

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2013に準拠して作成

レニン・アンジオテンシン系降圧剤

処方箋医薬品

カプトリル[®]錠 12.5mg

カプトリル[®]錠 25mg

カプトリル[®]細粒 5%

CAPTORIL[®] TABLETS, FINE GRANULES

カプトプリル製剤

剤形	カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg：錠剤（素錠） カプトリル細粒 5%：細粒			
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	カプトリル錠 12.5mg：1錠中カプトプリル（日局）12.5mg を含有 カプトリル錠 25mg：1錠中カプトプリル（日局）25.0mg を含有 カプトリル細粒 5%：1g 中カプトプリル（日局）50.0mg を含有			
一般名	和名：カプトプリル（JAN） 洋名：Captopril（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 12.5mg	錠 25mg	細粒 5%
	製造販売承認年月日	1982年 10月 7日	1982年 10月 7日	2008年 9月 4日
	薬価基準収載年月日	1983年 2月 3日	1983年 2月 3日	2008年 12月 19日
発売年月日	1983年 2月 3日	1983年 2月 3日	2008年 12月	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/			

本IFは2014年6月改訂（第16版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10
(1) 和 名	2	14. その他	10
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	11
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	11
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	14
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	19
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	19
2. 製剤の組成	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(2) 添加物	6	(1) 解析方法	19
(3) その他	6	(2) 吸収速度定数	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(3) バイオアベイラビリティ	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	19
5. 調整法及び溶解後の安定性	8	(5) クリアランス	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9		
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	9		

(6) 分布容積.....	19	16. その他.....	45
(7) 血漿蛋白結合率.....	20		
3. 吸 収.....	20	IX. 非臨床試験に関する項目	46
4. 分 布.....	20	1. 薬理試験.....	46
(1) 血液-脳関門通過性.....	20	(1) 薬効薬理試験.....	46
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	20	(2) 副次的薬理試験.....	46
(3) 乳汁への移行性.....	21	(3) 安全性薬理試験.....	46
(4) 髄液への移行性.....	22	(4) その他の薬理試験.....	51
(5) その他の組織への移行性.....	22	2. 毒性試験.....	51
5. 代 謝.....	22	(1) 単回投与毒性試験.....	51
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	22	(2) 反復投与毒性試験.....	51
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	23	(3) 生殖発生毒性試験.....	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	23	(4) その他の特殊毒性.....	53
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	23	X. 管理的事項に関する項目	54
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	23	1. 規制区分.....	54
6. 排 泄.....	23	2. 有効期間又は使用期限.....	54
(1) 排泄部位及び経路.....	23	3. 貯法・保存条件.....	54
(2) 排泄率.....	23	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	54
(3) 排泄速度.....	23	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	54
7. トランスポーターに関する情報.....	26	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	54
8. 透析等による除去率.....	27	(3) 調剤時の留意点について.....	54
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28	5. 承認条件等.....	54
1. 警告内容とその理由.....	28	6. 包 装.....	54
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	28	7. 容器の材質.....	54
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	29	8. 同一成分・同効薬.....	55
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	29	9. 国際誕生年月日.....	55
5. 慎重投与内容とその理由.....	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	55
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	30	11. 薬価基準収載年月日.....	55
7. 相互作用.....	31	12. 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.....	55
(1) 併用禁忌とその理由.....	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	55
(2) 併用注意とその理由.....	33	14. 再審査期間.....	55
8. 副作用.....	34	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	55
(1) 副作用の概要.....	34	16. 各種コード.....	55
(2) 重大な副作用と初期症状.....	35	17. 保険給付上の注意.....	56
(3) その他の副作用.....	36	XI. 文 献	57
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	37	1. 引用文献.....	57
(5) 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.....	40	2. その他の参考文献.....	58
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	42	XII. 参考資料	59
9. 高齢者への投与.....	43	1. 主な外国での発売状況.....	59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	44	2. 海外における臨床支援情報.....	59
11. 小児等への投与.....	44	XIII. 備 考	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	44	その他の関連資料.....	60
13. 過量投与.....	44		
14. 適用上の注意.....	45		
15. その他の注意.....	45		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カプトリルは米国スクイブ社（現：ブリストル・マイヤーズ スクイブ社）で開発されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用する経口用降圧剤カプトプリルの製剤である。

レニン・アンジオテンシン系におけるアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへのアンジオテンシン変換酵素（ACE）の阻害に目標を定めた降圧剤の研究に着手していた米国スクイブ社研究陣は、1970年代に至って、本酵素に特異的な阻害作用を有するいくつかの化合物を見出すことに成功し、さらにその構造活性相関につき斬新な発想に基づき、広範な実験を展開した結果、経口投与で有効な ACE 阻害剤カプトプリルの開発に成功した。

1981年4月カプトプリルは米国スクイブ社より世界ではじめての ACE 阻害剤「CAPOTEN」として市販に供された。

本邦においては、1977年に三共株式会社（現：第一三共株式会社）がカプトプリルをスクイブ社より導入、開発に着手し、「カプトリル錠 12.5mg」、「カプトリル錠 25mg」、「カプトリル細粒」として1982年10月に承認を得て1983年2月発売、1989年9月に再審査結果が公表されている。なお、医療事故防止対策として、「カプトリル細粒」から「カプトリル細粒 5%」へ販売名変更を申請し、2008年9月に承認された。

2010年10月第一三共エスファ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本態性高血圧だけでなく腎性高血圧症、腎血管性高血圧症及び悪性高血圧にも穏やかで安定した降圧作用が認められ、他の降圧剤に抵抗を示す症例にも降圧効果を示す。
- (2) 利尿降圧剤との併用によっても優れた効果が認められている。
- (3) 主要臓器の血流量を減少させず、むしろ脳・腎の血流量を増加させる。
- (4) 中枢神経系や自律神経系の抑制に伴う諸症状や脂質・糖質代謝に及ぼす作用はほとんどみられない。
- (5) 休薬・中止によるリバウンド現象もほとんどみられない。
- (6) 総症例 18541 例中副作用が報告されたのは 652 例（3.52%）であった。その主なものは発疹（0.58%）、そう痒（0.37%）等であった。〔再審査終了時〕

また、重大な副作用として、血管浮腫、汎血球減少、無顆粒球症、急性腎不全、ネフローゼ症候群、高カリウム血症、天疱瘡様症状、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎、錯乱、腭炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

カプトリル®錠 12.5mg

カプトリル®錠 25mg

カプトリル®細粒 5%

(2)洋名

CAPTORIL® TABLETS 12.5mg

CAPTORIL® TABLETS 25mg

CAPTORIL® FINE GRANULES 5%

(3)名称の由来

一般名の「Captopril (カプトプリル)」より「CAPTORIL (カプトリル)」とした。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

カプトプリル (JAN)

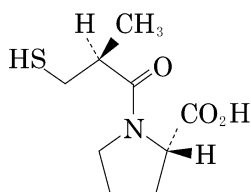
(2)洋名(命名法)

Captopril (JAN)

(3)ステム

アンジオテンシン変換酵素阻害薬：-pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₅NO₃S

分子量：217.29

5. 化学名(命名法)

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-Methyl-3-sulfanylpropanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-522 SQ14,225

7. CAS登録番号

62571-86-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局表現
メタノール	0.90	極めて溶けやすい
酢酸 (100)	1.6	溶けやすい
エタノール (99.5)	1.7	〃
ジクロロメタン	2.1	〃
n-ブタノール	4.9	〃
アセトン	5.0	〃
無水酢酸	5.3	〃
1、2-ジクロロエタン	6.9	〃
水	11	やや溶けやすい
酢酸エチル	26	〃
ジエチルエーテル	180	溶けにくい
トルエン	280	〃
キシレン	550	〃
ヘキサン	60000	ほとんど溶けない
塩酸・塩化カリウム緩衝液、pH2.0	13	やや溶けやすい
塩酸・酢酸緩衝液、pH3.5	5.8	溶けやすい
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、pH5.5	2.3	〃
リン酸緩衝液、pH7.0	11	やや溶けやすい
ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液、pH9.0	12	〃
日局、崩壊試験法、第1液	12	〃
日局、崩壊試験法、第2液	13	〃

(3) 吸湿性

吸湿性なし (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月放置で重量増加はみられない)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 105~110℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 3.64 (0.01mol/L 水溶液、電位差滴定法)

(6) 分配係数

pH	2.0	3.0	4.0	7.4
分配係数 (log Pow)	-0.72	-0.77	-1.52	-2.00

Pow = (n-オクタノール相のカプトプリル濃度/水相のカプトプリル濃度)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7)その他の主な示性値

施光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：-125~-134°（乾燥後、0.1g、エタノール（99.5）10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結 果
室温		36 ヶ月	密栓	変化なし
40°C		6 ヶ月	密栓	変化なし
50°C		3 ヶ月		変化なし
60°C		4 週間		変化なし
40°C	31%RH	6 ヶ月	曝気	変化なし
	53%RH			ジスルフィド体含量増加以外変化なし
	75%RH			ジスルフィド体含量増加以外変化なし
室内散光		60 万 Lux・hr	—	変化なし
フェードメータ照射		24 時間	—	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方カプトプリルの確認試験法による。
赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

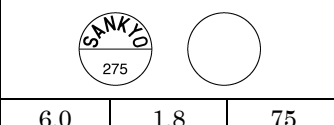
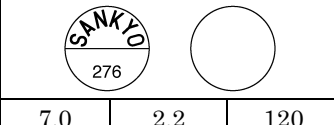
4. 有効成分の定量法

日本薬局方カプトプリルの定量法による。
ヨウ素酸カリウム液による滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
カプトリル錠 12.5mg	1錠中 カプトプリル (日局) 12.5mg	素錠 (割線入)	白色				SANKYO 275
				6.0	1.8	75	
カプトリル錠 25mg	1錠中 カプトプリル (日局) 25.0mg	素錠 (割線入)	白色				SANKYO 276
				7.0	2.2	120	
カプトリル細粒 5%	1g中 カプトプリル (日局) 50.0mg	細粒 (芳香・甘味)	白色	—			—

(2) 製剤の物性

1) カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg

硬 度：約 4～5kgf

溶出試験：D₃₀≥75%

2) カプトリル細粒 5%

細粒の粒度分布：

200号 通過 (%)：10%以下

30号 残留 (%)：5%以下

18号 通過：全量

(3) 識別コード

カプトリル錠 12.5mg：SANKYO 275 (錠剤、PTP シート表面 (275 のみ))

カプトリル錠 25mg：SANKYO 276 (錠剤、PTP シート表面 (276 のみ))

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

カプトリル錠 12.5mg：1錠中に日本薬局方カプトプリル 12.5mg を含有

カプトリル錠 25mg：1錠中に日本薬局方カプトプリル 25.0mg を含有

カプトリル細粒 5%：1g中 に日本薬局方カプトプリル 50.0mg を含有

IV. 製剤に関する項目

(2)添加物

カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg :

結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、リン酸水素カルシウム水和物、タルク、ステアリン酸マグネシウム

カプトリル細粒 5% :

結晶セルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、香料、バニリン、プロピレングリコール、エチルバニリン、*dl*- α -トコフェロール

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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

カプトリル錠 12.5mg

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
25°C/60%RH		48 ヶ月	PTP・アルミピロー・函	ほとんど変化なし*
			瓶・函	ほとんど変化なし*
40°C	31%RH	6 ヶ月	曝気	ジスルフィド体増加
	53%RH			ジスルフィド体増加、含量低下
	75%RH	4 週間		わずかに膨潤、ジスルフィド体増加、含量低下
40°C	75%RH	6 ヶ月	PTP+アルミピロー (乾燥剤)	ほとんど変化なし
50°C		3 ヶ月		ほとんど変化なし
40°C		6 ヶ月	瓶 (密栓・乾燥剤)	ほとんど変化なし
フェード		24 時間	PTP	ほとんど変化なし
室内散光		60 万 Lux・hr	PTP	ほとんど変化なし

カプトリル錠 25mg

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
25°C/60%RH		48 ヶ月	PTP・アルミピロー・函	ほとんど変化なし*
			瓶・函	ほとんど変化なし*
40°C	31%RH	6 ヶ月	曝気	ジスルフィド体増加
	53%RH			ジスルフィド体増加、含量低下
	75%RH	4 週間		わずかに膨潤、ジスルフィド体増加、含量低下
40°C	75%RH	6 ヶ月	PTP+アルミピロー (乾燥剤)	ほとんど変化なし
50°C		3 ヶ月		ほとんど変化なし
40°C		6 ヶ月	瓶 (密栓・乾燥剤)	ほとんど変化なし
フェード		24 時間	PTP	ほとんど変化なし
室内散光		60 万 Lux・hr	PTP	ほとんど変化なし

※：試験項目：外観、ジスルフィド体、含量、溶出試験

カプトリル細粒 5%

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
25°C/60%RH		36 ヶ月	瓶・函	ほとんど変化なし※
40°C	31%RH	6 ヶ月	曝気	ジスルフィド体増加
	53%RH			ジスルフィド体増加、含量低下
	75%RH	4 週間		一部固化、ジスルフィド体増加、含量低下
40°C	75%RH	6 ヶ月	瓶（密栓・乾燥剤）	ほとんど変化なし
50°C		3 ヶ月		ほとんど変化なし
フェード メータ照射		24 時間	ポリプロピレン袋	ほとんど変化なし
室内散光		60 万 Lux・hr	ポリプロピレン袋	ほとんど変化なし

※：試験項目：外観、ジスルフィド体、含量

＜参考＞無包装状態における安定性

カプトリル錠 12.5mg

試験開始時	性 状	含量 (%)	硬度 (kgf)	崩壊試験 (分)
[] 内は承認規格	白色の片面 割線入り素錠	102 [93~107]	5	6 (5~7) [30 分以内]

IV. 製剤に関する項目

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光、気密容器)	3 ヶ月	白色の片面 割線入り素錠	1%低下	5	6 (6~6)

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
25℃・75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	白色の片面 割線入り素錠	29%低下	1	1 (1~1)

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
1000Lux (室温、気密容器)	120 万 Lux・hr	白色の片面 割線入り素錠	3%低下	4	5 (5~5)

カプトリル錠 25mg

試験開始時	性 状	含量 (%)	硬度 (kgf)	崩壊試験 (分)
[] 内は承認規格	白色の片面 割線入り素錠	103 [93~107]	6	7 (6~8) [30 分以内]

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光、気密容器)	3 ヶ月	白色の片面 割線入り素錠	3%低下	6	7 (6~8)

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
25℃・75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	白色の片面 割線入り素錠	24%低下	1	1 (1~1)

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 (kgf)	崩壊試験 (分)
1000Lux (室温、気密容器)	120 万 Lux・hr	白色の片面 割線入り素錠	2%低下	5	6 (5~7)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII.1.カプトリル細粒 5%の配合変化」の項を参照

7. 溶出性

カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg

日本薬局方外医薬品規格第三部カプトプリル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

カプトリル細粒 5%

日本薬局方外医薬品規格第三部カプトプリル細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格

	表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
カプトプリル錠	12.5mg	水	50rpm	30分	75%以上
	25mg			30分	75%以上
カプトプリル細粒	50mg/g	水	50rpm	15分	85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)呈色反応（ペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸法）

(2)日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

（安息香酸メチルを内標準物質とする内標準法による。）

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ジ ス ル フ イ ド 体	$\text{HOOC} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array} \text{---} \text{COOH}$ <p>1-1'- [dithiobis-(D-2-methyl-1-oxopropane-3,1-diyl)] bis(L-proline)(S,S,S,S)</p>
A M P A	$\text{H}_3\text{C} \text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \overset{\text{CH}_3}{ } \text{CH} \text{---} \text{COOH}$ <p>3-acetylthio-2-D-methylpropanoic acid</p>
M M P A	$\text{HS} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \overset{\text{CH}_3}{ } \text{CH} \text{---} \text{COOH}$ <p>3-mercapto-2-methylpropanoic acid</p>

