

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

長時間作用型 ARB

日本薬局方 イルベサルタン錠

アバプロ錠[®]50mg
アバプロ錠[®]100mg
アバプロ錠[®]200mg
AVAPRO[®] Tablets

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------|------------|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | | |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること | | |
| 規格・含量 | アバプロ錠50mg：1錠中日局イルベサルタン 50mg アバプロ錠100mg：1錠中日局イルベサルタン 100mg アバプロ錠200mg：1錠中日局イルベサルタン 200mg | | |
| 一般名 | 和名：イルベサルタン 洋名：Irbesartan | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | | 錠50mg、錠100mg | 錠200mg |
| | 製造販売承認年月日 | 2008年4月16日 | 2013年3月19日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2008年6月13日 | 2013年5月31日 |
| | 販売開始年月日 | 2008年7月1日 | 2013年6月12日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：SANOFI | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp | | |

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | |
|----------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 |
| 6. RMP の概要 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 |
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 |
| 4. 力価 | 6 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 |
| 9. 溶出性 | 6 |
| 10. 容器・包装 | 7 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7 |
| 12. その他 | 7 |
| V. 治療に関する項目 | 8 |
| 1. 効能又は効果 | 8 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 |
| 3. 用法及び用量 | 8 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 |
| 5. 臨床成績 | 8 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 14 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 |
| 2. 薬理作用 | 14 |

| | |
|--|-----------|
| VII. 薬物動態に関する項目 | 27 |
| 1. 血中濃度の推移 | 27 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 29 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 29 |
| 4. 吸収 | 29 |
| 5. 分布 | 30 |
| 6. 代謝 | 31 |
| 7. 排泄 | 34 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 35 |
| 9. 透析等による除去率 | 35 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 35 |
| 11. その他 | 41 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 42 |
| 1. 警告内容とその理由 | 42 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 42 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 42 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 42 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 42 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 42 |
| 7. 相互作用 | 45 |
| 8. 副作用 | 47 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 54 |
| 10. 過量投与 | 54 |
| 11. 適用上の注意 | 54 |
| 12. その他の注意 | 54 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 55 |
| 1. 薬理試験 | 55 |
| 2. 毒性試験 | 56 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 61 |
| 1. 規制区分 | 61 |
| 2. 有効期間 | 61 |
| 3. 包装状態での貯法 | 61 |
| 4. 取扱い上の注意 | 61 |
| 5. 患者向け資材 | 61 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 61 |
| 7. 国際誕生年月日 | 61 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 61 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 61 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 61 |
| 11. 再審査期間 | 61 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 61 |
| 13. 各種コード | 62 |
| 14. 保険給付上の注意 | 62 |
| XI. 文献 | 63 |
| 1. 引用文献 | 63 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 2. その他の参考文献 | 64 |
| XII. 参考資料 | 65 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 65 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 66 |
| XIII. 備考 | 67 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 67 |
| 2. その他の関連資料 | 67 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アバプロ[®]錠（一般名：イルベサルタン）は、フランス SANOFI 社において、アンジオテンシン II（A II）受容体のうち A II タイプ 1 受容体（AT₁受容体）を選択的に遮断する、薬理活性の高い経口投与可能な A II 受容体拮抗薬（ARB）として見出された化合物である。海外では 1990 年以降、SANOFI 社において高血圧治療薬として開発が進められ、第 II 相試験以降、米国 Bristol-Myers Squibb 社との共同開発となり、1997 年 8 月よりヨーロッパ各国及び米国において承認されている。また、ヨーロッパ各国においては 2002 年 6 月に、米国においては 2002 年 9 月に糖尿病性腎症（2 型糖尿病を合併する高血圧症における腎症）の適応が承認されている。

国内では、非臨床試験、海外臨床試験を参考に、軽・中等症本態性高血圧症、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症等を対象とした臨床試験を実施し、高血圧症に対する有効性と安全性が評価された。また、プラセボ対照 ABPM（携帯型自動血圧計）試験では 24 時間にわたる持続的な降圧効果が確認された。上記試験成績に基づいて、2008 年 4 月に高血圧症の効能・効果で承認された。

また、2013 年 3 月に服薬アドヒアランスの向上を目的としたアバプロ[®]錠 200mg が承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)24 時間降圧効果が持続する長時間作用型 ARB である。

（「V-5-(4)-1 有効性検証試験」の項参照）

(2)血中半減期は 10.1～15.2 時間である。

（「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(3)軽症から重症の高血圧症にすぐれた降圧効果が認められた。

（「V-5-(5)患者・病態別試験」及び「V-5-(4)-1 有効性検証試験」の項参照）

(4)重大な副作用として、血管浮腫、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、腎不全、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症があらわれることがある。

（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アバプロ[®]錠 50mg
アバプロ[®]錠 100mg
アバプロ[®]錠 200mg

(2) 洋名

Avapro[®] Tablets

(3) 名称の由来

米国の販売名に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イルベサルタン（JAN）

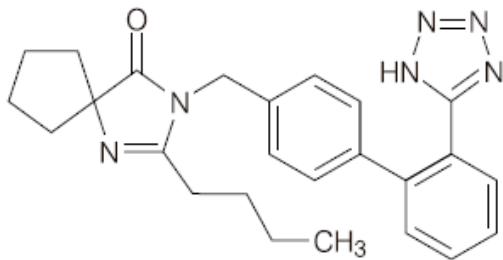
(2) 洋名（命名法）

Irbesartan（JAN、INN）

(3) ステム

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₂₈N₆O
分子量：428.53

5. 化学名（命名法）又は本質

2-Butyl-3-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}methyl}-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：SR47436

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20±5℃)

| 溶媒 | 溶質 1g を溶かすに要する溶媒量 | 日本薬局方による溶解性の用語 |
|-------------|--------------------|----------------|
| 酢酸(100) | 1mL 以上 10mL 未満 | 溶けやすい |
| メタノール | 30mL 以上 100mL 未満 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 100mL 以上 1000mL 未満 | 溶けにくい |
| 水 | 10000mL 以上 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：182.4～184.6℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=3.3～3.9 [キャパシティーファクター法]

pKa₂=4.2～4.8 [電位差滴定法]

(6) 分配係数

約 10.1 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分

表Ⅲ－2 有効成分の安定性

(苛酷試験は1ロット、曝光試験、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績)

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 | |
|--------|-----------|----------------------|--------------------|------------|------|
| 苛酷試験 | 加温 | 80℃ | シャーレ、開放 | 30日 | 変化なし |
| | 加湿 | 25℃、80%RH | シャーレ、開放 | 30日 | 変化なし |
| | 加温 加湿 | 80℃、80%RH | シャーレ、開放 | 30日 | 変化なし |
| | 曝光 | 25℃、D65 ランプ | シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム | 120万 lx・hr | 変化なし |
| 長期保存試験 | 25℃、60%RH | 二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム | 60ヵ月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | 二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム | 12ヵ月 | 変化なし | |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「イルベサルタン」による。

定量法

日局「イルベサルタン」による。

IV. 製剤に関する項目



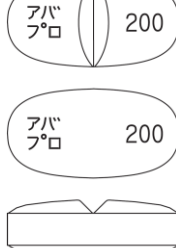
1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 外観・性状

| 販売名 | アバプロ錠 50mg | アバプロ錠 100mg | アバプロ錠 200mg |
|---------|---|---|---|
| 色・剤形 | 白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠 | | |
| 外形 |  |  |  |
| 長径 (mm) | 約 8.6 | 約 11.1 | 約 14.1 |
| 短径 (mm) | 約 4.5 | 約 5.8 | 約 7.4 |
| 厚さ (mm) | 約 3.3 | 約 3.9 | 約 5.0 |
| 重さ (mg) | 約 102 | 約 204 | 約 406 |

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-2 添加剤

| 販売名 | アバプロ錠 50mg | アバプロ錠 100mg | アバプロ錠 200mg |
|------|---|-----------------------|-----------------------|
| 有効成分 | 1錠中日局イルベサルタン 50mg | 1錠中日局イルベサルタン 100mg | 1錠中日局イルベサルタン 200mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク | | |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

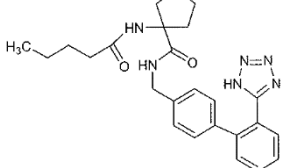
該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-3 混入する可能性のある類縁物質

| 類縁物質 | | 構造式 |
|-------|---------|--|
| 分解生成物 | SR49498 |  |

(承認審査資料)

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：含量、性状、確認試験、製剤均一性、溶出性

表IV-4 製剤の安定性

(苛酷試験は1ロット、長期保存試験及び加速試験は3ロットの成績)

| 試験区分 | | 保存条件 | 保存形態 | 錠剤 | 保存期間 | 試験結果 | |
|--------|---------------------|-----------------|-------------------|---------|-------------|------|------|
| 苛酷試験 | 曝光 | 25°C D65 ランプ | 無包装 (シャーレ、蓋なし) | 50mg 錠 | 120 万 lx・hr | 変化なし | |
| | | | | 100mg 錠 | | | |
| | | | | 200mg 錠 | | | |
| 長期保存試験 | 25°C 60%RH 遮光 | PTP+紙箱 | ポリエチレン瓶 +紙箱 | 50mg 錠 | 36 カ月 | 変化なし | |
| | | | | 100mg 錠 | | | |
| | | | | 200mg 錠 | | | |
| | | PTP+紙箱 | ポリエチレン瓶 +紙箱 | 50mg 錠 | | 6 カ月 | 変化なし |
| | | | | 100mg 錠 | | | |
| | | | | 200mg 錠 | | | |
| 加速試験 | 40°C 75%RH 遮光 | PTP+紙箱 | ポリエチレン瓶 +紙箱 | 50mg 錠 | 6 カ月 | 変化なし | |
| | | | | 100mg 錠 | | | |
| | | PTP+紙箱 | ポリエチレン瓶 +紙箱 | 50mg 錠 | | 変化なし | |
| | | | | 100mg 錠 | | | |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局「イルベサルタン錠」による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈アバプロ錠 50mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈アバプロ錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈アバプロ錠 200mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリプロピレン
裏面：アルミニウム箔

瓶包装

本体：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200mg までとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男性を対象に、イルベサルタン 5mg^{*}、10mg^{*}、25mg^{*}、50mg、100mg、200mg 各用量群 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）に空腹時単回経口投与し安全性をプラセボ対照単盲検試験で検討した。副作用（自覚症状）はいずれも軽度かつ一過性で、用量との相関性は認められず 200mg まで良好な忍容性が示された。臨床検査値の異常変動は認められなかった¹⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与試験

健康男性を対象に、イルベサルタン 50mg、100mg 各用量群 9 例（実薬 6 例、プラセボ 3 例）に 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与し安全性をプラセボ対照二重盲検試験で検討した。いずれの用量でも忍容性に問題はなかった^{2,3)}。

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第Ⅱ相試験

①パイロット試験

軽・中等症本態性高血圧症患者 28 例（解析対象例）を対象に、プラセボを 4 週間投与（観察期）後にイルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 6.25mg^{*}から投与を開始し、以後、原則として 2 週間間隔で十分な降圧効果が得られるまで 12.5mg^{*}、25mg^{*}、50mg まで漸増し、8～10 週間投与した。有効性評価対象例 28 例のうち、降圧効果判定不能例 1 例を除いた 27 例における各用量別累積降圧率は 6.25mg^{*}で 14.8%（4 例/27 例）、12.5mg^{*}で 37.0%（10 例/27 例）、25mg^{*}で 63.0%（17 例/27 例）、50mg で 74.1%（20 例/27 例）であり、投与量の増加に応じた降圧効果を示した⁴⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

②血圧日内変動試験

軽・中等症本態性高血圧症の入院患者 10 例（解析対象例）を対象に、イルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 6.25mg^{*}から投与を開始し、3～5 日で十分な降圧効果が得られない場合は、1 日量 12.5mg^{*}、25mg^{*}、50mg まで増量し、ある用量で十分な降圧効果が得られた場合はその翌日にその用量を投与して血圧の日内変動を測定し、血圧の日内変動に及ぼす影響について観察期と比較して検討した。観察期は 7 日以上、その後の治療期間は 4～21 日間とした。

有効性評価対象例 10 例において、投与 23 時間後を含む大部分の観測時点において収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の有意な低下（対応のある t 検定、 $p < 0.05$ ）が認められた。一方、血圧日内変動には影響を及ぼさず（判定不能 1 例を含む）、ほぼ 24 時間持続する降圧効果を有することが確認され、イルベサルタン 1 日 1 回投与の妥当性が示唆された⁵⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

2)後期第Ⅱ相試験

①単独投与試験

軽・中等症本態性高血圧症患者 123 例（解析対象例）を対象に、プラセボを 4 週間投与（観察期）後にイルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 12.5mg^{*}から投与を開始し、以後 2 週間間隔で十分な降圧効果が得られるまで 25mg^{*}、50mg、100mg まで漸増し、10～12 週間投与した。

有効性評価対象例 123 例のうち、降圧効果判定不能例 9 例を除いた 114 例における各用量別累積降圧率は 12.5mg^{*}で 13.2%（15 例/114 例）、25mg^{*}で 38.6%（44 例/114 例）、50mg で 57.0%（65 例/114 例）、100mg で 65.8%（75 例/114 例）であり、投与量の増加に応じた降圧効果を示した。一方、脈拍数は顕著な変動を示さなかった。

以上の成績から、イルベサルタンの軽・中等症本態性高血圧症患者に対する臨床用量は 1 日 1 回 50～100mg であると推定された⁶⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

②チアジド系利尿剤との併用療法試験

チアジド系利尿剤とプラセボを 4 週間併用投与（観察期）しても血圧が 160/95mmHg 以上の軽・中等症本態性高血圧症患者 33 例（解析対象例）を対象に、プラセボに替えてイルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 12.5mg^{*}から併用投与を開始し、以後 2 週間間隔で十分な降圧効果が得られるまで 25mg^{*}、50mg、100mg まで漸増し、10～12 週間投与した。観察期に使用していたチアジド系利尿剤はそのまま種類及び用法及び用量を変更せずに継続投与した。

有効性評価対象例 33 例のうち、降圧効果判定不能例 3 例を除いた 30 例における各用量別累積降圧率は 12.5mg^{*}で 30.0%（9 例/30 例）、25mg^{*}で 56.7%（17 例/30 例）、50mg で 66.7%（20 例/30 例）、100mg で 83.3%（25 例/30 例）であり、上記①のイルベサルタン単独投与試験と比較してチアジド系利尿剤との併用投与により累積降圧率は増加した。一方、脈拍数は投与 4 週目の減少を除き有意な変動を示さなかった（対応のある t 検定、投与 4 週目のみ $p < 0.05$ ）。

以上の成績から、軽・中等症本態性高血圧症患者に対してイルベサルタンとチアジド系利尿剤併用により降圧作用の相乗効果が期待でき、軽・中等症本態性高血圧症患者に対するイルベサルタンの臨床用量は 1 日 1 回 50～100mg が適切であると判断された⁷⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

携帯型自動血圧計（ABPM）によるプラセボを対照とした血圧日内変動試験

軽・中等症本態性高血圧症外来患者 76 例（解析対象例）を対象に、ABPM を用いた 24 時間血圧測定によりイルベサルタン 100mg 1 日 1 回投与時の降圧効果の持続性をプラセボ対照二重盲検群間比較試験で検討した。プラセボを 2～4 週間投与（観察期）後、イルベサルタン 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 週間投与（治療期）した。外来での随時坐位血圧に加え、ABPM による 24 時間平均血圧値を測定した（患者日常活動性の差による影響を除くため ABPM 実施日は入院とした）。有効性評価対象例 76 例中各 38 例にイルベサルタン又はプラセボが投与され、24 時間血圧が評価された。収縮期血圧及び拡張期血圧について 24 時間血圧平均値の下降度（観察期と治療期終了時の差）は、イルベサルタン群が収縮期血圧 5.8mmHg、拡張期血圧 3.4mmHg、プラセボ群が収縮期血圧-1.7mmHg、拡張期血圧-0.5mmHg であり、イルベサルタン群の 24 時間平均の収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群に比べ共に有意に下降した（t 検定、 $p=0.0001$ 、 $p=0.0004$ ）。また、イルベサルタン 100mg 群での T/P 比^註（プラセボ群で補正）は収縮期血圧が 0.77、拡張期血圧が 0.64 であり目標値（0.5 以上）を満たし、これらのことから、イルベサルタン 100mg 1 日 1 回投与について、安定した降圧効果の持続性が示された。

イルベサルタン 100 mg 群での副作用（自覚症状等）は、安全性評価対象例 39 例中 2 例（5.1%）に 2 件認められ、内訳は、口渇感、胃不快感が各 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動は、2 例（5.1%）に 3 件認められ、内訳は、CK（CPK）上昇、顕微鏡的血尿及び尿中白血球増加が各 1 件であった⁸⁾。

注：T/P 比（Trough/Peak Ratio）

1 日 1 回服用降圧薬剤におけるトラフ（T）/ピーク（P）比で、持続性を評価する指標。血圧日内変動の中で、最小降圧効果（トラフ：谷）は、最大降圧効果（ピーク：峰）の 50% 以上を維持することが望ましいとされている〔FDA ガイドライン（1988）〕。急激な血圧変動の繰返しは、臓器障害や脳・心血管疾患の危険因子になることが明らかになっており、臓器保護の面から T/P 比により降圧剤の効果持続が評価される。

2) 安全性試験

① 長期投与試験 1（後期第Ⅱ相試験からの継続投与）

後期第Ⅱ相単独投与試験及びチアジド系利尿剤との併用療法試験の終了時、降圧作用が良好かつ安全性に問題がなく継続投与が可能であった軽・中等症本態性高血圧症患者 76 例（解析対象例）を対象に長期投与試験を実施した。後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験として実施したため、試験終了時点での用量を継続し、血圧のコントロール状況に応じて 12.5mg^{*}～100mg の範囲で調節した。投与期間は後期第Ⅱ相試験の治療期 12 週間を含む最長 1 年間とした。完了例（1 年以上投与）72 例及び 6 ヶ月以上投与例 4 例を含む有効性評価対象例 76 例において、長期投与試験終了時までのイルベサルタンの降圧率は単独療法で 83.3%（50 例/60 例）、併用療法で 93.8%（15 例/16 例）、全体としては 85.5%（65 例/76 例）であり、いずれも耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された。また、副作用（自覚症状等）の期間別発現状況から、副作用発現頻度の増加傾向、遅発性の特異な副作用及び重篤な副作用の発現は認められなかった⁹⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

② 長期投与試験 2

軽・中等症本態性高血圧症患者 33 例（解析対象例）を対象に、イルベサルタン 50～100mg を 1 日 1 回朝食後 6 ヶ月間投与する長期投与試験を実施した。治療第Ⅰ期（3 ヶ月間）はイルベサルタン 1 日 1 回 50mg を内服し、血圧が正常化（149/89mmHg 以下）しない場合は 100mg に増量した。治療第Ⅱ期（3 ヶ月間）は、50～100mg/日の範囲で調節し、100mg/日で効果不十分の場合は併用降圧剤の増量又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下、ACE 阻害剤と略す）、ARB 及びカリウム保持性利尿剤以外の降圧剤 1 剤を併用可能とした。イルベサルタンの治療第Ⅰ期移行例 33 例における降圧率（判定不能 1 例を含む）は 63.6%（21 例/33 例）であった。また、治療第Ⅱ期移行例 26 例における降圧率は 73.1%（19 例/26 例）であり、上記①長期投与試験 1 の 6 ヶ月目の成績 77.6%（59 例/76 例）と同程度であった。イルベサルタンの長期投与による副作用（自覚症状等）の発現頻度は上記①長期投与試験 1 と同様に増加する傾向は認められず、特異な副作用の発現もなかった¹⁰⁾。

(5) 患者・病態別試験

1) 重症高血圧症

本態性高血圧症又は二次性高血圧症患者のうち、基礎降圧剤として ACE 阻害剤及び ARB 以外の 1 剤以上により治療中で、観察期（入院では 1～2 週間、外来では 2～4 週間）の終わりの 2 回の診察時血圧が安定し、その拡張期血圧の平均値が 110mmHg 以上を示す 22 例（解析対象例）を対象とした。基礎降圧剤の薬剤、用法及び用量は変更せず継続し、イルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 12.5mg[※] から上乗せして投与を開始し、以後十分な降圧効果が得られるまで 1 日量 25mg[※]、50mg、100mg まで入院患者は 3～5 日、外来患者は 1～2 週間間隔で漸増した。治療期間は入院患者で 2～4 週間、外来患者は 4～10 週間とした。

有効性評価対象例 22 例における累積降圧率は、イルベサルタン 50mg 投与で 63.6%（14 例/22 例）、100mg 投与で 81.8%（18 例/22 例）であり、軽・中等症本態性高血圧症患者と同程度の降圧率を示した。

