

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

処方箋医薬品

組織ACE阻害型降圧剤
日本薬局方 キナプリル塩酸塩錠
コナン[®]錠 5mg
コナン[®]錠 10mg
コナン[®]錠 20mg
Conan[®] TABLETS

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 剤形の規制区分 | 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1錠中 日局キナプリル塩酸塩 5.4mg 又は 10.8mg 又は 21.7mg （キナプリルとして 5mg 又は 10mg 又は 20mg）含有 |
| 一般名 | 和名：キナプリル塩酸塩 洋名：Quinapril 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：1995年6月30日 薬価基準収載年月日：1995年8月25日 発売年月日：1995年9月4日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 提携：ファイザー社 アメリカ合衆国 |
| 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2017年5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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.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…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 12
3. 有効成分の確認試験法…………… 14
4. 有効成分の定量法…………… 14

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 15
2. 製剤の組成…………… 15
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 16
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 16
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 18
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 18
7. 溶出性…………… 18
8. 生物学的試験法…………… 19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 19
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 19
11. 力価…………… 20
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 20
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 20
14. その他…………… 20

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 21
2. 用法及び用量…………… 21
3. 臨床成績…………… 21

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…………… 28
2. 薬理作用…………… 28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 30
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 34
3. 吸収…………… 35
4. 分布…………… 35
5. 代謝…………… 38
6. 排泄…………… 39
7. 透析等による除去率…………… 40

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…………… 41
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 42
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 42
5. 慎重投与内容とその理由…………… 42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 43
7. 相互作用…………… 45
8. 副作用…………… 48
9. 高齢者への投与…………… 58
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 59
11. 小児等への投与…………… 60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 60
13. 過量投与…………… 60
14. 適用上の注意…………… 60
15. その他の注意…………… 61

| | |
|---------|----|
| 16. その他 | 61 |
|---------|----|

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 62 |
| 2. 毒性試験 | 62 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 65 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 65 |
| 3. 貯法・保存条件 | 65 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 65 |
| 5. 承認条件等 | 65 |
| 6. 包装 | 65 |
| 7. 容器の材質 | 65 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 66 |
| 9. 国際誕生年月日 | 66 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 66 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 66 |
| 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 | 66 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 66 |
| 14. 再審査期間 | 66 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 66 |
| 16. 各種コード | 67 |
| 17. 保険給付上の注意 | 67 |

X I. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 68 |
| 2. その他の参考文献 | 69 |

X II. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 71 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 73 |

X III. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 76 |
|----------|----|

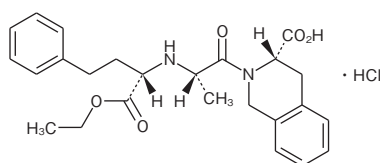
I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

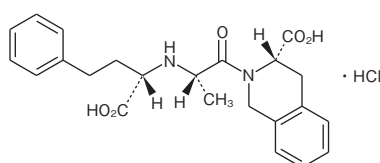
コナン錠は、米国ワーナー・ランバート社(現：ファイザー社)で開発されたキナプリル塩酸塩を主成分とする SH 基を有しないアンジオテンシン変換酵素阻害剤である。本剤は、組織移行性を高める 3-isoquinolyl 基を有し、経口投与後、速やかに吸収され、加水分解された活性代謝物のキナプリラートが血管壁などの標的臓器において、強力かつ持続的な ACE 阻害作用を示す(脚注*参照)。臨床的には 1 日 1 回投与で 24 時間にわたり、安定した降圧効果を示し、高血圧症に対して高い有用性が確認されている。

1995 年 6 月に承認を取得し、1995 年 9 月に販売を開始した。発売後使用成績調査、特定使用成績調査(長期使用調査等)を実施し、2001 年 9 月に再審査申請を行った。2008 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「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。

コナン(キナプリル塩酸塩)



活性代謝物(キナプリラート)



* 注)

- 吸収後、加水分解されて活性代謝物のキナプリラートになる。
- かさ高い疎水性の 3-isoquinolyl 基を導入することにより、組織移行性を高めるとともに強力な組織 ACE 阻害作用を示すと考えられている。
- SH 基は有していない。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 日 1 回投与で 24 時間安定した降圧効果を示す。(「VI. 薬効薬理に関する項目-2」の項参照)
- (2) 動脈、心臓、腎臓の組織 ACE に対して持続的な阻害作用を示す。(ラット、*ex vivo*)^{a)}

(3) 副作用発現率

承認時までの調査(承認時)

総症例数 605 例中 64 例(10.58%) 75 件の副作用が報告されている。主な副作用は咳 42 例(6.94%), 悪心 5 例(0.83%), 頭痛 3 例(0.50%)等であった。臨床検査値異常は CK (CPK)の上昇 1.59% (7 例/439 例), LDH の上昇 1.45% (8 例/551 例), 血清カリウム上昇 1.27% (7 例/552 例), ALT (GPT)の上昇 1.09% (6 例/552 例)等がみられた。

市販後の使用成績調査(再審査終了時)

総症例数 6,146 例中, 553 例(9.00%) 646 件の副作用が報告された。主な副作用は咳 405 例(6.59%), 咽頭異和感 22 例(0.36%), ふらつき 20 例(0.33%), めまい 15 例(0.24%)等であった。

なお, 重大な副作用として, 血管浮腫, 急性腎不全, 高カリウム血症, 膵炎があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

コナン錠 5mg
コナン錠 10mg
コナン錠 20mg

(2) 洋名：

Conan TABLETS

(3) 名称の由来：

CONVERT + ANGIOTENSIN + ANGIO
(変換) (アンジオテンシン) (血管の)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

キナプリル塩酸塩(JAN)

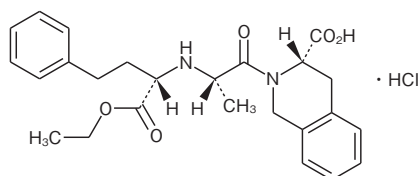
(2) 洋名(命名法)：

Quinapril Hydrochloride (JAN)
Quinapril (INN)

(3) ステム：

アンジオテンシン変換酵素阻害薬：-pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₀N₂O₅ · HCl

分子量：474.98

5. 化学名(命名法)

(3*S*)-2-((2*S*)-2-{{(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl}amino}
propanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号 : CI-906

7. CAS 登録番号

82586-55-8 (Quinapril Hydrochloride)

85441-61-8 (Quinapril)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末である。

(2) 溶解性：

測定温度：21～23℃

| 溶媒 | 1gを溶解するのに要した溶媒量(mL) | 「日局」による溶解性の表現 |
|------------------------|---------------------|---------------|
| メタノール | 0.7 | 極めて溶けやすい |
| 水 | 2 | 溶けやすい |
| エタノール(95) | 3 | 溶けやすい |
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 6～7 | 溶けやすい |
| 酢酸(100) | 10～12 | やや溶けやすい |
| アセトニトリル | 500 | 溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10000以上 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性：

キナプリル塩酸塩を室温で各種相対湿度下に8日間保存して経時的に吸湿性を検討した。その結果、相対湿度33%では重量増加はほとんど認められなかったが、相対湿度の増加につれて吸湿率も増加し、相対湿度75%以上では吸湿による湿潤、液化(潮解)及び着色が認められた。

キナプリル塩酸塩の吸湿率

| 相対湿度 | 保存期間 | | | | | | |
|------|------|------|------|--------|--------|--------|---------|
| | 1時間 | 3時間 | 6時間 | 1日 | 2日 | 5日 | 8日 |
| 33% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.02 |
| 45% | 0.07 | 0.09 | 0.14 | 0.36 | 0.45 | 0.54 | 0.57 |
| 53% | 0.18 | 0.32 | 0.51 | 1.12 | 1.23 | 1.44 | 1.57 |
| 60% | 0.32 | 0.62 | 1.01 | 2.19 | 2.72 | 3.73 | 5.08 |
| 75% | 0.48 | 1.06 | 1.84 | 5.08 | 6.98* | 7.32* | 7.18* |
| 85% | 0.93 | 1.66 | 2.97 | 8.24** | 8.97** | 9.73** | 10.38** |

*：湿潤, 着色 **：一部液化, 着色

単位：%

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：100～137℃

(100℃付近で融解が始まり, 137℃付近で透明となった。)

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1} = 2.9$ (カルボキシル基, 滴定法)

$pK_{a2} = 5.3$ (第二アミノ基, 滴定法)

(6) 分配係数 :

オクタノールと各種 pH 緩衝液を用いて、振とう法により分配係数を求めた。

キナプリル塩酸塩の分配係数(25℃)

| 水相 | オクタノール/水 |
|----------------------------|----------|
| pH1.2 0.1mol/L-HCl | 7.1 |
| pH2.3 Britton-Robinson 緩衝液 | 3.6 |
| pH4.3 " | 26.7 |
| pH6.2 " | 7.7 |
| pH8.2 " | 0.52 |
| pH10.4 " | 0.34 |

(7) その他の主な示性値 :

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: + 14.4 ~ + 16.0°

(脱水物に換算したもの 0.5g, メタノール, 25mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

| 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*1 | 室温 (6 ~ 32°C), 35 ~ 100%RH, 昼間約 500lx | | 褐色ガラス 容器(気密) | 3年 | 分解物 I 及び II が増加し, 1年 6ヵ月目で分解物 II が規格値を 超え, 3年目には分解物 I も規 格値を超えた。その他の項目は 変化なし。 |
| | 15°C | | 褐色ガラス 容器(気密) | 3年 | 分解物 I 及び II が増加したが, 3 年目においても規格内であっ た。その他の項目は変化なし。 |
| 苛酷試験 | 温度*1 | 40°C | ガラス容器 (気密) | 6ヵ月 | 分解物 I 及び II が増加し, 4カ 月目で分解物 II が規格値を超え た。 |
| | | 60°C | ガラス容器 (気密) | 3週 | 分解物 I 及び II が増加し, 1週 間目で分解物 II が規格値を超え た。 |
| | 湿度*2 | 25°C, 75%RH | ガラス シャーレ (開放) | 3日 | 1日目からわずかに湿潤し, 3 日目には微黄色の液体になっ た。分解物 I 及び II が増加し, 1 日目で分解物 II が規格値を超え た。 |
| | | 40°C, 75%RH | ガラス シャーレ (開放) | 3日 | 1日目から微黄色の液体になり, 3日目には微赤紫色の液体とな った。分解物 I 及び II が増加し, 1日目で分解物 II が規格値を超 え, 2日目で分解物 I が規格値 を超えた。吸湿率は, 1日目から 規格値を超えた。 |
| | 光*1 | 25°C, 白色蛍光灯 (約 1,600lx) | 無色透明 ガラス容器 (気密) | 32日 | 変化なし |
| | | 23°C, 室内散光下 (約 500lx) | 無色透明 ガラス容器 (気密) | 3ヵ月 | 変化なし |

分解物 I : キナプリラート, 分解物 II : ピラジノイソキノリンエステル体

*1. 試験項目 : 外観, 確認試験, 旋光度, 類縁物質, 含量

*2. 試験項目 : 外観, 確認試験, 旋光度, 類縁物質, 吸湿率, 含量

(2) 各種 pH 溶液中での熱安定性

キナプリル塩酸塩を 0.1mol/L-HCl 及び各種 pH の Britton-Robinson 緩衝液に溶解し, 0.1%水溶液を調製し, 37°Cで 48 時間保存し, 経時的に外観観察並びに pH, 含量及び分解物含量測定を行った。その結果, キナプリル塩酸塩は水溶液中では不安定であり, 酸性領域では分解物 II が, また, 中性, 塩基性領域では分解物 I が生成した。

各種 pH 溶液中での熱に対する安定性 (37°C)

| 条件 | 試験項目 | 保存期間 | | | | |
|-------------------------|---------|---------|--------|---------------------|------|------|
| | | 開始時 | 24 時間 | 48 時間 | | |
| 0.1mol/L - HCl | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | わずかに白濁、 微黄色の結晶析出 | | |
| | pH | 1.2 | 1.3 | 1.1 | | |
| | 分解物 (%) | I | 0.0 | 0.3 | 0.4 | |
| | | II | 0.4 | 6.5 | 7.4 | |
| | 含量 (%) | 100.3 | 94.2 | 87.4 | | |
| Britton-Robinson 緩衝液 | pH2 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | | pH | 2.2 | 2.2 | 2.2 | |
| | | 分解物 (%) | I | 0.0 | 0.3 | 0.3 |
| | | | II | 0.7 | 9.2 | 13.6 |
| | | 含量 (%) | 98.7 | 92.4 | 85.1 | |
| | pH4 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | | pH | 3.9 | 3.8 | 3.9 | |
| | | 分解物 (%) | I | 0.0 | 0.3 | 0.4 |
| | | | II | 0.3 | 2.7 | 4.4 |
| | | 含量 (%) | 101.5 | 99.3 | 97.6 | |
| | pH6 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | | pH | 6.0 | 5.8 | 6.1 | |
| | | 分解物 (%) | I | 0.1 | 1.6 | 2.6 |
| | | | II | 0.3 | 0.4 | 0.5 |
| | | 含量 (%) | 99.7 | 96.7 | 96.4 | |
| | pH8 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | | pH | 7.6 | 7.5 | 7.7 | |
| | | 分解物 (%) | I | 0.1 | 2.0 | 3.2 |
| | | | II | 0.2 | 0.3 | 0.3 |
| | | 含量 (%) | 101.8 | 98.3 | 98.5 | |
| pH10 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | | |
| | pH | 9.2 | 9.7 | 9.5 | | |
| | 分解物 (%) | I | 0.3 | 10.1 | 16.0 | |
| | | II | 0.2 | 0.2 | 0.2 | |
| | 含量 (%) | 98.8 | 90.8 | 85.2 | | |

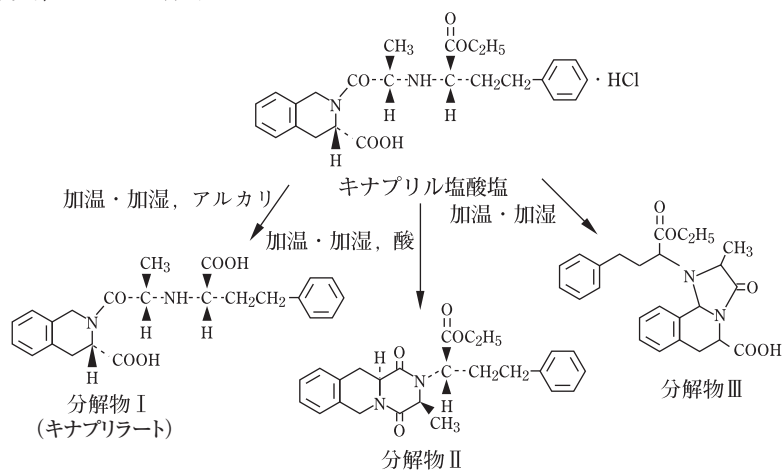
(3) 水溶液の光安定性

キナプリル塩酸塩を pH6 の Britton-Robinson 緩衝液に溶解し、0.1% 水溶液を調製し、無色透明ガラス瓶及び遮光ガラス瓶(アルミホイルで覆った)に入れ、20°C でケミカルランプ (0.35mW/cm²) 照射下に保存し、経時的に外観観察並びに pH, 含量及び分解物含量の測定を行った。その結果、保存容器における差は認められなかった。

キナプリル塩酸塩の pH6 溶液中での光に対する安定性 (20°C)
(ケミカルランプ : 0.35mW/cm²)

| 保存容器 | 試験項目 | 保存期間 | | | |
|----------|---------|--------|-------|-------|-----|
| | | 開始時 | 24 時間 | 48 時間 | |
| 無色透明ガラス瓶 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | pH | 5.7 | 5.7 | 5.7 | |
| | 分解物 (%) | I | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| | | II | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| | 含量 (%) | 99.9 | 97.3 | 97.4 | |
| 遮光ガラス瓶 | 外観 | 無色透明の液 | 変化なし | 変化なし | |
| | pH | 5.7 | 5.6 | 5.7 | |
| | 分解物 (%) | I | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| | | II | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| | 含量 (%) | 99.9 | 97.5 | 97.5 | |

