

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

胆汁・腎排泄型ACE阻害剤
 日本薬局方 テモカプリル塩酸塩錠
エースコール[®]錠1mg
エースコール[®]錠2mg
エースコール[®]錠4mg
ACECOL[®] Tablets 1mg・2mg・4mg

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	エースコール錠 1mg：1錠中にテモカプリル塩酸塩(日局) 1.0mg を含有 エースコール錠 2mg：1錠中にテモカプリル塩酸塩(日局) 2.0mg を含有 エースコール錠 4mg：1錠中にテモカプリル塩酸塩(日局) 4.0mg を含有
一般名	和名：テモカプリル塩酸塩（JAN） 洋名：Temocapril Hydrochloride（JAN）
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：1994年4月1日 薬価基準収載年月日：1994年5月27日 販売開始年月日：1994年8月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ 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	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL:06-6941-0306 FAX:06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本 IF は 2021 年 12 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
 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。

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（<http://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て、「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	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	1	(4) 容器の材質	11
(2) 流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	11
6. RMP の概要	2	12. その他	11
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	14
(2) 溶解性	4	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	14
(3) 吸湿性	4	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	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	15
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(6) 分配係数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	18
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	19
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	19
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	22
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	23
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	23
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	23
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		

(4) クリアランス	23	(1) 臨床使用に基づく情報	45
(5) 分布容積	23	(2) 非臨床試験に基づく情報	45
(6) その他	24		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	IX. 非臨床試験に関する項目	46
(1) 解析方法	24	1. 薬理試験	46
(2) パラメータ変動要因	24	(1) 薬効薬理試験	46
4. 吸収	24	(2) 安全性薬理試験	46
5. 分布	24	(3) その他の薬理試験	48
(1) 血液－脳関門通過性	24	2. 毒性試験	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	24	(1) 単回投与毒性試験	48
(3) 乳汁への移行性	25	(2) 反復投与毒性試験	48
(4) 髄液への移行性	25	(3) 遺伝毒性試験	49
(5) その他の組織への移行性	26	(4) がん原性試験	49
(6) 血漿蛋白結合率	27	(5) 生殖発生毒性試験	49
6. 代謝	27	(6) 局所刺激性試験	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	27	(7) その他の特殊毒性	49
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	28	X. 管理的事項に関する項目	50
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28	1. 規制区分	50
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28	2. 有効期間	50
7. 排泄	28	3. 包装状態での貯法	50
8. トランスポーターに関する情報	31	4. 取扱い上の注意	50
9. 透析等による除去率	31	5. 患者向け資材	50
10. 特定の背景を有する患者	31	6. 同一成分・同効薬	50
11. その他	33	7. 国際誕生年月日	50
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	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
1. 警告内容とその理由	34	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	50
2. 禁忌内容とその理由	34	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	11. 再審査期間	51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35	12. 投薬期間制限に関する情報	51
5. 重要な基本的注意とその理由	35	13. 各種コード	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35	14. 保険給付上の注意	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	35	XI. 文 献	52
(2) 腎機能障害患者	36	1. 引用文献	52
(3) 肝機能障害患者	36	2. その他の参考文献	53
(4) 生殖能を有する者	37	XII. 参考資料	54
(5) 妊婦	37	1. 主な外国での発売状況	54
(6) 授乳婦	37	2. 海外における臨床支援情報	54
(7) 小児等	37	XIII. 備 考	55
(8) 高齢者	37	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	55
7. 相互作用	38	(1) 粉碎	55
(1) 併用禁忌とその理由	38	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	55
(2) 併用注意とその理由	39	2. その他の関連資料	55
8. 副作用	40		
(1) 重大な副作用と初期症状	40		
(2) その他の副作用	40		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45		
10. 過量投与	45		
11. 適用上の注意	45		
12. その他の注意	45		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本邦において、最初の ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤開発後も、1日1回投与が可能な ACE 阻害剤を開発すべく、阻害作用の増強を目的に研究が進められた。三共株式会社（現、第一三共株式会社）は、ペルヒドロ-1, 4-チアゼピン-5-オン誘導体に ACE 阻害活性の持続性に優れたものを見いだし、その中でもエチルエステル体の本剤は各種モデル動物で経口投与により高い有効性、持続性が確認され、また動物試験において低毒性であった。さらに既承認の ACE 阻害剤がいずれも主に尿中に排泄されるのに対して、本剤は主に胆汁中へ排泄されるなどの特徴を有することが明らかとなった。

以上のことから、我が国初の1日1回投与が可能な胆汁・腎排泄型 ACE 阻害剤として、1994年4月に製造販売承認を取得した。その後、2003年11月には、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

1日1回投与で確かな降圧効果を示す（「V. 治療に関する項目」、「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

(2)薬物動態

1)わが国初の胆汁・腎排泄型 ACE 阻害剤である。軽～中等度に腎機能が低下した高血圧症患者〔クレアチニンクリアランス (Ccr) >30mL/分、血清クレアチニン (S-cr) ≤3mg/dL〕でも体内薬物動態の変動が少ない（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。

2)吸収が良く、活性体への変換効率が高いプロドラッグである（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。

(3)安全性

重大な副作用として血管浮腫、肝機能障害、黄疸、血小板減少、高カリウム血症、天疱瘡様症状、汎血球減少、無顆粒球症があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	
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

エースコール®錠 1mg

エースコール®錠 2mg

エースコール®錠 4mg

(2)洋名

ACECOL® Tablets 1mg

ACECOL® Tablets 2mg

ACECOL® Tablets 4mg

(3)名称の由来

「ACE阻害剤」の「エース (ACE)」に音感の良い語尾「コール (COL)」を付した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

テモカプリル塩酸塩 (JAN)

(2)洋名 (命名法)

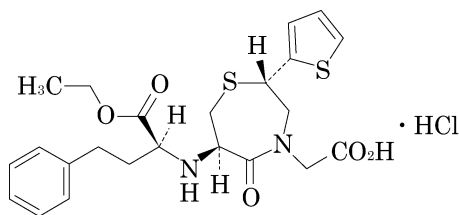
Temocapril Hydrochloride (JAN)

temocapril (INN)

(3)ステム

-pril: アンジオテンシン変換酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

分子量: 513.07

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[(2*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-thiazepin-4(5*H*)-yl] acetic acid monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-622

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

テモカプリル塩酸塩の各種溶媒に対する溶解度 (20℃)

溶 媒	溶解度 (w/v%)	日局表現
メタノール	125	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	18.1	溶けやすい
酢酸 (100)	3.59	やや溶けやすい
無水酢酸	5.91×10^{-1}	溶けにくい
アセトニトリル	3.54×10^{-1}	溶けにくい
水	7.19×10^{-2}	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	1.00×10^{-2} 以下	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性なし [40℃、相対湿度 31~94%、95 時間保存で質量変化はみられなかった。

40℃相対湿度 75% (曝気)、6 ヶ月間経時しても水分の増加はみられなかった。]

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

明確な融点及び分解点を示さなかった。(日局一般試験法「融点測定法」)

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} = 約 2.8 (カルボキシル基)

pK_{a2} = 約 4.9 (アミノ基)

(数種のエタノール/水混液に溶かし、0.01mol/L 水酸化カリウム液で滴定し、外挿法にて求めた)

(6) 分配係数

1) テモカプリル塩酸塩

pH	2.0	4.0	6.0	8.0
分配係数 (log Pow)	1.30	2.20	1.10	0.07

Pow = (オクタノール相のテモカプリル塩酸塩濃度 / 水相のテモカプリル塩酸塩濃度)

2) テモカプリラート (活性体)

pH	2.0	4.0	6.0	8.0
分配係数 (log Pow)	0.32	-0.84	-1.37	-1.57

Pow = (オクタノール相のテモカプリラート濃度 / 水相のテモカプリラート濃度)

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +60~+64° (脱水物に換算したもの 0.2g、エタノール (99.5)、20mL、100mm)

2) 結晶多形

結晶多形は認められない

(粉末 X 線回折スペクトル、赤外吸収スペクトル及び熱分析による)

3) pH

pH = 約 3.6 水溶液 (1→5000) (日局一般試験法「pH 測定法」)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	経時時間	保存形態	結 果
25℃、暗所	39 ヶ月	高密度 ポリエチレン袋/瓶 気密	規格内
40℃/75%RH 暗所	6 ヶ月	高密度 ポリエチレン袋/瓶 気密	規格内
50℃、暗所	3 ヶ月	瓶、気密	規格内
70℃、暗所	4 週間	瓶、気密	わずかに帯褐黄白色に変化し、 含量の低下 (0.6%) が認められた。
40℃/32%RH 暗所	6 ヶ月	瓶、開栓	いずれも、含量の低下 (0.3~0.6%) が認められた。
40℃/53%RH 暗所			
40℃/75%RH 暗所			
室内散光下	180 万 lx・h	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	いずれも、含量の低下 (0.3~0.8%) が認められた。
近紫外蛍光灯下	24 時間		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「テモカプリル塩酸塩」の確認試験法による。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法
- ・塩化物の定性反応

定量法

日本薬局方「テモカプリル塩酸塩」の定量法による。

- ・電位差滴定法










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（割線入）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エースコール錠 1mg	白色			
		6.5	約 2.2	約 100
エースコール錠 2mg				
		7.0	約 2.3	約 120
エースコール錠 4mg				
		7.5	約 2.6	約 150

(3) 識別コード

	エースコール錠 1mg	エースコール錠 2mg	エースコール錠 4mg
錠剤	SANKYO261	SANKYO262	SANKYO263
PTP	—	—	—

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

販売名	有効成分	添加剤
エースコール錠 1mg	1錠中 テモカプリル塩酸塩（日局）1.0mg	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、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
エースコール錠 2mg	1錠中 テモカプリル塩酸塩（日局）2.0mg	
エースコール錠 4mg	1錠中 テモカプリル塩酸塩（日局）4.0mg	

(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

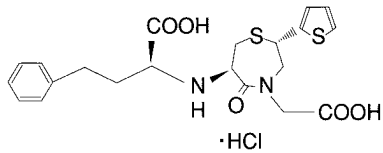
該当しない

4. カ 価

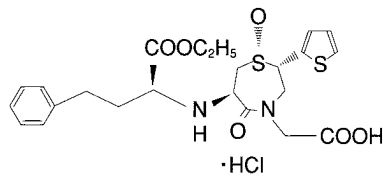
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

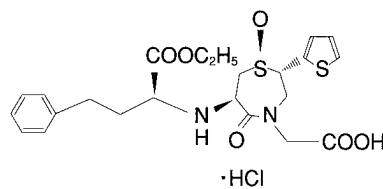
加温・加湿経時及び光照射時に認められる分解物



分子式： $C_{21}H_{24}N_2O_3S_2 \cdot HCl$
 分子量：485.02



分子式： $C_{23}H_{28}N_2O_6S_2 \cdot HCl$
 分子量：529.08



分子式： $C_{23}H_{28}N_2O_6S_2 \cdot HCl$
 分子量：529.08

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

エースコール錠 1mg・エースコール錠 2mg・エースコール錠 4mg

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月	PTP/アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋包装（乾燥剤入り）、気密	規格内
		ガラス瓶（乾燥剤入り）気密	
50°C、暗所	3 ヶ月	PTP/アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋包装（乾燥剤入り）、気密	経時の最終時点で外観がわずかに変化（白色からほとんど白色）し、含量は開始時に比較して 50°C で 3~4%、60°C で 5% の低下が認められた。
60°C、暗所	4 週間		
40°C/32%RH 暗所	3 ヶ月	ガラス瓶 開栓	75%RH、3 ヶ月間で外観が白色から淡帯褐色に変化し、わずかに特異なおいが認められた。 含量は開始時に比較して 32%RH、53%RH 及び 75%RH、3 ヶ月間で、それぞれ 6%、17~18% 及び 58% 低下し、湿度が高くなるに従い不安定であった。
40°C/53%RH 暗所			
40°C/75%RH 暗所			
室内散光下	180 万 lx・h	ガラス製シャーレ （ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）	含量は開始時に比較して 1~2% の低下が認められた。

(2) 長期保存試験

試験項目：外観、溶出試験、含量

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
エースコール錠 1mg	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP・アルミピロー（乾燥剤入り）・箱	規格内
エースコール錠 2mg	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP・アルミピロー（乾燥剤入り）・箱	規格内
エースコール錠 4mg	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP・アルミピロー（乾燥剤入り）・箱	規格内

＜参考情報＞無包装状態における安定性

エースコール錠 1mg

開始時	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
() 内は承認規格	白色の素錠で、片面に割線あり	101 (93~107)	7

1) 温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	白色の素錠で、片面に割線あり	5%低下	7

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度・湿度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
25℃/75%RH (遮光・開放)	3 ヶ月	微黄色の素錠で、片面に割線あり	17%低下	3

3) 光に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
光	総照射量	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・h	微黄色の素錠で、片面に割線あり	15%低下	5

エースコール錠 2mg

開始時	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
() 内は承認規格	白色の素錠で、片面に割線あり	101 (93~107)	6

1) 温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	白色の素錠で、片面に割線あり	3%低下	6

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度・湿度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
25℃/75%RH (遮光・開放)	3 ヶ月	微黄色の素錠で、片面に割線あり	11%低下	2

3) 光に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
光	総照射量	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・h	微黄色の素錠で、片面に割線あり	10%低下	4

IV. 製剤に関する項目

エースコール錠 4mg

開始時	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
() 内は承認規格	白色の素錠で、片面に割線あり	102 (93~107)	8

1) 温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	白色の素錠で、片面に割線あり	2%低下	7

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度・湿度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
25℃/75%RH (遮光・開放)	3 ヶ月	微黄色の素錠で、片面に割線あり	8%低下	3

3) 光に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
光	総照射量	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)
1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・h	微黄色の素錠で、片面に割線あり	7%低下	5

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（方法）日本薬局方溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：毎分 50 回転

試験液：水 900mL

（結果）本剤の 30 分間の溶出率は 85%以上である。

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

該当しない

(2) 包 装

〈錠 1mg〉 100 錠[10 錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

〈錠 2mg〉 100 錠[10 錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

〈錠 4mg〉 100 錠[10 錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

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

高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

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

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

健康成人男性 12 例を対象とし、本剤 0.5mg、1.25mg、2.5mg 及び 5.0mg の単回投与試験¹⁾及び健康成人男性 6 例を対象とし、本剤 2.5mg を 1 日 1 回 7 日間連続投与試験²⁾を実施し、安全性、薬理作用、薬物動態について検討した結果、良好な忍容性が確認された。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1～4mg である。

