

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「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

ENALAPRIL MALEATE Tab.2.5mg・Tab.5mg・Tab.10mg、Fine Gran.1%「AMEL」

剤形	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」：素錠 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg、錠 10mg「アメル」：割線入り素錠 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」：細粒剤
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	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」：1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」：1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」：1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」：1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。
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：2019年12月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2020年6月19日（販売名変更による） 発売年月日 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」：2011年6月24日 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」：2000年7月7日 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」：2010年5月28日 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」：2001年7月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2022年3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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>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。この変更に合わせて、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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法……………5
4. 有効成分の定量法……………6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………7
2. 製剤の組成……………8
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意……………8
4. 製剤の各種条件下における安定性……………9
5. 調製法及び溶解後の安定性……………11
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………11
7. 溶出性……………13
8. 生物学的試験法……………21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………21
10. 製剤中の有効成分の定量法……………21
11. 力価……………21
12. 混入する可能性のある夾雑物……………22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………22
14. その他……………22

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………23
2. 用法及び用量……………23
3. 臨床成績……………23

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……………25
2. 薬理作用……………25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………26
2. 薬物速度論的パラメータ……………30
3. 吸収……………31
4. 分布……………31
5. 代謝……………31
6. 排泄……………32
7. トランスポーターに関する情報……………32
8. 透析等による除去率……………32

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……………33
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………33
5. 慎重投与内容とその理由……………34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………34
7. 相互作用……………35
8. 副作用……………37
9. 高齢者への投与……………38
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与……………38
11. 小児等への投与……………39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………39
13. 過量投与……………39
14. 適用上の注意……………39

15. その他の注意	39
16. その他	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

X I. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

X III. 備考

その他の関連資料	47
----------	----

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は、本邦では 1986 年に本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧の効能・効果で、また、1991 年に慢性心不全(軽症～中等症)の効能・効果が追加承認されている。

エナラート錠 5mg は共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「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について(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、平成 6 年 3 月に承認を取得して平成 12 年 7 月に上市した。

また、共和薬品工業株式会社では剤形追加に係る医薬品としてエナラート細粒 1%の開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 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、平成 12 年 5 月に承認を取得して平成 13 年 7 月に上市した。

なお、エナラート錠 5mg、錠 10mg は、日本薬局方 第 15 改正 第一追補 により、平成 20 年 11 月に日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠に変更された。

その後、共和薬品工業株式会社では後発医薬品としてエナラート錠 10mg の開発を企画し、「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について(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、平成 22 年 1 月に承認を取得して同年 5 月に上市した。

また、エナラート錠 2.5mg を「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一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、エナラート錠 5mg を標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、平成 23 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

また、エナラート錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 1%は、2012 年 6 月に小児に対する用法・用量を追加取得した。

2019 年 12 月に販売名を「エナラート錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 1%」から『エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、細粒 1% 「アメル』』として代替新規承認を取得し、2020 年 6 月に薬価収載された。

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)となりこれがアンギ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ギオテンシン I から強い血圧上昇作用を有するアンギオテンシン II への変化が阻害されるので血圧が下がる。なお、アンギ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ともに、副作用である咳にも関与すると考えられる。¹⁾
- (2) 錠剤の他に細粒剤があり、患者の年齢・症状に合わせた用量調節が可能である。
- (3) 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、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、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)があらわれることがある。

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 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

(2) 洋名：

ENALAPRIL MALEATE Tab.2.5mg 「AMEL」

ENALAPRIL MALEATE Tab.5mg 「AMEL」

ENALAPRIL MALEATE Tab.10mg 「AMEL」

ENALAPRIL MALEATE Fine Gran.1% 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「エナラプリルマレイン酸塩」に由来する。

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)：

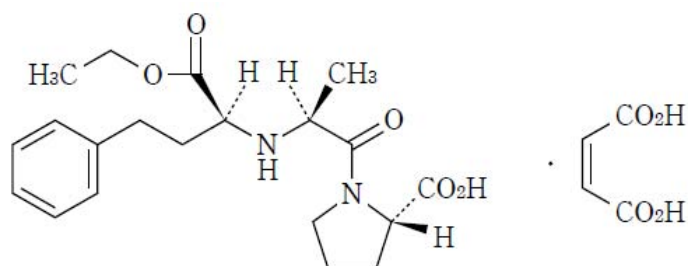
Enalapril Maleate (JAN、USP)

Enalapril (INN)

(3) ステム：

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：-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)

(2S)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

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：

溶 媒	日局表現
メタノール	溶けやすい
水 エタノール(99.5)	やや溶けにくい
アセトニトリル	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：約 145°C(分解)。

(5) 酸塩基解離定数：

pK_{a_1} ：1.92 (マレイン酸、滴定法)

pK_{a_2} ：3.00 (エナラプリル、滴定法)

pK_{a_3} ：5.40 (エナラプリル、滴定法)

pK_{a_4} ：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¹⁾：

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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」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) マレイン酸の確認試験(過マンガン酸カリウムによる脱色法)

