2025 年 12 月改訂（第 11 版）　　日本標準商品分類番号：872144

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

タナトリル®錠2.5
タナトリル®錠5
タナトリル®錠10
TANATRIL® Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	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	タナトリル錠 2.5：1 錠中　日局 イミダプリル塩酸塩 2.5mg 含有 タナトリル錠 5　：1 錠中　日局 イミダプリル塩酸塩 5mg 含有 タナトリル錠 10　：1 錠中　日局 イミダプリル塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：イミダプリル塩酸塩 洋名：Imidapril Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1993 年 10 月 1 日 薬価基準収載年月日：1993 年 11 月 26 日 販 売 開 始 年 月 日：1993 年 12 月 3 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社　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 https://medical.tanabe-pharma.com/

本 IF は 2025 年 12 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

(01)14987128090928
タナトリル錠 2.5・5

(01)14987128168542
タナトリル錠 10

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

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，「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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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

Ⅰ．概要に関する項目……7
1．開発の経緯……7
2．製品の治療学的特性……7
3．製品の製剤学的特性……7
4．適正使用に関して周知すべき特性……8
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……8
6．ＲＭＰの概要……8

Ⅱ．名称に関する項目……9
1．販売名……9
2．一般名……9
3．構造式又は示性式……9
4．分子式及び分子量……9
5．化学名（命名法）又は本質……9
6．慣用名、別名、略号、記号番号……10

Ⅲ．有効成分に関する項目……11
1．物理化学的性質……11
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、定量法……12

Ⅳ．製剤に関する項目……13
1．剤形……13
2．製剤の組成……13
3．添付溶解液の組成及び容量……14
4．力価……14
5．混入する可能性のある夾雑物……14
6．製剤の各種条件下における安定性……14
7．調製法及び溶解後の安定性……15
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……15
9．溶出性……15
10．容器・包装……16
11．別途提供される資材類……16
12．その他……16

Ⅴ．治療に関する項目……17
1．効能又は効果……17
2．効能又は効果に関連する注意……17
3．用法及び用量……17
4．用法及び用量に関連する注意……18
5．臨床成績……18

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……23
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……23
2．薬理作用……23

Ⅶ．薬物動態に関する項目……24
1．血中濃度の推移……24
2．薬物速度論的パラメータ……25
3．母集団（ポピュレーション）解析……25
4．吸収……26
5．分布……26
6．代謝……27
7．排泄……27
8．トランスポーターに関する情報……28
9．透析等による除去率……28
10．特定の背景を有する患者……28
11．その他……29

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……30
1．警告内容とその理由……30
2．禁忌内容とその理由……30
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……31
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……31
5．重要な基本的注意とその理由……31
6．特定の背景を有する患者に関する注意……32
7．相互作用……36
8．副作用……38
9．臨床検査結果に及ぼす影響……45
10．過量投与……46
11．適用上の注意……46
12．その他の注意……46

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……47
1．薬理試験……47
2．毒性試験……48

Ⅹ．管理的事項に関する項目……50
1．規制区分……50
2．有効期間……50

3. 包装状態での貯法…… 50
4. 取扱い上の注意……50
5. 患者向け資材……50
6. 同一成分・同効薬…… 50
7. 国際誕生年月日……50
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… 50
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……51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……51
11. 再審査期間…… 51
12. 投薬期間制限に関する情報……51
13. 各種コード…… 51
14. 保険給付上の注意…… 51

ＸＩ．文献…… 52
1. 引用文献……52
2. その他の参考文献…… 53

ＸⅡ．参考資料…… 55
1. 主な外国での発売状況…… 55
2. 海外における臨床支援情報……56

ＸⅢ．備考…… 57
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……57
2. その他の関連資料…… 58

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

注1) 高血圧症、腎実質性高血圧症の効能・効果に対する再審査結果である。

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

2. 製品の治療学的特性

(1) タナトリルはACE阻害活性を有するイミダプリラートのエチルエステル体であり、経口投与後にイミダプリラートとなり作用を発現するいわゆるプロドラッグである。（「Ⅵ．2.（1）作用部位・作用機序」及び「Ⅶ．6.（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」の項参照）

(2) 日本で初めて糖尿病性腎症[注)]の効能・効果を取得したACE阻害薬で、有意に尿中微量アルブミンを減少させる。（「Ⅴ．1．効能又は効果」及び「Ⅵ．2.（2）3）糖尿病性腎症改善作用」の項参照）

(3) 糖尿病合併高血圧症でも良好な血圧コントロールを示す。

(4) 組織、血管において、強力かつ持続的なACE活性阻害作用を示す。（*ex vivo*、マウス、ラット）（「Ⅵ．2.（2）3）糖尿病性腎症改善作用」の項参照）

(5) 重大な副作用として、血管性浮腫、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、膵炎があらわれたとの報告がある。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

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

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材、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材	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：

タナトリル錠 2.5
タナトリル錠 5
タナトリル錠 10

(2) 洋名：

TANATRIL Tablets 2.5
TANATRIL Tablets 5
TANATRIL Tablets 10

(3) 名称の由来：

田辺製薬の ACE 阻害剤という意味
TANA（田辺）（T）RIL（ACE 阻害剤のステム）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

イミダプリル塩酸塩（JAN）

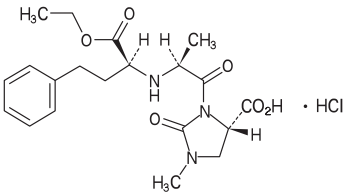
(2) 洋名（命名法）：

Imidapril Hydrochloride（JAN）
Imidapril（INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）：

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：-pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{27}N_3O_6$・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

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶である。

(2) 溶解性：

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

〈測定温度：20±1℃〉

(3) 吸湿性：

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 203℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=5.23（カルボン酸、滴定法）

(6) 分配係数：

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

〈測定温度：25±1℃〉

＊：但し Kp=有機層（酢酸エチル）の濃度/水層の濃度

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

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

2) 吸光度

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

3) pH

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は約 2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

