

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方

エナプリルマレイン酸塩錠

エナプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「フソー」

エナプリルマレイン酸塩錠 5mg「フソー」

エナプリルマレイン酸塩錠 10mg「フソー」

ENALAPRIL MALEATE Tab.

剤 形	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	エナプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「フソー」： 1錠中日局 エナプリルマレイン酸塩 2.5mg エナプリルマレイン酸塩錠 5mg「フソー」： 1錠中日局 エナプリルマレイン酸塩 5mg エナプリルマレイン酸塩錠 10mg「フソー」： 1錠中日局 エナプリルマレイン酸塩 10mg
一 般 名	和名：エナプリルマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Enalapril Maleate (JAN、INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日 エナプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg「フソー」： 2016年7月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 エナプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg「フソー」： 2016年12月9日（販売名変更による） 発売年月日 エナプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「フソー」：2000年7月7日 エナプリルマレイン酸塩錠 5mg「フソー」：2000年7月7日 エナプリルマレイン酸塩錠 10mg「フソー」：2010年11月19日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ダイト株式会社 販 売 元：扶桑薬品工業株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ダイト株式会社 信頼性保証本部安全管理室 TEL:03-5294-7147 FAX:03-5294-7148 (9:00～17:30/土日祝日を除く)

本 I F は 2018 年 8 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は 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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	14. その他	10
1. 開発の経緯	1		
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	11
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	11
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	11
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	11
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	11
3. 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	11
4. 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	12
5. 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	12
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	4) 患者・病態別試験	12
7. CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	12
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)	12
1. 物理化学的性質	3	・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	12
(1) 外観・性状	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(2) 溶解性	3	実施した試験の概要	12
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	13
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	13
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
3. 有効成分の確認試験法	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
4. 有効成分の定量法	3	1. 血中濃度の推移・測定法	14
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
1. 剤形	4	(2) 最高血中濃度到達時間	14
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
(2) 製剤の物性	4	(4) 中毒域	15
(3) 識別コード	4	(5) 食事・併用薬の影響	15
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び		(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
安定なpH域等	4	判明した薬物体内動態変動要因	15
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(1) 解析方法	16
(2) 添加物	5	(2) 吸収速度定数	16
(3) その他	5	(3) バイオアベイラビリティ	16
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	(4) 消失速度定数	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) クリアランス	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(6) 分布容積	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(7) 血漿蛋白結合率	16
7. 溶出性	7	3. 吸収	16
8. 生物学的試験法	10	4. 分布	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(1) 血液-脳関門通過性	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	(2) 血液-胎盤関門通過性	16
11. 力価	10	(3) 乳汁への移行性	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	(4) 髄液への移行性	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器		(5) その他の組織への移行性	16
に関する情報	10	5. 代謝	16
		(1) 代謝部位及び代謝経路	16
		(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	27
6. 排泄	17	(3) 調剤時の留意点について	27
(1) 排泄部位及び経路	17	5. 承認条件等	27
(2) 排泄率	17	6. 包装	27
(3) 排泄速度	17	7. 容器の材質	28
7. トランスポーターに関する情報	17	8. 同一成分・同効薬	28
8. 透析等による除去率	17	9. 国際誕生年月日	28
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
1. 警告内容とその理由	18	11. 薬価基準収載年月日	28
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	18	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	18	14. 再審査期間	29
5. 慎重投与と内容とその理由	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	16. 各種コード	29
7. 相互作用	20	17. 保険給付上の注意	29
(1) 併用禁忌とその理由	20	XI. 文献	30
(2) 併用注意とその理由	20	1. 引用文献	30
8. 副作用	21	2. その他の参考文献	30
(1) 副作用の概要	21	XII. 参考資料	31
(2) 重大な副作用と初期症状	21	1. 主な外国での発売状況	31
(3) その他の副作用	22	2. 海外における臨床支援情報	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	22	XIII. 備考	32
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	22	1. その他の関連資料	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23	(1) バーコード等	32
9. 高齢者への投与	23		
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23		
11. 小児等への投与	23		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23		
13. 過量投与	23		
14. 適用上の注意	23		
15. その他の注意	23		
16. その他	24		
IX. 非臨床試験に関する項目	25		
1. 薬理試験	25		
(1) 薬効薬理試験	25		
(2) 副次的薬理試験	25		
(3) 安全性薬理試験	25		
(4) その他の薬理試験	25		
2. 毒性試験	25		
(1) 単回投与毒性試験	25		
(2) 反復投与毒性試験	25		
(3) 生殖発生毒性試験	26		
(4) その他の特殊毒性	26		
X. 管理的事項に関する項目	27		
1. 規制区分	27		
2. 有効期間又は使用期限	27		
3. 貯法・保存条件	27		

