

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 「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 2.5mg 「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 5mg 「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 10mg 「OHARA」

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	2.5mg 錠：1錠中日局エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg を含有する。 5mg 錠：1錠中日局エナラプリルマレイン酸塩 5mg を含有する。 10mg 錠：1錠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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年8月3日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2012年12月14日(販売名変更による) 発売年月日：2000年7月7日(5mg) 2004年7月9日(2.5mg・10mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造発売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL http://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2018 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F 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 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、添付文書で赤字・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 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」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 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，「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 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，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. 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		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名 (命名法)	3	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	
7. CAS 登録番号	3	
III 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	6	
2. 製剤の組成	7	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	
(2) 添加物	7	
(3) その他	7	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	11	
7. 溶出性	12	
8. 生物学的試験法	16	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	
11. 力価	16	
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16	
14. その他	16	
V 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	17	
2. 用法及び用量	17	
3. 臨床成績	17	
(1) 臨床データパッケージ	17	
(2) 臨床効果	17	
(3) 臨床薬理試験	18	
(4) 探索的試験	18	
(5) 検証的試験	18	
(6) 治療的使用	18	
VI 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	
2. 薬理作用	19	
(1) 作用部位・作用機序	19	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19	
(3) 作用発現時間・持続時間	19	
VII 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	20	
(1) 治療上有効な血中濃度	20	
(2) 最高血中濃度到達時間	20	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20	
(4) 中毒域	21	
(5) 食事・併用薬の影響	21	
(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	21	
2. 薬物速度論的パラメータ	22	
(1) 解析方法	22	
(2) 吸収速度定数	22	
(3) バイオアベイラビリティ	22	
(4) 消失速度定数	22	
(5) クリアランス	22	
(6) 分布容積	22	
(7) 血漿蛋白結合率	22	
3. 吸収	22	
4. 分布	22	

(1) 血液－脳関門通過性	22	(2) 副次的薬理試験	33
(2) 血液－胎盤関門通過性	22	(3) 安全性薬理試験	33
(3) 乳汁への移行性	22	(4) その他の薬理試験	33
(4) 髄液への移行性	22	2. 毒性試験	33
(5) その他の組織への移行性	23	(1) 単回投与毒性試験	33
5. 代謝	23	(2) 反復投与毒性試験	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	23	(3) 生殖発生毒性試験	33
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	23	(4) その他の特殊毒性	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	X 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	1. 規制区分	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	2. 有効期間又は使用期限	34
6. 排泄	23	3. 貯法・保存条件	34
(1) 排泄部位及び経路	23	4. 薬剤取扱い上の注意点	34
(2) 排泄率	23	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	34
(3) 排泄速度	23	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
7. トランスポーターに関する情報	23	(患者等に留意すべき必須事項等)	35
8. 透析等による除去率	24	(3) 調剤時の留意点について	35
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	35
1. 警告内容とその理由	25	6. 包装	35
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25	7. 容器の材質	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25	8. 同一成分・同効薬	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25	9. 国際誕生年月日	35
5. 慎重投与内容とその理由	25	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	11. 薬価基準収載年月日	36
7. 相互作用	27	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(1) 併用禁忌とその理由	27	年月日及びその内容	37
(2) 併用注意とその理由	27	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	37
8. 副作用	29	14. 再審査期間	37
(1) 副作用の概要	29	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
(2) 重大な副作用と初期症状	29	16. 各種コード	37
(3) その他の副作用	30	17. 保険給付上の注意	38
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30	XI 文献	
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び		1. 引用文献	39
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	30	2. その他の参考文献	39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31	XII 参考資料	
9. 高齢者への投与	31	1. 主な外国での発売状況	40
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	31	2. 海外における臨床支援情報	40
11. 小児等への投与	32	XIII 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	その他の関連資料	41
13. 過量投与	32	付表 1	42
14. 適用上の注意	32	付表 2	43
15. その他の注意	32		
16. その他	32		
IX 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	33		
(1) 薬効薬理試験			
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RA)系が血圧の維持や昇圧に深く関与していることが証明されて以来、この RA 系のうちアンジオテンシン I を強力な血管収縮作用を持つアンジオテンシン II に活性化するアンジオテンシン変換酵素(ACE)が注目され、ACE 阻害剤を降圧剤として開発する試みがなされた。

