

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 アラセプリル錠

アラセプリル錠12.5mg「サワイ」

アラセプリル錠25mg「サワイ」

アラセプリル錠50mg「サワイ」

ALACEPRIL

日本標準商品分類番号

872144

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

	錠12.5mg	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00675000	22600AMX00676000	22600AMX00677000
薬価収載	2014年12月	2014年12月	2014年12月
販売開始	2010年6月	1999年7月	2010年6月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【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) サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物を投与中又は投与中止から36時間以内の患者〔血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。〕(「相互作用」の項参照)
- 3) 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。〕
- 4) 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また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〔ショックを起こすことがある。〕(「相互作用」の項参照)
- 5) 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〔アナフィラキシーが発現することがある。〕(「相互作用」の項参照)
- 6) 妊婦また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)
- 7) 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)

【組成・性状】

組成

アラセプリル錠12.5mg「サワイ」：1錠中に日局アラセプリル12.5mgを含有する。

添加物として、アルファー化デンプン、カルメロースCa、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。










アラセプリル錠25mg「サワイ」：1錠中に日局アラセプリル25mgを含有する。

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、リン酸水素Caを含有する。

アラセプリル錠50mg「サワイ」：1錠中に日局アラセプリル50mgを含有する。

添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形			識別コード	性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)		
アラセプリル錠12.5mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.0	 約80	 2.2	SW 217	白色
アラセプリル錠25mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.0	 約115	 2.4	SW 202	白色
アラセプリル錠50mg「サワイ」	割線入り素錠	 8.0	 約200	 4.0	SW 230	白色

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にアラセプリルとして1日25～75mgを1～2回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、重症例においても1日最大投与量は100mgまでとする。

〈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では、活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起こるおそれがあるので、血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合には、投与量を減らすかまたは投与間隔を延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また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) 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また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) **腎機能障害のある患者**および**腎疾患の既往歴のある患者**に投与する場合には、投与は少量かつ1日1回投与より開始し、増量を必要とする場合は、患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) 本剤の投与により次の患者では、**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)嚴重な減塩療法中の患者
- 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、自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

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
** 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)	血管浮腫があらわれるおそれがある。サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物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。また、本剤投与終了後にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制される可能性がある。
デキストラン硫酸固定化セルロース(リポソーパー®、セレスープ®)、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール(イムソーパーTR®)またはポリエチレンテレフタレート(セルソーパー®)を用いた吸着器によるアフエーシスの施行	ショック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また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、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(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 トリウムテレ 等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤によりアンジオテンシンⅡが低下してアルドステロンの分泌減少をきたし、カリウム排泄量が少なくなる。特に腎機能障害のある患者では注意すること。
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。	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。
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。	カリジノゲナーゼによるキニン産生作用とアンジオテンシン変換酵素阻害剤のキニン分解抑制作用により、キニン系が亢進し、血管平滑筋の弛緩が増強されると考えられる。
利尿降圧剤 チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 等 減塩療法 血液透析の治療	本剤を初めて併用する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	利尿降圧剤の投与中や減塩療法、血液透析の治療中には血漿レニン活性が上昇しており、本剤の投与により急激な血圧低下をきたす。
リチウム	他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル)との併用により、リチウム中毒が報告されているので、本剤においても血中のリチウム濃度に注意すること。	リチウムとナトリウムは近位尿管で競合的に再吸収されており、本剤によるナトリウム排泄作用によりリチウムの再吸収が促進される。
アロプリノール	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う発疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。	機序は不明である。特に腎機能障害のある患者では注意すること。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、本剤のプロスタグランジンを介した降圧作用が減弱される。
	腎機能が低下している患者では、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。

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、気道の確保など適切な処置を行うこと。
- (2) **無顆粒球症**：無顆粒球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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **天疱瘡様症状**：天疱瘡様症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) **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。

2) 類薬による重大な副作用

汎血球減少、急性腎障害、膵炎：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリルまたはエナラプリル)で、これらの副作用が報告されているので、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。

3) その他の副作用

	頻度不明
腎 臓 ^{注1)}	BUN・クレアチニンの上昇、蛋白尿
血 液 ^{注1)}	白血球減少、貧血、血小板減少、好酸球増多
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、痒痒感
循 環 器	起立性低血圧、胸部不快感、動悸
呼 吸 器	咳嗽、咽喉頭異物感、喀痰増加
精神神経系	めまい、ふらつき感、頭痛、頭重、眠気、浮遊感、四肢しびれ感、口内しびれ感
消 化 器	悪心、下痢、食欲不振、胃部不快感、胸やけ、口渇、口内炎
味 覚 ^{注2)}	味覚異常
肝 臓	ALT(GPT)・AST(GOT)・ γ -GTP・Al-Pの上昇、黄疸
そ の 他	全身倦怠感、浮腫、顔面のほてり、血清カリウム値の上昇、抗核抗体の陽性例、低血糖 ^{注3)}

注1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) このような場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと(通常、味覚異常は可逆的である)。

注3) 「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与

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。[高齢者では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) 妊婦また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。[妊娠中期およ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、頭蓋の形成不全およ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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

