

# 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「アメル」**

**エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」**

**エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」**

エナラプリルマレイン酸塩細粒

**エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」**

Enalapril Maleate Tablets「AMEL」、Enalapril Maleate Fine Granules「AMEL」

剤形	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」 : 素錠 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg、錠 10mg「アメル」 : 割線入り素錠 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」 : 細粒剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」: 1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」 : 1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」: 1錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」: 1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。
一般名	和名: エナラプリルマレイン酸塩 (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: 2019年12月24日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2020年6月19日(販売名変更による) 販売開始年月日 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」: 2011年6月24日 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「アメル」 : 2000年7月7日 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「アメル」: 2010年5月28日 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」: 2001年7月12日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2023年9月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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	3. 用法及び用量	23
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	24
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	24
3. 製品の製剤学的特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	25
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	27
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	32
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	32
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	33
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	33
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	34
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	34
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	35
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	35
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	.....	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	.....	35
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	5. 重要な基本的注意とその理由	35
9. 溶出性	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
10. 容器・包装	21	7. 相互作用	38
11. 別途提供される資材類	22	8. 副作用	40
12. その他	22	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
V. 治療に関する項目	23	10. 過量投与	42
1. 効能又は効果	23	11. 適用上の注意	42
2. 効能又は効果に関連する注意	23	12. その他の注意	42

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	43
1. 薬理試験.....	43
2. 毒性試験.....	43
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	44
1. 規制区分.....	44
2. 有効期間.....	44
3. 包装状態での貯法.....	44
4. 取扱い上の注意.....	44
5. 患者向け資材.....	44
6. 同一成分・同効薬.....	44
7. 国際誕生年月日.....	44
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.....	45
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.....	45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	45
11. 再審査期間.....	46
12. 投薬期間制限に関する情報.....	46
13. 各種コード.....	46
14. 保険給付上の注意.....	46
<b>X I. 文献</b> .....	47
1. 引用文献.....	47
2. その他の参考文献.....	47
<b>X II. 参考資料</b> .....	48
1. 主な外国での発売状況.....	48
2. 海外における臨床支援情報.....	48
<b>X III. 備考</b> .....	49
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.....	49
2. その他の関連資料.....	51

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

エナラプリルマレイン酸塩は、本邦では 1986 年に本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧の効能・効果で、また、1991 年に慢性心不全(軽症～中等症)の効能・効果が追加承認されている。

エナラート錠 5mg は共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1994 年 3 月に承認を取得して 2000 年 7 月に上市した。

また、共和薬品工業株式会社では剤形追加に係る医薬品としてエナラート細粒 1%の開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2000 年 5 月に承認を取得して 2001 年 7 月に上市した。

なお、エナラート錠 5mg は、日本薬局方 第 15 改正 第一追補により、2008 年 11 月に日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠に変更された。

その後、共和薬品工業株式会社では後発医薬品としてエナラート錠 10mg の開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 1 月に承認を取得して同年 5 月に上市した。

エナラート錠 2.5mg 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の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、エナラート錠 5mg を標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、2011 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

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

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

### 2. 製品の治療学的特性

(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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)



(2) 重大な副作用として血管浮腫、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、膵炎、間質性肺炎、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡、錯乱、肝機能障害、肝不全、高カリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の他に細粒剤があり、患者の年齢・症状に合わせた用量調節が可能である。

### 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料、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料	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 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

#### (2) 洋名

Enalapril Maleate Tablets 「AMEL」

Enalapril Maleate Fine Granules 「AMEL」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名「エナラプリルマレイン酸塩」に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

エナラプリルマレイン酸塩(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

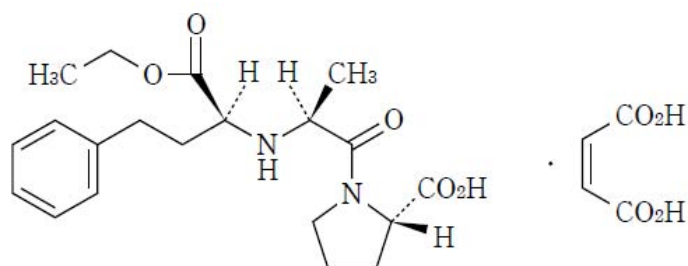
Enalapril Maleate (JAN、USP)

