

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

TEMOCAPRIL HYDROCHLORIDE

本 IF は 2012 年 4 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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情報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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ① 規格はA 4判、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 I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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2008」（以下、「I F 記載要領2008」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔I F の発行〕

- ① 「I F 記載要領2008」は、平成21年4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、「I F 記載要領2008」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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自らが内容を充実させ、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

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・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調剤法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 14
10. 製剤中の有効成分の定量法 15
11. 力価 15
12. 混入する可能性のある夾雑物 15
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 15
14. その他 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 16
2. 用法及び用量 16
3. 臨床成績 16

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・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸 収 20
4. 分 布 20
5. 代 謝 21
6. 排 泄 21
7. 透析等による除去率 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 22
7. 相互作用 23
8. 副作用 25
9. 高齢者への投与 26
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 27
14. 適用上の注意 27
15. その他の注意 27
16. その他 27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 28
2. 毒性試験 28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包 装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	30

14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

XI. 文 献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

XIII. 備 考

その他の関連資料	33
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テモカプリル塩酸塩は胆汁・腎排泄型のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤であり、本邦では1994年に上市されている。

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」及びテモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」はニプロジェネファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（2005 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2009 年 1 月に承認を取得した。2009 年 5 月に薬価基準収載となり、大正薬品工業株式会社により 2009 年 5 月に発売したが、販売移管があり、2010 年 7 月から興和テバ株式会社が販売していた。

その後、2012 年 4 月に販売移管があり、現在テバ製薬株式会社が販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- （1）本剤は体内で活性体に変化してACEを阻害し、アンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの生成を抑制する昇圧系抑制ならびに血管弛緩因子ブラジキニンの増加による降圧系増強を併せもつ¹⁾。
- （2）本剤は活性代謝物であるテモカプリラートが作用を発現するエステル型プロドラッグであり²⁾、テモカプリラートは胆汁中と尿中の両方の経路から排泄されるため、腎不全の患者においてもテモカプリラートの血漿中濃度が比較的变化せず³⁾、腎疾患の患者にも用いられる¹⁾。
- （3）本剤は1日1回投与で効果を発揮する持続性ACE阻害剤である。
- （4）臨床的には、高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症に有用性が認められている。
- （5）テモカプリル塩酸塩の重大な副作用として血管浮腫、肝機能障害、黄疸、血小板減少、高カリウム血症、天疱瘡様症状が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

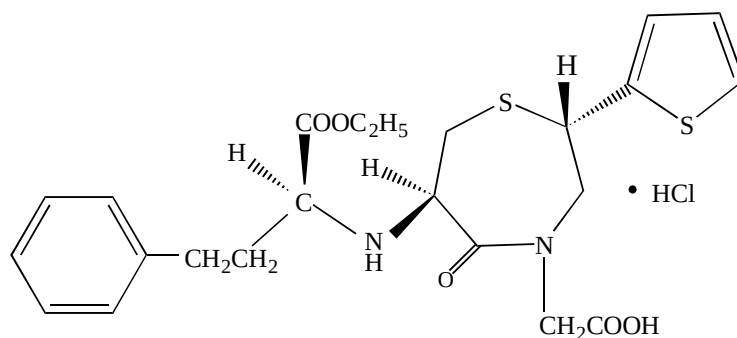
1. 販売名

- (1) 和 名 : テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」
 テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」
 テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」
- (2) 洋 名 : TEMOCAPRIL HYDROCHLORIDE
- (3) 名称の由来 : 一般名 + 剤形 + 含量 + 「会社略号」

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) : テモカプリル塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) : Temocapril Hydrochloride (JAN)
 Temocapril (INN)
- (3) ステム : -pril : アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 513.07

5. 化学名 (命名法)

(+)-[(2*S*, 6*R*)-6-[[(*S*)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-5-oxo-2-(2-thienyl)perhydro-1,4-thiazepin-4-yl]acetic acid monohydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : 塩酸テモカプリル

7. CAS 登録番号

110221-44-8 (Temocapril Hydrochloride)

111902-57-9 (Temocapril)

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～淡黄白色の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、無水酢酸及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：187℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+60～+64°

(脱水物に換算したもの0.2g、エタノール(99.5)、20mL、100mm)