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持続性アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤であり、本邦では昭和61年6月に上市されている。

エナリン錠 2.5mg はダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）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、平成 12 年 3 月に承認を得て、平成 12 年 7 月に上市した。その後、平成 20 年 6 月に日本薬局方製剤に適合していることを確認した。その後、平成 21 年に医療事故防止のため販売名変更し、さらに、小児に対する用法・用量につき平成 24 年 10 月に一部変更承認を取得した。平成 28 年 7 月に医療事故防止のため販売名をエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」と販売名変更の承認を得て、現在に至っている。

エナリン錠 5mg はダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）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、平成 12 年 3 月に承認を得て、平成 12 年 7 月に上市した。その後、平成 20 年 6 月に日本薬局方製剤に適合していることを確認した。その後、平成 21 年に医療事故防止のため販売名変更し、さらに、小児に対する用法・用量につき平成 24 年 10 月に一部変更承認を取得した。平成 28 年 7 月に医療事故防止のため販売名をエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」と販売名変更の承認を得て、現在に至っている。

エナリン錠 10mg はダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）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、平成 22 年 7 月に承認を得て、平成 22 年 11 月に上市した。その後、小児に対する用法・用量につき平成 24 年 10 月に一部変更承認を取得した。その後、平成 28 年 7 月に医療事故防止のため販売名をエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」と販売名変更の承認を得て、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」はエナラプリルマレイン酸塩を有効成分とした素錠である。

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」はエナラプリルマレイン酸塩を有効成分とした割線入りの素錠である。

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 「フソー」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」

(2) 洋名

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 2.5mg "Fuso"

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 5mg "Fuso"

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 10mg "Fuso"

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エナラプリルマレイン酸塩 (JAN)

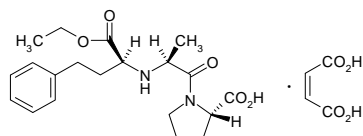
(2) 洋名(命名法)

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



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅ · C₄H₄O₄

分子量：492.52

5. 化学名(命名法)

(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

特になし

7. CAS登録番号

75847-73-3 (Enalapril)

76095-16-4 (Enalapril Maleate)

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¹⁾

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)		
アセトニトリル	100mL 以上 1000mL 未満	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¹⁾

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¹⁾

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: -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⁴⁾

保存条件	保存期間	試験結果
25°C・75%RH、ガラス瓶密栓	24 ヶ月	変化なし
15~33.5°C・23~60%、ガラス瓶密栓	30 ヶ月	変化なし
40°C・75%RH、ガラス瓶密栓	6 ヶ月	変化なし
25°C・75%RH、ガラス瓶曝気	3 ヶ月	変化なし
フェードメーター ポリエチレン袋	10 時間	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「エナラプリルマレイン酸塩」による。

4. 有効成分の定量法

日局「エナラプリルマレイン酸塩」による。

(2) 添加物

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」
賦形剤 乳糖水和物	賦形剤 乳糖水和物	賦形剤 乳糖水和物
賦形剤 トウモロコシデンプン	賦形剤 トウモロコシデンプン	賦形剤 トウモロコシデンプン
結合剤 アルファー化デンプン	結合剤 アルファー化デンプン	結合剤 アルファー化デンプン
安定剤 炭酸水素ナトリウム	安定剤 炭酸水素ナトリウム	安定剤 炭酸水素ナトリウム
滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム
	着色剤 三二酸化鉄	着色剤 三二酸化鉄
	着色剤 黄色三二酸化鉄	着色剤 黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

