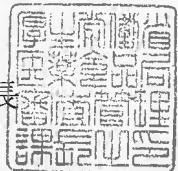


薬食審査発0528第2号
平成22年5月28日

日本消化器外科学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分について(お願い)

医療用医薬品に限って使用されている有効成分について一般用医薬品としての利用も可能とすること(いわゆるスイッチ化)に関しては、医薬品製造販売業者からの承認申請に基づき、品目毎に審査を行った上で薬事・食品衛生審議会の意見を聴きつつ、その承認の可否を判断しているところです。

近年、国民の健康に対する意識や関心が高まる中で、自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てるといいわゆるセルフメディケーションを推進する観点から、国民が薬局等にて薬剤師のアドバイスの下で自己の判断において購入し利用することが可能であると考えられる医薬品の有効成分については一層のスイッチ化が図られるべきであると考え、平成20年度より貴学会のご協力も得ながらその候補成分の選定を行い、その結果を公表することによって、医薬品製造販売業者におけるスイッチ化の検討を促すよう努めてまいりました。

平成21年度におきましても、委託先である社団法人日本薬学会にて、既存の医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分が選定され、成分毎にその有効性、安全性等の概要が別添報告書のとおりとりまとめられました。なお、今回の候補成分には、以前に選定され、各日本医学会分科会よりご意見をいただいたものもございますが、それらについては、今回新たに、薬剤師が店頭にて顧客に対して確認し情報提供すべき事項等を追加するとともに、受診させるべき人の内容を示してかかりつけ医等への受診勧奨を適切に行う方策も合わせて提案されております。

本報告書に取り上げられた成分については、今後、最終的な候補成分とすべきかどうか薬事・食品衛生審議会にて検討されますが、それに先立ち、あらかじめ貴学会のご意見をうかがいたく、ご協力方よろしくお願ひいたします。

これらの品目のスイッチ化について、貴学会として特段の御意見がある場合には、平成22年8月30日(月)までに文書にてご提出いただくようお願いいたします。いただいたご意見は、薬事・食品衛生審議会での議論に供するとともに、一般に公開されますので、その旨あらかじめご了解のほどお願いいたします。

なお、特段のご意見がない場合には回答いただく必要はありませんので、念のため申し添えます。また、本件に関するご照会又はご意見等につきましては下記の担当までご連絡いただくようお願いいたします。

厚生労働省医薬食品局審査管理課

美上、泉水

TEL 03-3595-2431(ダイヤルイン)

品 目 一 覧

| 成分名 | 投与経路 | 備考 |
|------------------|------|--------------|
| ボグリボース(経口) | 内服 | 糖吸收抑制薬 |
| アカルボース(経口) | | |
| カプトプリル(経口) | | |
| エナラブリルマレイン酸塩(経口) | | |
| アラセブリル(経口) | | |
| デラブリル塩酸塩(経口) | | |
| シラザブリル水和物(経口) | | |
| リシノブリル水和物(経口) | | |
| ベナゼブリル塩酸塩(経口) | | |
| イミダブリル塩酸塩(経口) | | |
| テモカブリル塩酸塩(経口) | | |
| キナブリル塩酸塩(経口) | | |
| トランドラブリル(経口) | | |
| ペリンドブリエルブミン(経口) | | |
| コレステミド(経口) | 内服 | コレステロール吸収抑制薬 |
| ドンペリドン(経口) | 内服 | 消化管運動調整薬 |
| ベポタスチンベシル酸塩(経口) | 内服 | 抗アレルギー薬 |
| オロパタジン塩酸塩(経口) | | |
| セチジリン塩酸塩(経口) | | |

目 次

| | |
|----------------------|------|
| ボグリボース(経口) | P1 |
| ・ボグルボース販売実践ガイド | P8 |
| アカルボース(経口) | P18 |
| ・降圧薬の一般用医薬品への転用と社会貢献 | P25 |
| カプトプリル(経口) | P26 |
| エナラプリルマレイン酸塩(経口) | P33 |
| アラセプリル(経口) | P40 |
| デラプリル塩酸塩(経口) | P46 |
| シラザプリル水和物(経口) | P53 |
| リシノプリル水和物(経口) | P60 |
| ベナゼプリル塩酸塩(経口) | P67 |
| イミダプリル塩酸塩(経口) | P74 |
| テモカプリル塩酸塩(経口) | P80 |
| キナプリル塩酸塩(経口) | P86 |
| トランドラプリル(経口) | P92 |
| ペリンドプリルエルブミン(経口) | P98 |
| コレステミド(経口) | P104 |
| ドンペリドン(経口) | P111 |
| ベポタスチンベシル酸塩(経口) | P118 |
| オロパタジン塩酸塩(経口) | P124 |
| セチジリン塩酸塩(経口) | P130 |

ボグリボース（医療用販売名　ベイスン）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク－ペネフィット評価

糖尿病患者人口が増加の一途をたどっており、セルフメディケーションにおける日常生活指導や血糖管理の重要性が増している。特に、2型糖尿病の初期段階においては、食後の過血糖の抑制が糖尿病やそれに伴う合併症の進展予防に有用であるといわれている。境界領域や糖尿病の初期においては、自覚症状に乏しく、定期健康診断において耐糖能異常を指摘されて気付くことも少なくない。また、現在一般用医薬品に耐糖能異常を改善する効能を持つものは無く、一部ではいわゆる健康食品やサプリメントが用いられている。このため、定期健康診断等において耐糖能異常を指摘された前糖尿病状態を対象に本剤の適応があるものと考えられる。安全性は既にこれまでの臨床で確認されており、単独使用における低血糖のリスクは低く、また、発現頻度の高い放屁、下痢等の副作用も継続服用（一部、少量から開始等の対応）により軽減する。本剤が一般用医薬品として転用されれば、臨床評価の定まった製品による糖尿病の初期治療が可能であり、セルフメディケーションによる症状発現ならびに進展の予防はリスクを上回るものと考えられる。同時に、薬剤師の関与が進むことにより、未治療例の掘り起こしと受診勧奨等が行われ適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

（2）転用の条件

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師が以下の研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ・ 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関するここと
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関するここと
- ・ 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関するここと
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関するここと

また、症状の把握や副作用の早期発見と対処に関する販売実践ガイドが必要

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

（対象疾患） 血糖値が境界領域の前糖尿病

（対象となる病態） インスリン分泌能の比較的保たれている食後過血糖状態（定期的健

（対象疾患の要件）
康診断等において血糖値が境界領域の患者）が対象となる。
特定検診・特定保健指導等により、血糖値が境界領域であると診断され、他のリスク因子がなく、40歳以上70歳未満で食事等の生活習慣の改善で3ヶ月以上観察し、それでも境界領域の続く場合。

（2）一般用医薬品としての効能に対する有効性

食後過血糖状態の改善効果が期待される。医療用では0.2mgを基本に0.3mg 1日3回投与まで增量することができるとしているが、中等度改善以上の改善率は0.2mg投与群と0.3mg投与群とで同程度である。副作用発現率は用量反応性がうかがえたことから、0.2mg、1日3回毎食直前投与が妥当な投与方法であると考える。

ボグリボースは二糖類の単糖類への消化を競合的に阻害するため、食事内容により効果が影響される。服用方法のみならず、食事や運動も含めた総合的な日常生活指導を受けることを必要条件としてあげることが望ましい。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

既に他の糖尿病用薬により治療を受けている際は原則禁忌である（医師の指示に基づく場合は、この限りでない）。

② 留意すべき副作用とその対処方法

インスリン分泌を促進させる作用はないため、単独で低血糖を引き起こす可能性は低いが、他の薬剤や血糖上昇抑制効果のあるとされる特定保健用食品（難消化性デキストリンなど）の併用時には注意が必要である。また、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を摂取するなどの適切な対処が必要である。販売に際して薬剤師は、注意点を説明すると同時に必要に応じ専用のブドウ糖を提供する。

腹部膨満感や放屁の増加などの消化器症状について購入者が適切な対応をとれるよう、薬剤師は十分に説明をする。また、当該症状が発現した場合には腸閉塞様の重篤な副作用に発展する可能性もあるため、医師・薬剤師に申し出るよう指導する。

発現頻度は低いものの重篤な肝機能障害が報告されているので、購入者に初期症状を説明し、薬剤師に申し出るよう指導する。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

本来、糖尿病の診断にはインスリン分泌不全やインスリン抵抗性の評価が必要であり、購入者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて食後の血糖がやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。基礎治療となる食事療法と運動療法を行った後に本剤を使用するよう薬剤師の適切な助言が必要となる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

購入者による糖尿病と脂質異常症の区別は困難である。医療機関における受診あるいは定期的健康診断における臨床検査等に基づいた区別が必要となる。本剤は非吸収性の薬剤であり、他の疾患を見逃して使用した場合における影響は小さいものと推定される。

⑤ 医師の初回診察の必要性

健康診断等により血糖値が境界領域であることが確認される必要がある。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、薬剤師の関与により不適切な使用を防ぐことができる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

以下の項目については製品の外箱や添付文書への表示項目を想定した内容を記載する。ただし、発現する可能性のある副作用についてはこの段階では記載はしない。

(1) 安全性

- ① 一般用医薬品としての安全性に関しては、他の糖尿病薬との併用により重篤な低血糖状態を起こす可能性があること、ならびに低血糖状態からの回復に時間を要することなどから、他の糖尿病薬による治療を受けていないことを条件に加える。
- ② 食事療法や運動療法の日常生活習慣の改善を実施した上でも食後過血糖状態が改善されない場合に限る。
- ③ 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では、腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすいため使用禁忌とするべきである。
- ④ 消化・吸収傷害を伴った慢性腸疾患の患者においては、病態が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。
- ⑤ ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者においては、腸内ガス等の増加により症状が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。
- ⑥ 頻度は低いが、重篤な肝障害を起こす可能性があるため、長期連用はすべきではない。また、肝障害ならびに腎障害のある患者においては、代謝状態が変化することによる血糖管理状況の変化の恐れがあるため使用禁忌とすべきである。

(2) 有効性

境界領域の食後過血糖の改善を效能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と效能・効果

① 用法・用量

1回 0.2mg、1日 3回毎食直前

② 効能・効果

境界領域の食後過血糖の改善

※ただし、食事療法・運動療法を行なっているが十分な効果が得られない場合に限る。

(4) 最大包装量制限

服用開始当初は14日分(42錠)の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため最大28日分(84錠)包装とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

