

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
持効性製剤

処方箋医薬品

カプトリル[®]-Rカプセル18.75mg

CAPTORIL[®]-R CAPSULES

カプトプリル持効性カプセル

剤形	硬カプセル剤
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	1カプセル中カプトプリル（日局）18.75mgを含有
一般名	和名：カプトプリル（JAN） 洋名：Captopril（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：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	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
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	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	10
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	10
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	10
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	11
(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)	11
(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	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(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	12
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	12
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	12
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	15
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	16
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	16
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(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	5	(1) 解析方法	19
(3) その他	5	(2) 吸収速度定数	20
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(3) バイオアベイラビリティ	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) クリアランス	20
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		

(6) 分布容積.....	20	16. その他.....	40
(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	41
4. 分 布.....	21	1. 薬理試験.....	41
(1) 血液－脳関門通過性.....	21	(1) 薬効薬理試験.....	41
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	21	(2) 副次的薬理試験.....	41
(3) 乳汁への移行性.....	21	(3) 安全性薬理試験.....	41
(4) 髄液への移行性.....	22	(4) その他の薬理試験.....	46
(5) その他の組織への移行性.....	22	2. 毒性試験.....	46
5. 代 謝.....	22	(1) 単回投与毒性試験.....	46
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	22	(2) 反復投与毒性試験.....	46
(2) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種.....	23	(3) 生殖発生毒性試験.....	47
(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.....	48
(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	49
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	23	1. 規制区分.....	49
6. 排 泄.....	23	2. 有効期間又は使用期限.....	49
(1) 排泄部位及び経路.....	23	3. 貯法・保存条件.....	49
(2) 排泄率.....	23	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	49
(3) 排泄速度.....	23	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	49
7. トランスポーターに関する情報.....	25	(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）.....	49
8. 透析等による除去率.....	26	(3) 調剤時の留意点について.....	49
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27	5. 承認条件等.....	49
1. 警告内容とその理由.....	27	6. 包 装.....	49
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	27	7. 容器の材質.....	49
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	28	8. 同一成分・同効薬.....	49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	28	9. 国際誕生年月日.....	50
5. 慎重投与内容とその理由.....	28	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	50
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	29	11. 薬価基準収載年月日.....	50
7. 相互作用.....	30	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.....	50
(1) 併用禁忌とその理由.....	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	50
(2) 併用注意とその理由.....	32	14. 再審査期間.....	50
8. 副作用.....	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	50
(1) 副作用の概要.....	33	16. 各種コード.....	50
(2) 重大な副作用と初期症状.....	33	17. 保険給付上の注意.....	50
(3) その他の副作用.....	34	XI. 文 献	51
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	35	1. 引用文献.....	51
(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.....	37	2. その他の参考文献.....	52
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	38	XII. 参考資料	53
9. 高齢者への投与.....	39	1. 主な外国での発売状況.....	53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	39	2. 海外における臨床支援情報.....	53
11. 小児等への投与.....	39	XIII. 備 考	54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	39	その他の関連資料.....	54
13. 過量投与.....	39		
14. 適用上の注意.....	40		
15. その他の注意.....	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カプトプ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である。カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素（ACE）を抑制して、アンジオテンシンⅡの生成を抑制し、総末梢血管抵抗を下げ、降圧作用を示すと共に、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示す。

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）はカプトプリルをスクイブ社より導入、1983年に発売した。カプトプリル1回経口投与後の降圧効果の持続は6～8時間であり、通常1日3回投与されているが、患者の服薬アドヒアランス低下を避ける意味で服薬回数を少なくすることは意義のあることと考えられ、より持続性の製剤改良が期待されていた。

このような背景のもと、生物学的利用率の低下をもたらすことなく1日2回投与を指向して製剤学的・薬物動態学的研究を重ねた結果、半固形の油相を連続相とし、カプトプリルが懸濁している状態で硬カプセルに充填することによって徐放化に成功した。「カプトプリル-R カプセル 18.75mg」はこのカプトプリル経口用持効性製剤である。

本剤は各種の基礎試験、健康人における血中濃度パターン、本態性高血圧症患者における単回投与による急性降圧効果、多施設参加の共同研究による日内変動に関する試験、オープン試験、カプトプリル錠との二重盲検比較試験、長期投与試験などにより、1日2回投与による有効性と安全性が確認され1988年9月に承認を取得し、1989年2月に発売された。

その後、1994年3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「カプトプリル-R」から「カプトプリル-R カプセル 18.75mg」の販売名変更を申請し、2008年10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) カプトプリルの世界で初めて開発された持効性製剤であり、1日2回投与で服薬アドヒアランスの改善に寄与することを可能とした製剤である。

(2) 血圧の日内変動パターンを変えずに降圧効果をあらわす。

(3) 長期に安定した降圧効果が得られる。

(4) 総症例3848例中副作用が報告されたのは168例（4.37%）であった、その主なものは、咳嗽（1.64%）、発疹（0.16%）、そう痒（0.16%）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、膀胱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®-R カプセル 18.75mg

(2)洋名

CAPTORIL®-R CAPSULES 18.75mg

(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、Retarded (持効性製剤) から、カプトリル-R と命名した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

カプトプリル (JAN)

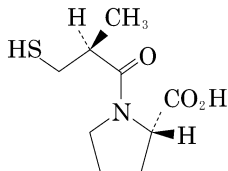
(2)洋名 (命名法)

Captopril (JAN、INN)

(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: $C_9H_{15}NO_3S$

分子量: 217.29

5. 化学名 (命名法)

(2S)-1-[(2S)-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-R

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= (1-オクタノール相のカプトブリル濃度/水相のカプトブリル濃度)

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℃		6 ヶ月	密栓	変化なし
50℃		3 ヶ月		変化なし
60℃		4 週間		変化なし
40℃	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）

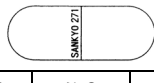
4. 有効成分の定量法

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
				長径 (mm)	短径 (mm)	重さ (mg)	
カプトリル-Rカプセル 18.75mg	1錠中 カプトプリル(日局) 18.75mg	硬カプセル剤 (3号)	白色 (赤褐色帯状の シール有)				SANKYO 271
				15.8	5.8	340	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

SANKYO 271 (カプセル)

(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

1カプセル中日本薬局方カプトプリル 18.75mg を含有

(2) 添加物

アスコルビン酸、ステアリルアルコール、トリオレイン酸ソルビタン、ダイズ油、乳糖水和物、ゼラチン、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

(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

保存条件		保存期間	保存形態	結 果	
25℃ 75%RH		24ヵ月	プレスルーパ ック (PTP) + アルミニウムピ ローパック (乾 燥剤)	含量の低下はほとんど認められなかったが、ジスルフィド体は開始時と比較して0.4~1.2%とわずかに増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値-7~+8%、3時間値-8~+12%、7時間値0~+5%と溶出率の変化を認めた。	
35℃	32%RH	6ヵ月	ガラス瓶に入 れ、キャップを せずに経時 (曝 気)	ジスルフィド体は開始時と比較して1.2~1.4%増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値5~6%、3時間値13~14%、7時間値6~8%と溶出率の変化を認めた。	
	55%RH			ジスルフィド体は開始時と比較して4.3%増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値-4%、3時間値10~13%、7時間値2~6%と溶出率の変化を認めた。	
	75%RH	4週間		ジスルフィド体は開始時と比較して6.7~7.3%増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値-10%、3時間値-17~-27%、7時間値-8~-29%と溶出率の変化を認めた。	
35℃	75%RH	8ヵ月	PTP+アルミニ ウムピローパッ ク (乾燥剤)	ジスルフィド体は開始時と比較して0.4~1.1%増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値1~6%、3時間値7~19%、7時間値2~9%と溶出率の変化を認めた。	
40℃		6ヵ月		ジスルフィド体は開始時と比較して0.4~0.8%増加した。溶出試験は開始時と比較して溶出率の差が1時間値60~64%、3時間値29~38%、7時間値3~14%と溶出率の変化を認めた。	
室内散光下		60万Lux・hr	PTP	ほとんど含量の低下は認められなかったが、ジスルフィド体は開始時と比較して0.2~0.4%増加した。溶出試験は室内散光下の試験で開始時と比較して溶出率の差が1時間値1~5%、3時間値4~6%、7時間値1~2%であり、わずかに溶出率の変化を認めた。	
フェード メーター照射		24時間			
35℃ 75%RH		8ヵ月	PTP+アルミニ ウムピローパッ ク及びガラス瓶 (乾燥剤)	ジスルフィド体の増加量は開始時と比較してPTP+アルミニウムピローパック包装では1.0~1.3%であり、瓶包装では1.1~1.4%であった。溶出試験における溶出率の変化は開始時と比較して、PTP+アルミニウムピローパック包装では溶出率の差が1時間値13~21%、3時間値22~24%、7時間値6~10%であり、瓶包装では1時間値16~21%、3時間値18~23%、7時間値6~9%であった。	両包装の 安定性に 差を認め なかった。