日局「イミダプリル塩酸塩」の確認試験による。

(1) ライネッケ塩試液による沈澱反応

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

有効成分の定量法

日局「イミダプリル塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 水酸化ナトリウム液）

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別：

素錠

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	タナトリル錠 2.5			タナトリル錠 5			タナトリル錠 10		
性状・剤形	白色・素錠								
外形	TA 134	2.5		TA 135	5		TA 136	10	
サイズ	直径 (mm) 5.5	厚さ (mm) 2.3	重量 (g) 0.06	直径 (mm) 6.0	厚さ (mm) 2.6	重量 (g) 0.08	直径 (mm) 6.5	厚さ (mm) 2.6	重量 (g) 0.09

(3) 識別コード：

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

(4) 製剤の物性：

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

(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：

有効成分（活性成分）の含量

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

添加物

ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール 6000

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

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

（以下は製造販売した製品の試験成績を記載）

＜タナトリル錠 2.5 ＞

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

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

＜タナトリル錠 5 ＞

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

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

＜タナトリル錠 10 ＞

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

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

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）

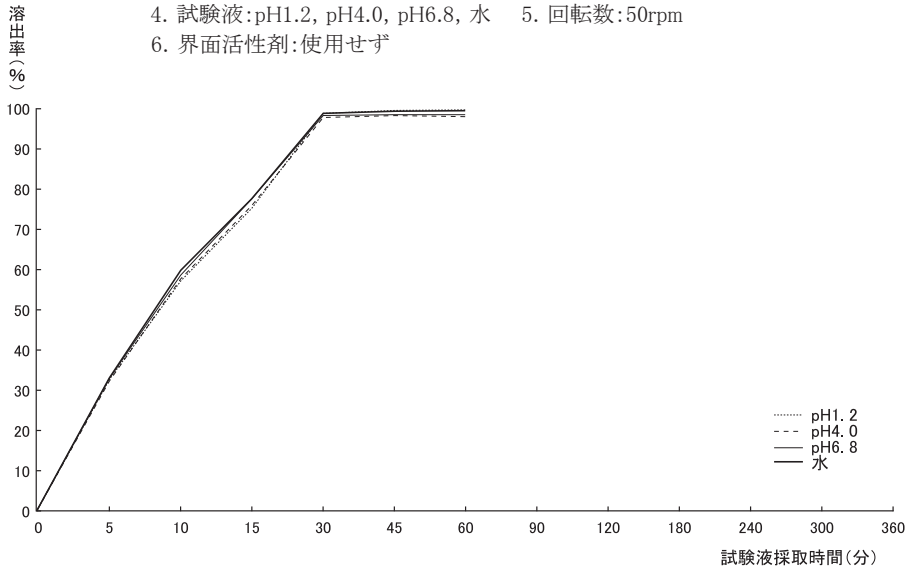
該当資料なし

9. 溶出性

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

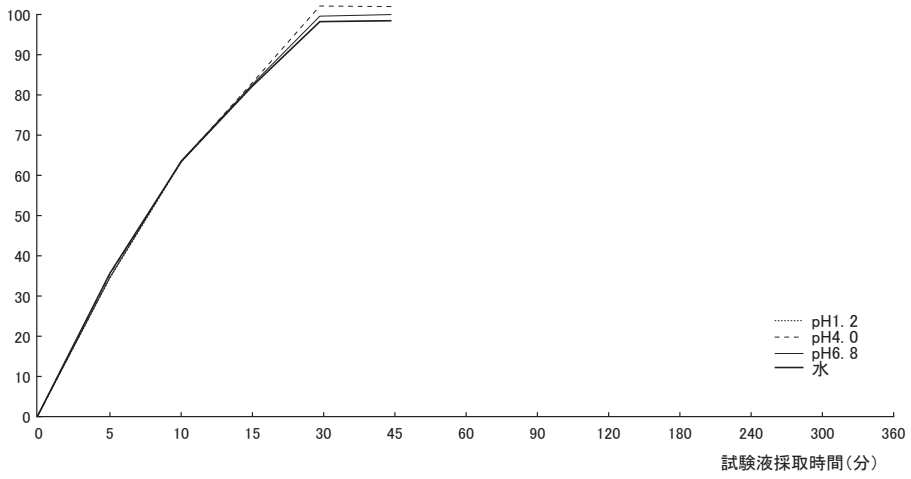
タナトリル錠 2.5 [a)]

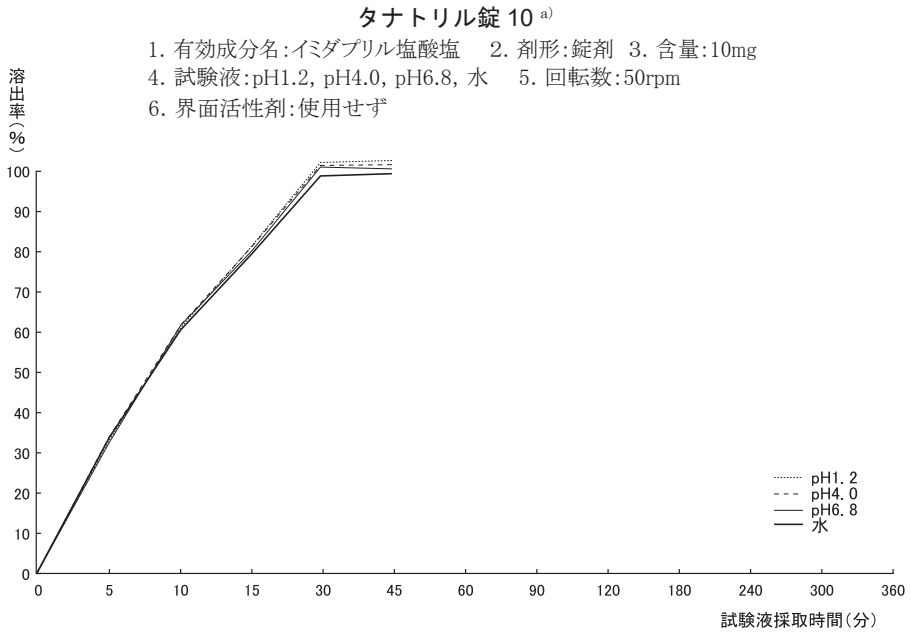
1. 有効成分名:イミダプリル塩酸塩　2. 剤形:錠剤　3. 含量:2.5mg
4. 試験液:pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水　5. 回転数:50rpm
6. 界面活性剤:使用せず