安全性評価対象例 22 例中、副作用（自覚症状）は 3 例（14%）に 3 件認められ、内訳はめまい、霧視（感）、咳が各 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動は 2 例（9%）に 5 件認められ、内訳は AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、CRP 上昇の各 1 件であった。このように、安全性に関して特別の所見は観察されなかった。

以上の成績から、イルベサルタンは重症高血圧症に対しても、軽・中等症本態性高血圧症患者と同様の用法及び用量（1 日 1 回 50～100mg）で臨床適用できると考えられた。なお、有効性評価対象例 22 例における基礎降圧剤の併用の内訳は次表のとおりであった¹¹⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

表 V-1 基礎降圧剤の内容

| 基礎降圧剤の併用薬剤数（例数） | 基礎降圧剤の種類 | | | | | 併用の内訳 |
|-----------------|----------|-----|-------|------------------|--------|--|
| | Ca 拮抗剤 | 利尿剤 | β 遮断剤 | α 遮断剤 | αβ 遮断剤 | |
| 1 剤 (14 例) | 9 例 | 3 例 | 1 例 | | 1 例 | |
| 2 剤 (5 例) | 4 例 | 4 例 | 2 例 | | | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗剤＋利尿剤：3 例 ・ Ca 拮抗剤＋β 遮断剤：1 例 ・ β 遮断剤＋利尿剤：1 例 |
| 3 剤 (3 例) | 2 例 | 2 例 | 2 例 | 2 例 ^注 | | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗剤＋利尿剤＋β 遮断剤：1 例 ・ Ca 拮抗剤＋α 遮断剤＋β 遮断剤：1 例 ・ α 遮断剤（2 剤）＋利尿剤：1 例 |

注：このうち 1 例は同種の 2 剤を併用

2) 腎障害を伴う高血圧症

血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上、4.0mg/dL 以下を示す本態性高血圧症患者 4 例及び腎生検、尿検査等により確定診断され、血清クレアチニン値が 4.0mg/dL 以下の腎実質性高血圧症患者 20 例の合計 24 例を対象（解析対象例）に、イルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 12.5mg[※] から投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日量 25mg[※]、50mg、100mg まで入院患者は 3～5 日、外来患者は 1～2 週間間隔で漸増した。なお、利尿剤（カリウム保持性を除く）1 剤の併用は可（薬剤、用法及び用量は変更しない）とし、治療期間を入院患者は 2～4 週間、外来患者は 4～10 週間とした。

有効性評価対象例 23 例における累積降圧率は、イルベサルタン 50mg 投与で 56.5%（13 例/23 例）、100mg 投与で 73.9%（17 例/23 例）であり、軽・中等症本態性高血圧症患者と同程度の降圧率を示した。

安全性評価対象例 24 例中、副作用（自覚症状）は 4 例（17%）に 5 件認められ、内訳は起立性低血圧 2 件、頭痛、便秘及び無気力が各 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動は 6 例（25%）に 13 件認められ、内訳は血清カリウム上昇 4 件、血清クレアチニン上昇 3 件、CK（CPK）上昇 2 件、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び BUN 上昇が各 1 件であった。なお、重篤な副作用は観察されなかった。

以上の成績から、イルベサルタンは腎障害合併症の有無に関係なく、軽・中等症本態性高血圧症患者と同様の用法及び用量（1 日 1 回 50～100mg）で臨床適用できると考えられた¹²⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

3) 血清脂質・糖代謝に対する影響試験

本態性高血圧症外来患者のうち、観察期開始前2週間以内に降圧剤による治療を受けていない患者若しくはCa拮抗剤1剤で治療し、それ以外の降圧剤を4週間以上wash out可能な既治療患者の合計27例(解析対象例)(観察期の終わりの2回の診察時血圧が安定し、その平均値が収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上)を対象に、イルベサルタンを1日1回朝食後50mgから投与を開始し、以降2~4週間で来院させ主治医が降圧効果不十分と判断した場合は1日量100mgに増量した。なお、Ca拮抗剤1剤の併用は可(薬剤、用法及び用量は変更しない)とし、治療期間は12±2週間とした。

血清脂質・糖代謝に及ぼす影響に関する評価対象例27例において、総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールのいずれの項目も観察期と治療期4週、8週及び12週(終了時)の各測定時点との間で有意な変動を示さなかった(Dunnett-test、 $p=0.997$ 、 $p=0.422$ 、 $p=0.694$ 、 $p=0.733$)^注。空腹時血糖、インスリン、インスリン抵抗性指数(HOMA)は有意な変化を示さなかったが(Dunnett-test、 $p=0.781$ 、 $p=1.000$ 、 $p=0.913$)^注、ヘモグロビンA1cは治療期12週(終了時)で観察期に比べて有意に低下した(Dunnett-test、 $p=0.020$)。

有効性評価対象例25例において、降圧率は40.0%(10例/25例)であった。

安全性評価対象例27例中、副作用(自覚症状)は3例(11%)に認められ、内訳は動悸、胸やけ、咳が各1例(4%)であった。また、臨床検査値の異常変動は4例(15%)に認められ、内訳はCK(CPK)上昇3例(11%)、尿蛋白増加1例(4%)であった。

以上の成績から、イルベサルタンは軽・中等症本態性高血圧症患者において、心血管系に対する危険因子の一つである血清脂質・糖代謝機能に悪影響を及ぼさないことが確認された¹³⁾。

注：治療期12週(終了時)の検定結果

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査(長期使用に関する調査、観察期間52週)^{注)}

目的：日常診療における本剤長期使用時の安全性及び有効性を検討。

安全性：安全性評価対象例4719例中、副作用は184例(3.90%)に認められた。主な副作用は浮動性めまい15件、肝機能異常14件、高カリウム血症及び血中クレアチニン増加が各12件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加11件であった。

有効性：最終評価時点の血圧コントロール状況が判定されたのは3926例であり、良好率^{*}は85.4%(3353例/3926例)であった。

注) 承認外の用法及び用量が投与された症例を含む

② 特定使用成績調査(腎機能障害を有する患者に関する調査、観察期間52週)

目的：腎機能障害を有する患者における本剤長期使用実態下での安全性及び有効性を検討。

安全性：安全性評価対象例980例中、副作用は86例(8.78%)に認められた。主な副作用は高カリウム血症18件、血中クレアチニン増加12件、低血圧8件、浮動性めまい7件、血圧低下及び血中尿素増加が各6件であった。

有効性：最終評価時点の血圧コントロール状況が判定されたのは752例であり、良好率^{*}は80.6%(606例/752例)であった。

^{*}良好率

担当医により血圧コントロール状況を「良好」と判定された症例数を、「良好」又は「不良」と判定された症例の合計数で除して算出。

③ 製造販売後臨床試験(長期投与試験)¹⁴⁾

目的：本態性高血圧症(軽・中等症)患者165例にイルベサルタン50~200mgを1日1回1年間経口投与したときの有効性、安全性を評価した。

有効性：収縮期血圧/拡張期血圧(投与開始前の平均値164.2/98.5mmHg)は投与開始4週間後より有意に下降し(対応のあるt検定、 $p<0.001$)、安定した降圧作用が維持された。投与終了後の収縮期血圧/拡張期血圧の変化量の平均は-28.5/-14.3mmHgであった。

安全性：安全性評価対象例166例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は18例(10.8%)に認められた。主なものは心室性期外収縮、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ上昇が各2例(1.2%)であった。

④製造販売後臨床試験（薬物動態試験）

目的：本態性高血圧症患者におけるイルベサルタン 100 mg 及び 200 mg の反復投与時の薬物動態を検討。

安全性：安全性評価対象例 14 例のうち、1 例（7.14%）に尿中血陽性の副作用が認められた。

薬物動態：65 歳以上の高齢者 7 例を含む本態性高血圧症患者 14 例を対象に、100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 8 日間食後に反復投与した後、6 日間休薬し、100 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 8 日間食後に反復投与した。

100 mg 投与時、200 mg 投与時のいずれでも、C_{max}、AUC、T_{max} 及び T_{1/2} に投与 1 日目と 8 日目との間で有意な差は認められず（paired t 検定）、反復投与による蓄積性はないと考えられた。また、高齢者 7 例の薬物動態パラメータは、100 mg 投与時、200 mg 投与時共に非高齢者 7 例と有意差は認められなかった（t 検定）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

承認時における国内臨床試験のうち、第Ⅱ相試験以降に実施した 15 試験において有効性を評価した。内訳は二重盲検比較対照試験 4 試験、非対照試験 9 試験、長期投与試験 2 試験であり、有効性評価対象例は 871 例であった。有効率は 69.0%（601 例）であった。

〔対象〕：本態性高血圧症（軽・中等症）患者、重症高血圧症患者、腎障害を伴う高血圧症患者、腎実質性高血圧症患者

〔試験方法〕：非盲検試験又は二重盲検試験、漸増法

〔投与方法〕：イルベサルタン 6.25mg[※]～200mg 1 日 1 回朝食後投与

〔判定基準〕

表 V-2 降圧効果判定基準

| | 下降 | 下降傾向 | 不変 | 上昇 |
|-------------|--------|---------|----|-------|
| 収縮期血圧(mmHg) | -20 以上 | -19～-10 | ±9 | 10 以上 |
| 拡張期血圧(mmHg) | -10 以上 | -9～-5 | ±4 | 5 以上 |
| 平均血圧(mmHg) | -13 以上 | -12～-7 | ±6 | 7 以上 |

「下降」の基準に合致しなくても、「下降傾向」を示し、血圧が 150/90mmHg 未満（ただし入院患者では 140/85mmHg 未満）に下降した場合には「下降」と判定する。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

疾患別降圧率（承認時）

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験での有効性評価対象例は 871 例であり、有効率は 69.0%（601 例/871 例）であった^{4~13,15~19}。

表 V-3 臨床効果（承認時）

| 疾患名 | 「下降」 ^注 の症例数/有効性評価対象例数 | 有効率* (%) |
|---|----------------------------------|-------------|
| 本態性高血圧症（軽・中等症） ^{4~10,13,15~18} | 563/822 | 68.5 |
| 重症高血圧症 ¹¹⁾ | 18/22 | 81.8 |
| 腎障害を伴う高血圧症 ¹²⁾ | 17/23 | 73.9 |
| 腎実質性高血圧症 ¹⁹⁾ | 3/4 | — |
| 合計 | 601/871 | 69.0 |

*：「下降」の症例数/有効性評価対象例数×100

注：降圧効果判定基準は「表 V-2 降圧効果判定基準」参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

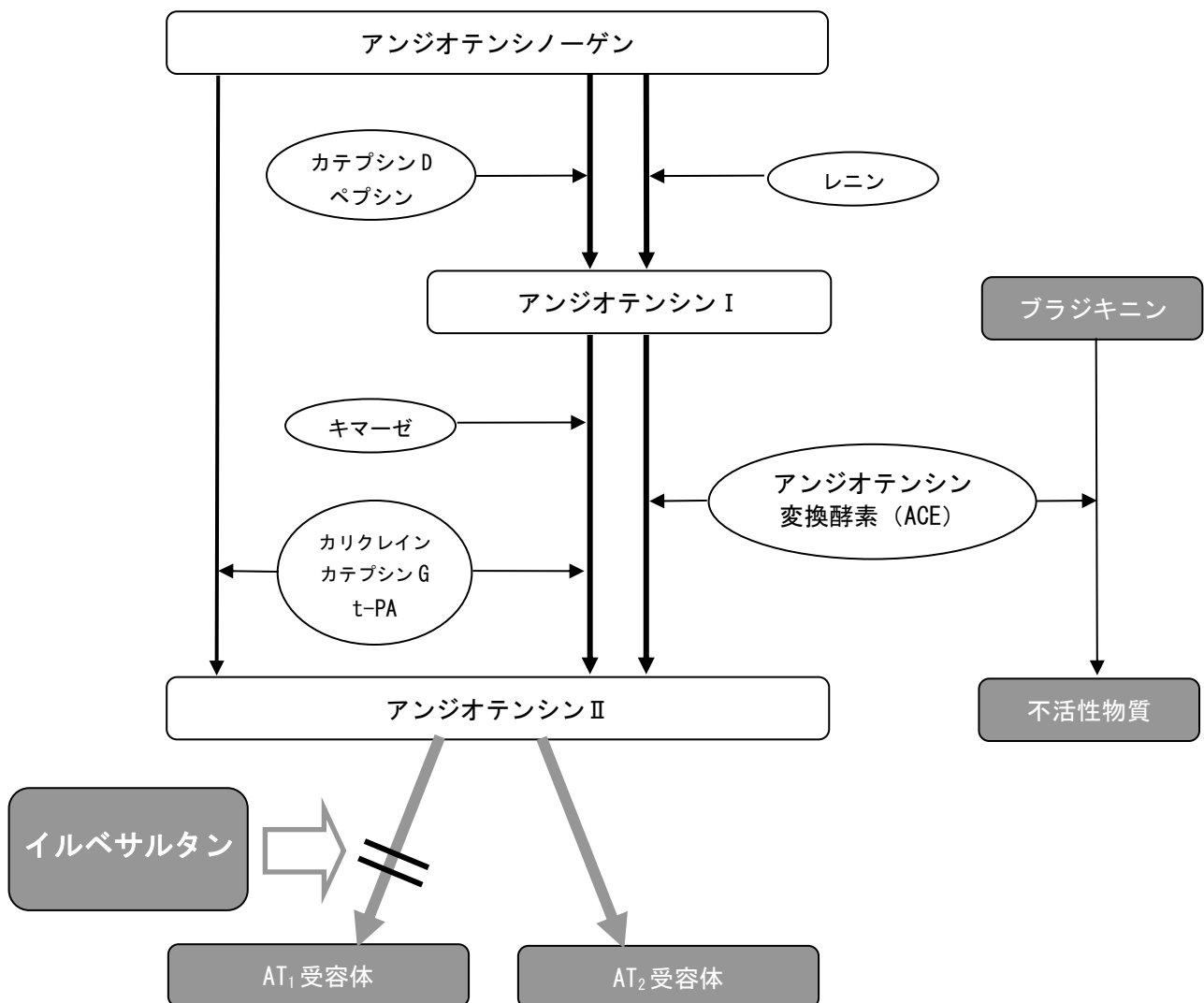
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム等）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ（AⅡ）誘発収縮を特異的に抑制し²⁰⁾、*in vivo* 試験（ラット、イヌ、サル）においてもAⅡ誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した²¹⁾。*In vitro* 結合試験から、その抑制作用はAⅡ受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり²²⁾、更にAⅡタイプ1受容体（AT₁受容体）選択的であることが示唆された²³⁾。その他の受容体には親和性を示さず²⁴⁾、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった²⁵⁾。



t-PA：組織プラスミノゲンアクチベータ
AT₁受容体：アンジオテンシンⅡタイプ1受容体

図VI-1 作用メカニズム

1) AⅡ受容体拮抗作用（*in vitro*）

AT₁受容体を主に発現しているヒト大動脈平滑筋並びにラット大動脈平滑筋及び肝細胞膜と、AT₁受容体とAIIタイプ2受容体(AT₂受容体)を共に発現しているラット副腎皮質の細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-標識AIIの受容体への結合に対するイルベサルタンの阻害作用をロサルタン(AT₁受容体に選択的親和性)、サララシン(両受容体に非選択的親和性のAT₁・AT₂受容体阻害薬、国内未発売)と比較検討した。ヒト大動脈平滑筋並びにラット大動脈平滑筋及び肝細胞膜と、WL13(AT₂受容体に選択的親和性)存在下でAT₂受容体を不活化しAT₁受容体のみ結合能ありとしたラット副腎皮質の細胞膜標本における¹²⁵I-標識AIIの受容体への結合に対するイルベサルタンの50%抑制濃度(IC₅₀値)はそれぞれ0.79、1.58、1.28及び1.17nmol/Lであった。一方、ラット副腎皮質の細胞膜標本においてジチオスレイトール処置によりAT₁受容体を不活化した標本のAT₂受容体におけるイルベサルタンのIC₅₀値が10μmol/L以上であったことから、イルベサルタンのAT₁受容体阻害活性(IC₅₀値：1.17nmol/L)は、AT₂受容体阻害活性(IC₅₀値：>10000nmol/L)に比し、約8500倍以上強いことが明らかとなり、AT₁受容体に対する強い親和性が示唆された。また、ラット肝細胞膜を用いたイルベサルタンの阻害様式をScatchard plot解析した結果、その阻害様式は競合的であることが示された(22,23,26,27)。

表VI-1 各種細胞膜標本におけるイルベサルタン、ロサルタン及びサララシンのAII受容体への阻害活性比較(IC₅₀値)

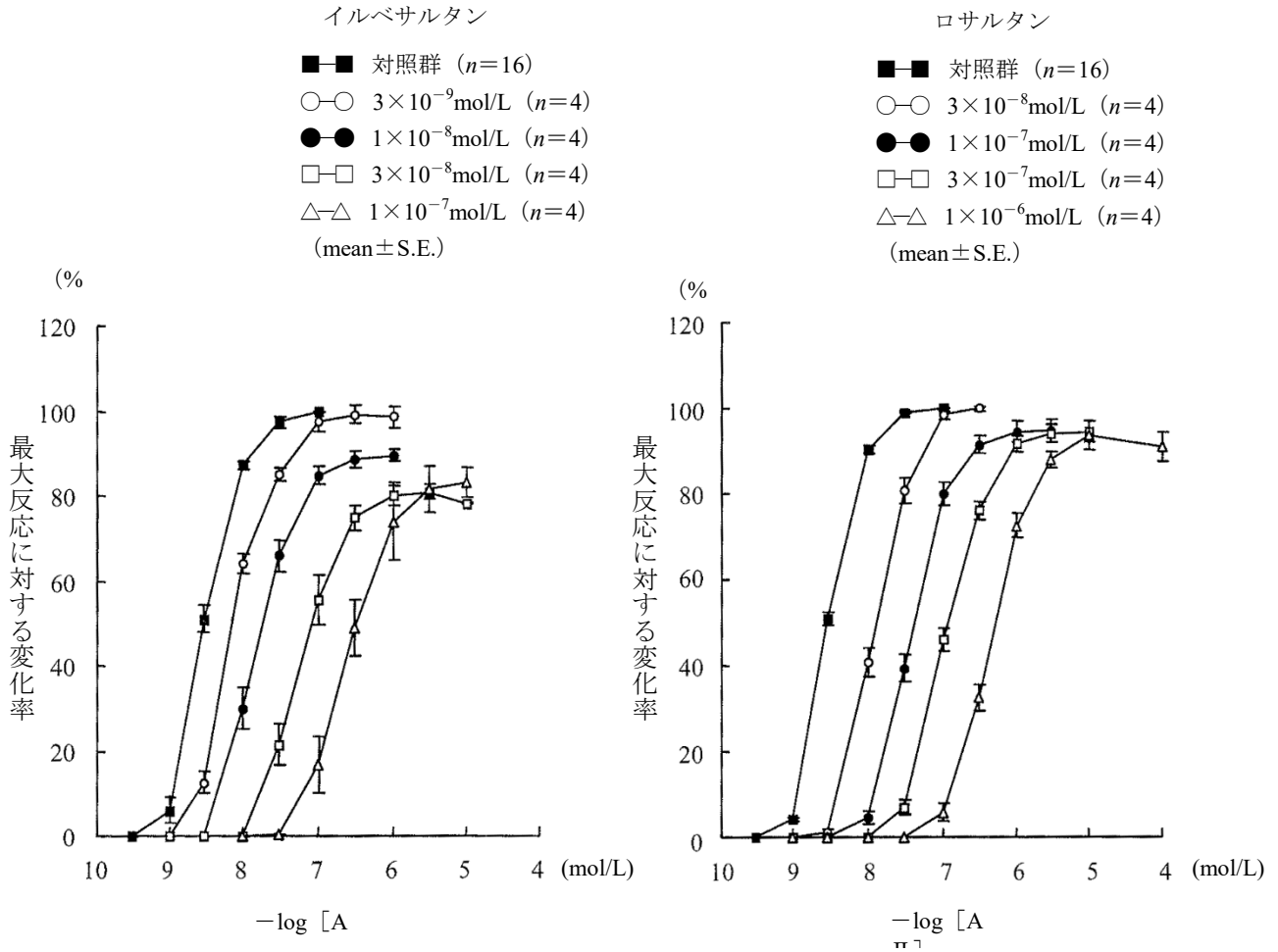
| 細胞膜標本 | イルベサルタン (nmol/L) | ロサルタン (nmol/L) | サララシン (nmol/L) |
|-------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| ヒト大動脈平滑筋細胞膜 | 0.79 | 12.23 | 1.17 |
| ラット大動脈平滑筋細胞膜 | 1.58 | 13.98 | 1.48 |
| ラット肝細胞膜 | 1.28 | 13.7 | 2.36 |
| ラット副腎皮質細胞膜 (WL13存在下) | 1.17 | 18.31 | — |