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」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	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
エナラプリルマ レイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」	素錠	 直径：約 6.5mm 厚さ：約 2.3mm 質量：約 100mg	KW078
	白色		
エナラプリルマ レイン酸塩錠 5mg 「アメル」	割線入り素錠	 直径：約 6.5mm 厚さ：約 2.3mm 質量：約 100mg	KW080
	淡黄赤色		
エナラプリルマ レイン酸塩錠 10mg 「アメル」	割線入り素錠	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 200mg	KW082
	うすい桃色		
販売名	剤形・色		
エナラプリルマ レイン酸塩細粒 1% 「アメル」	細粒剤		
	白色～微黄白色		

(2) 製剤の物性 :

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、錠 10mg 「アメル」

硬度：30 N(3.1 kg)以上

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

硬度：29.4 N(3.0 kg)以上

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

日局一般試験法 製剤の粒度の試験法 (2)散剤の項に適合し、更に 200 号(75 μm)ふるいを通過するものは全量の 10%以下である。

(3) 識別コード :

IV-1-(1)参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(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 「アメル」

1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。

(2) 添加物 :

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色 5 号アルミニウムレーキ

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

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

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、メチルセルロース、タルク

(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

(1) 長期保存試験での安定性²⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
25℃、 60%RH	PTP包装、 バラ包装	39ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤 均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤
バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、乾燥剤

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
室温(成り行き 温度・湿度)	バラ包装	36ヶ月	性状、確認試験、粒度、乾燥減 量、定量法	規格内

※バラ包装：褐色ガラス瓶

(2) 加速試験での安定性²⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP包装	6ヶ月	性状、確認試験、純度試験、溶出 性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP包装	6ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量 法、液体クロマトグラフィー、 水分、溶出性	規格内
	バラ包装	3ヶ月		

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤
バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP包装	6ヶ月	性状、確認試験、純度試験、溶出 性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	バラ包装	6ヶ月	性状、確認試験、純度試験、粒 度、定量法	規格内

※バラ包装：ガラス瓶

(3) 無包装下での安定性³⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	30日目：硬度の低下 (4.1 kgf→1.6 kgf)で規格外 60日目：純度試験で規格外
40℃、 75%RH (温度)	遮光・ 気密容器	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 45%RH、 120万lx・hr (光)	開放	2500lx、 20日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	30万lx・hr：硬度の低下 (4.1 kgf→2.1 kgf)で規格外

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	30日目：純度試験で規格外、硬度の低下 (6.0 kgf→2.2 kgf)で規格外
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器 (乾燥剤あり・なし)	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60万lx・hr (光)	気密容器 (乾燥剤あり・なし)	1000lx、 25日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	30日目：純度試験で規格外、硬度の低下 (3.8 kgf→0.6 kgf)で規格外
40℃、 75%RH (温度)	遮光・ 気密容器	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 45%RH、 120万lx・hr (光)	開放	2500lx、 20日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	30万lx・hr：硬度の低下 (3.8 kgf→2.2 kgf)で規格外 120万lx・hr：外観変化 (色調変化・ひび割れ)で規格外

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、純度試験、定量法	60 日目：純度試験で 規格外
40℃ (温度)	遮光・気密 容器(乾燥剤 あり・なし)	90 日間	性状、純度試験、定量法	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器 (乾燥剤あ り・なし)	1000 lx、 25 日間	性状、純度試験、定量法	規格内

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)

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

(1) 検体

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」の 1 日最大使用量 1g(エナラプリルマレイン酸塩として 10mg 含有)と配合薬剤(12 品目)各々の 1 日最大使用量を、臨床現場で多用されるグラシンラミネート紙で分包した。

(2) 保存条件

25±1℃、75±5%RH、暗所

(3) 試験項目

外観変化：単体及び配合試料の外観変化は次の 4 段階の基準によって行い、エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」及び配合薬剤の各単体に認められる変化と異なった変化を認めた場合のみ、配合変化が起こったものと判断した。

[判定基準]

- －：変化の全く認められないもの
- ±：変化の有無の疑わしいもの
- ＋：明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のも
- ++：調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

