎のアンジオテンシン II の作用で輸出細動脈が収縮することにより、かろうじて糸球体濾過圧が保持されているが、ACE 阻害剤が投与されると、輸出細動脈が弛緩し糸球体濾過圧が低下するため、腎血流量が減少し腎機能がさらに悪化する。</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者（「VIII-6. 重要な基本的注意」(2)の項参照）</p> <p>本剤がアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性があり、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。</p> <p>(3) 重篤な腎機能障害のある患者（VIII-4.「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>重篤な腎機能障害患者ではベナゼプリラートの半減期の延長、AUC の増加が認められており、このような患者では本剤の作用が強くあらわれ、過度の血圧低下から腎血流量が減少し、腎機能がさらに悪化するおそれがあるため慎重に投与する必要がある。</p> <p>(4) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p>一般に、高齢者では脳梗塞等を起こすおそれがあるため過度の降圧は好ましくないとしてされている。低用量（例えば 2.5mg/日）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必要がある。</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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、投与は避けること。

VIII-5 慎重投与 (1) の項参照

(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、投与は避けること。
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。

VIII-5 慎重投与 (2) の項参照

(3) アリスキレンを併用する場合、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。(VIII-7.「相互作用」(2)の項参照)

アリスキレン (ラジレス®錠 150mg) の添付文書との整合性を図り、ACE 阻害剤又はARB に共通の注意事項として【禁忌】、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項にアリスキレンとの併用に関する注意を記載している。(VIII-6.「重要な基本的注意」(3)ならびにVIII-7.「相互作用」(2)の項参照)

(4) 本剤の投与により、まれに急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、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) 嚴重な減塩療法中の患者

重症の高血圧患者、血液透析中の患者、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)、嚴重な減塩療法中の患者、また高レニン性の高血圧患者 (腎血管性高血圧、悪性高血圧等) に ACE 阻害剤を投与すると、急激な血圧低下 (first-dose hypotension) を起こすことがある。
上記患者のように、レニン・アンジオテンシン系が亢進している症例では、初回投与で ACE 阻害剤の効果が強くあらわれ、必要以上の降圧をきたす場合があり、ときにはショック様になることがあるので、十分な注意が必要である。
初回投与量が多ければ発現頻度も高くなるため、このような患者に投与する場合には、最少用量あるいは 1/2 量を内服させた後、数時間観察する必要がある。急激な血圧低下が認められた場合には、患者を臥位にし、下肢を挙上させ、必要に応じて生理食塩液、乳酸加リンゲル液などの点滴を行う。

(5) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

ACE 阻害剤投与に伴い急激な血圧低下を起こすことがあるため。

(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。

記載どおり

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 リポソバー [®] イムソバTR [®] セルソバ [®]	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代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

機序の詳細は不明であるが、デキストラン硫酸セルロース(DS)を用いた吸着器によるアフエレーシス実施中は、多価陰イオン体であるDSにより、血中キニン系の代謝が亢進され、ブラジキニンの産生が増加している。このような状態でACE阻害剤が投与されると、ブラジキニンの代謝が阻害されるため、ブラジキニンがさらに高濃度となり、悪心、潮紅、血圧低下等のアナフィラキシーショック症状を起こすと考えられている。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剤によるアフエレーシス施行時も同様の発現機序が考えられている。
VIII-2 禁忌(3)の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

ACE阻害剤服用とAN69[®]膜による血液透析の組み合わせられた症例でのアナフィラキシー発現例では、ACE阻害剤の投与中止や透析膜変更により再発が防止されている。作用機序は明らかではないが、多価陰イオン体のAN69[®]膜により血中キニン系の代謝が亢進され、ブラジキニンの産生が増加している状態でACE阻害剤が投与されると、ブラジキニンの代謝がさらに抑制されて蓄積するため、血圧低下等のアナフィラキシーを起こすと考えられている。VIII-2 禁忌(4)の項参照

(2) 併用注意とその理由

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
アリスキレン	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。	

アリスキレン（ラジレス錠 150mg）の添付文書との整合性を図り、ACE阻害剤又はARBに共通の注意事項として【禁忌】、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項にアリスキレンとの併用に関する注意を記載している。（Ⅷ-6.「重要な基本的注意」(3)ならびにⅧ-7.「相互作用」(2)の項参照

アンジオテンシンII受容体拮抗剤：記載通り

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 カリウム製剤	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。	本剤はアンジオテンシンIIの生成を阻害することにより、血中アルドステロン濃度を減少させ、カリウム保持の方向に働くため。 危険因子：腎機能障害
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

ACE阻害剤はアンジオテンシンIIの生成を阻害し、血中アルドステロン濃度を減少させるため、カリウム保持の方向に働く。これら薬剤と併用すると血清カリウム値の上昇をきたすおそれがあるため、定期的に血清カリウム値をモニターし、必要に応じて用量を調節する。

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。

カリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用とACE阻害剤のキニン分解抑制作用によりキニンが蓄積し、血管平滑筋の弛緩が増強され、過度の血圧低下が引き起こされる可能性が否定できないため記載している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤 利尿降圧剤 ニトログリセリン製剤等	降圧作用が増強されることがあるので、両剤の用量に注意すること。	いずれも降圧作用を有するため。

利尿剤は一般にレニン活性を上昇させるため、ACE阻害剤との併用は相乗的な降圧作用が得られるため有用であるが、既に利尿剤投与を受け、体内のナトリウム、水が減少し、レニンが高値の患者に本剤を初めて投与する場合、過度の降圧作用を起こすおそれがある。従って、本剤の初回投与時の過度の血圧低下に注意し、本剤を少量より投与する。また、硫酸グアナチジン等の降圧剤、血管拡張作用を有するニトログリセリン製剤との併用により、さらに血圧が下降する可能性があるため、過度の血圧低下に注意し、必要に応じて減量する。

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	リチウム中毒を起こすことがある。 血中リチウム濃度に注意すること。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤は腎尿細管におけるリチウムの再吸収を促進するため。

機序は不明であるが、本剤による腎でのナトリウム再吸収抑制のため、競合的にリチウムの再吸収が促進されてリチウムの血中濃度が上昇すると考えられている。定期的に血清リチウム濃度をモニターし、リチウムの中毒症状（悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、振戦、構音障害等）の発現に注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがあるので、本剤の用量に注意すること。	本剤の降圧作用は一部プロスタグランジンの増加によるとされる。非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン合成を阻害するため、その阻害の程度により降圧作用が減弱されることが考えられる。
	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。 危険因子：高齢者

