



TMG

高血圧患者・慢性心不全患者への
レニン-アンジオテンシン系阻害薬の選択

改訂第2版 2020/10/8

(初版 2020/3/12)

TMG 薬剤部

フォーミュラリーWG

TOPICS

1. 概要

- A) 緒言
- B) 治療の必要性
- C) 治療目標値
- D) 薬物治療

2. フォーミュラリー

- A) 検索式
- B) 検索結果（評価論文）
- C) 評価論文の患者背景
- D) 評価論文の結果
 - 1) 有効性
 - 2) 安全性
 - 3) 不足情報
- E) その他の評価項目
- F) 同等量設定
- G) 優先順位

3. 薬物治療管理

- A) フォローアップ・モニタリング項目

4. その他

5. まとめ

6. 参考文献

1. 概要

A) 緒言

日本における高血圧者数は約 4300 万人と推定され、高血圧に起因する死亡者数は年間約 10 万人と推定されている。

高血圧の分類（収縮期血圧/拡張期血圧）¹⁾

分類	診察室血圧		家庭血圧	
	収縮期血圧 (最高血圧)	拡張期血圧 (最低血圧)	収縮期血圧 (最高血圧)	拡張期血圧 (最低血圧)
正常血圧	<120	かつ <80	<115	かつ <75
正常高値血圧	120~129	かつ <80	115~124	かつ <75
高値血圧	130~139	かつ/または 80~89	125~134	かつ/または 75~84
I度高血圧	140~159	かつ/または 90~99	135~144	かつ/または 85~89
II度高血圧	160~179	かつ/または 100~109	145~159	かつ/または 90~99
III度高血圧	≥180	かつ/または ≥110	≥160	かつ/または ≥100
(孤立性) 収縮期高血圧	≥140	かつ <90	≥135	かつ <85

B) 高血圧症患者への治療の必要性

高血圧の持続による心血管病の発症・進展・再発による死亡や QOL の低下を抑制するために高血圧治療が勧められている¹⁾。

高血圧の治療は生活習慣の修正（第 1 段階）を 3~6 ヶ月実施し、生活習慣の修正によって降圧効果が見られない場合は降圧薬（第 2 段階）を実施する¹⁾。

C) 治療目標値（収縮期血圧/拡張期血圧）

文献 1 より

	診察室血圧	家庭内血圧
<ul style="list-style-type: none">● 75 歳未満の成人※1● 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし）● 冠動脈疾患患者● 慢性腎臓病患者（蛋白尿陽性）● 糖尿病患者● 抗血栓薬服用中	< 130/80	< 125/75
<ul style="list-style-type: none">● 75 歳以上の高齢者※2● 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価）● 慢性腎臓病患者（蛋白尿陰性）	< 140/90	< 135/85

※1

高血圧未治療；診察室血圧が 130-139/80-89mmHg の場合、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者ではおおむね 1 カ月以上の生活習慣修正で降圧しなければ、降圧薬治療を含めて、最終的に 130/80mmHg 未満を目指す。

降圧薬治療中；130-139/80-89mmHg の場合、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて、最終的に 130/80mmHg 未満を目指す。

※2

併存疾患などによって一般に降圧目標が 130/80mmHg 未満とされる場合、75 歳以上でも忍容性があれば個別に判断して 130/80mmHg を目指す。

D) 高血圧患者への主な薬物治療

機序	種類
末梢血管抵抗低下 血管平滑筋弛緩	カルシウム拮抗薬
末梢血管抵抗低下 人尿細管での Na、水の再吸収抑制	サイアザイド系（類似）利尿薬 ループ利尿薬 K 保持性利尿薬
レニン-アンジオテンシン系阻害	アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 直接レニン阻害薬
交感神経抑制	α 遮断薬 β 遮断薬 $\alpha\beta$ 遮断薬

2. フォーミュラリー

A) 検索式

CDSR (title abstract keyword) ;

高血圧 ; Hypertension "Angiotensin converting enzyme inhibitors" in Title Abstract Keyword

心不全 ; HFrEF "Angiotensin converting enzyme inhibitors" in Title Abstract Keyword

PubMed 検索単語

高血圧

1. Hypertension
2. "Angiotensin converting enzyme inhibitors"
3. meta-analysis ※

※フォーミュラリー構築開始当初は自身でのシステマティックレビューではなく、システマティックレビュー&メタ解析論文を対象に評価していたため。

心不全

1. All-cause mortality
2. Cardiovascular mortality
3. Heart failure hospitalization
4. Hyperkalemia
5. Withdrawal due to adverse event (hypotension, hyperkalemia or renal impairment).

評価対象薬剤 (五十音順)

ACEI ; イミダプリル、エナラプリル、カプトプリル、テモカプリル、ペリンドプリル、リシノプリル

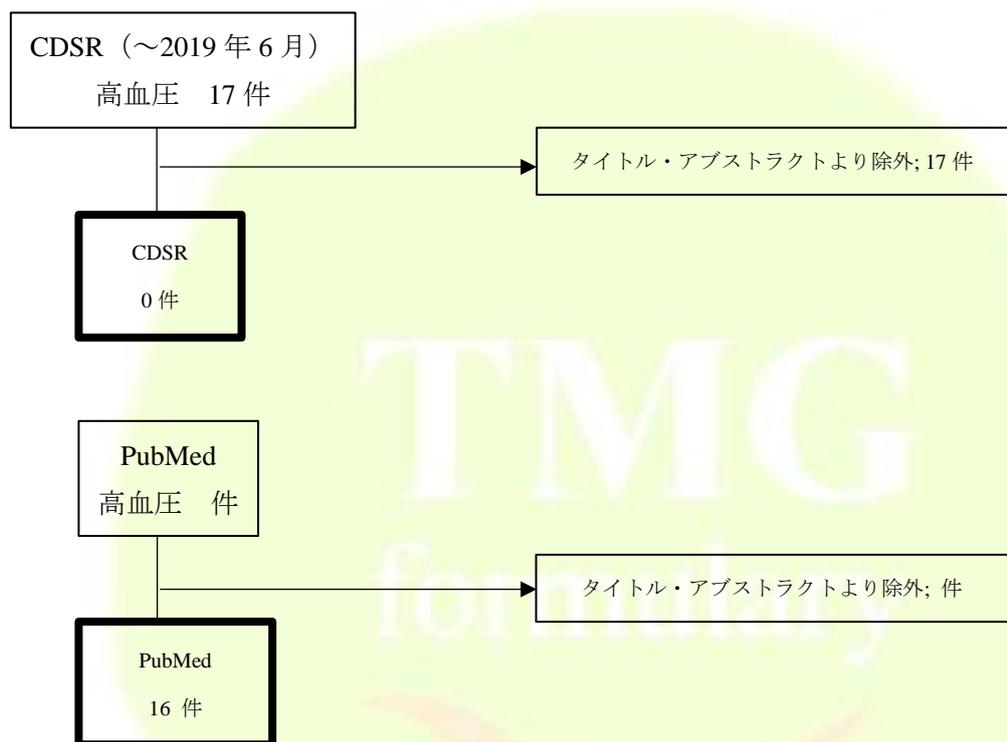
(導入予定病院の採用医薬品に限定して評価した)

ARB ; アジルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタン

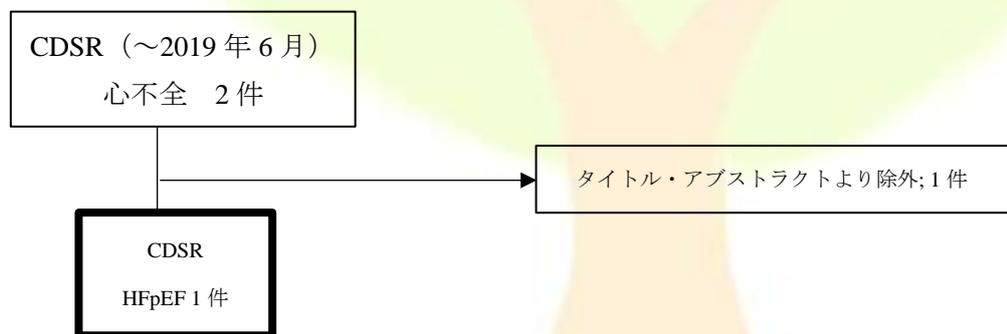
B) 検索結果 (評価論文)