吸湿水分量：14、30 日後の各分包重量を量り、配合直後の分包重量との差を吸湿水分量として算出した。

残 存 率：配合直後のエナラプリルマレイン酸塩含量を 100%として、30 日後のエナラプリルマレイン酸塩残存率を算出した。

分類	配合薬剤 (販売会社)	一般名	外観変化(吸湿水分量(%))						残存率 (%)
			直後	1日	3日	7日	14日	30日	
強心剤	ジゴシン 1000 倍散 (中外)	ジゴキシン	—	—	—	—	— (0.76)	— (0.93)	95.5
	タナドール顆粒 75% (田辺)	ドカルパミン	—	—	—	—	— (2.02)	— (2.16)	99.1
不整脈 用 剤	ミケラン細粒 1% (大塚)	塩酸 カルテオロール	—	—	—	—	— (0.79)	— (0.93)	96.9
利尿剤	ラシックス細粒 4% (アベンティス)	フロセミド	—	—	—	—	— (3.69)	— (4.48)	100.0
	アルダクトン A 細粒 (ファルマシア)	スピロノラクチ ン	—	—	—	—	— (1.01)	— (1.68)	99.4
血 圧 降下剤	サプレスタ顆粒 2% (大鵬)	アラニジピン	—	—	—	—	— (1.21)	— (1.54)	98.0
	デタントール細粒 0.5% (エーザイ)	塩酸 ブナゾシン	—	—	—	—	— (1.35)	— (1.25)	97.3
血 管 拡張剤	アンギナール散 (山之内)	ジピリダモール	—	—	—	—	— (0.93)	— (1.08)	100.9
	セパミット R 細粒 (オルガノン)	ニフェジピン	—	—	—	—	— (1.53)	— (1.66)	98.1
高脂血 症用剤	メバロチン細粒 1% (三共)	プラバスタチン ナトリウム	—	—	—	—	— (1.17)	— (1.36)	98.6
消化性 潰瘍用 剤	マーズレン S 配合 顆粒 (ゼリア)	アズレンスルホ ン酸ナトリウ ム・L-グルタミ ン	—	—	—	—	— (0.53)	— (0.54)	99.2
	セルベックス細粒 10% (エーザイ)	テプレノン	—	—	—	—	— (0.75)	— (0.86)	99.5

(2001 年試験実施)

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における同等性⁴⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方精製水

判定基準：

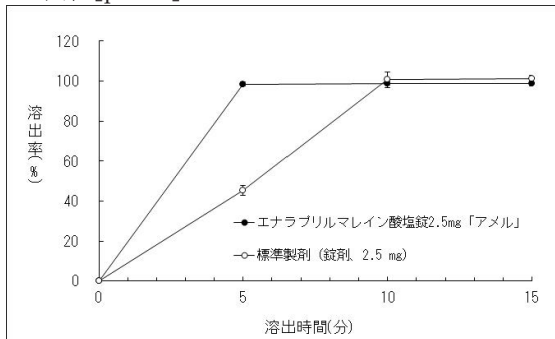
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

品質再評価の実施基準に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

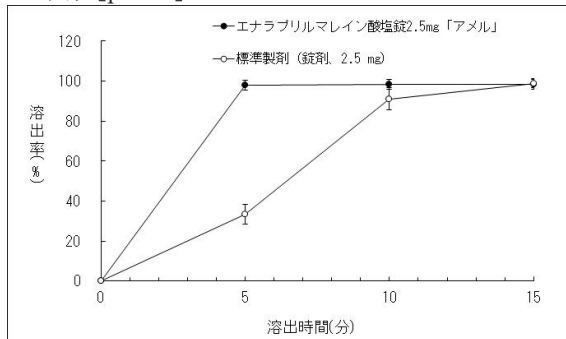
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D.)

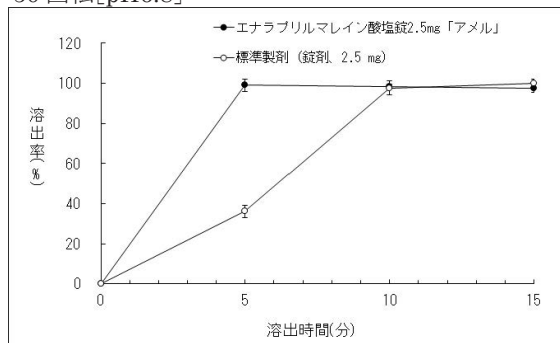
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

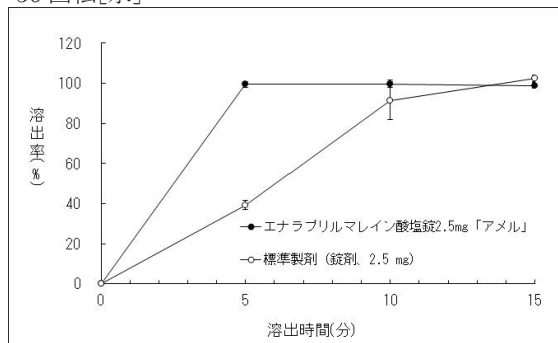


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	101.2	98.7	適合
		pH4.0	85%以上	15分	99.0	98.3	適合
		pH6.8	85%以上	15分	100.0	97.4	適合
		水	85%以上	15分	102.6	99.0	適合

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

品質再評価の実施基準に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D.)