(3)用量反応探索試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤を 1 日 1 回 8 週間投与し、降圧効果、安全性の検討並びに用量の推定を行った結果、1 日 1 回 0.5～4mg 投与により良好な降圧効果及び安全性が認められた³⁾。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1～4mg である。

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤を 1 日 1 回 10～12 週間投与し、降圧効果、安全性並びに至適用法・用量を検討した結果、良好な降圧効果及び安全性が認められ、1 日 1 回 1～4mg が至適用法・用量と推察された⁴⁾。

② 比較試験

軽症・中等症の本態性高血圧症患者 242 例に対し、本剤を 1 日 1 回 1~4mg 又は対照薬としてエナラプリルマレイン酸塩を 1 日 1 回 5~20mg、観察期として 4 週間以上、治療期として 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、有効率はテモカプリル塩酸塩投与群で 68.3% (84/123 例)、エナラプリル投与群で 68.9% (82/119 例) であった。

副作用発現頻度は、テモカプリル塩酸塩投与群で 8.1% (10/123 例) であり、主な副作用は咳嗽 6.5% (8/123 例) であった⁵⁾。

2) 安全性試験

長期投与試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者 47 例を対象に、本剤 1 日 1 回 0.5~4mg を 12 ヶ月間投与した結果、12 ヶ月にわたって有意な血圧下降が認められ、良好な安全性、忍容性及び有効性が認められた⁶⁾。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

(5)患者・病態別試験

1) 重症高血圧症患者⁷⁾

治療前拡張期血圧が 115mmHg 以上あり、かつ ACE 阻害剤以外の降圧薬により治療しても拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す重症高血圧症患者 51 例に、本剤 0.5~4mg を 1 日 1 回 2~10 週間漸増投与した。血圧は治療期間を通じて有意に下降し、良好なコントロールが得られた。降圧率(「下降」判定例)は 76.5% であった。副作用は 5 例 (9 件) に認められ、咳嗽及び AST、ALT、ALP、好塩基球、総ビリルビンの一過性の上昇であった。概括安全度は「全く問題なし」が 90.2%、有用率(「有用」判定以上)は 72.6% で高い有用性が認められた。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

2) 腎血管性高血圧症患者⁸⁾

腎動脈撮影、レノグラム等の特殊検査により腎血管性高血圧症と診断された患者 10 例に、本剤 1 日 1 回 0.5~4mg を 2~10 週間投与した。血圧は治療期間を通じて有意に下降し良好なコントロールが得られ、全例が「下降」と判定された。副作用は 2 例 (4 件) に認められ、血清カリウム上昇、AST・ALT の上昇、CK の低下であったがいずれも軽度であった。概括安全度は「全く問題がない」が 80.0%、有用率は 80.0% で高い有用性を示した。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

3) 腎実質性高血圧症患者⁹⁾

腎生検や画像診断などで腎実質性高血圧症と診断された患者 31 例に、本剤 1 日 1 回 0.5~4mg を 8~10 週間投与した (9 例は、投与中の ACE 阻害剤以外の降圧薬を継続した)。血圧は投与 2 週間後より有意に下降し、10 週まで安定した降圧が認められ、降圧率は 75.0% であった。副作用は 1 例もみられず、概括安全度で「全く問題がない」が 93.5%、有用率(有用例)は 71.4% であった。クレアチニンクリアランス (Ccr) は、52.8mL/min から 60.8mL/min に上昇傾向 (p=0.088) を示した。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

4) 腎障害を伴う高血圧症患者¹⁰⁾

腎障害を伴う高血圧症患者 33 例に、本剤 1 日 1 回 0.5～4mg を 2～10 週間投与し、有用性を検討した。血清クレアチニン濃度 1.5mg/dL 未満群と 1.5～3.0mg/dL 群とで比較したところ、降圧効果は 1.5～3.0mg/dL 群でやや低いものの、両群とも十分な降圧効果が認められた。また、1.5～3.0mg/dL 群で投与量が減量されたということはなく、腎障害時にも排泄遅延を起こしにくいことの反映と考えられた。副作用は咳嗽が 1 例認められた。

両群とも高い有用性を示し、腎障害を伴う高血圧症に対しても軽症・中等症本態性高血圧症患者における場合と同様の有用性を示した。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1～4mg である。

5) 糖尿病を合併した高血圧症患者¹¹⁾

糖尿病を合併した高血圧症患者 17 例に対し本剤 1 日 1 回 1～4mg を 12 週間投与し降圧効果、安全性、耐糖能に及ぼす影響を検討した。降圧度判定基準で「下降」と判定された症例は 64.7% であり、概括安全度の判定は全例「全く問題がない」であった。ブドウ糖負荷試験を行ったところ、治療終了時の血糖値は投与前と比べ低値で推移したが、有意差はみられず、血中インスリン値 (IRI) にも変化はみられなかった。血清脂質に有意な変化はなく、電解質にも有意な変化はみられなかった。糖尿病を合併した高血圧症に対し安定した降圧効果を示し、耐糖能を悪化させないと考えられた。

6) 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者との比較

軽症・中等症本態性高血圧症患者 2,901 例に、本剤 1～4mg を 1 日 1 回投与した結果、降圧効果 (下降傾向以上) は、65 歳未満で 81.0% (1,308/1,615 例)、65 歳以上で 79.6% (1,024/1,286 例) であった。また、副作用発現率は 65 歳未満で 10.8% (389/3,600 例)、65 歳以上で 9.7% (242/2,492 例) であった。

(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

使用成績調査

安全性評価可能例として 705 施設 767 診療科から 5,175 例を収集し、安全性・有効性に関する検討を実施した。安全性解析対象 5,175 例については、副作用発現症例率は 10.6% (549 例/5,175 例) であり、承認時までの調査の副作用発現症例率 8.9% (82 例/918 例) に比べ高かったが、有意差は認められず (P=0.127)、調査方法の違いによるものと考えられた。特別な背景を有する患者に対する調査では、小児 (2 例)、65 歳以上の高齢者 (2,284 例)、腎機能障害を有する患者 (388 例)、肝機能障害を有する患者 (512 例) において、安全性で特に問題点は認められなかった。妊産婦は該当症例がなかった。有効性解析対象症例 2,901 例について、使用理由別に承認時までの調査と有効率を比較したところ、使用成績調査の有効率が有意に低かったが、使用成績調査が使用実態下での調査であり、すでに降圧剤を使用している患者等が含まれるためと考えられ、特に問題点は認められなかった。特別な背景を有する患者に対する調査では、小児 (2 例)、65 歳以上の高齢者 (1,615 例)、腎機能障害を有する患者 (215 例)、肝機能障害を有する患者 (292 例) において、有効性で特に問題点は認められなかった。妊産婦は該当症例がなかった。

特別調査

使用実態下での長期投与（投与開始後 2 年間）による有効性・安全性について検討することを目的に実施した（安全性評価可能例：754 例、有効性解析対象症例：502 例）。安全性については使用成績調査と比較し、副作用の種類は同様であり、長期使用による特別な副作用は認められなかった。発現率は特別調査のほうが高かったが、調査期間の違いによると考えられた。有効性については、長期にわたり安定した降圧効果が認められ、長期使用による効果の減弱は認められなかった¹²⁾。

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^{3, 4, 6~10, 13, 14)}

各種高血圧症患者を対象としたテモカプリル塩酸塩の一般臨床試験において、効果判定の対象となった 708 例中、テモカプリル塩酸塩 1 日 1 回 1mg~4mg の投与症例 519 例の有効率は、75.3% (391/519 例) であった。臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1) 疾患別臨床効果

軽症・中等症の本態性高血圧症患者では 74.7%、重症高血圧症患者では 72.7%であり、腎実質性高血圧症患者では 78.6%、腎血管性高血圧症患者では 100.0%と優れた有効率が得られた。

2) 他剤併用剤数と種類

本態性高血圧症では、サイアザイド系利尿降圧剤 1 剤併用を中心に、重症・二次性高血圧症では、サイアザイド系利尿降圧剤、ループ利尿剤、カルシウム拮抗剤、交感神経遮断剤、血管拡張性降圧剤などを 1 剤あるいは 2 剤以上の併用で使用された。

3) 長期投与試験

本態性高血圧症（軽症・中等症）に対し、本剤を単独又はサイアザイド系利尿降圧剤との併用で、12 ヶ月間投与した結果、単独・併用ともに安定した降圧効果が得られた。

4) 生活の質（quality of life）への影響

軽症・中等症本態性高血圧症患者に本剤を投与し、QOL への影響を検討した結果、QOL の総合判定で善及び不変が 88.7%、65 歳以上の高齢者では 90.9%であり、優れた QOL の改善効果が認められている。

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

ACE 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

テモカプリル塩酸塩はプロドラッグであり、体内で活性体であるテモカプリラートに変化し、アンジオテンシン変換酵素を阻害¹⁵⁾して、アンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより降圧作用を示す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

収縮抑制反応

テモカプリラートによるウサギ肺アンジオテンシン変換酵素に対する 50%阻害濃度(IC50 値)は約 3.6nM と低濃度であった。また、テモカプリラートはラット大動脈標本におけるアンジオテンシンⅠの収縮反応を濃度依存的に抑制し、その抑制作用は持続的であった^{15)(in vitro)}。

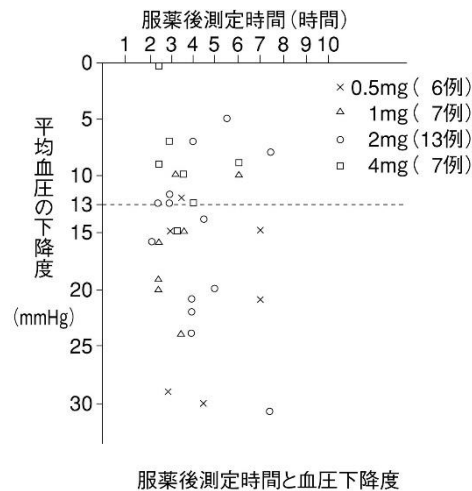
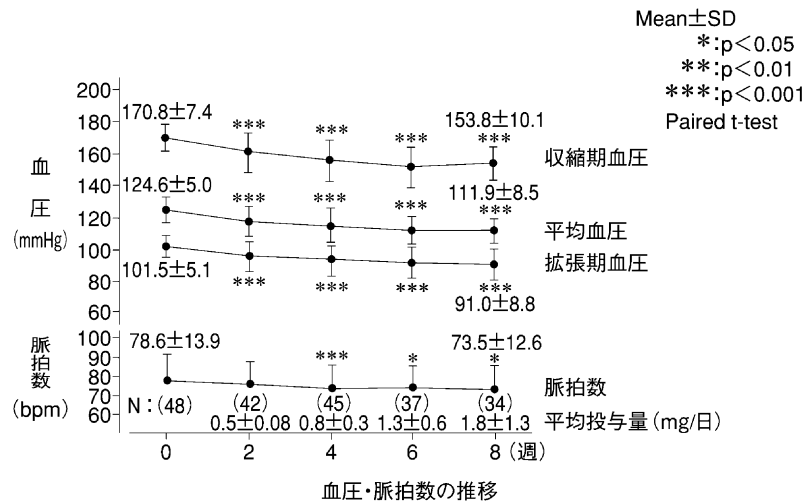
降圧作用

<参考：ラット>

- 1) テモカプリル塩酸塩は経口投与により、腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、正常ラット及び DOCA 食塩高血圧ラットの順に強い降圧作用を示したが、心拍数には影響を与えなかった¹⁶⁾。
- 2) テモカプリル塩酸塩を高血圧自然発症ラットに 21 週間連続経口投与すると、降圧作用は単回投与時より増強された。この時、血管平滑筋細胞のカルシウムチャンネルの活性が低下し、血管の筋原性緊張が低下していた¹⁷⁾。
- 3) テモカプリル塩酸塩を高血圧自然発症ラットに投与すると、総末梢血管抵抗、特に腎血管抵抗が低下し、血圧が下降した。血圧下降時にも各種臓器血流の減少はほとんどなく、肝臓及び腎臓の組織血流は増加した。また、心臓に対する後負荷が減少したため、心拍出量が増加した¹⁸⁾。
- 4) テモカプリル塩酸塩を高血圧自然発症ラットに長期投与することにより、肥大心の縮小が認められ、血漿中の心房性ナトリウム利尿ホルモン濃度が低下した¹⁹⁾。
- 5) テモカプリル塩酸塩を高血圧自然発症ラットに利尿剤と併用することにより、降圧効果が増強された²⁰⁾。

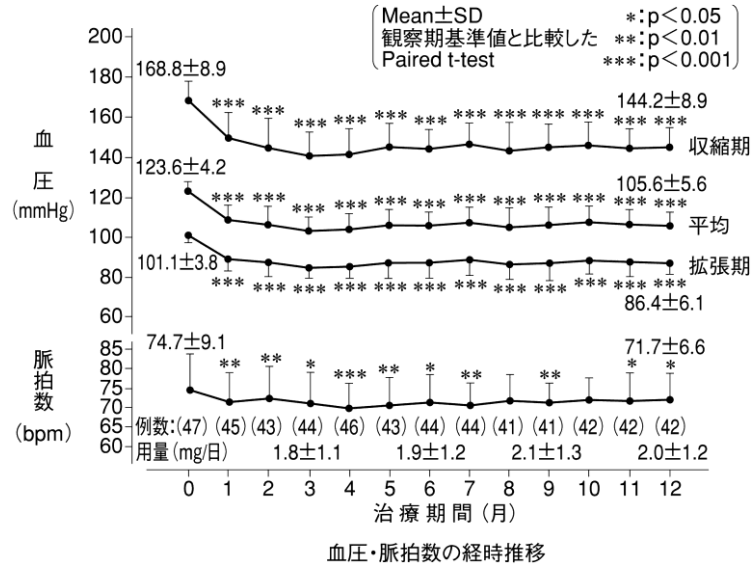
臨床データ

1) 軽・中等症本態性高血圧症外来患者 48 例に、0.5mg より 1 日 1 回朝食後経口投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合、順次 1mg、2mg、4mg へと増量し、8 週間投与した³⁾。血圧は投与開始 2 週間後に有意な下降を示し、その後投与量の増加とともに下降し、8 週後には平均血圧で $-12.3 \pm 4.3 \text{ mmHg}$ の降圧が認められ、脈拍数は投与 4 週以降有意な減少が認められた。また、降圧効果判定日の服薬後 2.5 時間以降 7.5 時間までは十分な効果が認められ、時間の経過による効果の減弱は認められなかった。