検索フローチャート

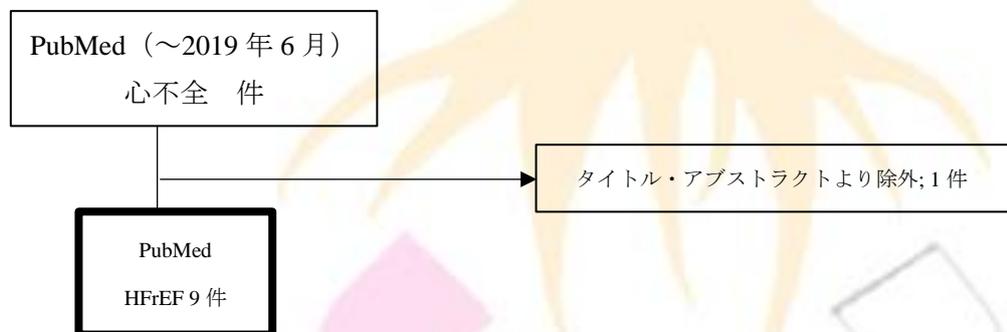
高血圧



心不全



HFpEF; 駆出率が保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction)



HFrEF; 駆出率の低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction)

※過去にレビューした論文も対象とし、今後構築手順を統一していく。

C). 評価論文の患者背景

表 HFrEF を対象に選択された各試験の患者背景要約

評価論文	デザイン	組み入れ基準	実際の投与患者	薬剤
ATLAS 1999 ²²⁾	無作為化 二重盲検 多施設 追跡 39-58 ヶ月	NYHA II~IV LVEF ≤ 30%	(低用量 : 高用量) 年齢, 歳 [†] (63.6 ± 10.3 : 63.6 ± 10.5) 性別, 女 % (21 : 20) LVEF, % [†] (23 ± 6 : 23 ± 6)	低用量群 : リシノプリル 2.5~5.0mg/日 高用量群 : リシノプリル 32.5~35mg/日
SUPPO RT 2015 ³⁾	前向き 無作為化 オープン エンドポイント ブラインド 多施設 追跡 4.4 年 (中央値)	20 歳~79 歳 高血圧 NYHA II~IV ACEI かつ/または β 遮断薬投薬にて血圧が安定	(ARB : 対照) 年齢, 歳 [†] (65.8 ± 10.4 : 65.5 ± 10.1) 性別, 女 % (25.8 : 24.8) NYHA, % II (92.6 : 93.5) III (7.4 : 6.5) LVEF, % ≤40% (19.2 : 18.8) >40 ~ <50% (17.6 : 19.9) ≥50% (63.2 : 61.3)	ARB : オルメサルタン 1 日 5~10mg で開始し, 1 日 40mg まで増量 対照 : ARB 未使用の患者
SOLVD 1991 ⁴⁵⁾	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設 多国籍 追跡平均 41.4 ヶ月	慢性心不全 EF35% 以下または既に ACEI 以外の慢性心不全に対する治療を行っている	平均 (ACEI : プラセボ) 年齢, 歳 (60.7 : 61.0) 体重, kg (79.9 : 79.6)	ACEI : エナラプリル 1 日 5mg または 10mg から開始し, 低血圧や腎機能低下がない場合に 1 日 20mg へ増量 対照 : プラセボ
CONSENSUS 1987 ⁶⁵⁾	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設	心不全 NYHA IV 心臓サイズ 600mL/m ² 以上(男), 550mL/m ² 以上(女)	(ACEI : 対照) 平均年齢, 歳 (71 : 70) 性別, 女 % (30 : 29) 平均体重, kg (66 : 69) 平均心臓サイズ, mL/m ² (875 : 853)	ACEI : エナラプリル 10mg/日、副作用なければ 40mg/日まで増量 対照 : プラセボ
Chalmers 1987 ⁷⁾	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	NYHA II~IV ジギタリスまたは利尿薬投薬中	(ACEI : 対照) 平均年齢, 歳 (56.7 : 60.3) 年齢, 幅 (18~79 : 29~79) 性別, 女 % (29 : 35) NYHA, % II (25 : 16) III (60 : 74) IV (15 : 9)	ACEI : リシノプリル 1 日 5mg~20mg 対照 : プラセボ
Fröhlich 2018 ⁸⁾	観察研究 プロペンシティスコアマッチング	心不全にて通院 HFrEF の診断 カプトプリル, エナラプリル, リシノプリル, ramipril, トランドラプリルを	(エナラプリル : リシノプリル : ramipril) 年齢, 歳 [†] (68 ± 12 : 70 ± 12 : 66 ± 13) 性別, 女 % (23.9 : 25.3 : 23.2)	薬剤投与量, 中央値 エナラプリル 20 mg/日 リシノプリル 20 mg/日 Ramipril 10 mg/日

		服用している		
REPLA CE 2001 ⁹⁾	無作為化 二重盲検 並行群間 多施設	21歳以上 NYHA II-III LVEF 40%以下	(40mg群：対照) 年齢, 歳† (65±10 : 63±10) 性別, 女 % (8 : 12) NYHA, % II (61 : 62) III (39 : 38)	試験薬：テルミサル タン 1日 10mg, 20mg, 40mg, 80mg 対照：エナラプリル 1回 10mg 1日 2回
SPICE 2000 ¹⁰⁾	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設 多国籍	慢性心不全 LVEF 35%未満	中央値 [四分位値] (試験薬：対 照) 年齢, 歳 (66[58, 74], 65[58, 73]) 性別, 女 % (34.1 : 25.3) NYHA, % II (57.0 : 47.3) III (36.3 : 49.5) IV (6.7 : 3.3)	試験薬：カンデサル タン 16mg 対象：プラセボ
ELITE II 2000 11)	無作為化 二重盲検 多施設 多国籍	慢性心不全 LVEF 40%以下	(ARB : ACEI) 年齢, 歳† (71.4±6.7 : 71.5±6.9) 性別、女% (30 : 31) NYHA, % II (52 : 52) III (43 : 43) IV (5 : 5)	試験薬：ロサルタン 1日 25mg, 50mg 対照：カプトプリル 1回 50mg 1日 3回

† : 平均±標準偏差

ACEI : アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB:アンジオテンシン受容体拮抗薬, BMI : ボディマス指数, NYHA : New York Heart Association, LVEF : 左室駆出率

HFpEF (CDSR012721 で評価対象となった論文の要約)

評価論文	デザイン	対象者	実際の投与患者	薬剤
Aronow 1998¹²⁾	無作為化 追跡期間 (中央値) 6 カ月	組み入れ NYHA II-III 異常Q波を伴う心 筋梗塞 LVEF (50%)	年齢 (歳、平均, SD): ACEI: 82, 8; 対照: 82, 7 性別 (% 男): ACEI: 27; 対照: 23 LVEF (% , 中央値, IQR): ACEI: 61, 7; 対象: 62, 6 高血圧 (%): ACEI: 73; 対照: 70	ACEI ; ベナゼプリル 40 mg/day まで 対照 ; 無治療 (併用薬剤 明記なし)
Hong Kong DHF¹³⁾	並行群間無 作為化試験 他施設 平均追跡期 間 1年	組み入れ 18 歳以上の心不 全患者 NYHA II-IV, LVEF 45%	解析対象(N): 151 (R: 45, I: 56, 対 照: 50) 年齢(歳, 平均, SD): R: 74, 6.1; I: 75, 8.5; 対照: 73, 8.4 性別(% 男性): R: 40; I: 34; 対照: 42 SBP (mmHg, 平均, SD): R: 143, 22; I: 145, 19; 対照: 145, 23 LVEF (% , 中央値, IQR): R: 65, 1; I: 66, 1; 対照: 69, 2 NYHA I (%): 0 NYHA II (%):R: 66.7; I: 67.9; 対 照: 72 NYHA III (%):R: 33.3; I: 30.4; 対 対照象: 28 NYHA IV (%): 0	ACEI ; ラミプリル (R) 2.5-10 mg/日 ARB ; イルベサルタン (I) 18.75-75 mg/日 対照 ; 通常療法 (利尿薬継続を含む)