本剤の降圧作用は一部プロスタグランジンの増加によるとされ、特に低レニン血症の高血圧患者にて重要な意義があるとされている。非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの合成を阻害するため、その阻害の程度に応じて降圧作用が減弱する可能性がある。降圧効果の減弱に注意し、必要に応じて本剤を増量する。

また、これら薬剤はプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量を低下させ、本剤が輸出細動脈を拡張させ糸球体濾過量を低下させるため、これら薬剤との併用により腎機能を悪化させる可能性がある。さらに、NSAIDs 併用中の高齢者で腎機能低下のリスクが増加するとの報告があり、危険因子として高齢者を記載した。⁶⁷⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジペプチジルペプチターゼ-IV阻害剤 ビルダグリプチン等	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

海外の臨床試験で、ビルダグリプチン投与時の血管浮腫の発現頻度が、全体ではプラセボと同程度であったものの、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）を併用している場合にプラセボより高かったとの報告がある。⁶⁸⁾

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査例数 608 例中、81 例 (13.3%) に 113 件の副作用が認められた。主な症状としては、咳嗽 38 件 (6.3%)、めまい・ふらつき 9 件 (1.5%)、頭痛 4 件 (0.7%) などであった。また、臨床検査値異常の主なものは、ALT (GPT) 上昇 7 件 (1.2%)、AST (GOT) 上昇、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇各 4 件 (0.7%) などであった。

市販後の使用成績調査 6,252 例中、788 例 (12.6%) に 1,007 件の副作用が認められた。主な症状としては、咳嗽 459 件 (7.3%)、めまい・ふらつき 46 件 (0.7%)、頭痛 11 件 (0.2%) などであった。また、臨床検査値異常の主なものは、血清クレアチニン上昇 34 件 (0.5%)、BUN 上昇 31 件 (0.5%) などであった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **血管浮腫**：呼吸困難を伴う顔面、口唇、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫 (0.1%未満)、また、腹痛を伴う小腸血管浮腫 (頻度不明) 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、適切な処置を行なうこと。
- 2) **急性腎不全** (頻度不明)：急性腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **高カリウム血症** (頻度不明)：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、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **肝炎、肝機能障害、黄疸** (いずれも頻度不明)：肝炎、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **無顆粒球症、好中球減少** (いずれも頻度不明)：無顆粒球症、好中球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投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で、腎障害のある患者、自己免疫疾患を有する患者 (特に全身性エリテマトーデス) 又は免疫抑制剤の投与を受けている患者であらわれやすいとの報告がある。
- 6) **膵炎** (頻度不明)：膵炎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し、適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫

ACE 阻害剤による血管浮腫の発現はまれであり、海外での市販後調査の成績によれば、0.03~0.1%の頻度であったと報告されている。

血管浮腫は、突然発作性に皮膚及び皮下組織、粘膜に生じる局所性のよく張った浮腫である。顔面、口唇及び頸部に好発し、また、まれに消化管にも症状が出現することがあり、ACE 阻害剤投与開始早期、特に初回投与後から 1 週間以内に起こることが最も多い。ほとんどの場合、投与中止により消退するが、舌、咽頭に発生した場合、致死的な気道閉塞をきたす恐れもある。

本症には抗ヒスタミン剤が奏効する。重篤な場合は、エピネフリンの 1:1000 溶液 (0.3~0.5mL) の即時注射が行われる。また、副腎皮質ホルモン剤を併用する場合がある。発症機序として、ACE 阻害剤がキニナーゼを抑制することにより、ブラジキニンの代謝が低下し、局所的にブラジキニンが蓄積する結果、血管浮腫が誘発されると考えられている。

承認時及び使用成績調査 6,860 例中、血管浮腫が 0.01% (1 件) 報告された。

2) 急性腎不全

アンジオテンシン II は糸球体の輸入、輸出細動脈のうち、特に輸出細動脈を優位に収縮させる。両側性腎動脈狭窄など腎機能障害のある患者では血中や腎のアンジオテンシン II により輸出細動脈を収縮させ、かろうじて糸球体ろ過圧が保持されるように働いている。この様な状態で ACE 阻害剤を投与すると輸出細動脈が弛緩し、糸球体灌流圧が低下して、急性腎不全を起こす可能性がある。

承認時及び使用成績調査 6,860 例中、急性腎不全としての報告はないが、腎障害 0.06% (4 件)、慢性腎不全 0.01% (1 件) などの腎機能障害、血中クレアチニン上昇が 0.55% (38 件) などが報告された。

3) 高カリウム血症

ACE 阻害剤がアンジオテンシン II の抑制を介しアルドステロン分泌を抑制し、カリウム貯留の方向に作用するため、高カリウム血症があらわれることがある。腎機能低下患者やカリウム保持性利尿剤投与中の患者では、重篤な高カリウム血症をきたすことがあるので、ACE 阻害剤投与中は定期的に血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

承認時及び使用成績調査 6,860 例中、高カリウム血症が 0.15% (10 件)、また血清カリウム上昇が 0.23% (16 件) などが報告された。

VIII-6 重要な基本的注意(2)の項参照。

4) 肝炎、肝機能障害、黄疸

ACE 阻害剤投与中の患者で重篤な胆汁うっ滞性肝炎や急性肝不全が報告されており、本剤においても肝炎・黄疸の報告がみられている。現在のところ機序は不明であるが、ACE 阻害剤服用中に黄疸や肝由来酵素の著しい上昇がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

承認時及び使用成績調査 6,860 例中、ALT (GPT) 上昇 0.38% (26 件)、AST (GOT) 上昇 0.28% (19 件)、ビリルビン値上昇 0.03% (2 件)、肝機能悪化 0.03% (2 件) などが報告された。

5) 無顆粒球症、好中球減少

他の ACE 阻害剤 (カプトプリル) の投与によって、特に腎障害のある患者、自己免疫性疾患 (特に全身性エリテマトーデス) 又は免疫抑制剤の投与を受けている患者で、好中球減少、無顆粒球症があらわれやすいとの報告があり、本剤においても好中球減少、無顆粒球症の報告がある。

承認時及び使用成績調査 6,860 例中、好中球減少 0.01% (1 件)、白血球減少 (症) 0.09% (6 件) などが報告された。

6) 膵炎

外国において、他の ACE 阻害剤 (エナラプリル、リシノプリル) 投与中に膵炎が発現したとする報告があり、本剤においても膵炎の報告がある。

2) 重大な副作用（類薬）

(2) 重大な副作用（類薬）：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で以下の副作用が報告されている。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ネフローゼ症候群
- 2) 天疱瘡様症状