症状や薬剤の必要性に関する的確な判断ならびに、食事、運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修(必要ない場合は項目は立てない)

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師が以下の研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ・ 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関すること
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関すること
- ・ 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関すること
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

症状の把握や副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

二糖類水解酵素(α -グルコシダーゼ)に対し α -アミラーゼより強い阻害作用を示す特異的な阻害薬の探索研究により新規疑似アミノ酸「バリオールアミン」が1981年に発見され、その誘導体について阻害活性、安全性、安定性等を検討した結果、ボグリボースが選定された。ボグリボースは、1985年より糖尿病用薬として臨床試験に着手され、単剤およびスルホニルウレア系薬剤あるいはインスリン製剤との併用において食後の過血糖を改善

することが確認された。本剤は、 α -グルコシダーゼを選択的に阻害することにより糖質の消化・吸収を遅延させ、糖尿病にみられる食後の過血糖を改善する経口糖尿病用薬として、1994年7月に製造承認された。2004年9月に再審査結果が公示された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

糖尿病治療薬には、1)インスリン製剤、2)主にインスリン分泌を促進する薬剤（スルホニルウレア系薬、グリニド系薬）、3)インスリン抵抗性を改善する薬剤（チアゾリジン薬）4)糖質の吸収を遅延する薬剤（ α -グルコシダーゼ阻害薬）、5)主に肝臓での糖新生を抑制する薬剤（ビグアナイド薬）、6)インクレチン関連薬剤がある。

ボグリボースは消化管内において α -グルコシダーゼを競合的に阻害し、糖質の単糖類への消化を遅延させる結果、食後の急峻な血糖上昇を抑制する。食事療法・運動療法の糖尿病の基礎治療で効果不十分な場合に加え、他の経口血糖降下薬やインスリン製剤による治療において効果不十分な場合にも治療効果が期待される。

(3) 医療用医薬品としての有効性

以下の項目は、インタビューフォームからの抜粋を簡潔に記載する。

① 用量反応試験

- 0.2mg、0.1mg、0.05mgならびにプラセボを1日3回毎食直前に4週間経口投与する二重盲検比較試験の結果、改善率はそれぞれ、44.6%、16.3%、14.5%、21.3%であり、0.2mg投与群で有意に優れた改善率を示した。また、0.2mg及び0.3mgを1日3回毎食直前に4週間経口投与する二重盲検比較試験の結果、改善率はそれぞれ48.6%及び47.1%と有意差は認められなかつたが、著明改善率は0.2mg投与群8.6%及び0.3mg投与群17.6%と0.3mg投与群で高かつた。副作用発現率は0.2mg投与群6.6%及び0.3mg投与群13.5%と用量反応性がうかがえた。内容は、下痢、腹部膨満感、放屁の増加等の消化器症状がほとんどであり、特に重篤なものは認められなかつた。以上の結果から、1回0.2mgが妥当であるが、症例によっては0.3mgも選択しうる用量であると判断された。

② 比較試験

- 0.2mg及びプラセボを1日3回毎食直前に8週間経口投与する二重盲検比較対照試験の結果、改善率はボグリボース投与群51.5%及びプラセボ投与群20.2%と有意に優れていた。副作用発現率はボグリボース投与群11.3%及びプラセボ投与群6.3%に認められたが有意ではなかつた。
- 0.2mg及びプラセボを1日3回毎食直前に28週間経口投与する二重盲検比較対照試験の結果、改善率はボグリボース投与群45.2%及びプラセボ投与群15.9%と有意に優れていた。副作用発現率はボグリボース投与群4.8%及びプラセボ投与群には認められなかつた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要

承認までの調査965例中154例(16.0%)、市販後の使用成績調査4,446例中460例

(10.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は軟便・下痢、腹部膨満感、放屁の増加

② 重大な副作用

低血糖、腸閉塞様の症状、劇症肝炎、重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝硬変例における高アンモニア血症の増悪による意識障害（類薬）

③ 高齢者への投与

腸閉塞等の重篤な副作用を引き起こすことがあるため慎重に投与する

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

安全性未確立

⑤ 小児に対する投与

安全性未確立

⑥ 禁忌

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者（輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない）、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者（インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない）ならびに本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

⑦ 慎重投与

開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者（腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい）、消化・吸收傷害を伴った慢性腸疾患の患者（本剤の作用により病態が悪化することがある）、ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者（腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある）、重篤な肝障害のある患者（代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化する恐れがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある）、重篤な腎傷害のある患者（代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化する恐れがある）、高齢者

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）

他の糖尿病用薬との併用で低血糖発現の報告があるので、医師の指示なく併用しないこと

(5) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験（40°C・6ヶ月、50°C・3ヶ月（無色ガラス瓶、密栓）、25°C・75%RH（無色ガラス瓶、開放容器）・6ヶ月、40°C・75%（無色ガラス瓶、開放容器）・6ヶ月、光安定性（1000ルクス、開放容器）・40日、及び長期保存試験（室温・3年）といった各種条件下における安定性の確認を行っているが、特に問題となることはない。

容器の材質：ベイスン錠

P T P 包装

P T P : ポリプロピレン、アルミ箔

内袋：ポリエチレン
紙箱
バラ包装
瓶：ガラス
キャップ：金属（ブリキ）、パッキン（ポリエチレン）
詰め物：ポリエチレン
紙箱

参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008（医学書院）
- 4) 治療薬マニュアル 2008（医学書院）

OTC ボグリボース販売実践ガイド

医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用に係る候補成分検討調査委員会

OTC ボグリボース販売実践ガイド

**PRACTICE GUIDANCE ON:
SALE OF OVER-THE-COUNTER Voglibose**

< 序 >

このガイドは、OTC ボグリボースの製品概要、ならびに薬剤師が販売時点で考慮すべき項目について概略を示したものである。

< 本製品の使用目的と対象者 >

40才以上70才未満^{注1)}で、健康診断等により耐糖能異常を指摘された人の境界領域の血糖値を改善する一般用医薬品である。

本製品を取り扱うにあたっては、従来適切な一般用医薬品がなかったために以下の状態におかれている人を適正なセルフメディケーションあるいは医師への受診に導くことを、薬剤師の主要な役割とする。

- ①無治療の状態にある人。あるいは何らの生活習慣改善も行っていない人
- ②「血糖値が高めの人のための」特定保健用食品あるいは同様の効果を標榜するいわゆる健康食品やサプリメントを服用し、期待される効果がないまま漫然と使用していた人

【対応の原則】

- ※ 食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない境界型糖尿病^{注2)}の人有限る。
- ※ 特定健診・特定保健指導への受診勧奨を優先する。

注1)：対象を40才以上としたのは平成20年4月から実施されている特定健診・特定保健指導の開始対象年齢が40才以上であることを主な根拠としている。一方、70才未満としたのは、それ以上の年齢の人は何らかの疾病を抱えていたり服薬をしていることが多いため不適切というものが主な根拠である。

注2) 境界型糖尿病とは糖代謝異常の判定区分において糖尿病型でも正常型でもないものをいう。具体的には75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値が140~199mg/dlとなる耐糖能異常であるIGT(Impaired Glucose Tolerance)と、空腹時血糖値が110~125mg/dlとなる空腹時血糖異常であるIFG(Impaired fasting glycaemia)、および両者の合併であるIFG/IGTの3つのパターンからなる。(日本糖尿病学会)

< ガイダンスの背景 >

【糖尿病予備群を巡る現状】

糖尿病患者人口が増加の一途をたどっている。厚生労働省の「2007年国民健康・栄養調査」によればいわゆる「糖尿病予備群」は、合わせて2210万人と推計されている。10年前の1997年と比べ約1.3倍の増加率でありそのペースは加速している。国は健康増進法を成立させ、さらには特定健診・特定健康指導の制度を導入して生活習慣病全般の改善を図っているが、期待した成果は十分達成しているとはいはず大きな課題を抱えたままである。

【対象者の行動】

境界領域や糖尿病の初期においては、自覚症状に乏しく、定期健康診断において耐糖能異常を指摘されて気付くことも少なくない。

しかしせっかく健診で異常を指摘されてもその後のフォローアップが十分ではなく、病状が悪化してから医療機関にかかるケースも多く見られる。

他方、「血糖値が高めの人のための」という謳い文句に惹かれていわゆる健康食品やサプリメントが用いられることもあります、有益な効果が検証されぬまま漫然と使用し続ける例や一部には健康被害の報告もあり、適正な生活習慣病予防の障害となっている。

【セルフメディケーションと専門家への期待】

一方で、セルフメディケーションにおける薬剤師や保健師、管理栄養士、糖尿病療養指導士などによる日常生活指導や血糖管理の重要性が増している。特に、2型糖尿病の初期段階においては、食後の過血糖の抑制が糖尿病やそれに伴う合併症の進展予防に有用であるといわれている。

【有用な予防法】

これらのことから、糖吸收阻害薬の服用だけでは、それが糖尿病発現リスクの唯一の低下手段であるとか、最も有効な予防法といえないことは明らかである。OTC ボグリボースは健診で耐糖能異常を指摘された人の血糖値改善を目的としたものであり、その使用にあたっては生活習慣改善、すなわち食事・体重・運動・喫煙・飲酒などの改善とを組み合わせることで、最も大きな有用性が得られると予想される。

【薬剤師の役割とガイダンスの意義】

薬剤師は、どのようにすればこれを達成できるかを購入者に指導する立場に立たなければならない。このガイダンスは、OTC ボグリボースの販売と生活習慣病の改善指導を適正に行うための指針を示すものである。

しかしながら、当該分野におけるセルフメディケーションの詳細な情報を提供することはこのガイダンスの範囲を超える。薬剤師は、ガイダンスを基本としながら購入者が OTC ボグリボースを使用するかどうかにかかわらず適切な指導を行うことができるようになるため、生活習慣病ならびに糖尿病に関する医療政策、各種ガイドライン、基本的な病態や治療薬に関する十分な実用的知識を持っていなければならない。

< 受診させるべき人 (セルフメディケーションの除外基準) >

次のような医学的問題や既往歴がある人は本剤の使用が不適切と考えられるので、かかりつけ医等を受診させなければならない。

- 現に他の糖尿病薬による治療を受けている人
- 現在医療機関にかかり高血圧症、脂質異常症など他のリスク因子を伴う疾患治療を受けている人
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある人
- 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある人
- 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の人
- ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍の既往歴がある人
- 肝障害のある人
- 腎障害のある人
- 70才以上の人
- 40才未満の人
- 妊婦、産婦、授乳婦