(4) 強制分解による生成物



キナプリル塩酸塩の分解経路

3. 有効成分の確認試験法

日局「キナプリル塩酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (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「キナプリル塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

| | 錠 5mg | | | 錠 10mg | | | 錠 20mg | | |
|---------------|---|------------|------------|---|------------|------------|---|------------|------------|
| 有効成分 (1錠中) | 日局キナプリル塩酸塩 5.4mg (キナプリルと して 5.0mg) | | | 日局キナプリル塩酸塩 10.8mg (キナプリル として 10.0mg) | | | 日局キナプリル塩酸塩 21.7mg (キナプリル として 20.0mg) | | |
| 性状・剤形 | 淡赤褐色・フィルムコーティング錠(割線入り) | | | | | | | | |
| 外形 |  | | |  | | |  | | |
| 規格 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) |
| | 7.2 | 3.2 | 134 | 7.7 | 3.3 | 160 | 8.2 | 3.7 | 206 |

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 錠 5mg : 約 70N

錠 10mg : 約 75N

錠 20mg : 約 85N

(3) 識別コード :

5mg 錠 : Y-CA5

10mg 錠 : Y-CA10

20mg 錠 : Y-CA20

(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 :

コナン錠 5mg : 1錠中日局キナプリル塩酸塩 5.4mg (キナプリルとして
5.0mg)を含有

コナン錠 10mg : 1錠中日局キナプリル塩酸塩 10.8mg (キナプリルとし
て 10.0mg)を含有

コナン錠 20mg : 1錠中日局キナプリル塩酸塩 21.7mg (キナプリルとし
て 20.0mg)を含有

(2) 添加物 :

炭酸マグネシウム, 乳糖水和物, ゼラチン, クロスポビドン, ステアリン酸
マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, タルク, マクロゴール 6000,
三二酸化鉄, カルナウバロウ

(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

(1) 予備試験

キナプリル塩酸塩が熱及び湿度に対して不安定であるため, 加温・加湿条件(40℃, 75%RH)下で錠 5mg, 錠 10mg 及び錠 20mg について, PTP 包装及びポリエチレン容器で試験(保存期間 30 日)し分解物 I (キナプリラート)の増加量を比較した結果, 錠 5mg が最も保存条件の影響を受けやすいと判断された。

(2) コナン錠 5mg

| 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 | 25℃, 42～73%RH (1年6ヵ月以降は 60%RHに固定) | | PTP包装 +アルミニウム袋 (シリカゲル入り) | 3年 6ヵ月 | 分解物 I 及び分解物 II がわずかに増加(規格内)し, 崩壊時間がわずかに短く(規格内)になったが, 他の試験項目は変化なし。 |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | | PTP包装 +アルミニウム袋 (シリカゲル入り) | 6ヵ月 | 分解物 I 及び分解物 II が増加(規格内)したが, 他の試験項目は変化なし。 |
| 苛酷試験 | 温度*2 | 50℃ | ガラス容器 (気密) | 3ヵ月 | 分解物 I 及び分解物 II が増加し, 2ヵ月目で分解物 I が規格値を超え, 3ヵ月目で分解物 II が規格値を超えた。 |
| | | 60℃ | ガラス容器 (気密) | 15日 | 分解物 I 及び分解物 II が増加し, 10日目で分解物 I が規格値を超え, 15日目で分解物 II が規格値を超えた。 |
| | 湿度 | 25℃, 75%RH | ガラス シャーレ (開放)*3 | 30日 | 分解物 I が増加し, 20日目で規格値を超えた。 |
| | | | PTP包装*2 | 3ヵ月 | 分解物 I が増加したが, 規格内であった。 |
| | 光*2 | 25℃, 白色蛍光灯 (約 1,600lx) | 無色透明 ガラス容器 (気密) | 3週 | 変化なし |
| 25℃, 室内散光下 (約 500lx) | | 無色透明 ガラス容器 (気密) | 3ヵ月 | 変化なし | |

分解物 I : キナプリラート, 分解物 II : ピラジノイソキノリンエステル体

*1. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 類縁物質, 含量

*2. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 溶出試験, 類縁物質, 含量

*3. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 溶出試験, 類縁物質, 吸湿率, 含量

(3) コナン錠 10mg

| 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 | 25℃, 60%RH | PTP + アルミニウム袋 (シリカゲル入り) + 紙箱 | 4年 | 分解物 I が経時的に増加(規格内)したが、他の試験項目は変化なし。 |
| | | 着色ポリエチレン容器 (シリカゲル入り) + 紙箱 | 3年 | 分解物 I が増加(規格内)したが、他の試験項目は変化なし。 |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | PTP + アルミニウム袋 (シリカゲル入り) + 紙箱 | 6ヵ月 | 分解物 I が増加(規格内)、分解物 II がわずかに増加(規格内)し、それに伴い含量のわずかな低下(規格内)が認められた。他の試験項目は変化なし。 |
| | | 着色ポリエチレン容器 (シリカゲル入り) + 紙箱 | 6ヵ月 | 分解物 I が増加(規格内)、分解物 II がわずかに増加(規格内)し、それに伴い含量のわずかな低下(規格内)が認められた。他の試験項目は変化なし。 |

分解物 I : キナプリラート, 分解物 II : ピラジノイソキノリンエステル体

*1. 試験項目: 性状, 確認試験, 色差, 硬度, 純度試験(類縁物質), 質量偏差試験, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目: 性状, 確認試験, 吸湿率, 硬度, 純度試験(類縁物質), 質量偏差試験, 崩壊試験, 溶出試験, 含量

(4) コナン錠 20mg

| 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 | 25℃, 42 ~ 73%RH (1年6ヵ月以降は 60%RHに固定) | PTP 包装 + アルミニウム袋 (シリカゲル入り) | 3年 6ヵ月 | 分解物 I 及び分解物 II がわずかに増加(規格内)し、崩壊時間がわずかに短く(規格内)だったが、他の試験項目は変化なし。 |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | PTP 包装 + アルミニウム袋 (シリカゲル入り) | 6ヵ月 | 分解物 I 及び分解物 II が増加(規格内)したが、他の試験項目は変化なし。 |

分解物 I : キナプリラート, 分解物 II : ピラジノイソキノリンエステル体

*1. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 類縁物質, 含量

*2. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 溶出試験, 類縁物質, 含量

(5) 元封開封後の安定性試験

| 保存条件 | | 剤形 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|----------------------|-----------------------------|-------------|-------------|--|
| 光*1 | 白色蛍光灯 (約 1,000lx) | 錠 5mg, 錠 10mg, 錠 20mg | PTP 包装 | 60万 lx・h | 変化なし |
| | | | ガラス シャーレ | 60万 lx・h | 変化なし |
| 湿度*1 | 25℃, 75%RH*2 | 錠 5mg, 錠 10mg, 錠 20mg | PTP 包装 | 6ヵ月 | 分解物 I が経時的に増加したが、規格内であった。 |
| | | | 褐色ガラス 容器 | 6ヵ月 | 分解物 I が増加し、錠 5mg は 4ヵ月後、錠 10mg は 6ヵ月後に規格値を超えた。 |

分解物 I : キナプリラート

*1. 試験項目: 外観, 崩壊試験, 硬度, 溶出試験, 類縁物質, 含量

*2. 塩化ナトリウム飽和溶液で調湿し、恒温器中に保存した。

(6) 分割後の安定性試験*1

| 保存条件 | | 剤形 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|------|---------------------------|
| 最悪条件 | 30℃, 92%RH*2,*3 | 錠 5mg, 錠 10mg, 錠 20mg | ポリエチレン ラミネート グラシン分包 | 14日 | 分解物 I が増加し、2 週間後に規格値を超えた。 |
| 中間条件 | 20℃, 75%RH*2 | | | 35日 | 分解物 I が増加したが、規格内であった。 |
| 室内放置 | 白色蛍光灯*2 (約 1,000lx) | | | 35日 | 分解物 I が増加したが、規格内であった。 |

分解物 I : キナプリラート

*1. 割線で分割し、分割後の全量につき、20 錠分ずつ分包した。

*2. 試験項目：外観, 類縁物質, 吸湿率, 含量

*3. 硝酸カリウム飽和溶液で調湿し、恒温器中に保存した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

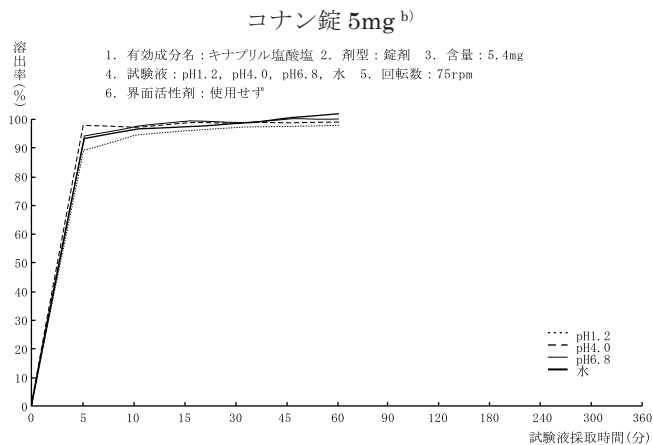
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

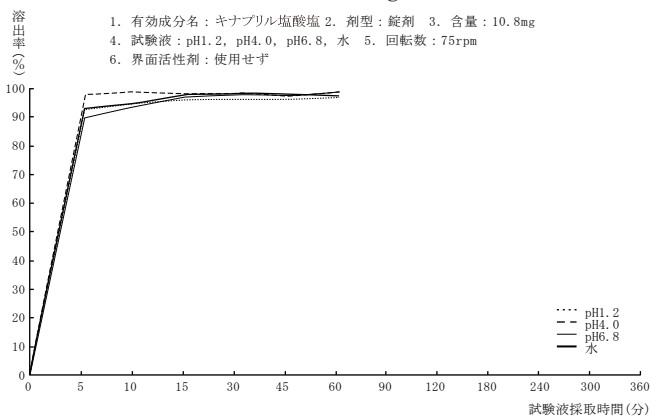
該当しない

7. 溶出性

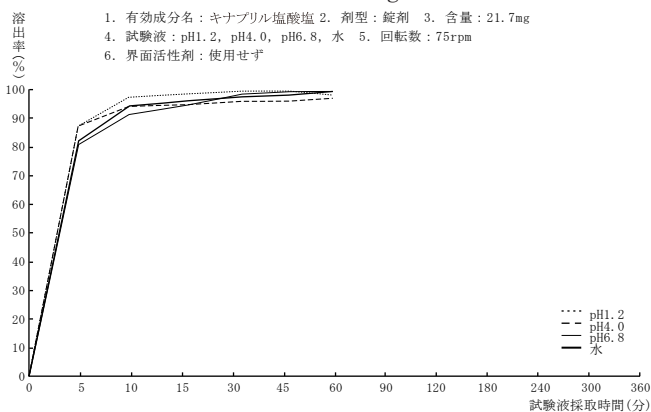
「日局」キナプリル塩酸塩錠の溶出性による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80% 以上である。



コナン錠 10mg^{b)}



コナン錠 20mg^{b)}



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「キナプリル塩酸塩錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「キナプリル塩酸塩錠」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ブチルの pH7.0 のリン酸塩緩衝液/液体
クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(1:1)溶液(1→
800)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：214nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

キナプリラート(分解物Ⅰ), ピラジノイソキノリンエステル体(分解物Ⅱ)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはキナプリルとして5～20mg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>

重篤な腎機能障害のある患者(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を超える場合)では、本剤は腎排泄性であり、また腎機能を低下させることがあるので低用量(例えば2.5mg)から投与を開始するか、もしくは投与間隔をのばすなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

重篤な腎機能障害のある患者では、本剤を投与することにより糸球体ろ過圧の低下により腎機能低下を起こすことがある。また、本剤は腎排泄性であるため、このような患者では、尿中排泄率が低下し活性代謝物の血中濃度が上昇するため過度の血圧低下を起こすことがある。(VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目「重要な基本的注意」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152施設で実施された二重盲検比較試験を含む評価対象例523例の臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1) 本態性高血圧症(軽症～中等症)^{1～7)}

軽症～中等症の本態性高血圧症に対する有効率(下降率)は73.8%(343例/465例)であり、また、二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

162例(除外例を含む)を対象とした1日1回2.5～20mgの漸増法投与による試験(併用療法及び単独療法)にて単独療法107例の累積下降率は、2.5mg 32%、5mg 53%、10mg 66%、20mg 76%であり、増量に伴う有効例の増加が認められた²⁾。

また、本剤は本態性高血圧症 56 例に対する 52 週間の長期投与においても、耐薬性の懸念が少ないことが示唆され、血圧は良好にコントロールされた⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはキナプリルとして 5～20mg 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 5mg から投与を開始することが望ましい。」である。

2) 重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症^{8,9)}

重症高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症を対象とする一般臨床試験の有効率は、それぞれ 78.1% (25 例/32 例)、73.1% (19 例/26 例)であった。

- 1) 荻原 俊男 他：薬理と治療 1991；19 (11)：4571-4584
- 2) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：17-40
- 3) 蔵本 築 他：医学のあゆみ 1994；169 (4)：369-406
- 4) 林 博史 他：Therapeutic Research 1993；14 (12)：5177-5186
- 5) 梶山 梧郎 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：105-116
- 6) 富田 公天 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：117-129
- 7) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：41-58
- 8) 吉永 馨 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：75-90
- 9) 藤島 正敏 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：59-74

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

< 1 回投与試験，2 回分割投与試験，反復投与試験¹⁰⁾ >

| | |
|------|--|
| 目的 | 健康成人におけるキナプリル単回投与及び反復投与の安全性の検討 |
| 対象 | 健康成人男子延べ 42 名 |
| 試験方法 | オープン試験 |
| 投与方法 | キナプリルとして 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg の各用量の 1 回投与，1 日量 20mg を 2 回分割投与並びに 10mg 1 日 1 回 7 日間投与 |
| 評価項目 | 血圧，脈拍，自覚症状，臨床検査，薬物動態 |
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 回投与試験(対象は各用量ともに 6 名)及び 2 回分割投与試験(対象 6 名)では、脱落中止例は皆無であった。反復投与試験の対象 6 名中 1 名において投与前の心電図Ⅲ誘導の陰性 T 波が試験 5 日目に深くなったため中止した。 ・ 血圧：1 回投与試験では 2.5mg を除く各用量において、血圧は投与 2～3 時間後に軽度ではあるが有意な低下を示した。血圧下降の程度は用量に依存せず、また血圧の推移パターンも用量間で有意差が認められなかった。20mg の 1 回投与と 2 回分割投与の比較では、収縮期血圧の推移には有意差は認められなかった。反復投与試験では、プラセボ投与時の対照血圧に比べて、有意な血圧変化は認められなかった。 ・ 脈拍：全用量において、脈拍は 6 時間後に増加した。これは、昼食摂取やその他の環境因子による生理的変動と考えられた。 ・ 自覚症状：全試験において、一過性に「立ちくらみ」ないし「めまい」が計 7 件、「頭痛」3 件、「ねむけ」「倦怠感」「軟便」が各 1 件発現した。 ・ 一般臨床検査：実施した臨床検査のうち、投与後に変動が一定で、かつ臨床的に異常と判定されたものはなかった。 <p>薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。</p> |

10) 柘山幸志郎 他：薬理と治療 1991；19（5）：1863-1894

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人にはキナプリルとして 5～20mg 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 5mg から投与を開始することが望ましい。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