Enalapril (INN)

#### (3) ステム(s t e m)

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：-pril

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

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

該当資料なし

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

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 145°C(分解)。

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a_1}$  : 1.92 (マレイン酸、滴定法)

$pK_{a_2}$  : 3.00 (エナラプリル、滴定法)

$pK_{a_3}$  : 5.40 (エナラプリル、滴定法)

$pK_{a_4}$  : 6.23 (マレイン酸、滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

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

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

pH2 ~ pH7 において安定である。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「エナラプリルマレイン酸塩」による

(1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(2) マレイン酸の確認試験(過マンガン酸カリウムによる脱色法)

有効成分の定量法：日本薬局方「エナラプリルマレイン酸塩」による

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目



### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

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

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」：細粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

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

販売名	剤形・色調
エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」	細粒剤
	白色～微黄白色

#### (3) 識別コード

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

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、錠 10mg 「アメル」

硬度：30 N(3.1 kg)以上

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

硬度：29.4 N(3.0 kg)以上

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

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

(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	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」
有効成分	1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。	1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、炭酸水素ナトリウム、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色 5 号アルミニウムレーキ
販売名	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」	エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」
有効成分	1 錠中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。	1g 中、日局エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、炭酸水素ナトリウム、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、メチルセルロース、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

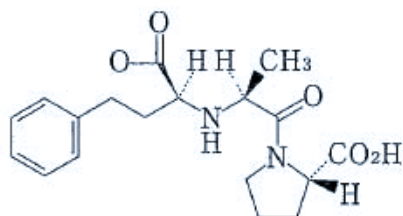
該当しない

4. 力価

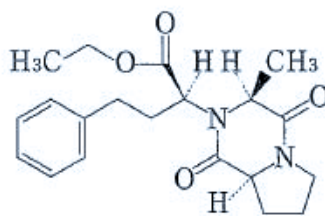
該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物<sup>1)</sup>

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



[1] エナラプリラート



[2] ジケトピペラジン体

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験での安定性<sup>3)</sup>

#### エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

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

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

#### エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

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

※ バラ包装：褐色ガラス瓶

### (2) 加速試験での安定性<sup>4)</sup>

#### エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

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

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

**エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」**

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

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

**エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」**

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

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

**エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」**

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

※ バラ包装：ガラス瓶

(3) 無包装下での安定性<sup>5)</sup>

**エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」**

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

**エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」**

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

**エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」**

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

**エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」**

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



## 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)

### エナラプリルマレイン酸塩細粒 1%「アメル」

#### (1) 検体

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

#### (2) 保存条件

25±1℃、75±5%RH、暗所

#### (3) 試験項目

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

[判定基準]

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

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

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

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

(2001 年試験実施)

## 9. 溶出性

### (1) 溶出挙動における同等性<sup>6)</sup>

#### エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

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

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

判定基準：

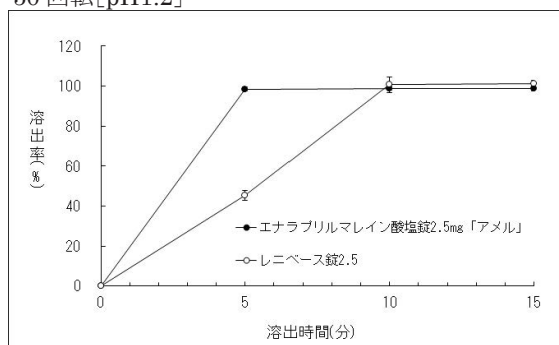
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

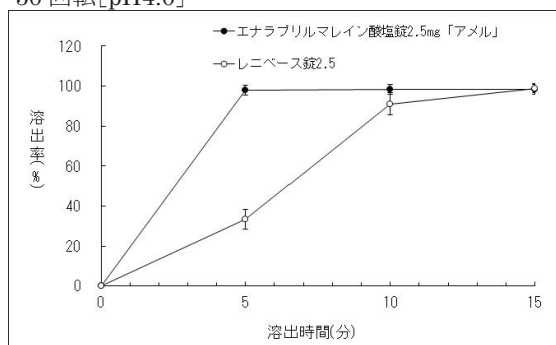
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=6 ; mean±S.D.)

