2023 年 7 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号
872144

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

カプトプリル製剤

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 12.5mg・25mg, Fine Granules 5%

剤形	カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg：錠剤（割線入り素錠） 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 カプトリル錠 25mg：1 錠中カプトプリル（日局）25mg カプトリル細粒 5%：細粒 1g 中カプトプリル（日局）50.0mg		
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・ 販売開始年月日		カプトリル錠 12.5mg カプトリル錠 25mg	カプトリル細粒 5%
	製造販売承認年月日	1982 年 10 月 7 日	2008 年 9 月 4 日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	1983 年 2 月 3 日	2008 年 12 月 19 日 （販売名変更による）
	販売開始年月日	1983 年 2 月 3 日	1983 年 2 月 3 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/		

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6. RMPの概要……2

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名……3
2. 一般名……3
3. 構造式又は示性式……3
4. 分子式及び分子量……3
5. 化学名(命名法)又は本質……3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……5
3. 有効成分の確認試験法，定量法……5

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形……6
2. 製剤の組成……7
3. 添付溶解液の組成及び容量……7
4. 力価……7
5. 混入する可能性のある夾雑物……7
6. 製剤の各種条件下における安定性……8
7. 調製法及び溶解後の安定性……11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……11
9. 溶出性……11
10. 容器・包装……11
11. 別途提供される資材類……12
12. その他……12

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……13
2. 効能又は効果に関連する注意……13
3. 用法及び用量……13
4. 用法及び用量に関連する注意……13
5. 臨床成績……13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……17
2. 薬理作用……17

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……18
2. 薬物速度論的パラメータ……21
3. 母集団(ポピュレーション)解析……22
4. 吸収……22
5. 分布……23
6. 代謝……25
7. 排泄……26
8. トランスポーターに関する情報……28
9. 透析等による除去率……28
10. 特定の背景を有する患者……28
11. その他……29

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……30
2. 禁忌内容とその理由……30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……31
5. 重要な基本的注意とその理由……31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……32
7. 相互作用……36
8. 副作用……40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……41
10. 過量投与……41
11. 適用上の注意……42
12. その他の注意……42

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ……43
2. 毒性試験 ……48

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ……52
2. 有効期間 ……52
3. 包装状態での貯法 ……52
4. 取扱い上の注意 ……52
5. 患者向け資材 ……52
6. 同一成分・同効薬 ……52
7. 国際誕生年月日 ……52
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日 ……52
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……53
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ……53
11. 再審査期間 ……53
12. 投薬期間制限に関する情報 ……53
13. 各種コード ……53
14. 保険給付上の注意 ……53

XI. 文献

1. 引用文献 ……54
2. その他の参考文献 ……55

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ……56
2. 海外における臨床支援情報 ……56

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……57
2. その他の関連資料 ……57

略　語　表

なし（個別に各項目において解説する。）

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い出すことに成功し、さらにその構造活性相関につき斬新な発想に基づく、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 月に承認を取得し、1983 年 2 月に発売された。その後、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。

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

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。（「**Ⅴ. 治療に関する項目**」参照）

(2) 薬理作用

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。（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」参照）

(3) 薬物動態

1) 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。（「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」参照）

2) 休薬・中止によるリバウンド現象もほとんどみられない。（「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」参照）

(4) 安全性

重大な副作用として、血管浮腫、汎血球減少、無顆粒球症、急性腎障害、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（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、錯乱、膵炎が報告されている。（「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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® Tablets12.5mg

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）

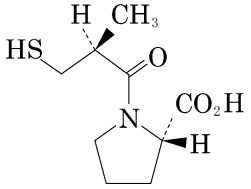
(2) 洋名（命名法）

Captopril（JAN、INN）

(3) ステム(stem)

-pril：アンジオテンシン変換酵素阻害薬

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）又は本質

(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

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）	溶解度表現
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	〃
ジクロルエタン	6.9	〃
水	11	やや溶けやすい
酢酸エチル	26	〃
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

相対湿度 75%、40℃、6 ヵ月放置で重量増加はみられず、吸湿性は認められなかった。

(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）

(7) その他の主な示性値

施光度：〔α〕$^{25}_{D}$：－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

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">室温</td><td>36 ヵ月</td><td>密栓</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">40℃</td><td>6 ヵ月</td><td rowspan="3">密栓</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">50℃</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">60℃</td><td>4 週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">40℃</td><td>31%RH</td><td rowspan="3">6 ヵ月</td><td rowspan="3">曝気</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>53%RH</td><td>ジスルフィド体含量増加を認めたが、
変動は規格内であった。</td></tr>
<tr><td>75%RH</td><td>ジスルフィド体含量増加を認めたが、
変動は規格内であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">室内散光</td><td>60 万 Lux・hr</td><td>―</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">フェードメータ照射</td><td>24 時間</td><td>―</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状、確認試験、融点、旋光度、純度試験、TLC、乾燥減量、強熱残分、含量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

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）

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

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg：素錠

カプトリル細粒 5%：細粒

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	有効成分	剤　形	色	外　形		
				直径（mm）	厚さ（mm）	質量（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			
				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			
				7.0	2.2	120
カプトリル細粒 5%	細粒 1g 中カプトプリル（日局）50.0mg	細粒（芳香・甘味）	白色	—		

(3) 識別コード

	カプトリル錠 12.5mg	カプトリル錠 25mg
識別コード	NF275	NF276
表示部位	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 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

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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
カプトリル錠 12.5mg	1 錠中カプトプリル（日局）12.5mg	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、部分アルファー化デンプン、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
カプトリル錠 25mg	1 錠中カプトプリル（日局）25.0mg	
カプトリル細粒 5%	細粒 1g 中カプトプリル（日局）50.0mg	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、エチルバニリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

