

※※印：2012年4月改訂(第3版、社名変更等に伴う改訂)
 ※印：2010年5月改訂

日本標準商品分類番号
872144

貯法：室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照
 ※ 規制区分：処方せん医薬品
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	錠1mg「タイヨー」	錠2mg「タイヨー」	錠4mg「タイヨー」
承認番号	22100AMX00191000	22100AMX00192000	22100AMX00193000
薬価収載	2009年5月	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月	2009年5月

胆汁・腎排泄型ACE阻害剤

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タイヨー」

テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タイヨー」

テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タイヨー」

TEMOCAPRIL HCl
 テモカプリル塩酸塩錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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]
- デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーションを施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 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)
- 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)

【組成・性状】

	テモカプリル塩酸塩錠1mg「タイヨー」	テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」	テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」	
組成	1錠中： テモカプリル塩酸塩…1mg	1錠中： テモカプリル塩酸塩…2mg	1錠中： テモカプリル塩酸塩…4mg	
	(添加物) ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース			
性状	白色の片面1/2割線入り素錠			
識別コード(PTP)	E3	E5	E7	
外形(サイズ)	表(直径mm)	5.0	7.0	8.0
	裏(重量mg)	50	100	150
	断面(厚さmm)	2.3	2.1	2.3

【効能・効果】

高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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)
- 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者[過度の血圧低下が起こるおそれがあるため、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること]

(4) 重篤な肝障害のある患者[肝機能が悪化するおそれがある]

(5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2 重要な基本的注意

- 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- 本剤の投与によって次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるため、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 重症の高血圧症患者
 - 血液透析中の患者
 - 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)
 - 嚴重な減塩療法中の患者
- 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーションの施行リポソパー [®] 、イムソーバTR [®] 、セルソーバ [®]	ショックを起こすおそれがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートによりブラジキニンの産生が刺激される。さらに本剤が、ブラジキニンの代謝を抑制するため、ブラジキニンの血中濃度が上昇する。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69 [®])を用いた透析	アナフィラキシー様症状を発現することがある。	陰性に荷電したAN69 [®] 膜によりブラジキニンの産生が刺激される。さらに本剤が、ブラジキニンの代謝を抑制するため、ブラジキニンの血中濃度が上昇する。



(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 トリウムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、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。
リチウム製剤 炭酸リチウム	他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル水和物)との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中のリチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
アドレナリン作動性ニューロン遮断薬 グアネチジン硫酸塩	降圧作用が増強されるおそれがある。	両剤の降圧作用による。
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがある。	両剤の降圧作用による。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱されるおそれがある。	本剤は二次的にプロスタグランジン(特にE ₂ 、I ₂ 等)を増加させて血管を拡張、腎からの水、電解質の排泄を増加させる。非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎のプロスタグランジン合成を阻害することにより、本剤に拮抗すると考えられている。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 血管浮腫 呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。このような場合には、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリンの皮下注射、気道確保など適切な処置を行うこと。また、腹痛を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 高カリウム血症 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) 天疱瘡様症状 天疱瘡様症状があらわれることがあるので、紅斑、水疱、痒疹、発熱、粘膜疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 汎血球減少、無顆粒球症 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、汎血球減少、無顆粒球症が報告されている。
- 2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、急性腎不全、ネフローゼ症候群が報告されている。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒疹、蕁麻疹
血液 ^{注2)}	貧血、白血球減少、好酸球増多、血小板減少
精神神経系	めまい、頭痛・頭重、眠気
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢、腹痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常
循環器	動悸、低血圧
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇
その他	咳嗽、咽頭不快感、CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、嘔声、胸部不快感、口渴、顔面潮紅、倦怠感、味覚異常、浮腫、抗核抗体の陽性例、低血糖

注1) 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5 高齢者への投与

低用量(例えば1mg)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)]

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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)

9 その他の注意

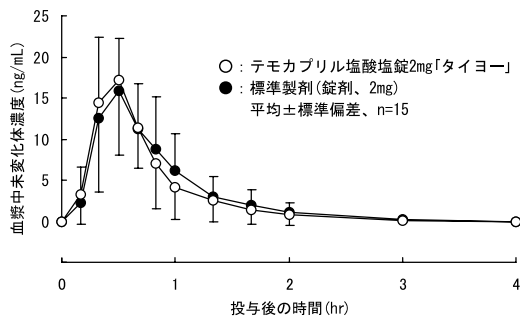
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいつとの報告がある。

【薬物動態】

1 生物学的同等性試験

- テモカプリル塩酸塩錠1mg「タイヨー」¹⁾
 テモカプリル塩酸塩錠1mg「タイヨー」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。
- テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」²⁾
 テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩として2mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体及び活性代謝物(テモカプリラート)濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

