

** 2015年1月改訂 (第15版)
* 2014年6月改訂

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

スパシオール錠 2.5mg
スパシオール錠 5mg
スパシオール錠 10mg

SPACIOL

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
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

日本標準商品分類番号
872144
872179

	錠 2.5mg	錠 5mg	錠 10mg
承認番号	22300AMX00302000	21200AMZ00370000	21200AMZ00371000
薬価収載	2011年6月	2000年7月	2000年7月
販売開始	2011年6月	2000年7月	2000年7月

【 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 (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)

【 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。

【用法及び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ため、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。

【 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 (【用法及び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ため、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ため、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ため、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。

** 【 組成・性状 】

スパシオール錠 2.5mg は1錠中にエナラプリルマレイン酸塩 (日局) を2.5mg含有する。
添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、炭酸水素Na、アルファー化デンプン、ステアリン酸Mgを含有する。
スパシオール錠 5mg は1錠中にエナラプリルマレイン酸塩 (日局) を5mg含有する。
スパシオール錠 10mg は1錠中にエナラプリルマレイン酸塩 (日局) を10mg含有する。
添加物としてそれぞれに、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、炭酸水素Na、アルファー化デンプン、ステアリン酸Mg、三酸化鉄、黄色三酸化鉄を含有する。

販売名	外 形			色 調 剤 形	識別コード
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)		
スパシオール錠 2.5mg				白色素錠	Tu SA
スパシオール錠 5mg				うすい桃色素錠 (割線入り)	Tu-SA 05
スパシオール錠 10mg				うすい桃色素錠 (割線入り)	Tu-SA 10

【 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)

(4) 高血圧症の場合

本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

ア) 重症の高血圧症患者

イ) 血液透析中の患者

ウ) 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）

エ) 嚴重な減塩療法中の患者

(5) 慢性心不全（軽症～中等症）の場合

○ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。

○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない（使用経験が少ない）。

○初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。

ア) 腎障害のある患者

イ) 利尿剤投与中の患者

ウ) 嚴重な減塩療法中の患者

(6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

(7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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エーシスの施行： リポソーパー® 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蓄積が起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（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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。
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おると考えられている。
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。
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
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。

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) 肺炎：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。

(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、痒痒、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、インポテンシ、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考えられている (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

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。)

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

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を発現したとの報告がある。

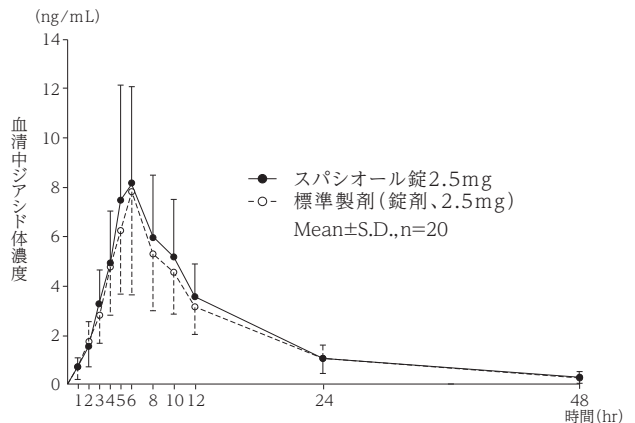
**【薬物動態】

生物学的同等性試験

スパシオール錠 2.5mg 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 2.5mg) を健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中活性代謝物 (ジアシド体) 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (Cmax、AUC) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80) ~ 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。¹⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
スパシオール錠 2.5mg	98.85 ± 40.53	9.19 ± 5.15	6.2 ± 1.2	10.8 ± 3.3
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	91.19 ± 31.26	8.01 ± 4.09	6.1 ± 1.0	10.2 ± 4.0

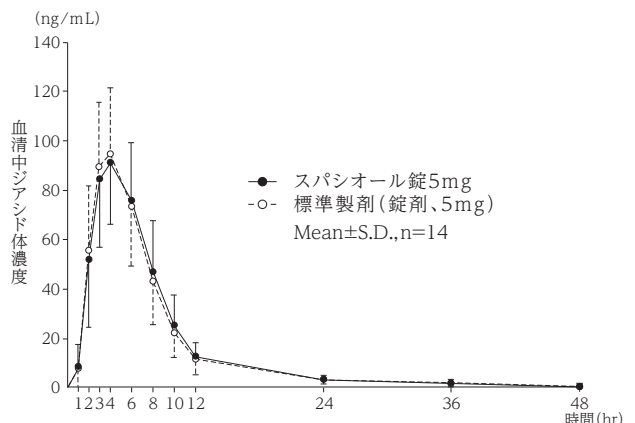
(Mean ± S.D., n=20)



スパシオール錠 5mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠 (エナラプリルマレイン酸塩 10mg) を健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中活性代謝物 (ジアシド体) 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (Cmax、AUC) について分散分析に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⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
スパシオール錠 5mg	710.7 ± 224.3	92.79 ± 24.61	3.9 ± 0.8	10.7 ± 12.4
標準製剤 (錠剤、5mg)	706.6 ± 222.8	96.31 ± 26.81	3.5 ± 0.5	12.8 ± 13.4

(Mean ± S.D., n=14)



血清中濃度並びに 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。

スパシオール錠 10mg 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、スパシオール錠 5mg 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⁾

溶出挙動

スパシオール錠 2.5mg、スパシオール錠 5mg 及びスパシオール錠 10mg は、日本薬局方医薬品各条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。²⁾

【 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)

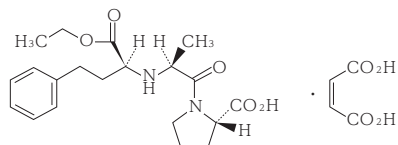
化学名：(2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino] propanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅ · C₄H₄O₄

分子量：492.52

融点：約 145℃ (分解)

構造式：



性状：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。

**【 取扱い上の注意 】

安定性試験

スパシオール錠 2.5mg / 錠 5mg

長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、3 年間) の結果、スパシオール錠 2.5mg 及びスパシオール錠 5mg 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。³⁾

スパシオール錠 10mg

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、スパシオール錠 10mg 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⁾

**【 包装 】

スパシオール錠 2.5mg : 100 錠 (PTP)

スパシオール錠 5mg : 100 錠 (PTP) 1,000 錠 (PTP)

スパシオール錠 10mg : 100 錠 (PTP)

**【 主要文献 】

- 1) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性試験
- 2) 辰巳化学株式会社：溶出試験
- 3) 辰巳化学株式会社：安定性試験
- 4) 辰巳化学株式会社：安定性試験

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

辰巳化学株式会社 薬事・学術課

〒 921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地

TEL 076-247-2132

FAX 076-247-5740



製造販売元
辰巳化学株式会社
金沢市久安 3 丁目 406 番地