エナラプリルマレイン酸塩(一般名)は持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤であり、本邦では1986年7月に上市されている。エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg、5mg、10mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、5mg錠は薬発第698号(昭和55年5月30日)に、2.5mg錠及び10mg錠は医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき規格及び試験方法設定、加速試験、生物学的同等性試験を行い申請し(それぞれ付表1,2参照)、それぞれ2000年3月、2004年2月に承認を得て、2000年7月、2004年7月発売に至った。

2012年12月に販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1日1回投与により血圧を良好にコントロールする。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 本品は、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(エナラプリラート)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 への変換が阻害されるので血圧が下がる。尚、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と共に、副作用である咳にも関与すると考えられる¹⁾。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 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、腭炎、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)(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

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 「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」

(2) 洋名

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 2.5mg 「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 5mg 「OHARA」

ENALAPRIL MALEATE TABLETS 10mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エナラプリルマレイン酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Enalapril Maleate(JAN)

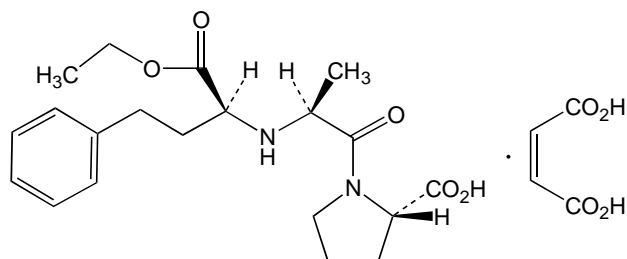
Enalapril(INN)

(3) ステム

-pril: angiotensin-converting enzyme inhibitors

(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式: $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

(2) 分子量: 492.52

5. 化学名 (命名法)

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]
pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate (IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号: OHK 3 0 2 1 (エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」)

OHK 3 0 2 2 (エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」)

OHK 3 0 2 3 (エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」)

7. CAS 登録番号

76095-16-4(Enalapril Maleate)

75847-73-3(Enalapril)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は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。

溶解度(37°C)¹⁾

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

(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²⁾

pK_{a1} : 1.92(マレイン酸、滴定法)

pK_{a2} : 3.00(エナラプリル、滴定法)

pK_{a3} : 5.40(エナラプリル、滴定法)

pK_{a4} : 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

$[\alpha]_D^{20}$: -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²⁾

溶解後の安定性

pH2～pH7 において安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日局「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) 過マンガン酸カリウム試液を用いた脱色反応(マレイン酸の二重結合の確認)

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。

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, 外観及び性状

区別：錠剤(素錠)

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
			表面	裏面	側面
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」	錠剤 (素錠)	うすい 桃色			
			直径：5.1mm 厚さ：1.9mm 重量：50mg 識別コード※：エナラプリル 2.5 オーハラ		
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」	錠剤 (片面割線 入り素錠)	うすい 桃色			
			直径：6.5mm 厚さ：2.3mm 重量：100mg 識別コード※：エナラプリル 5 オーハラ		
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」	錠剤 (片面割線 入り素錠)	うすい 桃色			
			直径：8.0mm 厚さ：3.0mm 重量：200mg 識別コード※：エナラプリル 10 オーハラ		

※錠剤に印刷表示

(2) 製剤の物性^{3),4)}

品名	崩壊試験[試験液：水] (n=3) ^{※1} [規格：崩壊時間 30min 以内]	硬度 ^{※2}
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」	—	2.8 k p
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」	1.9 分 (1.6～2.3 分)	4.1 k p
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」	—	12.2 k p

※1:3Lot 平均値(最小値～最大値) ※2:平均値

(3) 識別コード

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」 : エナラプリル 2.5 オーハラ

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 : エナラプリル 5 オーハラ

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 : エナラプリル 10 オーハラ

(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

2. 製剤の組成

(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 「オーハラ」 :

1 錠中日局エナラプリルマレイン酸塩を 2.5mg 含有

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 :

1 錠中日局エナラプリルマレイン酸塩を 5mg 含有

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 :

1 錠中日局エナラプリルマレイン酸塩を 10mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、硬化油

(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

(1) 加速条件下での安定性試験^{3),5)}

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

・ 保存形態

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものとシリカゲルをアルミ多層フィルム製袋に入れ、紙箱に入れ封をした。

バラ包装：シリカゲル入りポリエチレン製容器に入れ封をした。

試験結果

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、5mg 及び 10mg 「オーハラ」のそれぞれの最終製品を加速条件下で 1, 3 及び 6 ヶ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法により試験した結果、いずれも規格に適合した。