表VI-2 イルベサルタンのAT₁受容体及びAT₂受容体への親和性(IC₅₀)

| AT ₁ 受容体 | AT ₂ 受容体 | AT ₂ 受容体/AT ₁ 受容体比 |
|---------------------|---------------------|--|
| 1.17nmol/L | >10000nmol/L | 約8500倍以上 |

2)ウサギ摘出血管 AII 収縮抑制作用 (in vitro)

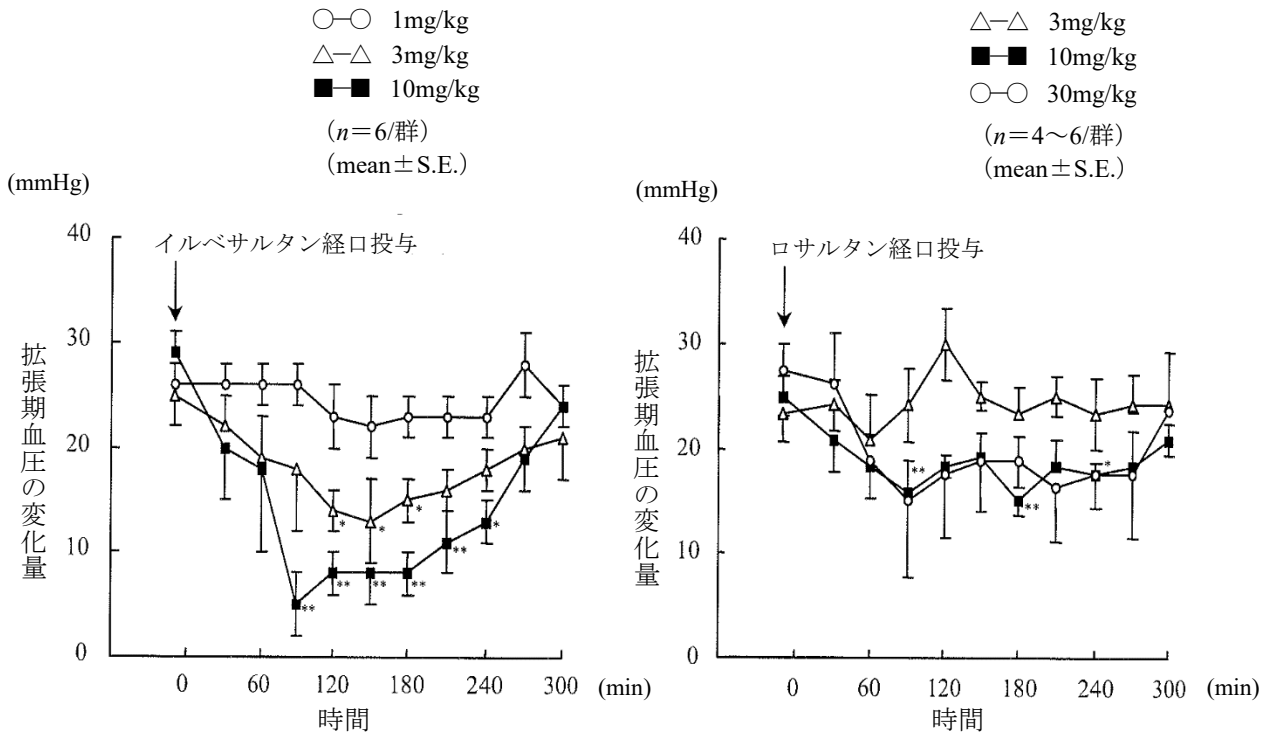
ウサギ摘出大動脈を用いて AII、ノルアドレナリン及び塩化カリウムによる収縮反応に対するイルベサルタン及びロサルタンの作用について検討した。イルベサルタンは AII の濃度依存性収縮における最大反応も抑制する insurmountable (みかけ上の非競合的) な拮抗作用様式を示した。このような現象は受容体からの受容体拮抗薬の解離が遅い場合に観察されることから、イルベサルタンも同様に AT₁ 受容体に結合した後の解離が遅いため、大量の AII を作用させても AT₁ 受容体に結合したイルベサルタンと置換されにくく、その間に AII の一過性の血管収縮作用が減衰すると推察された。なお、ノルアドレナリン及び塩化カリウムによる収縮反応がイルベサルタンにより抑制されないことから、イルベサルタンによる最大反応の抑制が非特異的な収縮抑制作用でないことが示された²⁰⁾。



図VI-2 ウサギ摘出大動脈の AII 収縮反応に対する作用

3) AII 誘発昇圧反応に対する抑制作用 (イヌ)

覚醒下の雌雄雑種イヌを用いて AII (拡張期血圧を 20mmHg 以上上昇させる用量、10ng/kg 又は 20ng/kg 静脈内投与) により惹起した昇圧反応に対するイルベサルタン 1、3、10mg/kg 並びにロサルタン 3、10、30mg/kg 単回経口投与時の抑制作用について検討した。イルベサルタンは用量に依存して AII 昇圧反応を抑制した²⁾。



投与前値と比較して

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnett-Hsu's test)

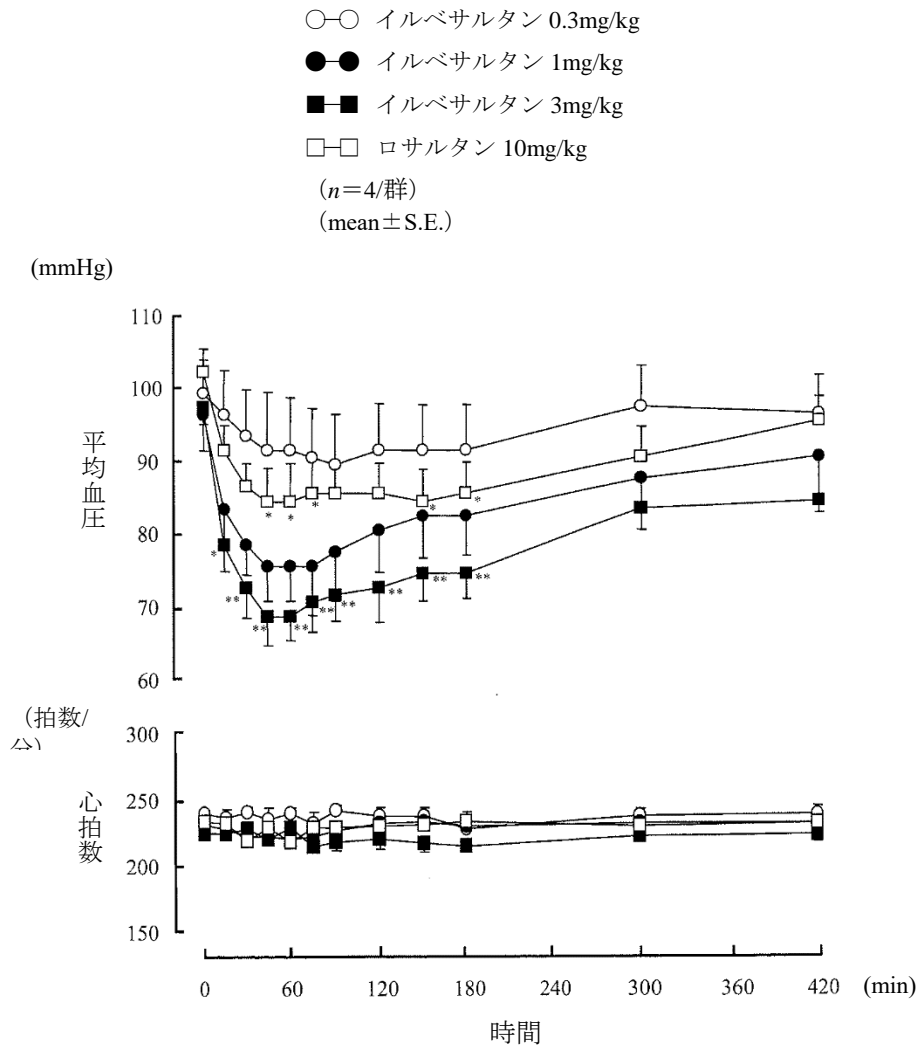
図VI-3 イヌにおける AII 静脈内投与による昇圧反応に対する作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

① 高レニン正常血圧サルにおける単回経口投与時の降圧作用 (サル)

雌雄アカゲザルにフロセミド 10mg/kg/日を 5 日間筋肉内投与し、ナトリウム欠乏モデル (高レニン正常血圧モデル) を作製し、イルベサルタン 0.3、1、3mg/kg 並びにロサルタン 10mg/kg 単回経口投与時の血圧及び心拍数に対する作用について検討した。血圧は頸動脈から胸部大動脈に留置したカテーテルを介して覚醒下で直接測定した。血漿や血管壁のレニン-アンジオテンシン (RA) 系の活性が亢進している高レニン正常血圧サルにおいて、イルベサルタンは平均血圧を持続的にかつ用量に依存して低下させたが、心拍数に影響を及ぼさなかった²⁸⁾。



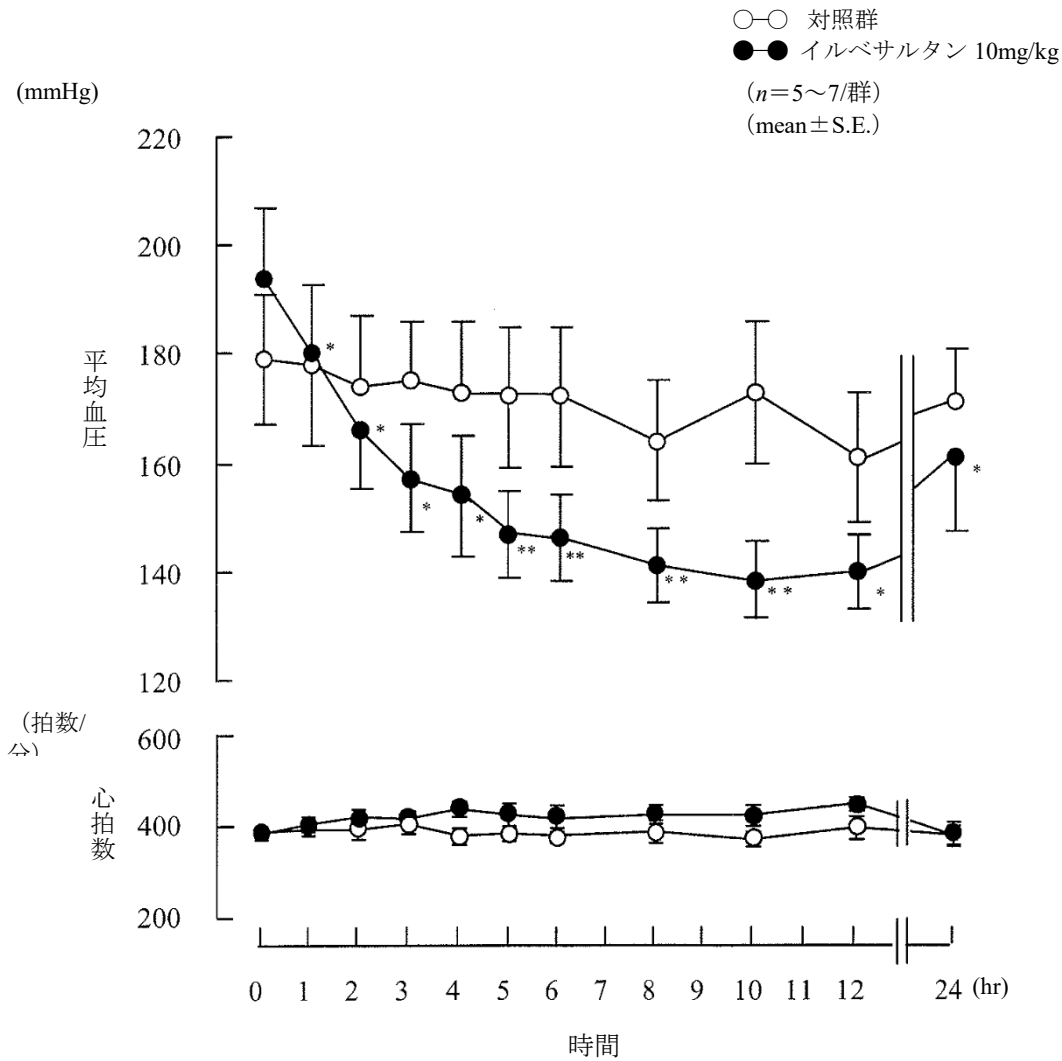
投与前値と比較して

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnett-Hsu's test)

図VI-4 高レニン正常血圧サルの血圧及び心拍数に対する作用

②2腎性1クリップ型高血圧ラットにおける単回経口投与時の降圧作用（ラット）

雄ラット(SD系)の左側腎動脈をクリップで狭窄して作製した2腎性1クリップ型高血圧(Goldblatt Model、レニン依存性高血圧)ラットを用いてイルベサルタン10mg/kg単回経口投与時の血圧及び心拍数に対する作用について検討した。血圧は大腿動脈から腹部大動脈に留置したカテーテルを介して覚醒下で直接測定した。血漿や血管壁のレニン-アンジオテンシン(RA)系の活性が亢進している2腎性1クリップ型高血圧ラットにおいて、イルベサルタンは投与後速やかに平均血圧を低下させ、10時間後にピークに達し、その降圧効果は24時間持続したが、心拍数に影響を及ぼさなかった²⁹⁾。



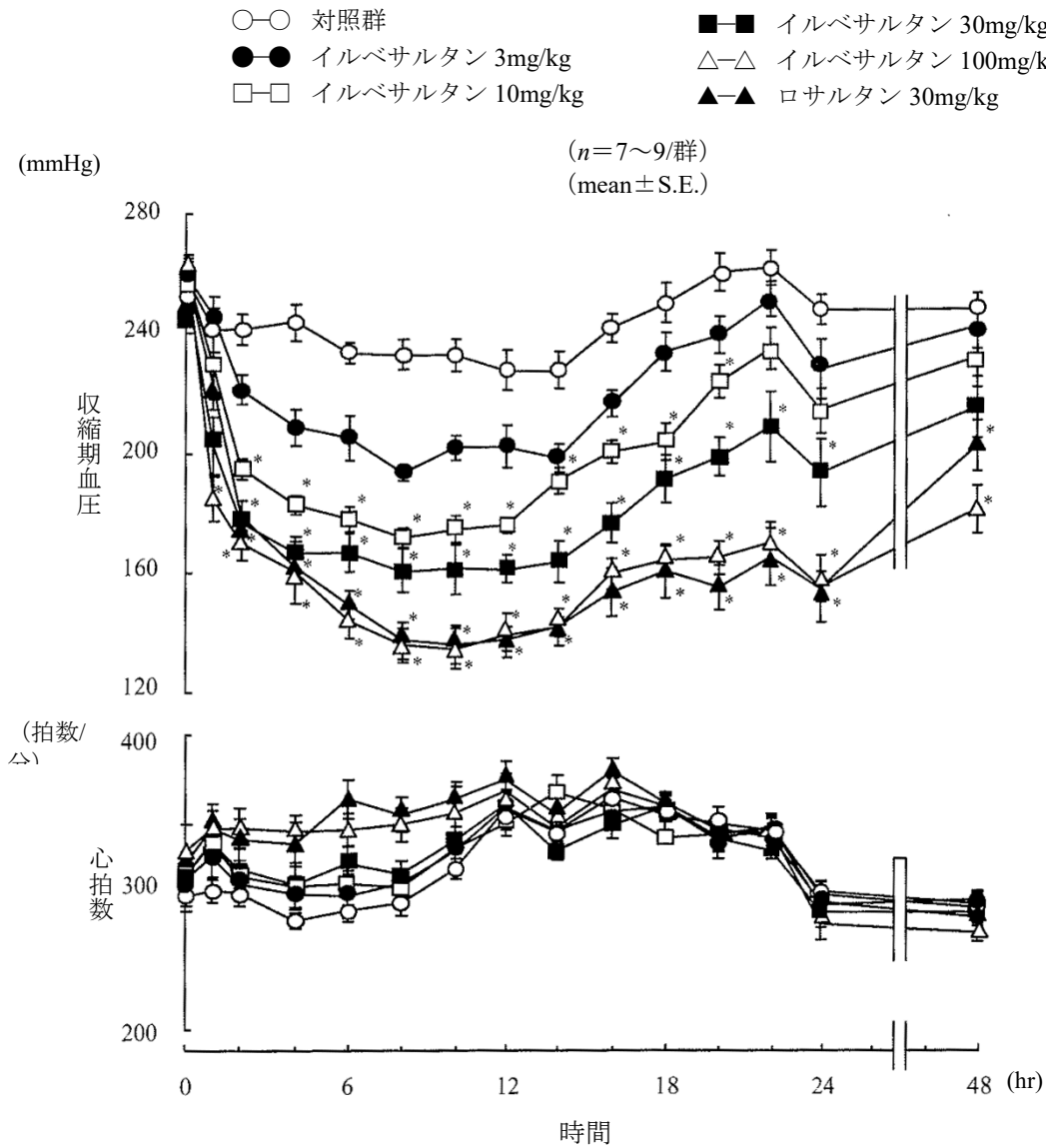
投薬による平均血圧の変化量を対照群と比較して

* : p<0.05、** : p<0.01 (Welch's t-test)

心拍数 (Repeated measurement ANOVA で有意差なし)

図VI-5 2腎性1クリップ型高血圧ラットの血圧及び心拍数に対する作用

③脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）における単回経口投与時の降圧作用（ラット）
 雄 SHRSP の腹部大動脈に血圧測定用テレメトリー送信機のカテーテルを挿入後、送信機本体を腹腔内に留置装着した。術後 2 週間以上を経てイルベサルタン 3、10、30、100mg/kg 並びにロサルタン 30mg/kg を単回経口投与し血圧及び心拍数に対する作用について覚醒下で検討した。イルベサルタンは用量依存的に収縮期血圧を低下させ、その作用は 30mg/kg では少なくとも 24 時間、100mg/kg では 48 時間持続したが、心拍数に影響を及ぼさなかった³⁰⁾。



対照群と比較して

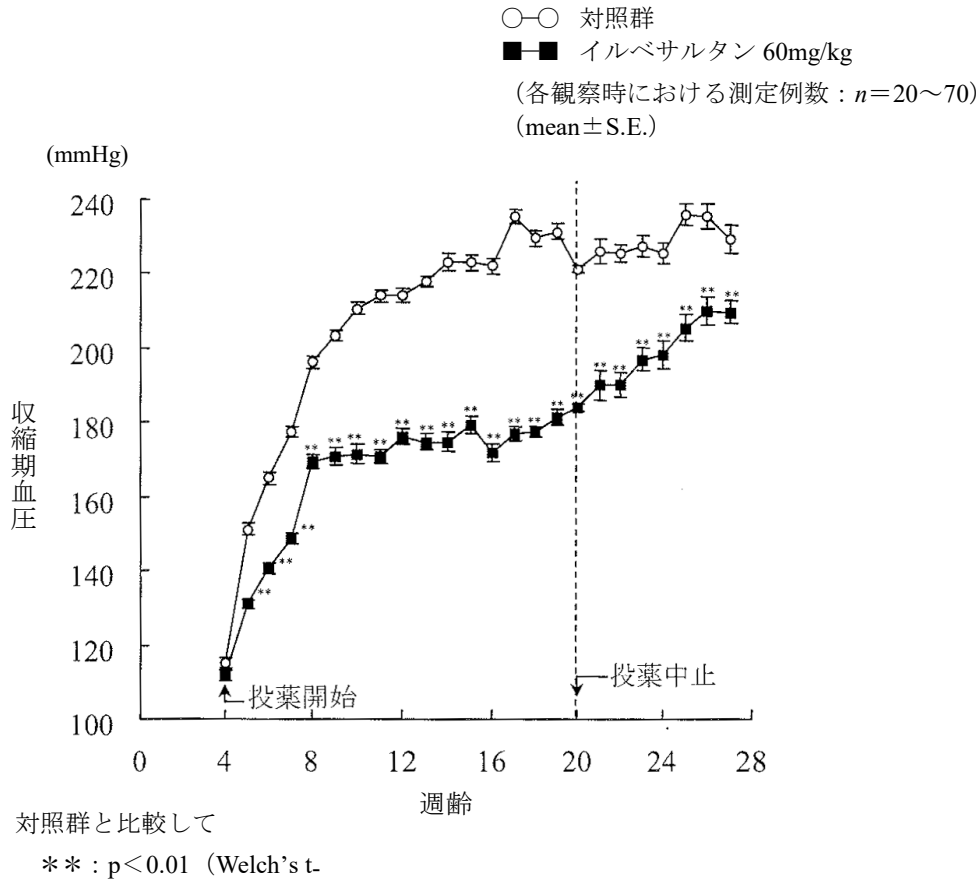
* : $p < 0.05$ (Tukey's test)

