

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方 リシノプリル錠

**リシノプリル錠5mg「オーハラ」**  
**リシノプリル錠10mg「オーハラ」**  
**リシノプリル錠20mg「オーハラ」**  
**LISINOPRIL TABLETS 5mg, 10mg, 20mg「OHARA」**処方箋医薬品<sup>注</sup>)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠 5 mg	錠10mg	錠20mg
承認番号	22500AMX00762000	22500AMX00763000	22500AMX00764000
販売開始	2005年7月	2000年7月	2011年6月

**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 rilバルサルタンナトリウム水和物を投与中の患者又は投与中止から36時間以内の患者[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エ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]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

品名	リシノプリル錠 5mg「オーハラ」	リシノプリル錠 10mg「オーハラ」	リシノプリル錠 20mg「オーハラ」
有効成分 [1錠中]	日局リシノプリル水和物 (無水物として)		
	5.45mg (5mg)	10.9mg (10mg)	21.8mg (20mg)
添加剤	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム		

**3.2 製剤の性状**

品名	リシノプリル錠 5mg「オーハラ」	リシノプリル錠 10mg「オーハラ」	リシノプリル錠 20mg「オーハラ」
外形	表		
	裏		
	側面		
性状・剤形	白色 割線入り蝶形素錠	白色 割線入り蝶形素錠	白色 割線入り蝶形素錠
長径(mm)	7.5	9.3	9.3
短径(mm)	4.4	5.6	5.6
厚さ(mm)	2.3	3.3	3.4
重量(mg)	105	210	220.0
識別コード	OH-74	OH-77	OH-78

**4. 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)**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。

**6. 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。

**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]

**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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

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。

### 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。

### 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<sup>1,2)</sup>。

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。

### 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<sup>3)</sup>。[2.6、9.4.1 参照]

### 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。

### 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/1.73m<sup>2</sup>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]

### 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]

## 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、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。 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)

## 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。  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、本剤の降 圧作用を減弱させる可能性 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 <sup>2</sup> 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。	

## 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。

### 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。

### 11.2 その他の副作用

	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

## 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、生理食塩水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、アクア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]

## 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。

## 15. その他の注意

### 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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性にリシノプリル10mgを単回経口投与したときの薬

物動態パラメータを以下に示す<sup>6)</sup>。

健康成人、10mg単回投与時

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
単回投与	40.0±16.8	6.7±0.8	636±209	4.5±1.7	33.7±10.3

(測定法：RIA法、mean±S.D.、n=6)

### 16.1.2 反復投与

#### (1) 健康成人

健康成人男性にリシノプリル10mgを1日1回7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<sup>6)</sup>。

健康成人、10mg反復投与時

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
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)

#### (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リシノプリル10mgを1日1回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リシノプリルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することが示唆された<sup>7)</sup>。

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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例にリシノプリル0.1～0.2mg/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<sup>8)</sup>(外国人データ)。

年齢	n	平均投与量 [体重で調整] (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (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リシノプリル5mgを1日1回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。リシノプリル腎クリアランスはクレアチンクリアランスと正の相関が認められた<sup>9)</sup>(外国人データ)。

患者 (平均年齢)	n	クレアチニン クリアランス (mL/min) 投与前	クレアチニン クリアランス (mL/min) 投与後	リシノプリル クリアランス (mL/min)	AUC <sub>0-96</sub> (ng・hr/mL)
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.)

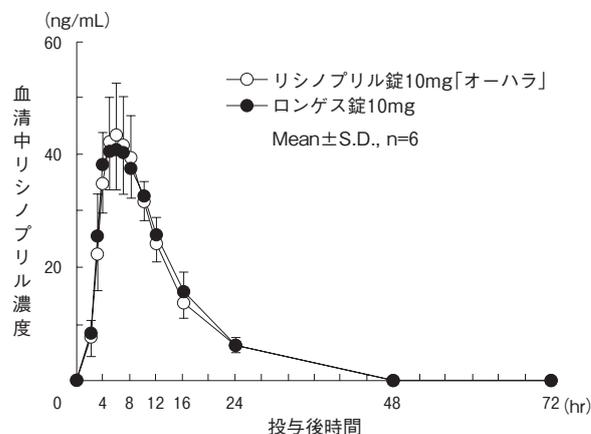
#### 16.1.3 生物学的同等性試験

リシノプリル錠10mg「オーハラ」とロンゲス錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リシノプリル(無水物)として10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>10)</sup>。

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
リシノプリル錠 10mg「オーハラ」	6	570.80±66.28	43.56±9.13	6.0±0.6	6.0±0.5
ロンゲス錠10mg	6	593.81±63.33	41.68±7.08	5.7±1.2	6.0±0.4

(Mean±S.D.)



血清中リシノプリル濃度の推移

血清中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### 16.2 吸収

尿中回収率からみた吸収率は21%～27%であった<sup>6)</sup>。

#### 16.3 分布

血清蛋白結合率：10ng/mL以上の濃度で約10%であった<sup>6)</sup>。

#### 16.4 代謝

リシノプリルは活性体であり、ほとんど代謝を受けない<sup>11)</sup>(外国人データ)。

#### 16.5 排泄

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<sup>11)</sup>(外国人データ)。健康成人男性にリシノプリル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<sup>6)</sup>。腎クリアランスは健康成人男性で100mL/minであった<sup>6)</sup>。

#### 16.6 その他

##### <リシノプリル錠5mg「オーハラ」>

リシノプリル錠5mg「オーハラ」は溶出挙動に基づき、リシノプリル錠10mg「オーハラ」と生物学的に同等とみなされた<sup>12)</sup>。

##### <リシノプリル錠20mg「オーハラ」>

リシノプリル錠20mg「オーハラ」は溶出挙動に基づき、リシノプリル錠10mg「オーハラ」と生物学的に同等とみなされた<sup>13)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <高血圧症>

##### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>

本試験は、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象にリシノプリル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、その内訳はリシノプリル群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、リシノプリル群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。

リシノプリル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

##### 17.1.2 国内で実施されたその他の臨床試験

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	70.4
軽・中等症本態性高血圧症 <sup>15,16,17)</sup> (単独投与)	(207/294)
一般臨床試験	74.7
軽・中等症本態性高血圧症 <sup>15,16,17)</sup> (併用投与)	(68/91)
一般臨床試験	79.1
腎障害を伴う高血圧症(単独投与+併用投与) <sup>18)</sup>	(53/67)
一般臨床試験	87.7
重症高血圧症(利尿剤併用投与) <sup>19)</sup>	(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

## 〈慢性心不全(軽症～中等症)〉

### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験<sup>20)</sup>

本試験は、軽症・中等症慢性心不全患者を対象にリシノプリル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、その内訳はリシノプリル群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、リシノプリル群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。

リシノプリル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。

### 17.1.4 国内で実施されたその他の臨床試験

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) <sup>21,22)</sup>	45.0(50/111)
長期投与試験 <sup>23,24)</sup>	38.9(14/36)

(改善例数/有効性評価対象例数)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

リシノプリルはアンジオテンシン変換酵素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、抗高血圧作用と抗心不全作用を示す<sup>25)</sup>。

### 18.2 抗高血圧作用

18.2.1 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<sup>26)</sup>。

18.2.2 高血圧自然発症ラット<sup>27)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>27)</sup>及び腎性高血圧イヌ<sup>28,29)</sup>において著明かつ持続的な降圧作用を示した。

18.2.3 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<sup>30)</sup>。

### 18.3 抗心不全作用

18.3.1 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2.5～10mg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<sup>31)</sup>。

18.3.2 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<sup>32)</sup>。

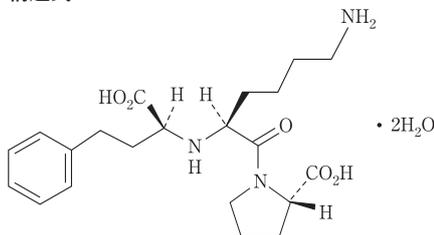
18.3.3 冠動脈結紮慢性心不全ラットで12カ月の連続経口投与により、延命効果とともに、左心肥大の抑制を示した<sup>33)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: リシノプリル水和物(Lisinopril Hydrate)

化学名: (2S)-1-[(2S)-6-Amino-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropylamino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid dihydrate

構造式:



分子式: C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量: 441.52

性状: 本品は白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

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

融点: 約160℃(分解)

## 22. 包装

〈リシノプリル錠5mg「オーハラ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

〈リシノプリル錠10mg「オーハラ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

〈リシノプリル錠20mg「オーハラ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

## 23. 主要文献

- 1) 阿部真也他: 周産期医学, 2017; 47(10): 1353-1355
- 2) 齊藤大祐他: 鹿児島産科婦人科学会雑誌, 2021; 29: 49-54
- 3) Cooper, W. O. et al.: N. Engl. J. Med., 2006; 354(23): 2443-2451
- 4) Herings, R. M. C. et al.: Lancet, 1995; 345: 1195-1198
- 5) Tunon-de-Lara, J. M. et al.: Lancet, 1992; 340: 908
- 6) 中島光好他: 薬理と治療, 1990; 18(2): 525-547
- 7) 塩之入洋他: 医学と薬学, 1990; 23(1): 161-172
- 8) Hogg, R. J. et al.: Pediatr. Nephrol., 2007; 22: 695-701
- 9) Gautam, P. C. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 1987; 39: 929-931
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠10mg)
- 11) Case, D. E.: J. Hum. Hypertens., 1989; 3: 127-131
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠5mg)
- 13) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠20mg)
- 14) 荒川規矩男他: 最新医学, 1990; 45(5): 1031-1057
- 15) 猿田亨男他: 基礎と臨床, 1990; 24(3): 1365-1380
- 16) 荒川規矩男他: 最新医学, 1990; 45(4): 834-858
- 17) 荒川規矩男他: 基礎と臨床, 1990; 24(4): 2041-2072
- 18) 尾前照雄他: 臨床と研究, 1990; 67(4): 1209-1220
- 19) 石井當男他: 基礎と臨床, 1990; 24(3): 1393-1406
- 20) 飯塚昌彦他: 基礎と臨床, 1993; 27(13): 5227-5259
- 21) 河合忠一他: 基礎と臨床, 1993; 27(12): 4757-4776
- 22) 河合忠一他: 基礎と臨床, 1993; 27(12): 4777-4805
- 23) 津田泰夫他: 臨床と研究, 1993; 70(10): 3309-3320
- 24) 水谷登他: 薬理と治療, 1993; 21(10): 3727-3737
- 25) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021; C-6021-6026
- 26) 阿部圭志他: 基礎と臨床, 1990; 24(3): 1381-1392
- 27) 別所秀樹他: 応用薬理, 1989; 37(3): 285-295
- 28) 織田実他: 日本薬理学雑誌, 1989; 93(4): 225-234
- 29) 織田実他: 日本薬理学雑誌, 1989; 93(4): 235-243
- 30) 川上勝他: 応用薬理, 1992; 44(3): 295-302
- 31) Stone, C. K. et al.: Am. J. Cardiol., 1989; 63: 567-570
- 32) 山田重行他: 応用薬理, 1993; 46(2): 89-98
- 33) Wollert, K. C. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 30A, Abs. 845-106

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社 お客様相談室  
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1聖路加タワー36階  
TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702  
URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15