



**2015年3月改訂(第14版)
*2014年11月改訂

持続性ACE阻害剤

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 4 4

日本薬局方 アラセプリル錠

J・P Alacepril Tablets

処方箋医薬品(注意-医師等の
処方箋により使用すること)

** アラセプリル錠 12.5mg「日新」
** アラセプリル錠 25mg「日新」
** アラセプリル錠 50mg「日新」

貯法: 気密容器・室温保存
使用期限: 3年(容器又は外箱に記載)

	12.5mg	25mg	50mg
**承認番号	22600AMX00603	22600AMX00818	22600AMX00604
**薬価収載	2015年6月		
**販売開始			

【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[ショックを起こすことがある。](「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[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)
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)

【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) 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) 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及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) 厳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、自動車の運転等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)

**【組成・性状】

販売名	アラセプリル錠 12.5mg「日新」	アラセプリル錠 25mg「日新」	アラセプリル錠 50mg「日新」
有効成分・含量(1錠中)	日本薬局方アラセプリル12.5mg	日本薬局方アラセプリル25mg	日本薬局方アラセプリル50mg
添加物	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
性状	白色の片面割線入り素錠	白色の素錠	
外形			
大きさ	錠径: 6.0mm 錠厚: 2.2mm 重量: 80mg	錠径: 7.0mm 錠厚: 2.1mm 重量: 100mg	錠径: 8.0mm 錠厚: 3.6mm 重量: 200mg
識別コード	NS 553	NS 214	NS 213

【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、投与量を減らすか又は投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。

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(リポソーパー [®] 、セレンソープ [®])、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T R [®])又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レーシスの施行	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、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톤 トリウムテレン 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来し、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。	
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ため、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来す。
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、エナラプリルマレイン酸塩、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。
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、気道の確保等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、減量又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、急性腎不全、肺炎：他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル又はエナラプリルマレイン酸塩)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上昇、クレアチニン上昇、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)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、Al-P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、減量又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、減量又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) 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)。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

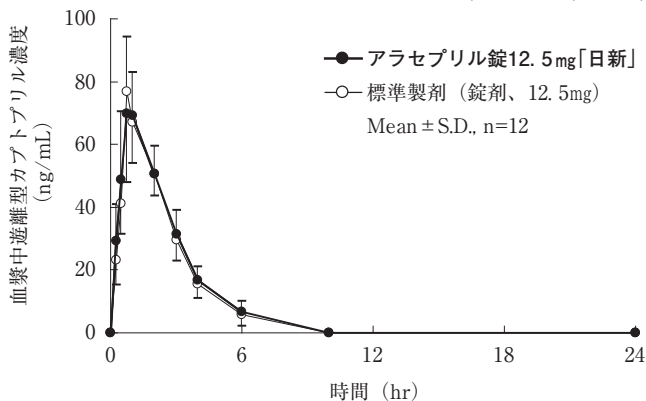
** 1. 生物学的同等性試験¹⁾

(1) アラセプリル錠12.5mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(アラセプリルとして25mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して活性代謝物カプトプリル(遊離型カプトプリル及び総カプトプリル)の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

1) 血漿中遊離型カプトプリル

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アラセプリル錠 12.5mg「日新」	207.62 ± 33.86	79.08 ± 15.20	0.85 ± 0.13	1.45 ± 0.27
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	198.13 ± 34.52	78.56 ± 14.36	0.79 ± 0.10	1.36 ± 0.29

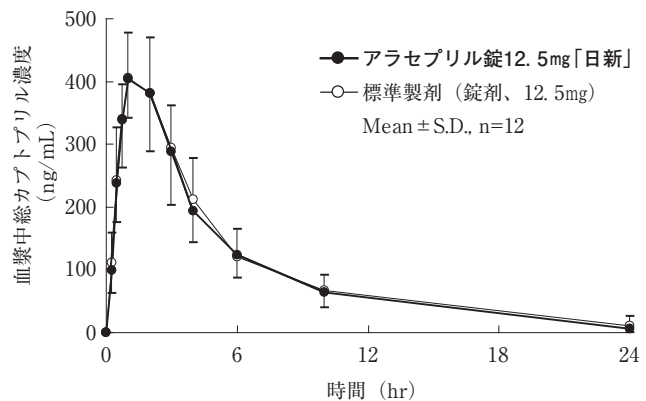
(Mean ± S.D., n = 12)



2) 血漿中総カプトプリル

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アラセプリル錠 12.5mg「日新」	2366.57 ± 505.49	447.73 ± 43.21	1.35 ± 0.58	4.82 ± 2.65
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	2453.05 ± 489.26	438.60 ± 74.77	1.40 ± 0.54	5.67 ± 4.26

(Mean ± S.D., n = 12)

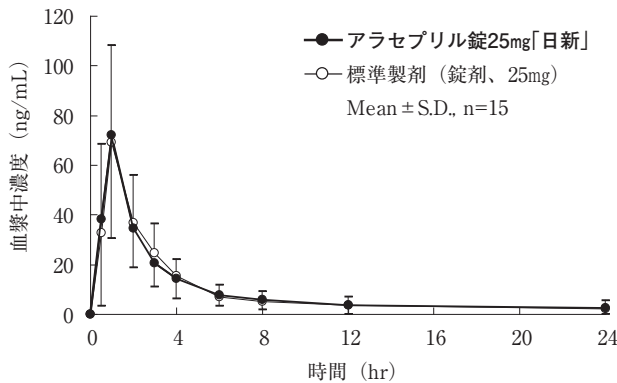


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) アラセプリル錠25mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アラセプリルとして25mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して活性代謝物カプトプリルの血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アラセプリル錠 25mg「日新」	229.11 ± 69.00	73.64 ± 34.32	1.13 ± 0.61	5.44 ± 4.33
標準製剤 (錠剤、25mg)	227.47 ± 73.09	72.99 ± 35.99	1.27 ± 0.68	5.09 ± 4.00

(Mean ± S.D., n = 15)



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。

(3) アラセプリル錠50mg「日新」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、アラセプリル錠25mg「日新」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。

** 2. 溶出挙動¹⁾

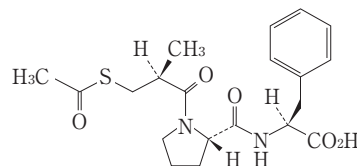
アラセプリル錠12.5mg「日新」、アラセプリル錠25mg「日新」及びアラセプリル錠50mg「日新」は、それぞれ日本薬局方医薬品各条に定められたアラセプリル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理²⁾】

アラセプリルは生理活性を持たないアンジオテンシン I から強力な昇圧活性を有するアンジオテンシン II への変換を阻害することにより、血圧降下作用を示す。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と共に、副作用である咳にも関与すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：アラセプリル (Alacepril)
 化学名：(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-3-(Acetylsulfonyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine-2-carbonyl]amino-3-phenylpropanoic acid
 分子式：C₂₀H₂₆N₂O₅S
 分子量：406.50
 構造式：



性状：本品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。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：153~157℃

【取扱い上の注意】

**安定性試験³⁾

アラセプリル錠12.5mg「日新」及びアラセプリル錠25mg「日新」は、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、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

アラセプリル錠50mg「日新」は、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、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

**【包装】

アラセプリル錠12.5mg「日新」

(PTP包装) 100錠

アラセプリル錠25mg「日新」

(PTP包装) 100錠 500錠

(バラ包装) 500錠

アラセプリル錠50mg「日新」

(PTP包装) 100錠

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書, C-311, 廣川書店 (2011)
- 3) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin. co. jp

製造販売元

 **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号