

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 エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「EMEC」 エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「EMEC」 エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「EMEC」 Enalapril maleate Tab.2.5mg/5mg/10mg「EMEC」
--

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 エナラプリルマレイン酸塩(日局) 2.5mg 含有 錠 5mg：1錠中 エナラプリルマレイン酸塩(日局) 5mg 含有 錠 10mg：1錠中 エナラプリルマレイン酸塩(日局) 10mg 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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 2020年7月8日(販売名変更による)
	薬価基準収載年月日 2020年12月11日(販売名変更による)
	販売開始年月日 2008年7月7日(錠2.5mg・錠10mg) 2002年7月24日(錠5mg)
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：アルフレッサファーマ株式会社 発売会社：エルメッド株式会社 販売会社：日医工株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年11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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	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	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	16
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関連する注意	18
3. 用法及び用量	18
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	19

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	20
2. 薬理作用	20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団(ポピュレーション)解析	23
4. 吸収	23
5. 分布	23
6. 代謝	24
7. 排泄	24
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25

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	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験34
2. 毒性試験34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分36
2. 有効期間36
3. 包装状態での貯法36
4. 取扱い上の注意36
5. 患者向け資材36
6. 同一成分・同効薬36
7. 国際誕生年月日36
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37
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37
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容37
11. 再審査期間38
12. 投薬期間制限に関する情報38
13. 各種コード38
14. 保険給付上の注意38

XI. 文献

1. 引用文献39
2. その他の参考文献39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況40
2. 海外における臨床支援情報40

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41
2. その他の関連資料44

略 語 表

なし（個別に各項目において解説する。）

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、メルカプト基を有さないACE阻害剤で、ジアシド体モノエチルエステルのマレイン酸塩である。本邦では1986年に上市された。

エナラプリル M錠 2.5/5/10「EMEC」は、エーザイ株式会社 EMP 研究室（その後エルメッドエーザイ株式会社 研究開発部）の技術協力のもと、サンノーバ株式会社が開発し、2002年3月にエナラプリル M錠 5「EMEC」が承認され、同年7月発売に至った。また規格追加品として、エナラプリル M錠 2.5「EMEC」及びエナラプリル M錠 10「EMEC」が2008年3月に承認され、同年7月発売に至った。

2019年4月1日にエルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

なお、医療事故防止のために「エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg/5mg/10mg「EMEC」」に販売名の変更を申請し、2020年7月に承認を得て、2020年12月に発売に至った。

2023年4月1日、サンノーバ株式会社はアルフレッサ ファーマ株式会社と統合し、製造販売承認をアルフレッサ ファーマ株式会社に承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 高血圧症に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩はプロドラッグであり、経口投与後加水分解によりジアシド体（エナラプリラート）となりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。これにより生理活性のないアンジオテンシン I から強い血圧上昇作用を有するアンジオテンシン II への変化が阻害されるので血圧が下がる。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 慢性心不全に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は末梢血管（後負荷）抵抗、肺細動脈楔入圧（前負荷）及び肺血管抵抗を減少させることにより心拍量及び心機能を改善する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(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）が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、薬効成分を含む湿潤粉体を直接打錠し、乾燥させることにより製した、内部が多孔構造となった錠剤（湿製錠*）である。

*湿製錠（molded tablets）：薬品を含む湿潤した練合物を一定の型にはめ込んで成型した後、乾燥して製するもので、口腔内で速やかに崩壊する錠剤などの限られた用途に利用されている。

（第十八改正日本薬局方解説書 製剤総則の項より抜粋）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」

(2) 洋名

Enalapril maleate Tab.2.5mg「EMEC」

Enalapril maleate Tab.5mg「EMEC」

Enalapril maleate Tab.10mg「EMEC」

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エナラプリルマレイン酸塩 (JAN)

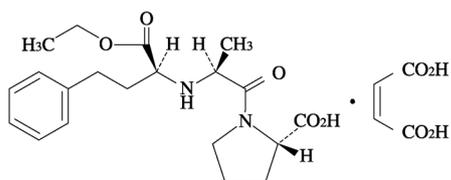
(2) 洋名(命名法)

Enalapril maleate (JAN)

(3) ステム(stem)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬: -pril

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 492.52

5. 化学名(命名法)又は本質

(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

なし

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	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
水	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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩の確認試験による。

(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の退色反応

定量法

日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「EMEC」	淡桃色の素錠			
		8.0	3.2	165
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」	淡桃色の割線入りの素錠			
		8.0	3.2	165
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「EMEC」	淡桃色の割線入りの素錠			
		8.5	3.4	200

(3) 識別コード

	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」
識別コード	EE30	EE09	EE31
表示部位	錠剤、PTP シート、ピロー	錠剤、PTP シート、ピロー	錠剤、PTP シート、ピロー

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局 崩壊試験法（1）錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(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

	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」
有効成分	1 錠中 エナラプリルマレイン酸塩（日局）2.5mg	1 錠中 エナラプリルマレイン酸塩（日局）5mg	1 錠中 エナラプリルマレイン酸塩（日局）10mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ジメチルポリシロキサン（内服用）、トウモロコシデンプン、濃グリセリン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、D-マンニトール		

