

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

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

ロンゲス[®]錠5mg

ロンゲス[®]錠10mg

ロンゲス[®]錠20mg

Longes[®] Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ロンゲス錠 5 mg : 1 錠中 リシノプリル水和物 5.45mg (無水物として 5mg に相当) ロンゲス錠 10 mg : 1 錠中 リシノプリル水和物 10.9mg (無水物として 10mg に相当) ロンゲス錠 20 mg : 1 錠中 リシノプリル水和物 21.8mg (無水物として 20mg に相当)
一般名	和名：リシノプリル水和物 (JAN) 洋名：Lisinopril Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1991年6月28日 薬価基準収載年月日：1991年8月23日 販売開始年月日：1991年8月23日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	14
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	15
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	15
3. 製品の製剤学的特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	23
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	23
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	28
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	30
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	30
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	32
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	32
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 透析等による除去率	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	10. 特定の背景を有する患者	33
IV. 製剤に関する項目	8	11. その他	34
1. 剤形	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	35
2. 製剤の組成	9	1. 警告内容とその理由	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	2. 禁忌内容とその理由	35
4. 力価	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	36
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	5. 重要な基本的注意とその理由	36
9. 溶出性	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
10. 容器・包装	13	7. 相互作用	40
11. 別途提供される資材類	13	8. 副作用	44
12. その他	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
V. 治療に関する項目	14	10. 過量投与	58
1. 効能又は効果	14	11. 適用上の注意	58
2. 効能又は効果に関連する注意	14	12. その他の注意	58

IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験.....	59
2. 毒性試験.....	60
X. 管理的事項に関する項目	63
1. 規制区分.....	63
2. 有効期間.....	63
3. 包装状態での貯法.....	63
4. 取扱い上の注意.....	63
5. 患者向け資材.....	63
6. 同一成分・同効薬.....	63
7. 国際誕生年月日.....	63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	64
9. 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.....	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	64
11. 再審査期間.....	65
12. 投薬期間制限に関する情報.....	65
13. 各種コード.....	65
14. 保険給付上の注意.....	65
X I. 文献	66
1. 引用文献.....	66
2. その他の参考文献.....	67
X II. 参考資料	68
1. 主な外国での発売状況.....	68
2. 海外における臨床支援情報.....	68
X III. 備考	69
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	69
2. その他の関連資料.....	69

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロンゲス錠の有効成分であるリシノプリルは、米国メルク・シャープ・アンド・ドーム社(以下、米国メルク社と略す。)研究所において 1970 年代の後半に合成され、英国インペリアル・ケミカル・インダストリー PLC 社[英国 ICI 社(現英国アストラゼネカ社)]と共同開発されたアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme ; 以下、ACE と略す。)阻害薬であり、ACE を阻害することによりアンジオテンシンⅡの生成を抑制し、降圧作用を示す。本邦では、1983 年から基礎的検討を開始し、高血圧症に対して有用性が確認され、1991 年 6 月 28 日に承認を得て発売に至った。本剤で 14060 例の使用成績調査を実施し、1997 年 9 月に再審査承認申請を行った結果、1999 年 3 月 3 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、1988 年から本剤の慢性心不全に対する臨床試験を開始し、臨床的有用性が確認され、1995 年 6 月 30 日に「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慢性心不全(軽症～中等症)」が効能・効果として追加承認された。本剤で 3879 例の使用成績調査を実施し、1999 年 9 月に再審査承認申請を行った結果、2002 年 3 月 18 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。日本小児腎臓病学会から厚生労働省に対して適応追加の要望書が提出されたことを受け、厚生労働省が発出した開発要請(平成 22 年 5 月 21 日)に基づき公知申請(製造販売承認事項一部変更承認申請)を行い、2012 年 6 月 22 日に高血圧症における 6 歳以上の小児に対する「用法・用量」が追加承認された。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2018 年 4 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 高血圧症患者では 1 日 1 回投与で 24 時間にわたり血圧がコントロールできる。(「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項、「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) 慢性心不全^注患者の左室に対する前負荷と後負荷を軽減し、血行動態を改善した。(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 慢性心不全^注患者の自覚症状(呼吸困難、易疲労感等)、身体所見(肺うっ血所見、浮腫等)を改善した。(「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)
- (4) 代謝を必要としない活性体である。(「VII.6. 代謝」の項参照)
- (5) 高血圧症患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例 21635 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1416 例(6.54%)に認められた。
慢性心不全患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例 3825 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 715 例(18.69%)に認められた。(「VIII.8. 副作用」の項参照)

(6) 重大な副作用：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) があらわれることがある。(「VIII.8. 副作用」の項参照)

注：本剤の効能・効果はジギタリス製剤、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慢性心不全(軽症～中等症)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロンゲス®錠 5mg
ロンゲス®錠 10mg
ロンゲス®錠 20mg

(2) 洋名

Longes® Tablets

(3) 名称の由来

一般名 Lisinopril の頭文字「L」及び既販の ACE 阻害薬中作用の持続が最も長いことをかけ合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リシノプリル水和物(JAN)[日局]

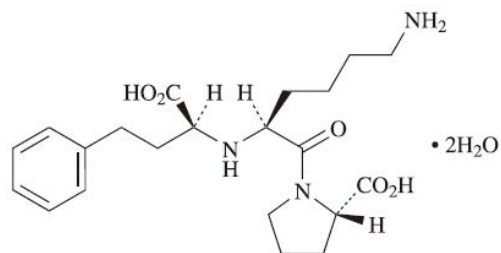
(2) 洋名(命名法)

Lisinopril Hydrate (JAN)、Lisinopril (INN、USAN)

(3) ステム(s t e m)

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：-pril

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)又は本質

(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

治験成分記号 : MK-521、MK-0521、L-154826、ICI209000、ICI209K

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

表Ⅲ-1 溶解性¹⁾

(測定温度：20 ± 5℃)

溶 媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
水	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(95)	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

※：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

リシノプリルを 25℃、0～100%RH の条件下で、重量測定により吸湿量の変化を検討した結果、0%RH では減量が認められ、100%RH では増量が認められたが、10～90%RH では重量の変化はほとんど認められず、リシノプリルに吸湿性はないと考えられる。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 160℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

リシノプリルは、2 個のカルボキシル基と 2 個のアミノ基に由来する酸塩基解離平衡を示す化合物である。前者の酸解離定数を pK_{a1} 及び pK_{a2} 、後者を pK_{a3} 及び pK_{a4} として、滴定法により算出した pK_a は下記のとおりである。

$pK_{a1} = 1.6$ (プロリンのカルボキシル基)

$pK_{a2} = 3.1$ (フェニルプロピルのカルボキシル基)

$pK_{a3} = 7.6$ (リジンの α 位のアミノ基)

$pK_{a4} = 10.7$ (リジンの ϵ 位のアミノ基)

[中和滴定法]

(6) 分配係数

0.0004 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-43.0 ～ -47.0°

[脱水物換算、0.25 g、0.25 mol/L 酢酸亜鉛緩衝液(pH6.4)、25 mL、100 mm]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験、長期保存試験及び加速試験

試験項目：性状、確認試験、比旋光度、純度試験、水分、分解物の確認、含量

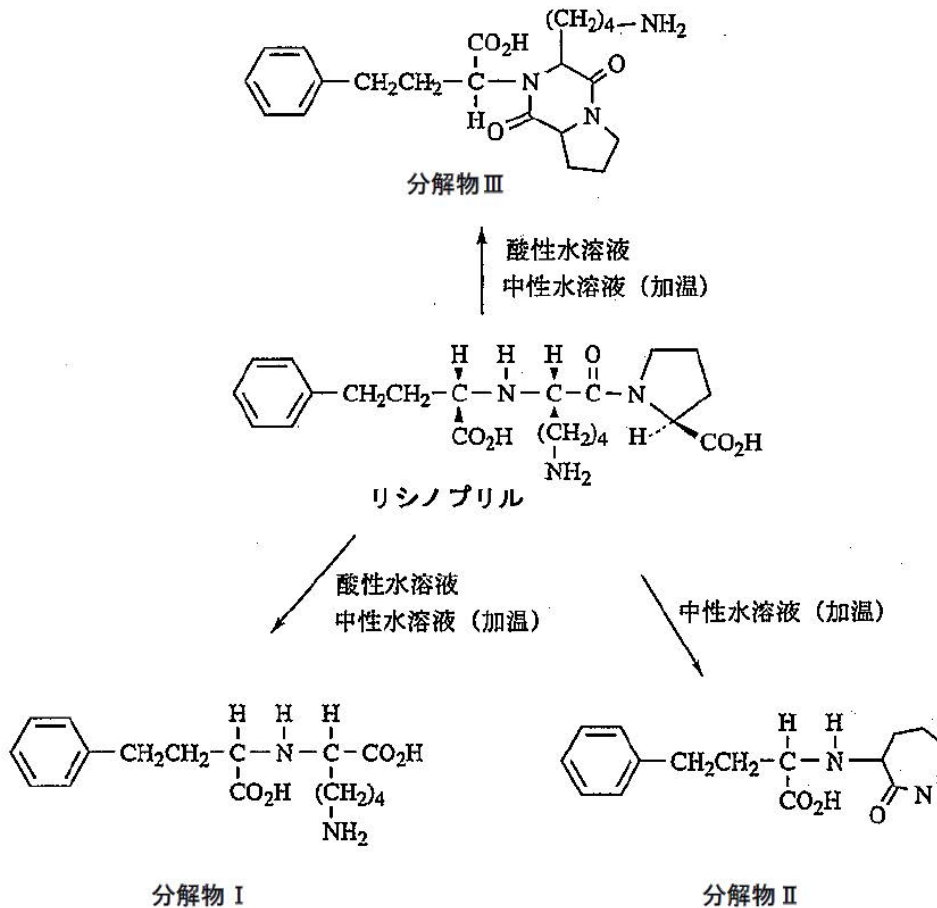
表Ⅲ-2 有効成分の安定性

(3 ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)
苛酷試験	50℃、遮光	ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	変化なし	100.0
	25℃、90%RH、遮光	ガラス瓶・開栓	6 ヶ月	変化なし	100.5
	20℃、 白色光 (10000 lx)	シャーレ	7 日	変化なし	100.6
長期保存試験	室温、散光	ガラス瓶・密栓	36 ヶ月	変化なし	100.0
加速試験	40℃、75%RH、遮光	ガラス瓶・開栓	6 ヶ月	変化なし	100.2

※：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；中和滴定法

(2) 強制分解による生成物



図Ⅲ-1 強制分解による生成物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日局「リシノプリル水和物」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長に同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)

参照スペクトルと同一波数に同様の強度の吸収を認める。

有効成分の定量法：日局「リシノプリル水和物」の定量法による。

滴定終点検出法(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目










1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	ロンゲス錠 5mg	ロンゲス錠 10mg	ロンゲス錠 20mg
剤形	割線のある白色の蝶形の素錠である。	割線のある白色の蝶形の素錠である。	割線のある淡黄色の蝶形の素錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	長径 約 7.5mm 短径 約 4.5mm 厚さ 約 2.4mm	長径 約 9.3mm 短径 約 5.6mm 厚さ 約 3.3mm	長径 約 9.3mm 短径 約 5.6mm 厚さ 約 3.5mm
質量	約 0.11g	約 0.21g	約 0.22g
識別コード (表/裏)	ロンゲス/5	ロンゲス/10	ロンゲス/20

(3) 識別コード

「表IV-1 製剤の外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

崩壊性 : 日局「崩壊試験法 (1) 即放性製剤」により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊時間 : 3 ~ 8 分以内

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-2 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ロンゲス錠 5mg	ロンゲス錠 10mg	ロンゲス錠 20mg
有効成分	1錠中、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。	1錠中、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。	1錠中、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。
添加剤	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物、分解物として 3 種の化合物が考えられる。

「図Ⅲ-1 強制分解による生成物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

ロンゲス錠の苛酷試験、長期保存試験を下記条件で行った。なお、これらの試験はすべて無包装で行った。この結果、加温によりわずかな含量低下はあるものの、初期値とほとんど変化を認めず安定であった。

ロンゲス錠は瓶包装又は PTP 包装で通常の保存条件では長期安定であると考えられる。

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、含量、分解物(薄層クロマトグラフィー)

表IV-3 製剤の安定性(5mg錠)

(3ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果			
				性状、確認試験	崩壊試験(分)	含量 ^{※1} (%)	分解物の確認
			初期値	白色の素錠 ^{※2} 全項目適合	3.7	99.2	異種スポットを認めない
苛酷試験	50℃ 遮光	ポリ瓶 開栓	2ヵ月	変化なし	3.4	98.3	—
			3ヵ月	変化なし	3.6	98.2	DKP体 ^{※3} のスポットを認める
	25℃ 90%RH 遮光	ポリ瓶 開栓	6ヵ月	変化なし	0.9	98.8	変化なし
	20℃ 白色光 (10000 lx)	シャーレ	7日	変化なし	3.4	99.3	変化なし
長期保存試験	室温 散光	ポリ瓶 開栓	18ヵ月	変化なし	3.5	99.0	—
			24ヵ月	変化なし	3.0	99.1	変化なし
			36ヵ月	変化なし	2.8	99.0	変化なし

※1. 表示含量に対する含量(%)

測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

※2. 割線のある白色の蝶形の素錠でごくわずかに特異なおいがあり、味はない。

1錠の重量は約0.11gである。

※3. リシノプリルの分解物、リシノプリルジケトピペラジン体の略

「図Ⅲ-1 強制分解による生成物」分解物Ⅲ参照

表IV-4 製剤の安定性(10mg錠)

(3ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果			
				性状、確認試験	崩壊試験(分)	含量 ^{※1} (%)	分解物の確認
			初期値	白色の素錠 ^{※2} 全項目適合	4.2	99.4	異種スポットを認めない
苛酷試験	50℃ 遮光	ポリ瓶 開栓	2ヵ月	変化なし	3.9	98.9	—
			3ヵ月	変化なし	3.4	98.5	DKP体 ^{※3} のスポットを認める
	25℃ 90%RH 遮光	ポリ瓶 開栓	6ヵ月	変化なし	1.1	99.2	変化なし
	20℃ 白色光 (10000 lx)	シャーレ	7日	変化なし	3.7	99.1	変化なし
長期保存試験	室温 散光	ポリ瓶 開栓	18ヵ月	変化なし	3.8	99.2	—
			24ヵ月	変化なし	3.2	99.0	変化なし
			36ヵ月	変化なし	3.4	99.1	変化なし

※1. 表示含量に対する含量(%)、測定法；HPLC

※2. 割線のある白色の蝶形の素錠でごくわずかに特異なおいがあり、味はない。

1錠の重量は約0.21gである。

※3. リシノプリルの分解物、リシノプリルジケトピペラジン体の略

「図Ⅲ-1 強制分解による生成物」分解物Ⅲ参照

表IV-5 製剤の安定性(20 mg 錠)

(3 ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果			
				性状、 確認試験	崩壊試験 (分)	含量 ^{※1} (%)	分解物の確認
苛酷試験	50℃ 遮光	ポリ瓶 開栓	初期値	淡黄色の素錠 ^{※2} 全項目適合	4.1	99.8	異種スポットを認めない
			2 ヶ月	変化なし	3.9	99.4	—
	25℃ 90%RH 遮光	ポリ瓶 開栓	3 ヶ月	変化なし	3.9	99.1	DKP 体 ^{※3} のスポットを認める
			6 ヶ月	変化なし	1.2	99.9	変化なし
20℃ 白色光 (10000 lx)	シャーレ	7 日	変化なし	3.9	99.4	変化なし	
長期保存 試験	室温 散光	ポリ瓶 開栓	18 ヶ月	変化なし	3.8	99.7	—
			24 ヶ月	変化なし	3.5	99.8	変化なし
			36 ヶ月	変化なし	3.8	99.9	変化なし

