

## 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2018（2019年更新版）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  
イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」  
イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」  
イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」  
Imidapril Hydrochloride Tablets

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 素錠  |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量                           | 2.5mg：1錠中イミダプリル塩酸塩 2.5mg 含有<br>5mg：1錠中イミダプリル塩酸塩 5.0mg 含有<br>10mg：1錠中イミダプリル塩酸塩 10.0mg 含有   |
| 一般名                             | 和名：イミダプリル塩酸塩<br>洋名：Imidapril Hydrochloride  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始<br>年月日 | 製造販売承認：2014年7月4日<br>薬価基準収載：2023年5月24日<br>販売開始：2008年7月4日   |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名        | 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社<br>発売元：日医工株式会社<br>販売：武田薬品工業株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 日医工株式会社 お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a> |

本IFは2024年1月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....           | <b>15</b> |
| 1. 開発の経緯.....                | 1         | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...              | 15        |
| 2. 製品の治療学的特性.....            | 1         | 2. 薬理作用.....                          | 15        |
| 3. 製品の製剤学的特性.....            | 1         | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | <b>16</b> |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....      | 1         | 1. 血中濃度の推移.....                       | 16        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....    | 1         | 2. 薬物速度論的パラメータ.....                   | 18        |
| 6. RMP の概要.....              | 1         | 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....               | 19        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>2</b>  | 4. 吸収.....                            | 19        |
| 1. 販売名.....                  | 2         | 5. 分布.....                            | 19        |
| 2. 一般名.....                  | 2         | 6. 代謝.....                            | 19        |
| 3. 構造式又は示性式.....             | 2         | 7. 排泄.....                            | 20        |
| 4. 分子式及び分子量.....             | 2         | 8. トランスポーターに関する情報.....                | 20        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....         | 2         | 9. 透析等による除去率.....                     | 20        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....       | 2         | 10. 特定の背景を有する患者.....                  | 20        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>3</b>  | 11. その他.....                          | 20        |
| 1. 物理化学的性質.....              | 3         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>21</b> |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....    | 3         | 1. 警告内容とその理由.....                     | 21        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....       | 3         | 2. 禁忌内容とその理由.....                     | 21        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>4</b>  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...             | 22        |
| 1. 剤形.....                   | 4         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...             | 22        |
| 2. 製剤の組成.....                | 4         | 5. 重要な基本的注意とその理由.....                 | 22        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量.....         | 5         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....             | 22        |
| 4. 力価.....                   | 5         | 7. 相互作用.....                          | 25        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....        | 5         | 8. 副作用.....                           | 28        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.....      | 5         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 32        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性.....         | 8         | 10. 過量投与.....                         | 32        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....    | 8         | 11. 適用上の注意.....                       | 32        |
| 9. 溶出性.....                  | 8         | 12. その他の注意.....                       | 32        |
| 10. 容器・包装.....               | 12        | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>33</b> |
| 11. 別途提供される資材類.....          | 12        | 1. 薬理試験.....                          | 33        |
| 12. その他.....                 | 12        | 2. 毒性試験.....                          | 33        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>13</b> | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | <b>34</b> |
| 1. 効能又は効果.....               | 13        | 1. 規制区分.....                          | 34        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....        | 13        | 2. 有効期間.....                          | 34        |
| 3. 用法及び用量.....               | 13        | 3. 包装状態での貯法.....                      | 34        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....        | 13        | 4. 取扱い上の注意点.....                      | 34        |
| 5. 臨床成績.....                 | 13        | 5. 患者向け資材.....                        | 34        |

## 略語表

|               |  |           |
|---------------|--|-----------|
| 6.            | 同一成分・同効薬.....                              | 34        |
| 7.            | 国際誕生年月日 .....                              | 34        |
| 8.            | 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日..... | 34        |
| 9.            | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容.....    | 34        |
| 10.           | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容.....            | 35        |
| 11.           | 再審査期間 .....                                | 35        |
| 12.           | 投薬期間制限に関する情報.....                          | 35        |
| 13.           | 各種コード .....                                | 35        |
| 14.           | 保険給付上の注意 .....                             | 36        |
| <b>X I.</b>   | <b>文献</b> .....                            | <b>37</b> |
| 1.            | 引用文献 .....                                 | 37        |
| 2.            | その他の参考文献.....                              | 38        |
| <b>X II.</b>  | <b>参考資料</b> .....                          | <b>39</b> |
| 1.            | 主な外国での発売状況.....                            | 39        |
| 2.            | 海外における臨床支援情報 .....                         | 40        |
| <b>X III.</b> | <b>備考</b> .....                            | <b>41</b> |
| 1.            | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たつての参考情報.....      | 41        |
| 2.            | その他の関連資料.....                              | 44        |

| 略語                     | 略語内容          |
|------------------------|---------------|
| <b>HPLC</b>            | 高速液体クロマトグラフィー |
| <b>AUC</b>             | 血中濃度-時間曲線下面積  |
| <b>Cmax</b>            | 最高血中濃度        |
| <b>tmax</b>            | 最高血中濃度到達時間    |
| <b>t<sub>1/2</sub></b> | 消失半減期         |
| <b>S.D.</b>            | 標準偏差          |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、イミダプリル塩酸塩を有効成分とするアンジオテンシン変換選択性阻害剤である。

「イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg/5mg/10mg「タイヨー）」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2008年3月14日に承認を取得、2008年7月4日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2012年12月17日、「イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「タイヨー）」及び「イミダプリル塩酸塩錠 5mg「タイヨー）」は、「1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

2014年7月4日、「イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg/5mg/10mg「タイヨー）」は、「イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg/5mg/10mg「テバ）」に販売名変更の承認を取得し、2015年6月19日より販売した。

2023年5月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2023年5月24日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、イミダプリル塩酸塩を有効成分とするアンジオテンシン変換選択性阻害剤である。
- (2) 重大な副作用として、血管浮腫、血小板減少、汎血球減少、急性腎障害、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、腭炎が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|----------|
| RMP                      | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無  |          |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |          |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |          |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」

イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」

イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Imidapril Hydrochloride Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 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)

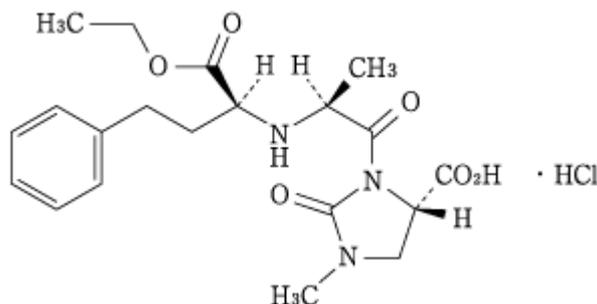
Imidapril (INN)

#### (3) ステム (stem)

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 : -pril

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$

分子量 : 441.91

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

特になし

### 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。(無臭または僅かに特異なにおいがある。)

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-65.0 \sim -69.0^\circ$  (乾燥後、0.1g、メタノール、10mL、100mm)

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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 沈殿反応

本品の水溶液にライネッケ塩試液を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 3) 定性反応

本品の水溶液は、塩化物の定性反応を呈する。

##### (2) 定量法

###### 電位差滴定法

本品を水で溶かし、水酸化ナトリウム液で滴定する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

素錠

###### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名            | イミダプリル塩酸塩錠<br>2.5mg「NIG」  | イミダプリル塩酸塩錠<br>5mg「NIG」  | イミダプリル塩酸塩錠<br>10mg「NIG」   |
|----------------|---|---|---|
| 色・剤形           | 白色の素錠   | 白色の片面 1/2 割線入り素錠  | 白色の片面 1/2 割線入り素錠  |
| 外形             |  |  |  |
| 直径             | 5.5mm   | 6.0mm   | 6.5mm   |
| 厚さ             | 2.5mm   | 2.8mm   | 2.7mm   |
| 質量             | 65mg  | 85mg  | 90mg  |
| 識別コード<br>(PTP) | t 008   | t 009   | t 010   |