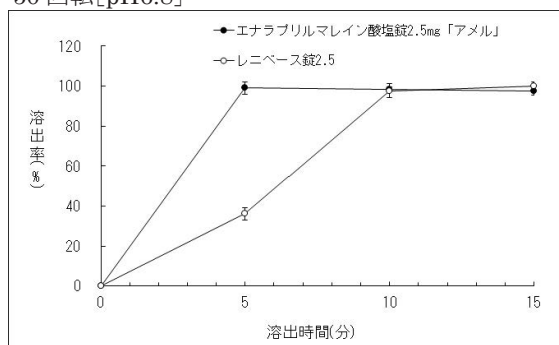
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

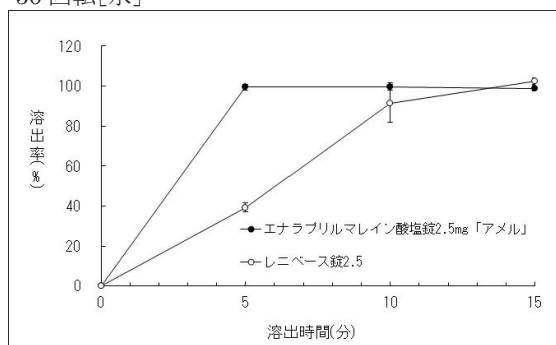


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

**エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」**

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

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

判定基準:

