

2023年5月改訂（第29版）

日本標準商品分類番号

872144

872179

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（1998年9月）に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

<p>処方箋医薬品^注 持続型 ACE 阻害剤 日本薬局方 リシノプリル錠 ゼストリル[®]錠 5 ゼストリル[®]錠 10 ゼストリル[®]錠 20 ZESTRIL[®] Tablets 5,10,20</p> <p>注）注意－医師等の処方箋により使用すること</p>

剤 形	素 錠		
規 格 ・ 含 量	ゼストリル錠 5	ゼストリル錠 10	ゼストリル錠 20
	1錠中リシノプリル水和物 5.45mg （無水物として 5mg）	1錠中リシノプリル水和物 10.9mg （無水物として 10mg）	1錠中リシノプリル水和物 21.8mg （無水物として 20mg）
一 般 名	和名：リシノプリル水和物（JAN、日局） 洋名：Lisinopril Hydrate（JAN、日局）		
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日	：1991年6月28日	
	薬価基準収載年月日	：1991年8月23日	
	発売年月日	：1991年8月23日	
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社		
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	アストラゼネカ株式会社 担当 _____ 電話番号： _____ FAX番号： _____		

本IFは2023年5月改訂の電子添付の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって、新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 吸収	20
1. 開発の経緯	1	4. 分布	20
2. 製品の特徴及び有用性	1	5. 代謝	21
II. 名称に関する項目	2	6. 排泄	22
1. 販売名	2	7. 透析等による除去率	22
2. 一般名	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	23
4. 分子式及び分子量	2	2. 禁忌内容とその理由	23
5. 化学名(命名法)	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
7. CAS 登録番号	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
III. 有効成分に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
1. 有効成分の規制区分	3	7. 相互作用	30
2. 物理化学的性質	3	8. 副作用	33
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
4. 有効成分の確認試験法	4	10. 過量投与	53
5. 有効成分の定量法	4	11. 適用上の注意	53
IV. 製剤に関する項目	5	12. その他の注意	53
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	54
2. 製剤の組成	5	1. 一般薬理	54
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	2. 毒性	54
4. 混入する可能性のある夾雑物	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	56
5. 溶出試験	6	1. 有効期間又は使用期限	56
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	2. 貯法・保存条件	56
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	56
8. 容器の材質	6	4. 承認条件	56
V. 治療に関する項目	7	5. 包装	56
1. 効能又は効果	7	6. 同一成分・同効薬	56
2. 用法及び用量	7	7. 国際誕生年月日	56
3. 臨床成績	8	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	56
VI. 薬効薬理に関する項目	14	9. 薬価基準収載年月日	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	10. 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	57
2. 薬理作用	14	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
VII. 薬物動態に関する項目	17	12. 再審査期間	57
1. 血中濃度の推移・測定法	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		

13. 長期投与の可否	57
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	57
15. 保険給付上の注意	57
X I . 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	60
3. 文献請求先	60
X II . 参考資料	61
主な外国での発売状況	61
X III . 備考	62
その他の関連資料	62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リシノプリルは、1970年代の後半に、米国メルク社研究所の Patchett らにより 200 種以上の N-カルボキシメチル置換ジペプチド誘導体の中から、SH 基を有さず、強力なアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を有する化合物として合成された後、米国メルク社と英国 ICI 社 (現 AstraZeneca 社) により共同開発された。

ゼストリル錠は、構造上 SH 基を含まず、また、1日1回投与の長時間作用型の ACE 阻害薬としては、作用発現に際して代謝による活性化を必要としない初めての薬剤である。

日本では 1985 年より臨床試験を開始し、1991 年 6 月に高血圧症の治療薬として承認を得た。慢性心不全についても、1988 年 5 月から臨床試験が開始され、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軽症から中等症の慢性心不全に対する治療薬として、1995 年 6 月に承認を得た。

日本小児腎臓病学会による本剤の高血圧症に関する効能における小児の用法及び用量 (以下、小児新用量) の追加要望に基づき、2012 年 1 月 27 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの事前評価を受け、同日に厚生労働省から通知 (薬食審査発 0127 第 1 号) が発出された。本通知を受け、本剤の小児新用量追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2012 年 6 月に承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

〔高血圧症〕

- (1) ACE 阻害作用はエナラプリルマレイン酸塩よりも持続的である。
- (2) 作用発現に際して代謝による活性体への変換を必要としない。
- (3) 1日1回の投与により 24 時間にわたり血圧をコントロールする。
- (4) 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。(再審査終了時)

〔慢性心不全 (軽症～中等症) 〕

- (1) 自覚症状・他覚所見を改善する。
- (2) 前・後負荷を軽減し、心機能を改善する。
- (3) 身体活動能 (NYHA 心機能分類など) を改善する。
- (4) 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。(再審査終了時)

〔高血圧症〕・〔慢性心不全 (軽症～中等症) 〕

重大な副作用として、血管浮腫、急性腎不全、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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 ゼストリル®錠 5
 ゼストリル®錠 10
 ゼストリル®錠 20
- (2) 洋名 ZESTRIL® Tablets 5
 ZESTRIL® Tablets 10
 ZESTRIL® Tablets 20
- (3) 名称の由来

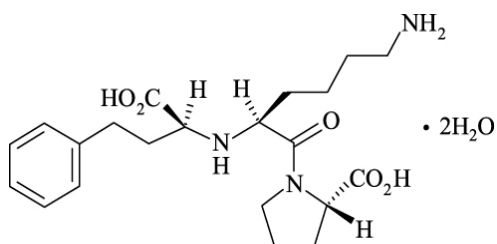
Zest : 熱意 (英語)

ril : ACE阻害薬の一般名の語尾として付与される語

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、日局)
 Lisinopril (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₂₁H₃₁N₃O₅ · 2H₂O : 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : ICI 209,000、ICI 209K、L-154,826
MK-0521、MK-521

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. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品

2. 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

溶 媒	日本薬局方による表現
水	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品を 25℃で 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、本品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

本品は 2 個のカルボキシル基と 2 個のアミノ基に由来する酸解離平衡を示す化合物である。前者の酸解離定数を pKa₁、及び pKa₂、後者を pKa₃、及び pKa₄ として、滴定法により算出した pKa は下記のとおりである。

pKa₁=1.6

pKa₂=3.1

pKa₃=7.6

pKa₄=10.7

(6) 分配係数

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：

$[\alpha]_D^{20}$ ：- 43.0 ～ - 47.0°

(脱水物換算、0.25g、0.25M 酢酸亜鉛緩衝液 (pH6.4)、25mL、100mm)

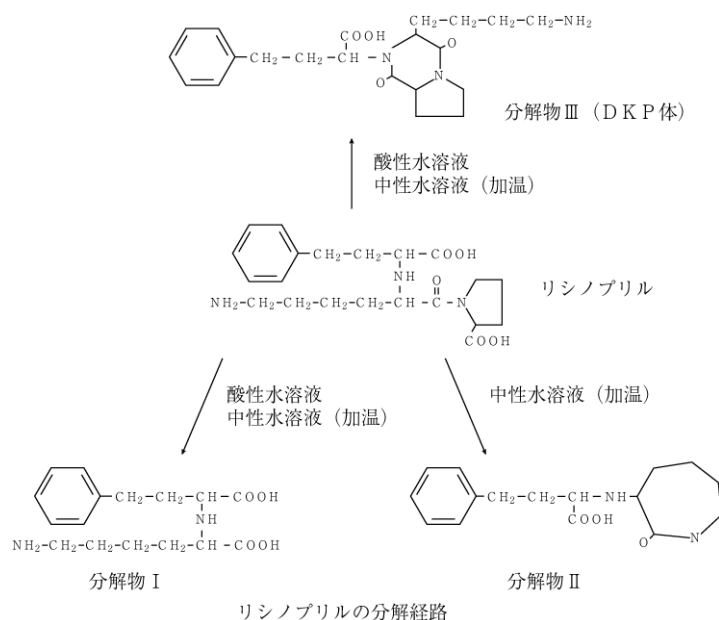
3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	室温	—	散光	無色瓶（気密）	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—	シヤーレ	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	—	無色瓶（気密）	3 ヶ月	規格内
	湿度	25℃	90%RH	シヤーレ	6 ヶ月	規格内
	光	20℃	—	曝光	無包装	白色光 (10,000lx)

(2) 強制分解による生成物

強酸性溶液でわずかに分解物Ⅰ及び分解物Ⅲを生成し、中性水溶液においては加温によりごくわずかに分解物Ⅰ、分解物Ⅱ、分解物Ⅲを生成した。



4. 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。

5. 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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の性状

ゼストリル錠は割線のある白色の円形の素錠で、ごくわずかに特異なおいがあり、味はない。

	外 観			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (g)
	表面	裏面	側面			
ゼストリル錠 5				約 6.0	約 2.4	約 0.11
ゼストリル錠 10						
ゼストリル錠 20				約 8.0	約 2.9	約 0.22

(2) 識別コード

ゼストリル錠 5 ZNC 201 : 5
 ゼストリル錠 10 ZNC 202 : 10
 ゼストリル錠 20 ZNC 203 : 20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ゼストリル錠 5 : 1 錠中、リシノプリル水和物 5.45mg（無水物として 5mg）を含有
 ゼストリル錠 10 : 1 錠中、リシノプリル水和物 10.9mg（無水物として 10mg）を含有
 ゼストリル錠 20 : 1 錠中、リシノプリル水和物 21.8mg（無水物として 20mg）を含有

(2) 添加物

D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンブ、アルファー化デンブ、ステアリン酸マグネシウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	室温	—	散光	ポリエチレン瓶(開放) 無包装	36 ヶ月	規格内	
	25℃	60%RH	—	PTP 包装 (ポリプロピレン)			
加速試験	40℃	75%RH	—	ポリエチレン瓶(開放) 無包装	6 ヶ月	規格内	
				PTP 包装 (ポリプロピレン)			
苛酷試験	温度	50℃	—	—	3 ヶ月	規格内	
				ポリエチレン瓶(開放) 無包装			
	湿度	25℃	90%RH	—	ポリエチレン瓶(開放) 無包装	6 ヶ月	規格内
	光	20℃	—	曝光	無包装	白色光 (10,000lx)	規格内

<参考：分割後の安定性>

本品 5mg 錠を分割後無包装状態で、40℃・75%RH の保存条件下 3 ヶ月保存した場合、外観、溶出性及び含量に変化は認められなかった。

<参考：粉碎時の安定性>

本品 5mg 錠を粉碎し、25℃/60%RH、遮光の保存条件下 4 ヶ月保存したところ、外観、純度、水分及び含量に変化は認められなかった。また、粉碎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、粉碎品と同等であった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

2-アミノ-4-フェニル酪酸

リシノプリル RSS 体

リシノプリルジケトピペラジン体

5. 溶出試験

方法：日局「リシノプリル錠」の溶出性による。ただし、シンカーを用いる。

条件：37℃ 50rpm、水 900mL

	溶出率%
ゼストリル錠 5	80%以上 (60 分)
ゼストリル錠 10	80%以上 (90 分)
ゼストリル錠 20	75%以上 (90 分)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「リシノプリル錠」の確認試験法による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「リシノプリル錠」の定量法による。

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(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とその理由