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

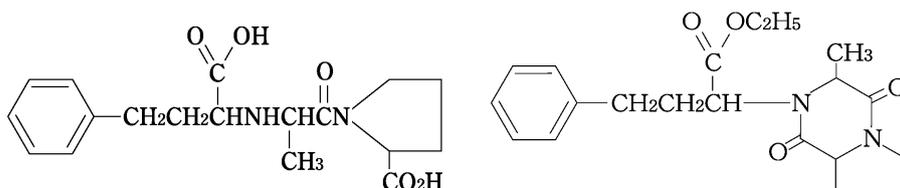
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

活性代謝物ジアシド体（エナラプリラト）、ジケトピペラジン(DKP)体



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃・60%RH、36 ヶ月）の結果、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

苛酷試験（熱（40℃）、光（72 万 lx・hr）、湿度（25℃・75%RH））の結果、熱の条件において純度、含量及び硬度で経時的な変化が認められたが、いずれの試験項目とも規格値内であった。光の条件において純度、溶出及び含量の変化が認められたが、いずれの試験項目とも規格値内であった。湿度の条件において純度及び硬度の変化が認められたが、いずれの試験項目とも規格値内であった。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃・75%RH	・ PTP 包装品 (PTP シートをアルミ袋に入れた状態)	6 ヶ月	性状	淡桃色の素錠	淡桃色の素錠
				確認試験* ¹	適合	適合
				純度試験* ²	適合	適合
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性 (秒)	適合	適合
				溶出性 (%)	98.6~103.9	92.3~102.4
含量 (%)	99.7~101.4	97.7~99.6				

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
長期保存試験	25℃・60%RH	・PTP包装品 (PTPシートをアルミ袋に入れた状態)	36ヵ月	性状	淡桃色の素錠	淡桃色の素錠	
				確認試験*3	適合	適合	
				純度試験*2	適合	適合	
				崩壊性(秒)	8~17	6~15	
				溶出性(%)	101~107	98~102	
				硬度(N)	41.00~82.50	42.00~77.50	
				含量(%)	100.3~102.4	98.0~100.6	
苛酷試験	熱に対する安定性	錠剤を褐色ガラス瓶に入れた状態	3ヵ月	性状	淡桃色の素錠	淡桃色の素錠	
				純度試験*2	適合	適合	
				崩壊性(秒)	適合	適合	
				溶出性(%)	101.4~104.7	99.4~100.3	
				硬度(N)	54.5~89.0	52.5~79.0	
	光に対する安定性	1000 lx (72万 lx・hr)	錠剤をシャーレに入れ蓋をしない状態	1ヵ月	性状	淡桃色の素錠	淡桃色の素錠
					純度試験*2	適合	適合
					崩壊性(秒)	適合	適合
					溶出性(%)	101.4~104.7	96.1~98.9
	湿度に対する安定性	25℃・75%RH	錠剤を褐色ガラス瓶に入れ蓋をしない状態	3ヵ月	性状	淡桃色の素錠	淡桃色の素錠
					純度試験*2	適合	適合
					崩壊性(秒)	適合	適合
					溶出性(%)	101.4~104.7	100.8~102.0
					硬度(N)	54.5~89.0	49.0~73.0
含量(%)	99.77~100.77	99.15~99.46					

*1 ①プ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の退色反応、③液体クロマトグラフィー

*2 ①ジアシド体、②ジケトピペラジン体

*3 薄層クロマトグラフィー

(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃・60%RH、36ヵ月)の結果、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」は通常市場流通下において3年間安定であることが確認された。

苛酷試験(光(144万 lx・hr)、湿度(25℃・75%RH、3ヵ月))の結果、湿度の条件において硬度は保存により若干の低下が認められたが、いずれの試験項目とも規格値内であった。

苛酷試験(湿度(25℃・57、75及び84%RH、2週間))の結果、硬度の低下を認めたが、84%RH保存品を用いた回復試験を実施したところ、硬度は回復した。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃・75%RH	・PTP包装品 (PTPシートをアルミ袋に入れた状態)	6ヵ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
				確認試験*1	適合	適合
				溶出性(%)	95.5~104.4	93.4~105.4
				含量(%)	98.0~101.8	97.9~101.5

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40℃・75%RH	・バラ包装品 (錠剤をアルミ袋に入れた状態)	6ヵ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠	
				確認試験*1	適合	適合	
				溶出性 (%)	95.5~104.4	90.2~104.3	
				含量 (%)	98.0~101.8	98.2~101.9	
長期保存試験	25℃・60%RH	・PTP包装品 (PTPシートをアルミ袋に入れ、紙箱に入れた状態)	36ヵ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠	
				純度試験*2	適合	適合	
				崩壊性 (秒)	7~10	9~14	
				溶出性 (%)	95~99	100~102	
				硬度 (kg)	4.30~6.25	4.02~6.37	
		含量 (%)		100.0	99.4		
		・バラ袋包装品 (錠剤をアルミ袋に入れ、紙箱に入れた状態)		性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠	
				純度試験*2	適合	適合	
				崩壊性 (秒)	5~8	6~10	
				溶出性 (%)	97~100	99~100	
硬度 (kg)	4.65~6.00		4.74~6.52				
苛酷試験	光に対する安定性	1000 lx (144万 lx・hr)	錠剤をシャーレに入れ蓋をしない状態	2ヵ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
					崩壊性 (秒)	適合	適合
					溶出性 (%)	97.8~104.4	97.8~103.8
					硬度 (kg)	3.60~7.25	3.80~6.00
					含量 (%)	100.5~101.0	99.9~100.8
	湿度に対する安定性	25℃・75%RH	錠剤をアルミ袋に入れ封をしない状態	3ヵ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
					崩壊性 (秒)	適合	適合
					溶出性 (%)	97.8~104.4	100.5~103.5
					硬度 (kg)	3.60~7.25	3.30~5.20
		含量 (%)	100.5~101.0	99.0~99.3			
		25℃・75%RH	秤量瓶に入れ、開放状態	2週間	硬度 (kg)	5.15	4.26
							3.05
							0.99
							0.62