※1. 表示含量に対する含量(%), 測定法; HPLC

※2. 割線のある淡黄色の蝶形の素錠でごくわずかに特異なおいがあり、味はない。

1 錠の重量は約 0.22g である。

※3. リシノプリルの分解物、リシノプリルジケトピペラジン体の略
「図Ⅲ-1 強制分解による生成物」分解物Ⅲ参照

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(錠 5 mg の 60 分間の溶出率は 80%以上、錠 10 mg の 90 分間の溶出率は 80%以上、錠 20 mg の 90 分間の溶出率は 75%以上である)。

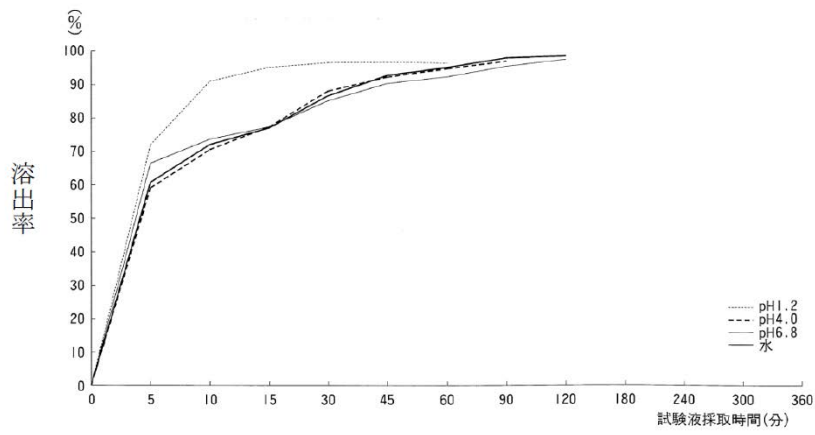
[参考]品質再評価時の溶出試験結果²⁾

回転数: 50 rpm

試験液: 水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

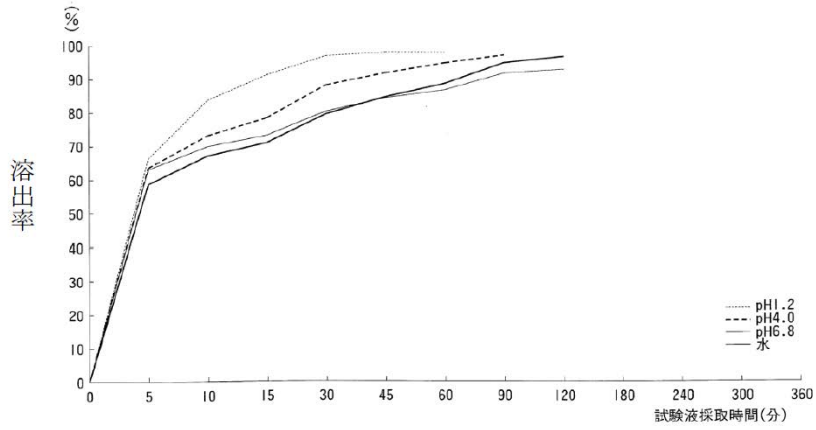
分析法: 液体クロマトグラフィー

(1) 錠 5 mg



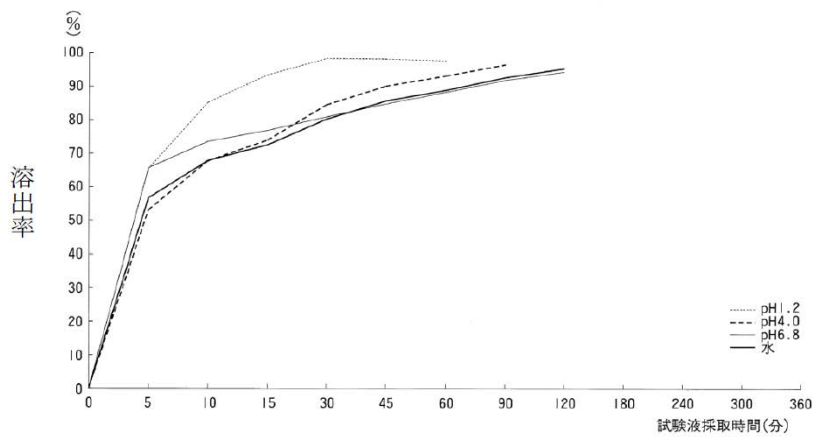
図IV-1 溶出試験 (錠 5 mg)

(2) 錠 10mg



図IV-2 溶出試験 (錠 10 mg)

(3) 錠 20 mg



図IV-3 溶出試験 (錠 20 mg)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ロンゲス錠 5mg〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈ロンゲス錠 10mg〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈ロンゲス錠 20mg〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリプロピレン

裏面：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

○ 高血圧症

○ 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性心不全(軽症～中等症)〉

5.1 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。

5.2 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈高血圧症〉

通常、成人にはリシノプリル(無水物)として 10～20 mg 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 5 mg 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、0.07 mg/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。

〈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 5～10 mg 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 2.5 mg から投与を開始することが望ましい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈高血圧症〉

7.1 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。[9.7参照]

〈慢性心不全(軽症～中等症)〉

7.2 高齢者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。[9.8、16.1.2参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(本剤は公知申請に基づき、「6歳以上の小児高血圧症」の効能効果を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性12例に対してリシノプリル2.5^{*}～20mgを単回投与した。また、健康成人男性6例にリシノプリル10mgを7日間反復投与した。単回投与、反復投与例共他覚症状、心電図所見、臨床検査値の変動に本剤投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。単回投与での血圧は2.5mg投与例では投与前値に比しほとんど変化がみられなかったが、5mg、10mg投与例では投与後3～8時間にかけて拡張期血圧の有意な低下が認められ、20mg投与例では収縮期血圧は投与後1.5～7時間にかけて拡張期血圧は投与後1.5～48時間にわたり有意な低下が認められた(paired t検定、 $p < 0.05$)。反復投与での血圧は、投与初日とその後の投与期間中の血圧に著しい変動は認められなかった³⁾。

※：承認外用法・用量(「3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

1) 高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者95例を対象に、初期投与量2.5mg^{*}1日1回とし、十分な降圧が得られない場合は、以後2週(4週)間隔で倍量に増量することとし、1日20mgまで増量可能として治療期間を8週間とした結果、明らかな用量-反応関係が認められた。リシノプリルは1日1回投与により軽・中等症本態性高血圧症患者に有用であり、その初期投与量は5mgが妥当であるが、上限量については更に検討を要すると思われた⁴⁾。

また、本態性高血圧症患者39例を対象に、初期投与量2.5mg^{*}1日1回とし投与3～4日間隔で十分な降圧が得られるまで5mg、10mg、20mgと増量し十分な降圧が認められた用量を少なくとも3日以上投与し、かつ血圧が安定した時点で血圧日内変動を測定した。リシノプリルは1日1回投与で血圧の日内変動に有意な影響を及ぼさず24時間にわたり安定した降圧効果を示すことが明らかにされた(分散分析)⁵⁾。

※：承認外用法・用量(「3. 用法及び用量」の項参照)

2) 慢性心不全

NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度の軽症～中等症の慢性心不全患者 84 例を対象に 1 日 1 回 5 mg から投与を開始し、効果不十分で忍容性が良好な場合は以後 2 週間隔で 10 mg、20 mg*と増量するが、最高用量は 20 mg*とした。治療期間は効果が認められた用量で 4 週間とした。

全般改善度の累積改善率、及び発現投与量別副作用からみて、リシノプリルの慢性心不全患者に対する至適用量は 1 日 5 ～ 10 mg であると示唆された⁶⁾。

※：承認外用法・用量(「3. 用法及び用量」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

① 高血圧症

本試験は、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤 5 ～ 20 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性をエナラプリル 2.5 ～ 10 mg 1 日 1 回投与と比較した二重盲検比較試験である。本試験の総症例数は 344 例であり、その内訳は本剤群 174 例、エナラプリル群 170 例であった。

中央委員会判定による有効率(「下降」以上*の症例数/有効性評価対象例数)は、本剤群 68.2% (107/157 例)、エナラプリル群 66.0% (107/162 例)であり、その差は 2.1% (95%信頼区間：-8.2 ～ + 12.4%)であった。

本剤群での副作用発現率は 11.5% (18/157 例)であった。主な副作用は、咳 11 例 (7.0%)及び咽喉部刺激感 3 例 (1.9%)であった。

※：平均血圧で 20 mmHg 以上又は、13 ～ 19 mmHg の下降及び 149/89 mmHg 以下に下降

② 慢性心不全(軽症～中等症)

本試験は、軽症・中等症慢性心不全患者を対象に本剤 10 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した二重盲検比較試験である。本試験の総症例数は 204 例であり、その内訳は本剤群 107 例、プラセボ群 97 例であった。

全般改善度における改善率(「改善」以上の症例数/有効性評価対象例数)は、本剤群 48.0% (47/98 例)、プラセボ群 20.9% (19/91 例)であり、その差は 27.1% (95%信頼区間：14.1 ～ 40.0%)であった。

本剤群での副作用発現率は 18.3% (19/104 例)であった。主な副作用は、咳 6 例 (5.8%)、めまい 3 例 (2.9%)及び頭痛 2 例 (1.9%)であった。

無作為化並行用量反応試験

① 高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者 344 例(リシノプリル単独群 235 例、チアジド系利尿剤併用群 109 例)を対象に、初期投与量を単独群 5 mg、併用群 2.5 mg* 1 日 1 回とし、十分な降圧が得られない場合は、以後 2 週間隔で倍量に増量することとし、1 日 40 mg*まで増量可能として治療期間を 12 週間とした結果、リシノプリルは 1 日 1 回投与により軽・中等症本態性高血圧症患者に有用であり、至適用量は 10 ~ 20 mg であると考えられた⁷⁾。

※：承認外用法・用量(「3. 用法及び用量」の項参照)

② 慢性心不全(軽症～中等症)

NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度の軽症～中等症の慢性心不全患者 134 例を対象に 1 日 1 回 5 mg 投与群(41 例)、10 mg 投与群(42 例)、プラセボ投与群(51 例)の 3 群を比較検討する多施設共同二重盲検比較試験を行った。治療期間は 4 週間とした。

リシノプリルの慢性心不全患者に対する至適用量は 1 日 1 回 10 mg であると考えられた⁸⁾。

比較試験

① 高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象にリシノプリル 5 mg 1 日 1 回及びエナラプリル 2.5 mg 1 日 1 回(対照薬)を初期投与量とし、十分な降圧が得られない場合は、以後 4 週間隔で倍量に増量することとし、リシノプリル 20 mg 及びエナラプリル 10 mg まで増量可能とすることで治療期間を 12 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁹⁾。

② 慢性心不全(軽症～中等症)

NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度の軽症～中等症の慢性心不全患者 204 例(リシノプリル群：L 群 107 例、プラセボ群：P 群 97 例)に対してリシノプリル 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 朝投与した。治療期間は 12 週間とした。

全般改善度では、改善率は L 群 48.0% (47 例/98 例)は P 群 20.9% (19 例/91 例)に比べ有意にすぐれていた($p = 0.000$ ^註、Wilcoxon の順位和検定)。

自覚症状(呼吸困難： $p = 0.033$ 、易疲労感： $p = 0.047$ 、四肢全身のだるさ： $p = 0.037$)、身体所見(肺うっ血所見： $p = 0.015$ 、浮腫・腹水： $p = 0.007$ 、ギャロップ： $p = 0.032$)においても L 群の改善度は P 群に比べ有意にすぐれていた(Wilcoxon の順位和検定)。有用度でも L 群は P 群に比べて有意にすぐれていた($p = 0.000$ ^註、Wilcoxon の順位和検定)。安全度では両群間に差は認められなかった($p = 0.280$ 、Wilcoxon の順位和検定)。以上の成績から、慢性心不全(軽症～中等症)に対してリシノプリルは有用な薬剤であると判断された¹⁰⁾。

注： $p = 0.0005$ 未満の場合は、 $p = 0.000$ と記載

6 歳以上の小児

本療法の安全性及び有効性の根拠情報については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 リシノプリル(小児高血圧症)」を参照すること。

2) 安全性試験

① 高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした至適用量検討試験の終了時において降圧効果が十分で忍容性が良好であり、長期投与移行について同意が得られた患者について長期投与試験(至適用量検討試験終了時の投与量、治療期間 48 週間)を行ったところ、リシノプリルの降圧作用に耐薬性は認められず、また、副作用の発現頻度、種類共長期投与に起因する特異な異常は認められなかった。

② 慢性心不全(軽症～中等症)

慢性心不全患者を対象として、リシノプリル 1 日 1 回 2.5 ～ 20* mg の長期投与における有効性と安全性について 2 試験で検討した。両試験の評価対象例 39 例中 29 例にリシノプリルが 24 週間以上投与された。これら 29 例での改善率は 48.3% (14 例/29 例)であり、24 週間以上の投与で副作用が認められた症例は血清カリウム値上昇と血清クレアチニン上昇の 2 例であった。

以上から、慢性心不全患者に対してリシノプリルは長期投与においても有効であり、安全性にも特に問題はないと考えられた^{11, 12)}

※：承認外用法・用量(「3. 用法及び用量」の項参照)

③ 高齢者における安全性

国内で実施された慢性心不全患者での第 II 相試験^{6, 8)}、第 III 相試験¹⁰⁾及び長期投与試験^{11, 12)}において、65 歳以上の高齢者での副作用発現率は 27.5% (36 例/131 例)であった。このうち 75 歳以上の高齢者に投与された例数は 34 例であり、うち 14 例に副作用の発現がみられた。75 歳以上の高齢者の副作用の主なものは、咳 4 例、血圧低下 2 例、BUN の上昇 2 例、クレアチニンの上昇 1 例等であった。

(5) 患者・病態別試験

① 腎障害を伴う高血圧症

腎障害を伴う高血圧症患者 68 例を対象に初期投与量 5 mg 1 日 1 回とし、入院例は 1 週ごとに、外来例は 2 週ごとに 10 mg、20 mg まで増量可能とした。治療期間は入院例 4 週間、外来例で 8 週間とした。

投与量別累積有効率は 5 mg で 34.4%、10 mg で 67.2%、20 mg で 81.3%であり、副作用は 6 例(9.4%)、臨床検査値の異常変動が 12 例(18.8%)に認められたが特に重篤なものはない。

リシノプリルは腎機能低下の程度に応じ低用量から投与開始するなどの配慮が必要と思われるが、腎障害を伴う高血圧症に対しても有用な降圧剤と考えられた¹³⁾。

② 重症高血圧症

未治療下の拡張期血圧が 120 mmHg 以上で、利尿剤により治療しても拡張期血圧が 110 mmHg 以上を示す高血圧症患者 68 例を対象に初期投与量 5 mg 1 日 1 回とし、原則として入院例は数日ごとに、外来例は 1～2 週ごとに 20 mg まで増量可能としたが、40 mg まで増量された症例が 3 例あった。なお、利尿剤は観察期から治療期終了まで用法・用量を変更せず使用した。治療期間は入院例 4 週間、外来例で 8 週間とした。

投与量別累積有効率は 5 mg で 22.1% (15 例/68 例)、10 mg で 55.9% (38 例/68 例)、20 mg で 83.8% (57 例/68 例)、40 mg で 88.2% (60 例/68 例)であり、副作用は 9 例(13.2%)に認められたが特に重篤なものはない。以上から、リシノプリルは重症高血圧症に対しても有用な降圧剤と考えられた¹⁴⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 高血圧症

a) 使用成績調査

1991 年 6 月 28 日の承認から 1997 年 6 月 27 日までの 6 年間にわたりロングス錠の市販後調査を実施した結果、1939 施設から 14060 症例を収集した。

