

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「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」

Enalapril Maleate Tablets 2.5mg・5mg・10mg “Chemiphar”

剤 形	素錠
製剤の規制区分	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
規 格 ・ 含 量	<p>エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」:</p> <p>1 錠中(日局)エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg 含有</p> <p>エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」:</p> <p>1 錠中(日局)エナラプリルマレイン酸塩 5mg 含有</p> <p>エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」:</p> <p>1 錠中(日局)エナラプリルマレイン酸塩 10mg 含有</p>
一 般 名	<p>和名：エナラプリルマレイン酸塩 (JAN)</p> <p>洋名：Enalapril Maleate (JAN、INN)</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発 売 年 月 日	<p>製造販売承認年月日：2.5mg・5mg 2013 年 2 月 15 日（販売名変更による）</p> <p>：10mg 2013 年 7 月 22 日（販売名変更による）</p> <p>薬価基準収載年月日：2014 年 6 月 20 日（販売名変更による）</p> <p>発 売 年 月 日：5mg 2000 年 7 月 10 日（旧販売名）</p> <p>：2.5mg・10mg 2010 年 11 月 19 日（旧販売名）</p>
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：日本薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>日本薬品工業株式会社 安全管理課</p> <p>TEL. 03-5833-5011/FAX. 03-5833-5100</p> <p>受付時間：9:00 ～ 17:30（土日祝祭日を除く）</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p>https://www.npi-inc.co.jp/medical.html</p>

本 IF は 2023 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の電子添文情報は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「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）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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	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	11	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	
9. 溶出性	11	
10. 容器・包装	14	
11. 別途提供される資材類	15	
12. その他	15	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	16	
2. 効能又は効果に関連する注意	16	
3. 用法及び用量	16	
4. 用法及び用量に関連する注意	16	
5. 臨床成績	16	
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	18	
2. 薬理作用	18	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移	19	
2. 薬物速度論のパラメータ	20	
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21	
4. 吸収	21	
5. 分布	21	
6. 代謝	21	
7. 排泄	21	
8. トランスポーターに関する情報	21	
9. 透析等による除去率	21	
10. 特定の背景を有する患者	22	
11. その他	22	
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	23	
2. 禁忌内容とその理由	23	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23	
5. 重要な基本的注意とその理由	23	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23	
7. 相互作用	25	
8. 副作用	27	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28	
10. 過量投与	28	
11. 適用上の注意	28	
12. その他の注意	28	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	29	
2. 毒性試験	29	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	30	
2. 有効期間	30	
3. 包装状態での貯法	30	
4. 取扱い上の注意	30	
5. 患者向け資材	30	
6. 同一成分・同効薬	30	
7. 国際誕生年月日	30	
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	30	
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	30	
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	30	
11. 再審査期間	31	
12. 投薬期間制限に関する情報	31	
13. 各種コード	31	
14. 保険給付上の注意	31	
XI. 文献		
1. 引用文献	32	
2. その他の参考文献	32	
XII. 参考資料		
1. 主な外国での発売状況	33	
2. 海外における臨床支援情報	33	
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	34	
2. その他の関連資料	34	

略 語 表

略語	略語内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme)
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
eGFR	推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate)
pKa	酸解離定数
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

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製剤は持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤であり、本邦では1986年に上市されている。

エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「ケミファ」は、レビンベース錠5mgの販売名で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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2000年1月に承認を得て、2000年7月より販売している。

また、エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「ケミファ」及びエナラプリルマレイン酸塩錠10mg「ケミファ」は、レビンベース錠2.5mg・10mgの販売名で利便性を考え企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010年7月に承認を得て、2010年11月に発売に至った。

その後、2012年9月に高血圧症における「生後1ヵ月以上の小児」に対する用法及び用量が追加された。

なお、医療事故防止の観点からエナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「ケミファ」、エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「ケミファ」及びエナラプリルマレイン酸塩錠10mg「ケミファ」に名称変更を申請し、2013年2月及び7月に承認を得て、2014年6月に薬価収載となった。

2. 製品の治療学的特性

(1) 〈高血圧症〉

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。

〈慢性心不全〉

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。

[18頁参照]

