

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩錠

# エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」 エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」 エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」

## ENALAPRIL MALEATE

剤形	錠2.5mg : 素錠 錠5mg/錠10mg : 割線入り素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品※ ※注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	錠2.5mg : 1錠中日局エナラプリルマレイン酸塩2.5mg含有 錠5mg : 1錠中日局エナラプリルマレイン酸塩5mg含有 錠10mg : 1錠中日局エナラプリルマレイン酸塩10mg含有
一般名	和名 : エナラプリルマレイン酸塩 洋名 : Enalapril Maleate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2013年 7月16日(販売名変更、錠2.5mg/錠5mg) : 2013年 6月18日(販売名変更、錠10mg) 薬価基準収載年月日 : 2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日 : 2000年 7月 7日(錠2.5mg/錠5mg) : 2008年11月 7日(錠10mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL : 0120-381-999、FAX : 06-6394-7355 医療関係者向けホームページ : <a href="http://med.sawai.co.jp">http://med.sawai.co.jp</a>

本IFは2014年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	23
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	28
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	28
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	28
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	29
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	29
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	29
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	30
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	31
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	2. 有効期間又は使用期限	31
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	31
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	31
11. 力価	13	7. 容器の材質	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	32
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	32
1. 効能又は効果	15	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	33
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	33
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	33
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	33
VII. 薬物動態に関する項目	18	XI. 文献	34
1. 血中濃度の推移・測定法	18	1. 引用文献	34
2. 薬物速度論的パラメータ	20	2. その他の参考文献	34
3. 吸収	20	XII. 参考資料	35
4. 分布	20	1. 主な外国での発売状況	35
5. 代謝	21	2. 海外における臨床支援情報	35
6. 排泄	21	XIII. 備考	35
7. トランスポーターに関する情報	22	その他の関連資料	35
8. 透析等による除去率	22		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg/錠5mg/錠10mg「サワイ」は、日局エナラプリルマレイン酸塩を含有する持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。

エナラプリルマレイン酸塩は、高血圧症に有用なカルボキシアシルジペプチドで高血圧症、心不全等に用いられる。<sup>1)</sup>

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	レニメック錠2.5/錠5 (旧販売名)	レニメック錠10 (旧販売名)
承認申請に際し 準拠した通知名	昭和55年5月30日 薬発第698号	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2000年3月	2008年7月
上市	2000年7月	2008年11月

レニメック錠10 (旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2012年10月に高血圧症の小児(生後1ヵ月以上)への用法・用量が追加承認された。(X. -12. 参照)

2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」』、『エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」』及び『エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」』に販売名を変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) プロドラッグであり、経口投与後加水分解によりジアシド体(エナラプリラート)となりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。<sup>1)</sup>

2) 前負荷・後負荷を軽減し、心行動態を改善することにより抗心不全作用を示す。

3) 既存のエナラプリルマレイン酸塩製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。

4) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎不全、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、膵炎、間質性肺炎、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡、錯乱、肝機能障害、肝不全、高カリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、BUN上昇、ヘモグロビン低下、発疹、めまい、低血圧、腹痛、AST(GOT)上昇、咳嗽、倦怠感等が報告されている(頻度不明)。

## II. 名称に関する項目

---

### II. 名称に関する項目

---

#### 1. 販売名 .....

##### 1) 和名

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」

##### 2) 洋名

ENALAPRIL MALEATE

##### 3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

#### 2. 一般名 .....

##### 1) 和名(命名法)

エナラプリルマレイン酸塩(JAN)

##### 2) 洋名(命名法)

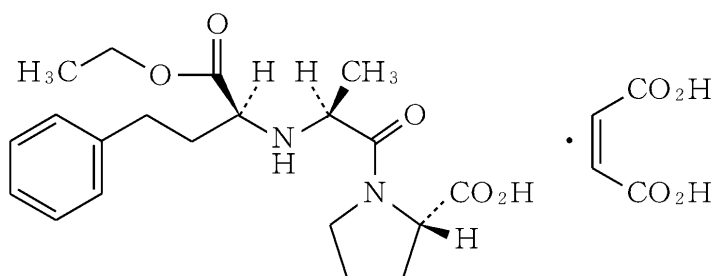
Enalapril Maleate(JAN)