PEP-CHF¹⁴⁾	無作為化 53 施設 平均追跡期間 26.2 か月	組み入れ 70 歳以上の慢性心不全患者	解析対象(N): 846 (ACEI 420, 対 照 426) 年齢 (歳, 中央値, IQR): ACEI: 75, 72-79; 対照:75, 72-79 性別 (% 男性): ACEI: 46; 対照: 43 SBP (mmHg, 中央値, IQR): ACEI: 138, 128-150; 対照:140, 129-150 LVEF (% ,中央値, IQR): ACEI: 65, 56-66; 対照: 64, 56-66 NYHA I/II (%):ACEI: 77; 対照: 74 NYHA III/IV (%):ACEI: 23; 対照: 26	ACEI ; ペリンドプリル 4 mg/日 対照 ; プラセボ
Zi 2003¹⁵⁾	並行群間 無作為化 追跡 6 か月	65 歳以上の心不全を有する患者	年齢 (歳, 平均, SD): ACEI 77, 7; 対照: 78, 7 性別(% 男性): ACEI: 38.9; 対照: 31.6 NYHA class I (%):ACEI: 5.5; 対 照: 0 NYHA class II (%): ACEI: 77.8; 対 照: 73.7 NYHA class III (%):ACEI: 16.7; 対照: 26.3 NYHA class IV (%): 0	ACEI: キノプリル. 5-40 mg/日 対照:プラセボ

高血圧

評価論文	デザイン	対象者	薬剤
ARCH-J¹⁶⁾	RCT 二重盲検 プラセボ 比較	組み入れ 20 歳以上の通院・入院患者 症候性慢性心不全 NYHA II-III LVEF45%以下	ARB カンデサルタン 4 mg/日 (2-4 週間)、8 mg/日 (24 週刊) 対象; プラセボ; 1 日 1 錠
ATLAS²⁾	RCT 二重盲検 多施設 追跡 39-58 か月	組み入れ NYHA II~IV LVEF ≤30% 無作為化 (N): 3793 年齢 (years, mean, SD): 低 63.6,高 63.6 性別 (% men): 低 79,高 80 LVEF (% , median, IQR): 低 79,高 80	低用量群 : リシノプ リル 2.5-5.0mg/日 高用量群 : リシノプ リル 32.5-35mg/日
BPLTTC 2008¹⁷⁾	メタ解析	(詳細は原著論文と原著での引用文献 参照) 対象論文 ・無作為化比較試験	65 歳未満対 65 歳以 上の比較 ・ACEI 対プラセボ ・ACEI 対利尿薬/β 遮断薬 ・ACEI 対 CCB ・ARB 対標準療法 等

Caldeira 2012 ¹⁸⁾	メタ解析	(詳細は原著論文と原著での引用文献参照) 対象論文 並行群間無作為化比較試験 コホート研究 ケース・コントロール研究 ACEI または ARB 投与	
CHAMP-HF ¹⁹⁾ (安全性評価論文)	前向き非ランダム化観察研究	HFrEF を有する外来患者 慢性心不全 LVEF 40%以下 心不全治療薬 (利尿薬、ACEI、ARB、ARNI、β 遮断薬、MRA、降圧薬、血管作動薬、他の心血管関連治療薬) を 1 剤以上服用 HFrEF 3,518 例 年齢 (歳) 66.4±12.6, 女性 29.2%, 白人 74.9%、平均 EF 29±8%.	ACEI/ARB; 薬剤名不明
CHARM ²⁰⁾	無作為化プラセボ対照 二重盲検 多施設 追跡期間 37.7 か月 (中央値)	18 歳以上 4 週間以上の症候性心不全 (NYHA II ~IV 度) ACEI 未服用 平均年齢 66 歳, 平均 EF38.8% 併用薬 (ARB 群, プラセボ群) ACE 阻害薬 (41.4%, 40.9%) β 遮断薬 (55.3%, 55.3%) 利尿薬 (82.8%, 82.6%) スピロノラクトン (16.9%, 16.6%) ジゴキシン (42.7%, 43.0%) Ca 拮抗薬 (20.2%, 20.4%)	ARB;カンデサルタン 4-8mg/日で開始し、32mg/日为目标に2週間間隔で倍増 対象; プラセボ β 遮断薬, 利尿薬、ジギタリス製剤、スピロノラクトン、ACEI の投与は許可
CHARM-Alternative ²¹⁾	無作為化プラセボ対照 二重盲検 多施設 追跡期間 33.7 か月 (中央値)	組み入れ EF ≤40%、かつ ACE 阻害薬の忍容性がない患者 患者背景 (ARB 群、プラセボ群) 平均年齢 (66.3 歳, 66.8 歳) 平均 EF 30% 利尿薬 (85.3%, 85.6%) β 遮断薬 (54.6%, 54.5%) スピロノラクトン (24.7%, 23.0%) ジゴキシン (44.9%, 46.2%) Ca 拮抗薬 (17.6%, 15.1%) ACE 阻害薬に忍容性がない主な理由は咳 (72%)、症候性低血圧 (13%)、腎不全 (12%)	ARB;カンデサルタン 4-8mg/日で開始し、32mg/日为目标に2週間間隔で倍増 比較対照; プラセボ β 遮断薬, 利尿薬、ジギタリス製剤、スピロノラクトン、ACEI の投与は許可
CONSENSUS ⁶⁾	RCT 二重盲検 プラセボ対照	組み入れ 心不全 NYHA IV 心臓サイズ 600ml/m ² 以上(男、標準	ACEI;エナラプリル 10mg/日 (高リスク群 (血清 Na < 130mmol/L, 血清ク

	多施設	550 未満)、550ml/m ² 以上(女、標準 500 未満) 患者背景、平均(ACEI : 対象) 年齢、歳 (71 : 70) 性別、女% (30 : 29) SBP、mmHg (118 : 121) DBP、mmHg (74 : 76)	レアチニン 150 ~ 300μmol/L, 前週の利尿薬の増量など) では、2.5mg/日より開始し漸増)、副作用なければ 20mg/日や 40mg/日へ増量 対象 ; プラセボ
INNOVATION²²⁾	RCT プラセボ比較 二重盲検 多施設	組み入れ基準 30-74 歳の 2 型糖尿病かつ糖尿病性腎症を有する日本の男女 対象 (高血圧患者) プラセボ ; テルミサルタン 20mg ; テルミサルタン 40mg 例数 (120 : 114 : 117) 年齢 (62.6 : 61.8 : 62.0) BMI (25.7±3.9 : 25.6±4.6 : 26.0±4.0) SBP (140±14.0 : 140±14.1 : 140±15.0) DBP (78±11.1 : 79±10.2 : 79±10.7) HbA1c (6.9±0.9 : 7.0±0.9 : 7.0±1.0)	ARB ; テルミサルタン 20mg から開始し、40-80mg まで増量 対象 ; プラセボ
Kitzman 2010²³⁾	並行群間 RCT 追跡 12 か月	組み入れ基準 HFpEF (症状、心不全兆候、LVEF (50%)) 性別(% 男性): ACEI: 20; 対象: 11 SBP (mmHg, 平均, SD): ACEI: 143, 17; 対象: 144, 18 脈拍(beats/min, 平均, SD): ACEI: 129, 20; 対象: 133, 16 BMI (平均, SD): ACEI: 30, 5; 対象: 30, 5 LVEF (% , 平均, SD): ACEI: 65, 8; 対象: 65, 7 NYHA class I (%): 0: NYHA class II (%): ACEI: 83; 対象: 75 NYHA class III (%): ACEI: 17; 対象: 25 NYHA class IV (%): 0	ACEI ; エナラプリル. 2.5-10 mg/日 対象 ; プラセボ
Okaishi 1999²⁴⁾ (安全性評価)	ケース・コントロール研究 1996 年 7 月から 1997 年 6 月	65 歳以上の高齢者 ACEI 単剤またはカルシウム拮抗薬単剤 致死性・非致死性肺炎 対象 (ケース : コントロール) 年齢 (81.1 ± 7.6 : 81.1 ± 7.7) 性別 (男/女) (10/45 : 40/180)	ACEI テモカプリル アラセプリル シラザプリル カプトプリル 投与量不明
ONTARGET 2008²⁵⁾	RCT 多施設 多国籍	組み入れ基準 55 歳以上で以下の疾患を有する患者 ・冠動脈疾患 ・末梢動脈疾患 ・脳血管疾患 ・糖尿病	ACEI ; ラミプリル 1 日 10mg ARB ; テルミサルタン 1 日 80mg

