

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

処方箋医薬品

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「日新」

エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「日新」

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「日新」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS「NISSIN」

剤形	錠剤（素錠）																								
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	錠2.5mg「日新」：1錠中エナラプリルマレイン酸塩（日局）2.5mgを含有 錠5mg「日新」：1錠中エナラプリルマレイン酸塩（日局）5mgを含有 錠10mg「日新」：1錠中エナラプリルマレイン酸塩（日局）10mgを含有																								
一般名	和名：エナラプリルマレイン酸塩（JAN） 洋名：Enalapril Maleate（JAN）																								
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>錠2.5mg「日新」</th> <th>錠5mg「日新」</th> <th>錠10mg「日新」</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>2011年1月14日</td> <td>2000年3月15日</td> <td>2005年11月30日</td> </tr> <tr> <td>（販売名変更）</td> <td>2015年2月12日</td> <td>2015年2月12日</td> <td>2015年2月2日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>2011年6月24日</td> <td>2000年7月7日</td> <td>2006年7月7日</td> </tr> <tr> <td>（販売名変更）</td> <td>2015年4月1日</td> <td>2015年4月1日</td> <td>2015年4月1日</td> </tr> <tr> <td>発売年月日</td> <td>2011年6月24日</td> <td>2000年7月7日</td> <td>2006年7月7日</td> </tr> </tbody> </table>		錠2.5mg「日新」	錠5mg「日新」	錠10mg「日新」	製造販売承認年月日	2011年1月14日	2000年3月15日	2005年11月30日	（販売名変更）	2015年2月12日	2015年2月12日	2015年2月2日	薬価基準収載年月日	2011年6月24日	2000年7月7日	2006年7月7日	（販売名変更）	2015年4月1日	2015年4月1日	2015年4月1日	発売年月日	2011年6月24日	2000年7月7日	2006年7月7日
	錠2.5mg「日新」	錠5mg「日新」	錠10mg「日新」																						
製造販売承認年月日	2011年1月14日	2000年3月15日	2005年11月30日																						
（販売名変更）	2015年2月12日	2015年2月12日	2015年2月2日																						
薬価基準収載年月日	2011年6月24日	2000年7月7日	2006年7月7日																						
（販売名変更）	2015年4月1日	2015年4月1日	2015年4月1日																						
発売年月日	2011年6月24日	2000年7月7日	2006年7月7日																						
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日新製薬株式会社 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社																								
医薬情報担当者の連絡先																									
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php																								

本IFは2018年8月改訂（第20版）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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。

- ② IF 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]

- ① IF 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 IF 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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	12
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	13
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	13
(1) 和 名	2	14. その他	13
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	14
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	14
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	14
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	14
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	14
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	14
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	14
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	14
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	14
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	15
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	15
(2) 溶解性	4	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)	15
(3) 吸湿性	4	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	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	16
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	16
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	17
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	17
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	17
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	17
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	18
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	18
2. 製剤の組成	5	(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	18
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	18
(2) 添加物	5	(1) 解析方法	18
(3) その他	6	(2) 吸収速度定数	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(3) バイオアベイラビリティ	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	19
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) クリアランス	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	12		

