

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2008に準拠して作成(一部2018に準拠)

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

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「VTRS」
エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「VTRS」
エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「VTRS」
ENALAPRIL Maleate Tablets

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	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」： 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」： 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 5mg エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」： 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 10mg
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・発売年月日	2.5mg：製造販売承認年月日：2009年1月14日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2022年4月1日(販売名変更) 発売年月日：2000年7月18日(販売名変更) 5mg：製造販売承認年月日：2009年1月14日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2022年4月1日(販売名変更) 発売年月日：2000年7月18日(販売名変更) 10mg：製造販売承認年月日：2010年1月15日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日(販売名変更) 発売年月日：2010年5月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA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、IF と略す)の位置付け並びに IF 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 IF 記載要領の改訂が行われた。更に 10 年が経過した現在、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 IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF 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 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、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。

【IF の様式】

①規格は A4 判、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。

②IF 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「IF 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。

【IF の作成】

①IF 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。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF 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。

【IF の発行】

①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 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、「IF 記載要領 2008」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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF 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、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薬剤師等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、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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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。

目 次

I. [概要に関する項目]	1
1. 開発の経緯	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	
II. [名称に関する項目]	3
1. 販売名	
2. 一般名	
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	
5. 化学名（命名法）	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	
7. CAS 登録番号	
III. [有効成分に関する項目]	4
1. 物理化学的性質	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	
3. 有効成分の確認試験法	
4. 有効成分の定量法	
IV. [製剤に関する項目]	5
1. 剤形	
2. 製剤の組成	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	
4. 製剤の各種条件下における安定性	
5. 調製法及び溶解後の安定性	
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	
7. 溶出性	
8. 生物学的試験法	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	
10. 製剤中の有効成分の定量法	
11. 力価	
12. 混入する可能性のある夾雑物	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	
14. その他	
V. [治療に関する項目]	14
1. 効能又は効果	
2. 効能又は効果に関連する注意	
3. 用法及び用量	
4. 用法及び用量に関連する注意	
5. 臨床成績	
VI. [薬効薬理に関する項目]	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 薬理作用	
VII. [薬物動態に関する項目]	18
1. 血中濃度の推移・測定法	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 吸収	
4. 分布	
5. 代謝	

6. 排泄
7. 透析等による除去率

VII. [安全性(使用上の注意等)に関する項目] 23

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

VIII. [非臨床試験に関する項目] 32

1. 薬理試験
2. 毒性試験

IX. [管理的事項に関する項目] 33

1. 規制区分
2. 有効期間又は使用期限
3. 貯法・保存条件
4. 薬剤取扱い上の注意点
5. 承認条件等
6. 包装
7. 容器の材質
8. 同一成分・同効薬
9. 国際誕生年月日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
11. 薬価基準収載年月日
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
14. 再審査期間
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
16. 各種コード
17. 保険給付上の注意

XI. [文 献] 36

1. 引用文献
2. その他の参考文献

XII. [参考資料] 37

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報

XIII. [備 考] 38

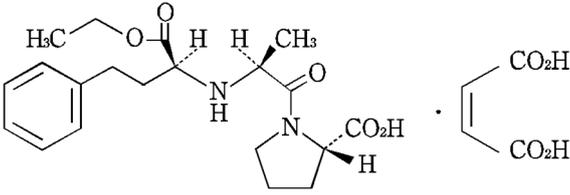
その他の関連資料

I. [概要に関する項目]

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>高血圧症は、本態性高血圧症と二次性高血圧症に分けられるが、わが国では両者合わせて約2000万人の高血圧患者がいるといわれる。特に高齢者では2/3が治療の対象とみなされている。高血圧症の治療には、生活習慣の改善も重要であるが、薬物療法が欠かせない。薬物治療は長期にわたるため、服薬コンプライアンスの良好な1日1回の投与が可能な薬剤が求められている。また、高齢者に多い高血圧を伴う脳血管障害例や糖尿病患者にも有効で安全に使用できる薬剤も必要である。一方、ジギタリス製剤や利尿剤の効果が不十分な慢性心不全の治療には、心機能の改善、心臓への前負荷、後負荷の軽減が重要である。本剤の主薬であるエナラプリルマレイン酸塩はSH基を含まないアンジオテンシン変換酵素阻害薬であり、高齢化の進む現代の社会的ニーズに応えられる薬剤である。</p> <p>エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 製剤及びエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 製剤は、2000年3月に承認を取得、エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 製剤は2010年1月に製剤追加されて承認を取得した。</p> <p>2022年4月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管し、販売名をエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg・5mg・10mg「VTR S」に変更した。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<p>1. エナラプリルマレイン酸塩はプロドラッグであり、経口投与後速やかに吸収された後、脱エステル化により活性代謝物である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。</p> <p style="text-align: center;">（「Ⅵ-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）</p> <p>2. 軽症から重症の本態性高血圧症をはじめ、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症及び悪性高血圧に降圧効果を示す。</p> <p style="text-align: center;">（「Ⅴ-1. 効能又は効果」の項参照）</p> <p>3. ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療薬を投与しても十分な効果の認められない軽症ないし中等症の慢性心不全に対し、ジギタリス製剤、利尿剤等との併用により降圧効果を示す。</p> <p style="text-align: center;">（「Ⅴ-1. 効能又は効果」の項参照）</p> <p>4. 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、膵炎、間質性肺炎、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡、錯乱、肝機能障害、肝不全、高カリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が報告されている。</p> <p style="text-align: center;">（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）</p> <p>5. 誤投与防止のための認識性向上の取り組み</p> <p>1) 包装(小函)にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止できるように可読性を高めている^{1) -3)}。</p> <p>2) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格(高用量)がある場合、記載含量の上に▲を配置し、中間の規格がある場合、記載含量の上下に▲▼を配置し、下の規格(低用量)がある場合、記載含量の下に▼を配置している。</p> <p>3) PTP シートや錠剤のデザインを工夫することで識別性を高めている。</p>