(2) 重大な副作用（類薬）

1) ネフローゼ症候群

重篤な腎機能障害のある患者では本剤の活性代謝物（ベナゼプリラート）の半減期の延長、AUCの増加が認められ、その結果作用が強力にあらわれ、過度の血圧低下から腎血流量が低下し、腎機能がさらに悪化するおそれがある。（Ⅷ-5 慎重投与の項参照）

2) 天疱瘡様症状

他のACE阻害剤（カプトプリル、アラセプリル等）で天疱瘡及び天疱瘡様症状が発現したとの報告がある。

天疱瘡及び天疱瘡様症状は、全身の皮膚に水泡を生じる自己免疫性水泡症であり、発症機序として分子内遊離のSH基が表皮細胞膜及び表皮細胞間のタンパク質のSH基と結合して抗原性を獲得し抗体が産生され、それが天疱瘡抗体と交叉反応性を示し、天疱瘡様病変を惹起するという説と、自己反応性T細胞の関与を注目する考えがある。カプトプリルについても構造類似点があることから同様の機序が考えられているが、カプトプリルでの発現例で、SH基のないデラプリル、エナラプリルの内服試験で皮疹憎悪を認めた報告もあり、SH基のないACE阻害剤においても発現する可能性が考えられる。

従って、本剤投与中に発疹、水泡等が認められた場合には、本症発現の可能性も考慮し、投与中止など適切な処置を行う必要がある。

3) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	—	発疹、そう痒	光線過敏症
腎臓	—	BUN、血清クレアチニンの上昇	蛋白尿、頻尿
血液 ^{注2)}	—	貧血	白血球減少、血小板減少、好酸球增多
精神神経系	協調異常、いらいら感、抑うつ	めまい・ふらつき、頭痛	眠気、不眠、不安
循環器	起立性低血圧	過度の血圧低下	胸部不快感、動悸
消化器	—	—	嘔気・嘔吐、便秘、胃のもたれ、心窩部痛、腹部膨満感、下痢
肝臓	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDHの上昇	—
呼吸器	咳嗽、副鼻腔炎	咽頭部不快感	—
電解質 ^{注2)}	—	血清カリウム値の上昇 ^{注3)}	血清ナトリウム値の低下
その他	背部痛、インポテンズ、低血糖、関節痛、筋肉痛	CK(CPK)上昇、尿酸上昇、ほてり	けん怠感、脱力感、口唇乾燥感、味覚異常、視覚障害(霧視等)、肩こり、浮腫、耳鳴、手指関節腫脹、知覚異常、性欲減退、口渇

注1) このような場合には投与を中止する。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う。

注3) 特に重篤な腎機能障害、糖尿病を有する患者では注意すること。

(3) その他の副作用

以下、承認時及び使用成績調査 6,860 例中に報告された、主な副作用発現頻度等について記載した。

1) 過敏症

発疹はSH基を有するカプトプリル等のACE阻害剤の高用量投与で比較的多く出現するといわれている。一般に投与を中止すれば数日以内に消失する。承認時及び使用成績調査 6,860 例中、発疹 0.15% (10 件)、皮疹 0.04% (3 件)、蕁麻疹 0.03% (2 件)、湿疹 0.01% (1 件)、四肢皮疹 0.01% (1 件)、薬疹 0.01% (1 件)、そう痒(症) 0.06% (4 件)、かゆみ 0.03% (2 件)、光線過敏性皮膚炎 0.01% (1 件) などが報告された。

2) 腎臓

腎疾患を伴う患者に高用量投与を行うと BUN 上昇等があらわれることがあるが、腎機能正常例で低用量投与であれば出現はまれである。一般に、投与を中止すれば腎機能は回復するといわれている。承認時及び使用成績調査 6,860 例中、血中クレアチニン上昇 0.55% (38 件)、BUN 上昇 0.51% (35 件)、尿蛋白陽性 0.04% (3 件)、尿蛋白増加 0.03% (2 件)、蛋白尿 0.01% (1 件) 頻尿 0.01% (1 件) などが報告された。

3) 血液

貧血としては透析患者での貧血(腎性貧血)悪化が報告されている。その機序としてアンジオテンシン II は、エリスロポエチン(EPO)産生刺激による造血促進作用を有するが、ACE阻害剤の投与により長期にわたりアンジオテンシン II 産生が抑制されるため、貧血を増悪させると考えられている。この貧血増悪は、ACE阻害剤の長期投与の際に見られ、また ACE阻害剤投与後に血漿レニン活性が著明に増加する例に生じやすいといわれている。承認時及び使用成績調査 6,860 例中、貧血 0.09% (6 例)、赤血球減少 0.15% (10 件)、ヘマトクリット値減少 0.12% (8 件)、ヘモグロビン減少) 0.16% (11 件)、白血球增多 0.15% (10 件)、白血球減少(症) 0.09% (6 件)、好酸球增多 0.09% (6 件)、血小板減少(症) 0.03% (2 件) などが報告された。

4) 精神神経系

ACE阻害剤による急激な血圧低下に伴い、めまい・ふらつき等をきたすことがある。承認時及び使用成績調査 6,860 例中、めまい 0.36% (25 件)、ふらつき(感) 0.20% (14 件)、立ちくらみ 0.12% (8 件)、頭痛 0.22% (15 件)、眠気、不眠、不穏が各 0.01% (1 件) などが報告された。