		患者背景 (ラミプリル: テルミサルタン) 年齢 (歳) (66.4±7.2 : 66.4±7.1) 血圧 (141.8±17.4/82.1±10.4 : 141.7±17.2/82.1±10.4) BMI (28.1±4.5 : 28.1±4.6) アジア人 (%) (13.8 : 13.7)	
PRoFESS 2008²⁶⁾	多施設 多国籍 無作為化	組み入れ ・ 50 歳以上 ・ 120 日以内に虚血性脳卒中除外 主要な出血性脳卒中、脳卒中後の重篤な機能障害、抗血小板療法の禁忌者 患者背景 (ARB : 対象) 年齢、歳 (66.1±8.6 : 66.2±8.6) SBP、mmHg (144.1±16.4 : 144.2±16.7) DBP、mmHg (83.8±10.5 : 83.8±10.6) 脈拍 (73.2±11.7 : 73.1±11.7) BMI (26.8±5.0 : 26.8±5.0) 女性 (35.7 : 36.2)	(アスピリン 25mg + ジピリダモール 200mg) または (クロピドグレル 75mg) + ARB; テルミサルタン 対象 ; プラセボ
Rakugi 2012²⁷⁾	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験 多施設 追跡 16 週間	組み入れ基準 20 歳以上 グレード I・II の本態性高血圧症 (DBP95 以上 110 未満、SBP150 以上 180 未満) 対象 (アジルサルタン : カンデサルタン) N (313 : 309) 年齢 (57.0 ± 9.69 : 56.9 ± 10.00) 性別、女性 (%) (41.2 : 36.6) BMI (25.6 ± 4.09 : 25.5 ± 3.88) 高血圧罹病歴 (年) (8.7± 7.79 : 7.9± 7.60) 基準 DBP (100.3 (± 4.26) : 100.4 (± 4.11)) 基準 SBP (160.0 (± 7.70) : 159.6 (± 7.27))	ARB ; アジルサルタン 20mg/日 (8 週間) → 40mg/日 (8 週間) ARB ; カンデサルタン 8mg/日 (8 週間) → 12mg/日 (8 週間)
SOLVD⁵⁾	無作為化 プラセボ 対象 二重盲検 多施設 多国籍 追跡 平均 41.4 か月	平均年齢 61 歳 慢性心不全を有し、EF35%以下または既に ACEI 以外の慢性心不全に対する治療を行っている患者 患者背景 (ACEI : プラセボ) 年齢 (歳) (61.0 : 60.7) 体重 (kg) (79.6 : 79.9) SBP (124.5 : 125.3) DBP (76.4 : 77.3) 脈拍 (79.9 : 80.0)	ACEI; エナラプリル 1 日 5mg (分 2) または 10mg (分 2) から開始し、低血圧や腎機能低下がない場合に 1 日 20mg (分 2) へ増量する 対象 ; プラセボ

SUPPORT ³⁾	PROBE 多施設 追跡 4.4 年 (中央値)	20 歳～79 歳 慢性心不全を有する高血圧患者 NYHA Classes II to IV ACEI かつ/またはβ遮断薬投薬にて 血圧が安定患者 患者 (ARB、対照) 年齢 (歳) (65.8 ± 10.4 : 65.5 ± 10.1) 性別 (男) % (74.2% : 75.2%) 体重、kg (63.2 ± 12.7 : 64.1 ± 12.9) BMI (24.2 ± 4.1 : 24.6 ± 4.1) NYHA II (92.6% : 93.5%) III (7.4% : 6.5%) SBP (128.7 ± 18.2 : 127.1 ± 18.0) DBP (74.8 ± 12.2 : 73.9 ± 11.7) LVEF (%) ≤40% (19.2 : 18.8) >40 <50% (17.6 : 19.9) ≥50% (63.2 : 61.3)	ARB ; オルメサルタン 1 日 5–10mg で開始し、1 日 40mg まで増量 対照 ; ARB 未使用の患者
-----------------------	-----------------------------------	--	--

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 [ACEI], アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 [ARB], アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 [ARNI], β 受容体遮断薬, ミネラルコルチコイド受容体遮断薬 [MRA]

D). 評価論文の結果

1). 有効性

全死因死亡

HFrEF

アウトカム 評価論文	事象発生者数/総数		リスク比 [95%信頼区間]
	治療薬	対照薬	
全死因死亡			
ATLAS 1999 ²⁾	リシノプリル低用量 717/1,596	リシノプリル高用量 666/1,568	HR 0.92 [0.82, 1.03]
SOLVD 1991 ⁴⁵⁾	エナラプリル 452/1,285	プラセボ 510/1,284	0.89 [0.80, 0.98]
CONSENSUS 1987 ⁶⁾	エナラプリル 50/127	プラセボ 68/126	0.73 [0.56, 0.96]
Chalmers 1987 ⁷⁾	リシノプリル 4/87	プラセボ 3/43	0.66 [0.15, 2.81]
Fröhlich 2018 ⁸⁾	エナラプリル 360/727	リシノプリル 337/643	HR 1.06 [0.92, 1.24] †
SUPPORT 2015 ³⁾	オルメサルタン 98/578	標準治療 85/568	HR 1.15 [0.86, 1.54]
REPLACE 2001 ⁹⁾	テルミサルタン 4/301	エナラプリル 2/77	0.51 [0.10, 2.74]
SPICE 2000 ¹⁰⁾	カンデサルタン 6/179	プラセボ 3/91	1.02[0.26,3.97]

† : マッチング後 HR : ハザード比

表 CDSR012721 の結果要約

試験名	RAS	対象	リスク比
Aronow 1998	3/30	4/30	0.75 [0.18, 3.07]
Hong Kong DHF	0/45	3/50	0.16 [0.01, 2.98]
PEP-CHF	56/424	53/426	1.06 [0.75, 1.51]
Zi 2003	1/36	1/38	1.06 [0.07, 16.25]

- ・ HT : 全死亡リスクの低減効果は ACEI と ARB で同程度。 ^{1),28),12),29),30),31)}
- ・ ACE 阻害剤は CKD 患者における全死亡の抑制効果あり。 ¹⁾
- ・ 他の降圧薬と RA 系阻害薬に有意差なし。 ¹⁾

心血管イベント抑制

HFrEF

アウトカム 評価論文	事象発生者数/総数		リスク比 [95%信頼区間]
	治療薬	対照薬	
心血管関連死			
ATLAS 1999 ²⁾	リシノプリル低用量 641/1,596	リシノプリル高用量 583/1,568	0.90 [0.81, 1.01]
CONSENSUS 1987 ⁶⁾	エナラプリル 44/127	プラセボ 64/126	0.68 [0.51, 0.92]
REPLACE 2001 ⁹⁾	テルミサルタン 4/301	エナラプリル 2/77	1.95 [0.36, 10.47]
ELITE II 2000 ¹¹⁾	ロサルタン 230/1,578	カプトプリル 199/1,574	1.15 [0.97, 1.38]
心血管イベント抑制			
SPICE 2000 ¹⁰⁾	カンデサルタン 5/179	プラセボ 5/91	0.51 [0.15, 1.71]
ELITE II 2000 ¹¹⁾	ロサルタン 31/1,578	カプトプリル 28/1,574	HR 1.11 [0.66, 1.85]