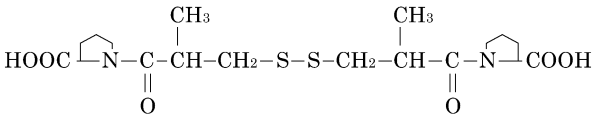
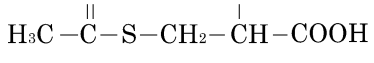
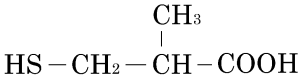
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ジスルフィド体	 1-1'-〔dithiobis-(D-2-methyl-1-oxopropane-3,1-diyl)〕bis(L-proline)(S,S,S,S)
AMPA	 3-acetylthio-2-D-methylpropanoic acid
MMPA	 3-mercapto-2-methylpropanoic acid

Ⅳ. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

カプトリル錠 12.5mg

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、乾燥減量、純度試験（ジスルフィド体）、TLC、含量

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td rowspan="3">40℃</td><td>31%RH</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td rowspan="3">曝気</td><td>ジスルフィド体増加により規格外となった。</td></tr>
<tr><td>53%RH</td><td>ジスルフィド体増加、含量低下により
規格外となった。</td></tr>
<tr><td>75%RH</td><td>4 週間</td><td>わずかに膨潤、ジスルフィド体増加、
含量低下により規格外となった。</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td rowspan="3">75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td rowspan="2">PTP＋アルミピロー
（乾燥剤）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>50℃</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>6 ヵ月</td><td>瓶（密栓・乾燥剤）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">フェード
メーター照射</td><td>24 時間</td><td>PTP</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">室内散光</td><td>60 万 Lux・hr</td><td>PTP</td><td>規格内</td></tr>
</table>

カプトリル錠 25mg

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、乾燥減量、純度試験（ジスルフィド体）、TLC、含量

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td rowspan="3">40℃</td><td>31%RH</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td rowspan="3">曝気</td><td>ジスルフィド体増加により規格外となった。</td></tr>
<tr><td>53%RH</td><td>ジスルフィド体増加、含量低下により
規格外となった。</td></tr>
<tr><td>75%RH</td><td>4 週間</td><td>わずかに膨潤、ジスルフィド体増加、
含量低下により規格外となった。</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td rowspan="3">75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td rowspan="2">PTP＋アルミピロー
（乾燥剤）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>50℃</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>6 ヵ月</td><td>瓶（密栓・乾燥剤）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">フェード
メーター照射</td><td>24 時間</td><td>PTP</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">室内散光</td><td>60 万 Lux・hr</td><td>PTP</td><td>規格内</td></tr>
</table>

カプトリル細粒 5%

試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、純度試験（ジスルフィド体）、TLC、含量

保存条件		保存期間	保存形態	結　　果
40℃	31%RH	6 ヵ月	曝気	わずかに芳香、ジスルフィド体増加により規格外となった。
	53%RH			わずかに芳香、ジスルフィド体増加、含量低下により規格外となった。
	75%RH	4 週間		一部固化、ジスルフィド体増加、含量低下により規格外となった。
40℃	75%RH	6 ヵ月	瓶（密栓・乾燥剤）	規格内
50℃		3 ヵ月		規格内
フェードメーター照射		24 時間	ポリプロピレン袋	規格内
室内散光		60 万 Lux・hr	ポリプロピレン袋	規格内

(2)長期保存試験

カプトリル錠 12.5mg

試験項目：外観、におい、純度試験（ジスルフィド体）、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
25℃、60%RH	48 ヵ月	PTP・アルミピロー・函	規格内
		瓶・函	規格内

カプトリル錠 25mg

試験項目：外観、におい、純度試験（ジスルフィド体）、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
25℃、60%RH	48 ヵ月	PTP・アルミピロー・函	規格内
		瓶・函	規格内

カプトリル細粒 5%

試験項目：性状、確認試験、粒度、純度（ジスルフィド体）、TLC、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
25℃、60%RH	36 ヵ月	瓶・函	規格内

＜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ヵ月	白色の 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ヵ月	白色の 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 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 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ヵ月	白色の 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ヵ月	白色の 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 割線入り素錠	2%低下	5	6（5～7）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XⅢ.1.カプトリル細粒 5%の配合変化」参照

9. 溶出性

カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg

（方法）局外規 溶出試験法第 2 法により試験を行う。

条件：回転数　毎分 50 回転

試験液　水 900mL

（結果）30 分間の溶出率が 75%以上に適合する。

カプトリル細粒 5%

（方法）局外規 溶出試験法第 2 法により試験を行う。

条件：回転数　毎分 50 回転

試験液　水 900mL

（結果）15 分間の溶出率が 85%以上に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈錠 12.5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

500 錠［10 錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

1000 錠［10 錠（PTP）×100、乾燥剤入り］

1000 錠［ガラス瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈錠 25mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

500 錠［10 錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

500 錠［ガラス瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈細粒 5%〉

100g［ガラス瓶（褐色）、バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

錠剤　PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
　　瓶　：透明ガラス瓶、ブリキキャップ
細粒　瓶　：褐色ガラス瓶、金属キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人に 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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、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。

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。

(3) 用量反応探索試験

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、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)]。

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。

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

①国内第Ⅱ相試験

軽症・中等症本態性高血圧患者 74 例を対象に、12 週間カプトプリル錠を単独投与（1 回 37.5～50mg/日、1 日 3 回）した結果、除外例 22 例を除く降圧率（下降例数[#1)]/評価例数）は、67.3%（35/52 例）であった。副作用発現頻度は、自他覚症状が 12.2%（9/74 例）であり、臨床検査値異常は認められなかった。主な自他覚症状の副作用は、発疹又はそう痒 2.7%（2/74 例）であった。軽症・中等症本態性高血圧患者 27 例を対象に、12 週間カプトプリル錠（1 回 37.5～50mg/日、1 日 3 回）をチアジド系利尿降圧剤と併用投与した結果、除外例 2 例を除く降圧率（下降例数[#1)]/評価例数）は、80.0%（20/25 例）であった。副作用（自他覚症状）の発現頻度は 11.1%（3/27 例）であり、発疹及びそう痒、腹痛、吐気が各 3.7%（1/27 例）であった。臨床検査値異常は認められなかった [1)]。