試験項目：外観、ジスルフィド体、含量、溶出試験

(2)長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃、60%RH	48 ヶ月	最終包装 (PTP・アルミピロー)	特に問題なく、安定であった

試験項目：外観、ジスルフィド体、含量、溶出試験

<参考>無包装状態における安定性

試験開始時	性 状	含量 (%)	溶出試験 (%)		
			1 時間	3 時間	7 時間
[] 内は規格値*	白色の硬カプセル剤 (赤褐色帯状のシール有)	100 [93~107]	31 [20~55]	63 [50~80]	91 [75以上]

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 (%)	溶出試験 (%)		
				1 時間	3 時間	7 時間
40℃ (遮光、気密容器)	3 ヶ月	少し茶色味を帯びた 白色の硬カプセル剤 (赤褐色帯状のシール有)	2%低下	40 (35~43)	79 (75~84)	97 (96~98)

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 (%)	溶出試験 (%)		
				1 時間	3 時間	7 時間
25℃・75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	少し茶色味を帯びた 白色の硬カプセル剤 (赤褐色帯状のシール有)	3%低下	29 (24~33)	63 (56~65)	90 (88~92)

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 (%)	溶出試験 (%)		
				1 時間	3 時間	7 時間
1000Lux (室温、気密容器)	120 万 Lux・hr	白色の硬カプセル剤 (赤褐色帯状のシール有)	変化なし	25 (22~29)	56 (53~61)	89 (88~92)

※：一部変更承認（2000年5月11日）前の規格値

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）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部カプトプリル徐放カプセル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
18.75mg	水	50rpm	1時間	20～50%
			2時間	40～70%
			8時間	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

メルカプト基の呈色反応（ニトロプルシド法）

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

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ジスルフィド体	$\text{HOOC} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \end{array} \text{COOH}$ <p>1-1'-[dithiobis-(D-2-methyl-1-oxopropane-3,1-diy)] bis(L-proline)(S,S,S,S)</p>
A M P A	$\text{H}_3\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{array} \text{---} \text{COOH}$ <p>3-acetylthio-2-D-methylpropanoic acid</p>
M M P A	$\text{HS} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{array} \text{---} \text{COOH}$ <p>3-mercapto-2-methylpropanoic acid</p>

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

2. 用法及び用量

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

<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）

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) 一般臨床試験¹⁾

本剤の一般臨床試験は 27 施設、総症例 55 例の本態性高血圧症患者を対象に実施され、そのうち判定不能 2 例を除く 53 例について効果判定が行われ、69.8% (37/53) の有効率が得られた。

2) 二重盲検比較試験²⁾

本態性高血圧症患者を対象に、本剤(37.5～75mg、1 日 2 回分服)の有用性をカプトリル錠(37.5～75mg、1 日 3 回分服)を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した結果、本剤は 1 日 2 回の服用にてカプトリル錠と同等の降圧効果及び安全性が認められた。

3) 長期投与試験³⁾

本態性高血圧症患者 65 例を対象に症例登録制下本剤の長期投与（12 ヶ月以上—22 例、6 ヶ月以上—39 例、6 ヶ月未満—4 例）を行った結果、本剤の有効率は 83% (54/65) であった。

4) 重症高血圧症患者 39 例及び腎性高血圧症患者 30 例に対し本剤を 1 回 1～2 カプセル、1 日 1～2 回投与した結果、重症群では 59% (23/39)、腎性群では 80% (24/30) の有効率が得られ、本剤の有効性及び安全性が認められた⁴⁾。

(3)臨床薬理試験

第 I 相試験

本剤の第 I 相試験（臨床薬理的検討）では、健康人 8 名を対象に、食後 30 分に本剤 1 回 25mg を経口投与することによる持続性製剤としての評価が行われた。⁵⁾

<参考>錠剤での検討

健康人 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、Step2 では 1 回 50mg を 1 日 3 回経口投与、Step3 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、血圧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、腎性高血圧症に対して承認されている用法・用量は以下のとおりである。

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

(4)探索的試験

第Ⅱ相試験

本剤の第Ⅱ相試験では、本態性高血圧症患者 (入院) 17 例に本剤 1 カプセル (18.75mg) とカプトリル錠 (カプトリル、三共株式会社 (現: 第一三共株式会社)) 1 錠 (12.5mg) を朝食後 30 分に単回経口投与することによる薬物動態が検討された⁶⁾。また、本態性高血圧症患者 (入院) 25 例に本剤 18.75mg を朝食後 30 分に単回経口投与し、降圧持続効果が検討された (4 施設共同研究)⁷⁾。

<参考>錠剤での検討

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、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⁸⁾。

注) 本剤の本態性高血圧症、腎性高血圧症に対して承認されている用法・用量は以下のとおりである。

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

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相試験 8 週間単独オープン試験¹⁾

27 施設の共同研究により、軽症ないし中等症の本態性高血圧症 (外来) 患者 55 例 (判定不能 2 例を含む) を対象に本剤 1 日量 37.5~75mg、1 日 2 回 (朝、夕食後) の 8 週間単独投与のオープン試験を実施した。解析対象 53 例については、降圧効果では「著明下降」と「下降」を加えた有効例が 53 例中 37 例 69.8% と高率であり、本剤 1 日量 37.5~75mg、1 日 2 回投与は軽症ないし中等症の本態性高血圧症に対し臨床上有用であると考えられた。投与量については 37.5mg/日 30 例、37.5mg/日から 75mg/日に増量したものの 23 例であった。

2) 比較試験

第Ⅲ相試験 単独二重盲検比較試験²⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者 (総投与症例数 271 例) に対する本剤 (37.5~75mg、1 日 2 回分服) の臨床的有用性をカプトリル錠 (37.5~75mg、1 日 3 回分服) を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。血圧は両群とも 2 週より有意な下降を示し、12 週までに徐々に下降した。降圧効果、副作用発現率、有用性について判定された結果、両群に有意差は認められず、「本剤は 1 日 2 回の服用でカプトリル錠と同等の効果が得られることが認められ、長期服用におけるコンプライアンス向上のうえで臨床的有用性の高いものであると考えられる」と結論された。

3) 安全性試験

長期投与試験³⁾

軽症・中等症の本態性高血圧症患者 65 例を対象に本剤長期投与による有効性と安全性について検討した。投与期間の内訳は 12 ヶ月以上投与された症例が 22 例、6 ヶ月以上が 39 例、6 ヶ月未満が 4 例であり、

単独投与が 54 例（83%）、他の降圧剤の併用投与例が 11 例（17%）、また本剤の最終時の 1 日投与量は 37.5mg 投与例が 36 例（57%）、75mg までの増量例が 24 例（38%）であった。主治医による降圧効果の判定では「コントロール良好」及び「ほぼ良好」と判定されたものは 92%、副作用と判定された症例は 5 例（7.7%）、臨床検査値異常は 61 例中 6 例（9.8%）に認められ、また主治医による有用性判定で「有用」以上と判定されたものは 83%であった。これらの結果から、本剤は軽症ないし中等症の本態性高血圧症に対し、1 日 2 回投与によって長期使用可能な薬剤であると考えられた。

