

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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 リシノプリル錠

リシノプリル錠5mg「サワイ」 リシノプリル錠10mg「サワイ」 リシノプリル錠20mg「サワイ」

LISINOPRIL

剤形	錠5mg：割線入り蝶形素錠 錠10mg：割線入り素錠 錠20mg：割線入り素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠5mg：1錠中日局リシノプリル水和物5.45mg(無水物として5mg)含有 錠10mg：1錠中日局リシノプリル水和物10.9mg(無水物として10mg)含有 錠20mg：1錠中日局リシノプリル水和物21.8mg(無水物として20mg)含有
一般名	和名：リシノプリル水和物 洋名：Lisinopril Hydrate
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：2013年12月27日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2014年6月20日(販売名変更) 発売年月日：2009年11月27日(錠5mg/錠20mg) 2000年7月7日(錠10mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF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か審査・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. IF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、添付文書で赤枠・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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	21
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	23
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	27
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	27
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	27
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	28
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	28
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	28
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	29
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	29
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	31
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	31
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	31
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	31
11. 力価	13	7. 容器の材質	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	9. 国際誕生年月日	32
14. その他	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日	32
1. 効能又は効果	14	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	33
2. 用法及び用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	33
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	16. 各種コード	33
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	33
VII. 薬物動態に関する項目	17	XI. 文献	34
1. 血中濃度の推移・測定法	17	1. 引用文献	34
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の参考文献	34
3. 吸収	18	XII. 参考資料	35
4. 分布	18	1. 主な外国での発売状況	35
5. 代謝	19	2. 海外における臨床支援情報	35
6. 排泄	19	XIII. 備考	35
7. トランスポーターに関する情報	20	その他の関連資料	35
8. 透析等による除去率	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リシノプリル錠 5 mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」は、日局リシノプリル水和物を含有する持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。

リシノプリルは1日1回投与のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤で、高血圧症、慢性心不全に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[錠20mg]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	ロコプール錠5 (旧販売名)	ロコプール錠10 (旧販売名)	ロコプール錠20 (旧販売名)
承認申請に際し 準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号	昭和55年5月30日 薬発第698号	平成17年3月31日 薬食発第0331015号
承認	2009年7月	2000年3月	2009年7月
上市	2009年11月	2000年7月	2009年11月

2002年9月に、「慢性心不全(軽症～中等症)」の効能・効果が追加承認された。また、2012年9月に高血圧症における6歳以上の小児での0.07mg/kg、1日1回経口投与の用法・用量が追加承認された。(X. -12. 参照)

ロコプール錠5/錠20(旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2014年6月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『リシノプリル錠5mg「サワイ」』、『リシノプリル錠10mg「サワイ」』及び『リシノプリル錠20mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) アンジオテンシン変換酵素阻害薬。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。¹⁾
- 2) 1日1回投与の長時間作用型のACE阻害剤である。²⁾
- 3) 代謝による活性化を必要としない。³⁾
- 4) 降圧物質ブラジキニンの不活化を抑制し、降圧作用を強める。
- 5) 前負荷・後負荷を軽減し、心行動態を改善することにより抗心不全作用を示す。
- 6) 重大な副作用として、血管浮腫、急性腎障害、高カリウム血症、膵炎、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)、天疱瘡様症状、溶血性貧血、血小板減少、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

リシノプリル錠 5mg「サワイ」

リシノプリル錠 10mg「サワイ」

リシノプリル錠 20mg「サワイ」

2) 洋名

LISINOPRIL

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

リシノプリル水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

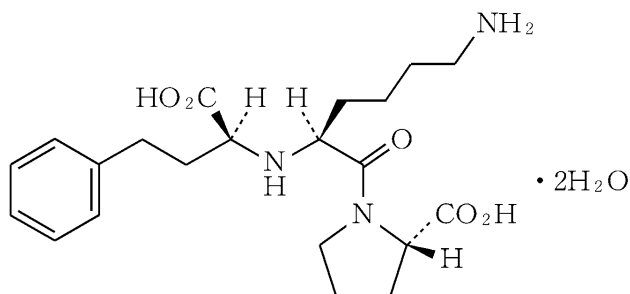
Lisinopril Hydrate (JAN)