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(使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン(アセトン)が偽陽性を呈することがある。

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

インスリンまた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。

【薬 物 動 態】

1. 生物学的同等性試験

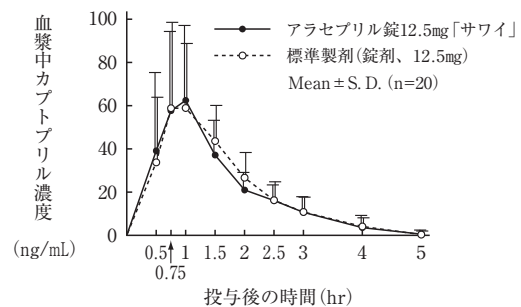
○アラセプリル錠12.5mg「サワイ」

アラセプリル錠12.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(アラセプリルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物であるカプトプリルの血漿中濃度を測定した。得られた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。¹⁾

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)
アラセプリル錠12.5mg「サワイ」	76.4 ± 33.1	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.4	101.4 ± 30.1
標準製剤(錠剤、12.5mg)	73.5 ± 33.3	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.5	105.2 ± 36.0

(Mean ± S.D.)



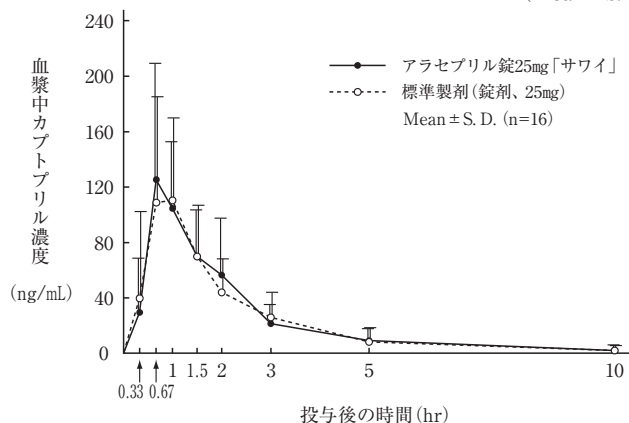
○アラセプリル錠25mg「サワイ」

アラセプリル錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アラセプリルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物であるカプトプリルの血漿中濃度を測定した。得られた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。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)
アラセプリル錠25mg「サワイ」	146.6 ± 68.4	1.0 ± 0.4	1.8 ± 2.2	241.7 ± 99.9
標準製剤 (錠剤、25mg)	143.8 ± 65.9	1.0 ± 0.5	2.0 ± 2.0	235.9 ± 82.8

(Mean ± S.D.)



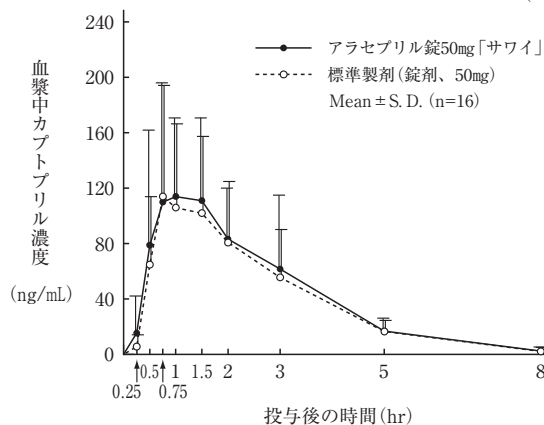
○アラセプリル錠50mg「サワイ」

アラセプリル錠50mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アラセプリルとして50mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物であるカプトプリルの血漿中濃度を測定した。得られた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。³⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)
アラセプリル錠50mg「サワイ」	162.1 ± 75.7	1.5 ± 0.8	1.3 ± 0.4	349.6 ± 104.7
標準製剤 (錠剤、50mg)	156.4 ± 65.5	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.6	325.7 ± 77.6

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびに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. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

アラセプリルは経口投与後、デアセチルアラセプリル、次いでカプトプリルに変換され、降圧効果を発現する。デアセチルアラセプリルは末梢交感神経抑制作用を、カプトプリルはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制作用とカリクレイン・キニン・プロスタグランジン系促進作用を有し、これらの作用により緩和で、持続性のある降圧効果を発揮すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アラセプリル (Alacepril)

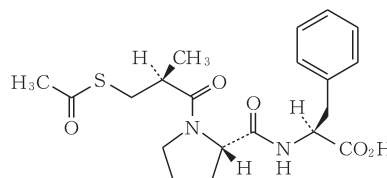
化学名：(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-3-(Acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine-2-carbonyl] amino-3-phenylpropanoic acid

分子式：C₂₀H₂₆N₂O₅S

分子量：406.50

融点：153~157℃

構造式：



性状：アラセプリル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、エタノール(95)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

錠12.5mg：PTP包装したものをを用いた長期保存試験(25℃60%RH、3年間)の結果、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。⁴⁾

錠25mg/錠50mg：PTP包装したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、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)、6)}

*【包装】

アラセプリル錠12.5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

アラセプリル錠25mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

アラセプリル錠50mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)~3) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]

4)~6) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K19 A201204