(6) 分布容積.....	19	16. その他.....	27
(7) 血漿蛋白結合率.....	19		
3. 吸 収.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目	28
4. 分 布.....	19	1. 薬理試験.....	28
(1) 血液－脳関門通過性.....	19	(1) 薬効薬理試験.....	28
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	19	(2) 副次的薬理試験.....	28
(3) 乳汁への移行性.....	19	(3) 安全性薬理試験.....	28
(4) 髄液への移行性.....	19	(4) その他の薬理試験.....	28
(5) その他の組織への移行性.....	19	2. 毒性試験.....	28
5. 代 謝.....	19	(1) 単回投与毒性試験.....	28
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	19	(2) 反復投与毒性試験.....	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	19	(3) 生殖発生毒性試験.....	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	19	(4) その他の特殊毒性.....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	19	X. 管理的事項に関する項目	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	19	1. 規制区分.....	29
6. 排 泄.....	20	2. 有効期間又は使用期限.....	29
(1) 排泄部位及び経路.....	20	3. 貯法・保存条件.....	29
(2) 排泄率.....	20	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	29
(3) 排泄速度.....	20	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	29
7. トランスポーターに関する情報.....	20	(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）.....	29
8. 透析等による除去率.....	20	(3) 調剤時の留意点について.....	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21	5. 承認条件等.....	29
1. 警告内容とその理由.....	21	6. 包 装.....	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	21	7. 容器の材質.....	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	21	8. 同一成分・同効薬.....	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	21	9. 国際誕生年月日.....	30
5. 慎重投与内容とその理由.....	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	22	11. 薬価基準収載年月日.....	31
7. 相互作用.....	23	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.....	31
(1) 併用禁忌とその理由.....	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	31
(2) 併用注意とその理由.....	23	14. 再審査期間.....	31
8. 副作用.....	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	31
(1) 副作用の概要.....	24	16. 各種コード.....	31
(2) 重大な副作用と初期症状.....	24	17. 保険給付上の注意.....	31
(3) その他の副作用.....	25	XI. 文 献	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	25	1. 引用文献.....	32
(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.....	25	2. その他の参考文献.....	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	26	XII. 参考資料	33
9. 高齢者への投与.....	26	1. 主な外国での発売状況.....	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26	2. 海外における臨床支援情報.....	33
11. 小児等への投与.....	26	XIII. 備 考	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26	その他の関連資料.....	34
13. 過量投与.....	27		
14. 適用上の注意.....	27		
15. その他の注意.....	27		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血圧調節機構の一つであるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する降圧剤としてアンジオテンシン変換酵素（Angiotensin converting enzyme : ACE）を特異的に抑制する化合物カプトプリルが開発され、その後、構造中 SH 基を有しない、カプトプリルより強力で作用時間の長い ACE 阻害剤のエナラプリルマレイン酸塩が開発され、本邦では 1986 年に上市されている。

日新製薬株式会社は、シンベノン錠 5 を後発医薬品として企画・開発し、昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 号に基づき、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、2000 年 3 月に承認を取得し、2000 年 7 月より販売を開始した。

また、新たにシンベノン錠 10 及びシンベノン錠 2.5mg の承認をそれぞれ 2005 年 11 月、2011 年 1 月に取得し、2006 年 7 月、2011 年 6 月より販売を開始した。

その後、小児（生後 1 ヶ月以上）の用法・用量の追加の一部変更承認申請を行い、2012 年 10 月に承認を取得した。

そして、「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、販売名をシンベノン錠 2.5mg からエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「日新」に、シンベノン錠 5 からエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」に、シンベノン錠 10 からエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」に変更し、2015 年 2 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) エナラプリルマレイン酸塩は、プロドラッグであり、吸収後ジアシド体（エナラプリラート）に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制する。高血圧、慢性心不全の治療に使用される。
- (2) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎障害、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。

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 「日新」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」

(2)洋名

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 2.5mg 「NISSIN」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 5mg 「NISSIN」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 10mg 「NISSIN」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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)

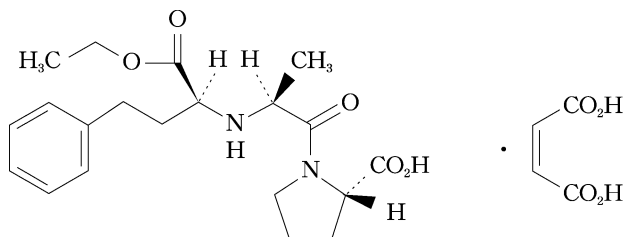
Enalapril Maleate (JAN)

Enalapril (INN)

(3)ステム

アンジオテンシン変換酵素阻害薬: -pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

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

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

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

溶解度（37℃）¹⁾

pH1.2	49mg/mL
pH4.0	34mg/mL
pH6.8	34mg/mL
水	32mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 145℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa₁：1.92（マレイン酸、滴定法）

pKa₂：3.00（エナラプリル、滴定法）

pKa₃：5.40（エラナプリル、滴定法）

pKa₄：6.23（マレイン酸、滴定法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-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¹⁾