4) 患者・病態別試験

重症高血圧症及び腎性高血圧症に対する評価⁴⁾

拡張期血圧が 120mmHg 以上あり、観察期において定められた降圧薬の組み合わせにより治療しても 110mmHg 以上を示す重症高血圧症患者 39 例、及び慢性糸球体腎炎などの腎実質性疾患を合併した高血圧症患者あるいは腎機能障害（血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上）を伴う高血圧症患者で観察期において収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 95mmHg 以上を示す腎性高血圧症患者 30 例を対象とした本剤の有効性及び安全性について、1 日 1~2 回投与（食後）による 1 日 18.75mg から 75mg（1 回 1~2 カプセル）までの範囲内の用量で検討を行った。降圧効果での有効例は重症群が 23 例（59%）、腎性群が 24 例（80%）であり、血圧の経時的な推移は重症群、腎性群ともに投与期間中は有意な降圧効果が確認された。副作用は重症群で 2 例、腎性群で 3 例に認められたがいずれも軽度であり、臨床検査値異常は重症群で 6 例、腎性群で 5 例に認められたが安全性上問題とはならなかった。以上の成績より、本剤は重症高血圧症及び腎性高血圧症に対して臨床上有用であると考えられた。

(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）

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特異的に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⁹⁾。また、無麻酔ラットでのカプトプリル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）¹⁰⁾。

2) 降圧作用

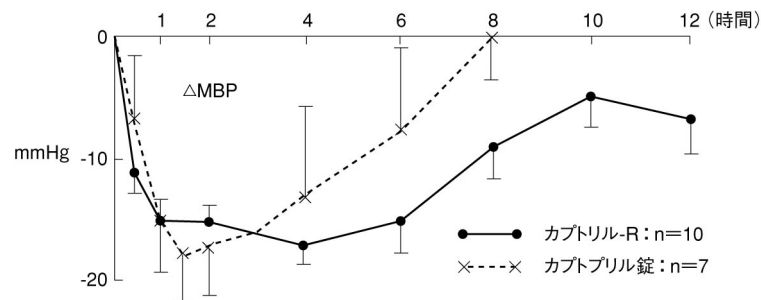
高血圧自然発症ラットでのカプトプリル0.3~100mg/kg/日の経口投与、及び二腎性腎血管性高血圧ラットでの1~30mg/kg/日の経口投与により血圧は下降したが、正常ラットの血圧には影響を及ぼさなかった¹¹⁾。

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、リバウンド現象はみられなかった¹²⁾。

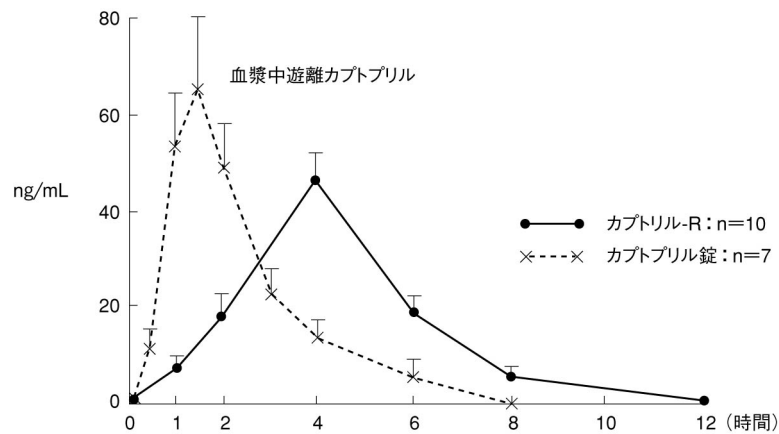
高血圧自然発症ラットにカプトプリルを10あるいは30mg/kg/日、6週間連続経口投与した結果、用量に応じた血圧の下降及び心拍出量の増大がみられ、総末梢抵抗は減少していたが、心拍数には有意の変動はみられなかった。また、血圧降下時にも臓器血流を減少させることはなく、逆に腎・脳血流を有意に増加させた¹³⁾。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

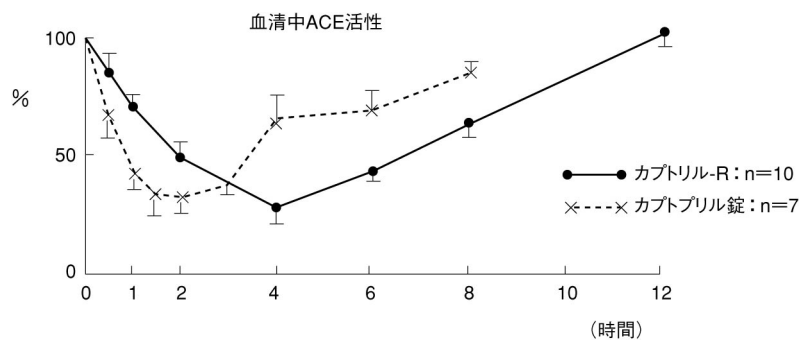
本態性高血圧症患者（入院）17例に本剤1カプセル（18.75mg）とカプトリル錠1錠（12.5mg）を朝食後30分に単回経口投与した結果、急性降圧効果は8～12時間持続し、血漿ACE活性でも持効性が認められ、製剤の持効化に伴うバイオアベイラビリティの低下はなく良好であった⁶⁾。



カプトリル-Rカプセル18.75mg1カプセルとカプトリル錠12.5mg1錠1回経口投与後の血圧（MBP）の経時的変動



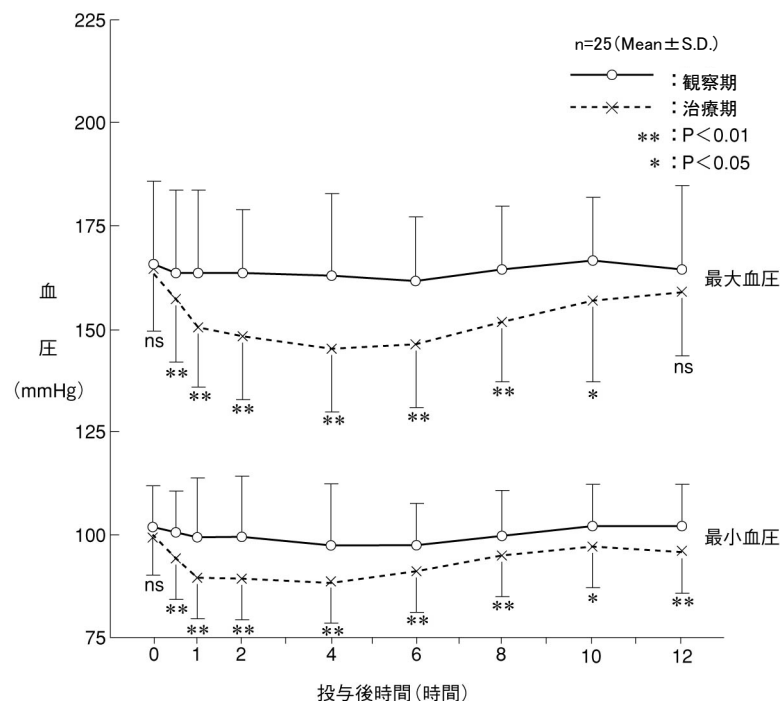
カプトリル-Rカプセル18.75mg1カプセルとカプトリル錠12.5mg1錠1回経口投与後の血中カプトプリル濃度の経時的変動



カプトリル-Rカプセル18.75mg1カプセルとカプトリル錠12.5mg1錠1回経口投与後の血中アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性の経時的変動

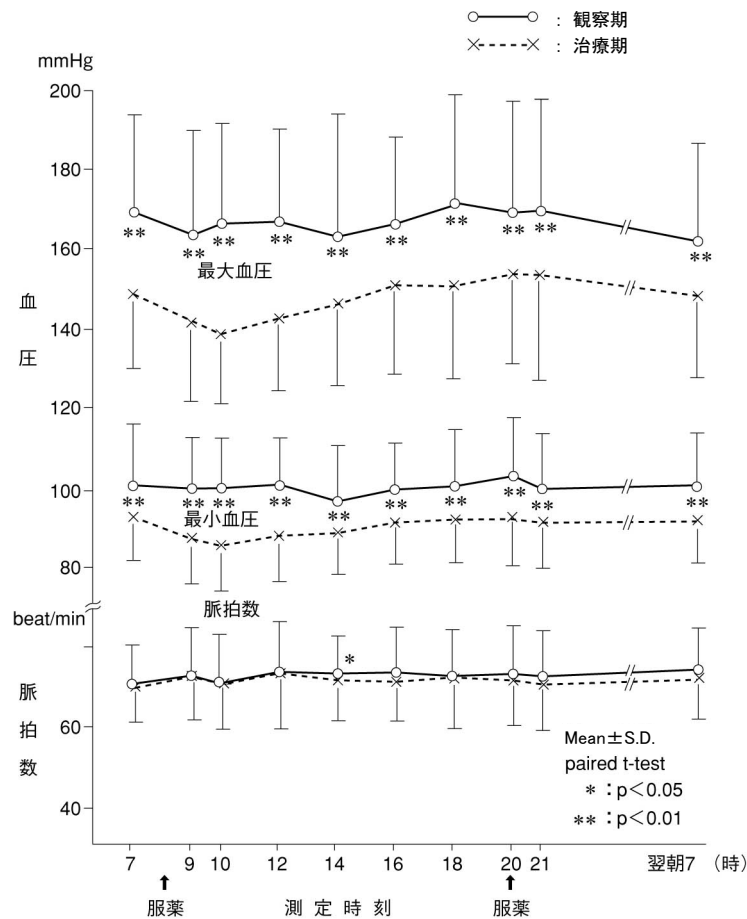
3) 血圧日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症患者（入院）25例に本剤（18.75mg）を朝食後30分に単回経口投与し、観察期と治療期で投与後12時間にわたり血圧変動を観察し、降圧効果の持続性について検討した。本剤の降圧効果は投与30分後より認められ、投与4時間後には最大降圧効果を示し、10～12時間後まで効果の持続がみられた（4施設共同研究）⁷⁾。