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。

(解説)

本薬の慢性心不全に対する有効性及び安全性を評価した開発試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、二重盲検比較試験及び2つの長期投与試験）では、ほとんどがジギタリス製剤か利尿剤、またはその両剤が基礎治療剤として投与されていた軽症～中等症の慢性心不全患者であった。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

〈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。

〈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。

(2) 用法及び用量に関連する注意とその理由

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]

(解説)

本剤の小児の高血圧症における用法及び用量の追加承認に伴い、成人用量を超えることがないように注意喚起として追記した。

〈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]

(解説)

高齢慢性心不全患者に本剤1日1回5mgを7日間投与したときの血清中濃度時間曲線下面積(AUC)が健康若年者に比べて約2倍を示したことから設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 高血圧症

〈成人〉

国内第Ⅲ相臨床試験^[1]は、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤5～20mg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2.5～10mg1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20mmHg以上又は、13～19mmHgの下降及び149/89mmHg以下に下降

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

疾患名・試験名		有効率 (%)	
一般臨床試験	軽症～中等症本態性高血圧症 ^{[2][3][4]}	(単独投与)	72.0 (270/375)
		(併用投与)	74.2 (89/120)
	腎障害を伴う高血圧症 (単独投与43例+併用投与24例) ^[5]		79.1 (53/67)
	重症高血圧症(利尿剤併用投与) ^[6]		87.7 (57/65)

(「下降」以上*の症例数/有効性評価対象例数)

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

〈小児〉

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日 研第4号 医薬審第104号）に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、当該「用法・用量」は医学薬学上公知であるとして承認された。

〈参考：外国人小児データ〉

6～16歳の小児の高血圧症患者115例を対象に、本剤を3用量（体重20kg以上50kg未満では0.625mg、2.5mg又は20mg、体重50kg以上では1.25mg、5.0mg又は40mg）のいずれかで14日間投与し（I期）、I期終了後に、プラセボ又は本剤を最大14日間投与した（II

期)。

I期でのトラフ時坐位拡張期血圧の平均変化量は、0.625/1.25 mg、2.5/5.0 mg、20/40 mgの用量群でそれぞれ-7.6mmHg、-9.3mmHg及び-16.4 mmHgであった。II期では、本剤投与を継続した群では降圧効果が持続したが、プラセボに切り替えた群では本剤の降圧効果は用量依存的に減弱した。また、本剤を0.61 mg/kg (最大40 mg) までの用量で1日1回投与したときの忍容性は良好であった^[7]。

2) 慢性心不全(軽症～中等症)

国内第Ⅲ相試験^[8]は、軽症・中等症慢性心不全患者を対象に本剤10mg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。

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。

試験名	改善率 (%)
第Ⅱ相試験(至適用量検討試験) ^{[9][10]}	45.0 (50/111)
長期投与試験 ^{[11][12]}	38.9 (14/36)

(改善例数/有効性評価対象症例)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男性12名を対象に本剤2.5mg、5mg、10mgおよび20mgの単回投与試験を行った。また、健康成人男性6名に本剤10mg、2名にプラセボを1日1回7日間反復投与した。本剤5mg、10mgの単回投与3時間後から、また20mg投与1.5時間後から血圧は有意に低下し、8～48時間持続した。反復投与時には投与開始日とその後の投与期間中に血圧の著しい変動は認められなかった。脈拍数は日内変動とみなされる以上の影響は認められなかった。ACE活性は単回投与時のいずれの投与量においても投与後24時間にわたり著明に抑制され、反復投与時にも同様であった。10mg反復投与の1例に投与終了後翌日に咳および終了後3日目に喉の痛みの訴えがあったが、軽い風邪のためと考えられた。その他の症例において異常所見は認められず、安全性については問題なかった^[13]。

注) 本剤の承認された用法・用量は、高血圧症については10～20mg、1日1回であり、慢性心不全(軽症～中等症)については5～10mg、1日1回である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 高血圧症

軽症～中等症本態性高血圧症患者 95 例を対象に、本剤 1 日 1 回毎朝食後 2.5mg より投与を開始し、十分な降圧が得られない場合は、以後 2 週（4 週）間隔で倍量に増量し、最高投与量は 20mg として 8 週間投与した結果、用量別累積有効率は 2.5mg で 19.6%、5mg で 35.9%、10mg で 48.9%、20mg で 57.6%と用量一反応関係が認められた^[2]

また、本態性高血圧症患者 39 例を対象に、本剤 1 日 1 回毎朝食後 2.5mg より投与を開始し、投与 3～4 日間隔で十分な降圧が得られるまで、5mg、10mg、20mg と倍量に増量し、最高投与量は 20mg とした。本剤の降圧効果は「下降」以上で 69.2%であり、血圧の日内変動に有意な影響は及ぼさず、1 日 1 回投与で 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^[14]。

注) 高血圧症についての本剤の承認用法・用量（通常）は、10～20mg、1 日 1 回である。

2) 慢性心不全（軽症～中等症）

軽症～中等症の慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度）患者 84 例を対象に、治療開始日に原則として本剤 2.5mg を投与し、投与後過度の血圧低下が認められないことを確認した後、翌日から 1 日 1 回 5mg の投与を開始した。効果が不十分で忍容性が良好な場合は、以後 2 週間隔で 10mg、20mg と増量するが、最高用量は 1 日 20mg 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、発現投与量別副作用からみて至適用量は 1 日 5mg から 10mg であることが示唆された^[9]。

注) 慢性心不全（軽症～中等症）についての本剤の承認用法・用量（通常）は、5～10mg、1 日 1 回である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①高血圧症

軽症～中等症本態性高血圧症患者 344 例（本剤単独 235 例、サイアザイド系利尿薬との併用 109 例）を対象に、本剤初回投与量を単独群 5mg、併用群 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 週間隔で倍量に増量し、最高投与量を 40mg として 12 週間投与した結果、中央委員会判定による有用率は単独群で 65.1%、併用群で 67.6%であり、本剤は 1 日 1 回投与により軽症～中等症の本態性高血圧症に十分な降圧効果と高い安全性を示し、至適用量は 10～20mg であると考えられた^[1]。

注) 高血圧症についての本剤の承認用法・用量（通常）は、10～20mg、1 日 1 回である。

②慢性心不全（軽症～中等症）

軽症～中等症の慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度）患者 134 例を対象に 1 日 1 回本剤 5mg（41 例）、10mg（42 例）、プラセボ（51 例）を 4 週間投与した結果、有用率は 5mg 群 29.0%、10mg 群 33.3%、プラセボ群 22.7%であり、本剤の慢性心不全（軽症～中等症）に対する至適用量は 1 日 1 回 10mg であると考えられた^[10]。

2) 比較試験

①高血圧症

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤 5～20mg 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 2.5～10mg 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^[1]。

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

②慢性心不全（軽症～中等症）

軽症・中等症慢性心不全患者を対象に本剤 10mg 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^[8]。

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。

注）本剤の承認用法・用量（通常）は、高血圧症については 10～20mg、1 日 1 回であり、慢性心不全（軽症～中等症）については 5～10mg、1 日 1 回である。

3) 安全性試験

①高血圧症

軽症～中等症本態性高血圧症患者を対象とした後期第Ⅱ相多施設オープン試験^[2]の終了時において本剤による降圧効果が十分で、忍容性が良好であり、長期投与移行（全服薬期間 1 年間以上）について同意が得られた患者 99 例について本剤 2.5mg～40mg の長期投与試験を行った。本剤は高血圧症に対し単独あるいは利尿薬との併用で 1 年以上の長期間投与した場合も、耐性を生ずることなく優れた降圧効果を維持し、かつ高い安全性をもつことが示された^[4]。

注）高血圧症についての本剤の承認用法・用量（通常）は、10～20mg、1 日 1 回である。

②慢性心不全（軽症～中等症）

軽症～中等症の慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度）患者 24 例を対象に本剤 1 日 1 回 2.5mg から投与を開始し、過度の降圧が認められない場合 5mg に増量した。効果が不十分で忍容性が良好な場合は以後 2 週間隔で倍量に増量することとし、1 日最高用量は 20mg として 6 ヶ月以上投与した結果、本剤は長期投与においても効果に耐性を生じることなく、忍容性も良好で、慢性心不全の治療に有用な薬剤であると判断された^[11]。

注) 慢性心不全（軽症～中等症）についての本剤の承認用法・用量（通常）は、5～10mg、1 日 1 回である。

4) 患者・病態別試験

①高血圧症

ア. 高齢者

平均年齢 68 歳の高齢者本態性高血圧患者 44 例を対象に本剤 10mg 1 日 1 回を開始用量とし、効果不十分な場合には 20mg まで増量した。治療期は 12 週間とした。副作用として咳嗽が 3 例にみられ、このうち 2 例が投与中止、1 例が軽度のため投与継続し、いずれも投与中止後および投与継続中に消失した^[15]。

また、平均年齢 68 歳の高齢者本態性高血圧患者 18 例を対象に本剤 10mg を 1 日 1 回 52 週投与した。副作用として 1 例に乾性咳嗽を認め投与中止した以外には重大な副作用はみられず、長期投与においても比較的安全な薬剤と考えられた^[16]。

以上より本剤は高齢者本態性高血圧症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

イ. 腎機能障害を伴う高血圧症

腎機能障害を伴う高血圧症患者 68 例を対象に本剤 5mg 1 日 1 回を開始用量とし、効果不十分な場合には入院例は 1 週毎に、外来例は 2 週毎に 10mg、20mg と漸増した。治療期は入院例で 4 週間、外来例では 8 週間とした。中央委員会判定による有用率は 68.8% であり、副作用が 6 例（9.4%）に、臨床検査値異常変動が 12 例（18.8%）に認められたが重篤なものはなかった。本剤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薬と考えられた^[5]。

ウ. 重症高血圧症

初診時未治療下の拡張期血圧が 120mmHg 以上であり、利尿薬により治療しても拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す高血圧症患者 68 例を対象に本剤 5mg 1 日 1 回を開始用量とし、効果不十分な場合には入院例は数日毎に、また外来例は 1～2 週毎に 10mg、20mg と漸増した。最高用量は 1 日 20mg とした。併用薬である利尿薬は観察期から治療期終了まで用法・用量を変更せず使用することとした。治療期間は入院例 4 週間、外来例 8 週間とした。中央委員会判定による有用度は 80.9% であり、副作用症状と臨床検査値異常変動の発現が 9 例に認められたが、特に临床上問題となる重篤なものはなかった。本剤は重症高血圧症に対しても軽症～中等症本態性高血圧症の場合と同様に临床上有用な降圧薬と考えられた^[6]。

②慢性心不全（軽症～中等症）

国内で実施された慢性心不全患者での第Ⅱ相試験^{[9][10]}、第Ⅲ相試験^[8]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) 治療的利用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

①高血圧

ア.使用成績調査

1991年6月28日より1997年6月27日まで使用成績調査を実施した結果、本剤投与の安全性集計対象症例6779例の副作用発現症例率は6.03%（409例）であり、有効性集計対象症例6551例の有効率は69.9%（4580例）であった。なお、ロンゲス錠を含む20800例において、臨床検査値の異常変動を含む副作用は1288例（6.19%）に認められた。主なものは咳969件（4.66%）等であった。