IV. 製剤に関する項目

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧

2. 用法及び用量

通常、成人に1日37.5～75mgを3回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、重症例においても1日最大投与量は150mgまでとする。

<用法及び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。[過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。]（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

服用時間とその理由

本剤の投与法は、臨床試験では降圧反応に応じて漸増又は漸減法が採用されており、投与回数は1日3分服投与例が84%と最も多かったことから、3回分割投与としたが、食間投与群と食後投与群で血圧降下に有意差は認められておらず、服薬時期については特に規定していない。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果¹⁻²¹⁾

本剤の一般臨床試験は39施設、総症例1013例の各種高血圧症患者を対象に実施され、そのうち不明例72例を除く941例について効果判定が行われ、694例（有効率73.8%）に降圧効果が認められた。また、軽・中等症の本態性高血圧症及び重症高血圧症を対象とした比較試験によって、本剤の有用性が認められた。臨床試験成績の概要は次の如くである。

1) 疾患別臨床効果

軽・中等症の本態性高血圧症のみならず、重症・二次性高血圧症（重症本態性高血圧症、悪性高血圧、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症など）に67～90%とすぐれた有効率が得られた。また本剤単独投与、他剤との併用別の有効率は、単独投与においても71.3%とすぐれた成績が得られたが、他剤との併用では76.0%とさらに効果の増強がみられた。

2) 他剤併用剤数と種類

本態性高血圧症では1剤併用がほとんどを占め、併用剤はチアジド系利尿降圧剤が最も多かった。一方、重症・二次性高血圧症では2、3剤など多剤併用が多く、チアジド系利尿降圧剤、ループ利尿剤、β-遮断剤、メチルドパ水和物、血管拡張剤などが使用された。

3) 1日投与量と降圧効果

判定時の用量と降圧効果との関係は、特に明白でなく、通常用量で十分な降圧効果が得られた。

4) 長期（1年以上）投与例の血圧推移

本態性高血圧症（軽・中等症）及び重症・二次性高血圧症とも、血圧のコントロールは良好であった。

(3)臨床薬理試験

健常人14名で次のStep1からStep3までの第I相試験を行った。Step1では25mg、50mgあるいは100mg

を1日1回経口投与、Step 2では1回50mgを1日3回経口投与、Step 3では入院減塩食下に1回25mg、50mg、100mgを1日3回投与2日間ずつの計6日間の漸増連続投与（プラセボ投与例との二重盲検比較）とした。この結果、特記すべき副作用や臨床検査値異常は認められず、血压には軽度な下降傾向がみられたが、心拍数には変化がみられなかった。しかし、血漿レニン活性は顕著な増加を示し、血漿アルドステロン濃度は明らかな低下を示した。また、これらの変化は用量依存的であった。（社内資料）

注) 本剤の本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧に対して承認されている用法・用量は1日37.5～75mg、3回分割経口投与、重症例においても1日最大投与量は150mgまでである。

(4)探索的試験

本態性高血圧症193例を対象に、最初1日量37.5mgから投与開始し、降圧効果によって2～4週毎に漸増し、最高1日量150mgまでの群（74例）と、最初1日量75mgから投与開始し、同様に必要により最高1日量300mgまで増量した群（119例）に分け、治療期間を12週間とした結果について検討した。1日量37.5～75mgで臨床的に十分な降圧効果が得られ、増量効果は37.5から75mgで著明であったが、150mgへの増量効果は明らかでなかった¹⁾。

1) 蔵本 築ほか：薬理と治療 1981;9(10):4073-4101

注) 本剤の本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧に対して承認されている用法・用量は1日37.5～75mg、3回分割経口投与、重症例においても1日最大投与量は150mgまでである。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「V.3.(2)臨床効果」の項を参照

2) 比較試験

本態性高血圧症（軽～中等症）

プロプラノロール塩酸塩を対照薬として多施設二重盲検比較法（12週間、単独投与）により検討した。投与方法は本剤37.5→75→112.5mg/日、プロプラノロール塩酸塩は60→90→120mg/日の固定・可変方法によった（1日3回食後服用）。降圧効果、副作用発現率、有用性いずれも本剤投与群が有意にすぐれており、本剤は本態性高血圧の治療に対しプロプラノロール塩酸塩以上に有用であり、初回用量37.5mg/日より漸増し、112.5mg/日までの単独投与で十分な降圧効果が得られると同時に副作用の発現が少なく、臨床的に有用性のある降圧剤であり、また本剤は低用量から投薬し75mg/日までの治療法が臨床的有用性を高める要因になりうるとの結論を得た²⁾。

2) 金子好宏ほか：医学のあゆみ 1982;122(1):62-85

重症高血圧症【降圧薬ガイドラインの基準〔村上元考ほか：医薬品研究 1979;10:849-864〕による】

ヒドララジン塩酸塩を対照薬として、封筒法による群間比較法（一部は交叉比較、併用投与、期間4～8週以上）により検討した。投与方法は基礎降圧剤（2剤以上）に試験薬の併用投与を行うもので、投与量は本剤37.5mg～150mg/日、ヒドララジン塩酸塩60～200mg/日を用いた。本剤はヒドララジン塩酸塩に明らかに優り、重症高血圧症の治療剤としてきわめて有用な薬剤であると結論された³⁾。

3) 蔵本 築ほか：臨床評価 1982;10(2):303-345

注) 本剤の本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧に対して承認されている用法・用量は1日37.5～75mg、3回分割経口投与、重症例においても1日最大投与量は150mgまでである。

3) 安全性試験

長期投与例（1年以上）における安全性

本剤を1年以上にわたり、長期投与した症例は225例で（うち89例は2年以上）、診断名別内訳は本態性高血圧症134例、重症本態性高血圧症19例、悪性高血圧13例、腎性高血圧症23例、腎血管性高血圧症33例、その他の高血圧症3例（レニン産生腫瘍、クッシング症候群、妊娠後遺症性高血圧）であった。以上について長期投与の安全性及び耐性の有無を検討した結果、降圧効果は82%に認められ、安定した降圧効果を長期間にわたり維持しており、維持用量も主として37.5mg～75mg/日の範囲内で、耐薬性を反映するような著しい増量例もなく、副作用の発現は225例中13例（軽度11例；4.9%、中等度1例；0.4%、中止例1例）に見られ、発現率は5.8%であった。また、副作用として判定される著しい臨床検査値異常例はなく、また投与中止を要するほどの重篤な異常例の出現は認められなかった。（社内資料）

4) 患者・病態別試験

「V.3.(2)臨床効果」及び「V.3.(5)2)比較試験」の項を参照

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（イミダプリル、エナラプリルマレイン酸塩、テモカプリル塩酸塩、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）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

カプトプリルは血漿中並びに組織に独立して存在するレニン・アンジオテンシン系で作用し、アンジオテンシン変換酵素を抑制してアンジオテンシンⅡの生成を抑えることにより、末梢血管を拡張して、総末梢血管抵抗を下げ、降圧作用をあらわすと共に、アルドステロンの分泌を抑え、軽度のナトリウム排泄作用をあらわす。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシン変換酵素抑制作用

カプトプリルはウサギ肺アンジオテンシン変換酵素を阻害し、その50%阻害濃度（IC₅₀値）は23nMであった。阻害様式は競合的であり、阻害定数（K_i値）は1.7nMであった²²⁾。また、無麻酔ラットでの本剤0.1~1mg/kgの経口投与により、アンジオテンシンⅠ静脈内投与による血圧上昇を抑制することが明らかにされている（ED₅₀:0.17mg/kg）²³⁾。

2) 降圧作用

高血圧自然発症ラットでのカプトプリル0.3~100mg/kg/日の経口投与、及び二腎性腎血管性高血圧ラットでの1~30mg/kg/日の経口投与により血圧は下降したが、正常ラットの血圧には影響を及ぼさなかった²⁴⁾。

二腎性腎血管性高血圧ラットにカプトプリルを30mg/kg/日、6ヵ月間連続経口投与した結果、有意な降圧効果が得られ、耐薬性は生じなかった。また、連続投与後に休薬しても血圧はもとのレベルに戻るだけで、リバウンド現象は見られなかった²⁵⁾。

高血圧自然発症ラットにカプトプリルを10あるいは30mg/kg/日、6週間連続経口投与した結果、用量に応じた血圧の下降及び心拍出量の増大がみられ、総末梢抵抗は減少していたが、心拍数には有意の変動はみられなかった。また、血圧降下時にも臓器血流を減少させることはなく、逆に腎・脳血流を有意に増加させた²⁶⁾。

高血圧自然発症ラットにカプトプリルを100mg/kg/日、6ヵ月間連続経口投与し、心重量に対する影響を検討した結果、心重量の減少が血圧変化と並行して起こり、高血圧による心肥大が改善された²⁷⁾。また、二腎性腎血管性高血圧ラットにカプトプリルを30mg/kg/日、9ヵ月間連続経口投与し、生存率への関連をみた結果、降圧効果と並行した延命効果が認められた²⁸⁾。

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

健康成人男性 5 例に本剤を 1 回 50mg 経口投与した場合の最高血中濃度到達時間は 0.68 ± 0.02 時間 (Mean \pm S.E.) であった。 (社内資料)

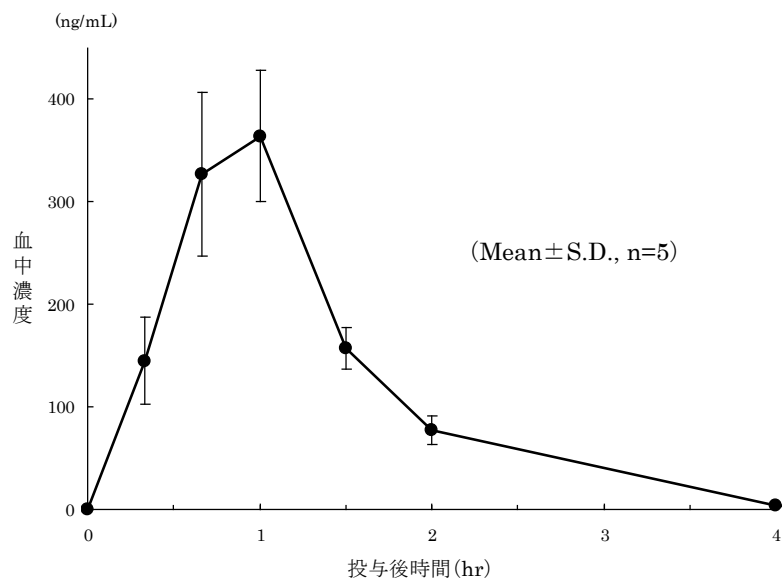
また、腎機能正常な本態性高血圧症患者 7 例と慢性腎不全患者 7 例に本剤を 1 回経口投与 (本態性高血圧症患者には 50mg、慢性腎不全患者には 25mg) した場合の最高血中濃度到達時間は両群とも 1 時間であった²⁹⁾。

(3)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

健康成人男性 5 例に本剤 1 回 50mg を食間に経口投与し、HPLC 法によりカプトプリルの血中濃度の推移を検討した。その結果、本剤は経口投与後速やかに吸収され、投与後 0.68 時間で最高血中濃度平均値 479ng/mL に達し、以後比較的速やかに減衰した。



カプトプリル 50mg 投与 (食間) 後の全血中未変化体濃度推移

薬物動態パラメータ

Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	Lag (hr)	AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)
5.0 ± 0.3	1.6 ± 0.1	0.43 ± 0.02	479 ± 65	0.68 ± 0.02	0.36 ± 0.04	510 ± 90

(Mean \pm S.E., n=5)

Ka : 吸収速度定数

T_{max} : 最高血中濃度到達時間

Kel : 排泄速度定数

Lag : Lag Time

t_{1/2} : 生物学的半減期

AUC : 血中濃度曲線下面積値

C_{max} : 最高血中濃度

(社内資料)

＜参考：外国人データ＞

また、健康成人男性 10 例に ^{35}S -カプトプリル 100mg を空腹時経口投与した場合の血中総放射能に対する T_{\max} は 1.05 ± 0.08 時間 (Mean \pm S.E.)、 C_{\max} は $1.58 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ (Mean \pm S.E.) であり (カプトプリル換算)、薄層ラジオクロマトグラフィーにより求めた未変化体カプトプリルの T_{\max} は 0.93 ± 0.08 時間、 C_{\max} は $0.8 \pm 0.076 \mu\text{g/mL}$ であった³⁰⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に 1 日 37.5～75mg を 3 回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても 1 日最大投与量は 150mg までとする。」である。

②高齢者での単回投与

＜参考：外国人データ＞

年齢 65～76 歳の健康成人男性 12 例に本剤 100mg を 1 回空腹時経口投与した場合の血中濃度の推移を GC/MS 法により検討した結果、その薬物動態パラメータは次のとおりであった³¹⁾。

	未変化体カプトプリル (全血)	未変化体+代謝物 (血漿)
T_{\max} (hr)	1.0 \pm 0.1	1.4 \pm 0.2
C_{\max} (ng/mL)	803 \pm 67	3448 \pm 196
$t_{1/2}$ (hr)	1.0 \pm 0.3	Not determined
AUC (ng \cdot hr/mL)	1394 \pm 59 (AUC ₀₋₈)	17316 \pm 1239 (AUC ₀₋₂₄)

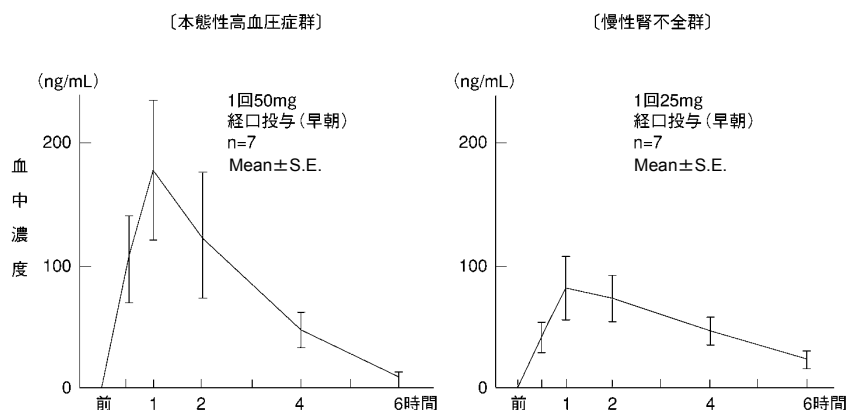
(Mean \pm S.E., n=10)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に 1 日 37.5～75mg を 3 回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても 1 日最大投与量は 150mg までとする。」である。