- 5) 循環器
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、血圧低下 0.13% (9 件)、低血圧 0.12% (8 件)、動悸 0.10% (7 件)、胸部不快感 0.07% (5 件) などが報告された。
Ⅷ-6 重要な基本的注意(3)の項参照。
- 6) 消化器
発現機序は不明である。
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、嘔気 0.06% (4 件)、悪心、むかつき、嘔吐が各 0.01% (1 件)、胃不快感 0.07% (5 件)、胃もたれ感、胸やけが各 0.03% (2 件)、下痢 0.03% (2 件)、腹部膨満、腹部膨満感が各 0.01% (1 件)、便秘 0.01% (1 件)、心窩部痛 0.01% (1 件) などが報告された。
- 7) 肝臓
ACE 阻害剤投与中の患者で重篤な胆汁うっ滞性肝炎や急性肝不全が報告されており、本剤においても肝炎・黄疸の報告がみられている。機序は不明であるが、ACE 阻害剤服用中に黄疸や肝由来酵素の著しい上昇がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、ALT (GPT) 上昇 0.38% (26 件)、AST (GOT) 上昇 0.28% (19 件)、LDH 上昇 0.22% (15 件)、ALP 上昇 0.19% (13 件) などが報告された。
- 8) 呼吸器
ACE 阻害剤による咳は一般に乾性であり(空咳)、女性、非喫煙者に多い傾向がみられ、投与数週から数ヶ月後に出現する例が多く、投与中止により通常 1 週間以内に消失する。
アンジオテンシン変換酵素は、気管支の刺激受容体の 1 つである C 受容体を刺激するブラジキニンやその刺激によって放出されるサブスタンス P を分解するが、ACE 阻害剤がこれら物質の分解も抑制するため、咳が誘発されると考えられている。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤(スリンダク)が、ACE 阻害剤による咳を抑制したとの報告があり、咳誘発におけるプロスタグランジンの関与も考えられている。
対処法は、原則として ACE 阻害剤の投与を中止するが、減量や利尿薬併用にて咳が軽減されることもある。
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、咳 3.78% (259 件)、咳嗽 3.47% (238 件)、咽頭不快感、咽頭異和感が各 0.10% (7 件) などが報告された。
- 9) 電解質
血清カリウム値上昇は、ACE 阻害剤がアルドステロン分泌を抑制し、カリウム貯留の方向に作用するためであり、腎機能低下患者やカリウム保持性利尿剤投与中の患者では、重篤な高カリウム血症をきたすことがあるので、ACE 阻害剤投与中は定期的に血清カリウム値をモニターすることが望ましい。
血清ナトリウム値低下は、ACE 阻害剤によりアンジオテンシン II の生成が阻害され、アルドステロン分泌、水・ナトリウムの再吸収・貯留が抑制された結果と考えられる。
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、高カリウム血症 0.15% (10 件)、血清カリウム値上昇 0.23% (16 件)、低ナトリウム血症 0.06% (4 件)、血中ナトリウム低下 0.03% (2 件) などが報告された。Ⅷ-6 重要な基本的注意(2)の項参照。
- 10) その他
味覚異常は、ACE 阻害剤の比較的高用量投与で認められている。発症機序として、ACE 阻害剤と亜鉛がキレート結合し、亜鉛欠乏によって生じることが考えられているが詳細は不明である。投与中止後、症状は回復するが数週間を要する。
口渇は、アンジオテンシン II 生成阻害による水・ナトリウムの再吸収・貯留が抑制された結果、脱水状態となり口渇を生じたものと考えられる。
承認時及び使用成績調査 6,860 例中、血中尿酸上昇 0.34% (23 件)、高尿酸血症 0.06% (4 件)、CK (CPK) 上昇 0.22% (15 件)、顔のほてり、顔面潮紅、のぼせ(感)が各 0.03% (2 件)、ほてり 0.01% (1 件)、下肢浮腫 0.04% (3 件)、浮腫 0.03% (2 件)、けん怠(感) 0.03% (2 件)、全身けん怠(感)、疲労が各 0.01% (1 件)、味覚異常 0.04% (3 件)、口渇 0.04% (3 件)、手指腫脹感 0.01% (1 件)、口唇乾燥感 0.03% (2 件)、下肢脱力感 0.01% (1 件)、霧視(感) 0.01% (1 件)、肩こり 0.01% (1 件)、性欲減退 0.01% (1 件) などが報告された。

- (2) 項目別副作用発現頻度 承認時及び使用成績調査（再審査終了時まで）における副作用発現頻度は以下の通りである。
及び臨床検査値異常一 覧

表 チバセン錠の副作用発現状況一覧

時 期	承認時まで	使用成績調査の 累計	合 計
調査施設数	103	917	—
調査症例数	608	6,252	6,860
副作用等発現症例数	81	788	869
副作用等発現件数	113	1,007	1,120
副作用等発現症例率	13.32%	12.60%	12.67%
副作用症状の種類	副作用等の種類別発現症例数・件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.66%)	23 (0.37%)	27 (0.39%)
血管浮腫		1 (0.02%)	1 (0.01%)
光線過敏性皮膚炎	1 (0.16%)		1 (0.01%)
湿疹		1 (0.02%)	1 (0.01%)
蕁麻疹		2 (0.03%)	2 (0.03%)
そう痒 (症)		4 (0.06%)	4 (0.06%)
かゆみ		2 (0.03%)	2 (0.03%)
そう痒感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
皮膚そう痒症		1 (0.02%)	1 (0.01%)
脱毛 (症)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
発汗		1 (0.02%)	1 (0.01%)
冷汗		1 (0.02%)	1 (0.01%)
発疹	3 (0.49%)	7 (0.11%)	10 (0.15%)
四肢皮疹		1 (0.02%)	1 (0.01%)
皮疹		3 (0.05%)	3 (0.04%)
薬疹		1 (0.02%)	1 (0.01%)
筋・骨格系障害		3 (0.05%)	3 (0.04%)
関節痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
筋 (肉) 痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
筋肉痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
膠原病	1 (0.16%)		1 (0.01%)
CRP陽性	1 (0.16%)		1 (0.01%)
中枢・末梢神経系障害	12 (1.97%)	60 (0.96%)	72 (1.05%)
嗄声		1 (0.02%)	1 (0.01%)
発声困難		1 (0.02%)	1 (0.01%)
肩こり	1 (0.16%)		1 (0.01%)
構音障害		1 (0.02%)	1 (0.01%)
もうろう状態		2 (0.03%)	2 (0.03%)
感覚鈍麻		1 (0.02%)	1 (0.01%)
神経痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
頭痛	4 (0.66%)	11 (0.18%)	15 (0.22%)
下肢しびれ (感)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
しびれ (感)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
めまい	3 (0.49%)	22 (0.35%)	25 (0.36%)
立ちくらみ	3 (0.49%)	5 (0.08%)	8 (0.12%)
ふらつき (感)	2 (0.33%)	12 (0.19%)	14 (0.20%)
ふらふら (感)		3 (0.05%)	3 (0.04%)
ふわふわ感	1 (0.16%)	4 (0.06%)	5 (0.07%)
視覚障害	1 (0.16%)		1 (0.01%)
霧視 (感)	1 (0.16%)		1 (0.01%)
聴覚・前庭障害		1 (0.02%)	1 (0.01%)
難聴		1 (0.02%)	1 (0.01%)
その他の特殊感覚障害	1 (0.16%)	2 (0.03%)	3 (0.04%)
味覚異常	1 (0.16%)	2 (0.03%)	3 (0.04%)
精神障害		5 (0.08%)	5 (0.07%)
眠気		1 (0.02%)	1 (0.01%)
譫妄		1 (0.02%)	1 (0.01%)
不穏		1 (0.02%)	1 (0.01%)
不眠 (症)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
性欲減退		1 (0.02%)	1 (0.01%)
消化管障害	5 (0.82%)	26 (0.42%)	31 (0.45%)
嘔気	1 (0.16%)	3 (0.05%)	4 (0.06%)
悪心		1 (0.02%)	1 (0.01%)
むかつき		1 (0.02%)	1 (0.01%)
嘔吐	1 (0.16%)		1 (0.01%)
下痢		2 (0.03%)	2 (0.03%)
軟便		1 (0.02%)	1 (0.01%)
口渇		3 (0.05%)	3 (0.04%)