#1）下降：平均血圧（−13mmHg 以上）を満たす場合

②国内第Ⅲ相試験（プロプラノロールを対照とした二重盲検比較試験）

軽症・中等症本態性高血圧患者 349 例を対象に、12 週間カプトプリル錠 1 回 12.5mg、25mg、37.5mg（カプトプリル群）又はプロプラノロール錠 1 回 20mg、30mg、40mg（プロプラノロール群）を 1 日 3 回[#1)]、経口投与した結果、除外例 25 例を除く降圧率（下降例数[#2)]/評価例数）は、カプトプリル群で 63%（99/157 例）、プロプラノロール群で 49%（81/167 例）であり、両群間に有意差を認めた。

カプトプリル群における副作用（自他覚症状）の発現頻度は 4%（6/157 例）であり、発疹 2%（3/157 例）、そう痒 1%（2/157 例）であった。臨床検査値異常は 3%（4/157 例）に認められた [2)]。

#1）カプトプリル群は 1 日 2 回投与を含む[注)]

#2）下降：平均血圧（−13mmHg 以上）を満たす場合、あるいは下降傾向[#3)] であっても 150/90mmHg 未満に降圧した場合

#3）下降傾向：平均血圧（−7mmHg 以上）を満たす場合

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） 安全性試験

一般臨床試験

長期（1 年以上）投与例の血圧推移

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）にみられ、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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1） 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1） 国内第Ⅲ相試験（ヒドララジンを対照とした無作為化比較試験）

重症高血圧症患者を対象にカプトプリル 37.5mg～150mg/日（カプトプリル群）とヒドララジン 60mg～200mg/日（ヒドララジン群）による無作為化比較試験を実施した結果、有用率はカプトプリル群で 87%（74/85 例）、ヒドララジン群で 43%（35/81 例）と本剤の有用性が認められた。

カプトプリル群において副作用は 5.9%（5/85 例）に発現し、発疹・そう痒が 3.5%（3/85 例）と最も多く認められた[3)]。

2） 一般臨床試験

カプトプリルの一般臨床試験は 39 施設、総症例 1,013 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。臨床試験成績の概要は次の如くである[1,4~12)]。

①疾患別臨床効果

軽・中等症の本態性高血圧症で 67.5%（361/603 例）、重症本態性高血圧症で 86.7%（85/98 例）、悪性高血圧で 90.2%（46/51 例）、腎性高血圧症で 80.1%（113/145 例）、腎血管性高

血圧症等で 79.0%（83/105 例）、その他の高血圧症で 54.5%（6/11 例）とすぐれた有効率が得られた。

副作用は 13.5%（137/1,013 例）にみられ、主な副作用は発疹（4.2%）、そう痒（3.7%）、発熱（1.0%）、めまい（0.9%）、下痢・腹痛（0.8%）、ふらつき（0.7%）、味覚異常（0.7%）であった。

カプトプリル単独投与、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 剤等多剤併用が多く、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、血管拡張剤等が使用された。

③1 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、通常用量で満足な降圧効果が得られた。

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位･作用機序

カプトプリルは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て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（IC_{50} 値）は 23nM であった。阻害様式は競合的であり、阻害定数（Ki 値）は 1.7nM であった [13]。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（ED_{50}：0.17mg/kg）[14]。

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 [15]。

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 [17]。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 [16]。

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 [17]。

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 [18]。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 [16,19]。

(3) 作用発現時間･持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

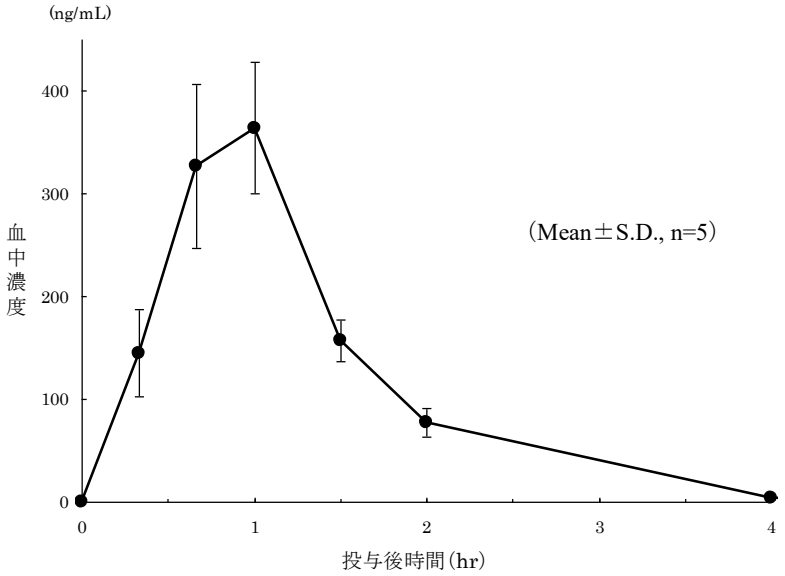
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討

①単回投与

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 [20]。



カプトリル 50mg 投与（食間）後の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)	$AUC_{0-\infty}$ (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±S.E., n=5)

Ka ：吸収速度定数
Kel ：排泄速度定数
$t_{1/2}$ ：生物学的半減期
C_{max} ：最高血中濃度
T_{max} ：最高血中濃度到達時間
Lag ：Lag Time
AUC：血中濃度曲線下面積値