<臨床用量の検討¹⁾>

| | |
|------|---|
| 目的 | 軽症・中等症の本態性高血圧症の患者を対象としてキナプリルの臨床用量を検討(降圧効果と安全性の検討) |
| 対象 | 軽症・中等症の本態性高血圧外来患者 49名 |
| 試験方法 | オープン試験 |
| 投与方法 | キナプリルとして 1.25～20mg を 1日1回朝食後, 10週間にわたり単独療法にて経口投与 |
| 評価項目 | 血圧, 脈拍数, 自覚症状, 臨床検査, 副作用 |
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・用量と降圧効果との関係は下降率で見ると 1.25mg/日 19%, 2.5mg/日 40%, 5mg/日 56%, 10mg/日 69%, 20mg/日 75%と用量依存性が認められ, 2.5～20mg/日の用量で十分な降圧効果が認められた。 ・副作用は 4例(8.2%)に認められ, その内訳は咳が 3例(6.1%), 咽喉不快感が 1例(2.0%)であった。このうち 1例は咳のため 2週間で中止した。臨床検査においては CK(CPK)の軽度上昇が 1例認められた。用量と副作用の発現率については, 特に用量依存性は認められなかった。 ・有用度については「有用」と主治医が判定した症例は 36例(77%)であった。 ・以上より本剤は軽症・中等症の本態性高血圧症に 1日1回単独療法で有用であり, 臨床用量は 2.5～20mg/日と推察された。 |

1) 荻原 俊男 他：薬理と治療 1991；19（11）：4571-4584

<至適用量の検討²⁾>

| | |
|------|---|
| 目的 | 軽症・中等症の本態性高血圧症の患者を対象として、キナプリル単独又は併用療法における有効性、安全性、至適用量を検討 |
| 対象 | 軽症・中等症の本態性高血圧症外来患者 |
| 試験方法 | オープン試験 |
| 投与方法 | キナプリルとして1日1回2.5～20mgを12週間投与した際の単独療法(108例)、及びチアジド系利尿薬又はその類似薬との併用療法(51例) |
| 評価項目 | 血圧、脈拍数、自覚症状、臨床検査、副作用 |
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 降圧効果は「判定不能」例を含む場合と除く場合のそれぞれで、単独療法が75.7%及び82.7%、併用療法が82.4%と85.7%であった。用量別累積降圧効果は「判定不能」を含む場合、単独療法では2.5mgで31.8%、5mgで53.3%、10mgで66.4%、20mgで75.7%であり、併用療法では2.5mgで35.3%、5mgで54.9%、10mgで70.6%、20mgで82.4%であり、用量相関が認められ、20mgまでの増量効果があった。 ・ 副作用の発現率は単独療法で10.2%、併用療法で5.9%であり、その大部分が咳の発現であった。概括安全度において「全く問題がない」と判定された症例の率は「判定不能」例を含む場合と除く場合のそれぞれで単独療法78.2%及び84.2%、併用療法88.2%及び90.0%であった。 ・ 以上の結果から、軽症・中等症の本態性高血圧症に対して、キナプリルは1日1回5～20mgの服薬で単独療法、及びチアジド系利尿薬又はその類似薬との併用療法において、優れた降圧効果を有することが明らかとなった。 |

2) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993；9 (Suppl. 7)：17-40

注 1) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはキナプリルとして5～20mg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5mgから投与を開始することが望ましい。」である。

注 2) 本剤と利尿降圧剤の併用は併用注意となっている。(降圧作用増強)

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験³⁾：

二重盲検比較試験(高血圧症)において本剤の有用性が確認されている。

3) 蔵本 築 他：医学のあゆみ 1994；169 (4)：369-406

3) 安全性試験⁷⁾ :

| | |
|------|--|
| 目的 | 長期投与における有効性, 安全性の検討 |
| 対象 | 軽・中等症の本態性高血圧症患者 56 例 |
| 試験方法 | オープン試験 |
| 投与方法 | キナプリルとして 2.5 ~ 20mg を 52 週間投与 |
| 評価項目 | 血圧, 脈拍数, 自他覚症状, 臨床検査, 副作用 |
| 結果 | 56 例中完了例は 50 例であった。中止例 3 例の理由は「咳(副作用)」「降圧効果不十分」「偶発症」であった(他に脱落例 3 例)。血圧は治療期間を通じて観察期に比し有意な低下を認めた。脈拍数は単独療法の治療期間中の 1 時点を除き, 有意な変動は認められなかった。長期投与により降圧効果が改善された症例の割合は単独療法 82.4%, 併用療法 68.2% であった。また, 投与量が治療期間中維持できた症例の割合は単独療法 94.1%, 併用療法は 81.8% であった。副作用は単独療法 5 例, 併用療法 2 例に認められ, 内訳は「咳」6 例と「ふらつき」1 例でキナプリルの長期投与をしても特異な所見は認められなかった。臨床検査については, 異常値発現が併用療法で 2 例(AST と LDH の上昇, LDH と血清 K 値の上昇)に認められたが, 特に臨床的に問題となる所見とは考えられなかった。 有用以上の有用率は単独療法 76.5%, 併用療法 59.1% であった。以上の結果から長期投与した場合でも十分な降圧効果を維持し, かつ安全性の高い薬剤であることが示唆された。 |

7) 蔵本 築 他 : 臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 41-58

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人にはキナプリルとして 5 ~ 20mg 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 5mg から投与を開始することが望ましい。」である。

4) 患者・病態別試験⁹⁾ :

| | |
|------|---|
| 目的 | 腎障害を伴う高血圧症に対するキナプリルの臨床的有用性の検討 |
| 対象 | 腎機能は正常であるが腎生検で慢性糸球体腎炎と診断された 13 例と腎機能異常を示す 13 例の高血圧症患者 |
| 試験方法 | オープン試験 |
| 投与方法 | キナプリルとして 2.5 ~ 20mg を 1 日 1 回投与(2.5mg より投与開始) |
| 評価項目 | 血圧, 脈拍数, 自他覚症状, 臨床検査値, 副作用 |
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> 降圧効果は 26 例中 19 例(73.1%)が「下降」と判定された。 用量別累積降圧効果の検討では 5mg 投与で 50% の下降率が示された。 概括安全度に何らかの問題があった症例は臨床検査値の異常を示した 3 例, 頭痛・フラフラ感・悪心の 1 例, 咳・倦怠感の 1 例, 悪心の 1 例の計 6 例で, 26 例中 20 例(76.9%)が「全く問題なし」と判定された。 以上よりキナプリルは 5 ~ 20mg 1 日 1 回服薬により, 軽症・中等症の本態性高血圧症と同様に, 腎障害を伴う高血圧症に対しても有用性の高い降圧薬と考えられた。 |

9) 藤島 正敏 他 : 臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 59-74

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはキナプリルとして 5～20mg 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 5mg から投与を開始することが望ましい。」である。

(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)：

① 使用成績調査

1995 年 10 月から 1999 年 3 月までの間に実施した使用成績調査の副作用発現症例率は 9.00% (553/6,146 例)で、主な副作用は咳(咳嗽を含む) 6.59% (405/6,146 例)、咽頭異和感 0.36% (22/6,146 例)、ふらつき(感) 0.33% (20/6,146 例)であり、副作用発現率及び発現した主な副作用は承認時までとほぼ同様の結果であった。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」参照。安全性集計対象例のうち使用理由が本剤の適応疾患である高血圧症以外であった症例及び全般改善度判定が判定不能又は不明であった症例を除いた 5,898 例を有効性集計対象とした。

有効性の評価は担当医師が降圧効果と自覚症状の推移を考慮し、「改善、不変、悪化」の 3 段階で判定した。「不変」又は「悪化」と判定された症例を無効症例として算出した無効率は 18.67% (1,101/5,898 例)であり、承認時までの第Ⅲ相試験(二重盲検群間比較試験)の無効率(血圧下降率による算出) 10.08% (12/119 例)に比し高かった。二重盲検群間比較試験では症例採用に際して血圧、重症度(WHO 病期分類)等に条件が設定されている。本調査においては同様の条件は設定していないので、同様の条件に合致する症例について無効率を算出したところ 12.80% (292/2,281 例)であった。また、有効性の評価を医師判定の改善度によらず、二重盲検群間比較試験と同様の血圧降下値で評価した場合の無効率は 11.62% (265/2,281 例)であり、いずれも承認時までの状況とほぼ同様の結果であった。

② 特別調査(肝機能障害、腎機能障害を有する患者に対する調査)

安全性集計対象症例 71 例[肝障害 39 例、腎障害 36 例(ただし、肝障害・腎障害 4 例を含む)]のうち、10 例 11 件に副作用を認めた(副作用発現症例率は 14.08%)。中等度の副作用として便秘、血中クレアチニン上昇を認めたが、この他はいずれも軽微であった。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」参照。有効性集計対象症例とした 69 例[肝障害 39 例、腎障害 34 例(ただし、肝障害・腎障害 4 例を含む)]について、観察期間中における本剤の有効性(全般改善度)を「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した。不変及び悪化を無効症例とし無効率を算出したところ、肝障害を合併した患者の無効率は 12.82% (5/39 例)、腎障害を合併した患者の

無効率は 26.47% (9/34 例)であった。このうち、悪化と評価された症例は 1 例のみ(血圧の低下例)で、この他はいずれも不変と評価された。

③ 特別調査(長期使用に関する調査)

副作用発現症例率は 39.38% (328/833 例)であり、承認時までの長期投与試験成績での 12.50% (7/56 例)及び使用成績調査結果での 9.00% (553/6,146 例)に比べ高かった。使用成績調査は副作用調査、本調査は有害事象調査であり、有害事象のうち因果関係を否定できないものを副作用として取り扱ったことが、副作用発現症例率が高くなった要因の一つと考えた。

また、長期使用により特異的に発現した副作用は認められなかった。安全性集計対象症例 833 例のうち、降圧効果判定結果が判定不能又は不明であった 149 例を除いた 684 例を有効性集計対象症例とした。有効性の評価は、担当医師が血圧の推移、併用薬剤の有無又は併用薬剤の増量・変更などを考慮し、「有効、やや有効、無効」の 3 段階(判定不能を含めず)で判定した。「無効」と判定された症例を無効症例として算出した無効率は 7.31% (50/684 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

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル, エナラプリルマレイン酸塩, イミダプリル塩酸塩, リシノプリル水和物など)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

本剤は経口投与後消化管より吸収され、活性代謝物であるキナプリラートに変換され、血中・血管壁等に存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)を強力かつ持続的に阻害する。そしてアンジオテンシンII産生阻害による昇圧系の抑制と、ブラジキニン不活性化阻害による降圧系の増強を介して降圧作用を示す。なお、本剤の降圧作用は、血漿よりも大動脈などの組織ACE阻害作用とより相関することがわかっている¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. ヒトでの作用

1) 降圧作用

本態性高血圧症患者に本剤を1日1回キナプリルとして2.5～10mg経口投与^{注)}し、循環動態に及ぼす影響を検討したところ血圧は有意に下降し、末梢血管抵抗は有意に減少した。この時、脈拍数、心拍出量及び左室駆出分画には変動は認められなかった¹²⁾。

2) 血圧の日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症患者に本剤を1日1回キナプリルとして5～20mg経口投与し、血圧日内変動を測定したところ、24時間安定した降圧効果を示し、その効果は夜間よりも昼間で強く、夜間に過度な降圧は認められなかった⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはキナプリルとして5～20mg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5mgから投与を開始することが望ましい。」である。

2. 動物での作用

降圧作用

1) 腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに単回経口投与したとき、作用発現が緩徐で、持続的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧に対する影響は極めて小さい。また、反復経口投与で、投与期間中、安定した降圧作用を示し、休薬による血圧のリバウンド現象は認められなかった¹³⁾。

- 2) Wistar ラットにおいて静脈内投与で、アンジオテンシン I による昇圧反応を用量依存的に抑制し、また、ブラジキニンによる降圧反応を用量依存的に増強させた¹⁴⁾。
- 3) 高血圧自然発症ラットにおいて利尿薬、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、 α_1 遮断薬などの作用機序の異なる降圧薬と経口投与で併用することにより、降圧作用の増強が認められている¹⁵⁾。

<参考>

ヒトの血漿 ACE に対する阻害作用 (*in vitro*)^{e)}

| | ACE 親和性の比較*1 | ACE 阻害作用の比較*2 |
|-----------|--------------|---------------|
| キナプリラート | 24.4 | 81.8 |
| エナラプリラート | 1 | 1 |
| ペリンドプリラート | 0.4 | 2.5 |
| カプトプリル | 0.7 | 0.2 |
| リシノプリル | 6.5 | 1 |
| シラザプリラート | 16.9 | 5.6 |
| ベナゼプリラート | 27.5 | 3.5 |

*1. ACE への結合を 50% 阻害する薬物濃度 (ID_{50} 値) から算出した値 (エナラプリラートを 1 とした場合)

*2. ACE 活性を 50% 阻害する薬物濃度 (IC_{50} 値) から算出した値 (エナラプリラートを 1 とした場合)

(3) 作用発現時間・持続時間：

本態性高血圧症患者に本剤を 1 日 1 回 5 ~ 20mg 経口投与し、血圧日内変動を測定したところ、24 時間安定した降圧効果を示し、その効果は夜間よりも昼間で強く、夜間に過度な降圧は認められなかった⁴⁾。

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

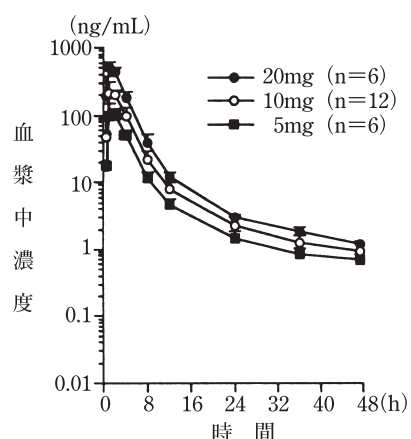
(2) 最高血中濃度到達時間：

健康成人にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 5～20mg)を1回経口投与したときの活性代謝物キナプリラートの血漿中濃度は投与後 1.3～1.6 時間で最高濃度に達した^{16, 17)}。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

健康成人にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 5～20mg)を空腹時に1回経口投与したときの活性代謝物キナプリラートの血漿中濃度は投与後 1.3～1.6 時間で最高血中濃度に達し、以後 2 相性の消失を示し、消失半減期は 18.8～22.5 時間であった^{16, 17)}。



健康成人男子にキナプリル塩酸塩を空腹時経口投与したときの
キナプリラート血漿中濃度

(平均値±標準偏差)

※10mg 投与は 2 回の試験をプールして示した。

健康成人男子にキナプリル塩酸塩を空腹時経口投与したときのキナプリラートの薬物動態値

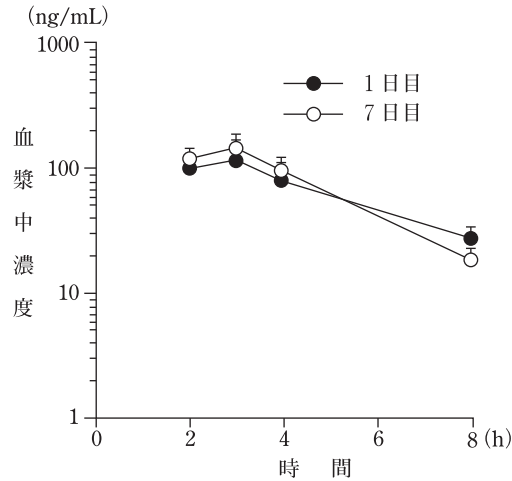
(平均値±標準偏差, n = 6,12)

| | 例数 | t_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) |
|------|----|------------------|----------------------|------------------|-------------------------------|
| 5mg | 6 | 1.5±0.5 | 113.2±41.5 | 22.5±3.0 | 527.8±102.7 |
| 10mg | 12 | 1.6±0.9 | 241.5±55.7 | 20.8±5.3 | 1006.9±103.4 |
| 20mg | 6 | 1.3±0.5 | 530.0±98.0 | 18.8±3.2 | 2064.0±373.0 |