水溶液は pH2～pH7 において安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩の確認試験法による。

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(2) 過マンガン酸カリウム試液による脱色反応

4. 有効成分の定量法









日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩の定量法による。

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

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「日新」	1錠中 エナラプリルマレイン酸塩 (日局) 2.5mg	素錠	うすい桃色				NS54
				5.0	2.0	50	
エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「日新」	1錠中 エナラプリルマレイン酸塩 (日局) 5mg	素錠 (割線入)	うすい桃色				NS502
				7.0	2.2	110	
エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「日新」	1錠中 エナラプリルマレイン酸塩 (日局) 10mg	素錠 (割線入)	うすい桃色				NS527
				8.0	3.2	200	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」 : NS54

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」 : NS502

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」 : NS527

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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「日新」 : 1錠中日本薬局方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「日新」 : 1錠中日本薬局方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「日新」 : 1錠中日本薬局方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「日新」 :

乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」 :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」 :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、炭酸水素ナトリウム、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

IV. 製剤に関する項目

(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²⁾

(1)加速条件下での安定性

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」は、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、室温保存において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装

試験項目〔規格値 ^{※1)} 〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔※2〕		適	適	適	適
確認試験	錠 2.5mg	適	適	適	適
	錠 5mg、錠 10mg	適	/	/	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	錠 2.5mg、錠 10mg	適	/	/	適
	錠 5mg	適	適	適	適
溶出試験〔※3〕		適	適	適	適
定量 (%)〔※4〕	錠 2.5mg	100.2	100.4	99.5	99.4
	錠 5mg	102	102	101	101
	錠 10mg	100.0	99.6	99.7	100.6

バラ包装（錠 5mg「日新」）

試験項目〔規格値 ^{※1)} 〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔※2〕		適	適	適	適
確認試験		適	/	/	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	適	適	適
溶出試験〔水、50rpm、15分、80%以上〕		適	適	適	適
定量 (%)〔95~105%〕		102	102	101	101

※1：規格値は試験実施時の値

※2：錠 2.5mg：うすい桃色の素錠、錠 5mg、錠 10mg：うすい桃色の割線入り素錠

※3：錠 2.5mg：水、50rpm、15分、85%以上

錠 5mg：水、50rpm、15分、80%以上

錠 10mg：水、50rpm、30分、85%以上

※4：錠 2.5mg：95.0~105.0%、錠 5mg：95~105%、錠 10mg：93.0~107.0%

(2)長期保存試験

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」は、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

PTP包装

試験項目〔規格値※1〕		室温			
		開始時	1年後	2年後	3年後
性状〔※2〕	錠 2.5mg	適			適
	錠 5mg	適	適	適	適
確認試験	錠 2.5mg、錠 5mg	適			適
純度試験	錠 2.5mg	適			適
	錠 5mg	適	適	適	適
溶出試験〔※3〕	錠 2.5mg	適			適
	錠 5mg	適	適	適	適
定量（%）〔※4〕	錠 2.5mg	97.3			97.8
	錠 5mg	97.7	100.1	99.1	97.1

※1：規格値は試験実施時の値

※2：錠 2.5mg：うすい桃色の素錠、錠 5mg：うすい桃色の割線入り素錠

※3：錠 2.5mg、錠 5mg：水、50rpm、15分、85%以上

※4：93.0～107.0%

(3)無包装状態での安定性試験

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」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〔性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

		試験条件、保存期間		結果
錠 2.5mg	温度	40℃、遮光、気密容器、3ヵ月※		純度試験不適（類縁物質増加）
	湿度	30℃、75%RH、遮光、開放、3ヵ月		変化なし
	光	気密容器、総照射量 120 万 Lux・hr		変化なし
錠 5mg	温度	40℃、遮光、気密容器、1ヵ月		純度試験不適（類縁物質増加）、溶出試験不適
	湿度	30℃、75%RH、遮光、開放、3ヵ月		変化なし
	光	開放、総照射量 60 万 Lux・hr		変化なし
錠 10mg	温度	40℃、遮光、気密容器、3ヵ月		変化なし
	湿度	25℃、75%RH、遮光、開放、1ヵ月		性状不適、純度試験不適（類縁物質増加）、硬度低下
	光	開放、総照射量 120 万 Lux・hr		性状不適（60 万 Lux・hr）、硬度やや低下（30 万 Lux・hr）