2) 高血圧症患者における検討

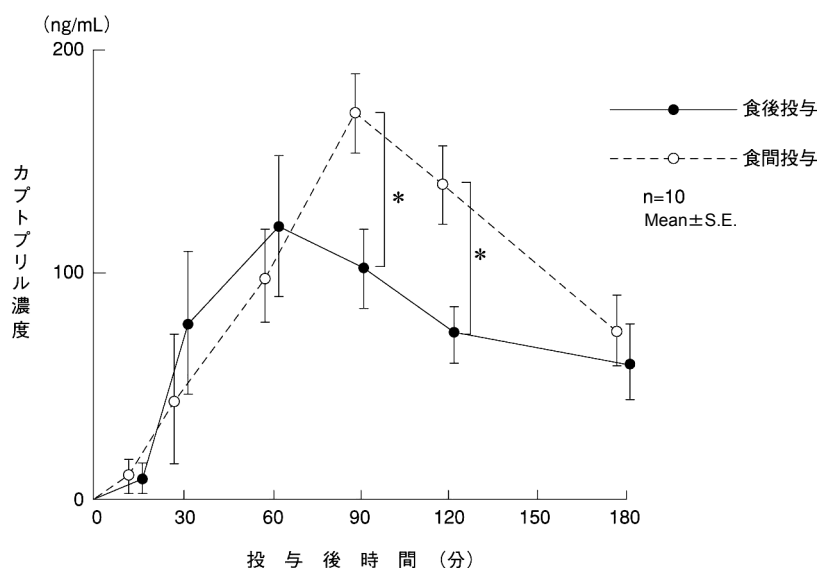
①単回投与

腎機能正常な本態性高血圧症患者 7 例 (血清クレアチニン値 0.7～1.3mg/dL、平均 1.1mg/dL) と慢性腎不全患者 7 例 (血清クレアチニン値 3.6～7.8mg/dL、平均 6.3mg/dL) を対象として、本剤 1 回経口投与 (本態性高血圧症患者：50mg、慢性腎不全患者：25mg) 後の血中濃度の推移を検討した。その結果、両群とも投与 1 時間後に最高血中濃度平均値 (本態性高血圧症患者：179.3ng/mL、慢性腎不全患者：80.7ng/mL) を示し、その後本態性高血圧症患者群では、6 時間後には 9.8ng/mL (最高値の 5.5%) と著明に減少した。一方、慢性腎不全患者群ではその後の減衰は遅延し、6 時間後でも 22.1ng/mL (最高値の 27.3%) と高値を示した²⁹⁾。



②食事の影響

10例の高血圧症患者に本剤を1回25mg食後（朝食後30分）経口投与し、3時間までのカプトプリルの血中濃度を測定した。3日間の間隔をおいて本剤を食間（朝食後2時間）に投与し、同様の検討を行った。その結果、両群間では投与後90分、120分の時点で食間投与の方が有意に高い値を示したが、その他の時点では有意差は認められなかった。また、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-3} にも有意な差は認められなかった³²⁾。



条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-3} (ng·hr/mL)
食後	172.3±18.3	1.70±0.31	0.80±0.18	229.0±29.2
食間	200.2±19.8	1.55±0.14	1.31±0.37	292.3±31.2

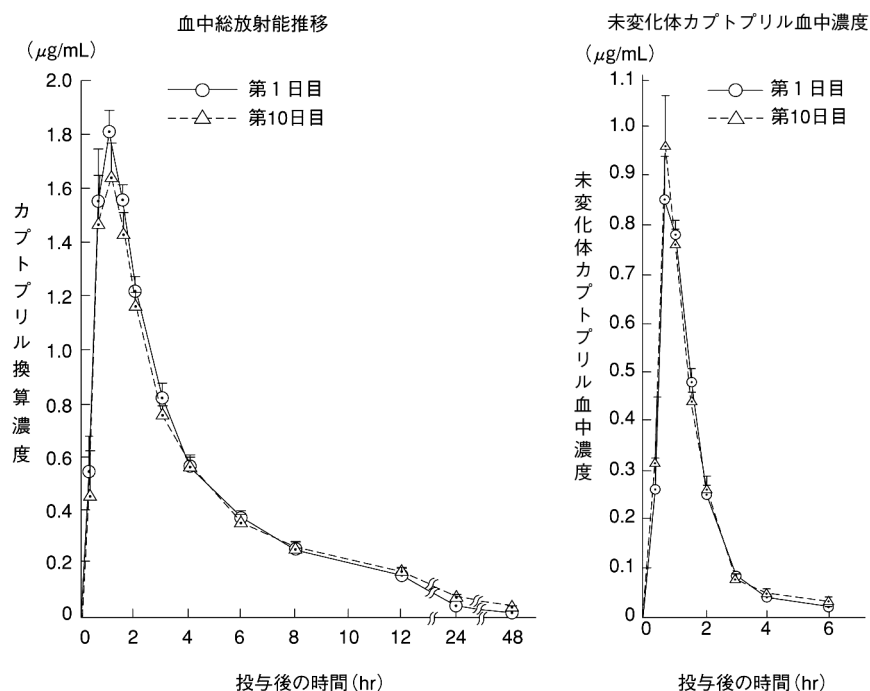
(Mean±S.E., n=10)

③連続投与による検討

<参考：外国人データ>

6例の高血圧症患者に本剤を10日間連続経口投与し、蓄積性について検討した。1日目は¹⁴C-カプトプリルを1日1回、3日～9日目（2日目は休薬）は非標識カプトプリルを1回100mg、1日3回、10日目には再び¹⁴C-カプトプリルを1回100mg食間に経口投与した。血中総放射能のほか薄層ラジオクロマトグラフィーにより未変化体カプトプリル及び代謝物SQ 14551（ジスルフィド体）を分離定量した。その結果、1日目と10日目における血中総放射能濃度曲線及び未変化体カプトプリルの血中濃度曲線に変化は見られず、 C_{max} 、 T_{max} 並びに AUC_{0-48} には有意差は認められなかった³³⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に1日37.5～75mgを3回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても1日最大投与量は150mgまでとする。」である。



	パラメータ	第 1 日	第 10 日	検定
総放射能 (カプトプリル量に換算)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.87 ± 0.13	1.67 ± 0.14	$p > 0.05$
	T_{max} (hr)	0.94 ± 0.06	0.94 ± 0.06	〃
	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	8.80 ± 0.46	8.80 ± 0.70	〃
未変化体	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.89 ± 0.07	0.93 ± 0.10	〃
	T_{max} (hr)	0.72 ± 0.06	0.77 ± 0.07	〃
	AUC_{0-6} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	1.29 ± 0.06	1.32 ± 0.08	〃
SQ 14551 (ジスルフィド体)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.039 ± 0.006	0.056 ± 0.012	〃
	T_{max} (hr)	1.17 ± 0.11	1.25 ± 0.17	〃
	AUC_{0-6} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	0.071 ± 0.008	0.096 ± 0.018	〃

(Mean \pm S.E., n=6)

3) 慢性腎不全患者における検討

11 例の慢性腎不全患者を腎機能障害の程度から血清クレアチニン 5mg/dL 未満群 5 例 (CRF-1 群、平均血清クレアチニン $2.6 \pm 0.2\text{mg/dL}$ (Mean \pm S.E.)) と 5mg/dL 以上の群 6 例 (CRF-2 群、平均血清クレアチニン $6.6 \pm 0.9\text{mg/dL}$ (Mean \pm S.E.)) とに分け、正常腎機能者 5 例 (N 群、平均血清クレアチニン $1.1 \pm 0.0\text{mg/dL}$ (Mean \pm S.E.)) を対照として本剤 1 回 50mg を空腹時経口投与し、6 時間までの血中濃度を経時的に測定した。薬物動態パラメータは次のとおりであり、排泄速度定数 (K_{el}) は CRF-1 群と CRF-2 群とも N 群に比し有意に小さく、薬理学的半減期 $t_{1/2}$ は有意に延長した。また、 $AUC_{0-\infty}$ は腎機能障害度の大きい CRF-2 群において N 群より有意に大であった。その他のパラメータについては各群間に有意の差を認めなかった³⁴⁾。

群	n	K_{el} (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$)
N	5	2.03 ± 0.13	0.35 ± 0.02	389 ± 87	0.74 ± 0.05	479 ± 85
CRF-1	5	$1.03 \pm 0.16^{**}$	$0.75 \pm 0.12^*$	585 ± 203	1.15 ± 0.21	912 ± 179
CRF-2	6	$1.05 \pm 0.10^{**}$	$0.71 \pm 0.10^*$	461 ± 64	0.98 ± 0.23	$866 \pm 123^*$

(Mean \pm S.E.) * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$: 正常者との比較

4) 連続外来腹膜透析 (CAPD) 中患者における検討

5例のCAPD療法中の患者に本剤50mgを1回空腹時経口投与した後の血中濃度の推移をHPLCにて検討した結果、薬物動態パラメータは次のとおりであった³⁵⁾。

	未変化体	未変化体+代謝物
T _{max} (hr)	1.1±0.3	3.5±0.6
C _{max} (ng/mL)	387±75	2777±429
t _{1/2} (hr)	1.0±0.3	—
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	711±144	—

(Mean±S.E., n=5)

(4)中毒域

該当資料なし

<参考：外国人データ>

「VIII.13.過量投与」の項を参照

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3)2)高血圧患者における検討 ②食事の影響」の項を参照

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

5.0±0.3 (hr⁻¹) (健康成人男性5例、50mg 食間1回経口投与、Mean±S.E.)

(社内資料)

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

絶対的バイオアベイラビリティ：62%

(健康成人男性5例に10mg 空腹時1回経口投与)³⁶⁾

(4)消失速度定数

1.6±0.1 (hr⁻¹) (健康成人男性5例、50mg 食間1回経口投与、Mean±S.E.)

(社内資料)

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

全身クリアランス：0.8L/kg/hr

(健康成人男性5例に10mg 空腹時1回静脈内投与)³⁶⁾

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

平衡状態分布容積：0.7L/kg

(健康成人男性5例に10mg 空腹時1回静脈内投与)³⁶⁾

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

1回5mg経口投与後0.5時間及び2時間の採取血漿につき、限外濾過法により蛋白結合率を測定した結果、0.5時間後では23.0±1.4%、2時間後では30.6±1.9%であった³⁷⁾。

3. 吸 収

(1)吸収率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人男性5例に¹⁴C-カプトプリルを10mg経口投与したときの吸収率はAUCから求めた場合72%であり、尿中排泄率から求めた場合は71%であった³⁶⁾。

(2)吸収部位

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラット消化管結紮ループ法により検討したところ、本剤はその大部分が未変化体のまま胃、十二指腸、小腸でほぼ一様に吸収され、その吸収は単純拡散であると考えられた。(社内資料)

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに¹⁴C-カプトプリルを1群3匹のSprague-Dawley (SD)系、Wistar Kyoto (WK)系及び自然発症高血圧ラット (SHR)の各雄ラットに50mg/kg経口投与し、組織中放射能濃度を測定した。その結果、組織中放射能濃度には系統及び病態に伴う相違は認められず、ほとんどの組織が投与後1時間後に最高濃度を示し、1時間においては腎の濃度が最も高く血漿中放射能濃度の5倍以上を示したが、脳では血漿中放射能濃度の2.4～3.2%であり、脳への移行性は低かった³⁸⁾。

麻酔ネコにアンジオテンシンIを脳室内投与(310ng/kg)すると昇圧反応及び心拍数増大が引き起こされるが、本剤の310µg/kg脳室内灌流による投与によりこれらの反応が抑制された。一方、本剤3.1mg/kgを静注してもアンジオテンシンI脳室内投与による昇圧反応及び心拍数増大は抑制されず、血液脳関門通過性は低いことが示された³⁹⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠12日目及び19日目のSD系ラット(1群3匹)に¹⁴C-カプトプリルを50mg/kg経口投与し、各組織と胎仔の放射能濃度を測定した。妊娠12日ラットでは投与後1時間で子宮、胎盤及び胎仔でそれぞれ母体血漿中放射能濃度の47%、26%及び2%を示した。妊娠19日ラットでは子宮及び胎盤は1時間で、胎仔は2時間で、羊水は6時間でそれぞれ最高濃度を示し、1時間では子宮、胎盤及び胎仔でそれぞれ母体血漿中放射能濃度の49%、26%及び5%であり、妊娠12日目よりも妊娠19日目のラットで胎仔移行性が高かった³⁸⁾。

¹⁴C-カプトプリル経口投与（50mg/kg）妊娠ラットの組織中放射能濃度（ $\mu\text{g/mL}$ あるいはg）

組 織	妊娠 12 日目ラット		妊娠 19 日目ラット			
	1hr	24hr	1hr	2hr	6hr	24hr
血 漿	23.88 \pm 1.29	0.24 \pm 0.01	35.78 \pm 4.24	26.51 \pm 1.71	4.12 \pm 0.13	0.25 \pm 0.02
血 液	14.77 \pm 0.71	0.22 \pm 0.05	24.92 \pm 3.07	17.20 \pm 0.81	2.91 \pm 0.07	0.18 \pm 0.02
卵 巢	7.40 \pm 0.19	N.D.	12.39 \pm 1.16	8.98 \pm 0.53	1.43 \pm 0.14	0.16 \pm 0.03
子 宮	11.18 \pm 0.79	N.D.	17.42 \pm 2.12	13.37 \pm 1.12	2.90 \pm 0.26	0.21 \pm 0.02
胎 盤	6.22 \pm 0.16	N.D.	9.42 \pm 1.01	8.98 \pm 0.60	2.82 \pm 0.36	0.30 \pm 0.03
胎 児	0.47 \pm 0.08	N.D.	1.71 \pm 0.08	2.46 \pm 0.04	2.06 \pm 0.11	0.27 \pm 0.02
羊 水	1.09 \pm 0.08	N.D.	0.40 \pm 0.02	0.64 \pm 0.04	1.33 \pm 0.19	0.65 \pm 0.05

N.D.：検出せず

(Mean \pm S.E., n=3)

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

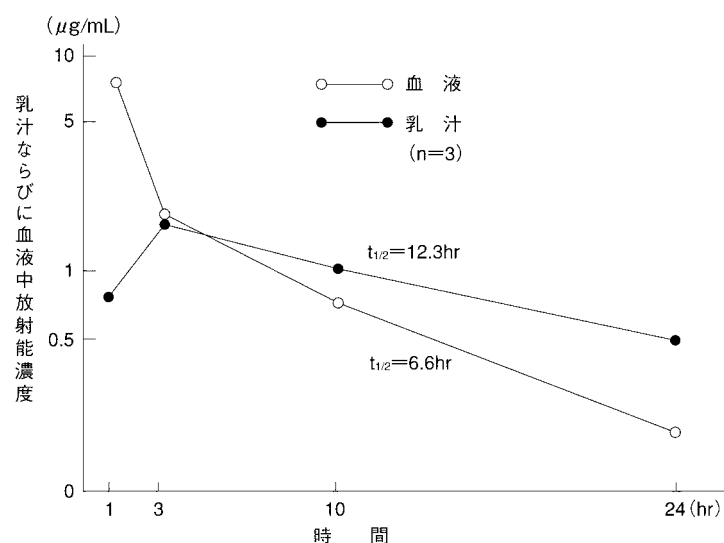
<参考：外国人データ>

授乳期正常血圧被験者 12 例に本剤 100mg を 1 日 3 回、計 7 回経口投与後、経時的に血中カプトプリル濃度及び母乳中濃度を測定した。血中 C_{\max} は 713.1 \pm 140.6ng/mL (n=12, Mean \pm S.E.)、 T_{\max} は 1.1 \pm 0.2 時間、 AUC_{0-8} は 1067.2ng \cdot hr/mL、母乳中 C_{\max} は 4.7 \pm 0.7ng/mL (n=11, Mean \pm S.E.)、 T_{\max} は 3.8 \pm 0.6 時間、 AUC_{0-8} は 22.9ng \cdot hr/mL であり、血中濃度に比較した場合、 T_{\max} は約 3 時間遅く、 C_{\max} は血中濃度のおよそ 1/100、 AUC_{0-8} はおよそ 3/100 であった⁴⁰⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に 1 日 37.5~75mg を 3 回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても 1 日最大投与量は 150mg までとする。」である。