カプトリル-R カプセル 18.75mg 1 カプセル 1 回投与時の降圧持続効果の比較（最大血圧、最小血圧）

本態性高血圧症患者（入院）35例に本剤（18.75～75mg）を1日2回投与した時の血圧日内変動について22施設の共同研究として検討した結果、最大、最小血圧とも有意に降圧し、血圧値の標準偏差及び日内最大変動幅には投与前後で有意な変化はみられず、本剤1日2回投与で良好な日内変動パターンが得られ、持続的な血圧コントロールの上で服薬回数は適正であると考えられた¹⁶⁾。



観察期・治療期の1日の血圧・脈拍数の推移 (n=35)

(3)作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2)降圧作用」の項を参照

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：1.25 時間⁵⁾

(健康成人 8 例にカプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル) を 1 回 25mg 食後 30 分経口投与)

本態性高血圧症患者：3.80±0.36 時間⁶⁾

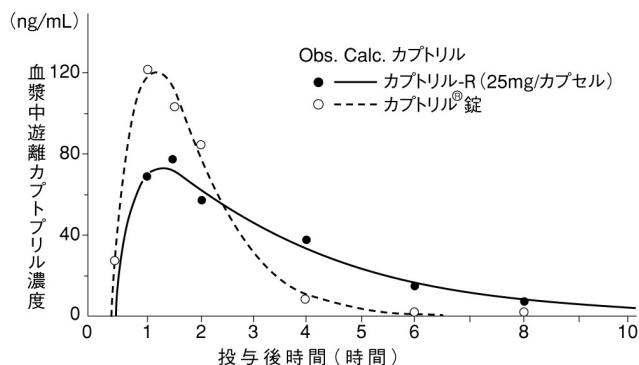
(本態性高血圧症患者 10 例に本剤を 1 回 18.75mg 朝食後 30 分経口投与)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康人における検討

①単回投与

健康成人 8 例にカプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル) あるいはカプトリル錠 (25mg/錠) を 1 回 25mg 食後 30 分に経口投与 (交叉法) し、カプトプリルの血中濃度推移について検討した。カプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル) はカプトリル錠 (25mg/錠) に比べ投与後 4 時間以降の濃度は有意に高く、投与後 8 時間でも遊離カプトプリルの存在を確認できた。また、バイオアベイラビリティはカプトリル錠とほぼ同じで血漿中濃度持続性の指標である生物学的半減期は 2.13 時間、平均体内滞留時間は 3.59 時間といずれもカプトリル錠の 2~3.5 倍の値を示した⁵⁾。



健康人経口投与 (食後、25mg/ヒト) 後の血中濃度比較

カプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル)、カプトリル錠 (25mg/錠) の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	カプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル)	カプトリル錠 (25mg/錠)
C_{max} (ng/mL)	73.7	121.0
T_{max} (hr)	1.25	1.13
$t_{1/2}$ (hr)	2.13	0.62
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	238.5	250.5
$[Xu]_f$ (% of Dose)	25.7	25.1
$[Xu]_t$ (% of Dose)	42.5	41.3
MRT (hr)	3.59	1.75
VRT (H ²)	7.79	0.805

C_{max} : 最高血中濃度

$t_{1/2}$: 生物学的半減期

$[Xu]_f$: 遊離カプトプリル尿中排泄率

MRT : 平均薬物体内滞留時間

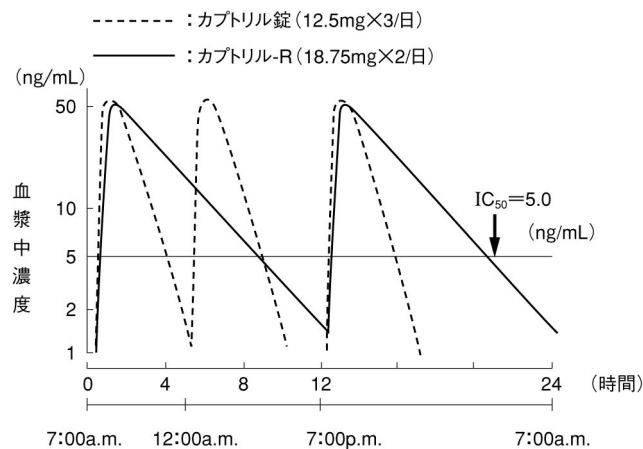
T_{max} : 最高血中濃度到達時間

AUC : 血中濃度曲線下面積値

$[Xu]_t$: 全カプトプリル尿中排泄率

VRT : 体内滞留時間の拡がり

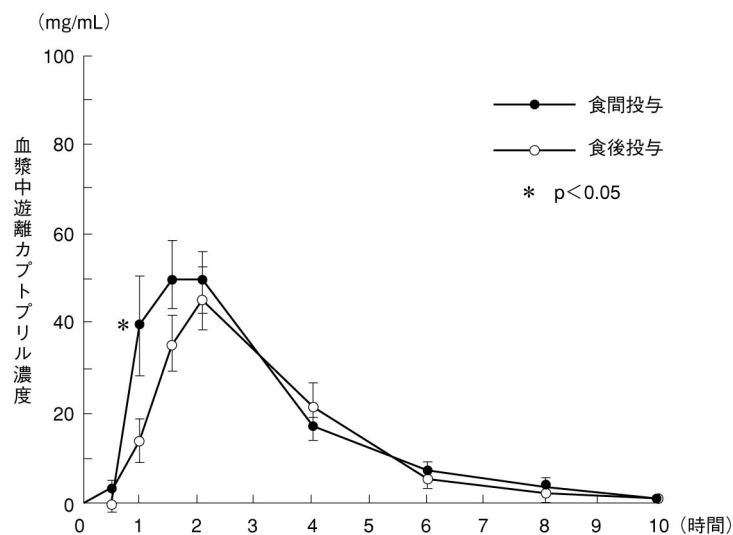
これらの実験より得られた薬物速度論的パラメータを用い、さらに線形性が成立するという仮定の下にカプトリル-R カプセル 18.75mg とカプトリル錠 12.5mg との多回投与時の血漿中濃度をシミュレートした結果は次図のとおりである。



カプトリル-R カプセル 18.75mg とカプトリル錠 12.5mg との多回投与時の血漿中濃度シミュレーション

②食事の影響

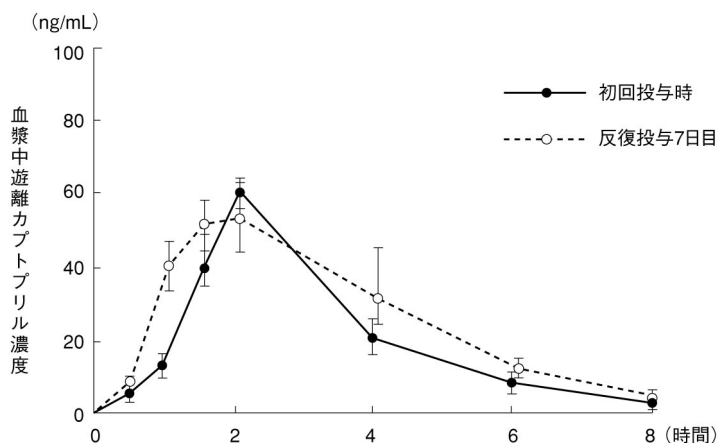
健康成人 8 例を対象として本剤 1 カプセルを食後 30 分 (食後投与) 及び 2 時間 (食間投与) に cross over 法により投与し、血漿中遊離カプトプリルの濃度の推移を検討した。その結果、血漿中遊離カプトプリル濃度は投与 1 時間後に有意差が認められた (paired t: $p < 0.05$) のみで、それ以外に有意差はなく、また C_{max}、AUC の点でも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。薬理作用に対する影響についても血漿中 ACE 活性でみると、両群間で有意差は認められなかった。(社内資料)