(2) 以下の適応を有する。[16頁参照]

○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）

(3) 重大な副作用として、血管浮腫（頻度不明）、ショック（頻度不明）、心筋梗塞、狭心症（いずれも頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）、膵炎（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、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）、錯乱（頻度不明）、肝機能障害、肝不全（いずれも頻度不明）、高カリウム血症（0.8%）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）が報告されている。[27頁参照]

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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

(2023 年 10 月現在)

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 「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」

(2) 洋名

Enalapril Maleate Tablets 2.5mg・5mg・10mg “Chemiphar”

(3) 名称の由来

「有効成分」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名した。

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）

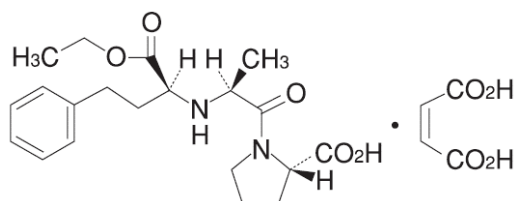
Enalapril Maleate（JAN、INN）

(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

化学構造式：



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

化学名：(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino] propanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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

(2) 溶解性

溶媒	日局表記
メタノール	溶けやすい
水、エタノール(99.5)	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい

溶解度 (37℃) ¹⁾

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

(1) 吸湿性

該当資料なし

(2) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 145℃（分解）

(3) 酸塩基解離定数 ¹⁾

pKa₁：1.92（マレイン酸、滴定法）

pKa₂：3.00（エナラプリル、滴定法）

pKa₃：5.40（エナラプリル、滴定法）

pKa₄：6.23（マレイン酸、滴定法）

(4) 分配係数

該当資料なし

(5) その他の主な示性値 ¹⁾

旋光度：[α]_D²⁰：-41.0～-43.5°(乾燥後、0.25g、メタノール、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性 ¹⁾

pH2～pH7 において安定である。

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」の確認試験法による。

(1)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(2)過マンガン酸カリウム試液による脱色反応

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表	裏	側面	性状
エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」				白色の素錠
直径：6.5mm、厚さ：2.3mm、重量：100mg				
エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」				うすい桃色の素錠 (割線入り)
直径：6.5mm、厚さ：2.3mm、重量：100mg				
エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」				うすい桃色の素錠 (割線入り)
直径：8.0mm、厚さ：3.2mm、重量：200mg				

(3) 識別コード

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「ケミファ」：NPI 127

エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「ケミファ」：NPI R

エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「ケミファ」：NPI 128

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	有効成分（1錠中）	添加剤
エナラプリル マレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」	(日局) エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有	アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
エナラプリル マレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」	(日局) エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有	アルファー化デンプン、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
エナラプリル マレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」	(日局) エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有	アルファー化デンプン、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

(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

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性^{2) 3)}

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「ケミファ」

①加速試験

[保存条件：40℃、75%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠	適合	適合	適合	適合
確認試験	色調及びRf値 (約0.45) が等しい	適合	適合	適合	適合
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	97.6	98.2	98.9	98.2
硬度 (N)	参考値	44	62	62	46

②長期保存試験

[保存条件：25℃、60%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	白色の素錠	適合	適合	適合	適合
確認試験	色調及びRf値 (約0.45) が等しい	適合	—	—	—
純度試験	承認規格	適合	—	—	—
	日局規格	—	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	97.7	98.1	97.1	97.3
硬度 (N)	参考値	42	42	39	43

③無包装安定性試験

(1) 温度に対する安定性 [保存条件：40℃、75%RH、遮光・気密容器]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の素錠	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	101.7	97.9	98.0	98.0
硬度 (N)	参考値	40	35	40	37

(2) 湿度に対する安定性 [保存条件：25℃、75%RH、遮光・開放]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の素錠	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	不適合	不適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	101.7	96.6	94.2	93.1
硬度 (N)	参考値	40	16	15	18

(3) 光に対する安定性 [保存条件：25℃、45%RH、総照射量約 120 万 lx・hr、開放]

測定項目	規格値	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の素錠	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	101.7	99.0	99.7	98.8
硬度 (N)	参考値	40	21	24	22