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

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

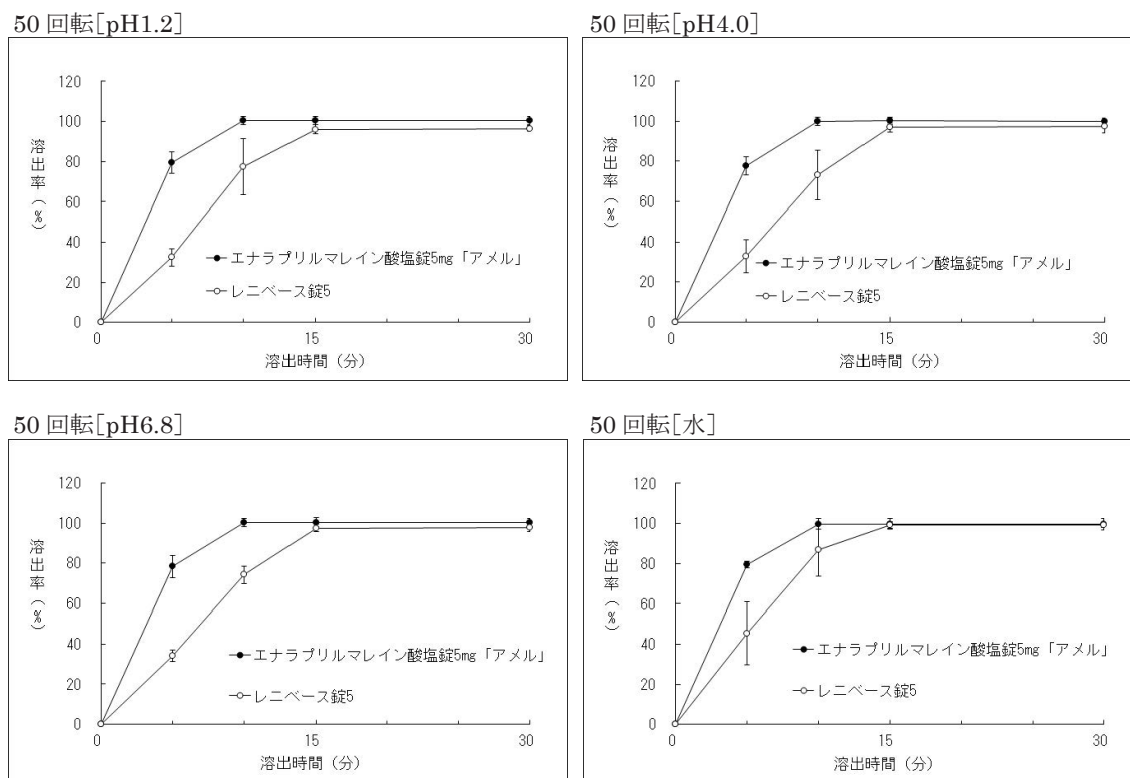


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

### エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

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

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方精製水

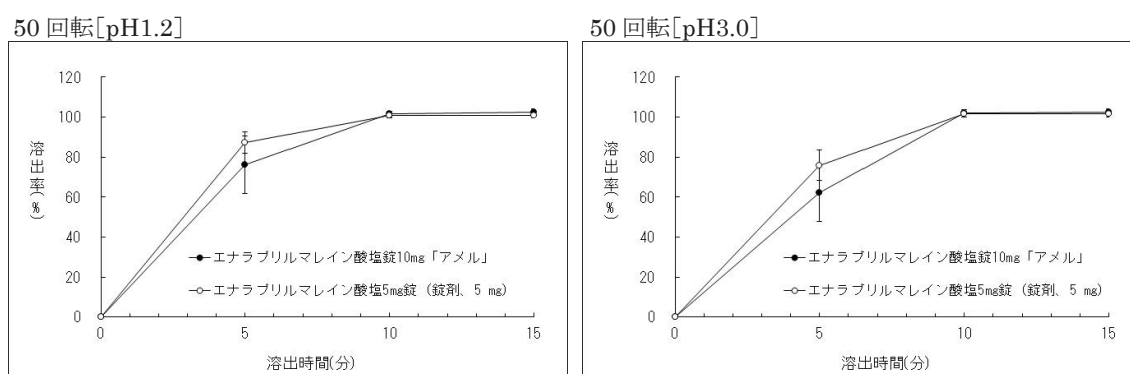
判定基準：

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

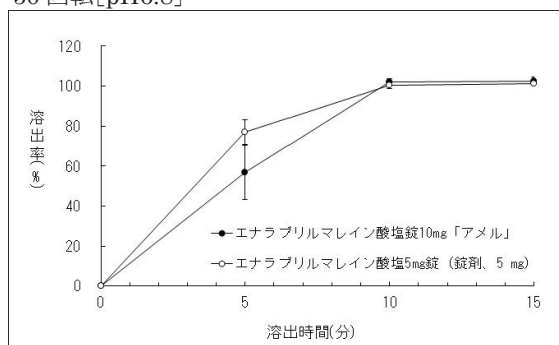
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

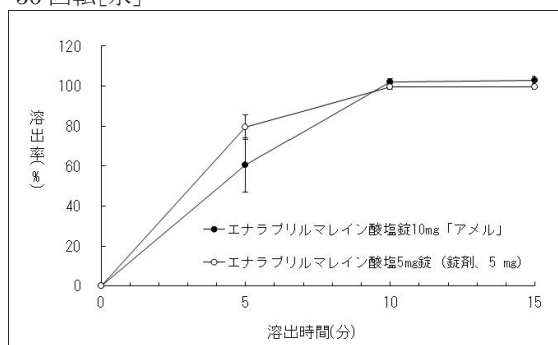
図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH3.0]

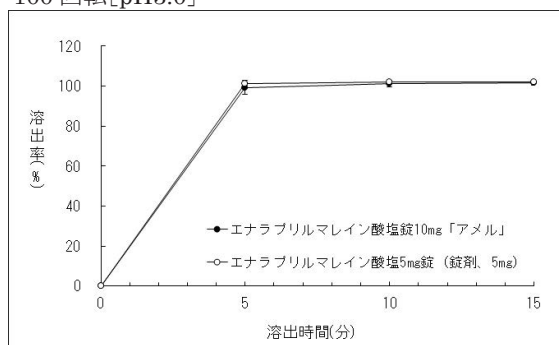


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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



表 2. 溶出挙動の類似性判定(個々の溶出率)

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

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

### エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日付 医薬審第487号)」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」及びレニベース錠 5 (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