※：試験実施は、開始時と3ヵ月後のみ。

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³⁾

(1) 公的溶出試験

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたエナラプリルマレイン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。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
2.5mg	水	50rpm	15分	85%以上
5mg	水	50rpm	15分	85%以上
10mg	水	50rpm	30分	85%以上

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等に基づく溶出試験

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」

「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24日 医薬審第64号（平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号）」

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

標準製剤：エナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

平均溶出率

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

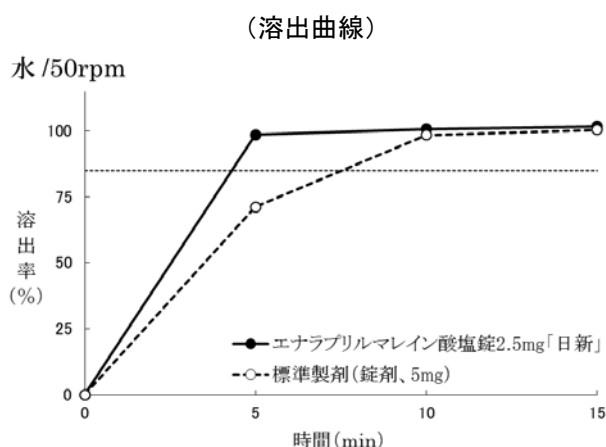
個々の溶出率

標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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い。

試験結果：「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」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」の溶出条件)	
		エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」	標準製剤 (錠剤、5mg)	差 (絶対値)			
50rpm	水	15	101.7	100.4	1.3	適	≥85%又は±10%



最終比較時点でのエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「日新」の個々の溶出率

水/ 50rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：101.7%			上限：116.7%			下限：86.7%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	103.5	101.0	100.5	101.9	105.5	98.1	101.7	103.6	102.4	101.8	98.7	101.5	適

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」

「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 医薬審第487号（平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号）」

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方崩壊試験第1液

pH4.0 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8 日本薬局方リン酸塩緩衝液（1→2）

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

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。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

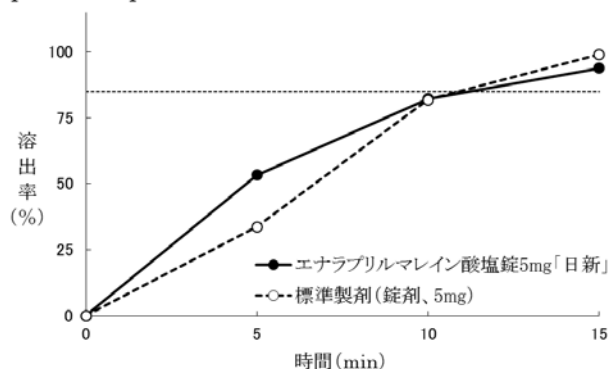
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

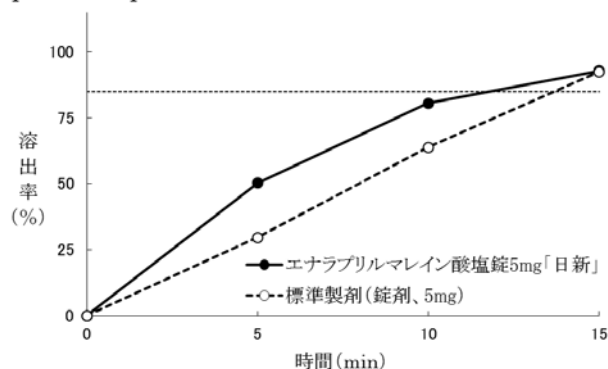
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」の溶出条件)
		エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」	標準製剤 (錠剤、5mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	93.9	99.0	5.1	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	92.9	92.5	0.4	
	pH6.8	15	96.5	98.4	1.9	
	水	15	99.6	97.4	2.2	

