

胆汁・腎排泄型ACE阻害剤

日本薬局方 テモカプリル塩酸塩錠
テモカプリル塩酸塩錠 1mg「フェルゼン」
テモカプリル塩酸塩錠 2mg「フェルゼン」
テモカプリル塩酸塩錠 4mg「フェルゼン」

処方箋医薬品^注

Temocapril Hydrochloride Tablets

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠 1 mg	錠 2 mg	錠 4 mg
承認番号	30400AMX00216000	30400AMX00217000	30400AMX00218000
薬価収載	2022年12月		
※ 販売開始	2023年2月		

【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エ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女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (6)アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (7)アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物)を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者(「相互作用」の項参照)

【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)
 - (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)
- 2.重要な基本的注意
 - (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 - (2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
 - (3)本剤の投与によって次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は、患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1)重症の高血圧症患者
 - 2)血液透析中の患者
 - 3)利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
 - 4)厳重な減塩療法中の患者

【組成・性状】

販売名	テモカプリル塩酸塩錠 1mg「フェルゼン」	テモカプリル塩酸塩錠 2mg「フェルゼン」	テモカプリル塩酸塩錠 4mg「フェルゼン」	
成分・含量(1錠中)	日局 テモカプリル塩酸塩 1.0mg	日局 テモカプリル塩酸塩 2.0mg	日局 テモカプリル塩酸塩 4.0mg	
添加物	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸			
性状	白色の片面割線入り素錠	白色の片面割線入り素錠	白色の片面割線入り素錠	
外形	表			
	裏			
	側面			
大きさ等	直径 6.5mm 厚さ 2.3mm 質量 100mg	直径 7.0mm 厚さ 2.4mm 質量 120mg	直径 7.5mm 厚さ 2.6mm 質量 150mg	
識別コード	FEL 017	FEL 018	FEL 019	

(4)アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

(5)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。

(6)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エレーシスの施行 リポソバー®、イムソバTR®、セルソバ®	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。
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI) サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 エンレスト	血管浮腫があらわれるおそれがある。本剤投与終了後にARNIを投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。また、ARNIが投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され、ブラジキニンの血中濃度が上昇する可能性がある。

(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがある。	両剤の降圧作用による。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
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。 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、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 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。

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、ALP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)**

- 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) **急性腎障害、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、急性腎障害、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、嗄声、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。

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。]

※※(2) **妊娠する可能性のある女性**に投与する場合には、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。

- 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。

[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。^{1,2)}]

※※(3) **授乳中の女性**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、更には穿孔を起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、低血糖が起りやすいとの報告がある。

【薬物動態】

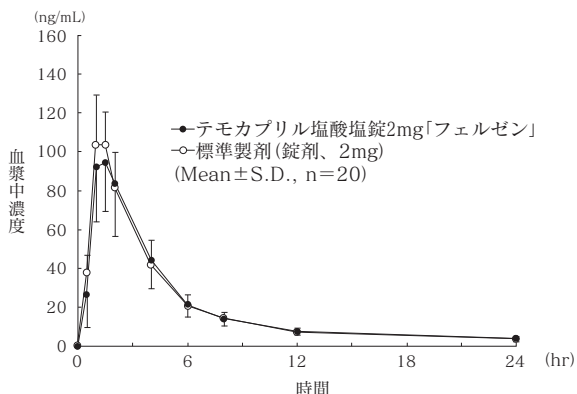
1. **生物学的同等性試験³⁾**

(1) **テモカプリル塩酸塩錠1mg「フェルゼン」**

テモカプリル塩酸塩錠1mg「フェルゼン」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日付薬食審査発第1124004号)」に基づき、テモカプリル塩酸塩錠2mg「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

(2) **テモカプリル塩酸塩錠2mg「フェルゼン」**

本剤と標準製剤(錠剤、2mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子20名にそれぞれ1錠(テモカプリル塩酸塩として2mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、4、6、8、12及び24時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MSにより測定したテモカプリラート(テモカプリルの活性代謝物)の血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差はlog0.8～log1.25の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