これより、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、5mg 及び 10mg 「オーハラ」は室温で 3 年間は安定であると推測される。

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」⁵⁾

PTP 包装

測定項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の円形の素錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質	適	適	適	適
質量偏差試験	適			
溶出試験 ^{※2}	適	適	適	適
定量(^{※3})	100.8	100.6	100.1	99.7

※1: (1) 呈色反応(エナラプリルのカルボン酸の確認)、(2) 呈色反応(マレイン酸の確認)、(3) 液体クロマトグラフィー、※2: 公的溶出試験規格、※3: 3Lot 平均値

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」³⁾

PTP 包装

測定項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の片面二分割線入りの円形の素錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質				適
質量偏差試験	適			
崩壊試験	適	適	適	適
定量(^{※2})	99.8	100.6	99.4	99.1

※1: (1) 呈色反応(エナラプリルのカルボン酸の確認)、(2) 呈色反応(マレイン酸の確認)、(3) 液体クロマトグラフィー、※2: 3Lot 平均値

バラ包装

測定項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の片面二分割線入りの円形の素錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質				適
質量偏差試験	適			
崩壊試験	適	適	適	適
定量(^{※2})	99.8	99.7	99.7	99.0

※1: (1) 呈色反応(エナラプリルのカルボン酸の確認)、(2) 呈色反応(マレイン酸の確認)、(3) 液体クロマトグラフィー、※2: 3Lot 平均値

3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」⁵⁾

PTP 包装

測定項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	うすい桃色の片面 二分割線入りの円 形の素錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質	適	適	適	適
質量偏差試験	適			
溶出試験 ^{※2}	適	適	適	適
定量(^{※3})	100.8	100.3	100.4	99.8

※1: (1) 呈色反応(エナラプリルのカルボン酸の確認)、(2) 呈色反応(マレイン酸の確認)、(3) 液体クロマトグラフィー、※2: 公的溶出試験規格、※3: 3Lot 平均値

(2) 長期安定性試験⁶⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従うほか、日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」に従う。

・ 保存形態

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものとシリカゲルをアルミ多層フィルム製袋に入れ、紙箱に入れ封をした。

バラ包装：シリカゲル入りポリエチレン製容器に入れ封をした。

試験結果：

本剤は最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3年間安定であることが確認された。

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」

PTP 包装

測定項目	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状	適	変化なし
確認試験:薄層クロマトグラフィー	適	
純度試験:類縁物質	適	適
質量偏差試験	適	
溶出試験 [※]	適	適
定量(%)	98.5	96.3

※公的溶出試験規格

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」

PTP 包装

測定項目	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状	適	変化なし
確認試験: 薄層クロマトグラフィー	適	
純度試験: 類縁物質	適	適
質量偏差試験	適	
溶出試験*	適	適
定量(%)	98.7	97.1

※公的溶出試験規格

バラ包装

測定項目	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状	適	変化なし
確認試験: 薄層クロマトグラフィー	適	
純度試験: 類縁物質	適	適
質量偏差試験	適	
溶出試験*	適	適
定量(%)	98.7	96.8

※公的溶出試験規格

3) エナラプリルマレイン酸塩錠10mg 「オーハラ」

PTP 包装

測定項目	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状	適	変化なし
確認試験: 薄層クロマトグラフィー	適	
純度試験: 類縁物質	適	適
質量偏差試験	適	
溶出試験*	適	適
定量(%)	100.0	97.1

※公的溶出試験規格

(3) 無包装状態での安定性⁴⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg、5mg 及び 10mg 「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、硬度、定量)を行った。

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	問題なし
湿度	25℃、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	硬度低下。その他の項目は変化なし。
光	総照射量 120 万 Lux・hr(開放)	変化なし

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	変化なし
湿度	25℃、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	変化なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr(開放)	変化なし

3) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	変化なし
湿度	25℃、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	変化なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr(開放)	変化なし

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 日局溶出試験^{7), 8)}

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

試験結果：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試験の規格(2.5mg 錠・5mg 錠：15 分間の溶出率が 85%以上、10mg 錠：30 分間の溶出率が 85%以上)に適合した。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」 ⁶⁾	15 分	99.4% (93.7～102.7%)
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 ⁷⁾	15 分	99.1% (95.6～102.6%)
エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 ⁶⁾	30 分	100.5% (97.7～103.5%)