(溶出曲線)

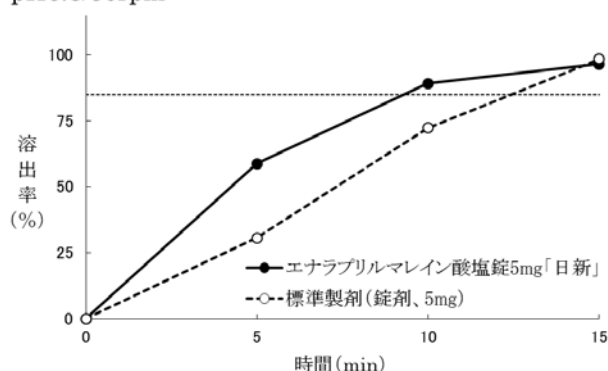
pH1.2/50rpm



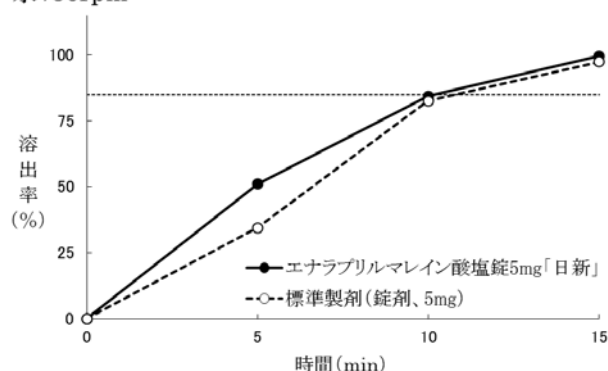
pH4.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」

「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 24 日 医薬審第 64 号
(平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号)」

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

標準製剤：エナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH3.0、100rpm】：

平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

個々の溶出率

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、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い。

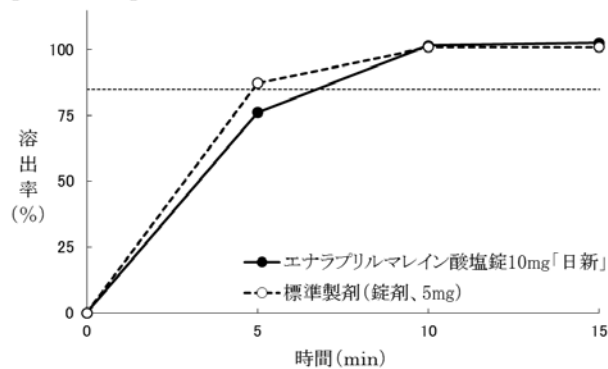
試験結果：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性 (エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

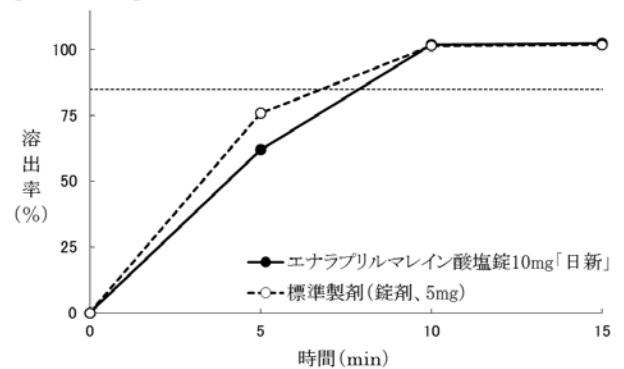
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」の溶出条件)
			エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」	標準製剤 (錠剤、5mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	102.6	100.9	1.7	適	≥85%又は±15%
	pH3.0	15	102.5	101.8	0.7	適	
	pH6.8	15	102.5	101.3	1.2	適	
	水	15	102.8	99.7	3.1	適	
100rpm	pH3.0	15	101.7	101.9	0.2	適	