Enalapril(INN)

##### 3) ステム

-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<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 492.52

5. 化学名(命名法) .....  
(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-  
2-carboxylic acid monomaleate(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....  
別名：マレイン酸エナラプリル
7. CAS登録番号 .....  
76095-16-4[Enalapril Maleate]  
75847-73-3[Enalapril]

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 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。

臭いはないか、又はわずかに特異な臭いがあり味は苦い。<sup>2)</sup>

#### 2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

溶媒	本品 1 g を溶解するための溶媒量
メタノール	約 5 mL
エタノール(99.5)	約 50 mL
水	約 80 mL

溶解度(37°C)<sup>3)</sup> : pH1.2 : 49mg/mL、pH4.0 : 34mg/mL、pH6.8 : 34mg/mL、水 : 32mg/mL

#### 3) 吸湿性

乾燥減量 : 1.0%以下(1g、減圧、60°C、2時間)

#### 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 145°C(分解)

#### 5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> = 1.92(マレイン酸、滴定法)<sup>3)</sup>

pKa<sub>2</sub> = 3.00(エナラプリル、滴定法)<sup>3)</sup>

pKa<sub>3</sub> = 5.40(エナラプリル、滴定法)<sup>3)</sup>

pKa<sub>4</sub> = 6.23(マレイン酸、滴定法)<sup>3)</sup>

#### 6) 分配係数

0.08(クロロホルム系/pH 7)<sup>4)</sup>

#### 7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$  : -41.0 ~ -43.5° (乾燥後、0.25g、メタノール、25mL、100mm)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性(pH)<sup>3)</sup> : pH 2 ~ pH 7 において安定である。



3. 有効成分の確認試験法 .....

日局「エナラプリルマレイン酸塩」の確認試験に準ずる。

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法による確認
- 2) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応










4. 有効成分の定量法 .....

日局「エナラプリルマレイン酸塩」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「サワイ」	素錠	 5.0	 約50	 2.0	うすい黄赤色
エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.0	 約90	 2.4	うすい黄赤色
エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「サワイ」	割線入り素錠	 8.0	 約200	 3.0	うすい桃色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局エナラプリルマレイン酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局エナラプリルマレイン酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。  
(水、15分[錠2.5mg/錠5mg]、30分[錠10mg]：85%以上)

3) 識別コード

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」：SW-720(錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」：SW-721(錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」：SW-735(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

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

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」  
1錠中に日局エナラプリルマレイン酸塩2.5mgを含有
- エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」  
1錠中に日局エナラプリルマレイン酸塩5mgを含有
- エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」  
1錠中に日局エナラプリルマレイン酸塩10mgを含有

## 2) 添加物

## ●エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「サワイ」

添加物として、アルファー化デンプン、結晶セルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、炭酸水素Na、乳糖を含有する。

## ●エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」

添加物として、アルファー化デンプン、結晶セルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、炭酸水素Na、乳糖を含有する。

## ●エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「サワイ」

添加物として、カルメロースCa、硬化油、三二酸化鉄、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

## 3) その他

該当資料なし

## 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

## ●エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」

## 1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>5)</sup>

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	うすい黄赤色の素錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.6	99.1

※：表示量に対する含有率(%)

## 2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋+アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>5)</sup>

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	うすい黄赤色の素錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.7	99.1

※：表示量に対する含有率(%)

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3) 無包装下の安定性

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下、不純物増加、溶出率低下及び含量低下が観察された。<sup>6)</sup>

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH)		光 (総照射量 60万lx・hr)
			1 ヶ月	3 ヶ月	
性 状	うすい黄赤色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	3.3	3.0	1.0	0.8	2.4
純 度 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	溶出率低下	問題なし
定 量 試 験※	100.0	97.8	99.9	96.1	99.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。  
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

#### ●エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」

##### 1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>7)</sup>

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性 状	うすい黄赤色の割線入り素錠であった	同左
純 度 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験※	100.8	95.6

※：表示量に対する含有率(%)

##### 2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋+アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>7)</sup>

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性 状	うすい黄赤色の割線入り素錠であった	同左
純 度 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験※	100.8	97.7