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名  | イミダプリル塩酸塩錠<br>2.5mg「NIG」          | イミダプリル塩酸塩錠<br>5mg「NIG」     | イミダプリル塩酸塩錠<br>10mg「NIG」     |
|------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 有効成分 | 1錠中：<br>イミダプリル塩酸塩<br>2.5mg        | 1錠中：<br>イミダプリル塩酸塩<br>5.0mg | 1錠中：<br>イミダプリル塩酸塩<br>10.0mg |
| 添加剤  | ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース |                            |                             |

###### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

###### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

◇イミダプリル塩酸塩錠2.5mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

| 試験項目<br><規格>                      | ロット<br>番号               | 保存期間                                     |  |  |   |
|-----------------------------------|-------------------------|--|--|--|---|
|                                   |                         | 開始時                                      | 2 ヶ月                                     | 4 ヶ月                                   | 6 ヶ月                                    |
| 性状<br><白色の素錠>                     | LZKA1<br>LZKA2<br>LZKA3 | 適合                                       | 適合                                       | 適合                                     | 適合                                      |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br><総類縁物質：1.0%以下> | LZKA1<br>LZKA2<br>LZKA3 | 適合                                       | —  | —                                      | 適合                                      |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>      | LZKA1<br>LZKA2<br>LZKA3 | 100.0~105.1<br>102.2~105.1<br>99.3~103.7 | 99.9~103.8<br>99.0~104.8<br>99.8~103.6   | 99.4~102.8<br>99.8~119.0<br>97.7~106.1 | 100.2~103.3<br>99.9~105.0<br>97.6~102.1 |
| 含量 (%) * n=3<br><95.0~105.0%>     | LZKA1<br>LZKA2<br>LZKA3 | 98.9~99.6<br>100.9~101.0<br>98.8~99.7    | 100.6~101.5<br>101.4~103.0<br>99.7~101.5 | 97.6~98.3<br>98.9~99.6<br>96.6~97.2    | 98.1~98.9<br>99.8~100.3<br>98.3~98.7    |

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

◇イミダプリル塩酸塩錠5mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

| 試験項目<br><規格>                      | ロット<br>番号               | 保存期間                                   |  |  |  |
|-----------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|
|                                   |                         | 開始時                                    | 2 ヶ月                                   | 4 ヶ月                                   | 6 ヶ月                                   |
| 性状<br><白色の片面 1/2 割線入り<br>の素錠>     | LZKB1<br>LZKB2<br>LZKB3 | 適合                                     | 適合                                     | 適合                                     | 適合                                     |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br><総類縁物質：1.0%以下> | LZKB1<br>LZKB2<br>LZKB3 | 適合                                     | —                                      | —                                      | 適合                                     |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>      | LZKB1<br>LZKB2<br>LZKB3 | 99.0~102.3<br>98.6~102.3<br>98.4~103.2 | 98.6~102.9<br>99.7~102.8<br>98.8~102.8 | 98.7~103.3<br>98.7~101.7<br>98.5~103.1 | 98.4~102.0<br>98.8~102.0<br>97.7~101.9 |
| 含量 (%) * n=3<br><95.0~105.0%>     | LZKB1<br>LZKB2<br>LZKB3 | 98.6~99.8<br>99.5~99.9<br>99.5~99.8    | 99.4~100.3<br>99.9~100.4<br>99.5~100.3 | 98.3~98.9<br>98.3~98.9<br>98.3~100.6   | 96.5~97.6<br>97.4~97.6<br>96.8~98.1    |

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

◇イミダプリル塩酸塩錠 10mg「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

| 試験項目<br><規格>                       | ロット<br>番号               | 保存期間                                   |  |  |   |
|------------------------------------|-------------------------|--|--|--|---|
|                                    |                         | 開始時                                    | 2 ヶ月                                   | 4 ヶ月                                   | 6 ヶ月                                    |
| 性状<br><白色の片面 1/2 割線入り<br>の素錠>      | LZKC1<br>LZKC2<br>LZKC3 | 適合                                     | 適合                                     | 適合                                     | 適合                                      |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br><総類縁物質: 1.0%以下> | LZKC1<br>LZKC2<br>LZKC3 | 適合                                     | —                                      | —                                      | 適合                                      |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>       | LZKC1<br>LZKC2<br>LZKC3 | 97.2~103.0<br>99.1~102.8<br>97.7~103.0 | 96.3~101.0<br>99.2~103.3<br>98.2~101.6 | 96.4~101.5<br>99.3~103.4<br>97.8~101.9 | 98.7~102.3<br>100.7~103.5<br>98.4~104.3 |
| 含量 (%) ※ n=3<br><95.0~105.0%>      | LZKC1<br>LZKC2<br>LZKC3 | 97.5~99.6<br>100.4~100.5<br>98.4~99.2  | 98.1~98.6<br>100.0~100.4<br>99.3~99.5  | 97.0~97.5<br>99.1~99.4<br>97.7~98.4    | 97.4~98.1<br>99.0~100.1<br>97.7~98.2    |

※: 表示量に対する含有率 (%) —: 未実施

(2) 無包装状態の安定性

◇イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

| 試験項目<br><規格>                  | ロット<br>番号 | 保存期間        |            |
|-------------------------------|-----------|-------------|------------|
|                               |           | 開始時         | 3 ヶ月       |
| 性状<br><白色の素錠>                 | LZKA1     | 白色の素錠       | 白色の素錠      |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>  | LZKA1     | 100.0~105.1 | 97.5~102.5 |
| 含量 (%) ※ n=3<br><95.0~105.0%> | LZKA1     | 98.9~99.6   | 97.8~99.2  |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKA1     | 5.3~5.5     | 5.5~5.9    |

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

| 試験項目<br><規格>                  | ロット<br>番号 | 保存期間        |            |
|-------------------------------|-----------|-------------|------------|
|                               |           | 開始時         | 3 ヶ月       |
| 性状<br><白色の素錠>                 | LZKA1     | 白色の素錠       | 白色の素錠      |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>  | LZKA1     | 100.0~105.1 | 97.1~101.7 |
| 含量 (%) ※ n=3<br><95.0~105.0%> | LZKA1     | 98.9~99.6   | 97.4~98.7  |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKA1     | 5.3~5.5     | 4.7~5.2    |

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「NIG」 無包装 曝光 [気密容器]

| 試験項目<br><規格>                  | ロット<br>番号 | 総曝光量        |            |
|-------------------------------|-----------|-------------|------------|
|                               |           | 開始時         | 60 万 Lx・hr |
| 性状<br><白色の素錠>                 | LZKA1     | 白色の素錠       | 白色の素錠      |
| 溶出性 (%) n=18<br><45 分、85%以上>  | LZKA1     | 100.0~105.1 | 98.9~102.9 |
| 含量 (%) ※ n=3<br><95.0~105.0%> | LZKA1     | 98.9~99.6   | 97.9~99.1  |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKA1     | 5.3~5.5     | 5.0~5.4    |

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 保存期間                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 3 ヶ月                  |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKB1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKB1     | 99.0～102.3            | 99.0～102.8            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKB1     | 98.6～99.8             | 98.5～98.7             |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKB1     | 7.8～8.4               | 8.4～8.6               |

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 保存期間                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 3 ヶ月                  |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKB1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKB1     | 99.0～102.3            | 98.9～103.3            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKB1     | 98.6～99.8             | 96.5～98.1             |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKB1     | 7.8～8.4               | 4.8～5.7               |

