

胆汁・腎排泄型ACE阻害剤

処方せん医薬品^{注1)}

日本薬局方 テモカプリル塩酸塩錠

テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「NP」

テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「NP」

テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「NP」

TEMOCAPRIL HYDROCHLORIDE TABLETS

貯 法：室温保存

使用期限：容器等に記載

注 意：「取扱い上の注意」参照

	錠 1 mg	錠 2 mg	錠 4 mg
承認番号	22100AMX00319	22100AMX00229	22100AMX00315
薬価収載	2009年5月	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月	2009年5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（「3. 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（「3. 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（「6. 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。]（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「NP」
有効成分（1錠中）	日本薬局方 1 mg	日本薬局方 2 mg	日本薬局方 4 mg
添 加 物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム		

2. 製剤の性状

	テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「NP」
外 形			
形 状	白色の割線入り素錠		

		テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「NP」	テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「NP」
大 小	直径 (mm)	6.5	7.0	7.5
	厚さ (mm)	2.3	2.4	2.6
	重量 (mg)	100	120	150
識別コード		NP-333	NP-335	NP-337

【効能・効果】

高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはテモカプリル塩酸塩として1日1回2～4mg経口投与する。ただし、1日1回1mgから投与を開始し、必要に応じ4mgまで漸次増量する。

※【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（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 重篤な腎障害のある患者 [過度の血圧低下が起こるおそれがあるので、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を超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。]
- 4) 重篤な肝障害のある患者 [肝機能が悪化するおそれがある。]
- 5) 高齢者（「5. 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過剰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。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

- 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) 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。
- 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。

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ェレーシスの施行 ・リボソーパー® ・イムソーパー®TR ・セルソーパー® 等	ショックを起こすおそれがある。	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。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する。
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®膜によりブラジキニンの産生が刺激される。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する。

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おそれがあるため、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
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の産生が抑制されると、降圧作用が増強されると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	他の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、リシノプリル水和物）との併用により、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 ・グアネチジン硫酸塩	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。	
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、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、気道確保等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)肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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)血小板減少

血小板減少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。

(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、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し、適切な処置を行うこと。

2)重大な副作用(類薬)

(1)汎血球減少、無顆粒球症

他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、汎血球減少、無顆粒球症が報告されている。

(2)急性腎不全、ネフローゼ症候群

他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、急性腎不全、ネフローゼ症候群が報告されている。

3)その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒、蕁麻疹
血液 ^{注3)}	貧血、白血球減少、好酸球増多、血小板減少
精神神経系	めまい、頭痛・頭重、眠気
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢、腹痛
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、肝機能異常
循環器	動悸、低血圧
腎臓	BUN 上昇、血清クレアチニン 上昇
その他	咳嗽、咽頭不快感、CK (CPK) 上昇、血清カリウム 上昇、嗝声、胸部不快感、口渇、顔面潮紅、倦怠感、味覚異常、浮腫、抗核抗体の陽性例、低血糖

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 観察を十分に行い、このような異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5.高齢者への投与

低用量(例えば1mg)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) 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。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

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(使用経験が少ない)。

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.生物学的同等性試験

1)テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」

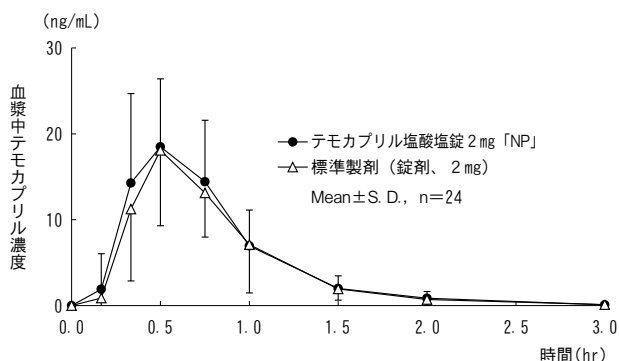
テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

2)テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」

テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩として2mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→3hr}、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→3hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」	14.5±5.1	21.7±8.0	0.6±0.2	0.4±0.2
標準製剤(錠剤、2mg)	13.3±4.4	20.2±7.6	0.6±0.2	0.3±0.2