<参考：動物データ>

授乳中のラットに ¹⁴C-カプトプリルを 50mg/kg 経口投与し、経時的に乳汁中及び血液中放射能濃度を測定した。その結果、乳汁中放射能濃度は投与後 3 時間に最高濃度 1.70 $\mu\text{g/mL}$ (カプトプリル換算) を示し、以後半減期 12.3 時間で減衰した。なお、乳汁中放射能濃度は、最高血液中放射能濃度 (投与 1 時間後) の 23% 以下であった³⁸⁾。



(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ビーグル犬に ^{14}C -カプトプリルを 25mg/kg 経口投与し、全身オートラジオグラムを作成し体組織への分布を検討した。投与後 30 分では、投与放射能の大部分が消化管に溜まり、血液、肝の濃度は低かった。

投与 1 時間後では、消化管を除いては腎が最も高い放射能分布を示し、血液、肺、肝がこれについて高い分布を示した。一方、胸腺、心筋、腓、骨髄、骨格筋、中枢への分布はきわめて低かった。投与後 3 時間の分布は 1 時間とほとんど同じであったが、6 時間後には、体組織からの速い消失が認められ、胆のう、小腸内容物に高い分布が示された。投与後 24 時間には、ほとんど体内から排泄され、胆のうにわずかに認められるのみであった。

(社内資料)

Long-Evans 系ラットに ^{14}C -カプトプリルを経口投与し、全身オートラジオグラムを作成したが、眼球壁及び黒色被毛部分の放射能濃度は SD 系のそれと同等で、メラニン細胞への特異的な移行は認められなかった³⁸⁾。

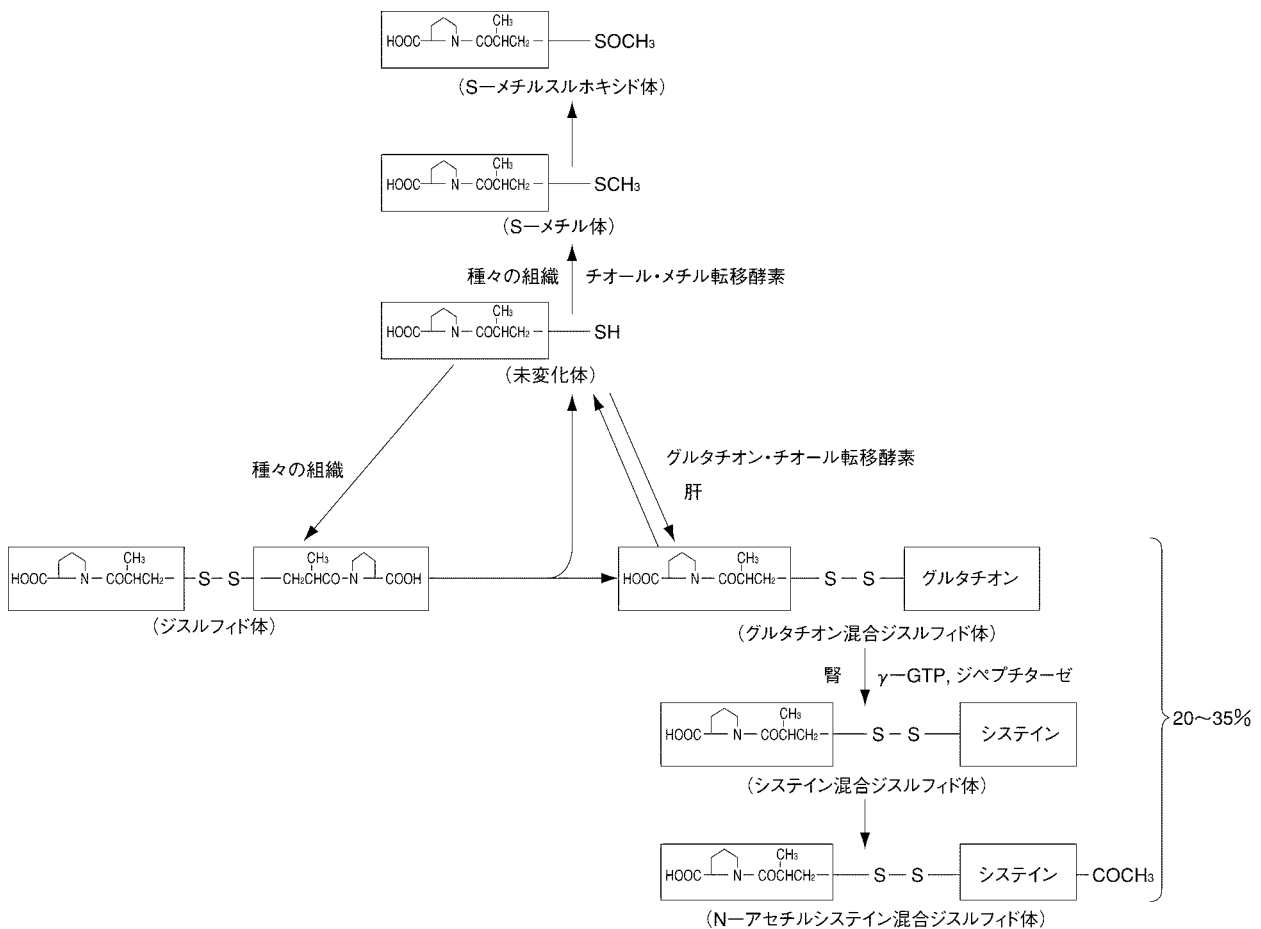
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

各種の動物ならびにヒトでの検討の結果、現在までに明らかにされた主要代謝経路は次図に示す通りである⁴¹⁾。なお、ヒトの尿中主要代謝物はシステイン混合ジスルフィド体である。

(社内資料)



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

活性なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

「VII.6.(3)排泄速度」の項を参照

(2)排泄率

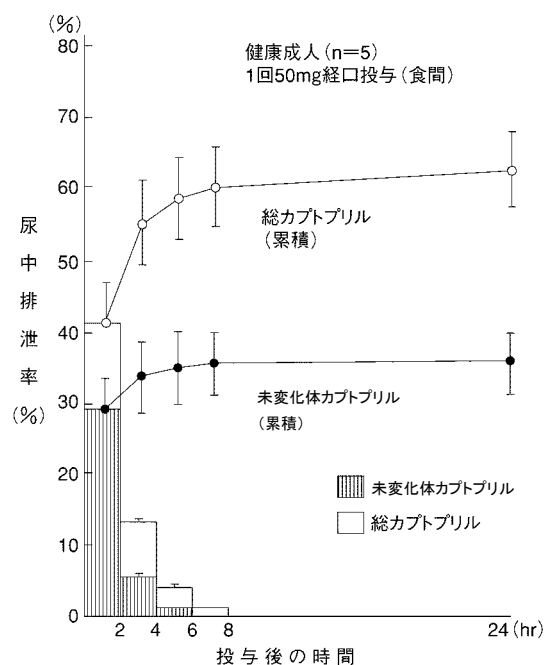
「VII.6.(3)排泄速度」の項を参照

(3)排泄速度

1) 健康成人における検討

単回投与

健康成人男性 5 例に、本剤 1 回 50mg を食間に経口投与し、HPLC 法によりカプトプリルの尿中排泄を検討した。その結果は、次図に示す如くで、投与後 24 時間迄の排泄率は未変化体カプトプリルとしては約 35%、総カプトプリル（未変化体+代謝物）としては約 63%であった。尿中への排泄は速やかで、投与後 8 時間以内に総排泄量の 90%以上が排泄された。（社内資料）



<参考：外国人データ>

健康成人男性 10 例に ^{35}S -カプトプリル 100mg を空腹時経口投与した場合、24 時間尿中に 66%が排泄され、このうちの 58%が未変化体（投与量の 38.4%）、2%がジスルフィド体（投与量の 1.5%）、残りの 40%（投与量の 26.2%）がその他の代謝物であった。0～120 時間までの排泄物中総回収率は 85.9%であ

り、尿中に 67.5%、糞中に 18.3%が回収された³⁰⁾。

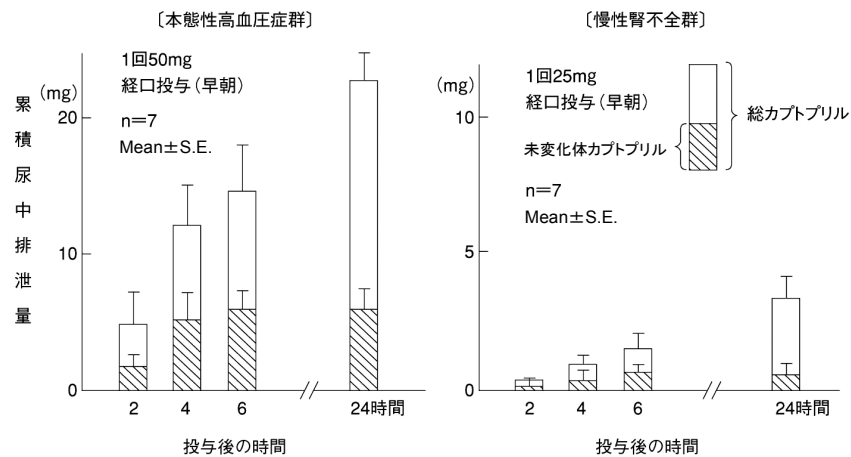
注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に 1 日 37.5～75mg を 3 回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても 1 日最大投与量は 150mg までとする。」である。

2) 高血圧症患者における検討

①単回投与

腎機能正常な本態性高血圧症患者 7 例（血清クレアチニン値 0.7～1.3mg/dL、平均 1.1mg/dL）と慢性腎不全患者 7 例（血清クレアチニン値 3.6～7.8mg/dL、平均 6.3mg/dL）を対象として、本剤 1 回経口投与（本態性高血圧症患者：50mg、慢性腎不全患者：25mg）後の尿中排泄を検討した。その結果、本態性高血圧症患者群では、24 時間尿中のカプトプリル総排泄率は投与量（50mg）の 45.6%を示し、総排泄量の 65%が投与後 6 時間以内に尿中に排泄された。一方、慢性腎不全患者群では 24 時間尿中のカプトプリル総排泄率は投与量（25mg）の 13.4%を示し、投与後 6 時間以内に尿中排泄されたカプトプリルは 24 時間総排泄量の 46%と本態性高血圧症患者群に比べ有意に低値を示した²⁹⁾。

健康成人に比べて両群患者での尿中排泄率が低下したのは、腎機能障害の程度のみならず、本剤投与後に生ずる血圧降下や腎機能の変化も関与している可能性が考えられた。

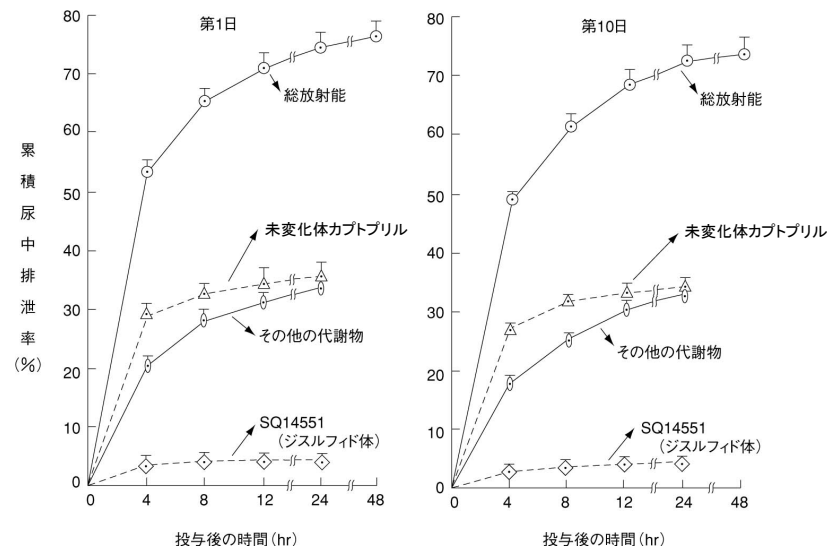


②連続投与による検討

＜参考：外国人データ＞

6 例の高血圧患者に本剤を 10 日間連続経口投与し、排泄について検討した。1 日目は ¹⁴C-カプトプリルを 1 日 1 回、3 日～9 日目（2 日目は休薬）は非標識カプトプリルを 1 回 100mg 1 日 3 回、10 日目には再び ¹⁴C-本剤を 1 回 100mg 食間に経口投与した。総放射能のほか薄層ラジオクロマトグラフィーにより未変化体カプトプリル及び代謝物 SQ14551（ジスルフィド体）を分離定量した。その結果、1 日目と 10 日目における累積排泄曲線に変化は見られず、また排泄量にも有意な変化は認められなかった³³⁾。

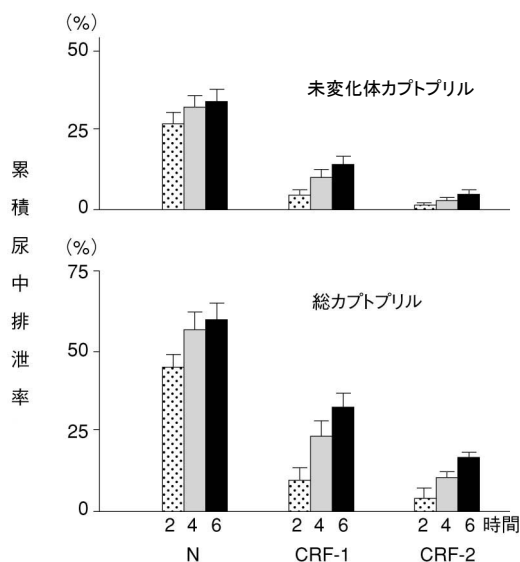
注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人に 1 日 37.5～75mg を 3 回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、重症例においても 1 日最大投与量は 150mg までとする。」である。



	尿・糞中排泄率	第1日	第10日	検定
総放射能	尿中排泄率 (0~24hr)	74.07±2.71%	72.36±2.93%	p>0.05
	(0~48hr)	76.18±2.75	73.97±3.05	p>0.05
	糞中排泄率 (0~48hr)	10.90±3.73	12.26±4.08	p>0.05
	計 (0~48hr)	87.08±1.36	86.23±2.84	p>0.05
未変化体カプトプリル	尿中排泄率 (0~24hr)	35.43±2.79	34.55±1.69	p>0.05
SQ 14551 (ジスルフィド体)	尿中排泄率 (0~24hr)	4.62±1.41	4.52±1.29	p>0.05
その他代謝物	尿中排泄率 (0~24hr)	34.03±1.65	33.29±1.24	〃

3) 慢性腎不全患者における検討

11例の慢性腎不全患者を腎機能障害の程度から血清クレアチニン 5mg/dL未満群5例 (CRF-1群、平均血清クレアチニン 2.6±0.2mg/dL、Mean±S.E.) と 5mg/dL以上の群6例 (CRF-2群、平均血清クレアチニン 6.6±0.9mg/dL) とに分け、正常腎機能者5例 (N群、平均血清クレアチニン 1.1±0.0mg/dL) を対照として本剤1回50mgを空腹時経口投与し、6時間までの尿中排泄を検討した。その結果、CRF-1群、CRF-2群はいずれの測定時においてもN群より有意に低値であり (p<0.001)、またCRF-2群ではいずれの測定時にもCRF-1群より有意に低値であった (p<0.005)。投与6時間後の尿中総排泄量は、CRF-1群は未変化体カプトプリルとしてN群の41.7%、総カプトプリルとしてN群の51.7%であり、CRF-2群ではそれぞれN群の11.7%及び18.8%であった³⁴⁾。



<参考：動物データ>

ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びアカゲザルに ¹⁴C-カプトプリルを経口投与したときの尿中、糞中排泄放射能 (%投与量) は次表に示すとおりである。