※：3Lot の平均値

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験⁹⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」

「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 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「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」の判定基準に適合した。このことからエナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」は、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」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。

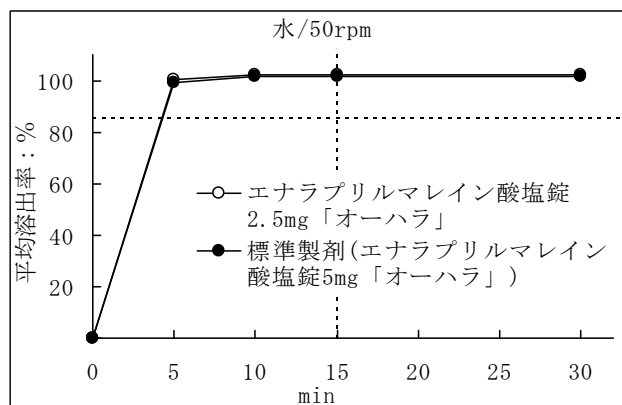
① 平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性(エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」の溶出条件)	判定
		エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」	標準製剤		
50rpm 水	15	102.4	101.6	15 分間に 85%以上溶出	適

標準製剤：エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg LotNo. DH23 (n=12)

(溶出曲線)



溶出試験液
水=日本薬局方精製水

標準製剤の選定
臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された既承認の製剤3ロット中、中間の溶出性を示したロット。

標準製剤：LotNo. DH23

② 個々の溶出率での判定

試験条件	溶出時間(分)	エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」の溶出率(%)			同等性の判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「オーハラ」の個々検体(n=12)の溶出条件)	判定
		最小値	最大値	平均値		
50rpm 水	5	97.0	103.2	100.4	最終比較時点での個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で±25%の範囲を超えるものがない。	適

(3) 品質再評価における溶出挙動の同等性¹⁰⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」の溶出試験の項に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL 温度：37°C±0.5°C

回転数：50回転(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

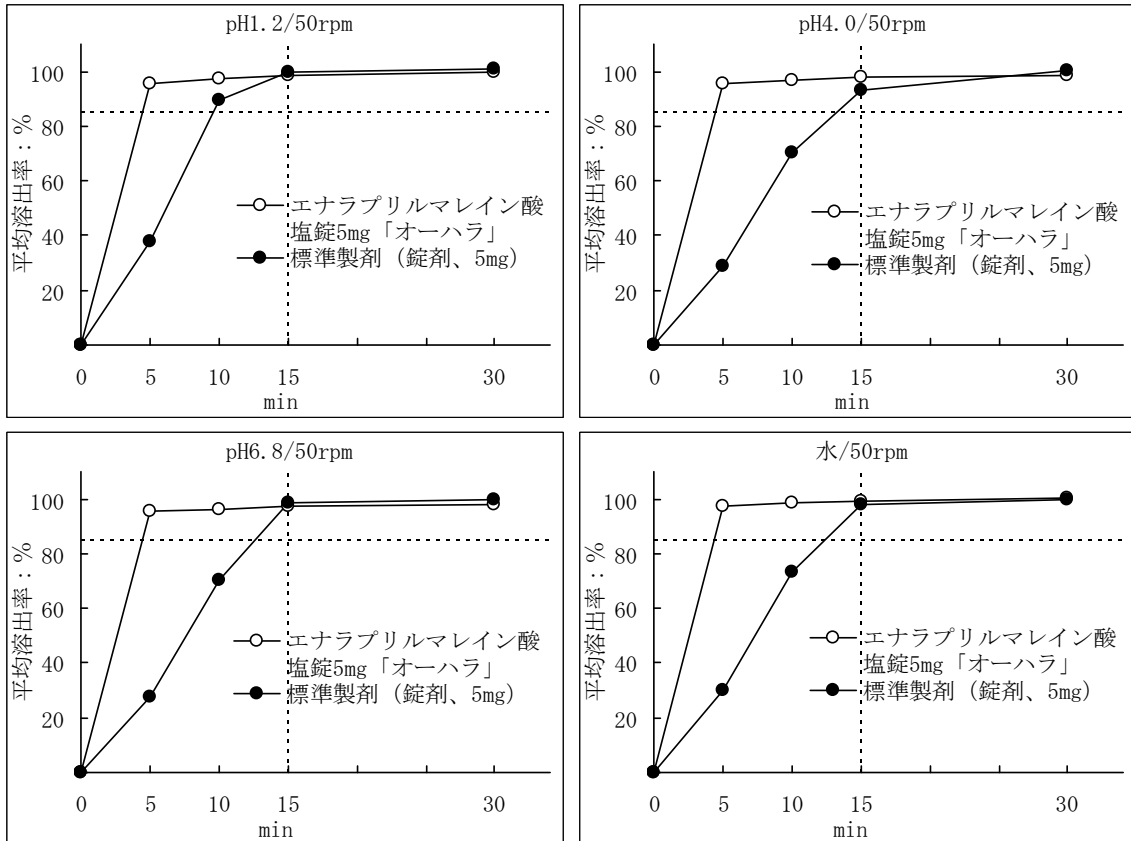
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりエナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

