

持続型ACE阻害剤

**2015年3月改訂(第22版)
*2015年1月改訂

処方箋医薬品:

注意-医師等の処方箋により使用すること

ゼストリル錠 5
ゼストリル錠 10
ゼストリル錠 20日本薬局方 リシノプリル錠
ZESTRIL® Tablets 5, 10, 20

	5mg	10mg	20mg
承認番号	(3AM輸) 183	(3AM輸) 184	(3AM輸) 185
薬価収載		1991年8月	
販売開始		1991年8月	
再審査結果		2002年3月	
効能追加		1995年6月	

貯 法: 室温保存
使用期限: 組箱に表示の使用期限内に使用
すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等) [高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
3. デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーシスを施行中の患者 [ショックを起こすことがある。] (「相互作用」の項参照)
4. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析施行中の患者 [アナフィラキシーを発現することがある。] (「相互作用」の項参照)
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与) (「重要な基本的注意」の項参照)
6. アリスキレンを投与中の糖尿病患者 (ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。] (「重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゼストリル錠5	ゼストリル錠10	ゼストリル錠20
成分・含量 (1錠中)	リシノプリル水和物 5.45mg (無水物として5mg)	リシノプリル水和物 10.9mg (無水物として10mg)	リシノプリル水和物 21.8mg (無水物として20mg)
添加物	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、 トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、 ステアリン酸マグネシウム		

2. 性状

販売名	ゼストリル錠5	ゼストリル錠10	ゼストリル錠20
剤形・性状	割線のある白色・円形の素錠で、 ごくわずかに特異なにおいがあり、味はない。		
** 外形 表面			
外形 裏面			
外形 側面			
直径	約6.0mm	約8.0mm	約8.0mm
厚さ	約2.4mm	約2.7mm	約2.9mm
重量	約0.11g	約0.21g	約0.22g
** 識別コード	ZNC 201:5	ZNC 202:10	ZNC 203:20

【効能・効果】

1. 高血圧症
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合
慢性心不全(軽症～中等症)

【用法・用量】

1. 高血圧症

通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。

通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 慢性心不全(軽症～中等症)

本剤はジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤と併用すること。通常、

成人にはリシノプリル(無水物)として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、腎障害を伴う患者では初回用量として2.5mgから投与を開始することが望ましい。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. クレアチニンクリアランスが30mL/min以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
2. 6歳以上の小児に投与する場合には1日20mgを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (4) 脳血管障害のある患者 [過度の血圧低下により病態を悪化させるおそれがある。]
- (5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 高血圧症及び慢性心不全(軽症～中等症) 共通

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- 3) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- 4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業・自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(2) 高血圧症の場合

- 1) 本剤の投与によって、特に次の患者では、初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるため、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こと。
 - a) 重症の高血圧症患者
 - b) 血液透析中の患者
 - c) 利尿降圧剤投与中の患者 (特に最近利尿降圧剤の投与を開始した患者) (「相互作用」の項参照)
 - d) 嚴重な減塩療法中の患者
- 2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(3) 慢性心不全(軽症～中等症)の場合

- 1) ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
- 2) 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されてい

ない(使用経験が少ない)。

- 3) 初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
 - a) 腎障害のある患者
 - b) 利尿剤投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 - c) 嚴重な減塩療法中の患者
 - d) 低ナトリウム血症の患者
 - e) 低血圧の患者
 - f) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者
- 4) カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン等)、カリウム補給剤を併用すると、血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- 5) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者では過度の血圧低下を来し、症状を悪化させるおそれがあるので観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

(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
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 リボソーパー イムソーパー セルソーパー	臨床症状: 血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	機序: 陰性に荷電した吸着材により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 AN69	臨床症状: 血管浮腫(顔面浮腫、咽頭浮腫)、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、チアノーゼ等のアナフィラキシーを発現することがある。	機序: 多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。

(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	臨床症状: 血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法: 血清カリウム値の検査をするなど注意すること。	機序: ACE阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことからACE阻害薬との併用によりカリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。 危険因子: 腎機能障害のある患者、糖尿病の患者
利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド、 ヒドロクロロチアジド 等	臨床症状: 利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。 措置方法: 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	機序: 利尿剤の治療を受けている患者では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。
リチウム製剤 炭酸リチウム	臨床症状: リチウム中毒(錯乱、振戦、消化器愁訴等)があらわれることがある。 措置方法: 併用する場合は血中のリチウム濃度に注意すること。	機序: リチウムの近位尿細管での再吸収はナトリウムと競合するため、ACE阻害薬のナトリウム排泄増加作用によるナトリウム欠乏によりリチウムの再吸収が促進されリチウム貯留を来すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	臨床症状: 本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。 臨床症状: 腎機能を悪化させるおそれがある。	機序: プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 機序: プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリジノゲナーゼ製剤	臨床症状: 本剤との併用により過度の血圧低下を引き起こされる可能性がある。	機序: ACE阻害薬のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、キニンが増加し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
アリスキレン	臨床症状: 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 措置方法: 腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	機序: 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンII受容体拮抗剤	臨床症状: 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 措置方法: 腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	機序: 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