カプトリル-R カプセル 18.75mg 血漿中濃度推移に及ぼす食事の影響

③反復投与 (蓄積性)

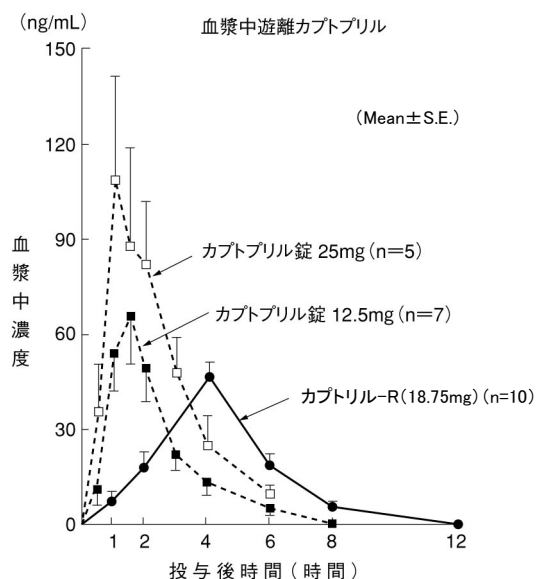
健康成人男子 6 例に本剤を 1 日 2 回 7 日間食後投与し、初回及び反復投与後の体内動態を検討した結果、C_{max}、T_{max}、AUC 並びに 10 時間尿中排泄率に有意差は認められず、蓄積性のないことが確認された。(「VII. 6. 排泄」の項を参照。)(社内資料)



初回投与後及び反復投与7日目の血漿中カプトプリル濃度推移

2) 本態性高血圧症患者における検討

本態性高血圧症患者 (WHO 病期分類 I ~ II 期) 10 例に本剤 1 カプセル (18.75mg)、7 例にカプトリル錠 12.5mg、5 例にカプトリル錠 25mg を朝食後 30 分 (8 時 30 分) に 1 回経口投与し、蛍光 HPLC 法により遊離カプトプリルの血漿中濃度推移を測定した結果、次に示すような薬物動態パラメータが得られた¹⁷⁾。



本態性高血圧症患者でのカプトリル錠 25mg、12.5mg あるいはカプトリル-R カプセル 18.75mg を経口投与後の血漿中遊離カプトプリル濃度の経時変化

薬物動態パラメータ

薬 剤 名	n	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
カプトリル-R カプセル 18.75mg	10	1.43 ± 0.20	49.3 ± 5.2	3.80 ± 0.36	172 ± 16
カプトリル錠 12.5mg	7	1.31 ± 0.12	72.4 ± 13.6	1.36 ± 0.14	167.5 ± 35.6
カプトリル錠 25mg	5	1.19 ± 0.28	120.0 ± 27.0	1.50 ± 0.39	274.6 ± 57.1

3) 慢性腎不全患者における検討（錠剤）

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.)) を対照としてカプトプリル 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（Kel）は CRF-1群と CRF-2群とも N群に比し有意に小さく、薬理的半減期 $t_{1/2}$ 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¹⁸⁾。

群	n	Kel (hr ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/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.) * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$: N群との比較

4) 連続外来腹膜透析（CAPD）中患者における検討（錠剤）

5例のCAPD療法中の患者にカプトプリル 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¹⁹⁾。

	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	—
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	711 ± 144	—

(Mean \pm 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) 1) 健康人における検討 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

該当資料なし

<参考：錠剤>

5.0±0.3 (hr⁻¹)

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

(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、錠剤>

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 回経口投与時)²⁰⁾

(4)消失速度定数

0.485 (hr⁻¹)

(本態性高血圧症患者、18.75mg 食後 1 回経口投与時)

<参考：錠剤>

1.6±0.1 (hr⁻¹)

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

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ、錠剤>

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 回静脈内投与時)²⁰⁾

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ、錠剤>

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 回静脈内投与時)²⁰⁾

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ、錠剤>

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²¹⁾。

3. 吸 収

(1)吸収率

該当資料なし

<参考：外国人データ、錠剤>

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²⁰⁾。

(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、カプトプリル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 ^{14}C -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 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²²⁾。

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、カプトプリルの $310\mu\text{g/kg}$ 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、カプトプリル 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²³⁾。

(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 ^{14}C -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²²⁾。

^{14}C -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 ± 1.29	0.24 ± 0.01	35.78 ± 4.24	26.51 ± 1.71	4.12 ± 0.13	0.25 ± 0.02
血 液	14.77 ± 0.71	0.22 ± 0.05	24.92 ± 3.07	17.20 ± 0.81	2.91 ± 0.07	0.18 ± 0.02
卵 巢	7.40 ± 0.19	N.D.	12.39 ± 1.16	8.98 ± 0.53	1.43 ± 0.14	0.16 ± 0.03
子 宮	11.18 ± 0.79	N.D.	17.42 ± 2.12	13.37 ± 1.12	2.90 ± 0.26	0.21 ± 0.02
胎 盤	6.22 ± 0.16	N.D.	9.42 ± 1.01	8.98 ± 0.60	2.82 ± 0.36	0.30 ± 0.03
胎 仔	0.47 ± 0.08	N.D.	1.71 ± 0.08	2.46 ± 0.04	2.06 ± 0.11	0.27 ± 0.02
羊 水	1.09 ± 0.08	N.D.	0.40 ± 0.02	0.64 ± 0.04	1.33 ± 0.19	0.65 ± 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、錠剤>

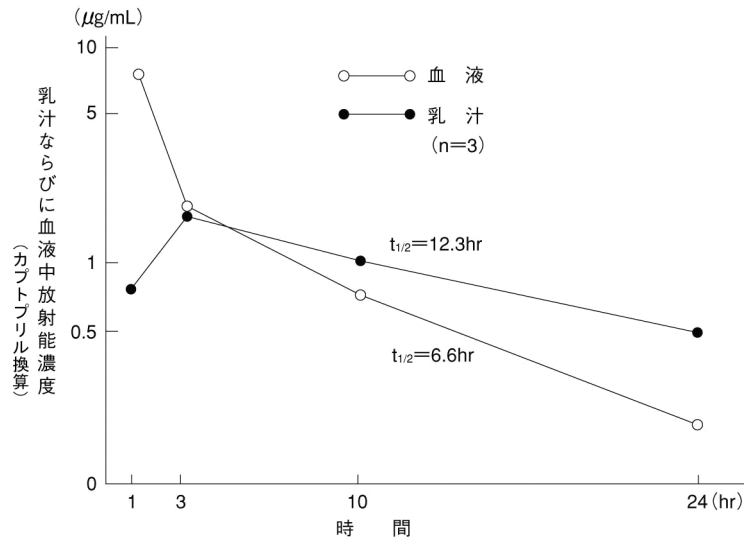
授乳期正常血圧被験者 12 例にカプトプリル 100mg を 1 日 3 回、計 7 回経口投与後、経時的に血中カプトプリル濃度及び母乳中濃度を測定した。血中 C_{max} は $713.1 \pm 140.6\text{ng/mL}$ (n=12, Mean \pm S.E.)、 T_{max} は 1.1 ± 0.2 時間、 AUC_{0-8} は $1067.2\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、母乳中 C_{max} は $4.7 \pm 0.7\text{ng/mL}$ (n=11, Mean \pm S.E.)、 T_{max} は 3.8 ± 0.6 時間、 AUC_{0-8} は $22.9\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ 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²⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

注) カプトリル錠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 ^{14}C -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²²⁾。



(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)