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 曝光 [気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 総曝光量                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 60 万 Lx・hr            |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKB1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKB1     | 99.0～102.3            | 98.2～103.2            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKB1     | 98.6～99.8             | 96.7～97.6             |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKB1     | 7.8～8.4               | 7.3～7.8               |

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 保存期間                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 3 ヶ月                  |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKC1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKC1     | 97.2～103.0            | 97.7～102.2            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKC1     | 97.5～99.6             | 97.5～97.7             |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKC1     | 7.2～7.5               | 6.1～7.0               |

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 保存期間                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 3 ヶ月                  |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKC1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKC1     | 97.2～103.0            | 97.9～102.2            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKC1     | 97.5～99.6             | 97.1～98.0             |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKC1     | 7.2～7.5               | 3.5～4.7               |

※：表示量に対する含有率 (%)

◇イミダプリル塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 曝光 [気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                  | ロット<br>番号 | 総曝光量                  |                       |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
|                               |           | 開始時                   | 60 万 Lx・hr            |
| 性状<br>＜白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞     | LZKC1     | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 | 白色の片面 1/2 割線<br>入りの素錠 |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、85%以上＞  | LZKC1     | 97.2～103.0            | 96.9～102.1            |
| 含量 (%) ※ n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | LZKC1     | 97.5～99.6             | <b>94.5</b> ～96.4     |
| (参考値)<br>硬度 (kg) n=3          | LZKC1     | 7.2～7.5               | 6.0～6.6               |

※：表示量に対する含有率 (%) 太字：規格外

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

### (1) 溶出規格

イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「NIG」、イミダプリル塩酸塩錠 5mg「NIG」及びイミダプリル塩酸塩錠 10mg「NIG」の溶出性は、日本薬局方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。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。)

溶出規格

| 表示量                            | 規定時間 | 溶出率   |
|--------------------------------|------|-------|
| イミダプリル塩酸塩錠<br>(2.5mg、5mg、10mg) | 45 分 | 85%以上 |

(2) 溶出試験<sup>2)</sup>

〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

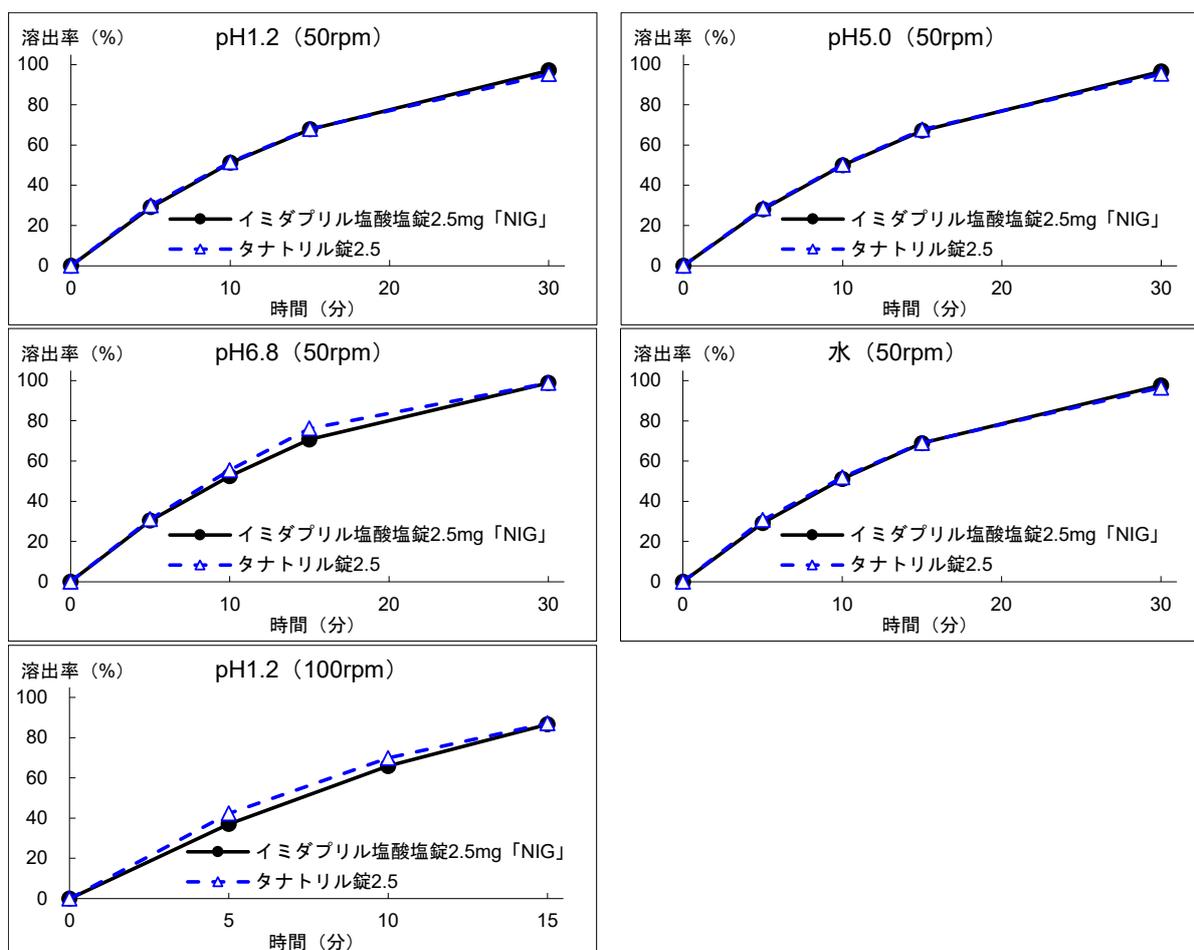
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (タナトリル錠 2.5) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 〈イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

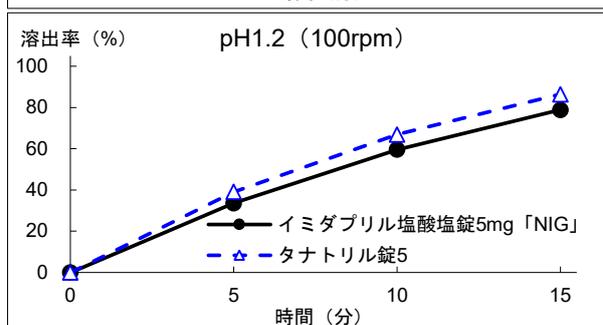
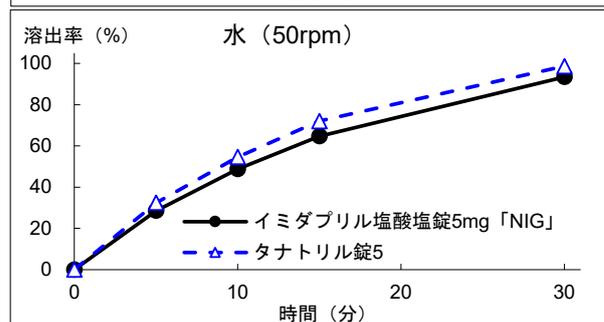
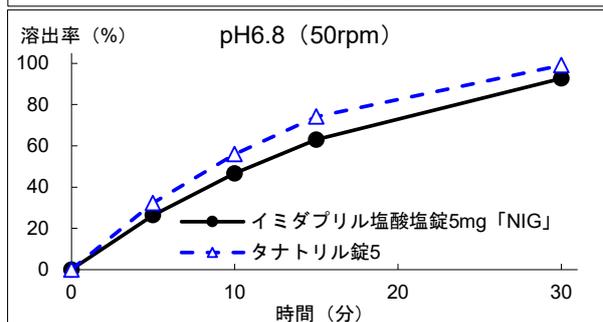
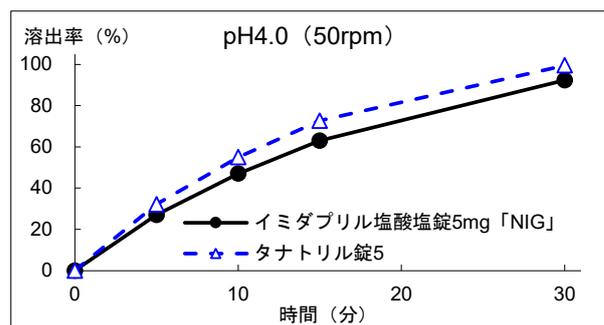
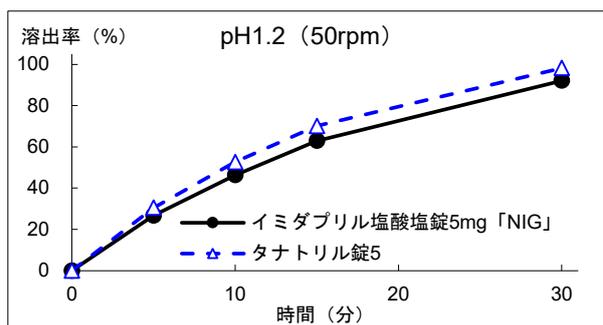
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2（100rpm）では、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（タナト ril 錠 5）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

