

貯法：気密容器、室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限：外箱に表示（期限内に使用すること。）

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

処方箋医薬品^注

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」

イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」

IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE Tablets

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	22000AMX01678000	22000AMX01679000
薬価収載	2008年11月	
販売開始	2008年11月	
効能追加	2012年12月	

注) 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) [呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
3. テキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者[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)

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>

クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、若しくは投与間隔を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」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」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)
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。
 - (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。

【組成・性状】

販売名	イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「PH」	イミダプリル塩酸塩錠 5mg「PH」
成分・分量 (1錠中)	日局イミダプリル 塩酸塩 2.5mg	日局イミダプリル 塩酸塩 5mg
添加物	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 クエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウム	
剤形	素錠	割線入り素錠
色調	白色	白色
外観		
直径(mm)	5.5	6.0
厚さ(mm)	2.5	2.6
重量(mg)	60	80
識別コード	PH171	PH172

【効能・効果】

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

【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)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)厳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。

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ェレーシスの施行 リポソーパー イムソーバTR セルソーバ等	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。

(2) [併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテン等 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。
* 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
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ので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。
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	降圧作用が减弱することがある。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、本剤の降圧作用を减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。

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

- 1) **血管浮腫**(頻度不明)：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫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) **血小板減少**(頻度不明)：重篤な血小板減少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、腎機能障害の増悪**(頻度不明)：急性腎不全、また、腎機能障害の増悪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) **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、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**(頻度不明)：紅皮症(剥脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状があらわれることがあるので、紅斑、水疱、痒疹、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) **汎血球減少**：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) **肺炎**：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、肺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。
- 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。

分類	副作用(頻度不明)
血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少、白血球減少、好酸球増多
腎臓	血清クレアチニン上昇、BUN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)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、黄疸、 γ -GTP上昇
過敏症	発疹、痒疹、光線過敏症、蕁麻疹
その他	血清カリウム上昇、耳鳴、味覚異常、口渇、CK(CPK)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

5. 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)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

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)。

8. 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。]

9. 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、低血糖が起りやすいとの報告がある。

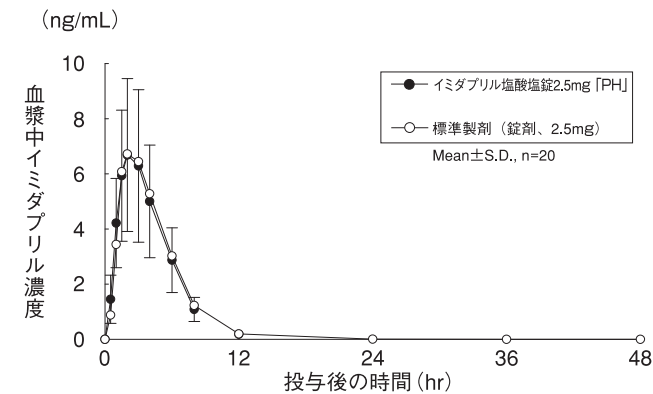
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

- (1) イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」
イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イミダプリル塩酸塩として2.5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「PH」	35.1 ±12.1	6.828 ±2.771	2.4 ±1.0	1.70 ±0.27
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	36.0 ±17.0	7.105 ±4.424	2.3 ±0.5	1.67 ±0.25

(Mean ± S. D., n=20)

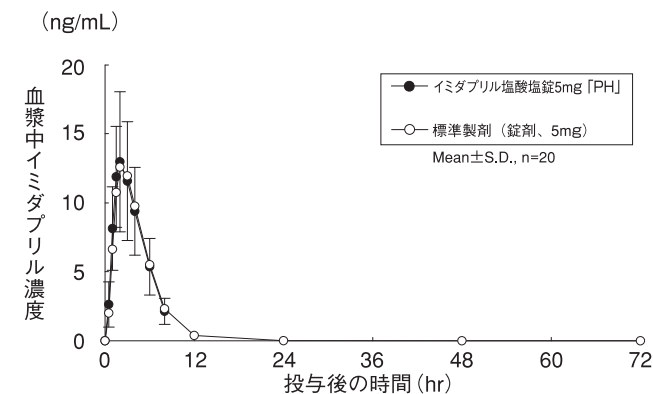


(2) イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」

- イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イミダプリル塩酸塩として5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出速度が同等であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
イミダプリル塩酸塩錠 5mg「PH」	67.3 ±21.3	13.306 ±4.982	2.0 ±0.5	1.67 ±0.21
標準製剤 (錠剤、5mg)	67.0 ±24.6	13.236 ±6.283	2.3 ±0.5	1.64 ±0.23