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

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

判定基準：

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

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

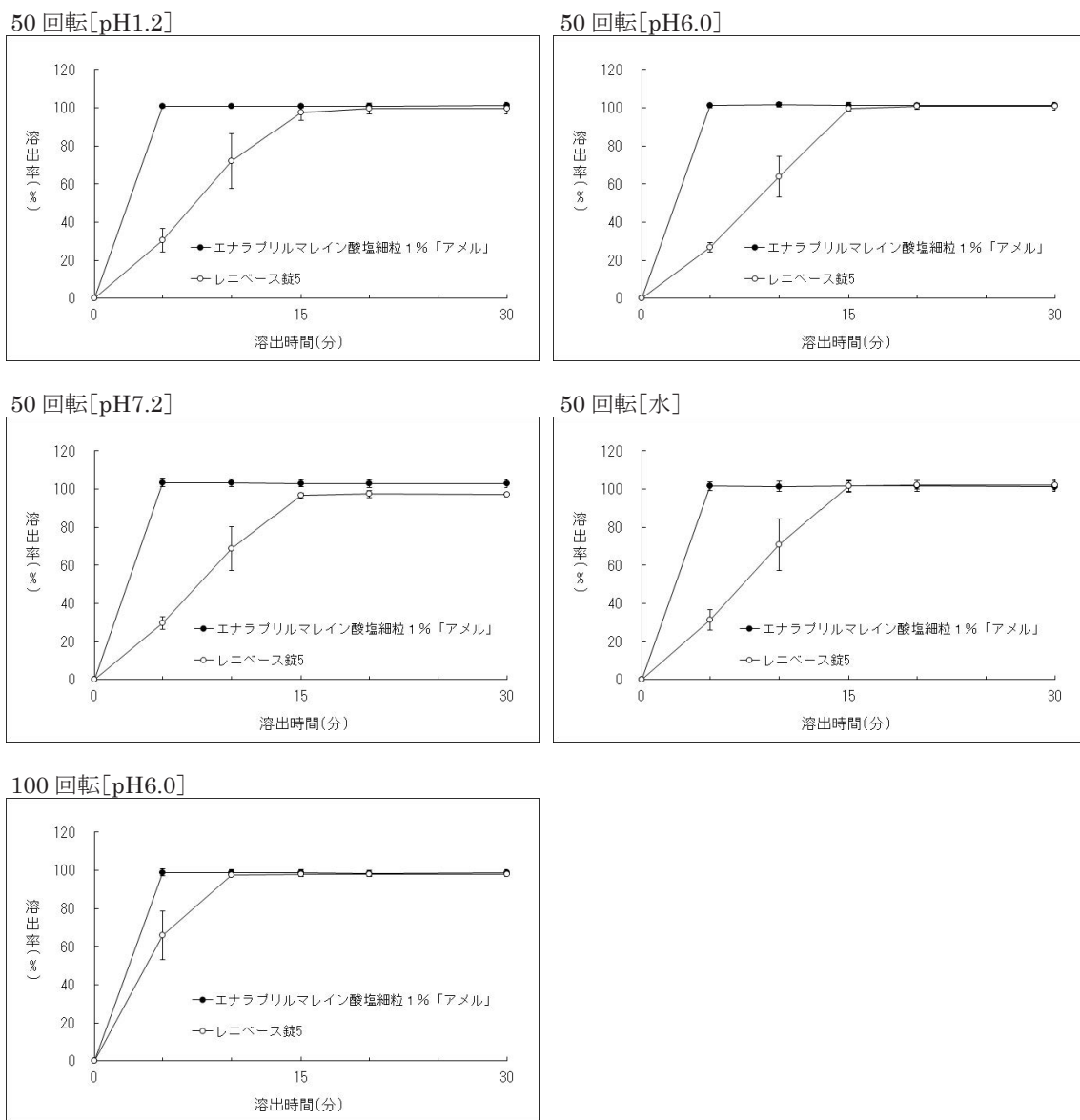


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

## (2) 溶出規格

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

日本薬局方医薬品各条に定められたエナラプリルマレイン酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

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

## 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 「アメル」〉

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 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

1,000錠 [10錠 (PTP) × 100、乾燥剤入り]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」〉

100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

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

PTP サイズ：32×85.5 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

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

バラ包装：ガラス瓶(金属キャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：35×88 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

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

PTP サイズ：35×96 (mm)

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

バラ包装：ガラス瓶(金属キャップ)、乾燥剤

11. 別途提供される資材類

該当しない

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5～10 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2.5mg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0.08 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2.5mg(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 10 mg 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