## 〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

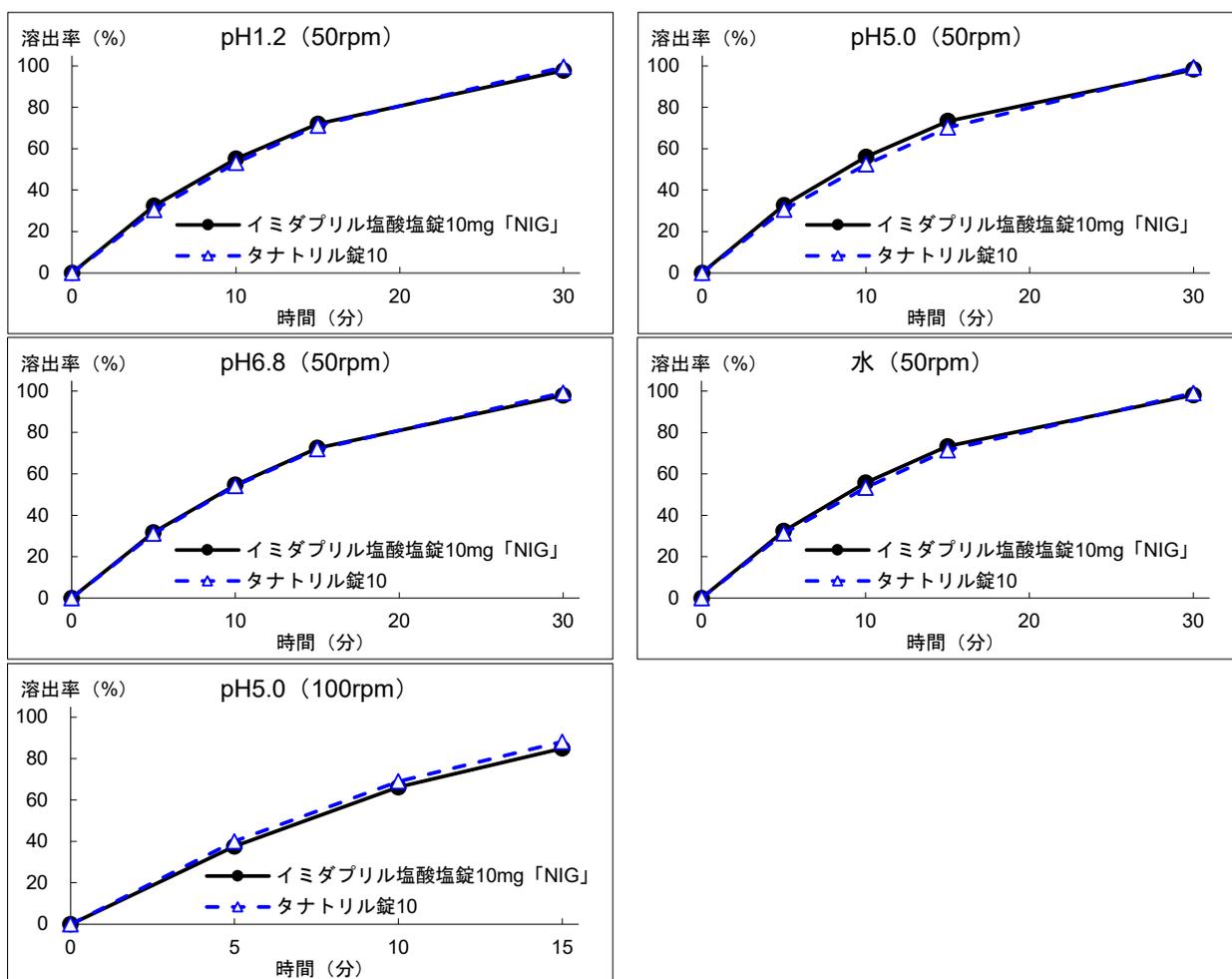
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH5.0（100rpm）では、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（タナトリル錠 10）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

#### 〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

#### 〈イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

#### 〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

乾燥剤 : シリカゲル

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」、イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉

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

〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉

高血圧症、腎実質性高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

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。

〈本態性高血圧症（軽・中等症）〉

##### 17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

イミダプリル塩酸塩 5mg 錠又は 10mg 錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与した二重盲検比較試験における有効率は、71.3% (77 例/108 例) であった。

副作用発現頻度は 5.6% (6 例/108 例) であった。主な副作用は動悸 1.9% (2 例/108 例) であった<sup>3)</sup>。

〈重症高血圧症〉

##### 17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

重症高血圧症を対象とした一般臨床試験の有効率は 100% (24 例/24 例) であった<sup>4)</sup>。

## 〈腎実質性高血圧症〉

### 17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

イミダプリル塩酸塩 2.5~20mg を 1 日 1 回（外来 4~8 週間、入院 2~4 週間）経口投与した時の有効率は 78.8%（26 例/33 例）であった。

副作用発現頻度は 5.9%（2 例/34 例）であった。副作用の内訳は咽頭不快感、口渇感いずれも 2.9%（1 例/34 例）であった<sup>5)</sup>。

### 〈1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症〉（2.5mg、5mg）

### 17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

イミダプリル塩酸塩 5mg を 1 日 1 回経口投与した、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、イミダプリル塩酸塩投与群では 41%減少し、両群間で有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。

副作用発現頻度は 8%（2 例/26 例）であった。副作用の内訳は握力低下、不眠いずれも 4%（1 例/26 例）であった<sup>6)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

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

アンジオテンシン変換選択性阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

プロドラッグであり、経口投与後、加水分解により活性代謝物のジアシド体（イミダプリラート）に変換され、このイミダプリラートがアンジオテンシン変換酵素阻害薬として働く。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、生理活性を持たないアンジオテンシン I から強力な昇圧活性を有するアンジオテンシン II への変換を阻害することにより、血圧降下作用を示す<sup>7)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 アンジオテンシン変換酵素阻害作用

**18.2.1** 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<sup>8)</sup>。

**18.2.2** 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<sup>9)</sup>。

##### 18.3 降圧作用

**18.3.1** 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<sup>9)</sup>。

**18.3.2** 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<sup>9)</sup>。

**18.3.3** 本態性高血圧症患者において、イミダプリル塩酸塩を通常用量にて 1 日 1 回反復投与した時、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<sup>10)</sup>。