タナトリル錠 5 [a)]

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





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：

該当資料なし

(2) 包装：

タナトリル錠 2.5：100 錠［10 錠（PTP）×10］
タナトリル錠 5　：100 錠［10 錠（PTP）×10］
　　500 錠［10 錠（PTP）×50］
タナトリル錠 10：100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

タナトリル錠 2.5、錠 5

○高血圧症
○腎実質性高血圧症
○1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症

タナトリル錠 10

○高血圧症
○腎実質性高血圧症

2. 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：

タナトリル錠 2.5、錠 5

〈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。

タナトリル錠 10

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

本薬の第Ⅱ相試験の用量別累積降圧効果を検討した結果、軽症・中等症の本態性高血圧症においては初期パイロット試験、パイロット試験、用量設定試験（後期第Ⅱ相試験）の単独療法および併用療法を通して至適用量は 1 日 1 回投与で 5mg/日～10mg/日と考えられた。20mg に増量しても降圧効果は 10mg/日と大差ないものであった。二重盲検比較試験はこれらの成績に基づいて使用用量を 1 日 1 回 5mg/日～10mg/日とされた。対照薬としては ACE 阻害の代表的薬剤のひとつであるエナラプリルが選択され、その通常用量である 5mg/日～10mg/日との比較が妥当とされ、本薬の有用性が検討された。その結果、本薬の降圧効用、概括安全度および有用度はエナラプリルに比し有意な差を認めないもののエナラプリルの成績を上回るものであった。これらの成績より軽症・中等症の本態性高血圧症においては通常 5mg~l0mg を 1 日 1 回投与するという用法及び用量が妥当と考えられた。

重篤高血圧においてはACE阻害薬の投与初期に必要以上の過度の降圧をきたす場合があり十分な注意が必要であると言われていること、及び本薬は類薬（他の既承認のACE阻害薬）と同様に主として腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している場合（腎障害を伴う高血圧症及び腎実質性高血圧症など）には高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用が発現するか作用が増強することが考えられることより、本薬においても類薬と同様に重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症及び腎実質性高血圧症においては低用量での投与開始が望ましいと考えられた。すなわち、これらの対象疾患において、本薬は2.5mg/日から投与を開始することが望ましいと考えられた。また、これらの対象疾患に対し開始用量である2.5mg/日ですでに40%以上の降圧効果が得られており、有効性の面からもこの開始用量の妥当性が示唆された。

なお、副作用発現頻度はいずれの用量およびいずれの対象疾患においても特定の傾向は認められなかった。

〈Ⅰ型糖尿病に伴う糖尿病性腎症〉

海外でのACE阻害薬の試験成績、設定された用法用量の考え方に基づき、国内での糖尿病性腎症を対象とした臨床試験で用いる用法用量は、本邦において承認されている高血圧症に対する初期用量である1回10～20mg 1日1回とされた。その結果、主要評価項目である「尿中アルブミン排泄量の変化」において、プラセボ群と比較し有意な効果が認められた（$p<0.001$）。一方、副作用発現率については薬剤群間で有意差は認められず、本薬群で発生した副作用は握力低下（26例中1例）および不眠（26例中1例）で、いずれも軽度で臨床上問題となるものではなかった。また、臨床検査値異常に関しても重篤なものは認められなかった。これらの結果から、国内においても糖尿病性腎症の用法用量は高血圧症の初期用量で妥当であることが示された。

なお、本剤の臨床試験開始後、英国で承認されたリシノプリルの糖尿病性腎症に対する承認用法用量は1日1回2.5mgで、降圧目標に応じて増量が可能とされている。これに対して高血圧症に対する承認用法用量は、開始用量が1日1回2.5mgで血圧コントロール状況に応じて最大40mgまで使用できるとされている。従って、カプトプリルだけでなく、リシノプリルにおいても高血圧の初期用量で糖尿病性腎症に対しては有効であることが明らかにされており、ACE阻害薬の高血圧症と糖尿病性腎症の用量の関係は一般的なものと考えられた。また、本剤は主に腎から排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の排泄遅延による過度の血圧低下及び腎機能悪化のおそれがある。糖尿病性腎症の患者では腎機能が低下している場合があるので、これらの対象疾患において、本薬は2.5mg/日から投与を開始することが望ましいと考えられた。

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：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

1) 健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験[1,2]

① 単回投与

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

② 反復投与

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

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

2) 高血圧症患者における臨床薬理試験

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

(3) 用量反応探索試験[3]：

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

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

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験（後期第Ⅱ相試験）

① 単独投与試験[4]

本態性高血圧症 119 例を対象に初期投与量 5mg、4 週間隔で 10mg および 20mg まで増量可能とし、治療期を 12 週間として本剤を 1 日 1 回経口投与した結果、本剤の高血圧症における用法・用量は「5～10mg1 日 1 回」が妥当であると判断された。

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

② サイアザイド系利尿薬併用投与試験[5]

本態性高血圧症 62 例を対象にサイアザイド系利尿薬を併用し、治療期を 12 週間として、本剤を 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与は 2.5mg から開始し、十分な降圧効果が得られず、かつ本剤に対する忍容性が良好であると判断された場合には 2 週

間隔で 20mg まで増量可能とした。その結果、本剤はサイアザイド系利尿薬との併用において 2.5mg～10mg で有用性があると判断された。

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

比較試験 [6)]

〈第Ⅲ相二重盲検比較試験〉

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

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

2）安全性試験 [7)]：

〈長期投与試験〉

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

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

（5）患者・病態別試験：

①腎障害を伴う高血圧症 [4, 5, 8, 9)]

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

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

②重症高血圧症 [8)]

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

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

尿病性腎症に対して承認されている用法・用量は5mg、1日1回である。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

③腎実質性高血圧症[9)]

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

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

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（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：

高血圧症、腎実質性高血圧症

＜使用成績調査＞

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

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

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

＜特別調査（長期使用に関する調査）＞

高血圧症患者を対象として、イミダプリル塩酸塩を1～2年間継続投与し、有効性と安全性において中央登録方式にて調査を実施した。降圧効果において「下降」と判定された症例は200例あり、有効率は74.07%（200例／270例）であった。副作用は13.50%（54例／400例）に発現したが「重篤」なものはなかった。概括安全度においては「全く問題なし」とされた症例は400例中324例であり安全率は81.00%（324例／400例）であった。有用性においては全症例307例中「有用」は188例あり、有用率は61.24%（188例／307例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