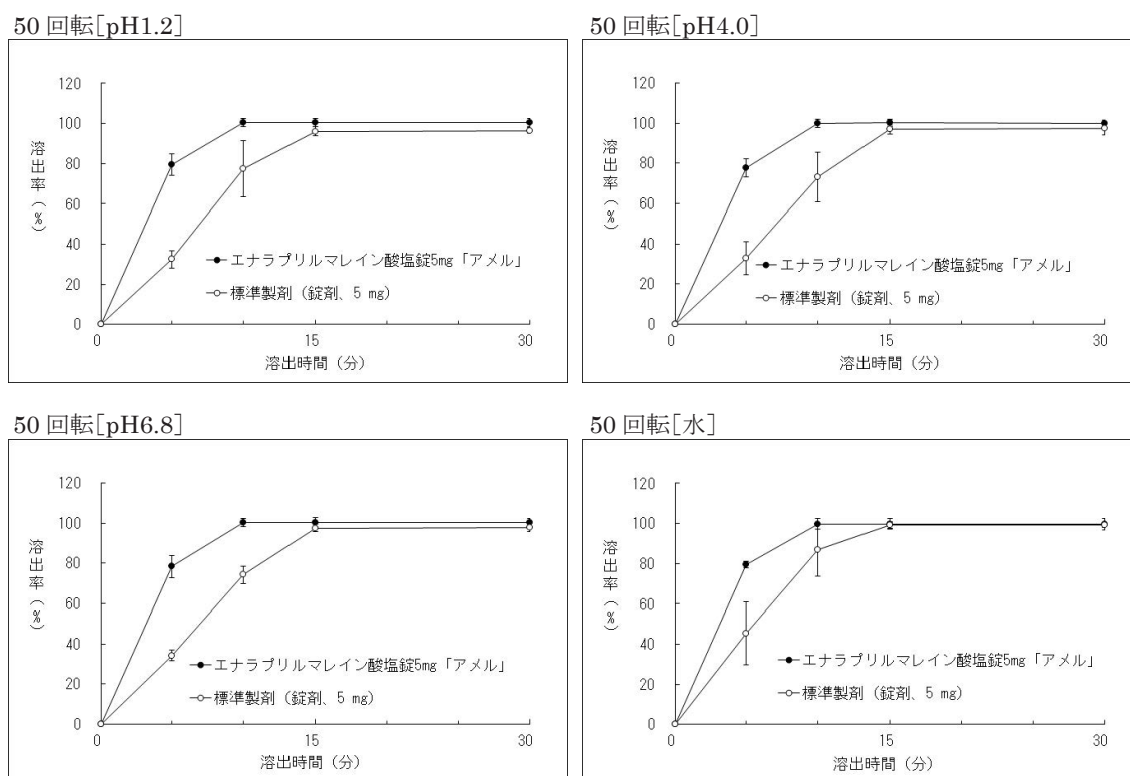


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	96.1	100.3	適合
		pH4.0	85%以上	15分	96.8	100.1	適合
		pH6.8	85%以上	15分	97.5	100.4	適合
		水	85%以上	15分	99.3	99.8	適合

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形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、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」及びエナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 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

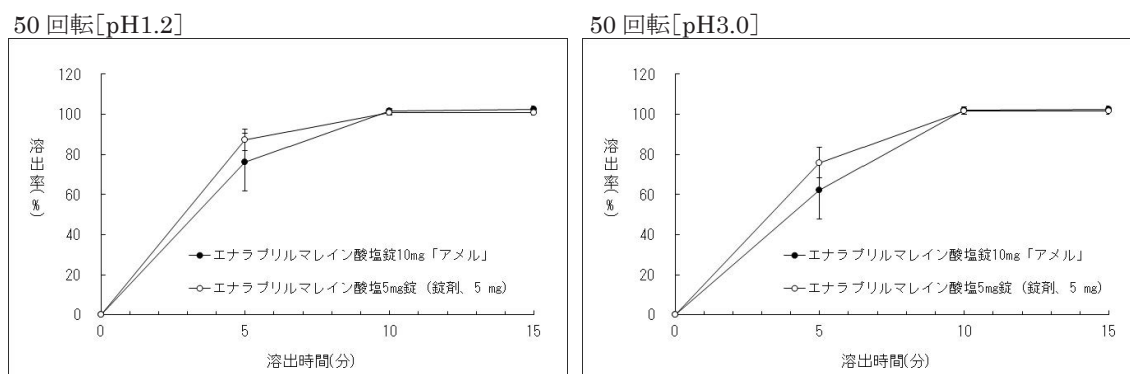
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
100	pH3.0	

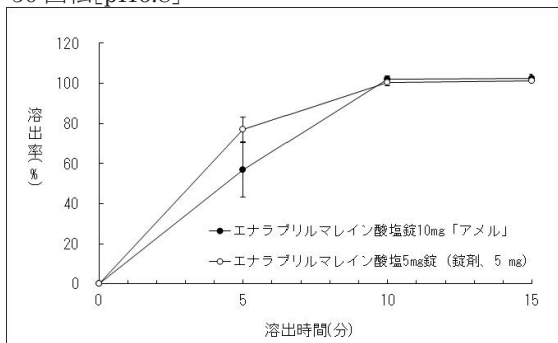
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」及びエナラプリルマレイン酸塩 5mg 錠(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

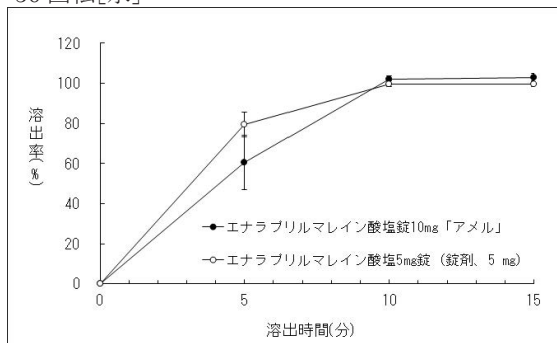
図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH3.0]