< 初回販売時に確認すべき主なポイント >

販売するかどうかの判断は、評価の結果と購入者との相談内容によって変わる。

以下をチェックする。

- ✓ 定期的健康診断等において血糖値が境界領域と指摘された人であるか。
可能な限りその内容を証明する書面(例えば健康診断結果報告書)にて確認すると
- ✓ 過去に食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない人であるか。
可能な限り、その経過を示す健康手帳や記録書面で状態を確認すること。
- ✓ 前記の「受診させるべき人」に該当しないか。
- ✓ 特定健診・特定保健指導の対象者か。
- ✓ 過去に医療機関に受診して糖尿病の治療を受けたことがあるか。(転帰／脱落)
- ✓ 現在、医療機関にかかり治療を受けている何らかの疾病がないか。^{注3)}
- ✓ 合併症としての高血圧症、脂質異常症、慢性肝炎、脂肪肝はないか。
- ✓ 過去に血糖値が高めの人を対象とした特定保健用食品あるいは血糖降下を示唆するいわゆる健康食品を使用したことがあるか。そしてその結果はどうだったか。
- ✓ ①糖尿病発病前、②糖尿病が改善した状態、③何らかの身体的ストレスで健常者の耐糖能が一時的に悪化したものいいずれに該当するのか。
- ✓ 血縁者に糖尿病の人はいないか。

注3) 糖尿病以外にも、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性脾炎等の脾臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等)を有する疾患がある。

OTC ボグリボース販売実践ガイド

① OTC ボグリボースを使用するという決定は、服用に伴う相対的有用性とリスクについて説明し、質問する機会を設けた後で、購入者が自分自身で行う。そうすることで、境界型糖尿病の自覚的コントロールと生活習慣改善がより自律的なものとなる。

② 販売対象は、<初回販売時に確認すべき主なポイント>に関する情報収集の結果を評価し、セルフメディケーションの実施が可能であり、ハイリスクの疾患や相互作用、併発疾患といったどのような禁忌にも該当しない人のみとしなければならない。

● OTC ボグリボースの使用が不適切と判断された人への対処

かかりつけ医等への受診、特定保健指導実施の契約医療機関への受診、状況によっては保健師・管理栄養士・糖尿病療養指導士等への相談を促す。

● OTC ボグリボースを服用するまでもないと判断された人

生活習慣の改善指導を行い、状況が変化した場合健康に関する指導や再評価のため改めて来局するよう促す。

< 用法および用量 >

40才以上、70才未満の成人

1回1錠(0.2mg)、1日3回毎食直前に服用する。(パッケージ毎にブドウ糖を添付)

< 作用機序 >

α -グルコシダーゼを選択的に阻害することにより糖質の消化・吸収を遅延させ、糖尿病にみられる食後の過血糖を改善する。

< 検査とモニタリング >

原則として本剤使用中に患者が血糖自己測定(SMBG)あるいは尿糖自己測定(SMUG)を行うことを必須条件とはしない。境界型糖尿病における血(尿)糖自己測定とセルフメディケーションによる治療効果との相関性ならびに方法論がまだ確立していないからである。(ただし患者が自動的に行うことは妨げるものではない)

しかし一方で下記の理由により薬剤師の関与(経過確認、服薬指導や生活・食事指導、販売時における血糖値モニタリングの適宜実施など)は必要である。

- ① 不適切に繰り返し使用した場合の危険性を回避するため
- ② 使用する購入者の糖尿病治療に対する理解度を高めるなど患者教育を行うため
- ③ OTC ボグリボースの適切な使用継続あるいは適切かつ迅速な受診勧奨を図るため

< 販売を担当する者 >

第一類医薬品として薬剤師が担当する。

■ 初回販売：

- 使用開始時は 14 日分 (42 錠) に限定する。 (書面による情報提供は必須)
- 販売にあたっては必ず食事や運動も含めた総合的な日常生活指導を行う。必要に応じてセルフメディケーションプランを作成し提供する。
- 販売に先立ち初回販売時に確認すべき主なポイント>を記したチェックシートを用いるなどして状態を確認する。

■ 2 回目以降の販売：

- 経過を確認しながら、使用継続の可否を判断して販売する。可能とした場合でも最大 28 日分 (84 錠) 包装 1 箱を限度とする。 (書面による情報提供は必須)
- 販売に先立ち、チェックシートを用いるなどして以下のようない点につき確認する。
 - ✓ 前回購入時に薬剤師が指導した内容をどれだけ理解し、実践できているか。
 - ✓ 前回購入時から心臓その他、体に何か新しい異常はなかったか
 - ✓ 医師から新しい薬を処方されたり、購入したりしなかったか
 - ✓ OTC ボグリボースの副作用や有害事象が出ていないか
 - ✓ 血糖値モニタリング
 - ✓ 最大包装(84 錠)を販売しても問題ないか
- いずれかの質問に対して問題点が発見された場合、必要に応じてさらに検討し再評価する。使用継続が不適切と判断された場合はかかりつけ医等への受診を勧める。
- また、食事や運動も含めた総合的な日常生活指導を引き続き行う。もし OTC ボグリボースの服用のみで生活習慣改善のための行動を実践できていないことが判明した場合は、販売自粛を検討する。

< 第三者への販売について >

< 検査とモニタリング>に記したように、本剤の使用と使用者本人への適切なモニタリングや生活指導などは不可分であるため、原則として本人以外の第三者への販売は行わない。

< 医師との連絡の必要性 >

対面販売の結果、下記のような事項に該当した場合はかかりつけ医あるいは適切な医療機関への受診を勧める。その際、本人の状態を簡潔にまとめたブリーフィング・メモを作成し、「紹介状」として持参させるのは効果的である。

- 「受診させるべき人」に該当する

- OTC ボグリボースにより副作用等が発現し、継続使用が不可能となった
- OTC ボグリボースを服用したが、モニタリングにより症状の改善がみられなかつたり、悪化の傾向を示した
- セルフメディケーションプランへのアドヒアランスが極端に悪い

< 記録の作成 >

- 比較的長期間にわたり服用する可能性が高いことと、生活習慣の改善状況を継続的にモニタリングする必要があるので薬歴を作成する。
 - 必要に応じてお薬手帳に OTC ボグリボースの販売経過や、血（尿）糖自己測定結果、生活指導の要点を記録する。
- ※ これらの記録は市販後調査（PMS）への適切な対応にも役立つ。

< 使用上の注意 >

- 血糖上昇抑制効果のあるとされる特定保健用食品（難消化性デキストリンなど）の併用は原則として避けるよう指導する。また同様の効果を標榜するいわゆる健康食品を使用する場合は、慎重に評価して指導にあたる。
- 低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を摂取するなどの適切な対処が必要である。製品添付のブドウ糖を常時携行するよう指導する。

< 留意すべき副作用 >

- インスリン分泌を促進させる作用はないため、単独で低血糖を引き起こす可能性は低い。しかし他の薬剤や血糖上昇抑制効果のあるとされる特定保健用食品（難消化性デキストリンなど）の併用時には注意が必要である。（低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を摂取するなどの適切な対処が必要である）
- 腹部膨満感や放屁の増加などの消化器症状が発現した場合には腸閉塞様の重篤な副作用に発展する可能性もあるため、医師・薬剤師に申し出るよう指導する。
- 発現頻度は低いものの重篤な肝機能障害が報告されているので、購入者に初期症状を説明し、症状発現時には薬剤師に申し出るよう指導する。
- 市販後調査で下痢、放屁、腹部膨満の発生頻度が高いことが判明しているので特に注意し、苦痛を伴う場合は医師・薬剤師に申し出るよう指導する。
- 発疹、瘙痒、光線過敏症が発現した場合は、服用を中止させ医師・薬剤師に申し出るよう指導する。

< 薬物相互作用 >

- 既に次の糖尿病用薬により治療を受けている人が服用した場合は低血糖を発現する可能性が高く、また医師による治療を妨げる可能性があるので使用しない。
スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、選択的 DPP-4 阻害剤
- ボグリボースは次の薬剤との併用により効果が増強する場合があるので使用しない。
 β -遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブロート系の高脂血症治療剤、ワルファリン
- ボグリボースは次の薬剤との併用により効果が減弱する場合があるので使用しない。
アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン

< 薬剤師の研修 >

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師は以下の研修を受けることとする。

- 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- 禁忌症、薬剤間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関すること
- 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関すること
- 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関すること
- セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