※：表示量に対する含有率(%)

##### 3) 無包装下の安定性

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下及び溶出率低下、光の条件下で硬度低下が観察された。<sup>8)</sup>

保存条件	イニシャル	温度(40°C)		
		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	うすい黄赤色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	4.4	6.5	6.3	6.0
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	101.3	100.7	101.4

保存条件	イニシャル	湿度(25°C75%RH)			光 (総照射量 60万lx・hr)
		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
性状	うすい黄赤色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	4.4	2.0	2.0	1.7	1.5
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	溶出率低下	溶出率低下	問題なし
定量試験※	100.0	100.5	100.4	99.7	101.8

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。  
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

### ●エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」

#### 1) PTP包装品の安定性(加速試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したのものについて、安定性試験を行った。その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>9)</sup>

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	うすい桃色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
質量偏差試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.4	99.3

※：表示量に対する含有率(%)

#### 2) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したのものについて、安定性試験を行った。その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>10)</sup>

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	うすい桃色の割線入り素錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.5	98.0

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

3) 無包装下の安定性

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。<sup>11)</sup>

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH)		光 (総照射量 60万lx・hr)
			1 ヶ月	3 ヶ月	
性状	うすい桃色の 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	6.1	5.3	4.0	3.6	5.3
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	97.1	99.9	97.9	99.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。  
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性 .....

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .....

該当資料なし

7. 溶出性 .....

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」<sup>12)</sup>

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年7月27日 医薬審第894号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6.8>

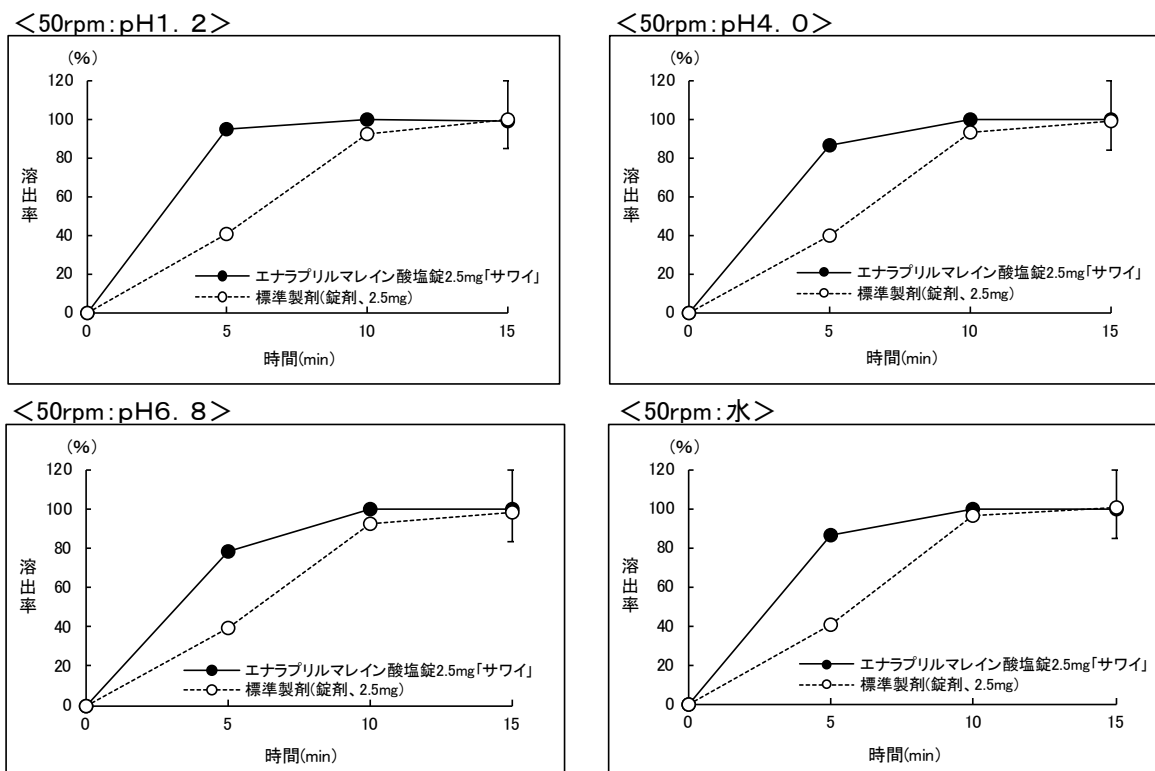
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