2．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3．有効成分の確認試験法

(1) 過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)

(4) 炎色反応試験(2)

4．有効成分の定量法

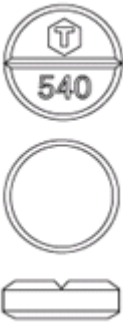
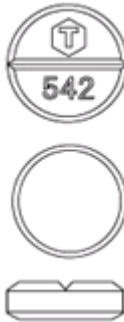
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：錠（素錠）
- 2) 規格：下記表に記載
- 3) 性状：下記表に記載

	テモカプリル塩 酸塩錠 1mg「NT」	テモカプリル塩 酸塩錠 2mg「NT」	テモカプリル塩 酸塩錠 4mg「NT」
外 形			
形 状	白色の割線入り素錠		
大 き さ	直径(mm)	6.5	7.0
	厚さ(mm)	2.3	2.4
	重量(mg)	100	120
識別コード	 5 4 0	 5 4 1	 5 4 2

- (2) 製剤の物性：該当資料なし
- (3) 識別コード：上記表に記載
- (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- テモカプリル塩酸塩錠1mg「NT」：1 錠中テモカプリル塩酸塩を1.0mg含有。
- テモカプリル塩酸塩錠2mg「NT」：1 錠中テモカプリル塩酸塩を2.0mg含有。
- テモカプリル塩酸塩錠4mg「NT」：1 錠中テモカプリル塩酸塩を4.0mg含有。

(2) 添加物

乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg

(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⁴⁾

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

(1) テモカプリル塩酸塩錠 1 m g 「N T」(P T P 包装)

項目及び規格		試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色の割線入り素錠)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (1) (液は暗紫色)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (2) (232～236nm 極大)		適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験 (30 分間の溶出率が 85%以上)		適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (93.0～107.0%)	TM1-1	99.0	98.6	98.6	98.5
	TM1-2	98.7	100.0	98.5	98.6
	TM1-3	101.0	101.8	101.3	101.1

(2) テモカプリル塩酸塩錠 2 m g 「N T」(P T P 包装)

項目及び規格		試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色の割線入り素錠)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (1) (液は暗紫色)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (2) (232～236nm 極大)		適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験 (30 分間の溶出率が 85%以上)		適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (93.0～107.0%)	TM2-1	99.2	99.6	98.6	99.5
	TM2-2	99.4	100.0	98.8	99.8
	TM2-3	99.2	99.8	99.8	99.4

(3) テモカプリル塩酸塩錠 4 m g 「N T」(P T P 包装)

項目及び規格		試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色の割線入り素錠)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (1) 液は暗紫色		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験 (2) 232～236nm 極大		適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験 (30 分間の溶出率が 85%以上)		適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (93.0～107.0%)	TM4-1	99.2	100.0	100.1	100.2
	TM4-2	99.1	100.2	100.2	100.0
	TM4-3	99.6	99.6	99.9	99.7

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」及びテモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性⁵⁾

溶出挙動における類似性

（「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について：平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、一部改正 平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号、一部改正 平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発 1124004 号」）

（1）テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）

試験条件

試験液の温度 : 37℃±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2＝第十五改正日本薬局方溶出試験第 1 液
pH3.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8＝第十五改正日本薬局方溶出試験第 2 液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH3.0

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

1) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。又は、f2関数の値は50以上である。

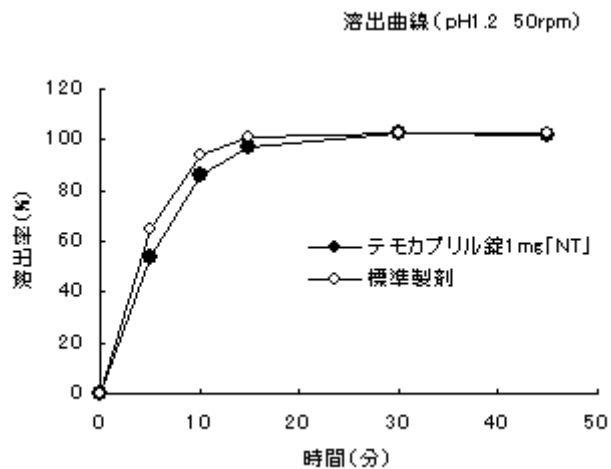
2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