< 実施関連事項 >

下記のリストは、OTC ボグリボース販売に関連して薬剤師が考慮する必要があるポイントである。

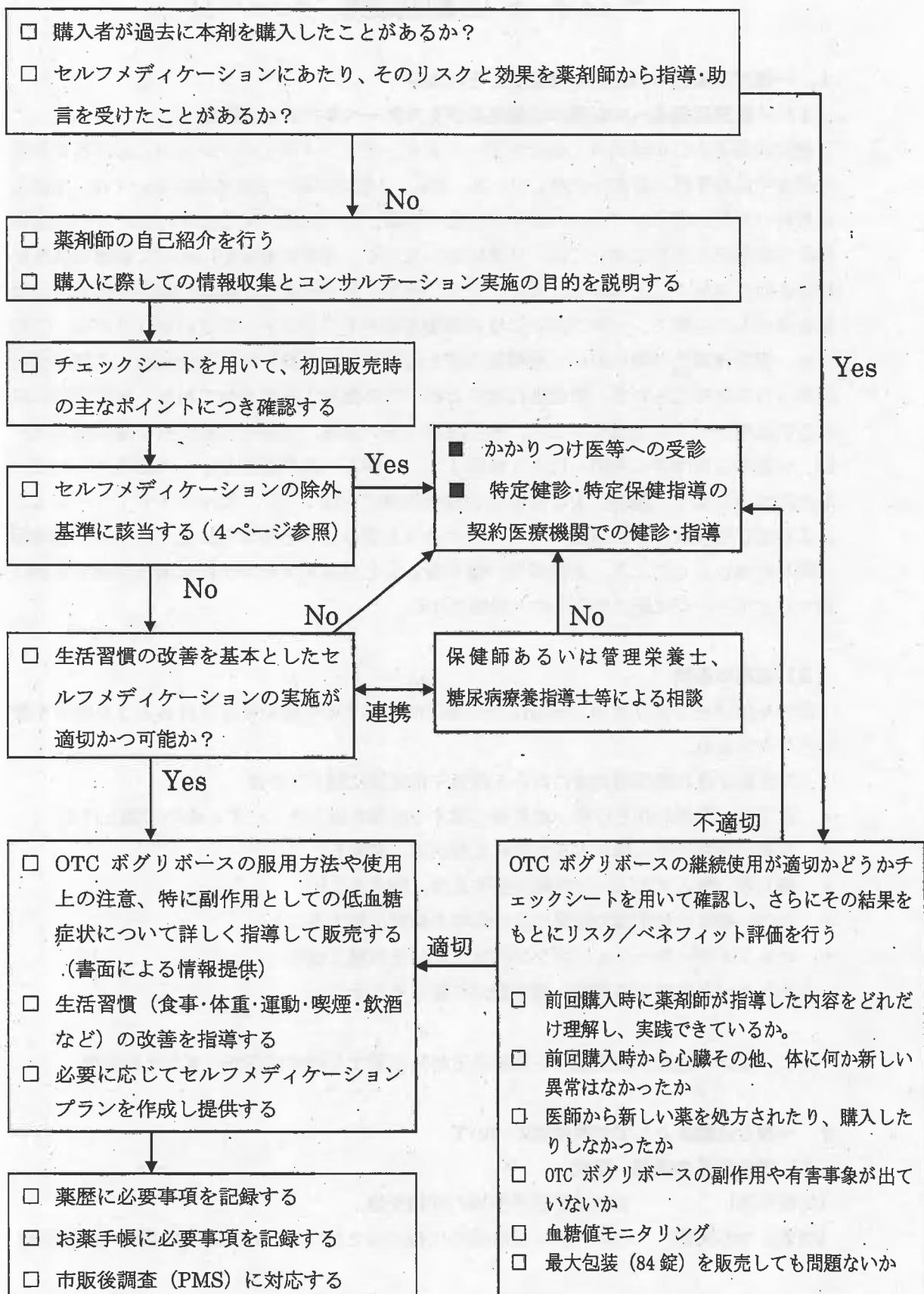
- スタッフの研修： 初回購入時の判断、および2回目以降の購入時の対応方法
- 手順： 基準に適合するためのアルゴリズムの活用
- 設備： 適宜、血(尿)糖自己測定を行うための機材ならびにスペース
- 臨床関連事項の管理： 記録の作成・保存の準備、モニタリング基準、機密保持、他の医療従事者との連絡
- 市販後調査： 第一類医薬品としてのPMSの内容と調査手順
- 疫学調査： 学会や研究機関等が行うセルフメディケーションの効果に関する調査への協力

< 参考資料・Web サイト >

薬剤師にとって、OTC ボグリボースならびに糖尿病・生活習慣病に関する事項の理解を補う上で以下の資料やサイトが役立つと思われる。

- 1) ベイスンインタビューフォーム
- 2) 熊坂謙一他：“健康食品に添加されていた経口血糖降下薬グリペンクラミドの検出事例”、薬学雑誌、123、1049-105（2003）
- 3) 厚労省：<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/030414-1.html>
- 4) 国立健康・栄養研究所：<http://hfnet.nih.go.jp/contents/index1.html>
- 5) International Diabetes Federation. Guideline on Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. 2009
- 6) 日本糖尿病学会：“科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 改訂第2版”、南江堂 2007年6月
- 7) 厚労省：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshō/iryouseido01/info02a.html>

Appendix: OTC ボグリボース販売のためのアルゴリズム



アカルボース（医療用販売名 グルコバイ）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク一ペネフィット評価

糖尿病患者人口が増加の一途をたどっており、セルフメディケーションにおける日常生活指導や血糖管理の重要性が増している。特に、2型糖尿病の初期段階においては、食後の過血糖の抑制が糖尿病やそれに伴う合併症の進展予防に有用であるといわれている。境界領域や糖尿病の初期においては、自覚症状に乏しく、定期健康診断において耐糖能異常を指摘されて気付くことも少なくない。また、現在一般用医薬品に耐糖能異常を改善する効能を持つものは無く、一部ではいわゆる健康食品やサプリメントが用いられている。このため、定期健康診断等において耐糖能異常を指摘された前糖尿病状態を対象に本剤の適応があるものと考えられる。安全性は既にこれまでの臨床で確認されており、単独使用における低血糖のリスクは低く、また、発現頻度の高い放屁、下痢等の副作用も継続服用（一部、少量から開始等の対応）により軽減する。本剤が一般用医薬品として転用されれば、臨床評価の定まった製品による糖尿病の初期治療が可能であり、セルフメディケーションによる症状発現ならびに進展の予防はリスクを上回るものと考えられる。同時に、薬剤師の関与が進むことにより、未治療例の掘り起こしと受診勧奨等が行われ適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

（2）転用の条件

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師が以下の研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ・ 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関するここと
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関するここと
- ・ 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関するここと
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関するここと

また、症状の把握や副作用の早期発見と対処に関する販売実践ガイドラインが必要

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

（対象疾患） 血糖値が境界領域の前糖尿病

（対象となる病態） インスリン分泌能の比較的保たれている食後過血糖状態（定期的健

康診断等において血糖値が境界領域の患者) が対象となる。

(対象疾患の要件) 特定検診・特定保健指導等により、血糖値が境界領域であると診断され、他のリスク因子がなく、40歳以上70歳未満で食事等の生活習慣の改善で3ヶ月以上観察し、それでも境界領域の続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

食後過血糖状態の改善効果が期待される。医療用では100mgの1日3回投与を基本とするが、50mgで忍容性を確認した後、100mgまで增量することができるとしている。特に投与初期は腹部症状が現れやすいため、一般用医薬品としての用量は50mg、1日3回毎食直前投与が妥当であると考える。

アカルボースは糖類の単糖類への消化を競合的に阻害するため、食事内容により効果が影響される。服用方法のみならず、食事や運動も含めた総合的な日常生活指導を受けることを必要条件としてあげることが望ましい。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

既に他の糖尿病用薬により治療を受けている際は原則禁忌である(医師の指示に基づく場合は、この限りでない)。

② 留意すべき副作用とその対処方法

インスリン分泌を促進させる作用はないため、単独で低血糖を引き起こす可能性は低いが、他の薬剤や血糖上昇抑制効果のあるとされる特定保健用食品(難消化性デキストリンなど)の併用時には注意が必要である。また、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を摂取するなどの適切な対処が必要である。販売に際して薬剤師は、注意点を説明すると同時に必要に応じ専用のブドウ糖を提供する。

腹部膨満感や放屁の増加などの消化器症状について購入者が適切な対応をとれるよう、薬剤師は十分に説明をする。また、当該症状が発現した場合には腸閉塞様の重篤な副作用に発展する可能性もあるため、医師・薬剤師に申し出るよう指導する

発現頻度は低いものの重篤な肝機能障害が報告されているので、購入者に初期症状を説明し、薬剤師に申し出るよう指導する

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

本来、糖尿病の診断にはインスリン分泌不全やインスリン抵抗性の評価が必要であり、購入者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて食後の血糖がやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。基礎治療となる食事療法と運動療法を行った後に本剤を使用するよう薬剤師の適切な助言が必要となる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

購入者による糖尿病と脂質異常症の区別は困難である。医療機関における受診あるいは定期的健康診断における臨床検査等に基づいた区別が必要となる。本剤は非吸収性の薬剤であり、他の疾患を見逃して使用した場合における影響は小さいものと推定される。

⑤ 医師の初回診察の必要性

健康診断等により血糖値が境界領域であることが確認される必要がある。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、薬剤師の関与により不適切な使用を防ぐことができる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

以下の項目については製品の外箱や添付文書への表示項目を想定した内容を記載する。ただし、発現する可能性のある副作用についてはこの段階では記載はしない。

(1) 安全性

① 一般用医薬品としての安全性に関しては、他の糖尿病薬との併用により重篤な低血糖状態を起こす可能性があること、ならびに低血糖状態からの回復に時間要することなどから、他の糖尿病薬による治療を受けていないことを条件に加える。

② 食事療法や運動療法の日常生活習慣の改善を実施した上でも食後過血糖状態が改善されない場合に限る。

③ 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では、腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすいため使用禁忌とするべきである。

④ 消化・吸収傷害を伴った慢性腸疾患の患者においては、病態が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。

⑤ ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者においては、腸内ガス等の増加により症状が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。

⑥ 頻度は低いが、重篤な肝障害を起こす可能性があるため、長期連用はすべきではない。また、肝障害ならびに腎障害のある患者においては、代謝状態が変化することによる血糖管理状況の変化の恐れがあるため使用禁忌とすべきである。

(2) 有効性

境界領域の食後過血糖の改善を効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1回 50mg、1日 3回毎食直前

② 効能・効果

境界領域の食後過血糖の改善

※ただし、食事療法・運動療法を行なっているが十分な効果が得られない場合に限る。

(4) 最大包装量制限

服用開始当初は14日分(42錠)の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため最大28日分(84錠)包装とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

症状や薬剤の必要性に関する的確な判断ならびに、食事、運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修(必要ない場合は項目は立てない)

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師が以下の研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ・ 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関すること
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関すること
- ・ 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関すること
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

症状の把握や副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、效能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

1973年放線菌の一種であるActinoplanes属のアミノ糖産生菌の培養液中から α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼに阻害作用を示すアカルボースが分離・精製された。アカルボースは腸管内において炭水化物の消化・吸収に関与する α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼ(スクラーゼ、マルターゼ等)の活性を阻害することにより食後の血糖上昇を抑制する。臨床においては本剤による糖質吸収の遅延作用により食後過血糖の改善及び血糖

の日内変動を小さくすることで良好な血糖コントロールが可能であり、1993年に製造承認、同年12月に発売された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

糖尿病治療薬には、1)インスリン製剤、2)主にインスリン分泌を促進する薬剤（スルホニルウレア系薬、グリニド系薬）、3)インスリン抵抗性を改善する薬剤（チアゾリジン薬）4)糖質の吸収を遅延する薬剤（ α -グルコシダーゼ阻害薬）、5)主に肝臓での糖新生を抑制する薬剤（ビグアナイド薬）、6)インクレチン関連薬剤がある。

