

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「JG」 エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「JG」

Enalapril Maleate Tablets

| | |
|-------------------------------|---|
| 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：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 |
| 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 | 製造販売承認年月日：2010年7月15日 薬価基準収載年月日：2010年11月19日 発売年月日：2010年11月19日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本ジェネリック株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/ |

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

| | | | |
|--|----|--|----|
| (4)髄液への移行性 | 18 | 2. 毒性試験 | 26 |
| (5)その他の組織への移行性 | 18 | (1)単回投与毒性試験 | 26 |
| 5. 代謝 | 18 | (2)反復投与毒性試験 | 26 |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 18 | (3)生殖発生毒性試験 | 26 |
| (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種 | 18 | (4)その他の特殊毒性 | 26 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 18 | X. 管理的事項に関する項目 | 27 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率 | 18 | 1. 規制区分 | 27 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ | 18 | 2. 有効期間又は使用期限 | 27 |
| 6. 排泄 | 18 | 3. 貯法・保存条件 | 27 |
| (1)排泄部位及び経路 | 18 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 27 |
| (2)排泄率 | 18 | (1)薬局での取扱い上の留意点について | 27 |
| (3)排泄速度 | 18 | (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) | 27 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 18 | (3)調剤時の留意点について | 27 |
| 8. 透析等による除去率 | 18 | 5. 承認条件等 | 27 |
| VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 19 | 6. 包装 | 27 |
| 1. 警告内容とその理由 | 19 | 7. 容器の材質 | 27 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 19 | 8. 同一成分・同効薬 | 27 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由 | 19 | 9. 国際誕生年月日 | 28 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由 | 19 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 28 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 19 | 11. 薬価基準収載年月日 | 28 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 20 | 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 | 28 |
| 7. 相互作用 | 21 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 28 |
| (1)併用禁忌とその理由 | 21 | 14. 再審査期間 | 28 |
| (2)併用注意とその理由 | 21 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 28 |
| 8. 副作用 | 23 | 16. 各種コード | 28 |
| (1)副作用の概要 | 23 | 17. 保険給付上の注意 | 28 |
| (2)重大な副作用と初期症状 | 23 | X I. 文献 | 29 |
| (3)その他の副作用 | 24 | 1. 引用文献 | 29 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧 | 24 | 2. その他の参考文献 | 29 |
| (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 | 24 | X II. 参考資料 | 30 |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 24 | 1. 主な外国での発売状況 | 30 |
| 9. 高齢者への投与 | 24 | 2. 海外における臨床支援情報 | 30 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 24 | X III. 備考 | 31 |
| 11. 小児等への投与 | 25 | 1. 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 | 31 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 25 | (1)粉碎 | 31 |
| 13. 過量投与 | 25 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性 | 32 |
| 14. 適用上の注意 | 25 | 2. その他の関連資料 | 32 |
| 15. その他の注意 | 25 | | |
| 16. その他 | 25 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 26 | | |
| 1. 薬理試験 | 26 | | |
| (1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照) | 26 | | |
| (2)副次的薬理試験 | 26 | | |
| (3)安全性薬理試験 | 26 | | |
| (4)その他の薬理試験 | 26 | | |

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「JG」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」は、エナラプリルマレイン酸塩を含有する ACE 阻害薬であり、血管収縮因子アンジオテンシンⅡ（AⅡ）産生を抑制し、血管弛緩因子ブラジキニンの増加による降圧作用、及び臓器障害の予防、改善作用がある循環治療薬である。¹⁾ 本邦では、1986 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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行い、2010 年 7 月に製造販売承認を得て、2010 年 11 月に発売開始した。

その後、2012 年 11 月に「生後 1 ヶ月以上の小児」に対する高血圧症の用法及び用量が追加承認された。

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。尚、アンジオテンシン変換酵素はキニナーゼⅡと同一の酵素であり、変換酵素阻害薬は血管拡張物質ブラジキニンの分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関与すると共に、副作用である咳にも関与すると考えられる。²⁾
- (2) 作用時間が長く、1 日 1 回投与で効果を発揮する。
- (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（全て頻度不明）。

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 「JG」
- ・エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」

(2) 洋名

- ・Enalapril Maleate Tablets 2.5mg “JG”
- ・Enalapril Maleate Tablets 5mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エナラプリルマレイン酸塩 (JAN)

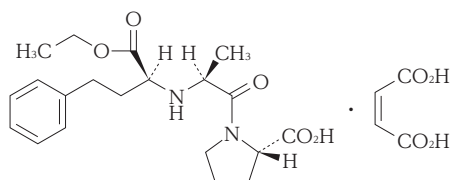
(2) 洋名 (命名法)

Enalapril Maleate (JAN、USP、EP)
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：C₂₀H₂₈N₂O₅ · C₄H₄O₄

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。

| | |
|-----------------------------|--|
| 溶解度 (37°C) ³⁾ | 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°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数 ³⁾

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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -41.0 ~ -43.5°（乾燥後、0.25g、メタノール、25mL、100mm）²⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「エナラプリルマレイン酸塩」の確認試験による。

(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 | エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「JG」 | エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 |
| 色 ・ 剤 形 | うすい桃色の素錠 | 片面 2 分割線入りのうすい桃色の素錠 |
| 外 形 |  |  |
| 大きさ (mm) | 直径 : 5.0 厚さ : 2.0 | 直径 : 6.5 厚さ : 2.3 |
| 重 量 (mg) | 50 | 100 |

(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 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載 : JG 33
- ・ エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載 : JG E34

(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 「JG」
1 錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg 含有
- ・ エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」
1 錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 5mg 含有

(2) 添加物

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

(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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「JG」

◎ 加速試験⁴⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40℃/75%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|------|---------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
| 試験開始時 | 適合 | — | — | — | 100 | — |
| 1 ヶ月後 | 適合 | — | — | — | 101 | — |
| 3 ヶ月後 | 適合 | — | — | — | 100 | — |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 101 | 99.9 |

(1) うすい桃色の素錠

(2) 薄層クロマトグラフィー：標準溶液及び試料溶液から得たそれぞれ2個のスポットのそれぞれの R_f 値は等しい

(3) 類縁物質：試料溶液のエナラプリルに対する相対保持時間約0.5のエナラプリルのピーク面積は、標準溶液のエナラプリルのピーク面積の2倍より大きくなく、試料溶液のエナラプリルに対する相対保持時間約1.5のエナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルのピーク面積より大きくない

(4) 含量均一性試験：判定値が15.0%を超えない

(5) 15分間、85%以上（水900mL、パドル法、50rpm）

(6) 表示量の93.0~107.0%

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、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。

◎ 無包装状態での安定性試験⁵⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度60万lx・hr（1000lx・気密容器）

試験項目：性状、純度試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | 性状 | 純度試験 | 崩壊試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) | 硬度 (kgf) |
|-------|----------|------|------|----------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 適合 | 101 | 98.6 | 2.4 |
| ①温度 | 3ヶ月後 | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ②湿度 | 3ヶ月後 | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ③光 | 60万lx・hr | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

- (1) うすい桃色の素錠
- (2) 類縁物質：試料溶液のエナラプリルに対する相対保持時間約 0.5 のエナラプリラトのピーク面積は、標準溶液のエナラプリルのピーク面積の 2 倍より大きくなく、試料溶液のエナラプリルに対する相対保持時間約 1.5 のエナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルのピーク面積より大きくない
- (3) 30 分以内に崩壊する
- (4) 15 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
- (5) 表示量の 93.0～107.0%
- (6) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」

◎ 加速試験⁶⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40℃/75%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | | | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|-----|-----|------|---------|----------|----------|
| | | (2) | (3) | (4) | | | | |
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 100 | 99.7 | 100.8 |
| 1 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 100 | 99.8 | 100.9 |
| 3 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 100 | 100.3 | 99.4 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 100 | 99.8 | 99.6 |

- (1) 片面 2 分割線入りのうすい桃色の素錠
- (2) ジクロロメタンに可溶性の色素化合物の生成反応：ジクロロメタン層は黄色を呈する
- (3) マレイン酸の二重結合の酸化反応：試液の赤色は直ちに消える
- (4) 液体クロマトグラフィー：相対保持時間は等しい
- (5) 類縁物質：試料溶液のエナラプリルジアシド体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルジアシド体のピーク面積より大きくなく、試料溶液のエナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積より大きくない
- (6) 質量偏差試験：判定値が 15.0%を超えない
- (7) 15 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
- (8) 表示量の 95.0～105.0%

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、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。

◎ 無包装状態での安定性試験⁷⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lx・hr（1000lx・気密容器）

試験項目：性状、純度試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | | 性状 | 純度試験 | 崩壊試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) | 硬度 (kgf) |
|-------|------------|------|------|------|----------|----------|----------|
| 規格 | | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
| 試験開始時 | | 適合 | 適合 | 適合 | 102 | 100.6 | 3.3 |
| ①温度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ②湿度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ③光 | 60 万 lx・hr | 変化なし | 適合 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

(1) 片面 2 分割線入りのうすい桃色の素錠

(2) 類縁物質：試料溶液のエナラプリルジアシド体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルジアシド体のピーク面積より大きくなく、エナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積は、標準溶液のエナラプリルジケトピペラジン体のピーク面積より大きくない

(3) 30 分以内に崩壊する

(4) 15 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

(6) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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

【溶出挙動の同等性又は類似性】

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」⁸⁾

「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 別紙 2 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）」に従う。

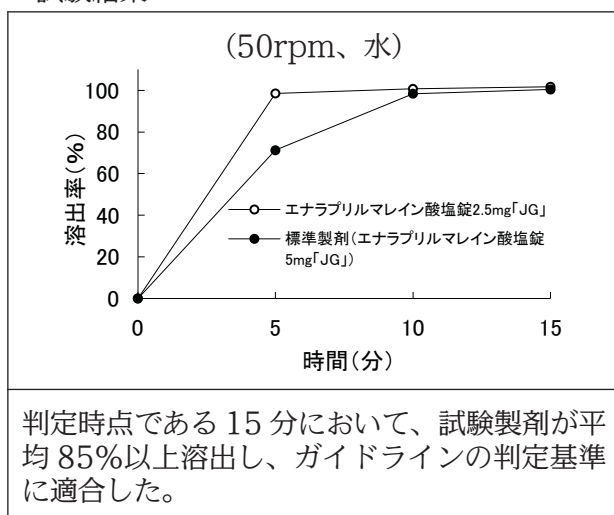
- ・ 標準製剤：エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」
- ・ 処方変更水準：A 水準

| | | | | |
|------|-------------------------|-------|---|-----------|
| 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 | 回転数/試験液 | 50rpm | 水 | 日本薬局方 精製水 |
| | 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー | | | |

・ 判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|-----|--|
| 50 | 水 | <p>(1) 平均溶出率 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。</p> <p>(2) 個々の溶出率 最終比較時点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い。</p> |

・ 試験結果



溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|-----------|-----|------------|------------------------------|--------------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」) | 試験製剤 (エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」) | |
| 50 | 水 | 15 | 100.4 | 101.7 | 適合 |

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定 時点 (min) | 個々の溶出率 (%) | 平均溶出率との差 | | 判定 |
|--------------|-----|-------------------|------------|----------|-------|----|
| | | | 最小値～最大値 | ±15%超 | ±25%超 | |
| 50 | 水 | 15 | 98.1～105.5 | 0 個 | 0 個 | 適合 |

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」⁹⁾

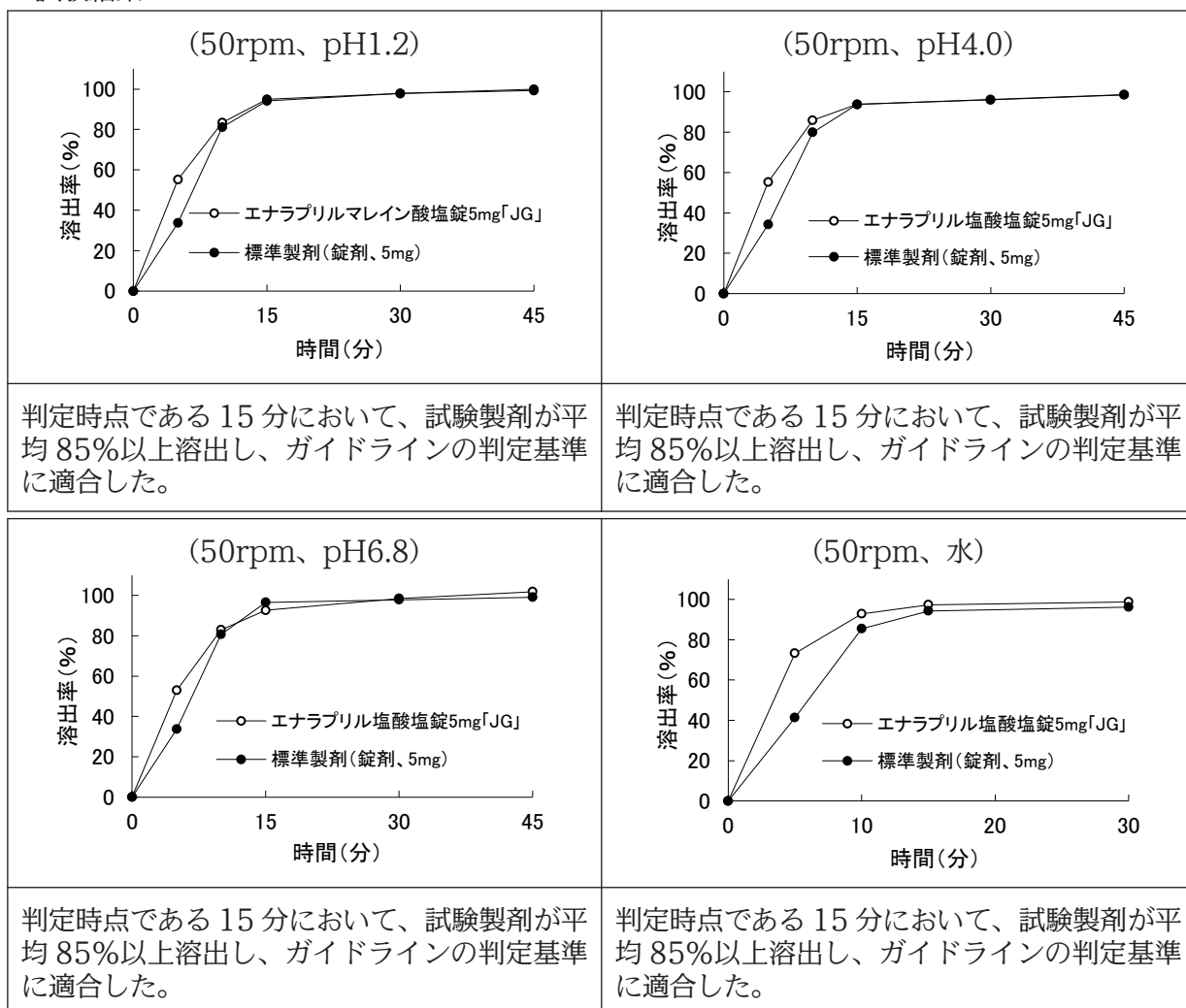
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号）及び医療用医薬品再評価に係る指定品目（その 32）の溶出試験条件について（平成 11 年 3 月 25 日 医薬審第 597 号）」に従う。

| | | | | |
|------------------------|------------------------|-------|-------|---------------------------|
| 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 | 回転数/試験液 | 50rpm | 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 |
| 試験液量：900mL 試験回数：6 ベッセル | | | | |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー | | | |

・ 判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|--------------|-------|--|
| 50 | pH1.2 | 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。 |
| | pH4.0 | |
| | pH6.8 | |
| | 水 | |

・試験結果



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|-----------|-------|------------|---------------|------------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (錠剤、5mg) | 試験製剤 (エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」) | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 94.1 | 94.9 | 適合 |
| | pH4.0 | 15 | 93.8 | 93.8 | 適合 |
| | pH6.8 | 15 | 96.5 | 92.6 | 適合 |
| | 水 | 15 | 94.3 | 97.3 | 適合 |