	<p>*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。</p>
--	--

II. [名称に関する項目]

1. 販売名	<p>(1) 和 名 : エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」</p> <p>(2) 洋 名 : ENALAPRIL Maleate Tablets</p> <p>(3) 名称の由来 : 平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。</p>
2. 一般名	<p>(1) 和 名 (命名法) : [日局] エナラプリルマレイン酸塩 (JAN)</p> <p>(2) 洋 名 (命名法) : Enalapril Maleate (JAN)、Enalapril (INN)</p> <p>(3) ステム : アンジオテンシン変換酵素阻害剤 -pril</p>
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	<p>分子式 : $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$</p> <p>分子量 : 492.52</p>
5. 化学名 (命名法)	<p>(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>)-2-[(1<i>S</i>)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	
7. CAS 登録番号	<p>76095-16-4 (Enalapril Maleate)</p> <p>75847-73-3 (Enalapril)</p>

Ⅲ. [有効成分に関する項目]

<p>1. 物理化学的性質</p>	<p>(1) 外観・性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。</p> <p>(2) 溶解性 メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。</p> <p>(3) 吸湿性 該当資料なし</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：約 145℃(分解)</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし</p> <p>(6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>(7) その他の主な示性値 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -41.0 ~ -43.5° (乾燥後, 0.25g, メタノール, 25mL , 100mm)</p>
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>日局「エナラプリルマレイン酸塩」確認試験法による。</p> <p>(1) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)</p> <p>(2) 過マンガン酸カリウム試液による呈色法</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>日局「エナラプリルマレイン酸塩」定量法による。</p> <p>液体クロマトグラフィー</p>

IV. [製剤に関する項目]

<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 剤形の区別、規格及び性状</p> <table border="1" data-bbox="523 315 1390 882"> <thead> <tr> <th rowspan="2">販売名</th> <th colspan="3">外形</th> <th rowspan="2">識別コード</th> <th rowspan="2">色調等</th> </tr> <tr> <th>上面</th> <th>下面</th> <th>側面</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">MH22</td> <td rowspan="2">うすい桃色素錠</td> </tr> <tr> <td>直径 5.1mm</td> <td>厚さ 2.0mm</td> <td>重量 50mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">MH23</td> <td rowspan="2">うすい桃色割線入り素錠</td> </tr> <tr> <td>直径 6.5mm</td> <td>厚さ 2.4mm</td> <td>重量 100mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">MH24</td> <td rowspan="2">うすい桃色割線入り素錠</td> </tr> <tr> <td>直径 8.0mm</td> <td>厚さ 3.1mm</td> <td>重量 200mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 製剤の物性 含量均一性試験：日局一般試験法 製剤均一性の項により試験を行うとき、これに適合する。 溶出試験：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、2.5mg 錠及び5mg 錠は15分間、10mg 錠は30分間で85%以上溶出する(水、50回転/分)。</p> <p>(3) 識別コード エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」 : MH22 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」 : MH23 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」 : MH24</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない</p>	販売名	外形			識別コード	色調等	上面	下面	側面	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」				MH22	うすい桃色素錠	直径 5.1mm	厚さ 2.0mm	重量 50mg	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」				MH23	うすい桃色割線入り素錠	直径 6.5mm	厚さ 2.4mm	重量 100mg	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」				MH24	うすい桃色割線入り素錠	直径 8.0mm	厚さ 3.1mm	重量 200mg
販売名	外形			識別コード	色調等																																
	上面	下面	側面																																		
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」				MH22	うすい桃色素錠																																
	直径 5.1mm	厚さ 2.0mm	重量 50mg																																		
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」				MH23	うすい桃色割線入り素錠																																
	直径 6.5mm	厚さ 2.4mm	重量 100mg																																		
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」				MH24	うすい桃色割線入り素錠																																
	直径 8.0mm	厚さ 3.1mm	重量 200mg																																		
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分(活性成分)の含量 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」 : 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」 : 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」 : 1錠中 日局 エナラプリルマレイン酸塩 10mg を含有</p> <p>(2) 添加物 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム</p>																																				
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>																																				