(溶出曲線)

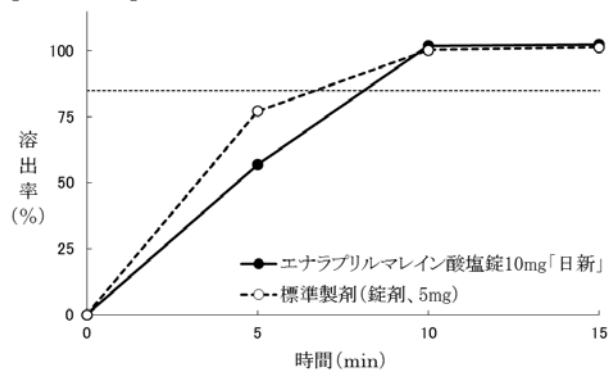
pH1.2/50rpm



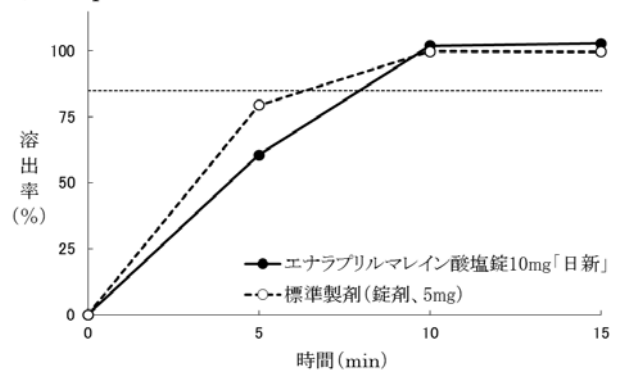
pH3.0/50rpm



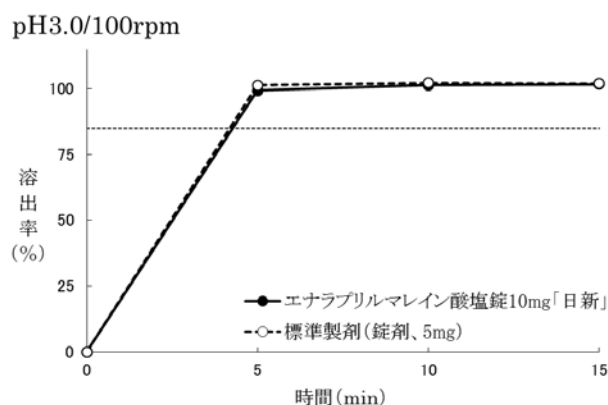
pH6.8/50rpm



水 /50rpm



IV. 製剤に関する項目



最終比較時点でのエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：102.6%			上限：117.6%			下限：87.6%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	101.6	103.4	99.4	101.5	100.9	104.4	102.8	103.0	103.1	101.8	103.8	106.0	
pH3.0/ 50rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：102.5%			上限：117.5%			下限：87.5%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	103.2	103.9	101.6	103.1	101.2	105.5	99.6	100.1	103.5	102.0	104.0	102.4	
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：102.5%			上限：117.5%			下限：87.5%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	102.9	105.0	106.9	101.5	100.7	103.1	103.7	99.7	101.1	102.8	100.5	101.6	
水/ 50rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：102.8%			上限：117.8%			下限：87.8%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	104.0	104.0	99.4	105.1	103.0	101.6	103.3	100.8	105.1	99.9	104.5	102.6	
pH6.8/ 100rpm	最終比較時点 15分			平均溶出率：101.7%			上限：116.7%			下限：86.7%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	102.5	102.4	99.9	102.3	101.9	103.1	102.2	98.8	101.3	101.8	102.0	101.9	