①標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が60以上である。

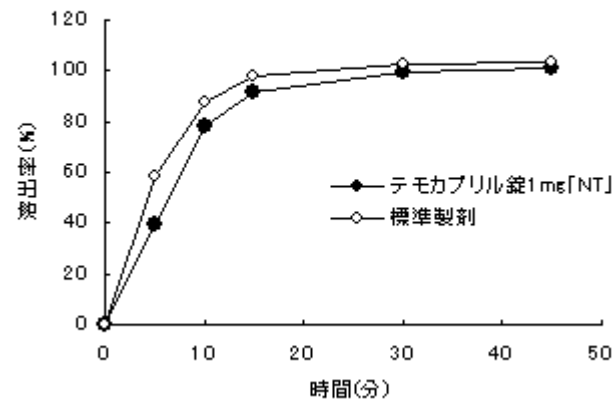
②標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。

③標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

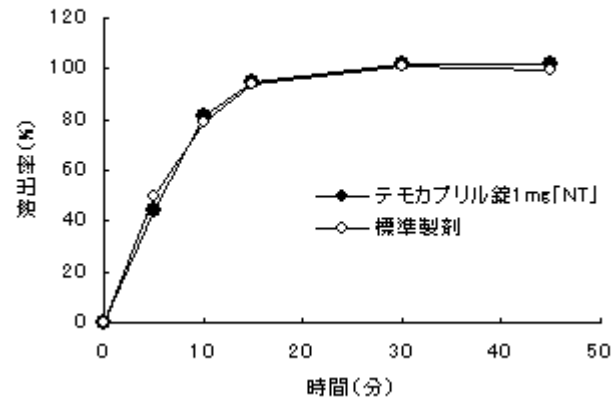
試験結果：各試験条件において、テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。



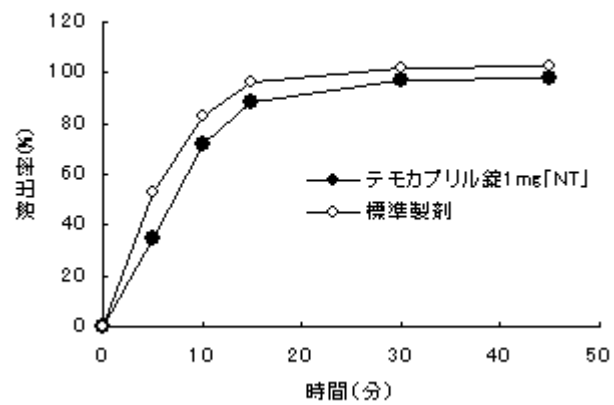
溶出曲線 (pH3.0 50rpm)

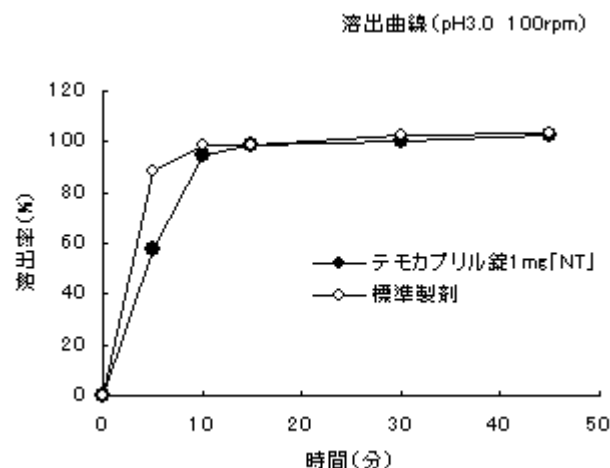


溶出曲線 (pH6.8 50rpm)



溶出曲線 (水 50rpm)





(2) テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 第十五改正日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 第十五改正日本薬局方溶出試験第2液

水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH3.0

1) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合

① 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 :

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

② 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 :

