

| 1 群の 症例数 | 単独療法の 消失率 (a_0) | 併用療法の 消失率 (a_1) | P_0 | P_1 | P_c |
|-------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|
| 40 | 0.65 | 0.80 | 0.797 | 0.744 | 0.923 |
| | 0.70 | 0.85 | 0.808 | 0.762 | 0.938 |
| | 0.75 | 0.90 | 0.823 | 0.793 | 0.957 |
| 45 | 0.65 | 0.80 | 0.784 | 0.789 | 0.937 |
| | 0.70 | 0.85 | 0.795 | 0.808 | 0.950 |
| | 0.75 | 0.90 | 0.809 | 0.838 | 0.966 |
| 50 | 0.65 | 0.80 | 0.722 | 0.759 | 0.947 |
| | 0.70 | 0.85 | 0.782 | 0.777 | 0.959 |
| | 0.75 | 0.90 | 0.797 | 0.809 | 0.972 |
| 55 | 0.65 | 0.80 | 0.820 | 0.798 | 0.956 |
| | 0.70 | 0.85 | 0.830 | 0.818 | 0.967 |
| | 0.75 | 0.90 | 0.845 | 0.848 | 0.978 |
| 60 | 0.65 | 0.80 | 0.809 | 0.831 | 0.963 |
| | 0.70 | 0.85 | 0.820 | 0.851 | 0.973 |
| | 0.75 | 0.90 | 0.835 | 0.879 | 0.983 |

以上の計算結果と現実的に 2-3 年で集積可能な症例数とを考慮し、本試験の意思決定のための閾値(D)を 0.10、目標症例数を 1 群 55 例とする。

4) 解析の追加

蛋白尿消失率のベイズ流事後分布を各群で計算し、 a_1 が a_0 を上回る事後確率、 δ だけ上回る確率等を計算する。事前分布としてはJeffreysの無情報分布を用いる。

11.3 有効性の評価項目の解析

蛋白尿消失率は Kaplan-Meier 法を用いて累積消失率を推定し、logrank 検定を行う。累積腎生存曲線の描出、年次腎生存割合等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較には logrank 検定を用いる。早朝尿蛋白/クレアチニン比、推定糸球体ろ過率については、経時データの分散分析を用い、登録時の数値を共変量とし、治療群、調査時期、治療群と調査時期の交互効果を固定効果とする。推定値の標準誤差の推定にはロバスト分散を用いる。慢性腎機能障害発生までの期間については、累積発生割合を Kaplan-Meier 法で推定し、logrank 検定で群間比較を行う。合わせて Cox 回帰で、治療群、登録時の推定糸球体ろ過率などを共変量とした群間比較を行う。

11.4 ヒストリカルデータとの比較

本試験で得られたデータと小児 IgA 腎症治療研究会の過去のデータと比較する併合解析も合わせて行う。

11.5 安全性の評価項目の解析

有害事象発生割合については中間解析及び最終解析において解析する。群間比較に Fisher の直接確率検定を用いる。

11.6 症例登録予定期間

2005 年 1 月～2006 年 12 月 2 年間

11.7 試験実施予定期間

2005 年 1 月～2010 年 12 月 6 年間

12 倫理

12.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言(2002年改訂)に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP(2003年改正)及び臨床試験に関する倫理指針(2003年厚生労働省告示第255号)を準用して実施する。

12.2 両親又は法的保護者への説明と同意

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書(別添文書)を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。同意書には、説明を行った研究責任医師又は分担医師、患者の代諾者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。

12.3 小児患者への説明と了解

研究責任医師又は分担医師は、概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。本試験への参加を理解できる知的レベルにある患者では、両親や法的保護者とは別に説明了解文書(別添文書)への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、代諾者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。概ね16歳以上の患者には説明同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された意思確認書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡し、意思確認書をカルテに保管するものとする。

12.4 プライバシーの保護

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。

12.5 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究責任医師及び分担医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

12.6 倫理審査委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、各実施医療機関にて開催される倫理審査委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学性妥当性の観点から承認を得るものとする。研究責任医師は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

12.7 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤等の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて各実施医療機関の研究責任医師又は分担医師に文書にて報告する。研究責任医師又は分担医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

13 患者の費用負担

本試験の治療にかかる費用は健康保険でまかなわれ、その自己負担分は患者負担とする。本試験で使用する薬剤は市販されており、また合併症などの治療に提供される併用薬も市販された薬剤を選択するものとする。

14 健康被害の補償及び保険への加入

14.1 健康被害の補償

本試験の対象となった患者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師又は分担医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。

14.2 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各実施医療機関における研究責任医師及び分担医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

15 記録の保存

収集したデータについては、研究代表者が本試験終了、もしくは中止後最低 5 年が経過した日まで保管するものとする。原資料(診療記録、看護記録、診療記録に添付されたバイタルサインデータ、臨床検査データ、処方・輸液・輸血内容)ならびに各実施医療機関で保管される書類(実施計画書、実施計画書の変更通知、説明同意文書、アセント文書、効果安全性評価委員会からの通知文書、研究代表者からの重篤な有害事象及び重要な薬物有害反応報告書)については、各実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

16 モニタリング

16.1 モニタリングと監査

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される症例報告書の記入データに基づいて中央モニタリングを行い、施設訪問モニタリング及び監査は行わない。データセンターは別に定める作業手順書に従い、症例登録状況、症例報告書回収状況、有害事象発現状況、実施計画書逸脱例等についてモニタリング報告書を作成する。

16.2 実施計画書からの逸脱

実施計画書からの逸脱は、データセンターが作成するモニタリング報告書に列記され、研究代表者及びプロトコル委員会による検討を経て、違反、逸脱、許容範囲のいずれかに分類される。研究責任医師又は実施医療機関が実施計画書を遵守していない場合には、研究代表者は遵守を確保するべく迅速な措置を講じる。研究責任医師又は実施医療機関による重大又は継続した実施計画書の不遵守が発見された場合には、研究代表者は当該研究責任医師又は実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