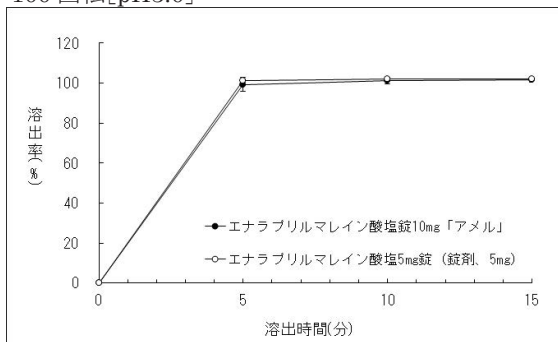


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.9	102.6	適合
		pH3.0	85%以上	15分	101.8	102.5	適合
		pH6.8	85%以上	15分	101.3	102.5	適合
		水	85%以上	15分	99.7	102.8	適合
	100	pH3.0	85%以上	15分	101.9	101.7	適合

表 2. 溶出挙動の類似性判定(個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
50	pH1.2	15分	102.6	101.6 103.4 99.4 101.5 100.9 104.4 102.8 103.0 103.1 101.8 103.8 106.0	-1.0 0.8 -3.2 -1.1 -1.7 1.8 0.2 0.4 0.5 -0.8 1.2 3.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH3.0	15分	102.5	103.2 103.9 101.6 103.1 101.2 105.5 99.6 100.1 103.5 102.0 104.0 102.4	0.7 1.4 -0.9 0.6 -1.3 3.0 -2.9 -2.4 1.0 -0.5 1.5 -0.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	pH6.8	15分	102.5	102.9 105.0 106.9 101.5 100.7 103.1 103.7 99.7 101.1 102.8 100.5 101.6	0.4 2.5 4.4 -1.0 -1.8 0.6 1.2 -2.8 -1.4 0.3 -2.0 -0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
50	水	15分	102.8	104.0 104.0 99.4 105.1 103.0 101.6 103.3 100.8 105.1 99.9 104.5 102.6	1.2 1.2 -3.4 2.3 0.2 -1.2 0.5 -2.0 2.3 -2.9 1.7 -0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

100	pH3.0	15分	101.7	102.5	0.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
				102.4	0.7		
				99.9	-1.8		
				102.3	0.6		
				101.9	0.2		
				103.1	1.4		
				102.2	0.5		
				98.8	-2.9		
				101.3	-0.4		
				101.8	0.1		
				102.0	0.3		
101.9	0.2						

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

「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)」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

なお、本剤型は同一剤型の製剤が市場にないため、先発製剤である錠剤を標準製剤とした。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH6.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH7.2	薄めた McIlvaine 緩衝液
	水	日本薬局方精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH6.0 pH7.2 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
100	pH6.0	

「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)」の実施基準に基づき、エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