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」

①加速試験

[保存条件：40℃、75%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	適合	適合	適合
確認試験	色調及びRf値 (約0.45) が等しい	適合	適合	適合	適合
純度試験	ジアシド体：0.5%以下 ジケトピペラジン体： 0.5%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	96.5	96.5	95.9	96.5
硬度 (N)	参考値	50	52	49	51

②長期保存試験

[保存条件：25℃、60%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	承認規格	適合	—	—	—	—
	日局規格	—	—	—	—	適合
製剤 均一性	承認規格	適合	—	—	—	—
	日局規格	—	—	—	—	適合
純度試験	承認規格	適合	適合	—	—	—
	日局規格	—	—	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	97.5	97.2	99.7	97.7	96.2
硬度 (N)	参考値 (平均値)	3.8 (3.5～4.2)	3.4 (3.2～3.7)	3.8 (3.4～4.3)	3.9 (3.4～4.0)	4.0 (3.3～4.5)

※表中の数値は平均値であり、() 内の数値は最小値～最大値である。

③無包装安定性試験

(1) 温度に対する安定性 [保存条件：40℃、75%RH、遮光・気密容器]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	99.3	99.3	99.3	99.4
硬度 (N)	参考値	67	68	70	63

(2) 湿度に対する安定性 [保存条件：25℃、75%RH、遮光・開放]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	不適合	不適合	不適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	99.3	96.6	96.0	94.4
硬度 (N)	参考値	67	8	9	11

(3) 光に対する安定性 [保存条件：25℃、45%RH、総照射量約 120 万 lx・hr、開放]

測定項目	規格値	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	変化なし	変化なし	錠剤側面に ひび割れを 認めた
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	99.3	100.4	98.4	100.0
硬度 (N)	参考値	67	40	35	40

3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」

①加速試験

[保存条件：40±1℃、75±5%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	適合	適合	適合
確認試験	Rf値（約0.49及び0.63） が等しい	適合	適合	適合	適合
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
製剤 均一性	判定値 15.0%以内	適合	—	—	適合
溶出性	30 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	100.2	100.0	100.1	101.3

②長期保存試験

[保存条件：25±2℃、60±5%RH、最終包装製品（PTP 包装品）]

測定項目	規格値	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	適合	適合	適合
確認試験	Rf値（約0.49及び0.63） が等しい	適合	適合	適合	適合
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	30 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	98.1	98.9	98.0	98.3

③無包装安定性試験

(1) 温度に対する安定性 [保存条件：40℃、75%RH、遮光・気密容器]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	30 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	100.0	100.0	99.8	99.3
硬度 (N)	参考値	37	43	40	39

(2) 湿度に対する安定性 [保存条件：25℃、75%RH、遮光・開放]

測定項目	規格値	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	ごくわずかに 微黄色を 帯びた	ごくわずかに 微黄色を 帯びた	わずかに微黄 色を帯びた
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	不適合	不適合	不適合
溶出性	30 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	100.0	96.8	97.0	95.3
硬度 (N)	参考値	37	6	8	10

(3) 光に対する安定性 [保存条件：25℃、45%RH、総照射量約 120 万 lx・hr、開放]

測定項目	規格値	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	うすい桃色の素錠 (割線入り)	適合	変化なし	ごくわずかに 微黄色を 帯びた	ごくわずかに 微黄色を帯 び、錠剤側面 にひび割れを 認めた
純度試験	ジアシド体：2.0%以下 ジケトピペラジン体： 1.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	30 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合	適合
定量法 (%)	93.0～107.0	100.0	100.0	101.0	100.8
硬度 (N)	参考値	37	22	22	23

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）

該当しない

9. 溶出性⁴⁾

1) 溶出挙動における同等性及び類似性

(1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」と標準製剤（レニベース錠 2.5）について、「品質再評価」における溶出挙動の類似性の判定基準への適合を確認することにより両製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