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

日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠の確認試験法による。

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠の定量法による。

液体クロマトグラフィー

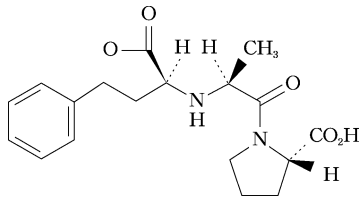
11. 力 価

該当しない

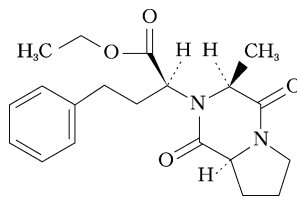
12.混入する可能性のある夾雑物⁴⁾

混在が予想される主な類縁物質には〔1〕～〔4〕がある。

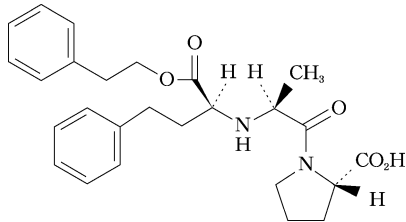
〔1〕 エナラプリラート



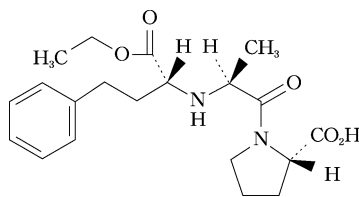
〔2〕 ジケトピペラジン体



〔3〕 フェネチルエステル体



〔4〕 RSS 異性体



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

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 ヶ月以上の小児には、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・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

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（カプトプリル、イミダプリル、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）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

エナラプリルマレイン酸塩は、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。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。

(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⁵⁾

健康成人男子 1錠投与時

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」：該当資料なし

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」：0.8時間

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」：該当資料なし

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」³⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」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12年2月14日 医薬審第64号）」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV.7.(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等に基づく溶出試験1)」の項を参照

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」⁵⁾

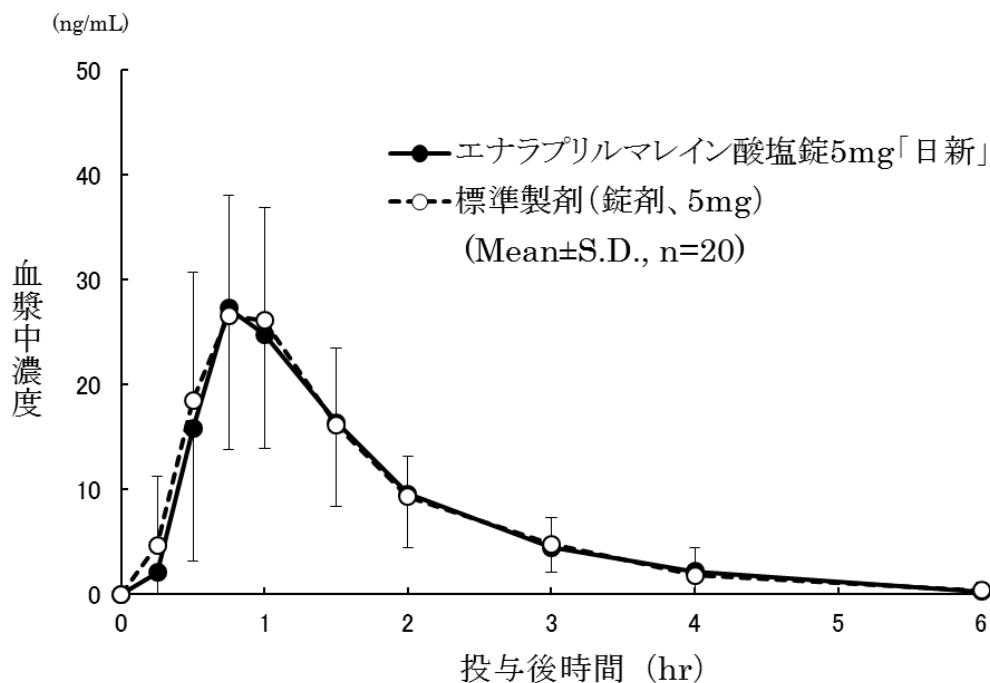
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（エナラプリルマレイン酸塩として5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、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、両製剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」	44.0±14.4	30.9± 9.5	0.8±0.2	1.3±1.7
標準製剤（錠剤、5mg）	45.2±14.7	31.6±11.7	0.8±0.2	1.0±0.4