Lisinopril (INN)

3) ステム

-pril : アンジオテンシン変換酵素阻害剤である血圧降下剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量 : 441.52

5. 化学名(命名法)
(2*S*)-1-((2*S*)-6-Amino-2-[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropylamino]hexanoyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid dihydrate(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
83915-83-7
76547-98-3 [無水物]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

2) 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品 1 gは水約20mL、メタノール約45mLに溶ける。¹⁾

溶解度(37°C)⁴⁾ : pH1.2 : 100.0mg/mL、pH4.0 : 62.5mg/mL、pH6.8 : 66.7mg/mL、水 : 58.8mg/mL

3) 吸湿性

水分 : 8.0~9.5% (0.3g、容量滴定法、逆滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約160°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 1.6(カルボキシ基、滴定法)、pKa₂ : 3.1(カルボキシ基、滴定法)、

pKa₃ : 7.6(アミノ基、滴定法)、pKa₄ : 10.7(アミノ基、滴定法)⁴⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -43.0~-47.0° (脱水物に換算したもの0.25g、pH6.4の0.25mol/L酢酸亜鉛緩衝液、25mL、100mm)

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (253nm、259nm、261nm、264nm、268nm) : 約4.21、4.62、4.14、3.58、3.07

[本品のメタノール溶液(1→1000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「リシノプリル水和物」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法










2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法
日局「リシノプリル水和物」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
リシノプリル錠 5mg「サワイ」	割線入り蝶形 素錠	 7.5×4.4	 約105	 2.3	白色
リシノプリル錠 10mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.0	 約125	 2.4	白色
リシノプリル錠 20mg「サワイ」	割線入り素錠	 8.0	 約220	 3.1	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局リシノプリル錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局リシノプリル錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

([錠5mg]水、60分：80%以上、[錠10mg]水、90分：80%以上、[錠20mg]水、90分：75%以上)

3) 識別コード

- リシノプリル錠5mg「サワイ」：SW 703
- リシノプリル錠10mg「サワイ」：SW 710
- リシノプリル錠20mg「サワイ」：SW 757

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- リシノプリル錠5mg「サワイ」
1錠中に日局リシノプリル水和物5.45mg(無水物として5mg)を含有する。
- リシノプリル錠10mg「サワイ」
1錠中に日局リシノプリル水和物10.9mg(無水物として10mg)を含有する。
- リシノプリル錠20mg「サワイ」
1錠中に日局リシノプリル水和物21.8mg(無水物として20mg)を含有する。

2) 添加物

●リシノプリル錠 5mg「サワイ」

添加物として、カルメロースCa、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール、リン酸水素Caを含有する。

●リシノプリル錠 10mg「サワイ」

添加物として、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、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。

●リシノプリル錠 20mg「サワイ」

添加物として、ショ糖脂肪酸エステル、トウモロコシデンプン、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。

3) その他

該当資料なし

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

●リシノプリル錠 5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁵⁾

リシノプリル錠 5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り蝶形素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	100.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁶⁾

リシノプリル錠 5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性状	白色の割線入り蝶形素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.2	6.0	6.9	7.5
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.4	99.0	100.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●リシノプリル錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁷⁾

リシノプリル錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.2	98.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁸⁾

リシノプリル錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.0	99.7

保存条件	イニシャル	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の割線入り素錠	変化なし
硬度(kg)	5.4	5.0
溶出試験	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.3

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●リシノプリル錠20mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁹⁾

リシノプリル錠20mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.4	98.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹⁰⁾

リシノプリル錠20mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、温度及び湿度の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	8.7	5.1	5.4	6.9
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.9	100.4	100.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)

該当資料なし

7. 溶出性

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。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●リシノプリル錠5mg「サワイ」¹¹⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成13年2月16日 医薬審発第99号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm：pH4.0>

標準製剤の平均溶出率が60%(5分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が60% (5分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