*1 ① プ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の退色反応

*2 ① ジアシド体、② ジケトピペラジン体

(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃・60%RH、36ヵ月) の結果、エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

苛酷試験 (熱 (40℃)、光 (72 万 lx・hr)、湿度 (25℃・75%RH)) の結果、純度及び硬度で経時的な変化が認められたが、いずれの試験項目とも規格値内であった。

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40℃・75%RH	・ PTP 包装品 (PTP シートをアルミ袋に入れた状態)	6 ヶ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠	
				確認試験*1	適合	適合	
				純度試験*2	適合	適合	
				製剤均一性	適合	適合	
				崩壊性 (秒)	適合	適合	
				溶出性 (%)	99.2~105.3	99.3~105.1	
含量 (%)	100.6~101.5	100.1~100.7					
長期保存試験	25℃・60%RH	・ PTP 包装品 (PTP シートをアルミ袋に入れた状態)	36 ヶ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠	
				確認試験*3	適合	適合	
				純度試験*2	適合	適合	
				崩壊性 (秒)	10~22	10~19	
				溶出性 (%)	100~106	98~104	
				硬度 (N)	40.00~84.50	39.00~71.00	
含量 (%)	97.1~99.9	98.5~100.1					
苛酷試験	熱に対する安定性	40℃	錠剤を褐色ガラス瓶に入れた状態	3 ヶ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
					純度試験*2	適合	適合
					崩壊性 (秒)	適合	適合
					溶出性 (%)	102.3~104.7	99.9~101.8
					硬度 (N)	60.0~81.5	42.0~67.0
	含量 (%)	100.24~101.15	98.33~99.35				
	光に対する安定性	1,000 lx (72 万 lx・hr)	錠剤をシャーレに入れ蓋をしない状態	1 ヶ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
					純度試験*2	適合	適合
					崩壊性 (秒)	適合	適合
					溶出性 (%)	102.3~104.7	99.6~101.2
					硬度 (N)	60.0~81.5	45.0~76.0
	含量 (%)	100.24~101.15	100.27~100.68				
	湿度に対する安定性	25℃・75%RH	錠剤を褐色ガラス瓶に入れ蓋をしない状態	3 ヶ月	性状	淡桃色の割線入りの素錠	淡桃色の割線入りの素錠
					純度試験*2	適合	適合
					崩壊性 (秒)	適合	適合
溶出性 (%)					102.3~104.7	100.9~102.3	
硬度 (N)					60.0~81.5	49.0~66.5	
含量 (%)	100.24~101.15	98.98~99.34					

*1 ①プ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の退色反応、③液体クロマトグラフィー

*2 ①ジアシド体、②ジケトピペラジン体

*3 薄層クロマトグラフィー

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

(1) 公的溶出規格への適合性

日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠に従い試験するとき、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」の溶出率は 15 分間で 85%以上であり、エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」の溶出率は 30 分間で 85%以上であった（回転数：50rpm、試験液：水）。

(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」と標準製剤（エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」）の溶出挙動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 13 年 5 月 31 日医薬審発 786 号）に従って、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」を標準製剤として溶出試験を実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37°C±0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験 第 1 液
pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 溶出試験 第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点：

50rpm	pH1.2	15 分、30 分
	pH4.0	15 分、30 分
	pH6.8	15 分、30 分
	水	15 分、30 分
100rpm	pH1.2	15 分、30 分