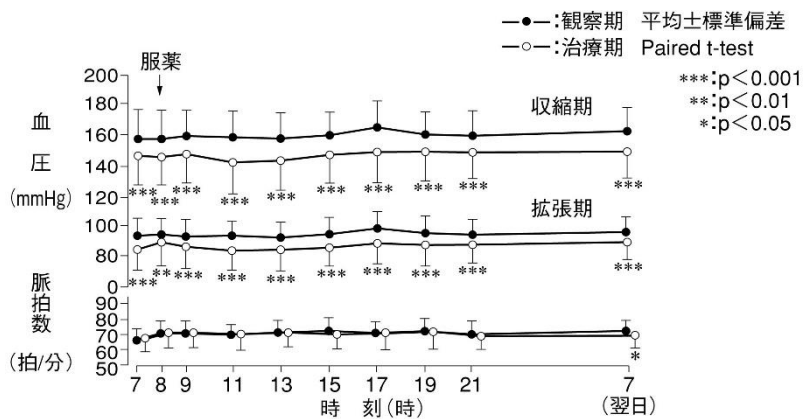


VI. 薬効薬理に関する項目

2) 軽・中等症本態性高血圧症外来患者 47 例に、0.5~4mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与した⁶⁾。観察期血圧は 168.8±8.9/101.1±3.8mmHg (収縮期血圧/拡張期血圧) であったが、12 週時には 144.3±11.8/84.7±5.5mmHg と有意に下降し、以後 12 ヶ月まで安定した血圧のコントロールが得られた。また、脈拍数は観察期 74.7±9.1 拍/分から試験終了時 71.0±6.7 拍/分と投与期間全般にわたり有意な低下が認められた。



3) 軽・中等症本態性高血圧症入院患者 37 例に、初回 1 日量を 1.0mg とし、十分な降圧効果が得られない場合には 3~5 日間で段階的に増量し最大 1 日量を 4.0mg とし、1 日 1 回朝食後経口投与し、十分な降圧効果が得られた時点、あるいは 1 日量 4.0mg に達した時点での血圧の日内変動を測定した²⁾。収縮期血圧及び拡張期血圧は観察期に比し治療期の全測定時点において有意に低下し日内変動プロフィールに大きな差を認めなかった。脈拍数は翌朝 7 時に有意な減少を見た以外は有意な変化を認めなかった。



(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

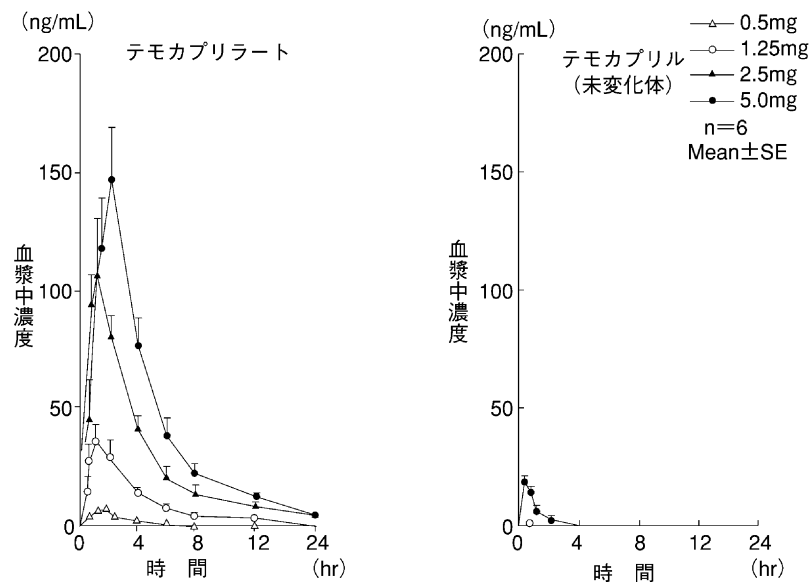
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討

① 単回投与¹⁾

テモカプリル塩酸塩 0.5mg、1.25mg、2.5mg、5.0mg をそれぞれ健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与したとき、テモカプリル塩酸塩は速やかに吸収され、主に肝臓で加水分解を受け、活性体（テモカプリラート）に変換される。血漿中では主に活性体として存在し、その血漿中濃度は投与後 1～1.6 時間（ T_{max} ）で最高に達し、最高血中濃度（ C_{max} ）は用量依存的に上昇し、8.4～174.7ng/mL であった。また、テモカプリル（未変化体）の AUC を活性体のそれと比較すると、いずれの投与量においても 3% 以下と低く、4 時間後までに血漿中から消失した。



	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)
テモカプリル	0.5	定量限界以下	—	—	—	—
	1.25	3.9±1.2	0.7±0.1	—	—	2.9±1.0
	2.5	20.7±1.7	0.5±0.1	0.2±0.1	—	12.2±1.5
	5.0	19.2±5.2	0.6±0.1	0.4±0.1	—	14.3±5.5
テモカプリラート (活性体)	0.5	8.4±0.7	1.0±0.2	—	—	47.0±3.8
	1.25	37.6±7.2	1.4±0.3	—	—	178.2±53.6
	2.5	100.0±13.2	1.1±0.2	1.6±0.2	21.5±8.9	436.4±53.8
	5.0	174.7±15.1	1.6±0.3	1.4±0.3	14.5±5.8	856.3±105.9

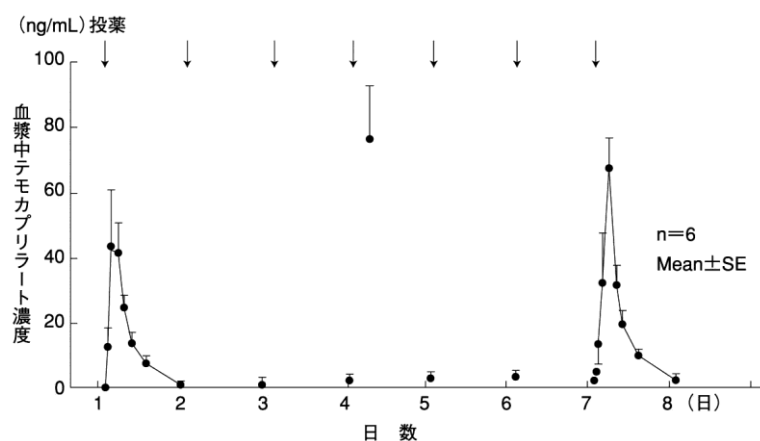
n=6, Mean ± SE

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1～4mg である。

VII. 薬物動態に関する項目

② 連続投与²⁾

テモカプリル塩酸塩 2.5mg を健康成人男性 6 例に 1 日 1 回朝食後に 7 日間連続経口投与したとき、1 日目と 7 日目の活性体 (テモカプリラート) の血漿中濃度は同様な推移を示し、 T_{max} 及び半減期 ($t_{1/2}$) に差はなかったが、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 7 日目の方が有意に大きかった。また、2 日目以降の最低血漿中濃度はほぼ一定であり、蓄積性はみられなかった (血漿中テモカプリラート濃度の測定を 1 日目と 7 日目の投与前並びに投与後 30 分、1、2、4、6、8 及び 12 時間目、2~6 日目の投与前に行い、さらに 4 日目のみ投与後 1 時間目にも実施した)。



投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24h} (ng · hr/mL)
1 日目	54.2 ± 13.0	3.0 ± 0.4	5.0 ± 0.7	341.1 ± 70.8
7 日目	71.7 ± 6.7	3.7 ± 0.3	7.0 ± 0.6	399.8 ± 63.9
1 日目 vs 7 日目	*	N.S.	N.S.	*

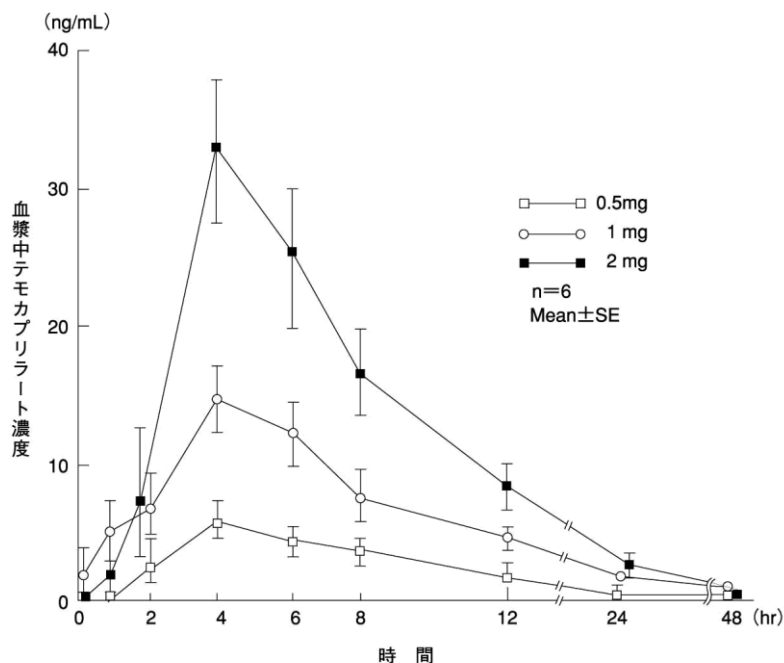
n=6、Mean±SE paired t-test、* : p<0.05、N.S. : 有意差なし

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

2) 高血圧症患者における検討

① 単回投与²²⁾

境界域本態性高血圧症患者 6 例にテモカプリル塩酸塩をそれぞれ 0.5mg、1.0mg、2.0mg 朝食後単回経口投与したとき、活性体であるテモカプリラートの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは、健康人の食後投与における値とほぼ同じであった。



投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2 α} (hr)	t _{1/2 β} (hr)	AUC _{0-48h} (ng · hr/mL)
0.5	8.0 ± 0.9	4.0 ± 0.8	3.2 ± 0.1	10.6 ± 0.5	90.0 ± 13.0
1	17.9 ± 2.2	3.5 ± 0.7	3.7 ± 0.4	19.6 ± 2.5	202.0 ± 22.0
2	36.5 ± 5.6	4.3 ± 0.6	3.1 ± 0.3	13.1 ± 1.0	324.0 ± 49.0
健康人 (食後 2.5mg)	44.4 ± 6.2	2.8 ± 0.5	—	9.1 ± 0.2	311.8 ± 19.9

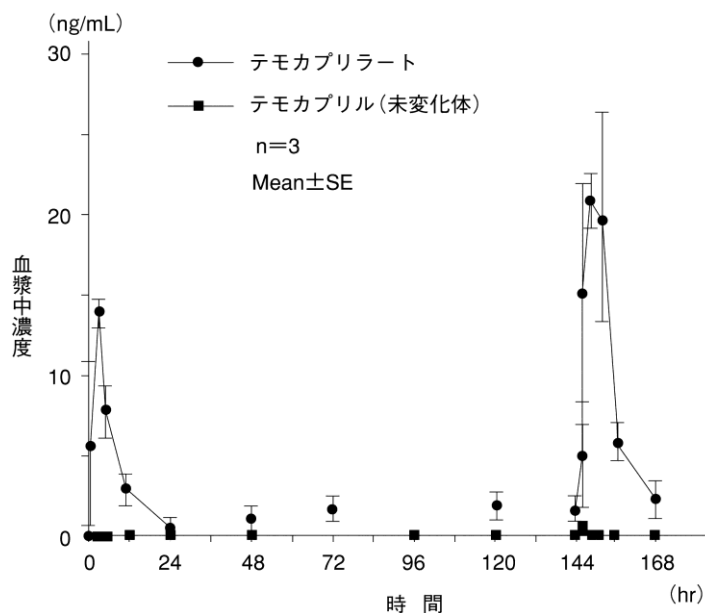
n=6 (0.5mg は n=4)、Mean ± SE

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

② 連続投与²³⁾

軽症本態性高血圧症患者 3 例にテモカプリル塩酸塩を 1mg 7 日間経口投与したところ、1 日目及び 7 日目のテモカプリラートの薬物動態学的パラメータは健康人の場合と同様、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 7 日目で増大したが、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に変化はみられなかった。

また、投与第 3 日目以降の血漿中テモカプリラート濃度の増加が認められないことより、蓄積性はないことが示唆された。



投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	AUC_{0-24h} (ng · hr/mL)
1 日目	15.1 ± 0.4	3.3 ± 0.7	3.4 ± 0.6	98.9 ± 17.5
7 日目	27.8 ± 2.9	4.0 ± 1.2	3.6 ± 0.7	210 ± 31.7

n=3、Mean ± SE

(3)中毒域

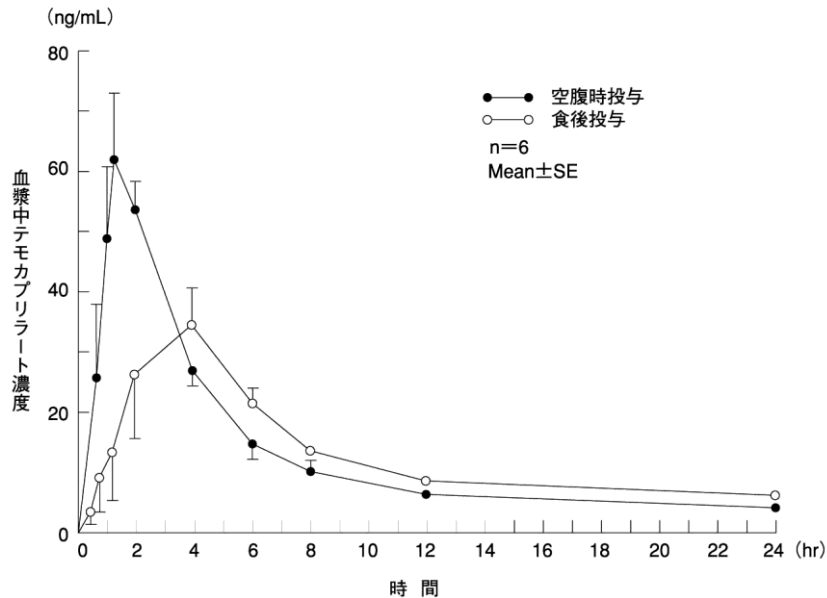
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響²⁴⁾