方法：キナプリルとして 5, 10 及び 20mg を空腹時に単回経口投与
10mg 投与は 2 回の試験をプールして示した。

2) 反復投与

健康成人にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 10mg)を 1 日 1 回朝食後に反復経口投与したときの投与 1 日目と 7 日目の血漿中濃度推移はほぼ等しく, 薬物動態の変化及び蓄積性は認められなかった¹⁰⁾。



健康成人男子にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 10mg)を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与したときのキナプリラート血漿中濃度

(平均値±標準偏差, n = 5)

健康成人男子にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 10mg)を 1 日 1 回(朝食後), 7 日間反復経口投与したときのキナプリラートの薬物動態値

(平均値±標準偏差, n = 5)

| 投与日 | 薬物動態値 | | |
|------|---------------|-------------------|-------------------|
| | t_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC (ng · h/mL) |
| 1 日目 | 2.6±0.5 | 138.2±46.6 | 580.6±283.7 (0-∞) |
| 7 日目 | 2.6±0.9 | 170.0±36.6 | 663.1±77.1 (0-∞) |

3) 高齢者

<参考>外国人のデータ

非高齢者(17 ~ 31 歳)に比べ高齢者(65 ~ 82 歳)ではキナプリラートの C_{max} に差はないが, 最高血漿中濃度到達時間が遅延し, AUC が大きく, 消失速度定数が小さかった。この違いは, 高齢者ではキナプリラートへの加水分解速度及び消失速度が減少するためと考えられた¹⁹⁾。

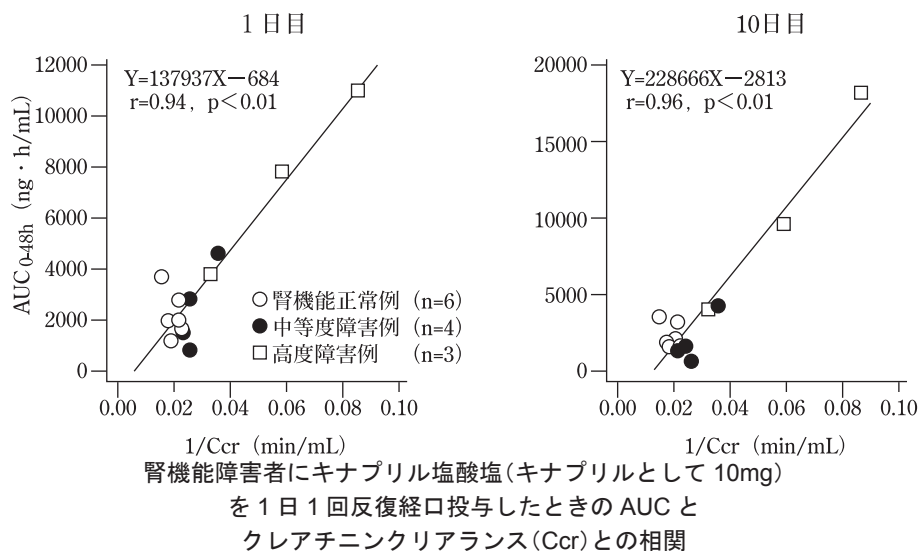
非高齢被験者及び高齢高血圧患者にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 40mg)を 1 日 1 回反復経口投与したときのキナプリラートの薬物動態値

(平均値(相対標準偏差), n = 15)

| 被験者 | | 薬物動態値 | | | |
|------|-------|---------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | | t_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC _{0~∞} (ng · h/mL) | λ (h ⁻¹) |
| 非高齢者 | 1 日目 | 1.4(43) | 1007(55) | 3198(55) | 0.44(21) |
| 高齢者 | 1 日目 | 1.9(42) | 990(37) | 5104(47) | 0.26(18) |
| 非高齢者 | 28 日目 | 1.3(37) | 1012(63) | 2911(48) | 0.47(17) |
| 高齢者 | 28 日目 | 1.6(35) | 1274(28) | 6352(36) | 0.27(21) |

4) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する高血圧症患者では、障害の程度(血清クレアチニン値)に伴ってキナプリラートの最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が増大し、AUCとクレアチニンクリアランスの逆数との間には有意な正相関がみられた¹⁸⁾。



腎機能障害者にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして10mg)を1日1回反復経口投与*したときのキナプリラートの薬物動態値

※2日目は休薬している。
(平均値±標準偏差)

| 投与日 | 障害度 | 例数 | 薬物動態値 | | | |
|------|-------------------|----|------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|
| | | | t_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{0\sim 48}$ (ng·h/mL) | CL_R (mL/min) |
| 1日目 | 正常 ^{a)} | 6 | 2.2±1.0 | 384±167 | 2155±877 | 28.3±16.4 |
| | 中等度 ^{b)} | 4 | 3.0±1.2 | 303±141 | 2390±1650 | 24.2±17.1 |
| | 高度 ^{c)} | 3 | 2.7±1.2 | 495±96 | 7452±3606 | 4.6 ^{d)} |
| 10日目 | 正常 ^{a)} | 6 | 2.8±1.9 | 347±138 | 2240±795 | 25.4±12.1 |
| | 中等度 ^{b)} | 4 | 2.0±0.0 | 251±132 | 1992±1460 | 33.2±23.5 |
| | 高度 ^{c)} | 3 | 3.3±1.2 | 581±122 | 10368±7041 | 5.8±3.8 |

a) : S-Cr1.5mg/dL未満, b) : S-Cr1.5mg/dL以上2.0mg/dL未満,
c) : S-Cr2.0mg/dL以上4.0mg/dL未満, d) : n=2

5) 肝障害を有する患者

<参考>外国人のデータ

肝障害者ではキナプリルからキナプリラートへの加水分解速度が減少し、キナプリラートの血漿中濃度が低下したが、キナプリラートの消失速度に変化はなかった²⁰⁾。

肝障害者にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 20mg)を単回経口投与したときのキナプリラートの薬物動態値

(平均値, n = 10)

| 薬物動態値 | 障害者(A) | 健康成人(B) | A/B |
|------------------------------|--------|---------|-----|
| t _{max} (h) | 3.1 | 1.7 | 1.8 |
| C _{max} (ng/mL) | 221 | 705 | 0.3 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 1558 | 3410 | 0.5 |

障害者の検査値(平均値(最低～最高値))

T-CHO : 180.2 (104.0 ~ 386.7) mg/dL

D-BIL : 2.49 (0.12 ~ 13.6) mg/dL

T-BIL : 5.16 (0.58 ~ 23.9) mg/dL

AST(GOT) : 110.8 (30 ~ 406) IU/L

ALT(GPT) : 69.7 (11 ~ 249) IU/L

Al-P : 156.1 (66 ~ 312) IU/L

γ-GTP : 271.1 (49 ~ 1212) IU/L

(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

キナプリルとして 10mg を健康成人男子に単回投与した場合, 食後投与では食前投与に比べてキナプリルの最高血漿中濃度到達時間(t_{max})の遅延(p<0.05), 血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₄)の減少(p<0.05), また, キナプリラートの C_{max} の低下(p<0.05)が認められたが, キナプリラートの AUC_{0-∞}及び 24 時間での尿中排泄率には有意差が認められなかった。¹⁰⁾

キナプリルの薬物動態値に及ぼす食事の影響

| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC ₀₋₄ (ng・h/mL) | 累積尿中排泄率 (% of dose/24 時間) |
|-------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 空腹時投与 | 221.3±143.5 | 0.9±0.6 | 332.6±166.2 | 4.8±2.7 |
| 食後投与 | 102.3±31.2 | 1.8±0.4 | 196.6±75.0 | 4.4±1.5 |

(平均値±標準偏差, 各群 n=6)

キナプリラートの薬物動態値に及ぼす食事の影響

| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 累積尿中排泄率 (% of dose/24 時間) |
|-------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 空腹時投与 | 384.9±170.2 | 1.7±0.5 | 1.4±0.2 | 1240.9±466.1 | 34.8±3.3 |
| 食後投与 | 199.6±24.4 | 2.2±1.0 | 1.7±0.4 | 860.4±180.1 | 39.4±7.5 |

(平均値±標準偏差, 各群 n=6)

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

- (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：

該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ²¹⁾

健康成人にキナプリラート単回静注及びキナプリル単回経口投与したときの薬物動態値

(平均値±標準偏差, n = 12)

| | キナプリラート静注 | | キナプリル経口 | |
|------------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | 2.5mg | 10mg | 2.5mg | 20mg |
| AUC _{0~∞} (ng・h/mL) | 580±147 | 2670±908 | 300±125 | 2443±1019 |
| F (%) | — | — | 51.7±15.4 | 45.9±11.2 |

- (4) 消失速度定数¹⁰⁾：

キナプリル塩酸塩を単回経口投与時のキナプリラートの Kel (h⁻¹)

キナプリルとして 10mg : 0.511±0.089 (平均値±標準偏差, n = 6)

キナプリルとして 20mg : 0.502±0.103 (平均値±標準偏差, n = 6)

- (5) クリアランス¹⁸⁾：

「1. 血中濃度の推移・測定法-(2)-3)」の項参照

- (6) 分布容積：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ²¹⁾

キナプリラート単回静注時の Vd (L)

2.5mg : 15.0±3.4 (平均値±標準偏差, n = 12)

10mg : 13.9±3.2 (平均値±標準偏差, n = 12)

- (7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ²²⁾

97.0 ~ 97.7% (キナプリル) (*in vitro*)

96.6 ~ 97.0% (キナプリラート) (*in vitro*)

3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

• 吸収部位²³⁾

¹⁴C 標識キナプリル塩酸塩はラットの小腸のほぼ全域で吸収され、胃からの吸収はわずかであった。

消化管結紮ループからの ¹⁴C 標識キナプリル塩酸塩の吸収率

(平均値±標準偏差, n = 4)

| 時間 (h) | 放射性物質吸収率 | | | | |
|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 胃 | 小腸 | | | |
| | | 十二指腸 | 上部 | 中部 | 下部 |
| 2 | 8.8±4.9 | 47.6±12.8 | 59.8±1.6 | 54.4±6.9 | 45.0±1.5 |

投与量 : 0.6mg/ループ

(投与量に対する%)

• 吸収率^{23, 24)}

ラット及びイヌに ¹⁴C 標識キナプリル塩酸塩 3mg/kg を経口投与したときの消化管からの吸収率は、経口と静脈内投与群の尿中排泄率の比からそれぞれ 64.6 及び 51.8% と算出された。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

雄ラット及び妊娠ラットに ¹⁴C 標識キナプリル塩酸塩 3mg/kg/日を経口投与したとき、脳組織への放射性物質の移行が確認された。脳/血漿中濃度比は雄ラットで 0.008 (単回投与の 0.5 時間後)²³⁾, 0.13 (21 日反復投与の 6 時間後)²⁵⁾, 妊娠ラットで 0.02 (単回投与の 0.5 時間後)であった²⁶⁾。

(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

妊娠ラットに ¹⁴C 標識キナプリル塩酸塩 3mg/kg を経口投与すると、放射性物質が胎児に移行したが、移行性は低かった²⁶⁾。

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C 標識キナプリル塩酸塩を経口投与したときの母体及び胎児組織内濃度

(投与量 : 3mg/kg, 平均値±標準偏差, n = 4)

| 組織 | 放射活性 ($\mu\text{g eq./g}$ or mL) | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------|-----------|
| | 0.5 時間後 | 6 時間後 | 24 時間後 |
| 母体 | | | |
| 血漿 | 3.35±1.12 | 0.15±0.04 | 0.05±0.01 |
| 血液 | 1.75±0.62 | 0.09±0.03 | 0.03±0.00 |
| 脳 | 0.08±0.03 | 0.02±0.01 | ND |
| 下垂体 | 1.57±0.71 | 0.35±0.31 | ND |
| 肺 | 2.89±0.76 | 1.37±0.44 | 0.72±0.04 |
| 胸腺 | 0.51±0.22 | 0.10±0.09 | 0.02±0.00 |
| 心臓 | 0.91±0.53 | 0.15±0.20 | 0.02±0.00 |
| 肝臓 | 10.61±2.29 | 2.40±1.47 | 0.26±0.03 |
| 腎臓 | 3.51±1.44 | 0.58±0.30 | 0.14±0.02 |
| 副腎 | 1.30±0.66 | 0.16±0.17 | 0.03±0.01 |
| 脾臓 | 0.45±0.12 | 0.07±0.02 | 0.03±0.00 |
| 膵臓 | 0.81±0.40 | 0.11±0.10 | 0.03±0.00 |
| 筋肉 | 0.25±0.10 | 0.06±0.05 | 0.01±0.00 |
| 脂肪 | 0.14±0.04 | 0.03±0.01 | ND |
| 甲状腺 | 0.88±0.17 | 0.14±0.08 | 0.05±0.01 |
| 気管 | 0.29±0.10 | 0.08±0.03 | 0.03±0.00 |
| 顎下腺 | 0.90±0.46 | 0.15±0.13 | 0.03±0.01 |
| リンパ節 | 0.69±0.28 | 0.12±0.09 | 0.03±0.00 |
| 皮膚 | 0.38±0.14 | 0.06±0.01 | 0.02±0.00 |
| 動脈壁 | 0.59±0.29 | 0.14±0.09 | 0.06±0.01 |
| 卵巣 | 0.84±0.30 | 0.09±0.02 | 0.04±0.00 |
| 子宮 | 0.61±0.19 | 0.09±0.04 | 0.06±0.01 |
| 乳腺 | 0.40±0.16 | 0.09±0.06 | 0.02±0.00 |
| 羊水 | 0.03±0.01 | 0.02±0.01 | 0.02±0.01 |
| 胎盤 | 0.40±0.10 | 0.09±0.02 | 0.07±0.01 |
| 胎児 | | | |
| 血液 | 0.03±0.01 | 0.03±0.01 | 0.02±0.00 |
| 脳 | 0.01±0.00 | 0.02±0.01 | 0.01±0.00 |
| 心臓 | 0.03±0.01 | 0.04±0.01 | ND |
| 肺 | 0.03±0.01 | 0.05±0.02 | 0.03±0.01 |
| 肝臓 | 0.02±0.01 | 0.05±0.01 | 0.02±0.00 |
| 腎臓 | 0.03±0.01 | 0.07±0.01 | 0.03±0.00 |
| 胎児内分布率* | ND | 0.010 | 0.008 |

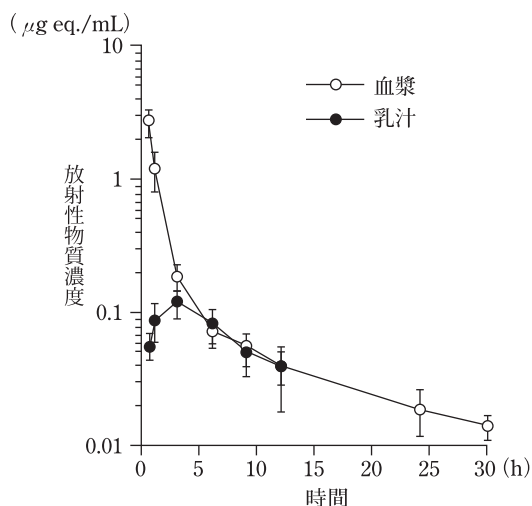
* : 胎児 1 匹あたりの投与量に対する % (平均値, n = 8) ND : 検出限界以下

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

授乳期のラットに ^{14}C 標識キナプリル塩酸塩 3mg/kg を経口投与すると、乳汁中放射性物質濃度は投与後 3 時間に最高濃度に達し、以後、血漿中放射能濃度とほぼ同じ速度で消失した²⁶⁾。