動物種	ラット				イヌ			サル				
	SD	WK	SHR	ビーグル			カニクイザル			アカゲザル		
投与量 (mg/kg)	50				2.5	25	250	2.5	25	250	2.5	
性(動物数)	♂(3)	♀(3)	♂(3)	♂(3)	♂(3)	♂(5)	♂(3)	♂(1)	♂(1)	♂(1)	♀(3)	
尿中排泄	0~6時間	65.6	64.8	72.2	56.7	58.5	36.1	36.0	—	—	—	36.4
	0~12時間	67.6	66.5	74.6	64.7	—	—	—	—	—	—	—
	0~24時間	69.1	63.4	75.5	66.1	76.2	71.3	73.1	40.8	37.6	28.7	38.8
	~2日	0.2	0.4	0.3	0.2	3.4	2.2	2.4	6.9	4.6	4.5	2.0
	~3日	0.1	0.0	0.1	0.1	1.2	0.8	0.7	4.8	2.2	1.2	0.3
	~4日	—	—	—	—	0.5	1.0	0.3	—	—	—	0.1
計	69.3	68.8	75.8	66.4	81.3	75.3	76.5	52.5	44.4	32.4	41.0	
糞中排泄	0~24時間	27.5	23.1	18.6	28.6	13.4	16.1	17.3	9.2	0.1	11.8	30.5
	~2日	2.0	6.9	2.2	1.2	3.1	3.4	1.6	18.5	23.3	39.6	25.4
	~3日	0.2	0.8	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	6.0	16.1	8.4	0.8
	~4日	—	—	—	—	0.0	0.1	0.1	—	—	—	0.1
	計	29.6	30.8	20.9	29.9	16.7	19.9	19.1	33.7	40.1	59.8	56.9
尿・糞中排泄合計	98.9	99.6	96.7	96.3	98.0	95.1	95.5	86.2	84.5	92.2	97.9	

(社内資料)

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

カプトプリル（未変化体及び代謝物）は腹膜透析液中へ移行することが報告されている³⁵⁾。

（「VIII.13.過量投与」の項を参照）

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

4時間の透析により投与量の約40%が除去される⁴²⁾。

(3)直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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ェ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（AN69®）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）。〕

解説：1. 他の類薬〔クロニジン塩酸塩、メチルドパ、ヒドララジン塩酸塩、プラゾシン塩酸塩など〕に準じ投与禁忌とした。

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-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。

3. ACE 阻害薬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、アナフィラキシーを発現したとの報告がある^{43,44}。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 阻害薬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⁴⁵。

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を発現したとの報告があり、注意を喚起する必要があると考え記載した。〔薬安指図書第 66 号（平成 6 年 8 月 25 日付）に基づく〕

5. 妊娠又は妊婦への投与に関する注意（現在の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項）に記載し注意を喚起していたが、禁忌の項に重複して記載することにより一層の徹底を図ることとした。〔厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成 8 年 2 月 21 日付）に基づく〕

6. 心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象に実施した国際共同試験 ALTITUDE（ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints）^{46,47}の中間解析で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した場合、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が高まる可能性が示唆されたため、アンジオテンシン変

換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与中の糖尿病患者へのアリスキレンフマル酸塩の投与を禁忌とした。ただし、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の糖尿病患者を除く。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜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 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。〔過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。〕（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

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〉及び「薬物動態」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）

解説：(1) 従来より、「慎重投与」の項において、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」を追記し、また「重要な基本的注意」の項に記載することにより、一層の注意喚起を行うこととした。〔厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成 13 年 5 月 31 日付）に基づく〕

(2) 高カリウム血症に関しては、「その他の副作用」の項に「血清カリウム値の上昇」と記載して注意喚起を行っていたが、「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に追加し、注意を喚起することとした。〔厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成 13 年 5 月 31 日付）に基づく〕

(3)(4)(5)

免疫異常のある患者、造血障害のある患者、重篤な腎障害のある患者については重篤な副作用（好中球減少症、無顆粒球症等）が発現する可能性が高いことが認められているため、すべて慎重投与とした。なお、腎不全患者では、カプトプリルの血中濃度の半減期が有意に延長し、尿中排泄率も腎障害が強い程有意に低下することが認められている。

(6) 重篤な肝障害は類薬〔プラゾシン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、メチ克蘭、メチルドパ、利尿降圧剤等〕に準じて慎重投与とした。

(7) 本剤の副作用として消化器症状が認められていることを考慮して類薬（レセルピン等）に準じて慎重

投与とした。

(8) 脳梗塞又は脳血管障害のある患者は、類薬（クロニジン塩酸塩等）に準じて慎重投与とした。

(9) 本剤の副作用として発疹等の皮膚症状の発現がみられることを考慮して慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) 嚴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) 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/mm³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行い、3,000/mm³未満を示す場合には投与を中止すること。

(8) 副作用発現の可能性が増大することがあるので、1日用量150mgを超える量は投与しないこと。

(9) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(10) 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。

解説：(1) 従来より、「慎重投与」の項において、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」を追記し、また「重要な基本的注意」の項に記載することにより、一層の注意喚起を行うこととした。〔厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成13年5月31日付）に基づく〕

(2) 高カリウム血症に関しては、「その他の副作用」の項に「血清カリウム値の上昇」と記載して注意喚

- 起を行っていたが、「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に追加し、注意を喚起することとした。〔厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成13年5月31日付）に基づく〕
- (3) 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、類薬（メチクラン、プロプラノロール塩酸塩、利尿降圧剤など）に準じて記載した。
 - (4) アリスキレンフマル酸塩と併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性があるため注意を記載した。
 - (5) 腎障害のある患者では、本剤投与による急速な血圧低下で腎機能が悪化することがあるので、腎機能や蛋白尿の発現に留意して定期的に検査を行うよう注意を記載した。
 - (6) 本剤は腎排泄性の薬剤であることから、腎障害のある場合には蓄積が起こる可能性があるため注意を記載した。
 - (7) 本剤の毒性試験で極めて大量の投与では、ラットやイヌで造血機能の抑制がみられており、ヒトにおいても顆粒球減少症が報告されている。造血機能への影響は蛋白尿などの腎機能悪化例に多く見られる事からも定期的なチェックが必要である。
 - (8) 本剤1日150mg以上の投与で副作用発現が増大するので記載した。
 - (9) 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、類薬（メチクラン、プロプラノロール塩酸塩、利尿降圧剤など）に準じて記載した。本剤、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⁴⁸⁾。
 - (10) 他の類薬（プラゾシン塩酸塩、クロニジン塩酸塩、メチルドパなど）に準じて記載した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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 リポゾバー®、 イムゾバTR®、 セルゾバ®	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。

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ェレーシスの施行

デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフェレーシス施行中の患者に ACE 阻害剤を投与し、ショックを発現したとの報告があり、注意を喚起してきた。〔薬安指示書第 59 号（平成 5 年 7 月 19 日付）に基づく〕

また、LDL アフェレーシス以外のアフェ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 アフェレーシス」の記載を現行の記載に改めた。〔厚生省薬務局安全課事務連絡（平成 8 年 2 月 21 日付）に基づく〕

また、新記載要領に基づく改訂の際に、従来の「一般的注意」の項の記載をより適切な「相互作用」の「併用禁忌」の項に移動した。（ACE 阻害剤共通事項）

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^{43,44)}。

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

国内において他の 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、一般的注意及び投与禁忌の項に記載していた。〔薬安指示書第 66 号（平成 6 年 8 月 25 日付）に基づく〕

新記載要領に基づく改定の際に、従来の「一般的注意」の項の記載をより適切な「相互作用」の「併用禁忌」の項に移動した（ACE 阻害剤共通事項）。

本剤でも報告があることから、“発現することがある”の記載に変更した。

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがあるので、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
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。	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。
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。

解説：カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

「カリウム保持性利尿剤」だけでなく、血清カリウム値の上昇が考えられる薬剤として「カリウム補給剤」を追加し、注意を喚起した。

本剤の作用の一つとしてアルドステロン生成抑制があげられ、その結果血中カリウム上昇が見られることがある。そのためにカリウム供与性利尿剤との併用、特にスピロラクトン、トリアムテレン、エタクリン酸は抗アルドステロン性利尿剤であり、無尿又は急性腎不全患者では腎機能を悪化させ、腎からのカリウム排泄が低下し、過カリウム血症となる可能性がある。また、カリウム消費性利尿剤（フロセミド、エタクリン酸）との併用は心臓排出量低下の可能性もある。

利尿降圧剤

「重要な基本的注意」の項のみならず、「相互作用」として重複記載し、さらに注意を喚起した。

ニトログリセリン

本剤には硝酸薬の耐性発現を抑制する作用があり、硝酸薬単独投与に比べて作用が持続する。

非ステロイド性消炎鎮痛剤

<参考>

12名の健康人にインドメタシン共存下に本剤を投与した結果、平均血圧、血漿レニン活性、アルドステロン及び PGE₂ 量に有意差が見られ、インドメタシンとの併用で本剤の薬効が減弱した⁴⁹⁾。

6名の健康人で本剤とイブプロフェンとの相互作用を検討したところ、糸球体濾過量、腎血流量は本剤で増加するが、イブプロフェン併用で減少した⁵⁰⁾。

カリジノゲナーゼ製剤

厚生省医薬安全局安全対策課において、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、症例報告はないが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、ACE 阻害剤とカリジノゲナーゼ製剤の双方に「併用注意（併用に注意すること）」とするよう指示が出された。よって、本剤でも「併用注意（併用に注意すること）」にカリジノゲナーゼ製剤を追記し、注意を喚起することとした。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例 18,541 例中副作用が報告されたのは 652 例（3.52%）であった。その主なものは発疹（0.58%）、そう痒（0.37%）等であった。

〔再審査終了時〕

(2) 重大な副作用と初期症状

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(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。

(3)その他の副作用

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	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)} 、そう痒	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	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	胃部不快感、腹痛	
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、肝障害	黄疸
循環器		起立性低血圧、動悸、胸痛、胸部不快感、レイノー様症状	息切れ
その他	血清カリウム値の上昇	咳嗽、脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、歯痛の増強、知覚異常、嗝声、四肢のしびれ感、顔面潮紅、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）。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対 象 \ 時 期	承認時までの 調 査	使用成績の調査の累計 (1982年10月7日から1988年10月8日)	計
調査施設数①	224	1287	1511
調査症例数②	1304	17237	18541
副作用発現症例数③	151	501	652
副作用発現件数④	251	686	937
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	11.6	2.9	3.5
副 作 用 の 種 類	副作用発現件数 (%)		
皮膚付属器官障害	49 (3.8)	91 (0.53)	140 (0.76)
日光皮膚炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
そ　　う　　痒	42 (3.2)	27 (0.16)	69 (0.37)
か　　ゆ　　み	—	2 (0.01)	2 (0.01)
丘　　疹	—	2 (0.01)	2 (0.01)
発　　疹	49 (3.8)	59 (0.34)	108 (0.58)
皮　　疹	—	7 (0.04)	7 (0.04)
薬　　疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
痒　　疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋　骨　系　障　害	3 (0.2)	3 (0.02)	6 (0.03)
関　節　痛	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.01)
筋　肉　痛	3 (0.2)	2 (0.01)	5 (0.03)
膠　原　障　害	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.01)
抗核抗体陽性化	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.01)
中枢末梢神経系障害	22 (1.7)	53 (0.31)	75 (0.40)
嘔　　声	—	2 (0.01)	2 (0.01)
眩　　暈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
知　覚　異　常	—	2 (0.01)	2 (0.01)
舌　し　び　れ	—	2 (0.01)	2 (0.01)
手　指　し　び　れ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
上　腕　し　び　れ　感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
手足のしびれ(感)	1 (0.1)	3 (0.02)	4 (0.02)
め　ま　い	11 (0.8)	27 (0.16)	38 (0.21)
立　ち　く　ら　み	4 (0.3)	7 (0.04)	11 (0.06)
ふ　ら　つき　(感)	7 (0.5)	10 (0.06)	17 (0.09)
自律神経系障害	1 (0.1)	—	1 (0.01)
発　　汗	1 (0.1)	—	1 (0.01)
聴　覚　前　庭　障　害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
耳　　鳴	—	2 (0.01)	2 (0.01)
その他の特殊感覚障害	8 (0.6)	18 (0.10)	26 (0.14)
味　覚　異　常	7 (0.5)	17 (0.10)	24 (0.13)
臭　覚　障　害	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.01)
精　神　障　害	3 (0.2)	11 (0.06)	14 (0.08)
傾　　眠	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眠　　気	3 (0.2)	10 (0.06)	13 (0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (1982年10月7日から1988年10月8日)	計
胃腸系障害	32 (2.5)	74 (0.43)	106 (0.57)
嘔気	} 7 (0.5)	16 (0.09)	} 35 (0.19)
悪心		12 (0.07)	
嘔吐	7 (0.5)	6 (0.03)	13 (0.07)
下痢	} 9 (0.7)	10 (0.06)	} 23 (0.12)
腹痛		4 (0.02)	
軟便	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.01)
口内炎	2 (0.2)	—	2 (0.01)
口渇	3 (0.2)	6 (0.03)	9 (0.05)
歯牙黄染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃・十二指腸潰瘍	1 (0.1)	—	1 (0.01)
胃もたれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸やけ	3 (0.2)	2 (0.01)	5 (0.03)
食欲不振	3 (0.2)	17 (0.10)	20 (0.11)
食思不振	—	1 (0.01)	1 (0.01)
舌炎	1 (0.10)	—	1 (0.01)
胃不快感	4 (0.3)	11 (0.06)	15 (0.08)
便秘	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
歯痛の増強	2 (0.2)	—	2 (0.01)
急性出血性胃びらん	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	—	3 (0.02)	3 (0.02)
心窩部痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓胆管系障害	2 (0.2)	64 (0.37)	66 (0.36)
肝機能異常	—	4 (0.02)	4 (0.02)
肝機能検査異常	—	2 (0.01)	2 (0.01)
肝機能障害	—	5 (0.03)	5 (0.03)
肝障害	—	7 (0.04)	7 (0.04)
AST (GOT) 上昇	2 (0.2)	31 (0.18)	33 (0.18)
ALT (GPT) 上昇	2 (0.2)	36 (0.21)	38 (0.21)
γ-GTP 上昇	—	10 (0.06)	10 (0.05)
代謝栄養障害	7 (0.5)	62 (0.36)	69 (0.37)
ALP 上昇	1 (0.1)	14 (0.08)	15 (0.08)
LDH 上昇	1 (0.1)	10 (0.06)	11 (0.06)
CPK 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清カリウム上昇	4 (0.3)	22 (0.13)	26 (0.14)
血清コレステロール上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清脂質増加	1 (0.1)	2 (0.01)	3 (0.02)
血中尿酸上昇	—	14 (0.08)	14 (0.08)
肝機能低下	—	3 (0.02)	3 (0.02)
痛風	1 (0.1)	—	1 (0.01)
血清総蛋白減少	—	2 (0.01)	2 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (1982年10月7日から1988年10月8日)	計
心・血管障害	4 (0.3)	19 (0.11)	23 (0.12)
起立性低血圧	3 (0.2)	5 (0.03)	8 (0.04)
低血圧	—	6 (0.03)	6 (0.03)
血圧低下	1 (0.1)	8 (0.05)	9 (0.05)
心拍数心リズム障害	4 (0.3)	11 (0.06)	15 (0.08)
動悸	3 (0.2)	9 (0.05)	12 (0.06)
心悸亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頻脈	1 (0.1)	—	1 (0.01)
不整脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管（心臓外）障害	2 (0.2)	2 (0.01)	4 (0.02)
レイノー様症状	2 (0.2)	2 (0.01)	4 (0.02)
呼吸器系障害	1 (0.1)	11 (0.06)	12 (0.06)
咽喉不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
痰	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喘息	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喘息発作	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸困難	1 (0.1)	—	1 (0.01)
咳	—	8 (0.05)	8 (0.04)
赤血球障害	2 (0.2)	12 (0.07)	14 (0.08)
直接クームス試験陽性	2 (0.2)	1 (0.01)	3 (0.02)
貧血	—	7 (0.04)	7 (0.04)
赤血球減少	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ヘモグロビン減少	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ヘモグロビン上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球網内系障害	3 (0.2)	25 (0.15)	28 (0.15)
好酸球増多（症）	—	6 (0.03)	6 (0.03)
白血球減少（症）	3 (0.2)	17 (0.10)	20 (0.11)
白血球増多（症）	—	2 (0.01)	5 (0.03)
血小板出血凝血障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
血小板減少（症）	—	2 (0.01)	2 (0.01)
泌尿器系障害	5 (0.4)	75 (0.44)	80 (0.43)
血中クレアチニン上昇	2 (0.2)	30 (0.17)	32 (0.17)
腎機能異常	—	8 (0.05)	8 (0.04)
腎機能悪化	—	2 (0.01)	2 (0.01)
腎機能障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
腎不全悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿	—	4 (0.02)	4 (0.02)
BUN上昇	5 (0.4)	41 (0.24)	46 (0.25)
乏尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎障害	—	3 (0.02)	3 (0.02)