健康成人男性 6 例に 1 週間間隔で、テモカプリル塩酸塩を 2.5mg ずつ空腹時又は朝食後に経口投与し、経時的に血漿中のテモカプリル及びテモカプリラート濃度を測定した。

T_{max} が食後投与で有意に遅延し C_{max} も低下したが、 $t_{1/2}$ 並びに血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-inf}) は空腹時、食後投与の間で差がなく、生物学的利用率は食事により影響を受けないことが示唆された。



薬物	条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
テモカプリル	空腹時	17.8±3.4	0.6±0.1	0.2±0.1	13.3±2.7
	食後	8.1±1.9	2.6±0.7*	0.4±0.0	12.1±2.5
テモカプリラート	空腹時	68.5±8.7	1.5±0.3	7.2±0.9	321.1±19.1
	食後	44.4±6.2	2.8±0.5*	9.1±0.2	311.8±19.9

n=6、Mean±SE * : p<0.05

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(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

<参考：ラット>

ラットを用い、胃は噴門部と幽門部を結紮し、また十二指腸、空腸、回腸、結腸にループを作成し、麻酔下に $[^{14}\text{C}]$ テモカプリル塩酸塩をループ内に注入して 30 分後の吸収動態を測定した結果、血流中移行率は空腸、十二指腸に高い吸収性がみられたが、胃にも高い移行率が認められた。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

<参考：ラット>

ラットに $[^{14}\text{C}]$ テモカプリル塩酸塩を 5mg/kg 経口投与し、以後経時的に諸臓器中の放射活性を測定した。その結果、投与直後より高い放射活性が、肝臓、腎臓、血液、肺（投与 15 分後： $16.99 \pm 1.88 \mu\text{g/g}$ 、 $5.19 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ 、 $2.43 \pm 0.44 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.81 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ ）に認められたが、脳への移行性は極めて低かった（投与 15 分後： $0.06 \pm 0.00 \mu\text{g/g}$ ）。

(2)血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ テモカプリル塩酸塩を 5mg/kg 経口投与し、経時的に安楽死させて母体及び胎児の放射活性を測定した。

その結果、母体の血漿中濃度は投与 30 分後に最高値 $7.12 \mu\text{g/mL}$ となり、以後減少した。投与 30 分後の母体血漿中の代謝物はテモカプリラートが 95%以上であった。

また、母体の組織中放射能は、3 時間以後、肺と腎臓に血漿中よりも高い濃度がみられた。一方、胎児及び胎児組織は、投与後 3～6 時間で最高値となり、母体の血漿中濃度とほぼ同じ推移を示した。

妊娠 18 日間のラットに [¹⁴C] テモカプリル塩酸塩経口投与後の胎児移行

組 織	放射能濃度 (テモカプリル塩酸塩換算 $\mu\text{g/mL}$ 又は g)					
	30 分	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	
血 漿	7.12±0.72	0.21±0.05	0.04±0.01	0.01±0.00	N.D.	
全 血	4.55±0.47	0.15±0.03	0.03±0.01	N.D.	N.D.	
脳	0.08±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	N.D.	N.D.	
心 臓	0.91±0.07	0.04±0.01	0.01±0.00	N.D.	N.D.	
肺	2.80±0.10	1.36±0.14	1.03±0.01	0.63±0.09	0.28±0.03	
肝 臓	17.05±1.39	0.48±0.17	0.06±0.01	0.01±0.00	N.D.	
腎 臓	28.71±7.83	0.51±0.21	0.08±0.01	0.06±0.01	0.04±0.00	
眼 球	0.27±0.06	0.04±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	
乳 腺	0.94±0.13	0.08±0.02	0.03±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	
卵 巢	1.52±0.15	0.14±0.03	0.07±0.00	0.05±0.01	0.02±0.00	
子 宮	2.41±0.40	0.20±0.05	0.10±0.00	0.04±0.01	0.02±0.00	
羊 水	N.D.	N.D.	N.D.	0.02±0.00	0.02±0.01	
胎 盤	1.23±0.16	0.25±0.05	0.12±0.02	0.06±0.00	0.05±0.00	
全胎児	0.01±0.00	0.04±0.00	0.03±0.00	0.01±0.00	N.D.	
胎児組織	血液	0.03±0.00	0.04±0.01	0.03±0.01	N.D.	N.D.
	脳	N.D.	N.D.	0.01±0.00	N.D.	N.D.
	心臓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	肺	0.02±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00
	肝臓	0.02±0.00	0.04±0.01	0.04±0.01	0.02±0.00	N.D.
	腎臓	N.D.	0.03±0.01	0.04±0.00	0.02±0.00	N.D.

N.D. : 検出限界以下、n=4、Mean±SE

妊娠 13 日目、18 日目のラットを用いて作成した全身オートラジオグラムにおいても上記の結果とほぼ同様の所見が得られ、両妊娠期日ともに胎児への放射能の移行が極微量認められたが、胎盤通過性は低かった。

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

分娩後 11 日目のラットに [¹⁴C] テモカプリル塩酸塩を 5mg/kg 経口投与後、経時的に採乳して乳汁中の放射能を測定した。

その結果、投与後 1~12 時間まで 0.03~0.04 $\mu\text{g/mL}$ (テモカプリル塩酸塩換算) 認められたが、同時に測定した血漿中濃度よりも低く、24 時間以降は検出限界以下であった。

哺育中ラットに [¹⁴C] テモカプリル塩酸塩経口投与後の乳汁中濃度

投与後の時間 (時間)	放射能濃度 (テモカプリル塩酸塩換算 $\mu\text{g/mL}$)	
	乳 汁	血 漿
0.5	N.D.	5.47±0.75
1	0.03±0.01	1.70±0.43
3	0.03±0.01	0.33±0.07
6	0.04±0.01	0.32±0.12
12	0.03±0.01	0.04±0.01
24	N.D.	N.D.
48	N.D.	N.D.

N.D. : 検出限界以下、n=4、Mean±SE

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

<参考：ラット>

ラットに [¹⁴C] テモカプリル塩酸塩を 5mg/kg 経口投与し、以後経時的に諸臓器中の放射能を計測した。その結果、投与直後より高い放射活性が、肝臓、腎臓、血液、肺に認められ、肝臓、腎臓及び血液の放射活性はいずれも速やかに消失（半減期 α 相：0.80～0.81 時間、β 相：2.04～2.17 時間）したのに対し、肺からの消失は緩やか（半減期 α 相：1.43 時間、β 相：10.7 時間）であった。

肺組織中の放射活性の組成を調べたところ、ほとんどが活性代謝物のテモカプリラートであり、肺に局在するアンジオテンシン変換酵素との結合により、放射活性が長時間存在すると推察された。

ラットに [¹⁴C] テモカプリル塩酸塩（5mg/kg）経口投与後の組織内濃度

組 織	濃度 (μg/g or mL)											
	15分	30分	45分	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間	10時間	24時間
血 液	2.43 ±0.44	1.59 ±0.31	1.07 ±0.31	1.51 ±0.24	0.78 ±0.31	0.46 ±0.14	0.30 ±0.02	0.14 ±0.06	0.09 ±0.01	0.04 ±0.01	0.03 ±0.00	0.02 ±0.00
脳	0.06 ±0.00	0.06 ±0.01	0.04 ±0.01	0.05 ±0.00	0.04 ±0.01	0.03 ±0.00	0.03 ±0.00	0.03 ±0.00	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00	0.01 ±0.00
眼 球	0.15 ±0.02	0.16 ±0.04	0.13 ±0.03	0.17 ±0.03	0.12 ±0.02	0.07 ±0.01	0.08 ±0.01	0.05 ±0.01	0.05 ±0.00	0.03 ±0.00	0.03 ±0.00	0.03 ±0.00
顎 下 腺	0.71 ±0.13	0.45 ±0.07	0.35 ±0.08	0.55 ±0.08	0.31 ±0.10	0.26 ±0.03	0.21 ±0.01	0.17 ±0.01	0.16 ±0.01	0.14 ±0.01	0.13 ±0.02	0.07 ±0.01
甲 状 腺	0.70 ±0.18	0.59 ±0.09	0.51 ±0.18	0.64 ±0.13	0.29 ±0.08	0.29 ±0.07	0.18 ±0.03	0.12 ±0.01	0.08 ±0.01	0.11 ±0.04	0.08 ±0.01	0.05 ±0.02
心 臓	0.66 ±0.06	0.41 ±0.07	0.34 ±0.10	0.45 ±0.09	0.26 ±0.13	0.14 ±0.04	0.10 ±0.01	0.04 ±0.01	0.05 ±0.01	0.03 ±0.00	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00
大 静 脈	0.79 ±0.13	0.67 ±0.11	0.49 ±0.12	0.67 ±0.10	0.42 ±0.14	0.30 ±0.05	0.21 ±0.03	0.10 ±0.00	0.10 ±0.01	0.07 ±0.00	0.05 ±0.01	0.03 ±0.01
胸 腺	0.18 ±0.04	0.14 ±0.02	0.11 ±0.03	0.16 ±0.02	0.10 ±0.03	0.06 ±0.01	0.05 ±0.00	0.04 ±0.00	0.04 ±0.00	0.04 ±0.00	0.03 ±0.00	0.03 ±0.00
肺	1.81 ±0.13	1.45 ±0.14	1.42 ±0.16	1.62 ±0.12	1.36 ±0.13	1.20 ±0.06	1.12 ±0.06	1.00 ±0.07	0.90 ±0.05	0.78 ±0.06	0.72 ±0.02	0.47 ±0.15
肝 臓	16.99 ±1.88	7.20 ±1.10	5.76 ±1.59	5.75 ±0.79	3.30 ±0.74	3.02 ±0.78	1.24 ±0.19	0.79 ±0.18	0.44 ±0.04	0.18 ±0.02	0.12 ±0.01	0.06 ±0.01
膵 臓	0.54 ±0.06	0.35 ±0.05	0.26 ±0.06	0.35 ±0.03	0.21 ±0.06	0.23 ±0.03	0.17 ±0.01	0.16 ±0.02	0.12 ±0.01	0.10 ±0.01	0.07 ±0.01	0.04 ±0.00
脾 臓	0.33 ±0.05	0.23 ±0.03	0.17 ±0.04	0.24 ±0.03	0.16 ±0.04	0.13 ±0.02	0.10 ±0.01	0.08 ±0.01	0.08 ±0.00	0.08 ±0.01	0.06 ±0.00	0.06 ±0.00
腎 臓	5.19 ±0.34	4.44 ±0.91	2.85 ±0.70	3.69 ±0.51	1.76 ±0.43	1.48 ±0.30	0.93 ±0.04	0.51 ±0.11	0.30 ±0.01	0.19 ±0.02	0.14 ±0.01	0.09 ±0.01
副 腎	0.49 ±0.10	0.33 ±0.05	0.27 ±0.07	0.31 ±0.08	0.19 ±0.07	0.15 ±0.04	0.12 ±0.03	0.08 ±0.01	0.07 ±0.00	0.05 ±0.00	0.04 ±0.00	0.05 ±0.00
白色脂肪	0.25 ±0.04	0.18 ±0.02	0.15 ±0.04	0.22 ±0.03	0.10 ±0.03	0.07 ±0.02	0.05 ±0.00	0.15 ±0.12	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00	0.01 ±0.00
褐色脂肪	0.54 ±0.09	0.44 ±0.08	0.35 ±0.09	0.49 ±0.05	0.26 ±0.07	0.18 ±0.04	0.13 ±0.01	0.07 ±0.01	0.07 ±0.00	0.05 ±0.00	0.04 ±0.00	0.04 ±0.01
精 囊	0.35 ±0.03	0.31 ±0.04	0.25 ±0.09	0.37 ±0.06	0.15 ±0.04	0.12 ±0.02	0.12 ±0.00	0.08 ±0.01	0.06 ±0.00	0.06 ±0.01	0.05 ±0.01	0.04 ±0.00
精 巢	0.11 ±0.03	0.14 ±0.01	0.16 ±0.04	0.22 ±0.02	0.17 ±0.04	0.12 ±0.04	0.11 ±0.01	0.06 ±0.02	0.04 ±0.00	0.03 ±0.00	0.02 ±0.00	0.02 ±0.00
骨 格 筋	0.26 ±0.06	0.17 ±0.01	0.14 ±0.04	0.18 ±0.02	0.11 ±0.03	0.09 ±0.02	0.06 ±0.01	0.05 ±0.01	0.04 ±0.00	0.03 ±0.00	0.03 ±0.01	0.02 ±0.00
腋 下 リンパ節	0.36 ±0.11	0.35 ±0.05	0.37 ±0.13	0.43 ±0.09	0.31 ±0.14	0.19 ±0.07	0.13 ±0.03	0.12 ±0.02	0.09 ±0.01	0.06 ±0.01	0.09 ±0.02	0.05 ±0.01

放射能濃度はテモカプリル塩酸塩換算、n=4、Mean±SE

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により求めた [^{14}C] テモカプリラート ($1\mu\text{g/mL}$) 添加時の血清蛋白結合率は次表のとおりである (*in vitro*)。

蛋白	アルブミン	総グロブリン	α_1 -酸性糖蛋白
蛋白結合率	$97.2 \pm 0.2\%$	$42.6 \pm 1.0\%$	$3.8 \pm 0.7\%$

n=3、Mean \pm SE

<参考：ラット、イヌ>

血清蛋白結合率 (*in vitro* 限外ろ過法)

血清	ラット				イヌ				ヒト			
	1 ^{a)}	10	50	100	1	10	50	100	1 ^{a)}	10	50	100
薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
テモカプリル 結合率	—	—	—	—	78.6 ± 0.2	73.6 ± 0.2	83.4 ± 0.1	88.8 ± 0.2	71.6 ± 0.3	69.7 ± 0.8	80.0 ± 0.3	88.1 ± 0.1
テモカプリラ ート結合率	96.2 ± 0.1	96.2 ± 0.1	94.7 ± 0.2	91.9 ± 0.1	90.5 ± 0.1	90.2 ± 0.0	86.4 ± 0.4	83.9 ± 0.2	97.3 ± 0.3	98.0 ± 0.4	98.0 ± 0.2	97.9 ± 0.1