臨床効果

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 本態性高血圧症（軽・中等症）[6)]

軽・中等症の本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験及び二重盲検比較試験における本剤の有効率は、80.8%（361/447）であった。

2) 重症高血圧症[8)]及び腎障害を伴う高血圧症[4, 5, 8, 9)]

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

3) 腎実質性高血圧症[9)]

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

4) 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症（タナトリル錠 2.5、錠 5）[10)]

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

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

エナラプリルマレイン酸塩、キナプリル塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

イミダプリル塩酸塩は経口投与後、加水分解により活性代謝物であるジアシド体（イミダプリラート）に変換される。イミダプリラートが血中･組織中のACE活性を阻害し、昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧作用を発現する。
また、糖尿病性腎症に対し、腎ACE阻害作用に関連して蛋白尿を減少させ、腎機能低下の進行を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用

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

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

2) 降圧作用

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

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

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

3) 糖尿病性腎症改善作用（タナトリル錠2.5、錠5）

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

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

4) その他の作用

①イヌにイミダプリル塩酸塩又はイミダプリラートを十二指腸内投与又は静脈内投与すると、腎血流量及び糸球体濾過値は有意に増加される[15]。

②昇圧進展期のSHRにイミダプリル塩酸塩を9～10週間連続経口投与したとき、昇圧進展の抑制及び高血圧性心肥大の抑制作用が認められている[16]。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

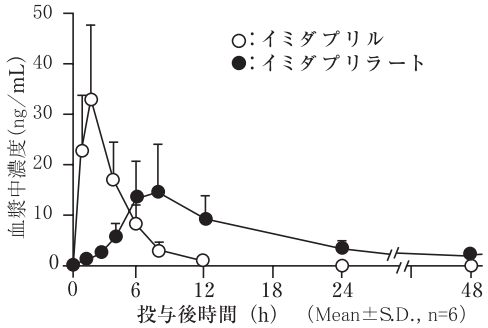
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与[1)]

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



2) 反復投与

① 健康成人[2)]

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

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

薬物動態パラメータ	イミダプリル		イミダプリラート	
	初回投与	反復投与	初回投与	反復投与
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）

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響[17)]：

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

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

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

（mean±S.E., n=8）

2) 併用薬の影響：

該当資料なし

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[18]：

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

(3) 消失速度定数[18]：

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

(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[18)]

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

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ラットに ^{14}C-イミダプリルを経口投与した場合、大部分の組織内における放射能濃度は投与 30 分～1 時間後に最大となった[19)]。

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ラットに ^{14}C-イミダプリルを経口投与した場合、脳内濃度は血漿中濃度の約 1/17～1/25 であり、脳への移行は極めて少なかった[19)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

妊娠 13 および 19 日のラットに ^{14}C-イミダプリルを経口投与した時、妊娠 13 日および 19 日の胎児 1 匹当たりの放射能の移行量は母体への投与量のそれぞれ 0.001、0.07%以下であった[20)]。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ラットに ^{14}C-イミダプリルを経口投与した場合、乳汁中の放射能濃度の AUC は、全血漿中濃度の約 65%であった[20)]。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ラットに ^{14}C-イミダプリルを経口投与した場合、投与 30 分～1 時間後の時点では消化管内容を除いて腎臓、肺に高濃度で分布し、次いで肝臓で高かった。他の臓器はいずれも血漿中濃度より低かった。動脈壁の濃度は投与 2 時間後まで血漿中濃度の約 1/2 であったが、6 時間後以降は逆に 2～4 倍高くなった。投与 24 時間後における各組織の放射能濃度は検出限界近くまで減少したが、肺、腎臓にはそれぞれ血漿中濃度の約 80 倍、5 倍の濃度を示した[19)]。

(6) 血漿蛋白結合率[21)]：

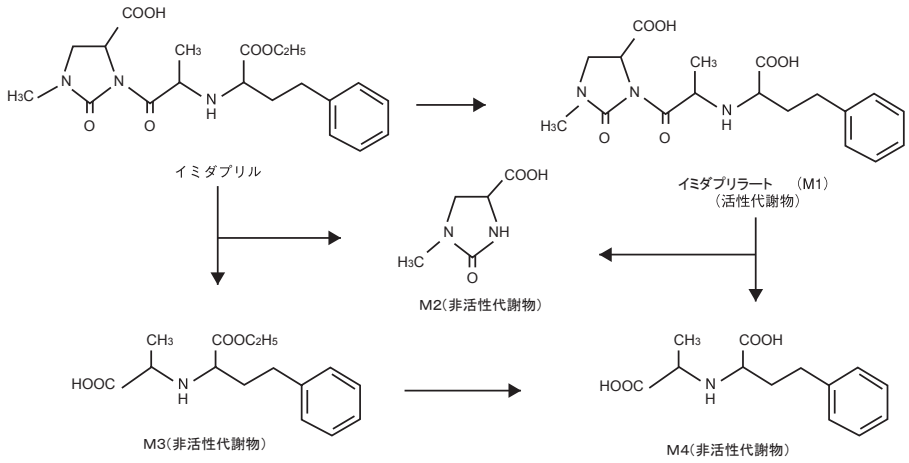
ヒトにおけるイミダプリル及びイミダプリラートの血漿蛋白結合率は、それぞれ、85%、51%（限外濾過法）であった（*in vitro*）。

6. 代謝 [18, 22]

ヒトにおいて、イミダプリルの代謝経路は、エステル結合の加水分解によるイミダプリラート（M1）の生成、アミド結合の開裂による M2、M3 の生成により代謝される 2 つの経路があり、4 種の代謝産物が生成される。
これらの代謝物の中で活性を有する代謝物は、ジアシド体（イミダプリラート）のみである。

(1) 代謝部位及び代謝経路：

イミダプリルの代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである。



(2) 代謝に関与する酵素（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：

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

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

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

7. 排泄

排泄部位及び経路 [22]

主として尿中排泄

排泄率 [22]

