

持効性レニン・アンジオテンシン系降圧剤

処方箋医薬品※

カプトプリルRカプセル 18.75「SW」

CAPTOPRIL R

カプトプリル徐放カプセル

日本標準商品分類番号
872144

承認番号	21200AMZ00615000
薬価収載	2001年7月
販売開始	2001年10月

貯法: 室温保存(30℃以下)
 本品は高温(40℃以上)で保存すると放出速度が早くなる
 開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限: 外箱に表示

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。]
- 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(「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(AN 69®)を用いた血液透析施行中の患者(「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)。]

【用法・用量に関連する使用上の注意】

重篤な腎障害のある患者では、血清クレアチニン値が3 mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。](「慎重投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 重篤な腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 造血障害のある患者(好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。)
- 5) 全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫異常のある患者[好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。]
- 6) 重篤な肝障害のある患者[黄疸等の副作用が発現することがある。]
- 7) 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者[副作用として消化器症状が発現することがある。]
- 8) 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) 光線過敏症の既往歴のある患者[副作用として発疹等の皮膚症状が発現することがある。]
- 10) 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ため、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ため、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ため、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 本剤の投与によって次の患者では、**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ため、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

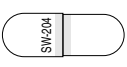
【組成・性状】

・組成

カプトプリルRカプセル18.75「SW」は、1カプセル中に日局カプトプリル18.75mgを含有する。

添加物として、クエン酸、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリルアルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウロマクロゴール、カプセル本体に酸化チタン、ゼラチン、ポリソルベート80、マクロゴール4000、ラウリル硫酸Naを含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 全長(mm)・重量(mg)・カプセル号数	性状
硬カプセル剤	 16.0 約314 3 [識別コード: SW-204]	帯状にシールされ、頭部白色不透明、胴部白色不透明 内容物: 白色、ろうようで軟らかい

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症

【用法・用量】

通常、成人1回1～2カプセル、1日2回(カプトプリルとして37.5～75mg)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、重症本態性高血圧症及び腎性高血圧症の患者では1回1カプセル、1日1～2回(カプトプリルとして18.75～37.5mg)から投与を開始することが望ましい。

- 4) 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 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。
- 5) (1)腎疾患の既往歴のある患者、腎障害のある患者では、本剤の投与により蛋白尿があらわれやすいので、腎機能、尿所見に留意し、定期的に検査を行うこと。
(2)持続的な蛋白尿の増加傾向が認められる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害のある患者に投与する場合には低用量より開始するなど特に注意すること。
- 7) (1)腎障害のある患者、重篤な自己免疫疾患(特に全身性エリテマトーデス)又は免疫抑制剤の投与を受けている患者では、**好中球減少、無顆粒球症があらわれやすいので、血液像に留意して、定期的に検査を行うこと。**
(2)白血球数の急激な減少あるいは $4,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、白血球分画を含む経過観察を十分にを行い、 **$3,000/\text{mm}^3$ 未満を示す場合には投与を中止すること。**
- 8) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 9) 血圧低下に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者で高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に注意させること。

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レーションの施行 リポソーパー [®] イムソーパー [®] 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ブラジキニンの産生が刺激される。さらに本剤が、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(AN69 [®])を用いた透析	アナフィラキシーを発現することがある。	陰性に荷電したAN69 [®] によりブラジキニンの産生が刺激される。さらに本剤が、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、アナフィラキシーを誘発すると考えられている。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレン 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ので、血清カリウム値に注意すること。	機序：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。 危険因子：腎障害のある患者

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 トリクロロメチアジド 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の産生が抑制されると、降圧作用が増強されると考えられている。
アロプリノール	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。 患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う発疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。	機序不明。 危険因子：腎障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	併用によりリチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中のリチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
アドレナリン作動性ニューロン遮断薬 グアナチジン硫酸塩	降圧作用が増強されるおそれがある。	両剤の降圧作用による。
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがある。	両剤の降圧作用による。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。	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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの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。	血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- (1) **血管浮腫**：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。このような場合には、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリンの皮下注射、気道確保など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) **汎血球減少、無顆粒球症**：汎血球減少、無顆粒球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、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (3) **急性腎不全、ネフローゼ症候群**：急性腎不全、ネフローゼ症候群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、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (5) **天疱瘡様症状**：天疱瘡様症状があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) **狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止**：狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止があらわれたとの報告がある。
- (7) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれたとの報告がある。
- (8) **皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎**：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれたとの報告がある。
- (9) **錯乱**：錯乱があらわれたとの報告がある。
- (10) **腭炎**：腭炎があらわれたとの報告がある。

2) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	白血球減少、貧血、好酸球増多、血小板減少
腎 臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇、蛋白尿
皮 膚 ^{注2)}	発疹 ^{注3)} 、痒疹、蕁麻疹、光線過敏症
味 覚 ^{注4)}	味覚の異常
精神神経系	頭痛、めまい、頭重感、眠気
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、下痢、食欲不振、腹痛
肝 臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、AI-P上昇、LDH上昇、黄疸、肝障害
循環器	起立性低血圧、動悸、息切れ、胸痛、胸部不快感、レイノー様症状