図VI-6 SHRSP の血圧及び心拍数に対する作用

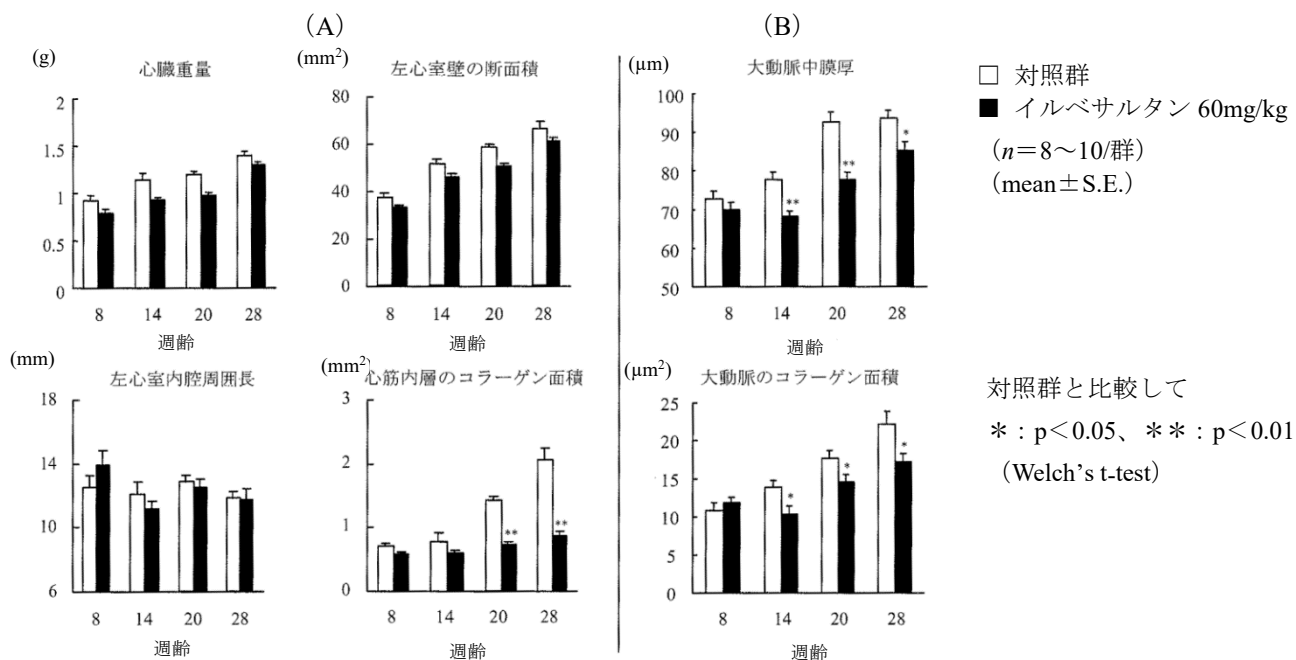
2)高血圧性臓器障害抑制作用

①高血圧自然発症ラット (SHR) における反復経口投与時の作用 (ラット)

雄 SHR を用いて 4 週齢から 20 週齢までの約 4 ヶ月間、イルベサルタン 60mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した後に投与を中止し、更に 28 週齢まで観察を続け、高血圧の進展、血行動態及び組織学的変化に対する作用について検討した。血圧は週 1 回 27 週齢まで、尾動脈の収縮期圧を覚醒下に間接法により測定した。イルベサルタンは 5 週齢から 20 週齢までの血圧上昇を有意に抑制し、高血圧の進展を抑制した。また、イルベサルタン投与中止後、血圧は徐々に上昇したが、少なくとも 27 週齢まで血圧を有意に低下させた (図VI-7)。このように、高血圧進展抑制作用は休薬後も 1 ヶ月間以上持続し、リバウンド現象は認められなかった。また、イルベサルタンは心筋内層及び大動脈のコラーゲン面積並びに大動脈中膜厚の増加を有意に抑制し、心臓重量及び左心室壁の断面積の増加を抑制する傾向を示したが、左心室内腔周囲長には影響を及ぼさなかった (図VI-8)。以上の結果から、イルベサルタンは高血圧の進展を抑制するとともに、心血管保護効果を示した³¹⁾。



図VI-7 SHR の高血圧進展過程に対する作用



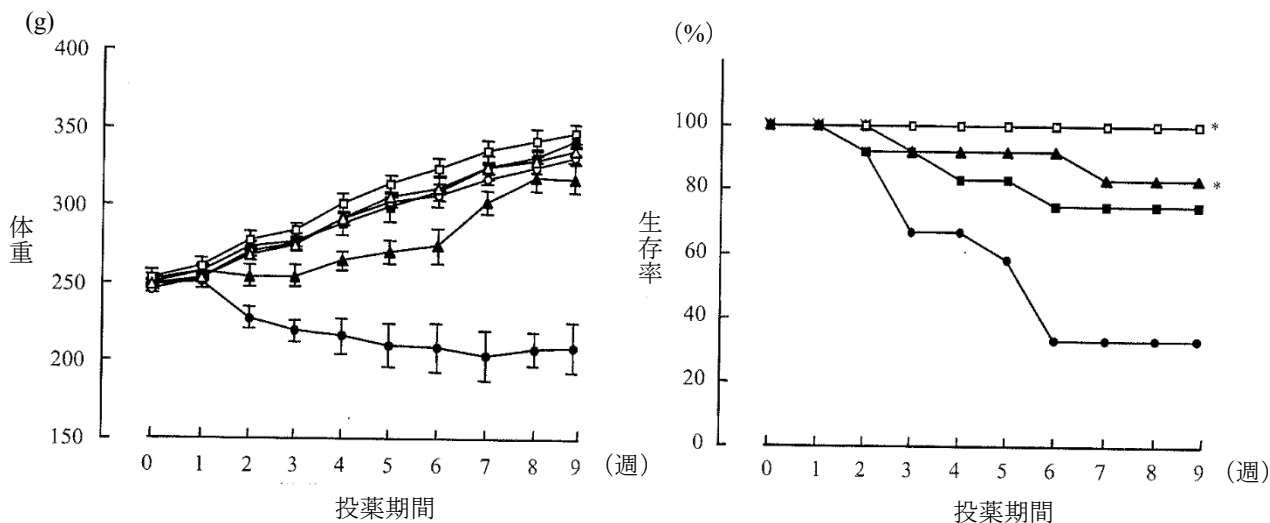
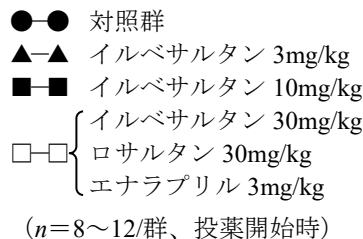
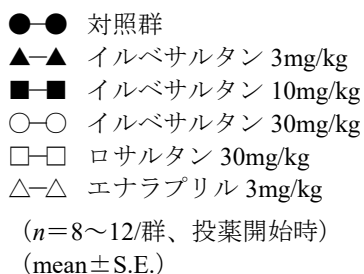
心臓重量、左心室壁の断面積については対照群と比較して Two-way ANOVA で有意 (p<0.01)

左心室内腔周囲長については対照群と比較して Two-way ANOVA で有意差なし

図VI-8 SHR の高血圧進展に伴う心臓 (A) 及び大動脈 (B) の組織学的変化に対する作用

②SHRSP における反復経口投与時の高血圧性臓器障害予防効果 (ラット)

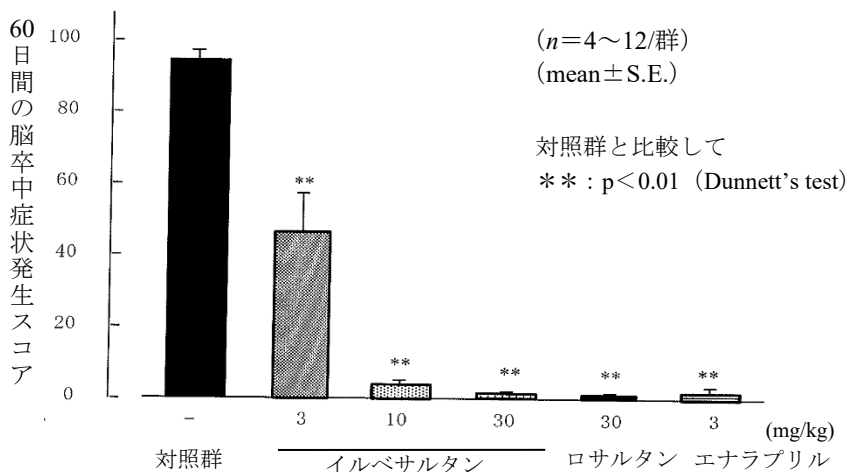
高塩低蛋白飼料にて飼育した雄 SHRSP (9~10 週齢) にイルベサルタン 3、10、30mg/kg、ロサルタン 30mg/kg 並びにエナラプリル 3mg/kg を 1 日 1 回約 9 週間反復経口投与し、体重と生存率及び脳卒中に伴う症状(脱力、立毛、鎮静、刺激に対する過敏性緊張及び敏感並びに前肢あるいは後肢麻痺)の有無について連日観察した。脳卒中症状発生スコアはこれらの症状を各 1 点とし、投薬終了時まで生存した個体の 60 日間の合計を算出し、各群の平均値で表した。また、臓器障害の程度(スコア)は被験動物の死亡又は屠殺後、各種臓器の病理組織学的な異常所見をスコア付け (grade 1 : very slight, 2 : slight, 3 : moderate, 4 : marked) し、すべての病変について加算して算出した。食塩負荷により重度の脳卒中発症を含む高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈する SHRSP では、イルベサルタンの反復経口投与により、体重減少 (図VI-9)、脳卒中発症 (図VI-10)、及び高血圧性臓器障害 (図VI-11) 及び死亡の著明な抑制が認められた³⁰⁾。



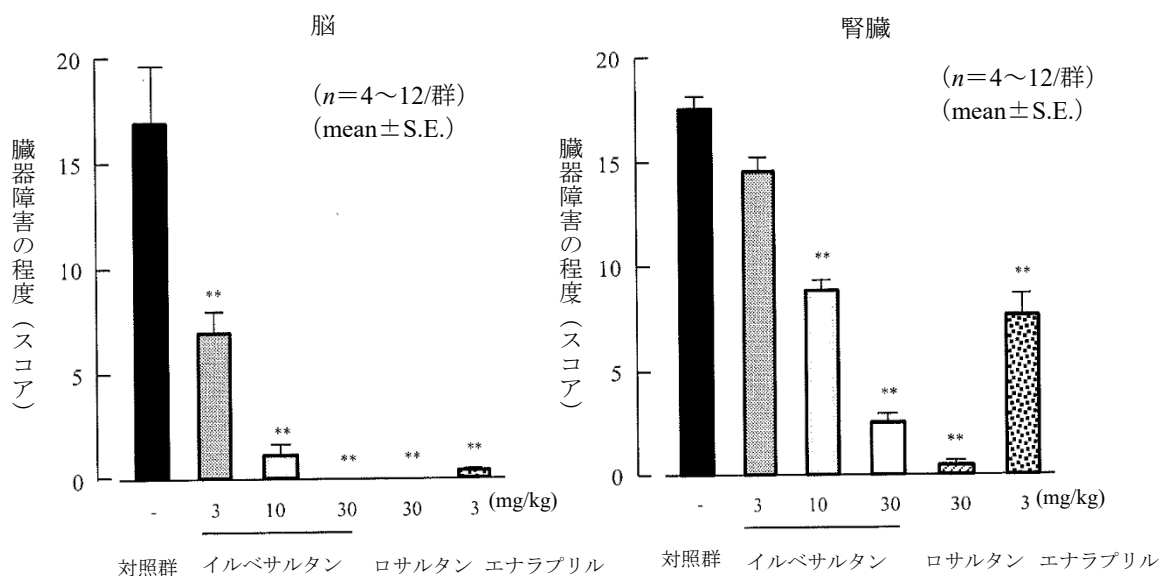
投与 62 日目の生存率を対照群と比較して

* : p<0.05 (Fisher's exact test)

図VI-9 SHRSP の体重及び生存率に対する作用



図VI-10 脳卒中症状発生スコアに対する作用



対照群と比較して

** : $p < 0.01$ (Dunnett's test)

図VI-11 高血圧性臓器障害に対する作用

なお、脳卒中発症後の SHRSP では、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された^{30,31)}。

3) 体液性因子に対する作用

アルドステロン分泌に対する作用 (ラット)

雄ラット (SD 系) を用いて AII 静脈内注入 (0.1 μ g/分、30 分間) によるアルドステロン分泌増加作用に対するイルベサルタン 1、3、10mg/kg 並びにロサルタン 1、10mg/kg 単回静脈内投与の影響について検討した。薬物投与は AII 注入 15 分前に行い、血液は AII 注入終了直後に頸静脈に留置したカテーテルから採取した。また、血圧は頸動脈に留置したカテーテルを介して直接測定した。イルベサルタン 3、10mg/kg 単回静脈内投与は AII 誘発昇圧反応とアルドステロン分泌を有意に抑制した³²⁾。

表VI-3 ラットにおける AII 静脈内注入による昇圧及びアルドステロン分泌に対する作用

| 処置群 | 投与量 (mg/kg) | 収縮期血圧 (mmHg) | アルドステロン濃度 (pg/mL) |
|---------------|-------------|----------------|-------------------|
| 対照群 | — | 131 \pm 4 | 345 \pm 48 |
| AII | — | 202 \pm 3* | 2142 \pm 203* |
| AII + イルベサルタン | 1 | 194 \pm 10 | 1022 \pm 192** |
| | 3 | 169 \pm 12** | 335 \pm 42** |
| | 10 | 130 \pm 4** | 296 \pm 53** |
| AII + ロサルタン | 1 | 196 \pm 4 | 1049 \pm 147** |
| | 10 | 123 \pm 3** | 212 \pm 44** |

($n = 6 \sim 10$ /群、mean \pm S.E.)

対照群と比較して : * ; $p < 0.05$ (Welch's t-test)

AII 群と比較して : ** ; $p < 0.01$ (Dunnett's test)

4)腎機能に対する作用

①腎機能に対する作用（ラット）

雄ラット（SD系）を用いて、麻酔下に血圧、腎糸球体ろ過量、腎血漿流量に対するイルベサルタン0.3、1及び3mg/kgの単回静脈内投与時の作用について検討した。イルベサルタンは麻酔下正常血圧ラットにおいて平均血圧に影響を与えずに腎糸球体ろ過量及び腎血漿流量を有意に増加させた³³⁾。

表VI-4 ラットの血圧に対する作用

| 投与量 (mg/kg) | 平均血圧(mmHg) | | | |
|----------------|------------|--------|--------|--------|
| | 投薬前 | 投薬30分後 | 投薬60分後 | 投薬90分後 |
| 対照群 | 110±3 | 111±2 | 112±3 | 112±2 |
| 0.3 | 108±3 | 110±2 | 112±3 | 111±2 |
| 1 | 111±2 | 112±2 | 113±2 | 114±3 |
| 3 | 110±2 | 114±2 | 113±2 | 111±2 |

(n=7/群、mean±S.E.)

表VI-5 ラットの腎糸球体ろ過量に対する作用

| 投与量 (mg/kg) | 腎糸球体ろ過量 (mL/分/100g 体重) | | | |
|----------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 投薬前 | 投薬30分後 | 投薬60分後 | 投薬90分後 |
| 対照群 | 0.75±0.02 | 0.79±0.02 | 0.76±0.02 | 0.77±0.03 |
| 0.3 | 0.76±0.03 | 0.77±0.02 | 0.79±0.04 | 0.82±0.03* |
| 1 | 0.72±0.03 | 0.81±0.03* | 0.82±0.03** | 0.84±0.03** |
| 3 | 0.75±0.04 | 1.00±0.05** | 1.09±0.05** | 1.16±0.04** |

投薬前値と比較して：* ; p<0.05、** ; p<0.01 (Dunnett-Hsu's test) (n=7/群、mean±S.E.)

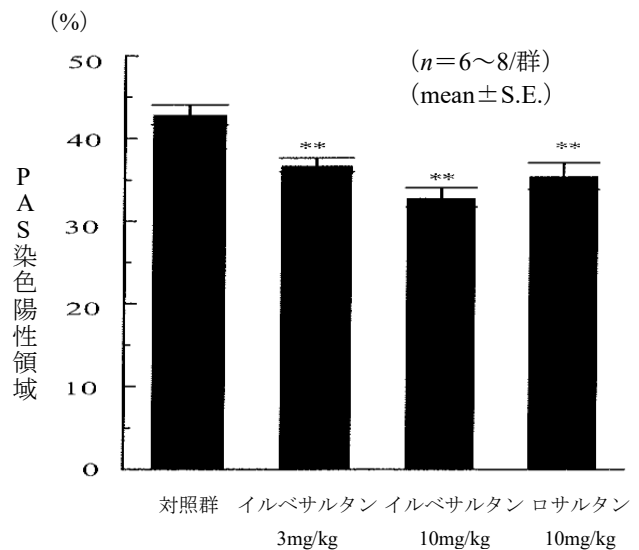
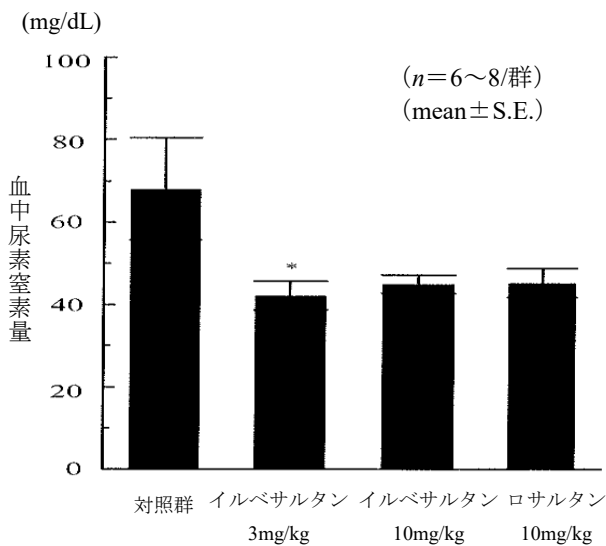
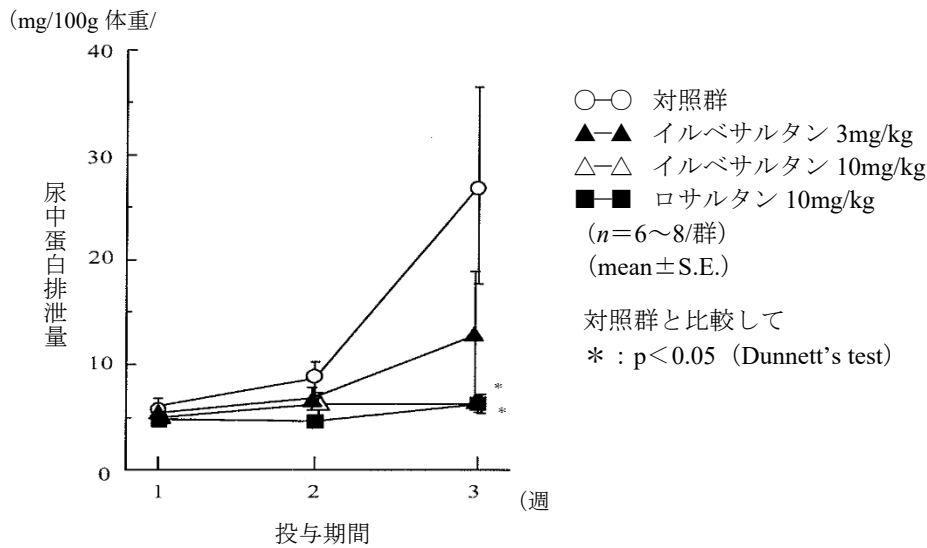
表VI-6 ラットの腎血漿流量に対する作用

| 投与量 (mg/kg) | 腎血漿流量 (mL/分/100g 体重) | | | |
|----------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 投薬前 | 投薬30分後 | 投薬60分後 | 投薬90分後 |
| 対照群 | 2.28±0.06 | 2.30±0.05 | 2.33±0.05 | 2.36±0.07 |
| 0.3 | 2.31±0.05 | 2.41±0.10 | 2.50±0.11 | 2.55±0.09* |
| 1 | 2.29±0.06 | 2.57±0.07** | 2.64±0.05** | 2.62±0.05** |
| 3 | 2.31±0.08 | 2.91±0.08** | 3.07±0.08** | 3.11±0.05** |

投薬前値と比較して：* ; p<0.05、** ; p<0.01 (Dunnett-Hsu's test) (n=7/群、mean±S.E.)

