

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2008に準拠して作成

アンジオテンシン変換選択性阻害剤

日本薬局方 イミダプリル塩酸塩錠

タナトリル[®]錠 2.5

タナトリル[®]錠 5

タナトリル[®]錠 10

Tanatril[®] Tablets 2.5・Tablets 5・Tablets 10

処方せん医薬品

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	タナトリル錠 2.5：1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩 2.5mg 含有 タナトリル錠 5：1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩 5mg 含有 タナトリル錠 10：1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：イミダプリル塩酸塩 洋名：Imidapril Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1993年10月1日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日 発売年月日：1993年12月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	開発：田辺三菱製薬株式会社 バイエル薬品株式会社 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：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） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp

本IFは2013年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 12
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 13
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
7. 溶出性…………… 13
8. 生物学的試験法…………… 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 22
2. 薬理作用…………… 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 24
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 吸収…………… 26
4. 分布…………… 26
5. 代謝…………… 27
6. 排泄…………… 28
7. 透析等による除去率…………… 29

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
5. 慎重投与内容とその理由…………… 31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 32
7. 相互作用…………… 35
8. 副作用…………… 37
9. 高齢者への投与…………… 47
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 47
11. 小児等への投与…………… 48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 48
13. 過量投与…………… 48
14. 適用上の注意…………… 49
15. その他の注意…………… 49

16. その他	49
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	54
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

X I. 文献

1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	60

X III. 備考

その他の関連資料	61
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イミダプリル塩酸塩は田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)において合成された,その化学構造中に SH 基を有さないプロドラッグ型のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤である。

1983 年より開発を開始し,当初は田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)において進められ,1990 年より日本シエーリング株式会社(現 バイエル薬品株式会社)も加わり,以降両社共同で進められた。

1993 年 10 月,高血圧症及び腎実質性高血圧症の治療剤として承認を取得した。発売後,使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し,2002 年 3 月の再審査結果で,薬事法第 14 条第 2 号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果が得られ,「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された^{注1)}。

また,2002 年 1 月,1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症^{注2)}の治療剤として承認を取得した。

注 1) 高血圧症,腎実質性高血圧症の効能・効果に対する再審査結果である。

注 2) 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症はタナトリル錠 2.5,錠 5 のみの適応である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) タナトリルは ACE 阻害活性を有するイミダプリラートのエチルエステル体であり,経口投与後にイミダプリラートとなり作用を発現するいわゆるプロドラッグである。
- (2) 日本で初めて糖尿病性腎症^{注1)}の効能・効果を取得した ACE 阻害薬で,有意に尿中微量アルブミンを減少させる。
- (3) 糖尿病合併高血圧症でも良好な血圧コントロールを示す。
- (4) 組織,血管において,強力かつ持続的な ACE 活性阻害作用を示す。
(*ex vivo*, マウス, ラット)

- (5) 臨床試験(治験)総症例 858 例^{注2)}中,副作用発現率は 5.83% (50 例)で,その主なものは咳嗽,咽頭部不快感,胃部不快感,動悸等であった。なお,糖尿病性腎症^{注1)}における副作用発現率は 7.7% (2 例/26 例)であった。

使用成績調査(高血圧症,腎実質性高血圧症,1993 年 10 月～1999 年 9 月)安全性解析対象症例 5,774 例中,副作用発現率は 6.75% (390 例)で,その主なものは咳嗽,低血圧,めまい,頭痛,咽頭部異和感・不快感,ふらつき,発疹等であった。

なお,重大な副作用として,血管浮腫,血小板減少,急性腎不全,腎機能障害の増悪,高カリウム血症,紅皮症(剥脱性皮膚炎),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群),天疱瘡様症状,汎血球減少^{注3)},膝炎^{注3)}があらわれたとの報告がある。

注 1) 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症はタナトリル錠 2.5,錠 5 のみの適応である。

注 2) 高血圧症,腎実質性高血圧症 832 例,糖尿病性腎症 26 例

注 3) 類薬による報告

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

タナトリル錠 2.5

タナトリル錠 5

タナトリル錠 10

(2) 洋名：

TANATRIL Tablets 2.5

TANATRIL Tablets 5

TANATRIL Tablets 10

(3) 名称の由来：

田辺製薬の ACE 阻害剤という意味

TANA (田辺) (T) RIL (ACE 阻害剤のステム)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

イミダプリル塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

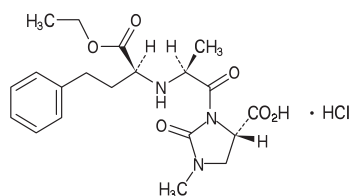
Imidapril Hydrochloride (JAN)

Imidapril (INN)

(3) ステム：

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：-pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₇N₃O₆ · HCl

分子量：441.91

5. 化学名(命名法)

(4*S*)-3-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid monohydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号 : TA-6366 (治験番号)
ACE/TA-6366 (治験番号)
SH-6366 (治験番号)

7. CAS 登録番号

89396-94-1 (imidapril hydrochloride)
89371-37-9 (imidapril)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶である。

(2) 溶解性：

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する量(mL)	溶解性(日局での表現)
メタノール	2.7	溶けやすい
水	20.3	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	45.4	やや溶けにくい
酢酸エチル	10000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10000 以上	
ジエチルエーテル	10000 以上	
ヘキサン	10000 以上	

〈測定温度：20±1℃〉

(3) 吸湿性：

25℃,75%R.H.及び 40℃,75%R.H.の条件では吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 203℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=5.23 (カルボン酸, 滴定法)

(6) 分配係数：

緩衝液の pH	分配係数(Kp*)
2.01	0.24
3.37	0.55
5.03	0.29
6.69	0.01
第 1 液(pH1.20)	0.13
第 2 液(pH6.80)	0.01

〈測定温度：25±1℃〉

*：但し Kp=有機層(酢酸エチル)の濃度/水層の濃度

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：-65.0 ～-69.0° (乾燥後, 0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)

2) 吸光度

各種溶媒(メタノール, エタノール, 水)中において 210nm に極大吸収を認める。

3) pH

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は約 2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		無色瓶 (開栓)	3 年	3 ヶ月目以降, 特異なおいかわずかに感じられたが, 他の試験項目は変化なし。
加速試験	40°C, 75%RH		褐色瓶 (開栓)	1 年	6 ヶ月目以降, 特異なおいかわずかに感じられたが, 他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度	60°C	褐色瓶 (密栓)	1 年	6 ヶ月目以降, 特異なおいかわずかに感じられたが, 他の試験項目は変化なし。
	光	太陽光	褐色瓶 (密栓)	3 ヶ月	10 日目以降, 特異なおいかわずかに感じられたが, 他の試験項目は変化なし。
			無色瓶 (密栓)	3 ヶ月	10 日目以降, 特異なおいかわずかに感じられたが, 他の試験項目は変化なし。

試験項目：性状, 確認試験, 旋光度, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 分解物, 紫外吸収スペクトル, 光学純度, 含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「イミダプリル塩酸塩」の確認試験による。

- (1) ライネッケ塩試液による沈澱反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法




日局「イミダプリル塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法(0.1mol/L 水酸化ナトリウム液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

販売名	タナトリル錠 2.5	タナトリル錠 5	タナトリル錠 10
成分・含量 (1錠中)	日局 イミダプリル塩酸塩		
	2.5mg	5mg	10mg
剤形	素錠		
色調	白色		
外形			
サイズ(mm)	直径 : 5.5 厚さ : 2.3	直径 : 6.0 厚さ : 2.6	直径 : 6.5 厚さ : 2.6
重さ(g)	0.06	0.08	0.09

(2) 製剤の物性 :

販売名	硬度	崩壊試験
タナトリル錠 2.5	約 3kg	15 分以内
タナトリル錠 5	約 4kg	15 分以内
タナトリル錠 10	約 4kg	15 分以内

(3) 識別コード :

タナトリル錠 2.5 TA134 (錠剤表面及び PTP に表示)
 タナトリル錠 5 TA135 (錠剤表面及び PTP に表示)
 タナトリル錠 10 TA136 (錠剤表面及び PTP に表示)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

タナトリル錠 2.5 1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩を 2.5mg 含有
 タナトリル錠 5 1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩を 5mg 含有
 タナトリル錠 10 1錠中 日局 イミダプリル塩酸塩を 10mg 含有

(2) 添加物 :

ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物, マクロゴール 6000

(3) その他：

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<タナトリル錠 2.5 >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP +アルミニウム袋 +紙箱	4年1ヵ月	類縁物質が経時的に増加した(規格内)が,他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40°C,75%RH		PTP +アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	40°C	褐色瓶(開栓)	1年	類縁物質が経時的に増加した(規格内)が,他の試験項目は変化なし。
		50°C	褐色瓶(開栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25°C, 75%RH	褐色瓶(開栓)	1年	変化なし
		40°C, 75%RH	褐色瓶(開栓)	6ヵ月	類縁物質が経時的に増加し,6ヵ月目に規格を外れた。
	光	25°C, 1,000lx	シャーレ(開栓)	120万lx・h	変化なし

*1.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,崩壊試験,含量

*2.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,類縁物質,含量均一性試験,硬度,崩壊試験,溶出試験,含量

<タナトリル錠 5 >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP +アルミニウム袋 +紙箱	4年1ヵ月	類縁物質が経時的に増加した(規格内)が,他の試験項目は変化なし。
	25°C,60%RH		ガラス瓶+紙箱	6年	類縁物質が経時的に増加した(規格内)が,他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40°C,75%RH		PTP +アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし

*1.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,崩壊試験,含量

*2.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,類縁物質,含量均一性試験,硬度,崩壊試験,溶出試験,含量

<タナトリル錠 10 >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP +アルミニウム袋 +紙箱	4年1ヵ月	変化なし
加速試験*2	40°C,75%RH		PTP +アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし

*1.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,崩壊試験,含量

*2.試験項目：性状,確認試験,純度試験,重量偏差試験,類縁物質,含量均一性試験,硬度,崩壊試験,溶出試験,含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