## (溶出曲線)



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

● エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「サワイ」<sup>13)</sup>

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年7月27日 医薬審第894号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)
試験回数	6 ベッセル	

## 【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

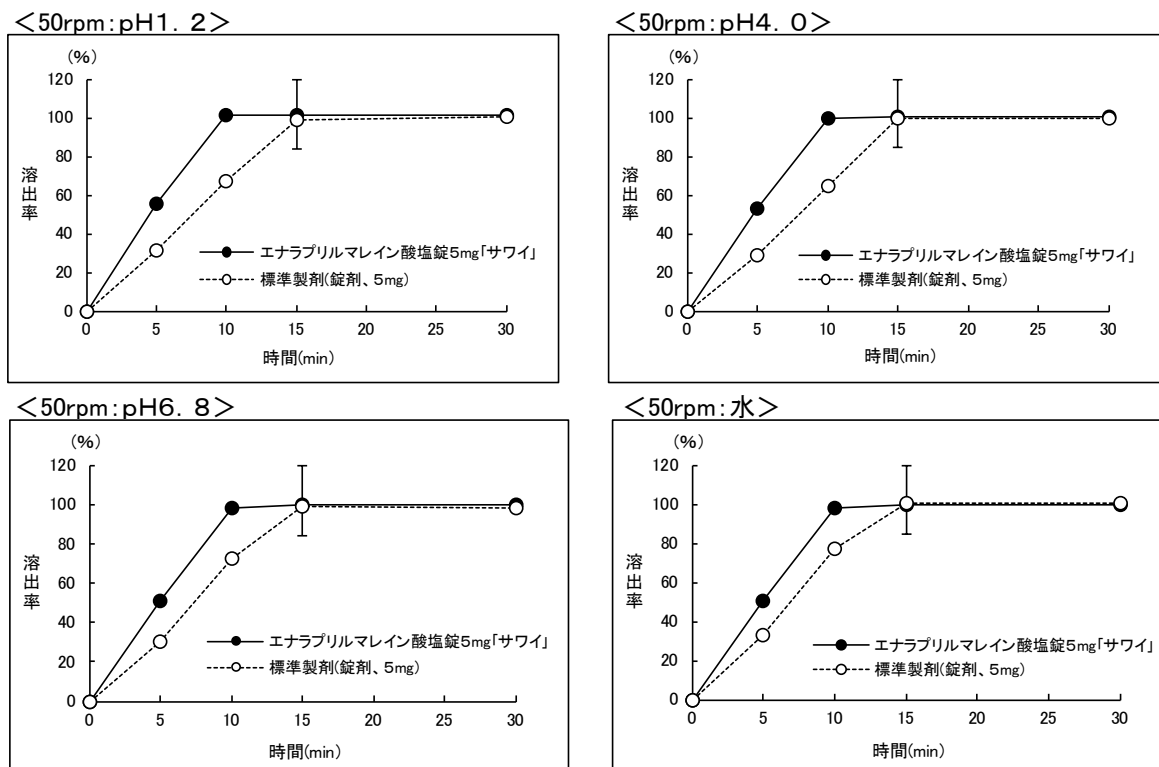
<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

IV. 製剤に関する項目

(溶出曲線)



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

●エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」<sup>14)</sup>

通知等	「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12年2月14日 医薬審第64号	
試験条件	パドル法	50rpm(水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」	
標準製剤	カルネート錠 5mg (2錠)	