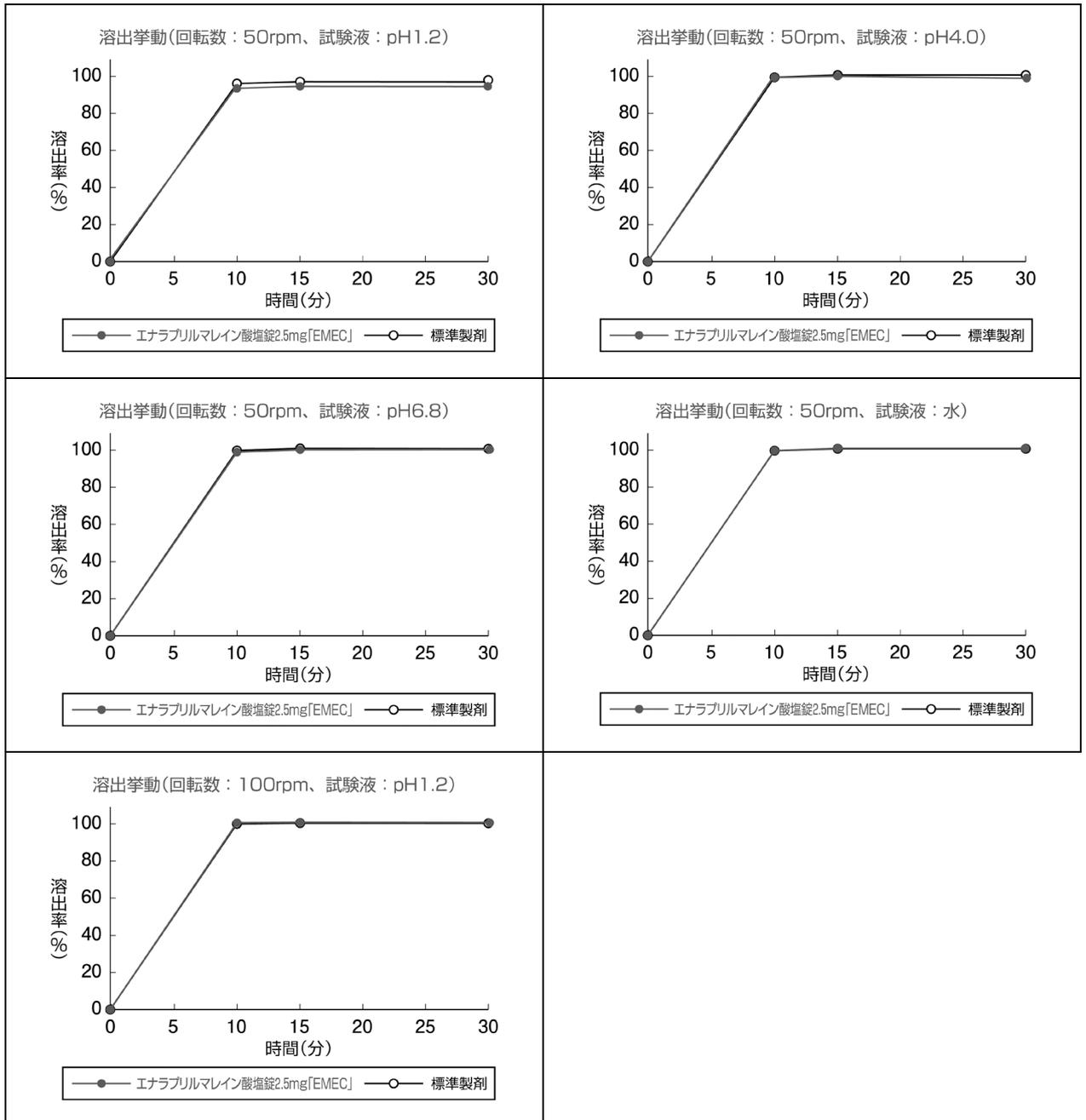
3) 判定基準

pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水、50rpm/pH1.2、100rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

IV. 製剤に関する項目

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」の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				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	94.6	97.1	適合
			30分	94.5	97.0	
		pH4.0	15分	100.1	100.7	適合
			30分	99.9	100.7	
		pH6.8	15分	100.2	100.9	適合
			30分	100.3	100.7	
	水	15分	100.9	100.7	適合	
		30分	100.9	100.7		
	100rpm	pH1.2	15分	100.6	100.4	適合
			30分	100.7	100.3	

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等であると判断された。

(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」と標準製剤（レニベース錠 5）の溶出挙動²⁾

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）に従って、溶出試験を実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP13）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37°C ± 0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 崩壊試験法 第 1 液
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 崩壊試験法 第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点