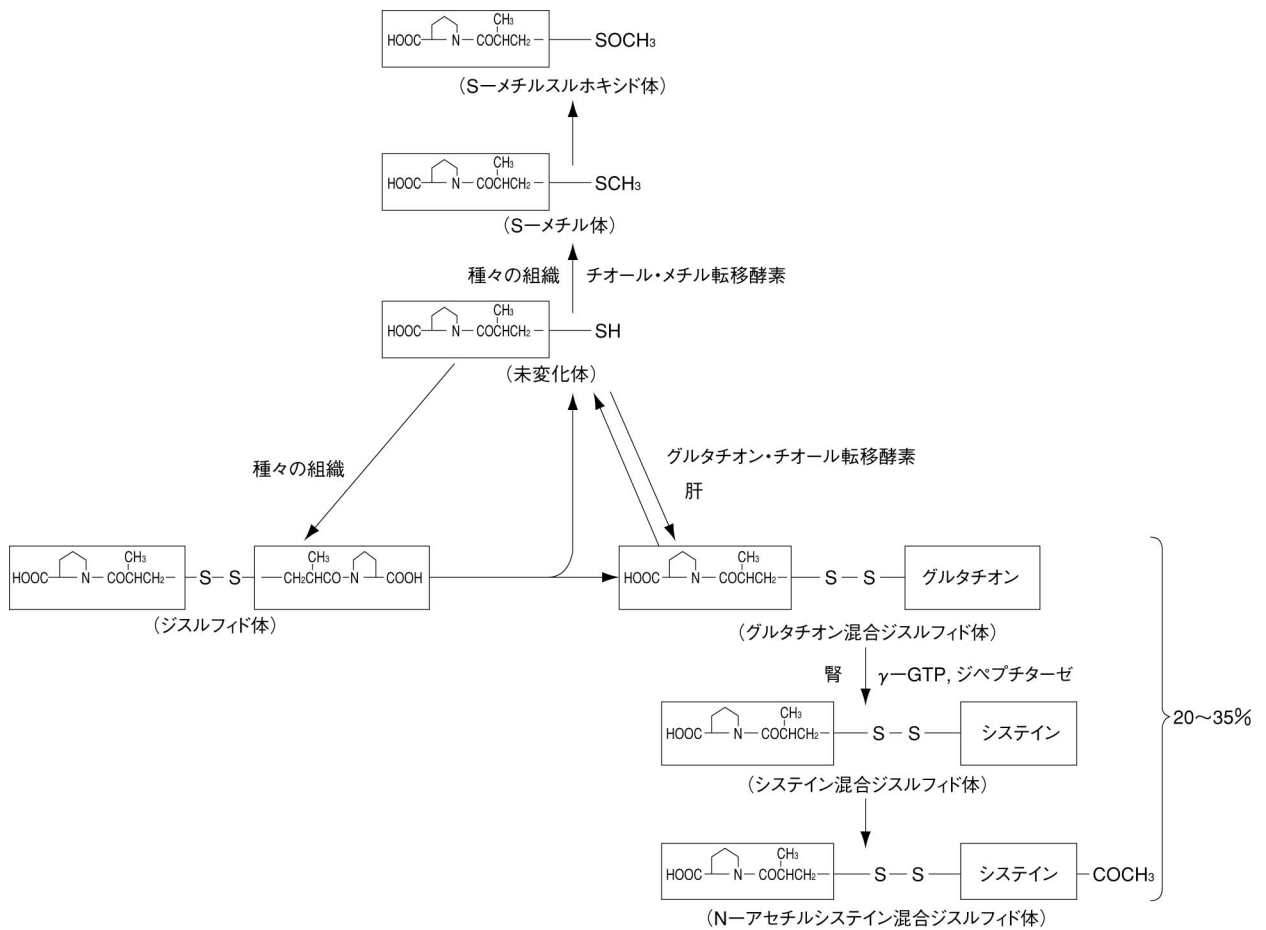
Long-Evans 系ラットに ^{14}C -カプトプリルを経口投与し、全身オートラジオグラムを作成したが、眼球壁及び黒色被毛部分の放射能濃度は SD 系のそれと同等で、メラニン細胞への特異的な移行は認められなかった²²⁾。

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とおりである²⁵⁾。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

①単回投与

健康成人 8 例にカプトリル-R（持効性製剤）（25mg/カプセル）を 1 回 25mg 食後 30 分に経口投与（交叉法）した場合、24 時間までの尿中排泄率は遊離カプトプリルで 25.7%、総カプトプリルでは 42.5%であり、カプトリル錠とほぼ同等である⁵⁾。（「Ⅶ. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。）

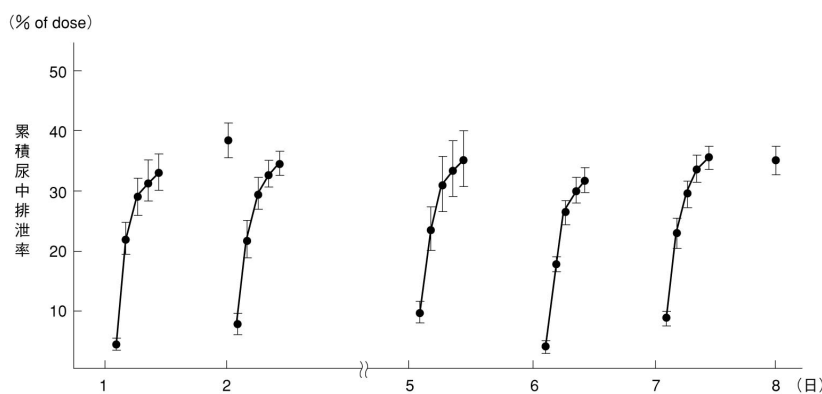
	カプトリル-R (持効性製剤) (25mg/カプセル)	カプトリル錠 (25mg/錠)
遊離カプトプリル (%)	25.7	25.1
総カプトプリル (%)	42.5	41.3

<参考：外国人データ（錠剤）>

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²⁶⁾。

②反復投与（蓄積性）

健康成人男子 6 例に本剤を 1 日 2 回 7 日間食後投与し、初回及び反復投与後の体内動態を検討した結果、10 時間尿中排泄率に有意差は認められていない。 (社内資料)



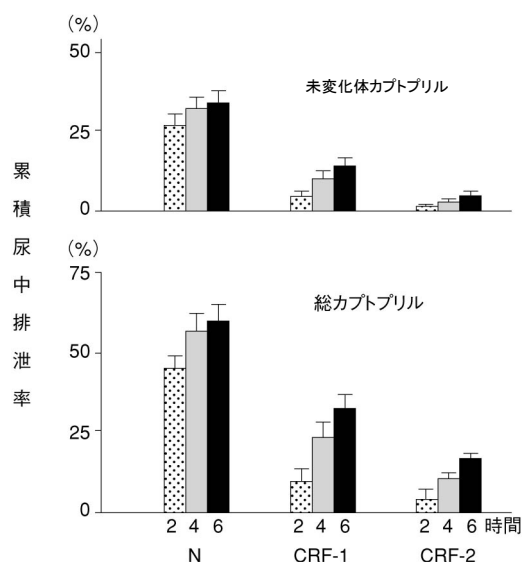
反復投与時の総カプトプリル累積尿中排泄率

2) 慢性腎不全患者における検討

該当資料なし

<参考：錠剤>

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 $6.6 \pm 0.9\text{mg/dL}$ ）とに分け、正常腎機能者 5 例（N 群、平均血清クレアチニン $1.1 \pm 0.0\text{mg/dL}$ ）を対照としてカプトプリル 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¹⁸⁾。



カaptopリル錠 50mg 経口投与時におけるカaptopリル
(遊離及び全画分) 累積尿中排泄率

<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 ^{14}C -カaptop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)	♂(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¹⁹⁾。

（「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²⁷⁾。

(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：本剤はカプトプリルの持効性製剤ではあるが、本質的にはカプトプリル製剤であり、持効化することによって生じる特別に注意すべき事項、あるいは特別に配慮を要する事項はない。

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 がブラジキノ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、アナフィラキシーを発現したとの報告がある^{28, 29)}。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、ブラジキノンの蓄積が生じるためと考えられている³⁰⁾。
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。〔薬安指示書第 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) ^{31,32)}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：本剤はカプトプリルの持効性製剤ではあるが、本質的にはカプトプリル製剤であり、持効化することによって生じる特別に注意すべき事項、あるいは特別に配慮を要する事項はない。