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。又は、 f_2 関数の値は50以上である。

2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

① 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が60以上である。

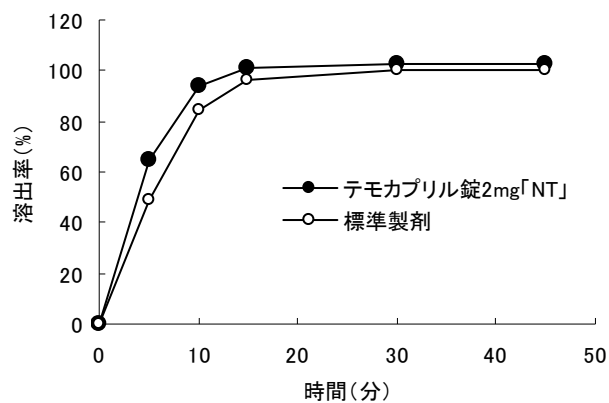
② 標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、

又はf2関数の値が55以上である。

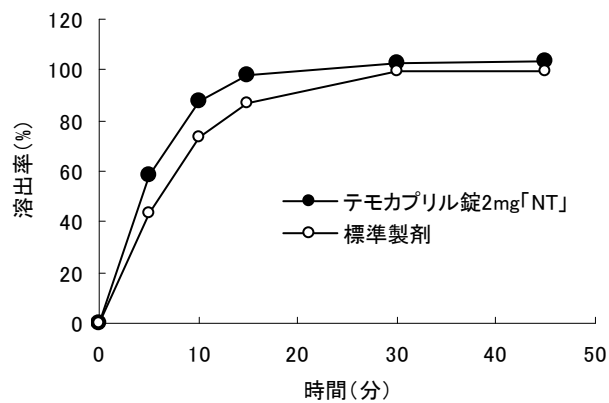
③標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

試験結果：各試験条件において、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

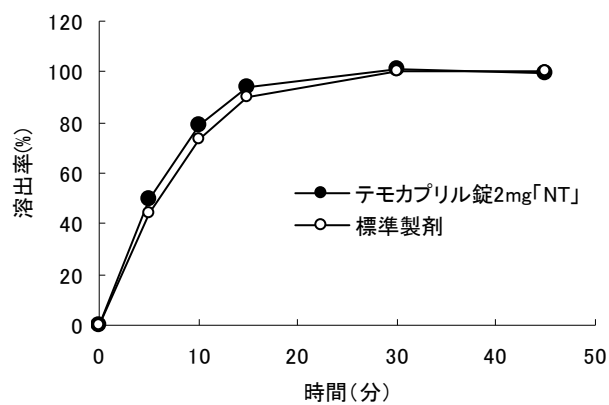
溶出曲線 (pH1.2 50rpm)



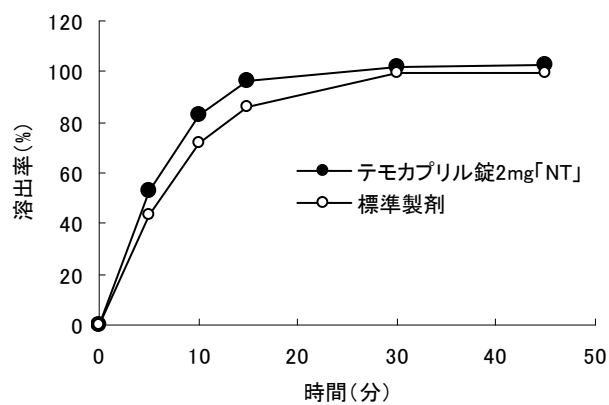
溶出曲線 (pH3.0 50rpm)



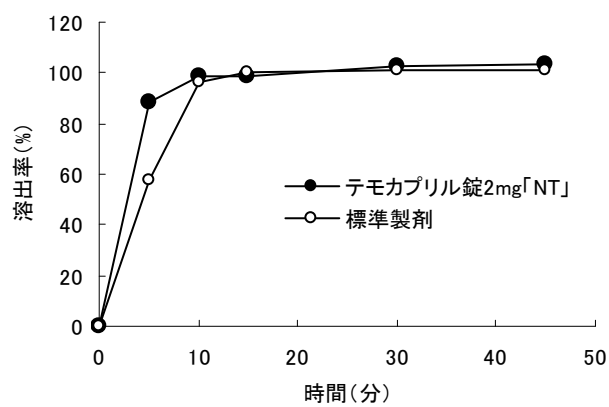
溶出曲線 (pH6.8 50rpm)



溶出曲線 (水 50rpm)