† : マッチング後 HR : ハザード比

表 CDSR012721 の結果要約

試験名	RAS	対象	リスク比
Hong Kong DHF	0/45	1/50	0.37 [0.02, 8.85]
PEP-CHF	38/424	40/426	0.95 [0.63, 1.46]

- HT : 心血管イベントの抑制効果は ACEI と ARB で同等^{1,28,12,29,30,31)}。
- ACE 阻害剤は冠動脈疾患の発症リスクを有意に抑制^{1,17)}。
- HFrEF において、ACE 阻害剤と ARB は同等の抑制効果¹⁾。
- RA 系阻害剤は CKD 患者の心血管イベントを抑制¹⁾。
- ARB の心、腎、脳の臓器保護作用の大部分は降圧作用自体に由来する¹⁾。

脳血管イベント抑制

- CDSR012721 では脳血管イベントの抑制に関して評価されていなかった。
- 脳血管イベントの発症で、RAS 系と他の降圧薬との間に有意差なし¹⁾。

表 CDSR012721 の結果要約

心不全による入院

試験名	RAS	対象	リスク比
追跡期間 12 か月未満			
Zi 2003	2/36	5/38	0.42 [0.09, 2.04]
追跡期間 12 か月以上			
Hong Kong DHF	5/45	6/50	0.93 [0.30, 2.83]
PEP-CHF	64/424	73/426	0.88 [0.65, 1.20]

- ・ HFrEF において ACE 阻害剤が第一選択¹⁾。
- ・ HFrEF において、ACE 阻害剤は生命予後改善と心血管イベント抑制効果^{6),5)}。
- ・ 忍容性があれば（咳嗽，血圧，Scr 値，血清 K 値）、ACE 阻害剤の増量を試みる^{2),6),5)}。
- ・ ARB の心、腎、脳の臓器保護作用の大部分は降圧作用自体に由来する¹⁾。

降圧効果

- ・ ARB の心、腎、脳の臓器保護作用の大部分は降圧作用自体に由来する¹⁾。
- ・ 用量調節により ACEI、ARB 共に同程度^{27),32),33),34)}。

QOL (QOL スコア ; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ))

表 CDSR012721 の結果要約

試験名	RAS	対象	リスク比
Hong Kong DHF	45	50	0.50 [-3.24, 4.24]
Kitzman 2010	25	34	-6.00 [-17.88, 5.88]

2). 安全性

重篤な有害事象			
副作用が原因による脱落			
Hong Kong DHF	5/45	1/50	5.56 [0.67, 45.77]
PEP-CHF	9/424	4/426	2.26 [0.70, 7.28]
Zi 2003	0/36	4/38	0.12 [0.01, 2.10]

腎障害

アウトカム 評価論文	事象発生者数/総数		リスク比 [95%信頼区間]
	治療薬	対照薬	
腎障害			
SUPPORT 2015 ³⁾	オルメサルタン併用 22/170	ACEI 10/148	HR 2.08 [0.98, 4.40]

HR : ;ハザード比

- ・急性腎障害の発症で、他の降圧薬との間に有意差なし¹⁾。
- ・微量アルブミン尿以上の腎機能障害には RA 系阻害薬が有用¹⁾。
- ・CKD と糖尿病性腎臓病 (DKD) の末期腎不全への進行抑制あり¹⁾。
- ・心不全患者(NYHAII-IV)において、3 剤併用 (ACEI と β -blocker と ARB) は総死亡を増加し、腎機能を悪化させる^{1),3)}。

空咳

- ・誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者に、ACE 阻害薬を第一選択薬とする^{1),24)}。
- ・ACE 阻害剤は脳卒中後のアジア人患者に対し肺炎リスクを低下^{34),37)}。

3) 不足情報

本フォーミュラリーは高血圧症と慢性心不全患者を対象としているため、特殊な条件下の高血圧症、慢性心不全患者、また急性心不全患者への有効性・安全性の評価は行っていない。また、小児や透析患者への投与の有効性・安全性に関しても評価していない。

次の患者は本フォーミュラリーの対象外となる。

- 妊婦・授乳婦等の添付文書上投与禁忌となる患者
- 小児 (評価対象としていない)
- アクセプリル、キナプリル、シラザプリル、デラプリル、トランドプリル、ベナゼプリル服用中の患者 (評価対象薬剤としていない。随時更新予定)

適応

ACE 阻害薬	
イミダプリル	高血圧症、腎実質性高血圧症 (先発のみ) 1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
エナラプリル	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧 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)
カプトプリル	本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
テモカプリル	高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
ペリンドプリル	高血圧症 1.高血圧症
リシノプリル	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)
ARB	
アジルサルタン	高血圧症
イルベサルタン	高血圧症
オルメサルタン	高血圧症 1.高血圧症
カンデサルタン	2.腎実質性高血圧症 3.下記の状態で、ACEI の投与が適切でない場合 慢性心不全(軽症～中等症)
テルミサルタン	高血圧症
バルサルタン	高血圧症 1.高血圧症
ロサルタン	2.高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

本資料は[クリエイティブ・コモンズ 表示 - 非営利 - 改変禁止 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)の下に提供されています。 This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



投与スケジュール（成人、経口投与）

高血圧

ACE 阻害薬

イミダプリル	5～10mg を 1 日 1 回
エナラプリル	5～10mg を 1 日 1 回
カプトプリル	1 日 37.5～75mg を 3 回に分割（最大 150mg まで）
テモカプリル	1 日 1 回 2～4mg
ペリンドプリル	2～4mg 1 日 1 回（1 日最大量は 8mg）
リシノプリル	10～20mg を 1 日 1 回

ARB

アジルサルタン	20mg を 1 日 1 回（1 日最大投与量は 40mg）
イルベサルタン	50～100mg を 1 日 1 回（1 日最大投与量は 200mg まで）
オルメサルタン	10～20mg を 1 日 1 回（1 日最大投与量は 40mg まで）
カンデサルタン	1. 高血圧症 1 日 1 回 4～12mg 2. 腎実質性高血圧症 1 日 1 回 2～8mg
テルミサルタン	40mg を 1 日 1 回 最大 80mg
バルサルタン	40～80mg を 1 日 1 回 最大 1 日 160mg
ロサルタン	25～50mg を 1 日 1 回 最大 100mg

慢性心不全

ACE 阻害薬

エナラプリル	ジギタリス製剤、利尿剤等と併用 5～10mg を 1 日 1 回
リシノプリル	ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤と併用 5～10mg を 1 日 1 回

ARB

カンデサルタン	ACEI の投与が適切でない場合 原則として、ACEI 以外による基礎治療は継続し、 1 日 1 回 4mg（最大 8mg）
---------	---

糖尿病性腎症

イミダプリル	5mg を 1 日 1 回（1 型糖尿病患者に限る）
ロサルタン	50mg を 1 日 1 回 最大 1 日 100mg

薬価；同等量評価参照

E) その他の評価項目

慢性心不全患者へ RAS 阻害薬を開始する際、まず ACEI を投与し、咳嗽や血管浮腫などの副作用により忍容性がない場合に ARB を用いることが推奨されている^{1,38,39)}。配合剤についても検討したが、本調査で推奨となる ACEI+Ca 拮抗薬は、わが国では上市されていないことから、配合剤は対象外とした。

心血管イベントと全死亡リスクの低減効果は ACEI と ARB で同等だった¹⁾。また、ACEI は冠動脈疾患の発症リスクを有意に抑制し、ACEI/ARB は CKD 患者の心血管イベントを抑制することが示されている⁴⁰⁾。総死亡率 (RR: 0.98 [95%CI: 0.88 to 1.10])、心血管イベント全体 (RR: 1.07 [95%CI: 0.96 to 1.19])、心血管死亡率 (RR: 0.98 [95%CI: 0.85 to 1.13]) であり、ACEI と ARB の間に差は認めなかった⁴¹⁾。