授乳期ラットに ^{14}C 標識キナプリル塩酸塩を経口投与したときの乳汁及び血漿中放射性物質濃度

(投与量: 3mg/kg , 平均値±標準偏差, $n = 8$)

<参考>外国人でのデータ²⁷⁾

キナプリル塩酸塩(キナプリルとして 20mg)を単回経口投与したとき、投与後 4 時間以内に母乳から検出された。

(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²³⁾

雄ラットに ^{14}C 標識キナプリル塩酸塩 3mg/kg を経口投与すると投与後 0.5 時間後の臓器・組織内放射線量は、肝、血漿、腎、血液及び肺が高かった。以後、各組織内の放射線量は消失し、投与後 72 時間では、肺、肝及び腎にのみわずかに検出された。

雄ラットに ^{14}C 標識キナプリル塩酸塩を経口投与したときの臓器・組織内放射活性

(投与量 : 3mg/kg, 平均値±標準偏差, n = 4)

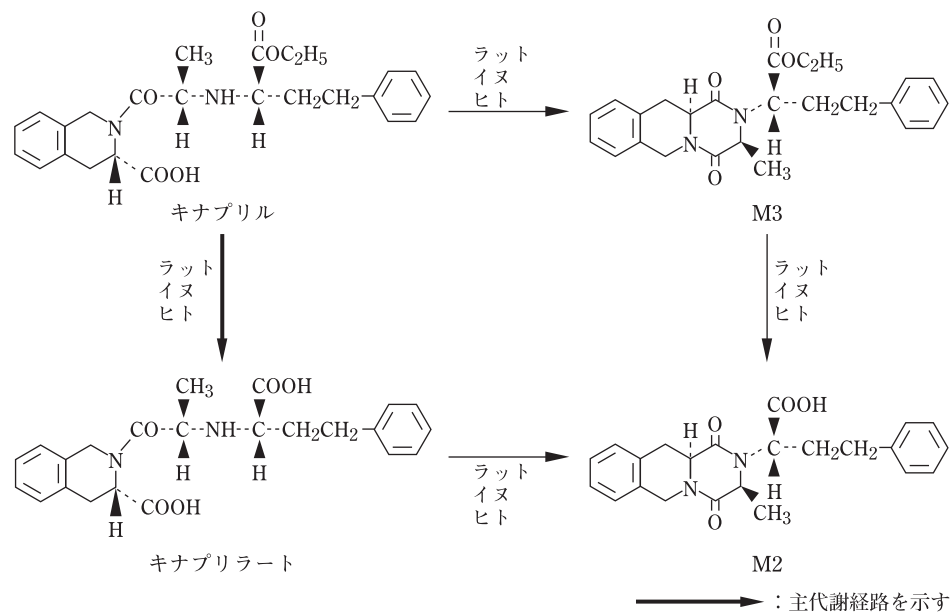
| 組織 | 放射活性 ($\mu\text{g eq. of quinapril/g or mL}$) | | | |
|------|---|-----------|-----------|-----------|
| | 0.5 時間後 | 6 時間後 | 24 時間後 | 72 時間後 |
| 血漿 | 3.56±1.05 | 0.08±0.03 | 0.01±0.00 | ND |
| 血液 | 2.07±0.63 | 0.05±0.01 | ND | ND |
| 脳 | 0.03±0.01 | ND | ND | ND |
| 下垂体 | 0.59±0.14 | ND | ND | ND |
| 肺 | 1.42±0.18 | 0.74±0.06 | 0.29±0.04 | 0.16±0.04 |
| 胸腺 | 0.16±0.03 | ND | ND | ND |
| 心臓 | 0.37±0.12 | 0.02±0.00 | ND | ND |
| 肝臓 | 6.11±0.25 | 0.28±0.12 | 0.03±0.01 | 0.02±0.01 |
| 腎臓 | 3.08±0.64 | 0.14±0.03 | 0.04±0.01 | 0.02±0.01 |
| 副腎 | 0.35±0.07 | ND | ND | ND |
| 脾臓 | 0.21±0.05 | 0.03±0.01 | ND | ND |
| 膵臓 | 0.38±0.08 | 0.04±0.01 | ND | ND |
| 筋肉 | 0.19±0.04 | 0.02±0.00 | ND | ND |
| 脂肪 | 0.14±0.04 | ND | ND | ND |
| 睾丸 | 0.13±0.03 | 0.03±0.01 | ND | ND |
| 副睾丸 | 0.27±0.06 | 0.03±0.00 | ND | ND |
| 甲状腺 | 0.37±0.20 | ND | ND | ND |
| 気管 | 0.26±0.31 | ND | ND | ND |
| 顎下腺 | 0.41±0.16 | 0.05±0.01 | 0.02±0.00 | ND |
| リンパ節 | 0.30±0.03 | 0.03±0.00 | ND | ND |
| 皮膚 | 0.31±0.09 | 0.03±0.01 | 0.01±0.00 | ND |
| 動脈壁 | 0.44±0.16 | 0.05±0.01 | ND | ND |

ND : 検出限界以下

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

キナプリル塩酸塩の主代謝経路は, ヒト, ラット及びイヌのいずれにおいても, 脱エチル化により活性代謝物キナプリラートを生成する経路であった。また, 閉鎖反応により M2 及び M3 を生成する経路も認められた。



キナプリル塩酸塩の推定代謝経路

(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 :

キナプリラート : 脱エチル化により活性代謝物キナプリラートを生成する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ¹⁶⁾ :

健康成人男子にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 10mg)を空腹時経口投与したときのキナプリル及び代謝物の薬物動態値

(平均値±標準偏差, n = 6)

| 化合物 | 薬物動態値 | | | |
|---------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | t_{\max} (h) | C_{\max} (ng/mL) | AUC(ng · h/mL) | $t_{1/2z}$ (h) |
| キナプリル | 0.9±0.6 | 36.5±15.2 | 73.2±17.3(0 ~ 12h) | — |
| キナプリラート | 2.0±1.1 | 230.9±68.4 | 1012.1±94.2(0 ~ ∞) | 19.0±2.9 |
| M2 | 2.0±1.1 | 14.2±1.5 | 60.0±6.7(0 ~ 12h) | — |
| M3 | 1.8±1.2 | 2.2±0.6 | 9.2±2.5(0 ~ 8h) | — |

— : 算出せず

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

尿中及び糞便中(外国人のデータを含む)

(2) 排泄率：

健康成人男子にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして 2.5～20mg)を1回経口投与したとき48時間までの尿中にはキナプリル、キナプリラートの他、閉環代謝物であるM2及びM3がそれぞれ投与量の3.8～6.0, 29.4～40.4, 4.0～5.3及び2.0～2.4%排泄され、これらの総和は投与量の41.6～50.6% (2.5～10mg投与)であった^{16, 17)}。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはキナプリルとして5～20mg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5mgから投与を開始することが望ましい。」である。

健康成人男子にキナプリル塩酸塩を空腹時及び食後経口投与したときの尿中排泄率
(平均値±標準偏差, n = 6)

| 化合物 | 尿中排泄率(0～48時間) | | | | | |
|---------|---------------|-----------|----------|--------------------|----------|--------------------|
| | 空腹時投与 | | | 食後投与 | | |
| | 2.5mg | 5mg | 10mg | 10mg ^{a)} | 20mg | 10mg ^{a)} |
| キナプリル | 4.4±1.2 | 4.1±1.2 | 3.8±0.8 | 6.0±1.3 | 5.6±1.8 | 4.9±1.2 |
| キナプリラート | 29.4±4.4 | 40.4±6.2 | 34.7±2.6 | 35.3±1.6 | 33.7±3.4 | 30.5±2.6 |
| M2 | 5.3±0.9 | 4.0±0.5 | 4.7±1.2 | — | — | — |
| M3 | 2.4±0.7 | 2.1±0.8 | 2.0±0.8 | — | — | — |
| 計 | 41.6±4.9 | 50.6±7.14 | 45.2±2.6 | — | — | — |

a)：同一被験者，—：測定せず (投与量に対する%)

健康成人男子にキナプリル塩酸塩(キナプリルとして10mg)を1日1回(食後)、7日間反復経口投与したときの尿中排泄率¹⁰⁾
(平均値±標準偏差, n = 5)

| 投与日 | 尿中排泄率(0～24時間) | |
|-----|---------------|-----------|
| | キナプリル | キナプリラート |
| 1日目 | 7.2±2.7 | 30.1±12.4 |
| 7日目 | 7.7±1.6 | 31.2±7.5 |

(投与量に対する%)

<参考>外国人のデータ

健康成人に¹⁴C標識キナプリル塩酸塩20mgを経口投与したときの投与後7日以内の尿及び糞便中に、投与した放射能のそれぞれ62.9%及び38.3%が排泄された。

(3) 排泄速度：

(2)排泄率を参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

血液透析及び腹膜透析はキナプリル及びキナプリラートの排泄にほとんど影響しない²⁸⁾。

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)
〔高度の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) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (2) ACE 阻害剤ではキナーゼが抑制される結果, ブラジキニンが蓄積し血管透過性を増加させ, 血管浮腫を発症すると考えられている。ACE 阻害剤に起因する血管浮腫の頻度はかなり低い, すべての ACE 阻害剤で発症の可能性があり, かつ本症は患者を死に至らしめる危険がある。
- (3) アフエレーシスとは血液をいったん体外から取り出して, その中の液体成分や, 液体成分に含まれる物質, 血球, 血小板などを分離したり量を減らしたりした上で再び体内に戻す方法であり, 陰性に荷電した吸着材により血中キニン系の代謝が亢進して, ブラジキニン産生が増大する。したがって ACE 阻害剤服用患者にアフエレーシスを施行した場合, ACE 阻害剤の作用でブラジキニンの分解が抑制されているため, 血中ブラジキニン濃度が更に上昇しアナフィラキシーショックを起こす危険がある^{d)}。また機序として

デキストラン硫酸セルロースカラムを通過した血液では、ブラジキニン濃度が上昇することが報告されている^{o)}。

- (4) AN69 膜という多価イオン体により血中キニン系の代謝が亢進し、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する考察もあるが、いまだ明らかではない^{d)}。
- (5) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (6) 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

- (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) 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)

<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) 腎障害を伴う高血圧症患者を対象としたキナプリル 10mg 投与による薬物動態試験において, 腎機能正常例(血清クレアチニン値 $1.2 \pm 0.1 \text{mg/dL}$, クレアチニンクリアランス $54.5 \pm 8.5 \text{mL/分}$)と中等度の腎機能障害のある患者(血清クレアチニン値 $1.7 \pm 0.1 \text{mg/dL}$, クレアチニンクリアランス $39.8 \pm 7.4 \text{mL/分}$)の薬物動態値に差は認められなかったが, 高度の腎機能障害のある患者(血清クレアチニン値 $2.9 \pm 0.9 \text{mg/dL}$, クレアチニンクリア

ランス $20.3 \pm 10.2 \text{ mL/分}$) の場合、腎機能障害例が腎機能正常例に比し、定常状態において 1.7 倍高い C_{max} を示した。したがって、重篤な腎機能障害のある患者には、通常量の最低用量の半量(2.5mg)から投与を開始するか、投与間隔をのばすなど経過を十分に観察しながら慎重に投与し、効果と安全性を確認しながら適宜用量を増減する。

(4)「高齢者への投与」の項参照

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 $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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。
- (4) 本剤の投与によって、特に次の患者では、**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。
 - 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
- (5) 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。**
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

<解説>

- (1) 2000 年 6 月に日本高血圧学会より発行された「高血圧治療ガイドライン 2000 年版」で「両側性腎動脈狭窄」に対する ACE 阻害剤の使用が禁忌とされたことより、「両側性腎動脈狭窄のある患者」は「慎重投与」の項のままとするが、「重要な基本的注意」の項に「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」と併記し「両側性腎動脈狭窄」に対しては、実質的に原則禁忌の扱いとされた。

また、「片腎で腎動脈狭窄のある患者」についても ACE 阻害剤投与により、急速に腎機能を悪化させるおそれがあることから、両側性腎動脈狭窄のある患者と同様の対応をすべきであるとされた。(平成 13 年 5 月 31 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡)

- (2) 2000 年 6 月に日本高血圧学会より発行された「高血圧治療ガイドライン 2000 年版」で「高カリウム血症」に対する ACE 阻害剤の使用が禁忌とされたことにより、「慎重投与」の項に「高カリウム血症の患者」を追記するとともに「重要な基本的注意」の項で、高カリウム血症の患者に対しては、「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」と併記され、実質的に原則禁忌の扱いとされた。(平成 13 年 5 月 31 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡)
- (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) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤において 1), 2), 3), 4) の患者に投与したとき、一過性の急激な血圧低下が報告されている。したがって、他剤同様、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。
- (5) 本剤の降圧作用に基づくめまい等が観察されている。
- (6) 過度の血圧低下をまねくおそれがある。

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エレーシスの施行 (リポソーバー、イムソーバ TR, セルソーバ) | ショックを起こすことがある。 | 陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更に本剤がブラジキニンの代謝を抑制するため、ブラジキニンの血中濃度が上昇し、ショックを誘発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を用いた透析 (AN69) | アナフィラキシーを発生することがある。 | AN69 膜という多価イオン体により血中キニン系の代謝が亢進しブラジキニン産生の増大をもたらし、更に ACE 阻害剤によりブラジキニン代謝が妨げられて、ブラジキニンの蓄積をもたらすと考えられているが、明らかではない。 |

<解説>

高分子キノーゲンは陰性に荷電した吸着材の表面に接着して X II 因子と結合し、X II 因子が活性型 X II 因子に変換される。活性型 X II 因子はプレカリクレインをカリクレインに変換し、カリクレインは高分子キノーゲンからブラジキニンを産生する。ACE 阻害剤服用患者にアフエレーシスを施行した場合、ACE 阻害剤の作用でブラジキニンの分解が抑制されているため、血中ブラジキニン濃度が更に上昇し、アナフィラキシーショックを起こす危険がある^{d)}。

なお、リポソーバーとイムソーバ TR は血漿中の病因物質を、セルソーバは血液中の白血球を除去する吸着器である。

「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、トリアムテレン等) カリウム製剤 | 高カリウム血症、不整脈があらわれることがある。 | 本剤はアンジオテンシン II 生成抑制により、アルドステロン分泌を低下させ、Na イオンを排泄、K イオンを保持する。特に腎機能障害のある患者では注意すること。 |

| | | |
|---|--|--|
| 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。 | |
| 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) | 本剤初回投与後, 一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため, 投与は少量より開始すること。 | 利尿降圧剤によるナトリウム排泄によって, レニン-アンジオテンシン系が亢進されているため, 本剤によりアンジオテンシンⅡの産生が抑制され, 降圧作用が増強すると考えられている。 |
| 炭酸リチウム | 外国において, 他の ACE 阻害剤(カプトプリル, エナラプリルマレイン酸塩, リシノプリル)との併用により, リチウム中毒(運動失調, 振戦, 下痢, 脱水状態, 低血圧, 乏尿)が報告されているので, リチウムと併用する場合は, 血中のリチウム濃度に注意する。 | 機序は確立されていない。 |
| テトラサイクリン | テトラサイクリンの効果を減弱する。 | 賦形剤として本剤に含有されている炭酸マグネシウムがテトラサイクリンと難溶性のキレートを形成することによってテトラサイクリンの吸収低下が起これると考えられる。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン等) | 降圧作用が減弱すると報告がある。 | 非ステロイド性消炎鎮痛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。 |

| | | |
|------------------------|---|---|
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等) | 腎機能障害を引き起こす可能性がある。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。 | 非ステロイド性消炎鎮痛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。 |