- (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) 厳重な減塩療法中の患者
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) 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) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (9) 血圧低下に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者で高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に注意させること。

解説：本剤はカプトプリルの持効性製剤ではあるが、本質的にはカプトプリル製剤であり、持効化することによって生じる特別に注意すべき事項、あるいは特別に配慮を要する事項はない。ただし、本剤の場合、

重症例の用法・用量（1日 150mg）がないので、これに関連した注意事項はない。

- (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（メチ克蘭、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ので注意を記載した。
- (5) 腎障害のある患者では、カプトリル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) カプトプリル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みられることから定期的なチェックが必要である。
- (8) 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（メチ克蘭、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。カプトプリル、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³³⁾。
- (9) 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エーシスの施行 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：本剤はカプトプリルの持効性製剤ではあるが、本質的にはカプトプリル製剤であり、持効化することによって生じる特別に注意すべき事項、あるいは特別に配慮を要する事項はない。

デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行

デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエ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。〔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〕

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^{28, 29)}。

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充 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 グアネチジン硫酸塩	降圧作用が増強されるおそれがあ る。	両剤の降圧作用による。
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがあ る。	両剤の降圧作用による。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低 血圧を起こすおそれがあるため、腎 機能、血清カリウム値及び血圧を十 分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満 の腎機能障害のある患者へのアリス キレンフマル酸塩との併用について は、治療上やむを得ないと判断され る場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系 阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受 容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低 血圧を起こすおそれがあるため、腎 機能、血清カリウム値及び血圧を十 分に観察すること。	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：本剤はカプトプリルの持効性製剤ではあるが、本質的にはカプトプリル製剤であり、持効化することに

よって生じる特別に注意すべき事項、あるいは特別に配慮を要する事項はない。

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。

カプトプリル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みられることがある。そのためにカリウム供与性利尿剤との併用、特にスピロノラクトン、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、さらに注意を喚起することとした。

ニトログリセリン

カプトプリル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カプトプリルを投与した結果、平均血圧、血漿レニン活性、アルドステロン及びPGE₂量に有意差がみられ、インドメタシンとの併用でカプトプリルの薬効が減弱した³⁴⁾。

6名の健康人でカプトプリル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、腎血流量はカプトプリルで増加するが、イブプロフェン併用で減少した³⁵⁾。

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。

以上より、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 3,848 例中副作用が報告されたのは 168 例（4.37%）であった。その主なものは、咳嗽（1.64%）、発疹（0.16%）、そう痒（0.16%）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、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリンの皮下注射、気道確保など適切な処置を行うこと。また、腹痛を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

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

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

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

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。

注4) 減量又は投与を中止すること（通常、味覚の異常は可逆的である）。

(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 (1988年9月20日から1992年9月19日)	計
調 査 施 設 数 ①	228	317	462
調 査 症 例 数 ②	375	3473	3848
副 作 用 発 現 症 例 数 ③	55	113	168
副 作 用 発 現 件 数 ④	92	135	227
副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100)(%)	14.67	3.25	4.37
副 作 用 の 種 類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器官障害	8 (2.13)	5 (0.14)	13 (0.34)
発 疹	5 (1.33)	1 (0.03)	6 (0.16)
皮 疹	2 (0.53)	—	2 (0.05)
蕁 麻疹	—	1 (0.03)	1 (0.03)
そ う 痒 感	4 (1.07)	2 (0.06)	6 (0.16)
脂 漏 性 皮 膚 炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	7 (1.87)	3 (0.09)	10 (0.26)
立 ち く ら み	2 (0.53)	—	2 (0.05)
め ま い	—	1 (0.03)	1 (0.03)
手 足 の し び れ 感	2 (0.53)	—	2 (0.05)
手 足 の し び れ	1 (0.27)	—	1 (0.03)
頭 皮 し び れ 感	1 (0.27)	—	1 (0.03)
肩 こ り	1 (0.27)	—	1 (0.03)
頭 痛	1 (0.27)	—	1 (0.03)
頭 重 感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
偏 頭 痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害	1 (0.27)	—	1 (0.03)
耳 鳴	1 (0.27)	—	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
味 覚 喪 失	—	1 (0.03)	1 (0.03)
精 神 障 害	2 (0.53)	—	2 (0.05)
眠 気	2 (0.53)	—	2 (0.05)
消 化 管 障 害	3 (0.80)	5 (0.14)	8 (0.21)
吐 き 気	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔 気	—	1 (0.03)	1 (0.03)
消 化 管 障 害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
下 痢	1 (0.27)	1 (0.03)	2 (0.05)
心 窩 部 不 快 感	2 (0.53)	1 (0.03)	3 (0.08)
胃 不 快 感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害	12 (3.20)	12 (0.35)	24 (0.62)
A S T (G O T) 上 昇	3 (0.80)	5 (0.14)	8 (0.21)
A L T (G P T) 上 昇	9 (2.40)	5 (0.14)	14 (0.36)
γ - G T P 上 昇	6 (1.60)	7 (0.20)	13 (0.34)
総 ビ ル ル ビ ン 上 昇	2 (0.53)	—	2 (0.05)
肝 機 能 障 害	—	1 (0.03)	1 (0.03)

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 (1988年9月20日から1992年9月19日)	計
代謝・栄養障害	10 (2.67)	14 (0.40)	24 (0.62)
A L P 上昇	3 (0.80)	4 (0.12)	7 (0.18)
L D H 上昇	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血清カリウム上昇	1 (0.27)	1 (0.03)	2 (0.05)
空腹時血糖値上昇	3 (0.80)	—	3 (0.08)
尿糖	1 (0.27)	—	1 (0.03)
血中尿酸上昇	4 (1.07)	3 (0.09)	7 (0.18)
血清総コレステロール上昇	3 (0.80)	4 (0.12)	7 (0.18)
血清総蛋白減少	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害（一般）	1 (0.27)	—	1 (0.03)
眼前暗黒感（過度の降圧）	1 (0.27)	—	1 (0.03)
心拍数・心リズム障害	2 (0.53)	—	2 (0.05)
動悸	2 (0.53)	—	2 (0.05)
呼吸器系障害	5 (1.33)	62 (1.79)	67 (1.74)
咳嗽	4 (1.07)	59 (1.70)	63 (1.64)
咽頭異和感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
咽頭閉塞感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
息切れ（呼吸困難）	1 (0.27)	—	1 (0.03)
赤血球障害	5 (1.33)	2 (0.06)	7 (0.18)
赤血球減少	3 (0.80)	2 (0.06)	5 (0.13)
ヘモグロビン減少	3 (0.80)	1 (0.03)	4 (0.10)
ヘマトクリット値増多	1 (0.27)	—	1 (0.03)
ヘマトクリット値減少	2 (0.53)	1 (0.03)	3 (0.08)
血沈増加	1 (0.27)	—	1 (0.03)
白血球・網内系障害	4 (1.07)	1 (0.03)	5 (0.13)
白血球減少	2 (0.53)	1 (0.03)	3 (0.08)
白血球増多	2 (0.53)	—	2 (0.05)
泌尿器系障害	3 (0.08)	13 (0.37)	16 (0.42)
B U N 上昇	2 (0.53)	10 (0.29)	12 (0.31)
血清クレアチニン上昇	1 (0.27)	5 (0.14)	6 (0.16)
腎機能悪化	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
一般的全身障害	5 (1.33)	2 (0.06)	7 (0.18)
倦怠感	3 (0.80)	1 (0.03)	4 (0.10)
顔面紅潮	—	1 (0.03)	1 (0.03)
前胸部潮紅	2 (0.53)	—	2 (0.05)
のぼせ感	1 (0.27)	—	1 (0.03)
眼と顔の充血感	1 (0.27)	—	1 (0.03)
軀幹潮紅	—	1 (0.03)	1 (0.03)

[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

使用理由別	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	
本態性高血圧症										
- 合併症無	1119	42	3.8±1.1							
- 合併症有	2250	60	2.7±0.7							
- 合計	3369	102	3.0±0.6							
腎性高血圧症			10.6±6.2							
- 合計	94	10	10.6±6.2							