②高食塩負荷 5/6 腎摘出 SHR の腎障害に対する作用 (ラット)

雄 SHR の左側腎臓の 2/3 及び右側腎臓の切除により 5/6 腎摘出 SHR を作製し、5%塩化ナトリウム含有飼料給餌下にイルベサルタン 3、10mg/kg 並びにロサルタン 10mg/kg の 1 日 1 回 3 週間反復経口投与時の腎障害に対する作用について検討した。投与期間終了後、摘出した残存腎から PAS 染色標本を作製し、画像解析装置を用いて糸球体における PAS 染色陽性領域を測定し、糸球体硬化の指標とした。イルベサルタンの反復経口投与は尿中蛋白排泄量増加を抑制し、血中尿素窒素は低値を示し、残存腎の糸球体硬化 (PAS 染色陽性領域) を抑制することが確認された³⁴⁾。



対照群と比較して

* ; p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett's test)

図VI-12 高食塩負荷 5/6 腎摘出 SHR における尿中蛋白排泄量、血中尿素窒素量及び PAS 染色陽性領域の割合に対する作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

健康成人男性 18 例にイルベサルタン 50、100 及び 200mg をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、50~200mg の投与量範囲では、イルベサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-t} には有意な投与量比例性は認められないものの、投与量に依存し有意に増加することが示された。投与量が 2 倍に増加すると、 C_{max} は 1.2~1.7 倍、 AUC_{0-t} は 1.7~1.8 倍に増加した。 T_{max} 及び $T_{1/2}$ には投与量間で有意差は認められなかった。血漿中には主として活性を有する未変化体で存在した。その血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図 VII-1、表 VII-1 に示す³⁵⁾。

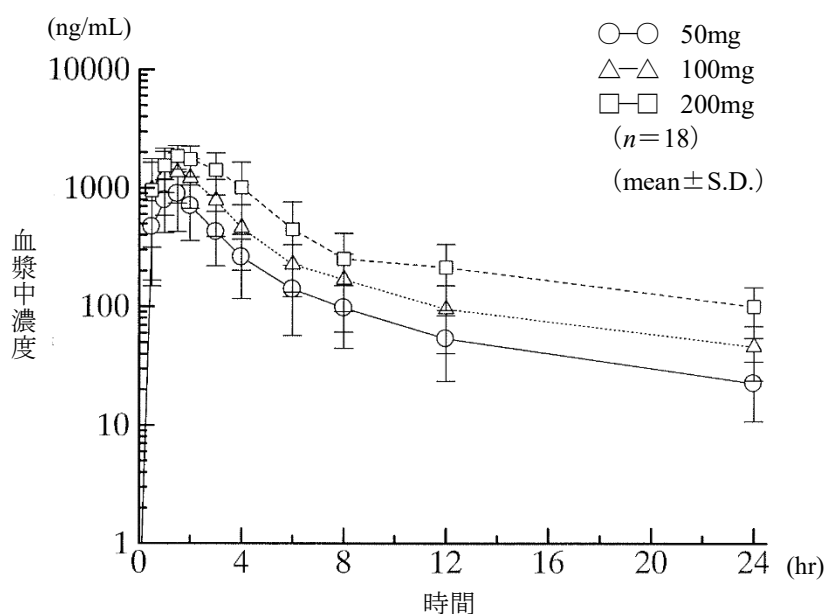


図 VII-1 空腹時単回経口投与時のイルベサルタン血漿中濃度推移 (健康成人)

表 VII-1 空腹時単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ (健康成人)

| 投与量 | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | AUC_{0-t} ^注 (ng · hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) |
|----------------------|----------------------|------------------------|--|-----------------------|
| 50mg | 1084 ± 375 | 1.4 ± 0.7 | 3821 ± 1208 | 10.1 ± 5.9 |
| 100mg | 1758 ± 483 | 1.6 ± 0.9 | 6848 ± 1974 | 13.6 ± 15.4 |
| 200mg | 2098 ± 455 | 2.0 ± 1.3 | 11742 ± 3549 | 15.2 ± 18.6 |
| 検定結果 | | p=0.093 ^{a)} | | p=0.209 ^{b)} |
| 幾何平均値の比 [90%信頼区間] | 100mg/50mg | 1.653 [1.456~1.875] | 1.804 [1.685~1.931] | |
| | 200mg/100mg | 1.210 [1.066~1.373] | 1.704 [1.592~1.824] | |

注： AUC_{0-t} ；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
S.D.)

(n=18、mean ±

a)Friedman 検定、b)分散分析

測定法：LC/MS/MS (Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー/タンデムマスペクトロメトリー)

2) 反復経口投与

健康成人男性各 6 例にイルベサルタン 50、100mg を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図 VII-2、表 VII-2 に示す。また、反復投与時 2~7 日目における血漿中トラフ濃度を表 VII-3 に示す。トラフ値の濃度推移から、血漿中濃度は投与開始後約 3~4 日で定常状態に到達することが示された。また、両投与量共蓄積性はみられなかった^{2,3)}。また、高齢者を含む本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン 100、200mg を 1 日 1 回 8 日間食後に反復経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC に投与 1 日目と投与 8 日目との間で有意な差はなく、両投与量とも蓄積性はみられなかった³⁶⁾。

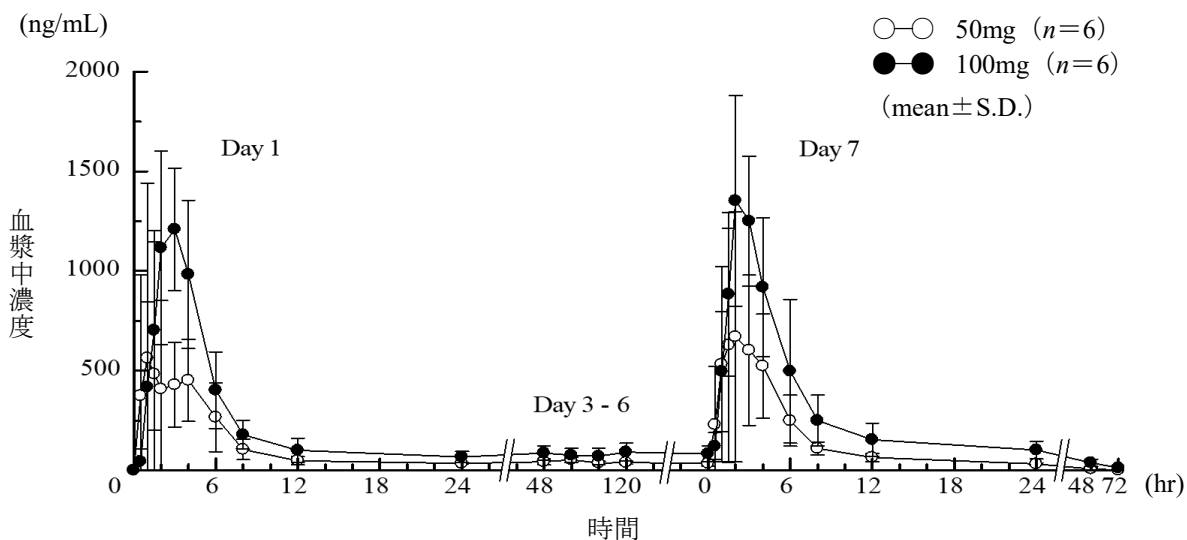


図 VII-2 食後反復経口投与時のイルベサルタン血漿中濃度推移 (健康成人)

表 VII-2 食後反復経口投与時の 1 日目及び 7 日目の薬物速度論的パラメータ (健康成人)

| 投与量 (mg) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL) | $T_{1/2}$ (α) (hr) | $T_{1/2}$ (β) (hr) |
|-------------------|-------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 50 (1 日目) | 958.63 ± 608.35 | 2.83 ± 1.47 | 3561.60 ± 1023.68 | 0.95 ± 0.23 | 18.73 ± 8.65 |
| 50 (7 日目) | 1025.1 ± 392.82 | 2.08 ± 1.28 | 4128.37 ± 1232.88 | 1.05 ± 0.34 | 15.07 ± 4.88 |
| p 値 ^{a)} | 0.627 | 0.320 | 0.022* | 0.377 | 0.479 |
| 100 (1 日目) | 1398.2 ± 200.93 | 2.92 ± 1.02 | 6646.25 ± 1022.36 | 1.08 ± 0.38 | 23.50 ± 16.90 注 |
| 100 (7 日目) | 1609.8 ± 170.73 | 2.50 ± 0.84 | 7993.48 ± 1919.01 | 1.07 ± 0.23 | 22.28 ± 12.62 |
| p 値 ^{a)} | 0.066 | 0.507 | 0.022* | 0.897 | 0.462 |

注: $n=3$ [3 例で $T_{1/2}$ (β) が 100 時間以上と長い値が得られたため除外] (n=6, mean ± S.D.)

測定法: HPLC (High Performance Liquid Chromatography; 液体クロマトグラフィー)

a): 対応のある t 検定、*: 有意差あり (p < 0.05)

表 VII-3 食後反復経口投与時のイルベサルタン血漿中トラフ濃度 (健康成人)

| 投与量 | 血漿中トラフ濃度 (ng/mL) | | | | | |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 2 日目 | 3 日目 | 4 日目 | 5 日目 | 6 日目 | 7 日目 |
| 50mg | 34.842 ± 3.457 | 42.720 ± 15.512 | 52.920 ± 13.833 | 36.270 ± 8.963 | 39.058 ± 9.147 | 34.080 ± 12.582 |
| 100mg | 67.158 ± 27.132 | 86.523 ± 36.022 | 75.792 ± 34.915 | 70.468 ± 41.484 | 91.348 ± 45.024 | 82.767 ± 39.316 |

(測定法: HPLC) (n=6, mean ± S.D.)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 14 例にイルベサルタン 100mg を単回経口投与（空腹時又は食後）したとき、 C_{max} 及び AUC に食事の影響はみられなかった³⁷⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（海外データ）

61～88%^{38,39)}

(2) 吸収部位及び吸収率（ラット）

雄ラット（SD 系、 $n=3$ /群）の消化管を結紮して作製した各ループ内に ^{14}C -標識イルベサルタン 10mg/kg 注入後の吸収率を表Ⅶ-4 に示す。イルベサルタンは小腸上部から下部の広範な部位にわたって吸収されることが示された⁴⁰⁾。

表Ⅶ-4 雄ラットの各吸収部位におけるイルベサルタンの吸収率（%）

| 時間 (hr) | 消化管吸収率（%）* | | | | |
|------------|------------|----------------|--------------|--------------|----------|
| | 胃 | 小腸上部 (十二指腸) | 小腸中部 (空腸) | 小腸下部 (回腸) | 結腸 |
| 0 | 0.5±0.8 | 0.0±0.0 | 0.8±1.4 | 1.5±1.6 | 0.0±0.0 |
| 0.5 | 4.9±6.7 | 18.0±6.8 | 23.8±8.7 | 6.9±3.4 | 1.5±0.6 |
| 2 | 5.4±5.4 | 52.9±8.3 | 55.9±3.7 | 34.7±13.6 | 13.1±2.7 |

（測定法：液体シンチレーションカウンタ法）（ $n=3$ /群、mean±S.D.）

*：消化管吸収率（%）＝{ [注入放射能量－（消化管内容物中残存放射能量＋消化管残存放射能量）] / 注入放射能量 } × 100

(3)腸肝循環（ラット）

ラット（SD系）に¹⁴C-標識イルベサルタンを10mg/kg単回経口投与あるいは1mg/kg静脈内投与して24時間採取した胆汁をそれぞれ別のラットの十二指腸内に投与した結果、両投与経路において、尿及び胆汁中に放射能が検出されたことから、イルベサルタンは腸肝循環することが示唆された⁴¹⁾。

5. 分布

(1)血液—脳関門通過性

雌雄ラット（SD系）に¹⁴C-標識イルベサルタン30mg/kgを単回経口投与したとき、脳への放射能の移行がわずかに認められた^{42,43)}。

「VII-5-(5)その他の組織への移行性 2)その他の組織への移行性」の項参照

(2)血液—胎盤関門通過性

妊娠11日目及び18日目のラット（SD系）に¹⁴C-標識イルベサルタン150mg/kgを単回投与し、母体組織並びに胎児組織への放射能の移行性を検討した。また、妊娠28日のウサギ（New Zealand種）に¹⁴C-標識イルベサルタン10mg/kgを単回投与し、血漿、胎盤及び胎児組織中放射能濃度移行を測定した。いずれの種でも、母動物から胎児への放射能の移行が認められたが、胎盤の放射能濃度は胎児の濃度よりも高く、胎盤が関門となり胎児への放射能移行が抑制されていることが示唆された^{44,45)}。

(3)乳汁への移行性

分娩後哺乳中ラット（SD系）に¹⁴C-標識イルベサルタン10mg/kgを単回経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は投与後8時間で最高値（0.59 μ g eq./mL）を示したが、血漿中放射能濃度より低く、血漿中濃度との比は0.15～0.29であった。この結果から、ラットではイルベサルタンの乳汁への移行が認められたが、その程度は小さいことが示唆された⁴⁰⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

1)血球への移行 (*in vitro*)

ヒトの血液に³H-標識イルベサルタンを添加後、血漿及び血球を分離し、放射能濃度を測定した。血液中放射能の91～96%が血漿中に存在しており、イルベサルタンの血球への移行性は低いと考えられた⁴⁶⁾。

2)その他の組織への移行性

雌雄ラット（SD系）に¹⁴C-標識イルベサルタン30mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は速やかに各組織に移行し、大部分の組織の放射能は投与後2時間で最高濃度となった。その後、放射能濃度は低下し、投与後96時間には大部分の組織で定量限界以下となった。放射能濃度が血漿より高い組織は肝臓及び腎臓の代謝・排泄臓器で、最も高かった肝臓では投与後168時間まで放射能が検出されたが、その理由としてイルベサルタン由来放射能の主排泄経路が胆汁であることに起因すると考えられた。その他の組織への放射能の移行性が低い理由の一つとして高い血清蛋白結合率（ラットで92～96%）の影響が考えられた。雌ラットの肺以外の肝臓を含む大部分の臓器・組織からの放射能の消失半減期は48時間以内であった。雌ラットの肺からの消失が最も遅く、半減期は57時間を示したが、投与後96時間では定量限界以下に低下した。雌ラットは雄ラットより高い組織中放射能濃度を示したが、これは雌ラットの高い血漿中濃度を反映しているためと考えられた^{42,43)}。

(6)血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率 (*in vitro*)

³H-標識イルベサルタンを用いて、ヒト血清蛋白に対する結合率を検討したところ、5、10及び25 μ g/mLにおける総平均結合率は96.6 \pm 1.0%であり（ $n=45$ 、 $\text{mean}\pm\text{S.D.}$ ）、主な結合蛋白はアルブミンであった⁴⁷⁾。また、イルベサルタンのヒト血清アルブミンに対する結合サイトはワルファリンサイトであることが示唆された⁴⁸⁾。

方法：平衡透析法

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(海外データ)

ヒトにおける代謝物を同定する目的で、健康成人男性 12 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 50mg 及び健康成人男性 6 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 150mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び各代謝物の比率を表VII-5 に示した。 ^{14}C -標識イルベサルタン 50mg 及び 150mg 経口投与 6 時間後のイルベサルタン未変化体の血漿中での比率はそれぞれ 77.8%及び 76.2%であり、イルベサルタンは血漿中ではほとんど未変化体として存在することが示された⁴⁹⁾。

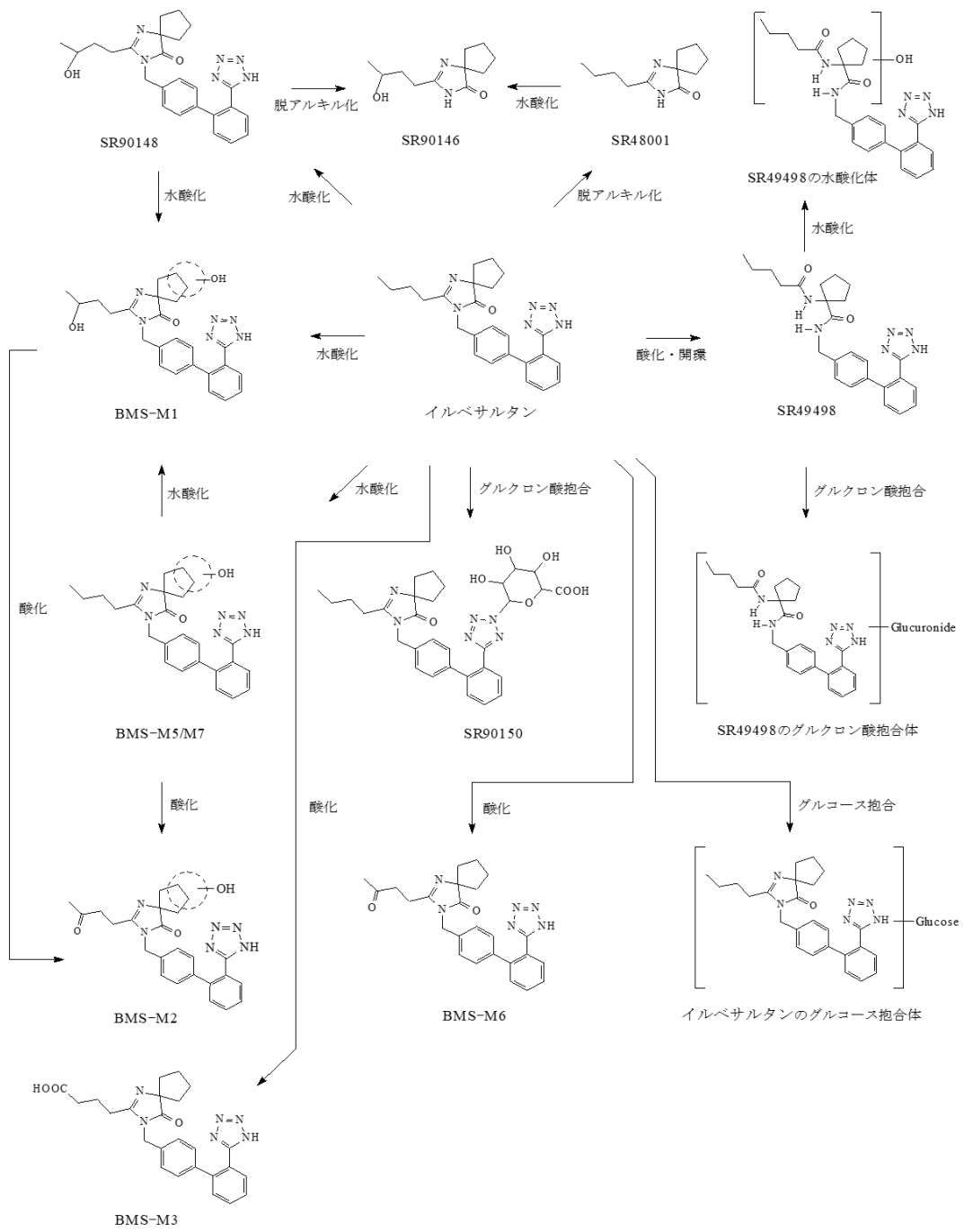
なお、ラット、サル、ウサギ及びマウスに ^{14}C -標識イルベサルタンを単回経口投与あるいは静脈内投与時の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を基に推定したイルベサルタンの代謝経路を図VII-3 に示した。表VII-5 に示したヒトにおける各代謝物は、図VII-3 に示したとおり動物試験においても認められた。

表VII-5 ^{14}C -標識イルベサルタン 50mg 及び 150mg 空腹時単回経口投与後の血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び代謝物の比率 (%)

| 代謝物 | 50mg (n=12) | | | 150mg (n=6) | | | |
|---------------------------------|-------------|------|--------|-------------|------|--------|---------|
| | 血漿 | | 尿 | 血漿 | | 尿 | 糞 |
| | 1hr | 6hr | 0~48hr | 1hr | 6hr | 0~48hr | 0~120hr |
| 未変化体 | 85.8 | 77.8 | 5.5 | 80.7 | 76.2 | 4.3 | 29.9 |
| BMS-M1+BMS-M2 | 0.0 | 0.0 | 22.8 | 0.4 | 0.0 | 21.4 | 4.5 |
| BMS-M3 | 0.9 | 5.4 | 15.1 | 1.3 | 8.9 | 17.0 | 14.8 |
| SR90148 | 1.5 | 4.0 | 26.1 | 1.6 | 3.3 | 25.8 | 9.3 |
| BMS-M5+BMS-M6+BMS-M7 | 2.0 | 2.8 | 14.6 | 4.1 | 3.5 | 17.0 | 25.3 |
| イルベサルタンの グルクロン酸抱合体 (SR90150) | 6.8 | 6.9 | 5.8 | 6.1 | 4.6 | 6.1 | 0.5 |
| SR49498* | 1.9 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 0.8 | 3.6 |
| その他 | 1.1 | 3.1 | 9.1 | 4.8 | 3.5 | 7.6 | 12.1 |