HFpEF については有効な治療薬はほとんど確立されておらず、確実なエビデンスもないことから¹⁾、今後の検討を要する。HFpEF 患者を対象とした場合には CDSR²⁴⁾ を用いて 6 報を抽出しました。心血管イベントの抑制効果は ACEI、ARB とともに同程度であると評価しました²⁴⁾。ACEI /ARB は臨床イベント発生抑制を目指して忍容性のある中でできるだけ増量します¹⁾。

F) 同等量設定

PubMed にて対象となる 5 論文を抽出し^{8,32,33,35,34)}、同等量を設定した。エナラプリル 10mg とリシノプリル 10mg を同等量として設定した比較試験では、全死因死亡率に有意な関連はなかった (HR: 0.97 [95%CI: 0.74 to 1.26])。この時の HR の上限と下限が 1 ± 0.3 の範囲を超えていないため、同等量として相違ないと判断した⁸⁾。また、テルミサルタン 1 日 40mg とエナラプリル 1 日 10mg を同等量と設定した非劣性比較試験において、糸球体濾過率のベースラインから 5 年後の変化の差は、それぞれ -17.9 ml /分/1.73 m² と -14.9 ml /分/1.73 m² で、群間差は -3.0 [95%CI: -7.6 to 1.6] ml /分/1.73 m² だった³²⁾。95%CI の下限である -7.6 ml /分/1.73 m² は、事前に設定された差 -10.0 ml /分/1.73 m² より大きく、テルミサルタンとエナラプリルに非劣性が認められたため、同等量として相違ないと判断した³²⁾。テルミサルタン 1 日 40mg とオルメサルタン 1 日 20mg を同等量と設定した比較試験では、収縮期血圧 (SBP) のベースライン時からの平均変化差はそれぞれ、-13.98 [95%CI: -16.64 to -11.23] mm Hg、-10.88 [95%CI: -15.63 to -6.05] mm Hg だった¹⁶⁾。両群の平均値の差が臨床的に許容できる SBP: 5 mm Hg 以内であることから、同等量として相違ないと判断した³³⁾。BPLTTC³⁵⁾の結果を基に定められた既報¹⁹⁾の用量設定とは異なり、各試験の対应用量比較を基に作成した同等量設定としている。高齢者への安全面を優先した同等量換算とする場合は、一ランク下の用量設定へ変更し、血圧の変動の様子をみながら用量を調整する必要がある。

同程度効果範囲

Barnett 2004²³⁾、BPLTTC 2007²⁴⁾、Fröhlich 2018²⁵⁾、Nixon 2009²⁶⁾、Suzuki 2006²⁷⁾、Wei 2011²⁸⁾

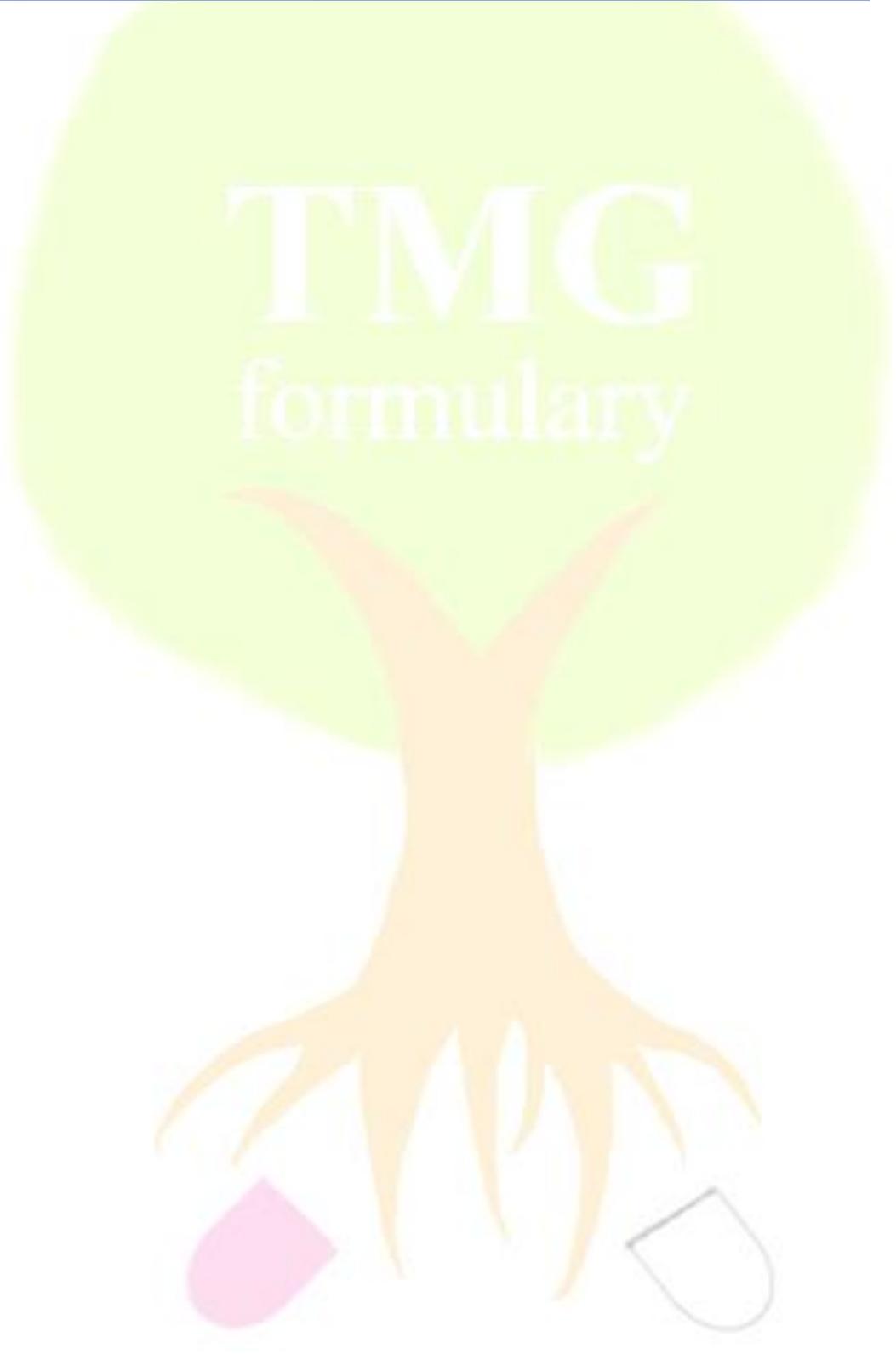
表 同等量設定に用いた論文要約

試験名	デザイン	患者背景	投薬
Barnett 2004³²⁾	前向き 無作為化 二重盲検 他施設 追跡 5 年	組み入れ 35-80 歳のアジア人・白人 2 型糖尿病の食事療法 + 1 年以上の 血糖降下薬服用 無作為化 (N): 250 解析対象 (N): 250 (ARB 120, ACEI 130) 年齢 (years, mean, SD): ARB 61.2±8.5, ACEI 60.0±9.1 性別 (% men): 低 72.5, 高 73.1 BMI ARB 30.8±4.4 ACEI 30.6±5.1 高血圧罹病期間 (年、中央値、範 囲) ARB 8.0 (0-34)、ACEI 5.5 (0-49) 糖尿病罹病期間 (年、中央値、範 囲) ARB 8.0 (0-25)、ACEI 8.0 (0-37)	ARB テルミサルタン 80mg/日 ACEI エナラプリル 20mg/日 (日本適 応外)
BPLTTC 2007³⁵⁾	メタ解析	ACE 阻害薬 17 試験(N) : 101,626 例 ARB 9 試験(N) : 45,212 例 平均年齢 ACEI 65, ARB 67 性別、男性 (%) ; ACEI 61 ARB 58 ACEI vs ARB 3 試験 (N) : 18,447 例 平均年齢 67 歳, 男性 70% (詳細は原著論文と原著での引用文 献参照)	ACEI 対 ARB
Fröhlich 2018⁸⁾	観察研究 (European heart failure)	組み入れ 心不全にて通院 HFrEF の診断	薬剤投与量、中央 値 (範囲) エナラプリル