(Mean ± S. D., n=24)



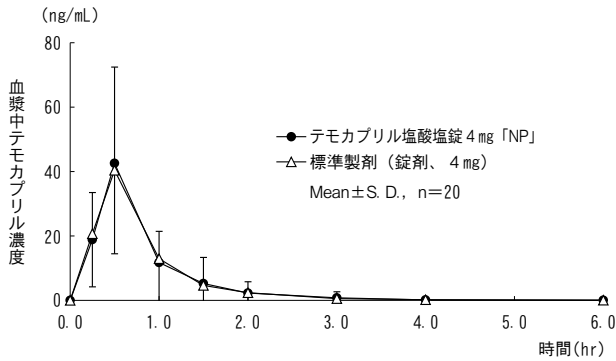
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3)テモカプリル塩酸塩錠4mg「NP」

テモカプリル塩酸塩錠4mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩として4mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→6hr}、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→6hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠 4 mg 「NP」	30.7±20.5	43.7±29.5	0.5±0.1	0.5±0.2
標準製剤 (錠剤、4 mg)	32.3±19.3	44.8±25.3	0.5±0.2	0.4±0.2

(Mean ± S. D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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

テモカプリル塩酸塩錠 1 mg 「NP」、テモカプリル塩酸塩錠 2 mg 「NP」及びテモカプリル塩酸塩錠 4 mg 「NP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたテモカプリル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。⁴⁾

【薬効薬理】

プロドラッグであり、経口投与後体内活性代謝物テモカプリラートとなりこれがアンギオテンシン変換酵素を阻害する。これにより生理活性のないアンギオテンシン I から強い血圧上昇作用を有するアンギオテンシン II への変化が阻害されるので血圧が下がる。なお、アンギオテンシン変換酵素はキニナーゼ II と同一の酵素であり、変換酵素阻害薬は血管拡張物質ブラジキニンの分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関与すると共に、副作用である咳にも関与すると考えられる。⁵⁾

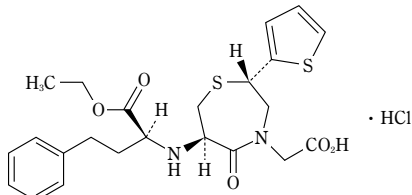
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモカプリル塩酸塩 (Temocapril Hydrochloride)
 化学名：2-[(2S, 6R)-6-[[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-2, 3, 6, 7-tetrahydro-1, 4-thiazepin-4(5H)-yl]acetic acid monohydrochloride

分子式：C₂₃H₂₈N₂O₅S₂ · HCl

分子量：513.07

構造式：



性状：・白色の結晶性の粉末である。
 ・エタノール (99.5) に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

※【取扱い上の注意】

※安定性試験

- 1) テモカプリル塩酸塩錠 1 mg 「NP」
最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1~30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テモカプリル塩酸塩錠 1 mg 「NP」は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。⁶⁾
- 2) テモカプリル塩酸塩錠 2 mg 「NP」
最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1~30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テモカプリル塩酸塩錠 2 mg 「NP」は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。⁷⁾
- 3) テモカプリル塩酸塩錠 4 mg 「NP」
最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1~30℃)、3年間] の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テモカプリル塩酸塩錠 4 mg 「NP」は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。⁸⁾

【包装】

テモカプリル塩酸塩錠 1 mg 「NP」：100錠 (PTP)
 テモカプリル塩酸塩錠 2 mg 「NP」：100錠 (PTP)
 500錠 (PTP)
 テモカプリル塩酸塩錠 4 mg 「NP」：100錠 (PTP)
 500錠 (PTP)

※【主要文献】

- 1) ニプロ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 2) ニプロ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 3) ニプロ (株)：社内資料 (生物学的同等性試験)
- 4) ニプロ (株)：社内資料 (溶出試験)
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書
- 6) ニプロ (株)：社内資料 (安定性試験)
- 7) ニプロ (株)：社内資料 (安定性試験)
- 8) ニプロ (株)：社内資料 (安定性試験)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
 〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号
 ☎ 0120-226-898
 FAX 06-6375-0177

 **NIPRO**

製造販売 ニプロ株式会社
 大阪市北区本庄西3丁目9番3号