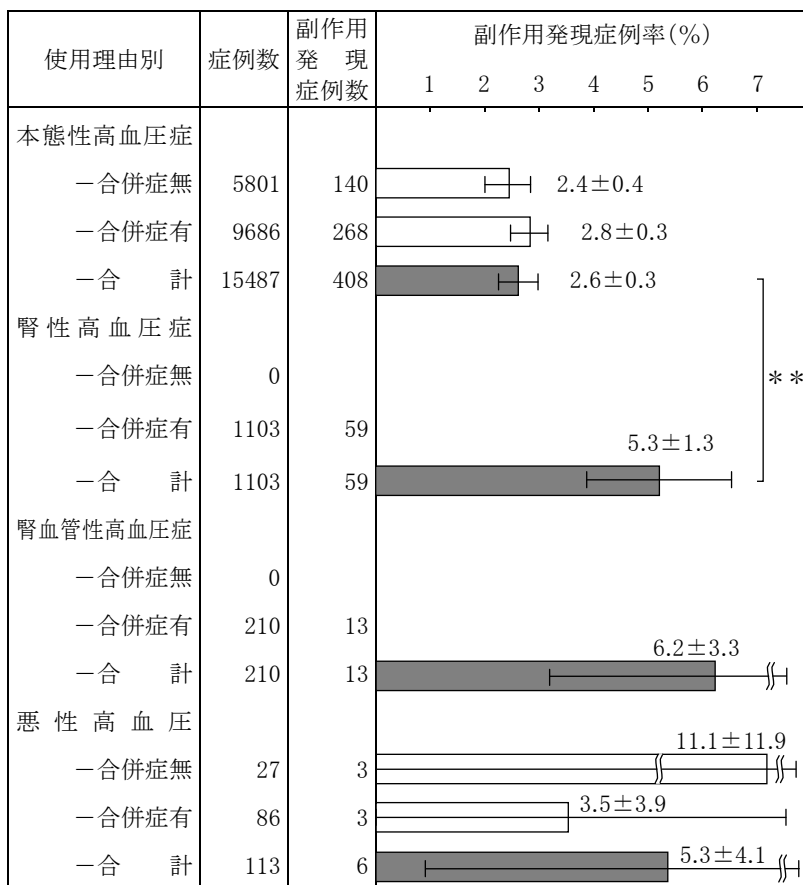
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (1982年10月7日から1988年10月8日)	計
一般的全身障害	26 (2.0)	52 (0.31)	78 (0.42)
胸部圧迫感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部痛	1 (0.1)	2 (0.01)	3 (0.02)
胸部不快感	2 (0.2)	5 (0.03)	7 (0.04)
頭痛	7 (0.5)	21 (0.12)	28 (0.15)
頭重 (感)	—	6 (0.03)	6 (0.03)
発熱	10 (0.8)	—	10 (0.05)
倦怠 (感)	5 (0.4)	3 (0.02)	8 (0.04)
不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	2 (0.2)	1 (0.01)	3 (0.02)
顔面潮紅	1 (0.1)	3 (0.02)	4 (0.02)
脱力 (感)	5 (0.4)	13 (0.08)	18 (0.10)
C R P 陽性	—	1 (0.01)	1 (0.01)

[再審査終了時]

(5)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

1) 使用疾患別副作用発現状況



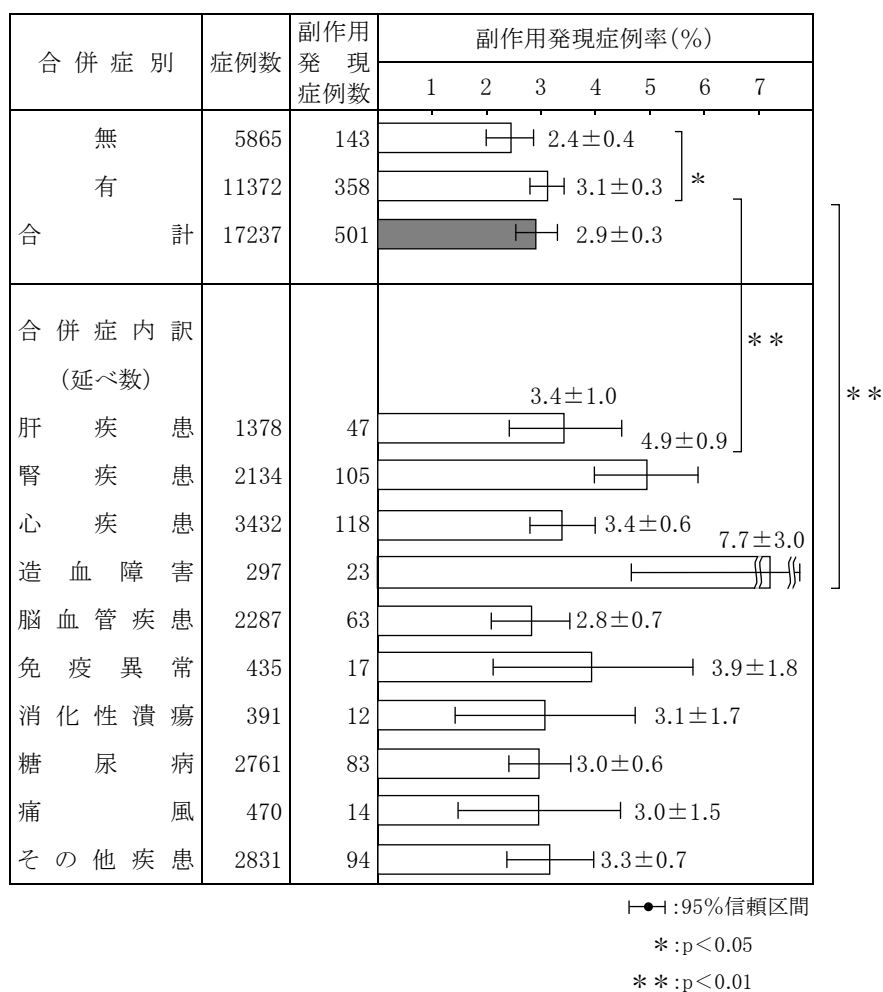
┆●┆:95%信頼限界

** :p<0.01

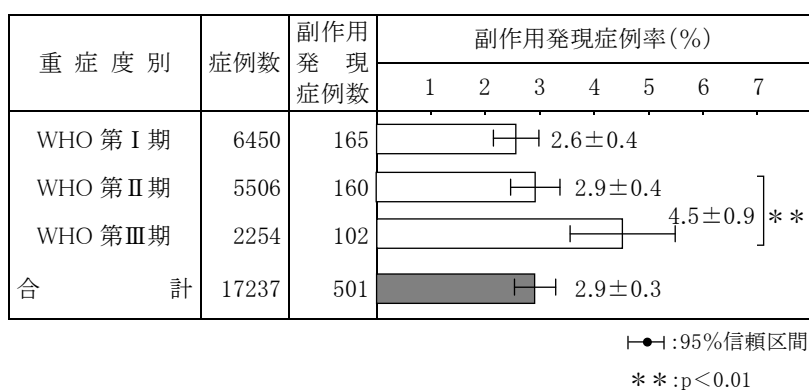
(注)悪性高血圧群は症例数の関係で、他群との比較は不能であった。

使用理由が複数ある症例についてダブルカウント

2) 合併症別副作用発現状況



3) 重症度（WHO 重症度）別副作用発現状況



4) 併用薬剤別副作用発現状況

併用薬剤別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)							
			1	2	3	4	5	6	7	
無	2928	71	2.4±0.6							
有	14309	430	3.0±0.3							
合計	17237	501	2.9±0.3							
併用薬剤内訳 (延べ数)										
中枢神経系用薬	1429	60	4.2±1.0							
末梢神経系用薬	153	10	6.5±3.9							
不整脈用剤	2246	66	2.9±0.7							
利尿剤	6120	212	3.5±0.5							
血圧降下剤	5464	178	3.3±0.5							
血管拡張剤	4513	145	3.2±0.5							
動脈硬化用剤	935	33	3.5±1.2							
その他の循環器用薬	2949	103	3.5±0.7							
消化性潰瘍用剤	369	20	5.4±2.3							
痛風治療剤	459	22	4.8±2.0							
糖尿病用剤	468	12	2.6±1.4							
その他薬剤	2571	93	3.6±0.7							

┆●┆:95%信頼区間

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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。]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (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。]

3. 相互作用

(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
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

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(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。
- 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。
- 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。

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 ^{注2)}	発疹 ^{注3)} 、そう痒	蕁麻疹、光線過敏症	

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。

9. 高齢者への投与

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）。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

解説：(1) 海外におけるコホート研究で、妊娠第 1 三半期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の上昇(リスク比 2.71; 95%信頼区間 1.72-4.27) が報告されている⁵¹⁾。

11. 小児等への投与

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

13. 過量投与

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）、アルプラゾラム 10mg を投与。投与 6 時間後のカプトプリル血漿中濃度は 5,952 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⁵²⁾。
- (2) 処 置：低血圧—生理食塩液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環境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⁵³⁾。

14. 適用上の注意

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。〕

2. 重要な基本的注意

(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。

15. その他の注意

11. その他の注意

- (1) 本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、低血糖が起りやすいとの報告がある。

16. その他

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)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

一般薬理^{54,55)}

項目 (実験方法)	動物 (系統、性、 1群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
一般行動に及ぼす影響	マウス (ICR) ラット (SD) ウサギ ネコ	静脈内	0.1、1、10、 100、500	500mg/kg までマウス、ラット、 ウサギ及びネコの一般行動に影 響が見られなかった。	
自発運動量に及ぼす影響 (Photo cell 法)	マウス (ICR)	静脈内	0.1、1、10、 100、500	500mg/kg まで自発運動量に影 響が見られなかった。	
Thiopental 麻酔に及ぼす 影響	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで麻酔時間に影響 がみられなかった。	
抗ペンテトラゾール痙攣 作用	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで抗痙攣作用は見 られなかった。	
抗電撃痙攣作用	マウス (ICR)	静脈内	0.1、1、10、 100	100mg/kg まで強直性ならびに 間代性痙攣に影響が見られなか った。	
一般行動及び中枢神経系に及ぼす影響	脳波に及ぼす影響 i) 自発性脳波	ウサギ (慢性電極植込)	静脈内	100	100mg/kg で自発性脳波に影響 が見られなかった。
	ii) 脳波覚醒反応 (音刺激)	ウサギ (慢性電極植込)	静脈内	100	100mg/kg で音刺激による覚醒 閾値に影響が見られなかった。
	iii) 辺縁系後発射	ウサギ (慢性電極植込)	静脈内	100	100mg/kg では扁桃核電気刺激 による辺縁系後発射の遷延傾向 を示した。
脊髄反射に及ぼす影響 i) Sherrington 標本 ii) Intact 標本	ネコ (雑種)	静脈内	10、100	100mg/kg まで単シナプス反射 及び多シナプス反射に影響が見 られなかった。	
		静脈内	10、100		
筋弛緩作用 (回転棒試験)	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで筋弛緩作用は見 られなかった。	
鎮痛作用 (酢酸法) (熱板法)	マウス (DDY、♂5)	経口	10、30、100、 300、1000	1000mg/kg まで鎮痛作用は見ら れなかった。	
体温に及ぼす影響	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで体温に影響が見 られなかった。	

項目 (実験方法)	動物 (系統、性、 1群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
呼吸数、血圧、心拍数、 心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ (雑種、♂♀各4)	静脈内	0.03、0.1、1、 10、100	100mg/kg まで呼吸数、心拍数に 影響が見られなかった。 0.03mg/kg より有意な降圧作用 が見られた。 100mg/kg まで心電図(AB誘導) に影響が見られなかった。
気道抵抗 コンプライアンスに及ぼ す影響	モルモット (♂4)	静脈内	0.1、1、5	5mg/kg まで、気道抵抗、コン プライアンスに影響が見られ なかった。プロプラノロール (1mg/kg、iv) 処理下でも影響 が見られなかった。
心機能に及ぼす影響 i) 心電図	麻酔ウサギ	静脈内	100	100mg/kg で直接的影響が見ら れなかった。
ii) 心拍数	摘出ネコ右心房 (n=3)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL まで心拍数に影響が見 られなかった。
iii) 心収縮力	ウサギ開胸心	静脈内	100	100mg/kg で軽度の陽性変力作 用が認められた。
iv) 興奮伝導 (活動電位波形)	摘出イヌ乳頭筋 ブルキンエ線維 (n=5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで心筋の電気生理学 的性質に影響が見られなかつ た。
心血管反応性に及ぼす影 響 i) 頸動脈閉塞、ノルアド レナリン、アセチルコ リンによる血圧反応に 及ぼす影響	麻酔イヌ (雑種、♂♀各4)	静脈内	0.03、0.1、1、 10、100	100mg/kg まで総頸動脈閉塞、ノ ルアドレナリン及びアセチルコ リンによる血圧反応に影響が見 られなかった。
ii) 交感神経節前節後線維 刺激及びイソプロテ レノールによる頻脈	麻酔イヌ (雑種、♂♀ 各6~7)	静脈内	31 (3分間で注入)	31mg/kg で交感神経節前、節後 線維刺激及びイソプロテレノ ールによる頻脈に影響が見られ なかった。
iii) 交感神経刺激による 後肢灌流圧上昇	麻酔イヌ (雑種、♂♀各6)	静脈内	3.1、31	3.1、31mg/kg でわずかながら有 意 (p<0.05) な反応抑制が認め られた。
iv) 頸部交感神経節前線 維刺激による瞬膜収 縮	麻酔ネコ 麻酔ウサギ	静脈内	100	100mg/kg では頸部交感神経節 前線維の電気刺激による瞬膜収 縮反応に有意な影響が見られな かった。
瞳孔径に及ぼす影響	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで瞳孔径に影響は 見られなかった。