＜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の血中総放射能に対する T_{max} は 1.05±0.08 時間（Mean±S.E.）、C_{max} は 1.58±0.09 μg/mL（Mean±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±0.076 μg/mL であった [21]。

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、未変化体カプトプリル（全血）の T_{max} は 1.0±0.1 hr（Mean±S.E.）、C_{max} は 803±67 ng/mL （Mean±S.E.）であり、血漿中の未変化体と代謝物の合計は T_{max} が 1.4±0.2 hr（Mean±S.E.）、C_{max} が 3448±196 ng /mL（Mean±S.E.）であった [22]。

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 [23]。

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 $AUC_{0\text{-}3}$ にも有意な差は認められなかった [24]。

条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}3}$ (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

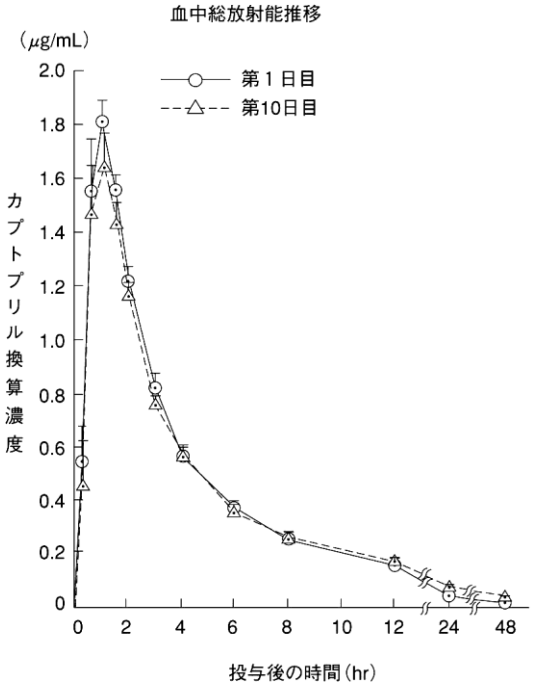
（Mean±S.E., n=10）

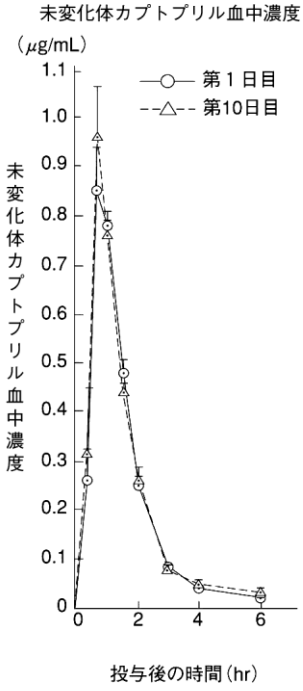
③連続投与による検討

＜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 ^{14}C-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 ^{14}C-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みられず、C_{max}、T_{max} 並びに $AUC_{0\text{-}48}$ には有意差は認められなかった [25)]。

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}（μg/mL） T_{max}（hr） $AUC_{0\text{-}48}$（μg･hr/mL）	1.87±0.13 0.94±0.06 8.80±0.46	1.67±0.14 0.94±0.06 8.80±0.70	p＞0.05 〃 〃
未変化体	C_{max}（μg/mL） T_{max}（hr） $AUC_{0\text{-}6}$（μg･hr/mL）	0.89±0.07 0.72±0.06 1.29±0.06	0.93±0.10 0.77±0.07 1.32±0.08	〃 〃 〃
SQ　14551 （ジスルフィド体）	C_{max}（μg/mL） T_{max}（hr） $AUC_{0\text{-}6}$（μg･hr/mL）	0.039±0.006 1.17±0.11 0.071±0.008	0.056±0.012 1.25±0.17 0.096±0.018	〃 〃 〃

（Mean±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±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（Mean±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±0.0mg/dL（Mean±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。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、薬理学的半減期 $t_{1/2}$ は有意に延長した。また、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 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[26]。

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、未変化体の T_{max} は 1.1±0.3 hr（Mean±S.E.）、C_{max} は 387±75 ng/mL（Mean±S.E.）であり、未変化体と代謝物の合計の T_{max} は 3.5±0.6 hr（Mean±S.E.）、C_{max} は 2777±429 ng/mL（Mean±S.E.）であった[27]。

(3) 中毒域

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

「Ⅷ.10.過量投与」参照

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ.1.(2) 2)高血圧症患者における検討 ②食事の影響」参照

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

Ka＝5.0±0.3hr^{-1}（健康成人 5 例、本剤食間 1 回 50mg 経口投与、Mean±S.E.）[20]

(3) 消失速度定数

Ke＝1.6±0.1hr^{-1}（健康成人 5 例、本剤食間 1 回 50mg 経口投与、Mean±S.E.）[20]

(4) 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）[28]

(5) 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）[28]

(6) その他

AUC：510±90ng・hr/mL（健康成人 5 例、本剤食間 1 回 50mg 経口投与、Mean±S.E.）[20]

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(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 ^{14}C-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[28]。

(2)吸収部位

該当資料なし

＜参考：ラット＞

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。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、ネコ＞

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[29]。

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 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、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[30]。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

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[29]。

(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±140.6ng/mL（n=12、Mean±S.E.）、T_{max} は 1.1±0.2 時間、$AUC_{0\text{-}8}$ は 1067.2ng・hr/mL、母乳中 C_{max} は 4.7±0.7ng/mL（n=11、Mean±S.E.）、T_{max} は 3.8±0.6 時間、$AUC_{0\text{-}8}$ は 22.9ng・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、$AUC_{0\text{-}8}$ はおよそ 3/100 であった[31]。