【結果及び考察】

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

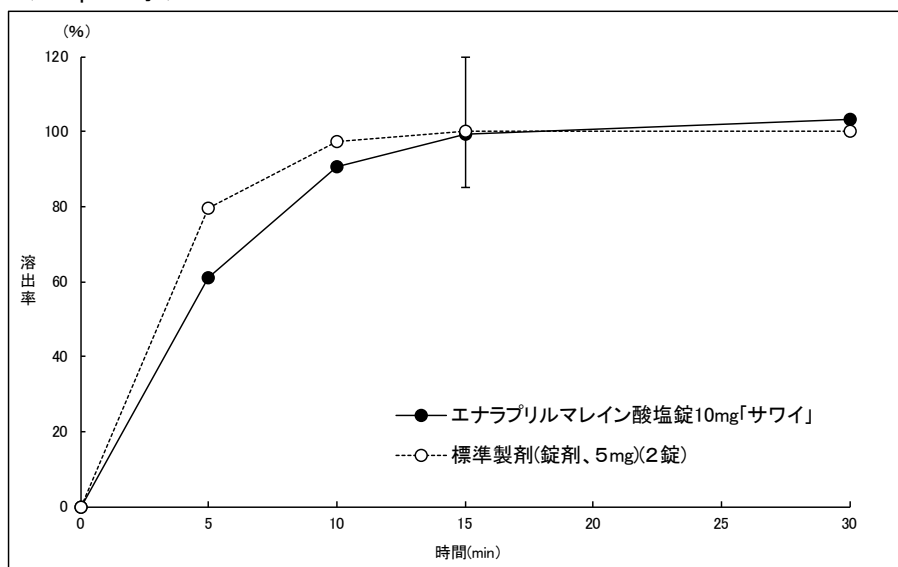
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。



(溶出曲線)

<50rpm : 水>



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

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 .....

日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」の確認試験に準ずる。(薄層クロマトグラフィー)

10. 製剤中の有効成分の定量法 .....

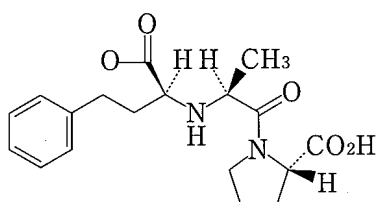
日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 力価 .....

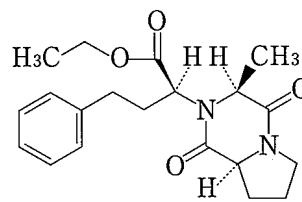
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 .....

混在が予想される主な類縁物質には次の〔1〕～〔2〕がある。<sup>1)</sup>



〔1〕 エナラプリラート



〔2〕 ジケトピペラジン体

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....  
    該当資料なし

14. その他 .....  
    該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 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. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全(軽症～中等症)

### 2. 用法及び用量

#### 1. 高血圧症：

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 2. 慢性心不全(軽症～中等症)：

本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg(初回量)から投与を開始することが望ましい。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1) 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起き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が3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
- 2) 小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

### 3. 臨床成績

エナラプリルマレイン酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

#### 1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### 2) 臨床効果

推奨投与量では血圧降下作用が24時間以上持続した。<sup>15)</sup>

V. 治療に関する項目

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

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

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………

ACE阻害剤：カプトプリル、イミダプリル塩酸塩等

2. 薬理作用……………

エナラプリルマレイン酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

プロドラッグであり、経口投与後加水分解によりジアシド体(エナラプリラート)となりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。<sup>1)</sup>