溶出曲線 (pH3.0 100rpm)



(3) テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 第十五改正日本薬局方溶出試験第1液
pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 第十五改正日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、4.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH4.0

1) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合

① 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 :

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

② 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 :

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。又は、f2関数の値は50以上である。

2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

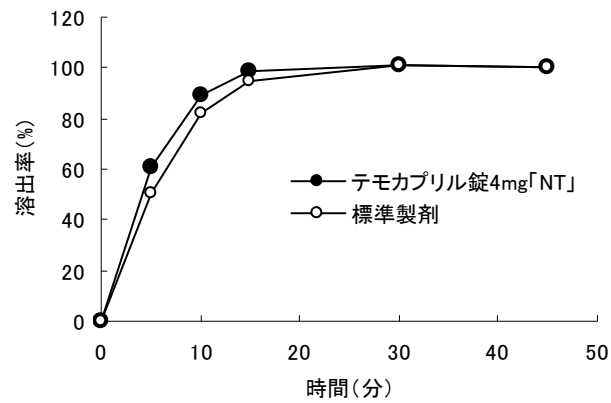
① 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が60以上である。

② 標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。

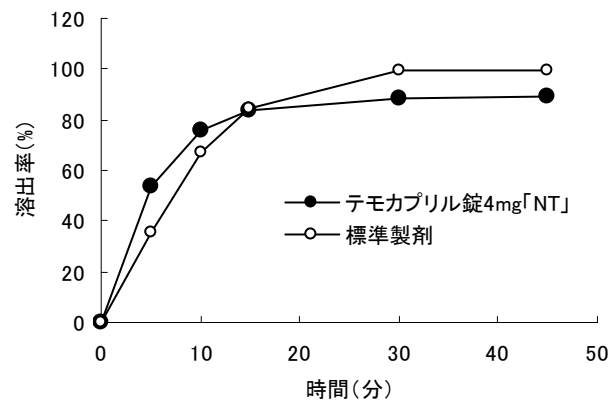
③ 標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

試験結果 : 各試験条件において、テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

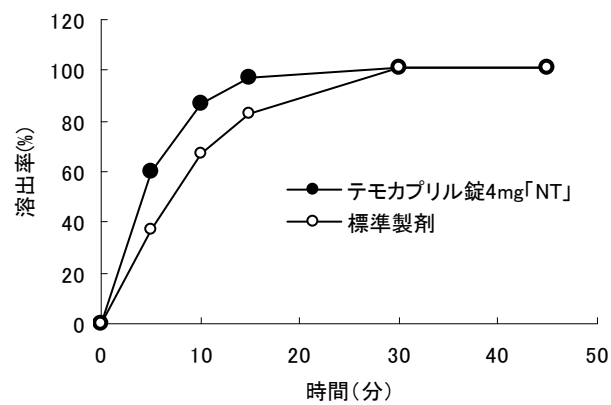
溶出曲線 (pH1.2 50rpm)

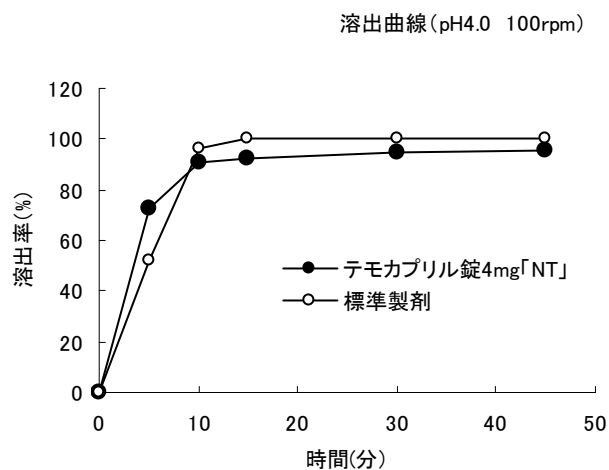
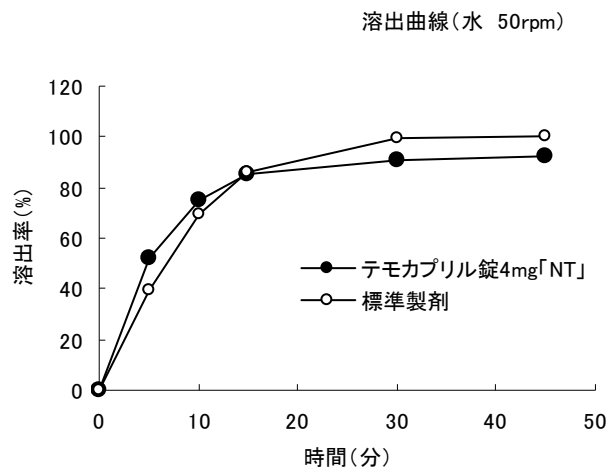


