

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

処方せん医薬品^{注)}


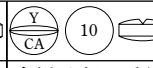

貯 法：湿気を避けて保存，室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠 5 mg	錠10mg	錠20mg
承認番号	20700AMZ00552	20700AMZ00553	20700AMZ00554
薬価収載	1995年8月	1995年8月	1995年8月
販売開始	1995年9月	1995年9月	1995年9月
**再審査結果	2008年12月		

【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 [アナフィラキシー様症状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)

【組成・性状】

	錠 5 mg	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)
添加物	炭酸マグネシウム，乳糖水和物，ゼラチン，クロスポリドン，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6000，三酸化鉄，カルナウバロウ		
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 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.2 3.2 134	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.7 3.3 160	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 8.2 3.7 206
識別コード	Y-CA5	Y-CA10	Y-CA20

【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。

〈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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては，腎血流量の減少や糸球体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) 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
- (4) 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。
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行(リポソーパー，イムソーパーTR，セルソーパー)	ショックを起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し，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)	アナフィラキシー様症状を発現することがある。	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す、更にACE阻害剤によりブラジキニン代謝が妨げられて、ブラジキノ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。
-------------------------------------	------------------------	---

(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。
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の報告がある。	インドメタシン等のシクロオキシゲナーゼ活性阻害により、ACE阻害剤による二次的なPGE ₂ 、I ₂ の産生が抑制されるため、それらの有する血管拡張作用、Na排泄作用がブロックされて降圧作用が減弱すると考えられる。
	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措置を行うこと。	機序不明
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ので、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。
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。

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用

- 1)血管浮腫(頻度不明)：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、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)肺炎(頻度不明)：肺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。

(2)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

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている¹⁾。〕

7. 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。)

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

9. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

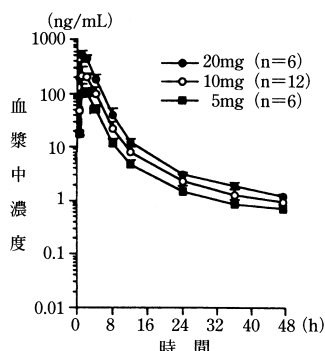
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人に5~20mgを1回経口投与したときの活性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^{2,3)}。

健康成人6人、5~20mg単回投与時のキナプリラートのパラメータ
(平均値±SD)

	t max (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)
5mg	1.5±0.5	113.2±41.5	22.5±3.0	527.8±102.7
10mg	1.6±0.9	241.5±55.7	20.8±5.3	1006.9±103.4
20mg	1.3±0.5	530.0±98.0	18.8±3.2	2064.0±373.0



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±SD)

※10mg投与は2回の試験をプールして示した。

(2) 健康成人に1回10mgを反復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⁴⁾。

(3) 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(Cmax)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⁵⁾。

(4) <参考> 外国人のデータ

非高齢者に比べ高齢者ではキナプリラートのCmax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⁶⁾。

(5) <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⁷⁾。

2. 代謝

キナプリル塩酸塩の主代謝経路は、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、閉環反応による経路も認められた²⁾。

3. 排泄

健康成人に、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、キナプリラートがそれぞれ投与量の3.8~6.0、30.5~40.4%排泄された^{2,3)}。

4. 蛋白結合率 <参考> 外国人のデータ

97.0~97.7% (キナプリル, *in vitro*)⁸⁾

96.6~97.0% (キナプリラート, *in vitro*)⁸⁾

5. 腹膜透析、血液透析 <参考> 外国人のデータ

キナプリル、キナプリラートの排泄にほとんど影響しない⁹⁾。

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む523例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

本態性高血圧症に対する有効率は73.8% (343例/465例)である^{10,11)}。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

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)である^{12,13)}。(有効率は“下降”以上を集計)

【薬効薬理】

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2.5~10mg経口投与し、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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

- 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¹⁷⁾。
- 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、α₁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¹⁸⁾。

〈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¹⁹⁾。

**【有効成分に関する理化学的知見】

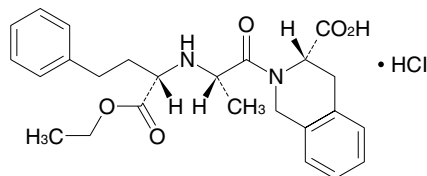
一般名：キナプリル塩酸塩, Quinapril Hydrochloride (JAN)

化学名：(3S)-2-((2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl] amino) propanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

分子式：C₂₅H₃₀N₂O₅・HCl

分子量：474.98

構造式：



性状：白色の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすい。

潮解性である。

融点：100～137℃

分配係数：1.27 (pH7, オクタノール/水系)

【包装】

コナン錠 5mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

コナン錠10mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)、
500錠(バラ)

コナン錠20mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Begg, E. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ; **51** : 478-481
- 2) 柗山幸志郎 他：臨床医薬 1993 ; **9**(Suppl. 7) : 3-16
- 3) 東 純一 他：コナン臨床文献集 1995 : 161-178
- 4) 柗山幸志郎 他：薬理と治療 1991 ; **19**(5) : 1863-1894
- 5) 小野山薫 他：臨床と研究 1993 ; **70**(8) : 2593-2601

- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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(社内資料)
- 9) PHYSICIANS' DESK REFERENCE 59th ed., THOMSON PDR 2005 : 2579-2581
- 10) 蔵本 築 他：医学のあゆみ 1994 ; **169**(4) : 369-406
- 11) 蔵本 築 他：臨床医薬 1993 ; **9**(Suppl. 7) : 41-58
- 12) 吉永 馨 他：臨床医薬 1993 ; **9**(Suppl. 7) : 75-90
- 13) 藤島正敏 他：臨床医薬 1993 ; **9**(Suppl. 7) : 59-74
- 14) 築山久一郎 他：臨床医薬 1993 ; **9**(8) : 1775-1782
- 15) 林 博史 他：Ther.Res. 1993 ; **14**(12) : 5177-5186
- 16) 矢岡 修 他：日薬理誌 1993 ; **102**(1) : 35-45
- 17) 矢岡 修 他：コナン文献集(基礎) 1995 : 56-61
- 18) 矢岡 修 他：コナン文献集(基礎) 1995 : 62-69
- 19) Kaplan, H. R. et al. : Angiology 1989 ; **40**(4) : 335-350

*2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

*



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

提携：ファイザー社 アメリカ合衆国