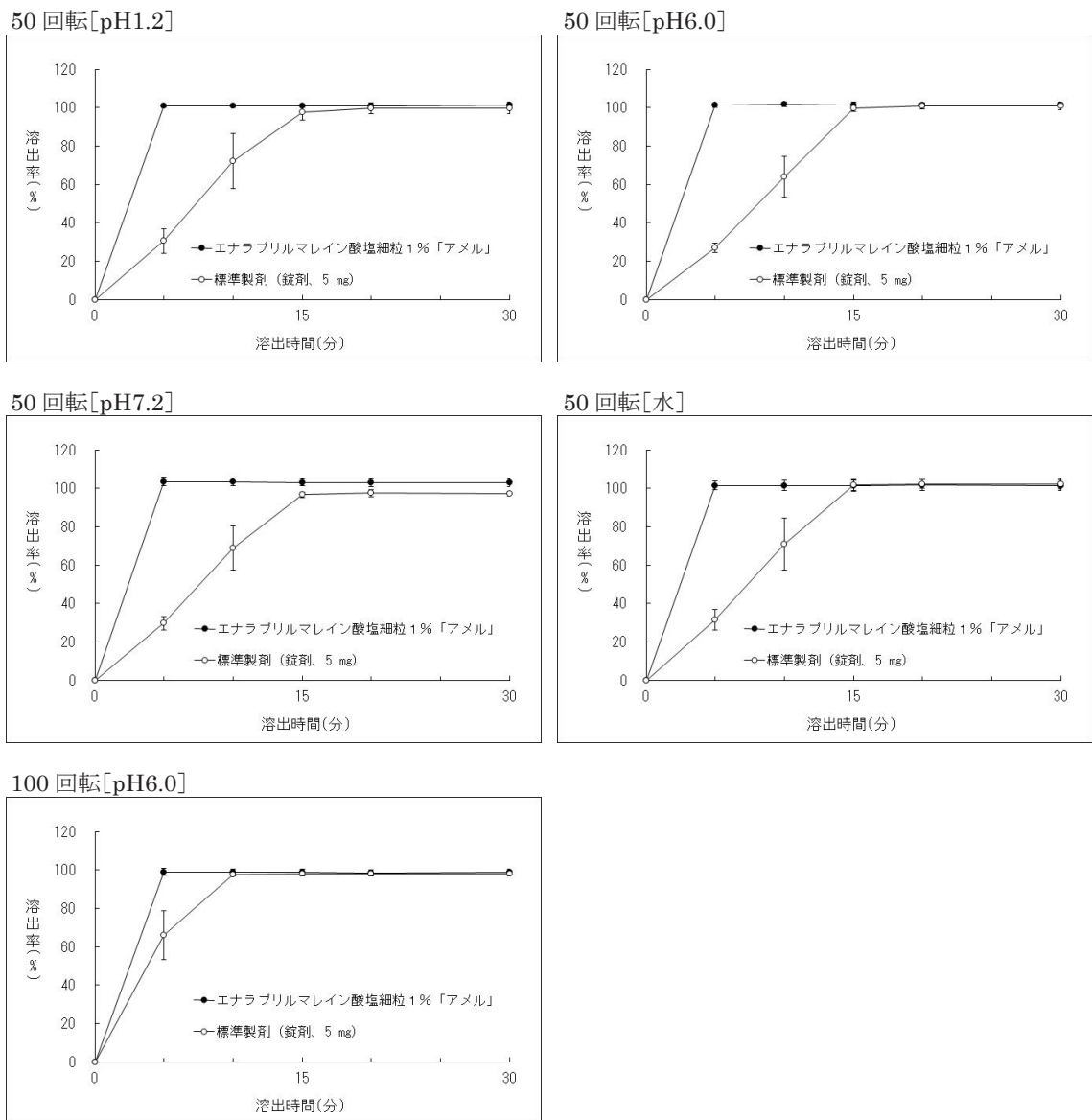


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	97.5	100.9	適合
		pH6.0	85%以上	15分	99.8	101.4	適合
		pH7.2	85%以上	15分	96.6	103.1	適合
		水	85%以上	15分	101.6	101.5	適合
	100	pH6.0	85%以上	15分	98.0	98.9	適合

(2) 溶出規格

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg 「アメル」

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。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」	2.5 mg	50 rpm	水	15 分	85%以上
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」	5 mg	50 rpm	水	15 分	85%以上
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」	10 mg	50 rpm	水	30 分	85%以上

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg 「アメル」

日本薬局方「エナラプリルマレイン酸塩錠」による
薄層クロマトグラフィー

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

- (1) ブロモチモールブルーによる呈色反応
- (2) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応
- (3) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg 「アメル」

日本薬局方「エナラプリルマレイン酸塩錠」による
液体クロマトグラフィー

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

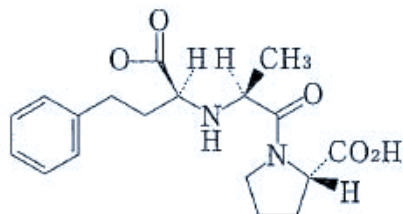
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

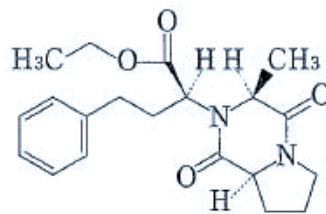
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

混在する可能性のある類縁物質のうち、製造工程又は保存中に増加する可能性のある主たる類縁物質はエナラプリラート〔1〕とエナラプリルジケトピペラジン体〔2〕である。



〔1〕 エナラプリラート



〔2〕 ジケトピペラジン体

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

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 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：

該当しない

(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)：

該当しない

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

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(カプトプリル、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩 等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序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。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ともに、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⁾：

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

6.2±1.2 時間

[健康成人男子にエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」を 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として 2.5mg)投与した場合]

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

3.64±0.50 時間

[健康成人男子にエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」を 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として 5mg)投与した場合]

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

0.81±0.25 時間

[健康成人男子にエナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」を 0.5g(エナラプリルマレイン酸塩として 5mg)投与した場合]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 20 例(1 群 10 例)に単回経口投与し、血清中の活性代謝物エナラプリラトの濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号）」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエナラプリルマレイン酸塩として 2.5 mg 含有するエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として 2.5 mg)を 150 mL の水とともに単回経口投与した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 及び 48 時間後の 12 時点とした。
分析法	酵素法

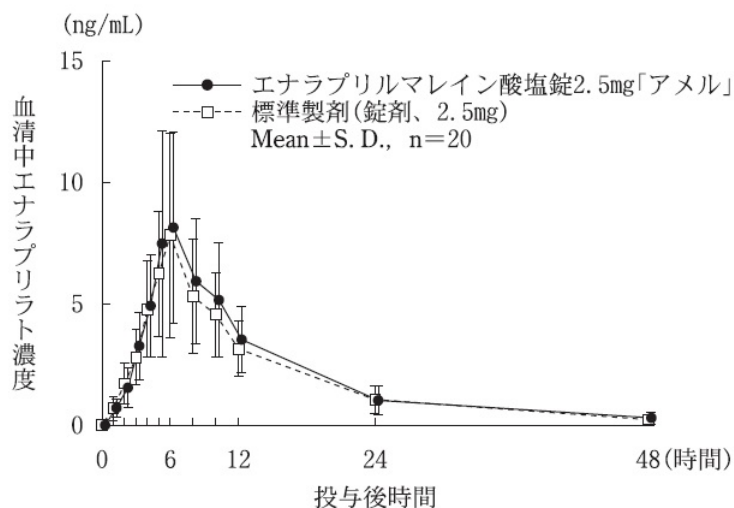
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エナラプリルマレイン酸 塩錠 2.5mg「アメル」	98.85±40.53	9.19±5.15	6.2±1.2	10.8±3.3
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	91.19±31.26	8.01±4.09	6.1±1.0	10.2±4.0