製品名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
エナラプリルマ レイン酸塩錠 2.5mg「フソー」	40℃・75%RH	PTP 包装品 (最終包装)	6 ヶ月	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	25℃・60%RH	PTP 包装品 (最終包装)	3 年	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	40℃・75%RH	遮光・気密容器 (無包装)	3 ヶ月	変化なし
	25℃・75%RH	遮光・開放 (無包装)	3 ヶ月	エナラプリラート 3.88%増加 (規格外) 硬度低下: 40N→18N
	2500lux、 25℃・45%RH	シャーレ開放 (無包装)	120 万 lux・hr	硬度低下: 40N→22N
エナラプリルマ レイン酸塩錠 5mg 「フソー」	40℃・75%RH	PTP 包装品 (最終包装)	6 ヶ月	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
		バラ包装品 (最終包装)		いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	25℃・60%RH	PTP 包装品 (最終包装)	3 年	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
		バラ包装品 (最終包装)		いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	40℃・75%RH	遮光・気密容器 (無包装)	3 ヶ月	変化なし
	25℃・75%RH	遮光・開放 (無包装)	3 ヶ月	エナラプリラート 5.90%増加 (規格外) 含量: 4.9%低下 硬度低下: 67N→11N
	2500lux、 25℃・45%RH	シャーレ開放 (無包装)	120 万 lux・hr	性状: 錠剤側面にひび割れ 硬度低下: 67N→40N

製品名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
エナラプリルマ レイン酸塩錠 10mg「フソー」	40℃・75%RH	PTP 包装品 (最終包装)	6 ヶ月	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	25℃・60%RH	PTP 包装品 (最終包装)	3 年	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	40℃・75%RH	遮光・気密容器 (無包装)	3 ヶ月	いずれの項目でも変化は認められず安定であった。
	25℃・75%RH	遮光・開放 (無包装)	3 ヶ月	エナラプリラート 4.31%増加 (規格外) 硬度低下: 37N→10N
	2500lux、 25℃・45%RH	シャーレ開放 (無包装)	120 万 lux・hr	性状: 変色、錠剤側面にひび割れ 硬度低下: 37N→23N

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」³⁾

1) 溶出挙動における類似性

試験ガイドライン : 「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)

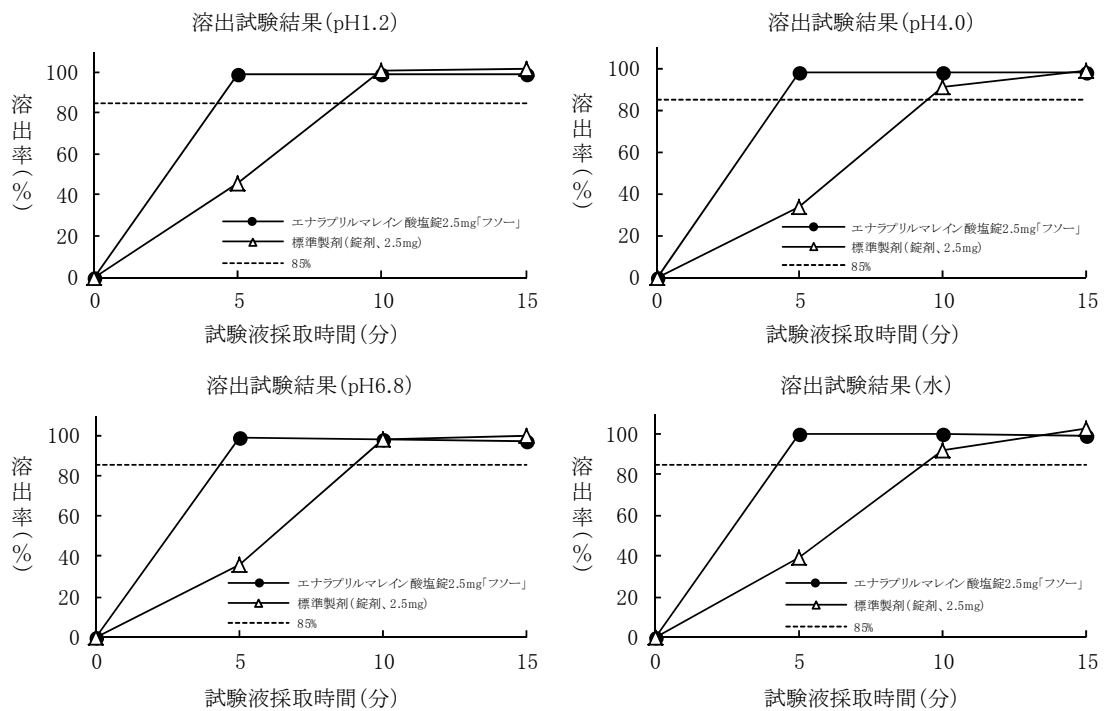
試験方法 : 溶出試験第2法 (パドル法)

標準製剤 : エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数 : 50rpm

試験液量 : 900mL



試験液	判定時点	溶出率 (%)		判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤		
pH1.2	15分	101.2	98.7	85%以上	適合
pH4.0	15分	99.0	98.3	85%以上	適合
pH6.8	15分	100.0	97.4	85%以上	適合
水	15分	102.6	99.0	85%以上	適合

2) 公的溶出規格への適合性

日本薬局方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。

(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」³⁾

1) 溶出挙動における類似性

試験ガイドライン : 「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)

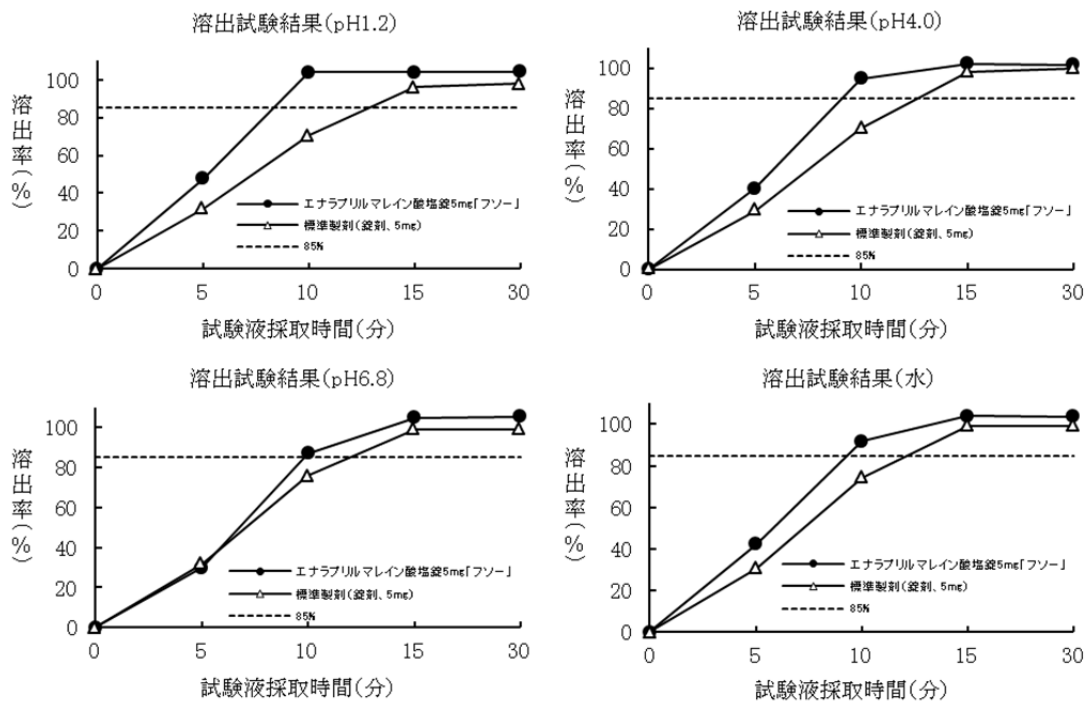
試験方法 : 溶出試験第2法 (パドル法)

標準製剤 : エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数 : 50rpm

試験液量 : 900mL



試験液	判定時点	溶出率 (%)		判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤		
pH1.2	15分	96.0	103.9	85%以上	適合
pH4.0	15分	98.2	102.4	85%以上	適合
pH6.8	15分	99.3	105.0	85%以上	適合
水	15分	99.2	103.9	85%以上	適合

2) 公的溶出規格への適合性

日本薬局方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。

(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」⁴⁾

1) 溶出挙動における類似性

試験ガイドライン : 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
(平成12年2月14日 医薬審第64号、平成18年11月24日一部改正)