50rpm	pH1.2	15分
	pH5.0	15分
	pH6.8	15分
	水	15分
100rpm	pH5.0	15分

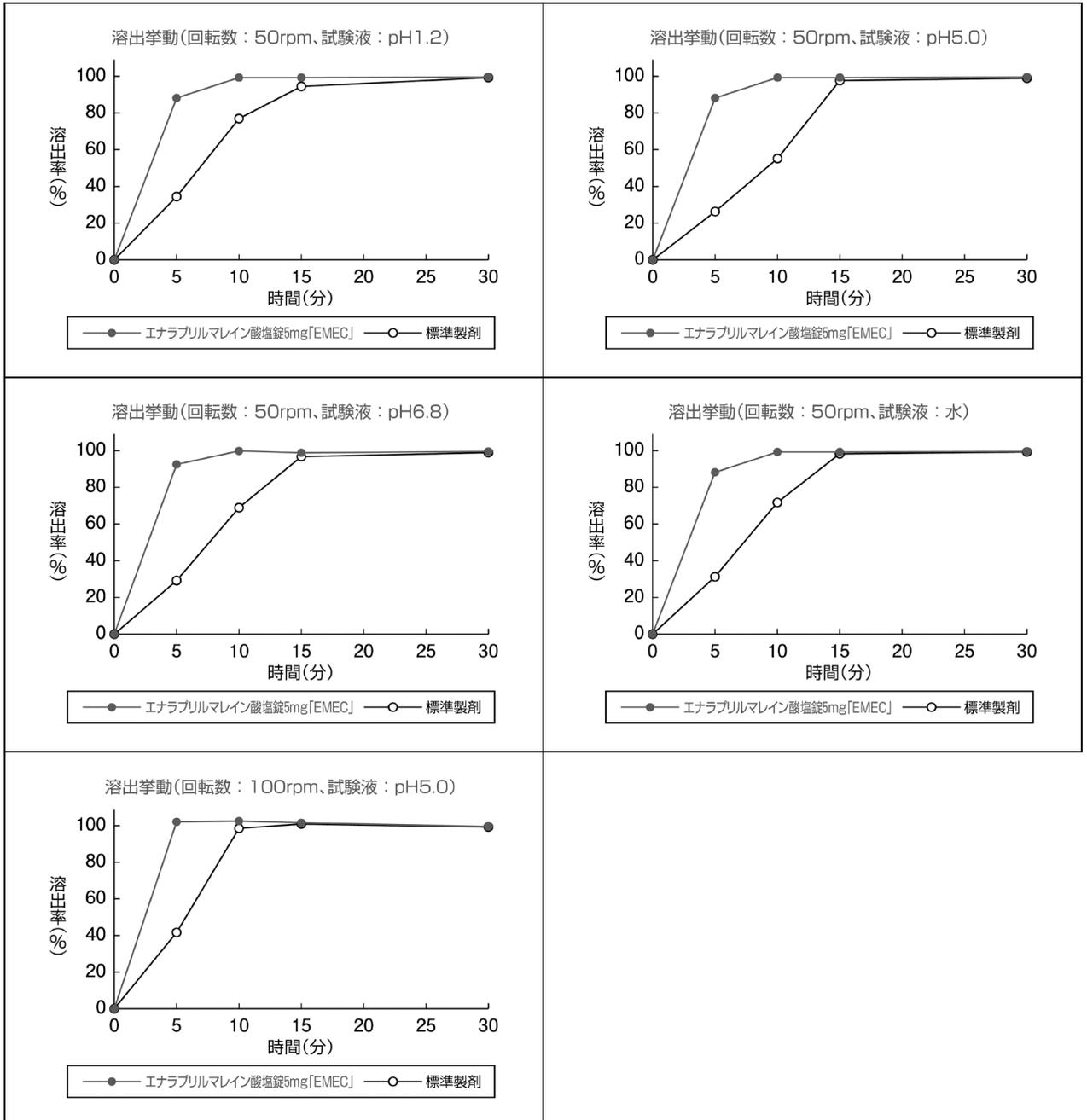
IV. 製剤に関する項目

3) 判定基準

pH1.2、pH5.0、pH6.8 及び水、50rpm/pH5.0、100rpm (標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」の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				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	99.3	94.8	適合
		pH5.0	15分	99.3	98.7	適合
		pH6.8	15分	98.7	98.5	適合
		水	15分	99.6	98.6	適合
	100rpm	pH5.0	15分	100.8	99.9	適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。

(4) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」と標準製剤（エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」）の溶出挙動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 13 年 5 月 31 日医薬審発 786 号）に従って、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」を標準製剤として溶出試験を実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37℃±0.5℃
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験 第 1 液
pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 溶出試験 第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点

50rpm	pH1.2	15分、30分
	pH4.0	15分、30分
	pH6.8	15分、30分
	水	15分、30分
100rpm	pH1.2	15分、30分