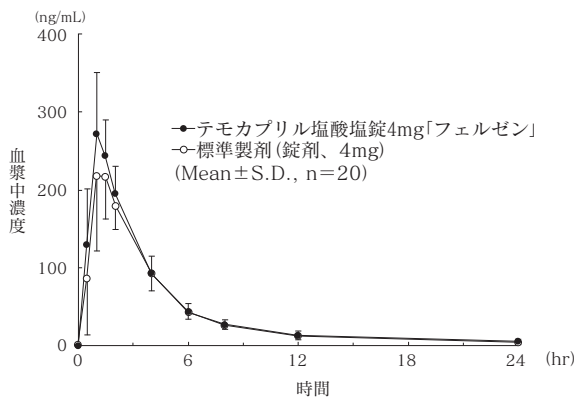
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠2mg「フェルゼン」	461.92±88.60	106.71±22.91	1.4±0.4	8.6±1.4
標準製剤 (錠剤、2mg)	478.10±116.72	114.71±35.03	1.4±0.7	8.3±1.1

(Mean±S.D., n=20)

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。

(3)テモカプリル塩酸塩錠4mg「フェルゼン」

本剤と標準製剤（錠剤、4mg）をクロスオーバー法により、健康成人男子20名にそれぞれ1錠（テモカプリル塩酸塩錠として4mg）を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、4、6、8、12及び24時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MSにより測定したテモカプリラート（テモカプリルの活性代謝物）の血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差はlog0.8～log1.25の範囲にあり、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 (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
テモカプリル塩酸塩錠4mg「フェルゼン」	1044.18±184.60	291.03±56.61	1.1±0.2	6.9±0.6
標準製剤 (錠剤、4mg)	960.64±144.64	253.67±60.93	1.3±0.4	6.7±0.7

(Mean±S.D., n=20)

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.溶出挙動⁴⁾

テモカプリル塩酸塩錠1mg「フェルゼン」、テモカプリル塩酸塩錠2mg「フェルゼン」及びテモカプリル塩酸塩錠4mg「フェルゼン」は、日本薬局方医薬品各条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。

【薬効薬理】

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ジ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ジオテンシンIから強い血圧上昇作用を有するアンジオテンシンIIへの変化が阻害されるので血圧が下がる。なお、アンジオテンシン変換酵素はキニナーゼIIと同一の酵素であり、変換酵素阻害薬は血管拡張物質ブラジキニンの分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関与すると共に、副作用である咳にも関与すると考えられる。⁵⁾

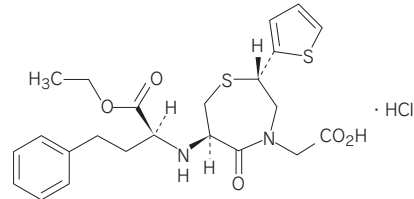
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモカプリル塩酸塩

(Temocapril Hydrochloride)

化学名：2-[(2S,6R)-6-[[[(1S)-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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₈N₂O₅S₂ · HCl

分子量：513.07

性状：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。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁶⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃・60%RH、36ヵ月）の結果、3年間安定であることが確認された。

【包装】

テモカプリル塩酸塩錠1mg「フェルゼン」

PTP：100錠（10錠×10）

テモカプリル塩酸塩錠2mg「フェルゼン」

PTP：100錠（10錠×10）

テモカプリル塩酸塩錠4mg「フェルゼン」

PTP：100錠（10錠×10）

【主要文献】

※※1) 阿部真也 他：周産期医学. 2017；47：1353-1355

※※2) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54

3) ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)

4) ダイト株式会社 社内資料(溶出挙動)

5) 第十八改正日本薬局方解説書、廣川書店 2021：C-3404

6) ダイト株式会社 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-18 ヒューリック虎ノ門ビル

TEL：03-6368-5160 FAX：03-3580-1522



販売元

株式会社フェルゼンファーマ
札幌市中央区北10条西24丁目3番地

製造販売元

DAITO **ダイト株式会社**
富山県富山市八日町326番地