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：ラット＞

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 1.70μg/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[29]。

(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：イヌ、ラット＞

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、肝がこれについで高い分布を示した。一方、胸腺、心筋、膵、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。

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[29]。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

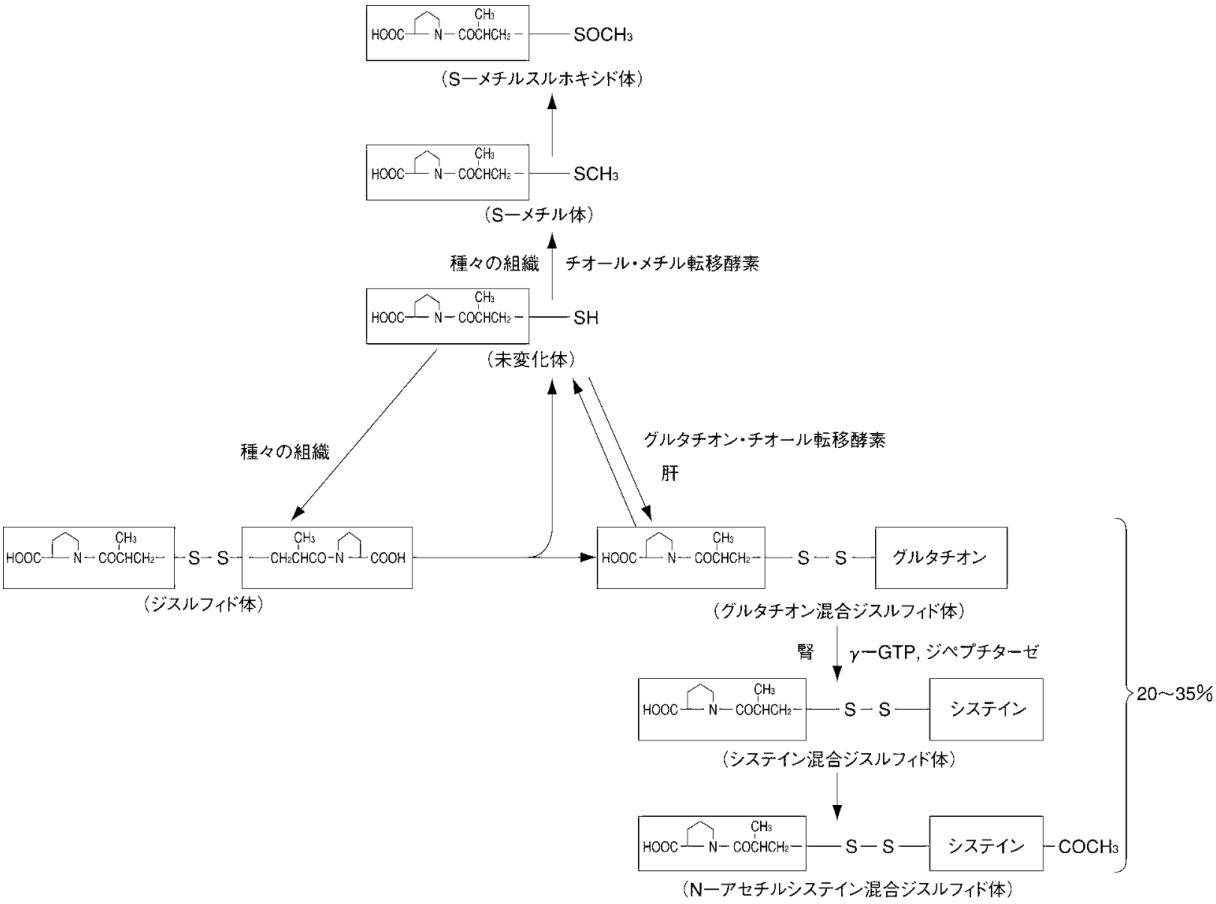
1 回 5mg 経口投与後 0.5 時間及び 2 時間の採取血漿につき、限外濾過法により蛋白結合率を測定した結果、0.5 時間後では 23.0±1.4%、2 時間後では 30.6±1.9%であった[32]。

6. 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[33]。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。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種,寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

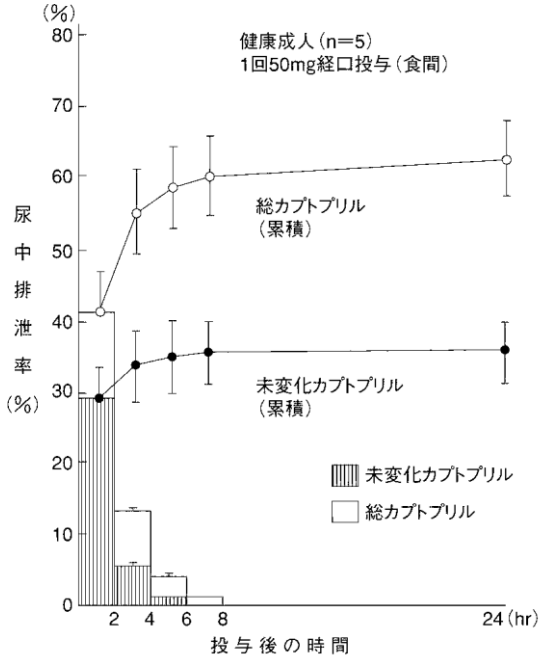
活性なし

7. 排泄

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、次図に示すとおりで、投与後 24 時間まで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 [20]。



＜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 [21]。

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[23]。

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 ^{14}C-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 ^{14}C-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みられず、また排泄量にも有意な変化は認められなかった[25]。

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。

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[26]。

＜参考：ラット、イヌ、サル＞

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			
系統		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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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[27]。

（「Ⅷ.10.過量投与」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[34]。

(3)直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者」参照

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）［高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。］