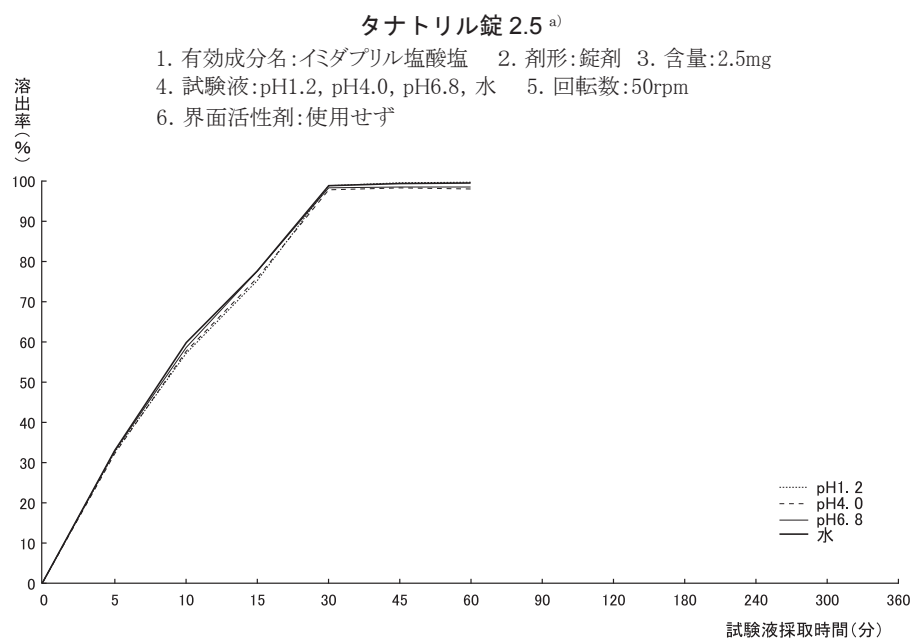
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

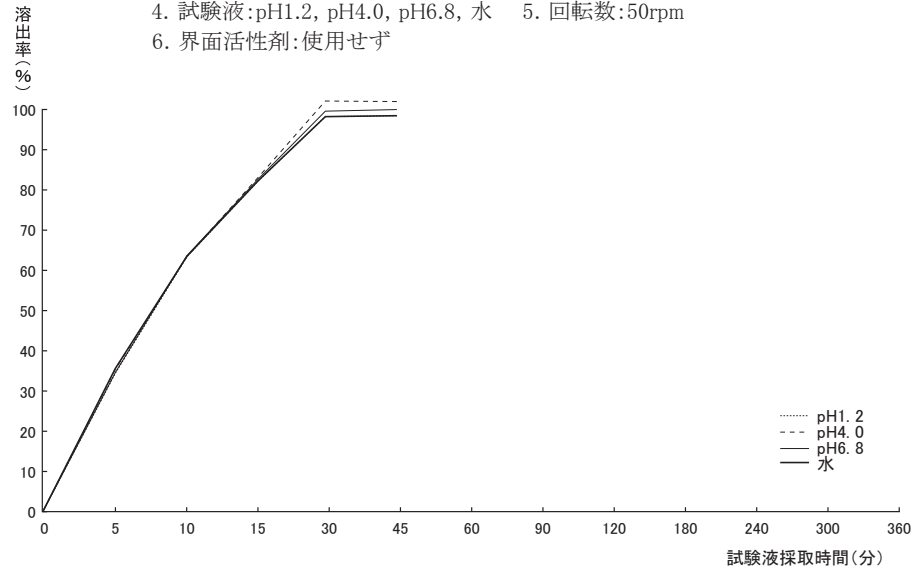
7. 溶出性

日局「イミダプリル塩酸塩錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率が 85%以上である。



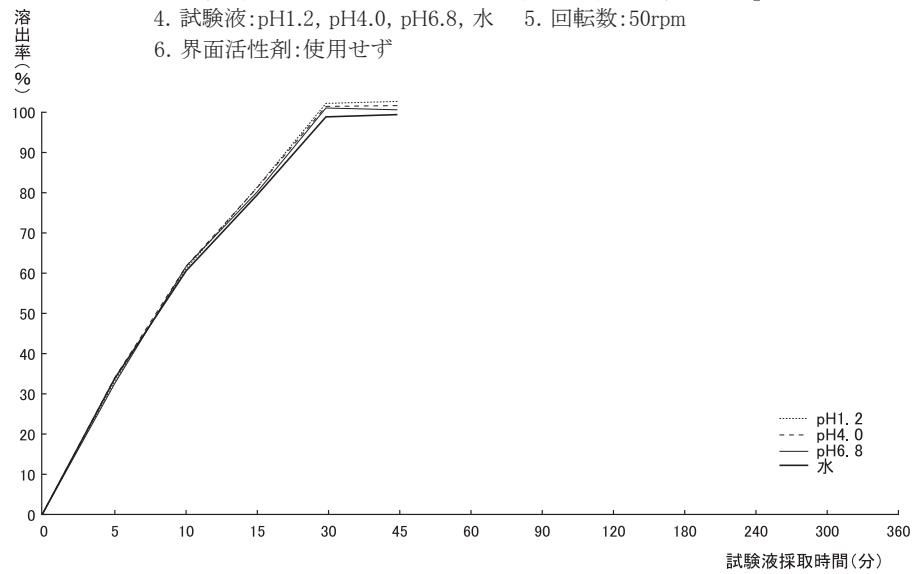
タナトリル錠 5^{a)}

1. 有効成分名: イミダプリル塩酸塩
2. 剤形: 錠剤
3. 含量: 5mg
4. 試験液: pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水
5. 回転数: 50rpm
6. 界面活性剤: 使用せず



タナトリル錠 10^{a)}

1. 有効成分名: イミダプリル塩酸塩
2. 剤形: 錠剤
3. 含量: 10mg
4. 試験液: pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水
5. 回転数: 50rpm
6. 界面活性剤: 使用せず



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「イミダプリル塩酸塩錠」の確認試験による。
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「イミダプリル塩酸塩錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸エチルの薄めたメタノール(2→5)溶液(1
→500)

検 出 器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ タナトリル錠 2.5, 錠 5
高血圧症, 腎実質性高血圧症
1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
- ・ タナトリル錠 10
高血圧症, 腎実質性高血圧症

2. 用法及び用量

- 高血圧症, 腎実質性高血圧症
通常, 成人にはイミダ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, 腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。
- 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
通常, 成人にはイミダプリル塩酸塩として 5mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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の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。〕

(「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 本態性高血圧症(軽・中等症)¹⁾

軽・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有効率は, 80.8% (361/447)であった。

2) 重症高血圧症²⁾及び腎障害を伴う高血圧症^{2~5)}

重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症を対象とした一般臨床試験の有効率はそれぞれ 100% (19/19), 84.0% (21/25)であった。

3) 腎実質性高血圧症⁴⁾

腎実質性高血圧症を対象とした一般臨床試験の有効率は 80.6% (25/31)であった。

4) 1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症(タナトリル錠 2.5, 錠 5)⁶⁾

1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症を対象とした二重盲検比較試験における尿中アルブミン排泄量の変化量はプラセボ群が 72%増加したのに対し、本剤投与群では 41%減少し、両群間で有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

1) 猿田 享男 他：臨床医薬 1992 ; 8 (3) : 661-697

2) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (15) : 4809-4825

3) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2485-2504

4) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1992 ; 26 (1) : 363-383

5) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2505-2523

6) 田辺三菱製薬(株)：1型糖尿病性腎症に対する二重盲検比較試験(社内資料)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

1) 健康成人男子における第 I 相臨床試験^{7, 8)}

① 単回投与

健康成人男子 6 例に対して本剤 2.5 ~ 20mg を単回投与した結果、部分的な血圧の低下傾向がみられたものの、自覚症状、脈拍数、心電図および臨床検査所見に影響は認められず、臨床上問題となる所見は認められなかった。

② 反復投与

健康成人男子 6 例に対して本剤 10mg を 1 日 1 回 7 日間連続投与した結果、1 例に一過性の ALT(GPT)軽度上昇が認められたが、自覚症状、血圧、脈拍数、心電図および臨床検査所見については単回投与と同様の結果であった。

7) 弘田 雄三 他：臨床医薬 1992 ; 8 (3) : 507-522

8) 弘田 雄三 他：基礎と臨床 1992 ; 26 : 1457-1468

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

2) 高血圧症患者における臨床薬理試験

高血圧症患者を対象とした各種臨床薬理試験結果から、本剤は心行動態、腎機能、糖代謝および脂質代謝に悪影響を及ぼさなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁹⁾：

高血圧症 53 例を対象に初期投与量 2.5mg, 2 週間隔で 20mg まで増量可能とし, 治療期を 4 ~ 10 週間として本剤を 1 日 1 回経口投与した結果, 高血圧症においては本剤 5mg から 20mg までの増量で有用性があると判断された。

9) 飯村 攻 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2187-2203

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 重症高血圧症, 腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また, 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験(後期第Ⅱ相試験)：

① 単独投与試験³⁾

本態性高血圧症 119 例を対象に初期投与量 5mg, 4 週間隔で 10mg および 20mg まで増量可能とし, 治療期を 12 週間として本剤を 1 日 1 回経口投与した結果, 本剤の高血圧症における用法・用量は「5 ~ 10mg 1 日 1 回」が妥当であると判断された。

3) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 : 7 : 2485-2504

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 重症高血圧症, 腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また, 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

② サイアザイド系利尿薬併用投与試験⁵⁾

本態性高血圧症 62 例を対象にサイアザイド系利尿薬を併用し, 治療期を 12 週間として, 本剤を 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与は 2.5mg から開始し, 十分な降圧効果が得られず, かつ本剤に対する忍容性が良好であると判断された場合には 2 週間隔で 20mg まで増量可能とした。その結果, 本剤はサイアザイド系利尿薬との併用において 2.5mg ~ 10mg で有用性があると判断された。

5) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2505-2523

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 重症高血圧症, 腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また, 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

2) 比較試験¹⁾ :

〈第Ⅲ相二重盲検比較試験〉

本態性高血圧症に対してイミダプリル 5mg 及びエナラプリル 5mg を初期投与量とし、治療期間を 12 週間として、降圧目標が達せられない場合はイミダプリル 10mg 及びエナラプリル 10mg まで増量することで二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

1) 猿田 享男 他：臨床医薬 1992 ; 8 (3) : 661-697

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

3) 安全性試験¹⁰⁾ :

〈長期投与試験〉

本態性高血圧症 80 例を対象に本剤 2.5 ~ 20mg を 1 日 1 回経口投与し、治療期間を 1 年間とした結果、長期投与時における本剤の有効性、安全性が認められ、また長期連用による耐性は生じにくいことが確認された。

10) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 : 7 : 2715-2735

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

4) 患者・病態別試験 :

① 腎障害を伴う高血圧症^{2~5)}

後期第Ⅱ相試験の対象となった高血圧症患者のうち、腎障害を伴う高血圧症 28 例に対し、本剤 2.5 ~ 10mg を 1 日 1 回経口投与し、治療期を外来 4 ~ 12 週間、入院 2 ~ 4 週間として試験を行った。その結果、本剤は腎障害を伴う高血圧症に対しては、1 日 1 回 2.5 ~ 10mg の用法・用量で有用性があると判断された。

2) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (15) : 4809-4825

3) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 : 7 : 2485-2504

4) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1992 ; 26 (1) : 363-383

5) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2505-2523

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ~ 10mg, 1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg, 1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

② 重症高血圧症²⁾

重症高血圧症 25 例を対象に、本剤 2.5mg ～ 20mg を 1 日 1 回経口投与し、治療期を外来 4 ～ 8 週間、入院 2 ～ 4 週間として試験を行った結果、本剤は重症高血圧症に対しては、1 日 1 回 2.5 ～ 10mg の用法・用量で有用性があると判断された。

2) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1991；25 (15)：4809-4825

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ～ 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg、1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

③ 腎実質性高血圧症⁴⁾

腎実質性高血圧症 36 例を対象に、本剤 2.5mg ～ 20mg を 1 日 1 回経口投与し、治療期を外来 4 ～ 8 週間、入院 2 ～ 4 週間として試験を行った結果、本剤は腎実質性高血圧症に対しては、1 日 1 回 2.5 ～ 10mg の用法・用量で有用性があると判断された。

4) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1992；26 (1)：363-383

注) 本剤の高血圧症・腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 5 ～ 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。また、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は 5mg、1 日 1 回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験

(市販後臨床試験)：

高血圧症、腎実質性高血圧症

<使用成績調査>

高血圧症、腎実質性高血圧症患者を対象とした使用成績調査を連続症例中央登録方式により実施した。(調査期間：1993 年 10 月 1 日～1999 年 9 月 30 日、6 年間)

有効性解析対象症例 5,422 例の無効率は 6.73% (365 例/5,422 例)であり、特に問題となる無効率とは考えられなかった。

安全性解析対象症例 5,774 例の副作用等の発現症例率は 6.75% (390 例/5,774 例)であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-8. 副作用(4)および(5)」を参照のこと。

<特別調査(長期使用に関する調査)>

高血圧症患者を対象として、イミダプリル塩酸塩を 1 ～ 2 年間継続投与し、有効性と安全性において中央登録方式にて調査を実施した。降圧効果において「下降」と判定された症例は 200 例あり、有効率は 74.07% (200 例/270 例)であった。副作用は 13.50% (54 例/400 例)に発現

したが「重篤」なものはなかった。概括安全度においては「全く問題なし」とされた症例は 400 例中 324 例であり安全率は 81.00% (324 例 / 400 例) であった。有用性においては全症例 307 例中「有用」は 188 例あり, 有用率は 61.24% (188 例 / 307 例) であった。

- 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：
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エナラプリルマレイン酸塩, キナプリル塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

イミダプリル塩酸塩は経口投与後, 加水分解により活性代謝物であるジアシド体(イミダプリラート)に変換される。イミダプリラートが血中・組織中の ACE 活性を阻害し, 昇圧物質であるアンジオテンシン II の生成を抑制することによって降圧作用を発現する。

また, 糖尿病性腎症に対し, 腎 ACE 阻害作用に関連して蛋白尿を減少させ, 腎機能低下の進行を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用

① イミダプリル塩酸塩の活性代謝物であるイミダプリラートは, ブタ腎皮質及びヒト血清から調製した ACE の活性を *in vitro* で拮抗的かつ濃度依存的に阻害する¹¹⁾。

② イミダプリル塩酸塩及びイミダプリラートをラットに経口投与すると, アンジオテンシン I により誘発される昇圧反応は用量依存的に抑制される¹²⁾。

2) 降圧作用

① 自然発症高血圧ラット(SHR)及び2腎性高血圧ラットにイミダプリル塩酸塩を経口投与すると用量依存的な降圧作用が認められるが, 正常血圧ラットに対する降圧作用は極めて軽度で, DOCA/食塩高血圧ラットでは十分な降圧を認めなかった¹²⁾。

② SHR においてイミダプリル塩酸塩の2週間連続経口投与は心拍数に影響を与えず, 持続的な降圧作用を示す¹²⁾。

③ 本態性高血圧症患者において, 本剤を通常用量にて1日1回反復投与したとき, 24時間にわたって安定した降圧作用が持続し, 血圧日内変動幅及び日内較差には影響が認められていない¹³⁾。

3) 糖尿病性腎症改善作用(タナトリル錠 2.5, 錠 5)

① イミダプリル塩酸塩はストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病マウスに28日間連続経口投与することにより, 腎 ACE 活性阻害作用, 尿中アルブミン排泄量の増加抑制作用及び収縮期血圧低下作用を示す¹⁴⁾。

② 麻酔下, STZ 誘発糖尿病ラットにおいて, イミダプリル塩酸塩の活性代謝物であるイミダプリラートは静脈内投与により, 糸球体濾過圧, 輸入ならびに輸出細動脈血管抵抗を有意に低下させる。

4) その他の作用

- ① イヌにイミダプリル塩酸塩又はイミダプリラートを十二指腸内投与又は静脈内投与すると、腎血流量及び糸球体濾過値は有意に増加される¹⁵⁾。
- ② 昇圧進展期の **SHR** にイミダプリル塩酸塩を 9～10 週間連続経口投与したとき、昇圧進展の抑制及び高血圧性心肥大の抑制作用が認められている¹⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

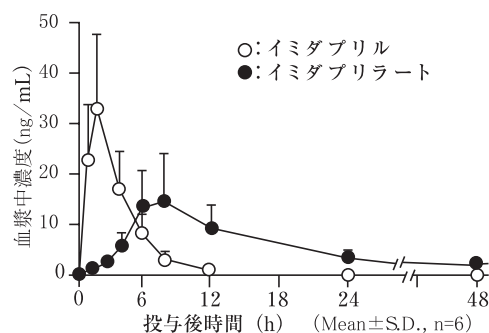
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

1) 単回投与⁷⁾

健康成人に本剤 10mg を単回経口投与した場合、イミダプリルは投与 2 時間前後に最高血漿中濃度に達し、以後約 2 時間の半減期で減少した。一方、活性代謝物であるイミダプリラートの血漿中濃度は投与後 6～8 時間に最高血漿中濃度(約 15ng/mL)に達した後、半減期約 8 時間で緩徐に血漿中より消失した。



2) 反復投与

① 健康成人⁸⁾

健康成人に本剤 10mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時のイミダプリラートの血漿中濃度は投与 3～5 日目で定常状態に達した。

健康成人に本剤 10mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

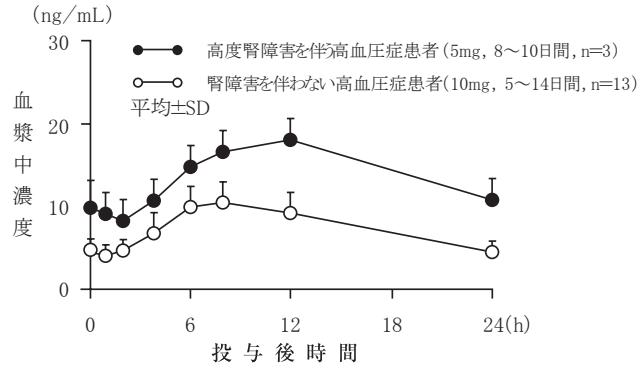
薬物動態パラメータ	イミダプリル		イミダプリラート	
	初回投与	反復投与	初回投与	反復投与
Cmax(ng/mL)	28.9	27.1	7.8	20.3
Tmax(h)	2.0	2.3	9.3	7.0
t _{1/2} (h)	1.7	1.6	14.8	7.6
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	113.3	113.6	107.8	246.6

(平均値,n=6)

② 腎障害患者^{17, 18)}

高度腎障害を伴う高血圧症患者(血清クレアチニン：3.3, 2.9, 1.9mg/dL)に本剤 5mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の血漿中イ

ミダプリラート濃度推移は、腎障害を伴わない高血圧症患者に 10mg を投与した成績と比較すると、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)の延長(約 11 時間)ならびに消失半減期の延長(約 18 時間)が認められた。腎障害患者の最高血漿中濃度(Cmax)(約 18ng/mL)は腎障害を伴わない患者の値(約 11ng/mL)に比べ高かった。



(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

VII-1-(2)を参照

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

1) 食事の影響¹⁹⁾ :

健康成人男子 8 名にイミダプリル塩酸塩 10mg 錠 1 錠を食後に単回経口投与し、絶食下での同一被験者 8 名の血漿中濃度データと比較した。

下表に示す通り、絶食下投与では食後投与に比べて血漿中濃度は増大する傾向を示した。しかし、その度合は極端に大きくなく、血漿中イミダプリラート濃度の持続性の時間的变化に対する影響もほとんどなかった。

		血漿中濃度 (ng/mL)								薬物動態パラメータ				
		(時間)								Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
		1	2	4	6	8	10	14	24					
絶食下 投与	イミダプリル	17.2 ±3.6	34.5 ±4.4	26.4 ±1.2	11.5 ±1.2	4.4 ±0.6	2.1 ±0.7	0.7 ±0.4	0.8 ±0.4	36.1 ±3.7	2.4 ±0.4	168.4 ±14.4	171.0 ±15.2	1.94 ±0.3
	イミダプリラート	0.5 ±0.5	2.1 ±1.2	8.7 ±3.0	17.3 ±2.9	17.1 ±2.3	14.1 ±1.5	7.5 ±0.6	2.5 ±0.5	18.6 ±2.6	7.3 ±0.4	197.1 ±27.3	219.5 ±31.6	5.83 ±0.4
食後 投与時	イミダプリル	10.6 ±3.0	32.6 ±4.1	18.4 ±3.3	6.9 ±1.3	2.2 ±0.6	0.9 ±0.2	0.8 ±0.2	0.4 ±0.2	34.3 ±3.8	2.5 ±0.3	124.3 ±11.5	125.4 ±11.9	1.78 ±0.21
	イミダプリラート	0.2 ±0.1	0.8 ±0.4	4.3 ±1.0	10.1 ±1.8	11.1 ±1.1	10.5 ±0.9	5.9 ±0.5	2.3 ±0.2	12.0 ±1.2	8.0 ±0.7	137.0 ±14.0	160.4 ±15.4	6.85 ±0.35

(mean±S.E., n=8)

2) 併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数²¹⁾ :

健康成人男子に本剤 10mg 単回投与した時のイミダプリル及びイミダプリラートの吸収速度定数は、それぞれ、 0.924hr^{-1} 、 0.302hr^{-1} であった。

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数²¹⁾ :

健康成人に本剤 10mg を単回投与した時のイミダプリル及びイミダプリラートの消失速度定数は、それぞれ、 0.424hr^{-1} 、 0.123hr^{-1} であった。

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率²⁰⁾ :

ヒトにおけるイミダプリル及びイミダプリラートの血漿蛋白結合率は、それぞれ、85%、51% (限外濾過法)であった (*in vitro*)。

3. 吸収²¹⁾

健康成人に本剤 10mg を単回経口投与した時の尿中排泄率から、ヒトにおける吸収率は 25%以上と推察された。

4. 分布

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ¹⁴C-イミダプリルを経口投与した場合、大部分の組織内における放射能濃度は投与 30 分～1 時間後に最大となった²²⁾。