溶出曲線 (pH4.0 50rpm)



溶出曲線 (pH6.8 50rpm)





以上の結果より、試験製剤は、標準製剤の平均溶出率と比較するとき、全ての試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

〈公的溶出規格への適合〉

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」及びテモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテモカプリル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

2. 用法及び用量

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4mgまで漸次増量する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル、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¹⁾

1) 作用部位

レニン－アンジオテンシン系

2) 作用機序

腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌されたレニンにより、アンジオテンシノーゲンから不活性型のアンジオテンシンⅠ(AⅠ)が生成され、主に肺の血管内皮表面に存在するACEによって活性型のAⅡへ転換される。本薬はAⅠからのAⅡ産生を抑制する。一方、ブラジキニンなどキニン類は、血管内皮細胞表面で前駆物質であるキニノーゲンにプロテアーゼのカリクレインが作用することにより生成される。産生されたブラジキニンは血管内皮細胞のB₂受容体を介してNOおよびプロスタサイクリン合成を増加させて、血管拡張をきたす。ブラジキニン不活性化酵素キナーゼⅡはACEと同じ分子であり、本薬によるキナーゼⅡの抑制によるブラジキニンの増加も降圧効果に寄与している。

（２）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁶⁾

健康成人男子に、テモカプリル塩酸塩錠2mg「NT」を1錠（テモカプリル塩酸塩として2mg、n=24）絶食時経口投与した時のT_{max}は約0.6時間であった。

健康成人男子に、テモカプリル塩酸塩錠4mg「NT」を1錠（テモカプリル塩酸塩として4mg、n=20）絶食時経口投与した時のT_{max}は約0.5時間であった。

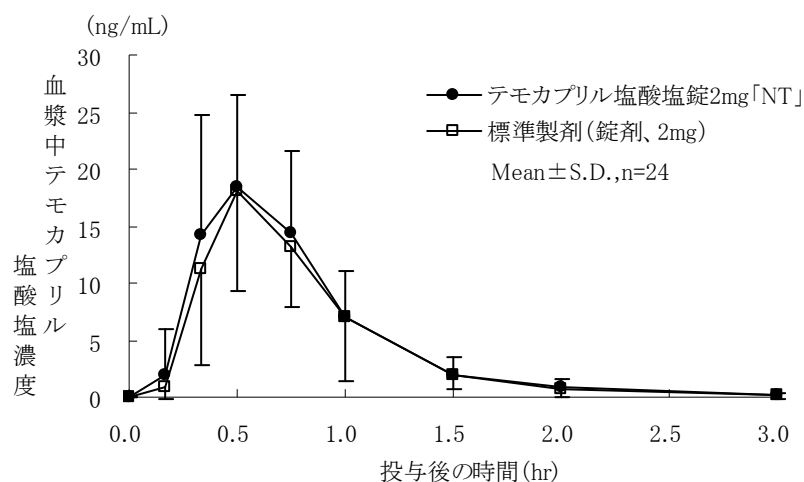
(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

生物学的同等性試験ガイドライン

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成9年3月27日付厚生省令第28号」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付医薬審第487号、一部改正 平成13年5月31日付医薬審第786号、一部改正 平成18年11月24日付薬食審査発1124004号」）

1) テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」

テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」と標準製剤のそれぞれ1錠（テモカプリル塩酸塩として2mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に空腹時に経口投与して LC-MS/MS 法により血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→3hr}、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～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。