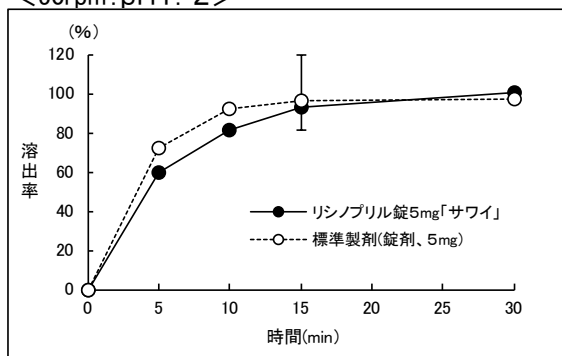
<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が60% (5分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

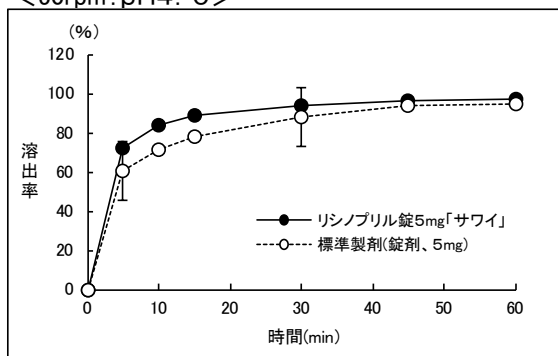
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

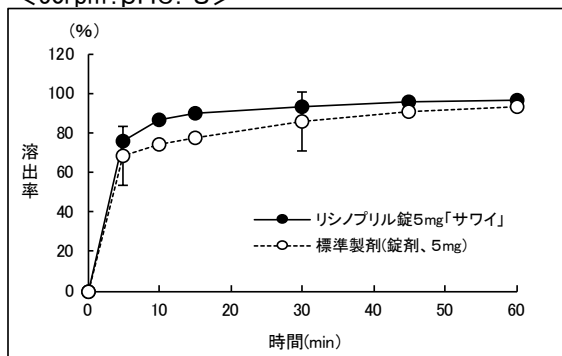
<50rpm : pH1. 2>



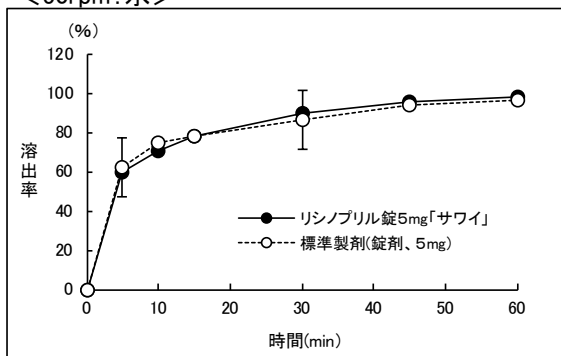
<50rpm : pH4. 0>



<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>



(I : 判定基準の適合範囲)

● リシノプリル錠10mg「サワイ」¹²⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成13年2月16日 医薬審発第99号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (5分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6. 8>