	<p>databases を使用) PSM マッ チング</p>	<p>カプトプリル・エナラプリル、リシ ノプリル、ラミプリル、trandolapril を 服用している。</p> <p>エナラプリル (n=727) : リシノプリ ル(n=643) : ラミプリル(n=3353)</p> <p>年齢、歳 (68±12、70±12、66±13) 男性、n(%)553 (76.1)、480 (74.7)、2576 (76.8)) BMI, kg/m2 (27.2±5.2、26.9±5.0、 27.0±5.1)</p> <table border="1" data-bbox="491 678 992 1323"> <thead> <tr> <th colspan="4">NYHA,n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>76 (10.6)</td> <td>77 (12.2)</td> <td>670 (20.2)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>393 (54.7)</td> <td>329 (52.2)</td> <td>1747 (52.7)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>245 (34.1)</td> <td>214 (34.0)</td> <td>873 (26.4)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>4 (0.6)</td> <td>10 (1.6)</td> <td>23 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>LVEF , %</td> <td>29±9</td> <td>30±9</td> <td>30±8</td> </tr> </tbody> </table>	NYHA,n(%)				I	76 (10.6)	77 (12.2)	670 (20.2)	II	393 (54.7)	329 (52.2)	1747 (52.7)	III	245 (34.1)	214 (34.0)	873 (26.4)	IV	4 (0.6)	10 (1.6)	23 (0.7)	LVEF , %	29±9	30±9	30±8	<p>20 (10–20) mg/日</p> <p>リシノプリル 20 (10–20) mg/日</p> <p>ラミプリル 10 (5–10) mg/日</p>
NYHA,n(%)																											
I	76 (10.6)	77 (12.2)	670 (20.2)																								
II	393 (54.7)	329 (52.2)	1747 (52.7)																								
III	245 (34.1)	214 (34.0)	873 (26.4)																								
IV	4 (0.6)	10 (1.6)	23 (0.7)																								
LVEF , %	29±9	30±9	30±8																								
<p>Nixon 2009³³⁾</p>	<p>メタ解析</p>	<p>前向き二重盲検無作為化試験 少なくとも一つの ARB 単剤群を含 む 一般的な高血圧母集団である (18 歳 以上、軽度・中程度の高血圧症と診 断、DBP90-115 mmHg) (詳細は原著論文と原著での引用文 献参照)</p>	<p>同等量設定 カンデサルタン (C) イルベサルタン(I) ロサルタン(L) オルメサルタン(O) テルミサルタン(T) バルサルタン(V)</p> <table border="1" data-bbox="1029 1579 1268 1758"> <tbody> <tr> <td>C</td> <td>8</td> <td>16</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>-</td> <td>150</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>L</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>10</td> <td>20</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>T</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>80</td> <td>160</td> <td>320</td> </tr> </tbody> </table>	C	8	16	32	I	-	150	300	L	50	100	-	O	10	20	40	T	-	40	80	V	80	160	320
C	8	16	32																								
I	-	150	300																								
L	50	100	-																								
O	10	20	40																								
T	-	40	80																								
V	80	160	320																								
<p>Suzuki 2006³⁶⁾</p>	<p>RCT</p>	<p>急性心筋梗塞初発の 20-80 歳 発症 24 時間以内の PCI 施行者 除外 新原生ショック</p>	<p>ARB;カンデサル タン 1 日 2–4mg ～開始</p>																								



		弁膜症 臨床的に重要な血管疾患、肝障害 SBP100mmHg 未満 Scr 2.5mg/dL	
--	--	---	--



同等量設定と1日薬価(2019年度版)；五十音順

医薬品名	適応	上段；同等量換算表 (mg) [下段]；1日最低薬価 (円)				
		[腎機能]低下時 [高齢者]導入時	通常用量			最大
ACEI						
イミダプリル	高血圧症	/	2.5	5	10	/
	(1型)糖尿病性腎症	/	[12.2]	[22.5]	[45.0]	/
エナラプリル	高血圧症	/	2.5	5	10	/
	慢性心不全	/	[10.1]	[10.1]	[13.2]	/
カプトプリル	高血圧症	/	/	37.5	75	150
		/		[11.6]	[17.7]	[35.4]
テモカプリル	高血圧症	/	1	2	4	/
		/	[12.9]	[25.7]	[51.8]	/
ペリンドプリル	高血圧症	/	/	2	4	8
		/		[26.5]	[46.4]	[92.8]
リシノプリル	高血圧症	/	5	10	20	/
	慢性心不全	2.5	[10.2]	[10.7]	[17.6]	/
		[5.1]				
ARB						
アジルサルタン	高血圧症	/	/	10	20	40
		/		[93.8]	[140.2]	[210.2]
イルベサルタン	高血圧症	/	/	50	100	200
		/		[20.8]	[40.7]	[41.9]
オルメサルタン	高血圧症	/	5	10	20	40
		/	[10.1]	[12.6]	[23.8]	[35.7]
カンデサルタン	高血圧症	/	/	4	8	12
	慢性心不全	/	2	[11.9]	[23.1]	/
	腎実質性高血圧症	/	[10.1]			
テルミサルタン	高血圧症	/	/	20	40	80
		/		[10.1]	[17.9]	[26.3]
バルサルタン	高血圧症	/	20	40	80	160
		/	[10.1]	[11.8]	[21.6]	[37.6]
ロサルタン	高血圧症	/	/	25	50	100
	(2型)糖尿病性腎症	/	/	[14.3]	[26.3]	[41.3]

G) 優先順位付け

ACEI と ARB 間の臨床的な有効性・安全性の大きな差は認められなかった。ACEI に関してはエナラプリルとリシノプリルは全死因死亡や心血管関連イベント抑制効果が示されて



いた。エナラプリル・リシノプリルとテルミサルタンは薬価が同額だが、ARB よりも ACEI の使用が推奨されているため^{1),38),39)}、エナラプリルとリシノプリルを優先的使用とした。

有効性

全死亡リスクの低減効果、心血管イベントの抑制効果は ACEI と ARB で同程度であった。

外挿性

ACEI と ARB で同程度であった。

薬価

同等量評価参照

3. 薬物治療管理

A) フォローアップ・モニタリング項目

過度の減塩や脱水（下痢・発熱・摂食量低下）によって降圧薬の反応が増強する可能性がある。また、入退院など生活環境の変化に伴う血圧変動にも留意して家庭での血圧測定の推進や指導を行い、バイタルサインの変動時には投与量、投与回数を適宜調節する必要がある。

B) 薬物動態情報

作成中

4. その他

併存疾患によっては、投与量設定が異なる場合がある。さらなる詳細は以下の文献や他の成書を参考すること。

5. まとめ

全死亡リスクの低減効果、心血管イベントの抑制効果は ACEI と ARB で同程度であった。まずは ACEI を推奨し、ACEI に忍容性のない患者に対しては ARB を推奨していく。ACEI の中ではエナラプリルまたはリシノプリルを推奨していく。ARB の中ではテルミサルタンを推奨していく。