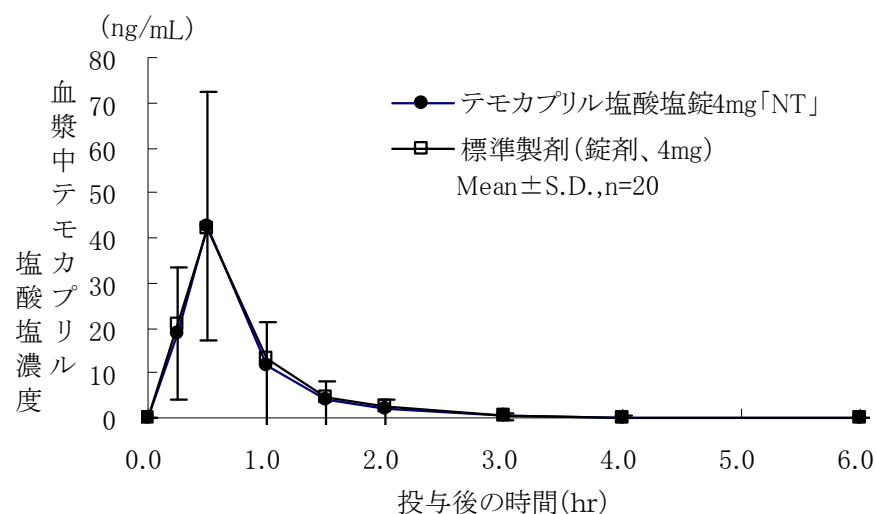
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→3hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」	14.5±5.1	21.7±8.0	0.6±0.2	0.4±0.2
標準製剤 (錠剤、2mg)	13.3±4.4	20.2±7.6	0.6±0.2	0.3±0.2

(Mean±S.D.、n=24)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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) テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」

テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」と標準製剤のそれぞれ 1 錠（テモカプリル塩酸塩として 4mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に空腹時に経口投与して LC-MS/MS 法により血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→6hr}、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)～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。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→6hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」	30.7±20.5	43.7±29.5	0.5±0.1	0.5±0.2
標準製剤 (錠剤、4mg)	32.3±19.3	44.8±25.3	0.5±0.2	0.4±0.2

(Mean±S.D.、n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	2mg (n=24)	4mg (n=20)
kel (/hr)	2.28 ± 0.83	1.76 ± 0.64

(Mean ± S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁷⁾

速やかに吸収され、肝臓のエステラーゼ、一部は腸粘膜のエステラーゼによって、活性代謝物のテモカプリラートに変換される。

(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^{2, 7)}

有り (テモカプリラート)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路³⁾

胆汁中、尿中

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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]

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- （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[過度の血圧低下が起こるおそれがあるので、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]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- （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) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (5) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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（リポソーバー [®] 、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。更に本剤が、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。更に本剤が、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) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 （スピロノラクトン、 トリアムテレン等） カリウム補給剤 （塩化カリウム等）	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、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ことが考えられている。
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。

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
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生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。

8. 副作用

（１）副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（２）重大な副作用と初期症状

（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、A1-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、そう痒、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)(頻度不明)

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、そう痒、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、口渇、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」の項

「8. 副作用」の項 を参照

9. 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)。]

10. 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。[動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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

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。

16. その他

該当しない

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)

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」 処方せん医薬品^{注)}

テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」 処方せん医薬品^{注)}

テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分： テモカプリル塩酸塩 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限： 3 年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「NT」：100 錠 (PTP 包装)

テモカプリル塩酸塩錠 2mg「NT」：100 錠、500 錠 (PTP 包装)

テモカプリル塩酸塩錠 4mg「NT」：100 錠 (PTP 包装)

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エースコール錠 1mg・同 2mg・同 4mg (第一三共) 他

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子 他編集:NEW 薬理学、改訂第 5 版:pp. 480-481、南江堂(2008)
- 2) Püchler K. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 44:531-536、1997
- 3) 高折修二他監訳:グッドマン・ギルマン 薬理書・第 11 版
ー薬物治療の基礎と臨床ー (上巻) p. 75、廣川書店(2007)
- 4) ニプロジェネファ (株) 社内資料:安定性試験(2008)
- 5) ニプロジェネファ (株) 社内資料:溶出性試験(2008)
- 6) ニプロジェネファ (株) 社内資料:生物学的同等性試験(2008)
- 7) Püchler K. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 46:363-367、1998

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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

該当資料なし