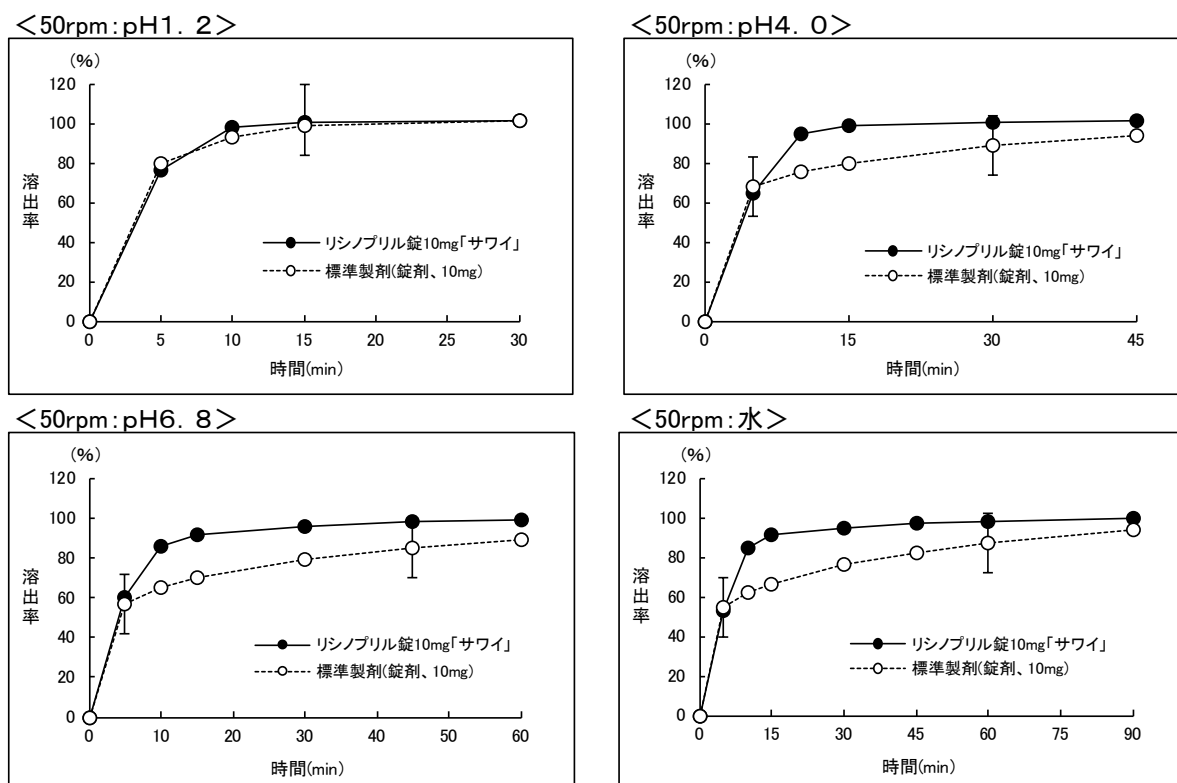
標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：水>

標準製剤の平均溶出率が40%（5分）及び85%（60分）付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)



([] : 判定基準の適合範囲)

● リシノプリル錠20mg「サワイ」¹³⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH5.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	リシノプリル錠20mg「サワイ」	
標準製剤	リシノプリル錠10mg「トーワ」(2錠)	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±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かった。

<50rpm：pH5.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±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かった。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±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かった。

<50rpm : 水>

f2関数の値が50以上であった。

最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±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かった。

<100rpm : pH5.0>

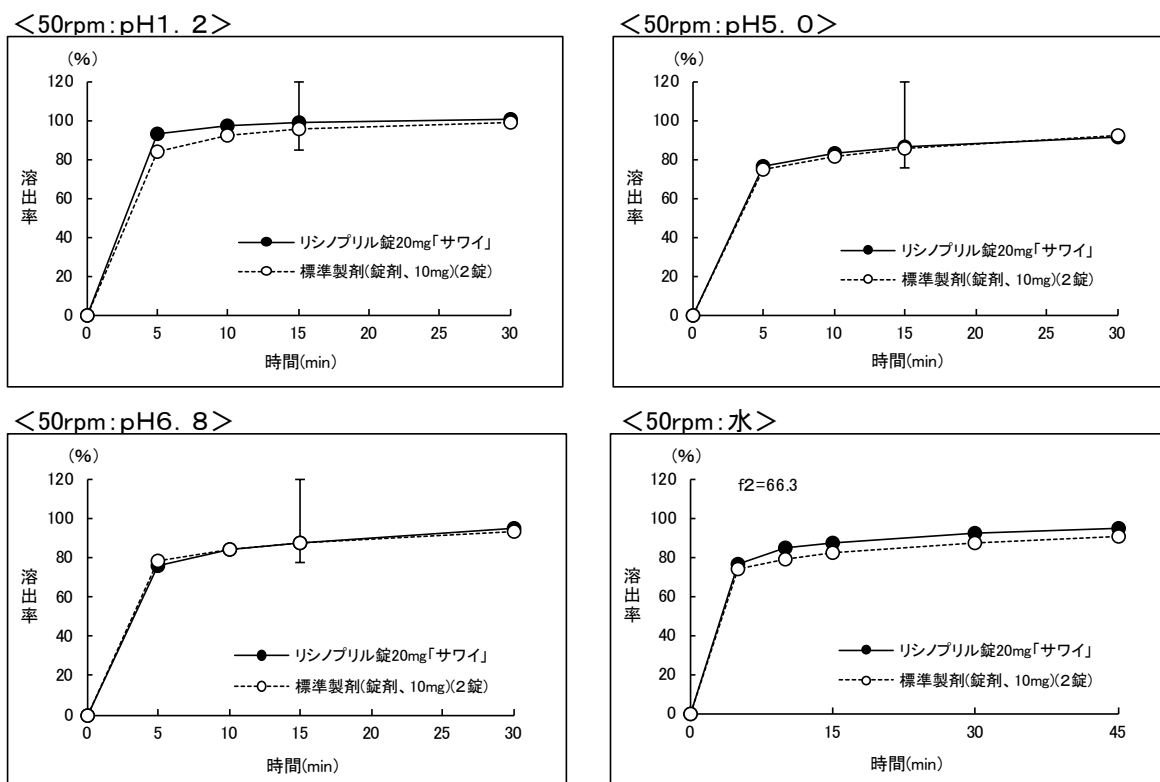
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