イ.特別調査

1991年10月より1995年12月まで12ヵ月以上の長期使用における特別調査を実施した結果、安全性評価対象症例363例のうち副作用発現率は16.3%（59例）であり、有効性評価対象症例239例中の有効率（降圧効果の下降）は180例（75.3%）、全般改善度が改善以上であった症例は218例（91.2%）であった。

ウ.市販後臨床試験

該当資料なし

②慢性心不全

ア.使用成績調査

1995年6月30日より1999年6月29日までロンゲス錠を含む使用成績調査を実施した結果、安全性集計対象症例3519例の副作用発現率は18.36%（646例）であり、有効性評価対象症例2784例において全般改善度における改善率は51.7%（1440例）であった。

イ.特別調査

上記期間中、長期使用における特別調査を実施した結果、安全性評価対象症例410例の副作用発現率は22.68%（93例）であり、有効性評価対象症例269例での全般改善度における改善率は56.1%（151例）であった。

ウ.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

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 (カプトプリル、エナラプリル等)

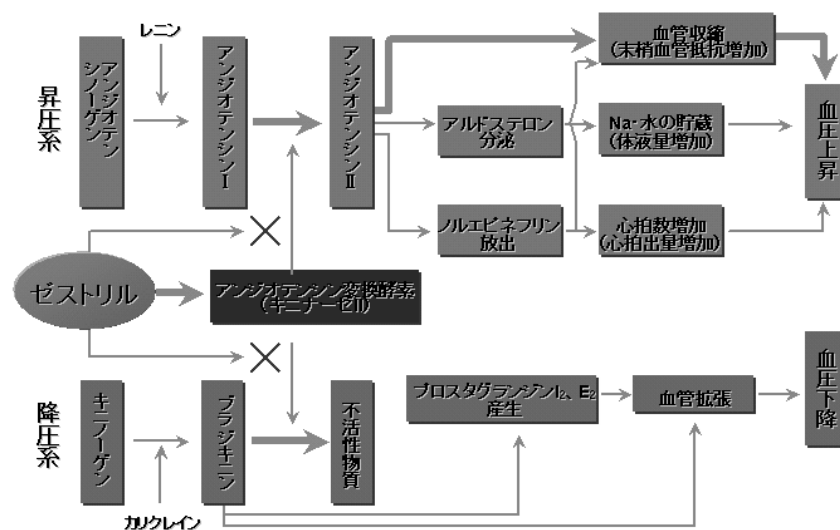
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を阻害することによりアンジオテンシン II の産生を抑制し、抗高血圧作用と抗心不全作用を示す。

1) 抗高血圧作用

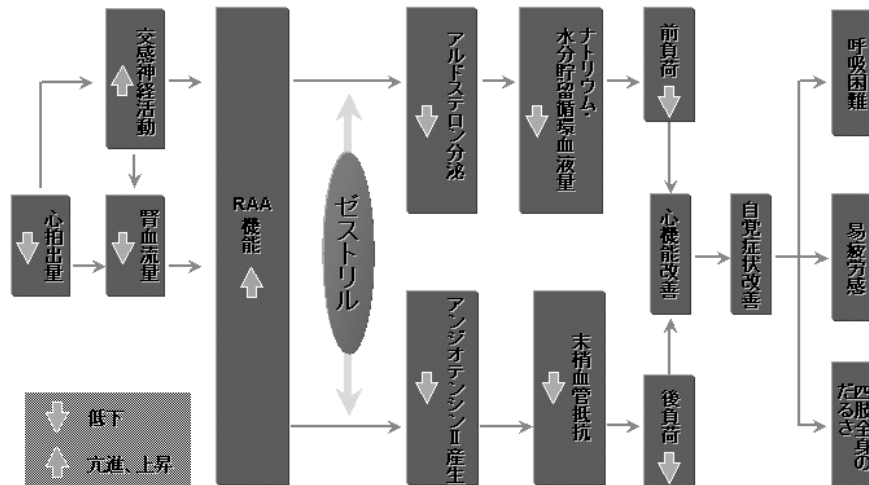
本剤は ACE を阻害し、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を阻害する。すなわちアンジオテンシン II の作用である血管収縮が抑制され、抗高血圧作用を示す。またアルドステロン分泌抑制により体液の貯留を軽減し、亢進した交感神経系をも間接的に抑制する。同時に血管拡張作用をもつブラジキニンの不活性化酵素であるキナーゼ II の作用を阻害することにより抗高血圧作用を示す。



2) 抗心不全作用

本剤は亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系を阻害してアンジオテンシンIIの産生を抑制することにより、アルドステロンの分泌を抑制し、体液の貯留を抑え、前負荷を軽減する。また同時にアンジオテンシンIIの産生を抑制することにより血管収縮を抑制し、動脈系と静脈系双方の血管を拡張して後負荷を軽減する。

ゼストリルは慢性心不全患者の前負荷と後負荷の両方を軽減し、心機能ならびに自覚症状を改善する。

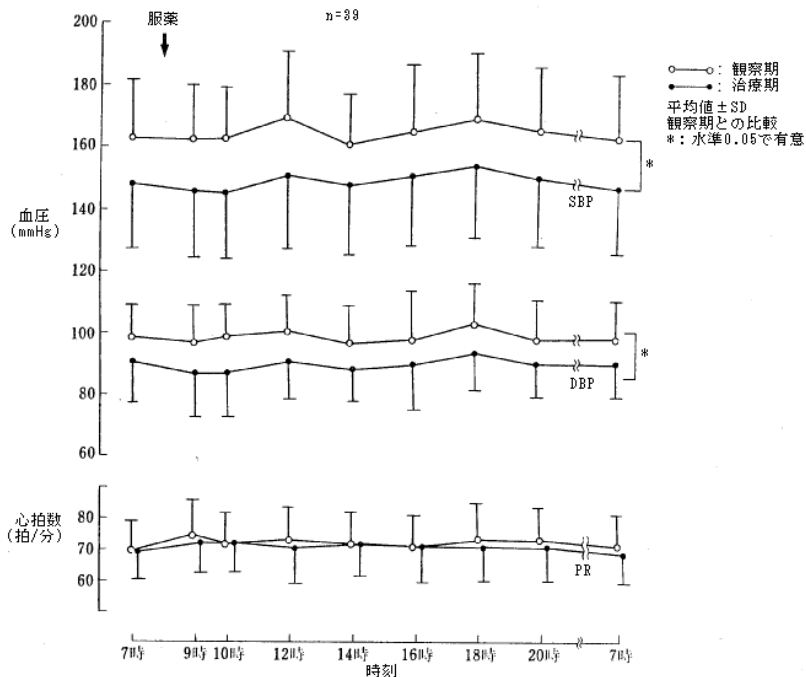


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗高血圧作用

①本態性高血圧症患者において、1日1回2.5~20mg投与により血圧の日内プロフィール及び変動幅に影響を与えることなく24時間安定した降圧効果が認められた^[14]。

(「V-3-臨床成績の(3)-1」の項参照)



②高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット及び腎性高血圧イヌにおいて著明かつ持続的な降圧作用を示した^{[17][18][19]}。

③脳卒中易発症高血圧自然発症ラットに本剤を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 [20]。

2) 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19例に、本剤2.5~10mgを単回投与したとき平均動脈圧、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗の低下及び心係数の増加を示した [21]。

血行動態への影響

	初回投与		再投与	
	投与前	投与後	投与前	投与後
平均動脈圧 (mmHg)	92±3	74±3 [†]	81±3 [†]	75±2 [§]
肺動脈楔入圧 (mmHg)	26±1	17±1 [†]	20±2 [*]	17±2 [§]
心係数 (L/分/m ²)	1.9±0.1	2.2±0.1 [†]	2.1±0.1	2.3±0.1 [‡]
末梢血管抵抗 (dyne・秒・cm ⁻⁵)	1864±104	1328±100 [†]	1498±82 [†]	1312±80 [‡]

N=19、平均値±標準誤差、値は投与後6時間後および8時間後の平均値

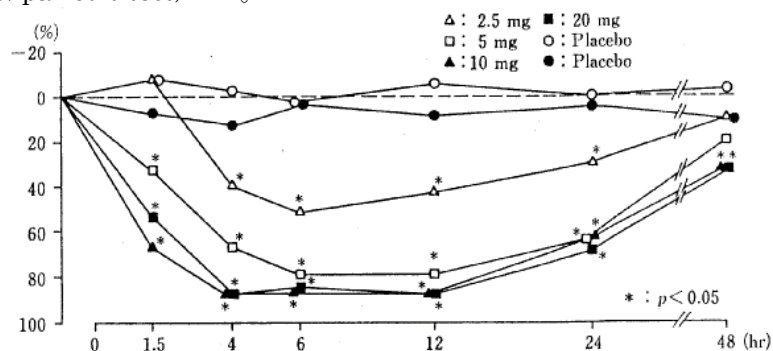
*p<0.05vs 初回投与前値、[†]p<0.01vs 初回投与前値、[‡]p<0.05vs 再投与前値、[§]p<0.01vs 再投与前値

②冠動脈結紮急性心不全ラット、麻酔犬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 [22]。

③冠動脈結紮慢性心不全ラットで12ヵ月の連続経口投与により、延命効果とともに、左心肥大の抑制を示した [23]。

3) アンジオテンシン変換酵素阻害作用

1) 健康成人男性12例において本剤2.5~20mg単回投与により、いずれの投与量においても投与前値に比し投与24時間後においてもACE活性の有意な抑制が認められた (P<0.05; paired t-test) [13]。



2) ラット血清中 [24]、又は肺 [25]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。高血圧自然発症ラットに経口投与時、本剤は血漿中のみならず、血管壁 (大動脈、腸管膜動脈)、腎、肺等の組織中アンジオテンシン変換酵素に対して持続的な抑制作用を示した [26]。ラット [27]及びパイヌ [17]に本剤を経口投与すると、外因性のアンジオテンシン I 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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^[13]

6.7±0.8時間

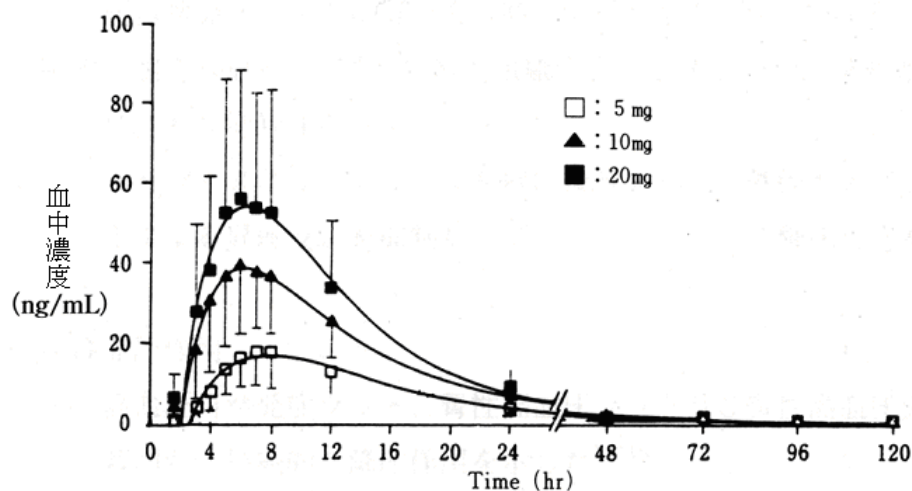
(健康成人男性(28.7~37.5歳) 6例、本剤10mg単回経口投与)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人