また、前負荷・後負荷を軽減し、心行行動態を改善することにより抗心不全作用を示す。

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

作用持続時間：24時間<sup>4)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

エナラプリルマレイン酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」<sup>16)</sup>

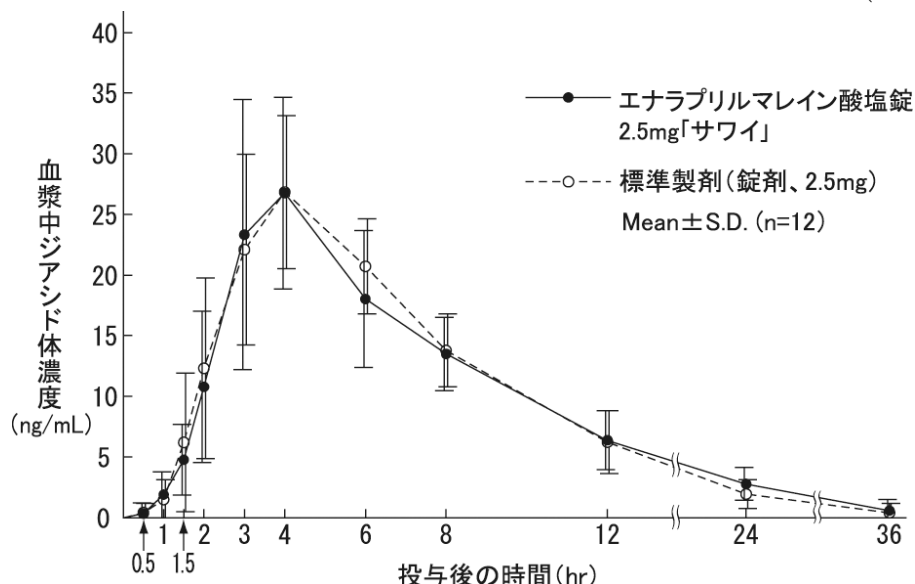
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	14日間
測定方法	酵素阻害法

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(エナラプリルマレイン酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物であるジアシド体の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng・hr/mL)
エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」	27.5±8.0	3.8±0.8	8.3±3.6	239.3±60.9
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	27.2±6.2	4.2±0.9	6.1±2.3	234.0±47.9

(Mean±S.D.)



●エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg「サワイ」<sup>17)</sup>

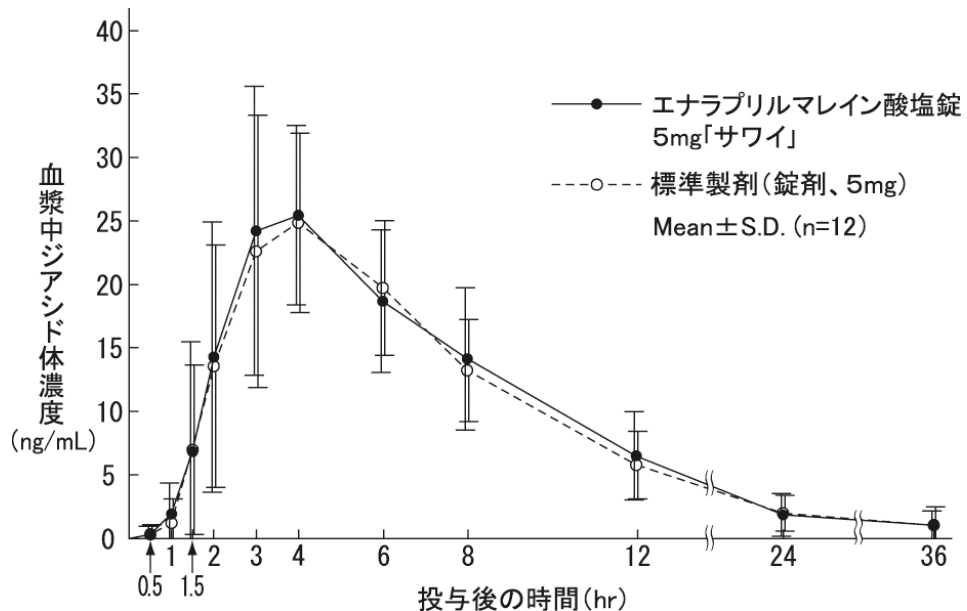
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	14日間
測定方法	酵素阻害法

エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(エナラプリルマレイン酸塩として5 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物であるジアシド体の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng・hr/mL)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg「サワイ」	27.5±9.5	3.9±0.8	7.2±4.0	238.4±91.4
標準製剤(錠剤、5 mg)	27.0±7.4	3.9±1.2	7.0±3.5	230.7±70.3

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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

VIII. -7. 参照

## 6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### 1) 解析方法

該当資料なし

#### 2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### 3) バイオアベイラビリティ

VII. -1. -3) 参照

#### 4) 消失速度定数

● エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「サワイ」を健康成人男子に 2 錠 (エナラプリルマレイン酸塩として 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合のジアシド体の消失速度定数<sup>16)</sup>

$0.094 \pm 0.028 \text{hr}^{-1}$

● エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (エナラプリルマレイン酸塩として 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合のジアシド体の消失速度定数<sup>17)</sup>