（方法）日局溶出試験法：パドル法

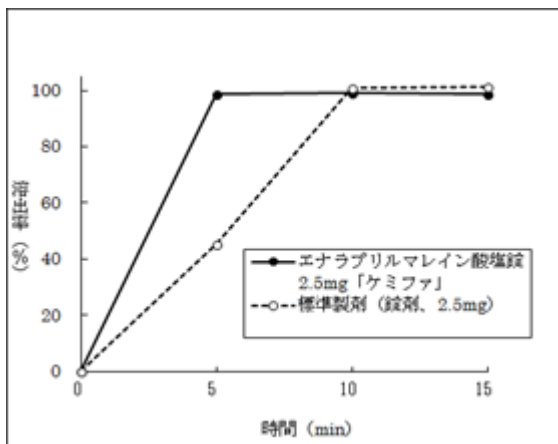
試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

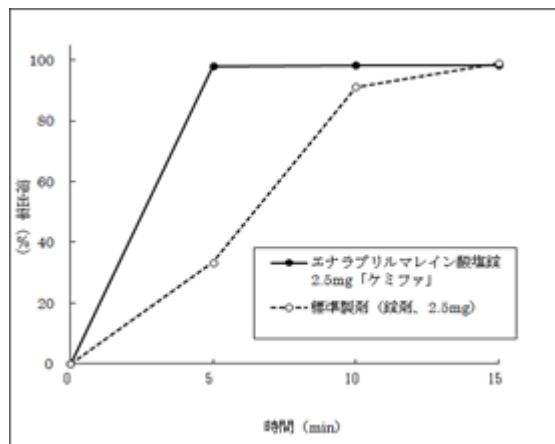
判定基準：すべての溶出試験条件の試験液において、試験製剤及び標準製剤が「試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出するか」測定し評価する。

(結果) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「ケミファ」 及び標準製剤は、すべての溶出試験条件において、試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
よって両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

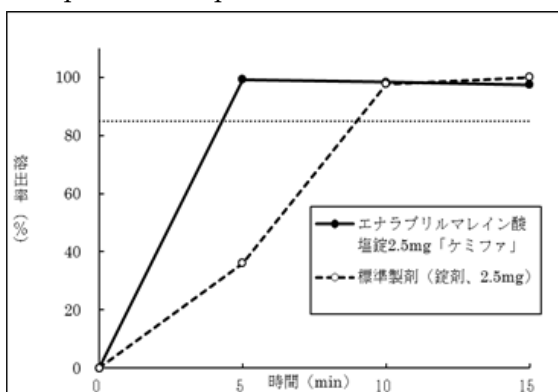
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



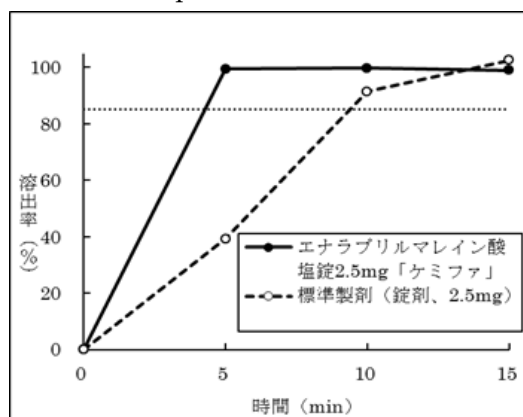
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」 と標準製剤 (レニベース錠 5) について、「品質再評価」における溶出挙動の類似性の判定基準への適合を確認することにより両製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

(方法) 日局溶出試験法：パドル法

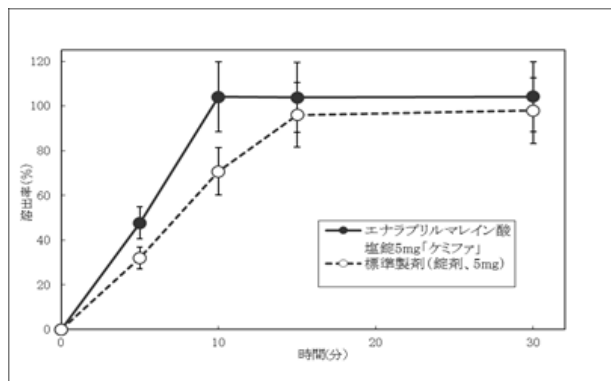
試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