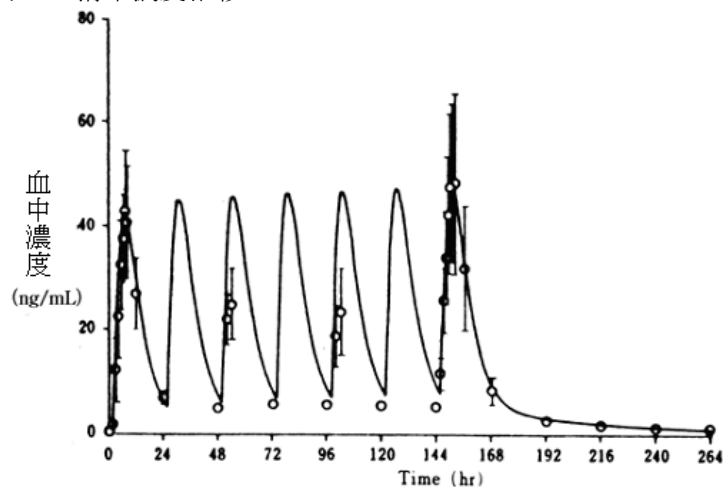
健康成人男性に本剤5、10、20mg(各6例)を単回経口投与したとき、健康成人男性6例に10mgを反復投与したときの血清中濃度推移及び健康成人男性6例に10mgを単回・反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す^[13]。

① 単回投与時の血清中濃度推移



ゼストリル5, 10, 20mg単回経口投与時の平均血清中濃度およびそのあてはめ曲線 (Mean±S. D., n=6)

② 反復投与時の血清中濃度推移



ゼストリル10mg7日間反復投与時の平均血清中濃度および最終投与データのパラメータを用いたシュミレーションカーブ (Mean±S. D., n=6)

③単回・反復経口投与時の薬物動態パラメータ^[13]

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)
単回投与	40.0±16.8	6.7±0.8	636±209	4.5±1.7	33.7±10.3
反復投与	49.8±16.3	6.8±1.0	643±192	4.4±1.7	39.2±15.8

(測定法：RIA法, mean±S.D., n= 6)

④食事の影響^[28]

本剤のバイオアベラビリティに及ぼす食事の影響が健康成人 18 例を対象にした二重盲検交叉試験により検討された。本剤 20mg を朝食の前または後に単回投与し、血中濃度の推移を測定した。その結果、空腹時と食後で血中濃度曲線下面積、最大血中濃度及び最大血中濃度に到達する時間に有意な変化はみられず、尿中排泄率から求められる本剤のバイオアベラビリティは食前投与群が 27±15%、食後投与群が 26±10%であり有意な変化は観察されなかった。

2) 腎機能障害高血圧症患者

腎機能正常 (血清クレアチニン 1.0±0.0mg/dL) 及び腎機能が低下 (血清クレアチニン 1.7±0.2mg/dL) した高血圧症の患者に本剤 1 日 1 回 10mg を 4~8 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。腎機能低下患者では腎機能正常患者に比べて本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇することが示唆された^[29]。

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
腎機能正常患者	8	45.1±4.5	5.5±0.3	614.0±52.4	7.6±0.4
腎機能低下患者	9	91.8±11.9*	7.1±0.4*	1503.2±228.6*	10.0±1.1

(測定法：RIA法, * : p<0.01, mean±S.E.)

3) 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 例に本剤 0.1~0.2 mg/kg を 1 日 1 回 6 日間以上反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す^[30]。(外国人によるデータ)

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 法, 幾何平均 (95%信頼区間))

4) 高齢慢性心不全患者

健康若年者、健康高齢者及び高齢慢性心不全患者に本剤 1 日 1 回 5mg を 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ並びにクレアチニンクリアランスを以下に示す。高齢慢性心不全患者における血清中濃度時間曲線下面積 (AUC) は健康若年者に比べ約 2 倍を示した。本剤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^[31]。(外国人によるデータ)

患者 (平均年齢)	n	クレアチニンクリアランス (mL/min)		リシナプ [®] 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法， mean±S.E.)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数^[13]

対象：健康男性 6 例 (平均 37.5 歳)、10mg 単回経口投与時

$K_{ab} : 0.23 \pm 0.11 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ (mean±S.D.)

対象：健康成人男性 6 例 (平均 30.5 歳)、10mg7 日間連続経口投与時

$K_{ab} : 0.35 \pm 0.15 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ (mean±S.D.)

(2) バイオアベラビリティ^[13]

対象：健康男性 12 例 (平均 28.7~37.5 歳)

尿中回収率より 20%以上と考えられる。

(3) 消失速度定数^[13]

対象：健康成人男性 6 例 (平均 37.5 歳)、10mg 単回経口投与時

$t_{1/2}(\alpha) : 4.5 \pm 1.7 \text{ (hr)}$ (mean±S.D.)

$t_{1/2}(\beta) : 33.7 \pm 10.3 \text{ (hr)}$ (mean±S.D.)

対象：健康成人男性 6 例 (平均 30.5 歳)、10mg7 日間連続経口投与時

$t_{1/2}(\alpha) : 4.4 \pm 1.7 \text{ (hr)}$ (mean±S.D.)

$t_{1/2}(\beta) : 39.2 \pm 15.8 \text{ (hr)}$ (mean±S.D.)

(4) クリアランス^[13]

対象：健康成人男性 18 例 (平均 28.7~37.5 歳)

単回経口投与時の腎クリアランス

投与量(mg)	5	10	20
腎クリアランス(mL/min)	96±22	110±24	106±26

(mean±S.D.)

(5) 分布容積^[13]

対象：健康成人男性 12 例 (28.7~37.5 歳)

投与量(mg)	5	10	20
単回経口投与での分布容積 V/F(L)	155±96	146±37	151±89

(mean±S.D.)

(6) 血漿蛋白結合率^[13]

健康成人男性 18 例 (平均 28.7~40.5 歳) に本剤 10mg および 20mg 単回および 10mg 7 日間連続経口投与した。血漿蛋白結合率は、本剤の濃度が 10 ng/mL 以上では約 10% (限外濾過法) であった。(ACE 以外の血漿蛋白とほとんど結合しない。)

3. 吸収

対象：健康成人男性^[13]

尿中回収率からみた吸収率は約 21～27%であった。

〈参考〉吸収部位（ラット）^[32]

本薬の吸収率は、小腸上部（25%）>小腸中部（18%）>十二指腸、小腸下部（17%）>胃（7%）で、小腸上部においてよく吸収されることが示唆された。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

参考：妊娠中期（妊娠 14 日目）および末期（妊娠 19 日目）のラット（CD 系）に¹⁴C-標識リシノプリル 5mg/kg を経口投与した時、投与後 1 時間の胎仔内放射能濃度は母獣血漿中および胎盤内濃度のそれぞれ 1/28 および 1/6（中期）、1/15 および 1/4（末期）であった。胎仔 1 匹当たりへの放射能の移行量はそれぞれ投与量の 0.0002%（中期）および 0.0004%（末期）であった^[33]。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

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^[33]。

(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

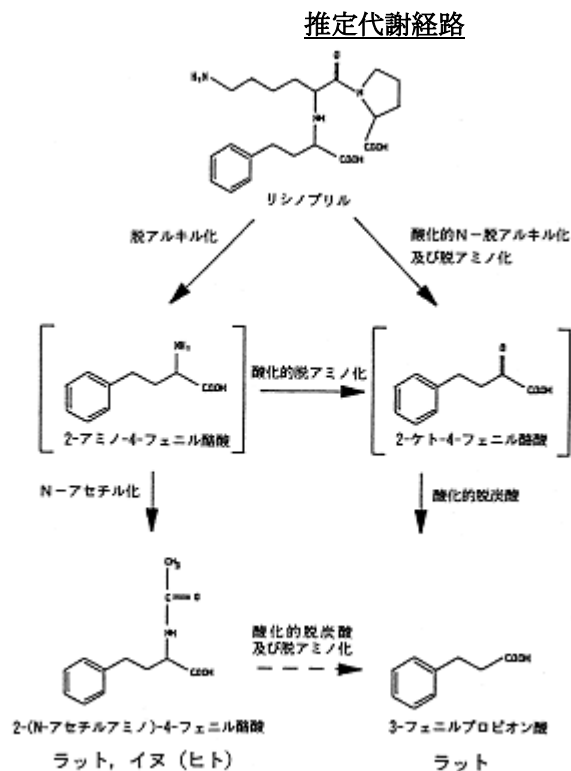
参考：ラット（SD 系）に¹⁴C-標識リシノプリル 5mg/kg を単回経口投与時、放射能は広く体内に分布し、特に、肝臓、腎臓、肺に多く存在したが、その後、徐々に消失し、投与 96 時間後には肺を除きほとんどの組織で放射能は検出されなかった^[32]。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考：外国人データ)

本剤はヒトではほとんど代謝を受けず、¹⁴C-標識リシノプリル 20mg を単回経口投与した場合、投与量の 1%未満に相当する代謝物が尿中より検出された。糞中には代謝物は検出されなかった^[34]。



(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

主要排泄経路は腎であり、尿中に主として未変化体として排泄される^[34]。(外国人データ)

(2) 排泄率

健康成人男性に本剤 5、10、20mg 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^[13]。腎クリアランスは健康成人男性で 100 mL/min であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

(参考：外国人データ)

本剤は 4 時間の血液透析により約 50%除去される^{[36][37]}。

(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。[「禁忌とその理由」及び「併用禁忌」の項参照])

(3) 直接血液灌流

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

（解説）

過去に本剤の成分で過敏症状があらわれた経験をもつ患者は、再度発現する危険性があるので投与は禁忌である。異常が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行う。

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

（解説）

2020年6月、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（エンレスト錠）が本邦において承認され、禁忌、相互作用の併用禁忌の項に本剤が記載されたことから、本剤についてもエンレスト錠の添付文書に合わせて追記した。

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。〕

（解説）

本剤を含む ACE 阻害剤投与例で血管浮腫があらわれたという報告がある^[38]。また、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫の患者に他の ACE 阻害剤が投与され、血管浮腫の発現や増悪したとする報告^{[39][40][41]}や特発性血管浮腫の患者に本剤などの ACE 阻害剤が投与され、血管浮腫を発現したとの報告^[42]もあることから、これらの血管浮腫の既往歴のある患者に ACE 阻害剤を投与することは避けるべきと考えられる。

血管浮腫は突然発作性に皮膚及び皮下組織、ときに粘膜に局所性の浮腫性腫脹を生じ、通常は速やかに消失する。浮腫の多くは眼瞼、口唇、陰部に生じやすく、舌・喉頭に発生した場合は呼吸困難を生じ、致命的な状態にいたることもある。本症には抗ヒスタミン薬が奏効する。重篤な症状、特に喉頭浮腫を伴う場合はアドレナリンの注射が行われる。また、副腎皮質ホルモンを併用することもある。