・ 安全性

本剤の高血圧症に関する使用成績調査で収集した 14060 症例のうち、安全性評価対象例 14021 例について検討した。

臨床検査値異常変動を含む副作用は 879 例に発現し、発現率は 6.27% (879 例/14021 例)であり、承認時までの副作用発現率 15.3% (128 例/835 例)より低かった。主な副作用は承認時と同様「咳」であった。

なお、リシノプリル錠(ロングス錠、ゼストリル錠)としては安全性評価対象例 20800 例中、臨床検査値異常変動を含む副作用は 1288 例(6.19%)に認められた。

「表Ⅷ-1 副作用等の発現状況(高血圧症)」参照

・ 有効性

本剤の高血圧症に関する使用成績調査で収集した 14060 症例のうち、有効性評価対象例 13683 例について検討した。

主治医が降圧効果判定で「下降」とした例を有効例として求めた有効率(判定不能例 149 例を除く)は 65.5% (8869 例/13534 例)であった。

表V-1 使用成績調査における降圧効果

使用理由	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能	合計	有効率※
軽・中等症本態性高血圧症	8389	2775	1429	207	139	12939	65.5
腎性高血圧症	157	57	32	5	3	254	62.5
重症高血圧症	309	77	65	12	7	470	66.7
その他の高血圧症	14	3	3	0	0	20	70.0
合計	8869	2912	1529	224	149	13683	65.5

※：有効率(%) = 下降 / (有効性評価対象例数 - 判定不能) × 100

b) 特別調査

中央登録方式により登録された高血圧症患者に対するロンゲス錠の長期治療における安全性、有効性をプロスペクティブに調査することを目的として実施した。登録期間は1991年9月～1993年4月とし、全国998施設4012例が登録され、このうち765施設から2867例が回収された。(回収率71.5%)¹⁵⁾

・ 安全性

収集症例2867例のうち、安全性評価対象例2830例について検討した。副作用は545例に649件発現し、発現率は19.26% (545例/2830例)であった。主な副作用は「咳」であり、全副作用の約70%を占めた。

・ 有効性

収集症例2867例のうち、降圧効果評価対象例1973例について検討した。主治医が判定した降圧効果を判定委員会で検討した結果、判定不能を除いて「有効」と判定されたのは68.0% (1340例/1971例)であった。

表V-2 特別調査における降圧効果

有効	やや有効	無効	判定不能	合計	有効率※
1340	549	82	2	1973	68.0

※：有効率(%) = 有効 / (降圧効果評価対象例数 - 判定不能) × 100

② 慢性心不全(軽症～中等症)

使用成績調査

1995年6月30日から1999年6月29日までの4年間にわたりロンゲス錠の市販後調査を実施した結果、811施設から3879症例を収集した。

・ 安全性

本剤の慢性心不全(軽症～中等症)に関する使用成績調査で収集した3879症例のうち、安全性評価対象例3519例について検討した。

臨床検査値の異常変動を含む副作用は646例(1045件)に発現し、発現率は18.36% (646例/3519例)であり、承認時までの副作用発現率22.5% (69例/306例)より低かった。主な副作用は承認時と同様に「咳」であった。

「表VIII-2 副作用等の発現状況(慢性心不全)」参照

・有効性

本剤の慢性心不全(軽症～中等症)に関する使用成績調査で収集した 3879 例のうち有効性評価対象例 2784 例について検討した。全般改善度は 51.7% (1440 例/2784 例)であり、承認時の全般改善度 45.0% (100 例/222 例)とを比較した結果、全般改善度における改善率は使用成績調査での改善率が高かった。

表V-3 全体の有効性の比較

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	有効性評価対象例	改善率* (%)
使用成績調査	311	1129	888	428	28	2784	51.7
承認時	7	93	84	31	7	222	45.0

※：改善率(%)=(著明改善+改善)/有効性評価対象例×100

[考察]

使用成績調査の改善率が高かった要因として、特に改善率が高かった罹病期間「5年未満」の症例の構成率が、使用成績調査では 83.3% (2320 例/2784 例)と、承認時の 67.1% (149 例/222 例)に比し高かったことが考えられる。

表V-4 罹病期間別改善率

罹病期間	使用成績調査		承認時		使用成績調査	承認時
	改善以上例数	有効性評価対象例数	改善以上例数	有効性評価対象例数	改善率* (%)	改善率* (%)
5年未満	1249	2320	76	149	53.8	51.0
5年以上	92	247	16	53	37.2	30.2
不明・未記載	99	217	8	20	45.6	51.7
合計	1440	2784	100	222	51.7	45.0

※：改善率(%)=改善以上/有効性評価対象例×100

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 高血圧症

国内で実施されたその他の臨床試験で 1 日量 20 mg まで投与された症例での有効率は次のとおりであった。

表V-5 疾患別有効率(降圧効果)

疾患名・試験名		有効率* (%)	
一般臨床試験	軽・中等症本態性高血圧症	(単独療法) ^{4, 9, 16)}	72.0 (270/375)
		(併用療法) ^{4, 9, 16)}	74.2 (89/120)
	腎障害を伴う高血圧症(単独 43 例+併用 24 例) ¹³⁾		79.1 (53/67)
	重症高血圧症(利尿剤併用療法) ¹⁴⁾		87.7 (57/65)

※：有効率(%)=降圧度判定で「下降」以上^{注)}の症例数/有効性評価対象例数×100

注：平均血圧で 20 mmHg 以上又は 13～19 mmHg の下降及び 149/89 mmHg 以下に下降

2) 慢性心不全(軽症～中等症)

国内で実施されたその他の臨床試験で1日量10mgまで投与された症例での改善率は次のとおりであった。

表V-6 試験別有効率(慢性心不全)

試験名	改善率* (%)
第II相試験(至適用量検討試験) ^{6,8)}	45.0 (50/111)
長期投与試験 ^{11,12)}	38.9 (14/36)

※：改善率(%)=改善例数/有効性評価対象例数×100

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阻害薬(カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩等)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 高血圧症に対する作用

リシノプリルはアンジオテンシン変換酵素(ACE)と結合して、その活性を阻害することにより強力な昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの産生を抑制し、昇圧作用を弱めて降圧作用を示す。同時に血管拡張作用をもつブラジキニンの不活性化酵素(キナーゼⅡ)を阻害することにより、カリクレイン・キニン・プロスタグランジン系を賦活することが降圧作用の主な機序と考えられている。

「図VI-1 ACE阻害薬の作用機序」参照

2) 慢性心不全(軽症～中等症)に対する作用

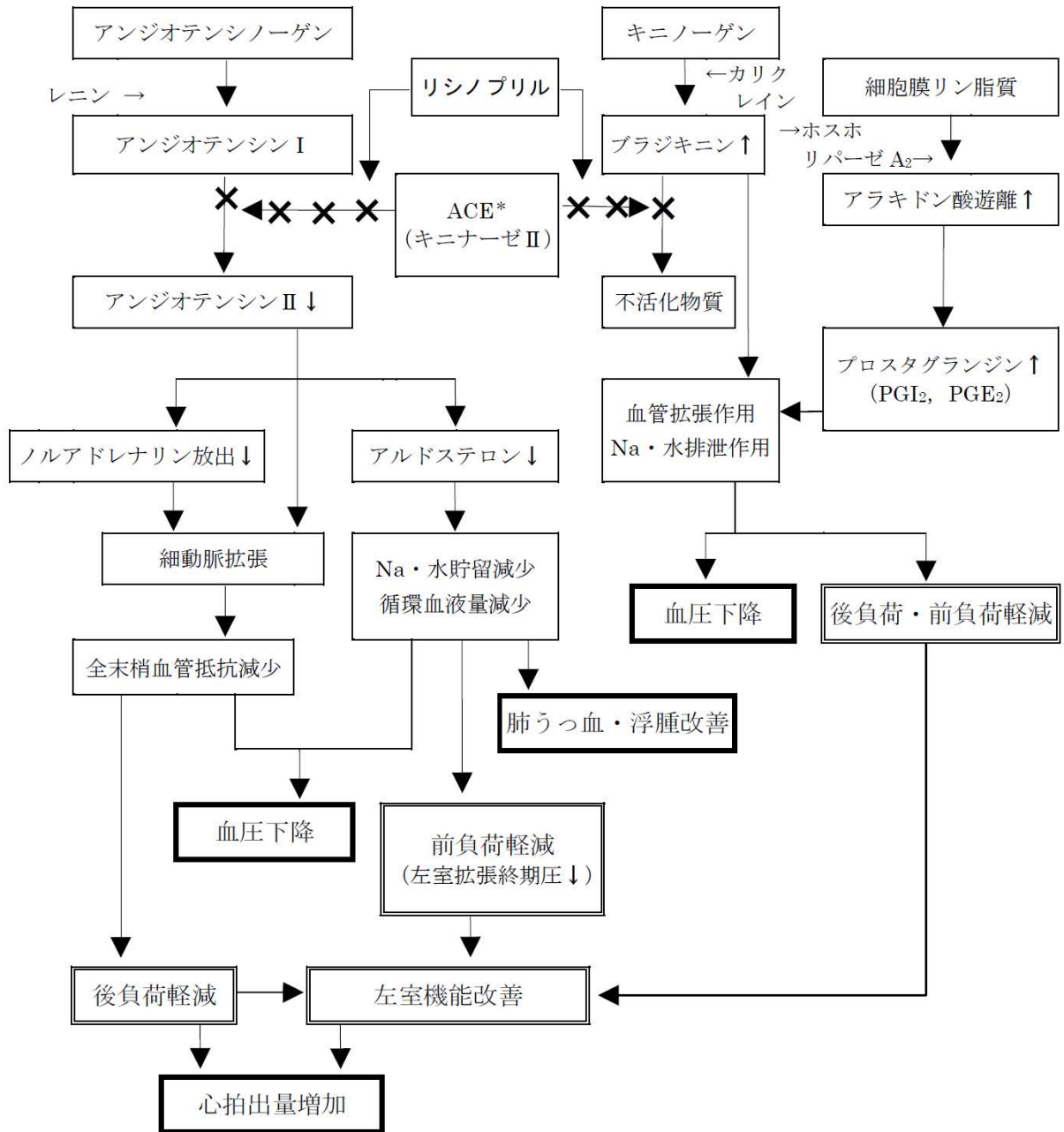
リシノプリルはACE活性を阻害し、アンジオテンシンⅡの産生及びアルドステロンの分泌を抑制する。アンジオテンシンⅡ産生抑制の結果、血管は拡張し、末梢血管抵抗が低下して後負荷が軽減する。一方、アルドステロン分泌抑制によりNa・水の貯留が抑制され、循環血液量が減少して前負荷の軽減をもたらす。また、ACE阻害薬はキナーゼⅡによるブラジキニンの不活性化の抑制、更にブラジキニンによるプロスタグランジン生成促進を介して、血管拡張及びNa・水の排泄を促進し、後負荷・前負荷を軽減すると考えられている。

ACE阻害薬は前負荷・後負荷の双方を軽減することで血行動態を改善し、肺うっ血や浮腫等のうっ血症状の改善と左室機能の改善をもたらす。

「図VI-1 ACE阻害薬の作用機序」参照

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

カリクレイン・キニン・プロスタグランジン系



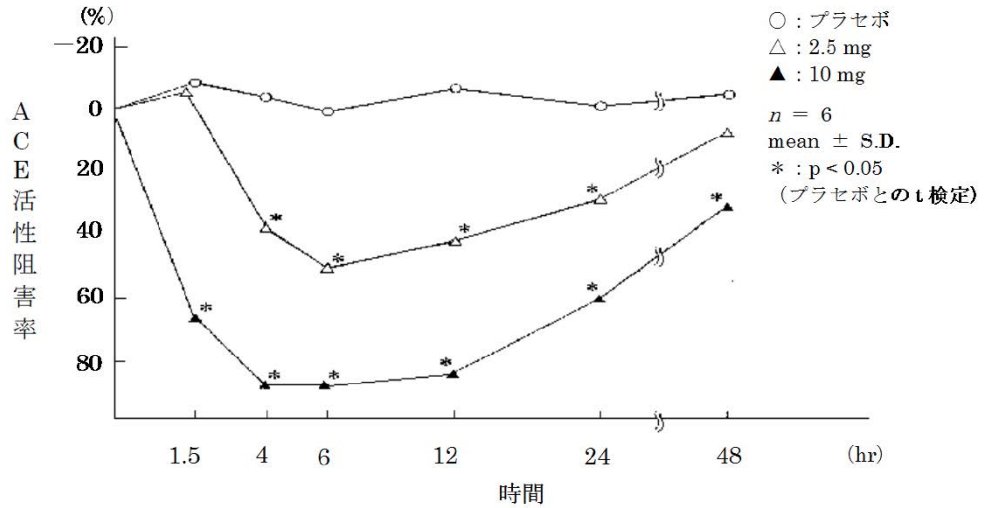
* : ACE (angiotensin converting enzyme) ; アンジオテンシン変換酵素

図VI-1 ACE 阻害薬の作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

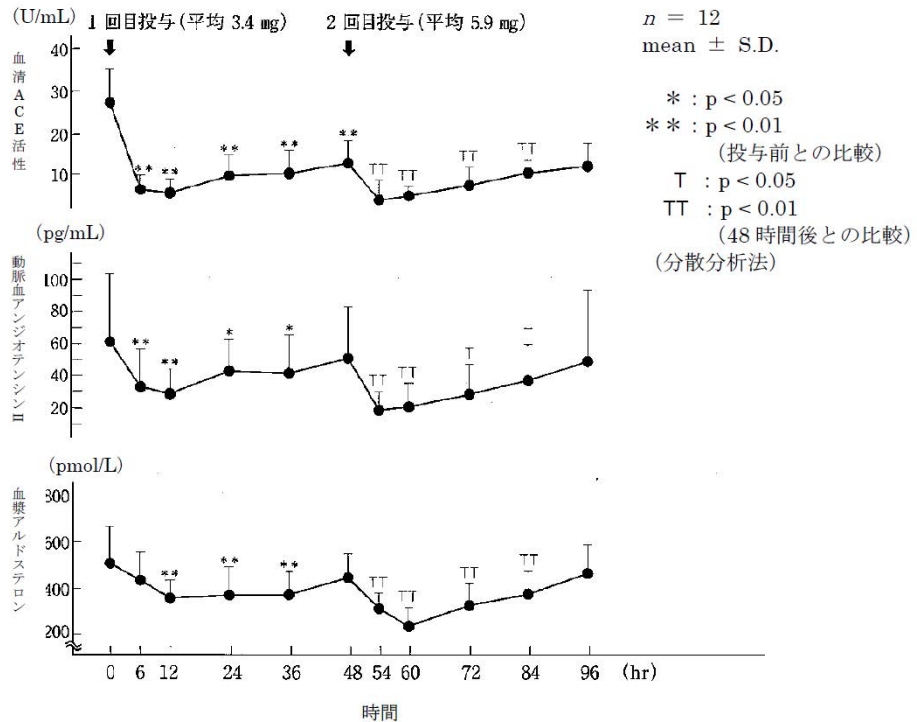
1) アンジオテンシン変換酵素阻害作用

① 健康成人男性 6 例にリシノプリル 2.5 mg、10 mg 並びにプラセボを単回経口投与した。24 時間後においても血清中 ACE 活性の有意な阻害が認められた ($p < 0.05$)³⁾。