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ^{14}C -イミダプリルを経口投与した場合、脳内濃度は血漿中濃度の約 1/17 ～ 1/25 であり、脳への移行は極めて少なかった²²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠 13 および 19 日のラットに ^{14}C -イミダプリルを経口投与した時、妊娠 13 日および 19 日の胎児 1 匹当たりの放射能の移行量は母体への投与量のそれぞれ 0.001, 0.07%以下であった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ^{14}C -イミダプリルを経口投与した場合、乳汁中の放射能濃度の AUC は、全血漿中濃度の約 65%であった²³⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ^{14}C -イミダプリルを経口投与した場合、投与 30 分～1 時間後の時点では消化管内容を除いて腎臓、肺に高濃度で分布し、次いで肝臓で高かった。他の臓器はいずれも血漿中濃度より低かった。動脈壁の濃度は投与 2 時間後まで血漿中濃度の約 1/2 であったが、6 時間後以降は逆に 2 ～ 4 倍高くなった。投与 24 時間後における各組織の放射能濃度は検出限界近くまで減少したが、肺、腎臓にはそれぞれ血漿中濃度の約 80 倍、5 倍の濃度を示した²²⁾。

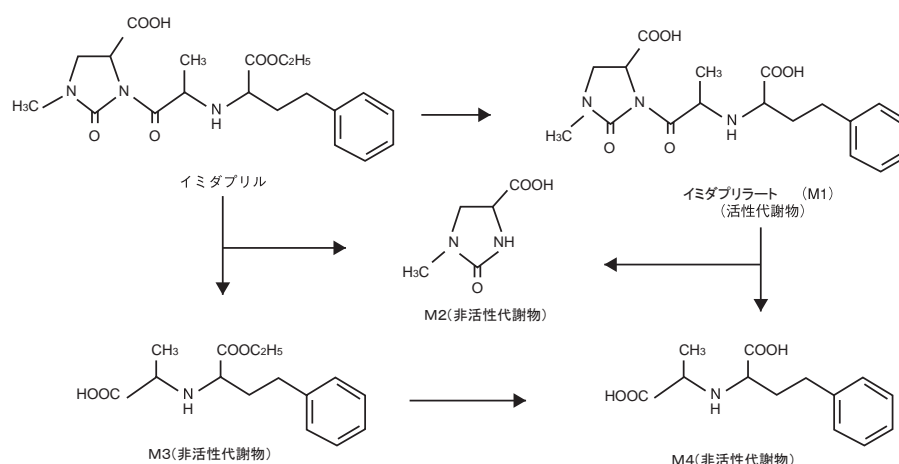
5. 代謝^{21, 24)}

ヒトにおいて、イミダプリルの代謝経路は、エステル結合の加水分解によるイミダプリラート(M1)の生成、アミド結合の開裂による M2, M3 の生成により代謝される 2 つの経路があり、4 種の代謝産物が生成される。

これらの代謝物の中で活性を有する代謝物は、ジアシド体(イミダプリラート)のみである。

(1) 代謝部位及び代謝経路：

イミダプリルの代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

イミダプリルの活性代謝物であるイミダプリラート(M1)はブタ腎皮質及びヒト血清由来 ACE を競合的且つ濃度依存的に阻害した¹¹⁾。

ブタ腎皮質およびヒト血清由来 ACE に対する阻害活性 (*in vitro*)

	ブタ腎皮質由来 ACE		ヒト血漿由来 ACE	
	IC ₅₀ (M)	Ki(M)	IC ₅₀ (M)	Ki(M)
イミダプリル	1.4×10 ⁻⁷	—	6.2×10 ⁻⁸	—
イミダプリラート	4.0×10 ⁻¹⁰	6.7×10 ⁻¹¹	1.1×10 ⁻¹⁰	4.0×10 ⁻¹¹

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

VII-2-(2)を参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁴⁾ :

主として尿中排泄

(2) 排泄率²⁴⁾ :

健康成人にイミダプリル 10mg を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までの尿中総排泄率は投与量の 25.5%である。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

1) 尿中及び糞中排泄^{20, 25)}

ラット、イヌ及びサルにおいて¹⁴C-イミダプリルを経口あるいは静脈内投与したところ投与後 96 時間または 168 時間までに以下の表に示す様に排泄された。

投与経路	投与化合物	動物(性)	例数	測定時間(h)	尿・糞中排泄(% of dose)		
					尿	糞	合計
i.v.	A	ラット(♂)	5	0-96	72.7±3.1	31.8±3.1	104.5±1.3
	A	イヌ(♂)	3	0-96	69.4±4.9	24.0±1.7	93.4±4.0
p.o.	A	ラット(♂)	5	0-96	36.3±3.7	62.0±3.8	98.3±5.9
	A	ラット(♀)	5	0-96	35.9±5.1	59.6±3.4	95.5±4.3
	A	イヌ(♂)	3	0-96	38.0±6.8	57.0±3.9	95.0±5.9
	B	ラット(♂)	5	0-96	46.3±3.6	48.3±1.3	94.6±3.2
	B	イヌ(♂)	3	0-96	37.1±8.6	61.7±9.8	98.8±1.8
	B	サル(♂)	3	0-168	29.0±8.3	60.0±9.6	89.0±2.5

A : [N-メチル-¹⁴C]-イミダプリル : B : [アラニン-3-¹⁴C]-イミダプリル

2) 胆汁中排泄と腸肝循環²⁰⁾

ラットにおいて¹⁴C-イミダプリルを経口あるいは静脈内投与した時、投与 24 時間後までの胆汁中への放射能排泄率はそれぞれ 6%、33%であった。胆汁を介して十二指腸内に排泄された放射能の約 12%が消化管から吸収されたが、胆汁中排泄率が低いことから、腸肝循環が本薬物の体内動態に及ぼす影響は少ないと判断された。

7. 透析等による除去率

血液透析患者に合併した高血圧症の治療でイミダプリル塩酸塩を投与した時、イミダプリラートは血液透析により透析時間が 3 時間と 4 時間でそれぞれ約 50%、約 65%が除去された²⁴⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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)
〔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。〕(「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〔アナフィラキシーを発現することがある。〕(「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)
- 6) 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)〔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。〕(「重要な基本的注意」の項参照)

<解説>

- 1) 過去に ACE 阻害剤投与による過敏症と考えられる何らかの症状が生じたことのある患者に ACE 阻害剤を再投与すると, より早期に過敏症症状が出現し, しかも重症で発現するとの報告がある。
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者では, ACE 阻害剤の投与により血管浮腫の発現リスクが高まると考えられ, かつ本症は患者を死に至らしめる危険がある^{b~d)}。
- 3) アフエレーシスは血液を体外循環させ, 血漿の除去目的物質(LDL 等)をカラムに吸着させて分離除去する方法であることから, 循環血液不足による血圧低下がショック発現の要因である可能性も否定できない。しかし, ショックを発現した例で ACE 阻害剤を中止し, アフエレーシスを継続して副作用の発現を認めていないことから, 両者の併用によりショックが発現した可能性が強い^{e)}。機序としては, 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カラムを通過した血液は, ブラジキニン濃度が上昇することが報告されており, さ

らに ACE 阻害剤によりブラジキニンの代謝が妨げられて、ブラジキニンが蓄積する結果、ショックを起こすことがあると推測されているが、いまだ明らかではない^{f, g)}。

- 4) AN69[®]膜という多価陰イオン体により血中キニン系の産生が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。この状態でさらに ACE 阻害剤を投与することによりブラジキニン代謝が妨げられてブラジキニンが蓄積した結果アナフィラキシーが発現すると推測されているが、いまだ明らかではない^{h)}。
- 5) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- 6) 直接的レニン活性阻害剤であるアリスキレンフマル酸塩の添付文書との整合性を図るため、追加記載した(平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)。アリスキレンフマル酸塩の添付文書(2012 年 9 月改訂, 第 6 版)によると、「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中の糖尿病患者(ただし、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 受容体拮抗剤投与を含む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)」に対しては、アリスキレンフマル酸塩の投与は禁忌とされている(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)。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">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) 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〉及び「重大な副作用」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〔「高齢者への投与」の項参照〕 |
|---|

<解説>

- 1) 「重要な基本的注意」の項参照
- 2) 「重要な基本的注意」の項参照
- 3) 腎機能障害のある患者では、局所レニン・アンジオテンシン(RA)系が亢進していることが多く、その結果、全身血圧の上昇や糸球体の輸出細動脈の収縮により糸球体高血圧となる。この糸球体高血圧の持続は、①長期的な腎障

害促進因子, ②短期的な腎機能保持因子, という相反する 2 つの側面を持っている。ACE 阻害剤は, RA 系を抑制することで糸球体高血圧を是正し, 長期的には腎保護効果を発揮するが, 糸球体内圧を低下させることにより短期的な腎機能の保持を解除させるおそれがあり, 腎機能を悪化させる場合がある。特に, 重篤な腎機能障害患者においては, 急速な腎機能の悪化を招くおそれがあると考えられる。従って, 腎機能障害のある患者(特に重篤な腎機能障害患者)では, 慎重な投与と観察が必要である。また, イミダプリル塩酸塩は主に腎から排泄され²¹⁾, 腎機能障害のある患者では血漿中濃度の上昇や排泄遅延が認められているので^{8, 17, 18)}, 過度の降圧作用や上記の腎機能の悪化には注意する必要がある。

- 4) 一般に脳血流には自動調節能があるため, 血圧が低下しても, 血流を一定に保つことができる。しかし, 高血圧症患者においてはこの自動調節能が高血圧側に偏位しているため, 過度の降圧により脳血流の減少を招くことがある。
- 5) 高齢者では下記の理由により, 低用量(例えば 2.5mg)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。
 - ① 本剤は主として腎臓から排泄されるが, 一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く, 高い血中濃度が持続するおそれがあり, 副作用が発現または作用が増強しやすい。
 - ② 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)。

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) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合, 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。
- 4) 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の場合, 投与初期(1 ヶ月以内)に急速に腎機能の悪化や高カリウム血症が発現するおそれがあるので, 投与初期は血清クレアチニン値及び血清カリウム値を測定し, 急速な腎機能の悪化や血

清カリウム値の上昇が認められた場合には減量あるいは投与中止などの適切な処置を行うこと。(タナトリル錠 2.5, 錠 5)

- 5) 本剤の投与により, 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。
 - ア. 重症の高血圧症患者
 - イ. 血液透析中の患者
 - ウ. 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)
 - エ. 嚴重な減塩療法中の患者
- 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。
- 7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