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～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。

	AUC _(0→48)	Cmax
90%信頼区間(%)	log(1.004)～log(1.223)	log(0.943)～log(1.181)



エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 14 例(1 群 7 例)に単回経口投与し、血漿中の活性代謝物エナラプリラトの濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 2 週間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエナラプリルマレイン酸塩として 5 mg 含有するエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として 5 mg)を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1.5、3、4、6、12、24 及び 36 時間後の 8 時点とした。 採血量は 1 回につき約 10 mL とした。
分析法	HPLC 法

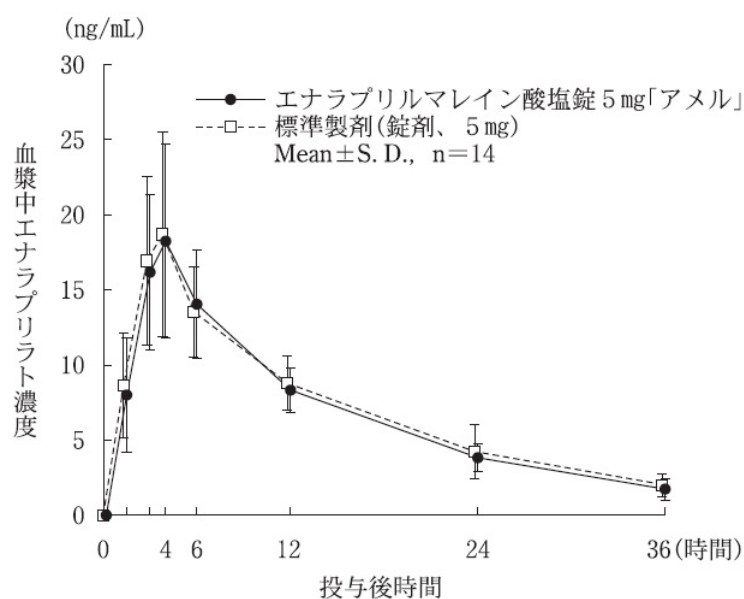
<薬物動態パラメータ>

	AUC ₍₀₋₃₆₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」	247.17±64.62	20.08±6.28	3.64±0.50	12.18±5.00
標準製剤 (錠剤、5mg)	258.27±66.44	20.64±6.46	3.57±0.51	11.90±3.23

(Mean±S.D.,n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC₍₀₋₃₆₎、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₍₀₋₃₆₎	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	4.30	2.71
95%信頼区間(%)	-7.26 ≤ δ ≤ 15.86	-5.67 ≤ δ ≤ 11.10



エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩製剤であるエナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」又は標準製剤(錠剤、5mg)を健康成人男子 20 例(1 群 10 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1g 中にエナラプリルマレイン酸塩として 10 mg 含有するエナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」0.5g 又は標準製剤 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として 5 mg)を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 20、40 分、1、1.5、2、3 及び 4 時間後の 8 時点とした。 採血量は 1 回につき約 10 mL とした。
分析法	HPLC 法

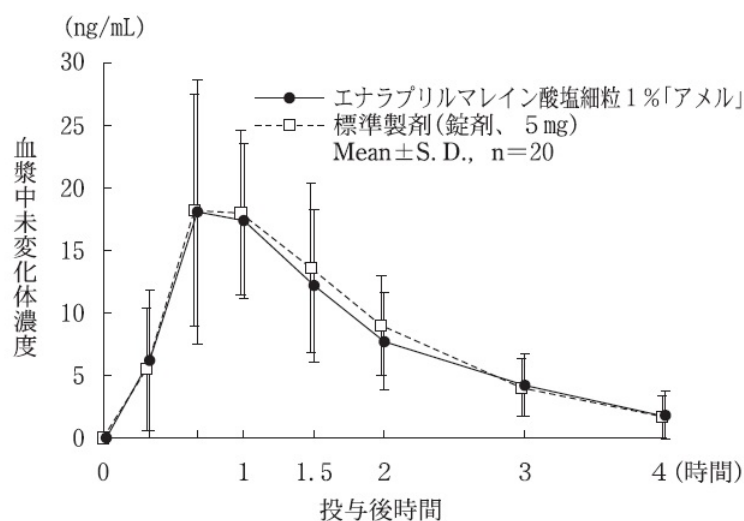
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→4) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」	32.4±12.2	22.3±8.4	0.81±0.25	1.12±0.60
標準製剤 (錠剤、5mg)	33.8±12.3	22.1±8.7	0.87±0.17	1.22±0.74

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→4)	Cmax
2 製剤間の差	0.984	1.006
90%信頼区間	$\log(0.8572) \sim \log(1.0446)$	$\log(0.9264) \sim \log(1.1199)$