(Mean±S.D., n=20)



血漿中未変化体濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 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) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」³⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV.7.(2)後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等に基づく溶出試験 3)」の項を参照

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(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

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

該当資料なし

(4)消失速度定数⁵⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「日新」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「日新」	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「日新」
Kel (hr ⁻¹)	該当資料なし	0.901±0.456 (n=20)	該当資料なし

(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

吸収部位：消化管

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

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

主に肝臓でジアシド体（エナラプリラート）に代謝され活性を示す。

(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

ジアシド体（エナラプリラート）

(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⁴⁾

(1)排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

(2)排泄率

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。

(3)排泄速度

「Ⅶ.6.(2)排泄率」の項を参照

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

「Ⅷ.13.過量投与」の項を参照

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、他の降圧療法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

<用法・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。

5. 慎重投与内容とその理由

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) 重篤な腎機能障害のある患者（「用法・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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) 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/1.73m² 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) 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
 - 4) 嚴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。
 - ア) 腎障害のある患者
 - イ) 利尿剤投与中の患者
 - ウ) 嚴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

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ェレーシスの施行 リポソバー [®] イムソバ TR [®] セルソバ [®] 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

3. 相互作用		
(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 スピロラクトン トリアムテレン カリウム補給剤 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム	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。
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、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
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 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。	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。
利尿降圧剤、利尿剤 ヒドロクロチアジド	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されることがある。 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。
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。
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 ₂ 、I ₂ 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

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用 (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) 急性腎障害：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

4. 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	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多汗、脱毛
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、いらいら感、不眠、抑うつ
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	腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎、舌炎、便秘
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	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、耳鳴、筋肉痛、低血糖

(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

【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

4. 副作用

(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。
- 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. 高齢者への投与

5. 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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量（値）が 30mL/分/1.73m² 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

8. 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[®]）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

9. 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。]

15. その他の注意

10. 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

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

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：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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

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 「日新」：（PTP） 100錠

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」：（PTP） 100錠

1000錠

（バラ） 1000錠

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」：（PTP） 100錠

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 「日新」：

【PTP 製品】

P T P 包装：ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

化粧箱：紙

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」：

【PTP 製品】

P T P 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウム

化粧箱：紙

【バラ製品】

袋：ポリエチレンラミネートアルミニウム

缶：ブリキ

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」：

【PTP 製品】

P T P 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：ポリエチレン・アルミニウム・ポリエチレンラミネート、乾燥剤

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レニベース錠 2.5、レニベース錠 5、レニベース錠 10 (MSD 株式会社)

同効薬：カプトプリル、イミダプリル、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

9. 国際誕生年月日⁶⁾

1984年3月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「日新」	2015年2月12日 (販売名変更による)	22700AMX00193000
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」	2015年2月12日 (販売名変更による)	22700AMX00194000
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」	2015年2月2日 (販売名変更による)	22700AMX00117000

11. 薬価基準収載年月日

2015年4月1日

注：旧販売名薬価収載年月日

シンベノン錠 2.5mg : 2011年 6月 24日

シンベノン錠 5 : 2000年 7月 7日

シンベノン錠 10 : 2006年 7月 7日

いずれも統一名収載医薬品のため、経過措置期間の官報告示はありませんが、一定期間経過後、診療報酬の請求が不可能となる予定です。

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

※旧販売名：シンベノン錠 2.5mg、シンベノン錠 5、シンベノン錠 10

用法・用量追加年月日：2012年10月22日

追加内容：【用法・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 ヶ月以上の小児には、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。

(_____ : 追加部分)

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 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 「日新」	120644902	2144002F1342	622064403
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「日新」	112446003	2144002F2390	621244602
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「日新」	115737602	2144002F3310	621573701

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2001;No.8:141, 薬事日報社
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C922-927
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)
- 6) 日本薬局方医薬品情報 2011 (日本薬剤師研修センター編) 2011:355, じほう

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

該当資料なし

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

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601