表 溶出挙動における同等性(エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」の溶出条件)	判定	
		エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、5mg)			
50rpm	pH1.2	15	98.3	99.8	15 分間に 85%以上溶出	適
	pH4.0	15	97.7	93.3		適
	pH6.8	15	97.1	98.7		適
	水	15	99.2	98.2		適

(n=6)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

(4) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験¹¹⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」の溶出試験の項に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL 温度：37°C±0.5°C

回転数：50回転(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100回転(pH5.0)

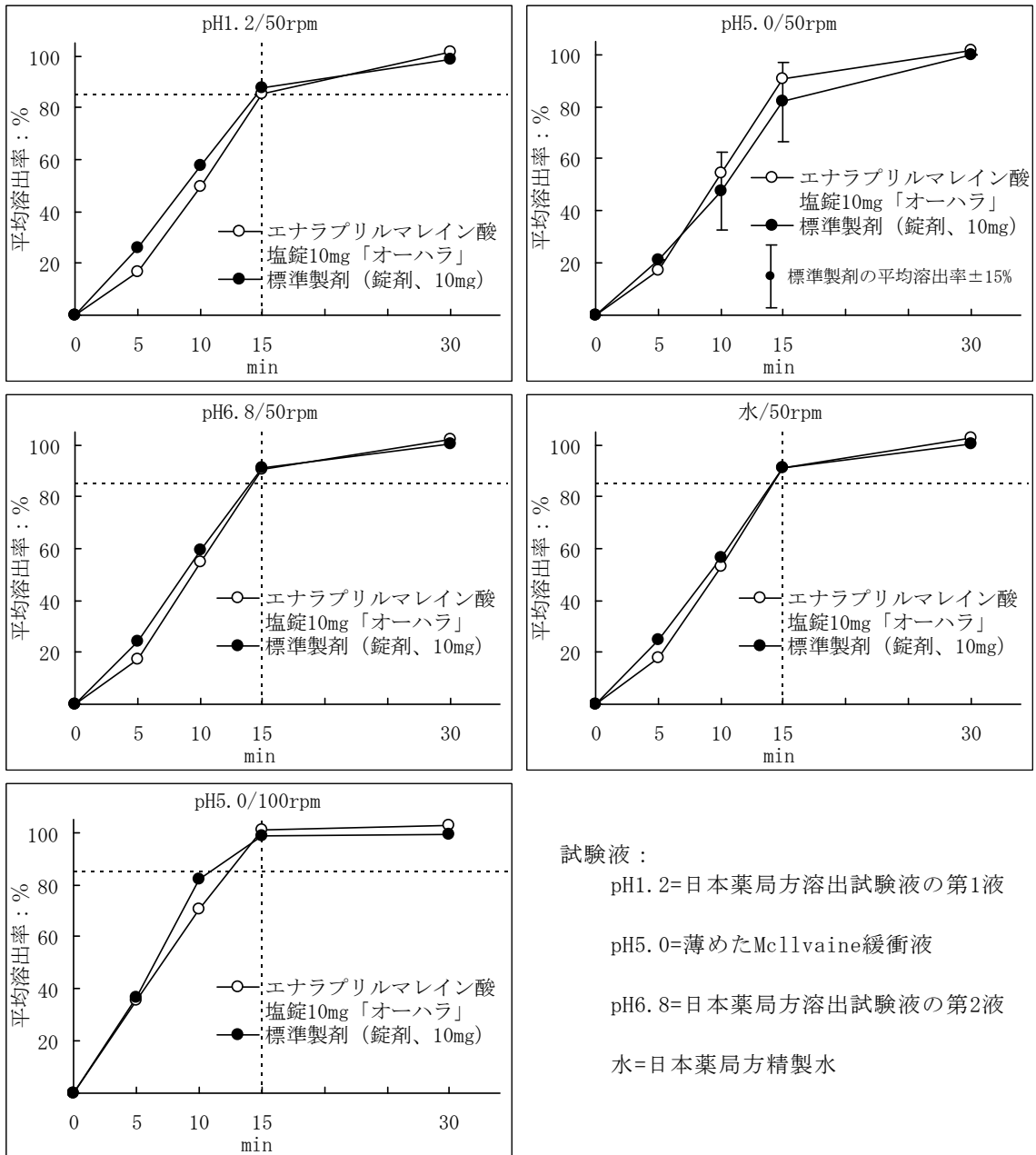
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