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21,635例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は1,416例(6.54%)に認められた。主なものは咳1,029件(4.76%)等であった。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3,825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)

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫:

呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保など適切な処置を行うこと。

腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 急性腎不全(0.1~5%未満): 急性腎不全があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、減量又は休業するなど適切な処置を行うこと。

3) 高カリウム血症(0.1%未満): 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

4) 肺炎(0.1%未満): 肺炎があらわれることがある。このような異常があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状(いずれも頻度不明): 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)、天疱瘡様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満): 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、ごくまれに肝不全に至った症例が報告されている。

8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(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

発現部位	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇	Al-P 上昇等	
腎臓 ^{注2)}		BUN 上昇、クレアチニンの上昇	尿量減少	
血液 ^{注2)}		貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)	白血球減少、好酸球増加、血小板減少	
皮膚 ^{注2)}			発疹、そう痒、光線過敏症等	
呼吸器	咳嗽	咽頭部刺激感・不快感	気管支喘息の誘発、嘔声、鼻炎	副鼻腔炎
精神神経系		頭痛・頭重、めまい・ふらつき	傾眠、抑うつ等の気分変動等	しびれ、錯乱、睡眠障害 (不眠等)、感覚異常 (刺痛、灼熱感等)
循環器		過度の血圧低下	動悸、起立性低血圧、胸部不快感、頻脈等	失神
消化器			胃痛、胃不快感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛等	
その他		血清カリウム値上昇 ^{注2)} (特に重篤な腎機能障害を有する患者)、尿酸上昇	CK (CPK) 上昇、ほてり、倦怠感及び脱力感、口渴、味覚異常、血清ナトリウム値低下等	脱毛、勃起障害、発汗、低血糖

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注2) 症状 (異常) が認められた場合には、減量又は休業するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある) ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 慢性心不全の場合は、2.5mg から投与を開始することが望ましい (「薬物動態」の項参照)。
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。
- 国内で実施された慢性心不全患者での臨床試験において、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、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある¹⁾。]
- 授乳中の婦人に投与すること避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。
- 糸球体ろ過量が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与時にみられる主な症状は過度の血圧低下であると考えられる。

処置: 通常、生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行い血圧を維持すること。また、本剤は血液透析により除去される。(ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析を行わないこと。)(「禁忌」及び「相互作用」の項参照)

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

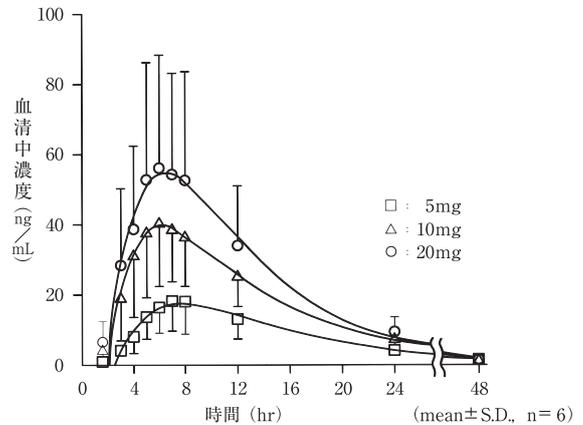
- インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある²⁾。
- 他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜翅目毒 (ハチ毒) による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある³⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 健康成人⁴⁾

健康成人男子にリシノプリル 5、10、20mgを単回経口投与したときの血清中濃度の推移及び健康成人男子に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。



健康成人、10mg投与時

	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、*:定常状態時のAUC₀₋₂₄に相当、mean±S.D., n=6)

(2) 腎機能障害高血圧症患者⁵⁾

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1日1回10mgを4~8日間連続経口投与した。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。

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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⁶⁾

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0.1~0.2 mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。(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⁷⁾

高齢慢性心不全患者にリシノプリル1日1回5mgを7日間投与したときの血清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ニンクリアランスと正の相関が認められた。(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) 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 ₀₋₉₆ (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.)

2. 吸収⁴⁾

尿中回収率からみた吸収率は21~27%であった。

3. 代謝⁸⁾

本剤は活性体であり、ほとんど代謝を受けない。(外国人によるデータ)

4. 排泄

(1) 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⁸⁾。(外国人によるデータ)

(2) 健康成人男子にリシノプリル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⁴⁾。

(3) 腎クリアランスは健康成人男子で100mL/minであった⁴⁾。

5. その他

血清蛋白結合率:10ng/mL以上の濃度で約10%であった⁴⁾。

【臨床成績】

1. 高血圧症

国内で実施された臨床試験で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	72.0
軽・中等症本態性高血圧症 ^{9),10),11)} (単独投与)	(270/375)
一般臨床試験	74.2
軽・中等症本態性高血圧症 ^{9),10),11)} (併用投与)	(89/120)
一般臨床試験	79.1
腎障害を伴う高血圧症(単独投与43例+併用投与24例) ¹²⁾	(53/67)
一般臨床試験	87.7
重症高血圧症(利尿剤併用投与) ¹³⁾	(57/65)
二重盲検比較試験 ¹⁴⁾	68.2
軽・中等症本態性高血圧症(単独投与)	(107/157)

(「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

2. 慢性心不全

国内で実施された臨床試験で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) ^{15),16)}	45.0(50/111)
二重盲検試験(プラセボ対照) ¹⁷⁾	48.0(47/98)
長期投与試験 ^{18),19)}	38.9(14/36)

(改善例数/有効性評価対象例数)

【薬効薬理】

本剤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。

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²⁰⁾。

(2) 高血圧自然発症ラット²¹⁾、腎性高血圧ラット²¹⁾及び腎性高血圧イヌ^{22),23)}において著明かつ持続的な降圧作用を示した。

(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⁾。

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²⁵⁾。

(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²⁶⁾。

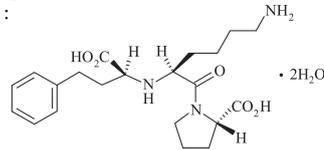
(3) 冠動脈結紮慢性心不全ラットで12か月の連続経口投与により、延命効果とともに、左心肥大の抑制を示した²⁷⁾。

【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)(JAN)(日局)

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 : C₂₁H₃₁N₃O₅・2H₂O

分子量 : 441.52

融点 : 約160°C(分解)

分配係数 : 0.0004 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

性状 : 白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けこく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【包装】

ゼストリル錠5 : [PTP] 100錠(10錠×10)

ゼストリル錠10 : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

ゼストリル錠20 : [PTP] 100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) Cooper, W.O., et al.: N. Engl. J. Med., 354(23), 2443, 2006
- 2) Herings, R.M.C., et al.: Lancet, 345, 1195, 1995
- 3) Tunon-de-Lara, J.M., et al.: Lancet, 340, 908, 1992
- 4) 中島光好 他: 薬理と治療, 18(2), 525, 1990
- 5) 塩之入洋 他: 医学と薬学, 23(1), 161, 1990
- 6) Hogg, R.J., et al.: Pediatr. Nephrol., 22, 695, 2007
- 7) Gautam, P.C., et al.: J. Pharm. Pharmacol., 39, 929, 1987
- 8) Case, D.E.: J. Hum. Hypertens., 3, 127, 1989
- 9) 猿田享男 他: 基礎と臨床, 24(3), 1365, 1990
- 10) 荒川規矩男 他: 最新医学, 45(4), 834, 1990
- 11) 荒川規矩男 他: 基礎と臨床, 24(4), 2041, 1990
- 12) 尾前照雄 他: 臨床と研究, 67(4), 1209, 1990
- 13) 石井當男 他: 基礎と臨床, 24(3), 1393, 1990
- 14) 荒川規矩男 他: 最新医学, 45(5), 1031, 1990
- 15) 河合忠一 他: 基礎と臨床, 27(12), 4757, 1993
- 16) 河合忠一 他: 基礎と臨床, 27(12), 4777, 1993
- 17) 飯塚昌彦 他: 基礎と臨床, 27(13), 5227, 1993
- 18) 津田泰夫 他: 臨床と研究, 70(10), 3309, 1993
- 19) 水谷 登 他: 薬理と治療, 21(10), 3727, 1993
- 20) 阿部圭志 他: 基礎と臨床, 24(3), 1381, 1990
- 21) 別所秀樹 他: 応用薬理, 37(3), 285, 1989
- 22) 織田 実 他: 日本薬理学雑誌, 93(4), 225, 1989
- 23) 織田 実 他: 日本薬理学雑誌, 93(4), 235, 1989
- 24) 川上 勝 他: 応用薬理, 44(3), 295, 1992
- 25) Stone, C.K., et al.: Am. J. Cardiol., 63, 567, 1989
- 26) 山田重行 他: 応用薬理, 46(2), 89, 1993
- 27) Wollert, K.C., et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 30 A, Abs.845-160, 1994

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。

© AstraZeneca 1991



製造販売元

* アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号