###### 国内臨床試験〈高血圧症〉

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<sup>7,8)</sup>。

###### 国内臨床試験〈慢性心不全〉

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<sup>9)</sup>。

###### 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

該当しない

###### 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

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(ACE)阻害剤(カプトプリル、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩 等)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 〈高血圧症〉

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<sup>1)</sup>。

##### 〈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<sup>2)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 〈高血圧に対する作用〉

##### 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<sup>10)</sup>。

##### 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との併用により降圧効果の増強を示す<sup>1, 11)</sup>。

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<sup>11, 12)</sup>。

## 〈慢性心不全に対する作用〉

### 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<sup>13)</sup>。
- 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<sup>14)</sup>。  
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<sup>15)</sup>。

### 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<sup>16, 17)</sup>。

### (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

##### 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 10 mg 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<sup>18)</sup>。

##### 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 10 mg 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<sup>19)</sup>。

##### 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 「アメル」

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

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

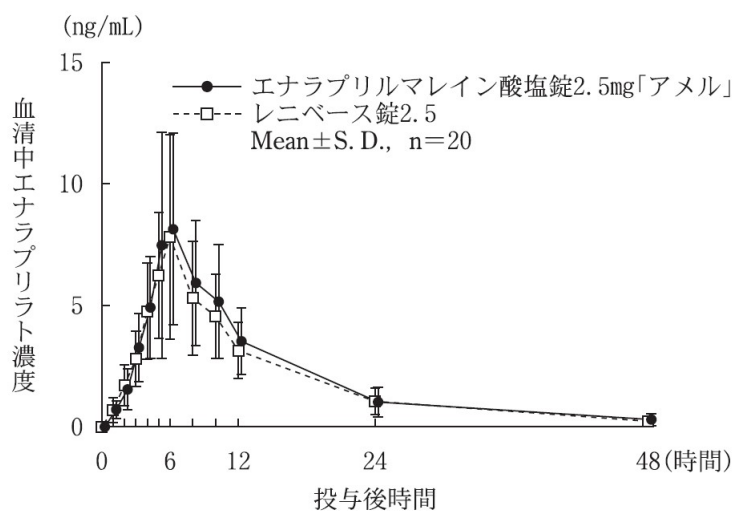
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「アメル」	98.85±40.53	9.19±5.15	6.2±1.2	10.8±3.3
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)

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

	AUC <sub>(0→48)</sub>	Cmax
90%信頼区間(%)	$\log(1.004) \sim \log(1.223)$	$\log(0.943) \sim \log(1.181)$



### エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」又はレニベース錠 5 を健康成人男子 14 例(1 群 7 例)に単回経口投与し、血漿中の活性代謝物エナラプリラトの濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した<sup>20)</sup>。

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

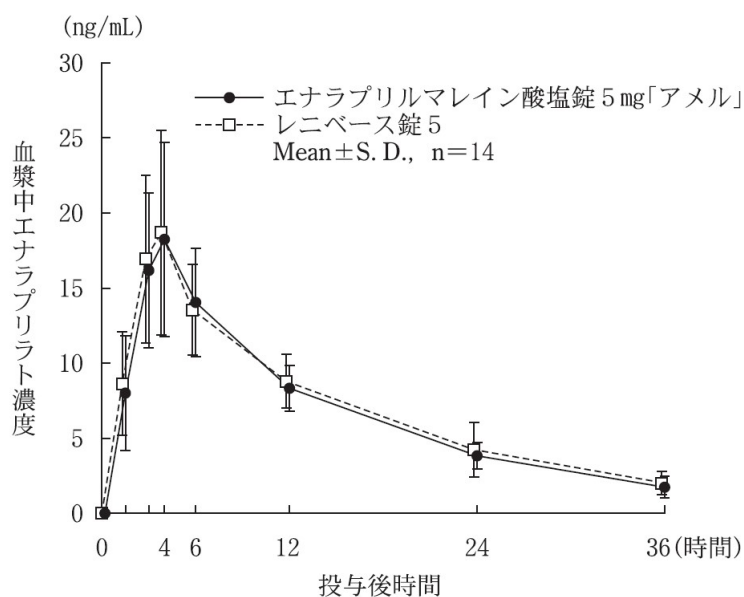
### <薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→36)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」	247.17±64.62	20.08±6.28	3.64±0.50	12.18±5.00
レニベース錠 5	258.27±66.44	20.64±6.46	3.57±0.51	11.90±3.23