単位：%、—：実施せず、n=3 [a) のみ n=2]、Mean \pm SE

6. 代謝

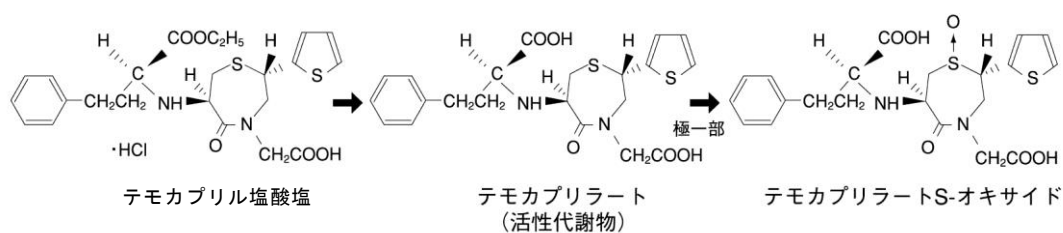
(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：ラット、イヌ>

代謝経路

ラットに [^{14}C] テモカプリル塩酸塩を 5mg/kg 経口投与し、以後経時的に採血して、血漿中代謝物を測定した。その結果、血漿中放射能のほとんどは活性代謝物のテモカプリラートであり、未変化体 (テモカプリル) はほとんど検出されなかった。この傾向は尿糞中代謝物、胆汁中代謝物でも同様であり、テモカプリルは吸収後速やかに加水分解されて、テモカプリラートに変換されることが示唆された。また、テモカプリラートは、一部テモカプリラート S-オキシドに変換されるが、ほとんどがテモカプリラートとして排泄された。

テモカプリル塩酸塩の代謝経路



代謝部位

イヌにテモカプリル塩酸塩 1mg/kg 十二指腸内投与し、経時的に門脈血、肝静脈血及び末梢静脈血における未変化体 (テモカプリル) 及びテモカプリラート濃度を測定した。門脈血中にはテモカプリラートとともに未変化体が高濃度に存在したが、肝静脈血中では活性代謝物であるテモカプリラート濃度が経時的に高くなり、逆に未変化体濃度が低くなっていくことから、テモカプリル塩酸塩は吸収過程で小腸や血液の中で加水分解されるものの、主代謝部位が肝臓であることが示唆された。

(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

テモカプリル塩酸塩は吸収後速やかにエステラーゼにより加水分解され、活性代謝物テモカプリラートに変換される。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

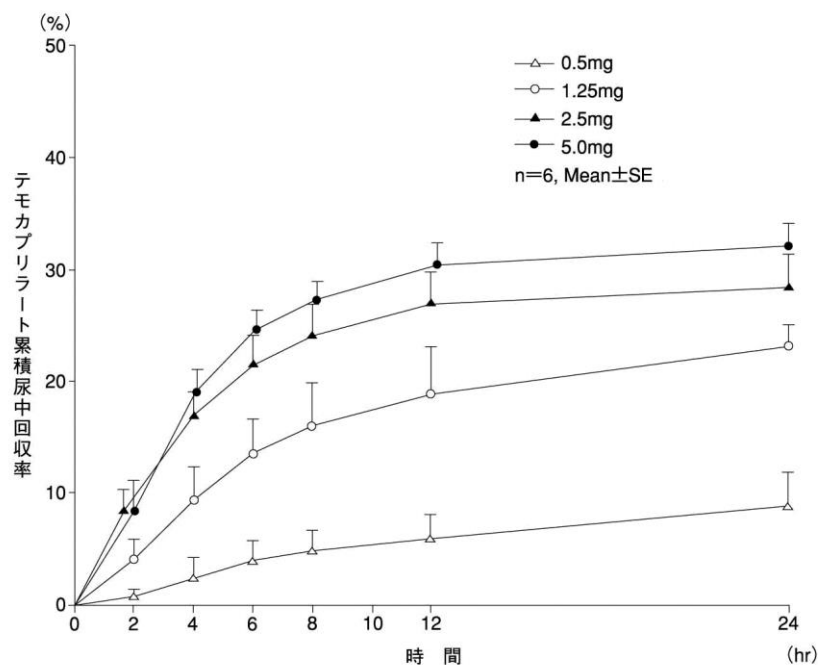
胆汁及び腎

(2)排泄速度

1) 健康成人における検討

① 単回投与¹⁾

テモカプリル塩酸塩 0.5mg、1.25mg、2.5mg、5.0mg をそれぞれ健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与し、累積尿中回収率を求めた。その結果、尿中排泄のほとんどは活性体であり、またそれは肺などの体内血管のアンジオテンシン変換酵素との強い親和性で保持されていると考えられる。1.25mg 以上ではその体内血管保持量で尿中排泄率を補正すると約 34～35%と一定であった。投与 24 時間目までのテモカプリル（未変化体）及びテモカプリラート累積尿中回収率はそれぞれ 0.6～1.8%及び 8.9～31.9%であった。



体内保持量補正後の活性体累積尿中排泄率

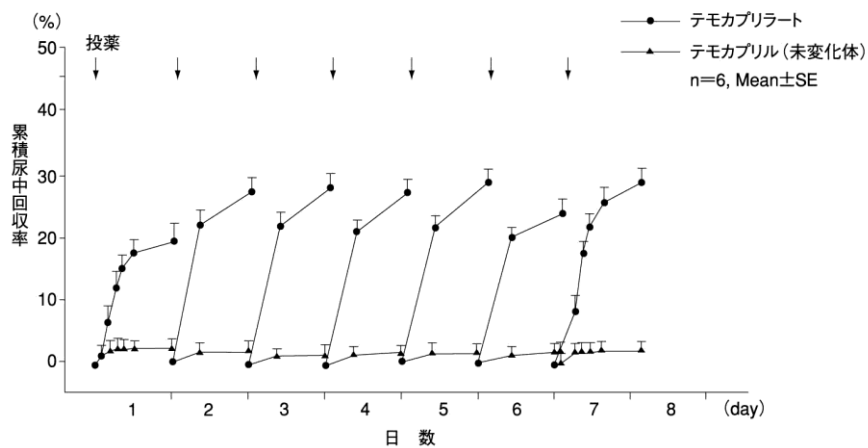
投与量 (mg)	累積尿中排泄率 (%)	排泄量 (μg)	補正後の累積尿中 排泄率 (%)
0.5	8.9 \pm 2.0	44.5 \pm 10.0	44.5 \pm 10.0
1.25	22.5 \pm 4.4	281.3 \pm 55.0	34.1 \pm 6.5
2.5	28.1 \pm 3.4	702.5 \pm 85.0	33.5 \pm 4.0
5.0	31.9 \pm 1.5	1595.0 \pm 75.0	34.7 \pm 1.6

n=6、Mean \pm SE

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は1日1回1~4mgである。

② 連続投与²⁾

健康成人男性6例にテモカプリル塩酸塩2.5mgを1日1回朝食後7日間経口投与したとき、テモカプリル及びテモカプリラートの各投与後24時間目までの累積尿中排泄率は、テモカプリルでは1日目と2日目以降で有意差はなく、また、テモカプリラートでは2日目以降ほぼ一定で蓄積性はみられなかった。



注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は1日1回1~4mgである。

<参考：外国人データ>

単回投与

健康成人男性(50~60歳)に $[^{14}\text{C}]$ テモカプリル40mg(100 μCi)を単回経口投与し、投与後120時間までの放射活性より排泄率を測定した結果、尿及び糞中の回収率はそれぞれ43.9 \pm 3.7%、44.5 \pm 2.7% (mean \pm SE)であった。

注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は1日1回1~4mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 高血圧症患者における検討²²⁾

境界域本態性高血圧症患者 6 例にテモカプリル塩酸塩をそれぞれ 0.5mg、1.0mg、2.0mg 朝食後単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに尿中にはテモカプリラートが 18~24% 排泄され、ほぼ定常状態であった。糞中排泄については、テモカプリラートのみ検出され、投与後 48 時間までのため、排泄率は 36~44% にとどまった。

尿中及び糞中（0~48 時間）におけるテモカプリル及び代謝物テモカプリラートの累積排泄率（投与量に対する%）

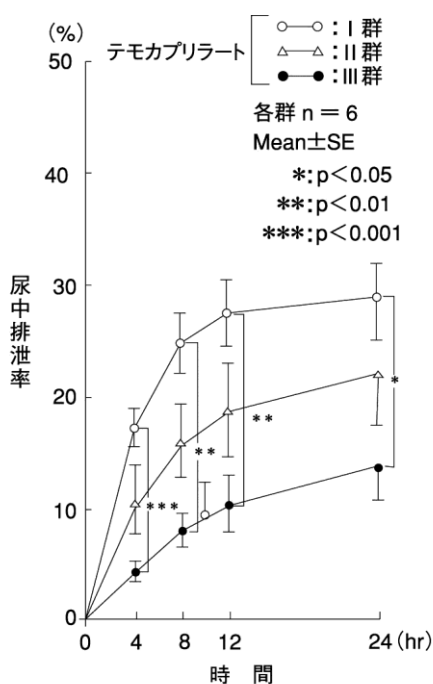
投与量 (mg)	尿中 (%)		糞中 (%)		合計 (%)
	テモカプリル	テモカプリラート	テモカプリル	テモカプリラート	
0.5	0.6±0.1	17.6±0.7	N.D.	36.1±5.5	54.0±5.0
1.0	1.3±0.4	18.7±1.5	N.D.	43.8±6.0	63.4±6.3
2.0	1.0±0.1	23.7±1.7	N.D.	37.9±7.2	62.4±6.2

N.D. : Not Detected、n=4、Mean±SE 一部改変

3) 腎機能低下患者における検討²⁵⁾

健康成人男性 6 例（I 群 Ccr : 88.4±4.9mL/min、S-Cr : 1.1±0.04mg/dL）と腎機能低下患者 12 例を重症度ごとに 6 例ずつ 2 群（II 群 Ccr : 47.7±1.6、S-Cr : 1.7±0.12、III 群 Ccr : 18.6±0.9、S-Cr : 3.5±0.22）に分けた計 18 例に対し、それぞれにテモカプリル塩酸塩 2.5mg を空腹時単回経口投与したとき、尿中排泄率は I 群の 28% に対して II 及び III 群でそれぞれ 22%、13% へと低下した。血中動態の変動が少ないことから尿中以外の経路、おそらく胆汁を介した糞中への排泄が推察された。

なお、薬物動態は「VII.10.(1)腎機能低下患者における検討」参照。



注) 本剤の承認を受けた用法及び用量は 1 日 1 回 1~4mg である。

8. トランスポーターに関する情報

テモカプリラートは MRP2 の基質であり、遺伝的に胆管側のトランスポーターである MRP2 が欠損している変異ラット (Eisai Hyperbilirubinemic Mutant Rats) におけるテモカプリラートの胆汁排泄クリアランスの低下が報告されている²⁶⁾。

基底膜上に OATP1B1、刷子縁膜上に MRP2 を共発現させた MDCK-II 細胞を用いた経細胞輸送実験より、テモカプリル及びテモカプリラートは OATP1B1 の基質であることが示された^{27, 28)}。

9. 透析等による除去率

テモカプリラートは腹膜透析によって部分的に除去される可能性がある²⁹⁾。テモカプリラートの血液透析による除去はわずかであるが³⁰⁾、部分的に除去される可能性もある²⁹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

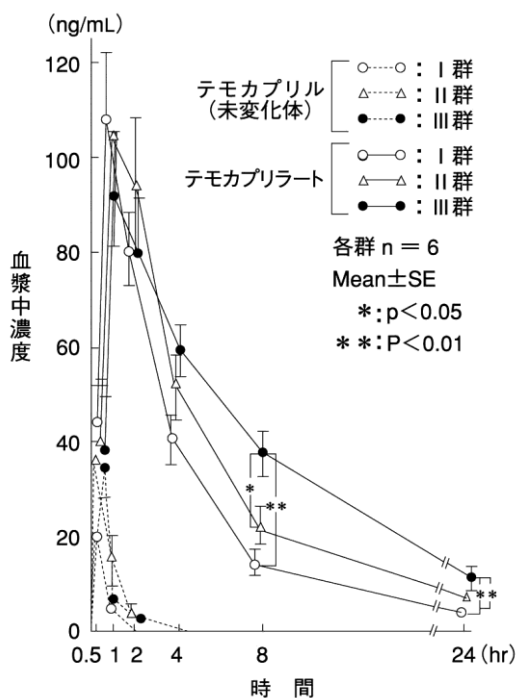
(1) 腎機能低下患者における検討²⁵⁾

健康成人男性 6 例 (I 群 Ccr : 88.4 ± 4.9 mL/min、S-Cr : 1.1 ± 0.04 mg/dL) と種々の腎機能低下患者 12 例を重症度ごとに 6 例ずつ 2 群 (II 群 Ccr : 47.7 ± 1.6 、S-Cr : 1.7 ± 0.12 、III 群 Ccr : 18.6 ± 0.9 、S-Cr : 3.5 ± 0.22) に分けた計 18 例に対し、それぞれにテモカプリル塩酸塩 2.5mg を空腹時単回経口投与したとき、テモカプリル (未変化体) は投与後 0.5~1 時間で最高血漿中濃度に達し、以後急速に血中より排泄され、4~8 時間後には検出不能となった。テモカプリラートの血漿中濃度は、I 群及び II 群で同様の推移を示したが III 群では I 群と II 群の血漿中濃度を上回って推移した。テモカプリル (未変化体) の C_{max} と AUC_{0-24h} は腎機能の低下に伴い増大が認められ、I 群と II 群間で有意な差が認められた。テモカプリラートにおいては、 $t_{1/2}$ と AUC_{0-24h} に腎機能低下に伴い軽度の増大が認められたが、いずれのパラメータにおいても有意な差は認められなかった。また、テモカプリラート及びテモカプリルの 24 時間までの尿中排泄率は、腎機能の低下に伴い低下したが、血中動態の変動が少ないことから尿中以外の経路、おそらく胆汁を介した糞中への排泄が多いものと示唆された。

患者背景

群	平均体重 (kg)	Ccr (mL/min)	S-Cr (mg/dL)
I 群	68.6 ± 4.2	88.4 ± 4.9	1.1 ± 0.04
II 群	54.7 ± 2.9	47.7 ± 1.6	1.7 ± 0.12
III 群	51.8 ± 4.7	18.6 ± 0.9	3.5 ± 0.22