##### 18.4 糖尿病性腎症改善作用（2.5mg、5mg）

**18.4.1** イミダプリル塩酸塩はストレプトゾシン（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<sup>11)</sup>。

**18.4.2** 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、糸球体ろ過圧、輸入ならびに輸出細動脈血管抵抗を有意に低下させる<sup>12)</sup>。

##### 18.5 その他の作用

**18.5.1** 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ろ過値は有意に増加される<sup>13)</sup>。

**18.5.2** 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時、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<sup>14)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人にイミダプリル塩酸塩 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 ( $C_{max}$ ) に達し、以後約 2 時間の半減期 ( $t_{1/2}$ ) 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約 7 時間に  $C_{max}$  (約 15ng/mL) に達した後、 $t_{1/2}$  約 8 時間で緩徐に血漿中より消失した<sup>15)</sup>。

##### 16.1.2 反復投与

健康成人にイミダプリル塩酸塩 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<sup>16)</sup>。

| 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  |
| $C_{max}$ (ng/mL)       | 28.9   | 27.1  | 7.8      | 20.3  |
| $t_{max}$ (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 |

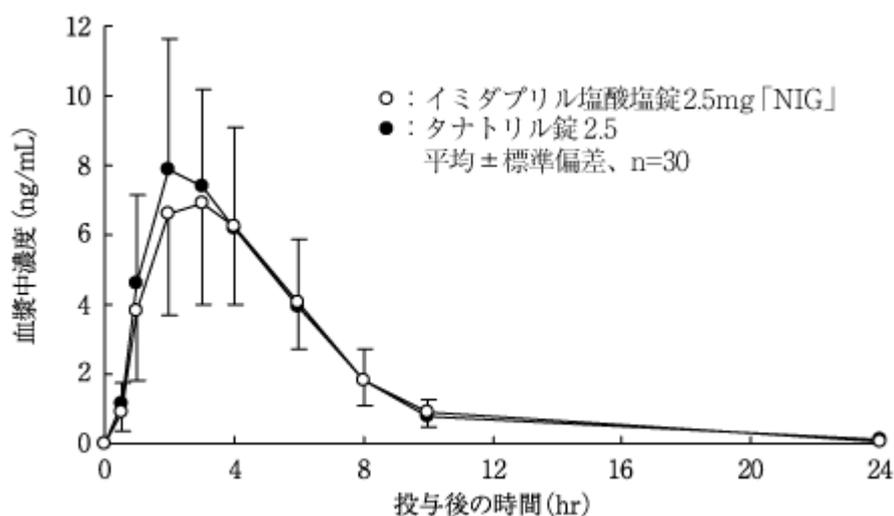
(平均値、n=6)

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)

イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」とタナトリル錠 2.5 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 ( $AUC$ 、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>17)</sup>。



薬物動態パラメータ

|                           | 投与量<br>(mg) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| イミダプリル塩酸塩錠<br>2.5mg 「NIG」 | 2.5         | 45.61±17.25                       | 7.58±3.25       | 2.8±0.7      | 2.99±2.00                |
| タナトリル錠 2.5                | 2.5         | 47.27±15.38                       | 8.16±3.56       | 2.4±0.6      | 3.20±2.10                |

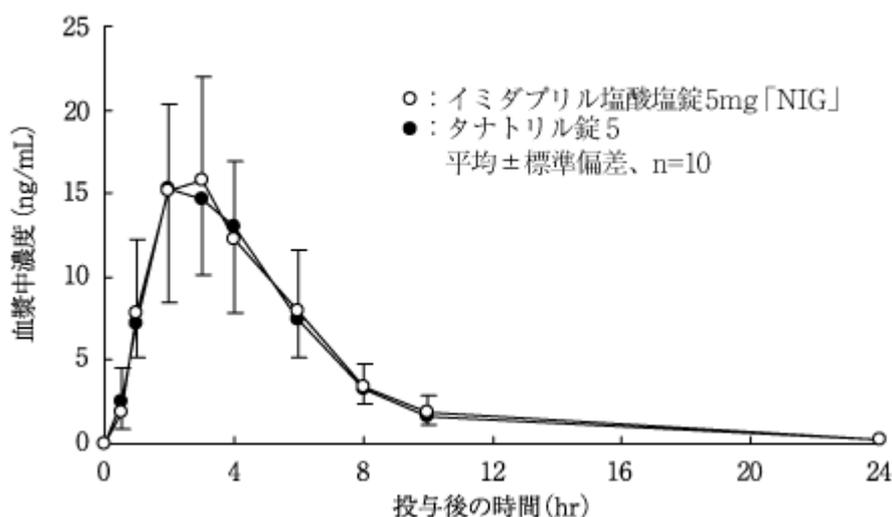
(平均±標準偏差、n=30)

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。

〈イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)

イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」とタナトリル錠 5 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、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<sup>18)</sup>。



薬物動態パラメータ

|                         | 投与量<br>(mg) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| イミダプリル塩酸塩錠<br>5mg 「NIG」 | 5           | 94.97±35.95                       | 16.84±6.65      | 2.6±0.5      | 3.42±1.88                |
| タナトリル錠 5                | 5           | 92.25±24.98                       | 16.07±4.64      | 2.4±0.5      | 4.39±1.79                |

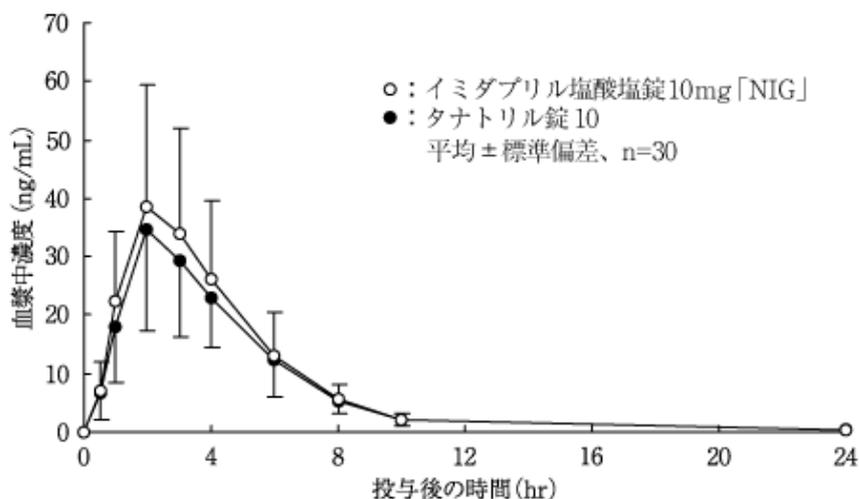
(平均±標準偏差、n=10)

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。

### 〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」とタナトリル錠 10 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 10mg）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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>19)</sup>。



薬物動態パラメータ

|                          | 投与量<br>(mg) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| イミダプリル塩酸塩錠<br>10mg 「NIG」 | 10          | 190.47<br>±86.61                  | 39.89<br>±20.95 | 2.2±0.5      | 5.27±1.60                |
| タナトリル錠 10                | 10          | 171.40<br>±60.97                  | 35.97<br>±17.45 | 2.3±0.5      | 6.56±6.41                |

（平均±標準偏差、n=30）

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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

#### (3) 乳汁への移行性

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

#### (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

##### 16.3.1 組織移行

ラットに<sup>14</sup>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、特に肺では血漿中濃度の約 80 倍の濃度を示した<sup>20)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

##### 16.3.2 蛋白結合率

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%（限外ろ過法）であった<sup>21)</sup>（in vitro）。