図VI-2 ACE 活性阻害率

② うっ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類 III ~ IV) 12 例にリシノプリル 1.25 ~ 10 mg を試験開始日と 48 時間目に投与した。血清 ACE 活性、動脈血アンジオテンシン II 及び血漿アルドステロンの抑制作用は 24 時間以上持続した¹⁷⁾。(外国人データ)

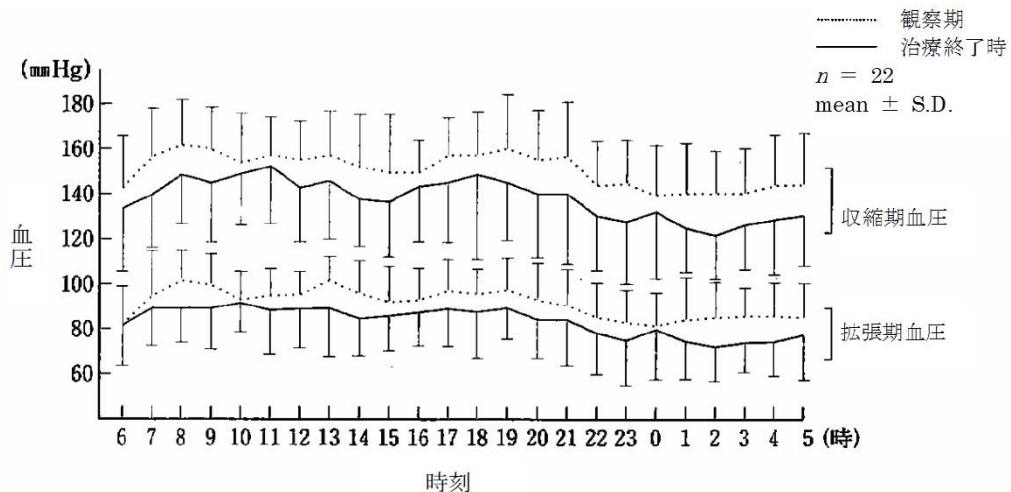


図VI-3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制作用

- ③ ラット血清中、又は肺から抽出したアンジオテンシン変換酵素に対して *in vitro* で強い阻害作用を示した¹⁸⁾。(*in vitro*)
- ④ 高血圧自然発症ラットにリシノプリル経口投与時、血漿中のみならず、血管壁(大動脈、腸管膜動脈)、腎臓、肺臓等の組織中アンジオテンシン変換酵素に対しても持続的な抑制作用を示した¹⁹⁾。(ラット)
- ⑤ ラット及びイヌにリシノプリル経口投与時、外因性のアンジオテンシンⅡによる昇圧反応を抑制し、ブラジキニンによる降圧反応を増強した^{20,21)}。(ラット、イヌ)

2) 抗高血圧作用

- ① 血圧が安定している本態性高血圧症患者にリシノプリル 10 ~ 20 mg を朝 1 回 12 週間経口投与し観察期と比較したとき、1 日 1 回の投与で夜間及び朝の時間帯でも観察期に比し有意な降圧(t 検定、 $p < 0.05$)を示し 24 時間にわたる血圧コントロールがされた²²⁾。



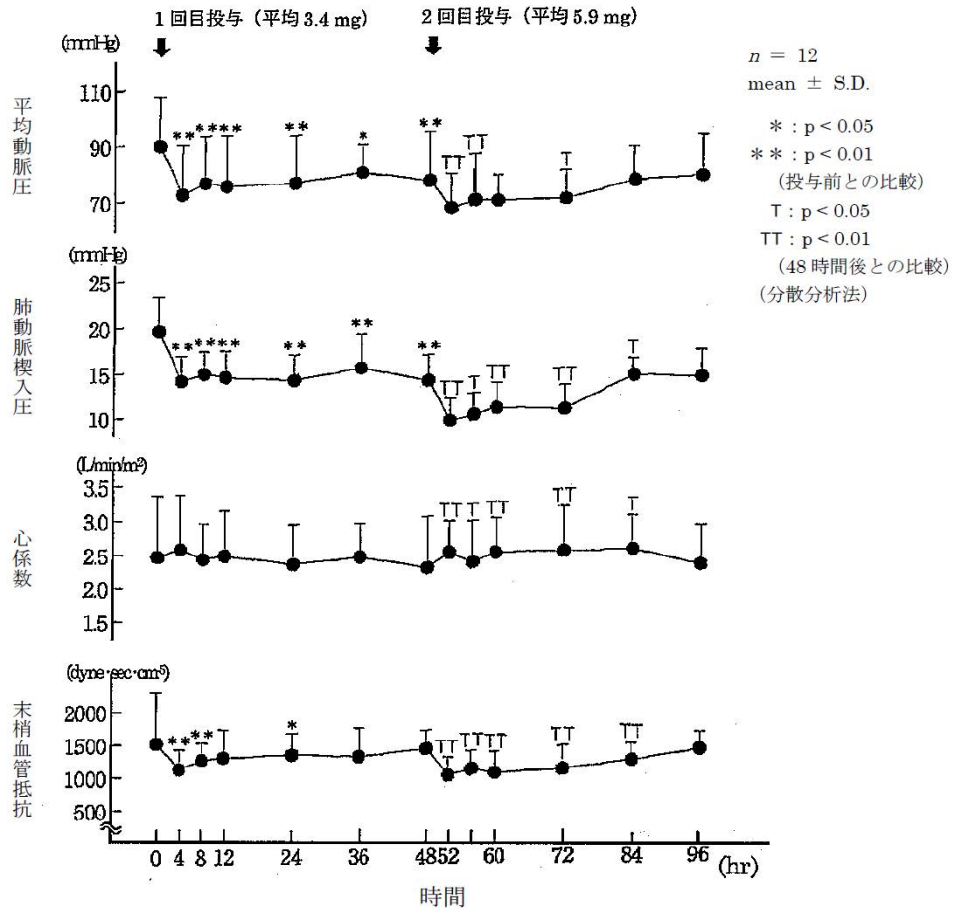
図VI-4 血圧日内変動

- ② 高血圧自然発症ラット²⁰⁾、腎性高血圧ラット²⁰⁾及び腎性高血圧イヌ^{21,23)}において、著明かつ持続的な降圧作用を示した。(ラット、イヌ)
- ③ 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにリシノプリルを 8 週間経口投与したとき、降圧作用を示すとともに、脳、心臓、腎臓等の高血圧性血管病変の進行を抑制した²⁴⁾。(ラット)

3) 抗心不全作用

① ジゴキシン製剤と利尿剤が投与されている慢性心不全患者に、リシノプリル 2.5 ~ 10 mg を単回経口投与したとき、平均動脈圧、肺動脈楔入圧、末梢血管抵抗の低下及び心係数の増加を示した²⁵⁾。(外国人データ)

② うっ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類 III ~ IV) 12 例にリシノプリル 1.25 ~ 10 mg を試験開始日と 48 時間目に投与したとき、各投与後 48 時間にわたり平均動脈圧、肺動脈楔入圧、末梢血管抵抗を有意に減少させた²⁶⁾。(外国人データ)



図VI-5 血行動態への影響

③ 冠動脈結紮急性心不全ラット、麻酔イヌに十二指腸内投与したとき、催不整脈作用及び抗不整脈作用を示さなかった²⁷⁾。(ラット、イヌ)

④ 冠動脈結紮慢性心不全ラットで 12 カ月の連続経口投与により、延命効果と共に、左心肥大の抑制を示した²⁸⁾。(ラット)

(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

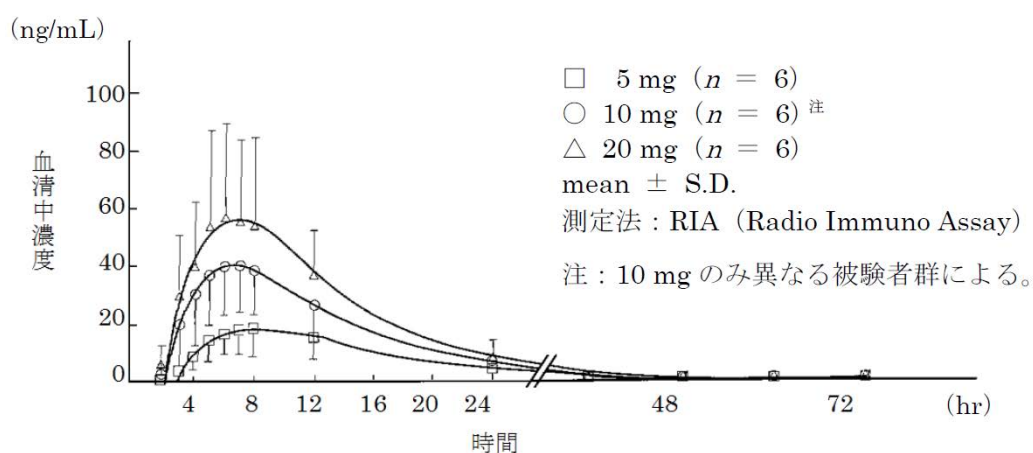
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

健康成人男性 6 例にリシノプリル 5、10、20 mg を単回経口投与したときの血清中濃度は投与後 6 ~ 7 時間で最高濃度に達し、その後 2 相性で消失した³⁾。



図VII-1 単回経口投与時の血清中濃度のあてはめ曲線

表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)

記号	投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
□	5	6	18.1 ± 8.5	7.0 ± 0.9	326 ± 122	3.8 ± 1.7	36.1 ± 9.3
○	10 ^注	6	40.0 ± 16.8	6.7 ± 0.8	636 ± 209	4.5 ± 1.7	33.7 ± 10.3
△	20	6	57.1 ± 30.9	6.3 ± 1.0	894 ± 382	2.6 ± 0.8	30.8 ± 14.4

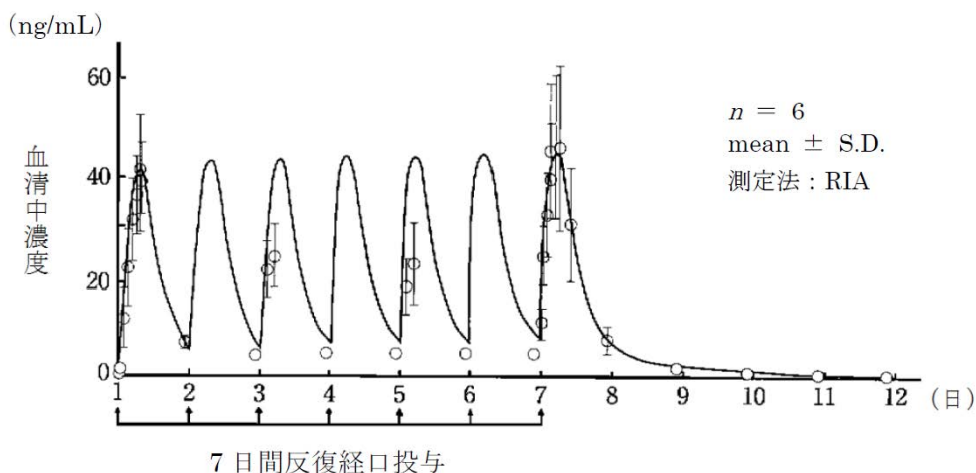
記号	投与量 (mg)	n	K _{ab} (hr ⁻¹)	CL _r (mL/min)	Vd/F (L)
□	5	6	0.23 ± 0.11	96 ± 22	155 ± 96
○	10 ^注	6	0.23 ± 0.11	110 ± 24	146 ± 37
△	20	6	0.23 ± 0.11	106 ± 25	151 ± 89

注: 10 mg のみ異なる被験者群による。

(mean ± S.D.)

2) 反復経口投与

健康成人 6 例にリシノプリル 1 日 1 回 10 mg を 7 日間反復経口投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図VII-2 及び表VII-2 に示す³⁾。



図VII-2 反復経口投与時の血清中濃度推移

表VII-2 薬物動態パラメータ(反復経口投与)

投与後 日数	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
1 日目	6	43.0 ± 11.7	7.2 ± 0.4	526 ± 112	4.3 ± 0.8	—
7 日目		49.8 ± 16.3	6.8 ± 1.0	643 ± 192*	4.4 ± 1.7	39.2 ± 15.8

投与後 日数	n	K _{ab} (hr ⁻¹)	Vd/F (L)
1 日目	6	0.29 ± 0.07	128 ± 54
7 日目		0.35 ± 0.15	158 ± 78

※：定常状態時の AUC₀₋₂₄ に相当。(mean ± S.D.)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当資料なし

併用薬の影響：「VIII.7.相互作用」の項参照

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

「表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)」、「表VII-2 薬物動態パラメータ(反復経口投与)」参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)」参照

(5) 分布容積

「表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)」、「表VII-2 薬物動態パラメータ(反復経口投与)」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

尿中回収率からみた吸収率は21～27%であった³⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する²⁹⁾。

(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又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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³⁰⁾。

<参考>

妊娠中期及び末期のラット(CD系)にリシノプリル 5 mg/kg を経口投与したとき、投与後 1 時間の胎児内放射能濃度は母獣血漿中及び胎盤内濃度の 1/28 及び 1/6 (妊娠中期)、1/15 及び 1/4 (妊娠末期)であった。

胎児 1 匹あたりの放射能の移行量は 0.0002% (妊娠中期)及び 0.0004% (妊娠末期)であった³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳期のラット(CD系)にリシノプリル 5 mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後に最高値(0.393 µg/g)に達した。その後緩徐に減少し投与 48 時間後は 0.070 µg/g であった。なお、乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間及び 8 時間後において血液中濃度の 1.9 倍及び 7.8 倍であった³¹⁾。

(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

<参考>

ラット(SD系)に¹⁴C-標識リシノプリル 5 mg/kg を単回経口投与後、放射能は広く体内に分布し、特に肝臓、腎臓、肺臓に多く存在したが、その後、徐々に消失し、投与 96 時間後には肺臓を除きほとんどの組織で放射能は検出されなかった³²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

10 ng/mL 以上の濃度で約 10%であった³⁾。

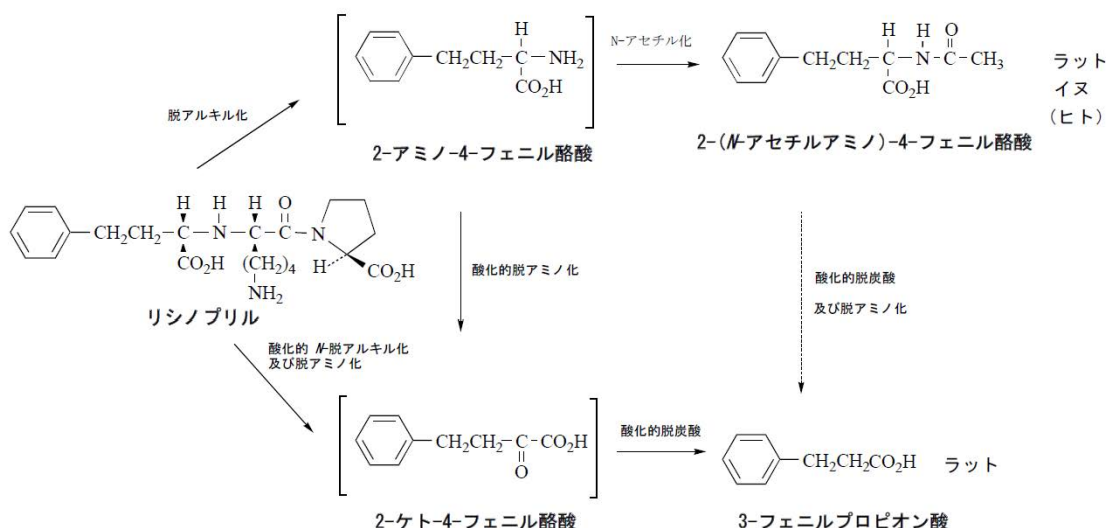
方 法：限外ろ過法

測定法：RIA

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

リシノプリルは活性体であり、ほとんど代謝を受けず、尿中に主として未変化体として排泄される。¹⁴C-標識リシノプリル 20 mg を単回経口投与した場合、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から検出された。糞中には代謝物は検出されなかった^{1, 33)}。(外国人データ)



図VII-3 代謝経路 (推定)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

- 健康成人男性にリシノプリル 5、10、20 mg を単回経口投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は 21 ~ 27% であった³⁾。
- 腎クリアランスは健康成人男性で 100 mL/min であった³⁾。
- 健康若年者(平均 28.7 歳)と、高齢慢性心不全患者(平均 77.8 歳)にリシノプリル 1 日 1 回 5 mg を 7 日間投与したときの AUC とクレアチニンクリアランスに有意な負の相関が認められ(重回帰分析、 $p = 0.004$)、高齢慢性心不全患者では健康若年者に比べ約 2 倍の AUC を示した³⁴⁾。(外国人データ)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析：4時間透析実施後、リシノプリル濃度は透析前値の約40～50%に低下した^{35,36)}。
(外国人データ)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害高血圧症患者

腎機能正常及び腎機能が低下した高血圧症の患者に、リシノプリル1日1回10mgを4～8日間連続経口投与したときの薬物動態パラメータを表VII-3に示す。

腎機能低下患者では腎機能正常患者に比べリシノプリルの排泄が遅延し、血中濃度が増大することが示唆された³⁷⁾。

表VII-3 薬物動態パラメータ(高血圧症の腎機能正常患者及び腎機能低下患者)

腎機能	n	Ccr (mL/min/1.73m ²)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
正常例	8	107.8±4.3	45.1±4.5	5.5±0.3	614.0±52.4	7.6±0.4
低下例	9	45.2±6.0	91.8±11.9***	7.1±0.4***	1503.2±228.6***	10.0±1.1

***: t検定、p < 0.01

(測定法：RIA)(mean±S.E.)

