

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

8 7 2 1 4 4

***ベンazeプリル塩酸塩錠 2.5mg「サワイ」**

***ベンazeプリル塩酸塩錠 5mg「サワイ」**

***ベンazeプリル塩酸塩錠 10mg「サワイ」**

BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE

ベンazeプリル塩酸塩錠

貯法：防湿室温保存
使用期限：外箱に表示

	錠2.5mg	錠5mg	錠10mg
*承認番号	22600AMX00838000	22600AMX00839000	22600AMX00840000
薬価収載	2014年12月	2014年12月	2014年12月
販売開始	2011年11月	2003年7月	2011年11月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。](「副作用」の項参照)
- 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[透析中に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」3)の項参照)

【組成・性状】

・組成

ベンazeプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」：1錠中にベンazeプリル塩酸塩錠2.5mgを含有する。

添加物として、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。


ベンazeプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」：1錠中にベンazeプリル塩酸塩錠5mgを含有する。

添加物として、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ベンazeプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」：1錠中にベンazeプリル塩酸塩錠10mgを含有する。

添加物として、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	識別 コード	性状
ベンazeプリル塩酸塩錠 2.5mg「サワイ」	素錠	 SW 113 5.5 約58 2.4	SW 113	白色
ベンazeプリル塩酸塩錠 5mg「サワイ」	割線入り 素錠	 SW 117 7.0 約115 2.4	SW 117	白色
ベンazeプリル塩酸塩錠 10mg「サワイ」	素錠	 SW 115 8.5 約230 4.4	SW 115	白色

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはベンazeプリル塩酸塩錠として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・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。](「慎重投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」1)の項参照)
- 2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」2)の項参照)
- 3) 重篤な腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体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ため、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。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、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ため、血清カリウム値に注意すること。
- 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。(「相互作用」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ため、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
- 5)手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 6)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3.相互作用

1)併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行 リポソバー® イムソバーTR® セルソーパー®	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。
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。

2)併用注意(併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	

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 トリウムテレン 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。
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。
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。
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。
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
ジペプチジルペプチダーゼ-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。

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1)重大な副作用(頻度不明)

- (1)血管浮腫：呼吸困難を伴う顔面、口唇、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫、腹痛を伴う小腸血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2)急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、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**：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**：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**：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) **肺炎**：肺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。

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**

3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^(注1)	発疹、掻痒、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)、Al-P、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、インポテンス、低血糖、関節痛、筋肉痛、CK(CPK)上昇、尿酸上昇、ほてり、倦怠感、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。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群におい

て、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕

- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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)。

8. 過量投与

- 1) **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。
- 2) **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(ペナゼプリラート)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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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)

10. その他の注意

- 1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与したとき、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- 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。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

- ペナゼプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」
ペナゼプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ペナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾
- ペナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」
ペナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ペナゼプリル塩酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ペナゼプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-4hr} (ng·hr/mL)
ペナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」	84.58±23.61	0.6±0.2	0.6±0.1	81.96±22.38
標準製剤 (錠剤、5mg)	86.05±30.33	0.6±0.3	0.7±0.5	78.70±23.49

(Mean±S. D.)



【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)～3) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]

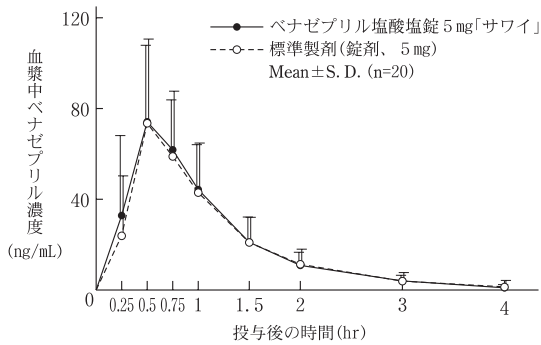
4)～6) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL : 0120-381-999 FAX : 06-6394-7355



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

○ベナゼプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」

ベナゼプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ベナゼプリル塩酸塩錠 5mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。³⁾

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. ベナゼ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ベナゼプリラートに変換され、血中・組織中のアンジオテンシン変換酵素活性を特異的に阻害して、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をもたらす。また、降圧物質であるブラジキニンの不活性化を抑制することによって、降圧作用を増強させる。
2. アンジオテンシンIIを減少させることによってアルドステロン分泌を抑制し、腎での水・Na⁺再吸収抑制により体液量を減少させることで降圧に寄与する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベナゼプリル塩酸塩 (Benazepril Hydrochloride)

化学名：(-)-(3S)-3-[[[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]

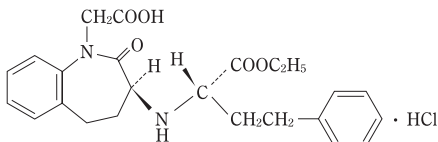
amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₈N₂O₅・HCl

分子量：460.95

融点：約182℃(分解)

構造式：



性状：ベナゼプリル塩酸塩は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

錠2.5mg/錠10mg：PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{4)、5)}

錠5mg：PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁶⁾

**【包装】

ベナゼプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

ベナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

ベナゼプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D13 A191102