<解説>

- 1) 「両側性腎動脈狭窄(two-kidney two-clip)のある患者」または「片腎で腎動脈狭窄(one-kidney one-clip)のある患者」へ ACE 阻害剤を投与し, 腎機能が悪化した症例が文献報告されている(投与中止によって回復)^{i~n)}。この理由として, 腎動脈狭窄により腎血流量が低下している患者では, GFR (糸球体濾過量)を維持するために, 局所レニン・アンジオテンシン(RA)系の亢進が起これ, それに伴い輸出細動脈が収縮し, 糸球体内圧が上昇していると推測される。これらの患者に ACE 阻害剤を投与した場合, RA 系が抑制され, 輸出細動脈の収縮が緩和されることで, 糸球体内圧が低下し GFR を維持できなくなる場合があると考えられる。従って, これらの患者に対しては, ACE 阻害剤の使用を原則として避け, 治療上やむを得ないと判断される場合のみ慎重に投与すべきと考えられる。
- 2) アンジオテンシン II は, 副腎皮質に作用してアルドステロン分泌を刺激する作用を有する。ACE 阻害剤を投与すると, アンジオテンシン II の生成が抑制され, アルドステロンの分泌減少を来し, 尿中カリウム排泄が減少することで血清カリウム値が上昇する場合がある。このため高カリウム血症の患者に対しては, ACE 阻害剤の使用を原則として避け, 治療上やむを得ないと判断される場合のみ慎重に投与すべきと考えられる。また, 腎機能障害*¹ やコントロール不良の糖尿病*² 等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では, ACE 阻害剤の投与により高カリウム血症が発現するおそれがあるため, 血清カリウム値の変動に注意して投与すべきと考えられる。
 - *1. 腎機能障害の患者では, 腎臓におけるカリウム排泄能が障害されている場合があるため。
 - *2. コントロール不良の糖尿病患者は, その多くがインスリンの作用不足の状態にあると考えられる。インスリンの作用によってグルコースが細胞内へ取り込まれる際, インスリンは細胞内へカリウムを移送する。従って, コントロール不良の糖尿病患者では, インスリンによる細胞内へのカリウム移送が低下し, 血清カリウム値が高くなる場合があると考えられる。
- 3) 直接的レニン阻害剤であるアリスキレンフマル酸塩の添付文書との整合性を図るため, 追記した(平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)。本剤とアリスキレンフマル酸塩との併用により, レニン・ア

ンジオテンシン阻害作用が増強され、アルドステロン分泌抑制及び糸球体ろ過圧の低下により腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。特に腎機能障害のある患者では注意が必要である。

- 4) 一般に、ACE 阻害剤の投与により投与初期に血清クレアチニン値の上昇が起こることが知られている。特に腎機能障害のある患者ではこのような血清クレアチニン値の上昇が起こりやすく、また、腎機能の程度によっては急速な腎機能悪化や血清カリウム値上昇を招く可能性も考えられる。本剤の市販後調査においても、投与1ヵ月以内の急性腎不全や、腎機能障害の増悪、高カリウム血症が報告されている。糖尿病性腎症の患者においては、局所レニン・アンジオテンシン(RA)系の亢進によって糸球体高血圧の状態にあるとされており、この糸球体高血圧の持続は、①長期的な腎障害促進因子、②短期的な腎機能保持因子という相反する2つの側面を有している。ACE 阻害剤は、RA 系を抑制することで糸球体高血圧を是正し、長期的には腎保護効果を発揮するが、一方では糸球体内圧を低下させることにより短期的な腎機能の保持を解除させるおそれがあり、腎機能を悪化させる可能性がある。また、糖尿病性腎症においては、腎障害が進行した症例に本剤が使用される場合もあるため、腎機能レベルの評価には特に注意を要する。以上のことを踏まえ、糖尿病性腎症の場合、特に投与初期(1ヵ月以内)の血清クレアチニン値及び血清カリウム値の観察が重要であることから、測定することを基本的注意としている。
- 5) ACE 阻害剤により低血圧が起こることがあり、これは初回投与の際、投与量が多いほど生じやすい。特に、利尿剤などにより体内水分量が減少した状態で生じやすい。したがって臨床的には透析患者、利尿剤服用者、低Na血症の患者で問題になることが多いため。
- 6) 血圧低下に伴ってめまい、ふらつき等を訴えることがあるため。
- 7) 手術時に過度の血圧低下を起こすおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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 リポソーパー® イムソーパーTR® 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産生が亢進し、さらに本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられて、ブラジキニンが蓄積すると考えられる。
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産生が亢進し、さらに本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられて、ブラジキニンが蓄積すると考えられる。

<解説>

「禁忌」の項の 3),4)参照

(2) 併用注意とその理由：

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(塩化カリウム等)	血清カリウム値が上昇することがある。 併用する場合は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産生を抑制し、アルドステロンの分泌を低下させるため、カリウム排泄を減少させると考えられる。 腎機能障害のある患者には特に注意する。
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。
利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)	利尿降圧剤で治療中の患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるため少量より投与するなど慎重に投与すること。	利尿剤の投与は血漿レニン活性を上昇させているため、本剤の投与により急激な血圧低下を起こすと考えられる。

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(眠気, 振戦, 錯乱等)を起こすことがある。 定期的にリチウムの血中濃度を測定し, 異常があれば減量もしくは投与中止する。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収を促進すると考えられる。
非ステロイド性抗炎症剤(インドメタシン等)	降圧作用が減弱することがある。 定期的に血圧を観察し, 適切な処置をとる。 腎機能を悪化させるおそれがある。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。	非ステロイド性抗炎症剤のプロスタグランジン合成阻害作用により, 本剤の降圧作用を減弱させると考えられる。 非ステロイド性抗炎症剤の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。
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, 血管平滑筋の弛緩が増強すると考えられる。
他の降圧作用を有する薬剤(降圧剤, 硝酸剤等)	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し, 両剤の用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させると考えられる。

<解説>

- ・ カリウム保持性利尿剤, カリウム補給剤：ACE 阻害剤はアンジオテンシン II 産生を抑制し, アルドステロンの分泌を低下させるため, カリウムの排泄が減少して血中カリウム濃度が上昇する^{o)}。従ってカリウムの排泄を抑制するカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤を併用した場合, さらにカリウム値が上昇するおそれがある。
- ・ アリスキレンフマル酸塩：「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照
- ・ 利尿降圧剤：長期間利尿剤を投与すると血漿レニン活性は上昇し, ACE 阻害剤を併用すると, レニン-アンジオテンシン系をブロックする結果, 急激な血圧下降をおこす^{p)}。
- ・ リチウム製剤：機序は確立されていないが, ACE 阻害剤によりナトリウムが低下して, その結果腎尿細管よりリチウムの再吸収が高まり, 血中濃度が上昇するとされている^{q)}。
- ・ 非ステロイド性抗炎症剤：ACE 阻害剤の降圧作用のひとつとして, 二次的なプロスタグランジン(PG)の合成促進が関与していると考えられている。インドメタシンは PG 合成系酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害し, 血管拡張作用を有する PGI₂, E₂ の生成を抑制するため, ACE 阻害剤の PG 合成促進作用を介した血圧低下作用を減弱させる可能性がある^{r)}。また, ACE 阻害剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤は単独でも腎機能を低下させることがあるが, ACE 阻害剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用によっても腎機能が低下する可能性がある^{s~u)}。

- ・カリジノゲナーゼ：ACE 阻害剤とカリジノゲナーゼ製剤との併用により過度の血圧低下が起こる可能性が考えられる。これは、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、血管平滑筋の弛緩作用が増強されるためであると考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

臨床試験(治験)

総症例 858 例中、副作用が報告されたのは 50 例(5.83%)であり、その主なものは、咳嗽 23 例(2.68%)、咽頭部不快感 4 例(0.47%)、胃部不快感 2 例(0.23%)、動悸 2 例(0.23%)等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、56 例(6.53%)であり、その主なものは、ALT(GPT)上昇 739 例中 15 例(2.03%)、AST(GOT)上昇 739 例中 13 例(1.76%)、クレアチニン上昇 722 例中 6 例(0.83%)等であった。

使用成績調査(1993 年 10 月～ 1999 年 9 月)

総症例 5,774 例中、副作用が報告されたのは 390 例(6.75%)であり、その主なものは、咳嗽 275 例(4.76%)、低血圧 15 例(0.26%)、めまい 13 例(0.23%)、頭痛 11 例(0.19%)、咽頭部異和感・不快感 8 例(0.14%)、ふらつき 8 例(0.14%)、発疹 7 例(0.12%)等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

- 1) 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**(自発報告につき頻度不明)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直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な**血小板減少**(0.1%未満)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。
- 3) **急性腎不全**(自発報告につき頻度不明)、また、**腎機能障害の増悪**(0.1%未満)があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 4) 重篤な**高カリウム血症**(0.1%未満)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。

5) 紅皮症(剥脱性皮膚炎), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 天疱瘡様症状(いずれも自発報告につき頻度不明)があらわれることがあるので, 紅斑, 水疱, そう痒, 発熱, 粘膜疹等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。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で, 汎血球減少があらわれたとの報告があるので, このような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。
- 2) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で, 膵炎があらわれたとの報告があるので, 血中のアミラーゼ, リパーゼの上昇等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。

<解説>

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫^㉞

初期症状:

発作的な皮膚の限局的腫脹(特に口唇や眼瞼, 顔, 首, 舌に多い), 口腔粘膜の違和感や腫脹, 咽頭や喉頭の閉塞感, 息苦しさ, 嘔声, 構音障害等。紅斑やそう痒は通常伴わない。時に, 皮膚や皮膚組織が進展されたために痛みを感じることもある。特に口腔粘膜や舌, 咽頭や喉頭に発症した場合は, 浮腫が広がり喉頭浮腫を来し, ときに気道狭窄及び閉塞を招来し得るためきわめて危険である。口唇や舌, 口腔粘膜の違和感や咽頭・喉頭の閉塞感, 呼吸苦, 嘔声, 構音障害などの初期症状に注意する。

初期症状に気づいた場合には疑われる医薬品の服用を直ちに中止させ, すみやかに受診するように指示する。口周囲や口腔粘膜, 咽頭, 喉頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には, 喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので, 直ちに病院に受診するように指示する。

処置方法:

まず, 被疑薬の服用を中止する。医薬品が原因であれば, 原因薬の中止によって約3日以内に改善が期待できる。

① 抗ヒスタミン薬の内服や静脈注射(軽症の場合)

② 副腎皮質ホルモンの静脈注射(重症の場合)

③ C1INH 補充療法

喉頭浮腫による気道狭窄が疑われた場合, 直ちに入院し, 気道確保を要する。

① 副腎皮質ホルモンの静脈投与

② エピネフリンの皮下, 筋肉内または静脈内注射

③ 気管内挿管や気管切開

発生機序：

薬剤性血管浮腫について疑われている機序は医薬品によって異なるが、ACE阻害薬による場合は、通常、ACEによって分解されるブラジキニンがACE阻害薬によりACEが阻害される為、ブラジキニンが分解されず、その作用が遷延ないし増強し、結果的に血管透過性の亢進をもたらす血管性浮腫が発症する。ACE阻害薬による場合、投与開始後1～21日以内に発症することが多い。浮腫は薬剤中止により1～3日で消退するが、喉頭浮腫は致命的になり得る。