$0.136 \pm 0.085 \text{hr}^{-1}$

#### 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

経口投与されたエナラプリルの約60%が消化管から吸収される。<sup>18)</sup>

### 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

<参考> 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。



3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

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

エナラプリルは吸収されると加水分解して、エナラプリルより効力が高いアンジオテンシン酵素阻害物質エナラプリラートに変わる。<sup>15)</sup>

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

カルボキシエステラーゼによりジアシド体(エナラプリラート)に代謝される。<sup>4)</sup>  
CYPの影響を受けない。<sup>4)</sup>

3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受けるのは20%以下<sup>4)</sup>

4) 代謝物の活性の有無及び比率

VII. -5. -1) 参照

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII. -1. -3) 及びVII. -2. -4) 参照

6. 排泄 .....

1) 排泄部位及び経路

投与されたエナラプリルマレイン酸塩は、主に尿中に排泄され、5及び10mgを1回経口投与した場合の投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸塩(未変化エナラプリルマレイン酸+ジアシド体)の尿中排泄率は約52及び64%である。<sup>1)</sup>

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

エナラプリル：透析性 34.3%<sup>4)</sup>

エナラプリラートは血液透析や腹膜透析によって除去される。<sup>18)</sup>

## 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ことがある。]
- 3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 6) アリスキレン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)

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……………  
V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由……………

**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) 重篤な腎機能障害のある患者(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 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。]
- 5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 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) アリスキレンを併用する場合、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/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。
- 4) 高血圧症の場合  
本剤の投与によって特に次の患者では、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
- 5) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合
  - (1) ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
  - (2) 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない(使用経験が少ない)。
  - (3) 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、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
    - ① 腎障害のある患者
    - ② 利尿剤投与中の患者
    - ③ 厳重な減塩療法中の患者
- 6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 7) 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。

## 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レーシスの施行 リポソーバー® イムソーバTR® セルソーバ® 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状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血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 AN69®	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69®により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

## 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 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。
アリスキレン	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 $\geq 60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤、利尿剤 ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な 血圧低下を起こすことがある。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿降圧剤服用中の患者では、 ナトリウム利尿により血中レニン 活性が上昇し、本剤の降圧効果 が増強することがある。 本剤より先に利尿降圧剤を投与 中の患者(特に最近投与を開始 した患者)には特に注意すること。 。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されて いるので、血中リチウム 濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用によ り、リチウムの蓄積がおけると 考えられている。
アドレナリン作働性ニュー 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こと がある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されること がある。	機序不明
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こと がある。	インドメタシンは血管拡張作用 を有するプロスタグランジン E <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の生成を抑制するため、 本剤のプロスタグランジン生成 促進作用による降圧作用を減弱 させる可能性があると考えられ ている。
	腎機能が悪化している患 者では、さらに腎機能が悪 化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害 作用により、腎血流量が低下す るためと考えられる。
リファンピシン	降圧作用が減弱されること がある。	機序不明
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。	本剤のキニン分解抑制作用とカ リジノゲナーゼ製剤のキニン産 生作用により、血中キニン濃度 が増大し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。

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ので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (2) **ショック**：ショック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。
- (3) **心筋梗塞、狭心症**：心筋梗塞、狭心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。
- (4) **急性腎不全**：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。
- (5) **汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、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。
- (6) **膵炎**：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等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。
- (7) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- (8) **剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡**：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡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。
- (9) **錯乱**：錯乱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。
- (10) **肝機能障害、肝不全**：肝機能障害、肝不全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。
- (11) **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。
- (12) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

### 3) その他の副作用

#### 2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

		頻度不明
腎	臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
血	液	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血、白血球減少、好酸球増多
皮	膚	光線過敏症、多汗、脱毛、発疹、そう痒、蕁麻疹
精 神 神 経 系		抑うつ、めまい、頭痛、眠気、いらいら感、不眠
循 環 器		低血圧、動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害(頻脈、徐脈)
消 化 器		舌炎、便秘、腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎
肝	臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸
呼 吸 器		咳嗽、咽(喉)頭炎、喘息、嘎声
そ の 他		耳鳴、筋肉痛、低血糖、倦怠感、ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

エナラプリルマレイン酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。  
副作用発現率は4.64%(474/10,226)であり、主な副作用は咳1.92%、高カリウム血症0.20%、  
BUN上昇0.18%、血中クレアチニン上昇0.17%等であった。<sup>19)</sup>

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

**【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

9. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔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) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量(値)が30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69<sup>®</sup>)を用いた血液透析を行わないこと。(「禁忌」及び「相互作用」の項参照)



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 .....