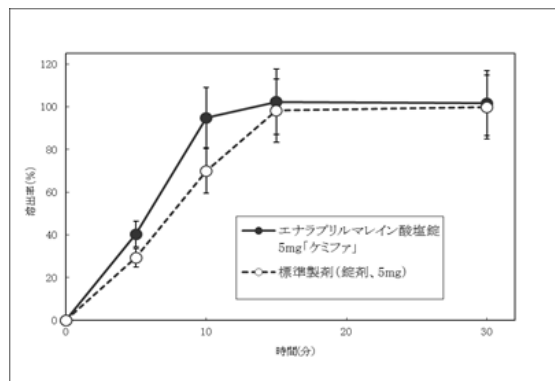
判定基準：すべての溶出試験条件の試験液において、試験製剤及び標準製剤が「試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出するか」測定し評価する。

(結果) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」 及び標準製剤は、すべての溶出試験条件において、試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
よって両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

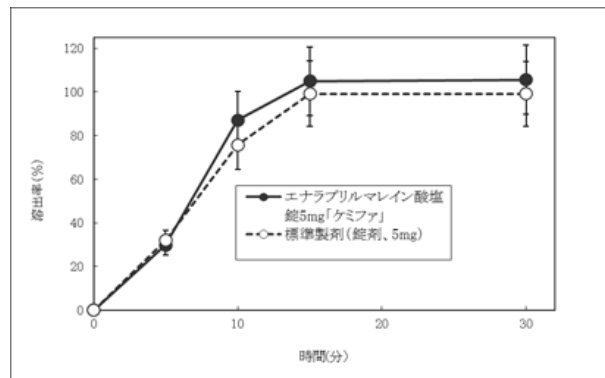
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



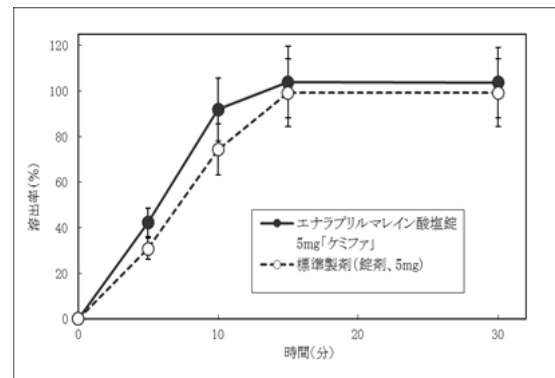
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」と標準製剤（エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」）の溶出挙動の同等性を検討するため、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を実施した。

(方法) 日局溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
100rpm pH3.0

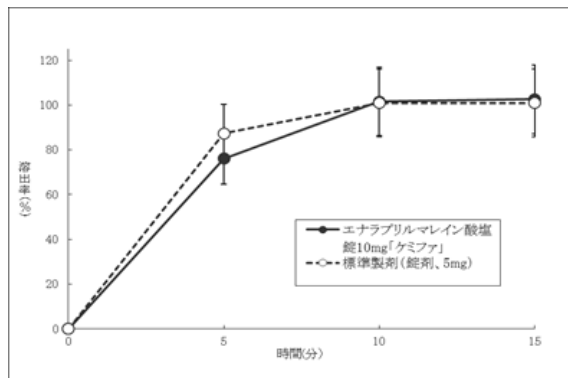
検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：すべての溶出試験条件の試験液において、試験製剤及び標準製剤が「試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出するか」測定し評価する。

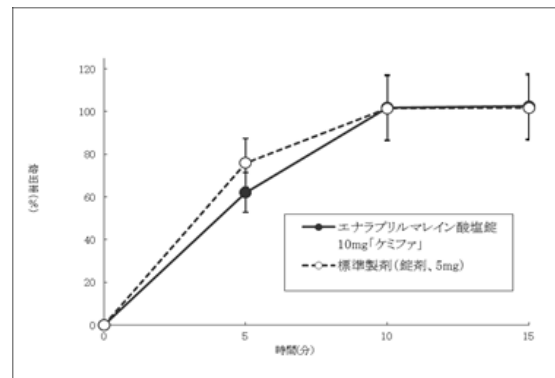
(結果) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」及び標準製剤は、すべての溶出試験条件において、試験開始後 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