2) 血小板減少^{w)}

初期症状：

皮下、粘膜の出血症状。皮下の点状出血、紫斑。鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激による皮下出血、粘膜出血。生理出血が止まりにくい、経血増加。

処置方法：

- ① 被疑薬の投与を直ちに中止する。(多くは無治療で中止後5～8日で血小板数は回復する。)
- ② 出血傾向や血小板が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、 γ -グロブリン大量療法等を行う。
- ③ 著しい出血時には血小板輸血

3) 急性腎不全^{x)}

初期症状：

初期には症状が少ないが、進行すると食欲不振、嘔吐、下痢、体重減少、倦怠感、発熱、全身の紅潮、乏尿、浮腫、手足のむくみ、目が腫れぼったいなどの症状が出現する。

処置方法：

- ① 原因被疑薬の投与中止
- ② 水電解質代謝の維持
カリウム制限食、食塩制限食、水分制限など。アシドーシスの補正。
- ③ 栄養管理：高カロリー(2000kcal/日)を目標とし、低蛋白食(40g/日以下)・減塩食(5g/日以下)、カリウム制限を基本とする。
- ④ 透析療法
上記療法でも状態が進行するときは、透析療法を考慮する。

発生機序：

- ① 虚血性機序

ACE 阻害薬はアンジオテンシンⅡの産生を抑制することで輸出細動脈の収縮を抑制し、降圧効果を得る。また、糸球体内圧を下げ尿中アルブミンを減少させると考えられている。腎動脈狭窄や脱水で腎血流量が低下している患者や血清クレアチニンが高い患者に通常量の ACE 阻害薬を投与すると、急激に輸出細動脈の収縮が抑制されるため、腎虚血による腎機能低下を起こすと考えられている。重症例においては腎組織に虚血性の変化を起こす。

② 中毒性機序

NSAIDs, ACE 阻害薬いずれも稀であるが、薬物が腎細胞に直接作用して用量依存性に細胞機能を障害する場合もある。

4) 高カリウム血症^{y)}

初期症状：

高カリウム血症は高値になるまで無症状である。しびれ感、脱力感を自覚症状として訴える。心電図上は T 波の増高・先鋭化から PQ 延長, QRS 幅の増大, P 波の幅の増大, 低下, 消失がみられる。さらにカリウム値が上昇すると心室細動, 心停止にいたる。

処置方法：

治療は軽度～中等度のものは食事療法や、陽イオン交換樹脂の経口もしくは消化管内投与で対応すればよい。高度で緊急を要するときはカルシウムの静脈内投与(カリウムの心毒性に拮抗する), 重曹投与(カリウムの細胞内への移行を促す), グルコース・インスリン療法を行う。最終的には透析が必要な場合もある。

発生機序：

ACE 阻害剤はアンジオテンシンⅡの生成を抑制し、アルドステロンの分泌減少を来たすため、血清カリウム値が上昇する場合がある。

5) 紅皮症(剥脱性皮膚炎)^{z)}, 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)^{aa)}, 天疱瘡様症状^{ab)}

① 紅皮症(剥脱性皮膚炎)

初期症状：

葉状～秕糠状鱗屑を伴う全身のびまん性潮紅。発熱, 悪感, 全身倦怠感を伴う。

処置方法：

原因薬の中止。副腎皮質ホルモン軟膏の外用, 抗ヒスタミン剤の投与など, 湿疹・皮膚炎に準じた治療を行い, 電解質異常, 低蛋白血症があれば補液による補正が必要。

② 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

初期症状：

初期症状として発熱(38℃以上), 眼の充血, 口唇のびらん, 咽頭痛, 紅斑などがみられる。皮膚粘膜眼症候群では目やに(眼分泌物), 眼瞼の腫れ, 眼が開けづらい, 陰部のびらんがみられる。皮膚粘膜眼症候群の必須主要所見としては, 以下の症状があげられる。

- a) 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられる。
- b) しばしば認められるびらん若しくは水疱は, 体表面積の 10% 未満である。
- c) 発熱。

処置方法：

被疑薬の服用を中止する。嚴重な眼科的管理, 皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置, 補液・栄養管理, 感染防止が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

- a) ステロイド全身投与
- b) 高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法
- c) 血漿交換療法
- d) 急性期の眼病変に対しては, 眼表面の炎症, 瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し, 眼表面の二次感染を防止する。

発症機序：

医薬品(ときに感染症)により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが, 種々の説が唱えられており, 未だ統一された見解はない。

③天疱瘡様症状

初期症状：

皮膚, 口腔粘膜の水疱, びらん, 痂皮, ニコルフスキー現象陽性。病理学的所見として棘融解, Tzanck 試験陽性。

処置方法：

主にステロイド療法

(2) 重大な副作用(類薬)

1) 汎血球減少^{ac)}

初期症状：

体幹や四肢の出血斑, 鼻血, 歯ぐきの出血, 発熱, 咽頭痛, 貧血症状, 疲労感, 動悸, 息切れ, めまい等。

処置方法：

被疑薬の服用を直ちに中止し, 同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じ開始する。

発現機序：

不明。

2) 膵炎^{ad)}

初期症状：

急性膵炎の臨床症状としては腹痛が約 90%以上にみられ、上腹部痛が多く、しかも持続痛が特徴的である。中等症以下の症例では腹痛は数日で軽快する。その他、嘔気、嘔吐、黄疸、発熱などがみられる。また、重症例ではショック、呼吸困難、チアノーゼ、乏尿、意識障害等がみられる。

処置方法：

①全身状態の維持・改善(補液、電解質補正、アルブミン補給、輸血、昇圧薬投与等)、②鎮痛(ステロイド剤、鎮痛薬投与等)、③膵の安静、消炎(絶飲絶食など)、④逸脱膵酵素の不活化と有毒生成物質の中和・除去、⑤膵および周辺の合併症の予防と治療など

(3) その他の副作用：

副作用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。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液		赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球の減少、好酸球増多	
腎臓	血清クレアチニン、BUNの上昇	蛋白尿	
精神神経系	頭痛、ふらつき、めまい	立ちくらみ、不眠	眠気
循環器	低血圧	動悸	
呼吸器	咳、咽頭部異和感・不快感	痰、嘔声	
消化器		悪心、嘔気、嘔吐、胃部不快感、腹痛、食欲不振、下痢	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	ALP、LDHの上昇、黄疸	γ-GTPの上昇
過敏症	発疹、そう痒		光線過敏症、蕁麻疹
その他	血清カリウムの上昇	耳鳴、味覚異常、口渇、CK(CPK)の上昇、胸部不快感、疲労、倦怠感、浮腫、顔面潮紅	脱毛、しびれ、脱力感、低血糖

注) 自発報告につき頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用(糖尿病性腎症の効能追加時及び使用成績調査[1993年10月～1999年9月])

	承認時まで (糖尿病性腎症の 効能追加時)	使用成績調査 (高血圧症, 腎実 質性高血圧症)	合計
調査症例数	858	5,774	6,632
副作用発現例数	50	390	440
副作用発現件数	59	439	498
副作用発現症例率	5.83%	6.75%	6.63%
副作用の種類	発現件数(ただし, * : 例数) (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.47)	11 (0.19)	15 (0.23)*
そう痒(症)	1 (0.12)	6 (0.10)	7 (0.11)
湿疹	2 (0.23)		2 (0.03)
発疹	1 (0.12)	7 (0.12)	8 (0.12)
筋骨格系障害	2 (0.23)		2 (0.03)*
頸部異和感	1 (0.12)		1 (0.02)
握力低下	1 (0.12)		1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	6 (0.70)	35 (0.61)	41 (0.62)*
嘔声		1 (0.02)	1 (0.02)
昏迷		1 (0.02)	1 (0.02)
冷感		2 (0.03)	2 (0.03)
頭重(感)	2 (0.23)	2 (0.03)	4 (0.06)
頭痛	1 (0.12)	11 (0.19)	12 (0.18)
めまい	1 (0.12)	13 (0.23)	14 (0.21)
立ちくらみ	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
ふらつき(感)	1 (0.12)	8 (0.14)	9 (0.14)
自律神経系障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
冷汗		1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.05)*
霧視(感)	1 (0.12)		1 (0.02)
眼窩部不快感	1 (0.12)		1 (0.02)
眼のちらつき (対象が動いて見える)		1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
耳閉感		1 (0.02)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
味覚異常		1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)*
不安	1 (0.12)		1 (0.02)
不眠(症)	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
悪夢		1 (0.02)	1 (0.02)
消化器障害	6 (0.70)	17 (0.29)	23 (0.35)*
嘔気		5 (0.09)	5 (0.08)
悪心	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
嘔吐	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
下痢	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
口渴	1 (0.12)		1 (0.02)
口内炎		2 (0.03)	2 (0.03)
胸やけ		1 (0.02)	1 (0.02)
食欲不振		2 (0.03)	2 (0.03)
腹痛	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
胃部不快感	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)
腹部膨満感		1 (0.02)	1 (0.02)

肝臓・胆管系障害	1 (0.12)	5 (0.09)	6 (0.09)*
肝機能障害		1 (0.02)	1 (0.02)
肝障害	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
血清 AST(GOT)上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
血清 ALT(GPT)上昇		3 (0.05)	3 (0.05)
代謝・栄養障害		6 (0.10)	6 (0.09)*
LDH 上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
高カリウム血症		5 (0.09)	5 (0.08)
心・血管障害(一般)		15 (0.26)	15 (0.23)*
低血圧		15 (0.26)	15 (0.23)
心拍数・心リズム障害	2 (0.23)	6 (0.10)	8 (0.12)*
徐脈		1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)
発作性心房細動		1 (0.02)	1 (0.02)
頻脈		1 (0.02)	1 (0.02)
血管(心臓外)障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
一過性(脳)虚血発作		1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	27 (3.15)	283 (4.90)	310 (4.67)*
咽頭部異和感		6 (0.10)	6 (0.09)
咽頭部不快感	4 (0.47)	2 (0.03)	6 (0.09)
鼻汁	1 (0.12)		1 (0.02)
痰	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
気管支炎		1 (0.02)	1 (0.02)
息切れ		1 (0.02)	1 (0.02)
咳	23 (2.68)	275 (4.76)	298 (4.49)
咽喉頭症状		9 (0.16)	9 (0.14)
赤血球障害	1 (0.12)	4 (0.07)	5 (0.08)*
貧血	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
赤血球減少		3 (0.05)	3 (0.05)
ヘモグロビン減少		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害		3 (0.05)	3 (0.05)*
好酸球増多(症)		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球減少(症)		2 (0.03)	2 (0.03)
泌尿器系障害		11 (0.19)	11 (0.17)*
血中クレアチニン上昇		4 (0.07)	4 (0.06)
腎機能障害		3 (0.05)	3 (0.05)
利尿		1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿		1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 上昇		3 (0.05)	3 (0.05)
頻尿		1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	3 (0.35)	10 (0.17)	13 (0.20)*
胸部不快感		1 (0.02)	1 (0.02)
疲労		2 (0.03)	2 (0.03)
のぼせ(感)	1 (0.12)		1 (0.02)
倦怠(感)	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
浮腫		1 (0.02)	1 (0.02)
顔面潮紅	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
下肢浮腫		1 (0.02)	1 (0.02)

