※※2014年12月改訂（第19版　販売名変更）
※2014年６月改訂

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
872144・872179

日本薬局方　リシノプリル錠

※※リシノプリル錠5mg「ファイザー」
※※リシノプリル錠10mg「ファイザー」
※※リシノプリル錠20mg「ファイザー」

LISINOPRIL Tablets 5mg・10mg・20mg [Pfizer]

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
　　（取扱い上の注意参照）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

		5 mg	10mg	20mg
※※	承認番号	22600AMX00207	22600AMX00205	22600AMX00206
※※	薬価収載	2014年12月		
	販売開始	2011年６月	2001年11月	2011年６月
	効能追加	－	2002年９月	－

【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。（「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」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

１錠中：

販売名 ＼ 成分	リシノプリル錠５mg「ファイザー」	リシノプリル錠10mg「ファイザー」	リシノプリル錠20mg「ファイザー」
有効成分	日局　リシノプリル水和物 5.45mg（無水物として5.00mg）	日局　リシノプリル水和物 10.89mg（無水物として10.00mg）	日局　リシノプリル水和物 21.78mg（無水物として20.00mg）
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、タルク、ステアリン酸マグネシウム		

2. 性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
リシノプリル錠５mg「ファイザー」	5	M927		M927	白色 割線入り 四角形の素錠においはない
	長径 7.8mm	短径 4.7mm	厚さ 2.8mm / 重量 120mg		
リシノプリル錠10mg「ファイザー」	10	10		MH323	白色 割線入り 四角形の素錠においはない
	長径 7.8mm	短径 4.7mm	厚さ 2.8mm / 重量 120mg		
リシノプリル錠20mg「ファイザー」	20	M928		M928	白色 割線入り 四角形の素錠においはない
	長径 7.8mm	短径 4.7mm	厚さ 2.8mm / 重量 120mg		

【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/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。（「慎重投与」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

⑴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)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/1.73m^{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。

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。

⑵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。
①重症の高血圧症患者
②血液透析中の患者
③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］
④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。

⑶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。
①腎障害のある患者
②利尿剤投与中の患者［「相互作用」の項参照］
③厳重な減塩療法中の患者
④低ナトリウム血症の患者
⑤低血圧の患者
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

4)カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、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

⑴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ェレーシスの施行 リポソーバー イムソーバTR セルソーバ	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、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。

⑵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 スピロノラクトン 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］	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。
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。	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。	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。
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。	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。
	臨床症状：腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
カリジノゲナーゼ製剤	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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴**重大な副作用**（頻度不明）

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**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**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：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：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：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)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：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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、血小板減少：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：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）：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。

⑵**その他の副作用**

	頻度不明
肝　臓[注1)]	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇、Al-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、嗄声、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（不眠等）、感覚異常（刺痛、灼熱感等）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、失神等
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、脱毛、勃起障害、発汗、低血糖等

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

⑴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。

⑵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。

⑶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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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。］

⑵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

⑴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）。

⑵糸球体ろ過量が30mL/分/1.73m^{2}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」、「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。］

10.その他の注意

⑴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。

⑵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。

※※【薬物動態】

1.生物学的同等性試験

⑴**リシノプリル錠5mg「ファイザー」**[1)]

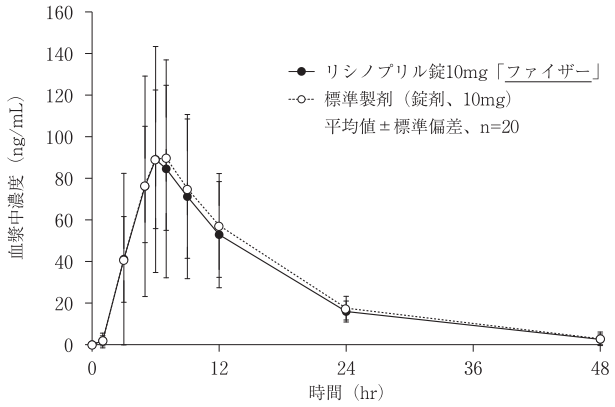
リシノプリル錠5mg「ファイザー」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、リシノプリル錠10mg「ファイザー」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

⑵**リシノプリル錠10mg「ファイザー」**[2)]

リシノプリル錠10mg「ファイザー」と標準製剤を、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時単回経口投与して血漿中リシノプリル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90％信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}48}$（ng・hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（hr）
リシノプリル錠10mg「ファイザー」	1306.9±639.4	92.8±55.1	6.3±0.7	10.8±7.5
標準製剤（錠剤、10mg）	1391.4±511.3	94.8±35.1	6.5±0.9	9.4±3.1

（平均値±標準偏差、n=20）



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

⑶リシノプリル錠20mg「ファイザー」[3)]

リシノプリル錠20mg「ファイザー」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、リシノプリル錠10mg「ファイザー」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2.溶出挙動[1, 3, 4)]

リシノプリル錠5mg「ファイザー」、リシノプリル錠10mg「ファイザー」及びリシノプリル錠20mg「ファイザー」は、日本薬局方医薬品各条に定められたリシノプリル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

生理活性を持たないアンジオテンシンⅠから強力な昇圧活性を有するアンジオテンシンⅡへの変換を阻害することにより、血圧降下作用を示す。なお、アンジオテンシン変換酵素はキニナーゼⅡと同一の酵素であり、変換酵素阻害剤は血管拡張物質ブラジキニンの分解を抑制する。これによるブラジキニンの増加は、血圧降下に関与すると共に、副作用である咳にも関与すると考えられる[5)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

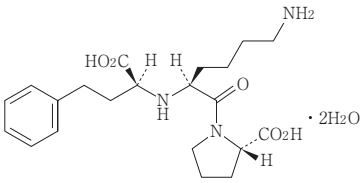
一般名：リシノプリル水和物（Lisinopril Hydrate）

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

分子式：$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

分子量：441.52

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがある。
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）

※※【取扱い上の注意】

安定性試験[6-8)]

加速試験（40℃、相対湿度75％、6ヵ月）の結果、リシノプリル錠5mg「ファイザー」、リシノプリル錠10mg「ファイザー」及びリシノプリル錠20mg「ファイザー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※※【包　　装】

リシノプリル錠5mg「ファイザー」：100錠（PTP）
リシノプリル錠10mg「ファイザー」：100錠（PTP）
リシノプリル錠20mg「ファイザー」：100錠（PTP）

※※【主要文献】

1)社内資料：溶出試験（リシノプリル錠5mg「ファイザー」）［L20130603036］
2)社内資料：生物学的同等性試験（リシノプリル錠10mg「ファイザー」）［L20130603039］
3)社内資料：溶出試験（リシノプリル錠20mg「ファイザー」）［L20130603041］
4)社内資料：溶出試験（リシノプリル錠10mg「ファイザー」）［L20130603038］
5)第十六改正　日本薬局方解説書　廣川書店：C-5136, 2011［L20130705051］
6)社内資料：安定性試験（加速試験）（リシノプリル錠5mg「ファイザー」）［L20130603035］
7)社内資料：安定性試験（加速試験）（リシノプリル錠10mg「ファイザー」）［L20130603037］
8)社内資料：安定性試験（加速試験）（リシノプリル錠20mg「ファイザー」）［L20130603040］

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売元】
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

【販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

2015.11 ㉑
004
PAA064629