アカルボースは消化管内において α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼを競合的に阻害し、糖質の単糖類への消化を遅延させる結果、食後の急峻な血糖上昇を抑制する。食事療法・運動療法の糖尿病の基礎治療で効果不十分な場合に加え、他の経口血糖降下薬やインスリン製剤による治療において効果不十分な場合にも治療効果が期待される。

(3) 医療用医薬品としての有効性

以下の項目は、インタビューフォームからの抜粋を簡潔に記載する。

① 用量反応試験

- 食事療法のみで治療中の2型糖尿病患者（269例）を対象に、アカルボース50mg、100mgを1日3回、食事中に8週間経口投与し、その臨床的有用性について多施設オープン試験により2用量の群間比較を行なった。その結果、食後血糖、空腹時血糖、HbA1Cは両群とも投与により有意に低下したが、その低下度は100mg投与群でより大きかった。

安全性については、消化器症状を中心とする副作用の発現率は、50mg投与群44.8%、100mg投与群53.4%であったが、副作用発現率、中止率には両群間に有意な差はなかった。

② 比較試験

- 食事療法のみで治療中の2型糖尿病患者（246例）を対象に、アカルボース100mg及びプラセボを1日3回、食事中に8週間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。食後血糖の前値からの低下度はアカルボース投与群がプラセボ投与群に比し有意に優れていた。副作用は、アカルボース投与群で49.2%にみられたが、その内容は放屁の増加、腹部膨満感などの消化器症状がほとんどで、かつその程度は軽～中等度なものが大多数であった。
- 2型糖尿病患者（40例）を対象に、アカルボース100mg及びプラセボを1日3回、食事中に24～28週間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。アカルボース投与群のみ食後血糖、HbA1Cの有意な低下が認められた。副作用は、アカルボース投与群78.9%、プラセボ投与群61.1%に認められたが、両群に有意差は認められなかった。両群とも大部分は放屁の増加及び腹部膨満感であったが、いずれも軽度～中等度で無処置で投与継続が可能であり、投与継続中に漸減した。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での調査症例 4,543 例中 1,244 例 (27.38%) に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は放屁増加 717 件 (15.78%)、腹部膨満・鼓腸 603 件 (13.27%)、ALT (GPT) 上昇 89 件 (1.96%) 等であった（再審査終了時）。

② 重大な副作用

低血糖、腸閉塞様の症状、劇症肝炎、重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝硬変例における高アンモニア血症の増悪による意識障害

③ 高齢者への投与

高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては、経過を十分に観察しながら慎重に投与する

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

安全性未確立、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている

⑤ 小児に対する投与

安全性未確立

⑥ 禁忌

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者（輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない）、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者（インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない）ならびに本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人

⑦ 慎重投与

開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者（腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい）、消化・吸収傷害を伴った慢性腸疾患の患者（本剤の作用により病態が悪化することがある）、ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者（腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある）、重篤な肝障害のある患者（代謝状態が変化するため血糖管理状況が大きく変化する恐れがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある）、重篤な腎傷害のある患者（外国においてクレアチニンクリアランス 25mL/min 未満の患者に投与した際の血中活性物質（本剤及び活性代謝物）濃度は腎機能正常者に比べて約 4～5 倍上昇することが報告）、高齢者

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）

他の糖尿病用薬との併用で低血糖発現の報告があるので、医師の指示なく併用しないこと

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験（40°C・9ヶ月、50°C・3ヶ月（無色透明ガラス製気密容器）で外観の着色ならびに分解物のわずかな増加が認められた。25°C・75%RH（無

色透明 PTP)・6ヶ月でわずかに重量の増加、40°C・75% (無色透明 PTP)・2ヶ月間保存したところ、品質の変化はほとんど認められず安定であった。4ヶ月保存では、外観の着色、平均重量の増加、分解物の増加が認められた。光安定性 (1000 ルクス、無色透明 PTP)・3ヶ月、及び長期保存試験 (室温・42ヶ月) では、特に問題となることはない。しかし、40°C・75% (無色透明ガラス製開放容器) の高温多湿下に無包装状態で保存した場合には、1週間で外観に着色及び膨潤、平均重量の増加が認められ、著しく品質が低下するため、高温多湿を避け、PTP シートの状態で保管することが必要である。

容器の材質：グルコバイ錠

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

内袋：アルミ箔

紙箱

参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008 (医学書院)
- 4) 治療薬マニュアル 2008 (医学書院)

降圧薬の一般用医薬品への転用と社会貢献

1. 高血圧治療のガイドライン

「健康日本21」の資料によれば収縮期血圧 10mmHg の上昇は男性では 20%、女性では 15% 脳卒中罹患・死亡の危険度を高めると言われている。一方、軽症高血圧の患者に降圧薬を投与し、5mmHg 程度血圧を下げることによって、脳卒中罹患率を 42% 低下するという報告がある (Collins; Lancet 1990)。日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン 2009」によれば、低リスク群で 3 カ月程度の生活習慣に対する指導を行っても血圧が 140/90mmHg 以上である場合は、降圧療法を年代にかかわらず開始することとされている。

2. 未治療の高血圧患者の割合

「平成 18 年度国民健康・栄養調査結果（厚生労働省健康局総務課）」では、全高血圧患者の中で未治療者の割合は男性では 40 歳代で 80% 以上、50 歳代で 60% 以上、60 歳代で 50% 以上も存在するとされ、女性でも同様の傾向にある。このように働き盛りの高血圧症患者では未治療の高血圧患者の割合は高い。しかしながら、先にも述べたように働き盛りの高血圧症患者の未治療例は多く、適切な治療を受ける機会を提供することは有用な施策である。

3. 降圧薬の一般用医薬品への転用のペネフィット

特定保健用食品の血圧関連の製品の市場は平成 15 年度、17 年度、19 年度で右肩上がりに市場規模は増大し、5 年間で約 3 倍となっている。「血圧が高めの方へ」などの用途をうたった健康食品に本来であれば医薬品による治療を必要としている高血圧症患者が流れている可能性がある。健康食品の販売時には薬剤師等が関与しない場合も多く、受診勧奨等の適切な対応を促すことが難しい。

降圧薬を一般用医薬品へ転用し、薬剤師が関与して販売することで、働き盛りで受診時間がとれない高血圧症患者を掘り起こすことが可能となる。研修を受けた薬剤師が、高血圧の程度やリスク因子を評価したうえで、必要に応じて医療機関の受診を勧奨することが可能となれば、未治療者を減少させ、社会的に大きな利益をもたらすことにつながる。そして、低リスクの患者については、まず食事、運動、睡眠などの生活習慣のは正を指導し、それでもなお継続する軽度の高血圧に対して、一般用医薬品として降圧薬を提供することで、脳卒中等の発生を低下することが期待できる。

カブトプリル（医療用販売名カブトリル）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク一ペネフィット評価

1983年2月より27年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたもののが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要である

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】I 度高血圧（収縮期血圧 140～159mmHg、拡張期血圧 90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常症、糖尿病、高齢者）がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として 40～70 歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師から I 度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で 3 カ月以上観察し、それでも高血圧が改善しない場合。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性について

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を 5mmHg 低下させる。医療用では、本態性高血圧症 193 例を対象に、最初 1 日量 37.5mg から投与開始し、降圧効果によって 2～4 週毎に漸増し、最高 1 日量 150mg までの群（74 例）と、最初 1 日量 75mg から投与開始し、同様に必要により最高 1 日量 300mg まで増量した群（119 例）に分け、治療期間を 12 週間とした結果について検討した。

1 日量 37.5～75mg で臨床的に充分な降圧効果が得られ、增量効果は 37.5 から 75mg で著明であったが、150mg への增量効果は明らかでなかった。

そのため、一般用医薬品では、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 日 37.5mg を 3 回に分割経口投与する。用量は増加しないこととしまして効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 回 12.5mg を 1 日 3 回服用する。望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

相互作用：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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析は併用禁忌、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（塩化カリウム等）、利尿降圧剤（トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等）、リチウム製剤（炭酸リチウム）、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬（硫酸グアネチジン）、ニトログリセリン、アロプリノール、非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）、カリジノゲナーゼ製剤は、併用注意である。

② 留意すべき副作用とその対処方法

頻度不明ながら、血管浮腫、汎血球減少、無顆粒球症、急性腎不全、ネフローゼ症候群、高カリウム血症、天疱瘡様症状、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、心停止、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎、錯乱、肺炎が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状

発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- 一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、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)、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、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、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については使用禁忌とする。
- 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(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬(硫酸グアネチジン)、ニトログリセリン、アロブリノール、非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)、カリジノゲナーゼ製剤は、併用注意とする。
- 服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は1回12.5mgを1日3回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(42錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は28日分(84錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等:情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

カプトリルは米国スクイブ社で開発されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に作用する経口用降圧剤カプトトリルの製剤である。レニン・アンジオテンシン系におけるアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換酵素(ACE)の阻害に目標を定めた降圧剤の研究に着手していた米国スクイブ社研究陣は、1970年代に至って、本酵素に特

異的な阻害作用を有するいくつかの化合物を見い出すことに成功し、さらにその構造活性相関につき斬新な発想に基づく、広範な実験を展開した結果、経口投与で有効な ACE 阻害剤カプトプリルの開発に成功した。1981 年 4 月カプトプリルは米国スクイブ社より世界ではじめての ACE 阻害剤「CAPOTEN®」として市販に供された。本邦においては、1977 年に三共株式会社がカプトプリルをスクイブ社より導入、開発に着手し、1982 年 10 月に承認を得て 1983 年 2 月発売に至った。再審査結果は 1989 年 9 月 5 日に公示された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンギオテンシン-II 受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II の生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

本態性高血圧症 193 例を対象に、最初 1 日量 37.5mg から投与開始し、降圧効果によって 2~4 週毎に漸増し、最高 1 日量 150mg までの群（74 例）と、最初 1 日量 75mg から投与開始し、同様に必要により最高 1 日量 300mg まで增量した群（119 例）に分け、治療期間を 12 週間とした結果について検討した。1 日量 37.5~75mg で臨床的に充分な降圧効果が得られ、增量効果は 37.5 から 75mg で著明であったが、150mg への增量効果は明らかでなかった。