<解説>

- ・ **カリウム保持性利尿剤, カリウム製剤**：アンジオテンシンⅡは動脈系に作用し血圧を上昇させる一方、副腎ではアルドステロン分泌を促進する。アルドステロンは腎の遠位尿細管に作用して、ナトリウムを再吸収させるとともにカリウムを排泄させる。したがって、ACE阻害剤によるアンジオテンシンⅡ産生の低下に伴うアルドステロン分泌の低下が、血清カリウム値の上昇を引き起こす可能性がある。特に腎機能低下時、カリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤を本剤と併用した時に血清カリウム値が上昇しやすく、注意が必要である^{g, h)}。
- ・ **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**：利尿降圧剤の併用時には血圧低下が増強されることがあり、特に初回併用時に眠気、ふらつき、失神を引き起こすことがある。利尿剤により体液量が減少するとレニン・アンジオテンシン系が活性化されるので、ACE阻害剤を併用すると急激な血圧低下が起こることがあるⁱ⁾。
- ・ **リチウム製剤**：明確な機序は不明。リチウムは主に腎で排泄され、その排泄は糸球体ろ過と近位尿細管でのナトリウム再吸収に依存している。したがって、ACE阻害剤とリチウムを併用する場合は、血清リチウム濃度を定期的にモニターする必要がある。また、特に腎不全、心不全、循環血漿量が減少している患者では、より注意が必要であるⁱ⁾。
- ・ **テトラサイクリン**：賦形剤として本剤に含有されている炭酸マグネシウムがテトラサイクリンと難溶性のキレートを形成することによってテトラサイクリンの吸収低下が起こると考えられている。
- ・ **非ステロイド性消炎鎮痛剤**：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ⁱ⁾。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り腎機能が悪化するとの報告^{j)}や、ケトプロフェンとキナプリルの併用により急性腎障害を来したとの報告^{m)}がある。

- ・ **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：

承認時までの調査(承認時)

総症例数 605 例中 64 例(10.58%) 75 件の副作用が報告されている。主な副作用は咳 42 例(6.94%)、悪心 5 例(0.83%)、頭痛 3 例(0.50%)等であった。臨床検査値異常は CK(CPK)の上昇 1.59% (7 例/439 例)、LDH の上昇 1.45% (8 例/551 例)、血清カリウム上昇 1.27% (7 例/552 例)、ALT(GPT)の上昇 1.09% (6 例/552 例)等がみられた。

市販後の使用成績調査(再審査終了時)

総症例数 6,146 例中、553 例(9.00%) 646 件の副作用が報告された。主な副作用は咳 405 例(6.59%)、咽頭異和感 22 例(0.36%)、ふらつき 20 例(0.33%)、めまい 15 例(0.24%)等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 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、適切な処置を行うこと。
また、腹痛を伴う腸管の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、適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎不全**(頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **高カリウム血症**(頻度不明)：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **膵炎**(頻度不明)：膵炎があらわれることがあるので、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)～4)本剤投与により関連性が否定できない血管浮腫,急性腎不全,高カリウム血症,膵炎の副作用の報告が集積されている。

(3) その他の副作用：

| 種類 | 頻度 | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|--------------------|------------------------------|------------|--|-----------|
| 腎臓 | | | BUN,血清クレアチニンの上昇 | |
| 過敏症 ^{注1)} | | | | 発疹,痒痒,蕁麻疹 |
| 血液 | 顆粒球減少 | | 赤血球,ヘモグロビン,ヘマトクリット値,リンパ球の減少,白血球の増多 | |
| 精神神経系 | | | 頭痛,めまい,ふらつき,耳鳴,立ちくらみ,もやもや感 | |
| 消化器 | 下痢,口内炎 | | 悪心,嘔吐,便秘,胸やけ,胃部不快感,腹痛 | 食欲不振 |
| 循環器 | 胸痛 | | 動悸 | 過度の血圧低下 |
| 肝臓 | γ -GTPの上昇 | | AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, LDHの上昇 | |
| 呼吸器 | 咳 ^{注2)} ,痰,息苦しさ,咽頭炎 | | 咽喉不快感,咽頭異和感 | |
| その他 | 浮腫,味覚異常,尿酸上昇,発熱,低血糖 | | 顔面潮紅,倦怠感,気分不良,冷汗,のどの渇き,しびれ,血清カリウム,CK(CPK)の上昇 | |

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) 5%以上

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 承認時までの調査における項目別副作用発現頻度

| | 承認時までの状況 |
|-------------------|------------------|
| 調査症例数 | 605 |
| 副作用発現症例数 | 64 |
| 副作用発現件数 | 75 |
| 副作用発現症例率(%) | 10.58 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数(%) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 11 (1.82) |
| 頭痛 | 3 (0.50) |
| 下肢しびれ感 | 1 (0.17) |
| めまい | 1 (0.17) |
| 立ちくらみ | 1 (0.17) |
| ふらつき(感) | 2 (0.33) |
| ふらふら(感) | 2 (0.33) |
| もやもや感 | 1 (0.17) |
| 聴覚・前庭障害 | 2 (0.33) |
| 耳鳴 | 2 (0.33) |
| 消化管障害 | 13 (2.15) |
| 悪心 | 5 (0.83) |
| 嘔吐 | 1 (0.17) |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.17) |
| 胸やけ | 1 (0.17) |
| 胃部違和感 | 1 (0.17) |
| 上腹部痛 | 1 (0.17) |
| 便秘 | 2 (0.33) |
| 胃不快感 | 1 (0.17) |
| 心拍数・心リズム障害 | 1 (0.17) |
| 動悸 | 1 (0.17) |
| 呼吸器系障害 | 44 (7.27) |
| 咽頭異和感 | 1 (0.17) |
| 咳 | 42 (6.94) |
| 咽喉頭異物感 | 1 (0.17) |
| 一般的全身障害 | 4 (0.66) |
| 冷汗 | 1 (0.17) |
| 倦怠(感) | 1 (0.17) |
| 気分不良 | 1 (0.17) |
| 潮紅〔顔面〕 | 1 (0.17) |

2) 承認時までの調査におけるにおける臨床検査値異常

臨床検査値での異常変動の主なものは CK(CPK)の上昇 1.59% (7例/439例), LDH の上昇 1.45% (8例/551例), 血清カリウム上昇 1.27% (7例/552例), ALT(GPT)の上昇 1.09% (6例/552例)等であった。

| | 検査項目 | 例数(%) |
|------------|------------|--------------|
| 血液 | 赤血球減少 | 2/541 (0.37) |
| | ヘモグロビン減少 | 2/541 (0.37) |
| | ヘマトクリット値減少 | 2/541 (0.37) |
| | 白血球増多 | 2/541 (0.37) |
| | リンパ球減少 | 2/479 (0.42) |
| | 好中球増多 | 1/479 (0.21) |
| | 単球減少 | 1/479 (0.21) |
| | 好酸球増多 | 1/477 (0.21) |
| | 肝臓 | LDH 上昇 |
| ALT(GPT)上昇 | | 6/552 (1.09) |
| AST(GOT)上昇 | | 4/552 (0.72) |
| Al-P 上昇 | | 3/551(0.54) |
| 腎臓 | BUN 上昇 | 4/553 (0.72) |
| | 血清クレアチニン上昇 | 4/553 (0.72) |
| | 尿酸上昇 | 2/546 (0.37) |
| その他 | CK(CPK)上昇 | 7/439 (1.59) |
| | 血清カリウム上昇 | 7/552 (1.27) |
| | CRP 上昇 | 1/311 (0.32) |

3) 市販後調査における項目別副作用発現頻度

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|--------------|--------|-------|-------|-------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 調査症例数 | 6,146 | 39 | 36 | 833 |
| 副作用の発現症例数 | 553 | 4 | 6 | 328 |
| 副作用の発現件数 | 646 | 5 | 6 | 465 |
| 副作用の発現症例率(%) | 9.00 | 10.26 | 16.67 | 39.38 |

| 器官別大分類 | 発現症例数(発現率) |
|--------|------------|
| 副作用名 | 発現件数(発現率) |

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|-------------------|---------------------|------|-----|------------------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 8 (0.13) | — | — | 5 (0.60) |
| 日光過敏症 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 湿疹 | 2 (0.03) | — | — | — |
| かゆみ | 2 (0.03) | — | — | 1 (0.12) |
| そう痒感 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 皮膚そう痒症 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 発疹 | 3 (0.05) | — | — | — |
| 皮疹 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 薬疹 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 皮膚色素沈着 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 筋・骨格系障害 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 背(部)痛 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 60 (0.98) | — | — | 22 (2.64) |
| 嘔声 | 2 (0.03) | — | — | — |
| 眩暈 | 1 (0.02) | — | — | — |
| もうろう状態 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 意識低下 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 頭痛 | 8 (0.13) | — | — | 6 (0.72) |
| 頭重(感) | 8 (0.13) | — | — | 3 (0.36) |
| 口角部しびれ(感) | 1 (0.02) | — | — | — |
| 舌しびれ | — | — | — | 1 (0.12) |
| しびれ(感) | — | — | — | 1 (0.12) |
| 四肢しびれ(感) | — | — | — | 1 (0.12) |
| 手足のしびれ(感) | 1 (0.02) | — | — | — |
| 知覚障害 | — | — | — | 1 (0.12) |
| めまい | 15 (0.24) | — | — | 2 (0.24) |
| 頭のふらつき | — | — | — | 1 (0.12) |
| 立ちくらみ | 5 (0.08) | — | — | 2 (0.24) |
| ふらつき(感) | 20 (0.33) | — | — | 4 (0.48) |
| ふらふら(感) | 8 (0.13) | — | — | — |
| めまい感 | — | — | — | 1 (0.12) |
| ふわふわ(感) | — | — | — | 1 (0.12) |
| もやもや感 | 3 (0.05) | — | — | — |

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | |
| 自律神経系障害 | — | — | — | 4 (0.48) |
| 失神発作 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 動悸 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 発赤 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 視覚障害 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 眼瞼痙攣 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 聴覚・前庭障害 | 3 (0.05) | — | — | 1 (0.12) |
| 耳鳴 | 3 (0.05) | — | — | 1 (0.12) |
| 精神障害 | 4 (0.07) | — | — | — |
| 注意力低下 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 悪夢 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 抑うつ状態 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 精神神経障害 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 消化管障害 | 15 (0.24) | — | 1 (2.78) | 14 (1.68) |
| 胃炎 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 歯肉変色 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 嘔気 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 悪心 | 2 (0.03) | — | — | 3 (0.36) |
| むかつき | — | — | — | 1 (0.12) |
| 嘔吐 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 下痢 | 2 (0.03) | — | — | — |
| 口内炎 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 咽喉乾燥 | 2 (0.03) | — | — | 1 (0.12) |
| 口渇 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 歯肉腫脹 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 胸やけ | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 食欲不振 | 1 (0.02) | — | — | 2 (0.24) |
| 食欲減退 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 舌炎 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 胃不快感 | 5 (0.08) | — | — | 2 (0.24) |
| 上腹部痛 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 腹部膨満 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 便秘 | 2 (0.03) | — | 1 (2.78) | 2 (0.24) |
| 歯肉痛 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 肝臓・胆管系障害 | 9 (0.15) | 2 (5.13) | — | 16 (1.92) |
| 肝機能障害 | 3 (0.05) | — | — | 3 (0.36) |
| 肝障害 | 2 (0.03) | — | — | 1 (0.12) |
| AST(GOT)上昇 | 2 (0.03) | 1 (2.56) | — | 7 (0.84) |
| ALT(GPT)上昇 | 4 (0.07) | — | — | 7 (0.84) |
| ビリルビン値上昇 | — | — | — | 1 (0.12) |
| γ-GTP 上昇 | 1 (0.02) | 2 (5.13) | — | 7 (0.84) |
| 代謝・栄養障害 | 12 (0.20) | — | 2 (5.56) | 47 (5.64) |
| ALP 上昇 | — | — | — | 5 (0.60) |

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|-------------------|---------------------|----------|-----------------|--------------------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | |
| LDH 上昇 | — | — | — | 7 (0.84) |
| CK(CPK)上昇 | — | — | — | 8 (0.96) |
| 高カリウム血症 | 3 (0.05) | — | 1 (2.78) | — |
| 血清カリウム上昇 | 4 (0.07) | — | — | 2 (0.24) |
| 血糖上昇 | — | — | — | 6 (0.72) |
| 血清コレステロール上昇 | 1 (0.02) | — | — | 5 (0.60) |
| 高尿酸血症 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 血中尿酸上昇 | — | — | — | 12 (1.44) |
| 低血糖 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 血中コレステロール低下 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 血清総蛋白減少 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 尿糖 | — | — | — | 1 (0.12) |
| HDL 上昇 | — | — | — | 1 (0.12) |
| グリコヘモグロビン上昇 | — | — | — | 5 (0.60) |
| 高クロール血症 | — | — | 1 (2.78) | — |
| トリグリセライド上昇 | 3 (0.05) | — | — | 6 (0.72) |
| HDL コレステロール低下 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 心・血管障害(一般) | 5 (0.08) | — | — | 9 (1.08) |
| 起立性低血圧 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 失神発作 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 心不全 | — | — | — | 1 (0.12) |
| うっ血性心不全 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 低血圧 | 3 (0.05) | — | — | 1 (0.12) |
| 血圧低下 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 下腿浮腫 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 心胸比増大 | — | — | — | 3 (0.36) |
| 心拍数・心リズム障害 | 13 (0.21) | — | — | 5 (0.60) |
| 期外収縮 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 心房性期外収縮 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 右脚ブロック | — | — | — | 1 (0.12) |
| 動悸 | 10 (0.16) | — | — | — |
| 心室性不整脈 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 心房細動 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 頻脈 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 血管(心臓外)障害 | 2 (0.03) | — | — | 8 (0.96) |
| くも膜下出血 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 脳梗塞 | 1 (0.02) | — | — | 4 (0.48) |
| 脳出血 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 小脳出血 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 一過性(脳)虚血発作 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 呼吸器系障害 | 419 (6.82) | — | 2 (5.56) | 211 (25.33) |
| 咽頭炎 | — | — | — | 1 (0.12) |

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|------------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | |
| 咽頭異常感 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 咽頭異和感 | 22 (0.36) | — | — | 7 (0.84) |
| 咽頭痛 | 1 (0.02) | — | — | 3 (0.36) |
| 咽頭不快感 | 6 (0.10) | — | — | 2 (0.24) |
| 咽頭閉塞感 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 喀痰増加 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 痰 | 2 (0.03) | — | — | 2 (0.24) |
| 血痰 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 気管支炎 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 気管支喘息 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 呼吸困難 | 1 (0.02) | — | — | 2 (0.24) |
| 咳(咳嗽を含む) | 405 (6.59) | — | 2 (5.56) | 204 (24.49) |
| 鼻炎 | — | — | — | 1 (0.12) |
| くしゃみ発作 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 咽喉頭異物感 | 14 (0.23) | — | — | 2 (0.24) |
| 赤血球障害 | — | — | — | 12 (1.44) |
| 貧血 | — | — | — | 3 (0.36) |
| 赤血球減少 | — | — | — | 2 (0.24) |
| ヘマトクリット値減少 | — | — | — | 7 (0.84) |
| ヘモグロビン減少 | — | — | — | 6 (0.72) |
| ヘモグロビン血症 | — | — | — | 1 (0.12) |
| ヘマトクリット値増加 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 白血球・網内系障害 | — | — | — | 4 (0.48) |
| 白血球減少(症) | — | — | — | 1 (0.12) |
| 白血球増多(症) | — | — | — | 3 (0.36) |
| 泌尿器系障害 | 10 (0.16) | 2 (5.13) | 1 (2.78) | 23 (2.76) |
| 血中クレアチニン上昇 | 3 (0.05) | — | 1 (2.78) | 7 (0.84) |
| 急性腎不全 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| 顕微鏡的血尿 | — | — | — | 2 (0.24) |
| 腎機能悪化 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 腎機能障害 | 2 (0.03) | — | — | 2 (0.24) |
| 腎障害 | — | — | — | 3 (0.36) |
| 尿蛋白増加 | — | — | — | 4 (0.48) |
| 排尿困難 | 1 (0.02) | — | — | 1 (0.12) |
| BUN 上昇 | 2 (0.03) | 2 (5.13) | — | 8 (0.96) |
| 尿素窒素上昇 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 頻尿 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 一般的全身障害 | 23 (0.37) | — | — | 11 (1.32) |
| 顔面浮腫 | 4 (0.07) | — | — | 1 (0.12) |
| 眼瞼腫脹 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 顔面腫脹感 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 胸痛 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 胸部圧迫感 | 1 (0.02) | — | — | — |

| 調査の種類 | 使用成績調査 | 特別調査 | | |
|--------|---------------------|------|-----|----------|
| | | 肝障害 | 腎障害 | 長期使用 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | |
| 胸部不快感 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 死亡 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 冷汗 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 倦怠(感) | 3 (0.05) | — | — | 1 (0.12) |
| 気分不良 | 3 (0.05) | — | — | 2 (0.24) |
| 精力減退 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 浮腫 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 顔のほてり | 1 (0.02) | — | — | — |
| 顔面潮紅 | 7 (0.11) | — | — | — |
| のぼせ(感) | 1 (0.02) | — | — | — |
| 下肢浮腫 | 2 (0.03) | — | — | — |
| 手掌浮腫 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 熱感 | 1 (0.02) | — | — | — |
| 手足の腫脹 | — | — | — | 1 (0.12) |
| 突然死 | — | — | — | 1 (0.12) |