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法、血漿及び尿中の未変化体濃度は HPLC) (mean)

*：SR49498 は本試験に用いた ^{14}C -標識イルベサルタン中に約 1% 存在



図VII-3 イルベサルタンの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

1)本剤が受ける影響（*in vitro*）

イルベサルタンの代謝について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、主代謝物は水酸化体であり、*N*-脱アルキル体はわずしか生成されないことが示された⁵⁰⁾。イルベサルタンはヒト肝ミクロソームのCYP2C9により4種の水酸化体へ高い比率で代謝され、そのうちの2種の水酸化体はCYP3A4によってもわずかに生成された。これらの結果から、イルベサルタンの酸化的代謝にはCYP2C9が主に関与していると考えられた⁵¹⁾。また、ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合体の生成も確認された^{52,53)}。更に、ヒト肝ミクロソームを用いて酸化的代謝とグルクロン酸抱合体代謝のミカエリス定数（*K_m*）、最大反応速度（*V_{max}*）並びに*V_{max}/K_m*を算出したところ、*V_{max}/K_m*（*n*=3、mean±S.D.）はそれぞれ11.49±2.47及び9.11±1.61mL/min/gとなり、ヒトにおけるイルベサルタンの代謝には酸化的代謝とグルクロン酸抱合体代謝がほぼ同程度関与していることが示唆された。ヒト肝細胞を用いた検討により、イルベサルタンはグルクロン酸抱合体、水酸化体や開環体及びそれらのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体へ代謝されることが示唆された⁵⁴⁾。

2)代謝酵素チトクローム P450（CYP）阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソームを用いて、チトクローム P450 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、イルベサルタンはCYP1A2、CYP2D6及びCYP2E1に対して阻害を示さなかった。阻害作用が認められたCYP2A6に対する*K_i*値は520.7µmol/Lであり、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対する*IC₅₀*値はそれぞれ22.5µmol/L、50µmol/L以上及び150µmol/L以上と、いずれも阻害の程度は弱かった⁵⁵⁾。临床上、予想される血漿中イルベサルタンの*C_{max}*は平均4.9µmol/L（2.1µg/mL）及び血清蛋白結合率（約97%）を考慮すると、これらCYP分子種を介した他剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

3)酵素誘導作用（*in vitro*）

ヒト肝細胞を用いてCYP分子種の誘導について検討した結果、イルベサルタンはCYP1A及びCYP3Aを誘導しないことが明らかとなった⁵⁶⁾。

4)臨床薬物との相互作用（海外データ）

イルベサルタンとの薬物相互作用について検討するため、ワルファリン^{57,58)}及びトルブタミド⁵⁹⁾（それぞれCYP2C9の基質）、ジゴキシン⁶⁰⁾、ニフェジピン⁶¹⁾、シンバスタチン⁶²⁾、（それぞれCYP3A4の基質）、制酸剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）⁶³⁾及びヒドロクロロチアジド⁶⁴⁾との薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-標識 A II の受容体への結合に対するイルベサルタンとその代謝物の阻害作用について検討した。ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本においてイルベサルタンの代謝物である BMS-M5 と BMS-M7 はイルベサルタンと同程度の阻害活性を示した。SR90150 (イルベサルタンのグルクロン酸抱合体) 及び BMS-M6 の阻害活性はイルベサルタンの約 1/10 であり、SR90148 及び BMS-M2 のそれは約 1/40 以下であった。それ以外の代謝物の活性は極めて低かった⁶⁵⁾。

¹⁴C-標識イルベサルタン 50mg 空腹時単回経口投与 6 時間後のヒト血漿における各代謝物の比率は、未変化体：77.8%、BMS-M1+BMS-M2：0%、BMS-M3：5.4%、SR90148：4.0%、BMS-M5+BMS-M6+BMS-M7：2.8%、SR90150：6.9%、その他：3.1%であり、ほとんどが未変化体として存在した(表VII-5 参照)。また、血漿中に認められた代謝物はいずれも、未変化体と比較して A II 受容体阻害活性が低い、あるいは未変化体の存在比率に比して量的に少ないことから、代謝物の薬効への寄与はほとんどないものと考えられた。

表VII-6 代謝物の A II 受容体に対する IC₅₀ 値

| 代謝物 | IC ₅₀ 値 (nmol/L) | 代謝物 | IC ₅₀ 値 (nmol/L) |
|---------|--------------------------------|--------|--------------------------------|
| イルベサルタン | 0.54±0.053 | BMS-M2 | 20.9±6.6 |
| SR49498 | 3000 | BMS-M3 | 761±99 |
| SR90148 | 22.1±1.0 | BMS-M5 | 0.44±0.012 |
| SR90150 | 4.55±0.91 | BMS-M6 | 6.45±0.65 |
| BMS-M1 | 119±7.2 | BMS-M7 | 0.631±0.046 |

(n=1~3, mean±S.E.)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

イルベサルタン及びその代謝物は主に胆汁排泄により糞中に排泄される^{38,39)}。

健康成人において未変化体尿中排泄率は約 0.3~1.3%であった。

健康成人に ¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約 20%は尿中に排泄され、約 54%は糞中に排泄された³⁹⁾ (外国人データ)。

(2) 排泄率

「VII-7- (3)排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度

1) イルベサルタンの尿中排泄

健康成人男性 4 例にイルベサルタン 50、100、200mg 空腹時単回経口投与時の投与後 48 時間までの未変化体尿中排泄率は、それぞれ投与量の 0.82%、0.67%、0.82%であった¹⁾。また、健康成人男性 6 例にイルベサルタン 50、100mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与時での 1~7 日目における投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率を表VII-7 に示す。50mg 及び 100mg 投与時共、1~7 日目における未変化体尿中排泄率は、それぞれ投与量の約 0.3~1.3%であった^{2,3)}。

表VII-7 未変化体尿中排泄率 (食後反復経口投与時、健康成人)

| 投与量 | n | 投与後 0~24 時間後までの未変化体尿中排泄率 [投与量に対する割合 (%)] | | | | | | |
|-------|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 1 日目 | 2 日目 | 3 日目 | 4 日目 | 5 日目 | 6 日目 | 7 日目 |
| 50mg | 6 | 1.321 ±0.228 | 0.572 ±0.299 | 0.359 ±0.217 | 0.547 ±0.246 | 0.839 ±0.445 | 0.533 ±0.176 | 0.738 ±0.383 |
| 100mg | 6 | 0.881 ±0.267 | 0.607 ±0.419 | 0.314 ±0.161 | 0.496 ±0.252 | 0.531 ±0.283 | 0.692 ±0.470 | 0.688 ±0.332 |

(測定法：HPLC) (mean±S.D.)

2) 胆汁中排泄 (海外データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-標識イルベサルタン 150mg 空腹時単回経口投与時の投与後 168 時間までの糞中及び尿中での放射能濃度を測定した。放射能の平均糞中回収率は約 54%、平均尿中排泄率は約 20%であることから、イルベサルタン及びその代謝物の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられた³⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析（海外データ）

透析により除去されない⁶⁶⁾。

「VII-10. 特定の背景を有する患者（1）腎機能障害患者（海外データ）」の項参照

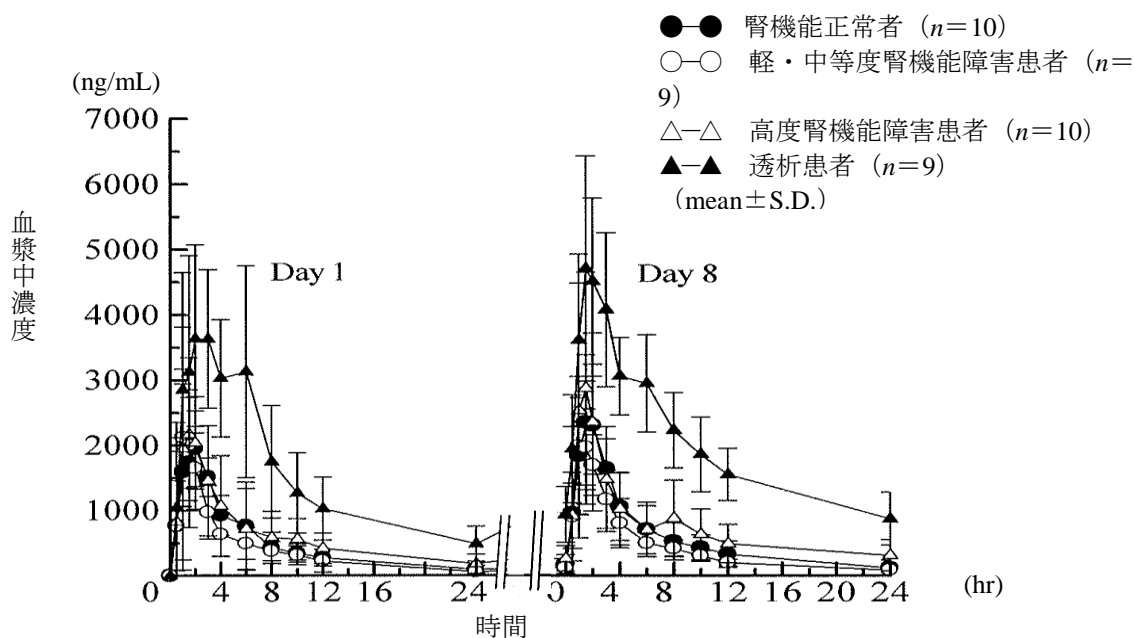
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（海外データ）

腎機能正常者10例(Ccr: $\geq 75\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、軽・中等度腎機能障害患者9例(Ccr: $30\sim 74\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)及び高度腎機能障害患者10例(Ccr: $< 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ で透析を必要としない)にイルベサルタン100mgを1日1回8日間空腹時反復経口投与し、また、透析患者9例にイルベサルタン300mg^{*}を1日1回9日間空腹時反復投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-4、表VII-8に示す。軽・中等度、高度腎機能障害患者と腎機能正常者とを比較してC_{max}及びAUC_{0-24hr}に有意差はみられなかった。透析患者でのAUC_{0-24hr}は腎機能正常者、軽・中等度及び高度腎機能障害患者と同様であった。C_{max}、AUC_{0-24hr}の蓄積係数から、血液透析中の患者を含め腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された。

また、透析患者における2日目及び9日目の投与後4、6及び8時間（透析は投与後4～8時間の間に実施）に測定した動脈血中及び静脈血中のイルベサルタン濃度を表VII-9に示した。透析時における動脈血と静脈血での血漿中濃度がほぼ等しいことから、イルベサルタンは透析により除去されないことが示された。未変化体の尿中排泄率はいずれの投与群においても1%以下であった⁶⁶⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-4 空腹時反復経口投与時の1日目及び8日目イルベサルタン血漿中濃度（腎機能正常者と腎機能障害患者及び透析患者）

表VII-8 空腹時反復経口投与時の1日目及び8日目の薬物速度論的パラメータ（腎機能正常者と腎機能障害患者及び透析患者）

| | | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^{a)} (hr) | AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) | 尿中排泄率 (%) |
|--|--------------------|-----------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------|--------------|
| 腎機能正常者 (Ccr : ≥ 75mL/min/ 1.73m ²) (n=10) | 1日目 | 2401±719 | 1.75 (1.00, 6.00) | 11742±3129 | 8.6±4.5 | 0.56±0.50 |
| | 8日目 | 2680±998 | 1.75 (0.50, 3.00) | 13564±5111 | 7.6±3.1 | 0.54±0.28 |
| | 蓄積係数 ^{b)} | 1.14±0.38 | / | 1.14±0.22 | / | / |
| 軽・中等度腎機能 障害患者 (Ccr : 30~74mL/ min/1.73m ²) (n=9) | 1日目 | 2322±871 | 1.50 (1.00, 2.00) | 9663±4132 | 5.9±0.9 | 0.46±0.35 |
| | 8日目 | 2214±860 | 1.50 (1.00, 2.00) | 10226±2289 | 8.4±3.6 | 0.28±0.13 |
| | 蓄積係数 ^{b)} | 0.99±0.22 | / | 1.16±0.31 | / | / |
| 高度腎機能障害患者 (Ccr : <30mL/min/ 1.73m ² で透析を必 要としない) (n=10) | 1日目 | 2943±1449 | 1.50 (0.50, 8.00) | 14544±5822 | 9.8±5.6 | 0.18±0.13 |
| | 8日目 | 3123±1882 | 1.50 (1.00, 2.00) | 17440±9073 | 21.9±21.7 | 0.24±0.13 |
| | 蓄積係数 ^{b)} | 1.09±0.56 | / | 1.19±0.42 | / | / |
| 透析患者 (n=9) | 1日目 | 1545±334 ^{c)} | 3.00 (1.00, 6.00) | 12020±3403 ^{c)} | 11.8±5.9 | / |
| | 8日目 | 1842±312 ^{c)} | 1.50 (1.00, 6.00) | 15686±2530 ^{c)} | 20.3±20.2 | / |
| | 蓄積係数 ^{b)} | 1.24±0.30 | / | 1.38±0.39 | / | / |
| p値 ^{d)} | 1日目 | 0.5918 | / | 0.3569 | / | / |
| | 8日目 | 0.4070 | / | 0.1143 | / | / |
| | 蓄積係数 | 0.753 | / | 0.999 | / | / |

(測定法：HPLC) (mean±S.D.)

a) : 中央値（最小値、最大値）、b) : 8日目の値/1日目の値、c) : 投与量100mgに標準化した値、d) : 分散分析

表VII-9 透析患者における動脈血及び静脈血中のイルベサルタン濃度

| | n | 投与後時間 (hr) | 2日目 | | 9日目 | |
|-----|---|---------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | 動脈血(ng/mL) | 静脈血(ng/mL) | 動脈血(ng/mL) | 静脈血(ng/mL) |
| 透析例 | 9 | 4 | 3277±1287 | 3245±1193 | 4342±718 | 4407±857 |
| | | 6 | 2005±1128 | 2149±1225 | 3152±1265 | 3289±1332 |
| | | 8 | 1445±753 | 1508±789 | 2194±1146 | 2332±1256 |

(測定法：HPLC) (mean±S.D.)

(2)肝機能障害患者（海外データ）

Child-Pugh 分類 A（軽症）又は B（中等症）の肝硬変患者 10 例及び健康成人 10 例にイルベサルタン 300mg^{*}を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図 VII-5、表 VII-10 に示す。また、反復投与時 5、6、7 日目でのトラフ値を表 VII-11 に示す。肝硬変患者は健康成人と比べて C_{max} 及び AUC はそれぞれ投与 1 日目では約 17% 及び約 27%、投与 7 日目では約 17% 及び約 19% やや高値を示すものの、その差は有意ではなかった。これらの蓄積係数から、肝機能障害患者に投与した場合に蓄積傾向はほとんどないことが示唆された。また、5、6、7 日目でのトラフ値には有意差は認められず、イルベサルタン 300mg^{*}を 1 日 1 回経口投与した場合、健康成人及び肝硬変患者共に投与開始後約 4 日で定常状態に到達することが示された。なお、未変化体としての尿中排泄率はいずれの投与群も 1% 以下と低い値であった⁶⁷⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

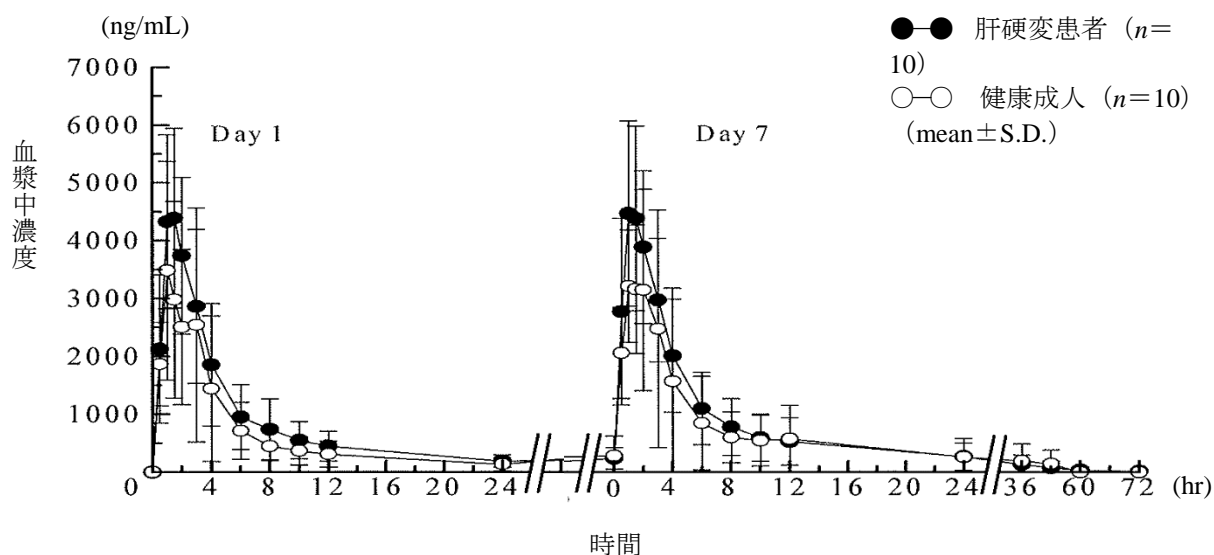


図 VII-5 空腹時反復経口投与時の 1 日目及び 7 日目のイルベサルタン血漿中濃度（肝機能障害患者と健康成人）

表 VII-10 空腹時反復経口投与時の 1 日目及び 7 日目の薬物速度論的パラメータ（肝機能障害患者と健康成人）

| | | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^{a)} (hr) | AUC ^{b)} (ng · hr/mL) | T _{1/2} (hr) | 尿中排泄率 (%) |
|-------------------|------|-----------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------|--------------|
| 肝硬変患者 (n=10) | 1 日目 | 4825 ± 1572 | 1.25 (1.0, 3.0) | 25109 ± 8487 ^{c)} | 8.9 ± 2.2 ^{c)} | 0.80 ± 0.81 |
| | 7 日目 | 4759 ± 1454 | 1.5 (0.5, 3.0) | 24839 ± 9750 | 11.6 ± 5.8 | 0.91 ± 0.68 |
| | 蓄積係数 | 1.002 | | 1.094 | | |
| 健康成人 (n=10) | 1 日目 | 4137 ± 2227 | 1.25 (1.0, 3.0) | 19809 ± 11752 ^{c)} | 10.0 ± 2.8 ^{c)} | 0.31 ± 0.18 |
| | 7 日目 | 4073 ± 1692 | 1.0 (1.0, 3.0) | 20917 ± 14505 | 14.2 ± 4.7 ^{d)} | 0.37 ± 0.21 |
| | 蓄積係数 | 1.021 | | 1.226 | | |
| p 値 ^{e)} | 1 日目 | 0.318 | 0.625 | 0.309 | 0.464 | |
| | 7 日目 | 0.213 | 0.680 | 0.256 | 0.450 | |
| | 蓄積係数 | 0.867 | | 0.242 | | |

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

a)：中央値（最小値、最大値）、b)：1 日目は AUC_{0-∞}、7 日目は AUC_{0-24hr}、c)：n=9、d)：n=8、
e)：C_{max}、AUC、T_{1/2}；分散分析、T_{max}；Wilcoxon 符号付き順位検定

表VII-11 イルベサルタン 300mg1 日 1 回空腹時反復経口投与時の血漿中トラフ濃度
(肝機能障害患者と健康成人)

| | 血漿中トラフ濃度*(ng/mL) | | |
|-----------------|------------------|---------|---------|
| | 5 日目 | 6 日目 | 7 日目 |
| 肝硬変患者 (n=10) | 218±159 | 161± 75 | 241±188 |
| 健康成人 (n=10) | 277±211 | 260±242 | 286±339 |

* : 有意差なし (p=0.220、分散分析)
S.D.)