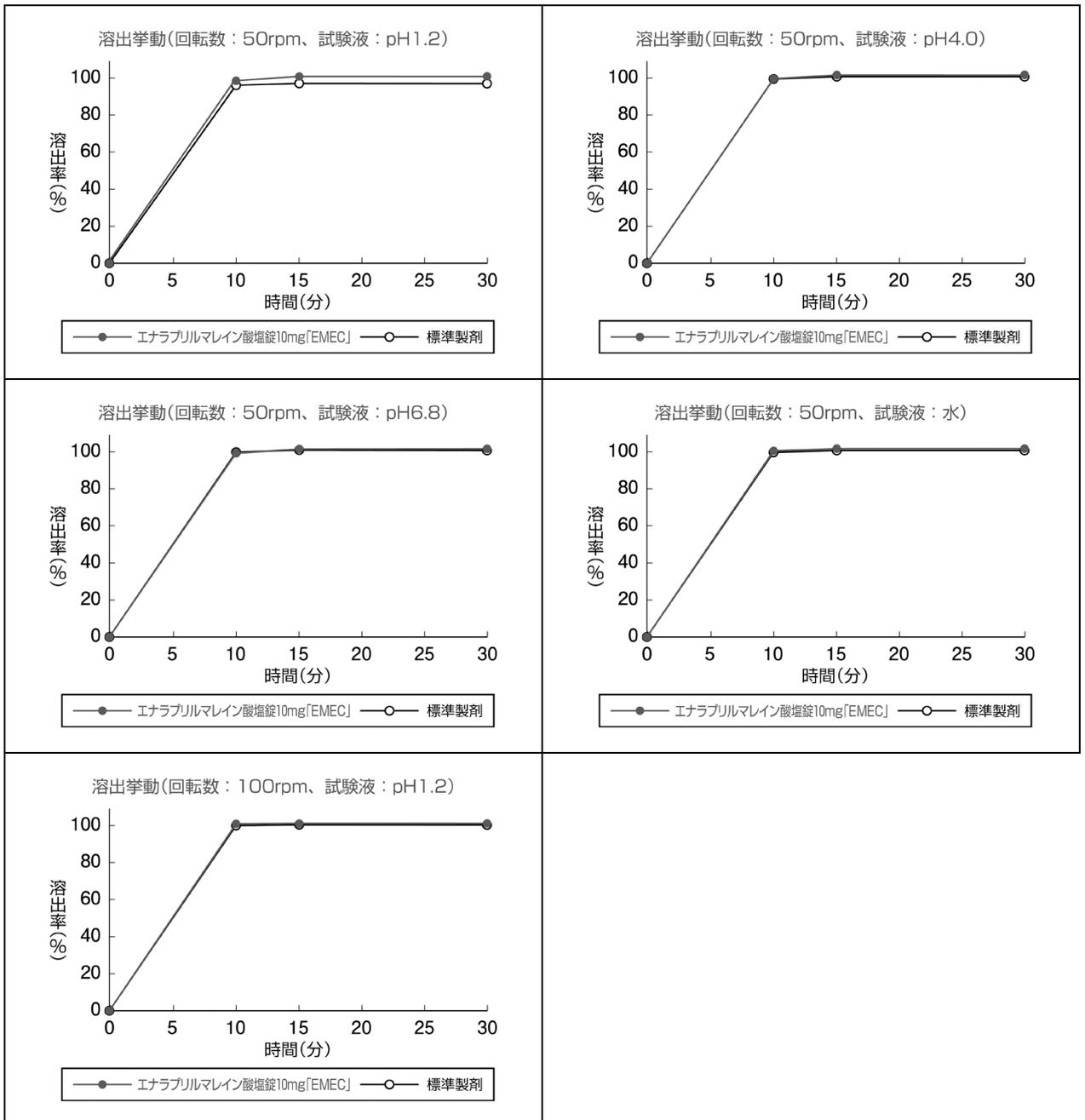
IV. 製剤に関する項目

3) 判定基準

pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水、50rpm/pH1.2、100rpm (標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」の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				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	100.8	97.1	適合
			30分	100.9	97.0	
		pH4.0	15分	101.6	100.7	適合
			30分	101.7	100.7	
		pH6.8	15分	101.6	100.9	適合
			30分	101.6	100.7	
	水	15分	101.7	100.7	適合	
		30分	101.7	100.7		
	100rpm	pH1.2	15分	101.0	100.4	適合
			30分	101.1	100.3	

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等であると判断された。

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「EMEC」 : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」 : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [バラ]、1000錠 [10錠 (PTP) ×100]

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「EMEC」 : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTPシート	ピロー	バンディング	箱
ポリ塩化ビニル アルミニウム	ポリエチレンテレフ タレート アルミニウム ポリエチレン	ポリプロピレン	紙

バラ包装

アルミ袋	間接用緩衝材	箱
ポリエチレンテレフ タレート アルミニウム ポリエチレン	ポリエチレン	紙

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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 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。

〈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

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈高血圧症〉

17.1.1 国内臨床試験

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高血圧症患者を対象とした比較試験の結果、エナラプリルマレイン酸塩の有用性が認められている^{3),4)}。

〈慢性心不全〉

17.1.2 国内臨床試験

国内 44 施設で実施され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、エナラプリルマレイン酸塩の有用性が認められている⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(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

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル

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

〈高血圧症〉

18. 1. 1 エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、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⁶⁾。

〈慢性心不全〉

18. 1. 2 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、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18. 2 高血圧に対する作用

18. 2. 1 アンジオテンシン変換酵素阻害作用

in vitro 試験においてエナラプリルマレイン酸塩の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、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイ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抑制する⁸⁾。

18. 2. 2 降圧作用

(1) 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。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^{6,9)}。

(2) 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^{9,10)}。

(3) 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

18. 3 慢性心不全に対する作用

18. 3. 1 血行動態に及ぼす影響

(1) ラットの慢性心不全モデルにおいて、ジアシド体は心拍数、心収縮性にはほとんど影響を与えることなく、前負荷（左室拡張末期圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減させ、心機能を改善する¹¹⁾。

(2) イヌの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩は心拍数にはほとんど影響を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる¹²⁾。

なお、イヌの急性心不全モデルにおいて、ジアシド体は、上昇した血漿アンジオテンシンII及びアルドステロン濃度を抑制することによって、前負荷（肺動脈楔入圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減し、心拍出量を増大させることが認められる¹³⁾。

18. 3. 2 延命効果

ラットの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩を1年間経口投与した結果、対照群に比べ生存期間ないし生存率が有意に増加し、さらに心肥大が改善する^{14,15)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16. 1. 1 単回投与

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩 5 及び 10mg を 1 回経口投与した場合、速やかに吸収され、活性体ジアシド体の血漿中濃度は投与約 4 時間でピークに達し、半減期は約 14 時間である¹⁶⁾。