17 実施計画書の変更と試験の早期中止

17.1 中間解析

試験開始後 2 年の時点で安全性の評価項目に対する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行う。解析担当者は中間解析報告書を効果安全性評価委員会に提出し、試験継続の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は審査結果に基づいて試験継続の可否を勧告する。効果安全性評価委員会の中間解析報告書審査により試験計画の変更又は中止の勧告がなされた場合、研究代表者はプロトコル委員会と勧告内容を検討し、試験計画の変更又は中止を行うか否か決定する。本試験の中間解析では有効性の評価項目に対する検討は行わない。

17.2 実施計画書の改正又は改訂

実施計画書を改正又は改訂する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。改正又は改訂部分はすみやかに各実施医療機関の研究責任医師に文書で通知する。改正がなされた場合、改正された実施計画書及び説明同意文書は各実施医療機関の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。研究責任医師又は分担医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

17.3 試験の早期中止

試験を早期に中止する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究代表者はすみやかに各実施医療機関の研究責任医師にその旨を文書で通知する。研究責任医師は各実施医療機関の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

18 研究結果の公表

本試験で得られた情報は、研究代表者、効果安全性評価委員会及びプロトコル委員会に事前に協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。公表の方法については、研究代表者、効果安全性評価委員会及びプロトコル委員会の審査及び承認を得る。

19 研究組織

19.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: 日本小児腎臓病研究グループ)

JSKDC は、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」(吉川徳茂主任研究者)を中心とする多施設共同小児腎臓病臨床研究グループであり、本研究は JSKDC 研究組織を用いて計画、実施される。JSKDC01 研究実施体制(別紙 1)、JSKDC01 実施医療機関と研究責任医師(別紙 2)を参照する。

20 文献

- 1) D' Amico G, Imbasciati E, Barbiano Di Belgioioso G, Bertoli S, Fogazzi G, Ferrario F, et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 1985; 64: 49-60.
- 2) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 716-21.
- 3) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
- 4) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- 5) Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-63.
- 6) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60, 1131-40.
- 7) Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Rugiu C, Sanna G, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
- 8) Bannister KM, Weaver A, Clarkson AR, Woodroffe AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme and calcium channel inhibition on progression of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995; 111: 184-92.
- 9) Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795-800.
- 10) 吉川徳茂. IgA 腎症治療研究 これまでの試験の経緯と背景. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同試験と臨床試験体制整備」第 1 回班会議; 2003 年 11 月 8 日, 和歌山.
- 11) Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:18-25.
- 12) Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.
- 13) Simon R, Wittes RE, Elleberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-81.
- 14) Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases, second edition. New York, 東京: 医学書院; 1995.
- 15) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
- 16) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.

- 17) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
- 18) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45: 13-23.
- 19) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105: 1242-49.

付録 1 推定糸球体ろ過率(推定GFR)

身長、血清クレアチニン値から以下の計算式により GFR を推定する。

$$\text{推定GFR} = \frac{k \times \text{身長} [cm]}{\text{血清クレアチニン値 (Jaffe法)} [mg/dL]}$$

ただし、上記計算式における血清クレアチニン値は Jaffe 法を用いる。

$$\text{血清クレアチニン値 (Jaffe法)} = \text{血清クレアチニン値 (酵素法)} + 0.2$$

また、k 値は年齢により以下の値を用いる。

| 年齢 | k 値 |
|-----------|------|
| 2~12 歳 | 0.55 |
| 13~21 歳女性 | 0.55 |
| 13~21 歳男性 | 0.70 |

付録 2 試験治療終了後の治療

2 年間の試験治療終了後、試験薬の投与を中止し少なくとも 3 ヶ月間無治療とする。試験薬投与中止後、蛋白尿持続症例又は蛋白尿再発症例では、試験治療終了時の腎生検で巣状メサンギウム増殖又はびまん性メサンギウム増殖により以下の治療方法を選択する。

1.1 びまん性メサンギウム増殖：カクテル療法

以下の 4 剤を併用する。

1. プレドニゾロン

以下の投与量 1) から開始し、投与量 2) まで順次投与量を漸減する。

- 1) 2.0 mg/kg/日 分 3 連日投与 1 ヶ月 (体重 40kg 以上では 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 1 ヶ月 (体重 40kg 以上の場合 80 mg/日)
- 3) 1.5 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 1 ヶ月
- 4) 1.0 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 21 ヶ月

2. アザチオプリン又はミゾリビン

以下のいずれかを開始する。

- 1) アザチオプリン 2.0 mg/kg/日 1 日 1 回 連日投与 24 ヶ月間
- 2) ミゾリビン 4.0 mg/kg/日 分 2 連日投与 24 ヶ月間 (体重 35kg 以上では 150 mg/日)

3. ジピリダモール

以下の投与量 1) から開始し、2 週目に有害事象がなければ投与量 2) に増量する。

- 1) 3.0 mg/kg/日 分 3 連日投与 1 週間
- 2) 6.0-7.0 mg/kg/日 分 3 連日投与 2 週目以後 24 ヶ月間
(体重 40kg 以上の場合 300 mg/日)

4. ワルファリンカリウム

開始時体重により以下の投与量 1) 又は 2) から開始し、トロンボテストが 30-50% になるようにワルファリンカリウムの投与量を調整する。

1) 体重 30kg 未満の場合：1 mg/日から開始 1 日 1 回 連日投与 24 ヶ月

2) 体重 30kg 以上の場合：2 mg/日から開始 1 日 1 回 連日投与 24 ヶ月

1.2 巣状メサンギウム増殖： 柴苓湯 又は リシノプリル

以下のうちいずれかを開始する。

1. 柴苓湯

以下のいずれかを、開始時体重による投与量にて開始する。

カネボウ柴苓湯エキス細粒

1) 体重 40kg 以上の場合： 8.1 g 分 3 連日投与 24 ヶ月

2) 体重 20-40kg 未満の場合：5.4 g 分 2 連日投与 24 ヶ月

3) 体重 20kg 未満の場合： 2.7 g 分 2 連日投与 24 ヶ月

ツムラ柴苓湯エキス顆粒

1) 体重 40kg 以上の場合： 9.0 g 分 3 連日投与 24 ヶ月

2) 体重 20-40kg 未満の場合：6.0 g 分 2 連日投与 24 ヶ月

3) 体重 20kg 未満の場合： 3.0 g 分 2 連日投与 24 ヶ月

2. リシノプリル

1) 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回 24 ヶ月 連日投与(体重 50kg 以上では 20 mg/日)

付録 3 思春期の段階

1) 男児

思春期前：Prader の睾丸測定器(orchidometer)で睾丸両側 3ml 未満

思春期：Prader の睾丸測定器で睾丸片側 3ml 以上、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

2) 女児

思春期前：Tanner stages 1 度の乳房発育

思春期：Tanner stages 2 度以上の乳房発育、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

付録 4 Tanner stages

1) 恥毛

- 1 度 恥毛なし
- 2 度 陰茎基部ないし陰唇周囲に長いやや着色した軟らかい毛をまばらに認める
- 3 度 毛はかなり濃く密となり、ちぢれの度を増し、恥骨結合までまばらに広がる
- 4 度 成人型に近いが大腿内側に広がることはない
- 5 度 成人型

2) 男子外陰部

- 1 度 思春期前
- 2 度 辜丸と陰嚢は大きさを増し、陰嚢に色素沈着を認めるようになる
- 3 度 辜丸と陰嚢はさらに大きくなり、陰茎もその大きさを増す
- 4 度 陰茎は太く大きくなり、陰嚢、辜丸もさらに大となり、陰嚢は色素を増し濃くなる
- 5 度 成人型

3) 乳房

- 1 度 思春期前
- 2 度 乳房と乳頭が小さな隆起をつくり、乳頭輪も大きさを増す
- 3 度 乳房と乳頭輪はさらに大きくなるが、両者の同一平面上にある
- 4 度 乳房の上に乳頭と乳頭輪がさらに高まって第 2 の隆起をつくる
- 5 度 乳頭だけが隆起して、乳頭輪と乳房は同一平面上にある (成人型)

別紙1 JSKDC01 研究実施体制**1) JSKDC01 研究代表者**

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
TEL : 073-441-0632 FAX : 073-444-9055 E-mail : nori@wakayama-med.ac.jp

2) JSKDC 効果安全性評価委員会

ただし、効果安全性評価委員は患者の診療に直接関与しない。

五十嵐 隆 東京大学医学系研究科小児科学 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL : 03-5800-8821 FAX : 03-3816-4108 E-mail : iga7400@mxq.mesh.ne.jp

伊藤 拓 日本児童家庭文化協会 〒151-0061 東京都渋谷区初台 1-32-25
TEL : 03-5365-1422 FAX : 03-5365-1435 E-mail : ito-z8@nifty.com

大橋 靖雄 東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5841-3518 FAX : 03-3814-2779 E-mail : ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

3) JSKDC プロトコル委員会

飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科
池田 昌弘 東京都立清瀬小児病院腎内科
中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室
本田 雅敬 東京都立八王子小児病院
矢田 菜穂子 和歌山県立医科大学小児科

4) JSKDC データセンター

日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 2F

TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535

データ管理責任者：大橋 靖雄 日本臨床研究支援ユニット

統計解析責任者：安藤 昌彦、川村 孝 京都大学保健管理センター

6) JSKDC 研究事務局

和歌山県立医科大学小児科

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1 TEL : 073-441-0633 FAX : 073-444-9055

事務局責任者：中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

別紙2 JSKDC 実施医療機関と研究責任医師

| 実施医療機関の名称及び所在地 | 研究責任医師の氏名及び役職名 |
|---|----------------|
| 足利赤十字病院小児科 〒326-0808 足利市本城 3-2100 | 小林 靖明 部長 |
| 大阪赤十字病院小児科 〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30 | 住本 真一 副部長 |
| 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 | 中島 滋郎 講師 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840 | 里村 憲一 部長 |
| 鹿児島市立病院小児科 〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17 | 宗 秀典 医員 |
| 関西医科大学小児科 〒570-8506 大阪府守口市文園町 10-15 | 金子 一成 教授 |
| 近畿大学小児科 〒589-8511 大阪府狹山市大野東 377-2 | 竹村 司 教授 |
| 熊本大学医学部小児科 〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1 | 仲里 仁史 助手 |
| 熊本中央病院小児科 〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1 | 古瀬 昭夫 部長 |
| 慶應義塾大学小児科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 | 粟津 緑 講師 |
| 高知大学医学部小児思春期医学教室 〒783-8505 南国市岡豊町小蓮 | 藤枝 幹也 助教授 |
| 神戸大学大学院医学系研究科小児科学 〒657-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1 | 野津 寛大 助手 |
| 公立豊岡病院小児科・新生児科 〒668-8501 兵庫県豊岡市戸牧 1094 | 港 敏則 部長 |
| 公立福生病院小児科 〒197-8511 福生市加美平 1-6-1 | 松山 健 副院長 |
| 国立成育医療センター腎臓科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 | 飯島 一誠 医長 |
| 国立病院機構千葉東病院小児科 〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673 | 倉山 英昭 副院長 |
| 埼玉県立小児医療センター腎臓科 〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100 番地 | 藤永周一郎 科長 |
| 静岡県立こども病院腎臓内科 〒420-0953 静岡市漆山 860 | 和田 尚弘 医長 |
| 順天堂大学練馬病院小児科 〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-1-10 | 大友 義之 助教授 |
| 駿河台日本大学大学院小児科 〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 | 高橋 昌里 科長 |
| 東海大学医学部専門診療学系小児科 〒159-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 | 新村 文男 講師 |
| 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科 〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1 | 服部 元史 助教授 |
| 東京大学大学院医学系研究科小児科学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 | 関根 孝司 講師 |
| 東京都立清瀬小児病院腎内科 〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1 | 池田 昌弘 医長 |
| 東京都立八王子小児病院小児内科 〒193-0931 東京都八王子市台町 4-33-13 | 本田 雅敬 副院長 |
| 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 | 香美 祥二 教授 |
| 獨協医科大学病院小児科 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 | 大和田葉子 助手 |
| 新潟大学医歯学総合病院 小児科 〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757 | 池住 洋平 助手 |
| 姫路赤十字病院小児科 〒670-8540 兵庫県姫路市下手野 1 丁目 12-1 | 浜平 陽史 医員 |
| 兵庫医科大学小児科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 | 服部 益治 教授 |

| 実施医療機関の名称及び所在地 | 研究責任医師の氏名及び役職名 |
|--|----------------|
| 兵庫県立こども病院腎臓内科 〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台 1-1-1 | 田中亮二郎 医長 |
| 福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科 〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1 | 郭 義胤 部長 |
| 福岡赤十字病院小児科 〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1 | 波多江 健 副部長 |
| 北海道大学大学院医学系研究科小児科学 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 | 佐々木 聡 助手 |
| 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 | 伊藤 秀一 助手 |
| 和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1 | 中西 浩一 講師 |

** 2003年8月改訂(第8版, 組成・性状の項等の自主改訂)

* 2002年3月改訂

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年) アンジオテンシン変換酵素阻害剤

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872144 |
| 872179 |

リシノプリル錠

指定医薬品, 要指示医薬品^{注1)}

ロンゲス錠[®]5mg^①

ロンゲス錠[®]10mg^②

ロンゲス錠[®]20mg^③

Longes[®]

| | ① | ② | ③ |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 20300AMZ00439 | 20300AMZ00440 | 20300AMZ00441 |
| 薬価収載 | 1991年8月 | 1991年8月 | 1991年8月 |
| 販売開始 | 1991年8月 | 1991年8月 | 1991年8月 |
| 再審査結果 | 2002年3月 | 2002年3月 | 2002年3月 |
| 効能追加 [*] | 1995年6月 | 1995年6月 | 1995年6月 |

*: 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)



【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. デキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者[ショックを起こすことがある。(「3. 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[アナフィラキシー様症状を発現することがある。(「3. 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[「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状**】

1. 組成

| 販売名 | ロンゲス錠 5mg | ロンゲス錠 10mg | ロンゲス錠 20mg |
|----------------|--|--|--|
| 成分・含量 (1錠中) | リシノプリル 5.45mg (無水物として 5mgに相当) | リシノプリル 10.9mg (無水物として 10mgに相当) | リシノプリル 21.8mg (無水物として 20mgに相当) |
| 添加物 | D-マンニトール, リン酸水素カルシウム, 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, 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, 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, 黄色三酸化鉄 |

2. 性状

| 販売名 | ロンゲス錠 5mg | ロンゲス錠 10mg | ロンゲス錠 20mg |
|-------|--|--|---|
| 性状・剤形 | 割線のある白色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。 | 割線のある白色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。 | 割線のある淡黄色の蝶形の素錠で, ごくわずかに特異なにおいがあり, 味はない。 |
| 外形 | 表面 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 |
| 平均重量 | 約 0.11g | 約 0.21g | 約 0.22g |
| 識別コード | ⑩ 126 : 5 | ⑩ 126 : 10 | ⑩ 126 : 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。
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>

クレアチニンクリアランスが30ml/分以下, 又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では, 投与量を半量にするか, 若しくは投与間隔を延ばすなど慎重に投与すること。[排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある。(「1. 慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]

【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[「2. 重要な基本的注意」の項参照]
 - (2) 高カリウム血症の患者[「2. 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[「5. 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剰圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので, 治療上やむを得ないと判断される場合を除き, 使用は避けること。
 - 2) 高カリウム血症の患者においては, 高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので, 治療上やむを得ないと判断される場

注1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

合を除き、使用は避けること。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

- 3) 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。
- 4) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

(2) 高血圧症の場合

- 1) 本剤の投与によって、特に次の患者では、初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

- 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）〔3. 相互作用〕の項参照]
- d. 厳重な減塩療法中の患者

- 2) 過度の血圧低下により心筋梗塞、又は脳血管障害の危険性のある患者においては投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(3) 慢性心不全（軽症～中等症）の場合

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

- 3) 初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。

- a. 腎障害のある患者
- b. 利尿剤投与中の患者〔3. 相互作用〕の項参照]
- c. 厳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、トリウムテレン等）、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。〔3. 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 |
|--|---|---|
| デキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行 LDL アフェレーシス | 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。 | 陰性に荷電したデキストラン硫酸セルロース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 ANG9® | 臨床症状：血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫）、嘔吐、腹部痙攣、気管支痙攣、血圧低下、チアノーゼ等のアナフィラキシー様症状を発現することがある。 | 多価イオン体である ANG9® 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、トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム | 臨床症状：血清カリウム値が上昇することがある。 措置方法：血清カリウム値の検査をするなど注意すること。 | 機序：ACE 阻害薬はアルドステロンの分泌を抑制することにより、腎からのカリウム排泄を減少させる。このことから ACE 阻害薬との併用により、カリウムの蓄積が起こる可能性があるとの報告がある。危険因子：腎機能障害のある患者、糖尿病の患者 |
| 利尿降圧剤、利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド等 | 臨床症状：利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。 措置方法：少量から開始するなど慎重に投与すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照] | 利尿剤の治療を受けている患者では、ナトリウム利尿により血漿レニン活性の亢進がみられ、ACE 阻害薬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。 | 近位尿細管でのリチウム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。 |
| インドメタシン | 臨床症状：降圧効果が減弱するとの報告がある。 | ACE 阻害薬の降圧作用の一部にプロスタグランジンの作用の関与が考えられる。一方、インドメタシンはプロスタグランジンの生成阻害を来すことがある。 |
| カリジノゲナーゼ製剤 | 臨床症状：本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。 | 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弛緩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 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。

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。

(副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等の集計に基づく。)

(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、エピネフリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫 (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、減量又は休薬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) 膵炎 (0.1%未満)：膵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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、天疱瘡様症状 (いずれも頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死

症 (Lye11 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。

(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 ^{注1} | | ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇 | 肝炎・黄疸, AI-P 上昇等 | |
| 腎臓 ^{注2} | | BUN 上昇, クレアチニン上昇 | 尿量減少 | |
| 血液 ^{注2} | | 貧血 (赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少) | 白血球減少, 好酸球増多, 血小板減少 | |
| 皮膚 ^{注2} | | | 発疹, そう痒, 光線過敏症等 | |
| 呼吸器 | 咳嗽 | 咽頭部刺激感・不快感 | 気管支喘息の誘発, 嘔声, 鼻炎 | 副鼻腔炎 |
| 精神神経系 | | めまい・ふらつき, 頭痛・頭重 | 傾眠, 抑うつ等の気分変動等 | 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 | |
| 消化器 | | | 胃痛, 胃不快感, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛等 | |
| その他 | | 血清カリウム値上昇 ^{注2} (特に重篤な腎機能障害のある患者), 尿酸上昇 | 血清ナトリウム値低下, CK (CPK) 上昇, ほてり, 倦怠感及び脱力感, 口渇, 味覚異常等 | 脱毛, 勃起障害, 発汗 |

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

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。
- 慢性心不全患者の場合は、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ので、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。

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。【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。】
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。【動物試験 (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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

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「3. 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¹⁾。
- 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様症状を発現したとの報告がある²⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 健康成人

健康成人男子 6 例にリシノプリル 5, 10, 20mg を単回経口投与したときの血清中濃度を図 1 に、健康成人男子 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表 1 に示す³⁾。

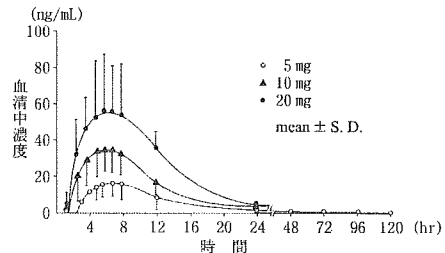


図 1 単回経口投与時の血清中濃度のあてはめ曲線

表 1 薬物動態パラメータ

| 投与量 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (α) (hr) | T _{1/2} (β) (hr) |
|---------|--------------|-----------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 単回 10mg | 40.0 ± 16.8 | 6.7 ± 0.8 | 636 ± 209 | 4.5 ± 1.7 | 33.7 ± 10.3 |
| 反復 10mg | 49.8 ± 16.3 | 6.8 ± 1.0 | 643 ± 192 ^{注1} | 4.4 ± 1.7 | 39.2 ± 15.8 |

注1 : 定常状態時の AUC₀₋₂₄ に相当

(測定法 : RIA) (mean ± S.D., n=6)

(2) 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 2 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、血中濃度が增大することが示唆された⁴⁾。

表 2 薬物動態パラメータ

| 腎機能 | n | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|-----|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 正常例 | 8 | 45.1 ± 4.5 | 5.5 ± 0.3 | 614.0 ± 52.4 | 7.6 ± 0.4 |
| 低下例 | 9 | 91.8 ± 11.9 ^{注1} | 7.1 ± 0.4 ^{注1} | 1503.2 ± 228.6 ^{注1} | 10.0 ± 1.1 |

注1 : p < 0.01

(測定法 : RIA) (mean ± S.E.)

(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 5mg を 7 日間経口投与したときの薬物動態パラメータを表 3 に示す⁵⁾。(外国人によるデータ)

表 3 薬物動態パラメータ

| 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.)

高齢慢性心不全患者の血中濃度一時間曲線下面積 (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。

2. 代謝

本剤は活性体であり、ほとんど代謝を受けない⁷⁾。(外国人によるデータ)

3. 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⁷⁾。(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³⁾。
- (3) リシノプリル腎クリアランスは健康成人男子で 100mL/min であった³⁾。

4. その他

血清蛋白結合率: 10ng/mL 以上の濃度で約 10%であった³⁾。

【臨床成績】

1. 高血圧症

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験でリシノプリル 1 日量 20mg まで投与された症例での有効性評価対象例は 784 例で、有効率は 73.5% (576 例)であった⁶⁾。

表 4 臨床成績 (高血圧症)

| 疾患名・試験名 | 「下降」以上 ^{注1)} の症例数 / 有効性評価対象例数 | 有効率 (%) | |
|---------------------------------|--|---------|------|
| 一般臨床試験 軽・中等症本態性 高血圧症 | (単独療法) | 270/375 | 72.0 |
| | (併用療法) | 89/120 | 74.2 |
| 腎障害を伴う高血圧症 (単独 43 例+併用 24 例) | | 53/67 | 79.1 |
| 重症高血圧症 (利尿剤併用療法) | | 57/65 | 87.7 |
| 二重盲検比較試験 軽・中等症本態性高血圧症 (単独療法) | | 107/157 | 68.2 |

注 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

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験でリシノプリル 1 日量 10mg まで投与された症例での有効性評価対象例は 245 例で、改善率は 45.3% (111 例)であった⁸⁾。

表 5 臨床成績 (慢性心不全)

| 試験名 | 改善例数 / 有効性評価 対象例数 | 改善率 (%) |
|-------------------|----------------------|---------|
| 第二相試験 (至適用量検討試験) | 50/111 | 45.0 |
| 二重盲検比較試験 (プラセボ対照) | 47/98 | 48.0 |
| 長期投与試験 | 14/36 | 38.9 |

【薬効薬理】

薬理作用

本薬は主として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⁹⁾。
- (2) 高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、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。
- (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、降圧作用を示すと同時に、脳、心臓、腎臓等の高血圧性血管病変の進行を抑制した。

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¹⁰⁾。

- (2) 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。
- (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、延命効果と共に、左心肥大の抑制を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般の名称: リシノプリル (JAN)

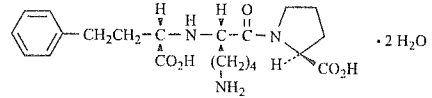
Lisinopril

化学名: (一) -1- [N²-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl] lysyl] proline dihydrate

分子式: C₂₁H₃₁N₃O₅・2H₂O

分子量: 441.52

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はない。

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 (95) に極めて溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

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]

【包装】

5mg 錠: PTP100 錠 (10 錠×10), PTP500 錠 (10 錠×50)

10mg 錠: 瓶 600 錠
PTP100 錠 (10 錠×10), PTP500 錠 (10 錠×50), PTP700 錠 (14 錠×50), PTP1000 錠 (10 錠×100)

20mg 錠: PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 345 (8959), 1195 (1995) [199500416]
- 2) Tunon-de-Lara, J.M. et al.: Lancet, 340 (8824), 908 (1992) [199202359]
- 3) 中島光好ほか: 薬理と治療, 18(2), 525 (1990) [199001572]
- 4) 塩之入洋ほか: 医学と薬学, 23(1), 161 (1990) [199001275]
- 5) Gautam, P.C. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 39, 929 (1987) [198702497]
- 6) 塩野義製薬集計; 荒川規矩男ほか: 最新医学, 45(5), 1031 (1990) を含む計 6 文献 [199001013]
- 7) Case, D.E.: J. Human Hypertension, 3, 127 (1989) [198901919]
- 8) 塩野義製薬集計; 飯塚昌彦ほか: 基礎と臨床, 27(13), 5227 (1993) を含む計 5 文献 [199301428]
- 9) 阿部圭志ほか: 基礎と臨床, 24(3), 1381 (1990) [199001012]
- 10) Stone, C.K. et al.: Am. J. Cardiol., 63, 567 (1989) [198902210]

塩野義製薬株式会社 問合わせ先 ロングス係
〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

製造発売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

®: 登録商標

| | | |
|------|------------------|------------------|
| | 25mg | 50mg |
| 承認番号 | 21000AMZ00678000 | 21000AMZ00679000 |
| 薬価収載 | 1998年8月 | |
| 販売開始 | 1998年8月 | |
| 国際誕生 | 1994年9月 | |

A-IIアンタゴニスト

ニューロタン[®]錠25
ニューロタン[®]錠50

指定医薬品
 要指示医薬品：注意一医師等の処方せん・
 指示により使用すること

貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示（使用期限内であっても、
 開封後はなるべく速やかに使用すること）

NU-LOTAN[®] Tablets 25, 50
 ロサルタンカリウム錠

【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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕

- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 体液量が減少している患者（利尿降圧剤投与中、嚴重な減塩療法中、血液透析中）〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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) 本剤の投与によって、一過性の血圧低下（ショック症状、意識喪失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。また、特に次の患者で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。
 ア. 利尿降圧剤投与中の患者
 イ. 嚴重な減塩療法中の患者
 ウ. 血液透析中の患者
- (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ため、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。
- (6) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、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。

3. 相互作用

〔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 トリウムテレン等 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おそれがある。 | 併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。 |

4. 副作用









臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは709例中71例（10.0%）であり、主な副作用は頭痛13件（1.8%）、めまい9件（1.3%）、嘔吐・嘔気6件（0.8%）、ほてり5件（0.7%）であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇19件（2.7%）、AST（GOT）上昇15件（2.1%）、CK（CPK）上昇15件（2.7%）、総コレステロール上昇11件（1.6%）、LDH上昇10件（1.4%）、赤血球減少10件（1.4%）であった。なお、65歳以上の高齢者における副作用発現率は9.6%（156例中15例）で、65歳未満の非高齢者群（553例中56例、10.1%）と同様であり、主な副作用はめまい4件（2.6%）及び頭痛2件（1.3%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるため、症状があら

※ **【組成・性状】**

| 販売名 | ニューロタン [®] 錠25 | ニューロタン [®] 錠50 | |
|---------|--|---|---|
| 剤形・色調 | 円形・フィルムコーティング錠・白色 | | |
| 有効成分の名称 | ロサルタンカリウム | | |
| 含量 | 25mg | 50mg | |
| 添加物 | 乳糖、部分アルファー化デンプン、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸Mg、酸化チタン、カルナウバロウ | | |
| 外形 | 表面 |  直径：5.7mm |  直径：7.6mm |
| | 裏面 |  直径：5.7mm |  直径：7.6mm |
| | 側面 |  厚さ：2.8mm |  厚さ：3.3mm |
| 識別コード |  951 |  952 | |

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはロサルタンカリウムとして25～50mg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が、1日100mgまで増量できる。

【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〔腎機能の悪化が起きるおそれがあるため、血清クレアチニンが2.5mg/dL以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。〕
- (4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、健康成人と比較して軽・中等度のアルコール性肝硬変患者ではロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。〕

れた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 3) 急性肝炎または劇症肝炎（いずれも頻度不明）
- 4) 腎不全（頻度不明）
- 5) 失神・意識喪失（頻度不明）：血圧低下に伴う一過性のショック症状があらわれることがある。
- 6) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 7) 高カリウム血症（頻度不明）：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。
- 8) 不整脈（頻度不明）：心室性期外収縮、心房細動等の不整脈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。
- 9) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：汎血球減少、白血球減少、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、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類/頻度 | 頻度不明 | 0.1～5%未満 |
|-------|----------------------------|--|
| 精神神経系 | 耳鳴、眠気 | 頭痛、めまい、不眠、浮遊感 |
| 循環器系 | 調律障害（頻脈等） | 低血圧、起立性低血圧、胸痛、動悸 |
| 消化器 | 口内炎、下痢 | 口角炎、嘔吐・嘔気、胃不快感、胃潰瘍 |
| 肝臓 | 黄疸 | 肝機能障害（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等） |
| 腎臓 | | BUN 上昇、クレアチニン上昇 |
| 皮膚 | 多形紅斑、光線過敏 | 発疹、掻痒、蕁麻疹 |
| 血液 | 貧血 | 赤血球減少、ヘマトクリット低下、好酸球増多 |
| その他 | 発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等） | ほてり、倦怠感、浮腫、筋肉痛、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、血中尿酸値上昇、咳嗽 |

5. 高齢者への投与

- ※※(1) 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態に注意すること。
- (2) 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。
 - (3) 高齢者での体内薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなるのが認められている（非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約2倍及び約1.3倍に上昇）。
 - (4) 高齢者と非高齢者との間で降圧効果及び副作用の発現に関する差異は認められていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠した場合は、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗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、多臓器不全、

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奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。〕

- (2) 本剤投与中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報告されている。〕

(参考)

ラットの周産期及び授乳期に 10～100mg/kg/日投与した試験において、100mg/kg/日で産児死亡の軽度の増加が認められた。また、各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から 5mg/kg/日であった。^{1), 2)}

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 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、更には穿孔を起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。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人にロサルタンカリウム25及び50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度はそれぞれ投与約1時間及び約3時間でピークに達し、半減期は約2時間及び約4時間であり、カルボン酸体のAUC（血漿中濃度曲線下面積）はロサルタンの約7倍であった。³⁾
- (2) 健康成人にロサルタンカリウム100mgを食後及び空腹時に1回経口投与した場合、吸収速度は食後投与で低下したが、吸収量の減少は僅かであった。³⁾
- (3) 健康成人にロサルタンカリウム100mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、ロサルタン及びカルボン酸体の蓄積性は認められなかった。⁴⁾
- (4) 腎障害を伴う高血圧症患者に、ロサルタンカリウム50mgを食後1回経口投与した場合、血清クレアチニン値の高い群ほどロサルタン並びにカルボン酸体の最高血漿中濃度（Cmax）及びAUCは大きな値を示した。血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の群では1.5mg/dL未満の群に比較してロサルタンのCmax及びAUCは2.4及び2.2倍に、カルボン酸体では1.6及び2.0倍の値を示した。⁵⁾
- (5) 高血圧症を伴う透析患者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンのCmax及びAUCはいずれも増加し、健康成人男子及び高血圧症患者と比較してロサルタンのCmax及びAUCはそれぞれ約2及び3～4倍の値を示した。⁶⁾ 外国人のデータでは、透析患者にロサルタンを投与したとき、ロサルタン及びカルボン酸体は透析により血漿中から除去されないことが報告されている。
- (6) 健康高齢者及び健康非高齢者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンの吸収速度及び血漿中からの消失に差は見られなかったが、高齢者ではロサルタンのCmax及びAUCは非高齢者の約2倍を示した。一方、高齢者におけるカルボン酸体の平均Cmax及びAUCは、非高齢者に比べてそれぞれ約25及び27%の軽度な増加であった。

2. 代謝・排泄

健康成人にロサルタンカリウム25、50、100又は200mgを1回経口投与した場合、速やかに吸収され、主に肝臓において主代謝物であるカルボン酸体（イミダゾール環の5-ヒドロキシメチル基の酸化物）に変換される。投与後30時間までのロサルタン及びカルボン酸体の尿中排泄率は各投与量のそれぞれ3.2～4.1%及び6.1～7.9%であった。³⁾ 外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識ロサルタンカリウムを1回経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約35及び58%であった。（注）本剤の承認された1回用量は25～100mgである。

【臨床成績】

〈臨床効果〉

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、降圧効果判定採用 576 例の臨床効果の概要は次のとおりである。

| 疾患名 | 例数 | 下降以上の例数（有効率） |
|--------------|-----|--------------|
| 軽・中等症本態性高血圧症 | 509 | 355 (69.7%) |
| 重症高血圧症 | 34 | 21 (61.8%) |
| 腎障害を伴う高血圧症 | 26 | 17 (65.4%) |
| その他 | 7 | 6 (85.7%) |
| 計 | 576 | 399 (69.3%) |

なお、第Ⅱ相後期試験で下降と判定され、1年以上の長期投与を行った 61 例中 51 例 (83.6%) で降圧効果が維持された。また、軽・中等症本態性高

血圧患者を対象とした二重盲検比較試験において、降圧効果に関するマレイン酸エナラプリルとの同等性が検証され、本剤の有用性が認められている。⁷⁾

〈その他〉

- (1) 65歳以上の高齢者における降圧効果については、高齢者の有効率が69.6% (125例中87例)であり、非高齢者群 (451例中312例, 69.2%)と同様であった。
- (2) 海外で行われたアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤による咳の既往を有する患者を対象とした二重盲検比較試験で、リシノプリル投与群の咳の再発率 (71.7%) は、ヒドロクロチアジド投与群 (34.1%) 及びロサルタン投与群 (29.2%) より有意に高く、ロサルタン投与群はヒドロクロチアジド投与群と同程度であった。⁹⁾ なお、国内での二重盲検比較試験における咳の発現率は、マレイン酸エナラプリルの13.5% (19件) に対し、本剤では解析対象例に咳の発現は認められなかった。⁷⁾

【薬効薬理】

ロサルタンカリウムは経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ (A-Ⅱ) に対して、その受容体において特異的に拮抗し、降圧効果を発現する。

1. アンジオテンシン受容体拮抗作用

- (1) A-Ⅱ受容体にはサブタイプが知られており、ロサルタン及びカルボン酸体は、AT₁受容体と選択的に結合し、A-Ⅱの生理作用を阻害するが、アゴニスト作用は示さない。^{9), 10), 11)} プラジキニン分解酵素であるACE (キニナーゼⅡ) には直接の影響を及ぼさない。¹²⁾
- (2) 実験動物 (ラット, サル等) に対する外因性A-Ⅱ昇圧反応を抑制する。^{10), 11)}

2. 降圧作用

ロサルタンカリウム及びカルボン酸体は高血圧自然発症ラット^{13), 14)}, 腎性高血圧ラット^{15), 16)}, 高血圧自然発症イヌ¹⁶⁾, 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット⁷⁾等の高血圧モデル動物において、血圧を下降させ、連続経口投与中安定した降圧効果を示す。また、血圧の下降に伴う心拍数の増加を認めず、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロサルタンカリウム (losartan potassium)

化学名：2-butyl-4-chloro-1-[2'-(tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1*H*-imidazole-5-methanol potassium salt

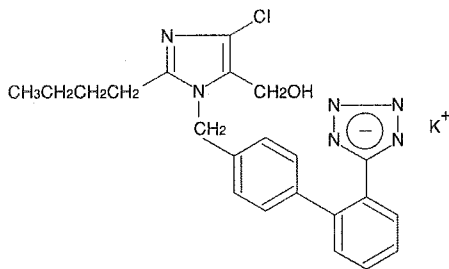
分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.01

性状：白色の結晶性の粉末である。

水又は*M, N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



【包装】

| | | |
|------------|--------------|-----------------|
| ニューロタン錠 25 | 1錠25mg : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 700錠 (14錠×50) |
| | : 瓶 | 500錠 |
| ニューロタン錠 50 | 1錠50mg : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 700錠 (14錠×50) |
| | | 1000錠 (10錠×100) |
| | : 瓶 | 500錠 |

【主要文献】

- 1) Spence, S. G. et al. : Teratology, 51 : 383, 1995
- 2) Spence, S. G. et al. : Teratology, 51 : 367, 1995

- 3) 中島光好 他 : 臨床薬理, 26(3) : 671, 1995
- 4) 中島光好 他 : 臨床薬理, 26(3) : 685, 1995
- 5) 猿田享男 他 : 臨床医薬, 10(6) : 157, 1994
- 6) 多川 齊 他 : 臨床透析, 11(2) : 247, 1995
- 7) 吉永 馨 他 : 医学のあゆみ, 172(12) : 785, 1995
- 8) Lacourcière, Y. et al. : J. Hypertens., 12 : 1387, 1994
- 9) Chiu, A. T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252(2) : 711, 1990
- 10) Wong, P. C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 255(1) : 211, 1990
- 11) Wong, P. C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252(2) : 719, 1990
- 12) Mizuno, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 215 : 305, 1992
- 13) 岡田 恵 他 : 基礎と臨床, 28(13) : 4063, 1994
- 14) Wong, P. C. et al. : Hypertension, 15 : 459, 1990
- 15) Wong, P. C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252(2) : 726, 1990
- 16) Bovee, K. C. et al. : Am. J. Hypertens., 4(4, part2) : 327, 1991
- 17) Okada, M. et al. : Hypertens. Res., 16 : 49, 1993

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター
〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3
医師, 病院薬剤師の方 : フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方 : フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



製造発売元 萬有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2-2-3 電話 03(5203)8111

® Trademark of Merck & Co., Inc.
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

7525-15

JSKDC01 説明同意文書使用の手引き

説明、同意の際の注意

1. 本説明文書と同意書は、かならず綴じてご使用ください。綴じる方法は各医療機関で統一してください。
2. 研究責任医師又は分担医師は、両親または法的保護者に十分に説明を行ってください
3. 記名捺印または署名と日付が記入された同意書のコピーと説明文書を綴じて、患者が本試験に参加する前に患者と両親または法的保護者に渡してください。同意書原本はカルテに保管してください。
4. 同意書を2部作成してそれぞれに記名捺印または署名を依頼することはできません。
5. 本試験で使用するリシノプリルとロサルタンカリウムは適応外使用である旨、患者と両親または法的保護者に説明し、カルテに記録してください。(2004年10月16日班会議決定事項)
6. 研究責任医師又は分担医師は、概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行ってください。
7. 概ね16歳以上の患者には説明同意文書への記名捺印または署名と日付の記入を得てください。
8. 患者からの署名が得られない場合、あるいは本説明文書や小児用説明文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、両親または法的保護者が署名した本同意書の、「口頭で了解(意思確認)あり」の項目に✓してください。