臨床検査値の異常変動(承認時まで〔糖尿病性腎症の効能追加時〕)

	承認時まで
調査対象例数	858
臨床検査値異常発現例数	56
臨床検査値異常発現頻度	6.53%
	発現頻度(%)
赤血球減少	2/732 (0.27)
ヘマトクリット減少	2/731 (0.27)
ヘモグロビン減少	2/732 (0.27)
白血球増加	1/732 (0.14)
白血球減少	2/732 (0.27)
好酸球増加	4/627 (0.64)
好中球増加	1/630 (0.16)
リンパ球減少	1/630 (0.16)
血小板数減少	1/701 (0.14)
血小板数増加	1/701 (0.14)
ALT(GPT)上昇	15/739 (2.03)
AST(GOT)上昇	13/739 (1.76)
ALP 上昇	5/724 (0.69)
LDH 上昇	5/718 (0.70)
総ビリルビン上昇	3/696 (0.43)
CPK 上昇	6/525 (1.14)
総蛋白減少	2/725 (0.28)
アルブミン減少	2/489 (0.41)
総コレステロール上昇	7/711 (0.98)
HDL コレステロール上昇	1/63 (1.59)
BUN 上昇	3/722 (0.42)
クレアチニン上昇	6/722 (0.83)
尿酸上昇	1/683 (0.15)
血清カリウム上昇	4/717 (0.56)
抗核抗体陽性化	2/71 (2.82)
抗 DNA 抗体陽性化	1/36 (2.78)
尿蛋白陽性化	3/689 (0.44)

(田辺三菱製薬集計)

(5) 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 :

高血圧症, 腎実質高血圧症を対象とした使用成績調査 5,774 例中, 本剤との関連性が疑われた副作用の背景別出現率は下表のとおりである。

患者背景別副作用発現状況一覧(使用成績調査)

総症例数		症例数	副作用 発現症例数(%)		
		5,774	390	(6.75)	
性	女性	3,035	243	(8.01)	
	男性	2,739	147	(5.37)	
年齢	65歳未満	2,875	202	(7.03)	
	65歳以上	2,899	188	(6.48)	
入院・外来	外来	5,003	353	(7.06)	
	入院	399	12	(3.01)	
	入院↔外来	369	25	(6.78)	
	未記載	3	0		
診断名	高血圧症	5,672	380	(6.70)	
	腎実質性高血圧症	100	9	(9.00)	
	高血圧症+腎実質性高血圧症	2	1	(50.00)	
投与前 重症度	軽度	2,256	149	(6.60)	
	中等度	3,141	219	(6.97)	
	重度	375	21	(5.60)	
	未記載	2	1		
罹病期間	10年未満	2,575	185	(7.18)	
	10年以上	545	48	(8.81)	
	不明	2,638	157		
	未記載	16	0		
合併症	無	2,277	155	(6.81)	
	有	3,497	235	(6.72)	
合併症内訳	腎疾患	無	5,571	376	(6.75)
		有	203	14	(6.90)
	肝疾患	無	5,385	370	(6.87)
		有	389	20	(5.14)
	虚血性 心疾患	無	5,026	340	(6.76)
		有	748	50	(6.68)
	糖尿病	無	5,007	344	(6.87)
		有	767	46	(6.00)
心不全	無	5,546	375	(6.76)	
	有	228	15	(6.58)	
高脂血症	無	5,140	342	(6.65)	
	有	634	48	(7.57)	
その他 疾患	無	4,049	266	(6.57)	
	有	1,725	124	(7.19)	
併用薬	無	1,605	91	(5.67)	
	有	4,168	299	(7.17)	
	未記載	1	0		

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと)＜抜粋＞

- 1) 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用＜抜粋＞

- (1) 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**(自発報告につき頻度不明)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直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与及び気道確保等の適切な処置を行うこと。

その他の副作用＜抜粋＞

副作用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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症	発疹, そう痒		光線過敏症, 蕁麻疹

注) 自発報告につき頻度不明

9. 高齢者への投与

低用量(例えば 2.5mg)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。

- 1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用が発現又は作用が増強しやすい。
- 2) 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)。

＜解説＞

高齢者では一般に生理機能の低下がみられ、各種臓器の機能障害を合併していることも多いことから、副作用発現を避けるため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必要がある。本剤は主として腎臓から排泄される為、高齢者では高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用発現や作用増強が起こる可能性がある。また、高齢者では一般に過度の降圧は脳梗塞などを起こすおそれがある。

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。]

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。]

<解説>

1) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で, 妊娠中期及び末期に投与した高血圧症の患者で羊水過少症, 腎不全, 頭蓋の形成不全, 四肢の拘縮, 新生児の死亡等があらわれたとの複数の報告があり, その機序として胎盤を通過したアンジオテンシン変換酵素阻害剤の影響が考えられる^{ae)}。

妊娠初期に関する報告は少ないが, 海外で実施された疫学調査で, 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, 投与されていない患者群に比べて 2.71 倍高かったとの報告がある^{af)}。

また, 米国では近年妊婦にアンジオテンシン変換酵素阻害剤が使用されるケースが増加しているとの文献もあり^{ag)}, 投与禁忌の徹底が必要とされる。

2) ラットに経口投与した時, 乳汁中に移行することが報告されている(「VII. 薬物動態に関する項目-4-(3)」参照)。

11. 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)。

<解説>

承認時まで実施された国内の臨床試験及び市販後の使用成績調査等において, 小児等への使用経験はないことから安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。〕

15. その他の注意

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。

<解説>

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者で ACE 阻害剤を投与した際に低血糖を発症したという報告がある^{ah~ak)}。これらの報告では多くの症例が ACE 阻害剤投与開始後数時間～数日以内という短期間に低血糖を発症している。また、インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者で ACE 阻害剤を服用している例では、低血糖で入院するリスクが有意に高かったとのオランダにおける nested case-control study の報告^{al)}がある。

機序としては、インスリン感受性を高めるという ACE 阻害剤の特性とインスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者は元来から低血糖を起こしやすいという背景要因が、相加あるいは相乗的に影響して低血糖をおこすおそれが考えられているが、併用が低血糖の要因になるかどうか十分に結論づけられているわけではない。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

1) 中枢神経系に対する作用²⁷⁾

イミダプリルの中枢神経に対する作用は極めて弱く、100mg/kgの大量経口投与で、マウスのレセルピン低体温に対して有意な拮抗作用を示したが、20、50mg/kgの経口投与では認められなかった。自発運動量、運動機能、麻酔増強、酢酸ライシング、自発脳波及び正常体温、抗痙攣及び痙攣誘発作用に対しては100mg/kgの大量経口投与でも無影響であった。

2) 呼吸系に対する作用²⁷⁾

麻酔ネコにおいて、50、100mg/kgの大量経口投与で呼吸、血液pH及びガス分圧に対して影響を与えなかった。

3) 消化器系に対する作用²⁷⁾

50、100mg/kgの経口投与でマウスの小腸輸送能並びに胃内容物排出能、ラットの胆汁、膵液分泌に対して影響を及ぼさなかった。また、幽門結紮ラットの胃分泌に対して、50、100mg/kgの十二指腸内投与で無影響であった。

4) 咳嗽増強作用²⁸⁾

① DMPP (1,1-ジメチル-4-フェニルピペラジニウム)誘発咳嗽反射への影響

イミダプリルは5、20mg/kg/日でモルモットにおける咳嗽反射を誘発するDMPP閾値用量を低下させる個体は認められなかったが、エナラプリル、デラプリルは同用量でそれぞれ25、50%及び22.2、33.3%の個体で閾値を低下させた。

② クエン酸エアロゾル誘発咳嗽への影響

イミダプリルは5、20mg/kg/日ではモルモットにおけるクエン酸エアロゾル誘発咳嗽を増強しなかったが、50mg/kg/日で増強傾向を示した。エナラプリル、デラプリルは20mg/kg/日で、カプトプリルは50mg/kg/日で有意な増強作用を示した。

5) 脳卒中発症防御作用²⁹⁾

食塩負荷脳卒中易発症ラット(SHRSP)に対して連続経口投与で脳卒中発症抑制による生存率の有意な上昇が認められた。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{30, 31)} :

LD₅₀ (mg/kg)

動物種	投与経路			
	経口	静脈内	皮下	
DDY系マウス	> 5000	> 500	> 1000	
Wistar系ラット	♂	3846	> 500	> 1000
	♀	3536		
イヌ	> 1800	—	—	

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 3ヵ月間連続投与試験

Wistar系ラット(100～3000mg/kg, 経口)³²⁾, イヌ(6～150mg/kg, 経口)³³⁾, サル(1.2～150mg/kg, 経口)³⁴⁾を用い3ヵ月間の連続投与試験を行った。投与に関連した変化はいずれの動物種においても本質的に同一であり, 主な所見は体重増加の抑制, 赤血球数の軽度減少, BUNの軽度上昇であった。これらは1ヵ月の休薬によって消失又は軽減した。ラット, イヌ及びサルにおける無影響量はそれぞれ300mg/kg/日, 6mg/kg/日, 30mg/kg/日であった。

2) 12ヵ月間連続投与試験

Wistar系ラット(12.5～200mg/kg, 経口)³⁵⁾, サル(1.2～30mg/kg, 経口)³⁶⁾を用い, 12ヵ月間の連続投与試験を行った。主な所見はラットでは軽度な体重減少及びBUNの上昇, サルでは軽度な赤血球数の減少及びBUNの上昇で, これらは1ヵ月の休薬により消失又は軽減した。ラット及びサルにおける無影響量はそれぞれ12.5mg/kg/日, 6mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験³⁷⁾ :

妊娠前及び妊娠初期, 器官形成期, 周産期及び授乳期のラット並びに器官形成期のウサギに経口投与した結果, 器官形成期投与試験において1500mg/kg群のラットおよび0.1mg/kg以上の群のウサギで母動物毒性が認められた。しかし次世代に対する催奇形性作用及び致死作用は惹起されなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性³⁸⁾

モルモットの腹腔内又は皮下にイミダプリルを投与して、イミダプリルに対する抗体産生を全身性アナフィラキシー、Schultz-Dale (SD), 同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)及びゲル内沈降反応により検討したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2) 遺伝毒性³⁹⁾

大腸菌及びサルモネラ菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた小核試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験によって検討した結果、いずれの試験系においても変異原性は認められなかった。