- 1) 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) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒(ハチ毒)による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

16. その他 .....

## IX. 非臨床試験に関する項目

エナラプリルマレイン酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

## 1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>2)</sup>

動物種	性	経口	皮下	静脈内
マウス	♀	3,507	1,483	892
ラット	♀	2,973	1,418	849

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

雌雄のラットに最高90mg/kg/日を与えた実験で生殖能に対する副作用はみられなかった。<sup>15)</sup>

4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

微生物を用いたエームズ変異原性実験では、エナラプリルマレイン酸塩でもジアシド体でも、代謝活性の有無に関わらず、変異原性はみられなかった。<sup>15)</sup>

2) 局所刺激性

エナラプリルを雌および雄のラットに最大90mg/kg/日を106週間、雄のマウスに最大90mg/kg/日および雌のマウスに最大180mg/kg/日を94週間投与したが、腫瘍形成を示す事実はなかった。<sup>15)</sup>

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方せん医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	該当しない

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

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## 1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

## 2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

## 3) 調剤時の留意点について

特になし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

## ● エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

## ● エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

## ● エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg/錠5mg「サワイ」  
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミラミネートフィルム  
バラ：ポリエチレン袋、アルミ袋
- エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」  
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分：レニベース錠2.5/錠5/錠10
- 同効薬：ACE阻害剤：カプトプリル、イミダプリル塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「サワイ」  
製造販売承認年月日：2013年7月16日(販売名変更)、承認番号：22500AMX01100000  
レニメック錠2.5(旧販売名)  
製造販売承認年月日：2000年3月14日、承認番号：21200AMZ00293000
- エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」  
製造販売承認年月日：2013年7月16日(販売名変更)、承認番号：22500AMX01101000  
レニメック錠5(旧販売名)  
製造販売承認年月日：2000年3月14日、承認番号：21200AMZ00292000
- エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」  
製造販売承認年月日：2013年6月18日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00955000  
レニメック錠10(旧販売名)  
製造販売承認年月日：2008年7月11日、承認番号：22000AMX01676000

11. 薬価基準収載年月日

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg/錠5mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)  
レニメック錠2.5/錠5(旧販売名)：2000年7月7日
- エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)  
レニメック錠10(旧販売名)：2008年11月7日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

レニメック錠2.5/錠5/錠10(旧販売名)

承認年月日：2012年10月9日

用法・用量内容：高血圧症における小児(生後1ヵ月以上)への用法・用量を追加した。

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
エナラプリルマレイン酸塩 錠2.5mg「サワイ」	114014901	2144002F1016	621401401
レニメック錠2.5 (旧販売名)	114014901	2144002F1016	610444163
エナラプリルマレイン酸塩 錠5mg「サワイ」	114017001	2144002F2012	621401701
レニメック錠5 (旧販売名)	114017001	2144002F2012	610444164
エナラプリルマレイン酸塩 錠10mg「サワイ」	118909401	2144002F3019	621890901
レニメック錠10 (旧販売名)	118909401	2144002F3019	620008516

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## XI . 文献

---

1. 引用文献 .....
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-824-C-830.
  - 2) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 69.
  - 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 8, 薬事日報社, 2001, p. 141.
  - 4) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 132-133, 306-307.
  - 5) ~11) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
  - 12) ~14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
  - 15) 社会薬学研究会監修, 処方医薬品情報事典 PDR日本語編纂版, 産業調査会事典出版センター, 1999, p. 316-324.
  - 16) ~17) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
  - 18) Martindale : The Complete Drug Reference 35<sup>th</sup> edition, 2007, p. 1146-1148.
  - 19) 厚生省薬務局, 平成5年度 新医薬品等の副作用のまとめ, 1995, p. 27-28.
2. その他の参考文献 .....

---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況 .....

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 .....