(2) 小児高血圧症患者

高血圧の病歴がある6～16歳未満の小児患者29例にリシノプリル0.1～0.2mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータを表VII-4に示す³⁸⁾。(外国人データ)

表VII-4 薬物動態パラメータ(小児高血圧症患者)

年齢	n	平均投与量[体重で調整] (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
6～12歳未満	12	0.15	44.7 (34.0～58.7)	570.3 (420.0～774.4)
12～16歳未満	17	0.12	43.5 (34.6～54.7)	549.8 (425.2～711.0)

(測定法：RIA)[幾何平均(95%信頼区間)]

(3) 高齢慢性心不全患者

高齢慢性心不全患者、健康若年者及び健康高齢者にリシノプリル 1 日 1 回 5 mg を 7 日間経口投与したときの薬物動態パラメータを表VII-5 に示す。

高齢慢性心不全患者の AUC は、健康若年者に比べ約 2 倍を示した。リシノプリル腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと正の相関が認められた³⁴⁾。(外国人データ)

表VII-5 薬物動態パラメータ(高齢慢性心不全患者、健康若年者及び健康高齢者)

患者 (平均年齢)	n	クレアチニンクリアランス (mL/min)		リシノプリル クリアランス (mL/min)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
		投与前	投与後		
健康若年者 (28.7 歳)	6	110.6±11.4	110.5±9.8	47.5±8.3	526.2±77.8
健康高齢者 (76.3 歳)	6	67.2±8.1	58.0±7.2	20.8±5.0	870.4±139.2
高齢慢性心不全 患者(77.8 歳)	6	31.2±12.0	38.8±10.7	12.2±3.7	1195.9±145.8

(測定法：RIA) (mean±S.E.)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 サクビトリル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[10.1 参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 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レーシスを施行中の患者[10.1 参照]
- 2.5 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[10.1、13.2 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.7 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)[10.1 参照]

<解説>

- 2.3 「VIII.8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照 遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等の患者が ACE 阻害薬を投与され、血管浮腫を発現したとの報告がある。血管浮腫の症状は軽症から喉頭閉塞による致死的なものまでさまざまであり、血管浮腫の既往歴のある患者に ACE 阻害薬を投与することは避けるべきであると考えられている。
- 2.4 国内において、本剤を含む ACE 阻害剤を服用中の患者にトリプトファン固定化ポリビニルアルコールを用いた吸着器によるアフレーシスを施行したところ、ショック症状が報告された。また、本剤での報告ではないが、他の ACE 阻害剤を服用中の患者で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においても同様の報告があった。以上より、ACE 阻害剤服用中の患者ではこれらの吸着器によるアフレーシスの施行によりショックが発現するおそれがあることから注意喚起を図った。
- 2.6 「VIII.6. (5)妊婦」の項参照
- 2.7 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。
腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象に実施されたアリスキレンの国際共同試験において、ARB 又は ACE 阻害剤による標準治療を受けている症例にアリスキレンを追加投与した場合、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が高まる可能性が示唆された³⁹⁾。

したがって、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である患者を除き、アリスキレンを投与中の糖尿病患者への本剤の投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

〈解説〉

8.1 血圧の低下に伴い、脳血流の減少によるめまいや、ふらつき等の症状があらわれることがある。降圧剤共通の注意事項として記載されている。

8.2 手術前後における循環管理で問題とされる血行動態の異常は低血圧であるので、手術前の降圧剤投与は避ける方がよいとされている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 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

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。

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。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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血清カリウム値に注意すること。高カリウム血症が発現するおそれがある。

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。

9.1.3 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。

〈高血圧症〉

9.1.4 重症の高血圧症患者

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。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。

9.1.5 嚴重な減塩療法中の患者

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。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。

9.1.6 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

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。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。

〈慢性心不全(軽症～中等症)〉

9.1.7 嚴重な減塩療法中の患者

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。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。

9.1.8 低ナトリウム血症の患者

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。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。

9.1.9 低血圧の患者

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。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。

9.1.10 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

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。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。

9.1.11 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者

過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがある。

〈解説〉

9.1.1 ロングス錠の主排泄経路は腎臓である。腎動脈に狭窄がある状態では、腎循環血液量が減少し、糸球体への有効な血液量が得られない場合がある。

- ・ 両側性腎動脈狭窄のある患者及び片腎で腎動脈狭窄のある患者にロングス錠を投与した場合、血中濃度が上昇し過度の降圧を来し、腎血流量を低下させるおそれがある。
- ・ 両側性腎動脈狭窄のある患者、片腎で腎動脈狭窄のある患者及び腎不全を呈しているような重篤例では、アンジオテンシンⅡの働きで輸出細動脈を収縮させることにより、糸球体内圧が保持されている。このような場合にロングス錠を投与すると、輸出細動脈が拡張して糸球体内圧が低下し、腎機能を維持するのに必要な灌流圧(血液量)が得られなくなり、腎機能を更に悪化させる可能性がある。

9.1.2 ・ ACE 阻害薬の薬理作用は、アンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換の阻害である。アンジオテンシンⅡの生成減少からアルドステロンの分泌が抑制され、その結果としてカリウムの体外排泄が抑制され、血清カリウム値を上昇させるといわれている。この観点から、高カリウム血症の患者に ACE

阻害薬を投与すると、もともとある高カリウム血症が更に増悪するおそれがある。

- ・腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等を合併している患者では血清カリウム値が高くなりやすく、このような患者に ACE 阻害薬を投与すると、結果として高カリウム血症が発現するおそれがあるといわれている。
- ・高カリウム血症が悪化すると、筋麻痺、知覚異常等の神経・筋症状、心停止等の重篤な不整脈が起こるおそれがある。

9.1.3 脳血流は、急激な血圧変動に対しても、ある範囲内であれば脳血管が収縮あるいは拡張して一定に保たれる。これを脳自動調節という。高血圧症患者あるいは脳血管障害患者では脳自動調節域も、上限域下限域共に血圧高値側に偏位しているとされている。このことは降圧剤により、血圧が下がり過ぎると脳血流量が更に減少することを意味し、脳梗塞等を引き起こすおそれがある。

9.1.4 ~ 6 ACE 阻害薬初回投与後、一過性に血圧低下 (first dose hypotension) を生じることがある。特に利尿剤等により体内水分量が減少した状態になるとレニン活性の亢進が起こりやすくなる。臨床的には透析患者、利尿剤服用患者、減塩療法中の患者、下痢・嘔吐のある患者で問題になる。したがって、first dose hypotension の危険がある患者に本剤を投与する場合には、最少量あるいはその 1/2 量から投与を開始し、患者の状態を十分に観察する必要がある。急激な血圧低下が認められた場合には、患者を臥位にし、下肢を高くし、必要なら生理食塩液等の点滴を行う。

9.1.7 ~ 11 重症の弁狭窄又は流入・流出路閉塞がある場合、心拍出量は狭窄及び閉塞の程度により規定されているので、ACE 阻害薬(一般的に血管拡張薬)によって末梢血管抵抗を下げても心拍出量は増加せず、血圧低下による失神等の症状及び冠灌流圧の低下による虚血、心不全症状が悪化しやすくなるため。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者(クレアチンクリアランスが 30mL/min 以下、又は血清クレアチンが 3mg/dL 以上)

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。[16.1.2 参照]

〈高血圧症〉

9.2.2 血液透析中の患者

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。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。

〈慢性心不全(軽症~中等症)〉

9.2.3 腎障害のある患者

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。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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている^{40, 41)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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³⁰⁾。[2.6、9.4.1 参照]

<解説>

本剤を含むアンジオテンシン変換酵素阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は既に「禁忌」として注意喚起を行っているが、海外において、妊婦への投与症例の増加⁴²⁾及び胎児への影響^{30, 43)}に関する文献が報告されていることから、本項に「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。」を追記して一層の注意喚起を図ることとなった。なお、現在国内において、これらに関連した本剤での症例は報告されていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

<解説>

「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[7.1 参照]

9.7.2 糸球体ろ過量が 30 mL/min/1.73 m² 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[7.1 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に高齢者では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。[7.2 参照]

9.8.2 BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。[7.2 参照]

<解説>

高齢者では、臓器循環の調節能が低下している場合が多いので、治療に際しては臓器血流に注意する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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 rilバルサルタンナトリウム水和物 エンレスト [2.2 参照]	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。

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レーシスの施行 リポソーパー イムソーパー TR セルソーパー [2.4 参照]	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 [2.5、13.2 参照]	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。	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 [2.7 参照]	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）

<解説>

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：

ACE 阻害薬投与中の患者にデキストラン硫酸固定化セルロースを用いたアフエレーシスを施行し、ショックを起こした症例が国内外で報告されている。

LDL アフエレーシスとは、動脈硬化の原因である LDL (low density lipoprotein = 低比重リポ蛋白) コレステロールをろ過、吸着によって血中から除去する療法で、動脈硬化の重要な治療法である。血液を体外に取り出し、血漿と血球成分を分離した後、血漿から LDL を吸着除去し、残りの血漿と血球成分を体内に戻す方法である。吸着剤としてデキストラン硫酸固定化セルロースを用いる方法やその他の方法がある。

ACE 阻害薬服用中の患者に対して、デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエレーシス施行中に、顔面潮紅、呼吸困難、血圧低下、徐脈等のショック症状が発現したが、アフエレーシス中断及び輸液の投与により回復したと報告されている。他の方法による LDL アフエレーシスでは異常はなく、また、デキストラン硫酸固定化セルロースを用いた LDL アフエレーシスでも ACE 阻害薬を服用していない患者では異常はなかった。

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：

アナフィラキシー発現の機序については、次のような報告があるが、詳細は不明である。AN69 の負に荷電した膜表面がブラジキニンの生成を促進する。ブラジキニンは ACE によって不活性化されるが、ACE 阻害薬は ACE を阻害するため、その投与によ

りブラジキニンの濃度が増加する。このためブラジキニンが蓄積してアナフィラキシーを引き起こす。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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、トリアムテレン等 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ので、血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	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、最近利尿降圧剤の投与を開始した患者
利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	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ので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤の治療を受けている患者では Na 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。 危険因子：最近利尿降圧剤の投与を開始した患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	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ので併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	腎機能を悪化させるおそれがある。	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。
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。	ACE 阻害薬のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩	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ので腎機能、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60 mL/min/1.73 m 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。	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ので腎機能、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。

<解説>

カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤：

ACE阻害薬はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制してアンジオテンシンⅡの生成を減少させ、アルドステロン分泌を抑制することにより血清カリウム値を上昇させる作用がある。このため、カリウム保持性利尿剤又はカリウム補給剤との併用で高カリウム血症を来すことがある。高カリウム血症では、筋・神経系の興奮異常、意識障害、筋力低下等が認められ、また、心筋の異常として不整脈、伝導障害、心停止等が認められることがある。

リチウム製剤：

リチウム製剤の長期投与を受けている患者にACE阻害薬を投与して10日～1ヵ月後に振戦、疲労、悪心、下痢、言語障害等の中毒症状が発現したとの報告がある。この中毒症状の発現機序は以下のように考えられている。

リチウムは尿細管でのナトリウム再吸収を減少させるので、リチウムの長期投与を受けている患者では生体の水分正常状態を維持するため口渇中枢機能が働き、水分摂取量が増加している。一方、アンジオテンシンⅡの作用に口渇中枢刺激がある。ACE阻害薬の投与により、口渇中枢刺激は抑制され、また、ACE阻害薬にはナトリウム排泄増加作用もあるので、循環血液量が減少しリチウムの血中濃度が上昇するとの報告もある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤：

ACE阻害薬の降圧機序は、アンジオテンシンⅡの生成抑制とキニン・カリクレイン(K・K)系の増強である。K・K系の増強は、ブラジキニンの増強とプロスタグランジン産生の促進である。インドメタシン等の非ステロイド系抗炎症剤は、主として炎症部位のプロスタグランジンを減少させることにより炎症を鎮めるといわれている。したがって、両者の併用により、ACE阻害薬のK・K系への作用が抑えられ、降圧効果が減弱すると考えられている。

カリジノゲナーゼ製剤：

厚生省医薬安全局安全対策課において、ACE 阻害薬とカリジノゲナーゼ製剤との併用について改めて検討された結果、症例報告はないが、カリジノゲナーゼ製剤がキニン産生促進作用により血管平滑筋の弛緩作用を増強し、更に ACE 阻害薬がキニンの代謝を抑制することから、両剤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否定できないため、注意が追加された。

アンジオテンシン II 受容体拮抗剤：

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB と ACE 阻害剤の併用により、レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強され、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。ACE 阻害剤を併用する場合には、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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(頻度不明)：異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保など適切な処置を行うこと。

11.1.2 腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫(頻度不明)

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

11.1.4 高カリウム血症(頻度不明)

11.1.5 膵炎(頻度不明)

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、天疱瘡様症状(頻度不明)

11.1.7 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)

11.1.8 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)：AST、ALT、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。ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。

11.1.9 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)：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。

<解説>

11.1.1 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

11.1.2 腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫

初期症状：ACE 阻害薬による血管浮腫は大部分の症例で顔面(眼瞼、頬)、口唇、舌、咽頭領域に生じることが報告されている。一部の症例では、腸管、四肢、軀幹、陰部等にも浮腫状腫脹を呈することがある。

発生原因：ACE 阻害薬はブラジキニンの不活性化に関与するキナーゼⅡを阻害することが知られている。この結果、血管作用性のキニンが皮下組織中に局所的に蓄積することが血管浮腫の発現に関与しているとの指摘がある。また、局所性のキニン蓄積だけでなく、ACE により不活性化されるサブスタンス P の関与や血管拡張性のプロスタグランジン等の関与も考えられている。

処置方法：ACE 阻害薬により生じる血管浮腫が気道狭窄を引き起こした場合には、急激に呼吸困難に陥り、死亡例も報告されている。初期症状に気付いた場合には挿管、気管切開術等の救命救急が可能な医療機関を直ちに受診するよう患者に指導する必要がある。

① 初期症状に気付いた時点で、直ちに服薬を中止させる。

② 浮腫が咽頭、喉頭領域に生じた場合には、挿管、気管切開術等により気道確保するための救急処置が必要となる。

③ アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与が奏効したことが報告されている。

11.1.3 急性腎障害

初期症状：泌尿器系臨床検査値(血清クレアチニン濃度、BUN、糸球体ろ過量等)の異常。

自覚症状としては、食欲不振、嘔吐、下痢、腹痛、血尿、体重減少、関節痛、倦怠感、発熱、全身性の潮紅、皮疹、乏尿、浮腫、手足のむくみ、目が腫れぼったい等が生じるといわれている。

発生原因：アンジオテンシンⅡの産生を阻害するため、糸球体ろ過機能の低下を来すことが原因と考えられている。

処置方法：① 窒素、水分、電解質の摂取量を排出量に見合うよう制限する。

② 十分な栄養補給

③ 治療薬の変更

④ 臨床症状の定期的な把握

⑤ 生化学的検査の定期的な実施

11.1.4 高カリウム血症

初期症状：筋力の減退～麻痺、手足や唇のしびれ感等が出る。

発生原因：腎機能が悪化すると、カリウムの体外排泄能も低下する。

処置方法：本剤の投与を中止し、アルカリ輸液、ブドウ糖＋インスリン、カリウム吸着剤の投与等、適切な処置をする。

11.1.5 膵炎

初期症状：突然の上腹部痛、背部痛、心窩部痛等がときに悪心・嘔吐を伴い発症し、膵酵素の上昇が認められる。

発生原因：不明

処置方法：急性腭炎の治療に準じる。

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)

初期症状：高熱を伴って発症するが多い。初めに斑状の発赤が全身各所に生じ、全身に急速に広がる。第Ⅱ度熱傷と同様の水疱が発赤局面中央に1、2時間から数時間以内に生じ、周囲に向かって拡大し表皮剥離を生じる。表皮真皮境界部の剥離、表皮の壊死性変性、ニコルスキー現象(皮膚に機械的圧迫を加えると容易に表皮剥離や水疱を生じる現象)が特徴的である。口腔粘膜や結膜にもびらんを生じ、ときには意識障害、呼吸困難に陥る。また、びらん部からの体液漏出により重篤な経過をたどることもある。

発生原因：T細胞免疫反応によるものと考えられる。

処置方法：上記症状がみられたら、直ちに本剤の投与を中止する。

補液による水分補給、電解質の補給、粘膜等のびらん部からの二次感染防止のため抗生物質の投与を行う。重症例では副腎皮質ホルモン剤を投与する。

また、薬剤除去を目的に血漿交換療法も行われる。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)

初期症状：初めに感冒様の前駆症状を呈し、発熱、倦怠感、関節痛があらわれる。皮膚の多形(滲出性)紅斑に伴って、粘膜疹、すなわち眼球・眼瞼粘膜の著明な充血、口唇・口腔内粘膜のびらん・潰瘍・出血、陰部粘膜のびらん等を生じる。

発生原因：T細胞免疫反応によるものと考えられる。

処置方法：上記症状がみられたら、直ちに本剤の投与を中止する。

補液による水分補給、電解質の補給、粘膜等のびらん部からの二次感染防止のため抗生物質の投与を行う。重症例では副腎皮質ホルモン剤を投与する。

天疱瘡様症状

初期症状：背部、胸部、四肢、軀幹、腰部から全身にかけて米粒大から母指頭大の表在性の水疱、浮腫性紅斑やびらん、強いそう痒感が生じる。

発生原因：免疫学的機序によるものと考えられている。

処置方法：上記症状がみられたら、直ちに本剤の投与を中止する。

主に副腎皮質ホルモン剤の経口投与を行う。症状が軽い場合は、副腎皮質ホルモン剤を含有する軟膏の外用や、抗ヒスタミン剤の服用で経過を観察する。

11.1.7 溶血性貧血

初期症状：一般的には貧血症状(動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛・頭重感、顔面蒼白等)と黄疸を認め、稀に脾腫を触知し、赤～暗褐色のヘモグロビン尿や胆石を伴うこともある。また、一般的には、直接クームス試験が陽性を示す特徴を有するが、陰性であった症例も報告されている。

発生原因：(参考)

(1) 薬剤吸着型(高親和性ハプテン型)；ペニシリンやセフェムが代表的な薬剤で、薬剤がハプテンとして強く赤血球に結合し、これに対し抗体

(主に IgG)が産生される。溶血を誘発するためには大量の薬剤を必要とし、IgG の付着した血球が血管外(脾臓)で破壊するので、ヘモグロビン尿は生じない。

- (2) 三分子複合体(免疫複合体：低親和性ハプテン型)；薬剤と赤血球が弱く結合し、この複合体に対する抗体(主に IgG)が産生され、これがハプテンキャリアに結合し、更に補体を活性化することにより発生する。溶血は少量の薬剤で引き起こされ、赤血球は血管内で直接破壊されるので、ヘモグロビン血症並びにヘモグロビン尿症を伴う。(INAH、キニジン、プロベネシド、八味地黄丸等)
- (3) 薬剤による自己免疫性溶血性貧血症；薬剤が赤血球表面抗原に対する抗赤血球抗体(主に IgG)の形成を誘導することにより発生する。抗体産生までの期間が長く、そのため溶血症状の進行は緩徐で、長期にわたる薬剤の服用後に溶血が誘発される。(α-メチルドパ、メフェナム酸、イブプロフェン等)
- (4) G-6-PD 欠損症における薬剤性溶血性貧血；酸化作用を持つ薬剤により赤血球の変形能が失われ、脾臓内で破壊されて急性の血管内溶血を引き起こし、ときに腎不全を惹起する。(サルファ剤や解熱鎮痛剤が報告されている。)

処置方法：上記症状がみられたら、直ちに本剤の投与を中止する。また重症溶血例で腎障害を伴う場合は、ハプトグロビンの投与や血液透析及び輸血が必要になることもある。

血小板減少

初期症状：末梢血液中の血小板数が 10 万/mm³ 以下に減少した状態をいい、上下肢や軀幹部への紫斑(直径 1 mm 前後の出血点と直径 3～5 cm に及ぶ出血斑が混在する。)、粘膜出血(鼻血、歯肉出血、性器出血、月経過多、血尿、稀に消化管出血)、まれに頭蓋内出血が出現する。血小板数 5 万/mm³ 以上では出血症状の出現は稀であるが、3 万/mm³ 以下では出血症状は必発で、1 万/mm³ 以下では消化管出血や頭蓋内出血といった重症出血を伴う危険性が高い。

発生原因：不明

処置方法：上記症状がみられたら、直ちに本剤の投与を中止する。

副腎皮質ホルモン剤の投与、血小板輸血を行う。

11.1.8 肝機能障害、黄疸

国内において、AST、ALT、Al-P、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸等の報告が 13 例集積された。また、海外においてはリシノプリル投与後、「肝不全」へ進行した重篤な症例も報告されている。これらの症例において、本剤との因果関係は否定できないことから、注意喚起を図った。

11.1.9 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

海外において、リシノプリル投与後に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)」を発現した症例が集積されたため、CCDS*が改訂された。国内においては 1 例報告⁴⁴⁾

されており、国内においても同様に注意喚起すべきと判断し、「重大な副作用」の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)」を追記した。(2009年10月追記)

国内において報告された症例の概要を次頁に示す。

※：CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)

グローバル企業で作成される各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われる。

症例の概要：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

患者		1日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
女・70代	高血圧 (なし)	10 mg (約17ヵ月間)	投与開始日	<p>高血圧に対し、本剤投与開始 体調不良、食欲不振が発現 会話が混乱し不穏状態になったため、当院救急外来を受診。来院時、意識障害(Glasgow Coma Scale：E1V2M4)、高血圧、微熱を認めた。身体局所所見、頭部CT上は明らかな異常はなし。 血液生化学検査で、低浸透圧血症(229 mOSM/kg)を伴う低ナトリウム血症(Na 111 mEq/L)、筋組織逸脱酵素の上昇(CK 1236 IU/L)を認め、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)による低ナトリウム血症、横紋筋融解症と考えた。SIADH に対しては水制限、ナトリウムの投与、フロセミド 110 mg (1回のみ)を投与し、横紋筋融解症に対しては尿量維持に努めた。 悪性腫瘍、中枢神経系疾患、肺疾患は否定的であり、薬剤性が疑われた(腫瘍マーカー、頭、胸、腹部 CT、内分泌ホルモン検査：すべて異常なし)。 血清ナトリウム上昇に伴い、意識レベルも改善し、来院30時間後、意識レベルは清明になった。 2日後 血清ナトリウムも正常範囲内で安定した。 3日後 CK 20211 IU/L、ミオグロビン 999 ng/mL、尿ミオグロビン 1170.2 ng/mL と更に上昇したため、横紋筋融解症に対し、輸液負荷を行った。 それ以降は筋組織逸脱酵素は低下し、腎不全を来すことなく横紋筋融解症は軽快した。 入院中に本剤以外の併用薬を再開したが、低ナトリウム血症は来さなかった。 19日後 低ナトリウム血症、横紋筋融解症共に改善したため退院</p>			
			投与17ヵ月目				
			投与18ヵ月目 (投与中止日)				
			中止1日後				
既往歴			2日後				
脳梗塞、高脂血症			3日後				
併用薬	ベニジピン塩酸塩、トコフェロールニコチン酸エステル、テブレノン、ゾピクロン、クロチアゼパム、プロチゾラム						
臨床検査 の推移			投与中止日	投与中止			
			投与18ヵ月目	1日後	2日後	3日後	16日後
	血清ナトリウム(mEq/L)		111	121	135	137	141
	CK (CPK) (IU/L)		1236	7740	15270	20211	116
	OSM (浸透圧)(mOSM/kg)		229	—	—	—	—
	ミオグロビン (ng/mL)		—	—	—	999	—
	尿ミオグロビン (ng/mL)		—	—	—	1170.2	—

_____：発現日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類 \ 頻度	5%以上	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇等		
腎臓		BUN 上昇、クレアチニンの上昇、尿量減少		
血液		貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少	白血球減少、好酸球増加	
皮膚		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、鼻炎、副鼻腔炎、嗄声
精神神経系		頭痛・頭重、めまい・ふらつき	傾眠	しびれ、錯乱、睡眠障害 (不眠等)、感覚異常 (刺痛、灼熱感等)、抑うつ等の気分変調等
循環器		動悸、過度の血圧低下	起立性低血圧、胸部不快感、頻脈等	失神
消化器		嘔気、嘔吐、下痢、胃不快感	腹痛、食欲不振等	胃痛
その他		血清カリウム値上昇 (特に重篤な腎機能障害を有する患者)、尿酸上昇、CK 上昇、倦怠感	ほてり、口渇等	脱毛、勃起障害、発汗、低血糖、血清ナトリウム値低下、脱力感、味覚異常

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 高血圧症

高血圧症患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例 21635 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1416 例(6.54%)に認められた。主なものは、咳 1029 件(4.76%)等であった。

表Ⅷ-1 副作用等の発現状況(高血圧症)

対象	時期		使用成績調査の累計 (1991.6 ~ 1997.6)		合計	
	承認時までの状況					
調査施設数	127		2751		2820	
安全性評価対象例数	835		20800		21635	
副作用発現例数	128		1288		1416	
副作用発現件数	178		1447		1625	
副作用発現率(%)	15.3		6.19		6.54	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
皮膚・皮膚付属器障害	7	0.8	25	0.12	32	0.15
血管浮腫	0	—	1	0.00	1	0.00
光線過敏性反応	0	—	3	0.01	3	0.01
発疹〔紅斑性〕	0	—	1	0.00	1	0.00
湿疹	0	—	1	0.00	1	0.00
そう痒(症)	2	0.2	8	0.04	10	0.05
発疹	6	0.7	13	0.06	19	0.09
中枢・末梢神経系障害	7	0.8	60	0.29	67	0.31
嘔声	0	—	4	0.02	4	0.02
肩こり	1	0.1	0	—	1	0.00
頭痛	0	—	13	0.06	13	0.06
頭重(感)	1	0.1	4	0.02	5	0.02
頭部圧迫感	1	0.1	0	—	1	0.00
めまい	3	0.4	23	0.11	26	0.12
ふらつき(感)	2	0.2	17	0.08	19	0.09
視覚障害	0	—	1	0.00	1	0.00
視力異常	0	—	1	0.00	1	0.00
その他の特殊感覚障害	0	—	1	0.00	1	0.00
味覚異常	0	—	1	0.00	1	0.00
精神障害	1	0.1	6	0.03	7	0.03
嗜眠	1	0.1	0	—	1	0.00
眠気	0	—	5	0.02	5	0.02
抑うつ状態	0	—	1	0.00	1	0.00
消化管障害	11	1.3	30	0.14	41	0.19
胃炎	0	—	1	0.00	1	0.00
嘔気	2	0.2	10	0.05	12	0.06
嘔吐	0	—	1	0.00	1	0.00
口角炎	0	—	1	0.00	1	0.00
下痢	1	0.1	2	0.01	3	0.01
軟便	0	—	1	0.00	1	0.00
口内炎	0	—	1	0.00	1	0.00
口内乾燥	1	0.1	3	0.01	4	0.02
胸やけ	0	—	2	0.01	2	0.01
食欲不振	0	—	3	0.01	3	0.01
腹痛	1	0.1	3	0.01	4	0.02
不快感〔胃〕	3	0.4	1	0.00	4	0.02

対象	時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計 (1991.6 ~ 1997.6)	合計		
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
消化管障害(続き)						
心窩部痛(心窩部の疼痛)	2	0.2	2	0.01	4	0.02
便秘	0	—	1	0.00	1	0.00
腹部膨満感	2	0.2	2	0.01	4	0.02
腹鳴	0	—	1	0.00	1	0.00
胃腸障害	0	—	1	0.00	1	0.00
肝臓・胆管系障害	19	2.3	45	0.22	64	0.30
肝機能異常	0	—	19	0.09	19	0.09
AST 上昇	10	1.2	10	0.05	20	0.09
ALT 上昇	14	1.7	12	0.06	26	0.12
ビリルビン上昇[血清]	0	—	7	0.03	7	0.03
γ-GTP 上昇	5	0.6	9	0.04	14	0.06
血清ビリルビン減少	0	—	1	0.00	1	0.00
代謝・栄養障害	27	3.2	63	0.30	90	0.42
Al-P 上昇	1	0.1	4	0.02	5	0.02
LDH 上昇	4	0.5	11	0.05	15	0.07
CK 上昇	8	1.0	6	0.03	14	0.06
血清カリウム上昇	7	0.8	18	0.09	25	0.12
血糖値上昇	1	0.1	2	0.01	3	0.01
コレステロール上昇[血清]	1	0.1	7	0.03	8	0.04
尿酸上昇[血中]	8	1.0	12	0.06	20	0.09
耐糖能低下	0	—	1	0.00	1	0.00
脱水(症)	0	—	1	0.00	1	0.00
血中コレステロール低値	0	—	2	0.01	2	0.01
総蛋白減少[血清]	1	0.1	1	0.00	2	0.01
尿糖陽性	0	—	1	0.00	1	0.00
トリグリセライド低下	0	—	1	0.00	1	0.00
HDL 上昇	0	—	1	0.00	1	0.00
上昇[血清 kolesterol]	1	0.1	1	0.00	2	0.01
上昇[トリグリセライド]	0	—	7	0.03	7	0.03
HDL 低下	0	—	3	0.01	3	0.01
内分泌障害	0	—	1	0.00	1	0.00
高 PRA 血症	0	—	1	0.00	1	0.00
心・血管障害(一般)	2	0.2	11	0.05	13	0.06
低血圧[起立性]	1	0.1	2	0.01	3	0.01
失神[起立性]	0	—	1	0.00	1	0.00
血圧低下	1	0.1	8	0.04	9	0.04
心拍数・心リズム障害	2	0.2	14	0.07	16	0.07
AV ブロック、第1度	0	—	1	0.00	1	0.00
心室性期外収縮	0	—	1	0.00	1	0.00
徐脈	0	—	1	0.00	1	0.00
動悸	2	0.2	10	0.05	12	0.06
不整脈	0	—	1	0.00	1	0.00
血管(心臓外)障害	0	—	4	0.02	4	0.02
発赤	0	—	1	0.00	1	0.00
脳梗塞	0	—	1	0.00	1	0.00
脳血栓症	0	—	1	0.00	1	0.00
脳塞栓症	0	—	1	0.00	1	0.00

対象	時期		使用成績調査の累計 (1991.6 ~ 1997.6)		合計	
	承認時までの状況					
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
呼吸器系障害	61	7.3	996	4.79	1057	4.89
刺激感〔咽頭〕	6	0.7	47	0.23	53	0.24
喘息〔気管支〕	0	—	2	0.01	2	0.01
喉頭炎	0	—	1	0.00	1	0.00
呼吸困難	0	—	2	0.01	2	0.01
息切れ	0	—	1	0.00	1	0.00
咳	60	7.2	969	4.66	1029	4.76
くしゃみ発作	1	0.1	0	—	1	0.00
鼻汁	0	—	1	0.00	1	0.00
赤血球障害	2	0.2	22	0.11	24	0.11
皮膚黄染	0	—	1	0.00	1	0.00
赤血球増加症	0	—	1	0.00	1	0.00
貧血	0	—	13	0.06	13	0.06
赤血球減少	2	0.2	5	0.02	7	0.03
ヘマトクリット減少	1	0.1	3	0.01	4	0.02
ヘモグロビン減少	2	0.2	5	0.02	7	0.03
ヘマトクリット増加	0	—	1	0.00	1	0.00
白血球・網内系障害	2	0.2	4	0.02	6	0.03
顆粒球減少症	0	—	1	0.00	1	0.00
白血球減少症	1	0.1	3	0.01	4	0.02
白血球增多症	1	0.1	0	—	1	0.00
血小板・出血凝血障害	0	—	2	0.01	2	0.01
血小板減少症	0	—	1	0.00	1	0.00
鼻出血	0	—	1	0.00	1	0.00
泌尿器系障害	4	0.5	46	0.22	50	0.23
血中クレアチニン上昇	3	0.4	8	0.04	11	0.05
腎機能異常	0	—	11	0.05	11	0.05
腎不全	0	—	1	0.00	1	0.00
蛋白尿	1	0.1	4	0.02	5	0.02
BUN 上昇	3	0.4	29	0.14	32	0.15
乏尿	1	0.1	1	0.00	2	0.01
浮腫〔顔面〕	1	0.1	0	—	1	0.00
一般的全身障害	1	0.1	32	0.15	33	0.15
顔面浮腫	0	—	2	0.01	2	0.01
浮腫〔眼瞼〕	0	—	2	0.01	2	0.01
胸痛	0	—	1	0.00	1	0.00
絞扼感〔胸部〕	0	—	1	0.00	1	0.00
不快感〔胸部〕	1	0.1	3	0.01	4	0.02
疲労	0	—	1	0.00	1	0.00
倦怠感	0	—	7	0.03	7	0.03
気分不良	0	—	2	0.01	2	0.01
浮腫	0	—	3	0.01	3	0.01
ほてり	0	—	12	0.06	12	0.06
四肢浮腫	0	—	1	0.00	1	0.00
眼精疲労	0	—	1	0.00	1	0.00

2) 慢性心不全

慢性心不全患者では、承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例 3825 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 715 例(18.69%)に認められた。主なものは、咳 277 件(7.24%)等であった。

表Ⅷ-2 副作用等の発現状況(慢性心不全)

対象	時期		使用成績調査の累計 (1995.6 ~ 1999.6)		合計	
	承認時までの状況					
調査施設数	104		778		874	
安全性評価対象例数	306		3519		3825	
副作用発現例数	69		646		715	
副作用発現件数	100		1045		1145	
副作用発現率(%)	22.5		18.36		18.69	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
皮膚・皮膚付属器障害	1	0.3	7	0.20	8	0.21
血管浮腫	0	—	2	0.06	2	0.05
湿疹	0	—	1	0.03	1	0.03
蕁麻疹	1	0.3	0	—	1	0.03
そう痒(症)	0	—	3	0.09	3	0.08
発疹	0	—	2	0.06	2	0.05
中枢・末梢神経系障害	13	4.3	46	1.31	59	1.54
頭痛	2	0.7	1	0.03	3	0.08
頭重(感)	1	0.3	3	0.09	4	0.10
片麻痺	0	—	1	0.03	1	0.03
めまい	6	2.0	21	0.60	27	0.71
ふらつき(感)	4	1.3	34	0.97	38	0.99
視覚障害	0	—	1	0.03	1	0.03
視力障害	0	—	1	0.03	1	0.03
精神障害	2	0.7	2	0.06	4	0.10
あくび	1	0.3	0	—	1	0.03
眠気	1	0.3	2	0.06	3	0.08
消化管障害	8	2.6	11	0.31	19	0.50
胃腸出血	1	0.3	1	0.03	2	0.05
嘔気	1	0.3	4	0.11	5	0.13
嘔吐	2	0.7	0	—	2	0.05
口渇	1	0.3	0	—	1	0.03
下痢	2	0.7	0	—	2	0.05
食欲不振	1	0.3	4	0.11	5	0.13
急性膵炎	0	—	1	0.03	1	0.03
胃不快感	0	—	1	0.03	1	0.03
腹部不快感	1	0.3	0	—	1	0.03
心窩部痛(心窩部の疼痛)	1	0.3	0	—	1	0.03
便秘	0	—	1	0.03	1	0.03
腹部膨満感	1	0.3	0	—	1	0.03
舌異常感	0	—	1	0.03	1	0.03

対象	時期		承認時までの状況		使用成績調査の累計 (1995.6 ~ 1999.6)		合計	
	副作用の種類別発現例数・発現率(%)							
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)							
肝臓・胆管系障害	2	0.7	42	1.19	44	1.15		
肝機能異常	0	—	6	0.17	6	0.16		
AST 上昇	1	0.3	12	0.34	13	0.34		
ALT 上昇	2	0.7	10	0.28	12	0.31		
血清ビリルビン上昇	0	—	4	0.11	4	0.10		
γ-GTP 上昇	0	—	16	0.45	16	0.42		
代謝・栄養障害	15	4.9	177	5.03	192	5.02		
Al-P 上昇	1	0.3	9	0.26	10	0.26		
LDH 上昇	1	0.3	22	0.58	23	0.60		
CK 上昇	1	0.3	8	0.23	9	0.24		
血清カリウム上昇	7	2.3	42	1.19	49	1.28		
血糖値上昇	0	—	5	0.14	5	0.13		
血清コレステロール上昇	0	—	19	0.54	19	0.50		
高脂血症	0	—	2	0.06	2	0.05		
血中尿酸上昇	3	1.0	77	2.19	80	2.09		
血清カリウム低下	0	—	2	0.06	2	0.05		
血清クロール低下	0	—	4	0.11	4	0.10		
血糖低下	0	—	1	0.03	1	0.03		
血中コレステロール低値	0	—	1	0.03	1	0.03		
血清総蛋白減少	0	—	5	0.14	5	0.13		
血中ナトリウム低下	0	—	4	0.11	4	0.10		
電解質異常	0	—	2	0.06	2	0.05		
尿糖陽性	2	0.7	1	0.03	3	0.08		
血清総蛋白上昇	0	—	1	0.03	1	0.03		
CK 低下	0	—	2	0.06	2	0.05		
血清クロール上昇	0	—	2	0.06	2	0.05		
トリグリセライド上昇	0	—	18	0.51	18	0.47		
HDL 低下	0	—	7	0.20	7	0.18		
Al-P 減少	0	—	1	0.03	1	0.03		
心・血管障害(一般)	5	1.6	79	2.24	84	2.20		
起立性低血圧	0	—	3	0.09	3	0.08		
血圧上昇	0	—	2	0.06	2	0.05		
血圧低下	5	1.6	74	2.07	79	2.07		
心拍数・心リズム障害	2	0.7	3	0.09	5	0.13		
動悸	1	0.3	2	0.06	3	0.08		
心室性頻拍	0	—	1	0.03	1	0.03		
不整脈	1	0.3	0	—	1	0.03		
血管(心臓外)障害	0	—	10	0.28	10	0.26		
発赤	0	—	1	0.03	1	0.03		
脳梗塞	0	—	6	0.17	6	0.16		
脳出血	0	—	2	0.06	2	0.05		
一過性(脳)虚血発作	0	—	1	0.03	1	0.03		

対象	時期		使用成績調査の累計 (1995.6 ~ 1999.6)		合計	
	承認時までの状況					
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率(%)					
呼吸器系障害	19	6.2	262	7.45	281	7.35
咽頭刺激感	0	—	7	0.20	7	0.18
気管支炎	0	—	1	0.03	1	0.03
気管支喘息	0	—	1	0.03	1	0.03
咳	19	6.2	258	7.33	277	7.24
喘鳴	0	—	1	0.03	1	0.03
肺炎	0	—	1	0.03	1	0.03
赤血球障害	2	0.7	56	1.59	58	1.52
赤血球増加(症)	0	—	1	0.03	1	0.03
貧血	1	0.3	37	1.05	38	0.99
赤血球減少	1	0.3	13	0.37	14	0.37
ヘマトクリット値減少	0	—	12	0.34	12	0.31
ヘモグロビン減少	0	—	14	0.40	14	0.37
白血球・網内系障害	1	0.3	17	0.48	18	0.47
好酸球増多(症)	1	0.3	0	—	1	0.03
白血球減少(症)	0	—	15	0.43	15	0.39
白血球増多(症)	0	—	2	0.06	2	0.05
血小板・出血凝血障害	3	1.0	15	0.43	18	0.47
血小板増加	0	—	1	0.03	1	0.03
血小板減少(症)	3	1.0	14	0.40	17	0.44
泌尿器系障害	10	3.3	139	3.95	149	3.90
血中クレアチニン上昇	8	2.6	79	2.24	87	2.27
急性腎不全	0	—	1	0.03	1	0.03
血尿	1	0.3	1	0.03	2	0.05
腎機能異常	0	—	22	0.63	22	0.58
腎不全	0	—	2	0.06	2	0.05
蛋白尿	0	—	8	0.23	8	0.21
BUN 上昇	8	2.6	82	2.33	90	2.35
乏尿	1	0.3	1	0.03	2	0.05
一般的全身障害	5	1.6	13	0.37	18	0.47
胸痛	1	0.3	1	0.03	2	0.05
胸部不快感	0	—	2	0.06	2	0.05
失神発作	0	—	1	0.03	1	0.03
倦怠(感)	3	1.0	0	—	3	0.08
気分不良	0	—	2	0.06	2	0.05
浮腫	0	—	2	0.06	2	0.05
ほてり	0	—	2	0.06	2	0.05
顔面潮紅	1	0.3	0	—	1	0.03
脱力(感)	0	—	2	0.06	2	0.05
心不全悪化	0	—	1	0.03	1	0.03

社内資料(2002)

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

1) 高血圧症

市販後のロンゲス錠高血圧症使用成績調査(1991. 6 ~ 1997. 6)での安全性評価対象例14021例に対し患者背景要因と治療要因から層別解析し、各要因について投与中に発現した副作用発現率をカテゴリー別(不明・未記載を除く)に比較したところ、下記要因のカテゴリー間に有意な差が認められた。(t検定、 $p < 0.05$)

表Ⅷ-3 患者背景要因, 治療要因別副作用等の発現状況(高血圧症)

項目	カテゴリー	安全性評価対象例数	構成率(%)	副作用発現例数	副作用発現率(%)
全体	合計	14021	100	879	6.27
性	男	6704	47.8	315	4.70
	女	7317	52.2	564	7.71
罹病期間	1年未満	2821	20.1	165	5.85
	1～5年未満	5219	37.2	290	5.56
	5～10年未満	2528	18.0	154	6.09
	10年以上	2375	16.9	202	8.51
	未記載・不明	1078	7.7	68	6.31
WHO病期分類	第Ⅰ期	9395	67.0	542	5.77
	第Ⅱ期	3586	25.6	272	7.59
	第Ⅲ期	1040	7.4	65	6.25
合併症	あり	7941	56.6	542	6.83
	なし	6080	43.4	337	5.54
脳血管障害	あり	1320	9.4	65	4.92
	なし	12701	90.6	814	6.41
腎機能障害	あり	813	5.8	68	8.36
	なし	13208	94.2	811	6.14
併用利尿剤	あり	762	5.4	74	9.71
	なし	13259	94.6	805	6.07
1日投与量	～5mg未満	25	0.2	1	4.00
	5～10mg未満	906	6.5	98	10.82
	10～20mg未満	11814	84.3	723	6.12
	20～30mg未満*	1255	9.0	57	4.54
	30～40mg未満*	16	0.1	0	—
	40mg以上*	5	0.0	0	—

※：承認外用法・用量(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2) 慢性心不全

市販後のロンゲス錠慢性心不全の使用成績調査(1995. 6 ~ 1999. 6)での安全性評価対象例 3519 例に対し患者背景要因と治療要因から層別解析し、各要因について投与中に発現した副作用発現率をカテゴリー別(不明・未記載を除く)に比較したところ、下記要因のカテゴリー間に有意な差が認められた。(t 検定、 $p < 0.05$)

表Ⅷ-4 患者背景要因, 治療要因別副作用等の発現状況(慢性心不全)

項目	カテゴリー	安全性評価対象例数	構成率(%)	副作用発現例数	副作用発現率(%)
全体	合計	3519	100	646	18.36
合併症	あり	2042	58.0	430	21.06
	なし	1475	41.9	216	14.64
	不明・未記載	2	0.1	0	—
既往歴	あり	1075	30.5	225	20.93
	なし	2142	60.9	359	16.76
	不明・未記載	302	8.6	62	20.53
アレルギー歴	あり	83	2.4	23	27.71
	なし	3251	92.4	578	17.78
	不明・未記載	185	5.3	45	24.32
NYHA 心機能分類	I 度	800	22.7	117	14.63
	II 度	1867	53.1	336	18.00
	III 度	697	19.8	158	22.67
	IV 度	146	4.1	31	21.23
	不明・未記載	9	0.3	4	44.44
観察期拡張期 血圧(mmHg)	70 未満	559	15.9	130	23.26
	70 ~ 80 未満	764	21.7	150	19.63
	80 ~ 90 未満	972	27.6	171	17.59
	90 ~ 100 未満	670	19.0	99	14.78
	100 以上	476	13.5	79	16.60
	不明・未記載	78	2.2	17	21.79
心不全の既治療	あり	1928	54.8	404	20.95
	なし	1484	42.2	227	15.30
	不明・未記載	107	3.0	15	14.02
併用薬	あり	3243	92.2	617	19.03
	なし	276	7.8	29	10.51

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。

13.2 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。[2.5、10.1 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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⁴⁵⁾。

15.1.2 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⁴⁶⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (系)	n	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	文献 番号	
中枢神経系	一般症状	ラット (SD系)	3	経口	1～3000	影響なし	47)
		ウサギ (日本白色種)	3	経口	1～1000	影響なし	47)
		イヌ (ビーグル)	3	経口	1～1000	影響なし	47)
	筋弛緩作用	マウス (ICR系)	10	経口	1～1000	影響なし	47)
	抗痙攣作用	マウス (ICR系)	10	経口	1～1000	影響なし	47)
	睡眠	マウス (ICR系)	10	経口	1～1000	影響なし	47)
	脳波	ウサギ (日本白色種)	3	経口	1～1000	影響なし	47)
呼吸・循環器系	呼吸・心拍数・心電図	イヌ (雑種)	2～4	静脈内	0.001～100	0.001 mg/kg で影響なし 0.01～100 mg/kg で持続的な血圧低下 呼吸数、心電図に影響なし	47)
			2～4	十二指腸内	0.01～1000	血圧低下(0.1～1000 mg/kg)、 呼吸数・心拍数に影響なし	47)
自律神経系・平滑筋系	自律神経反応	麻酔イヌ (雑種)	3	静脈内	1.0	軽度の降圧と頻脈	48)
	摘出胃条片の収縮に対する作用	ラット (Wistar系)	7～12	—	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ mol/L	10^{-4} mol/L 以上で抑制	49)
	摘出輸精管の収縮に対する作用	ラット (Wistar系)	4	—	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L	$10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L 以上で軽度抑制	49)
	摘出子宮の自動運動に対する作用	ラット (Wistar系)	4	—	$10^{-8} \sim 10^{-3}$ mol/L	$10^{-8} \sim 10^{-7}$ mol/L 以上で収縮頻度軽度抑制	49)
消化器系	腸管輸送能	マウス (ICR系)	9	経口	10～1000	影響なし	49)
	生体位胃腸管運動	ウサギ (日本白色種)	4	静脈内	0.03～100	影響なし	49)
	胃液分泌	ラット (Donryu系)	8	胃内	10～1000	胃液分泌量に影響なし 総酸度(1000 mg/kg)、ペプシン活性(10,100 mg/kg)の抑制	49)

試験項目	動物種 (系)	n	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	文献 番号	
腎機能	尿量	イヌ (ビーグル)	5	静脈内	0.1 ~ 10	有意に増加(t検定、 p<0.05)	49)
	Na クリアランス	イヌ (ビーグル)	5	静脈内	0.1 ~ 10	有意に増加(t検定、 p<0.05)	49)
	Cl クリアランス	イヌ (ビーグル)	5	静脈内	0.1 ~ 10	有意に増加(t検定、 p<0.05)	49)
	K クリアランス	イヌ (ビーグル)	5	静脈内	0.1 ~ 10	上昇傾向	49)
	内因性クレアチニン クリアランスから みた糸球体ろ過 値(GFR)	イヌ (ビーグル)	5	静脈内	0.1 ~ 10	有意に増加(t検定、 p<0.05)	49)
糖尿病ラット 血清中グルコース	ストレプト ゾトシン投 与ラット (CD系)	20	経口	4, 20	血清中グルコースに悪影響 を及ぼさない 4,20 mg/kg で血清中 ACE 減少	48)	
その他	カラゲニン足浮腫	ラット (SD系)	7	経口	1 ~ 1000	浮腫増強	47)
	毛細血管透過性	モルモット (Hartley系)	6	経口	1 ~ 1000	影響なし	47)

(3) 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

表Ⅸ-2 急性毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)

動物種 (種)		n	経口	皮下	静脈内
マウス ⁵⁰⁾ (ICR系)	雄	10	> 9100	> 9100	> 5500
	雌	10	> 9100	> 9100	> 5500
ラット ⁵⁰⁾ (SD系)	雄	10	> 8500	> 8500	> 5200
	雌	10	> 8500	> 8500	> 5200
イヌ ⁵¹⁾ (ビーグル)	雄	3	> 6000	—	—
	雌	3	> 6000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

表IX-3 亜急性毒性試験

動物種 (系)	n	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット ⁵²⁾ (SD系)	25	14週	経口	3, 30, 300, 3000	3	30 mg/kg 以上 : 体重の増加抑制、赤 血球数・Hb量・Ht値の低下、BUN 上昇、腎臓の尿細管上皮の好塩基性変 化
イヌ ⁵³⁾ (ビーグル)	25	13週	経口	3, 10, 30	3	10 mg/kg : 血清 Na 低下、BUN 上 昇 30 mg/kg : 尿量増加、尿比重低下、尿 中 K、塩化物濃度減少、血清 K 上昇、 血清 Na、塩化物低下、腎臓の旁糸球体 細胞肥大、尿細管の再生像

表IX-4 慢性毒性試験

動物種 (系)	n	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット ⁵⁴⁾ (SD系)	30	1年	経口	2, 5 ^注	2	5 mg/kg : BUN 上昇

注：無影響量の検討

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験によって検討した結果、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった⁵⁵⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

表IX-5 生殖・発生毒性

試験項目	動物種(系)	n	投与経路	投与量(mg/kg/日)	試験成績
妊娠前及び妊娠初期	ラット ⁵⁶⁾ 雌雄 (CD系)	24	経口	30、100、300、 生理食塩液 負荷 300	雌雄動物：すべての生理食塩液非負荷群；体重増加量の軽度な減少 胎児：催奇形性の徴候は認められなかった。
胎児の器官形成期	ラット ⁵⁶⁾ 雌 (CD系)	24	経口	30、100、300、 生理食塩液 負荷 300	母動物：すべての生理食塩液非負荷群；体重増加量の軽度な減少 F ₁ 児：生存性、外表、体重増加量、反射機能、性成熟及び生殖能に影響は認められなかった。 胎児：催奇形性の徴候は認められなかった。
	ウサギ ⁵⁷⁾ 雌 (ニュージージーランド白色種)	8	経口	生理食塩液 負荷 0.1、 0.3、1.0	母動物：変化なし F ₁ 児：すべての投与群；骨化性の遅延 胎児：催奇形性の徴候は認められなかった。
周産期及び授乳期	ラット ⁵⁶⁾ 雌 (CD系)	20	経口	30、100、300、 生理食塩液 負荷 300	母動物：変化なし F ₁ 児：100 mg/kg、生理食塩液非負荷 300 mg/kg；死亡例の増加、平均体重の低下 すべての投与群；反射機能、性成熟、行動、あるいは生殖機能に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

モルモット及びマウスにおける試験で、いずれも抗原性⁵⁸⁾は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ロンゲス錠 5mg 処方箋医薬品^{注1)}
ロンゲス錠 10mg 処方箋医薬品^{注1)}
ロンゲス錠 20mg 処方箋医薬品^{注1)}

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リシノプリル水和物 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゼストリル錠
同 効 薬：カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩等の ACE 阻害薬

7. 国際誕生年月日

1987年9月24日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ロングス錠 5mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認	1991年6月28日	20300AMZ00439	1991年8月23日	1991年8月23日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2018年4月

ロングス錠 10mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認	1991年6月28日	20300AMZ00440	1991年8月23日	1991年8月23日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2018年4月

ロングス錠 20mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認	1991年6月28日	20300AMZ00441	1991年8月23日	1991年8月23日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2018年4月

9. 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

一部変更承認年月日：1995年6月30日

追加承認された内容

「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・効果追加、用法・用量追加

一部変更承認年月日：2012年6月22日

追加承認された内容

高血圧症における「6歳以上の小児」に対する用法・用量追加

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 高血圧症

再審査結果公表年月日：1999年3月3日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

(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)

再審査結果公表年月日：2002年3月18日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

(1) 高血圧症

再審査期間：1991年6月28日～1997年6月27日

(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)

再審査期間：1995年6月30日～1999年6月29日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロンゲス錠 5 mg	2144006F1030	2144006F1030	102837902	612140650
ロンゲス錠 10 mg	2144006F2037	2144006F2037	102839302	612140651
ロンゲス錠 20 mg	2144006F3033	2144006F3033	102841602	612140652

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省 第十八改正日本薬局方(リシノプリル水和物, リシノプリル錠)
- 2) 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. 東京. 2001 : pp. 140-143 (D-000282)
- 3) 中島光好, 他：薬理と治療. 1990 ; 18 (2) : 525-547 (D-000234)
- 4) 猿田享男, 他：基礎と臨床. 1990 ; 24 (3) : 1365-1380 (D-000223)
- 5) 阿部圭志, 他：基礎と臨床. 1990 ; 24 (3) : 1381-1392 (D-000235)
- 6) 河合忠一, 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (12) : 4757-4776 (D-000229)
- 7) 荒川規矩男, 他：最新医学. 1990 ; 45 (4) : 834-858 (D-000224)
- 8) 河合忠一, 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (12) : 4777-4805 (D-000230)
- 9) 荒川規矩男, 他：最新医学. 1990 ; 45 (5) : 1031-1057 (D-000228)
- 10) 飯塚昌彦, 他：基礎と臨床. 1993 ; 27 (13) : 5227-5259 (D-000231)
- 11) 津田泰夫, 他：臨牀と研究. 1993 ; 70 (10) : 3309-3320 (D-000232)
- 12) 水谷登, 他：薬理と治療. 1993 ; 21 (10) : 3727-3737 (D-000233)
- 13) 尾前照雄, 他：臨牀と研究. 1990 ; 67 (4) : 1209-1220 (D-000226)
- 14) 石井當男, 他：基礎と臨床. 1990 ; 24 (3) : 1393-1406 (D-000227)
- 15) 蔵本 築, 他：日本臨床内科医会誌. 1999 ; 13 (6) : 240-253 (D-000236)
- 16) 荒川規矩男, 他：基礎と臨床. 1990 ; 24 (4) : 2041-2072 (D-000225)
- 17) Dickstein, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987 ; 9 (S-3) : S73-S81 (PMID : 2442558) (D-000237)
- 18) 猪 好孝, 他：日本薬理学雑誌. 1989 ; 93 : 219-224 (D-000238)
- 19) Kawamoto, T. et al. : Bull. Osaka Med. College. 1993 ; 39 (1, 2) 37-45 (D-000239)
- 20) 別所秀樹, 他：応用薬理. 1989 ; 37 (3) : 285-295 (D-000240)
- 21) 織田実, 他：日本薬理学雑誌. 1989 ; 93 (4) : 225-234 (PMID : 2545579) (D-000241)
- 22) 木之下正彦, 他：臨牀と研究. 1995 ; 72 (12) : 3186-3192 (D-000242)
- 23) 織田実, 他：日本薬理学雑誌. 1989 ; 93 (4) : 235-243 (PMID : 2545580) (D-001429)
- 24) 川上勝, 他：応用薬理. 1992 ; 44 (3) : 295-302 (D-000243)
- 25) Stone, C. K. et al. : Am. J. Cardiol. 1989 ; 63 : 567-570 (PMID : 2537566) (D-000244)
- 26) Dickstein, K. et al. : Am. Heart J. 1986 ; 112 (1) : 121-129 (PMID : 3014850)
- 27) 山田重行, 他：応用薬理. 1993 ; 46 (2) : 89-98 (D-000245)
- 28) Wollert, K. C. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 1994 ; 30A, Abs. 845-160 (D-000246)
- 29) Ho, J. K. et al. : Hypertension. 2021 ; 78 (3) : 629-643 (PMID : 34148364) (D-001430)
- 30) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451 (PMID : 16760444) (D-000265)
- 31) 井口富夫, 他：薬理と治療. 1990 ; 18 (4) : 1709-1715 (D-000249)
- 32) 小松信三, 他：薬理と治療. 1990 ; 18 (4) : 1677-1695 (D-000250)

- 33) Case, D. E. : J. Human Hypertension. 1989 ; 3 : 127-131 (PMID : 2550635)
(D-000419)
- 34) Gautam, P. C. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1987 ; 39 : 929-931 (PMID : 2892917)
(D-000248)
- 35) Kelly, J. G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1988 ; 26 (6) : 781-786 (PMID : 2853960)
(D-000251)
- 36) Kuntziger, H. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987 ; 10 (S-7) S157-S159
(PMID : 2485055) (D-000252)
- 37) 塩之入洋, 他 : 医学と薬学. 1990 ; 23 (1) : 161-172 (D-000247)
- 38) Hogg, R. J. et al. : Pediatr. Nephrol. 2007 ; 22 : 695-701 (PMID : 17216247)
(D-000279)
- 39) Parving, HH. et al. : N. Engl. J. Med. 2012 ; 367 (23) : 2204-2213 (PMID : 23121378)
(D-000280)
- 40) 阿部真也, 他 : 周産期医学. 2017 ; 47 (10) : 1353-1355 (D-001431)
- 41) 齊藤大祐, 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54 (D-001432)
- 42) Bowen, M. E. et al. : Am. J. Obst. Gynecol., 2008, 198 (3), 291 (PMID : 18191803)
(D-000266)
- 43) Branch, R. L. et al. : Adverse Drug React. Bull. 2007 ; 246 : 943-946 (D-000267)
- 44) 永田 功, 他 : 日集中医誌. 2006 ; 13 (3) : 263-264 (D-000259)
- 45) Herings, R. M. C. et al. : Lancet. 1995 ; 345 (8959) : 1195-1198 (PMID : 7739305)
(D-000268)
- 46) Tunon-de-Lara, J. M. et al. : Lancet. 1992 ; 340 (8824) : 908 (PMID : 1357311)
(D-000263)
- 47) 織田 実, 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (6) : 2295-2306 (D-000269)
- 48) Sweet, C. S. et al. : 社内資料(LISINOPRIL の薬理学, 1986) (D-000270)
- 49) 喜多田 好, 他 : 応用薬理. 1989 ; 37 (5) : 429-438 (D-000271)
- 50) 佐藤和一, 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (6) : 2273-2278 (D-000272)
- 51) 三浦 稔, 他 : 応用薬理. 1989 ; 38 (1) : 1-26 (D-000273)
- 52) Bagdon, W. J. et al. : 米国メルク社社内資料(D-000275)
- 53) 小川 仁, 他 : 社内資料(イヌにおける 13 週間経口投与による亜急性毒性試験, 1989)
(D-000274)
- 54) Owen, R. A. et al. : 社内資料(ラットにおける 1 年間経口投与による慢性毒性試験, 1983)
(D-000060)
- 55) Matsuzaka, R. et al. : 医薬品研究. 1989 ; 20 (3) : 639-643 (D-000277)
- 56) Bagdon, W. J. et al. : 薬理と治療. 1993 ; 21 (7) : 2093-2111 (D-000276)
- 57) Bagdon, W. J. et al. : 薬理と治療. 1993 ; 21 (7) : 2113-2120 (D-000059)
- 58) 織田 実, 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (6) : 2279-2293 (D-000278)

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

ドイツ、ルーマニア等

Index Nominum : International Drug Directory, 20th ed.,(pharma Swiss ed.),
2011, pp. 1147-1148, Medpharm, Stuttgart

※外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

5 mg 錠を粉砕し、25℃/60%RH、遮光の保存条件下 4 ヶ月保存したところ、性状、類縁物質、水分及び含量に変化は認められなかった。また、粉砕品を乳糖で希釈した倍散品を同条件で保存したところ、品質の変化はほとんど認められず、粉砕品と同等であった。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標