3) がん原性^{40, 41)}

マウス及びラットにそれぞれ18ヵ月、24ヵ月にわたり、経口投与によるがん原性試験を実施したが、がん原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：処方せん医薬品^注
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年1ヵ月(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存, 開封後は湿気を避けて保存のこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：
該当資料なし
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法の5)及び14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

タナトリル錠 2.5：100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)
タナトリル錠 5：100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)
1000錠(10錠×100)
560錠(14錠×40)
280錠(14錠×20)(ウイークリーシート, 曜日印刷)
500錠(バラ)
タナトリル錠 10：100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔）＋アルミニウム袋
（アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱
バラ包装：ガラス瓶, ブリキ製キャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同効薬：

エナラプリルマレイン酸塩, キナプリル塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

1993年10月1日(国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1993年10月1日

承認番号：タナトリル錠 2.5 20500AMZ00544000

タナトリル錠 5 20500AMZ00545000

タナトリル錠 10 20500AMZ00546000

11. 薬価基準収載年月日

1993年11月26日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：2002年1月17日

効能・効果追加：1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症(タナトリル錠 2.5, 錠 5)

用法・用量追加：通常, 成人には塩酸イミダプリルとして 5mg を 1日 1回経口
投与する。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投
与を開始することが望ましい。

13. 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：平成 14 年 3 月 18 日(高血圧症, 腎実質性高血圧症の効
能・効果に対して)

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

高血圧症, 腎実質性高血圧症：6年(1993年10月1日～1999年9月30日)
(終了)

1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症：10年(2002年1月17日～2012年1月16日)
(希少疾病用医薬品)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
タナトリル錠 2.5	102845401	2144008F1021	612140711
タナトリル錠 5	102847801	2144008F2028	612140712
タナトリル錠 10	102849201	2144008F3024	612140713

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 猿田 享男 他：臨床医薬 1992 ; 8 (3) : 661-697
- 2) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (15) : 4809-4825
- 3) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2485-2504
- 4) 猿田 享男 他：基礎と臨床 1992 ; 26 (1) : 363-383
- 5) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2505-2523
- 6) 田辺三菱製薬(株) : 1型糖尿病性腎症に対する二重盲検比較試験(社内資料)
- 7) 弘田 雄三 他：臨床医薬 1992 ; 8 (3) : 507-522
- 8) 弘田 雄三 他：基礎と臨床 1992 ; 26 : 1457-1468
- 9) 飯村 攻 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2187-2203
- 10) 猿田 享男 他：臨床医薬 1991 ; 7 : 2715-2735
- 11) 菅谷 健 他：日薬理誌 1992 ; 100 : 39-45
- 12) Kubo, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1990 ; 53 : 201-210
- 13) 飯村 攻 他：臨床医薬 1991 ; 7 (10) : 2205-2219
- 14) Katoh, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2000 ; 398 (3) : 381-387
- 15) Nishiyama, S. et al. : Arzneimittelforschung 1992 ; 42 : 451-456
- 16) Kubo, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1991 ; 57 : 517-526
- 17) 鈴木 伸 他：臨牀と研究 1992 ; 69 (2) : 636-648
- 18) 石井 當男 他：臨床医薬 1992 ; 8 (2) : 299-313
- 19) 早川 謙一 他：田辺製薬研究報告 1993 : 83-92
- 20) Yamada, Y. et al. : Arzneimittelforschung 1992 ; 42 : 457-465
- 21) 伴野 清 他：田辺製薬研究報告 1993 : 62-72
- 22) Yamada, Y. et al. : Arzneimittelforschung 1992 ; 42 (1) : 466-474
- 23) Endo, M. et al. : Arzneimittelforschung 1992 ; 42 (1) : 483-489
- 24) Matsuoka, M. et al. : J. Chromatogr. 1992 ; 581 : 65-73
- 25) Yamada, Y. et al. : Arzneimittelforschung 1992 ; 42 (1) : 499-506
- 26) 三木 秀生 他：臨牀と研究 1996 ; 73 (10) : 2424-2429
- 27) 久保 雅己 他：応用薬理 1992 ; 43 : 173-194
- 28) 澄川 広司 他：薬理と治療 1992 ; 20 : 13-19
- 29) Ogiku, N. et al. : Stroke 1993 ; 24 (2) : 245-252
- 30) 菱田 尚樹 他：田辺製薬研究報告 1993 : 31-35
- 31) 久世 博 他：田辺製薬研究報告 1993 : 36-38
- 32) 乾 俊秀 他：応用薬理 1992 ; 43 (5) : 431-445
- 33) 板橋 正文 他：田辺製薬研究報告 1993 : 39-42
- 34) Tierney, W. J. et al. : 田辺製薬研究報告 1993 : 43-48
- 35) 工藤 悟 他：応用薬理 1992 ; 43 (5) : 457-467
- 36) Atkinson, J. E. et al. : 田辺製薬研究報告 1993 : 49-52
- 37) 浅野 裕三 他：基礎と臨床 1992 ; 26 : 4669-4676

- 38) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1992：61-66
- 39) 仁藤 新治 他：田辺製薬研究報告 1992：67-79
- 40) 山手 丈至 他：田辺製薬研究報告 1993：53-56
- 41) 山手 丈至 他：田辺製薬研究報告 1993：57-61

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック)，薬事日報社 2005；24：137-138
- b) Atkinson, D. et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 1993；91 (1-part2)：364-364
- c) Agostoni, A.：Lancet 2002；359：2088-2089
- d) Orfan, N. et al.：JAMA 1990；264 (10)：1287-1289
- e) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1993；122 (2)
- f) Olbricht, C. J. et al.：Lancet 1992；340：908-909
- g) 山本 章 他：日本臨床 1 増刊 血液浄化療法(下巻) 1992；50：388-388
- h) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1992；115 (7)
- i) 石井 一 他：医学と薬学 1991；26 (5)：1185-1190
- j) 土井ゆみ子 他：臨床麻酔 1998；22 (9)：1317-1318
- k) 青井 渉 他：日腎誌 1985；27 (11)：1571-1583
- l) Hricik, D. E. et al.：N. Engl. J. Med. 1983；308 (7)：373-376
- m) Jackson, B. et al.：Lancet 1984；1：225-226
- n) Hollenberg, N. K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1985；7：S40-S44
- o) 厚生省薬務局企画課 監：医薬品相互作用ハンドブック，薬業時報社 1992；202-202
- p) 仲川 義人 編：医薬品相互作用第 2 版，医薬ジャーナル社 1998；420-423
- q) Hansten, P. D. et al.：Drug Interactions & Updates 1993；130-131
- r) Mignat, C. et al.：Drug Safety 1995；12 (334)
- s) Savage R. Drugs Aging 2005；22(3)：185-200
- t) Elliott WJ. J Clin. Hypertens. 2006 Oct；8(10)：731-737
- u) Gómez-Moreno G. et al. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009；14(2)：E81-89
- v) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管性浮腫(血管神経性浮腫) 2008；1-27
- w) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症 2007；1-23
- x) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全 2007；1-42
- y) 杉本 恒明 他 編：内科学 第七版，朝倉書店 1999；1194-1195
- z) 荒田 次郎 他 編：標準皮膚科学 第 7 版，医学書院 2004；91-94
- aa) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 2006；1-21

- ab) 清水 宏 編：あたらしい皮膚科学, 中山書店, 2010 ; 211-218
- ac) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 再生不良性貧血(汎血球減少症) 2007 ; 1-25
- ad) 佐竹 克介：外科 Mook 1982 ; 23 : 15-22
- ae) Branch, R. L. et al. : Adverse drug reaction bulletin 2007 ; 246 : 943-946
- af) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451
- ag) Bowen, M. E. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2008 ; 198 (291) e1-e5
- ah) Ferriere, M. et al. : Ann. Intern. Med. 1985 ; 102 (1) : 134-135
- ai) Rett, K. et al. : N. Engl. J. Med. 1988 ; 319 (24) : 1609-1609
- aj) Arauz-Pacheco, C. et al. : Am. J. Med. 1990 ; 89 : 811-813
- ak) 石川 直樹 他：内科 1994 ; 74 (4) : 788-790
- al) Herings, R. M. C. et al. : Lancet 1995 ; 345 : 1195-1198

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イミダプリル塩酸塩は、2011年9月現在、世界71カ国で販売又は承認されている。

主な外国での発売状況は以下の通りである。

販売国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能・効果			用法・用量
						高血圧症	腎実質性高血圧症	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	
Korea	Tanatril	Dong-A Pharm	1996	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg	○	○	○	1日1回, 5～10mg
Vietnam	Tanatril	Fournier	1998	錠剤	5mg, 10mg	○	○		1日1回, 5～10mg
The Philippines	Norten Vascor	United Laboratories	1998	錠剤	5mg, 10mg	○*			1日1回, 5～10mg
Indonesia	Tanapress	Tanabe INDONESIA	1998	錠剤	5mg, 10mg	○			1日1回, 5～10mg
China	Tanatril	TJT	1999	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg	○	○		1日1回, 5～10mg
The United Kingdom	Tanatril	Trinity	1999	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			1日1回, 5～10mg (最大20mg)
Austria	Tanatril	GEROT	1999	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			1日1回, 5～10mg (最大20mg)
France	Tanatril	IPSEN	2000	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			1日1回, 5～10mg (最大20mg)
Portugal	Cardipril	Bial-Portela & Ca SA	2000	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			1日1回, 5～10mg (最大20mg)
Taiwan	Tanatril	TT	2001	錠剤	5mg 10mg	○	○		1日1回, 5～10mg
Greece	Tanatril	Gerolymatos	2002	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			1日1回, 5～10mg (最大20mg)
Spain	Hipertene	Bial Industrial	2005	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			
Poland	Tanatril	Jelfa	2004	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○			
Czech Republic	Tanatril	F. Joh. Kwizda	2004	錠剤	2.5mg, 5mg 10mg, 20mg	○*			

※ 5mg・10mg は「慢性心不全」あり

なお、本邦での効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[効能・効果]

- ・ タナトリル錠 2.5, 錠 5
高血圧症, 腎実質性高血圧症
1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
- ・ タナトリル錠 10
高血圧症, 腎実質性高血圧症

[用法・用量]

- 高血圧症, 腎実質性高血圧症
通常, 成人にはイミダ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, 腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性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。
- 1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
通常, 成人にはイミダプリル塩酸塩として 5mg を 1日1回経口投与する。ただし, 重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当資料なし(米国, オーストラリアでは販売されていない。)

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。英国の SPC においても同様の記載である。

【使用上の注意】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)。	
	記載内容
英国の SPC (2010 年 5 月)* ¹	4. CLINICAL PARTICULARS (抜粋) 4.4 Special warning and precautions for use Children Imidapril should not be administered to children until safety and efficacy have been established.

*1 : Tanatril 5mg tablets (Mitsubishi Pharma Europe Limited, 2010 年 5 月更新)
より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし