

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 2018（2019年更新版）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

レニベース[®]錠 2.5
レニベース[®]錠 5
レニベース[®]錠 10
RENIVACE[®] Tablets 2.5, 5, 10

剤形	錠剤（裸錠）
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	レニベース [®] 錠 2.5:1錠中に日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg レニベース [®] 錠 5:1錠中に日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩 5mg レニベース [®] 錠 10:1錠中に日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有
一般名	和名：エナラプリルマレイン酸塩（日局） 洋名：Enalapril Maleate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1986年4月30日 薬価基準収載年月日：1986年6月19日 販売開始年月日：1986年7月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.organonconnect.jp/

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。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	16
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	16
1. 販売名	3	2. 薬理作用	16
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	18
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	18
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	20
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	20
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	22
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	22
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	22
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	25
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	26
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	26
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	29
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用	31
12. その他.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
		10. 過量投与	39

11. 適用上の注意.....	39	X I. 文献.....	44
12. その他の注意.....	39	1. 引用文献.....	44
IX. 非臨床試験に関する項目.....	40	2. その他の参考文献.....	45
1. 薬理試験.....	40	X II. 参考資料.....	46
2. 毒性試験.....	40	1. 主な外国での発売状況.....	46
X. 管理的事項に関する項目.....	42	2. 海外における臨床支援情報.....	47
1. 規制区分.....	42	X III. 備考.....	48
2. 有効期間.....	42	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.....	48
3. 包装状態での貯法.....	42	2. その他の関連資料.....	48
4. 取扱い上の注意.....	42		
5. 患者向け資材.....	42		
6. 同一成分・同効薬.....	42		
7. 国際誕生年月日.....	42		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	42		
9. 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.....	42		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	42		
11. 再審査期間.....	43		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	43		
13. 各種コード.....	43		
14. 保険給付上の注意.....	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レニン・アンジオテンシン (RA) 系が血圧の維持や昇圧に深く関与していることが証明されて以来、この RA 系のうちアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が注目され、ACE 阻害剤を降圧剤として開発する試みがなされた。

1968年 Bakhle は Ferreira が蛇毒中に発見したブラジキニン作用増強ポリペプチド (BPP) が ACE 活性を阻害することを明らかにした。その後、1977年スクイブ社の Ondetti らはプロリン誘導体である経口投与可能な ACE 阻害剤カプトプリルの合成に成功した。さらに、1979年 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. の Patchett らは構造中に SH 基を有しない、さらに強力で作用持続時間の長い ACE 阻害剤として、本剤の活性代謝物であるジアシド体 (エナラプリラト) を合成したが、この化合物は経口吸収が低いものであった。そこで、本化合物に化学的修飾を加え (モノエチルエステルとし)、さらに結晶化のためマレイン酸塩とすることにより本剤が合成された。

基礎試験成績に基づき、健康成人への投与試験及び本態性高血圧症をはじめ腎血管性高血圧症並びに慢性心不全などの患者に対して臨床試験が世界各国で行われたが、本邦ではまず、各種高血圧症の治療剤として開発すべく、1980年に毒性試験を開始し、翌1981年より第I相試験が開始され、1986年4月30日に製造承認、1986年7月14日に発売された。

その後本剤の心不全に対する治療剤として1985年より開始された臨床試験により本剤の慢性心不全 (軽症～中等症) に対する臨床的有用性が確認され、1991年3月29日に追加効能効果として慢性心不全 (軽症～中等症) が承認された。

高血圧症に関しては、9,314例の使用成績調査を実施し1993年9月8日薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

慢性心不全に関しては、1,302例の使用成績調査を実施し1998年3月12日薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会より提出された、本剤の小児高血圧症に対する用法・用量の追加要望に基づき、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」が取りまとめられ、2012年1月の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、公知申請に該当するとの評価を受けた。同年2月に申請し、2012年6月に「生後1ヵ月以上の小児」に対する用法・用量が承認された。

2021年7月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

〈高血圧治療剤として〉

- (1) 1日1回投与により血圧を良好にコントロールする。(「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (2) 若年者から高齢者まで優れた降圧効果を示す。(「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (3) 重要臓器に及ぼす影響が少ない。(「VII. 薬物動態に関する項目」を参照)
- (4) 代謝系に悪影響を及ぼさない。(「VII. 薬物動態に関する項目」の「6. 代謝」を参照)
- (5) Quality of Life を損なわない。(「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (6) 緩徐に血圧を下げる。(「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (7) 副作用発現頻度は4.6% (474例/10,226例)であった(再審査結果)。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等に関する項目)」の「8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照)

I. 概要に関する項目

〈慢性心不全治療剤として〉

- (1) 前負荷と後負荷の双方を軽減させ、血行動態と心機能を改善する。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照）
- (2) 自覚症状（呼吸困難、疲労感、動悸など）や身体・理学的所見（浮腫、肺湿性ラ音など）を改善する。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照）
- (3) 心臓サイズの縮小や肥大の抑制がみられる。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2.薬理作用」を参照）
- (4) 運動耐容能を増大させ、日常生活の改善をもたらす。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照）
- (5) 忍容性が良好であり、耐薬性を示すことが少ないため、慢性心不全を長期にわたりコントロールできる。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照）
- (6) 副作用発現頻度は6.6%（98例/1,496例）であった（再審査結果）。（「VIII. 安全性（使用上の注意等に関する項目）」の「8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

円形の素錠である。（「IV. 製剤に関する項目」の「1. 剤形」を参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

レニベース[®]錠 2.5

レニベース[®]錠 5

レニベース[®]錠 10

(2) 洋 名

RENIVACE[®] Tablets 2.5

RENIVACE[®] Tablets 5

RENIVACE[®] Tablets 10

(3) 名称の由来

本剤がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系においてアンジオテンシン変換酵素（ACE）を阻害して降圧作用を示すことより、Renin（レニン）の RENI、Vasodilation（血管拡張）の V、Angiotensin Converting Enzyme の ACE を合わせて RENIVACE[®]と命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エナラプリルマレイン酸塩（日局）

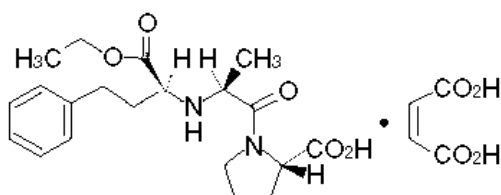
(2) 洋名（命名法）

Enalapril Maleate (JAN, INN)

(3) ス テ ム (stem)

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）又は本質

(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

治験番号：MK-421

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、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は苦い。

(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。

各種溶媒における溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
メタノール	200~250
水	21~28
アセトニトリル	3.4~4.3
アセトン	4.8~6.7
クロロホルム	1.0~1.5
エーテル	0.14~0.18
ヘキサン	<5×10 ⁻³

(測定温度 20±5℃)

(3) 吸湿性

吸湿性なし（25℃、相対湿度 75%、3 ヶ月放置で重量増加を認めず）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 145℃（分解）（日局）

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=3.0、pKa2=5.4

(6) 分配係数

pH2~10 の Clark-Lubs 緩衝液・クロロホルム系での分配係数 (KD)

pH	2	3	4	5	6	7	8	10
KD (クロロホルム/緩衝剤)	0.34	1.83	2.44	1.92	0.49	0.08	0.03	<0.01

(7) その他の主な示性値

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

○各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、RH75%	24 ヶ月	ガラス製薬品びん（密閉）	変化なし
室温検体保存室 15～33.5℃、 RH23～60%	30 ヶ月	同上	変化なし
40℃、RH75%	6 ヶ月	同上	変化なし
25℃、RH75%	3 ヶ月	ガラス製薬品びん（曝気）	変化なし
フェードメーター	10 時間	ポリエチレン製袋	変化なし

○強制分解による生成物：認められない

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

エナラプリルマレイン酸塩：

- (1) 赤外吸収スペクトル法（日局）
- (2) 過マンガン酸カリウム試液との呈色反応（日局）

定量法

液体クロマトグラフ法（日局）










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠（圧縮錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	色調
レニベース®錠 2.5				うすい桃色
	直径：5.1mm 厚さ：1.7mm 重量：約 0.05g			
レニベース®錠 5				うすい桃色
	直径：6.4mm 厚さ：2.3mm 重量：約 0.10g			
レニベース®錠 10				うすい桃色
	直径：8.0mm 厚さ：2.8mm 重量：約 0.20g			

性状：円形の素錠である。

(3) 識別コード

レニベース®錠 2.5 : MSD14（錠剤表面、PTP）

レニベース®錠 5 : MSD712（錠剤表面、PTP）

レニベース®錠 10 : MSD713（錠剤表面、PTP）

(4) 製剤の物性

崩壊性	硬度
5分以内 （日局一般試験法・崩壊試験法）	3kg 以上 （ヘーバライン硬度計）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レニベース®錠 2.5	レニベース®錠 5	レニベース®錠 10
有効成分	日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩		
分量	2.5 mg	5 mg	10 mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

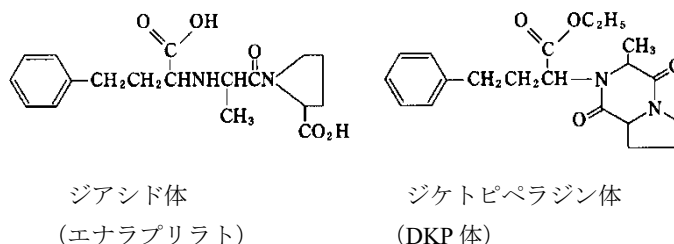
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

長期保存試験及び苛酷試験での主分解生成物は、活性代謝物であるジアシド体（エナラプリラト）であり、同時に生成するジケトピペラジン体の量は極めて少ない。



6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（5mg 錠）

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ RH75%	PTP+アルミパック (乾燥剤入り)	36 ヶ月	外観 崩壊時間 定量値 類縁物質 (ジアシド体*、 DKP 体*)	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし
室温 (15~33.5℃) RH23~60%	同上	36 ヶ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし
40℃ RH75%	同上	6 ヶ月		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし
50℃	同上	6 ヶ月		6 ヶ月後に含量の低下 (-9.5%)、ジアシド体、DKP 体の増加が認められた。その他の試験項目においてはほとんど変化なし
25℃ RH75%	ガラス製薬品ビン (曝気)	3 ヶ月		3 ヶ月後に含量の低下 (-6.0%)、ジアシド体の増加が認められた。その他の試験項目においてはほとんど変化なし
光苛酷 (フェードメーター)	ポリエチレン製袋 (密閉)	10 時間		いずれの試験項目においてもほとんど変化なし
室温 (平均 21℃) RH60%	裸錠薬袋 (グラシンペーパー)	4 週間		上記+硬度

*ジアシド体、DKP 体については、IV-12 参照。

IV. 製剤に関する項目

<参考>

レニベース 5mg 錠粉碎後の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	セロファン紙	1 ヶ月	定量値 類縁物質 (ジアシド体*、 DKP 体*)	いずれの試験項目において もほとんど変化なし
	グラシン紙	1 ヶ月		いずれの試験項目において もほとんど変化なし

レニベース 5mg 錠粉碎後（倍散：1%）の安定性 [粉碎品 1 に対して乳糖水和物 4 を混合]

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	セロファン紙	1 ヶ月	定量値 類縁物質 (ジアシド体*、 DKP 体*)	いずれの試験項目において もほとんど変化なし
	グラシン紙	1 ヶ月		いずれの試験項目において もほとんど変化なし

*ジアシド体、DKP 体については、IV-12 参照。

※いずれも使用期限の残存期限 1 年以上の製剤を使用した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

レニベース®錠の溶出性

80%以上（日局一般試験法・溶出試験法、パドル法、50rpm、30分、水、900mL）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<レニベース®錠 2.5>

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

<レニベース®錠 5>

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

700 錠 [14 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

500 錠 (瓶、乾燥剤入り)

<レニベース®錠 10>

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(1) PTP： ポリ塩化ビニル、アルミフィルム

(2) 瓶： キャップ；ポリプロピレン
ボトル；高密度ポリエチレンボトル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

- 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
- 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈慢性心不全（軽症～中等症）〉
- 5.1 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患者にのみ、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。
- 5.2 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈高血圧症〉

成人：カプトプリルを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験により設定された。
生後1ヵ月以上の小児：海外（米国）での適応や、国内外のガイドライン、教科書、国内での使用実態調査に基づき設定された。

〈慢性心不全〉

プラセボを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験により設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

[単回投与試験]¹⁾

健康成人男子 12 例に本剤 2.5mg、5mg、10mg、20mg を単回投与し、安全性、薬物動態を検討した。各投与量とも著明な降圧が認められた。

脈拍数は、10mg 投与 6 時間後に有意の上昇を認めた以外は認められなかった。ACE 活性は、いずれの投与量においても投与後著明に抑制され、また、PRA はいずれの投与量においても投与 4 時間後に有意な上昇を示した。

尿中電解質排泄量に一定の変動傾向は認められなかった。本剤の吸収は速やかであり、diacid 体の T_{max} は投与約 3~4 時間後であり、投与後 48 時間までの血漿中濃度より diacid 体の生物学的半減期を計算したところ、約 12~14 時間を示し、持続効果が示唆された。本剤の total の排泄率は約 46~64%であった。副作用は認められず、検査所見においても異常変動はなかった。

1) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3357-74.

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

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。高血圧症患者の場合、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧症の患者では、2.5mg から投与を開始することが望ましい。慢性心不全患者の場合、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。

[連続投与試験]²⁾

健康成人男子 10 例に本剤 5mg 或いは 10mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与し、薬物動態と安全性を検討した。

本剤 10mg 1 日 1 回 7 日間連続投与により拡張期血圧はベースラインに比し有意でかつ持続的な低下を認めた。5mg 及び収縮期血圧には有意の差は認められなかった。脈拍はベースラインに比し有意の上昇を示したが、日内変動の範囲であり、反射性の頻脈とは思われない。

ACE 活性は投与 7 日目においても抑制され、PRA は 10mg で著明に上昇した。第 1 日目と第 7 日目の薬物動態パラメーターを比較したところ、C_{max}、T_{max}、t_{1/2} には有意な変動は認められず、7 日目の AUC は 1 日目に比べやや増加したが、腎クリアランスの低下は認められず蓄積所見とは考えられなかった。臨床的副作用は認められず、臨床検査値異常として、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン濃度上昇 1 例が認められたが、いずれも正常範囲内であった。

2) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3375-400.

(3) 用量反応探索試験

「高血圧症」

[パイロット試験]³⁾

本剤を本態性高血圧症の入院・外来患者 76 例に投与し、最小有効 1 回投与量とその忍容性、安全性を検索した。観察期 1~2 週間プラセボした後、治療期本剤 2.5mg/日、1 回投与より開始、入院 5 日毎、外来 2 週間毎に漸次増量、最大 40mg/日、8 週間投与した。用量別降圧効果は、初期用量 2.5mg で 35.9% (14/39)、5 から 10mg までの増量により有効率は 67.4% (29/45) まで上昇、以降 40mg まででは大きな変化はみられなかった。副作用は頭痛 1 例 (投与中止)、ふらつき 1 例 (継続)、下痢 2 例 (継続)、嘔気 1 例 (継続)、咳 1 例 (継続)、高 K 血症 1 例 (継続) であり副作用発現率 7.9% (6/76) であった。

V. 治療に関する項目

[オープン単独治療試験]

軽～中等症本態性高血圧症外来患者 131 例に本剤を単独投与し至適用量を検討した。観察期 4 週間プラセボを投与後、本剤 2.5～40mg の用量範囲 2 週間々隔で適宜増減、12 週間投与した。

降圧効果は 67.0% (67/100) であり、用量別降圧効果はパイロット試験と同様であった。主な副作用として、ふらふら感、めまい (ふらつき) の 2 例 (投与量を減量した)、動悸、全身倦怠感、空腹時心窩部痛、むかつき・嘔吐、かゆみ、皮膚そう痒感、発疹の 7 例 (投与を中止した)、臨床検査値異常として血清クレアチニン上昇、GOT・GPT 上昇 2 例、BUN 上昇、LDH 上昇、ヘモグロビン低下、抗核抗体、尿蛋白陽性各 1 例が認められた。副作用発現率 16.0% (21/131 例) であった。

3) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3413-38.

「慢性心不全」⁴⁾

慢性心不全患者合計 53 例 (心不全重症度 II～V 度) に、本剤 2.5mg 1 日 1 回から投与開始。無効の場合増量。最大 1 日 20mg、最長 20 週間投与した。心胸比、左室拡張末期径、左室収縮末期径は有意に低下、自覚症状も有意に改善した。慢性心不全に対する長期連用試験において重篤な副作用や薬剤耐性は認められず、自覚症状、身体所見の改善が認められたことより、本剤の有用性が確認され、至適投与量は 5～10mg/日であることが示唆された。

4) 新谷博一、他. 薬理と治療. 1988; 16: 2515-45.

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

「小児高血圧」

[用量反応を検討する二重盲検無作為化試験]⁵⁾

6～16 歳で体重 20kg 以上の高血圧症患者を対象とした 14 日間の用量反応試験であり、試験期間はプラセボウォッシュアウト期間 (最大 7 日間)、二重盲検期間 (第 1 期) 14 日間、その後の非盲検期間 (第 2 期) 14 日間とされた。患者は低用量群 (体重 50 kg 未満: 0.625mg、50kg 以上: 1.25mg、以下同様)、中用量群 (2.5mg、5mg)、高用量群 (10→20mg、20→40mg) の 3 用量群のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボウォッシュアウト期では、エナラプリルのプラセボ懸濁液又はエナラプリルのプラセボ錠が最大 7 日間投与され、二重盲検期 (第 1 期) において、エナラプリル懸濁液 (エナラプリル 20mg 錠をクエン酸ナトリウム緩衝液及びシロップで調製後、0.625 及び 1.25mg 投与) 又はエナラプリル 2.5、5、20、40mg 錠が 14 日間投与され、20 及び 40mg 投与群の患者は最初の 2 日は半量、投与 3 日目から全量が投与された。14 日間の二重盲検期 (第 1 期) の後、用量群毎に第 1 期の用量で継続する実薬群又はプラセボ群のいずれかに患者が無作為に割り付けられ、14 日間投与された。有効性について、エナラプリル 1 日 1 回投与により、第 1 期ではトラフ時の血圧において用量依存的な降圧効果が認められ、低用量群、中用量群及び高用量群 (体重で補正した平均投与量としてそれぞれ 0.02*、0.08、0.58mg/kg*) におけるトラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量は -6.3、-8.9 及び -14.9 mmHg であり、この用量依存的な降圧効果は、すべてのサブグループ (年齢、タナーステージ、性別、人種) に関わらず同程度であった。また、第 2 期の低用量群ではプラセボ群との群間差がほとんどみられなかったことから、低用量群 (平均体重補正用量 0.02mg/kg) では継続した降圧効果が得られないことが示唆された。本試験の副次目的として、プラセボに移行した場合のエナラプリルの血圧の変化が検討され、エナラプリル投与の中断により、用量依存的なトラフ時の血圧上昇が認められた。安全性について、二重盲検期間 (第 1 期) 及びその後の非盲検期間 (第 2 期) において 110 例中 3 例が臨床症状の有害事象により中止され、臨床検査値の有害事象が低用量群で 3 例、中用量群で 2 例、高用量群で 2 例報告された。これらのうち、副作用は低用量群の 2 例、中用量群の 1 例であった。また、重篤な臨床検査値の有害事

V. 治療に関する項目

象及び中止に至った臨床検査値の有害事象はなく、3件の重篤な有害事象（二重盲検期で1件、その後の非盲検期で2件）が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。本試験において死亡例はなく、高用量群（平均体重補正用量 0.58mg/kg（最高 40mg））は良好な忍容性を示した。（外国データ）

注）高血圧症について、本剤の小児への承認された用法及び用量は下記の通りである。

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 0.08 mg/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。

5) Wells, T. et al. J. Clin. Pharmacol. 2002; 42: 870-80.

比較試験

[第Ⅲ相二重盲検比較試験]⁶⁾

「高血圧症」

軽症～中等症本態性高血圧症患者を対象に、カプトプリルを対照とした本剤単独投与による二重盲検比較を実施した。観察期間プラセボを4週間以上投与後、本剤 5mg～10mg/日、カプトプリル 37.5mg～75mg/日を12週間投与した。降圧効果の主治医判定では本剤 59%、カプトプリル 51%、「著明下降」から「著明上昇」までの例数の分布を U-test で検定した場合、本剤はカプトプリルに比べ主治医判定において優れていた（ $P<0.01$ ）。副作用として、本剤 125 例中 22 例（18%）、25 件に認められ、主な副作用としては、めまい・立ちくらみ・ふらつき感、嘔気、胃部不快感、咳嗽、倦怠感（四肢脱力感、胸のむかつき感、胃痛、全身倦怠感、気分不良・胃部不快感中止 5 例）。一方、カプトプリル 136 例中 20 例（15%）、25 件に認められ、主に頭痛・頭重、めまい・立ちくらみ・ふらつき感、心窩部痛・腹痛、倦怠感、そう痒感（頭痛、嘔気・腹痛、中止 2 例）が認められた。本剤の有用性が認められた。

6) 吉利 和、他. 臨床評価. 1985; 13: 333-79.

「慢性心不全」⁷⁾

本剤の慢性心不全に対する有用性を検討する為、プラセボを対照薬として12週間投与の多施設共同二重盲検群間比較試験を実施した。対象は、基礎疾患として陳旧性心筋梗塞、弁閉鎖不全症、高血圧性心疾患、拡張型心筋症など、また心不全重症度分類Ⅰ～Ⅲ、NYHA 分類Ⅱ～Ⅲ度の慢性心不全患者 144 例（本剤 74 例、プラセボ 70 例）。本剤 5～10mg 錠あるいはプラセボ錠を12週間投与した。全般改善度を「改善」以上の改善率で見ると、本剤 49%（32/65 例）、プラセボ群 25%（16/63 例）であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に優れていた。本剤は各種基礎疾患による慢性心不全の長期治療において、5～10mg/day の投与により有用な抗心不全薬と考えられた。

7) 新谷博一、他. 医学のあゆみ. 1990; 152: 677-92.

2) 安全性試験

「高血圧症」⁸⁾

本剤の本態性高血圧症患者への12～123週にわたる長期投与に対する安全性と有効性を検討した。軽症～中等症の本態性高血圧患者 164 例、重症本態性高血圧患者 17 例の計 181 例に本剤 2.5～40mg を投与した。血圧降下度で「下降」以上と判定されたのは、軽症～中等症が 79.9%（164 例中 131 例）、重症高血圧が、82.4%（17 例中 14 例）であった。忍容性においても問題なく、本剤は単独あるいは他の降圧薬との併用による長期投与において本態性高血圧患者に有用な薬剤と考えられた。

8) 飯村 攻、他. 基礎と臨床. 1985; 19: 164-98.

V. 治療に関する項目

[長期投与試験]

「慢性心不全」⁹⁾

本剤の慢性心不全患者への37～96週にわたる長期投与に対する安全性と有効性を検討した。対象は心不全重症度分類：II度2例、III度10例、IV度1例の慢性心不全患者13例。本剤2.5～20mgを37～96週間投与した。心不全重症度分類13例中7例に1段階以上の改善が認められた（改善率54%）。忍容性においても問題なく、本剤は慢性心不全に有用な薬剤と考えられた。

9) 新谷博一、他. 薬理と治療. 1989; 17: 5855-73.

(5) 患者・病態別試験

[長期投与試験：高齢者における薬物動態]

[腎血管性高血圧症に対する降圧効果及び初期用量検索試験]¹⁰⁾

腎血管性高血圧症の入院・外来患者16例を対象に本剤2.5-40mgの降圧効果を検討した。初回投与量1日2.5mg。最高用量40mgとし入院例2週間以上、外来例4週間以上投与した。降圧効果の有効率81.3%（13/16例）であり脈拍への影響は全く観察されなかった。至適投与量は2.5mg～10mg/日と考えられた。ふらつき、発疹・かゆみ1例。めまい1例。他剤変更または用法変更（分1→分2）で症状が消失した。

10) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1985; 13: 145-67.

[腎実質性高血圧症に対する用量検索及び降圧効果]¹¹⁾

腎実質性高血圧症に対する本剤の有効性と安全性の検討ならびに至適用量を検討した。

腎実質性高血圧症の入院・外来患者30例に本剤2.5-40mgを入院例で2週間以上、外来例で4週間以上投与した。

降圧効果の有効率76.9%（20/26例）であり、単独例66.7%（6/9例、併用例82.4%（14/17例）であった。有効投与量は単独投与で2.5～5mg、併用投与で2.5mgであった。副作用はめまい1例他軽度な臨床検査値異常が認められたのみであった。

11) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1985; 13: 169-84.

[重症高血圧症患者を対象とした試験]⁶⁾

重症高血圧症患者に122例本剤とカプトプリルを投与し、降圧効果と安全性を比較検討した。観察期間は降圧利尿薬とその他の降圧薬（交感神経抑制薬、β遮断薬）との併用により2～4週間投与し、その後本剤2.5～20mg/日或いはカプトプリル37.5～150mg/日の何れかを4～8週間投与した。本剤2.5～5mgに対しカプトプリル37.5mg、本剤10mgに対しカプトプリル75mg、本剤20mgに対しカプトプリル150mgが対応すると推察される。本剤は、カプトプリルと比較して降圧効果、安全性はほぼ同等であった。

副作用は、本剤58例中4例（6.9%）、主に不眠、右手しびれ感、頸部発赤・発疹、低血圧、嘔気、めまい・立ちくらみ等、一方カプトプリル50例中4例（8.0%）、主に手指浮腫、めまい、咳、足底灼熱感、のどのイライラ、立ちくらみ、味覚異常等であった。他両群で軽度な臨床検査値異常が認められた。

6) 吉利 和、他. 臨床評価. 1985; 13: 333-79.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

[再審査結果（高血圧症）]¹²⁾

高血圧症に関しては、9,314例の使用成績調査を実施し1993年9月8日薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

12) 厚生省薬務局. 医薬品研究. 1993; 24: 1397-9.

[再審査結果（慢性心不全）]¹³⁾

慢性心不全に関しては、1,302例の使用成績調査を実施し1998年3月12日薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

13) 厚生省医薬安全局. 医薬品研究. 1998; 29: 635-6.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 各種高血圧症

国内241施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計935例（降圧効果解析対象例）の臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数（有効率）
軽・中等症本態性高血圧症	734	561 (76.4)
重症本態性高血圧症	67	61 (91.0)
腎性高血圧症	83	67 (80.7)
腎血管性高血圧症	36	28 (77.8)
悪性高血圧	15	12 (80.0)
計	935	729 (78.0)

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験及び重症本態性高血圧症患者を対象とした比較試験⁶⁾の結果、本剤の有用性が認められている。

2) 慢性心不全

国内46施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計138例（全般改善度解析対象例）の臨床試験において、改善以上の改善率は43.5%（60/138例）であった。プラセボを対照とした二重盲検比較試験の改善率は49%（32/65例）であり、プラセボに比べ有意に優れており、本剤の有用性が認められている。⁷⁾

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、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシノプリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダプリル、塩酸テモカプリル等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 高血圧に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体（エナラプリラト）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、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

2) 慢性心不全に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体が亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって主に末梢血管抵抗を減少させ後負荷を軽減する。さらに、アルドステロンの分泌を抑制し、ナトリウム・水の体内貯留を減少することで前負荷をも軽減することによって心行動態を改善すると考えられる。その結果、心拍出量の増大あるいは長期投与による心肥大の改善が認められる。また、慢性心不全ラットでの長期投与試験により延命効果が認められている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用¹⁴⁾

in vitro 試験においてエナラプリルマレイン酸塩の活性代謝物であるジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素（ACE）に対して強い阻害作用を示し（ $IC_{50}=1.2nM$ ）、その作用はカプトプリルの約 17 倍強い。また、正常血圧ラットの血漿及び組織中の ACE に対してもカプトプリルより約 20 倍強い阻害作用を示す。

2) ブラジキニン収縮反応の増強作用¹⁴⁾

モルモットの摘出回腸を用いた、ブラジキニンによる収縮に対する 50%増強濃度は、エナラプリルマレイン酸塩のジアシド体では $0.077nM$ であり、カプトプリルより約 31 倍強い。

3) アンジオテンシンⅠ昇圧反応の抑制作用¹⁴⁾

正常血圧ラット及びビヌにエナラプリルマレイン酸塩を経口投与すると外因性のアンジオテンシンⅠに対する昇圧反応を用量依存的に抑制する。作用持続時間はカプトプリルより長い。

4) 高血圧に対する作用

①降圧作用

a. エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1 腎型腎性高血圧ラット、2 腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約 3～5 倍強い。なお、その降圧効果は 2 腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である¹⁵⁾。また、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。

b. エナラプリルマレイン酸塩を 2 腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない^{15, 16)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

- c. イヌを用いた試験で、エナラプリルマレイン酸塩は血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

5) 慢性心不全に対する作用

①血行動態に及ぼす影響

- a. イヌの急性及び慢性心不全モデルにおいて、レニン・アンジオテンシン系を抑制し、心拍数、心収縮力にはほとんど変化を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる^{17, 18)}。
- b. ラットの慢性心不全モデルにおいて、亜急性投与により平均動脈圧及び左室拡張終期圧を下降させ、後負荷のみならず前負荷も減少させる¹⁹⁾。

②延命効果

ラットの慢性心不全モデルにおいて、1年間経口投与により対照群（水道水群）と比べ有意に生存期間を延長させ、心肥大を軽減させる^{20, 21)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

発現時間：30分²²⁾

持続時間：24時間²²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(参考)

血中濃度とアンジオテンシン変換酵素（ACE）活性抑制には強い相関があり、本態性高血圧症患者 13 例にエナラプリルマレイン酸塩 10mg を経口投与したところ、ジアシド体（エナラプリラト）の血中濃度が 8.0ng/mL 以上では、ACE 活性が 90% 以上抑制された²³⁾。

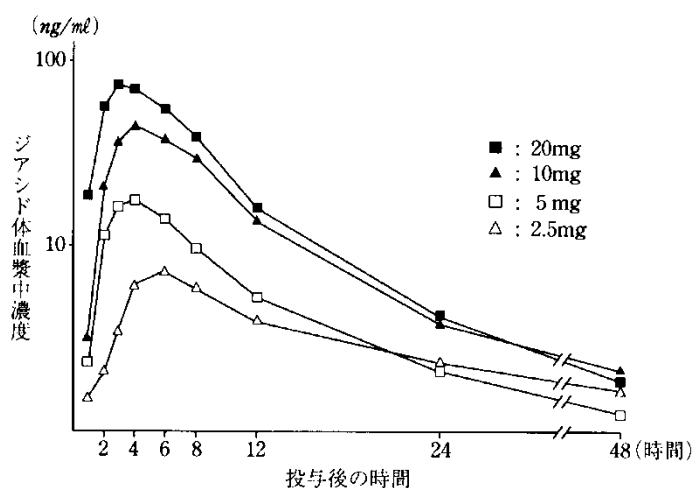
また、外国人のデータでは、健康成人において最大の ACE 活性抑制には 10ng/mL 以上のジアシド体血清中濃度が必要であると報告されている²⁴⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討（単回投与）

エナラプリルマレイン酸塩 1 回 2.5、5、10 又は 20mg を健康成人 12 名に経口投与した場合、活性体であるジアシド体（エナラプリラト）の血漿中濃度は下図の如く推移し、最高血中濃度到達時間は 3～6 時間であった¹⁾。

1 回経口投与後のジアシド体血漿中濃度の推移¹⁾



1 回投与後のジアシド体の薬動力学パラメーター¹⁾

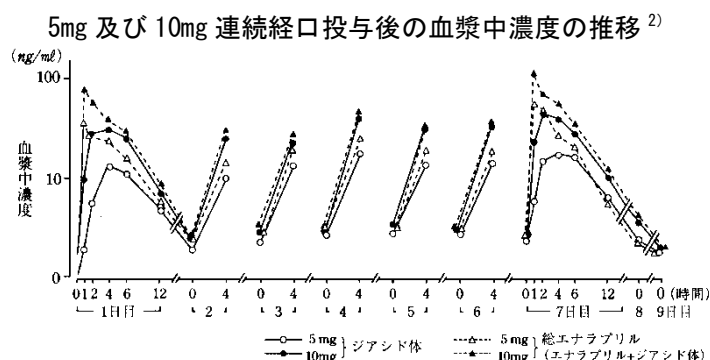
容量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0~48) (ng·hr/mL)	t1/2(hr) (~24)	t1/2(hr) (~48)
2.5	7.1 ± 2.0	5.7 ± 1.5	140.0 ± 20.9	17.7 ± 8.3	34.1 ± 7.3
5	18.3 ± 4.0	3.8 ± 1.2	191.4 ± 40.7	9.5 ± 3.1	14.1 ± 4.9
10	45.4 ± 13.4	4.0 ± 0.0	472.8 ± 87.5	6.6 ± 0.7	14.3 ± 1.7
20	74.4 ± 16.5	3.3 ± 0.5	680.8 ± 190.6	6.1 ± 0.8	12.8 ± 1.4

(平均 ± SD)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人における検討（連続投与）

エナラプリルマレイン酸塩 5mg 又は 10mg を健康成人各 5 名に 7 日間連続経口投与した場合、血中濃度の推移は図に示す如くで、2 日目以降も第 1 日目とほぼ同様のパターンを示し、2 日目以降の最低血漿中濃度は一定し、蓄積性は認められなかった。ジアシド体（エナラプリラト）の最高血漿中濃度は、5mg では第 1 日目 14.5ng/mL、第 7 日目 20.1ng/mL であり、10mg では 36.5ng/mL、47.1ng/mL であった²⁾。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人 12 名に、一晚絶食あるいは朝食後にレニベース 40mg を 1 回経口投与し、活性代謝物であるジアシド体（エナラプリラト）の薬物動態を検討した結果、絶食後と食直後投与の血中濃度曲線下面積（AUC）、尿中排泄率に有意差はみられなかった。最高血中濃度（Cmax）は絶食後投与の方がわずかに高い値を示したが、最高血中濃度到達時間（Tmax）はほぼ同等であった²⁵⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートモデル 1

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

活性代謝物であるジアシド体の消失速度定数

単回（5mg）投与時：（～24hr） $0.08 \pm 0.02 \text{hr}^{-1}$ （～48hr） $0.06 \pm 0.03 \text{hr}^{-1}$ ¹⁾

7 日間連続（5mg/日）投与時：（～24hr） $0.1016 \pm 0.0163 \text{hr}^{-1}$ ²⁾

(4) クリアランス

ジアシド体の血漿クリアランス

単回（5mg）投与時： $279.2 \pm 53.8 \text{mL/min}$ ¹⁾

7 日間連続（5mg/日）投与時： $258.8 \pm 51.8 \text{mL/min}$ ²⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位

吸収部位：消化管

(2) 吸収率

吸収率：約 60%²⁶⁾（活性代謝物であるジアシド体として）

(3) バイオアベイラビリティ

約 40%（ジアシド体として）²⁷⁾

5. 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

通過する。

実際にヒト胎児中への移行濃度を検討してはいないが、妊婦へ投与してその新生児が低血圧、腎不全等があらわれたとの報告がある²⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

妊娠高血圧症患者 5 例にエナラプリル 20mg を 1 回経口投与したところ、エナラプリル、エナラプリラトの最高母乳中濃度は 1.74ng/mL、1.72ng/mL であり、微量のエナラプリル、エナラプリラトが母乳中へ移行する²⁹⁾。（新生児へのエナラプリラトの移行量は 1 日あたり 2μg 以下と考えられる。）

(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

(6) 血漿蛋白結合率

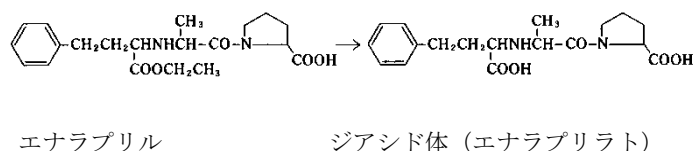
50%以下²⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

carboxylesterases (P-450 による代謝は受けない)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

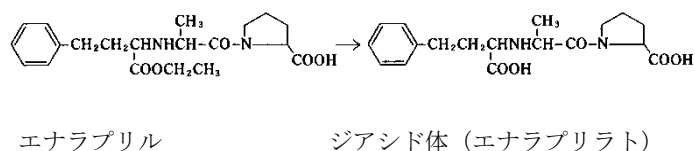
初回通過効果が認められている。

割合：健康成人 18%³⁰⁾

心不全患者 10%³¹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主要代謝物は活性代謝物であるジアシド体 (エナラプリラト) である。健康成人に ¹⁴C-エナラプリルを 1 回経口投与したときの尿中放射能を薄層クロマトグラフィーにより展開分離したところ、エナラプリルが尿中排泄量の 29% を占め、ジアシド体は 70% を占めた。



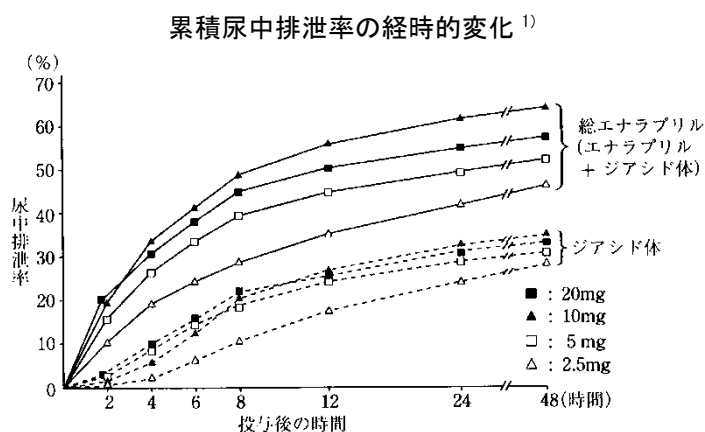
7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率

健康成人 12 名にエナラプリルマレイン酸塩を 2.5、5、10 又は 20mg 1 回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中排泄率は総エナラプリルマイレン酸塩（未変化エナラプリルマイレン酸塩＋ジアシド体）では各々投与量の 46.3、52.1、63.7 及び 57.3% であり、ジアシド体では各々 30.0、30.9、34.4 及び 33.4% であった¹⁾。



(参考)

健康成人 12 名にエナラプリルマレイン酸塩 10mg を 1 回経口投与した場合、投与後 96 時間までに投与量の 94% が尿・糞中に排泄（ジアシド体として尿中に 43%、糞中に 27%、エナラプリルとして尿中に 18%、糞中に 6%）された²⁶⁾。（外国データ）

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、エナラプリルと活性代謝物であるジアシド体(エナラプリラト)は、OATP1B1、OATP1B3、MRP2 によりトランスポートされることが報告されている³²⁾。

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

透析される。透析率は活性代謝物のジアシド体で 66%、エナラプリルで 34% であった³³⁾。エナラプリラト（ジアシド体）の透析クリアランスは 62mL/分であった³⁴⁾。

(3) 直接血液灌流

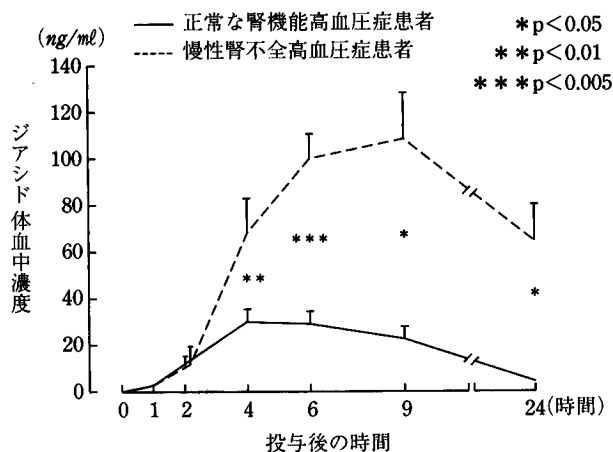
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 慢性腎不全患者における検討（単回投与）

腎機能正常な本態性高血圧症患者 17 例及び慢性腎不全を伴う本態性高血圧症患者 5 例にエナラプリルマレイン酸塩 10mg を 1 回経口投与した場合、慢性腎不全患者の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比べ半減期の延長、最高血中濃度と血中濃度曲線下面積の増大が認められた。最高血中濃度到達時間は腎機能の正常な高血圧症患者で 4 時間、慢性腎不全高血圧症患者で 9 時間であった³⁵⁾。

10mg 1回経口投与後のジアシド体（エナラプリラト）の血中濃度の推移³⁵⁾



(2) 生後1ヵ月～15歳の小児高血圧症患者を対象とした検討（連続投与）

小児の高血圧症患者を対象としたエナラプリルの薬物動態を検討するための非盲検試験³⁶⁾：

生後1ヵ月～16歳未満の高血圧症患者（糸球体濾過量（GFR）が30 mL/min/1.73m²以上、生後1ヵ月の乳児については妊娠週齢が36週以上）を対象として、6歳未満及び錠剤を嚥下できない被験者にはエナラプリル 20mg 錠をクエン酸ナトリウム緩衝液及びシロップに溶解した懸濁液 0.15mg/kg（I群及びII群）、6歳以上で体重28kg未満の被験者には2.5mg 錠、6歳以上で体重28kg以上の被験者には5mg 錠、12歳以上の被験者には5mg 錠（6～10歳はIII群、12～15歳はIV群）が1日1回7日間反復経口投与された。生後1ヵ月～16歳未満の高血圧症患者にエナラプリルを経口投与した際の血清中濃度のC_{max}及びAUC(0-24hr)は全ての群で同程度であり、エナラプリラト（エナラプリルの代謝活性体）の定常状態におけるAUC(0-24hr)は204.2～305.3ng・hr/mLの範囲、C_{max}は21.2～28.1ng/mLの範囲であった。体重あたりの用量に換算したAUC(0-24hr)及びC_{max}は年齢に伴って増加したが、体表面積あたりの用量に換算したAUC(0-24hr)及びC_{max}に増加は認められなかった。定常状態で活性体ジアシド体の半減期は14時間であった（外国人データ）。

12例の健康成人を対象に1日1回8日間エナラプリル10mg（約0.14mg/kg）を反復投与したときのエナラプリラトの血清中濃度のAUC(0-24hr)は316ng・hr/mL、C_{max}は39ng/mLであり、本試験で得られた結果と同様と考えられた。また、小児におけるエナラプリル及びエナラプリラトの血清中濃度のピークはそれぞれ投与約1時間後及び3～4時間後であり、健康成人に経口投与した際と同様であった。I群では正確な採尿を毎回実施することが不可能であったが、II、III及びIV群における定常状態での平均尿中排泄率は、遊離エナラプリラトで46.3～48.9%の範囲、総エナラプリラトで61.8～73.9%の範囲であり、成人における約40%及び60%とほぼ一致していた。また、I群～IV群のエナラプリルからエナラプリラトへの加水分解変換はほぼ同様であり、平均では63.4～76.3%の範囲であり、成人における68%とほぼ一致していた。安全性について、本試験において治験薬との因果関係ありと判定された有害事象や治験薬投与の中止に至った有害事象はなく、生後1ヵ月～16歳未満の高血圧症患者において、エナラプリルの良好な忍容性が認められた。（外国人データ）

注）高血圧症について、本剤の小児への承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 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 [10.1、13.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.6 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) [10.1 参照]
- 2.7 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 [10.1 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

- 2.1 本剤投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。
- 2.2 血管浮腫の発症機序にブラジキニンの関与が考えられるため、何れのアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤によっても引き起こされる可能性がある。従って他の ACE 阻害剤による血管浮腫の既往歴のある患者に本剤を投与すると再発する危険性が高いとの報告がある³⁷⁾。
- 2.3 本剤を含め ACE 阻害剤服用中の患者でデキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエレーシス施行中にショックを発現したとの報告がある³⁸⁾。
また更に、医療機器メーカーから、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他のアフエレーシス施行中の患者においてもショックを起こしたとの報告がある。
発現機序については明らかではないが、デキストラン硫酸吸着によるアフエレーシスはブラジキニン産生を増加させる一方、ACE 阻害剤はブラジキニンの分解を阻害するためブラジキニン濃度が上昇し、血管拡張、気管支収縮等が起こると考えられている。
- 2.4 本剤を含め ACE 阻害剤を服用中の患者がアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) による血液透析を受けた際に、血管浮腫、嘔吐、低血圧等のアナフィラキシーが発現したとの報告がある³⁹⁾。
発現機序については明らかではないが AN69 と ACE 阻害剤の両者がブラジキニン濃度を上昇させることや透析液中のエンドトキシン等細菌生成物の関与等が考えられている。
- 2.6 本剤との併用によりレニン・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。
- 2.7 本剤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し、血管浮腫があらわれるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による血圧低下を起こすおそれがある。
- 8.3 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。
- 8.4 急性腎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うこと。 [11.1.4 参照]
- 8.5 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うこと。 [11.1.5 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 アンジオテンシン変換酵素阻害剤共通の注意事項といえる。利尿降圧剤、減塩療法、血液透析を受けている患者では Na 減少により血漿レニン活性 (PRA) が上昇しており、また重症高血圧症患者でもレニン・アンジオテンシン系が亢進していることが多い。従って本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすことがあるため低用量から開始することが必要である。
- 8.2 降圧剤共通の注意事項と言え。手術時の侵襲、出血等によって血圧の低下が起こることもあるので、一般的に降圧剤の手術前投与は望ましくない。
- 8.3 副作用としてめまい、低血圧の症状を発現することがある。高所作業や自動車の運転中にこのような副作用が発現すると事故につながるおそれがあるので注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 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

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。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。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

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、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 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。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

〈高血圧症〉

9.1.5 重症の高血圧症患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- （解説） *（解説）の番号は添付文書の項番号に対応
- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄症や片腎で腎動脈狭窄のある患者において、アンジオテンシンⅡは輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過値（GFR）を保持するように働いている。このような状態で本剤を投与すると輸出細動脈の収縮が生じ難くなり、糸球体灌流圧が低下し GFR の低下をきたすと考えられる⁴⁰⁾。こうした現象はアンジオテンシン変換酵素阻害剤全般にみられることであり、使用に当たっては十分な注意が必要である。
- 9.1.2 本剤がアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性がある。このため高カリウム血症の患者においては、本剤の投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
- 9.1.3 脳血管狭窄が存在する患者において本剤の投与により複視や歩行障害をひき起こしたとの報告がある⁴¹⁾。
脳血管障害を有する高血圧症患者の降圧治療では、過度の降圧により脳灌流圧を低下させることがあり、これに伴う脳循環不全症状（めまい、頭重感、意欲の低下など）や脳血栓症を誘発しないよう注意が必要である。
- 9.1.4 アンジオテンシン変換酵素阻害剤共通の注意事項といえる。減塩療法を受けている患者では Na 減少により血漿レニン活性（PRA）が上昇していることが多い。従って本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすことがあるため低用量から開始することが必要である。
- 9.1.5 アンジオテンシン変換酵素阻害剤共通の注意事項といえる。重症高血圧症患者ではレニン・アンジオテンシン系が亢進していることが多い。従って本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすことがあるため低用量から開始することが必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下、又は血清クレアチニンが 3 mg/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。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。

〈高血圧症〉

9.2.2 血液透析中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

〈慢性心不全（軽症～中等症）〉

9.2.3 腎障害のある患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

- （解説） *（解説）の番号は添付文書の項番号に対応
- 9.2.1 本剤は主に腎臓から排泄されるので、腎機能障害のある患者では正常腎機能の患者に比べて血中濃度、血中濃度曲線下面積の増大並びに半減期の延長がみられる³⁵⁾。
- 9.2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害剤共通の注意事項といえる。利尿降圧剤、減塩療法、血液透析を受けている患者では Na 減少により血漿レニン活性（PRA）が上昇しており、また重症高血圧症患者でもレニン・アンジオテンシン系が亢進していることが多い。従って本剤を投与すると強い降圧効果があらわれ、急激な血圧低下を引き起こすことがあるため低用量から開始することが必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.2.3 本剤は血漿レニン活性（PRA）の高い患者ほど強い降圧効果があらわれるため、腎障害のある患者、利尿剤、減塩療法を受けている患者では、Na 減少により PRA が上昇しているため、本剤の降圧効果が強くあらわれることがある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。 [2.5 参照]

(解説)

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した患者群から出生した新生児は、高血圧治療薬を投与していない患者群から出生した新生児と比較して先天奇形の発生頻度が高かったとの報告があった⁴²⁾。妊娠初期のアンジオテンシン変換酵素阻害剤投与により先天奇形が発生する可能性を示唆する情報であると考え、安全性を重視して追記した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

「公知申請への該当性に係る報告書：エナラプリルマレイン酸塩（小児高血圧症）」に基づき、使用経験がない小児を明確にし注意喚起するために追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行： リポソーパー イムソーパー TR セルソーパー 等 [2.3 参照]	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 [2.4、13.2 参照]	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。
アリスキレン ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。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。） [2.6 参照]	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。	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 [2.7 参照]	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 トリウムテレン 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。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。eGFRが60 mL/min/1.73 m 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。	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。	
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おそれがある。本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	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	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。
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

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た場合には、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。

11.1.2 ショック（頻度不明）

11.1.3 心筋梗塞、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.5 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.6 膵炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.8 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（いずれも頻度不明）

11.1.9 錯乱（頻度不明）

11.1.10 肝機能障害、肝不全（いずれも頻度不明）

11.1.11 高カリウム血症（0.8%）

11.1.12 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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）があらわれた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	クレアチニン上昇	BUN 上昇	
血液	貧血、白血球減少		ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、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	不眠	いらいら感、抑うつ
循環器	低血圧、動悸、胸痛		起立性低血圧、調律障害（頻脈、徐脈）
消化器	腹痛、食欲不振、嘔気、下痢、消化不良、口内炎	嘔吐	舌炎、便秘
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	黄疸
呼吸器	咳嗽、咽（喉）頭炎		喘息、嘔声
その他	倦怠感、ほてり、口渇、味覚異常、脱力感、しびれ	発熱、血清ナトリウム値低下	潮紅、疲労、インポテンス、耳鳴、筋肉痛、低血糖

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験（治験）

高血圧症及び慢性心不全における臨床試験の総症例 1,106 例中、副作用が報告されたのは 116 例（10.48%）であり、主な副作用はめまい 20 件（1.81%）、咳嗽 11 件（0.99%）であった。また、主な臨床検査値異常は血清カリウム値上昇 9 件（0.81%）、血清クレアチニン上昇 3 件（0.33%）であった。

使用成績調査（再審査結果）

高血圧症及び慢性心不全における使用成績調査の総症例 10,616 例中、副作用が報告されたのは 456 例（4.30%）であり、主なものは咳嗽 226 件（2.13%）、めまい 32 件（0.30%）、BUN 上昇 25 件（0.24%）、血清クレアチニン上昇 22 件（0.21%）、血清カリウム上昇 17 件（0.16%）であった。

1) 高血圧症～再審査結果¹²⁾～

対象	承認時迄の調査	調査時期	
		使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
調査施設数①	242	806	975
調査症例数②	912	9,314	10,226
副作用発現症例数③	90	384	474
副作用発現件数④	117	482	599
副作用発現症例数 (③/②×100) (%)	9.87%	4.12%	4.64%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
皮膚・皮膚付属器障害	8[0.88]	16[0.17]	24[0.23]
紅斑性皮疹	—	1(0.01)	1(0.01)
顔面湿疹	—	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
そう痒	3(0.33)	3(0.03)	6(0.06)
発疹	4(0.44)	11(0.12)	15(0.15)
中枢・末梢神経系障害	21[2.30]	35[0.38]	56[0.55]
嘔声	—	1(0.01)	1(0.01)
肩こり	2(0.22)	1(0.01)	3(0.03)
頭痛	3(0.33)	8(0.09)	11(0.11)
しびれ(感)	2(0.22)	—	2(0.02)
めまい	14(1.54)	30(0.32)	44(0.43)
自律神経系障害	0[—]	2[0.02]	2[0.02]
潮紅(フラッシング)	—	1(0.01)	1(0.01)
顔面発赤	—	1(0.01)	1(0.01)
視覚障害	2[0.22]	0[—]	2[0.02]
結膜出血	1(0.11)	—	1(0.01)
羞明	1(0.11)	—	1(0.01)
その他の特殊感覚障害	1[0.11]	3[0.03]	4[0.04]
味覚異常	1(0.11)	3(0.03)	4(0.04)
精神障害	3[0.33]	6[0.06]	9[0.09]
あくび	—	1(0.01)	1(0.01)
眠気	2(0.22)	3(0.03)	5(0.05)
いらいら感	—	1(0.01)	1(0.01)
不眠(症)	1(0.11)	—	1(0.01)
違和感	—	1(0.01)	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 （昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日）	計
消化管障害	21[2.30]	28[0.30]	49[0.48]
嘔気	2(0.22)	7(0.08)	9(0.09)
嘔吐	1(0.11)	2(0.02)	3(0.03)
下痢	2(0.22)	3(0.03)	5(0.05)
口内炎	2(0.22)	—	2(0.02)
口内乾燥	2(0.22)	4(0.04)	6(0.06)
しゃっくり	—	1(0.01)	1(0.01)
消化不良	2(0.22)	2(0.02)	4(0.04)
食欲不振	4(0.44)	4(0.04)	8(0.08)
舌痛	—	1(0.01)	1(0.01)
腹痛	6(0.66)	7(0.08)	13(0.13)
腹部膨満感	1(0.11)	—	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	2[0.22]	23[0.25]	25[0.24]
肝機能障害	—	9(0.10)	9(0.09)
GOT 上昇	1(0.11)	8(0.09)	9(0.09)
GPT 上昇	1(0.11)	13(0.14)	14(0.14)
肝酵素上昇	—	2(0.02)	2(0.02)
γ-GTP 上昇	—	1(0.01)	1(0.01)
代謝・栄養障害	8[0.88]	30[0.32]	38[0.37]
アシドーシス	—	1(0.01)	1(0.01)
Al-P 上昇	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
LDH 上昇	—	3(0.03)	3(0.03)
高カリウム血症	6(0.66)	14(0.15)	20(0.20)
血糖上昇	1(0.11)	—	1(0.01)
血清コレステロール上昇	—	4(0.04)	4(0.04)
高尿酸血症	—	9(0.10)	9(0.09)
痛風	1(0.11)	—	1(0.01)
低カリウム血症	—	1(0.11)	1(0.01)
高クロール血症	—	1(0.01)	1(0.01)
内分泌障害	0[—]	1[0.01]	1[0.01]
女性型乳房	—	1(0.01)	1(0.01)
心・血管障害（一般）	4[0.44]	5[0.05]	9[0.09]
起立性低血圧	—	3(0.03)	3(0.03)
低血圧	4(0.44)	2(0.02)	6(0.06)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0[—]	1[0.01]	1[0.01]
心筋梗塞	—	1(0.01)	1(0.01)
心拍数・心リズム障害	4[0.44]	8[0.09]	12[0.12]
期外収縮	—	1(0.01)	1(0.01)
徐脈	—	1(0.01)	1(0.01)
心悸亢進	1(0.11)	—	1(0.01)
動悸	3(0.33)	5(0.05)	8(0.08)
頻脈	—	1(0.01)	1(0.01)
不整脈	—	1(0.01)	1(0.01)
呼吸器系障害	9[0.99]	194[2.08]	203[1.99]
咽頭炎	1(0.11)	—	1(0.01)
咽頭違和感	1(0.11)	10(0.11)	11(0.11)
咽頭痛	—	1(0.01)	1(0.01)
痰	1(0.11)	4(0.04)	5(0.05)
息切れ	1(0.11)	—	1(0.01)
咳	4(0.44)	192(2.06)	196(1.92)
鼻炎	—	2(0.02)	2(0.02)
くしゃみ過多	—	1(0.01)	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
鼻閉	1(0.11)	—	1(0.01)
咽喉頭症状	—	3(0.03)	3(0.03)
赤血球障害	9[0.99]	5[0.05]	14[0.14]
間接クームス試験陽性	1(0.11)	—	1(0.01)
貧血	9(0.99)	5(0.05)	14(0.14)
白血球・網内系障害	3[0.33]	4[0.04]	7[0.07]
好酸球増多 (症)	—	2(0.02)	2(0.02)
白血球減少 (症)	3(0.03)	1(0.01)	4(0.04)
白血球増多 (症)	—	1(0.01)	1(0.01)
泌尿器系障害	5[0.55]	41[0.44]	46[0.45]
血中クレアチニン上昇	3(0.33)	14(0.15)	17(0.17)
高窒素血症	—	1(0.01)	1(0.01)
腎機能異常	—	11(0.12)	11(0.11)
腎機能不全	—	1(0.01)	1(0.01)
腎不全	—	1(0.01)	1(0.01)
腎不全悪化	—	1(0.01)	1(0.01)
蛋白尿	1(0.11)	1(0.01)	2(0.02)
尿異常	—	2(0.02)	2(0.02)
ネフローゼ症候群	—	1(0.01)	1(0.01)
BUN 上昇	1(0.11)	17(0.18)	18(0.18)
乏尿	—	1(0.01)	1(0.01)
夜間頻尿	—	1(0.01)	1(0.01)
男性生殖 (器) 障害	0[—]	1[0.01]	1[0.01]
インポテンス	—	1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害	13[1.43]	22[0.24]	35[0.34]
眼瞼腫脹	—	1(0.01)	1(0.01)
胸痛	3(0.33)	4(0.04)	7(0.07)
発熱	1(0.11)	—	1(0.01)
疲労	—	1(0.01)	1(0.01)
倦怠 (感)	6(0.66)	7(0.08)	13(0.13)
ほてり	2(0.22)	3(0.03)	5(0.05)
顔面熱感	—	1(0.01)	1(0.01)
熱感	—	1(0.01)	1(0.01)
のぼせ (感)	—	2(0.02)	2(0.02)
脱力 (感)	2(0.22)	3(0.03)	5(0.05)
下腿浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
抵抗機構障害	0[—]	1[0.01]	1[0.01]
アフタ性口内炎	—	1(0.01)	1(0.01)

2) 心不全～再審査結果¹³⁾～

対象	承認時迄の調査	調査時期	
		使用成績調査の累計 (平成 3 年 3 月 29 日～平成 6 年 3 月 28 日)	計
調査施設数①	46	256	302
調査症例数②	194	1,302	1,496
副作用発現症例数③	26	72	98
副作用発現件数④	36	86	122
副作用発現症例数 (③/②×100) (%)	13.40%	5.53%	6.55%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
皮膚・皮膚付属器障害	0[－]	2[0.15]	2[0.13]
紅斑性皮疹	－	－	－
顔面湿疹	－	－	－
蕁麻疹	－	－	－
そう痒	－	－	－
発疹	－	2(0.15)	2(0.13)
中枢・末梢神経系障害	6[3.09]	2[0.15]	8[0.53]
嗄声	－	－	－
肩こり	－	－	－
頭痛	－	－	－
しびれ(感)	－	－	－
めまい	6(3.09)	2(0.15)	8(0.53)
自律神経系障害	2[1.03]	0[－]	2[0.13]
潮紅(フラッシング)	－	－	－
顔面発赤	－	－	－
冷汗	2(1.03)	－	2(0.13)
視覚障害	0[－]	0[－]	0[－]
結膜出血	－	－	－
羞明	－	－	－
その他の特殊感覚障害	1[0.52]	0[－]	1[0.07]
味覚異常	1(0.52)	－	1(0.07)
精神障害	0[－]	0[－]	0[－]
あくび	－	－	－
眠気	－	－	－
いらいら感	－	－	－
不眠(症)	－	－	－
違和感	－	－	－
消化管障害	4[2.06]	1[0.08]	5[0.33]
嘔気	2(1.03)	－	2(0.13)
嘔吐	－	－	－
下痢	－	1(0.08)	1(0.07)
口内炎	－	－	－
口内乾燥	－	－	－
しゃっくり	－	－	－
消化不良	1(0.52)	－	1(0.07)
食欲不振	1(0.52)	－	1(0.07)
舌痛	－	－	－
腹痛	1(0.52)	－	1(0.07)
腹部膨満感	－	－	－
肝臓・胆管系障害	0[－]	3[0.23]	3[0.20]
黄疸	－	1(0.08)	1(0.07)
肝機能障害	－	－	－
GOT 上昇	－	2(0.15)	2(0.13)
GPT 上昇	－	1(0.08)	1(0.07)
肝酵素上昇	－	－	－
γ-GTP 上昇	－	－	－
代謝・栄養障害	5[2.58]	7[0.54]	12[0.80]
アシドーシス	－	－	－
Al-P 上昇	－	1(0.08)	1(0.07)
LDH 上昇	－	－	－
高カリウム血症	3(1.55)	3(0.23)	6(0.40)
血糖上昇	－	－	－

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
血清コレステロール上昇	—	1(0.08)	1(0.07)
高尿酸血症	1(0.52)	2(0.15)	3(0.20)
痛風	—	—	—
低カリウム血症	—	—	—
低ナトリウム血症	1(0.52)	1(0.08)	2(0.13)
高クロール血症	—	—	—
内分泌障害	0[—]	0[—]	0[—]
女性型乳房	—	—	—
心・血管障害（一般）	2[1.03]	7[0.54]	9[0.60]
低血圧	2(1.03)	2(0.15)	4(0.27)
起立性低血圧	—	1(0.08)	1(0.07)
低血圧	—	4(0.31)	4(0.27)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0[—]	0[—]	0[—]
心筋梗塞	—	—	—
心拍数・心リズム障害	1[0.52]	0[—]	1[0.07]
期外収縮	—	—	—
徐脈	—	—	—
心悸亢進	—	—	—
動悸	1(0.52)	—	1(0.07)
頻脈	—	—	—
不整脈	—	—	—
血管（心臓外）障害	1[0.52]	0[—]	1[0.07]
四肢冷感	1(0.52)	—	1(0.07)
呼吸器系障害	8[4.12]	36[2.76]	44[2.94]
咽頭炎	—	—	—
咽頭違和感	—	1(0.08)	1(0.07)
咽頭痛	—	—	—
痰	—	—	—
喘息	—	1(0.08)	1(0.07)
息切れ	1(0.52)	—	1(0.07)
咳	7(3.61)	34(2.61)	41(2.74)
鼻炎	—	—	—
くしゃみ過多	—	—	—
鼻閉	—	—	—
咽喉頭症状	—	—	—
赤血球障害	0[—]	1[0.08]	1[0.07]
貧血	—	1(0.08)	1(0.07)
間接クームス試験陽性	—	—	—
白血球・網内系障害	1[0.52]	0[—]	1[0.07]
好酸球増多（症）	—	—	—
白血球減少（症）	1(0.52)	—	1(0.07)
白血球増多（症）	—	—	—
血小板・出血凝血障害	0[—]	1[0.08]	1[0.07]
血小板減少（症）	—	1(0.08)	1(0.07)
泌尿器系障害	0[—]	18[1.38]	18[1.20]
血中クレアチニン上昇	—	8(0.61)	8(0.53)
高窒素血症	—	—	—
急性腎不全	—	1(0.08)	1(0.07)
腎機能異常	—	3(0.23)	3(0.20)
腎機能障害	—	2(0.15)	2(0.13)
腎機能不全	—	—	—
腎不全	—	—	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)	計
腎不全悪化	—	1(0.08)	1(0.07)
蛋白尿	—	—	—
尿異常	—	—	—
ネフローゼ症候群	—	—	—
BUN 上昇	—	8(0.61)	8(0.53)
乏尿	—	—	—
夜間頻尿	—	—	—
男性生殖（器）障害	0[—]	0[—]	0[—]
インポテンス	—	—	—
一般的全身障害	4[2.06]	1[0.08]	5[0.33]
悪寒	1(0.52)	—	1(0.07)
眼瞼腫脹	—	—	—
胸痛	1(0.52)	—	1(0.07)
発熱	—	—	—
疲労	—	—	—
倦怠（感）	2(1.03)	1(0.08)	3(0.20)
ほてり	—	—	—
顔面熱感	—	—	—
熱感	—	—	—
のぼせ（感）	—	—	—
脱力（感）	—	—	—
下腿浮腫	—	—	—
抵抗機構障害	0[—]	0[—]	0[—]
アフタ性口内炎	—	—	—

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

本剤の高血圧症治療剤としての再審査期間中（昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日）に集積した使用成績調査による安全性解析対象症例は 9,314 例であった。その患者背景別副作用発現状況は以下の通りである。

背景	症例数	副作用発現例数 (%)		
		症例数	症例率 (%)	
使用理由別	本態性高血圧症	8,707	333	3.82
	腎性高血圧症	416	35	8.41
	腎血管性高血圧症	53	3	5.66
	悪性高血圧	20	0	0.0
	適応疾患+適応外疾患	9	0	0.0
	適応外疾患	109	13	11.93
合併症有無別	合併症 あり	4,987	232	4.65
	合併症 なし	4,157	138	3.32
性別	男性	4,500	160	3.56
	女性	4,734	219	4.63
年齢	～39 歳	441	20	4.54
	40～49 歳	1,233	52	4.22
	50～59 歳	2,661	105	3.95
	60～69 歳	2,718	120	4.42
	70～	2,221	85	3.83

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、過度の低血圧である。

13.2 処置

過度の低血圧に対しては、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。〔2.4、10.1 参照〕

（解説）

本剤過量投与による中毒例は報告されていないが、過量投与の主な症状としては低血圧があげられる^{43, 44)}。低血圧がみられた場合には、患者に安静を保たせ、生理食塩液等を静脈内投与する。本剤は血液透析によって除去される。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

（解説）

インスリンや経口血糖降下剤を投与していた糖尿病患者がACE阻害剤を併用した場合、低血糖症を起こす危険率が高くなるとの報告^{45, 46)}がある。

機序としてはACE阻害剤によるインスリン感受性の改善が、インスリンや経口血糖降下剤の作用を増強させるためと考えられる。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 安全性薬理試験

エナラプリルマレイン酸塩は、アンジオテンシン変換酵素阻害作用に基づくと考えられる薬理作用を除いて中枢、末梢及び自律神経系、消化器系、呼吸器系、その他に対してほとんど影響を及ぼさない⁴⁷⁾。

(3) 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

LD₅₀ (mg/kg)⁴⁸⁾

	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	3696	3507	3479	2973
皮下	1160	1483	1749	1418
静脈内	859	892	940	849

(2) 反復投与毒性試験

(ラット、イヌ、サル：1～3 ヶ月間投与試験)

ラットに 10～90mg/kg/日を 1～3 ヶ月間経口投与したところ、全群に体重増加抑制、30mg/kg 以上の群で BUN の上昇、90mg/kg 群で軽度な血清電解質の変化 (Na⁺の減少と K⁺の増加) が認められたが、腎には薬物投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった⁴⁹⁾。イヌに 10～90mg/kg/日を 1～3 ヶ月間経口投与した結果、30mg/kg 以上の投与群で死亡を伴った毒性所見が認められ、その主な変化は腎機能異常であった⁵⁰⁾。

サルで 30mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与しても、毒性変化は認められなかった。

(ラット、イヌ：1 年間投与試験)

ラットに 1 年間経口投与 (10、30 及び 90mg/kg/日) した結果、全群に軽度の体重増加抑制、血清 Na⁺、Cl⁻の減少、BUN の上昇、90mg/kg 群で血清 K⁺の上昇、腎重量の増加が認められたが、病理組織学的検査においても投与に関連する変化は全く認められなかった⁴⁹⁾。また、イヌに 15mg/kg/日 (臨床用量の約 90 倍量) を 1 年間経口投与しても、投与に起因する変化は何ら認められなかった⁵⁰⁾。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

遺伝子突然変異試験 (Rec-Assay、復帰変異試験)、染色体異常試験 (小核試験、染色体異常並びに姉妹染色体分体交換試験) において、エナラプリルマレイン酸塩に変異原性は認められなかった。一方、ジアシド体についても遺伝子突然変異試験を実施したが、変異原性は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