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

排泄速度

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

1) 尿中及び糞中排泄 [21, 23]

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

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

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

2) 胆汁中排泄と腸肝循環 [21]

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

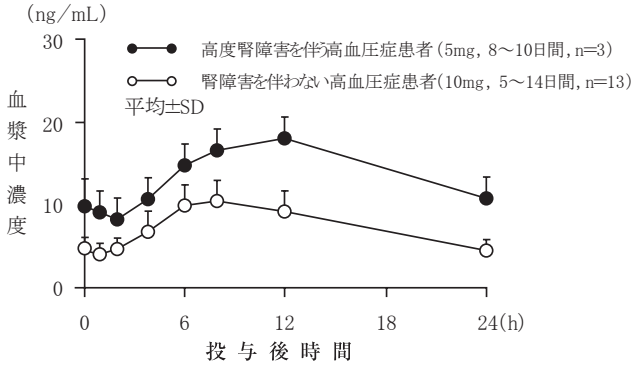
9. 透析等による除去率

血液透析患者に合併した高血圧症の治療でイミダプリル塩酸塩を投与した時、イミダプリラートは血液透析により透析時間が 3 時間と 4 時間でそれぞれ約 50%、約 65%が除去された [22]。

10. 特定の背景を有する患者

腎障害患者 [24, 25]

高度腎障害を伴う高血圧症患者（血清クレアチニン：3.3、2.9、1.9mg/dL）に本剤 5mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の血漿中イミダプリラート濃度推移は、腎障害を伴わない高血圧症患者に 10mg を投与した成績と比較すると、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の延長（約 11 時間）ならびに消失半減期の延長（約 18 時間）が認められた。腎障害患者の最高血漿中濃度（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。



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 血管性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性浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管性浮腫、特発性血管性浮腫等）［呼吸困難を伴う血管性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ェ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®）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 血管性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性浮腫の発現リスクが高まると考えられ、かつ本症は患者を死に至らしめる危険がある[b~d]。

2.3 アフェ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、アフェレーシスを継続して副作用の発現を認めていないことから、両者の併用によりショックが発現した可能性が強い[e]。機序としては、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートカラムを通過した血液は、ブラジキニン濃度が上昇することが報告されており、さらに ACE 阻害剤によりブラジキニンの代謝が妨げられて、ブラジキニンが蓄積する結果、ショックを起こすことがあると推測されているが、いまだ明らかではない[f, g]。

2.4 AN69®膜という多価陰イオン体により血中キニン系の産生が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。この状態でさらに ACE 阻害剤を投与することによりブラジキニン代謝が妨げられてブラジキニンが蓄積した結果アナフィラキシーが発現すると推測されているが、いまだ明らかではない[h]。

2.5 「Ⅷ. 6.（4）生殖能を有する者」、「Ⅷ. 6.（5）妊婦」及び「Ⅷ. 6.（6）授乳婦」の項参照

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）。

2.7　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）の注意事項等情報の「禁忌」および「併用禁忌」の項にアンジオテンシン変換酵素阻害薬剤が記載されていることを踏まえ、記載の整合を図るため追記記載した。

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

タナトリル錠 2.5、錠 5

> **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〉**
>
> 8.3 投与初期（1 ヵ月以内）に急速に腎機能の悪化や高カリウム血症が発現するおそれがあるので、投与初期は血清クレアチニン値及び血清カリウム値を測定し、急速な腎機能の悪化や血清カリウム値の上昇が認められた場合には減量あるいは投与中止などの適切な処置を行うこと。

タナトリル錠 10

> **8. 重要な基本的注意**
>
> 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。

＜解説＞

タナトリル錠 2.5、錠 5

〈効能共通〉

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。

〈1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症〉

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 ヵ月以内の急性腎不全や、腎機能障害の増悪、高カリウム血症が報告されている。糖尿病性腎症の患者においては、局所レニン・アンジオテンシン（RA）系の亢進によって糸球体高血圧の状態にあるとされており、この糸球体高血圧の持続は、①長期的な腎障害促進因子、②短期的な腎機能保持因子という相反する 2 つの側面を有している。ACE 阻害剤は、RA 系を抑制することで糸球体高血圧を是正し、長期的には腎保護効果を発揮するが、一方では糸球体内圧を低下させることにより短期的な腎機能の保持を解除させるおそれがあり、腎機能を悪化させる可能性がある。また、糖尿病性腎症においては、腎障害が進行した症例に本剤が使用される場合もあるため、腎機能レベルの評価には特に注意を要する。以上のことを踏まえ、糖尿病性腎症の場合、特に投与初期（1 ヵ月以内）の血清クレアチニン値及び血清カリウム値の観察が重要であることから、測定することを基本的注意としている。

タナトリル錠 10

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。

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）[i~n]。この理由として、腎動脈狭窄により腎血流量が低下している患者では、GFR（糸球体濾過量）を維持するために、局所レニン・アンジオテンシン（RA）系の亢進が起こり、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たし、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ため。

(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（クレアチニンクリアランスが 30mL/分以下、又は血清クレアチニンが 3mg/dL 以上）

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[18]、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[2,24,25]、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[26,27]。

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[o)]。

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[p)]。

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[q)]、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（「Ⅶ. 5.（3）乳汁への移行性」の項参照）。

(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。

＜解説＞

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

(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 リポソーバー® イムソーバ TR® セルソーバ®等 [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®） [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） (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) [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） [2.7 参照]	血管性浮腫があらわれるおそれがある。 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。 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、血管性浮腫のリスクを増加させる可能性がある。

＜解説＞

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項の＜解説＞ 2.3、2.4、2.6、2.7 参照

(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 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。 併用する場合は血清カリウム値に注意すること。	本剤はアンジオテンシンⅡ産生を抑制し、アルドステロンの分泌を低下させるため、カリウム排泄を減少させると考えられる。腎機能障害のある患者には特に注意する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	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	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 炭酸リチウム	リチウム中毒（眠気、振戦、錯乱等）を起こすことがある。 定期的にリチウムの血中濃度を測定し、異常があれば減量もしくは投与中止する。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収を促進すると考えられる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	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。
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 降圧剤 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[r)]。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。

・メタアナリシス[s)]及び類薬[t)]での海外文献において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の併用療法が、単独療法と比較して、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすリスクが有意に増加するとの報告がある。