なお、血中濃度並びに 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：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」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⁾ :

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」 : $0.059 \pm 0.033 \text{hr}^{-1}$

(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

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 :

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。

(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 :

該当資料なし

(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¹⁾ :

活性代謝物 : ジアシド体のエナラプリラート

(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

(1) 排泄部位及び経路¹⁾ :

主に尿中

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

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

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。

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〕
- (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 ril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〕

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

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

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
 - 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。
 - 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)。
 - 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。特に以下の患者では、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ェレーシスの施行 (リポソーパー、イムソーパー TR、セルソーパー等)	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。
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 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。	
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。
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。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬 硫酸グアナネチジン	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、更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
ビルダグリプチン	血管浮腫のリスクが増加するおそれがある。	機序不明

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：

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) **腓炎**：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、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡**：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、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：

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

(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：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

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/1.73m² 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

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

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

(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

該当資料なし

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：エナラプリルマレイン酸塩 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) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉²⁾

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、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」・錠 5mg 「アメル」・錠 10mg 「アメル」及び細粒 1% 「アメル」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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」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 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、1000 錠(10 錠×100)、バラ 500 錠

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」：バラ 100g

7. 容器の材質

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤
PTP サイズ：32×85.5 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤
バラ包装：ガラス瓶(金属キャップ)、乾燥剤
PTP サイズ：35×88 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤
PTP サイズ：35×96 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

バラ包装：ガラス瓶(金属キャップ)、乾燥剤

8. 同一成分・同効薬

同一成分：レニベース錠 2.5、錠 5、錠 10 (オルガノン(株))

同効薬：カプトプリル、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル、リシノプリル 等

9. 国際誕生年月日

1984年3月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 エナラート錠 2.5mg ^{注1}	2011年1月14日	22300AMX00325	2011年6月24日	2011年6月24日
旧販売名 エナラート錠 5mg ^{注1}	1994年3月15日	20600AMZ00626	2000年7月7日	2000年7月7日
旧販売名 エナラート錠 10mg ^{注1}	2010年1月15日	22200AMX00111	2010年5月28日	2010年5月28日
旧販売名 エナラート細粒 1% ^{注1}	2000年5月19日	21200AMZ00402	2001年7月6日	2001年7月12日
代替新規承認 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」	2019年12月24日	30100AMX00360	2020年6月19日	2020年7月
代替新規承認 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」	2019年12月24日	30100AMX00363	2020年6月19日	2020年7月
代替新規承認 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」	2019年12月24日	30100AMX00361	2020年6月19日	2020年7月
代替新規承認 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」	2019年12月24日	30100AMX00362	2020年6月19日	2020年7月

注 1.経過措置期限 2021年3月31日

11. 薬価基準収載年月日

X-10 参照

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

2012年6月22日：小児に対する用法・用量の追加

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 「アメル」	120288501	2144002F1016	622028802
エナラプリルマレイン 酸塩錠 5mg 「アメル」	112441501	2144002F2012	621244101
エナラプリルマレイン 酸塩錠 10mg 「アメル」	119798301	2144002F3361	621979802
エナラプリルマレイン 酸塩細粒 1% 「アメル」	114012501	2144002C1036	621401201

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書、エナラプリルマレイン酸塩, 廣川書店(2016)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、30日)、温度(40℃、30日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25℃、75%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	7日目	14日目	30日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{*1}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{*2}	93.0～107.0%	101.7	98.9	97.8	97.8

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

温度(40℃、75%RH、遮光・気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	7日目	14日目	30日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{*1}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{*2}	93.0～107.0%	101.7	100.6	100.5	99.5

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

光(25℃、45%RH、120万lx・hr^{*1}、開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{*2}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{*3}	93.0～107.0%	101.7	99.4	99.7	98.4

※1. 2500lx、20日間

※2. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※3. 3回の平均値(%)

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、30日)、温度(40°C、30日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25°C、75%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	7日目	14日目	30日目
性状	うすい桃色の割線入り素錠	うすい桃色の粉末	ごくわずかに黒味を帯びた	同左	同左
純度試験	類縁物質 ^{※1}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{※2}	93.0～107.0%	98.4	97.9	97.5	96.2

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

温度(40°C、75%RH、遮光・気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	7日目	14日目	30日目
性状	うすい桃色の割線入り素錠	うすい桃色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{※1}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{※2}	93.0～107.0%	98.4	97.9	98.0	98.3

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

光(25°C、45%RH、120万lx・hr^{※1}、開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	うすい桃色の割線入り素錠	うすい桃色の粉末	ごくわずかに微黄色を帯びた	同左	同左
純度試験	類縁物質 ^{※2}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{※3}	93.0～107.0%	98.4	97.8	98.2	99.0

※1. 2500lx、20日間

※2. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※3. 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

錠剤：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

細粒剤：

55℃の温湯20 mLを入れたカップに成人1回量の細粒剤(1 g)を入れて10分間自然放置した後、スパーテルで右20回、左20回、右10回と円を描くように攪拌し、懸濁状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

エナラプリルマレイン酸塩細粒1% 「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。