(測定法 : HPLC) (mean±

[参考]

表VII-12 肝機能障害の診断基準 (Child-Pugh の分類) ^{注、68)}

| 判定項目 | スコア | | |
|----------------------------------|--------|---------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| 肝性脳症 | なし | 1~2 度 | 3~4 度 |
| 腹水 | なし | 軽度 | 中等度以上 |
| 血清ビリルビン値(mg/dL) | 1~2 | 2~3 | >3 |
| 血清アルブミン値(g/dL) | >3.5 | 2.8~3.5 | <2.8 |
| プロトロンビン時間 | (秒、延長) | 1~4 | 4~6 |
| | (%) | >70 | 40~70 |
| 原発性胆汁性肝硬変における 血清ビリルビン値(mg/dL) | 1~4 | 4~10 | >10 |

注 : 肝硬変の重症度を示す分類の 1 つ。脳症、腹水、ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン比の各項目について、その程度をスコア化したものを合計して、その合計点が 5~6 点を Grade A (軽症)、7~9 点を Grade B (中等症)、10~15 点を Grade C (重症) と規定している。

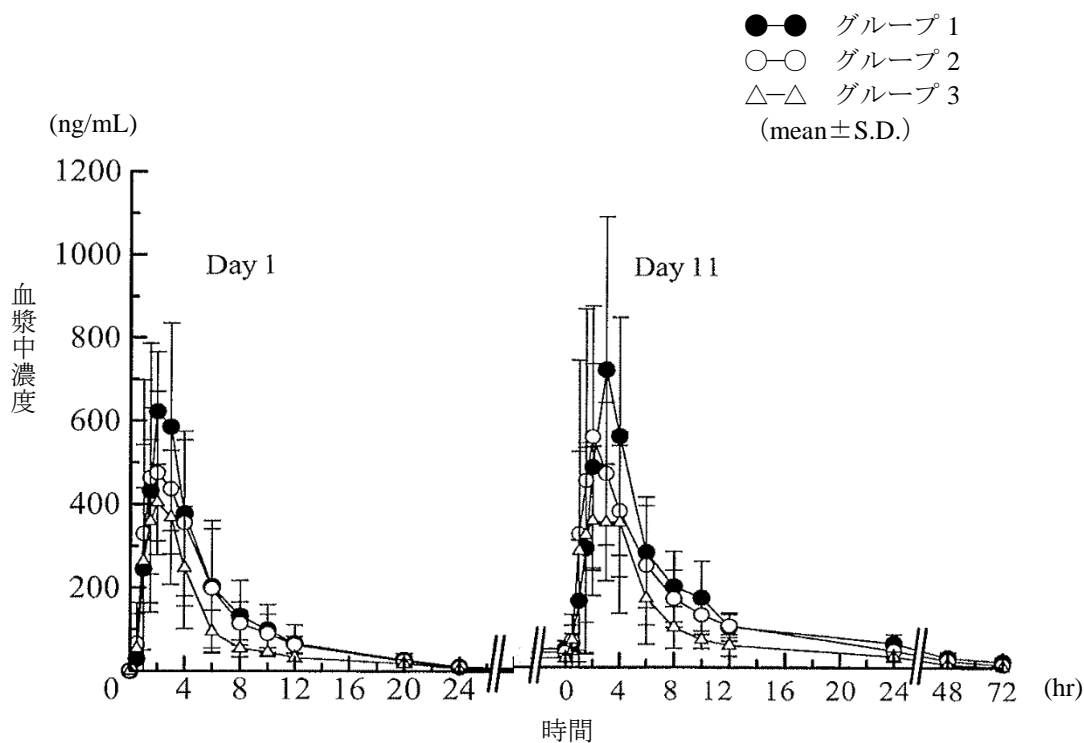
(3)高齢者（海外データ）

高齢者と若年者の健康成人 30 例を対象に、1 日目にイルベサルタン 25mg^{*}を空腹時単回経口投与し、引き続き 4 日目から 11 日目まで 8 日間 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-6、表VII-13 に示す。年齢及びクレアチニンクリアランス値（Ccr）によって下記の 3 グループ（各 10 例）に分け単回投与時（1 日目）と反復投与時（11 日目）について薬物動態パラメータの比較を行った。

- ・グループ 1：高齢者 65～80 歳、Ccr：45～60mL/min（男性 2 例、女性 8 例）
- ・グループ 2：高齢者 65～80 歳、Ccr：≥60mL/min（男性 8 例、女性 2 例）
- ・グループ 3：若年者 18～35 歳、Ccr：≥90mL/min（男性 10 例）

C_{max}については 3 グループ間で有意差が認められなかった。AUC については 3 グループ間で有意差が認められ、男性高齢者（グループ 1 及び 2）は若年者（グループ 3）に比べ 50%（11 日目）～68%（1 日目）上昇することが示された。なお、AUC に性差は認められなかった。T_{1/2}について高齢者群は若年者群に比べて長く、3 グループ間で有意差が認められた⁶⁹⁾。

※：承認外用法及び用量（「V-3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-6 空腹時反復経口投与時の 1 日目及び 11 日目のイルベサルタン血漿中濃度（健康高齢者と健康若年者）

表Ⅶ-13 空腹時反復経口投与時の1日目及び11日目の薬物速度論的パラメータ
(健康高齢者と健康若年者)

| | グループ注) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC ^{a)} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) | 蓄積係数 | 尿中排泄率 (%) |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------|----------------------|
| 1日目 | グループ1 | 722±191 | 2.36±0.57 | 4597±1887 ^{b)} | 24.0±11.1 ^{b)} | | 0.49±0.39 |
| | グループ2 | 634±224 | 2.10±0.97 | 3957±1195 ^{c)} | 16.8±4.7 ^{c)} | | 0.76±0.51 |
| | グループ3 | 534±139 | 2.20±0.92 | 2434±759 ^{d)} | 11.6±3.5 ^{d)} | | 0.69±0.52 |
| | p値 (グループ) ^{f)} | 0.0992 | | 0.0221* | 0.0147* | | 0.4295 ^{g)} |
| | p値 (男性、年齢) ^{f)} | 0.3602 | | 0.0070* | 0.0170* | | 0.5933 ^{g)} |
| 11日目 | グループ1 | 773±344 | 2.80±0.63 | 4485±1603 | 25.5±12.0 ^{c)} | 1.32±0.22 | 0.49±0.33 |
| | グループ2 | 683±304 | 2.64±1.46 | 3887±1143 | 17.8±5.9 ^{d)} | 1.25±0.16 | 0.83±0.34 |
| | グループ3 | 552±144 | 2.50±1.15 | 2662±786 | 11.9±2.7 ^{d)} | 1.26±0.21 | 0.63±0.36 |
| | p値 (グループ) ^{f)} | 0.2187 | | 0.0083* | 0.0155* | 0.8164 | 0.0937 ^{g)} |
| | p値 (男性、年齢) ^{f)} | 0.2630 | | 0.0089* | 0.0255* | 0.9606 | 0.4855 ^{g)} |
| 性別による影響 | | | | | | | |
| 1日目 | 高齢男性 | 597±163 | 2.30±0.92 | 4091±1169 ^{c)} | 18.3±5.2 ^{c)} | | |
| | 高齢女性 | 760±223 | 2.16±0.67 | 4418±1964 ^{b)} | 22.1±11.8 ^{b)} | | |
| | p値 (性別) ^{f)} | 0.0803 | | 0.7033 | 0.4283 | | |
| 11日目 | 高齢男性 | 654±239 | 2.55±0.89 | 3977±1179 | 18.2±6.0 ^{b)} | 1.26±0.21 | |
| | 高齢女性 | 802±382 | 2.89±1.30 | 4394±1609 | 24.3±11.9 ^{e)} | 1.30±0.20 | |
| | p値 (性別) ^{f)} | 0.3105 | | 0.5175 | 0.2666 | 0.6668 | |

* : 有意差あり (p<0.05) 測定法 : RIA (radioimmunoassay ; 放射免疫測定法) (n=10、mean±S.D.)

a) : 1日目は AUC_{0-∞}、11日目は AUC_{0-24hr}、b) : n=6、c) : n=8、d) : n=7、e) : n=9、

f) : 分散分析、g) : 尿中排泄量に対する分散分析

注)

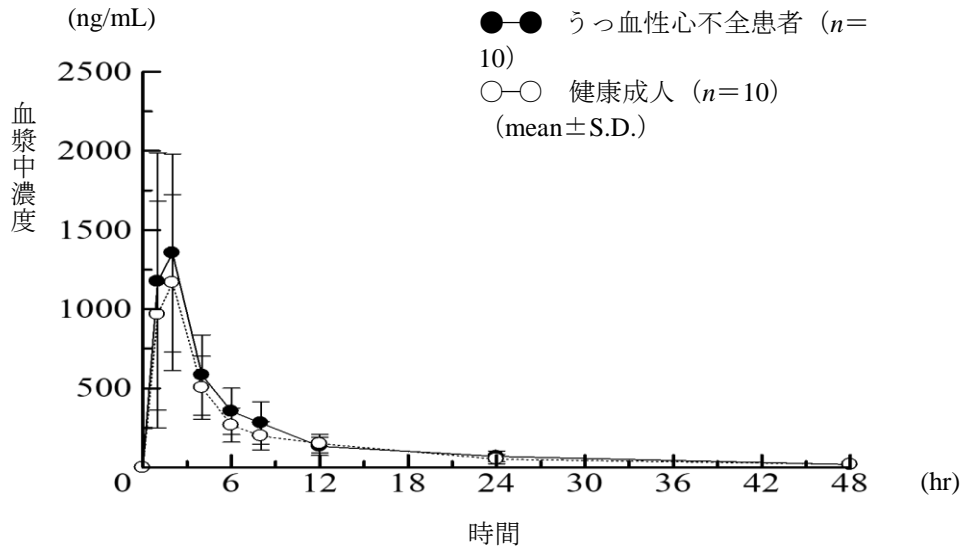
グループ1 : 高齢者 65~80歳、Ccr : 45~60mL/min (男性2例、女性8例)

グループ2 : 高齢者 65~80歳、Ccr : ≥60mL/min (男性8例、女性2例)

グループ3 : 若年者 18~35歳、Ccr : ≥90mL/min (男性10例)

(4) うっ血性心不全患者（海外データ）

うっ血性心不全患者（NYHA クラスⅡ若しくはⅢ）10例及び健康成人10例にイルベサルタン75mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図Ⅶ-7、表Ⅶ-14に示す。うっ血性心不全患者と健康成人の血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータに有意差は認められず、イルベサルタン単回投与時の薬物動態に差はないことが示された⁷⁰⁾。



図Ⅶ-7 空腹時単回経口投与時のイルベサルタン血漿中濃度（うっ血性心不全患者と健康成人）

表Ⅶ-14 空腹時単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ（うっ血性心不全患者と健康成人）

| | $C_{max}^a)$ (ng/mL) | $T_{max}^b)$ (hr) | $AUC_{0-\infty}^a)$ (ng · hr/mL) | $T_{1/2}^c)$ (hr) | 絶対バイオアベイラビリティ ^{a), d)} (%) |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|--|
| うっ血性心不全患者 (n=10) | 1630 | 1.50 (1, 4) | 8308 | 14.9±5.8 | 85.02 |
| 健康成人 (n=10) | 1359 | 2.00 (1, 2) | 7182 | 14.5±8.7 | 86.62 |
| p 値 ^{e)} | 0.27 | | 0.16 | | 0.84 |
| 幾何平均の比 ^{d)} [95%信頼区間] | 1.20 [0.85~1.70] | | 1.16 [0.93~1.44] | | 0.98 [0.80~1.21] |

測定法：LC/MS（Liquid Chromatography/Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー/質量分析法）

a)：幾何平均、b)：中央値（最小値、最大値）、c)：mean±S.D.、

d)：「（経口投与時のイルベサルタンの $AUC_{0-\infty}$ ） / （同用量静脈内投与時のイルベサルタンの $AUC_{0-\infty}$ ） × 100」として算

出、e)：分散分析、f)：うっ血性心不全患者/健康成人

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

（解説）

2.3 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象に実施されたアリスキレンの国際共同試験において、ARB 又は ACE 阻害剤による標準治療を受けている症例にアリスキレンを追加投与した場合、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された^{71,72)}。

したがって、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良である患者を除き、アリスキレンを投与中の糖尿病患者への本剤の投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.5 参照]

8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。

（解説）

8.1 本剤を含む ARB において、重篤な肝機能障害の報告がある。本剤を投与する場合には肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.2 降圧剤に共通の注意事項である。

降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するように指導すること。

8.3 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

手術時には、失血や麻酔等の使用による血圧低下に対する代償機能として、レニン・アンジオテンシン系を賦活化して血圧を維持することがあるが、術前に本剤を使用するとこの代償機能が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。したがって、術前 24 時間は本剤を投与しないことが望ましい。ACE 阻害剤（カプトプリル、エナラプリル）により手術当日まで血圧をコントロールしていた患者は、手術前日に投与を中止した患者と比較して、麻酔導入時の低血圧を来しやすいと報告がある⁷³⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、アンジオテンシンⅡが輸出細動脈を収縮させることによって糸球体ろ過圧が維持されている。このような患者に ARB や ACE 阻害剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し糸球体ろ過圧が低下することにより腎機能が悪化するおそれがある。したがって、両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

9.1.2 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤を投与すると副腎皮質からのアルドステロン分泌が抑制され血清カリウムの排泄が遅延し、カリウムの蓄積が起こるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、これらの患者に投与する場合には、血清カリウム値の上昇に注意すること。

9.1.3 脳血管障害の既往のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。したがって、脳血管障害のある患者には慎重に投与すること。

9.1.4 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は低用量から開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.3 参照]

(解説)

9.2.1 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤には腎保護作用があるとされているが、重篤な腎機能障害のある患者に投与すると、輸出細動脈を選択的に拡張させ、過度の降圧による糸球体ろ過圧の低下により腎機能を悪化させることが知られている。したがって、重篤な腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。

「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者 (1)腎機能障害患者 (海外データ)」の項参照

9.2.2 ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性

が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は低用量から開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.5 参照]

(解説)

9.3.1 本剤は主として胆汁中に排泄されるため、肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇する可能性がある。したがって、肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者には慎重に投与すること。

「VII-10. 特定の背景を有する患者 (2)肝機能障害患者 (海外データ)」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている^{79),80)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。 [9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・ 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・ 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・ 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンII受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。 [2.2、9.4.1 参照]

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌である。妊娠中期及び末期に ARB や ACE 阻害剤を投与された患者において、胎児・新生児の死亡を含め、新生児に障害が発現したとの報告があることから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験(ラット)出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

動物試験（ラット）においてイルベサルタンは乳汁中へ移行することが認められている。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で、50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められていることから記載した。

（「Ⅶ-5-(3)乳汁への移行性」及び「Ⅸ-2-(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。

（解説）

高齢者への降圧療法についての一般的注意である。

一般に、高齢者では生理機能の低下がみられ、さまざまな臓器障害を合併していることが多いことから、副作用発現を避けるため降圧療法は慎重に行う必要があると考えられている⁷⁴⁾。

また、高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られている。

したがって、高齢者に投与する場合には、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--------------------------------|
| アリスキレンフマル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。 ただし、他の降圧治療を行ってもなお なお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [2.3 参照] | 非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。 | レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|--|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム | 血清カリウム値が上昇することがある。 | 機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者 |
| 利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.3 参照] | 一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、利尿降圧剤を投与中の患者に本剤を投与する場合は、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。 | 利尿降圧剤で治療を受けている患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しており、降圧作用が増強するおそれがある。 |
| アリスキレンフマル酸塩 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 | レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリル、イミダプリル等 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 | |
| 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） ロキソプロフェン、インドメタシン等 | 本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。 | 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 |
| | 腎機能が低下している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。 | プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。 |
| リチウム 炭酸リチウム | リチウム中毒が報告されている。 | リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの再吸収が促進されると考えられる。 |

(解説)

薬剤名等：カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB は ACE 阻害剤と同様にアルドステロン分泌抑制作用によって尿中へのカリウム排泄を抑制する。そのため、本剤とカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。特に腎機能障害のある患者では尿中へのカリウム排泄能の低下により、その影響が出やすい可能性があるので十分注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。〔9.1.4、9.2.2、10.2 参照〕

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）

AST、ALT、ALP、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害があらわれることがある。〔8.1 参照〕

11.1.6 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 国内の承認時までの臨床試験において血管浮腫の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

血管浮腫とは皮膚及び皮下組織、粘膜等に生じる局所性の一過性の浮腫である。顔面（特に口囲）、眼窩部、前腕、手の甲等に発生しやすいとされており、気道に生じたときには呼吸困難を起すことがあり、生命に危険を及ぼすことがある。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる低血圧ショックと血管浮腫の発現例

51 歳、女性。軽微な全身性エリテマトーデス（SLE）性腎炎のため、プレドニゾロン、アザチオプリンを服用中。降圧目的でイルベサルタン 150mg を処方。6 日後、全身倦怠、筋肉痛、皮膚の熱感、顔面及び指の浮腫がみられた。イルベサルタンを原因薬剤と考えて中止し、回復。中止 3 日後、イルベサルタンを誤って再び服用し、30 分後、前回と同様の症状が発現。抗ヒスタミン剤を経口投与した。症状は増悪し、6 時間後、中等度の血管浮腫を伴って ICU に入院した。収縮期血圧は 70mmHg。ノルアドレナリンを点滴開始し、7 日後には回復した⁷⁵⁾。

11.1.2 国内の承認時までの臨床試験において重篤な高カリウム血症の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

「Ⅷ-8. 副作用〔項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〕」の項の「表Ⅷ-2 承認時までの臨床試験における臨床検査値の異常変動」参照

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる高カリウム血症の発現例

54 歳、糖尿病、高血圧の女性。ジルチアゼム 300mg、アテノロール 100mg、イルベサルタン 150mg、メトホルミン、インスリンを投薬中。血圧 60/30mmHg、心拍数 22bpm、徐脈、QT 短縮、T 波上昇が発現。血液化学検査では、中等度の腎不全（クレアチニン 160 μ mol/L）、高カリウム血症（K 6.4mmol/L）がみられた。生理食塩水、グルコン酸カルシウム、インスリンを投与。1 時間後、K は 5.5mmol/L に低下、ECG 正常化。3 日後には続発症もなく退院した⁷⁶⁾。

11.1.3 国内の承認時までの臨床試験においてショック・失神・意識消失の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。症例の概要は「Ⅷ-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.1 血管浮腫」の項参照

11.1.4 国内の承認時までの臨床試験において腎不全の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる腎不全の発現例

78歳、白人男性。2型糖尿病インスリン治療中。慢性腎不全で、腎機能は安定していた（クレアチニン 238 μ mol/L、クレアチニンクリアランス 20mL/min）。カプトプリルからイルベサルタン 150mg/日へ切り替え、10日後にクレアチニン上昇（294 μ mol/L）。その後の3週間に疲労、食欲不振、悪心、早朝嘔吐、全身そう痒が発現。クレアチニン 752 μ mol/L となり入院。イルベサルタンによる急性腎不全と考え、直ちに投与中止。中止2日後、まだクレアチニン 907 μ mol/L と上昇していたが、翌週には 650 μ mol/L 以下に低下し、その後さらに 570 μ mol/L 以下に低下。クレアチニンはそれ以下に低下せず、肺水腫が発現し、血液透析を開始した⁷⁾。

- 11.1.5 国内の承認時までの臨床試験において肝炎・黄疸が発現した症例が1例報告されており、海外の情報も参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。
- 11.1.6 国内の承認時までの臨床試験において低血糖の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。
ARB での低血糖の発現機序は明らかではないが、糖尿病治療中の患者であらわれやすいと考えられているため、特に注意すること。
- 11.1.7 国内の承認時までの臨床試験において横紋筋融解症の報告はないが、海外の情報を参考にして記載した。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------|---|----------|
| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹、じん麻疹、そう痒 | |
| 循環器 | 動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動 | 頻脈 |
| 精神神経系 | めまい、頭痛、もうろう感、眠気、不眠、しびれ感 | |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛 | |
| 肝臓 | ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇 | |
| 腎臓 | BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常 | |
| 血液 | 赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、好酸球増加、白血球増加 | |
| その他 | 咳嗽、胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、霧視、頻尿、味覚異常、発熱、関節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、CK 上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇、総蛋白減少、CRP 上昇 | 性機能異常、耳鳴 |