・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[u)]。

・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[v)]。

・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_2、E_2 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[w)]。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[x~z)]。

・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 血管性浮腫（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性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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。［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　血管性浮腫[aa)]

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、嗄声、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がある。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、嗄声、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：
薬剤性血管性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し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 [ab)]
初期症状：
皮下、粘膜の出血症状。皮下の点状出血、紫斑。鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激による皮下出血、粘膜出血。生理出血が止まりにくい、経血増加。

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

汎血球減少 [ac)]
初期症状：
体幹や四肢の出血斑、鼻血、歯ぐきの出血、発熱、咽頭痛、貧血症状、疲労感、動悸、息切れ、めまい等。

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

発現機序：
不明。

11.1.3　急性腎障害[ad)]

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

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

発生機序：
①虚血性機序
　ACE 阻害薬はアンジオテンシンⅡの産生を抑制することで輸出細動脈の収縮を抑制し、降圧効果を得る。また、糸球体内圧を下げ尿中アルブミンを減少させると考えられている。腎動脈狭窄や脱水で腎血流量が低下している患者や血清クレアチニンが高い患者に通常量の ACE 阻害薬を投与すると、急激に輸出細動脈の収縮が抑制されるため、腎虚血による腎機能低下を起こすと考えられている。重症例においては腎組織に虚血性の変化を起こす。
②中毒性機序
　NSAIDs、ACE 阻害薬いずれも稀であるが、薬物が腎細胞に直接作用して用量依存性に細胞機能を障害する場合もある。

11.1.4　高カリウム血症[ae)]

初期症状：
高カリウム血症は高値になるまで無症状である。しびれ感、脱力感を自覚症状として訴える。心電図上は T 波の増高・先鋭化から PQ 延長、QRS 幅の増大、P 波の幅の増大、低下、消失がみられる。さらにカリウム値が上昇すると心室細動、心停止にいたる。
処置方法：
治療は軽度～中等度のものは食事療法や、陽イオン交換樹脂の経口もしくは消化管内投与で対応すればよい。高度で緊急を要するときはカルシウムの静脈内投与（カリウムの心毒性に拮抗する）、重曹投与（カリウムの細胞内への移行を促す）、グルコース・インスリン療法を行う。最終的には透析が必要な場合もある。

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

11.1.5　紅皮症（剥脱性皮膚炎）[af)]、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）[ag)]、天疱瘡様症状[ah)]

①紅皮症（剥脱性皮膚炎）

初期症状：
葉状～粃糖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。厳重な眼科的管理、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 [ai)]

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	嗄声
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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

	承認時まで（糖尿病性腎症の効能追加時）	使用成績調査（高血圧症、腎実質性高血圧症）	合計
調査症例数	858	5,774	6,632
副作用発現例数	50	390	440
副作用発現件数	59	439	498
副作用発現症例率	5.83%	6.75%	6.63%
副作用の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.47)	11 (0.19)	15 (0.23)*
そう痒（症）	1 (0.12)	6 (0.10)	7 (0.11)
湿疹	2 (0.23)		2 (0.03)
発疹	1 (0.12)	7 (0.12)	8 (0.12)
筋骨格系障害	2 (0.23)		2 (0.03)*
頸部異和感	1 (0.12)		1 (0.02)
握力低下	1 (0.12)		1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	6 (0.70)	35 (0.61)	41 (0.62)*
嗄声		1 (0.02)	1 (0.02)
昏迷		1 (0.02)	1 (0.02)
冷感		2 (0.03)	2 (0.03)
頭重（感）	2 (0.23)	2 (0.03)	4 (0.06)
頭痛	1 (0.12)	11 (0.19)	12 (0.18)
めまい	1 (0.12)	13 (0.23)	14 (0.21)
立ちくらみ	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
ふらつき（感）	1 (0.12)	8 (0.14)	9 (0.14)
自律神経系障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
冷汗		1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.05)*
霧視（感）	1 (0.12)		1 (0.02)
眼窩部不快感	1 (0.12)		1 (0.02)

	承認時まで（糖尿病性腎症の効能追加時）	使用成績調査（高血圧症、腎実質性高血圧症）	合計
眼のちらつき（対象が動いて見える）		1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
耳閉感		1 (0.02)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
味覚異常		1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)*
不安	1 (0.12)		1 (0.02)
不眠（症）	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
悪夢		1 (0.02)	1 (0.02)
消化器障害	6 (0.70)	17 (0.29)	23 (0.35)*
嘔気		5 (0.09)	5 (0.08)
悪心	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
嘔吐	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
下痢	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
口渇	1 (0.12)		1 (0.02)
口内炎		2 (0.03)	2 (0.03)
胸やけ		1 (0.02)	1 (0.02)
食欲不振		2 (0.03)	2 (0.03)
腹痛	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
胃部不快感	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)
腹部膨満感		1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	1 (0.12)	5 (0.09)	6 (0.09)*
肝機能障害		1 (0.02)	1 (0.02)
肝障害	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
血清 AST(GOT)上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
血清 ALT(GPT)上昇		3 (0.05)	3 (0.05)
代謝・栄養障害		6 (0.10)	6 (0.09)*
LDH 上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
高カリウム血症		5 (0.09)	5 (0.08)
心・血管障害（一般）		15 (0.26)	15 (0.23)*
低血圧		15 (0.26)	15 (0.23)
心拍数・心リズム障害	2 (0.23)	6 (0.10)	8 (0.12)*
徐脈		1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	2 (0.23)	3 (0.05)	5 (0.08)
発作性心房細動		1 (0.02)	1 (0.02)
頻脈		1 (0.02)	1 (0.02)
血管（心臓外）障害		1 (0.02)	1 (0.02)*
一過性（脳）虚血発作		1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	27 (3.15)	283 (4.90)	310 (4.67)*
咽頭部異和感		6 (0.10)	6 (0.09)
咽頭部不快感	4 (0.47)	2 (0.03)	6 (0.09)
鼻汁	1 (0.12)		1 (0.02)
痰	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
気管支炎		1 (0.02)	1 (0.02)
息切れ		1 (0.02)	1 (0.02)
咳	23 (2.68)	275 (4.76)	298 (4.49)
咽喉頭症状		9 (0.16)	9 (0.14)
赤血球障害	1 (0.12)	4 (0.07)	5 (0.08)*
貧血	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
赤血球減少		3 (0.05)	3 (0.05)
ヘモグロビン減少		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害		3 (0.05)	3 (0.05)*
好酸球増多（症）		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球減少（症）		2 (0.03)	2 (0.03)