(Mean ± S. D., n=20)

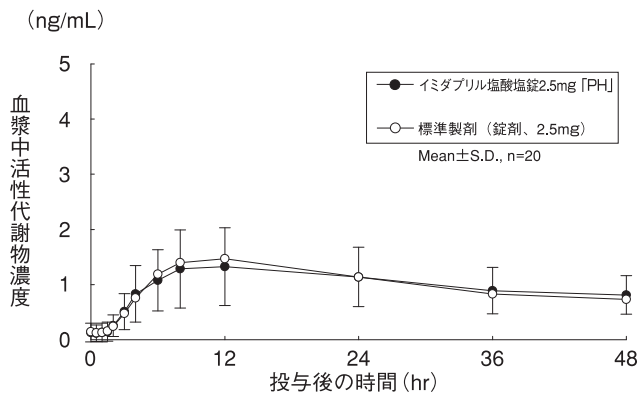


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 血漿中活性代謝物の薬物動態¹⁾

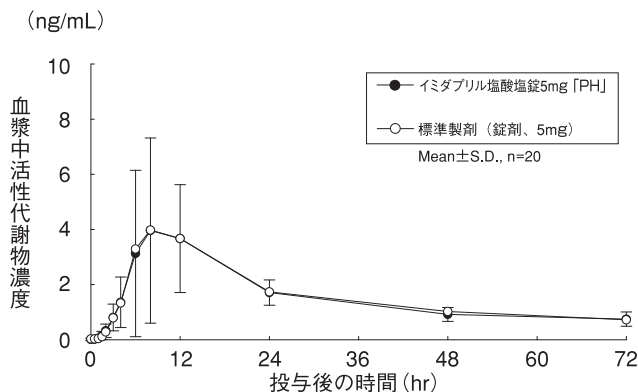
(1) イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イミダプリル塩酸塩として2.5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物(イミダプリラート)の濃度を測定したところ、投与後緩やかに上昇し、それぞれ12時間に1.327及び1.466ng/mLに達した後、緩やかに減少し、最終採血時点の48時間ではそれぞれ0.812及び0.731ng/mLを示した。



(2) イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」

イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イミダプリル塩酸塩として5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物(イミダプリラート)の濃度を測定したところ、それぞれ11.3及び11.9時間にC_{max}4.432及び4.394ng/mLに達した後、t_{1/2}42.04及び40.25時間で減少した。



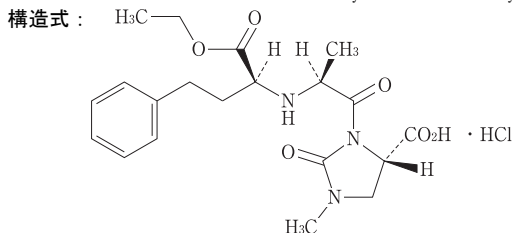
3. 溶出挙動²⁾

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」及びイミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」は、日本薬局方医薬品各条に定められたイミダプリル塩酸塩錠溶出規格に適合していることが確認されている。

【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：イミダプリル塩酸塩 (Imidapril Hydrochloride)

化学名：(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid monohydrochloride



分子式：C₂₀H₂₇N₃O₆・HCl

分子量：441.91

性状：イミダプリル塩酸塩は白色の結晶である。
メタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。
1.0gを水100mLに溶かした液のpHは約2である。
融点：約203℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」及びイミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」は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。

【包装】「*」「**」

** イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」

PTP：100錠

* イミダプリル塩酸塩錠5mg「PH」

PTP：100錠、1000錠

【主要文献】

1)キョーリンメディオ株式会社社内資料：

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」・5mg「PH」・10mg「PH」の生物学的同等性試験に関する資料

深澤一郎 ほか：診療と新薬 45(7)：677, 2008

2)キョーリンメディオ株式会社社内資料：

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」・5mg「PH」・10mg「PH」の溶出性に関する資料

3)キョーリンメディオ株式会社社内資料：

イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「PH」・5mg「PH」・10mg「PH」の安定性試験に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料は下記にご請求下さい。

キョーリンメディオ株式会社 学術部

〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1

TEL 0120-960189

FAX 0120-189099

販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

製造販売元

キョーリンメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地