胃もたれ感	1 (0.16%)	1 (0.02%)	2 (0.03%)
胸やけ		2 (0.03%)	2 (0.03%)
食欲不振		1 (0.02%)	1 (0.01%)
食欲減退		1 (0.02%)	1 (0.01%)
舌炎		1 (0.02%)	1 (0.01%)
舌変色		1 (0.02%)	1 (0.01%)
胃不快感		5 (0.08%)	5 (0.07%)
胃痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1 (0.16%)		1 (0.01%)
便秘		1 (0.02%)	1 (0.01%)
腹部膨満	1 (0.16%)		1 (0.01%)
腹部膨満感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
口唇乾燥感	1 (0.16%)	1 (0.02%)	2 (0.03%)
肝臓・胆管系障害	7 (1.15%)	31 (0.50%)	38 (0.55%)
肝機能異常		1 (0.02%)	1 (0.01%)
肝機能悪化		2 (0.03%)	2 (0.03%)
肝機能障害		1 (0.02%)	1 (0.01%)
肝機能障害の増悪		1 (0.02%)	1 (0.01%)
AST (GOT) 上昇	4 (0.66%)	15 (0.24%)	19 (0.28%)
ALT (GPT) 上昇	7 (1.15%)	19 (0.30%)	26 (0.38%)
ビリルビン値上昇		2 (0.03%)	2 (0.03%)
代謝・栄養障害	8 (1.32%)	117 (1.87%)	125 (1.82%)
ALP 上昇	1 (0.16%)	12 (0.19%)	13 (0.19%)
LDH 上昇	1 (0.16%)	14 (0.22%)	15 (0.22%)
高リン酸塩血症	1 (0.16%)		1 (0.01%)
CK (CPK) 上昇	2 (0.33%)	13 (0.21%)	15 (0.22%)
高カリウム血症		10 (0.16%)	10 (0.15%)
血清カリウム上昇	2 (0.33%)	14 (0.22%)	16 (0.23%)
空腹時血糖値上昇		4 (0.06%)	4 (0.06%)
高コレステロール血症		7 (0.11%)	7 (0.10%)
血清コレステロール上昇		8 (0.13%)	8 (0.12%)
血中ナトリウム上昇		2 (0.03%)	2 (0.03%)
高尿酸血症		4 (0.06%)	4 (0.06%)
血中尿酸上昇	2 (0.33%)	21 (0.34%)	23 (0.34%)
低カリウム血症		1 (0.02%)	1 (0.01%)
低クロール血症		1 (0.02%)	1 (0.01%)
血清クロール低下		2 (0.03%)	2 (0.03%)
低ナトリウム血症		4 (0.06%)	4 (0.06%)
血中ナトリウム低下		2 (0.03%)	2 (0.03%)
尿糖陽性		2 (0.03%)	2 (0.03%)
尿糖		1 (0.02%)	1 (0.01%)
血清クロール上昇		1 (0.02%)	1 (0.01%)
高トリグリセライド血症		4 (0.06%)	4 (0.06%)
トリグリセライド上昇		22 (0.35%)	22 (0.32%)
心・血管障害 (一般)	1 (0.16%)	23 (0.37%)	24 (0.35%)
起立性低血圧		1 (0.02%)	1 (0.01%)
心不全		1 (0.02%)	1 (0.01%)
低血圧		8 (0.13%)	8 (0.12%)
血圧降下		1 (0.02%)	1 (0.01%)
血圧低下	1 (0.16%)	8 (0.13%)	9 (0.13%)
心胸比増大		4 (0.06%)	4 (0.06%)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		1 (0.02%)	1 (0.01%)
心筋梗塞		1 (0.02%)	1 (0.01%)
心拍数・心リズム障害		9 (0.14%)	9 (0.13%)
動悸		7 (0.11%)	7 (0.10%)
頻脈		2 (0.03%)	2 (0.03%)
血管 (心臓外) 障害		4 (0.06%)	4 (0.06%)
発赤		1 (0.02%)	1 (0.01%)
脳梗塞		2 (0.03%)	2 (0.03%)
下肢冷感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
呼吸器系障害	38 (6.25%)	462 (7.39%)	500 (7.29%)
咽頭異和感		7 (0.11%)	7 (0.10%)
咽頭そう痒感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
咽頭不快感	3 (0.49%)	4 (0.06%)	7 (0.10%)
咽頭灼熱感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
痰		2 (0.03%)	2 (0.03%)
呼吸困難		1 (0.02%)	1 (0.01%)