2.3 デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者［10.1 参照］

2.4 アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析施行中の患者［10.1 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.6 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［10.1 参照］

解説：2.1 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。

2.2 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。

2.3 ACE 阻害剤投与中にデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートによる免疫吸着療法を実施した直後に、アナフィラキシーを発現したとの報告がある [35,36]。その機序としては、陰性に荷電しているデキストラン硫酸セルロースにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増加、さらに ACE 阻害剤によるブラジキニン代謝抑制も加わり、ブラジキニンの蓄積が生じるためと考えられている [37]。

2.4 アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた透析中にアナフィラキシー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）に基づく］

2.5 妊婦への投与に関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）に基づく］

2.6 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）[38,39]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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

8.3 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、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：8.1 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。

8.2 本剤投与に伴う急激な血圧低下を避けるための注意事項で、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[40]。

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、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。［11.1.4 参照］

9.1.3 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。［11.1.2 参照］

9.1.4 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。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。白血球数の急激な減少あるいは 4,000/mm^3 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/mm^3 未満を示す場合には投与を中止すること。［10.2、11.1.2 参照］

9.1.5 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者

消化器症状が発現することがある。

9.1.6 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。

9.1.7 光線過敏症の既往歴のある患者

発疹等の皮膚症状が発現することがある。

9.1.8 重症の高血圧症患者

少量より投与を開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

9.1.9 厳重な減塩療法中の患者

少量より投与を開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

解説：9.1.1 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）に基づく］

9.1.2 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）に基づく］

9.1.4 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事からも定期的なチェックが必要である。

9.1.8 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。

9.1.9 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。［16.6.1 参照］

9.2.2 腎障害のある患者

(1) 少量より投与を開始するなど特に注意すること。

(2) 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。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。

(3) 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。白血球数の急激な減少あるいは 4,000/mm^3 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/mm^3 未満を示す場合には投与を中止すること。

9.2.3 腎疾患の既往歴のある患者

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。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。

9.2.4 血液透析中の患者

少量より投与を開始し、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。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

解説：9.2.2 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ので注意を記載した。

9.2.3 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。

9.2.4 本剤投与に伴う急激な血圧低下を避けるための注意事項で、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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

黄疸等の副作用が発現することがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されず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受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている[41, 42]。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。［9.5 参照］

（1）本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。
本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。

（2）次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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。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。［2.5、9.4.1 参照］

解説：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[43]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量より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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行 リポソーバー®、イムソーバ TR®、セルソーバ® ［2.3 参照］	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 ［2.4 参照］	アナフィラキシーを発現することがある。	陰性に荷電した AN69®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。
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） ［2.6、11.1.4 参照］	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

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）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）に基づく］

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[35,36]。

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

国内で他の 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）に基づく］

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがあるので、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。 危険因子:特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ［11.1.4 参照］	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 ［11.1.4 参照］	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。
免疫抑制剤 ［9.1.4、11.1.2 参照］	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。白血球数の急激な減少あるいは 4,000/mm^3 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/mm^3 未満を示す場合には投与を中止すること。	免疫異常のある患者では好中球減少症、無顆粒球症等の副作用があらわれやすい。

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能低下の可能性がある。

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。

アリスキレンフマル酸塩

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。

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 PGE_2 量に有意差がみられ、インドメタシンとの併用で本剤の薬効が減弱した[44]。

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[45]。

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）」にカリジノナゲーゼ製剤を追記し、注意を喚起することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **血管浮腫**（頻度不明）

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

11.1.2 **汎血球減少、無顆粒球症**（いずれも頻度不明）

［9.1.3、9.1.4、9.2.2、10.2 参照］

11.1.3 **急性腎障害、ネフローゼ症候群**（いずれも頻度不明）

11.1.4 **高カリウム血症**（頻度不明）

［9.1.2、10.1、10.2 参照］

11.1.5 **天疱瘡様症状**（頻度不明）

11.1.6 **狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止**（いずれも頻度不明）

11.1.7 **アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.8 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎**（いずれも頻度不明）

11.1.9 **錯乱**（頻度不明）

11.1.10 **膵炎**（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満[注1)]	0.1%未満[注1)]	頻度不明
血液	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	発疹[注2)]、そう痒	蕁麻疹、光線過敏症	—
味覚[注3)]	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	—

	0.1～1%未満[注1)]	0.1%未満[注1)]	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 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、嗄声、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）発現頻度は使用成績調査を含む。

注 2）発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。

注 3）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）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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 5,952μg/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、10μg/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[46)]。

13.2 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[47)]。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理 [48, 49]

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
一般行動及び中枢神経系に及ぼす影響	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った。
	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・循環器・自律神経系に及ぼす影響	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）	*in vitro*	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）	*in vitro*	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った。
	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。

<table>
<tr><th colspan="2">項　　目
（実験方法）</th><th>動　　物
（系統、性、
1 群匹数）</th><th>投与経路</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td rowspan="3">平滑筋に及ぼす影響</td><td>生体内平滑筋に及ぼす影響
妊娠子宮運動
（Trendelenburg 法）</td><td>ラット
（WI、♀10）</td><td>静脈内</td><td>1、10、100</td><td>100mg/kg まで妊娠子宮運動に影響がみられなかった。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>ウサギ
モルモット
ラット</td><td>in vitro</td><td>10^{-6}、
10^{-5}、
10^{-4}　g/mL</td><td>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>
<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>
<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>
</table>
－；影響なし　→；弛緩傾向</td></tr>
<tr><td>ii）鎮痙作用</td><td>ウサギ
モルモット
ラット</td><td>in vitro</td><td>10^{-6}、
10^{-5}、
10^{-4}　g/mL</td><td>10^{-4}g/mL まで鎮痙作用がみられなかった。
<table>
<tr><th>実施項目</th><th colspan="5"></th></tr>
<tr><th>動物及び臓器
agonist</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>
<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>PGE_1</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>$PGF_{2\alpha}$</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>
<tr><td></td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="3">消化器系に及ぼす影響</td><td>胃液分泌に及ぼす影響
（Shay ラット法）</td><td>ラット
（Donryu、♂5）</td><td>静脈内</td><td>1、10、100</td><td>100mg/kg まで胃液分泌に影響がみられなかった。</td></tr>
<tr><td>排便時間に及ぼす影響
（$BaSO_4$ 法）</td><td>マウス
（DDY、♂5）</td><td>経　口</td><td>10、30、100
300、1000</td><td>1000mg/kg まで排便時間に影響がみられなかった。</td></tr>
<tr><td>糞潜血検査</td><td>サル
（カニクイザル
♂1～2、♀1～2）</td><td>経　口
（13
週）</td><td>50、150、
300</td><td>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）。</td></tr>
</table>