各群 n=6、Mean±SE



	群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)
テモカプリル	I	20.5 ± 1.7 ^{†*}	0.5 ± 0.0	—	12.5 ± 1.7 ^{†**}
	II	43.1 ± 6.4 ^{†*}	0.7 ± 0.1	—	33.4 ± 3.5 ^{†*}
	III	36.9 ± 5.7	0.5 ± 0.0	—	27.3 ± 6.6
テモカプリラート	I	114.0 ± 10.8	1.2 ± 0.2	6.7 ± 0.4	526.2 ± 58.6
	II	114.6 ± 21.0	1.3 ± 0.2	6.3 ± 0.4	651.1 ± 93.9
	III	94.0 ± 12.6	1.2 ± 0.2	8.2 ± 0.9	839.9 ± 107.5

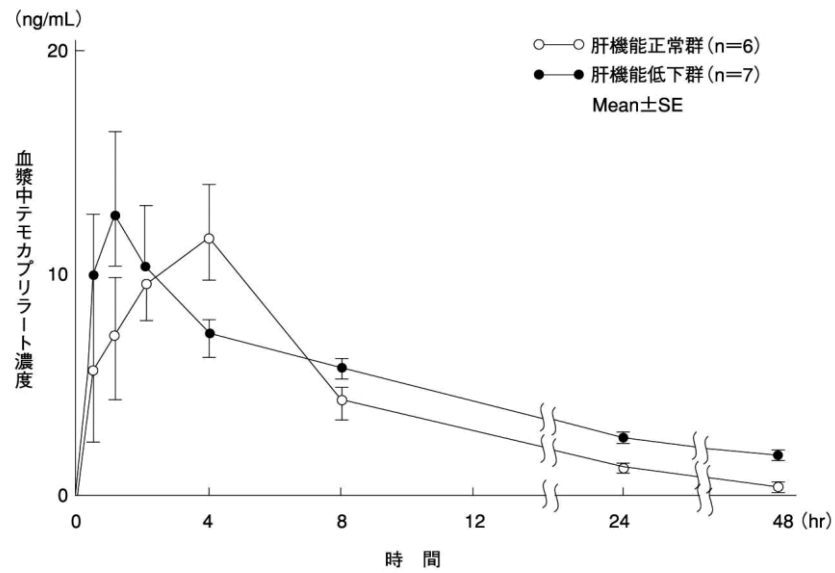
各群 n=6、Mean ± SE、* : p < 0.05、** : p < 0.001

(2)肝機能低下患者における検討³¹⁾

肝機能正常群6例と肝生検にて慢性肝炎もしくは肝硬変患者と診断された肝機能低下群7例の2群に分けて、各群にテモカプリル塩酸塩 1mg を単回経口投与し、経時的に活性代謝物であるテモカプリラートの血漿中濃度を測定した。

肝機能正常群の推移に比べ、肝機能低下群では投与 24 時間以降有意な上昇 (p < 0.05) がみられたが、それ以前の血漿中濃度には差がみられなかった。薬物動態パラメータは t_{1/2} が肝機能低下群で肝機能正常群と比較し有意に延長していたが、AUC_{0-48h}、C_{max}、T_{max} には両群間に有意な差はみられなかった。肝機能低下群の ACE 活性抑制率は肝機能正常群に比較して投与後 30 分、1 時間において、有意に増強したが、それ以後は有意な変化はみられなかった。

以上の成績から、テモカプリル塩酸塩の血中動態は肝機能障害による影響を受けにくいことが示唆された。



	AUC_{0-48h} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
肝機能正常群 (n=6)	123.0±20.3	13.1 ± 3.9	15.8±1.3	2.9±0.7
肝機能低下群 (n=7)	171.4±17.3	23.6*±1.8	14.3±2.5	1.9±1.0

Mean±SE、* : p<0.05

11. その他

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。〕
- 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 アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（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、あるいは投与中止から 36 時間以内の患者〔10.1 参照〕

解説：

- 2.1 既承認 ACE 阻害剤に準じ投与禁忌とした。
- 2.2 ACE 阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫の既往歴のある患者に ACE 阻害剤が投与され、血管浮腫を発現したとの報告がある。
本副作用の発現機序には、ヒスタミン、SRS（Slow Reacting Substance）-R、血小板活性化因子及びブラジキニン等の関与が考えられるが、ACE がブラジキニンの不活性化に関与していることから、いかなる ACE 阻害剤の投与によっても引き起こされる可能性がある。
- 2.3 ACE 阻害剤投与中に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る免疫吸着療法を実施した直後に、アナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある^{32, 33)}。その機序としては、陰性に荷電しているデキストラン硫酸セルロース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加、さらに ACE 阻害剤によるブラジキニン代謝抑制も加わり、ブラジキニンの蓄積が生じるためと考えられている³⁴⁾。
- 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®）を用いた透析中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告があり、注意を喚起する必要があることから記載した。（「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」参照）
- 2.5 ACE 阻害剤やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の使用により、妊婦での羊水過小症や、胎児・新生児の死亡、胎児の奇形、新生児の腎不全、高カリウム血症、頭骸の形成不全などの影響が報告されており、高血圧治療ガイドライン^{*)}では、妊娠中はこれら薬剤の使用を避け、他の降圧剤を使用するように記載されている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用を禁忌とした。（「VIII.6.(5)妊婦」参照）

*) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2019
<https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf>（2021/11/11 アクセス）

2.6 腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象とした ALTITUDE 試験³⁵⁾の中間結果に基づいて既に注意喚起されているアリスキレンフマル酸塩の「使用上の注意」との整合性を図り設定した。（「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」参照）

2.7 アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）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）との相互作用の可能性があるため、設定した。本剤の ACE 阻害作用及び ANRI が有するネプリライシン阻害作用は、ともにブラジキニンの分解抑制に働き、両薬剤を併用するとブラジキニンの血中濃度が上昇、ブラジキニンが有する血管拡張及び血管透過性亢進作用により血管浮腫の発現リスクが増加する可能性がある。本剤及び ANRI の薬理作用から、両薬剤が体内に同時に存在すると血管浮腫発現のリスクが増加する可能性が考えられ、「欧州心臓学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2016）」^{*)}には、ACE 阻害剤薬から ARNI への切り替え時に 36 時間空けるように注意が記載されているため、ARNI から ACE 阻害剤薬に切り替える場合も 36 時間の間隔を空けるよう注意喚起することとした。（「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」参照）

*) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heartfailure

<<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>>（2021/11/11 アクセス）

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

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。アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある。

解説：

8.1 既承認 ACE 阻害剤に準じ記載した。

8.2 本剤投与に伴う急激な血圧低下を避けるための注意事項で、既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。カプトリル、エナラプリルマレイン酸塩により手術当日まで血圧をコントロールしていた患者では、手術前日に投与を中止した患者と比較し、麻酔導入時の低血圧を来しやすいとの報告がある³⁶⁾。

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。

9.1.3 重症の高血圧症患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。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。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。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 既承認 ACE 阻害剤に準じ、両側性腎動脈狭窄に対して注意喚起を行っていたが、「片腎で腎動脈狭窄のある患者」を追記することにより、一層の注意喚起を行うこととした。

9.1.2 レニン-アンジオテンシン系降圧剤によるアルドステロン分泌抑制に基づくカリウム貯留作用に伴い、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。「その他の副作用」の項に「血清カリウム上昇」と記載して注意喚起を行っていたが、本剤の投与により高カリウム血症が発現したとの報告があることから、注意を喚起することとした。

9.1.3、9.1.4

本剤投与に伴う急激な血圧低下を避けるための注意事項で、既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧低下を起こすおそれがある。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

クレアチンクリアランス値が 30mL/min 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、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。過度の血圧低下が起こるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。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 既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。

9.2.2 血液透析中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧低下を起こすおそれがある。本剤投与に伴う急激な血圧低下を避けるための注意事項で、既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝機能が悪化するおそれがある。

解説：既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(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。 [2.5 参照]

解説：

承認時から、類薬において妊娠中期及び末期でのアンジオテンシン変換酵素阻害剤による臨床例が報告されており、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与については注意喚起をしている。また、海外におけるコホート研究で、妊娠初期3ヵ月間においてのみアンジオテンシン変換酵素阻害剤に曝露された乳児では、降圧剤に曝露されなかった乳児と比較して、重大な先天性奇形のリスクが上昇（リスク比 2.71; 95%信頼区間 1.72-4.27）したことが報告されている³⁷⁾。（「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照）

(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、授乳の継続又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：「VII.5.(3)乳汁への移行性」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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

低用量（例えば 1mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。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：既承認 ACE 阻害剤に準じて記載した。

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® [2.3 参照]	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。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 [2.4 参照]	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。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する。
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。	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。
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI） サクビトリアルサルタンナトリウム水和物（エンレスト） [2.7 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。本剤投与終了後に ARNI を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。また、ARNI が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始 36 時間前に中止すること。	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され、ブラジキニンの血中濃度が上昇する可能性がある。

解説：

デキストラン硫酸固定化セルロースなどを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行

ACE 阻害剤服用中の患者に家族性高脂血症等の治療法であるデキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエレーシスを行ったところ、ショックを発現したとの報告があり、エースコールについては、発売当初より、既承認 ACE 阻害剤に準じて記載し、注意を喚起してきた。

また、LDL アフエレーシス以外のアフエレーシスについても注意を喚起するため、「デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエレーシス」の記載を現行の記載に改めた。

また、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る免疫吸着療法でも同様の症状が発現したとの報告が出されている^{32, 33)}。

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

他の ACE 阻害剤において、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた透析中にアナフィラキシーを発現したとの報告があり、本剤においても、注意を喚起する必要があると考え記載した。

アリスキレンフマル酸塩

禁忌の項に記載されている「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）」について、併用禁忌にも記載した。

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 2.6 参照

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 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おそれがある。	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：腎機能障害のある患者
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ので、低用量から投与を開始すること。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。	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。なお、最近利尿降圧剤投与を開始した患者では特に注意すること。
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。	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。
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。 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。	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。	
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。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有す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	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。

解説：

カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤
血清カリウム値の上昇が考えられる薬剤として、注意を喚起することとした。

利尿降圧剤

利尿降圧剤投与中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧低下を起こすおそれがある。本剤との併用により降圧作用が増強される可能性があるため、「相互作用」として記載することにより注意を喚起することとした。

ニトログリセリン

「ニトログリセリン」の「相互作用」の項に「ACE 阻害剤」の記載があることから、本剤においても「ニトログリセリン」を追加することにより整合性を図り、注意を喚起することとした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤³⁸⁾

無作為試験のメタ解析の結果、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤の併用を含むレニン-アンジオテンシン系の二重遮断療法により、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが増加したと報告されている。

非ステロイド性消炎鎮痛剤^{39~42)}

ACE阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、降圧作用の減弱や、腎機能の悪化がみられたとの外国文献が報告されている。

カリジノゲナーゼ製剤

ACE阻害剤とカリジノゲナーゼ製剤との併用について検討された結果、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）血管平滑筋の弛緩が増強され、過度の血圧低下が引き起こされる可能性が否定できないため、注意喚起することとした。

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。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。

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 天疱瘡様症状（頻度不明）

紅斑、水疱、そう痒、発熱、粘膜疹等があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.1~0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹
血液		白血球減少、好酸球増多、	貧血、血小板減少
精神神経系		めまい、頭痛・頭重	眠気
消化器	胃部不快感	嘔気、食欲不振、下痢	嘔吐、腹痛
肝臓	AST 上昇、ALT 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（4.5%） ^{注)} 、CK 上昇	血清カリウム上昇、口渇、抗核抗体の陽性例	低血糖、嘔声、胸部不快感、咽頭不快感、顔面潮紅、倦怠感、味覚異常、浮腫

注) 男性 3.1%、女性 5.7%

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用・感染症の発現状況一覧表〔再審査終了時〕

時 期	承認時までの 状 況	使用成績調査の 累 計	合 計
調査施設数*	133	767	900
調査症例数	918	5,175	6,093*
副作用等の発現症例数	82	549	631
副作用等の発現件数	104	659	763
副作用等の発現症例率	8.93%	10.61%	10.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	[7(0.76)]	[12(0.23)]	[19(0.31)]
発 疹	1(0.11)	2(0.04)	3(0.05)
皮 疹	2(0.22)	4(0.08)	6(0.10)
中毒疹	1(0.11)	0	1(0.02)
湿 疹	1(0.11)	0	1(0.02)
かゆみ、そう痒（症）	1(0.11)	2(0.04)	3(0.05)
蕁麻疹	1(0.11)	4(0.08)	5(0.08)
そう痒性皮疹	0	1(0.02)	1(0.02)
〔筋・骨格系障害〕	[1(0.11)]	[2(0.04)]	[3(0.05)]
筋肉痛	1(0.11)	0	1(0.02)
背（部）痛	0	1(0.02)	1(0.02)
関節炎	0	1(0.02)	1(0.02)
〔膠原病〕	[1(0.11)]	[0]	[1(0.02)]
抗核因子試験陽性	1(0.11)	0	1(0.02)
〔中枢・末梢神経系障害〕	[4(0.44)]	[23(0.44)]	[27(0.44)]
めまい	1(0.11)	10(0.19)	11(0.18)
眩 暈	0	1(0.02)	1(0.02)
嘔 声	0	3(0.06)	3(0.05)
頭痛・頭重（感）	3(0.33)	8(0.15)	11(0.18)
しびれ（感）	0	1(0.02)	1(0.02)
もうろう状態	0	1(0.02)	1(0.02)
〔その他の特殊感覚障害〕	[0]	[1(0.02)]	[1(0.02)]
味覚異常	0	1(0.02)	1(0.02)
〔精神障害〕	[1(0.11)]	[4(0.08)]	[5(0.08)]
いらいら感	0	1(0.02)	1(0.02)
不眠（症）	0	1(0.02)	1(0.02)
眠 気	0	2(0.04)	2(0.03)
性欲減退	1(0.11)	0	1(0.02)
〔消化管障害〕	[10(1.09)]	[16(0.31)]	[26(0.43)]
下 痢	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
便 秘	1(0.11)	0	1(0.02)
胃不快感	5(0.54)	2(0.04)	7(0.11)
胃もたれ感	1(0.11)	0	1(0.02)
食欲不振	1(0.11)	0	1(0.02)
ゲップ	0	1(0.02)	1(0.02)
吐き気	1(0.11)	6(0.12)	7(0.11)
嘔 吐	0	3(0.06)	3(0.05)
口内炎	0	1(0.02)	1(0.02)
上腹部痛	0	1(0.02)	1(0.02)
歯肉痛	0	1(0.02)	1(0.02)
口唇炎	0	1(0.02)	1(0.02)