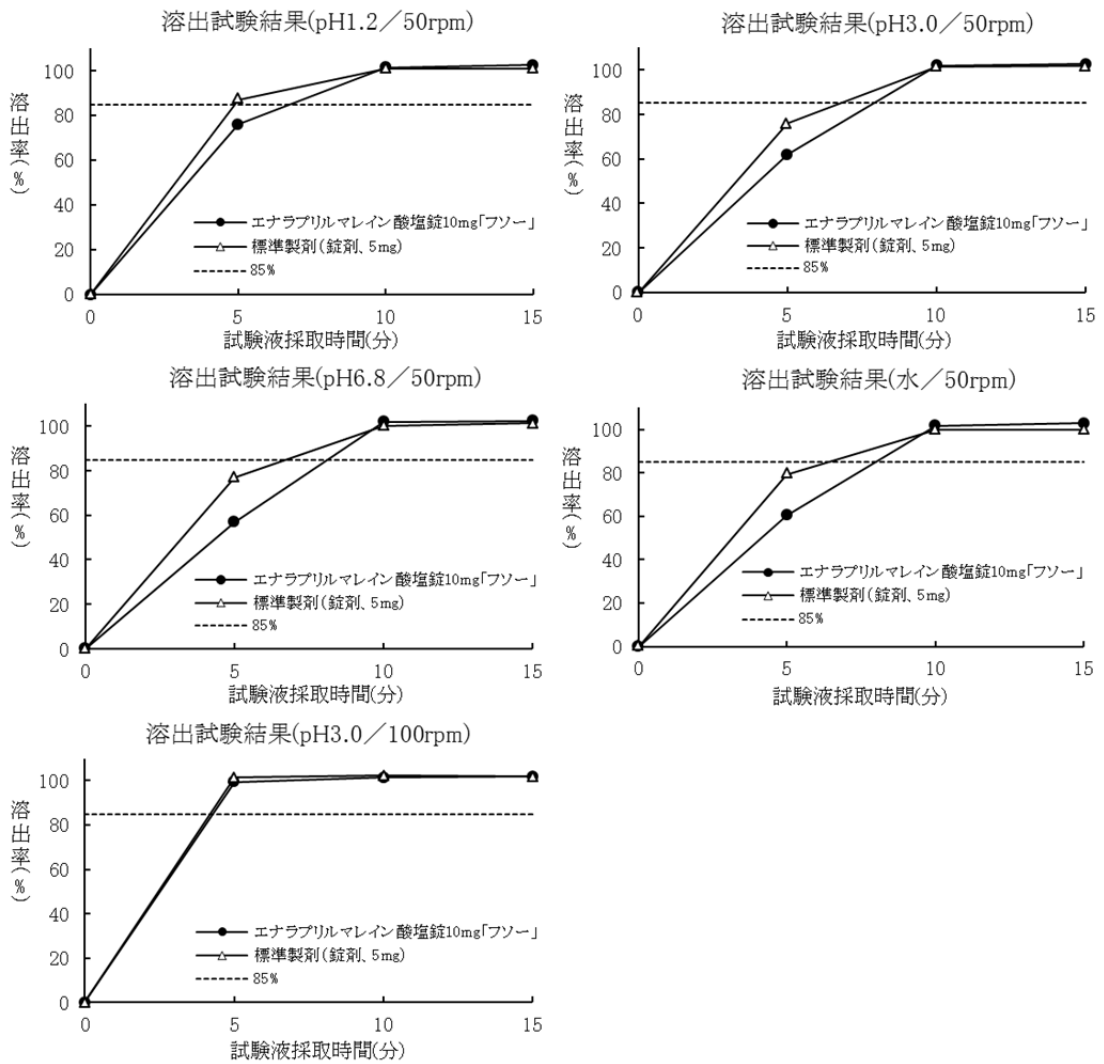
試験方法 : 溶出試験第2法 (パドル法)

標準製剤 : エナリン錠 5mg

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

回転数 : 50rpm、100rpm

試験液量 : 900mL



① 平均溶出率

回転数	試験液	判定時点	溶出率 (%)		判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤		
50rpm	pH1.2	15分	100.9	102.6	85%以上	適合
	pH3.0	15分	101.8	102.5	85%以上	適合
	pH6.8	15分	101.3	102.5	85%以上	適合
	水	15分	99.7	102.8	85%以上	適合
100rpm	pH3.0	15分	101.9	101.7	85%以上	適合

②個々の溶出率

回転数	試験液	判定時点	標準製剤 (%)	試験製剤 (%)			判定基準	判定
				平均値	最大値 最小値	最大差		
50rpm	pH1.2	15分	100.9	102.6	106.0 99.4	3.4	±15%超以上1個以下 ±25%超以上なし	適合
	pH3.0	15分	101.8	102.5	105.5 99.6	3.0	±15%超以上1個以下 ±25%超以上なし	適合
	pH6.8	15分	101.3	102.5	106.9 99.7	4.4	±15%超以上1個以下 ±25%超以上なし	適合
	水	15分	99.7	102.8	105.1 99.4	3.4	±15%超以上1個以下 ±25%超以上なし	適合
100rpm	pH3.0	15分	101.9	101.7	103.1 98.8	2.9	±15%超以上1個以下 ±25%超以上なし	適合

2) 公的溶出規格への適合性

日本薬局方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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

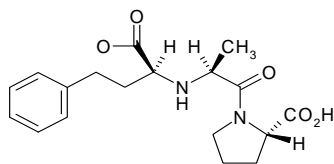
液体クロマトグラフィー

11. カ価

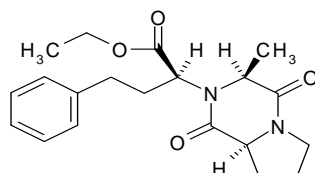
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

加速試験での主分解生成物は、活性代謝物であるジアシド体(エナラプリラート)〔1〕及びジケトピペラジン体(DKP体)〔2〕である。



〔1〕



〔2〕

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
- (2) 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合
慢性心不全(軽症～中等症)

2. 用法及び用量

(1) 高血圧症：

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。

通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 慢性心不全(軽症～中等症)：

本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。

通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg(初回量)から投与を開始することが望ましい。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
- (2) 小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（カプトプリル、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

1) 高血圧に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体（エナラプリラト）がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

2) 慢性心不全に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体がアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって末梢血管抵抗を減少させ後負荷を軽減する。更に、アルドステロンの分泌を抑制し、ナトリウム・水の体内貯留を減少することで前負荷をも軽減することによって心血行動態を改善すると考えられる。また、慢性心不全ラットでの長期投与試験により延命効果が認められている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁶⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」：6.2±1.2 時間（平均±標準偏差、n=20）

1 錠（2.5mg）絶食経口投与時

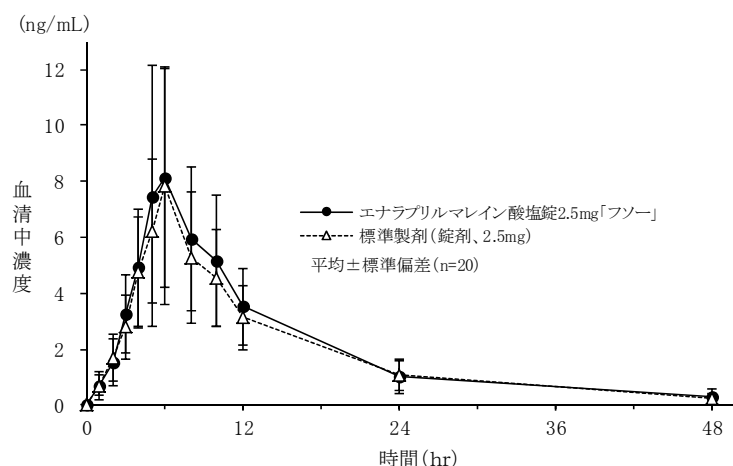
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」：3.9±0.8 時間（平均±標準偏差、n=14）

2 錠（10mg）絶食経口投与時

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」と標準製剤を、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）に準じ、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）を健康成人男子に絶食単回経口投与して酵素法にて血清中活性代謝物ジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC）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。



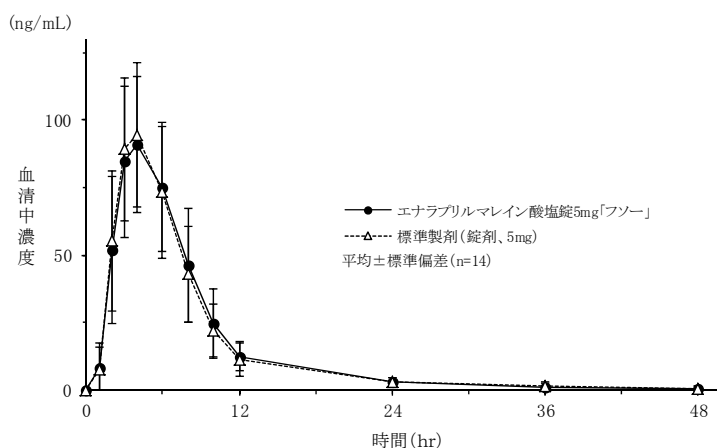
製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」	9.19±5.15	98.85±40.53	6.2±1.2	10.8±3.3
標準製剤（錠剤、2.5mg）	8.01±4.09	91.19±31.26	6.1±1.0	10.2±4.0

(平均±標準偏差、n=20)

血清中濃度並びに C_{max} 、AUC 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。

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」と標準製剤を、生物学的同等性試験ガイドライン（昭和 55 年 5 月 30 日付 薬審第 718 号）に準じ、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）を健康成人男子に絶食単回経口投与して酵素法にて血清中活性代謝物ジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC）について分散分析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。



製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」	92.79 ± 24.61	710.7 ± 224.3	3.9 ± 0.8	10.7 ± 12.4
標準製剤（錠剤、5mg）	96.31 ± 26.81	706.6 ± 222.8	3.5 ± 0.5	12.8 ± 13.4

(平均±標準偏差、n=14)

血清中濃度並びに C_{max} 、AUC 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) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」はエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正）」に基づき、溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた（「IV-7. 溶出試験」の項参照）。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ⁵⁾

約 40%(ジアシド体として)

(4) 消失速度定数⁶⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」: $0.070 \pm 0.022 \text{hr}^{-1}$

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」: $0.148 \pm 0.120 \text{hr}^{-1}$

(5) クリアランス⁵⁾

ジアシド体の血漿クリアランス。

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

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

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁾

50%以下

3. 吸収⁵⁾

吸収部位: 消化管

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性⁵⁾

通過する。実際にヒト胎児中への移行濃度を検討してはいないが、妊婦へ投与してその新生児が低血圧、腎不全が現れたとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性⁵⁾

妊娠高血圧症患者 5 例にエナラプリル 20mg を 1 回経口投与したところ、エナラプリル、エナラプリラトの最高母乳中濃度は 1.74、1.72ng/mL であり、微量のエナラプリル、エナラプリラトが母乳中に移行する。(新生児へのエナラプリラト移行量は 1 日当たり $2 \mu\text{g}$ 以下と考えられる)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁵⁾

代謝部位: 主に肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵⁾

初回通過効果が認められている。健康成人 18%、心不全患者 10%。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率⁵⁾

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁵⁾

主に腎

(2) 排泄率⁵⁾

健康成人 12 名にエナラプリルマレイン酸塩を 2.5, 5, 10mg または 20mg1 回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中排泄率は総エナラプリル (エナラプリル+ジアシド体) では各々投与量の 46.3, 52.1, 63.7%および 57.3%であり、ジアシド体では各々 30.0, 30.9, 34.4%および 33.4%であった。

<参考：外国データ>

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析：透析される。透析率は活性代謝物のジアシド体で 66%、エナラプリルで 34%であった。
エナラプリラト (ジアシド体) の透析クリアランスは 62mL/分であった。⁵⁾

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- (3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者（「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照）
- (4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69®) を用いた血液透析施行中の患者（「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照）
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。]（「Ⅷ－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

- (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（「Ⅷ－6. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「Ⅷ－6. 重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者（「Ⅷ－4. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (4) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。]
- (5) 高齢者（「Ⅷ－9. 高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (4) 高血圧症の場合
本剤の投与によって特に次の患者では、**初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。**
 - ア. 重症の高血圧症患者
 - イ. 血液透析中の患者
 - ウ. 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
 - エ. 嚴重な減塩療法中の患者
- (5) 慢性心不全（軽症～中等症）の場合
 - ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
 - 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）。
 - 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。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。**
 - ア. 腎障害のある患者
 - イ. 利尿剤投与中の患者
 - ウ. 嚴重な減塩療法中の患者
- (6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行 リポソーバー® イムソーバ TR® セルソーバ®等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更に ACE 阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 AN69®	アナフィラキシー様症状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。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン カリウム補給剤 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積がお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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	

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 ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすことがある。(「Ⅷ-6. 重要な基本的注意」の項参照)	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。 本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者(特に最近投与開始した患者)には特に注意すること。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬 グアネチジン硫酸塩	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE ₂ 、I ₂ の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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ることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック** (頻度不明) : ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) **心筋梗塞、狭心症** (頻度不明) : 心筋梗塞、狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎障害** (頻度不明) : 定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。

- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 肺炎（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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎（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ので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、天疱瘡（頻度不明）：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、天疱瘡があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) 錯乱（頻度不明）：錯乱があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) 肝機能障害、肝不全（頻度不明）：肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 11) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（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）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻 度 不 明
腎 臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
血 液	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血、白血球減少、好酸球増多
皮 膚	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、いらいら感、不眠、抑うつ
循 環 器	低血圧、動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害（頻脈、徐脈）
消 化 器	腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎、舌炎、便秘
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下、耳鳴、筋肉痛、低血糖

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ－２．禁忌」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。]