(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 :

1) 承認時における要因別副作用発現頻度

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現症例率(%) |
|------------|--------|-----|--------------|-----------------|
| 性 | 男 | 283 | 24 | 8.5 |
| | 女 | 322 | 40 | 12.4 |
| 年齢 | 39歳以下 | 41 | 5 | 12.2 |
| | 40～49歳 | 122 | 7 | 5.7 |
| | 50～59歳 | 198 | 25 | 12.6 |
| | 60～64歳 | 109 | 11 | 10.1 |
| | 65～69歳 | 84 | 10 | 11.9 |
| | 70～74歳 | 44 | 5 | 11.4 |
| | 75歳以上 | 7 | 1 | 14.3 |
| 発現時 投与量 | 1.25mg | 49 | 2 | 4.1 |
| | 2.5mg | 370 | 19 | 5.1 |
| | 5.0mg | 461 | 30 | 6.5 |
| | 10.0mg | 312 | 12 | 3.8 |
| | 20.0mg | 133 | 1 | 0.8 |
| 合併症 | 無 | 312 | 38 | 12.2 |
| | 有 | 293 | 26 | 8.9 |

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常, 成人にはキナプリルとして5～20mg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5mgから投与を開始することが望ましい。」である。

2) 使用成績調査における要因別副作用発現頻度

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現症例率(%) |
|-------------------|----------|-------|--------------|-----------------|
| 性 | 男 | 2,873 | 214 | 7.45 |
| | 女 | 3,273 | 339 | 10.36 |
| 年齢 | 20歳未満 | 1 | — | — |
| | 20～29歳 | 17 | 1 | 5.88 |
| | 30～39歳 | 109 | 9 | 8.26 |
| | 40～49歳 | 632 | 56 | 8.86 |
| | 50～59歳 | 1,317 | 126 | 9.57 |
| | 60～64歳 | 839 | 75 | 8.94 |
| | 65～79歳 | 2,586 | 243 | 9.40 |
| | 80歳以上 | 645 | 43 | 6.67 |
| 使用理由 | 高血圧症 | 6,132 | 549 | 8.95 |
| | その他 | 14 | 4 | 28.57 |
| 診療区分 | 入院 | 190 | 19 | 10.00 |
| | 外来 | 5,682 | 515 | 9.06 |
| | 入院・外来 | 273 | 19 | 6.96 |
| | 不明・未記載 | 1 | — | — |
| 重症度 (WHO 病期分類) | 第Ⅰ期 | 3,569 | 333 | 9.33 |
| | 第Ⅱ期 | 1,470 | 136 | 9.25 |
| | 第Ⅲ期 | 1,098 | 84 | 7.65 |
| | 不明・未記載 | 9 | — | — |
| 投与量 (1日投与最大) | ～5mg | 595 | 62 | 10.42 |
| | ～10mg | 5,018 | 449 | 8.95 |
| | ～20mg | 529 | 42 | 7.94 |
| | 20mg超 | 4 | — | — |
| 総投与量 (累積) | ～140mg | 6,146 | 181 | 2.95 |
| | ～280mg | 5,928 | 120 | 2.02 |
| | ～560mg | 5,551 | 125 | 2.25 |
| | ～1,120mg | 4,528 | 62 | 1.37 |
| | 1,120mg超 | 1,239 | 16 | 1.29 |
| | 不明・未記載 | — | 49 | — |
| 投与期間 (累積) | ～7日 | 6,146 | 66 | 1.07 |
| | ～14日 | 6,091 | 103 | 1.69 |
| | ～28日 | 5,945 | 115 | 1.93 |
| | ～42日 | 5,639 | 88 | 1.56 |
| | ～56日 | 5,314 | 52 | 0.98 |
| | 56日超 | 4,859 | 80 | 1.65 |
| | 不明・未記載 | — | 49 | — |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現症例率(%) |
|--------|--------|-------|--------------|-----------------|
| 併用薬剤 | 有 | 4,522 | 417 | 9.22 |
| | 無 | 1,623 | 136 | 8.38 |
| | 不明・未記載 | 1 | — | — |
| 合併症 | 有 | 4,119 | 391 | 9.49 |
| | 無 | 2,026 | 162 | 8.00 |
| | 不明・未記載 | 1 | — | — |

(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) **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、適切な処置を行うこと。
また、腹痛を伴う腸管の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、適切な処置を行うこと。

その他の副作用＜抜粋＞

| 種類 \ 頻度 | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|-------------------|------------|----------|-----------|
| 過敏症 ^{注)} | | | 発疹、痒疹、蕁麻疹 |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、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こと及び一般的に高齢者では、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)ことから、高齢者に使用する場合は、低用量(例えば 5mg/日)から投与を開始するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

なお、国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は、135例中16例にみられた。このうち、75歳以上の高齢者に投与された例数は7例であり、副作用は1例に悪心がみられた。

＜解説＞

高齢者(65歳以上75歳未満)と非高齢者(65歳未満)で、降圧効果、概括安全度及び有用度に大きな差は認められていない。

しかし、本剤は主として腎臓から排泄されるので、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こと及び一般的に高齢者では、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)ことから、高齢者に使用する場合は、低用量(例えば 5mg/日)から投与を開始するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

<解説>

- (1) 国内において妊婦へのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与による胎児への影響が疑われる症例の報告、海外において妊婦にアンジオテンシン変換酵素阻害剤及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が使用されるケースの増加、胎児への影響に関する文献報告^{26)~28)}があることから、他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤と同様に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。
妊娠中期及び末期に他の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り、その発現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作用が考えられる。また、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、降圧剤が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²⁶⁾がある。
- (2) ヒト母乳中への移行が報告されていることより、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²⁷⁾。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-4-(3)」参照)

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

<解説>

本剤は小児を対象とした臨床試験を実施していないことより、平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づき、臨床試験データが十分でない場合に準じて記載している。

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

<参考>

米国の添付文書には次のとおり記載されている⁹⁾。

マウス及びラットにおいて、1,440～4,280mg/kgのキナプリル投与により、多くの死亡が認められた。

キナプリルの過量投与の治療法について、具体的情報は得られていない。推定される臨床症状は重症な低血圧に起因する症状である。

キナプリル及びその代謝物の血清中濃度の臨床検査による測定は広く利用されておらず、またそのような測定は、いずれにせよキナプリルの過量投与の管理に有効であることは確認されていない。

キナプリル及びその代謝物の排泄を促進させる生理学的処置(例えば尿のpHを変化させるような処置)があることを示唆するようなデータは得られていない。血液透析及び腹膜透析は、キナプリル及びキナプリラートの除去にほとんど効果がない。キナプリルの過量投与において、アンジオテンシンⅡは特異的な拮抗剤及び解毒剤になるだろうと考えられるが、アンジオテンシンⅡは一部の研究施設以外では実質上入手できない。キナプリルの血圧低下作用は血管拡張及び有効な血流量減少によって起こるため、生理食塩液の点滴投与が適切である。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

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>

外国において、インスリン又は経口糖尿病剤の投与中に ACE 阻害剤を投与すると低血糖が起こりやすい(インスリンに対する感受性が増強する)との報告がある^{r)}。

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 :

キナプリルは、血圧低下作用、カラゲニン足浮腫増強作用、心拍数の増加及び慢性腎不全ラットにおける尿中蛋白排泄量の増加の抑制を示した以外は、一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系、消化器系、心機能(心拍出量、左心室内圧、左心室内圧拡張終期圧、左心室内圧最大上昇速度及び心拍数)及び泌尿器系に特記すべき作用を示さなかった。なお、*in vitro*の試験では、活性代謝物であるキナプリラートをを用いた。

(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 :

急性毒性試験^{29~31)}

(LD₅₀, mg/kg)

| 投与経路 | 使用動物 | ラット | | イヌ | |
|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | | 4,280 | 3,541 | > 500 | > 500 |
| 静脈内 | | 157.5 | 107.2 | — | — |

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性試験

ラットに 50, 250, 500mg/kg を 3 ヶ月間経口投与した試験では、50mg/kg 以上で体重の増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少、CK(CPK)値の増加、心臓重量の減少等がみられたことから、無毒性量は 50mg/kg 未満と判断された³²⁾。

イヌに 25, 125, 250mg/kg を 3 ヶ月間経口投与した試験では 25mg/kg で散発的な摂餌量減少、心拍数の増加及び腎臓傍系球体細胞のレニン顆粒の増加等がみられたことから、無毒性量は 25mg/kg 未満と判断された³³⁾。

2) 慢性毒性試験

ラットに 10, 50, 100mg/kg を 12 ヶ月間経口投与した試験では、10mg/kg 以上で摂餌量の軽度の減少、心重量の減少、腎臓傍糸球体装置の肥大と増生、腎臓傍糸球体装置及び小葉間動脈の顆粒の増加がみられた。無毒性量が求められていないため、最高用量をキナプリル塩酸塩 10mg/kg/日とし、以下の用量を 2.5 及び 0.5mg/kg/日に設定して追加試験を行った。10mg/kg/日で体重増加抑制(投与 17 日目から 63 日目)、尿蛋白の減少傾向(投与 6 ヶ月目、12 ヶ月目)、腎糸球体輸入動脈壁の肥厚(投与 12 ヶ月後)が認められたことから、無毒性量は 2.5mg/kg/日と判断された^{34, 35)}。

イヌに 10, 50, 100mg/kg を 12 ヶ月間経口投与した試験では、10mg/kg 以上で腎臓傍糸球体細胞のレニン顆粒の増加がみられ、無毒性量が求まらず回復性も検討されていなかったため、追加試験では最高用量をキナプリル塩酸塩 10mg/kg/日とし、2.5 及び 0.5mg/kg/日の用量を設定し、投与期間を 12 ヶ月、その後、休薬期間を 3 ヶ月設けた。10mg/kg/日で腎臓傍糸球体細胞のレニン顆粒の増加がみられたが、3 ヶ月間の休薬により回復し、無毒性量は 2.5mg/kg/日と判断された^{36, 37)}。

(3) 生殖発生毒性試験：

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット, キナプリル塩酸塩 10, 30, 100mg/kg, 経口)においては、親動物の生殖機能への影響及び胎児の発生・発育への影響は 100mg/kg で認められなかった³⁸⁾。
- 2) 胎児器官形成期投与試験(ラット, キナプリル塩酸塩 10, 30, 100mg/kg, 経口及びウサギ, キナプリル塩酸塩 1, 3, 10mg/kg, 経口)においては、ラットで 100mg/kg で親動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、ウサギで 3mg/kg 以上の摂餌量の減少がみられたが、それ以外は、ラット及びウサギで親動物の生殖機能及び胎児の発生・発育、更にラットでは出生児の成長・機能発達等への影響は認められなかった^{39, 40)}。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット, キナプリル塩酸塩 0.3, 1, 3, 10, 30mg/kg, 経口)においては、3mg/kg 以上で親動物の摂餌量の減少及び出生児の体重増加抑制、30mg/kg で出生児の痛覚反応時間の短縮がみられたが、その他出生児への影響は認められなかった⁴¹⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモットを用いた IgG 抗体産生能試験及びマウスを用いた IgE 抗体産生能試験で抗原性は認められなかった^{42, 43)}。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細菌を用いた点突然変異試験では陰性であった。また、培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験でも陰性であった。染色体異常試験で構造異常を有する細胞数のわずかな

増加(最高 5.5%)がみられたが,その頻度の低いこと及び高濃度のため,生物学的に重要な変化ではないと判断された。また,マウスを用いた小核試験では小核誘発能はみられなかった^{44~48)}。

3) がん原性

マウス及びラットにおいて,がん原性は認められなかった⁴⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

湿気を避けて保存, 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

(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-(4)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

コナン錠 5mg：100錠(10錠×10)

コナン錠 10mg：100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50), 500錠(バラ)

コナン錠 20mg：100錠(10錠×10)

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), シリカゲル+アルミニウム袋(アルミニウムラミネート)+紙箱

バラ包装：着色ポリエチレン容器, シリカゲル, ポリプロピレンキャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

カプトプリル

エナラプリルマレイン酸塩

イミダプリル塩酸塩

ベナゼプリル塩酸塩

アラセプリル他

9. 国際誕生年月日

1989年3月14日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1995年6月30日

承認番号：コナン錠 5mg 20700AMZ00552000

コナン錠 10mg 20700AMZ00553000

コナン錠 20mg 20700AMZ00554000

11. 薬価基準収載年月日

1995年8月25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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年12月19日

内容：医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1995年6月30日～2001年6月29日(終了)

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 |
|-----------|----------------|---------------------------|---------------|
| コナン錠 5mg | 102854603 | 2144010F1029 | 610407142 |
| コナン錠 10mg | 102855303 | 2144010F2025 | 610407143 |
| コナン錠 20mg | 102856003 | 2144010F3021 | 610407144 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 荻原 俊男 他：薬理と治療 1991 ; 19 (11) : 4571-4584
- 2) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 17-40
- 3) 蔵本 築 他：医学のあゆみ 1994 ; 169 (4) : 369-406
- 4) 林 博史 他：Therapeutic Reseach 1993 ; 14 (12) : 5177-5186
- 5) 梶山 梧郎 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 105-116
- 6) 富田 公天 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 117-129
- 7) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 41-58
- 8) 吉永 馨 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 75-90
- 9) 藤島 正敏 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 59-74
- 10) 柗山幸志郎 他：薬理と治療 1991 ; 19 (5) : 1863-1894
- 11) Kaplan, H.R. et al. : Angiology 1989 ; 40 (4) : 335-350
- 12) 築山久一郎 他：臨床医薬 1993 ; 9 (8) : 1775-1782
- 13) 矢岡 修 他：日薬理誌 1993 ; 102 : 35-45
- 14) 矢岡 修 他：コナン文献集(基礎) 1995 ; 56-61
- 15) 矢岡 修 他：コナン文献集(基礎) 1995 ; 62-69
- 16) 柗山幸志郎 他：臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl. 7) : 3-16
- 17) 東 純一 他：コナン臨床文献集 1995 ; 161 - 178
- 18) 小野山 薫 他：臨床と研究 1993 ; 70 (8) : 2593-2601
- 19) 田辺三菱製薬(株) : キナプリル塩酸塩の薬物動態に関わる資料 1 (社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株) : キナプリル塩酸塩の薬物動態に関わる資料 2 (社内資料)
- 21) Breslin, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 36 : 414-421
- 22) 田辺三菱製薬(株) : キナプリル塩酸塩の薬物動態に関わる資料 3 (キナプリル及びキナプリラートの蛋白結合を測定するための平衡透析法の開発と応用)(社内資料)
- 23) 西峯 秀夫 他：薬物動態 1994 ; 9 (6) : 820-834
- 24) 西峯 秀夫 他：薬理と治療 1994 ; 22 (7) : 3087-3093
- 25) 西峯 秀夫 他：薬理と治療 1994 ; 22 (7) : 3077-3085
- 26) 田辺三菱製薬(株) : ¹⁴C 標識塩酸キナプリルのラットにおける経口投与時の胎盤, 胎児及び乳汁移行(社内資料)
- 27) Begg, E.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; 51 : 478-481
- 28) PHYSICIANS' DESK REFERENCE 59th ed., THOMSON PDR 2005 : 2579-2581
- 29) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 の雌雄ラットにおける経口投与による急性毒性試験(社内資料)
- 30) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 の雌雄ラットにおける静脈内投与による急性毒性試験(社内資料)