② 比較試験

【本態性高血圧症（軽～中等症）】

塩酸プロプラノロールを対照薬として多施設二重盲検比較法（12 週間、単独投与）により検討した。投与方法はカプトプリルは 37.5 → 75 → 112.5mg/日、塩酸プロプラノロールは 60 → 90 → 120mg/日の固定・可変方法によつた（1 日 3 回食後服用）。降圧効果、副作用発現率、有用性いずれもカプトプリル投与群が有意にすぐれており、カプトプリルは本態性高血圧の治療に対しプロプラノロール以上に有用であり、初回用量 37.5mg/日より漸増し、112.5mg/日までの単独投与で充分な降圧効果が得られると同時に副作用の発現が少なく、臨床的に有用性のある降圧剤であり、またカプトプリルは低用量から投薬し 75mg/日までの治療法が臨床的有用性を高める要因になりうるとの結論を得た。（重症高血圧症【降圧薬ガイドラインの基準〔村上元考ほか：医薬品研究 10, 849-864 (1979)〕による】）

塩酸ヒドララジンを対照薬として、封筒法による群間比較法（一部は交叉比較、併用投与、期間 4~8 週以上）により検討した。投与方法は基礎降圧剤（2 剤以上）に試験薬の併用投与を行うもので、投与量はカプトプリル 37.5mg~150mg/日、塩酸ヒドララジン 60~200mg/日を用いた。カプトプリルはヒドララジンに明らかに優り、重症高血圧症の治療剤としてきわめて有用な薬剤であると結論された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要

総症例 18,541 例中副作用が報告されたのは 652 例 (3.52%) であった。その主なものは発疹 (0.58%)、痒 (0.37%) 等であった。[再審査終了時]

②重大な副作用

重大な副作用として、いずれも頻度不明であるが、血管浮腫、汎血球減少、急性腎不全、高カリウム血症、天疱瘡様症状、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全)、心停止、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群、脱性皮膚炎、錯乱、肺炎が報告されている。

③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ため、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とされている。

④妊娠、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対しては、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ため、投与しないこととされている。

★妊娠中に本剤を投与された重症高血圧症の患者で、羊水過少症、また、その新生児に低血圧・腎不全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は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE 阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊娠又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎障害のある患者、造血障害のある患者、全身性エリテマトーデス (SLE) などの免疫異常のある患者、重篤な肝障害のある患者、消化性潰瘍又はその既往歴のある患者、脳血管障害のある患者、光線過敏症の既往歴のある患者、高齢者については、慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験（室温、3ヶ月間）、苛酷試験（40°C、6ヶ月間、50°C、3ヶ月間、60°C、4週間、40°C、RH31%、53%および75%、各6ヶ月間）において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。曝光（室内散乱光下、60万Lux・時間、フェードメーター照射下、24時間）においても、特に成分に変化は認められなかった。

（6）添付文書

参考文献

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2009（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版（医学書院）
- 3) カプトリルインタビューフォーム
- 4) カプトリル 添付文書
- 5) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）

エナラプリルマレイン酸塩（医療用販売名レニベース）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

1986年7月より21年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性について確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害剤を、一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要である。

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】I 度高血圧（収縮期血圧 140～159mmHg、拡張期血圧 90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常症、糖尿病、高齢者）がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として 40～70 歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師から I 度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で 3 カ月以上観察し、それでも血圧が 140/90mmHg 以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を 5mmHg 低下させる。医療用では、初回エナラブリル 2.5mg/日 1 回投与より開始し、降圧効果によつては入院の場合 5 日ごとに、外来の場合 2 週間ごとに漸次增量し、1 日最大 40mg までの用量範囲に応じて適宜増減した。そのため、一般用医薬品では、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 回 2.5mg、1 日 1 回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】1 回 2.5mg、1 日 1 回服用する。

望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

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、アクリロニトリルメタリスルホン酸 Na 膜を用いた透析、については併用禁忌である。なお、過度の降圧や腎障害等を避けるため、K 保持性利尿薬、K 溶離薬（塩化 K）、利尿降圧薬、利尿薬、リチウム、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬（硫酸グアネチジン）、ニトログリセリンも併用禁忌とする。NSAIDs（インドメタシン等）、リファンピシン、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とする。

② 留意すべき副作用とその対処方法

留意すべき副作用として、以下の事項がある。

頻度不明ながら、1) 血管浮腫、2) ショック、3) 心筋梗塞、狭心症、4) 急性腎不全、5) 汗血管減少症、無顆粒球症、血小板減少（0.1%未満）、6) 脾炎（血中アミラーゼ、リバーゼの上昇）、7) 間質性肺炎、8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、9) 錯乱、10) 肝機能障害、肝不全、11) 高 K 血症（重篤）が重大な副作用として報告されており、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察の必要性

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌。
- ・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)は禁忌とする。
- ・デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、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は禁忌とする。
- ・K保持性利尿薬、K補給薬(塩化K)、利尿降圧薬、利尿薬、リチウム、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬(硫酸グアネチジン)、ニトログリセリン、NSAIDs(インドメタシン等)、リファンピシン、カリジノゲナーゼ製剤は併用注意とする。
- ・妊娠又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽症高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを效能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と效能・効果

①用法・用量

通常、成人は、マレイン酸エナラプリルとして1回2.5mgを1日1回服用する。

②效能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため、最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等:情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

1979年Merck. & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.のPatchettらは構造中にSH基を有しない、強力で作用持続時間の長いACE阻害薬として、本剤の活性代謝物であるジアシド体(エナラプリラト)を合成したが、この化合物は経口吸収が低いものであった。そこで、本化合物に化学的修飾を加え(モノエチルエステルとU、さらに結晶化のためマレイン酸塩とすることにより本剤が合成された。基礎試験成績に基づき、健常人への投与試験及び本態性高血圧症をはじめ腎血管性高血圧症並びに慢性心不全などの患者に対して臨床試験が世界各国で行われたが、本邦ではまず、各種高血圧症の治療剤として開発すべく、

1980年に毒性試験を開始し、翌1981年より第I相試験が開始され、1986年4月30日に製造承認、1986年7月14日に発売された。その後本剤の心不全に対する治療剤として1985年より開始された臨床試験により本剤の慢性心不全(軽症～中等症)に対する臨床的有用性が確認され、1991年3月29日に追加効能効果として陽性心不全(軽症～中等症)が承認された。

高血圧症に関しては、9,314例の使用成績調査を実施し1993年9月8日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

慢性心不全に関しては、1,302例の使用成績調査を実施し1998年3月12日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

降圧薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンギオテンシン-II受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤はACE阻害薬に分類され、本剤の加水分解により、ジアシド体(エナラブリラト)がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧低下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関に受診されている患者の販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

●高血圧

入院患者の場合14日以上、又は外来患者の場合4週間以上を治療期とし、この期間に入る前7日間と2週間をそれぞれの観察期間とした。

治療期において、初回エナラブリル2.5mg/日1回投与より開始し、降圧効果によっては入院の場合5日ごとに、外来の場合2週間ごとに漸次增量し、1日最大40mgまでの用量範囲に応じて適宜増減した。

【パイロット試験結果】

降圧効果は、本態性高血圧症の単独治療で下降以上を認めた症例は68.2%であった。用量との関係は、単独治療の場合、初期用量の2.5mgで35.9%の下降以上の降圧効果が得られ、2.5mgが初回量として適切と判断された。5～10mgまでの增量により、有効率は67.4%まで上昇したが、以降40mgまでは大きな変化がみられなかった。自覚症状の改善率は83.9%であった。副作用の発現率は7.9%と低く、その種類は頭痛、下痢などが主で、特異的なものは観察されなかった。自覚症状の改善率は83.9%であった。

【オープン試験】

降圧の程度が下降以上を示した例は中央委員会判定では67.0%(判定不能例を加えた場合)、71.3%(判定不能例を除く)、主治医判定では67.0%(判定不能例を加えた場合)、71.3%(判定不能例を除く)用量と効果の関係では、2.5～10mgで增量効果がみられ、以降の增量により大きな変化は見られなかった。副作用の発現は判定不能例を含めた場合16.0%でみられた。

以上よりエナラブリル1日1回単独投与では初期用量は2.5mg、また、降圧剤全般の有効

率から見て 5~10mg が至適用量であることが示唆された。

②比較試験

●高血圧症

軽症～中等症本態性高血圧症患者を対象に、カプトプリルを対照とした本剤単独投与による二重盲検比較を実施した。観察期間プラセボを 4 週間以上投与後、本剤 5mg～10mg/日、カプトプリル 37.5mg～75mg /日を 12 週間投与した。降圧効果の主治医判定では本剤 59%、カプトプリル 51%、「著明下降」から「著明上昇」までの例数の分布を U-test で検定した場合、本剤はカプトプリルに比べ主治医判定において優れていた ($P<0.01$)。副作用として、本剤 125 例中 22 例(18%)、25 件に認められ、主な副作用としては、めまい・立ちくらみ・ふらつき感、嘔気、胃部不快感、咳嗽、倦怠感(四肢脱力感、胸のむかつき感、胃痛、全身倦怠感、気分不良・胃部不快感中止 5 例)。一方、カプトプリル 136 例中 20 例(15%)、25 件に認められ、主に頭痛・頭重、めまい・立ちくらみ・ふらつき感、心窓部痛・腹痛、倦怠感、そう痒感(頭痛、嘔気・腹痛、中止 2 例)が認められた。本剤の有用性が認められた。

(4) 医療用薬品としての安全性

①副作用の概要

承認時までの調査ならびに市販後の使用成績調査(昭和 61 年 4 月 30 日～平成 4 年 4 月 29 日)では 10,226 例中 474 例(4.64%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主なものは、咳嗽 226 件(2.13%)、めまい 32 件(0.30%)、BUN 上昇 25 件(0.24%)、血清クレアチニン上昇 22 件(0.21%)、血清カリウム上昇 17 件(0.16%)、であった。

②重大な副作用

重大な副作用として作用として、血管浮腫(呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹)、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎不全(0.1%未満)、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少(0.1%未満)、肺炎(血中アミラーゼ、リパーゼの上昇)、間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う)、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡、錯乱、肝機能障害、肝不全、高 K 血症(重篤)(0.22%)が挙げられる。

③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(脳梗塞等が起こるおそれがある)ため、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。

④妊娠、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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つたとの報告があるとの事由より投与しないこととなっている。また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE 阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析は、併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験(25°C、RH75%、3~24ヶ月間)において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1)水島裕(編)：今日の治療薬 2009(南江堂)
- 2)治療薬マニュアル 2009 年版(医学書院)
- 3)インタビューフォーム
- 4)吉利和,ほか:薬理と治療, 13(1):169-184, 1985
- 5)吉利和,ほか:薬理と治療, 12(8):199-274, 1984
- 6)レニベース 添付文書
- 7)清水俊雄(著):特定保健用食品の科学的根拠(同文書院)