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

#### (2) 代謝に関する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

イミダプリルは、ヒトにおいて未変化体のほかに4種の代謝物が生成されるが、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<sup>22)</sup>。

#### 7. 排泄

健康成人にイミダプリル塩酸塩 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<sup>7)</sup>。

#### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 腎機能障害患者

高度腎障害を伴う高血圧症患者 3 例（血清クレアチニン：3.3、2.9、1.9mg/dL）にイミダプリル塩酸塩 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 13 例に 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（ $t_{max}$ ）の延長（約 11 時間）ならびに  $t_{1/2}$  の延長（約 18 時間）が認められた。腎障害患者の  $C_{max}$ （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<sup>23)、24)</sup>。[9.2.1、11.1.3 参照]

#### 11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。〕〔11.1.1 参照〕

2.3 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〔10.1 参照〕

2.4 アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69<sup>®</sup>）を用いた血液透析施行中の患者〔10.1 参照〕

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

2.6 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）〔10.1 参照〕

2.7 サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物を投与中の患者、又は投与中止から 36 時間以内の患者〔10.1 参照〕

（解説）

2.1 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。

2.2 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<sup>25)~27)</sup>。

2.3 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<sup>28)</sup>。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<sup>29)~30)</sup>。

2.4 AN69<sup>®</sup>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<sup>31)</sup>。

2.6 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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

**8.1** 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

**8.2** 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

##### 〈1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症〉 (2.5mg、5mg)

**8.3** 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。

(解説)

8.1 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。

8.2 手術時に過度の血圧低下を起こすおそれがある。

8.3 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 ヶ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 ヶ月以内) 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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体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。

##### 9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。[11.1.4 参照]

### 9.1.3 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。

### 9.1.4 重症の高血圧症患者

投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

### 9.1.5 厳重な減塩療法中の患者

投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

(解説)

9.1.1 「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)<sup>32)・37)</sup>。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) 系の亢進が起こり、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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4、9.1.5 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。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎機能障害患者 (クレアチンクリアランスが 30mL/分以下、又は血清クレアチニンが 3mg/dL 以上)

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。[11.1.3、16.6.1 参照]

## 9.2.2 血液透析中の患者

投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

(解説)

9.2.1 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、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<sup>16)、23)、24)</sup>、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。

9.2.2 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。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

##### 9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>38)、39)</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[2.5、9.4.1 参照]

(解説)

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<sup>40)</sup>。妊娠初期に関しての報告は少ないが、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<sup>41)</sup>。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<sup>42)</sup>、投与禁忌の徹底が必要とされる。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

(解説)

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。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。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。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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

| 10.1 併用禁忌（併用しないこと）  |   |  |
|---|---|--|
| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子  |
| 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<br>リポソーパー®<br>イムソーバ TR®<br>セルソーバ®等<br>[2.3 参照] | ショックを起こすことがある。  | 陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の産生が亢進し、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®）<br>[2.4 参照]  | アナフィラキシーを発現することがある。   | 多価イオン体である AN69®により血中キニン系の産生が亢進し、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。   |
| アリスキレンフマル酸塩（ラジレス）<br>（糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）<br>[2.6 参照]                                  | 非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。   | 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。  |
| サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（エンレスト）<br>[2.7 参照]   | 血管浮腫があらわれるおそれがある。<br>左記薬剤を投与する場合は、本剤を少なくとも 36 時間前に中止すること。<br>また、左記薬剤の投与終了後に本剤を投与する場合は、36 時間以上の間隔をあけること。 | 併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。   |

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）                                     |   |   |
|--|---|---|
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
| カリウム保持性利尿剤<br>スピロノラクトン<br>トリアムテレン等<br>カリウム補給剤<br>塩化カリウム等 | 血清カリウム値が上昇することがある。<br>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。<br>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。<br>なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 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。   |   |
| 利尿降圧剤<br>トリクロルメチアジド<br>ヒドロクロチアジド等                        | 利尿降圧剤で治療中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）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<br>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。<br>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<br>インドメタシン等                                  | 定期的に血圧を観察し、適切な処置をとる。  | 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、本剤の降圧作用を減弱させると考えられる。                             |
|  | 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、腎血流量が低下するためと考えられる。                               |

| 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                  | 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<br>降圧剤<br>硝酸剤等 | 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<sup>43)</sup>。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。

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<sup>44)</sup>。

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<sup>45)</sup>。

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 PGI<sub>2</sub>、E<sub>2</sub> 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<sup>46)</sup>。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<sup>47)-49)</sup>。

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

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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。[2.2 参照]

###### 11.1.2 血小板減少 (0.1%未満)、汎血球減少 (頻度不明)

**11.1.3 急性腎障害（頻度不明）、腎機能障害の増悪（0.1%未満）**

[9.2.1、16.6.1 参照]

**11.1.4 高カリウム血症（0.1%未満）**

[9.1.2 参照]

**11.1.5 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（いずれも頻度不明）**

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すること。

**11.1.6 膵炎（頻度不明）**

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）

**11.1.1 血管浮腫<sup>50)</sup>**

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）

③C1INH 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。

**11.1.2 血小板減少<sup>51)</sup>**

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、 $\gamma$ -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

### 11.1.2 汎血球減少<sup>52)</sup>

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

### 11.1.3 急性腎障害<sup>53)</sup>

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。

発生机序：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。

### 11.1.4 高カリウム血症<sup>54)</sup>

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～中等度の場合は食事療法や、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。

発生机序：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。

### 11.1.5 紅皮症（剥脱性皮膚炎）<sup>55)</sup>、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）<sup>56)</sup>、天疱瘡様症状<sup>57)</sup>

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

### 11.1.6 膵炎<sup>58)</sup>

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

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                                     |                                    |
|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|              | 0.1～5%未満                            | 頻度不明                               |
| 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          | 動悸                                  | 低血圧                                |
| 呼吸器          | 咳、咽頭部異和感・不快感、痰                      | 嘔声                                 |
| 消化器          | 悪心、嘔吐、胃部不快感、腹痛、下痢                   | 嘔気、食欲不振                            |
| 肝臓           | AST、ALT、ALP、LDH の上昇                 | γ-GTP の上昇、黄疸                       |
| 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、口渇、CK の上昇、倦怠感、顔面潮紅        | 脱毛、しびれ、脱力感、低血糖、耳鳴、味覚異常、胸部不快感、疲労、浮腫 |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>59)62)</sup>。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<sup>63)</sup>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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

|      |   |  |
|------|---|--|
| 製 剤  | イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」<br>イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」<br>イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」 | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用する<br>こと |
| 有効成分 | イミダプリル塩酸塩   | なし   |

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20.取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：タナトリル錠 2.5、タナトリル錠 5、タナトリル錠 10

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

#### 〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」〉

| 履歴        | 販売名                        | 製造販売承認<br>年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日  | 販売開始<br>年月日    |
|-----------|----------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売<br>開始  | イミダプリル塩酸塩<br>錠 2.5mg「タイヨー」 | 2008年<br>3月14日 | 22000AMX01106000 | 2008年<br>7月4日  | 2008年<br>7月4日  |
| 販売名<br>変更 | イミダプリル塩酸塩<br>錠 2.5mg「テバ」   | 2014年<br>7月4日  | 22600AMX00780000 | 2015年<br>6月19日 | 2015年<br>6月19日 |
| 承継        | イミダプリル塩酸塩<br>錠 2.5mg「NIG」  | 〃              | 〃                | 2023年<br>5月24日 | 2023年<br>5月24日 |