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

【公的溶出規格への適合性】

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」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。

| | |
|------|----------------------------|
| 試験方法 | 日局 一般試験法溶出試験法（パドル法） |
| 試験条件 | 回転数：50rpm 試験液：水 試験液量：900mL |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー |
| 溶出規格 | 15 分間、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

日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」の定量法による。

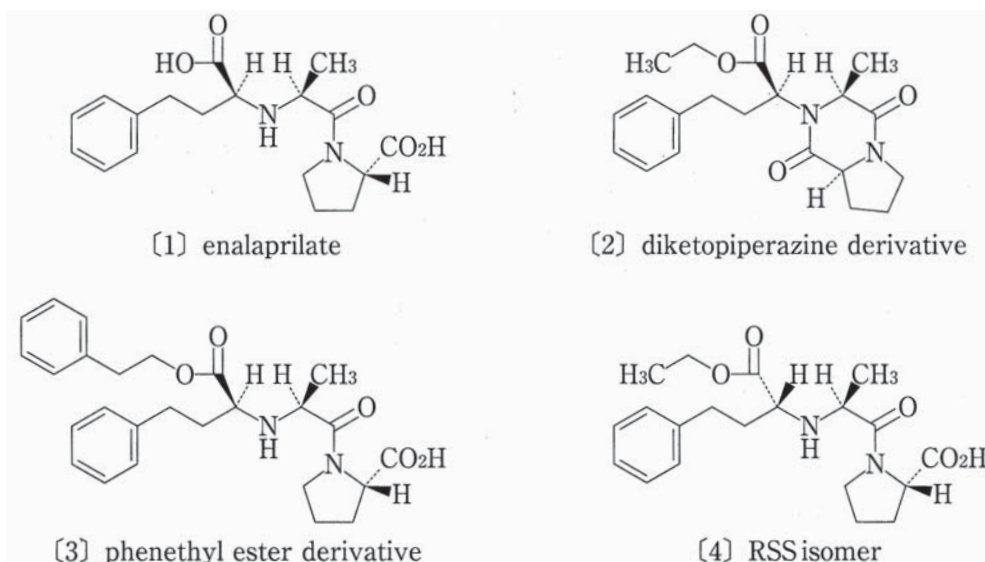
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混在が予想される主な類縁物質には〔1〕～〔4〕がある。²⁾



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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・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

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。尚、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⁾

(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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | 測定物質 | Tmax (hr) |
|------------------------|---------------------------------|----------|---------|-----------|
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 2錠 (エナラプリルマレイン酸塩として 10mg) | 絶食単回経口投与 | エナラプリル | 1.0±0.3 |
| | | | エナラプリラト | 4.0±0.2 |

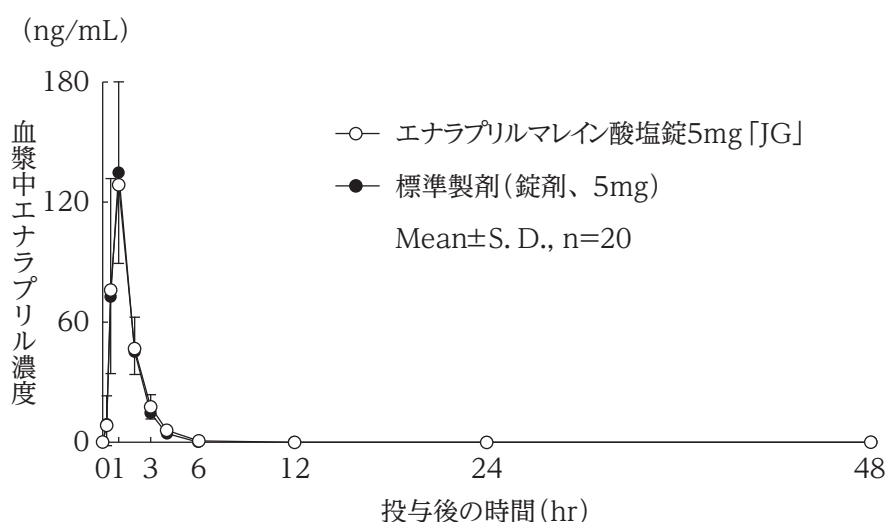
(Mean±S.D.,n=20)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】¹⁰⁾