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量（値）が 30mL/分/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析を行わないこと。（「Ⅷ－２．禁忌」の項及び「Ⅷ－７．相互作用」の項参照）

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁾

急性毒性(LD₅₀mg/kg)

動物種	性	経口	皮下	静脈内
マウス	♂	3696	1160	859
	♀	3507	1483	892
ラット	♂	3479	1749	940
	♀	2973	1418	849

(2) 反復投与毒性試験⁵⁾

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

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

(3) 生殖発生毒性試験⁵⁾

ラットの妊娠前および妊娠初期に 10, 30, 90mg/kg/日を経口投与した試験において生殖能に対する有害作用は認められなかった。ラットの器官形成期に 12, 120, 1200mg/kg/日を経口投与した場合、胚致死作用、催奇形作用は認められず、産仔の生後分化、行動にも有害な影響は認められなかった。ウサギの器官形成期に 3, 10, 30mg/kg/日を経口投与し、投与期間中飲料水として生理食塩液を与えたところ、30mg/kg/日群で母動物毒性が認められたが、いずれの用量においても催奇形作用は認められなかった。ラットの周産期および授乳期に 10, 30, 90mg/kg/日を経口投与した場合、哺育期間中の産仔体重の減少が認められた以外には、産仔の行動および繁殖能力に有害な影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性⁵⁾

発がん性：マウスおよびラットに各々94, 106 週間にわたり、高用量のエナラプリルマレイン酸塩（雌マウスおよび雌雄ラット：90mg/kg/日、雌マウス：180mg/kg/日）を投与したが、発がん性を示唆する所見は認められなかった。

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

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」	(PTP)	100錠	(10錠×10)
		500錠	(10錠×50)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」	(瓶)	500錠	
	(PTP)	100錠	(10錠×10)
		500錠	(10錠×50)
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」	(PTP)	100錠	(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・アルミニウム（PTPシート）
ポリエチレン・アルミニウム（ピロー袋）
バラ：ガラス瓶
金属（キャップ）
ポリエチレン（詰め物）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レニベース錠 2.5、レニベース錠 5、レニベース錠 10（MSD）
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

9. 国際誕生年月日

1984年3月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「フソー」	2016年7月26日 (販売名変更による)	22800AMX00446000
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「フソー」	2016年7月26日 (販売名変更による)	22800AMX00445000
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「フソー」	2016年7月26日 (販売名変更による)	22800AMX00447000

11. 薬価基準収載年月日

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「フソー」：2016年12月9日（旧販売名：2009年9月25日）
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「フソー」：2016年12月9日（旧販売名：2009年9月25日）
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「フソー」：2016年12月9日（旧販売名：2010年11月19日）

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：エナリン錠 2.5mg：2000年3月13日（慢性心不全）承認時に効能取得済。
エナリン錠 5mg：1999年9月7日（慢性心不全）
用法及び用量変更追加：エナリン錠 2.5mg：2012年10月2日（小児用法）
エナリン錠 5mg：2012年10月2日（小児用法）
エナリン錠 10mg：2012年10月2日（小児用法）

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：エナリン錠 5mg 2001年4月25日
内容：品質再評価－溶出試験に適合する。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「フソー」	112434701	2144002F1350	621243402
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「フソー」	112445301	2144002F2403	621244502
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「フソー」	120387501	2144002F3329	622038702

17. 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) 第十七改正日本薬局方解説書, C-824, 廣川書店
- 2) ダイト株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 3) ダイト株式会社 社内資料 (溶出挙動)
- 4) ダイト株式会社 社内資料 (同等性溶出評価)
- 5) JPDI 日本薬局方 医薬品情報, 132 (2016)
- 6) ダイト株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2018年8月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. その他の関連資料

(1) バーコード等

製品名	包装単位	調剤包装単位コード (GS1-RSS)	販売包装単位コード (GS1-RSS)
エナラプリルマレイン酸塩 錠 2.5mg 「フソー」	100 錠 PTP	(01)04987197173068	(01)14987197173263
	500 錠 PTP		(01)14987197173270
エナラプリルマレイン酸塩 錠 5mg 「フソー」	100 錠 PTP	(01)04987197173075	(01)14987197173287
	500 錠 PTP	(01)04987197173051	(01)14987197173294
	500 錠バラ		(01)14987197173300
エナラプリルマレイン酸塩 錠 10mg 「フソー」	100 錠 PTP	(01)04987197173082	(01)14987197173317