表 溶出挙動における同等性(エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」の溶出条件)	判定
			エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、10mg)		
50rpm	pH1.2	15	85.6	87.5	15分間に85%以上溶出	適
	pH5.0	10	54.7	47.8	10及び15分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		15	90.5	81.8		
	pH6.8	15	90.8	91.4	15分間に85%以上溶出	適
	水	15	90.9	91.2	15分間に85%以上溶出	適
100rpm	pH5.0	15	101.0	98.6	15分間に85%以上溶出	適

(n=12)

(溶出曲線)



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」による。
薄層クロマトグラフィー

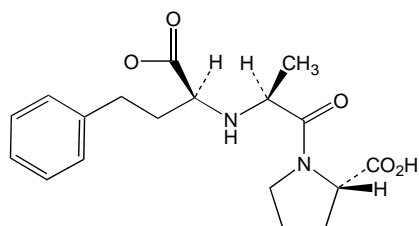
10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「エナラプリルマレイン酸塩錠」による。
液体クロマトグラフィー

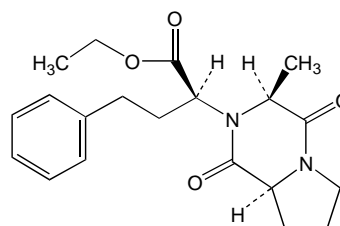
11. 力価

該当しない

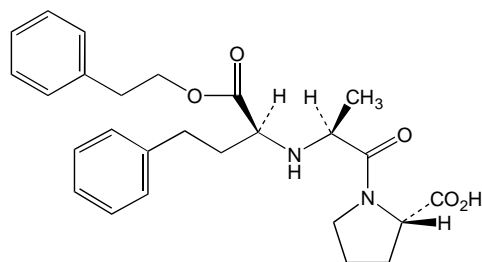
12. 混入する可能性のある夾雑物¹²⁾



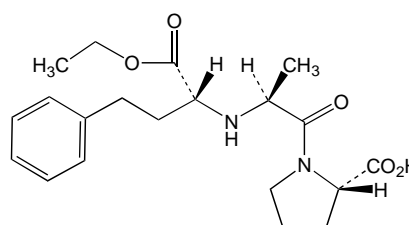
〔1〕 エナラプリラート (ジアシド体)



〔2〕 ジケトピペラジン体 (DKP 体)



〔3〕 フェネチルエステル体



〔4〕 RSS 異性体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

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

該当資料なし

(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）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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(A C E)阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本品は、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(エナラプリラート)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 への変換が阻害されるので血圧が下がる。尚、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と共に、副作用である咳にも関与すると考えられる¹⁾。

(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^{12),13)}

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 を 1 錠 : 4.2 時間¹²⁾

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 を 1 錠 : 4.2 時間¹³⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