このような異常が認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。

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エレーシスを施行中の患者〔10.1 参照〕

（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本剤あるいは他の ACE 阻害剤投与例で、これらの吸着器を用いたアフエレーシス施行時にショック症状を発現したという報告がある^{[43][44]}。

・ポリエチレンテレフタレート

本剤での報告ではないが、他の ACE 阻害剤投与例でポリエチレンテレフタレートを用いたアフレーシス施行時にショック症状を発現したという報告がある。

<発現機序>

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ると考えられている。

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 参照]

(解説)

本剤を含む ACE 阻害剤投与例で、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた透析中にアナフィラキシーが発現したという報告がある^[45]。これらの報告では ACE 阻害剤の投与中止、透析膜の変更、ヒドロコルチゾン、アドレナリンの投与などで症状が改善したと報告されている。異常が認められた場合には直ちに透析を中止し、適切な処置をとる必要がある。アナフィラキシー発現の詳細な機序は不明であるが、この透析膜がブラジキニン産生の増大をもたらし、さらに ACE 阻害剤によりブラジキニンの代謝が妨げられて蓄積がもたらされたとする考えがある。

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

「6. (5) 妊婦」の項参照

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)

直接的レニン阻害剤であるアリスキレンの海外臨床試験 (ALTITUDE 試験)^{注)} の中間解析結果により、ACE 阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) を含む十分な標準治療にアリスキレンを上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、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ため、2012 年 6 月に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 (薬食安) に基づき、アリスキレン (販売名: ラジレス錠) の添付文書が改訂された。

本改訂内容について、ACE 阻害剤及び ARB の添付文書においても同内容を注意喚起すべきと判断され、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡 (平成 25 年 3 月) に基づき、「禁忌」の項にアリスキレンとの併用に関する注意喚起を追加した。

注) ALTITUDE 試験: 心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象とし、アリスキレンを ACE 阻害剤又は ARB を含む十分な標準治療へ上乗せ投与した際の心血管及び腎イベント発症のリスク低下を検討する、約 4 年間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験^[46]。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 1. (2) 効能又は効果に関連する注意とその理由」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. 2. (2) 用法及び用量に関連する注意とその理由」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 降圧治療により、ふらつき等がみられることがある。これらは血圧の低下が著しい時や血圧の変動が大きい時に起こりやすい。
- 8.2 既承認の ACE 阻害薬に準じて記載した。大きな手術を受ける患者や、低血圧を起こす薬剤による麻酔を受けている患者では、血圧を維持するために術中に代償的にレニンが分泌されることが考えられる。本薬はアンジオテンシン II の産生を阻害するため、このような機序による代償的な血圧維持を妨げる可能性がある^[47]。また、長期間 ACE 阻害薬投与を受けている患者において、手術当日に投与された患者は休薬した患者に比べて全身麻酔導入時の低血圧が起こりやすく、昇圧薬投与を必要とした頻度が高かったとの報告がある^{[48][49]}。これらのことから術前投与は避けることが望ましい。

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。

(解説)

- 9.1.1 「両側性腎動脈狭窄のある患者」や「片腎で腎動脈狭窄のある患者」では、ACE 阻害剤を投与されると、輸出細動脈が拡張し糸球体内圧が急激に低下し、腎機能を維持するための糸球体ろ過機能が得られなくなるため、急速に腎機能を悪化させるおそれがある^{[45][50][51][52]}とされている。そのため、腎動脈狭窄のある患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用を避けること。

9.1.2 ACE 阻害剤の薬理作用として、アンジオテンシンⅡの生成減少によるアルドステロン分泌抑制が考えられており、その結果として血清カリウム値を上昇させると言われている。この観点から、高カリウム血症の患者に ACE 阻害剤を投与すると、もともとある高カリウム血症がさらに増悪するおそれがある。また、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いと言われており、このような患者に ACE 阻害剤を投与すると、結果として高カリウム血症が発現するおそれがある。

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^{[53][54]}ことから、高カリウム血症のある患者には治療上やむを得ない場合を除き、使用を避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等を合併している患者については、血清カリウム値に注意するなど慎重に投与する必要がある。

9.1.3 脳血管障害のある患者では脳血流の低下や自動調節能（血压変動に対して脳血流を一定に保つ機構）に異常がみられる^[55]。このような場合、過度の血压低下によって脳血流不全が生じる可能性があるため注意が必要である。

<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压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压低下を起こす場合がある。

9.1.6 過度の血压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压低下を起こす場合がある。

(解説)

9.1.4、9.1.5

9.1.4、9.1.5 のような患者では、血漿レニン活性が亢進していることが考えられ、このような状態では ACE 阻害剤の初回投与後、一過性の急激な血压低下を起こす場合があるため、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必要がある。

9.1.6 心筋梗塞、又は脳血管事故に関する副作用の注意は、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.10、9.8.1」の項に記載し注意を喚起しているが、心筋梗塞、又は脳血管障害の発現の可能性は、慢性心不全の場合同様、高血圧症においても考えられることから、このような患者への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必要がある。

<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)

9.1.7、9.1.8

9.1.7、9.1.8のような患者では、血漿レニン活性が亢進していることが考えられ、このような状態ではACE阻害剤の初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある。

9.1.9、9.1.10

9.1.9の患者では、低血圧症状が発現する可能性があり、9.1.10の患者では、過度の血圧低下によって心筋梗塞や脳血管障害が発現する可能性があるため、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。

ジゴキシン、スピロラクトン等を投与されていた心不全患者に本剤5mg初回投与後、急激な血圧低下がみられた例で、ドパミンやドブタミンの静注により改善したとする報告がある^[56]。

過度の低血圧発現時には、患者に仰臥位を取らせ、必要ならば、生理食塩水の静脈内投与を行うこと。

また、症候性低血圧が発現した場合、本薬又は併用中の利尿薬の減量又は中止が必要な場合がある^[47]。

9.1.11

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心拍出量は増加せず、血圧低下による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易くなるため^{[57][58]}。

(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〕

(解説)

吸収された本剤のほとんどが未変化体のままで腎から排出されるので、腎機能が低下した高血圧症の患者では、腎機能の正常な患者に比べて血中濃度が上昇してしまう可能性がある^[29]。また本剤の血中濃度時間曲線下面積（AUC）とクレアチンクリアランスには有意な負の相関が認められる^[31]。

腎不全時に本剤が体内に蓄積し、過度の降圧をきたし、腎血流量が低下し、さらに腎機能が悪化することを避けるため、用法の変更が勧められる。

「Ⅶ. 1. (3) 2) 腎機能障害高血圧患者、4) 高齢慢性心不全患者」の項参照

〈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。

(解説)

血液透析中の患者では、血漿レニン活性が亢進していることが考えられ、このような状態では ACE 阻害剤の初回投与後、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必要がある。

〈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。

(解説)

腎障害のある患者では、血漿レニン活性が亢進していることが考えられ、このような状態では ACE 阻害剤の初回投与後、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^{[71][72]}。

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受容体拮抗薬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、肺の低形性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^[59]。[2.6、9.4.1参照]

(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。

(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30mL/min/1.73m²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)

「V.3(4)検証的試験」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用		
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。
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 [2.3 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 [2.4 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 ラジレス錠 [2.6 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）

(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。
	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。
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 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。	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

カリウム保持性利尿剤はアルドステロンの作用を阻害してカリウムを上昇させる。ACE阻害薬もアルドステロンを低下させるので、両剤を併用すると高カリウム血症をきたしやすくなるので注意が必要である^[60]。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、脱力などが認められ、また心筋の異常として不整脈、伝導障害、心停止等がみられる。

アリスキレンフマル酸塩

直接的レニン阻害剤であるアリスキレンの海外臨床試験 (ALTITUDE 試験)^[46]の中間解析結果等により、アリスキレン (販売名: ラジレス錠) の「重要な基本的注意」の項に「eGFR が 60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者への ACE 阻害剤又は ARB 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」が追記された。アリスキレンの添付文書との整合性を図るため、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡 (平成 25 年 3 月) に基づき、「重要な基本的注意」の項にアリスキレンとの併用に関する注意喚起を追記した。

8. 副作用

副作用の概要

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 急性腎不全（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
発現部位	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

開発臨床試験における副作用発現頻度一覧（電子添付記載発現頻度）

	高血圧症 (835例)		慢性心不全 (306例)		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%
皮膚・皮膚付属器障害	7	0.84	1	0.33	8	0.70
そう痒（症）	2	0.24	0		2	0.18
発疹	6	0.72	0		6	0.53
蕁麻疹	0		1	0.33	1	0.09
中枢・末梢神経系障害	7	0.84	13	4.25	20	1.75
肩こり	1	0.12	0		1	0.09
頭痛	0		2	0.65	2	0.18
頭重（感）	1	0.12	1	0.33	2	0.18
頭部圧迫感	1	0.12	0		1	0.09
めまい	3	0.36	6	1.96	9	0.79
ふらつき（感）	2	0.24	4	1.31	6	0.53
精神障害	1	0.12	2		3	0.26
嗜眠	1	0.12	0		1	0.09
眠気	0		1	0.33	1	0.09
あくび	0		1	0.33	1	0.09
消化管障害	11	1.32	8	2.61	19	1.67
胃腸出血	0		1	0.33	1	0.09
嘔気	2	0.24	1	0.33	3	0.26
嘔吐	0		2	0.65	2	0.18
口渇	0		1	0.33	1	0.09
下痢	1	0.12	2	0.65	3	0.26
口内乾燥	1	0.12	0		1	0.09
食欲不振	0		1	0.33	1	0.09
腹痛	1	0.12	0		1	0.09
不快感（胃）	3	0.36	0		3	0.26
腹部不快感	0		1	0.33	1	0.09
心窩部痛（心窩部の疼痛）	2	0.24	1	0.33	3	0.26
腹部膨満感	2	0.24	1	0.33	3	0.26
肝臓・胆管系障害	19	2.28	2	0.65	21	1.84
AST（GOT）上昇	10	1.20	1	0.33	11	0.96
ALT（GPT）上昇	14	1.68	2	0.65	16	1.40
γ-GTP上昇	5	0.60	0		5	0.44
代謝・栄養障害	27	3.23	15	4.9	42	3.68
Al-P上昇	1	0.12	1	0.33	2	0.18

LDH 上昇	4	0.48	1	0.33	5	0.44
CK (CPK) 上昇	8	0.96	1	0.33	9	0.79
血清カリウム上昇	7	0.84	7	2.29	14	1.23
血糖値上昇	1	0.12	0		1	0.09
コレステロール上昇 (血清)	1	0.12	0		1	0.09
尿酸上昇 (血清)	8	0.96	3	0.98	11	0.96
総蛋白減少 (血清)	1	0.12	0		1	0.09
尿糖陽性	0		2	0.65	2	0.18
上昇 (血清クロール)	1	0.12	0		1	0.09
心・血管障害 (一般)	2	0.24	5	1.63	7	0.61
低血圧 (起立性)	1	0.12	0		1	0.09
血圧低下	1	0.12	5	1.63	6	0.53
心拍数・心リズム障害	2	0.24	2	0.65	4	0.35
動悸	2	0.24	1	0.33	3	0.26
不整脈	0		1	0.33	1	0.09
呼吸器系障害	61	7.31	19	6.21	80	7.01
刺激感 (咽頭)	6	0.72	0		6	0.53
咳	60	7.19	19	6.21	79	6.92
くしゃみ発作	1	0.12	0		1	0.09
赤血球障害	2	0.24	2	0.65	4	0.35
貧血	0		1	0.33	1	0.09
赤血球減少	2	0.24	1	0.33	3	0.26
ヘマトクリット値減少	1	0.12	0		1	0.09
ヘモグロビン減少	2	0.24	0		2	0.18
白血球・網内系障害	2	0.24	1	0.33	3	0.26
好酸球増多 (症)	0		1	0.33	1	0.09
白血球減少 (症)	1	0.12	0		1	0.09
白血球増多 (症)	1	0.12	0		1	0.09
血小板・出血凝固障害	0		3	0.98	3	0.26
血小板減少 (症)	0		3	0.98	3	0.26
泌尿器系障害	4	0.48	10	3.27	14	1.23
血中クレアチニン上昇	3	0.36	8	2.61	11	0.96
血尿	0		1	0.33	1	0.09
尿蛋白	1	0.12	0		1	0.09
BUN 上昇	3	0.36	8	2.61	11	0.96
乏尿	1	0.12	1	0.33	2	0.18
浮腫 (顔面)	1	0.12	0		1	0.09
一般的全身障害	1	0.12	5	1.63	6	0.53

胸痛	0		1	0.33	1	0.09
不快感（胸部）	1	0.12	0		1	0.09
倦怠（感）	0		3	0.98	3	0.26
ほてり	0		1	0.33	1	0.09

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔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。(ゼストリル錠及びロンゲス錠の合算)

	承認時までの 調査	使用成績調査の累計 (1991年6月28日 ～1997年6月27日)	合計
① 調査施設数	127	2751	2820
② 調査症例数	835	20800	21635
③ 副作用発現症例数	128	1288	1416
④ 副作用発現件数	178	1447	1625
副作用発現症例率 (③÷②×100)	15.33%	6.19%	6.54%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	7 (0.84)	25 (0.12)	32 (0.15)
血管浮腫	—	1 (0.00)	1 (0.00)
光線過敏性反応	—	3 (0.01)	3 (0.01)
発疹〔紅斑性〕	—	1 (0.00)	1 (0.00)
湿疹	—	1 (0.00)	1 (0.00)
そう痒 (症)	2 (0.24)	8 (0.04)	10 (0.05)
発疹	6 (0.72)	13 (0.06)	19 (0.09)
中枢・末梢神経系障害	7 (0.84)	60 (0.29)	67 (0.31)
嘔声	—	4 (0.02)	4 (0.02)
肩こり	1 (0.12)	—	1 (0.00)
頭痛	—	13 (0.06)	13 (0.06)
頭重 (感)	1 (0.12)	4 (0.02)	5 (0.02)
頭部圧迫感	1 (0.12)	—	1 (0.00)
めまい	3 (0.36)	23 (0.11)	26 (0.12)
ふらつき (感)	2 (0.24)	17 (0.08)	19 (0.09)
視覚障害	—	1 (0.00)	1 (0.00)
視力異常	—	1 (0.00)	1 (0.00)
その他の特殊感覚障害	—	1 (0.00)	1 (0.00)
味覚異常	—	1 (0.00)	1 (0.00)

	承認時までの 調査	使用成績調査の累計 (1991年6月28日 ～1997年6月27日)	合計
精神障害	1 (0.12)	6 (0.03)	7 (0.03)
嗜眠	1 (0.12)	—	1 (0.00)
眠気	—	5 (0.02)	5 (0.02)
抑うつ状態	—	1 (0.00)	1 (0.00)
消化管障害	11 (1.32)	30 (0.14)	41 (0.19)
胃炎	—	1 (0.00)	1 (0.00)
嘔気	2 (0.24)	10 (0.05)	12 (0.06)
嘔吐	—	1 (0.00)	1 (0.00)
口角炎	—	1 (0.00)	1 (0.00)
下痢	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.01)
軟便	—	1 (0.00)	1 (0.00)
口内炎	—	1 (0.00)	1 (0.00)
口内乾燥	1 (0.12)	3 (0.01)	4 (0.02)
胸やけ	—	2 (0.01)	2 (0.01)
食欲不振	—	3 (0.01)	3 (0.01)
腹痛	1 (0.12)	3 (0.01)	4 (0.02)
不快感〔胃〕	3 (0.36)	1 (0.00)	4 (0.02)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	2 (0.24)	2 (0.01)	4 (0.02)
便秘	—	1 (0.00)	1 (0.00)
腹部膨満感	2 (0.24)	2 (0.01)	4 (0.02)
腹鳴	—	1 (0.00)	1 (0.00)
胃腸障害	—	1 (0.00)	1 (0.00)
肝臓・胆管系障害	19 (2.28)	45 (0.22)	64 (0.30)
肝機能異常	—	19 (0.09)	19 (0.09)
AST 上昇	10 (1.20)	10 (0.05)	20 (0.09)
ALT 上昇	14 (1.68)	12 (0.06)	26 (0.12)
ビリルビン上昇〔血清〕	—	7 (0.03)	7 (0.03)
γ-GTP 上昇	5 (0.60)	9 (0.04)	14 (0.06)
血清ビリルビン減少	—	1 (0.00)	1 (0.00)

	承認時までの 調査	使用成績調査の累計 (1991年6月28日 ～1997年6月27日)	合計
代謝・栄養障害	27 (3.23)	63 (0.30)	90 (0.42)
Al-P 上昇	1 (0.12)	4 (0.02)	5 (0.02)
LDH 上昇	4 (0.48)	11 (0.05)	15 (0.07)
CK 上昇	8 (0.96)	6 (0.03)	14 (0.06)
血清カリウム上昇	7 (0.84)	18 (0.09)	25 (0.12)
血糖値上昇	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.01)
コレステロール上昇〔血清〕	1 (0.12)	7 (0.03)	8 (0.04)
尿酸上昇〔血中〕	8 (0.96)	12 (0.06)	20 (0.09)
耐糖能低下	—	1 (0.00)	1 (0.00)
脱水(症)	—	1 (0.00)	1 (0.00)
血中コレステロール低値	—	2 (0.01)	2 (0.01)
総蛋白減少〔血清〕	1 (0.12)	1 (0.00)	2 (0.01)
尿糖陽性	—	1 (0.00)	1 (0.00)
トリグリセライド低下	—	1 (0.00)	1 (0.00)
HDL 上昇	—	1 (0.00)	1 (0.00)
上昇〔血清クロール〕	1 (0.12)	1 (0.00)	2 (0.01)
上昇〔トリグリセライド〕	—	7 (0.03)	7 (0.03)
HDL 低下	—	3 (0.01)	3 (0.01)
内分泌障害	—	1 (0.00)	1 (0.00)
高PRA血症	—	1 (0.00)	1 (0.00)
心・血管障害(一般)	2 (0.24)	11 (0.05)	13 (0.06)
低血圧〔起立性〕	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.01)
失神〔起立性〕	—	1 (0.00)	1 (0.00)
血圧低下	1 (0.12)	8 (0.04)	9 (0.04)
心拍数・心リズム障害	2 (0.24)	14 (0.07)	16 (0.07)
AVブロック、第1度	—	1 (0.00)	1 (0.00)
心室性期外収縮	—	1 (0.00)	1 (0.00)
徐脈	—	1 (0.00)	1 (0.00)
動悸	2 (0.24)	10 (0.05)	12 (0.06)
不整脈	—	1 (0.00)	1 (0.00)

	承認時までの 調査	使用成績調査の累計 (1991年6月28日 ～ 1997年6月27日)	合計
血管（心臓外）障害	—	4 (0.02)	4 (0.02)
発赤	—	1 (0.00)	1 (0.00)
脳梗塞	—	1 (0.00)	1 (0.00)
脳血栓症	—	1 (0.00)	1 (0.00)
脳塞栓症	—	1 (0.00)	1 (0.00)
呼吸器系障害	61 (7.31)	996 (4.79)	1057 (4.89)
刺激感〔咽頭〕	6 (0.72)	47 (0.23)	53 (0.24)
喘息〔気管支〕	—	2 (0.01)	2 (0.01)
喉頭炎	—	1 (0.00)	1 (0.00)
呼吸困難	—	2 (0.01)	2 (0.01)
息切れ	—	1 (0.00)	1 (0.00)
咳	60 (7.19)	969 (4.66)	1029 (4.76)
くしゃみ発作	1 (0.12)	—	1 (0.00)
鼻汁	—	1 (0.00)	1 (0.00)
赤血球障害	2 (0.24)	22 (0.11)	24 (0.11)
皮膚黄染	—	1 (0.00)	1 (0.00)
赤血球増加（症）	—	1 (0.00)	1 (0.00)
貧血	—	13 (0.06)	13 (0.06)
赤血球減少	2 (0.24)	5 (0.02)	7 (0.03)
ヘマトクリット値減少	1 (0.12)	3 (0.01)	4 (0.02)
ヘモグロビン減少	2 (0.24)	5 (0.02)	7 (0.03)
ヘマトクリット値増加	—	1 (0.00)	1 (0.00)
白血球・網内系障害	2 (0.24)	4 (0.02)	6 (0.03)
顆粒球減少（症）	—	1 (0.00)	1 (0.00)
白血球減少（症）	1 (0.12)	3 (0.01)	4 (0.02)
白血球増多（症）	1 (0.12)	—	1 (0.00)
血小板・出血凝血障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
血小板減少（症）	—	1 (0.00)	1 (0.00)
鼻出血	—	1 (0.00)	1 (0.00)

	承認時までの 調査	使用成績調査の累計 (1991年6月28日 ～1997年6月27日)	合計
泌尿器系障害	4 (0.48)	46 (0.22)	50 (0.23)
血中クレアチニン上昇	3 (0.36)	8 (0.04)	11 (0.05)
腎機能異常	—	11 (0.05)	11 (0.05)
腎不全	—	1 (0.00)	1 (0.00)
蛋白尿	1 (0.12)	4 (0.02)	5 (0.02)
BUN 上昇	3 (0.36)	29 (0.14)	32 (0.15)
乏尿	1 (0.12)	1 (0.00)	2 (0.01)
浮腫〔顔面〕	1 (0.12)	—	1 (0.00)
一般的全身障害	1 (0.12)	32 (0.15)	33 (0.15)
顔面浮腫	—	2 (0.01)	2 (0.01)
浮腫〔眼瞼〕	—	2 (0.01)	2 (0.01)
胸痛	—	1 (0.00)	1 (0.00)
絞扼感〔胸部〕	—	1 (0.00)	1 (0.00)
不快感〔胸部〕	1 (0.12)	3 (0.01)	4 (0.02)
疲労	—	1 (0.00)	1 (0.00)
倦怠(感)	—	7 (0.03)	7 (0.03)
気分不良	—	2 (0.01)	2 (0.01)
浮腫	—	3 (0.01)	3 (0.01)
ほてり	—	12 (0.06)	12 (0.06)
四肢浮腫	—	1 (0.00)	1 (0.00)
眼精疲労	—	1 (0.00)	1 (0.00)

〔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。（再審査終了時）（ゼストリル錠及びロンゲス錠の合算）

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1995年6月30日 ～1999年6月29 日)	合計
①調査施設数	104	778	874
②調査症例数	306	3519	3825
③副作用等の発現症例数	69	646	715
④副作用等の発現件数	100	1045	1145
副作用等の発現症例率(%)(③/②×100)	22.55%	18.36%	18.69%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	1 (0.33)	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 (0.33)	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 (4.25)	46 (1.31)	59 (1.54)
頭痛	2 (0.65)	1 (0.03)	3 (0.08)
頭重（感）	1 (0.33)	3 (0.09)	4 (0.10)
片麻痺	0	1 (0.03)	1 (0.03)
めまい	6 (1.96)	21 (0.60)	27 (0.71)
ふらつき（感）	4 (1.31)	34 (0.97)	38 (0.99)
視覚障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
視力異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	2 (0.65)	2 (0.06)	4 (0.10)
あくび	1 (0.33)	0	1 (0.03)
眠気	1 (0.33)	2 (0.06)	3 (0.08)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1995年6月30日～1999年6月29日)	合計
消化管障害	8 (2.61)	11 (0.31)	19 (0.50)
胃腸出血	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
嘔気	1 (0.33)	4 (0.11)	5 (0.13)
嘔吐	2 (0.65)	0	2 (0.05)
口渇	1 (0.33)	0	1 (0.03)
下痢	2 (0.65)	0	2 (0.05)
食欲不振	1 (0.33)	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 (0.33)	0	1 (0.03)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1 (0.33)	0	1 (0.03)
便秘	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腹部膨満感	1 (0.33)	0	1 (0.03)
舌異常感	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害	2 (0.65)	42 (1.19)	44 (1.15)
肝機能異常	0	6 (0.17)	6 (0.16)
AST 上昇	1 (0.33)	12 (0.34)	13 (0.34)
ALT 上昇	2 (0.65)	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)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1995年6月30日～1999年6月29日)	合計
代謝・栄養障害	15 (4.90)	176 (5.00)	191 (4.99)
Al-P 上昇	1 (0.33)	9 (0.26)	10 (0.26)
LDH 上昇	1 (0.33)	22 (0.63)	23 (0.60)
CK 上昇	1 (0.33)	8 (0.23)	9 (0.24)
血清カリウム上昇	7 (2.29)	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 (0.98)	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 (0.65)	1 (0.03)	3 (0.08)
血清総蛋白上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
CPK 低下	0	2 (0.06)	2 (0.05)
血清クロール上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
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 (1.63)	78 (2.22)	83 (2.17)
起立性低血圧	0	3 (0.09)	3 (0.08)
血圧上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血圧低下	5 (1.63)	74 (2.10)	79 (2.07)
心拍数・心リズム障害	2 (0.65)	3 (0.09)	5 (0.13)
動悸	1 (0.33)	2 (0.06)	3 (0.08)
心室性頻拍	0	1 (0.03)	1 (0.03)
不整脈	1 (0.33)	0	1 (0.03)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1995年6月30日～1999年6月29日)	合計
血管（心臓外）障害	0	10 (0.28)	10 (0.26)
潮紅	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)
呼吸器系障害	19 (6.21)	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 (6.21)	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 (0.65)	56 (1.59)	58 (1.52)
赤血球増加（症）	0	1 (0.03)	1 (0.03)
貧血	1 (0.33)	37 (1.05)	38 (0.99)
赤血球減少	1 (0.33)	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 (0.33)	17 (0.48)	18 (0.47)
好酸球増多（症）	1 (0.33)	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 (0.98)	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 (0.98)	14 (0.40)	17 (0.44)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1995年6月30日～1999年6月29日)	合計
泌尿器系障害	10 (3.27)	139 (3.95)	149 (3.90)
血中クレアチニン上昇	8 (2.61)	79 (2.24)	87 (2.27)
急性腎不全	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血尿	1 (0.33)	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 (2.61)	82 (2.33)	90 (2.35)
乏尿	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
一般的全身障害	5 (1.63)	14 (0.40)	19 (0.50)
胸痛	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
胸部不快感	0	2 (0.06)	2 (0.05)
意識喪失	0	2 (0.06)	2 (0.05)
倦怠 (感)	3 (0.98)	2 (0.06)	5 (0.13)
浮腫	0	2 (0.06)	2 (0.05)
ほてり	1 (0.33)	2 (0.06)	3 (0.08)
脱力 (感)	0	2 (0.06)	2 (0.05)
心不全悪化	0	1 (0.03)	1 (0.03)

高血圧症と慢性心不全の全使用成績調査結果に基づく発現頻度一覧(2002年4月)

高血圧症：平成3年6月～平成9年6月

慢性心不全(軽症～中等症)：平成7年6月～平成11年6月

項目		件数 (25460例中)	発現頻度(%)	
(1) 重大な副作用	1) 血管浮腫	11	0.043	
	2) 急性腎不全	63	0.247	
	3) 高カリウム血症	8	0.031	
	4) 膵炎	1	0.004	
	5) 皮膚粘膜眼症候群	0	0	
	中毒性表皮壊死症	0	0	
	天疱瘡様症状	0	0	
	6) 溶血性貧血	0	0	
	血小板減少	2	0.008	
(2) その他の副作用	肝臓	ALT 上昇	94	0.369
		AST 上昇	89	0.350
		LDH 上昇	94	0.369
		肝炎・黄疸	11	0.043
		Al-P 上昇	15	0.059
	腎臓	BUN 上昇	155	0.609
		クレアチニン上昇	131	0.515
		尿量減少	10	0.039
	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)	110	0.432
		白血球減少	20	0.079
		好酸球増多	1	0.004
		血小板減少	18	0.071
	皮膚	発疹	25	0.098
		そう痒	13	0.051
		光線過敏症	3	0.012

項目		件数 (25460 例中)	発現頻度(%)	
	呼吸器	咳嗽	1306	5.130
		咽頭部刺激感・不快感	61	0.240
		気管支喘息の誘発	4	0.016
		嗄声	4	0.016
		鼻炎	1	0.004
		副鼻腔炎	0	0
	精神神経系	めまい・ふらつき	110	0.432
		頭痛・頭重	26	0.102
		傾眠	9	0.035
		抑うつ等の気分変調	1	0.004
		しびれ	0	0
		錯乱	0	0
		睡眠障害(不眠等)	0	0
		感覚異常(刺痛、灼熱感等)	0	0
	循環器	過度の血圧低下	88	0.346
		動悸	15	0.059
		起立性低血圧	6	0.024
		胸部不快感	10	0.039
		頻脈	1	0.004
	消化器	胃痛	10	0.039
		胃不快感	14	0.055
		嘔気	17	0.067
		嘔吐	4	0.016
		下痢	6	0.024
		食欲不振	9	0.035
		腹痛	4	0.016

項目		件数 (25460 例中)	発現頻度(%)
その他	血清カリウム値上昇	76	0.299
	尿酸上昇	100	0.393
	血清ナトリウム値低下	6	0.024
	CK 上昇	23	0.090
	ほてり	15	0.059
	倦怠感及び脱力感	17	0.067
	口渇	5	0.020
	味覚異常	1	0.004
	脱毛	0	0
	勃起障害	0	0
	発汗	0	0

◆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

再審査結果(慢性心不全)

項目	カテゴリー	調査症例数	構成率 (%)	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)	p 値	
全症例		3519	100.0	646	18.36		
患者背景要因	性	男	1595	45.3	273	17.12	0.0832
		女	1924	54.7	373	19.39	
	年齢 平均±S.D.:71.6±11.6歳 最低:26歳 最高:101歳	65歳未満	884	25.1	155	17.53	0.4648
		65歳以上	2635	74.9	491	18.63	
		65歳未満	884	25.1	155	17.53	0.6423
		65～75歳未満	1052	29.9	192	18.25	
		75～85歳未満	1161	33.0	226	19.47	
		85歳以上	422	12.0	73	17.30	
	罹病期間 平均:589.0日 最大:16546日	1年未満	2168	61.6	389	17.94	0.3564
		1～5年未満	740	21.0	132	17.84	
		5年以上	311	8.8	66	21.22	
		不明・未記載	300	8.5	59	19.67	
	基礎疾患 (重複あり)	虚血性心疾患	1212	34.4	233	19.22	
		心筋症	310	8.8	63	20.32	
		高血圧性心疾患	1984	56.4	299	15.07	
		弁膜症	745	21.2	177	23.76	
		その他	481	13.7	94	19.54	
	合併症	あり	2042	58.0	430	21.06	< 0.0001
		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	0.0037	
	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	0.0201	
	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	0.0006	
	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		

項目	カテゴリー	調査症例数	構成率 (%)	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)	p 値		
患者背景要因	観察期収縮期血圧 (mmHg)	100 未満	55	1.6	11	20.00	0.0503	
		100 ~ 120 未満	349	9.9	79	22.64		
		120 ~ 140 未満	839	23.8	169	20.14		
		140 ~ 160 未満	1060	30.1	181	17.08		
		160 以上	1145	32.5	191	16.68		
		不明・未記載	71	2.0	15	21.13		
	観察期拡張期血圧 (mmHg)	70 未満	559	15.9	130	23.26	0.0020*	
		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	< 0.0001*	
		なし	1484	42.2	227	15.30		
		不明・未記載	107	3.0	15	14.02		
	治療要因	初回 1 日投与量 平均±S.D.:8.8±3.2 mg 最小:1 mg 最大:30 mg	2.5 mg 以下	81	2.3	19	23.46	0.1045
			2.5 mg 超 5 mg	967	27.5	201	20.79	
			5 mg 超 10 mg	2360	67.1	407	17.25	
10 mg 超 20mg			109	3.1	19	17.43		
20 mg 超			2	0.1	0	—		
併用薬		あり	3243	92.2	617	19.03	0.0004*	
		なし	276	7.8	29	10.51		
併用療法		あり	463	13.2	86	18.57	0.9033	
		なし	3048	86.6	559	18.34		
		不明・未記載	8	0.2	1	12.50		

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。[2.4、10.1 参照]

高血圧患者が、本剤 420mg～500mg（推定）を服用したとの報告がある。患者は1時間半後に病院に収容され、傾眠状態で、意識は混乱していた。心房性異所性拍動を伴う洞性頻脈を示し、血圧は 95/60mmHg であった。胃洗浄を実施し、生理食塩水の静注を行った。意識レベルは速やかに改善し、血圧は 2 日目には適量服用前のレベルまで上昇し、その日の夜に退院した。過量服用 7.5、11.5、19.5、72.0 時間後の血漿中濃度は、それぞれ、500 以上、472、214、24ng/mL であった [61]。

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、更には穿孔をお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、低血糖が起りやすいとの報告がある [62]。

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 [63]。

(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. 一般薬理 [35][64]

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラット、ウサギおよびイヌの一般症状に対して、イヌに高用量（1000mg/kg 経口投与）で下痢がみられた以外は、影響を及ぼさなかった。

マウスの自発運動量、ペントバルビタール睡眠時間、筋弛緩、各種けいれん、ラット正常体温、ネコ脊髄反射およびウサギ脳波等に対しほとんど影響を及ぼさなかった。

(2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて持続的な降圧作用を示したが、呼吸数、心拍数および心電図に対して影響を及ぼさなかった。また、イヌ摘出心臓の拍動数および収縮力に対しても影響を及ぼさなかった。

(3) 摘出平滑筋系に及ぼす影響

極めて高濃度（ 10^{-4} ～ 10^{-3} M）で、ラット摘出胃条片及び摘出輸精管の収縮に対し抑制作用がみられ、比較的高濃度（ 10^{-6} ～ 10^{-7} M 以上）で、ラット摘出子宮の自動運動に対して軽度の抑制傾向がみられた。

回腸、気管および血管の収縮に対しては影響を及ぼさなかった。

(4) 消化器系に及ぼす影響

腸管輸送能（マウス）、胃腸管運動（ウサギ）、胆道系（イヌ）に顕著な影響を与えず、胃腸管粘膜刺激作用（ラット）あるいは胃液分泌抑制作用（ラット）もみられなかった。

(5) 腎機能に及ぼす影響

イヌで腎血流量、Na クリアランス、Cl クリアランス、K クリアランス、クレアチニンクリアランスの増加および尿量の増加が認められた。

(6) その他

ウサギで血糖値が軽度下降し、ラットのカラゲニン浮腫に対しては増強作用が認められた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験 [65] [66]

動物種 \ 投与経路	経口	皮下	静脈内
ICR 系マウス [65]	>9,100	>9,100	>5,500
SD 系ラット [65]	>8,500	>8,500	>5,200
イヌ [66]	>6,000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

ラットでは3ヵ月間投与試験(3、30、300、3000mg/kg/日投与)における30mg/kg以上の投与群及び1年間投与試験(2、5mg/kg/日あるいは10、30、90mg/kg/日投与)の2mg/kg以上の投与群でBUNの上昇、また、1年間投与試験の2mg/kg以上の投与群で血清カリウムの軽度上昇、血清ナトリウムの軽度低下がみられ、両試験の30mg/kg以上の投与群で、正常範囲内ではあるが赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の軽度減少がみられた。1年間投与試験では2mg/kg以上の投与群で心臓重量の減少が、5mg/kg以上の投与群で腎臓重量の増加がみられ、病理組織学検査では、3ヵ月間投与試験の3mg/kg以上の投与群及び1年間投与試験の2mg/kg以上の投与群で腎尿細管上皮の好塩基性変化が対照群に比べ多く観察されたが、この所見はBUNの上昇と特に関連がみられなかった。3ヵ月間投与試験の30mg/kg以上の投与群でごく軽度の胃粘膜壊死がみられたが、90mg/kgを1年間投与した試験では、胃粘膜に異常は認められなかった。ラットにおける最大無影響量は3ヵ月間投与試験では3mg/kg/日、1年間投与試験では2mg/kg/日と考えられた。

イヌでは3ヵ月間投与試験(3、10、30mg/kg/日投与)の10mg/kg以上の投与群及び1年間投与試験(3、5、15mg/kg/日投与)の15mg/kg投与群でBUNの上昇がみられ、3ヵ月間投与試験の10mg/kg以上の投与群及び1年間投与試験の3mg/kg以上の投与群で血清カリウムの軽度上昇、血清ナトリウムの軽度低下がみられた。病理組織学検査では、3ヵ月間投与試験の30mg/kg投与群で腎臓の旁糸球体細胞の肥大、尿細管再生像がみられたほか特記すべき異常所見はなかった。イヌにおける最大無影響量は3ヵ月間投与試験では3mg/kg/日、1年間投与試験では5mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験^{[66] [67] [68]}

ラットの交配前から妊娠末期まで30、100、300mg/kgを経口投与した試験において、生殖能力に対する有害作用は認められなかった^[67]。

ラットの器官形成期に30、100、300mg/kg、マウスの器官形成期に、100、300、1000mg/kg、ウサギの器官形成期に0.1、0.3、1.0mg/kgをそれぞれ投与した試験において、ウサギで胎児の骨化性の遅延が認められた以外に特記すべき異常は認められなかった^{[67] [68]}。

ラットの周産期及び授乳期に30、100、300mg/kgを投与した場合、哺育初期の新生児について生存性及び体重の低下が100及び300mg/kg投与群で認められた^[66]。

その他母動物の分娩・哺育、新生児の成長、生殖機能への有害な影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性^{[69] [70]}

がん原性、変異原性、抗原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

〈ゼストリル錠 5〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ゼストリル錠 10〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈ゼストリル錠 20〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロンゲス錠

同効薬：カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、シラザプリルなど

7. 国際誕生年月日

1987年9月24日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

高血圧症： 輸入承認年月日：1991年6月28日

承認番号： ゼストリル錠 5：20300AMY00183

ゼストリル錠 10：20300AMY00184

ゼストリル錠 20：20300AMY00185

9. 薬価基準収載年月日

1991年8月23日

10. 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

適応追加：慢性心不全（軽症～中等症）：1995年6月30日

用法及び用量追加：小児高血圧症に対する用法及び用量：2012年6月22日

11. 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

再審査結果通知日：1999年3月3日

審査結果：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

2) 慢性心不全

再審査結果通知日：2002年3月18日

審査結果：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

12. 再審査期間

高血圧症（6年）：1991年6月28日～1997年6月27日（終了）

慢性心不全（4年）：1995年6月30日～1999年6月29日（終了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ゼストリル錠5：2144006F1022

ゼストリル錠10：2144006F2029

ゼストリル錠20：2144006F3025

15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

1. 荒川規矩男 他:最新医学.1990;45(5):1031-1057.
2. 猿田享男 他:基礎と臨床.1990;24(3):1365-1380.
3. 荒川規矩男 他:最新医学.1990;45(4):834-858.
4. 荒川規矩男 他:基礎と臨床.1990;24(4):2041-2072.
5. 尾前照雄 他:臨床と研究.1990;67(4):1209-1220.
6. 石井當男 他:基礎と臨床.1990;24(3):1393-1406.
7. Soffer,B. et al.:Am J Hypertens.2003;16(10):795.
8. 飯塚昌彦 他:基礎と臨床.1993;27(13):5227-5259.
9. 河合忠一 他:基礎と臨床.1993;27(12):4757-4776.
10. 河合忠一 他:基礎と臨床.1993;27(12):4777-4805.
11. 津田泰夫 他:臨床と研究.1993;70(10):3309-3320.
12. 水谷登 他:薬理と治療.1993;21(10):3727-3737.
13. 中島光好 他:薬理と治療.1990;18(2):525-547.
14. 阿部圭志 他:基礎と臨床.1990;24(3):1381-1392.
15. 金山良春 他:Geriat Med.1994;32(9):1101.
16. 本間聡起 他:Geriat Med.1995;33(3):375.
17. 織田実 他:日本薬理学雑誌.1989;93(4):225-234.
18. 別所秀樹 他:応用薬理.1989;37(3):285-295.
19. 織田実 他:日本薬理学雑誌.1989;93(4):235-243.
20. 川上勝 他:応用薬理.1992;44(3):295-302.
21. Stone,C.K. et al.:Am J Cardiol.1989;63(9):567-570.
22. 山田重行 他:応用薬理.1993;46(2):89-98.
23. Wollert,K.C. et al.:J Am Coll Cardiol.1994;30A:Abs.845-160.
24. Johnston,C.I. et al.:Clin Exp Pharmacol Physiol.1988;15(2):123.
25. 猪好孝 他:日本薬理学雑誌.1989;93(4):219.
26. 川元達彦 他:日本薬理学雑誌.1989;94(3):37.
27. 中尾健一郎 他:応用薬理.1989;37(3):277.
28. Mojaverian,P.:J Pharm Sci.1986;75(4):395-397.
29. 塩之入洋 他:医学と薬学.1990;23(1):161-172.
30. Hogg,R.J. et al.:Pediatr Nephrol.2007;22:695-701.
31. Gautam,P.C. et al.:J Pharm Pharmacol.1987;39(11):929-931.
32. 小松信三 他:薬理と治療.1990;18(4):1677.
33. 井口富夫 他:薬理と治療.1990;18(4):1709.
34. Case,D.E.:J Hum Hypertens.1989;3(Suppl.1):127-131.
35. 喜多田好 他:応用薬理.1989;37(5):429.
36. Kelly,J.G. et al.:Br J Clin Pharmacol.1988;26(6):781.

37. Kuntziger,H.E. et al.:J Cardiovasc Pharmacol.1987;10(Suppl.7):S157.
38. 厚生省薬務局:医薬品副作用情報(No.84),1987年.
39. 福永瑞穂 他:日本皮膚科学会雑誌.1998;108(4):554.
40. Atkinson,D. et al.:J Allergy Clin Immunol.1993;91(1-part2):364.
41. Agostoni,A.:Am J Med.1991;90(2):278.
42. Orfan,N. et al.:JAMA.1990;264(10):1287.
43. 厚生省薬務局:医薬品副作用情報(No.122)1993年9月.
44. 田沼厚人 他:日本腎臓学会誌.2002;44(6):649, Abs.P-163.
45. 厚生省薬務局:医薬品副作用情報(No.115)1992年7月.
46. Parving,H. et al.:N Engl J Med.2012;367(23):2204.
47. Physicians' Desk Reference.2004;58th ed.:697.
48. 内藤嘉之:臨床麻酔.2002;26(6):901.
49. Coriat,P. et al.:Anesthesiology.1994;81(2):299.
50. 中島与志行 他:臨床と研究.1984;61(11):3467.
51. Hollenberg,N.H. et al.:J Cardiovasc Pharmacol.1985;7(Suppl.1):S40.
52. 石井一 他:医学と薬学.1991;26(5):1185.
53. 横山啓太郎:臨床医.2000;26(増刊号):1213.
54. 岡田倫之 他:腎と透析.1999;46(臨増):47.
55. 藤島正敏:Clin Pharmacother.1995;1(2):21.
56. Med J Aust.1993;158(3):208.
57. 日和田邦男:循環 NOW No.15 循環器疾患の薬物療法.南江堂,1997:158.
58. 河本修身 他:循環器病の薬物療法.メジカルビュー社,1998:177.
59. Cooper,W.O. et al.:N Engl J Med.2006;354(23):2443-2451.
60. 高木正雄 他:日本臨床.1992;50(増刊号下巻):23.
61. Dawson,A.H. et al.:Lancet.1990;335(8687):487.
62. Herings,R.M.C. et al.:Lancet.1995;345(8959):1195-1198.
63. Tunon-de-Lara,J.M. et al.:Lancet.1992;340(8824):908.
64. 織田実 他:基礎と臨床.1989;23(6):2295.
65. 佐藤和一 他:基礎と臨床.1989;23(6):2273.
66. 三浦稔 他:応用薬理.1989;38(1):1.
67. Bagdon,W.J. et al.:薬理と治療.1993;21(7):2093.
68. Bagdon,W.J. et al.:薬理と治療.1993;21(7):2113.
69. Matsuzaka,R. et al.:医薬品研究.1989;20(3):639.
70. 織田実 他:基礎と臨床.1989;23(6):2279.
71. 阿部真也 他:周産期医学. 2017; 47(10):1353-1355.
72. 齊藤大祐 他:鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29:49-54.

2. その他の参考文献

該当資料なし

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

X II . 参考資料

主な外国での発売状況

米国、欧州において、他社に販売移管ならびに移管手続き中である。(2021年11月現在)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