※：調査施設数は診療科別に集計

*：年齢不明 1 例を含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

時 期	承認時までの 状 況	使用成績調査の 累 計	合 計
[肝臓・胆管系障害]	[7(0.76)]	[34(0.66)]	[41(0.67)]
AST (GOT) 上昇	5(0.54)	8(0.15)	13(0.21)
ALT (GPT) 上昇	7(0.76)	17(0.33)	24(0.39)
ビリルビン値上昇	1(0.11)	0	1(0.02)
γ-GTP 上昇	0	8(0.15)	8(0.13)
肝機能異常	0	10(0.19)	10(0.16)
[代謝・栄養障害]	[15(1.63)]	[66(1.28)]	[81(1.33)]
ALP 上昇	1(0.11)	6(0.12)	7(0.11)
CK (CPK) 上昇	7(0.76)	0	7(0.11)
CK (CPK) 低下	1(0.11)	0	1(0.02)
LDH 上昇	1(0.11)	14(0.27)	15(0.25)
血清コレステロール上昇	0	11(0.21)	11(0.18)
血中コレステロール減少	0	2(0.04)	2(0.03)
低蛋白血症	0	3(0.06)	3(0.05)
血中尿酸上昇	1(0.11)	10(0.19)	11(0.18)
口 渇	2(0.22)	1(0.02)	3(0.05)
尿糖陽性	0	1(0.02)	1(0.02)
高血糖	0	1(0.02)	1(0.02)
高脂血症	0	1(0.02)	1(0.02)
トリグリセライド上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
血清カリウム上昇	2(0.22)	17(0.33)	19(0.31)
血清カリウム低下	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
血中ナトリウム上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
血中ナトリウム低下	0	2(0.04)	2(0.03)
[心・血管障害（一般）]	[0]	[4(0.08)]	[4(0.07)]
低血圧	0	4(0.08)	4(0.07)
[心拍数・心リズム障害]	[0]	[6(0.12)]	[6(0.10)]
動 悸	0	4(0.08)	4(0.07)
頻 脈	0	2(0.04)	2(0.03)
[呼吸器系障害]	[42(4.58)]	[346(6.69)]	[388(6.37)]
咽頭不快感	2(0.22)	15(0.29)	17(0.28)
咳 嗽	41(4.47)	338(6.53)	379(6.22)
喘 鳴	0	2(0.04)	2(0.03)
痰	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
気管支喘息	0	1(0.02)	1(0.02)
[赤血球障害]	[0]	[24(0.46)]	[24(0.39)]
赤血球増加（症）	0	1(0.02)	1(0.02)
赤血球減少	0	3(0.06)	3(0.05)
ヘマトクリット値減少	0	4(0.08)	4(0.07)
ヘモグロビン減少	0	6(0.12)	6(0.10)
貧 血	0	14(0.27)	14(0.23)
正球性貧血	0	1(0.02)	1(0.02)
[白血球・網内系障害]	[3(0.33)]	[18(0.35)]	[21(0.34)]
白血球増多（症）	0	5(0.10)	5(0.08)
白血球減少（症）	1(0.11)	5(0.10)	6(0.10)
好中球減少	0	1(0.02)	1(0.02)
顆粒球減少（症）	0	1(0.02)	1(0.02)
好酸球増多（症）	1(0.11)	4(0.08)	5(0.08)
好塩基球増多（症）	1(0.11)	0	1(0.02)
単球増多（症）	0	1(0.02)	1(0.02)
単球減少	0	1(0.02)	1(0.02)
リンパ球増多（症）	0	1(0.02)	1(0.02)

副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

時 期	承認時までの 状 況	使用成績調査の 累 計	合 計
[血小板・出血凝血障害]	[0]	[7(0.14)]	[7(0.11)]
血小板増加	0	2(0.04)	2(0.03)
血小板減少（症）	0	5(0.10)	5(0.08)
[泌尿器系障害]	[0]	[31(0.60)]	[31(0.51)]
BUN 上昇	0	21(0.41)	21(0.34)
血中クレアチニン上昇	0	12(0.23)	12(0.20)
腎機能異常	0	4(0.08)	4(0.07)
蛋白尿	0	1(0.02)	1(0.02)
[一般的全身障害]	[4(0.44)]	[14(0.27)]	[18(0.30)]
CRP 上昇	1(0.11)	0	1(0.02)
のぼせ（感）	0	2(0.04)	2(0.03)
顔面潮紅	0	1(0.02)	1(0.02)
気分不良	1(0.11)	0	1(0.02)
倦怠（感）	0	3(0.06)	3(0.05)
疲 勞	0	1(0.02)	1(0.02)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	0	1(0.02)	1(0.02)
胸部圧迫感	0	1(0.02)	1(0.02)
胸部不快感	0	4(0.08)	4(0.07)
発 熱	1(0.11)	0	1(0.02)
顔面浮腫	1(0.11)	2(0.04)	3(0.05)
下腿浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
四肢浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

合併症の有無及び種類別にみた副作用発現状況とその内容

要因	症例数	副作用発現		副作用種類別・件数																			
		症例数	件数	皮膚・皮膚付属器障害	筋・筋骨格系障害	膠原病	中枢・末梢神経系障害	自律神経系障害	その他の特殊感覚障害	精神障害	消化管障害	肝臓・胆管系障害	代謝・栄養障害	心・血管障害（一般）	心筋心内膜・心膜弁膜障害	心拍数・心リズム障害	血管（心臓外）障害	呼吸器系障害	赤血球障害	白血球・網内系障害	血小板・出血凝血障害	泌尿器系障害	一般的全身障害
合併症（有無）																							
無	1673 32.3	162 9.7	183 10.9	2 0.1			9 0.5	1 0.1	3 0.2	10 0.6	9 0.5	11 0.7			3 0.2		118 7.1	6 0.4	2 0.1		3 0.2	6 0.4	
有	3501 67.7	386 11.0	475 13.6	11 0.3	2 0.1		14 0.4		1 0.1	9 0.3	34 1.0	63 1.8	4 0.1		3 0.1		241 6.9	23 0.7	17 0.5	7 0.2	35 1.0	11 0.3	
不明	1 0.0	1 100.0	1 100.0				1 100.0																
合計	5175 100.0	549 10.6	659 12.7	13 0.3	2 0.1		24 0.5	1 0.1	4 0.1	19 0.4	43 0.8	74 1.4	4 0.1		6 0.1		359 6.9	29 0.6	19 0.4	7 0.1	38 0.7	17 0.3	
合併症（内訳）																							
肝疾患	512 9.3	48 9.4	57 11.1		2 0.4		3 0.6				6 1.2	3 0.6					35 6.8		2 0.4		3 0.6	3 0.6	
腎疾患	388 7.1	70 18.0	99 25.5				2 0.5			2 0.5	3 0.8	27 7.0	1 0.3				31 8.0	7 1.8	3 0.8	1 0.3	22 5.7		
心疾患	719 13.1	88 12.2	109 15.2	1 0.1			3 0.4			3 0.4	2 0.3	13 1.8	2 0.3				59 8.2	9 1.3	1 0.1		12 1.7	4 0.6	
造血器障害	112 2.0	17 15.2	25 22.3								4 3.6	6 5.4					7 6.3	3 2.7	2 1.8	1 0.9	2 1.8		
脳血管障害	531 9.7	55 10.4	72 13.6	1 0.2			3 0.6				7 1.3	13 2.4	2 0.4				29 5.5	3 0.6	2 0.4	2 0.4	10 1.9		
糖尿病	929 16.9	97 10.4	120 12.9	2 0.2			2 0.2		1 0.1	4 0.4	11 1.2	17 1.8	1 0.1				49 5.3	10 1.1	7 0.8	3 0.3	12 1.3	1 0.1	
高脂血症	1223 22.3	149 12.2	182 14.9	6 0.5	1 0.1		4 0.3		1 0.1	4 0.3	13 1.1	17 1.4	2 0.2		2 0.2		106 8.7	5 0.4	5 0.4	1 0.1	10 0.8	5 0.4	
悪性新生物	44 0.8	6 13.6	10 22.7								2 4.5						2 4.5	2 4.5	2 4.5	1 2.3	1 2.3		
その他	1028 18.7	128 12.5	164 16.0	4 0.4			6 0.6			3 0.3	19 1.8	23 2.2	2 0.2		2 0.2		69 6.7	8 0.8	10 1.0	3 0.3	11 1.1	4 0.4	

- (注) 1. 症例欄の下段は、全症例に対する構成比 (%) を示す。
 2. 副作用発現欄及び副作用種類別・件数欄の下段は、各該当症例数に対する発現率 (%) を示す。
 3. 副作用種類別・件数は、医薬情報研究所発行の医薬品副作用用語集器官別大分類表に準じた。

高血圧重症度別にみた副作用発現状況とその内容

要因	症例数	副作用発現		副作用種類別・件数																			
		症例数	件数	皮膚・皮膚付属器障害	筋・筋骨格系障害	膠原病	中枢・末梢神経系障害	自律神経系障害	その他の特殊感覚障害	精神障害	消化管障害	肝臓・胆管系障害	代謝・栄養障害	心・血管障害（一般）	心筋心内膜・心膜弁膜障害	心拍数・心リズム障害	血管（心臓外）障害	呼吸器系障害	赤血球障害	白血球・網内系障害	血小板・出血凝血障害	泌尿器系障害	一般的全身障害
WHO重症度分類																							
第Ⅰ期	3388 65.5	335 9.9	393 11.6	9 0.3	2 0.1		18 0.5	1 0.1	4 0.1	12 0.4	30 0.9	32 0.9	2 0.1		5 0.1		216 6.4	15 0.4	14 0.4	6 0.2	18 0.5	9 0.3	
第Ⅱ期	1274 24.6	147 11.5	177 13.9	2 0.2			3 0.2			4 0.3	9 0.7	27 2.1			1 0.1		108 8.5	8 0.6	4 0.3		6 0.5	5 0.4	
第Ⅲ期	506 9.8	66 13.0	88 17.4	2 0.4			3 0.6			3 0.6	4 0.8	15 3.0	2 0.4				34 6.7	6 1.2	1 0.2	1 0.2	14 2.8	3 0.6	
不明	7 0.1	1 14.3	1 14.3														1 14.3						
合計	5175 100.0	549 10.6	659 12.7	13 0.3	2 0.1		24 0.5	1 0.1	4 0.1	19 0.4	43 0.8	74 1.4	4 0.1		6 0.1		359 6.9	29 0.6	19 0.4	7 0.1	38 0.7	17 0.3	

- (注) 1. 症例欄の下段は、全症例に対する構成比 (%) を示す。
 2. 副作用発現欄及び副作用種類別・件数欄の下段は、各該当症例数に対する発現率 (%) を示す。
 3. 副作用種類別・件数は、医薬情報研究所発行の医薬品副作用用語集器官別大分類表に準じた。

年齢別にみた副作用発現状況とその内容

要因	症例数	副作用発現		副作用種類別・件数																				
		症例数	件数	皮膚・皮膚付属器障害	筋・筋骨格系障害	膠原病	中枢・末梢神経系障害	自律神経系障害	その他の特殊感覚障害	精神障害	消化管障害	肝臓・胆管系障害	代謝・栄養障害	心・血管障害（一般）	心筋心内膜・心膜弁膜障害	心拍数・心リズム障害	血管（心臓外）障害	呼吸器系障害	赤血球障害	白血球・網内系障害	血小板・出血凝血液障害	泌尿器系障害	一般的全身障害	
年齢（歳）																								
～49	812 15.7	85 10.5	98 12.1	1 0.1	2 0.2		7 0.9		1 0.1	2 0.2	12 1.5	10 1.2			1 0.1			42 5.2	4 0.5	4 0.5	2 0.2	4 0.5	6 0.7	
50～54	611 11.8	55 9.0	69 11.3	1 0.2			1 0.2	1 0.2	1 0.2	1 0.2	3 0.5	11 1.8						37 6.1	1 0.2	2 0.3		7 1.1	3 0.5	
55～59	698 13.5	95 13.6	110 15.8	3 0.4			3 0.4			3 0.4	6 0.9	5 0.7	2 0.3	1 0.1				73 10.5	2 0.3	4 0.6	1 0.1	4 0.6	3 0.4	
60～64	769 14.9	88 11.4	111 14.4				6 0.8		1 0.1	5 0.7	9 1.2	7 0.9		3 0.4				65 8.5	7 0.9	1 0.1		6 0.8	1 0.1	
65～69	750 14.5	78 10.4	95 12.7	1 0.1			4 0.5		1 0.1	5 0.7	6 0.8	11 1.5						52 6.9	1 0.1	3 0.4	1 0.1	7 0.9	3 0.4	
70～74	632 12.2	69 10.9	81 12.8	6 0.9			1 0.2			1 0.2	4 0.6	11 1.7		1 0.2				43 6.8	6 0.9	3 0.5	1 0.2	4 0.6		
75～79	453 8.8	40 8.8	49 10.8				1 0.2					10 2.2						28 6.2	4 0.9	1 0.2	2 0.4	3 0.7		
80～	449 8.7	39 8.7	46 10.2	1 0.2			1 0.2			2 0.4	3 0.7	9 2.0	2 0.4					19 4.2	4 0.9	1 0.2		3 0.7	1 0.2	
不明	1 0.0																							
合計	5175 100.0	549 10.6	659 12.7	13 0.3	2 0.1		24 0.5	1 0.1	4 0.1	19 0.4	43 0.8	74 1.4	4 0.1		6 0.1			359 6.9	29 0.6	19 0.4	7 0.1	38 0.7	17 0.3	

- (注) 1. 症例欄の下端は、全症例に対する構成比 (%) を示す。
 2. 副作用発現欄及び副作用種類別・件数欄の下端は、各該当症例数に対する発現率 (%) を示す。
 3. 副作用種類別・件数は、医薬情報研究所発行の医薬品副作用用語集器官別大分類表に準じた。

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

15.1 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、低血糖が起りやすいとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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) 安全性薬理試験⁴³⁾