	頻度不明
そ の 他	咳嗽、血清カリウム値の上昇、四肢のしびれ感、顔面潮紅、脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、歯痛の増強、知覚異常、嘔声、クームス試験の陽性例、抗核抗体の陽性例、低血糖

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。

注4) 減量又は投与を中止すること (通常、味覚の異常は可逆的である)。

5. 高齢者への投与

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こと。[高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]
- 2) 妊娠中に本剤を投与された重症高血圧症の患者で、羊水過少症、また、その新生児に低血圧・腎不全等があらわれたとの報告がある。
- 3) 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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン (アセトン) が偽陽性を呈することがある。

9. 過量投与

- 1) **症例**：33歳の女性に対し、カプトプリル (推量500~750mg)、アルプラザラム10mgを投与。投与6時間後のカプトプリル血漿中濃度は5952 μ g/L。患者は、薬剤投与5時間後に入院し、その時低血圧になっていた (収縮期血圧80mmHg)。それから輸液とドパミンを30分以内、10 μ g/kg/minで点滴静注したところ血圧上昇。さらに、入院後18.5時間目と24.5時間目に2回低血圧を発現したが、ドパミンにて上昇。その後入院期間中の血圧は正常になり、初期の嗜眠や全身脱力感の消失後は、他の症状の発現はなかった。
- 2) **処置**：低血圧—生理食塩水の点滴静注による体液量増加が、血圧の回復のために採るべき処置である。カプトプリルは、血液透析により成人の循環系から除去されるが、新生児又は小児に対しては、有効性のデータは不十分である。腹膜透析はカプトプリルを除去するのに有効ではない。

10. 適用上の注意

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

11. その他の注意

- 1) カプトプリル (非持効性製剤) 投与中に高度の蛋白尿が認められた患者について腎生検を行ったところ、膜性腎症がみられたとの報告がある。
- 2) 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】

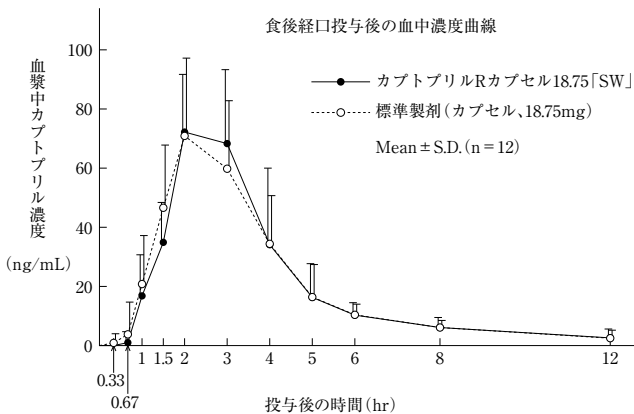
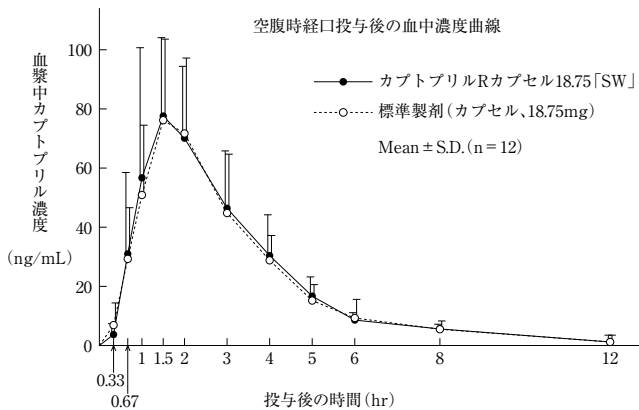
1. 生物学的同等性試験

カプトプリルRカプセル18.75「SW」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1カプセル(カプトプリルとして18.75mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カプトプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)
空腹時投与	カプトプリルRカプセル18.75「SW」	86.6±29.7	1.7±0.5	3.6±3.8	252.1±65.9
	標準製剤(カプセル、18.75mg)	85.9±22.6	1.7±0.5	2.7±2.8	246.6±63.7
食後投与	カプトプリルRカプセル18.75「SW」	84.4±12.9	2.7±0.7	3.3±1.9	236.6±71.9
	標準製剤(カプセル、18.75mg)	80.5±23.2	2.5±0.9	5.2±4.9	236.0±42.2

(Mean±S.D.)



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

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素(ACE)を阻害して、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制することにより、降圧作用を示す。また、ブラジキニンの不活性化を抑制し、降圧作用を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カプトプリル(Captopril)

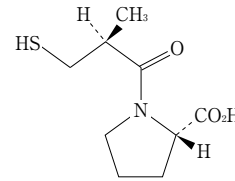
化学名：(2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid

分子式：C₉H₁₅NO₃S

分子量：217.29

融点：105～110℃

構造式：



性状：カプトプリルは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なおいがあり、酸味がある。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けやすい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミビロー包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(アルミ袋(乾燥剤入り))したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。²⁾

**【包装】

PTP：100カプセル(10カプセル×10)、1,000カプセル(10カプセル×100)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]

2) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30