マウス及びラットに各々94週、106週間に亘り、高用量のエナラプリルマレイン酸塩（雌マウス及び雌雄ラット；90mg/kg/日、雌マウス；180mg/kg/日）を投与したが、発癌性を示唆する所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期に10、30、90mg/kg/日を経口投与した試験において生殖能に対する有害作用は認められなかった⁵¹⁾。

ラットの器官形成期に12、120、1200mg/kg/日を経口投与した場合、胚致死作用、催奇形作用は認められず、産仔の生後分化、行動にも有害な影響は認められなかった^{52、53)}。

ウサギの器官形成期に3、10、30mg/kg/日を経口投与し、投与期間中飲料水として生理食塩液を与えたところ、30mg/kg/日群で母動物毒性が認められたが、いずれの用量においても催奇形作用は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期に10、30、90mg/kg/日を経口投与した場合、哺育期間中の産仔体重の減少が認められた以外には、産仔の行動及び繁殖能力に有害な影響は認められなかった⁵⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた抗原性試験においてエナラプリルマレイン酸塩に対する抗体の産生は認められなかった⁵⁵⁾。試験管内クームス試験においてエナラプリルマレイン酸塩及びジアシド体は溶血作用を示さない濃度範囲内でクームス反応を陽性化することはなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レニベース®錠 2.5、5、10 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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：カプトプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシノプリルなど

7. 国際誕生年月日

1984年3月21日（ニュージーランド）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	一部変更承認 (効能・効果、 用法・用量)	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
レニベース® 錠 2.5	1986年4月30日	16100AMZ03244000	1991年3月29日	1986年6月19日	1986年7月14日
レニベース® 錠 5	1986年4月30日	16100AMZ03245000	1991年3月29日	1986年6月19日	1986年7月14日
レニベース® 錠 10	1986年4月30日	16100AMZ03246000	1991年3月29日	1986年6月19日	1986年7月14日

9. 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

効能又は効果追加：1991年3月29日（慢性心不全）
用法及び用量追加：2012年6月22日（生後1ヵ月以上の小児における高血圧症）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

高血圧6年間 再審査結果通知日 1993年9月8日
慢性心不全4年間 再審査結果通知日 1998年3月12日

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

高血圧 6年間
慢性心不全 4年間

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レニベース [®] 錠 2.5	2144002F1024	2144002F1024	102808902	612140443
レニベース [®] 錠 5	2144002F2020	2144002F2020	102809602	612140444
レニベース [®] 錠 10	2144002F3027	2144002F3027	102810202	612140445

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3357-74.
- 2) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3375-400.
- 3) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3413-38.
- 4) 新谷博一、他. 薬理と治療. 1988; 16: 2515-45.
- 5) Wells, T. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 870-80. (PMID:12162469)
- 6) 吉利 和、他. 臨床評価. 1985; 13: 333-79.
- 7) 新谷博一、他. 医学のあゆみ. 1990; 152: 677-92.
- 8) 飯村 攻、他. 基礎と臨床. 1985; 19: 164-98.
- 9) 新谷博一、他. 薬理と治療. 1989; 17: 5855-73.
- 10) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1985; 13: 145-67.
- 11) 吉利 和、他. 薬理と治療. 1985; 13: 169-84.
- 12) 厚生省薬務局. 医薬品研究. 1993; 24: 1397-9.
- 13) 厚生省医薬安全局. 医薬品研究. 1998; 29: 635-6.
- 14) Gross, D. M. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 216: 552-7. (PMID:6259322)
- 15) 大村一平、他. 日薬理誌. 1985; 86: 293-302.
- 16) 大村一平、他. 日薬理誌. 1985; 86: 303-13.
- 17) Hall, C. et al. *Res. Exp. Med.* 1986; 186: 387-95. (PMID:3025983)
- 18) Leddy, C. L. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23: 189-98. (PMID:6308067)
- 19) Emmert, S. E. et al. *J. Clin. Exp. Hypertens. A.* 1987; 9: 297-306. (PMID:3038390)
- 20) Sweet, C. S. et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10: 636-42. (PMID:2450232)
- 21) Sweet, C. S. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 147: 29-37. (PMID:2836220)
- 22) 近藤宏一、他. 呼吸と循環. 1985; 33: 811-5.
- 23) 塩之入洋、他. 高血圧. 1982; 5: 47.
- 24) Biollaz, J. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14: 363-8. (PMID:6289859)
- 25) Swanson, B. N. et al. *J. Pharm. Sci.* 1984; 73: 1655-7. (PMID:6097665)
- 26) Ulm, E. H. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14: 357-62. (PMID:6289858)
- 27) Abrams, W. B. et al. *J. Hypertension.* 1984; 2: 31-6. (PMID:6100874)
- 28) Scott, A. A. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 1223-4. (PMID:2543224)
- 29) Redman, C. W. G. et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 99. (PMID:2158450)
- 30) Dickstein, K. *Drugs.* 1986; 32: 40-4. (PMID:3032562)
- 31) Dickstein, K. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 23: 403-10. (PMID:3034316)
- 32) Liu, L. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318: 395-402. (PMID:16627748)
- 33) 青山道彦、他. 臨床と研究. 1989; 66: 317-24.
- 34) Fruncillo, R. J. et al. *Kid. Int Suppl.* 1987; 20: S117-22. (PMID: 3037160)
- 35) 塩之入洋、他. 日腎誌 1985; 27: 1291-7.
- 36) Wells, T. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 1064-74. (PMID:11583474)
- 37) Slater, E. E. et al. *JAMA.* 1988; 260: 967-70. (PMID:2840522)
- 38) Olbricht, C. J. et al. *Lancet.* 1992; 340: 908-9. (PMID:1357312)
- 39) Tielemans, C. et al. *Kidney Int.* 1990; 38: 982-4. (PMID:2266684)
- 40) 猿田享男. *Ther. Res.* 1986; 4: 57.
- 41) Fagan, S. C. et al. *Ann. Pharmacother.* 1989; 23: 238-9. (PMID:2541568)
- 42) Cooper, W. O. et al. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2443-51. (PMID:16760444)
- 43) Waeber, B et al. *Br. Med. J.* 1984; 288: 287-8. (PMID:6318878)
- 44) Lau, C. P. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 197. (PMID:3014333)

X I. 文献

- 45) Herings, R.M.C. et al. Lancet. 1995; 345: 1195-8. (PMID:7739305)
- 46) 石川直樹、他. 内科. 1994; 74: 788-90.
- 47) 成瀬友裕、他. 薬理と治療. 1985; 13: 549-72.
- 48) 久野博司、他. 薬理と治療. 1985; 13: 413-24.
- 49) Bagdon, W. J. et al. 薬理と治療. 1985; 13: 425-66.
- 50) Bagdon, W. J. et al. 薬理と治療. 1985; 13: 467-518.
- 51) Robertson, R. et. al. 薬理と治療. 1986; 14: 25-41.
- 52) 藤井孝朗、他. 薬理と治療. 1985; 13: 519-28.
- 53) 藤井孝朗、他. 薬理と治療. 1985; 13: 529-48.
- 54) Robertson, R. et al. 薬理と治療. 1986; 14: 43-55.
- 55) 牧栄二. 薬理と治療. 1985; 13: 573-81.

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

外国において下記の主な国で承認を受けている。

主な発売国と承認年

名称	国名	承認年
RENITEC®	スウェーデン	1985
	デンマーク	1985
	ノルウェー	1985
	フランス	1984
	オランダ	1985
	ニュージーランド	1984
	ベルギー	1986
	フィンランド	1986
	ブラジル	1985
	オーストラリア	1986
	オーストリア	1987
VASOTEC®	米国	1985
	カナダ	1987
XANEF®	ドイツ	1984
RENITEN®	スイス	1985
INNOVACE®	イギリス	1985

米国添付文書の概略

国名	米国 (2003 年)
販売名	VASOTEC®
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.
剤型・含量	裸錠 VASOTEC®2.5mg、VASOTEC®5mg、VASOTEC®10mg、VASOTEC®20mg
効能・効果	<p>[高血圧症] VASOTEC®は高血圧症の治療に適応を有する。単独または他の降圧薬、特にサイアザイド系利尿薬と併用できる。利尿薬との併用効果は相加的である</p> <p>[慢性心不全] VASOTEC®は慢性心不全の治療に適応を有する。時として利尿薬およびジギタリスと併用する。慢性心不全患者で、VASOTEC®は症状の改善の他、生存率の上昇、さらに入院頻度の減少が期待できる。</p> <p>[無症候性左室機能障害] 臨床的に安定な無症候性の左室機能障害を有する患者に対して、VASOTEC®は心不全への移行を抑制、あるいは心不全による入院を減少させる。</p>

XII. 参考資料

用法・用量	<p>[高血圧] 通常の初期用量は VASOTEC®5mg1 日 1 回である。VASOTEC®は 1 日投与量 10mg から 40mg の範囲内で、1 回または 2 回で投与できる。</p> <p>[慢性心不全] 通常の初期用量は 2.5mg1 日 2 回である。VASOTEC®は 1 回投与量 2.5mg から 20mg の範囲内で、2 回投与できる。</p> <p>[無症候性左室機能障害] 通常の初期用量は 2.5mg1 日 2 回である。VASOTEC®は 1 回投与量 2.5mg から 20mg の範囲内で、2 回投与できる。</p> <p>[小児高血圧症] 通常、0.08mg/kg（最大 5mg まで）から投与を開始する。血圧の反応を見ながら増減するが、0.58mg/kg（または 40mg）以上の投与経験はない。 糸球体濾過値 < 30mL/分/1.73m² の新生児および小児への投与はデータがなく推奨されない。</p>
-------	---

(2020 年 9 月時点)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で、本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○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

○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）

6. 用法及び用量

〈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 5～10 mg 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 2.5 mg 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 0.08 mg/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。

〈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 5～10 mg 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 2.5 mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に対する海外情報

オーストラリアの分類（2021 年 4 月）：カテゴリー D

XIII. 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

(1) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2022年3月改訂