よって両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

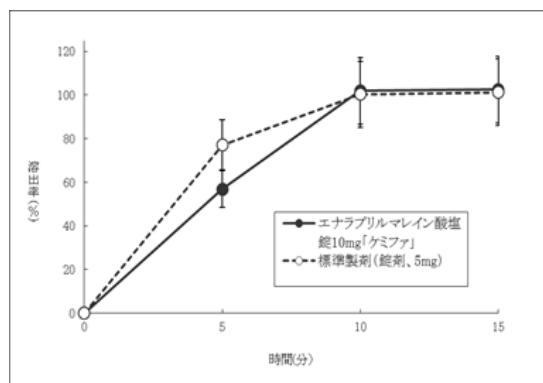
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



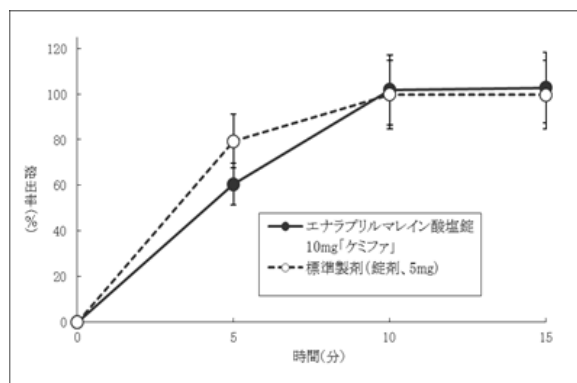
pH3.0 (50rpm) における溶出曲線



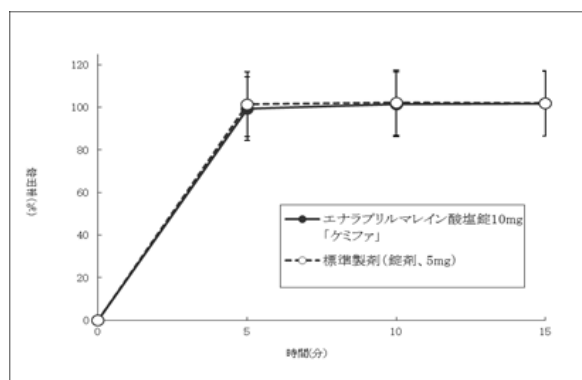
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH3.0 (100rpm) における溶出曲線



2) 公的溶出規格への適合

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「ケミファ」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」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。

(方法) 日局溶出試験法：パドル法

回転数：50rpm

試験液：水

(溶出規格)

表示量	規定時間	溶出率
2.5mg	15 分	85%以上
5mg	15 分	85%以上
10mg	30 分	85%以上

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「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー：ポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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、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

- 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

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 5～10mg 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

該当しない

(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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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本態性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^{5)、6)}。

〈慢性心不全〉

17.1.2 国内臨床試験

比較試験（全般改善度解析対象 128 例）において、改善以上の改善率は 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¹⁰⁾。

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、シラザプリル水和物、リシノプリル水和物、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、キナプリル塩酸塩、トランドラプリル等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 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⁸⁾。

〈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⁹⁾。

(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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。また、ヒドロクロチアジドとの併用により降圧効果の増強を示す⁸⁾。
- (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^{11)、12)}。

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¹³⁾。
- (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¹⁴⁾。
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¹⁵⁾。

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^{16)、17)}。

(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 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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