アラセブリル（医療用販売名セタブリル）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

1988年6月より20年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたもののが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】 軽度の高血圧症

【対象となる病態】 I度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からI度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3カ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を5mmHg低下させる。医療用では、本態性高血圧症患者68名を対象に初期投与量25mg1日1回または2回とし、約5~7日間隔で十分な降圧効果が得られるまで100mg/日まで增量可能とした結果、本剤25~50mg/日の分1投与でも分2投与に匹敵する降圧効果と持続性を有することが認められた。そのため、一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1日25mgを1日1回服用する。用量は増加しないこととし望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】1回25mgを1日1回服用する。

望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

3. 一般医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用

相互作用: 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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析、K保持性利尿薬、K補給薬(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)、ループ利尿剤等)、リチウムは併用禁忌、減塩療法、血液透析の治療、アロプリノール、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)については、併用注意である。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、無顆粒球症、天疱瘡様症状、高カリウム血症が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響(推定)

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限

ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、Ⅰ度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、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)、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、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、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については、使用禁忌とする。
- ・K保持性利尿薬、K補給薬(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)、ループ利尿剤等)、リチウムは併用禁忌とする。
- ・減塩療法、血液透析の治療、アロプリノール、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)については併用注意とする。
- ・咳嗽、めまい、ふらつきなどの発現について服薬指導し、発現時には申し出るよう伝えることが必要である。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人はアラセプリルとして1日1回25mg服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は 14 日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は 28 日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断（販売時の血圧モニタリング自己血圧測定など）ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等（血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など）に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

1978 年に ACE 阻害作用を有する降圧剤として初めてカプトプリル（米国スクイブ社）が治療界に導入された。カプトプリルは新規な薬理作用を有する降圧剤として臨床的に広く検討、使用されるに伴い、降圧作用の発現が急激なこと、降圧作用の持続時間が短いために 1 日 3 回投与が必要なこと、また外国では副作用の発現率も比較的高いこと、などの問題点が報告されるようになってきた。これらの点を勘案し、降圧作用の発現が緩徐で、かつ持続性の ACE 阻害剤の開発を目指して研究した結果、多数の化合物よりアラセプリルを選択された。

1988 年 6 月、初の国産 ACE 阻害剤としてセタプリル錠 12.5mg/錠 25mg という商品名で発

売された。その後6年間にわたって使用成績調査を行い、1996年3月に再審査結果の公示を受け、適応症に対する有用性が確認された。また、臨床の場におけるニーズに基づき、1998年7月、50mg錠を発売するに至った。

(2) 当該分野における位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンギオテンシン-II受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤はACE阻害薬に分類され、経口吸収後、デアセチルアラセプリルとカプトプリルに変換され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

本剤はACE阻害薬に分類され、本剤の加水分解により、ジアシド体(ベナゼプリラート)がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 前記の裏付けとなる医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

本態性高血圧症患者68名を対象に初期投与量25mg/日1回または2回とし、約5~7日間隔で十分な降圧効果が得られるまで100mg/日まで增量可能とした結果、本剤25~50mg/日の分1投与でも分2投与に匹敵する降圧効果と持続性を有することが認められた。

②比較試験

軽~中等症の本態性高血圧症を対象に、アラセプリル25mg/日およびカプトプリル37.5mg/日(対照薬)を初期投与量とし、4週後または8週後に降圧効果が不十分でかつ忍容性が良好と判断された場合、アラセプリル50mg/日およびカプトプリル75mg/日に增量し、治療期を12週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤は対照薬と同等の有用性が確認された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認までの臨床試験861例および使用成績調査10,138例の合計10,999例中511例(4.65%)に副作用がみられた。主な症状としては、咳嗽(2.35%)、発疹(0.28%)、めまい(0.19%)、恶心(0.19%)、ふらつき感(0.11%)、全身倦怠感(0.11%)、ALT(GPT)上昇(0.10%)等がみられた。(再審査終了時)

②重大な副作用

重大な副作用として血管浮腫、無顆粒球症、天疱瘡様症候群、高カリウム血症が認められたが、いずれも0.1%未満であった。

③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(脳梗塞等が起こるおそれがある)ため、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。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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との事由より投与しないこととなっている。また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 本剤の安定性等

有効成分は、長期保存試験(室温、36ヶ月間)、苛酷試験(40°C、12ヶ月間、50°C、6ヶ月間、30°C、RH90%、6ヶ月間)において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。曝露(蛍光灯下、580万Lux・時間)においても、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1)水島裕(編)：今日の治療薬2009(南江堂)
- 2)治療薬マニュアル2009年版(医学書院)
- 3)インタビューフォーム
- 4)セタプリル錠添付文書
- 5)清水俊雄(著)：特定保健用食品の科学的根拠(同文書院)

デラブリル塩酸塩（医療用販売名アデカット）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク一ベネフィット評価

1989年4月より20年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたもの、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】Ⅰ度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師から軽症高血圧(グレード1)で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】医療用において、本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症の各患者を対象に1日15~120mgを一般臨床試験では主として8~12週間、二重盲検比較試験では12週間経口投与した臨床試験において降圧効果の集計対象となつた864例の疾患別有効率は以下の通りである。

● 疾患別臨床効果

| 疾患名 | 例数 | 下降以上の例数(有効率%) |
|----------|-----|---------------|
| 本態性高血圧症 | 814 | 592(72.7%) |
| 腎性高血圧症 | 40 | 34(85.0%) |
| 腎血管性高血圧症 | 10 | 8(80.0%) |
| 計 | 864 | 634(73.4%) |

注)下降以上：「著明下降」+「下降」

「著明下降」：収縮期血圧(-30mmHg以上)及び拡張期血圧(-15mmHg以上)を満たす場合、あるいは、平均血圧(-20mmHg以上)を満たす場合

「下降」：収縮期血圧(-29~-20mmHg)及び拡張期血圧(-14~-10mmHg)を満たす場合、あるいは、平均血圧(-19~-13mmHg)を満たす場合

そのため、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回7.5mg、1日1回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回7.5mg、1日1回服用する。

望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

相互作用：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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析は併用禁忌、K保持性利尿薬、K補給剤(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)、ループ利尿剤等)、NSAIDs(インドメタシン等)、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意である。

② 留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、急性腎不全、また、腎機能障害の増悪、重篤な高カリウム血症が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、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)、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、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、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については、使用禁忌とする。
- ・K保持性利尿薬、K補給剤(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)、ループ利尿剤等)は併用禁忌とする。
- ・NSAIDs(インドメタシン等)、カリジノゲナーゼ製剤については併用注意とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は1回7.5mgを1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等:情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

レニンーアンジオテンシン系は強力な昇圧系として血圧ならびに体液・電解質のホメオスタシス維持に重要なシステムであり、高血圧の成因としても従来より注目されていた。ACEは、この系において強力な血管収縮作用を有するアンジオテンシンⅡを生成する一方、降圧作用を有するブラジキニンの分解酵素でもある。このためACE活性を阻害することは、アンジオテンシンⅡの生成抑制及びブラジキニンの不活性化抑制という二つの機序による降圧効果が期待される。1977年、OndettiらはACE阻害作用を示す蛇毒成分ペプチドの研究に基づいてカプトプリルを発見したが作用時間が比較的短かった。カプトプリルより作用持続時間の長いACE阻害薬の研究を進め、アミノ酸C末端にIV-(2-indanyl)glycine基を導入した塩酸デラプリルを見出した。

以後、塩酸デラブリルの合成法、基礎物性及び安定性の検討を進める一方、各種生物試験を実施した。1982年4月より臨床試験を開始し、二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験により、塩酸デラブリルは本態性高血圧症をはじめ、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症に対し有効性が認められ、1989年1月17日に製造承認を受けた。

その後、市販後の調査・試験の成績を基に再審査を受け、1998年3月12日にその有用性が再確認された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンギオテンシン-II受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤はACE阻害薬に分類され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

本態性高血圧症患者110例を対象に、本剤15mg/日(朝、夕、分2)から投与を開始し、降圧効果不十分の場合は1~2週毎に倍量に漸増し、最高120mg/日(朝、夕、分2)まで增量し、8週間経口投与した。

その結果、評価可能な92例の有効率は、66.3%(61/92例)に下降以上の降圧を認めた。用量別累積有効率は15mg/日投与で22.8%(21/92例)、30mg/日投与で43.5%(40/92例)、60mg/日投与で69.2%(58/92例)、120mg/日投与で66.3%(61/92例)であった。副作用は106例中9例(8.5%)に認められ、用量別では15mg/日投与で3例(9.1%)、30mg/日投与で2例(6.9%)、60mg/日投与で3例(10.7%)、120mg/日投与で1例(6.3%)、用量-反応関係は認められなかった。

以上の成績から、本剤の1日用量は30~60mg(分2)と推定された、また、15mg/日投与でも有効例がみられることから、15mg/日から投与を開始することが望ましいと考えられた。

②比較試験

本態性高血圧症を対象に、アデカット1日15mg~120mgおよび他のACE阻害剤1日37.5mg~112.5mgを12週間投与してその降圧効果を比較した。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認時までの調査では1008例中142例(14.1%)に、市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では12003例中681例(5.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

なお、重大な副作用として血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症のあらわれることが上記の調査あるいは自発報告等で報告されている(2001年5月時点)。

②重大な副作用

重大な副作用として、血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症が(いずれも0.1%未満)

があらわれることがある。

③高齢者への投与

高齢者では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。

④妊娠、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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ため、投与しないこととなっている。

また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊娠又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験(室温、暗所、39ヶ月間)、苛酷試験(40°C、12ヶ月間、50°C、6ヶ月間、60°C、3ヶ月間、40°C、RH75%、12ヶ月間、40°C、RH75%、12ヶ月間)において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。しかし、50°C、RH75%、3ヶ月間ににおいて、わずかに帯黄白色に変化した。曝露(室内散乱光下、12ヶ月間、キセノンランプ下、10万Lux・時間、12ヶ月間)においても、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考資料

- 1)水島裕(編)：今日の治療薬2009(南江堂)
- 2)治療薬マニュアル2009年版(医学書院)

- 3) アデカットインタビューフォーム
- 4) アデカット錠 添付文書
- 5) 清水俊雄 (著) : 特定保健用食品の科学的根拠 (同文書院)