	承認時まで（糖尿病性腎症の効能追加時）	使用成績調査（高血圧症、腎実質性高血圧症）	合計
泌尿器系障害		11 (0.19)	11 (0.17)*
血中クレアチニン上昇		4 (0.07)	4 (0.06)
腎機能障害		3 (0.05)	3 (0.05)
利尿		1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿		1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 上昇		3 (0.05)	3 (0.05)
頻尿		1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	3 (0.35)	10 (0.17)	13 (0.20)*
胸部不快感		1 (0.02)	1 (0.02)
疲労		2 (0.03)	2 (0.03)
のぼせ（感）	1 (0.12)		1 (0.02)
倦怠（感）	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
浮腫		1 (0.02)	1 (0.02)
顔面潮紅	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.05)
下肢浮腫		1 (0.02)	1 (0.02)

臨床検査値の異常変動（承認時まで〔糖尿病性腎症の効能追加時〕）

	承認時まで
調査対象例数	858
臨床検査値異常発現例数	56
臨床検査値異常発現頻度	6.53%

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

（田辺ファーマ集計）

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

患者背景別副作用発現状況一覧（使用成績調査）

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

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. その他の注意

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[aj~am]。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[an]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：

1) 中枢神経系に対する作用[28)]

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

2) 呼吸系に対する作用[28)]

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

3) 消化器系に対する作用[28)]

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

4) 咳嗽増強作用[29)]

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

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

②クエン酸エアロゾル誘発咳嗽への影響

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

5) 脳卒中発症防御作用[30)]

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

(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[31, 32]：

LD_{50}（mg/kg）

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

(2) 反復投与毒性試験：

1) 3 ヵ月間連続投与試験

Wistar 系ラット（100～3000mg/kg、経口）[33]、イヌ（6～150mg/kg、経口）[34]、サル（1.2～150mg/kg、経口）[35] を用い 3 ヵ月間の連続投与試験を行った。投与と関連した変化はいずれの動物種においても本質的に同一であり、主な所見は体重増加の抑制、赤血球数の軽度減少、BUN の軽度上昇であった。これらは 1 ヵ月の休薬によって消失又は軽減した。ラット、イヌ及びサルにおける無影響量はそれぞれ 300mg/kg/日、6mg/kg/日、30mg/kg/日であった。

2) 12 ヵ月間連続投与試験

Wistar 系ラット（12.5～200mg/kg、経口）[36]、サル（1.2～30mg/kg、経口）[37] を用い、12 ヵ月間の連続投与試験を行った。主な所見はラットでは軽度な体重減少及び BUN の上昇、サルでは軽度な赤血球数の減少及び BUN の上昇で、これらは 1 ヵ月の休薬により消失又は軽減した。ラット及びサルにおける無影響量はそれぞれ 12.5mg/kg/日、6mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験[38]：

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

(4) がん原性試験[39, 40]：

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

(5) 生殖発生毒性試験[41]：

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

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

抗原性[42)]

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

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：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年 1 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

タナトリル錠 2.5、錠 5

> 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。

タナトリル錠 10

> 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：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同効薬：

エナラプリルマレイン酸塩、キナプリル塩酸塩など

7. 国際誕生年月日

1993 年 10 月 1 日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タナトリル錠 2.5	1993 年 10 月 1 日	20500AMZ00544000	1993 年 11 月 26 日	1993 年 12 月 3 日
タナトリル錠 5	1993 年 10 月 1 日	20500AMZ00545000	1993 年 11 月 26 日	1993 年 12 月 3 日
タナトリル錠 10	1993 年 10 月 1 日	20500AMZ00546000	1993 年 11 月 26 日	1993 年 12 月 3 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・効果追加年月日：2002 年 1 月 17 日

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

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成 14 年 3 月 18 日（高血圧症、腎実質性高血圧症の効能・効果に対して）

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

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

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

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タナトリル錠 2.5	2144008F1021	2144008F1021	102845401	612140711
タナトリル錠 5	2144008F2028	2144008F2028	102847801	612140712
タナトリル錠 10	2144008F3024	2144008F3024	102849201	612140713

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) 弘田　雄三　他：臨床医薬 1992；8（3）：507-522
2) 弘田　雄三　他：基礎と臨床 1992；26：1457-1468
3) 飯村　攻　他：臨床医薬 1991；7：2187-2203
4) 猿田　享男　他：臨床医薬 1991：7：2485-2504
5) 猿田　享男　他：臨床医薬 1991；7：2505-2523
6) 猿田　享男　他：臨床医薬 1992；8（3）：661-697
7) 猿田　享男　他：臨床医薬 1991：7：2715-2735
8) 猿田　享男　他：基礎と臨床 1991；25（15）：4809-4825
9) 猿田　享男　他：基礎と臨床 1992；26（1）：363-383
10) 田辺ファーマ（株）：１型糖尿病性腎症に対する二重盲検比較試験（社内資料）
11) 菅谷　　健　他：日薬理誌 1992；100：39-45
12) Kubo, M. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1990；53：201-210
13) 飯村　攻　他：臨床医薬 1991；7（10）：2205-2219
14) Katoh, M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2000；398（3）：381-387
15) Nishiyama, S. et al.：Arzneimittelforschung 1992；42：451-456
16) Kubo, M. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1991；57：517-526
17) 早川　謙一　他：田辺製薬研究報告 1993：83-92
18) 伴野　　清　他：田辺製薬研究報告 1993：62-72
19) Yamada, Y. et al.：Arzneimittelforschung 1992；42（1）：466-474
20) Endo, M. et al.：Arzneimittelforschung 1992；42（1）：483-489
21) Yamada, Y. et al.：Arzneimittelforschung 1992；42：457-465
22) Matsuoka, M. et al.：J. Chromatogr. 1992；581：65-73
23) Yamada, Y. et al.：Arzneimittelforschung 1992；42（1）：499-506
24) 鈴木　　伸　他：臨牀と研究 1992；69（2）：636-648
25) 石井　當男　他：臨床医薬 1992；8（2）：299-313
26) 阿部真也, 他：周産期医学. 2017；47：1353-1355
27) 齊藤大祐, 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
28) 久保　雅己　他：応用薬理 1992；43：173-194
29) 澄川　広司　他：薬理と治療 1992；20：13-19
30) Ogiku, N. et al.：Stroke 1993；24（2）：245-252
31) 菱田　尚樹　他：田辺製薬研究報告 1993：31-35
32) 久世　　博　他：田辺製薬研究報告 1993：36-38
33) 乾　　俊秀　他：応用薬理 1992；43（5）：431-445
34) 板橋　正文　他：田辺製薬研究報告 1993：39-42
35) Tierney, W. J. et al.：田辺製薬研究報告 1993：43-48
36) 工藤　　悟　他：応用薬理 1992；43（5）：457-467
37) Atkinson, J. E. et al.：田辺製薬研究報告 1993：49-52
38) 仁藤　新治　他：田辺製薬研究報告 1992：67-79
39) 山手　丈至　他：田辺製薬研究報告 1993：53-56
40) 山手　丈至　他：田辺製薬研究報告 1993：57-61
41) 浅野　裕三　他：基礎と臨床 1992；26：4669-4676