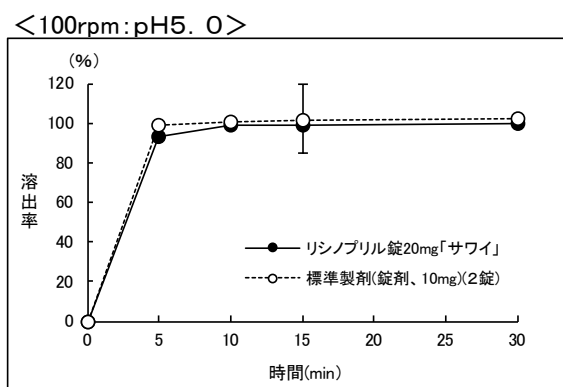
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)





([] : 判定基準の適合範囲)

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「リシノプリル錠」の確認試験に準ずる。(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「リシノプリル錠」の定量法に準ずる。(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
 該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし
14. その他
 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 高血圧症
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、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mg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。
ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。
通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/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、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。
通常、成人にはリシノプリル(無水物)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。
ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mg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) クレアチンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、若しくは投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。〔排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。〔慎重投与〕の項参照〕
- 2) 6歳以上の小児に投与する場合には1日20mgを超えないこと。

3. 臨床成績

リシノプリル製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

●高血圧

利尿薬を投与していない438人の軽度から中等度の高血圧患者において、1日1回の処方計画を用いた2つの用量反応試験を実施した。投与から24時間後に血圧を測定した。何人かの患者において5mgでリシノプリルの降圧作用が認められた。しかし、いずれの試験においても、血圧低下はすぐに起こり、リシノプリル10、20、80mg投与の患者の方が大きく低下した。¹⁴⁾

注)本剤の高血圧症に対して承認された用法・用量は10～20mg 1日1回である。

●心不全

2つのプラセボ対照の12週間の臨床試験において、ジギタリスおよび利尿剤への補助治療としてのリシノプリルがうっ血性心不全が原因である次の症候および症状を改善した。浮腫、ラ音、発作性夜間呼吸困難、および頸静脈拡張。¹⁴⁾

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

該当しない

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……………

ACE阻害薬：アラセプリル、カプトプリル等

2. 薬理作用……………

リシノプリルの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

主としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)と結合してその作用を阻害することにより強力な生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制し、降圧作用を示す。同時に降圧物質ブラジキニンの不活化を抑制し降圧作用を強める。

また、前負荷・後負荷を軽減し、心行動態を改善することにより抗心不全作用を示す。

2) 薬効を裏付ける試験成績

ほとんどの患者の試験で、降圧作用の開始は各用量のリシノプリルを経口投与した後1時間で見られ、6時間までに血圧低下が最大に達した。推奨される1日1回の用量を投与した24時間後でも降圧作用が観察された。¹⁴⁾