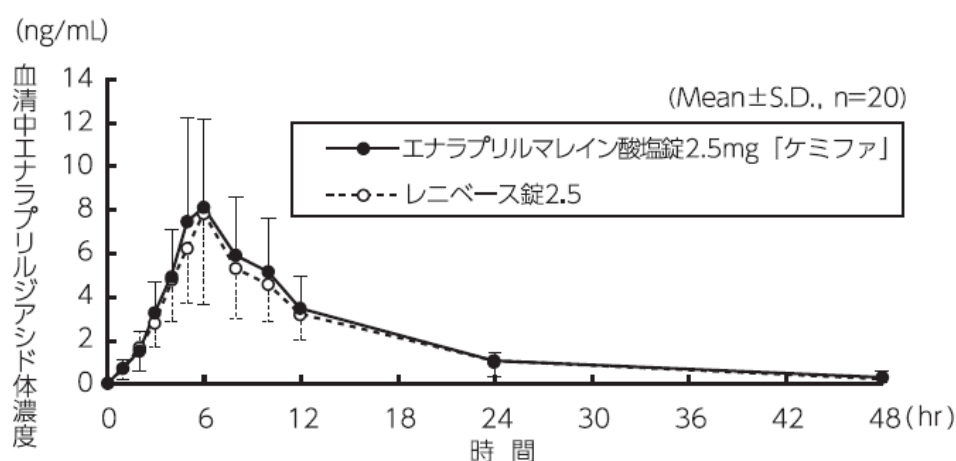
16.1.3 生物学的同等性試験

〈エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「ケミファ」〉

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「ケミファ」とレニベース錠 2.5 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 2.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中活性代謝物エナラプリルジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁰⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (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 2.5mg 「ケミファ」	98.85±40.53	9.19±5.15	6.2±1.2	10.8±3.3
レニベース錠 2.5	91.19±31.26	8.01±4.09	6.1±1.0	10.2±4.0

(Mean±S.D., n=20)

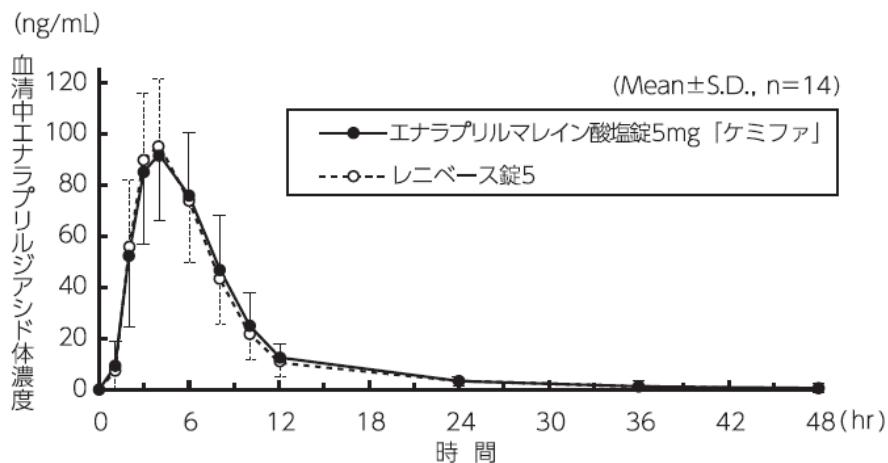


〈エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」〉

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」とレニベース錠 5 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清中活性代謝物エナラプリルジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について分散分析に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²⁰⁾。[16.8 参照]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (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 「ケミファ」	710.7±224.3	92.79±24.61	3.9±0.8	10.7±12.4
レニベース錠 5	706.6±222.8	96.31±26.81	3.5±0.5	12.8±13.4

(Mean±S.D., n=14)



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。

16.8 その他

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた²⁰⁾。[16.1.3 参照]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

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) 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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (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化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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¹⁸⁾。

(2) 排泄率

「Ⅶ-7. 排泄 (2) 排泄部位及び経路」の項参照

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

該当資料なし

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本態性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²¹⁾。

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²²⁾（外国人データ）。

注) 高血圧症について、本剤の承認された小児の用量は、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 である。

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（サクビトリル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」の項参照

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」の項参照

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〕

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 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。

(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

(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^{23)、24)}。

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。

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ーシスの施行： リポソーバー イムソーバ TR セルソーバ 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(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れと考えられている。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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。

(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、嗄声
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

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]

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。

(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
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
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的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・5mg・10mg「ケミファ」 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：エナラプリルマレイン酸塩 該当しない

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レニベース錠 2.5/5/10

同 効 薬：カプトプリル、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、リシノプリル水和物等

7. 国際誕生年月日

1984 年 3 月 22 日（エナラプリルマレイン酸塩製剤として）

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 (旧販売名)	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
エナラプリルマレイン酸塩 錠 2.5mg「ケミファ」 (レビンベース錠 2.5mg)	2013 年 2 月 15 日 (2010 年 7 月 15 日)	22500AMX00476000 (22200AMX00442000)	2014 年 6 月 20 日 (2010 年 11 月 19 日)	
エナラプリルマレイン酸塩 錠 5mg「ケミファ」 (レビンベース錠 5mg)	2013 年 2 月 15 日 (2000 年 1 月 14 日)	22500AMX00474000 (21200AMZ00005000)	2014 年 6 月 20 日 (2000 年 7 月 7 日)	
エナラプリルマレイン酸塩 錠 10mg「ケミファ」 (レビンベース錠 10mg)	2013 年 7 月 22 日 (2010 年 7 月 15 日)	22500AMX01200000 (22200AMX00443000)	2014 年 6 月 20 日 (2010 年 11 月 19 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