- 31) 田辺三菱製薬(株) : Quinapril hydrochloride のイヌにおける単回経口投与毒性試験(社内資料)
- 32) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 の雌雄ラットにおける 13 週間経口毒性試験(社内資料)
- 33) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 のビーグル犬における 13 週間経口投与毒性試験(社内資料)
- 34) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 のラットにおける 52 週間経口毒性試験及び 104 週間がん原性試験-52 週間要約報告(社内資料)
- 35) 岡崎 修三 他 : 応用薬理 1993 ; 46 (3) : 121-138
- 36) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 のビーグル犬における 52 週間経口投与毒性試験(社内資料)
- 37) 鈴木 泰二 他 : 応用薬理 1993 ; 46 (3) : 139-165
- 38) 今西 雅典 他 : 応用薬理 1993 ; 46 (2) : 67-74
- 39) 今西 雅典 他 : 応用薬理 1993 ; 46 (3) : 197-210
- 40) 米山 充 他 : 応用薬理 1995 ; 49 (4) : 457-463
- 41) 今西 雅典 他 : 応用薬理 1995 ; 49 (4) : 465-478
- 42) 田辺三菱製薬(株) : Quinapril のモルモットにおける IgG 抗体産生能試験(社内資料)
- 43) 田辺三菱製薬(株) : Quinapril のマウスにおける IgE 抗体産生能試験(社内資料)
- 44) 田辺三菱製薬(株) : Quinapril の細菌を用いる復帰突然変異試験(社内資料)
- 45) 田辺三菱製薬(株) : チャイニーズ・ハムスター肺細胞を用いる CI-906 の *in vitro* 点突然変異試験(社内資料)
- 46) 田辺三菱製薬(株) : チャイニーズ・ハムスター卵巣(CHO)細胞における CI-906 の *in vitro* 姉妹染色分体交換(SCE)試験(社内資料)
- 47) 田辺三菱製薬(株) : V79 チャイニーズハムスター肺細胞における CI-906 の *in vitro* での染色体異常試験(社内資料)
- 48) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 のマウス小核試験(社内資料)
- 49) 田辺三菱製薬(株) : CI-906 のマウス及びラットにおけるがん原性試験(社内資料)

2. その他の参考文献

- a) Nakajima, T. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992 ; 19 : 102-107
- b) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 2006 ; 25 : 140-141
- c) Johnston, C.I. et al. : J. Hypertens. 1988 ; 6 (Suppl. 3) : 17-22
- d) 小嶋 俊一 : Clinical Engineering 2004 : 181-186
- e) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 1993 ; No.122 : 2-5
- f) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 1992 ; No.115 : 7-8
- g) Textor, S.C. et al. : Am. J. Med. 1982 ; 73 : 719-725
- h) Burnakis, T.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1984 ; 144 : 2371-2372

- i) Mignat, C. et al. : Drug Safety 1995 ; 12 (5) : 334-347
- j) Savage, R. : Drugs Aging 2005 ; 22(3) : 185-200
- k) Elliott, W. J. : J. Clin. Hypertens. 2006 Oct ; 8(10) : 731-737
- l) Gómez-Moreno G. et al. : Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009 ; 14(2) : E81-89
- m) Badid, C. et al. : Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1997 ; 16 : 55-57
- n) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451
- o) Branch, R.L. et al. : Adverse drug reaction bulletin 2007 ; 246 : 943-946
- p) Bowen, M.E. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2008 ; 198 : 291.e1-291.e5
- q) Product Information : Accupril (Quinapril Hydrochloride Tablets), Pfizer 2012 ; 1-14
- r) 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

Acuitel (Pfizer, フランス), Accupro (Pfizer, イギリス, スイス), Accupro (Godecke, ドイツ), Accupril (Pfizer, アメリカ)等が発売されている(2013年3月現在)。

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・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常, 成人にはキナプリルとして5~20mg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5mgから投与を開始することが望ましい。

米国における発売状況

| | |
|-------|---|
| 販売名 | ACCUPRIL |
| 会社名 | Parke-Davis Div of Pfizer Inc |
| 発売年 | 1991年 |
| 剤形・規格 | フィルムコーティング錠・5mg, 10mg, 20mg, 40mg |
| 効能・効果 | 高血圧症: 単独又はサイアザイド系利尿剤と併用することができる。 心不全: 利尿剤あるいはジギタリスによる通常の治療に併用投与する。 |
| 用法・用量 | ・高血圧症 単独療法: 利尿剤の投与を受けていない患者への本剤初回投与量は, 1日1回10mg又は20mgが推奨されている。用量はピーク時(投与2~6時間後)及びトラフ時(投与前)に測定した血圧により調整しなければならない。一般に, 用量の調節は, 少なくとも2週間に1回の割合で行うべきである。ほとんどの患者では, 1日あたり20, 40又は80mgの用量を必要とし, 1日1回投与又は1日2分割で投与する。1日1回投与を受けた患者の中には, 次回投与時に近づくに従って降圧効果が低下することがある。このような患者では, 用量の増量又は1日2回投与が妥当である。一般に, 40~80mgの用量及び分割投与が, 次回投与直前でも, ある程度の効果を示す。 利尿剤との併用投与: 本剤の単独投与で血圧が十分にコントロールされない場合には, 利尿剤を併用してもよい。現在利尿剤投与を受けている患者では, 本剤の初回投与後に, 症候性の低血圧が生じることがある。低血圧の発現を抑制するために, 本剤投与を開始する2~3日前に, 可能であれば, 利尿剤の投与を中止すべきである。その後, 本剤単剤で血圧がコントロールされないようであれば, 利尿剤投与を再開しなければならない。利尿剤投与を中止できない場合には, 本剤の初回用量5mgを投与し, 血圧が安定するまで数時間に亘り十分に観察すること。用量はその後最適な用量に調節する。 |

| 用法・用量 | <p>腎機能障害：薬物動態データによると、キナプリラートの見かけ上の排泄半減期は、クレアチニンクリアランスが減少するにつれて、延長することが示唆された。腎機能障害患者から得た臨床及び薬物動態データに基づく推奨開始用量は以下のとおりである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス</th> <th>最大推奨開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 60mL/min</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>30～60mL/min</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>10～30mL/min</td> <td>2.5mg</td> </tr> <tr> <td>< 10mL/min</td> <td>適正データ無し</td> </tr> </tbody> </table> | クレアチニンクリアランス | 最大推奨開始用量 | > 60mL/min | 10mg | 30～60mL/min | 5mg | 10～30mL/min | 2.5mg | < 10mL/min | 適正データ無し |
|---|--|--------------|----------|------------|------|-------------|-----|-------------|-------|------------|---------|
| | クレアチニンクリアランス | 最大推奨開始用量 | | | | | | | | | |
| > 60mL/min | 10mg | | | | | | | | | | |
| 30～60mL/min | 5mg | | | | | | | | | | |
| 10～30mL/min | 2.5mg | | | | | | | | | | |
| < 10mL/min | 適正データ無し | | | | | | | | | | |
| <p>用量はその後最適な用量に調節しなければならない。</p> <p>高齢者 (65 歳以上)：高齢者へ投与する本剤の推奨される初回用量は 1 日 1 回 10mg で、その後最適な用量に調節する。</p> <p>・ 心不全</p> <p>本剤は、利尿剤及び/又はジギタリスなどの通常の治療に加える補助療法として併用される。推奨開始用量は、1 日 2 回 5mg 投与である。この投与により心不全の症状が改善されることがあるが、運動持続時間の延長には、一般により高用量が必要であった。したがって、本剤の初回用量がよく忍容された場合には、1 週間間隔で用量を調節するが、好ましくない低血圧、起立性低血圧又は高室素血症が発現するまで、又は通常 2 回に分割して 1 日 20 ～ 40mg に達するまで調節をおこなう。本剤の初回用量投与後少なくとも最初の 2 時間、低血圧又は起立性低血圧の有無について、患者を注意深く観察しなければならない。仮りに認められれば、血圧が安定するまで観察を続ける。用量調節の早期に、低血圧、起立性低血圧又は高室素血症が発現した場合には、一層注意深い用量調節を避けてはならない。併用利尿剤の用量を減量することも考慮しなければならない。</p> | | | | | | | | | | | |

DailyMed [ACCUPRIL- quinapril hydrochloride tablet, film coated (Parke-Davis Div of Pfizer Inc), 2016 年 4 月改訂 (<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=63cf5651-d52c-4d27-9fd4-ed9cd9724dff>> 2017 年 1 月 18 日アクセス)より]

英国における発売状況

| | |
|-------|--|
| 販売名 | Accupro |
| 会社名 | Pfizer Limited |
| 発売年 | 不明 |
| 剤形・規格 | 錠・5mg, 10mg, 20mg フィルムコーティング錠・40mg |
| 効能・効果 | <p>高血圧 本態性高血圧の全段階における治療。Accupro は高血圧の患者において単剤療法又は利尿薬との併用療法で有効である。</p> <p>うっ血性心不全 利尿薬及び/又は強心配糖体との併用投与によるうっ血性心不全の治療。Accupro によるうっ血性心不全の治療は、常に厳重な医学的監視下で開始すること。</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>用法・用量 (抜粋)</p> | <p>経口投与</p> <p>成人 高血圧 単剤療法： 合併症のない高血圧では、推奨初回用量は1日1回10mgである。臨床応答を見ながら用量を漸増(用量調節に適切な時期を見て倍増)し、1日20～40mgを1回、あるいは2回に分けて投与し、これを維持量とする。大部分の患者で、1日1回投与療法で長期管理を維持する。1日の最大服用量は80mgである。食事の有無に関係なく服用できる。服薬遵守率を上げるため、通常、毎日同じ時間帯に服用すること。</p> <p>利尿薬との併用： 利尿薬と併用療法中の患者では、過度の低血圧の発症を見極めるため、Accuproの推奨初回用量は2.5mgとする。その後、至適反応があらわれるまでAccuproの用量を(上述のように)漸増する。</p> <p>うっ血性心不全 患者の症候性低血圧を厳重に監視するため、推奨初回用量は2.5mgの単回投与とする。その後、有効量(1日最高40mg)まで漸増し、利尿薬及び/又は強心配糖体との併用療法により1日1回又は2回に分けて投与すること。通常、併用療法下での有効な維持量は1日10～20mgである。食事の有無に関係なく服用できる。服薬遵守率を上げるため、通常、毎日同じ時間帯に服用すること。</p> <p>重度の心不全 重度又は不安定なうっ血性心不全の治療では、Accuproは常に病院で厳重な医学的監視下で開始すること。</p> <p>その他にも、高リスクと考えられ、病院で治療を開始すべき患者は以下のとおり：高用量のループ利尿薬(例えば、フロセミド>80mg)又は利尿薬の多剤療法で治療中の患者、循環血液量減少、低ナトリウム血症(血清ナトリウム<130mgEq/L)又は収縮期血圧<90mmHgの患者、高用量の血管拡張薬で治療中の患者、血清クレアチニン>150µmol/L又は70歳以上の患者。</p> <p>高齢者/腎障害 高齢患者及びクレアチニンクリアランスが40mL/分未満の患者では、本態性高血圧における推奨初回用量は2.5mgとし、その後、至適反応があらわれるまで増減する。</p> |
|-----------------------|--|

eMC [Accupro Tablets 5mg, 10mg, 20mg, 40mg (Pfizer Limited), 2016年6月改訂 (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16856>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31450>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31456>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31455>) 2017年1月18日アクセス]より

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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

| | 分類 |
|---|-----------------|
| FDA: Pregnancy Category | D (2016年4月) *1 |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | D (2016年12月) *2 |

*1. DailyMed [ACCUPRIL- quinapril hydrochloride tablet, film coated (Parke-Davis Div of Pfizer Inc), 2016年4月改訂<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=63cf5651-d52c-4d27-9fd4-ed9cd9724dff>> 2017年1月18日アクセス]より

*2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> 2017年1月18日アクセスより

参考：分類の概要

FDA：D

Positive evidence of Risk-Studies in humans, or investigational or post marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等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通りであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

| 【使用上の注意】小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。) | |
|---|--|
| 出典 | 記載内容 |
| 米国の添付文書 (2016年4月) *1 | <p>Pediatric Use <u>Neonates with a history of in utero exposure to ACCUPRIL:</u> If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function. Removal of ACCUPRIL, which crosses the placenta, from the neonatal circulation is not significantly accelerated by these means. The safety and effectiveness of ACCUPRIL in pediatric patients have not been established.</p> |

| | |
|------------------------------------|---|
| <p>英国の SPC (2016 年 6 月) *2</p> | <p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration (抜粋) Paediatric population Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 5.1 Pharmacodynamic properties (抜粋) In a randomised clinical trial using target doses of 2.5 mg, 5 mg, 10 mg and 20 mg of quinapril, in 112 children and adolescents with hypertension or high normal blood pressure over 8 weeks (2 weeks double blind and 6 weeks extension) failed to reach its primary objective of reduction of diastolic blood pressure after 2 weeks. For systolic blood pressure (secondary objective of efficacy) at Week 2 only there was a statistically significant linear dose response across treatments with a significant difference between the quinapril 20 mg QD and placebo treatment groups.</p> <p>Long term effects of quinapril on growth, puberty and general development have not been studied.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties Lactation: (抜粋) The pharmacokinetics of quinapril has been studied in a single dose study (0.2 mg/kg) in 24 children aged 2.5 months to 6.8 years and a multiple dose study (0.016-0.468 mg/kg) in 38 children aged 5-16 years old, weighing 66-98 kg on average.</p> <p>As in adults, quinapril was rapidly converted to quinaprilat. Quinaprilat concentrations generally peaked 1 to 2 hours post dose and declined with a mean half-life of 2.3 hours. In infants and young children the exposure following a single 0.2-mg/kg dose is comparable to that observed in adults after a single 10-mg dose. In a multiple dose study in school age and adolescents, the AUC and Cmax values of quinaprilat were observed to increase linearly with increasing dose of quinapril on a mg/kg basis.”</p> |
|------------------------------------|---|

*1. DailyMed [ACCUPRIL- quinapril hydrochloride tablet, film coated (Parke-Davis Div of Pfizer Inc), 2016 年 4 月改訂<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=63cf5651-d52c-4d27-9fd4-ed9cd9724dff>> 2017 年 1 月 18 日アクセス]より

*2. eMC [Accupro Tablets 5mg, 10mg, 20mg, 40mg (Pfizer Limited), 2016 年 6 月改訂<<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16856>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31450>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31456>, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31455>> 2017 年 1 月 18 日アクセス]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし