

※印：2012年 4月改訂(第21版、社名変更等に伴う改訂)  
 ※印：2011年11月改訂

日本標準商品分類番号
872144 872179

貯法：室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)  
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。  
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照  
 規制区分：処方せん医薬品  
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	※2.5mg	※5mg	※10mg
承認番号	22100AMX02342000	22100AMX02343000	22200AMX00566000
薬価収載	2011年11月	2011年11月	2011年11月
販売開始	2000年 7月	2000年 7月	2011年11月

日本薬局方

# エナラプリルマレイン酸塩錠

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

- ※ **エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「タイヨー」**
- ※ **エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「タイヨー」**
- ※ **エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「タイヨー」**

ENALAPRIL MALEATE

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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エーシスを施行中の患者(「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(ANG9<sup>®</sup>)を用いた血液透析施行中の患者(「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(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 【効能・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、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)

### 【用法・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。
- 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。

### 【組成・性状】

	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「タイヨー」	エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「タイヨー」	※エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「タイヨー」	
組成	1錠中： エナラプリルマレイン酸塩 ……2.5mg  〈添加物〉 カルメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	1錠中： エナラプリルマレイン酸塩 …… 5mg  〈添加物〉 カルメロース、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	1錠中： エナラプリルマレイン酸塩 ……10mg  〈添加物〉 カルメロース、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	
性状	うすい桃色の素錠	うすい桃色の片面1/2割線入り素錠		
識別コード(PTP)	EN 2.5mg	EN5 5mg	EN10 10mg	
外形(サイズ)	表(直径mm)	EN 5.0	EN 6.5	EN 8.0
	裏(重量mg)	50	100	200
	断面(厚さmm)	2.2	2.3	3.0

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

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]

### 【使用上の注意】

- 1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (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(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (2) 高カリウム血症の患者(「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(「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(「高齢者への投与」の項参照)
- 2 重要な基本的注意
  - (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過剰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) 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。
- 1) 重症の高血圧症患者
  - 2) 血液透析中の患者
  - 3) 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)
  - 4) 厳重な減塩療法中の患者
- (4) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合
- 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。
  - 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) 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。
    - ① 腎障害のある患者
    - ② 利尿剤投与中の患者
    - ③ 厳重な減塩療法中の患者
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) 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。

### 3 相互作用

- (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 リボソーパー® イムソバTR® セルソバ® 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(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 スピロラクトン トリアムテレン カリウム補給剤 塩化カリウム	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。
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。(「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(特に最近投与を開始した患者)には特に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
アドレナリン作動性ニューロン遮断薬 guanethidine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	降圧作用が増強されることがある。	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。
	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	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
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を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。

### 4 副作用

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。

- (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 血管浮腫 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 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 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) 急性腎不全 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 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) 膀胱炎 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 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 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 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 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 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分にいき、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) 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。

(2) 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、癢痒、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

5 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)]

6 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]

7 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8 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水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。(【禁忌】及び「相互作用」の項参照)

9 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、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報告されている)

10 その他の注意

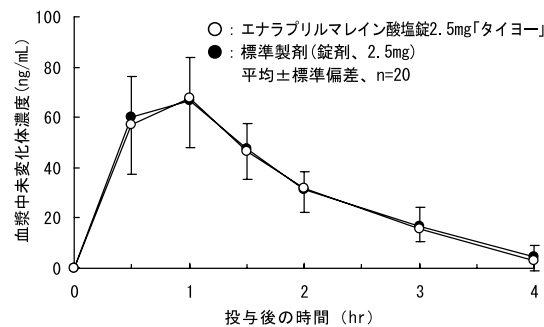
- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒(ハチ毒)による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1 生物学的同等性試験<sup>1)</sup>

●エナプリルマレイン酸塩錠2.5mg「タイヨー」

エナプリルマレイン酸塩錠2.5mg「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠(エナプリルマレイン酸塩として10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。



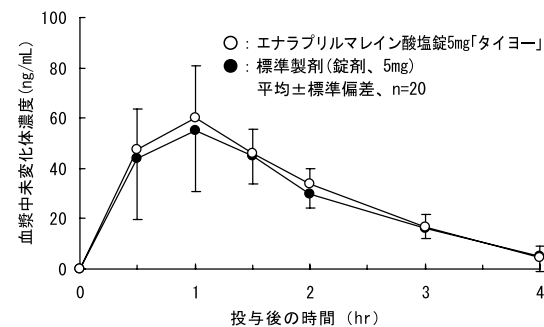
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=20)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-4</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エナプリルマレイン酸塩錠2.5mg「タイヨー」	10	126.6±16.2	74.5±17.1	1.0±0.3	1.0±0.2
標準製剤(錠剤,2.5mg)	10	129.6±28.4	71.2±17.2	0.9±0.3	1.0±0.2

血漿中濃度並びに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。

●エナプリルマレイン酸塩錠5mg「タイヨー」

エナプリルマレイン酸塩錠5mg「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(エナプリルマレイン酸塩として10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。



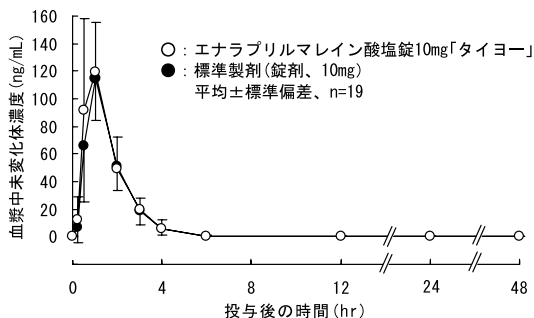
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=20)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-4</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エナプリルマレイン酸塩錠5mg「タイヨー」	10	121.2±26.9	61.1±20.0	1.1±0.2	1.1±0.3
標準製剤(錠剤,5mg)	10	113.0±32.6	59.8±21.3	1.1±0.3	1.0±0.2

血漿中濃度並びに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。

※●エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「タイヨー」

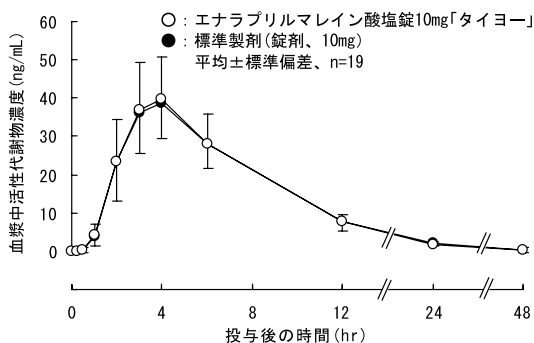
エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(エナラプリルマレイン酸塩として10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度及び血漿中活性代謝物(エナラプリラト)濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ(未変化体) (平均±標準偏差, n=19)

	投与量 (mg)	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10mg「タイヨー」	10	204.5±45.6	1304±41.7	0.9±0.4	0.7±0.1
標準製剤(錠剤, 10mg)	10	192.8±46.2	1182±29.1	1.1±0.4	0.7±0.2

血漿中濃度並びに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。



薬物動態パラメータ(活性代謝物) (平均±標準偏差, n=19)

	投与量 (mg)	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10mg「タイヨー」	10	3422±83.4	40.1±11.4	3.8±0.4	7.0±5.1
標準製剤(錠剤, 10mg)	10	340.7±64.9	39.7±9.0	3.8±0.7	6.7±4.1

血漿中濃度並びに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。

2 溶出性<sup>2)</sup>

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

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。<sup>3)</sup>

降圧作用<sup>4)</sup>

- エナラプリルマレイン酸塩(1~3mg/kg, p.o.)は、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はリシノプリルより弱く、カプトプリルより強力であった。
- エナラプリルマレイン酸塩を2腎型腎性高血圧ラットに3週間連続経口投与(3mg/kg, p.o.)したところ、投与期間中安定した降圧効果が得られ、耐性は生じなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エナラプリルマレイン酸塩(Enalapril maleate)

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

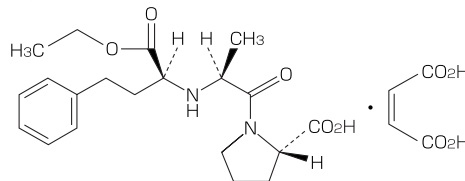
分子式：C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：492.52

融点：約145℃(分解)

性状：エナラプリルマレイン酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

構造式：



【取扱い上の注意】

- 本品は、製剤上の特長から、使用色素等により錠剤表面の色調に多少のムラ・斑点が見られることがありますが、品質、安全性・有効性に影響はありません。
- 安定性試験結果の概要<sup>5)</sup>  
加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「タイヨー」、エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「タイヨー」及びエナラプリルマレイン酸塩錠10mg「タイヨー」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。

【包装】

- エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「タイヨー」  
PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)
- エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「タイヨー」  
PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)、1,400錠(14錠×100)
- ※●エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「タイヨー」  
PTP包装：100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) テバ製薬㈱社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) テバ製薬㈱社内資料(溶出試験)
- ※3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) テバ製薬㈱社内資料(薬効薬理試験)
- 5) テバ製薬㈱社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。  
テバ製薬株式会社 DIセンター  
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号  
TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853  
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

※※製造販売元

テバ製薬株式会社

名古屋市中村区太閤一丁目24番11号