3) 作用発現時間・持続時間

VI. -2. -2) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

リシノプリル製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●リシノプリル錠10mg「サワイ」¹⁵⁾

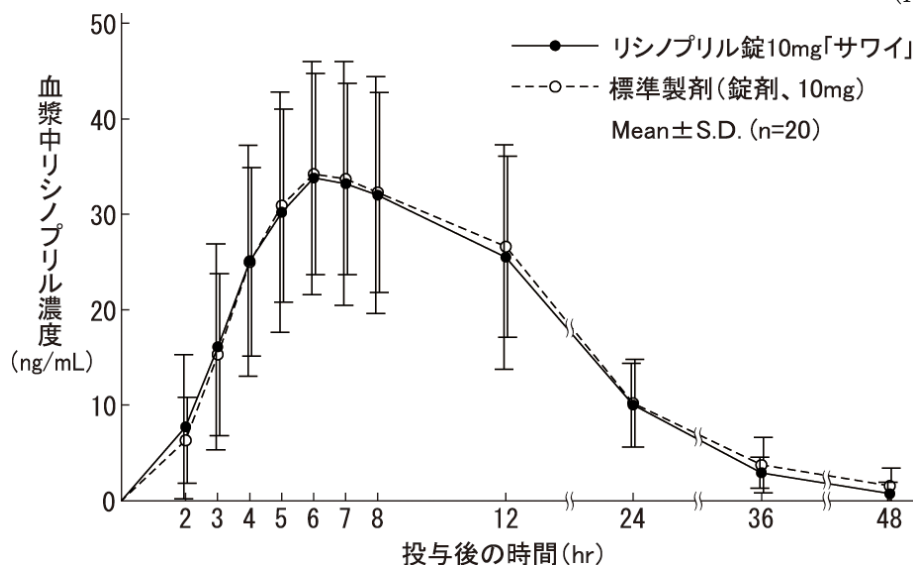
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、2、3、4、5、6、7、8、12、24、36、48hr
休薬期間	2週間
測定方法	酵素阻害法

リシノプリル錠10mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(リシノプリル水和物として10.9mg(無水物として10mg))空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中リシノプリル濃度を測定した。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、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)
リシノプリル錠10mg「サワイ」	36.9±13.5	6.4±1.1	8.8±1.6	593.6±236.9
標準製剤(錠剤、10mg)	37.2±11.0	7.0±1.6	9.8±3.4	617.8±221.7

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

20%以上¹⁾

4) 消失速度定数

リシノプリル錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(リシノプリル水和物を10.9mg(無水物として10mg))空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁵⁾

$0.081 \pm 0.015 \text{hr}^{-1}$

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

約10%¹⁾

3. 吸収

内服リシノプリルの吸収は緩徐である。¹⁶⁾

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

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。

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

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

ヒトではほとんど代謝を受けない。¹⁾

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

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主として未変化体が尿中に排泄される。¹⁾

2) 排泄率

72時間までの累積尿中排泄率は21~27%であるが、投与量の約0.6%に相当する代謝物2-(N-アセチルアミノ)-4-フェニル酪酸が尿中に排泄される。¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

3) 排泄速度

VII. -6. -2) 参照

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.....

血液透析により除去される。

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) サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物を投与中の患者又は投与中止から36時間以内の患者(「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)]
- 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[アナフィラキシーを発現することがある。(「相互作用」の項参照)]
- 6) 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)
- 7) アリスキレンフマル酸塩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」及び「相互作用」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. -2. 参照

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[過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある。]
- 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) 高血圧症及び慢性心不全(軽症～中等症) 共通

- (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) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、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フマル酸塩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) 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。
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

2) 高血圧症の場合

- (1) 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の投与を開始した患者)(「相互作用」の項参照)
 - ④ 厳重な減塩療法中の患者
- (2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては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。

3) 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(「相互作用」の項参照)
 - ③ 厳重な減塩療法中の患者
 - ④ 低ナトリウム血症の患者
 - ⑤ 低血圧の患者
 - ⑥ 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者
- (4) カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン等)、カリウム補給剤を併用すると血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- (5) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者では過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがあるので観察を十分に行うこと。

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
サクビト ril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。左記薬剤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、本剤投与終了後に左記薬剤を投与する場合は、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を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
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の施行 リポソーバー® イムソーバTR® セルソーバ®	臨床症状：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。	機序：陰性に荷電した吸着材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®	臨床症状：血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫)、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、チアノーゼ等のアナフィラキシーを発現することがある。	機序：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、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。
アリスキレンフマル酸塩 (ラジレス)	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を発現するリスクが増加することがある。	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。 危険因子：アリスキレンフマル酸塩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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 スピロラクトン トリアムテレン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム	臨床症状:血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法:血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	機序:ACE阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことから ACE阻害薬との併用により、カリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。 危険因子:腎機能障害のある患者、糖尿病の患者
利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロチアジド 等	臨床症状:利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。 措置方法:少量から開始するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	機序:利尿剤の治療を受けている患者ではナトリウム利尿により血漿レニン活性の亢進がみられ、ACE阻害薬の投与により急激な降圧を来すことがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	臨床症状:リチウム中毒(錯乱、振戦、消化器愁訴等)があらわれることがある。 措置方法:併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	機序:リチウムの近位尿細管での再吸収はナトリウムと競合するため、ACE阻害薬のナトリウム排泄増加作用によるナトリウム欠乏によりリチウムの再吸収が促進されリチウム貯留を来すことがある。
アリスキレンフマル酸塩	臨床症状: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。 措置方法: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フマル酸塩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。	機序: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	臨床症状: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。 措置方法:腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	機序: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
非ステロイド性消炎鎮痛剤	臨床症状：本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	機序：プロスタグランジンの合成阻害作用により本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	臨床症状：腎機能を悪化させるおそれがある。	機序：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。
カリジノゲナーゼ製剤	臨床症状：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。	機序：ACE阻害薬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、キニンが増加し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

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

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。
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) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **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。
- (4) **腭炎**：腭炎があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **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)、天疱瘡様症状**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、天疱瘡様症状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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) **溶血性貧血、血小板減少**：溶血性貧血、血小板減少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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。
- (8) **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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) その他の副作用

2) その他の副作用		頻度不明
肝	臓 ^{注1)}	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇等
腎	臓 ^{注2)}	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿量減少
血	液 ^{注2)}	貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、白血球減少、好酸球増多、血小板減少
皮	膚 ^{注2)}	発疹、そう痒、光線過敏症等
呼	吸器	咳嗽、咽頭部刺激感・不快感、気管支喘息の誘発、嘔声、鼻炎、副鼻腔炎
精	神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重、傾眠、抑うつ等の気分変調、しびれ、錯乱、睡眠障害(不眠等)、感覚異常(刺痛、灼熱感等)等
循	環器	過度の血圧低下、動悸、起立性低血圧、胸部不快感、頻脈、失神等
消	化器	胃痛、胃不快感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛等
そ	の他	血清カリウム値上昇 ^{注2)} (特に重篤な腎機能障害のある患者)、尿酸上昇、血清ナトリウム値低下、CK(CPK)上昇、ほてり、倦怠感及び脱力感、口渇、味覚異常、脱毛、勃起障害、発汗、低血糖等

注1) 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。
 注2) 症状(異常)が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

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
- 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。]

副作用

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。
 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) その他の副作用

		頻度不明
皮	膚 ^{注2)}	発疹、そう痒、光線過敏症等

注2) 症状(異常)が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

その他の注意

2)他のアンジオテンシン変換酵素阻害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。

9. 高齢者への投与

- 1)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)ので、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。
- 2)慢性心不全患者の場合は、2.5mgから投与を開始することが望ましい。
- 3)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。

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)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。]

11. 小児等への投与

- 1)低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 2)糸球体ろ過量が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(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- 1)徴候、症状：過量投与時にみられる主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。
- 2)処置：通常、生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行い血圧を維持すること。また、本剤は血液透析により除去される。[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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

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) 他のアンジオテンシン変換酵素阻害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

IX. 非臨床試験に関する項目

リシノプリルの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

LD₅₀ (mg/kg)¹⁷⁾

動物種	性	経口	皮下注	静注
マウス	♂♀	9,100 以上	9,100 以上	5,500 以上
ラット	♂♀	8,500 以上	8,500 以上	5,200 以上
イヌ	♂♀	6,000 以上	—	—

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)：3 mg/kg/日(13週) 主な所見としてBUNの上昇、尿細管の好塩基性変化などが見られた。¹⁷⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)：5 mg/kg/日(1年) 主な所見としてBUNの上昇、尿細管の好塩基性変化などが見られた。¹⁷⁾

3) 生殖発生毒性試験

最大300mg/kg/日を投与の雄および雌のラットの生殖機能に有害作用はなかった。¹⁴⁾

4) その他の特殊毒性

1) 発がん性試験

雄および雌のラットに90mg/kg/日までの用量で105週間投与した場合、腫瘍形成作用の証拠はなかった。¹⁴⁾

マウス(雄および雌)に135mg/kg/日までの用量で92週間投与した場合、発がん性の証拠はなかった。¹⁴⁾

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 変異原性試験

リシノプリルは微生物を用いたエームズ変異原性試験においては、代謝活性の有無にかかわらず、変異原性がなかった。¹⁴⁾

チャイニーズハムスターの肺の細胞を用いた突然変異試験においてもまた陰性であった。¹⁴⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- リシノプリル錠 5mg「サワイ」：100錠 (PTP)
- リシノプリル錠 10mg「サワイ」：100錠 (PTP)、500錠 (PTP)
- リシノプリル錠 20mg「サワイ」：100錠 (PTP)

7. 容器の材質

- リシノプリル錠 5mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

X. 管理的事項に関する項目

●リシノプリル錠10mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム

●リシノプリル錠20mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンセロハン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼストリル錠5/錠10/錠20

ロンゲス錠5mg/錠10mg/錠20mg

同効薬：ACE阻害薬：アラセプリル、カプトプリル等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●リシノプリル錠5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2013年12月27日(販売名変更)、承認番号：22500AMX01970000

ロコプール錠5(旧販売名)

製造販売承認年月日：2009年7月13日、承認番号：22100AMX02150000

●リシノプリル錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2013年12月27日(販売名変更)、承認番号：22500AMX01971000

ロコプール錠10(旧販売名)

製造販売承認年月日：2000年3月13日、承認番号：21200AMZ00265000

●リシノプリル錠20mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2013年12月27日(販売名変更)、承認番号：22500AMX01972000

ロコプール錠20(旧販売名)

製造販売承認年月日：2009年7月13日、承認番号：22100AMX02026000

11. 薬価基準収載年月日

●リシノプリル錠5mg「サワイ」：2014年6月20日(販売名変更)

ロコプール錠5(旧販売名)：2009年11月13日 経過措置期間終了：2015年3月31日

●リシノプリル錠10mg「サワイ」：2014年6月20日(販売名変更)

ロコプール錠10(旧販売名)：2000年7月7日 経過措置期間終了：2015年3月31日

●リシノプリル錠20mg「サワイ」：2014年6月20日(販売名変更)

ロコプール錠20(旧販売名)：2009年11月13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

●ロコプール錠10(旧販売名)

承認年月日：2002年9月12日

効能・効果内容：「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)」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

●ロコプール錠5/錠10/錠20(旧販売名)

承認年月日：2012年9月7日

用法・用量内容：6歳以上の小児における0.07mg/kgの1日1回経口投与の用法・用量を追加した。

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、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
リシノプリル錠5mg「サワイ」	119660301	2144006F1014	621966002
リシノプリル錠10mg「サワイ」	112464401	2144006F2169	621246401
リシノプリル錠20mg「サワイ」	119661001	2144006F3017	621966102

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十八改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021, C-6021 - C-6029.
- 2) 深井三郎, 今日の新薬-近代医薬品の変遷-, じほう, 1995, p. 235-237.
- 3) JAPAN DRUGS編集委員会編 JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 2062-2064.
- 4) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 10, 薬事日報社, 2001, p. 155.
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リシノプリル錠 5mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リシノプリル錠 5mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] リシノプリル錠 10mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リシノプリル錠 10mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リシノプリル錠 20mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リシノプリル錠 20mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リシノプリル錠 5mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リシノプリル錠 10mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リシノプリル錠 20mg「サワイ」
- 14) 社会薬学研究会監修, 処方医薬品情報事典 PDR日本語編纂版, 産業調査会 事典出版センター, 1999, p. 351-361.
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リシノプリル錠 10mg「サワイ」
- 16) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 930.
- 17) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 568.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