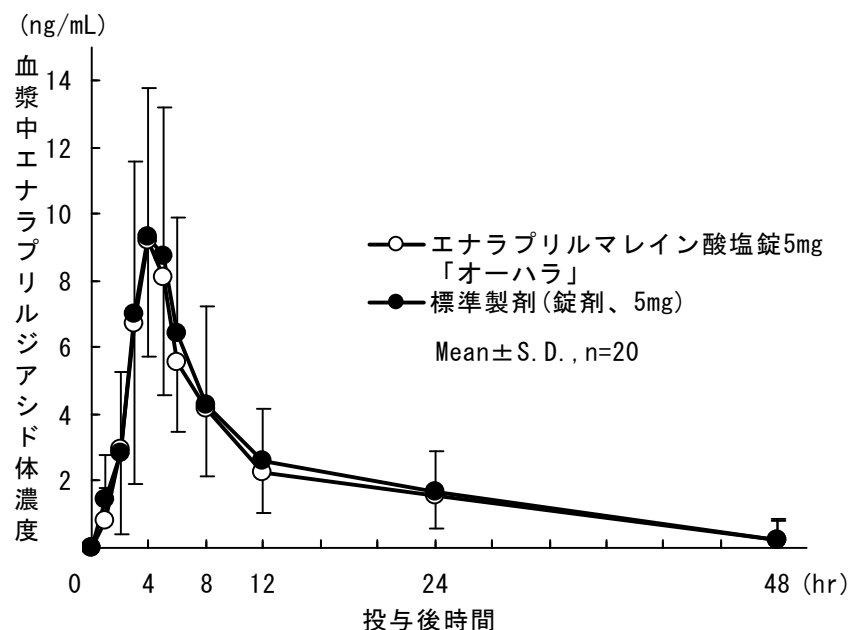
エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg、10mg 「オーハラ」と各標準製剤を、2 剤 2 期クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(エナラプリルマレイン酸塩として、5mg、10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中代謝物(エナラプリルジアシド体)濃度を測定し、薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された^{12),13)}。

1) エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」¹²⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→48} (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「オーハラ」	20	97.99 ± 46.32	10.33 ± 4.19	4.2 ± 0.7	18.0 ± 15.3
標準製剤(錠剤、5mg)	20	105.26 ± 61.82	10.74 ± 4.70	4.3 ± 0.7	17.1 ± 13.1

(Mean ± S. D.)



血漿中エナラプリルジアシド体濃度の推移

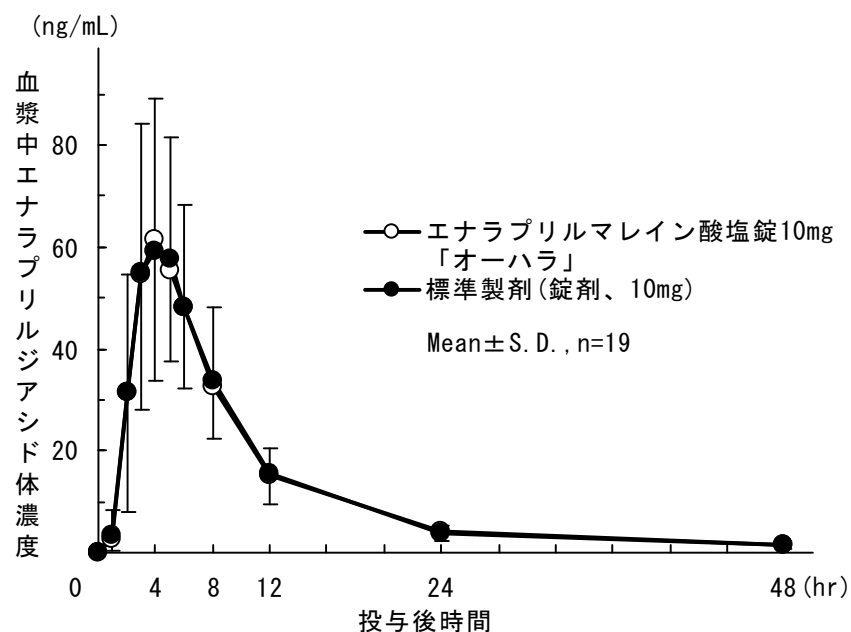
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」¹³⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→48} (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 10mg「オーハラ」	19	589.71 ± 171.30	64.94 ± 27.99	4.2 ± 0.9	10.4 ± 2.4
標準製剤(錠剤、10mg)	19	590.92 ± 203.96	62.32 ± 26.11	4.2 ± 0.8	9.8 ± 2.5

(Mean ± S. D.)