(Mean±S.D.,n=14)

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

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



#### エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」又はレニベース錠 5 を健康成人男子 20 例(1 群 10 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した<sup>21)</sup>。

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

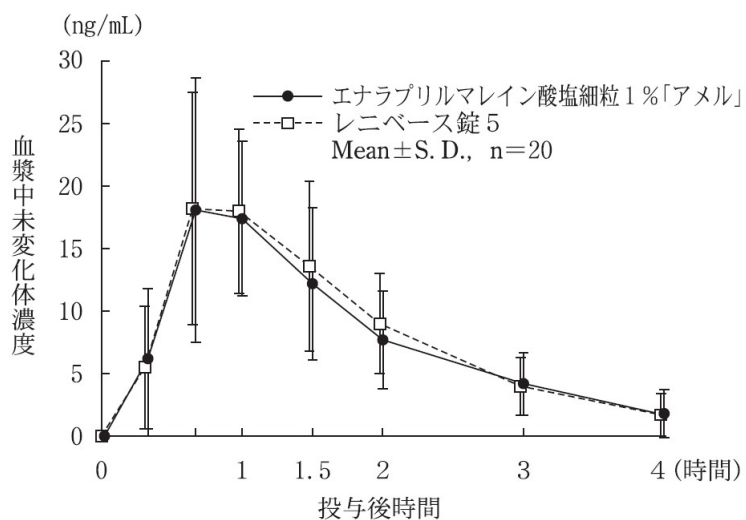
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→4)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エナラプリルマレイン 酸塩細粒 1%「アメル」	32.4±12.2	22.3±8.4	0.81±0.25	1.12±0.60
レニベース錠 5	33.8±12.3	22.1±8.7	0.87±0.17	1.22±0.74

(Mean±S.D.,n=20)

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

	AUC <sub>(0→4)</sub>	Cmax
2 製剤間の差	0.984	1.006
90%信頼区間	log(0.8572)～log(1.0446)	log(0.9264)～log(1.1199)



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

(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」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<sup>20)</sup>

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

### (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。



(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(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<sup>1)</sup>

活性代謝物：ジアシド体のエナラプリラート

7. 排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩 5 及び 10 mg 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<sup>18)</sup>。

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

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。

## 10. 特定の背景を有する患者

### (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 10 mg 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<sup>22)</sup>。

### (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：0.15 mg/kg、6 歳以上で体重 28 kg 未満：2.5 mg、6 歳以上で体重 28 kg 以上：5 mg、12 歳以上：5 mg)<sup>注)</sup>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<sub>0-24hr</sub> 及び Cmax 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<sub>0-24hr</sub> 及び Cmax 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<sub>0-24hr</sub> 及び Cmax 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<sup>23)</sup>(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 0.08 mg/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 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.治療に関する項目」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.治療に関する項目」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]

## 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 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。

### (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<sup>24, 25)</sup>。

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 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

## (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 <sup>2</sup> 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。	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
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 <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> 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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤: インドメタシン等	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、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

## 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

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

### 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

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：エナラプリルマレイン酸塩 該当しない

### 2. 有効期間

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：アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤

アンジオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB)含有製剤

を使用する女性の患者さんへ

(参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：レニベース錠 2.5、錠 5、錠 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、リシノプリル  
等

### 7. 国際誕生年月日

1984年3月22日

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> エナラート錠 2.5mg	2011年1月14日	22300AMX00325	2011年6月24日	2011年6月24日
販売名変更 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」	2019年12月24日 (代替新規承認)	30100AMX00360	2020年6月19日	〃

注)経過措置期限 2021年3月31日

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> エナラート錠 5mg	1994年3月15日	20600AMZ00626	2000年7月7日	2000年7月7日
販売名変更 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「アメル」	2019年12月24日 (代替新規承認)	30100AMX00363	2020年6月19日	〃

注)経過措置期限 2021年3月31日

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> エナラート錠 10mg	2010年1月15日	22200AMX00111	2010年5月28日	2010年5月28日
販売名変更 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」	2019年12月24日 (代替新規承認)	30100AMX00361	2020年6月19日	〃