**〈イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉**

| 履歴        | 販売名                      | 製造販売承認<br>年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日  | 販売開始<br>年月日    |
|-----------|--------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売<br>開始  | イミダプリル塩酸塩<br>錠 5mg「タイヨー」 | 2008年<br>3月14日 | 22000AMX01105000 | 2008年<br>7月4日  | 2008年<br>7月4日  |
| 販売名<br>変更 | イミダプリル塩酸塩<br>錠 5mg「テバ」   | 2014年<br>7月4日  | 22600AMX00781000 | 2015年<br>6月19日 | 2015年<br>6月19日 |
| 承継        | イミダプリル塩酸塩<br>錠 5mg「NIG」  | 〃              | 〃                | 2023年<br>5月24日 | 2023年<br>5月24日 |

**〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉**

| 履歴        | 販売名                       | 製造販売承認<br>年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日  | 販売開始<br>年月日    |
|-----------|---------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売<br>開始  | イミダプリル塩酸塩<br>錠 10mg「タイヨー」 | 2008年<br>3月14日 | 22000AMX01104000 | 2008年<br>7月4日  | 2008年<br>7月4日  |
| 販売名<br>変更 | イミダプリル塩酸塩<br>錠 10mg「テバ」   | 2014年<br>7月4日  | 22600AMX00782000 | 2015年<br>6月19日 | 2015年<br>6月19日 |
| 承継        | イミダプリル塩酸塩<br>錠 10mg「NIG」  | 〃              | 〃                | 2023年<br>5月24日 | 2023年<br>5月24日 |

**9. 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**

〈効能又は効果、用法及び用量の追加〉

追加年月日：2012年12月17日

販売名：イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg「タイヨー」、イミダプリル塩酸塩錠 5mg「タイヨー」

内容：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。

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

| 販売名                        | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| イミダプリル塩酸塩<br>錠 2.5mg 「NIG」 | 2144008F1013          | 2144008F1226         | 118350403   | 621835003            |
| イミダプリル塩酸塩<br>錠 5mg 「NIG」   | 2144008F2010          | 2144008F2222         | 118351103   | 621835103            |
| イミダプリル塩酸塩<br>錠 10mg 「NIG」  | 2144008F3016          | 2144008F3229         | 118352803   | 621835203            |

#### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 猿田享男, 他：臨床医薬. 1992 ; 8 (3) : 661-697
- 4) 猿田享男, 他：基礎と臨床. 1991 ; 25 (15) : 4809-4825
- 5) 荒川規矩男：基礎と臨床. 1992 ; 26 (1) : 363-383
- 6) 1型糖尿病性腎症に対する二重盲検比較試験（タナトリル錠：2002年1月17日承認、申請資料概要ト. I.）
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店 ; 2021 : C-665-C-669
- 8) 菅谷 健, 他：日薬理誌. 1992 ; 100 (1) : 39-45
- 9) Kubo M, et al. : Jpn J Pharmacol. 1990 ; 53 (2) : 201-210 (PMID : 2200918)
- 10) 猿田享男, 他：臨床医薬. 1991 ; 7 (10) : 2205-2219
- 11) Katoh M, et al. : Eur J Pharmacol. 2000 ; 398 (3) : 381-387 (PMID : 10862828)
- 12) STZ 誘発糖尿病ラットの腎微小循環に対する作用（タナトリル錠：2002年1月17日承認、申請資料概要ホ. I.1. (2)）
- 13) Nishiyama S, et al. : Arzneimittelforschung. 1992 ; 42 (4) : 451-456 (PMID : 1322673)
- 14) Kubo M, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; 57 (4) : 517-526 (PMID : 1666418)
- 15) 弘田雄三, 他：臨床医薬. 1992 ; 8 (3) : 507-522
- 16) 弘田雄三, 他：基礎と臨床. 1992 ; 26 (4) : 1457-1468
- 17) 鈴木 伸, 他：医学と薬学. 2008 ; 59 (5) : 769-774
- 18) 鈴木 伸, 他：医学と薬学. 2008 ; 59 (5) : 775-779
- 19) 鈴木 伸, 他：医学と薬学. 2008 ; 59 (5) : 781-786
- 20) Yamada Y, et al. : Arzneimittelforschung. 1992 ; 42 (4) : 466-474 (PMID : 1642669)
- 21) Yamada Y, et al. : Arzneimittelforschung. 1992 ; 42 (4) : 457-465 (PMID : 1642668)
- 22) 第十八改正日本薬局方 医薬品情報 JPDI2021. じほう ; 2021 : 94-95
- 23) 鈴木 伸, 他：臨床と研究. 1992 ; 69 (2) : 636-648
- 24) 石井當男, 他：臨床医薬. 1992 ; 8 (2) : 299-313
- 25) Atkinson, D. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1993 ; 91 (1-part2) : 364-364
- 26) Agostoni, A. : Lancet 2002 ; 359 : 2088-2089 (PMID : 12086766)
- 27) Orfan, N. et al. : JAMA 1990 ; 264 (10) : 1287-1289 (PMID : 2167396)
- 28) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1993 ; 122 (2)
- 29) Olbricht, C. J. et al. : Lancet 1992 ; 340 : 908-909 (PMID : 1357312)
- 30) 山本 章, 他：日本臨床 1 増刊 血液浄化療法（下巻）. 1992 ; 50 : 388-
- 31) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1992 ; 115 (7)
- 32) 石井 一, 他：医学と薬学. 1991 ; 26 (5) : 1185-1190
- 33) 土井ゆみ子, 他：臨床麻酔. 1998 ; 22 (9) : 1317-1318
- 34) 青井 渉, 他：日腎誌. 1985 ; 27 (11) : 1571-1583
- 35) Hricik, D. E. et al. : N. Engl. J. Med. 1983 ; 308 (7) : 373-376 (PMID : 6337327)
- 36) Jackson, B. et al. : Lancet 1984 ; 1 : 225-226 (PMID : 6198567)
- 37) Hollenberg, N. K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1985 ; 7 : S40-S44 (PMID : 2580175)
- 38) 阿部真也, 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355
- 39) 齊藤大祐, 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 40) Branch, R. L. et al. : Adverse drug reaction bulletin 2007 ; 246 : 943-946 (PMID : 12254699)

- 41) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451 (PMID : 16760444)
- 42) Bowen, M. E. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2008 ; 198 (291) e1-e5
- 43) 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
- 44) 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
- 45) Hansten, P. D. et al. : Drug Interactions & Updates 1993 ; 130-131
- 46) Mignat, C. et al. : Drug Safety 1995 ; 12 (334)
- 47) Savage R. Drugs Aging 2005 ; 22(3) : 185-200 (PMID : 15813652)
- 48) Elliott WJ. J Clin. Hypertens. 2006 Oct ; 8(10) : 731-737 (PMID : 17028488)
- 49) Gómez-Moreno G. et al. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009 ; 14(2) : E81-89
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 杉本恒明, 他 編 : 内科学 第七版, 朝倉書店. 1999 ; 1194-1195
- 55) 荒田次郎, 他 編 : 標準皮膚科学 第 7 版, 医学書院 2004 ; 91-94
- 56) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) 2006 ; 1-21
- 57) 清水 宏 編 : あたらしい皮膚科学, 中山書店, 2010 ; 211-218
- 58) 佐竹克介 : 外科 Mook 1982 ; 23 : 15-22
- 59) Ferriere, M. et al. : Ann. Intern. Med. 1985 ; 102 (1) : 134-135 (PMID : 3881067)
- 60) Rett, K. et al. : N. Engl. J. Med. 1988 ; 319 (24) : 1609-1609 (PMID : 3059189)
- 61) Arauz-Pacheco, C. et al. : Am. J. Med. 1990 ; 89 : 811-813 (PMID : 2123605)
- 62) 石川直樹, 他 : 内科. 1994 ; 74 (4) : 788-790
- 63) Herings, R. M. C. et al. : Lancet 1995 ; 345 : 1195-1198 (PMID : 7739305)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。

| 効能又は効果   | 用法及び用量   |
|--|--|
| <p>〈イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」、イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」〉<br/>                     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</p> <p>〈イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」〉<br/>                     高血圧症、腎実質性高血圧症</p> | <p>〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉<br/>                     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。</p> <p>〈1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症〉<br/>                     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。</p> |