6. 参考文献

1. ライフサイエンス出版、日本高血圧学会、*高血圧治療ガイドライン2019*.
2. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. *Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure.*; 1999.
<http://www.circulationaha.org>
3. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: The supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J*. 2015;36(15):915-923. doi:10.1093/eurheartj/ehu504
4. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at NYU WASHINGTON SQUARE CAMPUS on June 23, 2015. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1991;325(No 20):1412 to 1417.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=1713648%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=21279734>
5. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi:10.1056/NEJM199108013250501
6. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
7. Chalmers JP, West MJ, Cyran J et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicentre study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;9(3):S89-S97.
8. Fröhlich H, Henning F, Täger T, et al. Comparative effectiveness of enalapril, lisinopril, and ramipril in the treatment of patients with chronic heart failure: A propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(2):82-92. doi:10.1093/ehjcvp/pvx013
9. Dunselman PHJM. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure - The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) invest. *Int J Cardiol*. 2001;77(2-3):131-138. doi:10.1016/S0167-5273(00)00426-5
10. Granger CB, Ertl G, Kuch J, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin- converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 2000;139(4):609-617.
doi:10.1016/S0002-8703(00)90037-1
11. Pitt B, Poole-wilson PA, Segal R, et al. ELITE II - Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. *Lancet*. 2000;355:1582-1587.
12. Aronow WS, Mercado AD ES. Effect of benazepril on complex ventricular arrhythmias in older patients with congestive heart failure, prior myocardial infarction, and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1998;81(11):1368-1370.
13. Yip GWK, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-580. doi:10.1136/hrt.2007.117978
14. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic

本資料は [クリエイティブ・コモンズ 表示 - 非営利 - 改変禁止 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) の下に提供されています。 This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



- heart failure: A report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):487-494. doi:10.1093/eurjhf/hfs049
15. Zi M, Carmichael N LM. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(2):133-139.
 16. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):669-677. doi:10.1016/s1388-9842(03)00162-4
 17. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: Meta-analysis of randomised trials. *Bmj.* 2008;336(7653):1121-1123. doi:10.1136/bmj.39548.738368.BE
 18. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345(7868):1-20. doi:10.1136/bmj.e4260
 19. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-366. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070
 20. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-766. doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14282-1
 21. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-776. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
 22. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATI). *Hypertens Res.* 2008;31(4):657-664. doi:10.1291/hypres.31.657
 23. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail.* 2010;3(4):477-485. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.898916.A
 24. Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens.* 1999;12(8 Pt 1):778-783. doi:10.1016/s0895-7061(99)00035-7
 25. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317
 26. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1225-1237. doi:10.1056/NEJMoa0804593
 27. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552-558. doi:10.1038/hr.2012.8
 28. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(6). doi:10.1002/14651858.CD012721.pub2
 29. Yip GWK, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics,



- irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-580. doi:10.1136/hrt.2007.117978
30. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: A report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):487-494. doi:10.1093/eurjhf/hfs049
31. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc drugs Ther*. 2003;17(2):133-139. doi:10.1023/a:1025387702212
32. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-1961. doi:10.1056/NEJMoa042274
33. Nixon RM, Müller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: A meta-analytical approach. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):766-775. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02028.x
34. Wei F, Jia XJ, Yu SQ, et al. Candesartan versus imidapril in hypertension: A randomised study to assess effects of anti-AT1 receptor autoantibodies. *Heart*. 2011;97(6):479-484. doi:10.1136/hrt.2009.192104
35. Agodoa L, Anderson C, Asseibergs F, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007;25(5):951-958. doi:10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4
36. Suzuki H, Kusuyama T, Omori Y, et al. Inhibitory effect of candesartan cilexetil on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int Heart J*. 2006;47(5):715-725. doi:10.1536/ihj.47.715
37. Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther*. 2012;29(10):900-912. doi:10.1007/s12325-012-0049-1
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Ame. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025
40. Onodera H, Matsunaga T, Tamura Y, et al. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150(4):689.e11-689.e16. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.038
41. Eck L, Bs H, Jm W. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Libr*. 2014;(8):1-49. doi:10.1002/14651858.CD009096.pub2.www.cochranelibrary.com

元の引用番号

1. ライフサイエンス出版、日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン 2019、2019年4月
2. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 28;6:CD012721. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, CD00506
3. Aronow WS, Mercado AD, Epstein S. Effect of benazepril on complex ventricular arrhythmias in older patients with congestive heart failure, prior myocardial infarction, and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 1;81(11):1368-70. PubMed PMID: 9631980.
4. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, Yip T, Lau ST, Lau CP, Tang MO, Yu CM, Sanderson JE. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2008 May;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978. Epub 2008 Jan 20. PubMed PMID: 18208835.
5. Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2012 May;14(5):487-94. doi: 10.1093/eurjhf/hfs049. Epub 2012 Apr 14. PubMed PMID: 22505395.
6. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Mar;17(2):133-9. PubMed PMID: 12975595.
7. Matsumori A; Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct;5(5):669-77. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2004 Jun;6(4):523. PubMed PMID: 14607207.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999 Dec 7;100(23):2312-8. PubMed PMID: 10587334.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1121-3. doi: 10.1136/bmj.39548.738368.BE. Epub 2008 May 14. Review. PubMed PMID: 18480116; PubMed Central PMCID: PMC2386598.
10. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jul 11;345:e4260. doi: 10.1136/bmj.e4260. Review. PubMed PMID: 22786934; PubMed Central PMCID: PMC3394697.
11. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 24;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070. PubMed PMID: 30025570.
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM



Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):759-66. Erratum in: *Lancet*. 2009 Nov 21-2009 Nov 27;(9703):1744. PubMed PMID: 13678868.

13. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772-6. PubMed PMID: 13678870.
14. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35. PubMed PMID: 2883575.
15. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res*. 2008 Apr;31(4):657-64. doi: 10.1291/hypres.31.657. PubMed PMID: 18633177.
16. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, Little WC. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail*. 2010 Jul;3(4):477-85. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.898916. Epub 2010 Jun 1. PubMed PMID: 20516425; PubMed Central PMCID: PMC2944779.
17. Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, Ogihara T. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens*. 1999 Aug;12(8 Pt 1):778-83. PubMed PMID: 10480470.
18. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317. Epub 2008 Mar 31. PubMed PMID: 18378520.
19. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1225-37. doi: 10.1056/NEJMoa0804593. Epub 2008 Aug 27. PubMed PMID: 18753639; PubMed Central PMCID: PMC2714258.
20. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res*. 2012 May;35(5):552-8. doi: 10.1038/hr.2012.8. Epub 2012 Jan 26. PubMed PMID: 22278628; PubMed Central PMCID: PMC3348575.
21. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302. PubMed PMID: 2057034.
22. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H; SUPPORT Trial Investigators; SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan



- in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):915-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehu504. Epub 2015 Jan 30. PubMed PMID: 25637937; PubMed Central PMCID: PMC4466154.
23. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1952-61. Epub 2004 Oct 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1731. PubMed PMID: 15516696.
24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007 May;25(5):951-8. Erratum in: *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1524. PubMed PMID: 17414657.
25. Fröhlich H, Henning F, Täger T, Schellberg D, Grundtvig M, Goode K, Corletto A, Kazmi S, Hole T, Katus HA, Atar D, Cleland JGF, Agewall S, Frankenstein L, Clark AL. Comparative effectiveness of enalapril, lisinopril, and ramipril in the treatment of patients with chronic heart failure: a propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018 Apr 1;4(2):82-92. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx013. PubMed PMID: 28475676.
26. Nixon RM, Müller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract*. 2009 May;63(5):766-75. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02028.x. Review. PubMed PMID: 19392925; PubMed Central PMCID: PMC2779985.
27. Suzuki H, Kusuyama T, Omori Y, Soda T, Tsunoda F, Sato T, Shoji M, Iso Y, Kondo T, Koba S, Geshi E, Katagiri T. Inhibitory effect of candesartan cilexetil on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int Heart J*. 2006 Sep;47(5):715-25. PubMed PMID: 17106142.
28. Wei F, Jia XJ, Yu SQ, Gu Y, Wang L, Guo XM, Wang M, Zhu F, Cheng X, Wei YM, Zhou ZH, Fu M, Liao YH; SOT-AT1 Study Group. Candesartan versus imidapril in hypertension: a randomised study to assess effects of anti-AT1 receptor autoantibodies. *Heart*. 2011 Mar;97(6):479-84. doi: 10.1136/hrt.2009.192104. Epub 2011 Feb 4. PubMed PMID: 21296780.
29. Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther*. 2012 Oct;29(10):900-12. doi: 10.1007/s12325-012-0049-1. Epub 2012 Sep 14. PubMed PMID: 22983755.
- 30.