シラザブリル水和物（医療用販売名インヒベース）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

1990年11月より19年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたもののが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要である

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】I 度高血圧（収縮期血圧 140～159mmHg、拡張期血圧 90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常症、糖尿病、高齢者）がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として 40～70 歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師から I 度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で 3 カ月以上観察し、それでも血圧が 140/90mmHg 以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性について

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を 5mmHg 低下させる。医療用では、軽・中等症本態性高血圧外来患者を対象に、シラザプリルの降圧効果と安全性を検討した。投与期間は 8 週間とし、投与量は 0.5mg の 1 日 1 回経口投与から開始し、降圧効果が十分得られない場合には 2 週間毎に 1.25、2.5 ^{注)}、5 ^{注)} mg/日と漸増した。降圧効果は主治医判定、中央委員会判定ともに 73.6% (53/72) であった。用量別累積降圧効果は、0.5mg で 34.7%、1.25mg までで 54.2%、2.5mg までで 68.1%、5mg までで 73.6% であり、0.25～2.5mg で增量効果が認められた。6 例に副作用が見られたが、臨床検査値異常は見られなかった。シラザプリルの標準臨床用量は 0.5～2.5mg/日前後と推定されたが、初回量として 0.5mg より更に低い用量も検討に値すると考えられた。そのため、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 回 0.5mg、1 日 1 回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 回 0.5mg、1 日 1 回服用とする。望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

3. 一般医薬品とした場合の安定性について

① 薬剤間相互作用

相互作用：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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析については併用禁忌とする。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（塩化カリウム等）、利尿降圧剤（トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等）、リチウム製剤（炭酸リチウム）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とする。

② 留意すべき副作用とその対処方法

留意すべき副作用として、以下の事項がある。

頻度不明ながら、1)血管浮腫、2)急性腎不全、3)高カリウム血症、4)肺炎が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、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)は禁忌とする。
- ・デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、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は禁忌とする。
- ・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(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)、カリジノグナーゼ製剤については、併用注意とする。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人はシラザプリル（無水物）として1回0.5mgを1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断（販売時の血圧モニタリングなど）ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等（血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など）に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

インヒベースは、1982年Roche Products社（英国）のHassallらが合成したシラザプリルを有効成分とするACE阻害薬である。本剤は基礎的検討で強力なACE阻害活性を有することが明らかになり、1985年より日本において臨床試験を開始した。その結果、1日1回

投与で、高血圧症全般に安定した降圧効果を示し、臨床上高い有用性が認められ、1990年9月に承認され、発売に至った。その後、6年間の再審査期間を終了し、1998年3月の再審査結果により、その有用性が認められている。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

降圧薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンギオテンシン-II受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤はACE阻害薬に分類され、経口吸収後、活性代謝物シラザブリラートに変換され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

軽・中等症本態性高血圧外来患者を対象に、シラザブリルの降圧効果と安全性を検討した。投与期間は8週間とし、投与量は0.5mgの1日1回経口投与から開始し、降圧効果が十分得られない場合には2週間毎に1.25、2.5、5mg/日と漸増した。降圧効果は主治医判定、中央委員会判定ともに73.6% (53/72) であった。用量別累積降圧効果は、0.5mgで34.7%、1.25mgまでで54.2%、2.5mgまでで68.1%、5mgまでで73.6%であり、0.25～2.5mgで增量効果が認められた。6例に副作用が見られたが、臨床検査値異常は見られなかつた。シラザブリルの標準臨床用量は0.5～2.5mg/日前後と推定されたが、初回量として0.5mgより更に低い用量も検討に値すると考えられた。

②比較試験

軽・中等症本態性高血圧外来患者を対象に、シラザブリルとマレイン酸エナラブリルによる二重盲検群間比較試験を実施した。投与期間は12週間とし、投与量はシラザブリルは0.5mg/日より開始し、降圧効果が十分得られない場合には1、2、4mg/日と漸増、マレイン酸エナラブリルは2.5mg/日より開始し、降圧効果が十分得られない場合には5、10、20mg/日と漸増した。降圧効果、概括安全度及び有用度において両剤の間に有意差は認められず、シラザブリルはマレイン酸エナラブリルと同等の有用性を持つ降圧剤であると結論された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査14,929例において、副作用は494例(3.31%)に認められた。主な副作用は、咳295件(1.98%)、ALT(GPT)上昇23件(0.15%)、AST(GOT)上昇22件(0.15%)、めまい・眩暈15件(0.10%)、血清コレステロール上昇14件(0.09%)、低血圧12件(0.08%)、BUN上昇11件(0.07%)等であった。

また、長期投与調査396例において、副作用は58例(14.65%)に認められた。主な副作用は、咳51件(12.88%)、めまい4件(1.01%)、頭痛4件(1.01%)、肩こり3件(0.76%)、咽頭不快感3件(0.76%)等であった。(再審査終了時)

②重大な副作用

重大な副作用として、いずれも頻度不明であるが、血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、膀胱炎が報告されている。

③高齢者への投与

高齢者では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。【薬物動態試験で、非高齢者と比較して血漿濃度が高く、クリアランスの低下が認められており、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、高齢者では一般に過度の降圧により脳梗塞等が起こるおそれがある】

④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、妊娠中期及び末期にACE阻害薬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ACE阻害薬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薬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ため、投与しないこととされている。

授乳婦に投与する場合には、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ため、授乳を避けることとされている。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、腹水を伴う肝硬変のある患者、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者については、慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験(室温、39ヶ月間、30°C & RH90%、3ヶ月間)において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。曝露(1ヶ月間)により、わずかに黄色を呈し、特異な匂いが僅かにした。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) 水島裕 (編) : 今日の治療薬 2009 (南江堂)
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版 (医学書院)
- 3) インヒベースインタビューフォーム
- 4) インヒベース 添付文書
- 5) 清水俊雄 (著) : 特定保健用食品の科学的根拠 (同文書院)

リシノプリル水和物（医療用販売名ロングス、ゼストリル）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク一ベネフィット評価

1991年8月より17年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方にという謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

また、状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】Ⅰ度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からI度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3カ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を5mmHg低下させる。医療用では、軽・中等症本態性高血圧症患者95例を対象に、初期投与量2.5mg*1日1回とし、十分な降圧が得られない場合は、以後2週(4週)間隔で倍量に增量することとし、1日20mgまで增量可能として治療期間を8週間とした結果、明らかな用量-反応関係が認められた。そのため、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回服用する。望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用

相互作用: 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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析については併用禁忌、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(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)インドメタシン、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とされている。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、ショック、心筋梗塞、狭心症、急性腎不全、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少(0.1%未満)、肺炎(血中アミラーゼ、リパーゼの上昇)、間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う)、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡、錯乱、肝機能障害、肝不全、高K血症(重篤)が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響(推定)

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・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)、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、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は禁忌とする。
- ・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(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、インドメタシン、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とする。
- ・妊娠又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・咳嗽、めまい、ふらつきなどの発現について服薬指導し、発現時には申し出るよう伝えが必要である。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を5mmHg程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人はリシノプリル(無水物)として、1回5mgを1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は 14 日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は 28 日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修
- ・かかりつけ医等への連絡等: 情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドが必須

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

リシノプリルは、米国メルク・シャープ・アンド・ドーム社(以下、米国メルク社と略す。)研究所において 1970 年代の後半に合成され、英国インペリアル・ケミカル・インダストリー PLC 社(以下、英國 ICI 社(現英國アストラゼネカ社)と略す。)と共同開発された ACE 阻害薬であり、ACE 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、降圧作用を示す。本邦では、1983 年から基礎的検討を開始し、高血圧症に対して有用性が確認され、1991 年 6 月 28 日に承認を得て発売に至った。本剤で 14060 例の使用成績調査を実施し、1997 年 9 月に再審査承認申請を行った結果、1999 年 3 月 3 日に薬事法第 14 条

第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、1988年から本剤の慢性心不全に対する臨床試験を開始し、臨床的有用性が確認され、1995年6月30日に「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慢性心不全（軽症～中等症）」が効能・効果として追加承認された。本剤で3879例の使用成績調査を実施し、1999年9月に再審査承認申請を行った結果、2002年3月18日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

（2）当該分野における位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 α ・ β 各遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン-II受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤はACE阻害薬に分類され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

（3）前記の裏付けとなる医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

●高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者95例を対象に、初期投与量2.5mg、1日1回とし、十分な降圧が得られない場合は、以後2週（4週）間隔で倍量に增量することとし、1日20mgまで増量可能として治療期間を8週間とした結果、明らかな用量一反応関係が認められた。リシノプリルは1日1回投与により軽・中等症本態性高血圧症患者に有用であり、その初期投与量は5mgが妥当であるが、上限量については更に検討を要すると思われた。

また、本態性高血圧症患者39例を対象に、初期投与量2.5mg、1日1回とし投与3～4日間隔で十分な降圧が得られるまで5mg、10mg、20mgと增量し十分な降圧が認められた用量を少なくとも3日以上投与し、かつ血圧が安定した時点で血圧日内変動を測定した。リシノプリルは1日1回投与で血圧の日内変動に有意な影響を及ぼさず24時間にわたり安定した降圧効果を示すことが明らかにされた。

②比較試験

●高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象にリシノプリル5mg1日1回及びエナラプリル2.5mg1日1回（対照薬）を初期投与量とし、十分な降圧が得られない場合は、以後4週間隔で倍量に增量することとし、リシノプリル20mg及びエナラプリル10mgまで増量可能とすることで治療期間を12週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

（4）医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

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 例 (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 例 (7.24%) 等であった。

②重大な副作用

重大な副作用として、血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、肺炎、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、溶血性貧血、血小板減少、肝機能障害、黄疸が報告されている。

③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とされている。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。

④妊娠、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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ため、投与しないこととされている。

授乳中の婦人に投与することは、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

⑤小児に対する投与

小児等に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE 阻害薬等による血管浮腫、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)、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施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊娠又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

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、高カリウム血症の患者、重篤な腎障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者については、慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

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、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験（室温、散光、36ヶ月間）において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。また、苛酷試験（50°C、遮光、6ヶ月間）や曝光（20°C、白色光（1万ルックス、7日間）の下でも、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2008（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2007 年版（医学書院）
- 3) ロングスインタビューフォーム
- 4) ロングス 添付文書
- 5) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）