息苦しい		1 (0.02%)	1 (0.01%)
咳		259 (4.14%)	259 (3.78%)
咳嗽	38 (6.25%)	200 (3.20%)	238 (3.47%)
喘鳴		1 (0.02%)	1 (0.01%)
赤血球障害	3 (0.49%)	18 (0.29%)	21 (0.31%)
貧血		6 (0.10%)	6 (0.09%)
赤血球減少	3 (0.49%)	7 (0.11%)	10 (0.15%)
ヘマトクリット値減少	2 (0.33%)	6 (0.10%)	8 (0.12%)
ヘモグロビン減少	2 (0.33%)	9 (0.14%)	11 (0.16%)
白血球・網内系障害	3 (0.49%)	24 (0.38%)	27 (0.39%)
好中球減少		1 (0.02%)	1 (0.01%)
好酸球増多 (症)		6 (0.10%)	6 (0.09%)
単球増多 (症)		3 (0.05%)	3 (0.04%)
白血球減少 (症)	2 (0.33%)	4 (0.06%)	6 (0.09%)
白血球増多 (症)	1 (0.16%)	9 (0.14%)	10 (0.15%)
好中球増多 (症)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
リンパ球減少	1 (0.16%)	1 (0.02%)	2 (0.03%)
リンパ球増多 (症)		1 (0.02%)	1 (0.01%)
顆粒球増多 (症)	1 (0.16%)		1 (0.01%)
白血球分画異常		1 (0.02%)	1 (0.01%)
血小板・出血凝血障害		3 (0.05%)	3 (0.04%)
血小板減少 (症)		2 (0.03%)	2 (0.03%)
点状出血		1 (0.02%)	1 (0.01%)
泌尿器系障害	6 (0.99%)	63 (1.01%)	69 (1.01%)
血中クレアチニン上昇	4 (0.66%)	34 (0.54%)	38 (0.55%)
腎機能悪化		2 (0.03%)	2 (0.03%)
腎機能障害		1 (0.02%)	1 (0.01%)
腎不全悪化		1 (0.02%)	1 (0.01%)
腎障害		4 (0.06%)	4 (0.06%)
腎機能障害の増悪		2 (0.03%)	2 (0.03%)
蛋白尿		1 (0.02%)	1 (0.01%)
尿蛋白増加		2 (0.03%)	2 (0.03%)
尿蛋白陽性	1 (0.16%)	2 (0.03%)	3 (0.04%)
慢性腎不全		1 (0.02%)	1 (0.01%)
BUN上昇	4 (0.66%)	31 (0.50%)	35 (0.51%)
頻尿		1 (0.02%)	1 (0.01%)
尿沈渣異常		2 (0.03%)	2 (0.03%)
一般全身障害	3 (0.49%)	27 (0.43%)	30 (0.44%)
顔面浮腫		2 (0.03%)	2 (0.03%)
胸痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)
胸内苦悶感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
胸部不快感	1 (0.16%)	4 (0.06%)	5 (0.07%)
発熱		1 (0.02%)	1 (0.01%)
疲労		1 (0.02%)	1 (0.01%)
けん怠 (感)		2 (0.03%)	2 (0.03%)
気分不良		2 (0.03%)	2 (0.03%)
全身けん怠 (感)	1 (0.16%)		1 (0.01%)
浮腫		2 (0.03%)	2 (0.03%)
ほてり		1 (0.02%)	1 (0.01%)
顔のほてり		2 (0.03%)	2 (0.03%)
顔面潮紅		2 (0.03%)	2 (0.03%)
のぼせ (感)		2 (0.03%)	2 (0.03%)
下肢浮腫		3 (0.05%)	3 (0.04%)
手足の腫脹		2 (0.03%)	2 (0.03%)
手指腫脹感	1 (0.16%)		1 (0.01%)
下肢脱力感		1 (0.02%)	1 (0.01%)
腓腹筋痛		1 (0.02%)	1 (0.01%)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査の安全性解析対象 6,252 例における、有意差のみられた要因別副作用発現状況は以下の通りである。診断名では、腎障害を伴う高血圧症例での発現頻度が高かったが、入院症例及びWHO病期分類Ⅱ期・Ⅲ期の重症症例が多いためと考えられた。性別では、女性での発現頻度が高く、咳・咳嗽など呼吸器系障害の頻度が高いため、ACE 阻害薬に共通した特性の可能性が考えられた。罹病期間で一定の傾向はなかった。過敏症の有無では、過敏症ありで発現頻度が高かったが、副作用の種類に特異的な傾向は認めなかった。合併症の有無では、合併症ありで発現頻度が高かったが、腎障害を伴う高血圧症、入院、WHO病期分類Ⅲ期及び併用薬ありの重症例が多かったためと考えられた。また、腎機能障害ありで発現頻度が高かったが、入院、WHO病期分類Ⅱ期・Ⅲ期、併用薬ありの重症例が多いことと、本剤が腎排泄型の薬剤である影響が考えられた。併用薬ありで発現頻度が高かったが、腎障害を伴う高血圧症、入院、WHO病期分類Ⅲ及び合併症ありの重症例が多いためと考えられた。1 日投与量 2.5mg で発現頻度が高く、腎障害を伴う高血圧症、WHO病期分類Ⅲ期、併用薬ありの重症例が多かったためと考えられた。

要 因		症例数	副作用発現状況		
			例数	件数	症例率(%)
安全性解析対象症例		6,252	788	1,007	12.60%
診断名(使用理由)	本態性高血圧症(軽～中等症)	5,773	711	889	12.32%
	重症高血圧症	190	22	32	11.58%
	腎障害を伴う高血圧症	249	51	82	20.48%
	高血圧症(その他)	33	3	3	9.09%
	その他(心筋症、心不全)	7	1	1	14.29%
性	男	2,965	311	415	10.49%
	女	3,287	477	592	14.51%
罹病期間	初めて診断	1,810	201	263	11.10%
	1年未満	312	49	59	15.71%
	1年以上 3年未満	612	64	82	10.46%
	3年以上 5年未満	465	61	71	13.12%
	5年以上 10年未満	670	109	137	16.27%
	10年以上	723	114	143	15.77%
	不明	1,660	190	252	11.45%
過敏症	なし	5,923	720	922	12.16%
	あり	90	20	27	22.22%
	不明	239	48	58	20.08%
合併症	なし	2,805	305	350	10.87%
	あり	3,443	483	657	14.03%
	不明	4	0	0	0.00%
腎機能障害	なし	5,856	711	888	12.14%
	あり	386	75	117	19.43%
	不明	10	2	2	20.00%
併用薬	なし	1,878	180	218	9.58%
	あり	4,374	608	789	13.90%
1日投与量(最終)	2.5mg	240	40	61	16.67%
	2.6～5mg	5,164	654	828	12.66%
	5.1～10mg	835	94	118	11.26%
	10.1～15mg	7	0	0	0.00%
	15.1～20mg	1	0	0	0.00%
	不明	5	0	0	0.00%

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
発疹、そう痒、光線過敏症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すること。

VIII-9. 高齢者への投与

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（例えば 2.5mg/日）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。

記載どおり。一般に、高齢者は老化に伴い身体諸機能が低下しているため、慎重に投与しなければならない。

VIII-10. 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。〕

胎児の体内調節は主に胎盤で行われるので、腎機能は妊娠末期になっても未熟であるといわれている。そのため ACE 阻害剤の影響があらわれやすく、胎児に腎障害、無尿等が生じると、羊水量が減少し（羊水は胎児の尿からも産生されているため）、それに引続き四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれるのではないかと推察されている。また、妊娠初期に ACE 阻害剤に暴露された乳児の先天性大奇形（心血管系の奇形：心房・心室中隔欠損、動脈開存症など、中枢神経系の奇形：二分脊椎、小頭症、目欠損症など）発症の相対リスクが、降圧剤を投与されていない乳児と比べ高いとの、レトロスペクティブな疫学調査がある。

本剤は妊娠時期を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。

(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。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

記載どおり。ベナゼプリル、ベナゼプリラート共に母乳中にごく僅かに移行する。
VII-4-(3) 乳汁中への移行性の項参照

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

記載どおり

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候・症状：過量投与時にみられる主な症状は、過度の低血圧である。また、電解質異常及び腎不全が起こる可能性がある。