┆┆:95%信頼区間

2) 重症度（WHO 重症度）別副作用発現状況

重症度別	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
WHO 第Ⅰ期	1897	59	3.1±0.8						
WHO 第Ⅱ期	1161	37	3.2±1.0						
WHO 第Ⅲ期	413	16	3.9±1.9						
記載なし	2	1	50.0±69.3						
合計	3473	113	3.3±0.6						

┆┆:95%信頼区間

3) 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	671	30	4.5±1.6						
有	2802	83	3.0±0.6						
合計	3473	113	3.3±0.6						
併用薬剤内訳(延べ数)									
不整脈用剤	412	10	2.4±1.5						
利尿剤	321	7	2.2±1.6						
血圧降下剤	966	35	3.6±1.2						
血管拡張剤	1141	40	3.5±1.1						
その他の循環器官用剤	411	12	2.9±1.6						
高脂血症用剤	449	7	1.6±1.1						
糖尿病用剤	241	4	1.7±1.6						
痛風治療剤	117	5	4.3±3.7						

┆┆: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

	0.1～2%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1三半期のみに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³⁶⁾。

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。³⁷⁾
- (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循環系から除去されるが、新生児又は小児に対しては、有効性のデータは不十分である。腹膜透析はカプトプリルを除去するのに有効ではない。³⁸⁾

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。〕

15. その他の注意

11. その他の注意

- (1) カプトリル錠（非持効性製剤）投与中に高度の蛋白尿が認められた患者について腎生検を行ったところ、膜性腎症がみられたとの報告がある。
- (2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起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^{39, 40)}

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 みられなかった。	
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 みられなかった。	
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 まで抗痙攣作用はみ 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みられなかつ 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 がみられなかった。
	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 閾値に影響がみられなかった。
	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 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み られなかった。	
筋弛緩作用 (回転棒試験)	マウス (DDY、♂5)	経口	10、100、300、 1000	1000mg/kg まで筋弛緩作用はみ 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 まで鎮痛作用はみ 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 まで体温に影響がみ 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
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 影響がみられなかった。 0.03mg/kg より有意な降圧作用 がみられた。 100mg/kg まで心電図(AB誘導) に影響がみられなかった。
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みられ なかった。プロプラノロール (1mg/kg、iv) 処理下でも影響 がみられなかった。
心機能に及ぼす影響 i) 心電図	麻酔ウサギ	静脈内	100	100mg/kg で直接的影響がみら 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み 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 プルキンエ線維 (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 的性質に影響がみられなかつ 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み 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みられな 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みられな 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 みられなかった。

呼吸・循環器・自律神経系に及ぼす影響

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																																																																																				
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みられなかった。																																																																																			
	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みられなかった。 <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 まで鎮痙作用がみられなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>実施項目</th> <th colspan="5"></th> </tr> <tr> <th>動物及び臓器</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みられなかった。																																																																																			
	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みられなかった。																																																																																			
	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)。																																																																																			

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
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みられなかった。
	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 ($p < 0.05$)。尿量に影響はみられなかった。
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) に影響がみられなかった。
	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、浸透圧に影響がみられなかった。
	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みられなかった。
	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みられなかった。
		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みられなかった。
		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みられなかった。
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 排泄率に異常はみられなかった。	

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
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みられなかった。
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みられなかった。 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みられなかった。
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みられた。
	ラット (WI、♂5)	経口	1、10、100	1mg/kg では影響がみられなかった。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みられた。
		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 では影響がみられなかった。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みられなかった。
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みられなかった。
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みられなかった。

各種病態に及ぼす影響

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
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 影響がみられなかった。
	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 がみられなかった。
	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みられな 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 みられなかった。
	鎮咳作用 (機械的刺激)	モルモット (Hartley、♀5)	経口	10、100、1000 1000mg/kg まで鎮咳作用はみら 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みられ 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⁴¹⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路	動物種		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 10～30mg/kg の中間にあるものと判断された⁴²⁾。

(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 群ではそのほかに、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⁴³⁾。

(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

カプトプリル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カプトプリルの影響について、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、カプトプリル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、カプトプリル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：3年3ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温（30℃以下）保存

高温（40℃以上）で保存すると放出速度が早くなる。

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：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「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-R カプセル 18.75mg：	(PTP)	100 カプセル
		1000 カプセル
	(瓶)	500 カプセル

7. 容器の材質

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg、カプトリル細粒 5%（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

X. 管理的事項に関する項目

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

製造販売承認年月日：2008年10月7日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02282000

注：旧販売名承認年月日：カプトリル-R：1988年9月20日

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

注：旧販売名薬価収載年月：カプトリル-R：1988年11月（経過措置期間終了：2009年8月31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：1994年3月4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

1988年9月20日～1992年9月19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-R カプセル 18.75mg	102806501	2144001N1059	620008602

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):857-867
- 2) 金子好宏ほか：臨床医薬 1987;3(1):21-63
- 3) 蔵本 築ほか：臨床医薬 1986;2(11):1525-1548
- 4) 阿部圭志ほか：臨床医薬 1988;4(5):815-837
- 5) 西村憲治：臨床医薬 1986;2(6):819-826
- 6) 塩之入洋ほか：臨床医薬 1986;2(6):827-833
- 7) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):835-843
- 8) 蔵本 築ほか：薬理と治療 1981;9(10):4073-4101
- 9) Cushman DW, et al. : Prog Cardiovasc Dis 1978;21(3):176-182
- 10) Rubin B, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):271-280
- 11) Laffan RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):281-288
- 12) Rubin B, et al. : Eur J Pharmacol 1978;51(4):377-388
- 13) Koike H, et al. : Hypertension 1980;2(3):299-303
- 14) Antonaccio MJ, et al. : Jpn J Pharmacol 1979;29(2):285-294
- 15) Horovitz ZP, et al. : Br J Clin Pharmacol 1979;7(Suppl 2):243S-248S
- 16) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):845-856
- 17) 塩之入洋ほか：日本腎臓学会誌 1986;28(1):73-78
- 18) 平方秀樹ほか：日本腎臓学会誌 1981;23(10):1389-1396
- 19) Fujimura A, et al. : Nephron 1986;44(4):324-328
- 20) Duchin KL, et al. : Clin Pharmacol Ther 1982;31(4):452-458
- 21) McKinstry DN, et al. : Clin Pharmacol Ther 1978;23(1):121-122
- 22) 江角凱夫ほか：基礎と臨床 1981;15(10):4731-4745
- 23) Vollmer RR and Boccango JA : Eur J Pharmacol 1977;45(2):117-125
- 24) Devlin RG and Fleiss PM : J Clin Pharmacol 1981;21(2):110-113
- 25) Drummer OH and Jarrott B : Med Res Rev 1986;6(1):75-97
- 26) Kripalani KJ, et al. : Clin Pharmacol Ther 1980;27(5):636-641
- 27) Romankiewicz JA, et al. : Drugs 1983;25(1):6-40
- 28) 田沼厚人ほか：日本腎臓学会誌 2002;44(6):649
- 29) 大河原晋ほか：集中治療 1995;7(別冊号):S103-S104
- 30) Olbricht CJ, et al. : Lancet 1992;340(8824):908-909
- 31) Parving, H.H. et al. : J.Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Feb (Epub ahead of print)
- 32) Parving, H. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 2009;24(5):1663-1671
- 33) Coriat P, et al. : Anesthesiology 1994;81(2):299-307
- 34) Witzgall H, et al. : Clin Sci 1982;62(6):611-615
- 35) Allon M, et al. : Am J Physiol 1990;259(2 Part2):F233-F238
- 36) Cooper WO, et al. : N Engl J Med 2006;354(23):2443-2451
- 37) Augenstein WL, et al. : JAMA 1988;259(22):3302-3305
- 38) Physicians' Desk Reference 49th ed. 1995:710-714

- 39) 堀部眞廣ほか：東京医科大学雑誌 1981;39(6):1109-1118
- 40) Nakano T and Taira N : Jpn J Pharmacol 1979;29(4):563-571
- 41) 今井 清ほか：J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):179-188
- 42) 今井 清ほか：J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):189-214
- 43) 橋本虎六ほか：J Toxicol Sci 1981;6(Suppl 2):215-246

2. その他の参考文献

- 第十六改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店
- 医療用医薬品品質情報集 No.4 2000, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カプトプリル徐放製剤は本邦のみ発売されている。

<参考>

カプトリル錠剤はアメリカ、カナダ、イギリス等で発売されている（下表）。

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

〔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