○未変化体

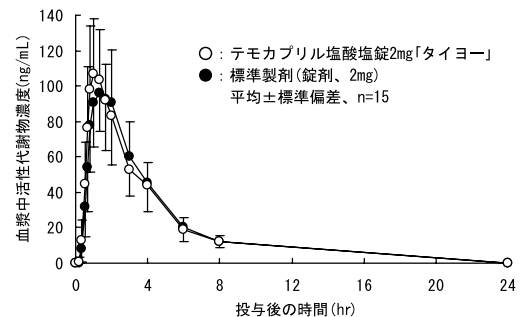


薬物動態パラメータ(未変化体) (平均±標準偏差, n=15)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」	2	11.8±4.1	19.7±5.5	0.45±0.12	0.38±0.21
標準製剤(錠剤, 2mg)	2	12.5±3.3	19.4±7.2	0.54±0.20	0.44±0.45

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

○活性代謝物



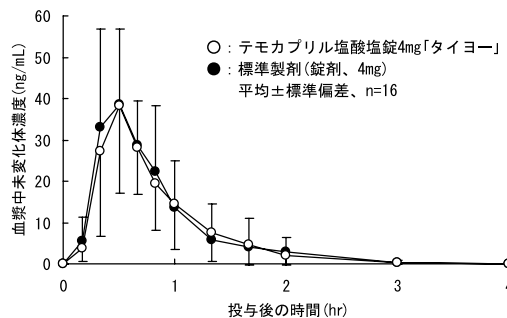
薬物動態パラメータ(活性代謝物) (平均±標準偏差, n=15)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」	2	454.4±119.9	118.5±30.9	1.13±0.36	2.59±1.54
標準製剤(錠剤, 2mg)	2	453.9±114.0	108.1±22.4	1.33±0.41	2.41±1.44

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

- テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」³⁾
 テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩として4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体及び活性代謝物(テモカプリラート)濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

○未変化体

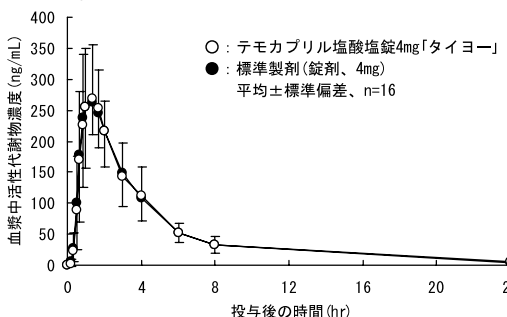


薬物動態パラメータ(未変化体) (平均±標準偏差, n=16)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」	4	28.7±10.4	44.6±16.3	0.60±0.27	0.42±0.14
標準製剤(錠剤, 4mg)	4	30.3±12.7	45.6±18.4	0.52±0.19	0.44±0.15

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

○活性代謝物



薬物動態パラメータ(活性代謝物) (平均±標準偏差, n=16)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」	4	1228.2±334.6	301.5±82.0	1.38±0.54	5.63±1.58
標準製剤(錠剤, 4mg)	4	1216.0±316.0	302.5±71.4	1.27±0.42	5.25±1.61

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

2 溶性性⁴⁾

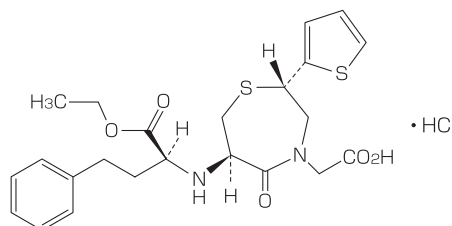
本剤の溶性性は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

※※【薬効薬理】⁵⁾

テモカプリル塩酸塩はプロドラッグであり、経口投与後体内活性代謝物テモカプリラートとなりこれがアンギオテンシン変換酵素を阻害する。これにより生理活性のないアンギオテンシンIから強い血圧上昇作用を有するアンギオテンシンIIへの変化が阻害されるので血圧が下がる。

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：テモカプリル塩酸塩(Temocapril hydrochloride)
- ※※化学名：2-[(2S,6R)-6-[[[1(S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-thiazepin-4(5H)-yl]acetic acid monohydrochloride
- 分子式：C₂₃H₂₈N₂O₅S₂·HCl
- 分子量：513.07
- ※※性状：テモカプリル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
- ※※構造式：



【取扱い上の注意】⁶⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、テモカプリル塩酸塩錠1mg「タイヨー」、テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」及びテモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包 装】

- テモカプリル塩酸塩錠1mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)
- ※※●テモカプリル塩酸塩錠2mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)
- テモカプリル塩酸塩錠4mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) テバ製薬株式会社資料(生物学的同等性試験)
- ※2) 矢ヶ崎等：診療と新薬, **46**(4), 369, 2009
- ※3) 矢ヶ崎等：ibid., **46**(4), 377, 2009
- 4) テバ製薬株式会社資料(溶出試験)
- ※※5) 第十六改正日本薬局方解説書
- 6) テバ製薬株式会社資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
テバ製薬株式会社 DIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

※※製造販売元

テバ製薬株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号