処置：通常、次の様な処置を行う。

○本剤服用直後である場合、活性炭を投与する。また、患者の状態に応じて、早期に胃洗浄や催吐等を行う。

○活性代謝物ジアシド体（ベナゼプリラート）は透析によってわずかしか除去されないが、高度な腎機能障害の患者では、透析を考慮すること。又は、血液灌流（血漿交換法）を考慮すること。

○著しい低血圧の場合には、患者を臥位にし、下肢を挙上させる。必要ならば血管を確保し、生理食塩液、乳酸リンゲル液の補液等を行う。

ACE 阻害剤の過量投与時の徴候・症状として、過度の低血圧、電解質異常及び腎不全が認められ、その一般的な処置として、活性炭及び胃洗浄が記載されている報告がある。

69)

<p>VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）</p>	<p>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）</p>
	<p>記載どおり。</p>
<p>VIII-15. その他の注意</p>	<p>(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したとき、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p>
	<p>糖尿病合併高血圧患者では ACE 阻害剤はインスリン抵抗性の改善や尿蛋白の減少、腎機能障害進行の遅延など、有用性が高いことが報告されている。しかし、インスリンや経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者に ACE 阻害剤を使用すると、ACE 阻害剤の有するインスリン抵抗性改善作用により低血糖が起こりやすいとの報告がある。⁶⁰⁾ 低血糖発現例の多くは、治療開始 3 日以内に発現し、ACE 阻害剤の中止又は糖尿病用剤の中止・減量により回復している。インスリン又は経口血糖降下剤で治療中の患者に ACE 阻害剤を投与する場合には、治療開始初期に特に注意し、これら糖尿病用剤の用量調節も考慮する必要がある。</p>
	<p>(2) 外国において、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。</p>
	<p>ACE 阻害剤は血管拡張作用を有するブラジキニンの分解を阻害し、また、毒液による免疫療法では血管拡張作用を有する血清中のヒスタミンが増加するため、アナフィラキシーが惹起されると考えられている。</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

中枢神経系、呼吸及び循環器系、自律神経系、平滑筋、腎機能、血液、血清脂質に及ぼす影響が検討されたが、臨床上の安全性を懸念させるような作用は観察されず、安全性の高い薬物と考えられた。^{16, 41, 42)}

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg) は下表のとおりである。⁴³⁻⁴⁵⁾

動物種 投与経路 性	ラット		マウス	
	♂	♀	♂	♀
ベナゼプリル塩酸塩 経口投与	>6000	>6000	3350	3160
ベナゼプリラート 静脈内投与	>3000	>3000	—	

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ、ヒヒにおける3ヵ月間経口投与試験、ラット及びイヌでの1年間経口投与試験の結果、赤血球減少、BUN上昇が50mg/kg以上にみられ、腎臓の傍糸球体細胞あるいは輸入細動脈の変化が10mg/kg以上で認められている。無影響量はイヌ及びヒヒで15mg/kg、ラットでは1mg/kgであった。⁴⁶⁻⁵⁰⁾

(3) 生殖発生毒性試験

(1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁵¹⁾

ラットにおける親動物の生殖機能及び胎児に対する無影響量は各々100mg/kg、10mg/kgであった。

(2) 器官形成期投与試験⁵²⁻⁵³⁾

ラット及びウサギにおいて催奇形性は認められず、母動物の妊娠維持・分娩・哺育に対する無影響量は、ラットで1000mg/kg、ウサギでは15mg/kgであった。また、胎児に対する無影響量は、ラット及びウサギにおいて各々100mg/kg、7.5mg/kgであり、ラット出生児に対する無影響量は10mg/kgであった。

(3) 周産期・授乳期投与試験⁵⁵⁾

ラットにおいて1000mg/kgで出生児に腎盂拡張の増加が認められた。母動物の分娩・哺育に対する無影響量は100mg/kg、出生児に対する無影響量は1mg/kgであった。

(4) その他の特殊毒性

(1) 抗原性試験^{56, 57)}

モルモット、マウスを用いた試験で、活性代謝物ベナゼプリラートを用いたときに軽度の遅延型皮膚反応陽性結果が得られたものの、ベナゼプリルにその作用はなく、また液性抗体の産生は認められなかった。

(2) 変異原性試験⁵⁸⁻⁶³⁾

遺伝子突然変異誘発性、あるいは染色体異常誘発性を指標とする5種類の変異原性試験において、ベナゼプリル及びベナゼプリラートの変異原性を示唆する結果は得られなかった。

(3) 癌原性試験^{64, 65)}

マウス、ラットを用いた試験で、腫瘍の発生とその種類にベナゼプリル群と対照群との間に差は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	
	(1) 有効期間	
	(2) 使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること） なお、使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。
X-2.	貯法・保存条件	防湿、室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること。
X-4.	承認条件	特になし
X-5.	包装	2.5mg錠：（PTP） 100錠 5mg錠：（PTP） 100錠 500錠 700錠 1000錠 （バラ） 500錠 10mg錠：（PTP） 100錠
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：ベナゼプリル塩酸塩錠「TCK」（辰巳）、ベナゼプリル塩酸塩錠「サワイ」（沢井） 同効薬：アンジオテンシン変換酵素阻害剤
X-7.	国際誕生年月日	1989年11月
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	1993年1月19日 2.5mg錠：20500AMZ00006000 5mg錠：20500AMZ00007000 10mg錠：20500AMZ00008000
X-9.	薬価基準収載年月日	1993年3月19日
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	なし
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：2002年8月8日 結果：薬事法第14条第2項各号の承認拒否事由のいずれにも該当せず、承認事項の変更なし。
X-12.	再審査期間の年数	6年（終了）
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第411号（平成22年12月10日）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2.5mg錠：2144007F1027 5mg錠：2144007F2023 10mg錠：2144007F3020 (参考) JANコード 2.5mg錠：PTP100錠 49 87 175 255838 5mg錠：PTP100錠 49 87 175 255845 PTP500錠 49 87 175 255852 PTP700錠 49 87 175 255869 PTP1000錠 49 87 175 262539 バラ 500錠 49 87 175 255876 10mg錠：PTP100錠 49 87 175 255883