「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（平成9年12月22日医薬審第487号）」に従う。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（エナラプリルマレイン酸塩として10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中エナラプリル濃度及び血漿中活性代謝物（エナラプリラト）濃度を測定し、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。



<薬物動態パラメータ> (エナラプリル)

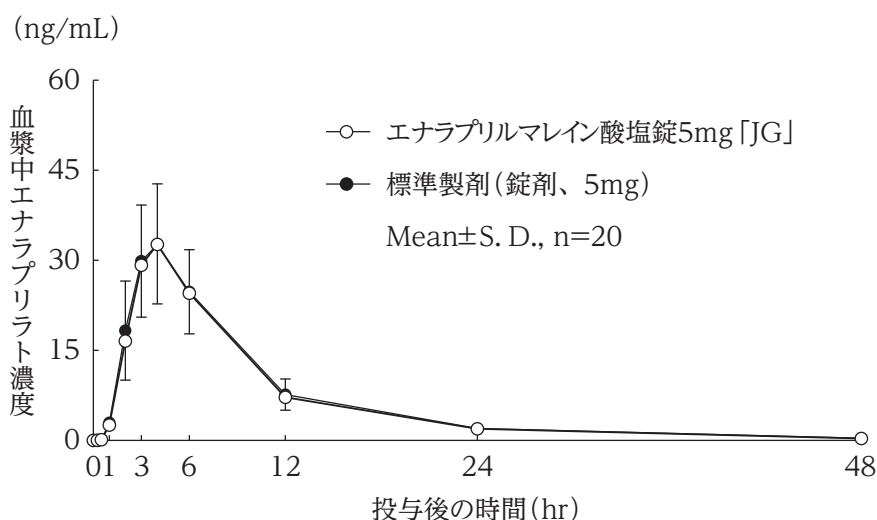
| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 204.3±61.9 | 131.6±44.8 | 1.0±0.3 | 0.7±0.2 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 198.0±54.1 | 136.8±45.3 | 1.0±0.2 | 0.7±0.1 |

(Mean±S.D.,n=20)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果> (エナラプリル)

| | AUC ₀₋₄₈ | Cmax |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2 製剤の平均値の差 | log (1.02414) | log (0.95387) |
| 90%信頼区間 | log (0.94337) ~log (1.11184) | log (0.84948) ~log (1.07109) |



<薬物動態パラメータ> (エナラプリラト)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | 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 5mg 「JG」 | 297.8±78.8 | 32.71±10.06 | 4.0±0.2 | 6.8±3.3 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 307.0±86.3 | 32.61±9.87 | 4.0±0.0 | 6.9±3.6 |

(Mean±S.D.,n=20)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果> (エナラプリラト)

| | | |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | AUC ₀₋₄₈ | Cmax |
| 2 製剤の平均値の差 | log (0.97260) | log (1.00594) |
| 90%信頼区間 | log (0.91539) ~log (1.03339) | log (0.91448) ~log (1.10655) |

(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」の項参照

(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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | 測定物質 | kel (hr ⁻¹) |
|----------------------------|--|----------------------|---------|-------------------------|
| エナラプリルマレイン酸塩 錠 5mg 「JG」 | 2 錠 (エナラプリル マレイン酸塩 として 10mg) | 絶食 単回 経口 投与 | エナラプリル | 0.9953±0.2200 |
| | | | エナラプリラト | 0.1196±0.0393 |

(Mean±S.D.,n=20)

(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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

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

該当資料なし

(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

主に尿中に排泄される。²⁾

(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（エナラプリラト））の尿中排泄率は約 52 及び 64% である。²⁾

(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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 13.過量投与」の項参照