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された^{4) -6)}。

(1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」⁴⁾

包装形態：PTP 包装品(環状ポリオレフィンフィルム-アルミ箔で PTP 包装し、シリカゲルを入れ、アルミニウムでラッピングしたもの)。

Lot.	試験項目	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験 エナラプリラート(%)	0.34	0.68	0.59	0.79
	エナラプリルジケド ピペラジン体(%)	0.08	0.32	0.46	0.63
	製剤均一性試験 判定値(%)	4.4 適合	—	—	4.2 適合
	溶出試験(%)	102.3 ~109.2	100.7 ~105.2	101.3 ~106.2	100.3 ~104.8
	定 量(%)	103.6	101.8	104.0	104.4
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験 エナラプリラート(%)	0.37	0.61	0.56	0.74
	エナラプリルジケド ピペラジン体(%)	0.07	0.31	0.47	0.61
	製剤均一性試験 判定値(%)	5.3 適合	—	—	4.2 適合
	溶出試験(%)	95.8 ~104.6	100.5 ~108.5	101.3 ~107.3	98.8 ~107.1
	定 量(%)	103.2	101.8	103.6	104.5
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験 エナラプリラート(%)	0.36	0.60	0.58	0.77
	エナラプリルジケド ピペラジン体(%)	0.08	0.32	0.47	0.63
	製剤均一性試験 判定値(%)	6.0 適合	—	—	5.6 適合
	溶出試験(%)	98.8 ~106.5	99.9 ~108.1	102.7 ~109.0	99.1 ~106.3
	定 量(%)	103.5	102.5	103.6	104.0

[判定値] 性 状：うすい桃色の素錠で、においはない。
 確認試験：試料溶液から得た 2 個の主スポット及び標準溶液から得た 2 個のスポットのそれぞれの Rf 値は等しい。
 純度試験：エナラプリラート 2%以下
 エナラプリルジケドピペラジン体 1%以下
 製剤均一性試験：判定値 15.0%を超えない。
 溶出試験：15 分間の溶出率が 85%以上
 定 量：93.0~107.0%

(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「VTRS」⁵⁾

包装形態：PTP 包装品(環状ポリオレフィンフィルム-アルミ箔で PTP 包装し、シリカゲルを入れ、アルミニウムでラッピングしたもの。)

Lot.	試験項目	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート(%)	0.32	0.62	0.64	0.89
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体(%)	0.07	0.32	0.50	0.65
	製剤均一性試験 判定値(%)	5.8 適合	—	—	4.6 適合
	溶出試験(%)	96.9 ~103.8	98.6 ~108.0	103.1 ~107.5	100.4 ~106.0
定 量(%)	103.3	102.6	103.8	104.4	
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート(%)	0.32	0.60	0.64	0.93
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体(%)	0.07	0.32	0.48	0.67
	製剤均一性試験 判定値(%)	5.0 適合	—	—	2.8 適合
	溶出試験(%)	95.0 ~106.2	102.1 ~107.2	98.9 ~105.3	98.0 ~105.2
定 量(%)	103.7	102.2	104.3	104.5	
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート(%)	0.35	0.65	0.66	0.91
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体(%)	0.07	0.32	0.50	0.67
	製剤均一性試験 判定値(%)	5.6 適合	—	—	4.3 適合
	溶出試験(%)	100.3 ~114.7	97.9 ~106.6	97.8 ~104.0	98.1 ~106.5
定 量(%)	104.6	101.4	103.9	104.5	

[判定値] 性 状：割線入りのうすい桃色の素錠で、においはない。
 確認試験：試料溶液から得た 2 個の主スポット及び標準溶液から得た 2 個のスポットのそれぞれの Rf 値は等しい。
 純度試験：エナラプリラート 2% 以下
 エナラプリルジケトピペラジン体 1% 以下
 製剤均一性試験：判定値 15.0% を超えない。
 溶出試験：15 分間の溶出率が 85% 以上
 定 量：93.0~107.0%

(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「VTRS」⁶⁾

包装形態：PTP 包装品 (環状ポリオレフィンフィルム-アルミ箔で PTP 包装し、シリカゲルを入れ、アルミニウムでラッピングしたもの。)

Lot.	試験項目	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート (%)	0.33	0.48	0.90	1.09
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体 (%)	0.07	0.33	0.57	0.73
	製剤均一性試験 判定値 (%)	4.2 適合	—	—	3.1 適合
	溶出試験 (%)	100.8 ~107.5	101.5 ~106.8	99.2 ~105.3	102.0 ~106.9
定 量 (%)	104.1	103.6	103.0	103.7	
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート (%)	0.33	0.58	0.88	1.04
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体 (%)	0.07	0.36	0.55	0.72
	製剤均一性試験 判定値 (%)	6.3 適合	—	—	3.7 適合
	溶出試験 (%)	101.8 ~105.5	100.4 ~104.2	99.1 ~103.0	102.9 ~107.5
定 量 (%)	103.6	104.6	103.2	103.4	
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	エナラプリラート (%)	0.38	0.59	0.92	1.08
	エナラプリルジケト ^ト ピペラジン体 (%)	0.07	0.37	0.57	0.73
	製剤均一性試験 判定値 (%)	5.5 適合	—	—	2.5 適合
	溶出試験 (%)	99.1 ~106.3	99.7 ~108.0	102.7 ~107.9	101.4 ~105.0
定 量 (%)	103.9	104.6	102.8	103.0	

[判定値] 性 状：割線の入ったうすい桃色の円形の素錠である。
 確認試験：試料溶液から得た 2 個の主スポット及び標準溶液から得た 2 個のスポットのそれぞれの Rf 値は等しい。
 純度試験：エナラプリラート 2% 以下
 エナラプリルジケトピペラジン体 1% 以下
 製剤均一性試験：判定値 15.0% を超えない。
 溶出試験：30 分間の溶出率が 85% 以上
 定 量：93.0~107.0%

無包装状態の安定性⁷⁾

試験条件：①温度：40℃ 遮光瓶（密閉）

②湿度：30℃、75%RH シャーレ開放 ※10mg錠のみガラス
カップ開放

③光：2000lx（総照射量134万lx・hr）シャーレ開放

測定時期：開始時、1、2、4週間

試験項目：性状、含量、溶出性、硬度

試験回数：性状3回、含量3回、溶出性1回（6ベッセル）、硬度10回

(1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」⁷⁾

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.1 [100.8]	102.7 [100.4]	103.2 [100.9]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	89.0 [87.3-90.3]	/		90.4 [87.0-94.4]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.0 [2.6-3.3]	2.7 [2.5-2.9]	2.6 [2.5-2.7]	2.4 [1.9-2.7]

②湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.2 [100.9]	101.5 [99.2]	101.5 [99.2]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	89.0 [87.3-90.3]	/		87.2 [86.2-88.6]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.0 [2.6-3.3]	1.1 [1.0-1.1]	1.1 [1.0-1.2]	1.2 [1.0-1.3]

③光に対する安定性試験 [2000Lux]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠	うすい桃色の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.5 [101.2]	102.4 [100.1]	102.7 [100.4]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	89.0 [87.3-90.3]	/		90.6 [87.9-92.9]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.0 [2.6-3.3]	2.4 [2.2-2.6]	2.6 [2.5-2.7]	2.1 [1.8-2.4]

(2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」⁷⁾

① 温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.0 [100.7]	101.4 [99.1]	102.0 [99.7]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	102.5 [96.8-107.6]			104.0 [100.9-106.1]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.6 [3.1-4.1]	3.5 [3.3-3.8]	3.6 [3.0-3.9]	2.8 [2.5-3.1]

② 湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	102.3 [100.0]	101.8 [99.5]	101.5 [99.2]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	102.5 [96.8-107.6]			99.2 [95.0-103.5]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.6 [3.1-4.1]	1.2 [1.1-1.3]	1.2 [1.1-1.2]	1.3 [1.2-1.4]

③ 光に対する安定性試験 [2000Lux]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠	割線入りの うすい桃色 の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.5 [101.2]	101.8 [99.5]	101.8 [99.5]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	102.5 [96.8-107.6]			102.6 [98.8-106.9]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	3.6 [3.1-4.1]	2.9 [2.3-3.3]	2.8 [2.6-2.9]	2.6 [2.3-2.9]

(3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」⁷⁾

① 温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	104.0 [100.6]	103.1 [99.7]	103.5 [100.1]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	100.9 [98.6-102.9]	/		103.7 [101.8-106.4]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	4.8 [4.4-5.1]	4.8 [4.1-5.2]	4.8 [4.3-5.4]	4.7 [3.2-5.7]

② 湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	103.7 [100.3]	102.5 [99.1]	100.9 [97.6]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	100.9 [98.6-102.9]	/		102.0 [97.9-103.4]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	4.8 [4.4-5.1]	1.1 [1.0-1.2]	1.2 [1.1-1.3]	1.1 [1.0-1.2]

③ 光に対する安定性試験 [2000Lux]

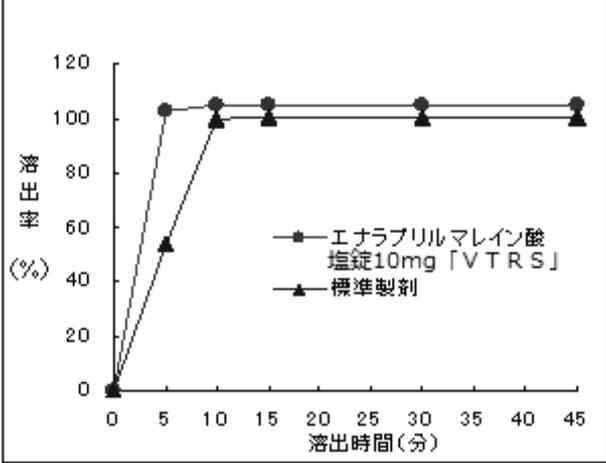
測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠	割線の入ったうすい桃色の円形の素錠
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	104.6 [101.2]	103.6 [100.2]	103.8 [100.4]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	100.9 [98.6-102.9]	/		104.6 [101.4-107.5]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	4.8 [4.4-5.1]	4.0 [3.6-4.5]	3.8 [3.5-4.1]	4.1 [3.5-4.5]

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

<p>6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)</p>	<p>該当しない</p>																																																												
<p>7. 溶出性</p>	<p>エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」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。</p> <p><参考> エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」は、生物学的同等性ガイドラインによる溶出試験において、全ての条件で溶出挙動は判定基準に適合した⁷⁾⁻⁹⁾。</p> <p>(1) エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「VTRS」⁸⁾</p> <div data-bbox="595 757 892 864" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>試験法：パドル法 回転数：50回転/分 試験液：水 900mL</p> </div> <div data-bbox="549 913 1152 1339" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <caption>2.5mg Enalapril Maleate Tablets Release Data</caption> <thead> <tr> <th>Release Time (min)</th> <th>Enalapril Maleate Tablets 2.5mg [VTRS] (%)</th> <th>Standard Preparation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>18</td><td>18</td></tr> <tr><td>4</td><td>42</td><td>42</td></tr> <tr><td>6</td><td>72</td><td>72</td></tr> <tr><td>8</td><td>92</td><td>92</td></tr> <tr><td>10</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr><td>12</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr><td>15</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr><td>20</td><td>95</td><td>95</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>(2) エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「VTRS」⁹⁾</p> <div data-bbox="595 1420 892 1527" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>試験法：パドル法 回転数：50回転/分 試験液：水 900mL</p> </div> <div data-bbox="549 1563 1152 1989" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <caption>5mg Enalapril Maleate Tablets Release Data</caption> <thead> <tr> <th>Release Time (min)</th> <th>Enalapril Maleate Tablets 5mg [VTRS] (%)</th> <th>Standard Preparation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>12</td><td>12</td></tr> <tr><td>4</td><td>28</td><td>28</td></tr> <tr><td>6</td><td>48</td><td>48</td></tr> <tr><td>8</td><td>68</td><td>68</td></tr> <tr><td>10</td><td>82</td><td>82</td></tr> <tr><td>12</td><td>92</td><td>92</td></tr> <tr><td>15</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr><td>20</td><td>95</td><td>95</td></tr> </tbody> </table> </div>	Release Time (min)	Enalapril Maleate Tablets 2.5mg [VTRS] (%)	Standard Preparation (%)	0	0	0	2	18	18	4	42	42	6	72	72	8	92	92	10	95	95	12	95	95	15	95	95	20	95	95	Release Time (min)	Enalapril Maleate Tablets 5mg [VTRS] (%)	Standard Preparation (%)	0	0	0	2	12	12	4	28	28	6	48	48	8	68	68	10	82	82	12	92	92	15	95	95	20	95	95
Release Time (min)	Enalapril Maleate Tablets 2.5mg [VTRS] (%)	Standard Preparation (%)																																																											
0	0	0																																																											
2	18	18																																																											
4	42	42																																																											
6	72	72																																																											
8	92	92																																																											
10	95	95																																																											
12	95	95																																																											
15	95	95																																																											
20	95	95																																																											
Release Time (min)	Enalapril Maleate Tablets 5mg [VTRS] (%)	Standard Preparation (%)																																																											
0	0	0																																																											
2	12	12																																																											
4	28	28																																																											
6	48	48																																																											
8	68	68																																																											
10	82	82																																																											
12	92	92																																																											
15	95	95																																																											
20	95	95																																																											

	<p>(3) エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「VTRS」¹⁰⁾</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>試験法：パドル法 回転数：50回転/分 試験液：水 900mL</p> </div>  <table border="1" style="display: none;"> <caption>Release Rate Data</caption> <thead> <tr> <th>Release Time (min)</th> <th>Enalapril Maleate 10mg VTRS (%)</th> <th>Standard Preparation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>100</td><td>55</td></tr> <tr><td>10</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>15</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>20</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>25</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>30</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>35</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>40</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>45</td><td>100</td><td>100</td></tr> </tbody> </table>	Release Time (min)	Enalapril Maleate 10mg VTRS (%)	Standard Preparation (%)	0	0	0	5	100	55	10	100	100	15	100	100	20	100	100	25	100	100	30	100	100	35	100	100	40	100	100	45	100	100
Release Time (min)	Enalapril Maleate 10mg VTRS (%)	Standard Preparation (%)																																
0	0	0																																
5	100	55																																
10	100	100																																
15	100	100																																
20	100	100																																
25	100	100																																
30	100	100																																
35	100	100																																
40	100	100																																
45	100	100																																
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	日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」確認試験法による。 薄層クロマトグラフィ																																	
10. 製剤中の有効成分の定量法	日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」定量法による。 液体クロマトグラフィ																																	
11. 力価	該当しない																																	
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし																																	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない																																	
14. その他																																		

V. [治療に関する項目]

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>4. 効能又は効果 ○本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧 ○下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）</p>
<p>2. 効能又は効果に関連する注意</p>	<p>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。</p>
<p>3. 用法及び用量</p>	<p>(1) 用法及び用量の解説</p> <p>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。</p> <p>〈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。</p> <p>(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 該当資料なし</p>

<p>4. 用法及び用量に関連する注意</p>	<p>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。</p>
<p>5. 臨床成績</p>	<p>(1) 臨床データパッケージ 該当資料なし</p> <p>(2) 臨床薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>(4) 検証的試験</p> <p>1) 有効性検証試験</p> <p><高血圧症></p> <p>国内臨床試験^{11)、12)} 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錠の有用性が認められている。</p> <p><慢性心不全></p> <p>国内臨床試験¹³⁾ 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錠の有用性が認められている。</p> <p>2) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>(5) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>(6) 治療的使用</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(7) その他 該当資料なし</p>

VI. [薬効薬理に関する項目]

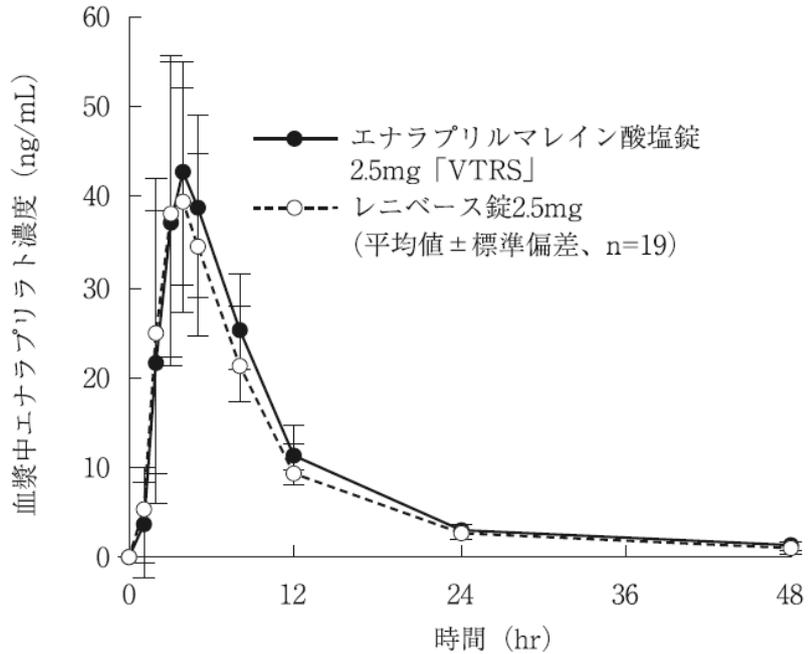
<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物等) 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。</p>
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>1) 高血圧に対する作用¹⁴⁾ エナラプリルマレイン酸塩はプロドラッグであり、経口投与後加水分解によりジアシド体(エナラプリラト)となりこれがアンジオテンシン変換酵素を阻害する。これにより生理活性のないアンジオテンシン I から強い血圧上昇作用を有するアンジオテンシン II への変化が阻害されるので血圧が下がる。 なお、アンジオテンシン変換酵素はキナーゼ II と同一の酵素であり、変換酵素阻害薬は血管拡張物質ブラジキニンの分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関与する。</p> <p>2) 慢性心不全に対する作用^{15) -18)} エナラプリルマレイン酸塩の活性代謝物であるジアシド体が亢進したレニン・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、主として末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減するため、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。</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 高血圧に対する作用</p> <p>① アンジオテンシン変換酵素阻害作用¹⁹⁾ <i>in vitro</i> 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。</p> <p>② 降圧作用</p> <p>a) エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1 腎性高血圧ラット、2 腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その降圧効果は 2 腎性高血圧ラットにおいて特に著明である²⁰⁾。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¹⁴⁾。</p> <p>b) エナラプリルマレイン酸塩を 2 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^{20)、21)}。</p> <p>2) 慢性心不全に対する作用</p> <p>① 血行動態に及ぼす影響</p> <p>a) 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²²⁾。</p> <p>b) 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</p>

	<p>減少させ、心拍出量を増大させる¹⁵⁾。</p> <p>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⁾。</p> <p>3) 延命効果^{17)、18)}</p> <p>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。</p> <p>(3) 作用発現時間・持続時間</p> <p>該当資料なし</p>
--	--

VII. [薬物動態に関する項目]

<p>1. 血中濃度の推移・測定法</p>	<p>(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし</p> <p>(2) 最高血中濃度到達時間 「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度</p> <p>1) 単回投与²³⁾ 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。</p> <p>2) 反復投与²⁴⁾ 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。</p> <p>3) 慢性腎不全患者²⁵⁾ 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。</p> <p>4) 小児（外国人データ）²⁶⁾ 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。 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。</p> <p>5) 生物学的同等性試験</p> <p>① エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「VTRS」²⁷⁾ エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「VTRS」とレニベース錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 4 錠（エナラプリルマレイン酸塩として 10mg）健康成人男子 19 名に絶食単回経口投与して血漿中エナラプリラト（活性体）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。</p>
-----------------------	--

血漿中エナラプリラト（活性代謝物）の濃度推移



血漿中エナラプリラト（活性代謝物）の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (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 「VTRS」	426.6±88.2	44.24±14.55	4.1±0.7	10.10±3.17
レニベース錠 2.5mg	386.4±81.4	41.62±14.07	3.7±0.6	9.75±3.26

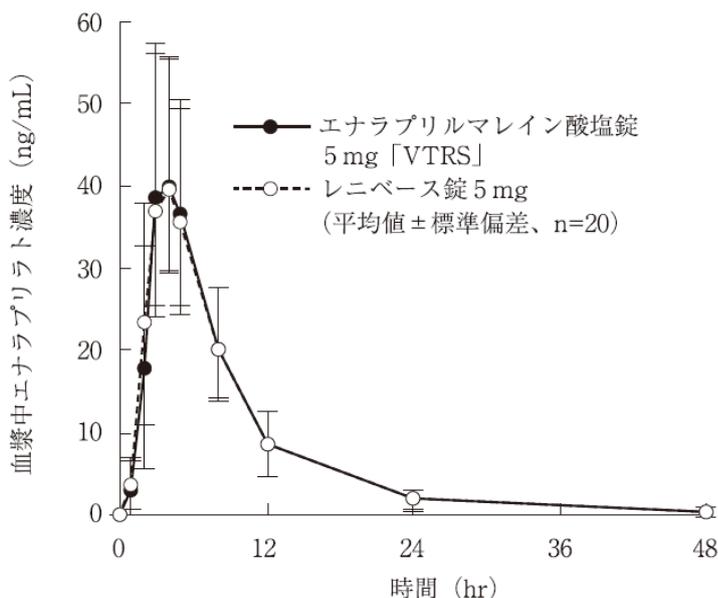
(平均値±標準偏差、n=19)

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。

②エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「VTRS」²⁸⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「VTRS」とレニベース錠 5mg 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 20 名に絶食単回経口投与して血漿中エナラプリラト（活性体）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)～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。

血漿中エナラプリラト（活性代謝物）の濃度推移



血漿中エナラプリラト（活性代謝物）の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (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 「VTRS」	351.1±129.6	42.74±17.32	4.2±0.7	6.75±4.12
レニベース錠 2.5mg	353.3±91.2	42.87±12.21	4.0±0.7	6.49±4.03

(平均値±標準偏差、n=20)

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。

6) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「VTRS」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「VTRS」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(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「VTRS」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁹⁾。

(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

<p>2. 薬物速度論的 パラメータ</p>	<p>(1) コンパートメントモデル 該当資料なし</p> <p>(2) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p>(4) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(5) クリアランス 該当資料なし</p> <p>(6) 分布容積 該当資料なし</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率 該当資料なし</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 分布</p>	<p>(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性 「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照</p> <p>(3) 乳汁中への移行性 「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>(5) その他の組織への移行性 該当資料なし</p>
<p>5. 代謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁴⁾ 健康成人に5及び10mgを単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。</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>

<p>6. 排泄</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路 主に尿中</p> <p>(2) 排泄率¹⁴⁾、²³⁾ 健康成人に5及び10mgを単回経口投与した場合の投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸(未変化エナラプリルマレイン酸+ジアシド体)の尿中排泄率は約52及び64%である。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>

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	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。〕</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
5. 重要な基本的注意とその理由	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

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^{30)、31)}。

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を確認すること。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

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ェレーシスの施行： リポソーパー イムソーパーTR セルソーパー等 [2.3 参照]	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析： AN69 [2.4、13.2 参照]	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
アリスキレンラジレス （糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.6 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）： サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 エンレスト [2.7 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。本剤投与終了後にARNIを投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。また、ARNIが投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され、ブラジキニンの血中濃度が上昇する可能性がある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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ば考えられている。
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。	

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。

	<p>(2) その他の副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎臓</td> <td>クレアチニン上昇</td> <td>BUN 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、白血球減少</td> <td></td> <td>ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、そう痒</td> <td>蕁麻疹</td> <td>光線過敏症、多汗、脱毛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、頭痛、眠気</td> <td>不眠</td> <td>いらいら感、抑うつ</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>低血圧、動悸、胸痛</td> <td></td> <td>起立性低血圧、調律障害（頻脈、徐脈）</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛、食欲不振、嘔気、下痢、消化不良、口内炎</td> <td>嘔吐</td> <td>舌炎、便秘</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST 上昇、ALT 上昇</td> <td>黄疸</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽、咽（喉）頭炎</td> <td></td> <td>喘息、嘔声</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>倦怠感、ほてり、口渇、味覚異常、脱力感、しびれ</td> <td>発熱、血清ナトリウム値低下</td> <td>潮紅、疲労、インポテンス、耳鳴、筋肉痛、低血糖</td> </tr> </tbody> </table>		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
	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																																						
<p>9. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>設定されていない</p>																																								
<p>10. 過量投与</p>	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 主な症状は、過度の低血圧である。</p> <p>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]</p>																																								

<p>11. 適用上の注意</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p>
<p>12. その他の注意</p>	<p>(1) 臨床使用に基づく情報</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報</p> <p>設定されていない</p>

Ⅷ. [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 該当資料なし (2) 反復投与毒性試験 該当資料なし (3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし (4) 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	<p>製 剤：エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」 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：日局 エナラプリルマレイン酸塩 該当しない</p>
2. 有効期間又は使用期限	<p>有効期間：3年 「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照</p>
3. 貯法・保存条件	<p>室温保存</p>
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱いについて</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>20. 取扱い上の注意 開封後は湿気を避けて保存すること。</p> </div> <p>(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 「VIII-11. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p>
6. 包装	<p>〈エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」〉 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「VTRS」〉 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「VTRS」〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]</p>
7. 容器の材質	<p>PTP：環状ポリオレフィンフィルム、アルミ箔</p>
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：レニベース錠 2.5mg・5mg・10mg(オルガノン株式会社) 同 効 薬：アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、 デラプリル塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、カプトプリル、ト ランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリ ル水和物等</p>
9. 国際誕生年月日	<p>該当しない</p>

<p>10. 製造販売承認年月日及び承認番号</p>	<p>承認年月日 2009年1月14日 承認番号 エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」 : 22100AMX00147 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」 : 22100AMX00146</p> <p>承認年月日 2010年1月15日 承認番号 エナラプリルマレイン酸塩錠10mg 「V T R S」 : 22200AMX00167</p>
<p>11. 薬価基準収載年月日</p>	<p>2022年4月1日 : エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」 2022年4月20日 : エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」</p>
<p>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</p>	<p>2012年9月4日 【用法・用量】の追加</p> <p>【用法・用量】</p> <p>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。 ただし、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。</p> <p>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。</p> <p>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。 ただし、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。</p>
<p>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</p>	<p>該当しない</p>
<p>14. 再審査期間</p>	<p>該当しない</p>
<p>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</p>	<p>本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。</p>