42) 渡辺　　潔　他：田辺製薬研究報告 1992：61-66
43) 三木　秀生　他：臨牀と研究 1996；73（10）：2424-2429

2. その他の参考文献

a) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック）, 薬事日報社 2005；24：137-138
b) Atkinson, D. et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 1993；91（1-part2）：364-364
c) Agostoni, A. ：Lancet 2002；359：2088-2089
d) Orfan, N. et al.：JAMA 1990；264（10）：1287-1289
e) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1993；122（2）
f) Olbricht, C. J. et al.：Lancet 1992；340：908-909
g) 山本　　章　他：日本臨床 1 増刊　血液浄化療法（下巻）1992；50：388-388
h) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1992；115（7）
i) 石井　　一　他：医学と薬学 1991；26（5）：1185-1190
j) 土井ゆみ子　他：臨床麻酔 1998；22（9）：1317-1318
k) 青井　　渉　他：日腎誌 1985；27（11）：1571-1583
l) Hricik, D. E. et al.：N. Engl. J. Med. 1983；308（7）：373-376
m) Jackson, B. et al.：Lancet 1984；1：225-226
n) Hollenberg, N. K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1985；7：S40-S44
o) Branch, R. L. et al.：Adverse drug reaction bulletin 2007；246：943-946
p) Cooper, W. O. et al.：N. Engl. J. Med. 2006；354（23）：2443-2451
q) Bowen, M. E. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 2008；198（291）e1-e5
r) 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
s) Harikrishna Makani et al. BMJ.2013；346：f360
t) Linda F. Fried et al.：NEJM. 2013；369：1892-1903
u) 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
v) Hansten, P. D. et al.：Drug Interactions & Updates 1993；130-131
w) Mignat, C. et al.：Drug Safety 1995；12（334）
x) Savage R. Drugs Aging 2005；22(3)：185-200
y) Elliott WJ. J Clin. Hypertens. 2006 Oct；8(10)：731-737
z) Gómez-Moreno G. et al. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009；14(2)：E81-89
aa) 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
ab) 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
ac) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 再生不良性貧血（汎血球減少症）2007；1-25
ad) 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
ae) 杉本　恒明　他　編：内科学 第七版, 朝倉書店 1999；1194-1195
af) 荒田　次郎　他　編：標準皮膚科学 第 7 版, 医学書院 2004；91-94
ag) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）2006；1-21
ah) 清水　　宏　編：あたらしい皮膚科学, 中山書店, 2010；211-218
ai) 佐竹　克介：外科 Mook 1982；23：15-22
aj) Ferriere, M. et al.：Ann. Intern. Med. 1985；102（1）：134-135
ak) Rett, K. et al.：N. Engl. J. Med. 1988；319（24）：1609-1609
al) Arauz-Pacheco, C. et al.：Am. J. Med. 1990；89：811-813

am) 石川　直樹　他：内科 1994；74（4）：788-790
an) Herings, R. M. C. et al.：Lancet 1995；345：1195-1198

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

イミダプリル塩酸塩は、2011 年 9 月現在、世界 71 ヵ国で販売又は承認されている。
主な外国での発売状況は以下の通りである。

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

※ 5mg・10mg は「慢性心不全」あり

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

［効能・効果］
タナトリル錠 2.5、錠 5
- ○ 高血圧症
- ○ 腎実質性高血圧症
- ○ 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症

タナトリル錠 10
- ○ 高血圧症
- ○ 腎実質性高血圧症

［用法・用量］
タナトリル錠 2.5、錠 5

〈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。

タナトリル錠 10
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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当資料なし（米国、オーストラリアでは販売されていない。）

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。英国の SPC においても同様の記載である。

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。

	記載内容
英国の SPC (2014 年 12 月)*	4. CLINICAL PARTICULARS（抜粋） 4.4 Special warning and precautions for use − Paediatric population Imidapril should not be administered to children until safety and efficacy have been established.

＊：eMC〔Tanatril（Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.）、2014年12月〈https://www.medicines.org.uk/emc/product/2095/smpc〉2023 年 4 月 25 日アクセス〕より

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：

＜タナトリル錠 2.5・5 ＞

該当資料なし

＜タナトリル錠 10 ＞

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個を破壊（シートの上から錠剤を乳棒で 5 回叩く）してから同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2～3mL／秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

＜タナトリル錠 2.5 ＞

簡易懸濁法						備考
適否＊	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 2	8Fr.	×	×	○		

適 2：錠剤を破壊すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

＜タナトリル錠 5 ＞

簡易懸濁法						備考
適否＊	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 2	8Fr.	×	×	○		

適 2：錠剤を破壊すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

＜タナトリル錠 10 ＞

簡易懸濁法						備考
適否＊	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 2	8Fr.	×	×	○		

適 2：錠剤を破壊すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

＊：藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 3 版」（2015 年）表 9 経管投与可否判断基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性
該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし