

## 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 辜丸と陰囊は大きさを増し、陰囊に色素沈着を認めるようになる
- 3 度 辜丸と陰囊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、陰囊、辜丸もさらに大となり、陰囊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 大阪府狭山市大野東 377-2	竹村 司 教授
熊本大学医学部小児科 〒860-8556 熊本市本庄 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	栗津 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
駿河台日本大学病院小児科 〒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付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

日本標準商品分類番号
872144
872179

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

リシノプリル錠

指定医薬品, 要指示医薬品<sup>注1)</sup>

ロンゲス錠<sup>®</sup>5mg<sup>①</sup>

ロンゲス錠<sup>®</sup>10mg<sup>②</sup>

ロンゲス錠<sup>®</sup>20mg<sup>③</sup>

Longes<sup>®</sup>

	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)

シオノギ製薬

【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ェ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<sup>®</sup>)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	① 126 : 5	② 126 : 10	③ 126 : 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

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. 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〔「3. 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 AN69®	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が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。

(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、消化器症状等）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。	近位尿管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（Lye II 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 <sup>注1</sup>		ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇	肝炎・黄疸, ALP 上昇等	
腎臓 <sup>注2</sup>		BUN 上昇, クレアチニン上昇	尿量減少	
血液 <sup>注2</sup>		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 <sup>注2</sup>			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 <sup>注2</sup> (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

- (1) 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。  
(2) 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〕  
(3) 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。  
(4) 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

- (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。〔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。〕  
(2) 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

- (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>1)</sup>。  
(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様症状を発現したとの報告がある<sup>2)</sup>。

【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<sup>3)</sup>。

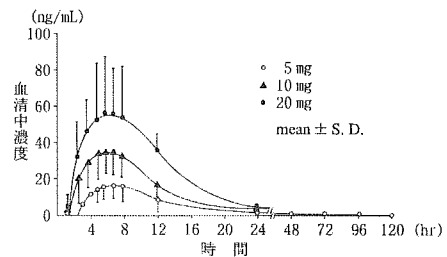


図 1 単回経口投与時の血清中濃度のあてはめ曲線

表 1 薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (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 <sup>注1</sup>	4.4 ± 1.7	39.2 ± 15.8

注1 : 定常状態時の AUC<sub>0-24</sub> 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、血中濃度が増大することが示唆された<sup>4)</sup>。

表 2 薬物動態パラメータ

腎機能	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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 <sup>注1</sup>	7.1 ± 0.4 <sup>注1</sup>	1503.2 ± 228.6 <sup>注1</sup>	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<sup>5)</sup>。(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 <sub>0-6h</sub> (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-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<sup>7)</sup>。(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<sup>7)</sup>。(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<sup>3)</sup>。
- (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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

【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<sup>6)</sup>。

表 4 臨床成績 (高血圧症)

疾患名・試験名		「下降」以上 <sup>注1)</sup> 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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。
- (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。

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<sup>10)</sup>。

- (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)

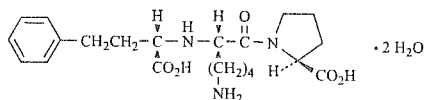
Lisinopril

化学名: (一) -1-[N<sup>2</sup>-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl] lysyl] proline dihydrate

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

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



	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<sup>®</sup>錠 25  
 ニューロタン<sup>®</sup>錠 50

指定医薬品  
 要指示医薬品：注意—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<sup>®</sup> 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) 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ので、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。
- (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ので、症状があらわ

※【組成・性状】

販売名	ニューロタン <sup>®</sup> 錠25	ニューロタン <sup>®</sup> 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ので、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、健常成人と比較して軽・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、瘙癢、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ことが認められている（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。<sup>1), 2)</sup>

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。<sup>3)</sup>
- (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。<sup>3)</sup>
- (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。<sup>4)</sup>
- (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。<sup>5)</sup>
- (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。<sup>6)</sup> 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体）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。<sup>3)</sup> 外国人のデータでは、健康成人に<sup>14</sup>C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

血圧症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。<sup>7)</sup>

#### 〈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ロチアジド投与群と同程度であった。<sup>8)</sup>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。<sup>7)</sup>

### 【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、AT<sub>1</sub>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。<sup>9),10),11)</sup> プラズ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。<sup>12)</sup>
- (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。<sup>10),11)</sup>

#### 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<sup>13),14)</sup>、腎性高血圧ラット<sup>13),15)</sup>、高血圧自然発症イヌ<sup>16)</sup>、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット<sup>17)</sup>等の高血圧モデル動物において、血圧を下降させ、連続経口投与と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。<sup>13)</sup>

### 【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

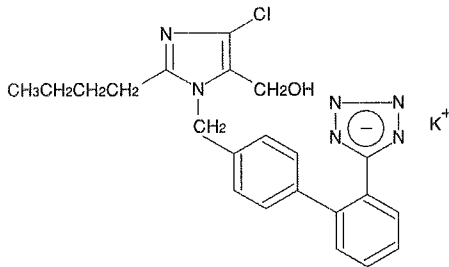
分子式：C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClKN<sub>6</sub>O

分子量：461.01

性状：白色の結晶性の粉末である。

水又は*N,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)
	：瓶	700錠 (14錠×50)
		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 斉 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 万有製薬株式会社

〒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。

# 巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象とした リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の 有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

## この研究の説明と参加のお願い

### 1. はじめに

この説明文書は、「リシノプリル単独による治療」と「リシノプリルにロサルタンを加えた治療」のどちらの治療が、IgA 腎症の進行を抑え、安全に使用できるかを調べる研究（臨床試験）について説明したものです。現在のあなたの病状が、これから説明する研究の参加基準にあっていますので、この研究への参加をご検討いただきたいと思います。

あなたに研究に参加するかどうかを決めていただくためには、研究の内容についてできるだけ多くのことを知っていただき、十分に理解していただきたいと思います。この中でわからない言葉や表現、疑問な点があれば担当医師に質問してください。また、担当医師の説明の中でわからないことがあれば、遠慮せずに質問してください。

担当医師からの説明を受けて、この説明文書を読んで、この研究に参加してもよいと思った場合は、最終ページの同意書に署名をお願いします。

### 2. あなたの病気 IgA 腎症とその治療について

IgA 腎症は、腎臓の糸球体のメサンギウムというところに IgA という物質がたまり、血尿やタンパク尿がみられる病気をいいます。IgA はからだか自分を守るために作り出す物質のひとつですが、なぜこれがたまるようになるのかはわかっていません。IgA 腎症は子どもから大人までかかりますが、10 歳代の子どもに多い病気で、特に子どもでは学校検尿で血尿やタンパク尿を指摘されて初めて発見されることが多く、これといった自覚症状がないことがほとんどです。しかし、タンパク尿が続く状態を長く放置しておくと、10 年以上あるいは 20 年以上かけて腎不全になることがあります。腎不全になると、自分の体の力だけでは血液を十分きれいにすることができなくなりますので、透析や腎移植が必要となります。したがって、タンパク尿が続く腎生検で IgA 腎症であることがわかった場合は、腎臓を守るために適切な治療を行うことが必要です。

現在、IgA 腎症に有効とされる治療はいくつかありますが、子どもの IgA 腎症については標準的な治療はまだ確立されていません。私たちは、子どもの IgA 腎症の少しでもよい治療を開発して多くの子どもの患者さんに提供したいと考えています。

### 3. 臨床試験とこの研究について

臨床試験とは、新しく考案された治療法や新しい薬が病気に対して本当に有効かどうか、また安全かどうかについて、一般的に広く使用される前に、実際に少数の患者さんに参加していただいて試してみる研究のことをいいます。新しい治療法や薬がこれまで行われていたものに比べて必ずしもよいとは限らないため、このような研究を行って慎重に検討する必要があります。この段階でこれまでの治療と新しい治療を比較してみて、より効果があり、より安全な治療が今後の標準的な治療となります。

今あなたに説明をして、参加をお願いしているこの研究も臨床試験です。あなたと同じ病状の患者さんに同じく研究への参加をお願いして、全国で 27 病院の合計 110 人の方に参加していただき研究を行う予定です。

### 4. 研究の目的

この研究では、「リシノプリルだけを内服する治療」と「リシノプリルとロサルタンを内服する治療」を比較し、どちらが子どもの巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症に有効かを調べます。また、副作用の程度についても調べます。子どもの IgA 腎症に対する標準的な治療はまだ確立されておらず、これを確立するのがこの研究の目的です。

### 5. この研究で行う治療について

腎生検により巣状メサンギウム増殖というタイプの IgA 腎症とわかった場合に、現在わが国で行われている治療は、薬で尿タンパクを減少する治療です。尿タンパクを減少する薬の中には、血圧を下げる薬（降圧薬）があります。降圧薬が尿タンパクを減少して腎不全の進行を抑える効果があるということが、大人の腎不全を対象にした研究で明らかになっています。

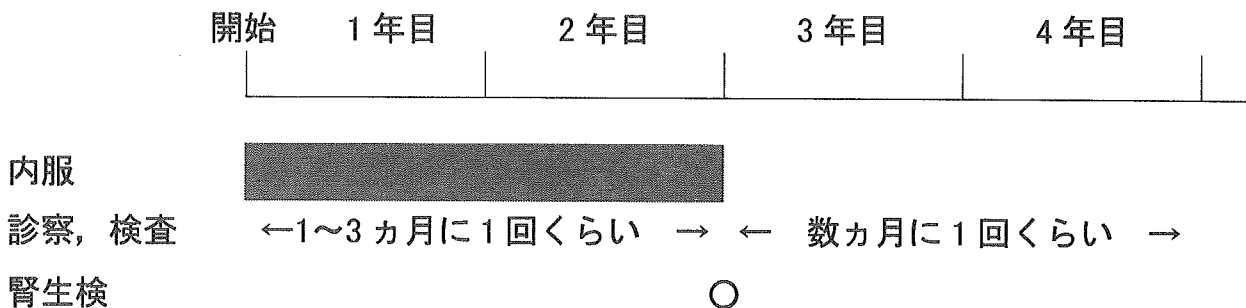
今回使用する薬は、「リシノプリル」と「ロサルタン」という薬です。この薬は、日本ではほかの多くの薬と同様に、子どもへの投与量や安全性は確立されていないとされています。尿タンパクを減少するために使われる何種類もの降圧薬は子どもへの投与量が確立されていませんが、この薬はアメリカでは高血圧の子どもへの投与量が確立されている薬です。

巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症の子どもの患者さんで、リシノプリルを内服すると 7 割くらいの患者さんで尿タンパクが消失し、高い効果が認められているのですが、すべての患者さんを治すまでには至っていません。大人の IgA 腎症の患者さんでは、2 種類の降圧薬を組み合わせて使った場合に尿タンパク減少により効果があると報告されています。子どもの IgA 腎症については 2 種類の降圧薬を組み合わせて使う治療は確認されておらず、子どもの IgA 腎症の標準的な治療はまだ確立されていません。そこで私たちは、リシノプリルに加えて、血管を広げるしくみが違うロサルタンという薬を組み合わせて使うことで、より高い効果が得られるかもしれないと考えています。

## 6. 研究の方法

### (1) 治療の内容

リシノプリル（商品名：ロンゲス，ゼストリル）もロサルタン（商品名：ニューロタン）も飲み薬です。決められた量を 2 年間，毎日 1 回内服します。最初は低い量からはじめて，問題がないことがわかれば，徐々に量を増やしていきます。具体的には，リシノプリルは，最初は体重 1 kg あたり 0.1 mg（体重 30 kg の人で 3 mg）から始めて段階的に体重 1 kg あたり 0.4 mg にします。ロサルタンは，体重 1kg あたり 0.7 mg から始めて体重 1 kg あたり 1.0 mg にします。薬の量は，副作用の出かたによって減らすことがあります。



### (2) 検査の内容

診察や尿検査，血液検査は 1～3 カ月に 1 回くらい行います。また，治療の効果を調べるために腎生検を治療が終了した 2 年後に行います。薬の内服期間が終わったあとも，経過をみるために 2 年間，数カ月に 1 回くらいのペースで診察や検査を受けていただきます。

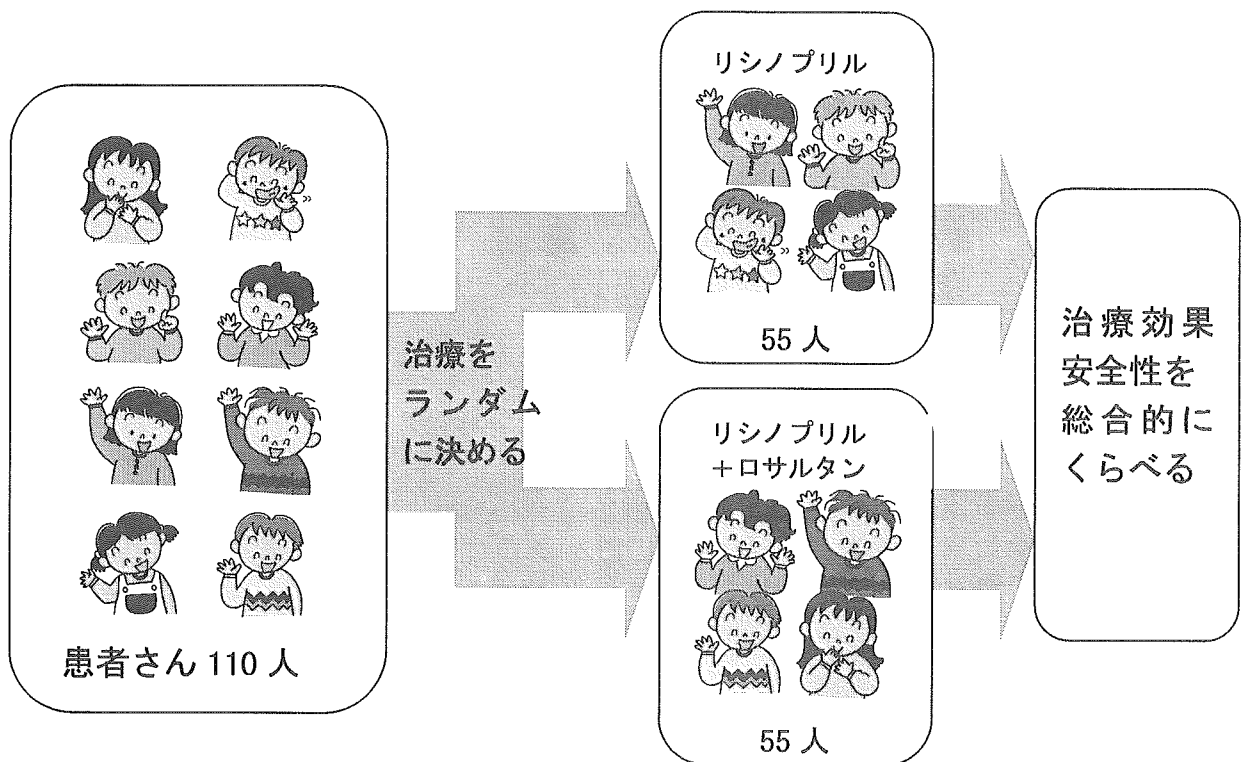
## 7. 副作用について

リシノプリルもロサルタンも主な副作用にそれほど強いものではありませんが，副作用の出かたには個人差があります。2 つの薬に共通した主な副作用は，めまい，ふらつきなどです。めまい，ふらつきが出たときは，倒れないようにすぐにしゃがんでください。リシノプリルでは，咳が出る場合があります。このほかの副作用については 7 ページの参考資料を参照の上，担当医師にお尋ね下さい。いずれも，症状が出たときは担当医師にお知らせください。薬の量を減らすなどの適切な対応をします。

これら以外にも，なにかいつもと体調が違うと気がついたことがありましたら，担当医師にお知らせください。

## 8. あなたが受ける治療の決め方について

あなたがこの研究に参加することに同意した場合、「リシノプリルのみを内服する治療」または「リシノプリルとロサルタンを内服する治療」のどちらかを受けていただくこととなります。あなたがどちらの治療を受けるかは、あなたや私たち担当医師が決めるのではなく、「ランダムに決める方法」で決めます。ランダムに決めるとは、例えばコインを投げて表が出るか裏が出るかにより決めるような方法です。結果的に、この臨床試験に参加した患者さん 70 人のうち、半分の 35 人は「リシノプリルのみを内服する治療」を、もう半分の 35 人は「リシノプリルとロサルタンを内服する治療」を受けることとなります。



患者さんご自身や担当医師が治療を選べないことに対して、疑問を感じるかもしれませんが、それぞれの治療に一長一短があってどちらの治療がよいかを調べるためには、この決め方が最もよい方法と考えられており、世界中の臨床試験で採用されています。

どちらがよりよい治療であるかどうかを調べるのがこの研究の目的ですから、現時点ではどちらの治療がよいかはわかりません。最終的な結果が出るのは 2010 年頃の予定ですが、もしこの研究の途中でどちらかの治療が明らかによいといったことがわかったときには、担当医師を通じてその結果をお知らせします。



## 9. 研究に参加した場合の利益と不利益

あなたがこの研究に参加することで得られる利益は、尿タンパクが減少または消失する、腎不全の可能性が低くなるなどの効果が得られることです。ただし、必ず効果が現れるとは限りません。また、あなたはこの研究に参加することにより、子どもの IgA 腎症のよりよい治療を確立することに貢献することになります。

あなたがこの研究に参加することで受ける可能性がある危険および不利益は「7. 副作用について」の項に書かれている薬の副作用が起こる可能性があげられますが、全ての人に副作用が起こるわけではありませんし、どれぐらいの人にどの程度起るかどうかについてはまだわかっていません。また、ここには書かれていない副作用が起こるかもしれません。いずれの場合も担当医師は適切な対応を行いますので、何か症状が出た場合はすぐに担当医師にお知らせください。

## 10. 研究に参加しない場合の治療について

この研究に参加しない場合の治療は、IgA 腎症の現在の日本での一般的な治療であるリシノプリルのみの内服治療などを行うといった選択が考えられます。担当医師は、症状や全身状態、あなたのご希望を考慮して最善の治療を決定しますのでよく相談してください。

## 11. 研究への参加はあなたの自由意思です

あなたがこの研究へ参加するかどうかは、あなたの自身の意思で決めていただくことであり、あなたの自由です。この研究に参加しなければ、担当医師との関係が気まづくなったりするのはと心配しているかもしれませんが、決してそんなことはありません。

また、治療を始めた後でも理由に関わらずいつでも自由にやめることができますので、やめたい気持ちになった場合は担当医師にお知らせください。参加を断ったり、途中でやめたからといって、担当医師との関係が気まづくなったり、治療が受けられなくなるなど不利益を受けることはありませんのでご安心ください。なお、研究への参加を中止した場合も、あなたのお体の安全確認のために定期的に診察や検査にご協力をお願いします。もし、定期的な診察や検査が続けられなくなった場合でも、それまでの記録は今後の IgA 腎症の治療のための貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いいたします。

## 12. プライバシーは守ります

あなたのカルテや病院の記録など、プライバシーの保護には十分配慮します。この研究を通じて得られたあなたに関する記録は、あなたのお名前はわからないようになっていますし、研究の管理者、専任のデータ管理者以外の目にふれることはありません。また、この研究の結果は学会発表や論文として報告しますが、そのときもあなたの名前や個人を特定できる情報は使用しません。あなたのプライバシーの保護には十分配慮しますのでご安心ください。

### 13. 費用について

この研究は通常の診療の範囲内で行われますので、処方される薬や検査は健康保険およびあなた自身によって支払われることとなります。

### 14. 健康被害が生じた場合の治療と補償について

この研究に参加して治療を受けた結果、あなたに何らかの健康被害が生じたときは、必要に応じ適切な治療を行います。そのためにかかる費用は、あなたの健康保険とあなた自身によって支払われることとなります。病院や製薬会社からの補償はありません。

### 15. 研究に参加する場合に協力していただきたいこと

あなたが現在受けている治療がありましたら、担当医師にその内容をお知らせください。また、この研究に参加中に新たに他の病気などで別の病院にかかる場合や治療が変わった場合にもすぐに担当医師まで連絡をお願いします。その他、何かいつもと違う症状が出た場合にもすぐに連絡をお願いします。

内服、診察、検査のスケジュールを守ってください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、早めに連絡をいただければ可能な範囲で来院日を変更します。

また、この説明文書と同意書の控えは保管してください。

### 16. この研究の組織と研究責任者について

この研究は、厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」により、全国の大学や病院が共同で行っています。研究責任者は、「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臨床研究と臨床試験体制整備」主任研究者である吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科，電話 073-447-2300）です。この研究は、あなたの病院の倫理審査委員会で承認を受けており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、問題のないことが確かめられています。

### 17. 担当医師の連絡先

この研究についてわからないことや不安なことがあればいつでもお尋ねください。あなたの担当医師と研究責任医師の氏名、連絡先は下記の通りです。

担当医師：

研究責任医師：

電話番号：

## 参考資料

### リシノプリル(添付文書より抜粋)

#### (1) 重大な副作用

1) 血管浮腫 2) 急性腎不全 3) 高カリウム血症 4) 膵炎 5) 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, 天疱瘡様症状 6) 溶血性貧血, 血小板減少

#### (2) その他の副作用

肝臓	GOT上昇, GPT上昇, LDH上昇, 肝炎, 黄疸, ALP上昇
腎臓	BUN上昇, クレアチニン上昇, 尿量減少
血液	貧血, 白血球減少, 好酸球減少, 血小板減少
皮膚	発疹, そう痒, 光線過敏症
呼吸器	咳嗽, 咽頭部刺激感・不快感, 気管支喘息の誘発, 嚔声, 鼻炎, 副鼻腔炎
精神神経系	めまい, ふらつき, 頭痛, 頭重, 傾眠, 抑うつ等の気分変調, しびれ, 錯乱, 睡眠障害, 感覚異常
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
消化器	胃痛, 胃不快感, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛
その他	血清カリウム値上昇, 尿酸上昇, 血清ナトリウム値低下, CPK上昇, ほてり, 倦怠感, 脱力感, 口渇, 味覚異常, 脱毛, 発汗, 勃起障害

### ロサルタンカリウム(添付文書より抜粋)

#### (1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状 2) 血管浮腫 3) 急性肝炎または劇症肝炎 4) 腎不全 5) 失神・意識消失 6) 横紋筋融解症 7) 高カリウム血症 8) 不整脈 9) 汎血球減少, 白血球減少, 血小板減少

#### (2) その他の副作用

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,
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, ほてり, 倦怠感, 浮腫, 筋肉痛, 総コレステロール上昇, CPK 上昇, 血中尿酸値上昇, 咳嗽

病院長 \_\_\_\_\_ 殿

## 臨床試験参加同意書

研究名：巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症小児患者を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の非盲検多施設共同ランダム化比較試験

私は、上記研究について以下の説明を受け、説明文書を読み、よく理解しましたので研究に参加します。

- 研究の目的は、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法のどちらが子どもの IgA 腎症に有効かを調べること
- 研究での主な副作用は、ふらつきや咳などであること
- 研究への参加で得られる利益は IgA 腎症の症状改善の可能性があること
- 研究への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと
- 研究へ参加した場合でも、いつでもやめることができること
- 研究に参加しない場合でも、最善の治療を受けられること
- プライバシーや記録は守られること
- 研究に関連した健康被害については適切な治療が行われること
- 説明文書と同意書の控えは私自身で保存すること

### 患者さんご本人あるいは代諾者の方記入欄：

患者さんのお名前： \_\_\_\_\_  
 記入日： \_\_\_\_\_ 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

代諾者の方の署名： \_\_\_\_\_ (続柄： \_\_\_\_\_)  
 (保護者の方あるいは法的保護者)  
 署名日： \_\_\_\_\_ 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

### 医師記入欄：

上記研究について説明しました。

医師の署名： \_\_\_\_\_  
 説明した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

上記研究について同意が得られたことを確認しました。

医師の署名： \_\_\_\_\_  
 確認した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

口頭で了解(意思確認)あり  口頭で了解(意思確認)なし