呼吸・循環器・自律神経系に及ぼす影響

IX. 非臨床試験に関する項目

項目 (実験方法)	動物 (系統、性、 1群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果																																																																																				
平滑筋に及ぼす影響	生体内平滑筋に及ぼす影響 妊娠子宮運動 (Trendelenburg 法)	ラット (WI、♀10)	静脈内	1、10、100	100mg/kg まで妊娠子宮運動に影響が見られなかった。																																																																																			
	摘出平滑筋に及ぼす影響 (Magnus 法) i) 張力、自動運動に及ぼす影響	ウサギ モルモット ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで緊張度、自動運動に有意な影響が見られなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>実施項目</th> <th>濃度 (g/mL)</th> <th>10⁻⁶</th> <th>10⁻⁵</th> <th>10⁻⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ウサギ</td> <td>大動脈</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>モルモット</td> <td>気管</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>↘</td> </tr> <tr> <td>モルモット</td> <td>回腸</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>上行結腸</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>↘</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>門脈</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>十二指腸</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>精のう</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>妊娠子宮</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>非妊娠子宮</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>— ; 影響なし → ; 弛緩傾向</p>	実施項目	濃度 (g/mL)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	ウサギ	大動脈	—	—	—	モルモット	気管	—	—	↘	モルモット	回腸	—	—	—	ラット	上行結腸	—	—	↘	ラット	門脈	—	—	—	ウサギ	十二指腸	—	—	—	ラット	精のう	—	—	—	ラット	妊娠子宮	—	—	—	ラット	非妊娠子宮	—	—	—																																	
	実施項目	濃度 (g/mL)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴																																																																																			
ウサギ	大動脈	—	—	—																																																																																				
モルモット	気管	—	—	↘																																																																																				
モルモット	回腸	—	—	—																																																																																				
ラット	上行結腸	—	—	↘																																																																																				
ラット	門脈	—	—	—																																																																																				
ウサギ	十二指腸	—	—	—																																																																																				
ラット	精のう	—	—	—																																																																																				
ラット	妊娠子宮	—	—	—																																																																																				
ラット	非妊娠子宮	—	—	—																																																																																				
ii) 鎮痙作用	ウサギ モルモット ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで鎮痙作用が見られなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>実施項目</th> <th colspan="5">動物及び臓器</th> </tr> <tr> <th></th> <th>大動脈 (ウサギ)</th> <th>上行結腸 (ラット)</th> <th>気管 (モルモット)</th> <th>回腸 (モルモット)</th> <th>門脈 (ラット)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>agonist</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アセチルコリン</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アンジオテンシンII</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>塩化バリウム</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ドパミン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ヒスタミン</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>イソプロテレノール</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ニコチン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アドレナリン</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>PGE₁</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PGF_{2α}</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>セトロニン</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	実施項目	動物及び臓器						大動脈 (ウサギ)	上行結腸 (ラット)	気管 (モルモット)	回腸 (モルモット)	門脈 (ラット)	agonist						アセチルコリン		○		○		アンジオテンシンII	○	○		○		塩化バリウム				○		ドパミン					○	ヒスタミン			○	○		イソプロテレノール					○	ニコチン				○		アドレナリン	○				○	PGE ₁		○		○		PGF _{2α}		○				セトロニン	○	○			
実施項目	動物及び臓器																																																																																							
	大動脈 (ウサギ)	上行結腸 (ラット)	気管 (モルモット)	回腸 (モルモット)	門脈 (ラット)																																																																																			
agonist																																																																																								
アセチルコリン		○		○																																																																																				
アンジオテンシンII	○	○		○																																																																																				
塩化バリウム				○																																																																																				
ドパミン					○																																																																																			
ヒスタミン			○	○																																																																																				
イソプロテレノール					○																																																																																			
ニコチン				○																																																																																				
アドレナリン	○				○																																																																																			
PGE ₁		○		○																																																																																				
PGF _{2α}		○																																																																																						
セトロニン	○	○																																																																																						
消化器系に及ぼす影響	胃液分泌に及ぼす影響 (Shay ラット法)	ラット (Donryu、♂5)	静脈内	1、10、100	100mg/kg まで胃液分泌に影響が見られなかった。																																																																																			
	排便時間に及ぼす影響 (BaSO ₄ 法)	マウス (DDY、♂5)	経口	10、30、100 300、1000	1000mg/kg まで排便時間に影響が見られなかった。																																																																																			
	糞潜血検査	サル 〔カニクイザル〕 〔♂1~2、♀1~2〕	経口 (13週)	50、150、 300	300mg/kg まで試験期間を通じて糞潜血検査結果は陰性であった(投与前及び投与期間 13 週間、休薬期間 13 週間毎週実施)。																																																																																			

項 目 (実験方法)		動 物 (系統、性、 1 群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結 果
骨格筋に及ぼす影響	神経一筋標本に及ぼす影響	ウサギ (座骨神経一腓腹筋)	静脈内	100	100mg/kg では神経一筋伝達に影響が見られなかった。
	腎血流に及ぼす影響	麻酔イヌ (雑種、3~5)	静脈内	0.01 → 0.03 → 0.1 → 0.3 → 1.0	腎血流量 (電磁流量計) が増加し、腎血管抵抗が減少した ($p < 0.05$)。尿量に影響は見られなかった。
泌尿器系に及ぼす影響		麻酔イヌ (ビーグル、♂2)	静脈内	10 → 30 → 100 (60 分間隔)	腎血流量 (電磁流量計) が著明に増加したが糸球体濾過値 (外因性クレアチニンクリアランス) に影響が見られなかった。
	尿量、電解質排泄に及ぼす影響	ラット (WI、♂6~9)	経 口	10、100、 1000	1000mg/kg まで 24 時間尿量、電解質排泄、浸透圧に影響が見られなかった。
	利尿剤の利尿効果に及ぼす影響	ラット (WI、♂6~9)	経 口	10、100	100mg/kg まで furosemide (10mg/kg)、trichlormethiazide (0.1mg/kg) 又は hydrochlorothiazide (0.3mg/kg) による利尿に影響が見られなかった。
	尿検査 (比重、pH、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血)	ラット (SD)	経口 (2 年)	50、150、1350 (ラット)	尿検査項目に異常は見られなかった。
		イヌ (ビーグル)	経口 (1 年)	50、100、200 (イヌ)	
		サル (アカゲザル)	経口 (1 年)	50、150、450 (サル)	
	クレアチニンクリアランス試験	ラット (SD、♂♀各 10)	経口 (2 年)	50、150、1350	1350mg/kg まで外因性クレアチニンクリアランスに異常は見られなかった。
		イヌ (ビーグル、♂♀各 4)	経口 (1 年)	50、100、200	200mg/kg までクレアチニンクリアランスに異常は見られなかった。
PSP 検査	サル (カニクイザル、♂♀1~2)	経口 (13 週)	50、150、300	300mg/kg まで PSP 排泄率に異常は見られなかった。	

IX. 非臨床試験に関する項目

項目 (実験方法)	動物 (系統、性、 1群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
急性虚血心の心電図に及ぼす影響	イヌ (ビーグル、 ♂2、♀1)	静脈内	0.1、0.3、1.0	1mg/kg まで虚血による心電図、心拍数、血圧の変化に影響を及ぼさなかった。
アナフィラキシーに及ぼす影響 (アレルギー性足蹠浮腫)	ラット (WI、♂10)	経口	1、10、100	100mg/kg までアレルギー性足蹠浮腫に影響が見られなかった。
炎症に及ぼす影響 i) 急性炎症 a) カラゲニン足蹠浮腫	ラット (WI、♂10)	経口	0.1、1、10、100	0.1mg/kg ではカラゲニン足蹠浮腫に影響が見られなかった。 1、10mg/kg では投与 2 又は 3 時間後に有意 ($p < 0.05$) な浮腫抑制が認められた。 100mg/kg では投与 1 時間後に増強、2 及び 3 時間後に抑制が認められた。
b) デキストラン、セロトニン足蹠浮腫	ラット (WI、♂10)	経口	1、10、100	100mg/kg までデキストラン、セロトニン足蹠浮腫に影響は見られなかった。
c) ブラジキニン足蹠浮腫	マウス (DDY、♂5)	経口	0.1、1、10	0.1mg/kg より用量依存的に有意 ($p < 0.05$) なブラジキニン足蹠浮腫抑制が見られた。
	ラット (WI、♂5)	経口	1、10、100	1mg/kg では影響が見られなかった。10mg/kg より用量依存的に有意 ($p < 0.05$) なブラジキニン足蹠浮腫抑制が見られた。
		静脈内	0.1、1.0	0.1mg/kg より用量依存的に有意 ($p < 0.05$) な抑制が認められた。
d) ブラジキニンによる皮内透過性亢進	マウス (DDY、♂5)	経口 腹腔内 静脈内	1、10	1mg/kg 経口、腹腔内、静脈内投与より有意 ($p < 0.05$) なブラジキニンによる皮内透過性亢進の抑制が認められた。
	ラット (WI、♂5)	静脈内	0.1、1.0	0.1mg/kg では影響が見られなかった。1.0mg/kg では有意 ($p < 0.05$) な透過性亢進の抑制が認められた。
e) インドメタシンの鎮痛作用に及ぼす影響	ラット (WI、♂10)	経口	10	10mg/kg ではインドメタシンの鎮痛作用に影響が見られなかった。
ii) 慢性炎症 (アジュバント関節炎)	ラット (Lewis、♀5)	経口 (7日間)	1、10、100	100mg/kg まで、アジュバント関節炎に影響が見られなかった。
疼痛に及ぼす影響 (ブラジキニン発痛、アセチルコリン発痛)	イヌ (雑種、♂♀11)	静脈内	1	1mg/kg でブラジキニン発痛の増強が認められたが、アセチルコリン発痛には影響が見られなかった。

各種病態に及ぼす影響

項 目 (実験方法)		動 物 (系統、性、 1群匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	結 果
血液系に及ぼす影響	溶血作用	ヒト (♂5) ウサギ (日本白色種、 ♂5)	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1%	1%まで溶血はみられなかった (最大溶血率 1.8%)
	赤血球脆弱性に及ぼす影響	ラット (Wistar)	静脈内	100、500	500mg/kg まで赤血球脆弱性に 影響が見られなかった。
	出血時間に及ぼす影響	マウス (ICR)	経 口	500	500mg/kg では出血時間に影響 が見られなかった。
	血液凝固に及ぼす影響	ラット (WI、♂5)	経 口	10、100、1000	1000mg/kg までプロトロンビン 時間、活性化部分トロンボプ ラスチン時間に影響が見られな かった。
	血小板凝集に及ぼす影響 a) <i>in vitro</i>	ヒト (♂5) ウサギ (日本白色種、 ♂5)	—	10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL まで <i>in vitro</i> 血小板凝 集に対し、促進も抑制も示さな かった。
	b) <i>ex vivo</i>	ラット (SD、♂5~6)	経 口	10、100、1000	1000mg/kg まで <i>ex vivo</i> 血小板 凝集に対し、促進も抑制も示さ なかった。
その他	血糖値に及ぼす影響	ラット (WI、♂10)	経 口	10、100、1000	1000mg/kg まで血糖値に影響が 見られなかった。
	鎮咳作用 (機械的刺激)	モルモット (Hartley、♀5)	経 口	10、100、1000	1000mg/kg まで鎮咳作用は見ら れなかった。
	局所麻酔作用	モルモット (Hartley、♀5)		0.01、0.1、1%	1%まで局所麻酔作用は見られ なかった。

(4)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⁵⁶⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経 口	4249	5050	4336	4245

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性

(ラット 10・30・100・300・900・2700mg/kg 30日間1日1回 経口)

雄の 100mg/kg 以上の投与群でヘマトクリット値、300mg/kg 以上でヘモグロビン量、900mg/kg で赤血球数、雌の 900mg/kg の投与群でこれら値の低下が認められ、30mg/kg 以上の雌の投与群でクレアチニン、100mg/kg 以上の雌雄の投与群で BUN の上昇が用量依存的に認められた。また、100mg/kg 以上の雄の投与群、300mg/kg

以上の雌の投与群で胃体部のびらん、雌雄各群とも 100mg/kg 以上の投与群で、本剤の薬理作用に基づく腎の旁糸球体細胞の過形成が認められているが、これらの変化は 4 週間休薬による回復試験の結果、900mg/kg 投与群の腎臓にみられた器質的な変化以外は、いずれも回復している。

10mg/kg では異常は認められず、30mg/kg での影響は極めて軽度であったことから、最大無作用量は 10mg/kg ～30mg/kg の中間にあるものと判断された⁵⁷⁾。

(サル 50・150・300mg/kg 13 週間 1 日 1 回 経口)

150mg/kg 群では軟便、摂水量と尿量の増加が認められ、また病理組織学的検査で腎の近位尿細管上皮細胞の変性、旁糸球体細胞の過形成が認められているが、これらの変化は、4 週間休薬の回復試験の結果、いずれも可逆的なものであった。

300mg/kg 群ではその他として、下痢、体重と摂餌量の減少、BUN の軽度の上昇及び腎での尿細管上皮細胞の扁平化が認められた。

50mg/kg では異常が認められなかったことから、無作用量は 50mg/kg と考えられた。(社内資料)

慢性毒性

(ラット 30・100・300・900mg/kg 1 年間 経口 混餌)

100mg/kg 以上の雄の投与群、900mg/kg の雌の投与群で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下、BUN の上昇が認められ、雌雄各群とも検体投与群で腎の尿細管上皮細胞の再生、旁糸球体細胞の増生が投与量依存的に認められているが、これらの変化は 3 ヶ月間休薬による回復試験の結果、輸入動脈から小葉間動脈にかけての壁の肥厚がみられる以外はいずれも回復している。

また、最大無影響用量は、30mg/kg で雄に軽度な体重増加抑制がみられ、雌雄とも 2/12 例に腎の輸入動脈壁の肥厚が認められているが極めて軽度であったことから、雌で 30mg/kg 以上 100mg/kg 未満、雄でほぼ 30mg/kg 前後と考えられた⁵⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

(ラット 30・300・750mg/kg 雄: 10 週間以上、雌: 交配前 15 日～妊娠 7 日目まで 1 日 1 回 経口)
雄において投与量依存的な体重増加抑制、交尾前の時期に 750mg、300mg/kg 群でわずかな摂餌量の減少と摂水量の増加が認められ、雌においては全投与群でわずかな摂餌量の減少、750mg/kg 群で摂水量の増加が認められた。

750mg/kg 群で妊娠率、受胎指数の低下が認められているほかは交尾、妊娠に異常は認められず、胎仔に対する致死及び催奇形性も認められていない。(社内資料)

2) 胎仔の器官形成期投与試験 (Segment II)

(ラット 30・300・750mg/kg 妊娠 7 日目～17 日まで 11 日間 1 日 1 回 経口)

妊娠後半に 300mg/kg 群で摂水量の増加、750mg/kg 群でさらに体重の増加抑制、摂餌量の減少が認められたが、妊娠の持続、分娩に影響は認められていない。胎仔は 750mg/kg 群で重量の有意な低下が認められたが、致死、催奇形性は認められなかった。新生仔は 300mg、750mg/kg 群の雌で軽微な体重の増加率の低下が認められているほかは順調な発育を示し、聴覚、視覚機能及び生殖能にも影響はみられていない。

(社内資料)

(イヌ 50・100・200mg/kg 妊娠 18 日目～35 日まで 18 日間 1 日 1 回 経口)

摂餌量が軽度に減少したが、用量依存性はなく、また胎仔に異常は認められなかった。(社内資料)

3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

(ラット 30・300・750mg/kg 妊娠 17 日目～分娩後 25 日まで 1 日 1 回 経口)