注)経過措置期限 2021年3月31日

エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> エナラート細粒 1%	2000年5月19日	21200AMZ00402	2001年7月6日	2001年7月12日
販売名変更 エナラプリルマレイン酸塩細粒 1% 「アメル」	2019年12月24日 (代替新規承認)	30100AMX00362	2020年6月19日	〃

注)経過措置期限 2021年3月31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

2012年6月22日：小児に対する用法・用量の追加

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 「アメル」	2144002F1016	2144002F1393	120288501	622028802
エナラプリルマレイン 酸塩錠 5mg 「アメル」	2144002F2012	2144002F2446	112441501	621244101
エナラプリルマレイン酸 塩錠 10mg 「アメル」	2144002F3361	2144002F3361	119798301	621979802
エナラプリルマレイン 酸塩細粒 1% 「アメル」	2144002C1036	2144002C1036	114012501	621401201

### 14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-978-984
- 2) 田中千賀子, 他編 : NEW 薬理学. 改訂第7版. 南江堂. 2017 ; 389-390, 404-405 (D-002171)
- 3) 社内資料 : 安定性試験(長期保存試験)
- 4) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 5) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 6) 社内資料 : 生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 7) 吉利和, 他 : 臨床評価. 1985 ; 13 : 333-379 (D-002168)
- 8) 吉利和, 他 : 臨床評価. 1985 ; 13 : 613-658 (D-002169)
- 9) 新谷博一, 他 : 医学のあゆみ. 1990 ; 152 : 677-692 (D-002170)
- 10) Gross, D. M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981 ; 216 : 552-557 (PMID : 6259322) (D-002172)
- 11) 大村一平, 他 : 日薬理誌. 1985 ; 86 : 293-302 (D-002173)
- 12) 大村一平, 他 : 日薬理誌. 1985 ; 86 : 303-313 (D-002174)
- 13) Emmert, S. E. et al. : Clin. Exp. Hypertens. A. 1987 ; 9 : 297-306 (PMID : 3038390) (D-002175)
- 14) Leddy, C. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 23 : 189-198 (PMID : 6308067) (D-002176)
- 15) Hall, C. et al : Res. Exp. Med. 1986 ; 186 : 387-395 (PMID : 3025983) (D-002177)
- 16) Sweet, C. S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987 ; 10 : 636-642 (PMID : 2450232) (D-002178)
- 17) Sweet, C. S. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1988 ; 147 : 29-37 (PMID : 2836220) (D-002179)
- 18) 中島光好, 他 : 薬理と治療. 1984 ; 12 : 3357-3374 (D-002164)
- 19) 中島光好, 他 : 薬理と治療. 1984 ; 12 : 3375-3400 (D-002165)
- 20) 社内資料 : 生物学的同等性試験[錠 2.5mg、錠 5mg]
- 21) 社内資料 : 生物学的同等性試験[細粒 1%]
- 22) 塩之入洋, 他 : 日本腎臓学会誌. 1985 ; 27 : 1291-1297 (D-002166)
- 23) Wells T, et al. : J Clin Pharmacol. 2001 ; 41 : 1064-1074 (PMID : 11583474) (D-002167)
- 24) 阿部真也, 他 : 周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355 (D-002162)
- 25) 齊藤大祐, 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54 (D-002163)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

##### (1) 粉砕

###### エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「アメル」

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

###### 湿度(25°C、75%RH、遮光・開放)

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

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

###### 温度(40°C、75%RH、遮光・気密容器)

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

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

###### 光(25°C、45%RH、120万lx・hr<sup>※1</sup>、開放)

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

※1. 2500lx、20日間

※2. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※3. 3回の平均値(%)

**エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「アメル」**

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

**湿度(25℃、75%RH、遮光・開放)**

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

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

**温度(40℃、75%RH、遮光・気密容器)**

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

※1. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

**光(25℃、45%RH、120万lx・hr<sup>※1</sup>、開放)**

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

※1. 2500lx、20日間

※2. エナラプリラト 2.0%以下、DKP 体 1.0%以下

※3. 3回の平均値(%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

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

試験方法：

錠剤：

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

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

細粒剤：

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

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

結果：

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

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

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

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

## 2. その他の関連資料

該当資料なし