血漿中エナラプリルジアシド体濃度の推移

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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

「Ⅶ. - 1. - (3)」の項参照

(4) 消失速度定数^{(12),(13)}

健康成人男子単回投与

投与量	5mg (n=20)	10mg (n=19)
Kel (/hr)	0.09 ± 0.09	0.07 ± 0.02

(Mean ± S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅶ. - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 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(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：ジアシド体

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. - 1. - (3)」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁾

投与されたエナラプリルマレイン酸は、主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率¹⁾

5 及び 10mg を 1 回経口投与した場合の投与後の 48 時間までの総エナラプリルマレイン酸(未変化体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。

(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

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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レ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(AN69®)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)
- (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。(「重要な基本的注意」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

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)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
 - 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
- (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。
 - 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
- (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エーシスの施行： リポソーバー® イムソーバ TR® セルソーバ® 等	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。

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
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。	
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。
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。	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。

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
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

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) **急性腎障害**：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) **膵炎**：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、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡**：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、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)**：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。

	副作用の頻度	
	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、掻痒、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、抗うつ	
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

【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

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レーシスの施行： リポソバー® 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。

重大な副作用（頻度不明）

(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。

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

該当資料なし

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。(「禁忌」及び「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、更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を発現したとの報告がある。

16. その他

特になし

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

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

製剤：エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エナラプリルマレイン酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)[※]

※安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(なりゆき温度及び湿度、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された⁶⁾。

また、最終包装製品を用いた加速試験(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 「オーハラ」、エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」及びエナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」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⁵⁾。

3. 貯法・保存条件

室温保存、密閉容器(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

該当資料なし

(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)

- ・ 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。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 重要な基本的注意(7)」の項を参照すること。)
- ・ 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

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 「オーハラ」：(PTP) 100錠(10錠×10)

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」：(PTP) 100錠(10錠×10)

1000錠(10錠×100)

(バラ) 500錠

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」：(PTP) 100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)、アルミ多層フィルム製袋(乾燥剤入り)、
紙箱

バラ包装：ポリエチレン製容器(乾燥剤入り)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レニベース®錠2.5, 5, 10(MSD株式会社)

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ACE阻害剤

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

エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg 「オーハラ」 :

製造販売承認年月日 : 2012年 8月 3日 (販売名変更による)

承認番号 : 22400AMX00806000

エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg 「オーハラ」 :

製造販売承認年月日 : 2012年 8月 3日 (販売名変更による)

承認番号 : 22400AMX00807000

エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg 「オーハラ」 :

製造販売承認年月日 : 2012年 8月 3日 (販売名変更による)

承認番号 : 22400AMX00808000

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 2.5mg

製造販売承認年月日 : 2004年 2月 5日

承認番号 : 21600AMZ00088000 (平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 5mg

製造販売承認年月日 : 2000年 3月 15日

承認番号 : 21200AMZ00342000

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 10mg

製造販売承認年月日 : 2004年 2月 5日

承認番号 : 21600AMZ00087000

11. 薬価基準収載年月日

2012年12月14日

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 2.5mg : 2004年 7月 9日

(平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 5mg : 2000年 7月 7日

(旧販売名) ラリルドン[®]錠 10mg : 2004年 7月 9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

用法及び用量追加年月日

2012年 11月19日

追加内容

【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。

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。

(____：追加部分)

13. 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

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
エナラプリルマレイン酸塩錠2.5mg「オーハラ」	116428202	2144002F1261	621642802
エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「オーハラ」	112450702	2144002F2314	621245002
エナラプリルマレイン酸塩錠10mg「オーハラ」	116429902	2144002F3248	621642902

(旧販売名)

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ラリルドン®錠 2.5mg	116428202	2144002 F 1130	620002157
ラリルドン®錠 5mg	112450702	2144002 F 2012	610444153
ラリルドン®錠 10mg	116429902	2144002 F 3019	620002158

(平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

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-922(2016)
- 2) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 8(薬事日報社) p141
(2001)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(1999年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2006年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(2003年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期安定性試験
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2002年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2001年)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験(2003年)
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価における溶出挙動の同等性(2001年)
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験(2003年)
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(1999年)
- 13) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2003年)

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

本剤は海外では発売されていない。

尚、エナラプリルマレイン酸製剤としては海外で販売されている。

(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

その他の関連資料

特になし

付表 1

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料*

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

※昭和 55 年 6 月 30 日から平成 12 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯 及び外国における使用 状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状 況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品 との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並 びに規格及び試験方 法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒 性、慢性毒性、催奇 形性その他の毒性に 関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理試験に関する資 料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、 排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績 に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される。

* 本通知は平成 11 年 4 月 8 日薬発第 481 号により改正された。

付表 2

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承認申請について」*

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

※注 平成 12 年 4 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

*本通知は平成 17 年 3 月 31 日 薬食発 0331015 号により改正された。