X-15. 保険給付上の注意 | なし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|-------------|
| 1) 中島光好ほか：臨床医薬, 7(5), 949, 1991 | (CIBJ00011) |
| 2) 中島光好ほか：臨床医薬, 7(5), 975, 1991 | (CIBJ00012) |
| 3) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 3, 1991 | (CIBJ00013) |
| 4) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 45, 1991 | (CIBJ00015) |
| 5) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 69, 1991 | (CIBJ00016) |
| 6) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(11), 2525, 1991 | (CIBJ00024) |
| 7) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 91, 1991 | (CIBJ00017) |
| 8) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 115, 1991 | (CIBJ00018) |
| 9) 吉永馨ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 3), 131, 1991 | (CIBJ00019) |
| 10) Ku, E. C. et al. : 社内資料, 1981 | (CIBU00055) |
| 11) Watkins, B. E. et al. : 社内資料, 1982 | (CIBU00047) |
| 12) Zimmerman, M. et al. : Clin. and Exper-theory and Practice A9(2&3), 473, 1987 | (CIBM00011) |
| 13) Tanaka, M. et al. : Arzneim-Forsch./Drug Res. 41(I), 6, , 608, 1991 | (CIBM00144) |
| 14) Zimmerman, M. B. et al. : 社内資料, 1987 | (CIBU00049) |
| 15) Takemori, E. et al. : Arzneim-Forsch./Drug Res. 41(I), 6, 612, 1991 | (CIBM00145) |
| 16) Yamamoto, S. et al. : Arzneim-Forsch./Drug Res. 41(II), 9, 913, 1991 | (CIBM00156) |
| 17) Maschio, G. et al. : New Engl. J. Med. 334(15), 939, 1996 | (CIBM00307) |
| 18) Kaiser, G. et al. : Europ. J. Clin. Pharmacol. 38(4), 379, 1990 | (CIBM00086) |
| 19) Shionoiri, H. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 20(3), 348, 1992 | (CIBM00185) |
| 20) Kaiser, G. et al. : Biopharmaceutics & Drug Disposition 11, 753, 1990 | (CIBM00117) |
| 21) De Lepeleire, I. et al. : Europ. J. Clin. Pharmacol. 34, 465, 1988 | (CIBM00070) |
| 22) Kaiser, G. et al. : 社内資料, 1986 | (CIBU00064) |
| 23) Kukovetz, W. R. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 55, 1992 | (CIBM00191) |
| 24) Hitzenberger, G. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 69, 1992 | (CIBM00192) |
| 25) Hitzenberger, G. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 85, 1992 | (CIBM00193) |
| 26) Graf, P. et al. : 社内資料, 1988 | (CIBU00068) |
| 27) Kitchingman, G. K. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 29, 1992 | (CIBM00189) |
| 28) Kukovetz, W. R. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 41, 1992 | (CIBM00190) |
| 29) Dresse, A. et al. : Today's ther. Trends 10(Suppl. 1), 15, 1992 | (CIBM00188) |
| 30) 関野久之：社内資料, 1989 | (CIBU00059) |
| 31) Kaiser, G. et al. : Biopharmaceutics & Drug Disposition 10, 365, 1989 | (CIBM00088) |
| 32) Harrigan, J. R. et al. : Brit. J. Clin. Pharmacol. 29(5), 589, 1990 | (CIBM00077) |
| 33) 関野久之ほか：社内資料, 1989 | (CIBU00060) |
| 34) 宇野和夫ほか：薬物動態 7(3), 331, 1992 | (CIBJ00008) |
| 35) 宇野和夫ほか：薬物動態 7(3), 363, 1992 | (CIBJ00010) |
| 36) Kaiser, G. et al. : 社内資料, 1989 | (CIBU00061) |
| 37) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica 21(2), 251, 1991 | (CIBM00121) |
| 38) Sioufi, A. et al. : Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinet. (Special Issue) 99, 1993 | (CIBM00245) |
| 39) Kaiser, G. et al. : Europ. Heart J. 12, suppl., 127, 1991 | (CIBM00155) |
| 40) Bodin, F. et al. : 社内資料, 1988 | (CIBU00079) |
| 41) Yamamoto, S. et al. : Arzneim-Frosch./Drug Res. 41(I), 6, 602, 1991 | (CIBM00143) |
| 42) 粕屋豊ほか：社内資料, 1991 | (CIBU00056) |
| 43) 高橋昌三ほか：社内資料, 1985 | (CIBU00016) |
| 44) 高橋昌三ほか：社内資料, 1986 | (CIBU00013) |
| 45) 永江祐輔ほか：社内資料, 1988 | (CIBU00035) |
| 46) 高橋昌三ほか：社内資料, 1987 | (CIBU00020) |
| 47) Hazelete, J. et al. : 薬理と治療 19(10), 3863, 1991 | (CIBJ00001) |
| 48) Balmer, M. et al. : 社内資料, 1984 | (CIBU00021) |
| 49) Arnold, D. et al. : 薬理と治療 19(10), 3893, 1991 | (CIBJ00002) |
| 50) Skelton-Stroud, P. et al. : 社内資料, 1987 | (CIBU00022) |
| 51) 高橋昌三ほか：薬理と治療 19(9), 3445, 1991 | (CIBJ00003) |
| 52) 高橋昌三ほか：薬理と治療 19(9), 3453, 1991 | (CIBJ00004) |
| 53) Arthur, A. et al. : 社内資料, 1984 | (CIBU00023) |
| 54) Osterburg, I. et al. : 社内資料, 1991 | (CIBU00024) |
| 55) 永江祐輔ほか：薬理と治療 19(9), 3471, 1991 | (CIBJ00005) |
| 56) 長谷川隆司ほか：社内資料, 1986 | (CIBU00025) |
| 57) 長谷川隆司ほか：社内資料, 1986 | (CIBU00026) |

- | | |
|---|-------------|
| 58) Fu, K. et al. : 社内資料, 1982 | (CIBU00027) |
| 59) 須藤鎮世ほか : 社内資料, 1987 | (CIBU00028) |
| 60) Beilstein, P. et al. : 社内資料, 1985 | (CIBU00029) |
| 61) 須藤鎮世ほか : 社内資料, 1987 | (CIBU00030) |
| 62) 谷口雄三ほか : 社内資料, 1991 | (CIBU00031) |
| 63) Strasser, F. et al. : 社内資料, 1985 | (CIBU00032) |
| 64) Hazelette, J. et al. : 社内資料, 1988 | (CIBU00033) |
| 65) Hazelette, J. et al. : 社内資料, 1988 | (CIBU00034) |
| 66) Waldmeier, F. et al. : Arzneimittel-Forsch. (D); 39 (1), 62, 1989 | (CIBM00034) |
| 67) Brown, N.J. et al. : Drug Saf. ; 26 (13), 983, 2003 | (CIBS00382) |
| 68) Brown, N.J. et al. : Hypertension ; 54 (3), 516, 2009 | (EQAM00294) |
| 69) LIP, GYH. et al. : J. Hum. Hypertens. ; 9 (9), 711, 1995 | (CIBS00383) |

X I-2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	LOTENSIN [®] (カナダ等) CIBACEN [®] (スイス等)
--------------------	---

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料	なし
-------------------	----

製造販売：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10