30mg/kg 群で何ら異常は認められていない。

300、750mg/kg 群で一般状態が軽度に悪化し、出産率の低下、新生仔においては生存率の低下、発育の

遅延（体重、筋発達、運動能）、水腎症の発生率の上昇（雄）が認められているが、外形異常はなく、聴覚、視覚機能及び生殖能に影響は認められていない。（社内資料）

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性

本剤の抗原性をモルモット及びウサギを用いて検討したが、臨床の用法である経口投与では全く抗原性を示さず、皮下投与でも、アジュバントを用いなければ抗原性を発現しなかった。（社内資料）

2) 免疫機能に及ぼす影響

正常マウスの免疫機能に及ぼす本剤の影響について、BALB/C 系マウスを用い、体液性免疫機能をヒツジ赤血球に対する PFC 及び血中溶血素免疫応答で、細胞性免疫機能をピクリル塩化物に対する接触過敏反応及び BCG 免疫脾細胞の PPD に対するリンパ球幼若化反応で、また、T 細胞及び B 細胞の反応性を PHA、ConA 及び LPS を用いたリンパ球幼若化反応でそれぞれ検討したが、いずれも対照群との間に差は認められなかった。

BALB/C 系及び BDF1 系マウスに、本剤 8 週間連続経口投与後、血中抗核抗体を検索したが、抗核抗体の産生は認められなかった。（社内資料）

3) 変異原性

細菌を用いた *in vitro* での突然変異原性試験（復帰変異試験、修復試験）、マウス小核試験及びマウス優性致死試験を行ったが、いずれの試験においても、本剤に変異原性は認められなかった。（社内資料）

4) 局所刺激性

（ウサギ）

10%液（pH1.76）による皮膚刺激性はほとんどなく、あるとしても極めて軽度であり、また 1%液による眼粘膜刺激性はないものと考えられた。（社内資料）

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

錠：3年3ヵ月（安定性試験結果に基づく）

細粒：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3)調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

カプトリル錠 12.5mg	：	(PTP)	100	錠
			500	錠
			1000	錠
			1050	錠 (21錠×50)
		(瓶)	1000	錠
カプトリル錠 25mg	：	(PTP)	100	錠
			500	錠
		(瓶)	500	錠
カプトリル細粒 5%	：	(瓶)	100	g

7. 容器の材質

錠剤 PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

瓶：透明ガラス瓶、金属キャップ

細粒 瓶：褐色ガラス瓶、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：カプトリル-R カプセル 18.75mg（第一三共エスファ株式会社）等

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、テモカプリル塩酸塩、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

9. 国際誕生年月日

1980年4月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カプトリル錠12.5mg	1982年10月7日	15700AMZ01134000
カプトリル錠25mg	1982年10月7日	15700AMZ01135000
カプトリル錠細粒5%	2008年9月4日（販売名変更による）	22000AMX01918000

注：旧販売名承認年月日：カプトリル細粒 1982年10月7日

11. 薬価基準収載年月日

カプトリル錠 12.5mg：1983年2月3日

カプトリル錠 25mg：1983年2月3日

カプトリル細粒 5%：2008年12月19日

12. 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

13. 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：1989年9月5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

14. 再審査期間

1982年10月7日～1988年10月6日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
カプトリル錠 12.5mg	102782201	2144001F1020	612140074
カプトリル錠 25mg	102798301	2144001F2026	612140075
カプトリル細粒 5%	102779201	2144001C1074	620008603

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 蔵本 築ほか：薬理と治療 1981;9(10):4073-4101
- 2) 金子好宏ほか：医学のあゆみ 1982;122(1):62-85
- 3) 蔵本 築ほか：臨床評価 1982;10(2):303-345
- 4) 武田忠直ほか：薬理と治療 1981;9(10):4103-4130
- 5) 富永誌郎、塩谷隆信：新薬と臨牀 1981;30(11):1909-1915
- 6) 伊藤 徹ほか：新薬と臨牀 1981;30(12):2119-2122
- 7) 荒川正昭、長井靖仁：薬理と治療 1981;9(10):4179-4198
- 8) 阿部圭志ほか：薬理と治療 1981;9(10):4155-4165
- 9) 前田真一ほか：診療と新薬 1981;18(4):791-799
- 10) 清水完悦ほか：脈波 1980;10(1):47-53
- 11) 奴田原紀久雄ほか：腎と透析 1981;10(6):815-820
- 12) 猿田享男ほか：薬理と治療 1981;9(10):4131-4146
- 13) 山本有機ほか：薬理と治療 1981;9(10):4167-4178
- 14) 塩之入洋ほか：日本腎臓学会誌 1980;22(1):13-22
- 15) 小口寿夫ほか：薬理と治療 1981;9(10):4199-4209
- 16) 内田健三ほか：新薬と臨牀 1981;30(11):1895-1906
- 17) 松田公志ほか：泌尿器科紀要 1980;26(1):63-69
- 18) 圓山アノナほか：日本内科学会雑誌 1980;69(5):541-547
- 19) 荻原俊男ほか：日本内分泌学会雑誌 1980;56(10):1484-1496
- 20) 村上英紀ほか：薬理と治療 1981;9(10):4147-4154
- 21) 石川兵衛ほか：臨床と研究 1990;67(12):3853-3861
- 22) Cushman DW, et al. : Prog Cardiovasc Dis 1978;21(3):176-182
- 23) Rubin B, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):271-280
- 24) Laffan RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):281-288
- 25) Rubin B, et al. : Eur J Pharmacol 1978;51(4):377-388
- 26) Koike H, et al. : Hypertension 1980;2(3):299-303
- 27) Antonaccio MJ, et al. : Jpn J Pharmacol 1979;29(2):285-294
- 28) Horovitz ZP, et al. : Br J Clin Pharmacol 1979;7(Suppl 2):243S-248S
- 29) 宮崎直道ほか：日本腎臓学会誌 1982;24(4):421-428
- 30) Kripalani KJ, et al. : Clin Pharmacol Ther 1980;27(5):636-641
- 31) Creasey WA, et al. : J Clin Pharmacol 1986;26(4):264-268
- 32) Izumi Y, et al. : Tohoku J Exp Med 1983;139(3):279-286
- 33) Duchin KL, et al. : Clin Pharmacokinet 1988;14(4):241-259
- 34) 平方秀樹ほか：日本腎臓学会誌 1981;23(10):1389-1396
- 35) Fujimura A, et al. : Nephron 1986;44(4):324-328
- 36) Duchin KL, et al. : Clin Pharmacol Ther 1982;31(4):452-458
- 37) McKinstry DN, et al. : Clin Pharmacol Ther 1978;23(1):121-122
- 38) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 1981;15(10):4731-4745

- 39) Vollmer RR and Boccagno JA : Eur J Pharmacol 1977;45(2):117-125
- 40) Devlin RG and Fleiss PM : J Clin Pharmacol 1981;21(2):110-113
- 41) Drummer OH and Jarrott B : Med Res Rev 1986;6(1):75-97
- 42) Romankiewicz JA, et al. : Drugs 1983;25(1):6-40
- 43) 田沼厚人ほか : 日本腎臓学会誌 2002;44(6):649
- 44) 大河原晋ほか : 集中治療 1995;7(別冊号):S103-S104
- 45) Olbricht CJ, et al. : Lancet 1992;340(8824):908-909
- 46) Parving, H.H. et al. : J.Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Feb (Epub ahead of print)
- 47) Parving, H. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 2009;24(5):1663-1671
- 48) Coriat P, et al. : Anesthesiology 1994;81(2):299-307
- 49) Witzgall H, et al. : Clin Sci 1982;62(6):611-615
- 50) Allon M, et al. : Am J Physiol 1990;259(2 Part2):F233-F238
- 51) Cooper WO, et al. : N Engl J Med 2006;354(23):2443-2451
- 52) Augenstein WL, et al. : JAMA 1988;259(22):3302-3305
- 53) Physicians' Desk Reference 49th ed. 1995;710-714
- 54) 堀部眞廣ほか : 東京医科大学雑誌 1981;39(6):1109-1118
- 55) Nakano T and Taira N : Jpn J Pharmacol 1979;29(4):563-571
- 56) 今井 清ほか : J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):179-188
- 57) 今井 清ほか : J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):189-214
- 58) 橋本虎六ほか : J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):215-246

2. その他の参考文献

第16改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店

(財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2000;No.4, 薬事日報社

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主 要 国	製 品 名
ア メ リ カ	カポテン (CAPOTEN)
カ ナ ダ	カポテン (CAPOTEN)
イ ギ リ ス	カポテン (CAPOTEN)
イ タ リ ア	カポテン (CAPOTEN)
ド イ ツ	ロピリン (LOPIRIN)
ス イ ス	ロピリン (LOPIRIN)
フ ラ ン ス	ロプリル (LOPRIL)

(Martindale 36th ed. 2009)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

1. カプトリル細粒 5%の配合変化

(1)配合方法及び観察条件

カプトリル細粒 5% 1.5g (カプトプリル 75mg) と被配合剤の原則 1 日最大服用量を配合し、25℃・75%RH の条件下、曝気あるいは分包状態で 28 日間経時的に配合変化の有無を観察した。対照としてカプトリル細粒 5%ならびに被配合剤の単味につき同条件下で経時的に観察を実施した。

なお、薬剤名及び販売会社名は試験実施当時のものである。

(2)観察時期

配合直後、1 日目、3 日目、7 日目、14 日目、28 日目

(3)観察項目

第 1 次 15 品目：外観、吸湿度及びカプトプリル含量

第 2 次 20 品目：外観

(4)外観変化の判定基準

外観変化 分類 記号	A：色調 (D：分包紙の変化)	B：臭	C：流動性		総合判定
—	変化なし	変化なし	変化なし		問題なし
±	ごく僅かに変化	ごく僅かに異臭	ごく僅かに流動性劣化	ブロック傾向有り	問題なからう
+	僅かに変色	僅かに異臭	僅かに劣化	一部ブロック	〃
++	変色	異臭	流動性劣化	全ブロック	多少問題であろう
+++	同（程度大）	不快臭	同（程度大）	同（程度大）	問題である
++++			一部溶解～溶解		〃

(5)試験結果

経時試験成績は表 1（第 1 次品目）、表 2（第 2 次品目）の如くであり、このうち配合により変化を受けると推定される配合注意品目は以下の如くである。

配合により変化を受けると推定される品目（分包品）

配合薬剤	項目	外 観 変 化			含量低下
		色 調	臭	流動性	
アルダクトン A 細粒（ファルマシア）		—	○	—	—
アプレゾリン散（ノバルティス）		○黄変	—	—	—
バランス散 10%（山之内）		—	○	—	—
セレナール散 10%（三共）		○強い黄変	—	○	—
タカジアスターゼ（三共）		—	—	○	（未試験）
炭酸水素ナトリウム（局方品）		—	—	○	（未試験）

○印：変化ありと推定

表 1 カプトリル細粒 5%配合変化試験成績 (第 1 次品目)

配合薬剤	配合量 (g)	項目	スタート (配合直後)	25℃, 75%RH									
				曝気 (瓶)					分包品 〔コニシ グラシンポリエチレン ラミネート紙〕				
				1日	3日	7日	14日	28日	1日	3日	7日	14日	28日
利尿降圧剤													
アルダクトン A 細粒※ 〈ファルマシア〉	1.0	外観 吸湿度% 含量%	— — 98.4	— 0.6 —	B+ 0.9 —	B+ 1.2⊗ —	B++ C± 1.3	B++ C+ 1.3	— — —	B± 0.2 —	B+ 0.6 —	B+ 1.0 96.7	B++ 0.6 97.0
アプレゾリン散※ 〈ノバルティス〉	2.0	外観 吸湿度% 含量%	— — 97.6	— 0.2 —	— 0.4 —	C± 0.9 —	C± 1.1 —	A 淡黄色 AB± C++ 1.2	— — —	— 0.4 —	— 0.8⊗ —	— 1.1 98.3	A 淡黄色 A+ B+ 0.7⊗ 96.8
血圧降下剤													
アプロロン散 〈第一〉	0.5	外観 吸湿度% 含量%	— — 102.1	— 0.2 —	— 0.1 —	— 0.3 —	C± 0.8 —	B± C++ 0.7	— — —	— 0.3 —	— 0.6 —	C± 0.9 97.2	B± 0.5 97.5
血管拡張剤													
アンギナル散 〈山之内〉	0.6	外観 吸湿度% 含量%	— — 99.2	— 0 —	— 0.1 —	— 0.2 —	— 0.4 —	B± C+ 0.8	— — —	— 0.3 —	— 0.5 —	— 0.9 99.3	B± 0.4 99.1
精神神経用剤													
コントロール散 10% 〈タケダ〉	0.6	外 観 吸湿度% 含 量 %	— — 98.4	— 0.6 —	— 0.9 —	— 0.9 —	C± 1.3 —	B± C++ 1.6	— — —	— 0.7 —	— 1.2 —	— 1.5 96.9	B± 1.1 97.6
バランス散※ 10% 〈山之内〉	0.9	外 観 吸湿度% 含 量 %	— — 99.6	— 0.4 —	— 0.5 —	— 0.5 —	B± C± 0.8	B+ C++ 0.8	— — —	— 0.1 —	— 0.4 —	— 0.6 97.0	B± 0.3 95.6
セルシン散 1% 〈タケダ〉	2.0	外 観 吸湿度% 含 量 %	— — 98.2	— 0.4 —	— 0.7⊗ —	— 1.2⊗ —	— 1.5 —	B± C+ 1.9⊗	— — —	— 0.4 —	— 1.0 —	— 1.4 98.7	B± 1.1 97.7
ホリゾン散 〈山之内〉	2.0	外 観 吸湿度% 含 量 %	— — 96.3	— 0.3 —	— 0.3 —	— 0.3 —	B± 0.4 —	A 乳白色 AB± C+ 0.5	— — —	— 0.2 —	— 0.5 —	— 0.5 99.6	B± 0.4 96.5
セレナール散※ 10% 〈三共〉	0.6	外観 吸湿度% 含量%	— — 99.9	— 0.4 —	— 0.5 —	C± 0.6 —	A 沈化 AB± C++ 0.8	A 淡黄色 A++ B± C++ 5.4⊗	— — —	— 0.3 —	— 0.5 —	B± AC+ 0.7 99.3	A 淡黄色 A++ B± C++ 0.5 94.0

※：配合注意 ⊗：加重平均吸湿量と比較し 0.3%以上吸湿増を認めた配合品

表 2 : カプトリル細粒 5%配合変化試験成績 (第 2 次品目) (外観変化のみ)

配合薬剤	配合量 (g)	スタート (配合直後)	25°C, 75%RH							
			曝気 (瓶)				分包品 〔コニシ グラシンポリエチレン ラミネート紙〕			
			3 日	7 日	14 日	28 日	3 日	7 日	14 日	28 日
強心剤										
ジゴシン散 0.1%	3.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ノイキノン顆粒	3.0	—	—	—	—	B±	—	—	—	—
ビタミン剤										
ハイボン細粒	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
パントシン散 20%	0.9	—	—	—	C±	C±	—	—	—	—
健胃消化剤										
タカヂアスターゼ※	0.9	—	C+	C++	C++	C+++ B+	—	—	C+	C++ B+
エクセラゼ顆粒	1.2	—	—	—	C±	C±	—	—	—	—
ストミラーゼ顆粒	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
タカプレックス (重質)	2.7	—	—	C±	C+	C+ B±	—	—	—	C±
タフマック E 顆粒	1.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S・M 散	3.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
制酸剤										
アルミゲル細粒	2.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アドソルビン	3.0	—	—	C±	C±	C±	—	—	—	—
重質酸化 Mg	3.0	—	—	C±	C±	C+	—	—	—	—
炭酸水素 Na※	3.0	—	—	—	C+	C++	—	—	—	C+
その他										
アデホスコーフ顆粒	1.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アドナ (AC-17) 散 10%	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—

※ : 配合注意

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601