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

「V. 治療に関する項目 - 2. 用法及び用量」の項参照

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・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
 - 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を行うこと。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を行うこと。
 - 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。 |
| 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 ril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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------|--|--|
| 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、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 |
| 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（以下、全て頻度不明）

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

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、瘙癢、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

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

(1)、- 8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状、(3) その他の副作用 「皮膚」の項参照

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

該当しない

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

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(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

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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 | エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」 | 処方箋医薬品※ |
| 有 効 成 分 | エナラプリルマレイン酸塩 | 該当しない |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

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

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

1. 保存方法

開封後は湿気を避けて保存すること。

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「JG」
PTP：100錠（10錠×10）
- ・エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」
PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔（PTP）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：レニベース®2.5/錠5/錠10（MSD）、エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「JG」他

同 効 薬：アンジオテンシン変換酵素阻害剤

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

| 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 「JG」 | 2010年7月15日 | 22200AMX00521000 |
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 2010年7月15日 | 22200AMX00522000 |

11. 薬価基準収載年月日

2010年11月19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

承認年月日：2012年11月12日

用法・用量の内容：生後1ヵ月以上の小児における高血圧症の用法及び用量

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

| 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 「JG」 | 120237301 | 2144002F1016 | 622023701 |
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 115736901 | 2144002F2012 | 621573601 |

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子、加藤隆一、成宮周編集；NEW 薬理学（改訂第7版）、404（2017）、南江堂
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書、C-922（2016）、廣川書店
- 3) 日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>（アクセス 2018/7/12）
- 4) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」の加速試験
- 5) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」の無包装状態の安定性試験
- 6) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」の加速試験
- 7) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」の無包装状態の安定性試験
- 8) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」の溶出試験
- 9) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」の溶出試験
- 10) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」の生物学的同等性試験
- 11) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「JG」の長期保存試験
- 12) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「JG」の長期保存試験

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 備考

1. 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

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40℃、4週間、遮光・気密容器

湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、4週間、遮光・開放容器

光に対する安定性試験：120万lx・hr（25℃/60%RH）、透明・気密容器

2. 試験項目

性状、含有率（定量試験）

3. 試験結果

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「JG」

| 試験項目 | | 性状 | 含量 (%) |
|-------|-----------|----------|--------|
| 試験開始時 | | うすい桃色の粉末 | 100* |
| 温度 | 2週間後 | うすい桃色の粉末 | 101.0 |
| | 4週間後 | うすい桃色の粉末 | 101.3 |
| 湿度 | 2週間後 | うすい桃色の粉末 | 101.3 |
| | 4週間後 | うすい桃色の粉末 | 101.3 |
| 光 | 60万lx・hr | うすい桃色の粉末 | 101.4 |
| | 120万lx・hr | うすい桃色の粉末 | 101.2 |

※試験開始時を100とした残存率で表示

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」

| 試験項目 | | 性状 | 含量 (%) |
|-------|-----------|----------|--------|
| 試験開始時 | | うすい桃色の粉末 | 100* |
| 温度 | 2週間後 | うすい桃色の粉末 | 99.4 |
| | 4週間後 | うすい桃色の粉末 | 98.3 |
| 湿度 | 2週間後 | うすい桃色の粉末 | 98.2 |
| | 4週間後 | うすい桃色の粉末 | 98.3 |
| 光 | 60万lx・hr | うすい桃色の粉末 | 98.6 |
| | 120万lx・hr | うすい桃色の粉末 | 98.1 |

※試験開始時を100とした残存率で表示

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置した。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を粉碎してから同様に試験を行った。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブのサイズ、8, 12, 14, 16, 18 フレンチ（以下 Fr.とする）において通過する最小経管栄養チューブのサイズを確認した。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

| 品目名 | 崩壊・懸濁状況 |
|--------------------------|----------------|
| エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「JG」 | 5 分の時点で崩壊・懸濁した |
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 5 分の時点で崩壊・懸濁した |

通過性試験結果

| 品目名 | 最小通過サイズ |
|--------------------------|---------------|
| エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「JG」 | 8Fr.チューブを通過した |
| エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「JG」 | 8Fr.チューブを通過した |

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号