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－筋標本に及ぼす影響	ウサギ（座骨神経－腓腹筋）	静脈内	100	100mg/kg では神経－筋伝達に影響がみられなかった。
泌尿器系に及ぼす影響	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。
		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） イヌ（ビーグル） サル(アカゲザル)	経口（2 年） 経口（1 年） 経口（1 年）	50、150、1350（ラット） 50、100、200（イヌ） 50、150、450（サル）	尿検査項目に異常はみられなかった。
	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
各種病態に及ぼす影響	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。

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）	*in vitro*	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）*in vitro*	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 *in vitro* 血小板凝集に対し、促進も抑制も示さなかった。
	b）*ex vivo*	ラット（SD、♂5～6）	経　口	10、100、1000	1000mg/kg まで *ex vivo* 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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [50]

LD_{50} 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 10～30mg/kg の中間にあるものと判断された [51]。

（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偏平化が認められた。

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。

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 ヵ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 [52]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

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。

（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。

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。

(6) 局所刺激性試験

（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。

(7) 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。

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。

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。

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

錠　：4 年

細粒：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：カプトリル-R カプセル 18.75mg 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

7. 国際誕生年月日

1980 年 4 月 15 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

カプトリル錠 12.5mg、カプトリル錠 25mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カプトリル錠 12.5mg	1982年10月7日	15700AMZ01134	1983年2月3日	1983年2月3日
カプトリル錠 25mg	1982年10月7日	15700AMZ01135		
製造販売承認承継 2020年9月1日	—	—	—	—

カプトリル細粒 5%

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 カプトリル細粒	1982年10月7日	15700AMZ1136	1983年2月3日	1983年2月3日
販売名変更 カプトリル細粒 5%	2008年9月4日 （販売名変更による）	22000AMX01918	2008年12月19日 （販売名変更による）	2008年12月 （販売名変更による）
製造販売承認承継 2020年9月1日	—	—	—	—

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：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

11. 再審査期間

6 年（1982 年 9 月 21 日～1989 年 9 月 20 日、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
カプトリル錠 12.5mg	2144001F1020	2144001F1020	102782203	612140074
カプトリル錠 25mg	2144001F2026	2144001F2026	102798303	612140075
カプトリル細粒 5%	2144001C1074	2144001C1074	102779202	620008603

14. 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) 清水完悦ほか：脈波. 1980;10(1):47-53
6) 猿田享男ほか：薬理と治療. 1981;9(10):4131-4146
7) 小口寿夫ほか：薬理と治療. 1981;9(10):4199-4209
8) 内田健三ほか：新薬と臨牀. 1981;30(11):1895-1906
9) 松田公志ほか：泌尿器科紀要. 1980;26(1):63-69
10) 圓山アンナほか：日本内科学会雑誌. 1980;69(5):541-547
11) 荻原俊男ほか：日本内分泌学会雑誌. 1980;56(10):1484-1496
12) 村上英紀ほか：薬理と治療. 1981;9(10):4147-4154
13) Cushman DW, et al.：Prog Cardiovasc Dis. 1978;21(3):176-182（PMID：214817）
14) Rubin B, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1978;204(2):271-280（PMID：202692）
15) Laffan RJ, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1978;204(2):281-288（PMID：202693）
16) Rubin B, et al.：Eur J Pharmacol. 1978;51(4):377-388（PMID：213296）
17) Koike H, et al.：Hypertension. 1980;2(3):299-303（PMID：6248462）
18) Antonaccio MJ, et al.：Jpn J Pharmacol. 1979;29(2):285-294（PMID：231700）
19) Horovitz ZP, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1979;7(Suppl 2):243S-248S（PMID：465290）
20) 社内資料：カプトプリルの健康成人における体内動態に関する資料
21) Kripalani KJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1980;27(5):636-641（PMID：6989546）
22) Creasey WA, et al.：J Clin Pharmacol. 1986;26(4):264-268（PMID：3517077）
23) 宮崎直道ほか：日本腎臓学会誌. 1982;24(4):421-428
24) Izumi Y, et al.：Tohoku J Exp Med. 1983;139(3):279-286（PMID：6304936）
25) Duchin KL, et al.：Clin Pharmacokinet. 1988;14(4)241-259（PMID：3292102）
26) 平方秀樹ほか：日本腎臓学会誌. 1981;23(10):1389-1396
27) Fujimura A, et al.：Nephron. 1986;44(4):324-328（PMID：3025754）
28) Duchin KL, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1982;31(4):452-458（PMID：7037265）
29) 江角凱夫ほか：基礎と臨床. 1981;15(10):4731-4745
30) Vollmer RR and Boccagno JA：Eur J Pharmacol. 1977;45(2):117-125（PMID：198216）
31) Devlin RG and Fleiss PM：J Clin Pharmacol. 1981;21(2):110-113（PMID：7014657）
32) McKinstry DN, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1978;23(1):121-122
33) Drummer OH and Jarrott B：Med Res Rev. 1986;6(1):75-97（PMID：3005787）
34) Romankiewicz JA, et al.：Drugs. 1983;25(1):6-40（PMID：6218982）
35) 田沼厚人ほか：日本腎臓学会誌. 2002;44(6):649