試験項目 (試験方法等)	動物種 系・統 性・例数	投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	試 験 成 績	
一般症状・ 中枢神経系及び 体性神経系に及ぼす影響	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (lrwin 法による多元観察)	マウス ddY 雄・5	経 口 30 100 300 1000	1000mg/kg まで影響なし	
	2. 自発運動量に及ぼす影響 (自発運動測定装置)	マウス ddY 雄・12	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	3. チオペンタール麻酔時間に及ぼす影響 (thiopental Na 30mg/kg、i. v.)	マウス ddY 雄・5	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	4. 抗痙攣作用 (電撃 1000V、10mA、0.2 秒及び bemegride 35mg/kg、s.c.)	マウス ddY 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	5. 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス ddY 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	6. 体温に及ぼす影響 (直腸体温)	ウサギ 日本白色 雄・5	経 口 100 300	300mg/kg まで影響なし	
		ラット SD 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	7. 自発脳波に及ぼす影響 (慢性電極植込ウサギ)	ウサギ 日本白色 雄・5	経 口 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	8. 神経・筋接合部に及ぼす影響 (横隔膜神経筋標本、マグヌス法)	ラット SD 雄・5	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで影響なし
	9. 筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス ddY 雄・5	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし	
	10. 局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット ハートレー 雄・5	点 眼	1% 5%	5%まで影響なし
11. 眼瞼下垂に及ぼす影響 (reserpine 3mg/kg、s.c.)	マウス ddY 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし		

試験項目 (試験方法等)	動物種 系・統 性・例数	投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	試 験 成 績	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	12. 摘出回腸における鎮痙作用 アゴニスト: ヒスタミン 10 ⁸ g/mL アセチルコリン (Ach) 10 ⁸ g/mL BaCl ₂ 5×10 ⁵ g/mL セロトニン 5×10 ⁷ g/mL	モルモット ハートレー 雄・3~5	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし
	13. 瞳孔径に及ぼす影響 (直径を双眼実体顕微鏡で測定)	マウス ddY 雄・10	経 口	30 100 300	300mg/kg まで影響なし
	14. 瞬膜収縮に及ぼす影響 (頸部交感神経の節前・節後線維へ 電気刺激)	麻酔ウサギ 日本白色 雄・5	静 注	0.1 1 10	10mg/kg まで影響なし
	15. 各種摘出器官・組織に及ぼす影響 (マグヌス法)				
	15.1 モルモット気管	モルモット ハートレー 雄・3	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし
	15.2 ウサギ回腸	ウサギ 日本白色 雄・4	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし
	15.3 ラット輪精管 (norepinephrine 10 ⁵ g/mL)	ラット ウイスター 今道 雄・4	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし
15.4 ラット非妊娠子宮及び 妊娠子宮	ラット ウイスター 今道 雌・5	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし	
消化器系・循環器系に及ぼす影響	16. 消化器系に及ぼす影響				
	16.1 胃腸管内輸送能に対する作用 (炭末法)	マウス ddY 雄・10	経 口	30 100 300	300mg/kg で輸送能増加
	16.2 胃内容排出能に対する作用 (炭末法)	マウス ddY 雄・10	経 口	30 100 300	100、300mg/kg で短縮
	16.3 胃液分泌に及ぼす影響 (胃幽門輪部結紮ラット)	ラット SD 雄・9~12	十二指腸 内 投 与	30 100 300	100、300mg/kg で抑制
	17. 循環器系に及ぼす影響				
	17.1 イヌの呼吸、血圧、血流量、心拍数及び 心電図に及ぼす影響 (ペントバルビタール 30mg/kg, i. v.)	麻酔犬 ビーグル 雄・4~5	静 注	0.1 1 10	0.1mg/kg より平均血圧の低下、 心拍数増加、呼吸数及び総頸動 脈血流量の減少、心電図は 10mg/kg まで影響なし
	17.2 ラットの呼吸、血圧、心拍数及び心電図 に及ぼす影響 (イナクチン 100mg/kg, i. p.)	麻酔ラット SD 雄・5	十二指腸 内 投 与	30 100 300	30mg/kg で血圧下降、 100mg/kg で心拍数の減少、 300mg/kg で呼吸数と心電図に は影響なし
	17.3 自律神経作用薬 NE、Ach 及び総頸動脈 閉鎖 (BCO) による血圧、心拍数の変化 に対する作用	麻酔犬 ビーグル 雄・4	静 注	0.1 1 10	0.1mg/kg でノルアドレナリン (NE) 昇圧増大、Ach 降圧減少 及び BCO 昇圧減少
17.4 摘出心筋に及ぼす影響 (右心房収縮張力及び拍動数)	モルモット ハートレー 雄・5	<i>in vitro</i>	10 ⁵ g/mL 10 ⁴ g/mL	10 ⁴ g/mL まで影響なし	
18. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、尿中ナトリウム・カリウム・ 塩素イオン濃度、浸透圧)	ラット ウイスター 今道 雄・9	経 口	30 100 300	全用量群で 6 時間尿量減少、 300mg/kg で 6 時間尿の K ⁺ 排 泄減少、浸透圧は 300mg/kg ま で影響なし	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目 (試験方法等)	動物種 系・統 性・例数	投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	試 験 成 績
その他に 及ぼす 影響	19.血液凝固系に及ぼす影響 (PT, APTT)	ラット SD 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし
	20.血小板凝集に対する作用 (比濁法) コラーゲン : 0.4~2µg/mL	ウサギ 日本白色 雄・4	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで影響なし
	21.溶血作用に及ぼす影響 (赤石法)	ヒト 健康人 雄・5	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で影響なし
	22.出血時間に及ぼす影響	マウス ddY 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし
	23.血糖に及ぼす影響 (グルコース分析法)	ラット SD 雄・10	経 口 30 100 300	300mg/kg まで影響なし
	24.カラゲニン浮腫に及ぼす影響 (1%カラゲニン 0.05mL 足蹠皮下注)	ラット ウイスター 今道 雄・10	経 口 0.1 1 10 100	全用量群で1時間後増強 100mg/kg で3時間後抑制
	25.局所刺激性 (Draize 法及び Kay and Calandra 法)	ウサギ 日本白色 雄・5	点 眼 1%	1%で影響なし

(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

急性毒性⁴⁴⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路	動物種		マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

(ラット 1.6・8・40・200・1,000mg/kg/日 90日間 経口)

1.6mg/kg 以上の雌の投与群、8mg/kg 以上の雄の投与群では心臓重量の減少、雌雄 200mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制及び血清ナトリウムの減少が認められているが、1.6~200mg/kg 投与群について実施した 28 日間の休薬による回復試験の結果、これらの変化はいずれも回復している。

雌雄 1,000mg/kg 投与群では腎臓の小葉間動脈の内膜の軽度な肥厚が認められた。

(イヌ 3・10・30・100mg/kg/日 90日間 経口)

雌雄 30mg/kg 以上の投与群で腎臓の傍糸球体細胞内顆粒の増加と糸球体輸入動脈壁の肥厚が認められているが、100mg/kg 投与群で実施した 30 日間の休薬による回復試験の結果、これらの変化は回復性を示した。無影響量は 3mg/kg と推察された。

2) 慢性毒性

(ラット 0.4・4・40mg/kg/日 1年間 経口)⁴⁵⁾

40mg/kg 投与群の雌で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値、40mg/kg 投与群の雄でコレステロール値の低値及び心臓重量の減少、雌雄 40mg/kg 群で血清ナトリウムの減少が認められた。また、本剤の薬理作用に基づくと考えられる尿蛋白の出現程度の軽減（雌雄）と、尿細管上皮細胞の再生性変化及び尿円柱の発生頻度の軽減（雄）が認められている。無影響量は 4mg/kg と推察された。

(イヌ 1・3・10・30mg/kg/日 1年間 経口)

30mg/kg 投与群で尿蛋白の強陽性、腎乳頭部に石灰沈着が認められた。傍糸球体細胞に変化はなかった。無影響量は 3mg/kg と推察された。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験⁴⁶⁾において異常所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験において異常所見は認められなかった。

(5) 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 1・10・100mg/kg/日 経口)⁴⁷⁾

10mg/kg 以上の雄の投与群、100mg/kg 投与群の雌で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められたが、生殖能や受胎能には影響はなかった。また、胎児に対する影響も認められなかった。

2) 胎児器官形成期投与試験

(ラット 5・50・500mg/kg/日 経口)⁴⁸⁾

500mg/kg 投与群の親動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、心臓・肝臓重量の減少及び妊娠期間の短縮がみられた。また、50mg/kg 以上投与群で胎児の心嚢腔内に出血を呈する例が低頻度にみられ、500mg/kg 投与群の出生児の発育抑制、生存率の低下が認められた。

(ウサギ 0.2・1・5mg/kg/日 経口)⁴⁹⁾

5mg/kg 投与群の親動物で体重・摂餌量が減少し、死亡例がみられたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

(ラット 0.5・5・50・500mg/kg/日 経口)⁵⁰⁾

50mg/kg 以上の投与群の親動物で摂餌量の減少が認められ、500mg/kg 投与群で体重増加抑制がみられた。また、50mg/kg 以上の投与群で出生児の生存率・離乳率の低下が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁵¹⁾において異常所見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

製 剤：処方箋医薬品（注）医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿及び光により、微黄～微黄白色に変化及び含量低下のおそれがあるので、アルミピロー開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：アンジオテンシン変換酵素阻害剤：イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、アラセプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物、カプトプリル

7. 国際誕生年月日

1994年4月1日（日本）

第一三共より過去 IF がまだ到着しておらず、
8. 製造販売承認～の表内が、過去経緯不明のままです。

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

	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
エースコール錠 1mg	1994年4月1日	20600AMZ00918	1994年5月27日	1994年8月23日
エースコール錠 2mg	1994年4月1日	20600AMZ00919	1994年5月27日	1994年8月23日
エースコール錠 4mg	1994年4月1日	20600AMZ00920	1994年5月27日	1994年8月23日
製造販売承認承継	2021年12月1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

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2003年11月25日

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

6年（1994年4月1日～2000年3月31日：終了）

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
エースコール錠 1mg	2144009F1026	2144009F1026	102851503	612140720
エースコール錠 2mg	2144009F2022	2144009F2022	102852203	612140721
エースコール錠 4mg	2144009F3029	2144009F3029	102853903	612140722

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 中島光好 他：臨床医薬 1989;5(7):1325-1348
- 2) 中島光好 他：臨床医薬 1989;5(8):1555-1578
- 3) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):3-18
- 4) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):37-62
- 5) 吉永 馨 他：臨床評価 1992;20(1):11-44
- 6) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):63-86
- 7) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):87-105
- 8) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):125-138
- 9) 橋本隆男 他：腎と透析 1992;33(2):329-337
- 10) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):107-123
- 11) 石川俊次 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):175-184
- 12) 蔵本 築 他：臨床医薬 1999;15(11):1783-1802
- 13) 西川哲男 他：臨床医薬 1992;8(6):1243-1271
- 14) 荻原俊男 他：Ther Res 1992;13(3):1313-1336
- 15) Oizumi K, et al. : Jpn J Pharmacol 1988;48(3):349-356 (PMID : 2851680)
- 16) 西野弘四 他：薬理と治療 1992;20(1):21-29
- 17) Sada T, et al. : Hypertension 1989;13(6 Pt1):582-588 (PMID : 2737707)
- 18) 大泉喜代志 他：薬理と治療 1992;20(1):31-36
- 19) Oda T, et al. : Biochem Biophys Res Commun 1988;152(1):456-462 (PMID : 2833897)
- 20) 社内資料：利尿剤併用による降圧効果 (ラット)
- 21) 吉永 馨 他：臨床医薬 1992;8(Suppl 4):19-35
- 22) 鈴木洋通 他：臨床医薬 1992;8(2):263-270
- 23) 鈴木洋通 他：臨床医薬 1992;8(2):271-279
- 24) 中島光好 他：臨床医薬 1989;5(8):1539-1554
- 25) 山本順之祐 他：腎と透析 1993;34(1):123-129
- 26) Ishizuka H, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1997;280(3):1304-1311 (PMID : 9067317)
- 27) Maeda K, et al. : Clin Pharmacol Ther 2006;79(5):427-439 (PMID : 16678545)
- 28) Sasaki M, et al. : J Biol Chem 2002;277(8):6497-6503 (PMID : 11748225)
- 29) Tokoo M, et al. : Drug Invest 1994;7(5):254-261
- 30) 甲田 豊 他：臨床医薬 1994;10(11):2513-2520
- 31) 古田精市 他：Ther Res 1993;14(2):669-677
- 32) 田沼厚人 他：日本腎臓学会誌 2002;44(6):649
- 33) 大河原 晋 他：集中治療 1995;7(別冊):S103-S104
- 34) Olbricht CJ, et al. : Lancet 1992;340(8824):908-909 (PMID : 1357312)
- 35) Parving HH, et al. : N Engl J Med 2012;367(23):2204-2213 (PMID : 23121378)
- 36) Coriat P, et al. : Anesthesiology 1994;81(2):299-307 (PMID : 8053578)
- 37) Cooper WO, et al. : N Engl J Med 2006;354(23):2443-2451 (PMID : 16760444)
- 38) Makani H, et al. : BMJ 2013;346:f360. (PMID : 23358488)

- 39) Savage R : *Drugs Aging* 2005;22(3):185-200 (PMID : 15813652)
- 40) Gómez-Moreno G, et al. : *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(2):E81-89 (PMID : 19179955)
- 41) Fogari R, et al. : *J Hypertens* 2002;20(5):1007-1014 (PMID : 12011663)
- 42) Elliott WJ : *J Clin Hypertens* 2006;8(10):731-737 (PMID : 17028488)
- 43) 小池博之 他 : *薬理と治療* 1992;20(1):37-56
- 44) 木村邦男 他 : *薬理と治療* 1991;19(10):3911-3916
- 45) 高岡雅哉 他 : *薬理と治療* 1991;19(10):3933-3945
- 46) Hirano K, et al. : *薬理と治療* 1991;19(10):3973-3988
- 47) 高橋みち子 他 : *薬理と治療* 1993;21(8):2523-2530
- 48) 高橋みち子 他 : *薬理と治療* 1991;19(10):3955-3971
- 49) 棚瀬久雄 他 : *薬理と治療* 1991;19(10):3947-3953
- 50) 高橋みち子 他 : *薬理と治療* 1993;21(8):2531-2545
- 51) 新海健吉 他 : *薬理と治療* 1991;19(10):3989-4002

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売されていない（2021年11月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

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

(1)粉砕

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の関連資料