16. 1. 2 反復投与

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩 5 及び 10mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、蓄積性は認められない¹⁷⁾。

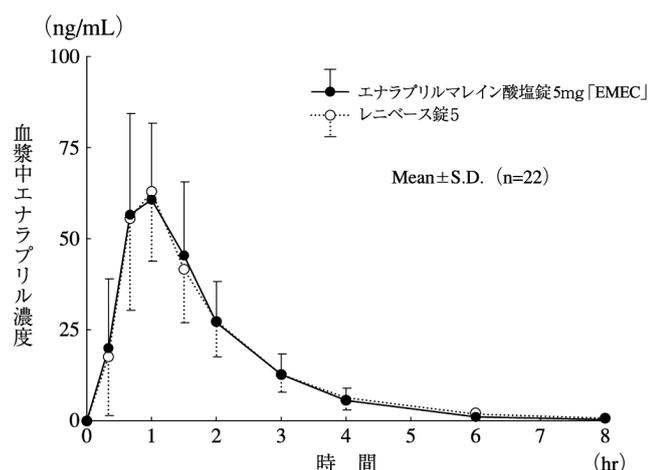
16. 1. 3 生物学的同等性試験

〈エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」〉

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」とレニベース錠 5 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エナラプリルマレイン酸塩として 5mg）健康成人男性に絶食下单回経口投与して血漿中のエナラプリル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁸⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」	117.57 ± 31.86	73.27 ± 21.93	0.95 ± 0.30	1.17 ± 0.56
レニベース錠 5	118.06 ± 31.67	69.23 ± 18.31	0.91 ± 0.25	1.29 ± 0.40

(Mean ± S.D., n=22)



5 mg錠 1 錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

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、

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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。（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(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。（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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(CYP等)の分子種,寄与率

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活性比,存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16. 5 排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩 5 及び 10mg を 1 回経口投与した場合、主に尿中に排泄され、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塩+ジアシド体）の尿中排泄率は約 52 及び 64%である¹⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

エナラプリルマレイン酸塩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.-10. 過量投与」の項参照）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 慢性腎不全患者

腎機能正常な本態性高血圧症患者及び慢性腎不全を伴う高血圧症患者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る¹⁹⁾。

16. 6. 2 小児

生後 2 ヶ月～15 歳の小児の高血圧症患者に、エナラプリルマレイン酸塩（6 歳未満：0.15mg/kg、6 歳以上で体重 28kg 未満：2.5mg、6 歳以上で体重 28kg 以上：5mg、12 歳以上：5mg）注）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した試験において、活性体ジアシド体の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は年齢によらず同程度であった。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²⁰⁾（外国人データ）。

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ェ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]

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

9.1 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 嚴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。

(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 30mL/min 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。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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{21),22)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(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又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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、9.4.1 参照]

(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 30mL/min/1.73m² 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)： サクビトリル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。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 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。	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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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）

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(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、インポテンズ、耳鳴、筋肉痛、低血糖

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は服用時の崩壊性を考慮し設計された製剤(湿製錠)のため、製剤の製法上、錠剤のエッジや側面が滑らかでないことがある。

14.1.2 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットの位置及び錠剤投入量などに配慮すること。

14.2 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。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

1) 口腔粘膜刺激性試験²³⁾

ハムスターの右頬袋内に、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」1錠又は陽性対照物質（ラウリル硫酸ナトリウム 0.14g）を 30 分間接触させ、接触解除直後及び 24 時間後に口腔粘膜刺激性を判定した（1 群 5 例）。

本剤に、口腔粘膜刺激性及び病理組織学的検査異常は認められなかった。

一方、陽性対照物質は、接触解除直後に 5 例中 2 例で「軽度の紅斑」、1 例で「明瞭な紅斑」が認められ、24 時間後は 5 例中 2 例に「非常に軽度の白苔」、1 例に「軽度の白苔」、2 例に「中等度の白苔」が認められた。また、陽性対照物質の病理組織学的検査では、粘膜組織の好中球浸潤、水腫、壊死等が認められた。

2) 胃粘膜刺激性試験²³⁾

24 時間以上絶食させたラットに、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」1錠又は陽性対照物質（無水エタノール 0.5mL）を経口投与し、投与 4 時間後及び 24 時間後に胃粘膜刺激性を観察した（1 群 5 例）。

本剤は、投与 4 時間後及び 24 時間後とも胃粘膜刺激性が認められなかった。

一方、陽性対照物質は、投与後 4 時間後に 5 例全例に胃粘膜の「壊死」、投与後 24 時間後は 5 例中各 1 例に胃粘膜の「びらん形成、粘膜の異常」、「出血、粘膜剥離」、「壊死」、

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2 例に「潰瘍」が認められた。

(7) 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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

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

20.1 本剤は、錠剤表面に赤い斑点やスジが見られることがあるが、使用色素によるものである。

20.2 本剤は、製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ

(日医工株式会社ホームページ ([日医工株式会社 \(nichiiiko.co.jp\)](http://nichiiiko.co.jp))参照)

「Ⅹ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : レニベース錠 2.5、錠 5、錠 10

同効薬 : アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、カプトプリル、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル

7. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準承認記載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 エナラプリル M錠 2.5「EMEC」	2008年3月14日	22000AMX01060000	2008年7月4日	2008年7月7日
販売名変更 エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」	2020年7月8日 (販売名変更による)	30200AMX00617000	2020年12月11日 (販売名変更による)	2020年12月11日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年4月1日

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準承認記載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 エナラプリル M錠 5「EMEC」	2002年3月11日	21400AMZ00190000	2002年7月5日	2002年7月24日
販売名変更 エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「EMEC」	2020年7月8日 (販売名変更による)	30200AMX00618000	2020年12月11日 (販売名変更による)	2020年12月11日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年4月1日

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準承認記載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 エナラプリル M錠 10「EMEC」	2008年3月14日	22000AMX01061000	2008年7月4日	2008年7月7日
販売名変更 エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「EMEC」	2020年7月8日 (販売名変更による)	30200AMX00619000	2020年12月11日 (販売名変更による)	2020年12月11日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年4月1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

用法・用量変更：高血圧症における小児（生後1ヵ月以上）への用法・用量を追加（2012年10月2日付承認）

10. 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

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

	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
エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」	2144002F1016	2144002F1415	118469302	621846902
エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「EMEC」	2144002F2012	2144002F2462	114688202	621468802
エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「EMEC」	2144002F3388	2144002F3388	118470902	621847002

14. 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。

1. 引用文献

- 1) 安定性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 2) 溶出性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 3) 吉利 和 他 : 臨床評価.1985;13:333-379
- 4) 吉利 和 他 : 臨床評価.1985;13:613-658
- 5) 新谷博一 他 : 医学のあゆみ.1990;152:677-692
- 6) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店.2021;C978-984
- 7) 田中千賀子 他 編.NEW 薬理学.改訂第 7 版, 南江堂, 2017:389-390, 404-405
- 8) Gross, D.M. et al. : J Pharmacol Exp Ther.1981;216:552-557 (PMID:6259322)
- 9) 大村一平 他 : 日薬理誌.1985;86:293-302
- 10) 大村一平 他 : 日薬理誌.1985;86:303-313
- 11) Emmert, S.E. et al. : Clin Exp Hypertens A.1987;9:297-306 (PMID:3038390)
- 12) Leddy, C.L. et al. : J Clin Pharmacol.1983;23:189-198 (PMID:6308067)
- 13) Hall, C. et al. : Res Exp Med. 1986;186:387-395 (PMID:3025983)
- 14) Sweet, C.S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol.1987;10:636-642 (PMID:2450232)
- 15) Sweet, C.S. et al. : Eur J Pharmacol.1988;147:29-37 (PMID:2836220)
- 16) 中島光好 他 : 薬理と治療.1984;12:3357-3374
- 17) 中島光好 他 : 薬理と治療.1984;12:3375-3400
- 18) 生物学的同等性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 19) 塩之入洋 他 : 日本腎臓学会誌.1985;27:1291-1297
- 20) Wells, T. et al. : J Clin Pharmacol.2001;41:1064-1074 (PMID:11583474)
- 21) 阿部真也 他 : 周産期医学.2017;47:1353-1355
- 22) 齊藤大祐 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌.2021;29:49-54
- 23) 木口雅夫ら : 薬理と治療, 30, 603 (2002)

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

本剤は外国では発売されていない（エナラプリルマレイン酸塩製剤としては、外国で販売されている）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

(掲載根拠:「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するQAについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」

粉砕物の安定性試験

粉砕物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は淡桃色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2015/7/25～2015/11/17

● 粉砕物 40℃ [遮光・気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	52B47S	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※3}
含量 (%) ^{※1} n=3 <93.0～107.0%>	52B47S	99.43～99.71	98.64～99.42	98.53～99.10 ^{※4}	98.11～98.44

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：振ると崩れる程度のブロッキングが認められた。

※3：ブロッキング及び容器底面に付着が認められた。

※4：注入ミスにより n=2

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	52B47S	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※3}
含量 (%) ^{※1} n=3 <93.0～107.0%>	52B47S	99.43～99.71	98.19～100.24	96.75～99.43	98.60～98.97

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：振ると崩れる程度のブロッキングが認められた。

※3：ブロッキング及び容器底面に付着が認められた。

XIII. 備考

- 粉碎物 曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状	52B47S	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※2}	淡桃色の粉末 ^{※3}
含量 (%) ^{※1} n=3 <93.0～107.0%>	52B47S	99.43～99.71	97.58～99.21	98.59～98.94

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：振ると崩れる程度のブロッキングが認められた。

※3：ブロッキング及び容器底面に付着が認められた。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

- 1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「EMEC」

1. 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2013/2/28

ロット番号：2ZA47S

2. 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「EMEC」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「EMEC」

1. 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2013/2/28

ロット番号：2ZA50S

2. 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「EMEC」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「EMEC」

1. 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

XIII. 備考

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2013/2/28

ロット番号：27B14S

2. 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「EMEC」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用する女性の患者さんへ

(日医工株式会社ホームページ [日医工株式会社 \(nichiiiko.co.jp\)](http://nichiiiko.co.jp) 参照)

「X. 5. 患者向け資材」の項参照