<emc (英国)、2024年5月検索>

|   |                            |
|---|----------------------------|
| 国名  | 英国                         |
| 会社名   | Northumbria Pharma Limited |
| 販売名   | Tanatril                   |
| 剤形・規格   | Tablets、5mg/10mg/20mg      |
| <b>Therapeutic indications</b>  |                            |
| Tanatril is indicated for the treatment of essential hypertension in adults.  |                            |
| <b>Posology and method of administration</b>  |                            |
| <u>Adults</u>   |                            |
| Treatment should be initiated with 5 mg once a day.   |                            |
| If optimum control of blood pressure has not been achieved after at least 3 weeks of treatment, the daily dose should be increased to 10 mg, which has been determined to be the most effective daily dose. |                            |
| However, in a small number of patients it might be necessary to increase the daily dose to 20 mg (recommended maximum dose) or preferably, to consider combination therapy with a diuretic.                 |                            |
| It has not been assessed whether hypertensive patients would benefit from a combination of imidapril with other antihypertensive therapies.   |                            |
| <u>Older People (65 years or older)</u>   |                            |
| The initial dose is 2.5 mg once a day. The dose should be titrated according to blood pressure response. The recommended maximum dose is 10 mg once a day.  |                            |
| <i>- Patients with renal impairment</i>   |                            |
| Imidapril and its pharmacologically active metabolite, imidaprilat, are predominantly excreted via the kidney.  |                            |
| Renal function should be evaluated before commencing therapy with imidapril in patients suspected of renal impairment.  |                            |
| Creatinine clearance may be determined prior to treatment by using the formula of COCKROFT & GAULT (Nephron 1976; 16: 31-41):   |                            |
| $Cl_{Crea} = \frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{body weight [kg]}}{72 \times \text{serum creatinine [mg/dl]}}$   |                            |

- Creatinine clearance between 30 ml/min and 80 ml/min:

Reduced doses are required for these patients and therefore it is recommended that treatment be initiated with 2.5 mg.

- Creatinine clearance between 10 ml/min and 29 ml/min:

Because of limited experience which has shown an increase in the AUC of imidaprilat, imidapril should not be administered to these patients. - Creatinine clearance below 10 ml/min (renal failure with or without haemodialysis) The drug is contraindicated in these patients.

- *Patients with hepatic impairment*

The recommended starting dose in patients with hepatic impairment is 2.5 mg once a day. Imidapril should be used with caution in patients with hepatic impairment.

- *Patients at increased risk for first dose hypotension*

First dose hypotension may occur in high risk patients. Initiation of therapy requires, if possible, correction in salt and/or body fluids deficiencies, and discontinuation of an existing diuretic therapy for two to three days before ACE inhibition. If this is not possible, initial dose should be imidapril 2.5 mg. In hypertensive patients with concomitant cardiac failure symptomatic hypotension has been observed after treatment with ACE inhibitors.

In these patients the initial dose should be 2.5 mg imidapril once a day under close medical supervision. Patients at high risk for severe acute first dose hypotension should be monitored medically, preferably in hospital, for up to 6-8 hours after administration of the first dose of imidapril and whenever the dose of imidapril or a concomitant diuretic is increased. The initial dose should be 2.5 mg. This also applies to patients with angina pectoris and cerebrovascular disease. These patients are at increased risk to experience myocardial infarction or cerebrovascular accident following excessive hypotension. - Paediatric population

The safety and efficacy of Tanatril in children have not been established. No data are available .

Method of administration

It is recommended that the tablets be taken at about the same time of day about 15 minutes before meals, conditions under which efficacy has been demonstrated.

## 2. 海外における臨床支援情報

なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時では白色の粉末であり、2 週間後では白色の粉末で、一部塊があった。含量は規格内であった。

試験報告日：2008/1/5

#### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br><規格>            | ロット<br>番号 | 保存期間  |  |  |
|-------------------------|-----------|-------|--|--|
|                         |           | 開始時   | 2 週                                    | 4 週                                    |
| 性状                      | LZKA2     | 白色の粉末 | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパーテルで軽く<br>押すと粉末となった。 | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパーテルで軽く<br>押すと粉末となった。 |
| 含量（%）* n=3<br><95～105%> | LZKA2     | 95～97 | 97～98                                  | 97                                     |

※：表示量に対する含有率（%）

##### イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時では白色の粉末であり、2 週間後では白色の粉末で、一部塊があった。含量は規格内であった。

試験報告日：2008/1/5

#### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br><規格>                | ロット<br>番号 | 保存期間       |  |  |
|-----------------------------|-----------|------------|--|--|
|                             |           | 開始時        | 2 週                                    | 4 週                                    |
| 性状                          | LZKB2     | 白色の粉末      | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパーテルで軽く<br>押すと粉末となった。 | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパーテルで軽く<br>押すと粉末となった。 |
| 含量（%）* n=3<br><95.0～105.0%> | LZKB2     | 97.2～100.0 | 97.8～98.6                              | 96.7～97.8                              |

※：表示量に対する含有率（%）

## イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時では白色の粉末であり、2 週間後では白色の塊であった。含量は規格内であった。

試験報告日：2008/1/5

● 粉砕物 25°C・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目                          | ロット<br>番号 | 保存期間      |                                       |                                       |
|-------------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                               |           | 開始時       | 2 週                                   | 4 週                                   |
| 性状                            | LZKC1     | 白色の粉末     | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパテルで軽く<br>押すと粉末となった。 | 白色の粉末（一部塊）<br>塊はスパテルで軽く<br>押すと粉末となった。 |
| 含量 (%) ※ n=3<br><95.0～105.0%> | LZKC1     | 97.1～97.5 | 97.4～97.8                             | 97.3～97.7                             |

※：表示量に対する含量率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

#### 2) 試験結果

|                        | 崩壊懸濁試験                          | 通過性試験          |
|------------------------|---------------------------------|----------------|
| イミダプリル塩酸塩錠 2.5mg 「NIG」 | 破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

### 2) 試験結果

|                      | 崩壊懸濁試験                          | 通過性試験          |
|----------------------|---------------------------------|----------------|
| イミダプリル塩酸塩錠 5mg 「NIG」 | 破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

### 2) 試験結果

|                       | 崩壊懸濁試験                          | 通過性試験          |
|-----------------------|---------------------------------|----------------|
| イミダプリル塩酸塩錠 10mg 「NIG」 | 破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

### 患者向け指導箋

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ

**レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する  
降圧薬を使用する  
女性の患者さんへ**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、医師に相談してください。

- 妊娠中に使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼす可能性があります。
- 妊娠が判明した場合又は疑われる場合(月経遅延、つわり症状、基礎体温を測定している場合は高温期の持続など)は、医師に相談してください。
- 妊娠を計画する場合は、医師に相談してください。

医師は、このお薬を患者さんに必要と判断して処方しています。  
医師に相談なくお薬の使用を中止することのないようにお願いします。

妊娠中や妊娠希望の方のお薬に関する相談窓口として「妊娠と薬情報センター」があります。

妊娠と薬情報センターはこちら



 **日医工株式会社**  
N202300060 2023年5月作成 N202300060