16. 各種コード	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「V T R S」		
	HOT 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
	112433004	統一名：2144002F1016 個 別：2144002F1423	統一名：622721700 個 別：621243304
	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」		
	HOT 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
	112444604	統一名：2144002F2012 個 別：2144002F2470	統一名：622689700 個 別：621244404
	エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」		
	HOT 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
	119776104	統一名：2144002F3019 個 別：2144002F3396	統一名：620001877 個 別：621977604
	17. 保険給付上の注意	本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。	

X I . [文 献]

<p>1. 引用文献</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 中野泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発(1)―明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較―」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：25 2) 新井哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発(2)―低視力状態での可視性の比較―」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：29 3) 山本亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発(3)―低コントラスト状態での可視性の比較―」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009：33 4) 社内資料：安定性試験(加速試験)(エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」) 5) 社内資料：安定性試験(加速試験)(エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」) 6) 社内資料：安定性試験(加速試験)(エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」) 7) 社内資料：無包装状態の安定性(エナラプリルマレイン塩酸錠「VTRS」) 8) 社内資料：溶出試験(エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」) 9) 社内資料：溶出試験(エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」) 10) 社内資料：溶出試験(エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「VTRS」) 11) 吉利和ほか：臨床評価. 1985；13：613-658 12) 吉利和ほか：臨床評価. 1985；13：333-379 13) 新谷博一ほか：医学のあゆみ. 1990；152：677-692 14) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021：C-978-984 15) Leddy CL, et al. : J Clin Pharmacol. 1983；23：189-198 16) Hall C, et al. : Res Exp Med. 1986；186：387-395 17) Sweet CS, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987；10：636-642 18) Sweet CS, et al. : Eur J Pharmacol. 1988；147：29-37 19) Gross DM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1981；216：552-557 20) 大村一平ほか：日薬理誌. 1985；86：293-302 21) 大村一平ほか：日薬理誌. 1985；86：303-313 22) Emmert SE, et al. : Clin Exp Hypertens A. 1987；9：297-306 23) 中島光好ほか：薬理と治療. 1984；12：3357-3374 24) 中島光好ほか：薬理と治療. 1984；12：3375-3400 25) 塩之入洋ほか：日本腎臓学会誌. 1985；27：1291-1297 26) Wells T, et al. : J Clin Pharmacol. 2001；41：1064-1074 27) 社内資料：生物学的同等性試験(エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「VTRS」) 28) 社内資料：生物学的同等性試験(エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「VTRS」) 29) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017；47：1353-1355 30) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
<p>2. その他の参考文献</p>	<p>参考文献 1) 藤島 一郎 監修:内服薬経管投与ハンドブック第2版. 2006：37-43, 東京, じほう</p>

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]

その他の関連資料

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)

エナラプリルマレイン酸塩錠「VTRS」の粉碎後の安定性並びに簡易懸濁法試験(崩壊懸濁試験及び通過性試験)の報告を以下に示す。
 なお、エナラプリルマレイン酸塩錠「VTRS」を粉碎、簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。
 錠剤を粉碎あるいは簡易懸濁しての本剤の投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉碎

エナラプリルマレイン酸塩錠「VTRS」の粉碎時の安定性

【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢を用いて粉碎する。

保存条件：①温度：40℃(遮光瓶・密閉)
 ②湿度：30℃/75%RH(ガラスカップ・開放)
 ③光：2000lx(総照射量134万lx・hr；ガラスカップ・開放)

測定時期：開始時、1、2、4週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：外観3回、含量3回

エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「VTRS」

① 温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	102.5 [100.2]	102.8 [100.5]	103.7 [101.4]

② 湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	102.8 [100.5]	101.3 [99.0]	99.5 [97.3]

③ 光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	103.7 [101.4]	103.1 [100.8]	102.2 [99.9]

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「V T R S」

① 温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	101.7 [99.4]	102.8 [100.5]	101.7 [99.4]

② 湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	101.1 [98.8]	100.4 [98.1]	99.5 [97.3]

③ 光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	102.3 [100.0]	101.5 [99.2]	101.4 [99.1]	100.7 [98.4]

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「V T R S」

① 温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	104.3 [100.9]	103.9 [100.5]	104.1 [100.7]

② 湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	102.7 [99.3]	102.7 [99.3]	100.3 [97.0]

③ 光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末	うすい桃色の粉末
含量(%) [対開始時(%)]	103.4 [100.0]	104.2 [100.8]	103.2 [99.8]	104.1 [100.7]

(2) 崩壊・懸濁及び経管投与チューブの通過性^{参考文献1)}

エナラプリルマレイン酸塩錠「VTRS」の簡易懸濁法での投与

【崩壊懸濁試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施。

- ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。
- ・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ・5 分後に崩壊しない場合、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。
- ・中止した錠剤はコーティング破壊をしてから同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

【通過性試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施。

- ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管チューブに約 2~3 mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。
- ・懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験 通過サイズ
	水 (約 55℃)		破壊→水		
	5 分	10 分	5 分	10 分	
エナラプリルマレイン 酸塩錠 2.5mg「VTRS」	○	/	/	/	8Fr.
エナラプリルマレイン 酸塩錠 5mg「VTRS」	○	/	/	/	8Fr.
エナラプリルマレイン 酸塩錠 10mg「VTRS」	○	/	/	/	8Fr.

○：崩壊又は懸濁した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