36) 大河原晋ほか：集中治療. 1995;7(別冊号):S103-S104
37) Olbricht CJ, et al.：Lancet. 1992;340(8824):908-909（PMID：1357312）
38) Parving, H.H. et al.：J.Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Feb (Epub ahead of print)
39) Parving, H. et al.：Nephrol.Dial.Transplant. 2009;24(5):1663-1671（PMID：19145003）
40) Coriat P, et al.：Anesthesiology. 1994;81(2):299-307（PMID：8053578）
41) 阿部真也　他：周産期医学. 2017；47：1353-1355
42) 齊藤大祐　他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
43) Cooper WO, et al.：N Engl J Med. 2006;354(23):2443-2451（PMID：16760444）
44) Witzgall H, et al.：Clin Sci. 1982;62(6):611-615（PMID：7044652）
45) Allon M, et al.：Am J Physiol. 1990;259(2 Part2):F233-F238（PMID：2201204）
46) Augenstein WL, et al.：JAMA. 1988;259(22):3302-3305（PMID：3286910）
47) Physicians' Desk Reference 49th ed. 1995;710-714
48) 堀部眞廣ほか：東京医科大学雑誌. 1981;39(6):1109-1118
49) Nakano T and Taira N：Jpn J Pharmacol. 1979;29(4):563-571（PMID：231702）
50) 今井　清ほか：J Toxicol Sci. 1981;6(Suppl 2):179-188（PMID：6279882）
51) 今井　清ほか：J Toxicol Sci. 1981;6(Suppl 2):189-214（PMID：6279883）
52) 橋本虎六ほか：J Toxicol Sci. 1981;6(Suppl 2):215-246（PMID：6279884）

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部

TEL　06-6941-0306

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部

TEL　06-6941-0306

2. その他の関連資料

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：外観、吸湿度及びカプトプリル含量

第 2 次：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	
－	変化なし	変化なし	変化なし	
±	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
＋	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
+++	同（程度大）	不快臭	同（程度大）	同（程度大）
++++			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。

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） 1日	3日	7日	14日	28日	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
利尿降圧剤													
アルダクトンＡ細粒	1.0	外観	—	—	B＋	B＋	B++ C±	B++ C＋	—	B±	B＋	B＋	B++
〈ファルマシア〉		吸湿度%	—	0.6	0.9	1.2⊛	1.3	1.3	—	0.2	0.6	1.0	0.6
		含量%	98.4	—	—	—	—	—	—	—	—	96.7	97.0
アプレゾリン散	2.0	外観	—	—	—	C±	C±	A 淡黄色 AB± C++	—	—	—	—	A 淡黄色 A＋ B＋
〈ノバルティス〉		吸湿度%	—	0.2	0.4	0.9	1.1	1.2	—	0.4	0.8⊛	1.1	0.7⊛
		含量%	97.6	—	—	—	—	—	—	—	—	98.3	96.8
血管拡張剤													
アンギナール散	0.6	外観	—	—	—	—	—	B± C＋	—	—	—	—	B±
〈山之内〉		吸湿度%	—	0	0.1	0.2	0.4	0.8	—	0.3	0.5	0.9	0.4
		含量%	99.2	—	—	—	—	—	—	—	—	99.3	99.1
精神神経用剤													
コントール散 10%	0.6	外　観	—	—	—	—	C±	B± C++	—	—	—	—	B±
〈タケダ〉		吸湿度%	—	0.6	0.9	0.9	1.3	1.6	—	0.7	1.2	1.5	1.1
		含 量 %	98.4	—	—	—	—	—	—	—	—	96.9	97.6
バランス散 10%	0.9	外　観	—	—	—	—	B± C±	B＋ C++	—	—	—	—	B±
〈山之内〉		吸湿度%	—	0.4	0.5	0.5	0.8	0.8	—	0.1	0.4	0.6	0.3
		含 量 %	99.6	—	—	—	—	—	—	—	—	97.0	95.6
セルシン散 1%	2.0	外　観	—	—	—	—	—	B± C＋	—	—	—	—	B±
〈タケダ〉		吸湿度%	—	0.4	0.7⊛	1.2⊛	1.5	1.9⊛	—	0.4	1.0	1.4	1.1
		含 量 %	98.2	—	—	—	—	—	—	—	—	98.7	97.7
ホリゾン散	2.0	外　観	—	—	—	—	B±	A 乳白色 AB± C＋	—	—	—	—	B±
〈山之内〉		吸湿度%	—	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	—	0.2	0.5	0.5	0.4
		含 量 %	96.3	—	—	—	—	—	—	—	—	99.6	96.5

セレナール散 10% 〈三共〉	0.6	外観	—	—	—	C±	A 沈化 AB± C++	A 淡黄色 A++ B± C+++	—	—	—	B± AC＋	A 淡黄色 A++ B± C+++
		吸湿度%	—	0.4	0.5	0.6	0.8	5.4⊛	—	0.3	0.5	0.7	0.5
		含量%	99.9	—	—	—	—	—	—	—	—	99.3	94.0

⊛: 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

薬剤名及び販売会社名は試験実施当時のものである。

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℃，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＋
タフマック E 顆粒	1.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S・M 散	3.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
制酸剤										
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										
アデホスコーワ顆粒	1.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アドナ（AC－17）散 10%	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—

薬剤名及び販売会社名は試験実施当時のものである。