[用法及び用量追加]

2012 年 9 月 28 日

高血圧症：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。

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

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

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
エナラプリルマレイン酸 塩錠 2.5mg 「ケミファ」	2144002F1016	2144002F1326	120254001	622025404
エナラプリルマレイン酸 塩錠 5mg 「ケミファ」	2144002F2012	2144002F2373	112454502	621245402
エナラプリルマレイン酸 塩錠 10mg 「ケミファ」	2144002F3299	2144002F3299	120255701	622025504

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集(Orange Book No.8)
- 2) 日本薬品工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 3) 日本薬品工業株式会社：無包装状態での安定性に関する資料（社内資料）
- 4) 日本薬品工業株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
- 5) 吉利和、他．臨床評価．1985；13：333-379.
- 6) 吉利和、他．臨床評価．1985；13：613-658.
- 7) 新谷博一、他．医学のあゆみ．1990；152：677-692.
- 8) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021：C978-984
- 9) 田中千賀子、他編．NEW 薬理学．改訂第7版，南江堂，2017：389-390,404-405
- 10) Gross,D.M.et al. J. Pharmacol.Exp.Ther. 1981；216：552-557.
- 11) 大村一平、他．日薬理誌．1985；86：293-302.
- 12) 大村一平、他．日薬理誌．1985；86：303-313.
- 13) Emmert SE,et al. Clin Exp Hypertens A. 1987；9：297-306.
- 14) Leddy CL,et al. J Clin Pharmacol. 1983；23：189-198.
- 15) Hall C,et al. Res Exp Med. 1986；186：387-395.
- 16) Sweet CS,et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1987；10：636-642.
- 17) Sweet CS,et al. Eur J Pharmacol. 1988；147：29-37.
- 18) 中島光好、他．薬理と治療．1984；12：3357-3374.
- 19) 中島光好、他．薬理と治療．1984；12：3375-3400.
- 20) 日本薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- 21) 塩之入洋、他．日本腎臓学会誌．1985；27：1291-1297.
- 22) Wells T,et al. J Clin Pharmacol. 2001；41：1064-1074.
- 23) 阿部真也、他．周産期医学．2017；47：1353-1355.
- 24) 齊藤大祐、他．鹿児島産科婦人科学会雑誌．2021；29：49-54.
- 25) 日本薬品工業株式会社：粉碎後の安定性に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

XII. 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
該当資料なし

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

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 Q&A 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

粉砕後安定性試験²⁵⁾

〔試験項目〕

性状、純度試験、定量法

〔結果〕

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「ケミファ」	40℃、75%RH	30 日	遮光・気密容器	変化なし
	25℃、75%RH	30 日	遮光・開放	類縁物質増加（規格内）、含量低下（規格内）
	25℃、45%RH、2500lx	総照度 120 万 lx・hr	開放	変化なし
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「ケミファ」	40℃、75%RH	30 日	遮光・気密容器	変化なし
	25℃、75%RH	30 日	遮光・開放	性状変化、類縁物質増加（規格内）、含量低下（規格内）
	25℃、45%RH、2500lx	総照度 120 万 lx・hr	開放	変化なし
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「ケミファ」	40℃、75%RH	30 日	遮光・気密容器	類縁物質増加（規格内）
	25℃、75%RH	30 日	遮光・開放	性状変化、類縁物質増加（規格内）、含量低下（規格内）
	25℃、45%RH、2500lx	総照度 120 万 lx・hr	開放	性状変化

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：日本薬品工業株式会社 安全管理課

TEL. 03-5833-5011/FAX. 03-5833-5100

受付時間：9:00～17:30（土日祝祭日を除く）

2. その他の関連資料

該当資料なし