◆〔項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〕

1)承認時までの臨床試験における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

表Ⅷ-1 承認時までの臨床試験における副作用の発現状況

| | |
|-----------|-------|
| 安全性評価対象例数 | 898 例 |
| 副作用発現例数 | 117 例 |
| 副作用発現率 | 13.0% |
| 副作用発現件数 | 175 件 |

| 副作用の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) | 副作用の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| 心臓障害 | 10 (1.1) | 血圧上昇 | 3 (0.3) |
| 心室細動 | 1 (0.1) | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (0.7) |
| 徐脈 | 1 (0.1) | 関節痛 | 1 (0.1) |
| 心拡大 | 1 (0.1) | 背部痛 | 1 (0.1) |
| 動悸 | 9 (1.0) | 筋力低下 | 1 (0.1) |
| 洞性徐脈 | 1 (0.1) | 筋痛 | 1 (0.1) |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.2) | 頸部痛 | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 5 (0.6) | 肩部痛 | 1 (0.1) |
| 眼精疲労 | 1 (0.1) | 筋骨格硬直 | 2 (0.2) |
| 結膜出血 | 1 (0.1) | 神経系障害 | 47 (5.2) |
| 眼脂 | 1 (0.1) | 手根管症候群 | 1 (0.1) |
| 眼充血 | 1 (0.1) | 脳出血 | 1 (0.1) |
| 霧視 | 2 (0.2) | 脳梗塞 | 2 (0.2) |
| 胃腸障害 | 25 (2.8) | 意識レベルの低下 | 4 (0.4) |
| 腹部膨満 | 1 (0.1) | 浮動性めまい | 21 (2.3) |
| 上腹部痛 | 1 (0.1) | 体位性めまい | 3 (0.3) |
| 便秘 | 5 (0.6) | 味覚異常 | 1 (0.1) |
| 下痢 | 4 (0.4) | ジスキネジー | 1 (0.1) |
| 口内乾燥 | 1 (0.1) | 構音障害 | 1 (0.1) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.1) | 頭痛 | 10 (1.1) |
| 消化不良 | 2 (0.2) | 高血圧性脳症 | 2 (0.2) |
| 排便回数増加 | 1 (0.1) | 感覚鈍麻 | 2 (0.2) |
| 歯肉炎 | 1 (0.1) | 傾眠 | 5 (0.6) |
| 悪心 | 7 (0.8) | 精神障害 | 4 (0.4) |
| 胃不快感 | 1 (0.1) | 不安 | 1 (0.1) |
| 嘔吐 | 3 (0.3) | 無感情 | 1 (0.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 21 (2.3) | 不眠症 | 2 (0.2) |
| 胸部不快感 | 5 (0.6) | 腎および尿路障害 | 1 (0.1) |
| 胸痛 | 2 (0.2) | 頻尿 | 1 (0.1) |
| 疲労 | 1 (0.1) | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15 (1.7) |
| 異常感 | 5 (0.6) | 喘息 | 1 (0.1) |
| 熱感 | 1 (0.1) | 咳嗽 | 13 (1.4) |
| 倦怠感 | 6 (0.7) | 呼吸困難 | 1 (0.1) |
| 浮腫 | 1 (0.1) | 咽頭不快感 | 1 (0.1) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.1) | 湿性咳嗽 | 1 (0.1) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 皮膚および皮下組織障害 | 4 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.1) | そう痒症 | 1 (0.1) |
| 肝炎 | 1 (0.1) | 発疹 | 1 (0.1) |
| 黄疸 | 1 (0.1) | 蕁麻疹 | 1 (0.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (0.2) | 中毒性皮疹 | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 1 (0.1) | 血管障害 | 4 (0.4) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.1) | 潮紅 | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 6 (0.7) | 起立性低血圧 | 3 (0.3) |
| 血圧低下 | 3 (0.3) | ほてり | 1 (0.1) |

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA) Ver.9.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

表Ⅷ-2 承認時までの臨床試験における臨床検査値の異常変動

| | |
|---------------|-------|
| 臨床検査値評価対象例数 | 896 例 |
| 臨床検査値異常変動発現例数 | 140 例 |
| 臨床検査値異常変動発現率 | 15.6% |
| 臨床検査値異常変動発現件数 | 232 件 |

| 臨床検査値異常変動の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) | 臨床検査値異常変動の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) |
|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 血液学的検査 | 27 (3.0) | 血中ブドウ糖増加 | 5 (0.6) |
| 好酸球数増加 | 7 (0.8) | 血中インスリン増加 | 2 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 8 (0.9) | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 10 (1.1) |
| ヘモグロビン減少 | 6 (0.7) | 血中カリウム増加 | 12 (1.3) |
| リンパ球数減少 | 2 (0.2) | 血中トリグリセリド増加 | 2 (0.2) |
| 単球数増加 | 2 (0.2) | 血中尿素増加 | 6 (0.7) |
| 好中球数減少 | 1 (0.1) | 血中尿酸増加 | 10 (1.1) |
| 好中球数増加 | 2 (0.2) | C-反応性蛋白増加 | 3 (0.3) |
| 赤血球数減少 | 8 (0.9) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.1) |
| 白血球数減少 | 7 (0.8) | 総蛋白減少 | 2 (0.2) |
| 白血球数増加 | 2 (0.2) | 総蛋白増加 | 1 (0.1) |
| 杆状核好中球百分率増加 | 1 (0.1) | 血中リン減少 | 2 (0.2) |
| 血液生化学的検査 | 109 (12.2) | チモール混濁反応増加 | 1 (0.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 21 (2.3) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (0.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 18 (2.0) | 尿検査 | 28 (3.1) |
| 血中アルブミン減少 | 1 (0.1) | 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (0.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 5 (0.6) | 尿中血陽性 | 2 (0.2) |
| 血中カルシウム増加 | 1 (0.1) | 尿中赤血球陽性 | 3 (0.3) |
| 血中クロール減少 | 1 (0.1) | 尿中白血球陽性 | 10 (1.1) |
| 血中クロール増加 | 1 (0.1) | 尿中蛋白陽性 | 12 (1.3) |
| 血中コレステロール増加 | 10 (1.1) | 尿中ウロビリリン陽性 | 1 (0.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 32 (3.6) | その他の検査 | 1 (0.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 5 (0.6) | 自己抗体陽性 | 1 (0.1) |

臨床検査値の異常変動は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.9.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

2)再審査終了時における臨床検査値異常を含む副作用の発現状況

表Ⅷ-3 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) における副作用発現状況

| | |
|-----------|--------|
| 安全性評価対象例数 | 4719 例 |
| 副作用発現例数 | 184 例 |
| 副作用発現率 | 3.90% |
| 副作用発現件数 | 229 件 |

| 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) |
|-------------|-------------------|
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.02) |
| 貧血 | 1 (0.02) |
| 代謝および栄養障害 | 22 (0.47) |
| 糖尿病 | 2 (0.04) |
| 電解質失調 | 1 (0.02) |
| 痛風 | 1 (0.02) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.02) |
| 高カリウム血症 | 12 (0.25) |

| 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) |
|----------|-------------------|
| 高尿酸血症 | 2 (0.04) |
| 低クロール血症 | 1 (0.02) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.04) |
| 脂質異常症 | 2 (0.04) |
| 高アマラーゼ血症 | 1 (0.02) |
| 精神障害 | 5 (0.11) |
| 無感情 | 1 (0.02) |
| うつ病 | 2 (0.04) |

表Ⅷ-3 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における副作用発現状況（つづき）

| 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) | 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) |
|---------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| 不眠症 | 3 (0.06) | 蕁麻疹 | 2 (0.04) |
| 神経系障害 | 26 (0.55) | 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.04) |
| 脳梗塞 | 1 (0.02) | 関節痛 | 1 (0.02) |
| 浮動性めまい | 15 (0.32) | 四肢痛 | 1 (0.02) |
| 体位性めまい | 1 (0.02) | 腎および尿路障害 | 7 (0.15) |
| 味覚異常 | 2 (0.04) | 蛋白尿 | 3 (0.06) |
| 頭部不快感 | 1 (0.02) | 腎障害 | 1 (0.02) |
| 頭痛 | 3 (0.06) | 腎不全 | 1 (0.02) |
| 錯感覚 | 1 (0.02) | 腎機能障害 | 2 (0.04) |
| 傾眠 | 3 (0.06) | 生殖系および乳房障害 | 1 (0.02) |
| 振戦 | 1 (0.02) | 乳頭腫脹 | 1 (0.02) |
| 睡眠の質低下 | 1 (0.02) | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 (0.34) |
| 眼障害 | 2 (0.04) | 無力症 | 1 (0.02) |
| 眼の異常感 | 1 (0.02) | 胸部不快感 | 1 (0.02) |
| 視力障害 | 1 (0.02) | 異常感 | 6 (0.12) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.02) | 熱感 | 1 (0.02) |
| 回転性めまい | 1 (0.02) | 倦怠感 | 1 (0.02) |
| 心臓障害 | 7 (0.15) | 浮腫 | 3 (0.06) |
| 心房細動 | 1 (0.02) | 末梢性浮腫 | 2 (0.04) |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.02) | 発熱 | 1 (0.02) |
| 動悸 | 3 (0.06) | 口渇 | 1 (0.02) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.02) | 臨床検査 | 59 (1.25) |
| 心室性頻脈 | 1 (0.02) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.02) |
| 血管障害 | 12 (0.25) | アミラーゼ増加 | 1 (0.02) |
| 低血圧 | 7 (0.15) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.04) |
| 末梢冷感 | 1 (0.02) | 血中ビリルビン増加 | 1 (0.02) |
| コントロール不良の血圧 | 1 (0.02) | 血中クロール増加 | 2 (0.04) |
| ほてり | 2 (0.04) | 血中コレステロール増加 | 2 (0.04) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 (0.04) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 11 (0.23) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (0.13) | 血中クレアチニン増加 | 12 (0.25) |
| 咳嗽 | 3 (0.06) | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (0.04) |
| 鼻出血 | 2 (0.04) | 血中カリウム減少 | 1 (0.02) |
| 胸水 | 1 (0.02) | 血中カリウム増加 | 5 (0.11) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.02) | 血圧低下 | 6 (0.13) |
| 胃腸障害 | 9 (0.19) | 血圧上昇 | 1 (0.02) |
| 腹部膨満 | 1 (0.02) | 血中尿素増加 | 7 (0.15) |
| 便秘 | 2 (0.04) | 血中尿酸増加 | 2 (0.04) |
| 下痢 | 3 (0.06) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 | 1 (0.02) |
| 舌炎 | 1 (0.02) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 8 (0.17) |
| 口内炎 | 3 (0.06) | グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.02) |
| 肝胆道系障害 | 19 (0.40) | 白血球数減少 | 2 (0.04) |
| 肝機能異常 | 14 (0.30) | 尿中蛋白陽性 | 2 (0.04) |
| アルコール性肝炎 | 1 (0.02) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4 (0.08) |
| 肝障害 | 4 (0.08) | 肝酵素上昇 | 1 (0.02) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.13) | 社会環境 | 1 (0.02) |
| 冷汗 | 1 (0.02) | 適度な運動 | 1 (0.02) |
| 湿疹 | 1 (0.02) | | |
| 多汗症 | 1 (0.02) | | |
| そう痒症 | 1 (0.02) | | |

副作用発現率＝副作用発現数* / 安全性評価対象症例数 × 100

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 16.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計 (*:SOC は例数、PT は件数)

表Ⅷ-4 特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に関する調査）における副作用発現状況

| | |
|-----------|-------|
| 安全性評価対象例数 | 980 例 |
| 副作用発現例数 | 86 例 |
| 副作用発現率 | 8.78% |
| 副作用発現件数 | 116 件 |

| 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) | 副作用の種類 | 副作用発現数* (発現率%) |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.10) | 便秘 | 2 (0.20) |
| 胃癌 | 1 (0.10) | 歯肉腫脹 | 1 (0.10) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.10) | 悪心 | 1 (0.10) |
| 腎性貧血 | 1 (0.10) | 肝胆道系障害 | 4 (0.41) |
| 代謝および栄養障害 | 24 (2.45) | 肝機能異常 | 3 (0.31) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.10) | 肝障害 | 1 (0.10) |
| 高カリウム血症 | 18 (1.84) | 皮膚および皮下組織障害 | 4 (0.41) |
| 高尿酸血症 | 3 (0.31) | 皮膚炎 | 1 (0.10) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.10) | 薬疹 | 1 (0.10) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.10) | 多形紅斑 | 1 (0.10) |
| 脂質異常症 | 2 (0.20) | 発疹 | 1 (0.10) |
| 高クレアチニン血症 | 1 (0.10) | 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.20) |
| 神経系障害 | 12 (1.22) | 筋肉痛 | 1 (0.10) |
| 小脳梗塞 | 1 (0.10) | 四肢痛 | 1 (0.10) |
| 脳梗塞 | 1 (0.10) | 腎および尿路障害 | 6 (0.61) |
| 浮動性めまい | 7 (0.71) | 慢性糸球体腎炎 | 1 (0.10) |
| 体位性めまい | 3 (0.31) | 腎不全 | 1 (0.10) |
| 一過性全健忘 | 1 (0.10) | 慢性腎不全 | 1 (0.10) |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (0.10) | 腎機能障害 | 3 (0.31) |
| 心臓障害 | 2 (0.20) | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.31) |
| 心房細動 | 1 (0.10) | 浮腫 | 4 (0.41) |
| 心不全 | 1 (0.10) | 臨床検査 | 25 (2.55) |
| 慢性心不全 | 1 (0.10) | 血中クロール増加 | 1 (0.10) |
| 血管障害 | 12 (1.22) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.20) |
| 高血圧 | 1 (0.10) | 血中クレアチニン増加 | 12 (1.22) |
| 低血圧 | 8 (0.82) | 血中カリウム増加 | 2 (0.20) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.10) | 血圧低下 | 6 (0.61) |
| ほてり | 2 (0.20) | 血中尿素増加 | 6 (0.61) |
| 胃腸障害 | 5 (0.51) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.10) |
| 腹部不快感 | 1 (0.10) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (0.31) |

副作用発現率=副作用発現数*/安全性評価対象症例数×100

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 16.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計 (*:SOC は例数、PT は件数)

表VIII-5 製造販売後臨床試験（長期投与試験）における副作用発現状況

| | |
|-----------|-------|
| 安全性評価対象例数 | 166 例 |
| 副作用発現例数 | 18 例 |
| 副作用発現率 | 10.8% |
| 副作用発現件数 | 25 件 |

| 副作用の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) |
|-----------|-------------------|
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.6) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.6) |
| 神経系障害 | 4 (2.4) |
| 浮動性めまい | 1 (0.6) |
| 頭部不快感 | 1 (0.6) |
| 頭痛 | 1 (0.6) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.6) |
| 傾眠 | 1 (0.6) |
| 心臓障害 | 4 (2.4) |
| 心房細動 | 1 (0.6) |
| 動悸 | 1 (0.6) |
| 心室性期外収縮 | 2 (1.2) |
| 血管障害 | 1 (0.6) |

| 副作用の種類 | 副作用発現例数 (発現率%) |
|--------------------|-------------------|
| 起立性低血圧 | 1 (0.6) |
| 胃腸障害 | 3 (1.8) |
| 腹部不快感 | 1 (0.6) |
| 便秘 | 1 (0.6) |
| 悪心 | 1 (0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.6) |
| 薬疹 | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | 6 (3.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.2) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (1.2) |

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 13.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）について、患者背景因子別の副作用発現率を検討した結果、「糖尿病の有無」、「投与前概算 GFR」、「投与期間」及び「併用薬剤の有無」が副作用発現率に影響を与える要因として考えられた。

〔検討した背景因子〕

性別、年齢、体重、入院・外来、喫煙習慣の有無、高血圧症分類（JSH2009 分類）、罹病期間、合併症の有無及び各合併症（糖尿病、腎機能障害、肝機能障害）の有無、Body Mass Index、先行降圧剤の有無、本剤投与開始時の透析の有無、投与前血清クレアチニン値、投与前概算 GFR、最大 1 日投与量、総投与量、投与期間、併用薬剤の有無及び併用療法（高血圧治療）の有無

〔解析方法〕

独立性の評価には χ^2 検定、順序カテゴリーを伴う傾向性評価には Cochran-Armitage 検定を用いた。

χ^2 検定、又は順序カテゴリーがある場合は Cochran-Armitage 検定でも併せて有意になった因子について、要因分析として多変量解析を実施。

表VIII-6 安全性に影響を及ぼす要因と考えられる背景因子の副作用発現率

| 項目 | カテゴリー | 安全性評価 対象例数 | 副作用 発現例数 | 副作用 発現率 (%) | χ^2 検定 (p 値) | Cochran- Armitage 検定 (p 値) |
|---|--------------|---------------|-------------|-------------------|----------------------|----------------------------------|
| 総症例 | | 4719 | 184 | 3.90 | — | — |
| 合併症（糖尿病） | なし | 3684 | 122 | 3.31 | <0.0001* | — |
| | あり | 1035 | 62 | 5.99 | | |
| 投与前概算 GFR (mL/min/1.73m ²) | 60 以上 | 2245 | 85 | 3.79 | 0.0052* | — |
| | 60 未満 | 928 | 56 | 6.03 | | |
| | 不明 | 1546 | 43 | 2.78 | | |
| 投与期間 | 4 週以内 | 187 | 32 | 17.11 | <0.0001* | <0.0001* |
| | 4 週超 12 週以内 | 332 | 20 | 6.02 | | |
| | 12 週超 24 週以内 | 347 | 17 | 4.90 | | |
| | 24 週超 36 週以内 | 180 | 14 | 7.78 | | |
| | 36 週超 52 週以内 | 311 | 14 | 4.50 | | |
| | 52 週超 | 3361 | 87 | 2.59 | | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.00 | | |

| | | | | | | |
|------|----|------|-----|------|---------|---|
| 併用薬剤 | なし | 1007 | 25 | 2.48 | 0.0088* | — |
| | あり | 3712 | 159 | 4.28 | | |

* : p<0.05

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析では除去できない。

(解説)

本剤の過量投与への特別な対処方法はない。胃洗浄、活性炭投与等で薬剤の吸収を阻止すること。なお、本剤は血液透析では除去できない。国内の承認時までの臨床試験において過量投与の報告はない。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタン過量投与による著しい血圧低下、頻脈の発現例

54歳、高血圧症、アルコール依存症の女性。イルベサルタン 300mg とヒドロクロチアジド 12.5mg を含有する合剤 32錠と不明量のジアゼパム、パラセタモール、アルコールを摂取した。動脈血圧 95/50mmHg、洞性頻脈 105回/分。2Lの輸液にもかかわらず、7時間後も低血圧（72/35mmHg）。V2～V5誘導でST低下（低下4mm）。エフェドリン 30mg投与に反応せず。フェニレフリン 0.6μg/kg/分の投与でほとんど改善なし。フェニレフリン中止、ノルアドレナリン 0.25μg/kg/分、ドブタミン 10μg/kg/分まで増量投与しても低血圧改善せず。テルリプレシン（国内未発売）1mgを1回投与後、2時間以内に血圧は正常化⁷⁸⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物種 (系統) 性、n/群 | 投与 経路 | 投与量 ^注 (mg/kg) | 試験成績 | |
|-------------|---|---|-----------------------------|------------------|---|
| 中枢神経系 | 一般症状及び行動に及ぼす影響 | マウス (OF1系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 影響なし |
| | 自発運動量に及ぼす影響 | マウス (OF1系) 雄 12/群 | 経口 | 60、120 | 影響なし |
| | 体温に及ぼす影響 | マウス (OF1系) 雄 10/群 | 経口 | 60、120 | 影響なし |
| | 協調運動に及ぼす影響 | マウス (OF1系) 雄 10/群 | 経口 | 60、120 | 影響なし |
| | 筋緊張に及ぼす影響 | マウス (OF1系) 雄 10/群 | 経口 | 60、120 | 影響なし |
| | ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に及ぼす影響 | マウス (ICR系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 60、120mg/kg：睡眠時間延長 |
| | PTZ 痙攣に及ぼす影響 | マウス (ICR系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 120mg/kg：痙攣発現潜時延長 |
| | 電撃痙攣に及ぼす影響 | マウス (ICR系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 影響なし |
| | 酢酸誘発ライジングに及ぼす影響 | マウス (ICR系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 影響なし |
| 呼吸・ 心血管系 | 呼吸数、血圧（平均、収縮期及び拡張期血圧）、心拍数、血流量、心電図（P波高、R波高、PR間隔、QT間隔及びQTc）に及ぼす影響 | 麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各3/群 | 十二指腸内 | 15、30、60 | 影響なし |
| 自律神経系・平滑筋 | 摘出回腸に及ぼす影響 1)アゴニスト作用 2)アンタゴニスト作用 ①Ach 収縮反応 ②BK 収縮反応 ③Hist 収縮反応 ④A II 収縮反応 | モルモット 雄6/群 雄7/群 雄5/群 雄4/群 | <i>in vitro</i> | 1、3、10 μmol/L | 1)アゴニスト作用：影響なし 2)アンタゴニスト作用 ①：3、10μmol/L；抑制 ②：3、10μmol/L；抑制 ③：10μmol/L；抑制傾向 ④：1、3、10μmol/L；抑制 |
| | 摘出輸精管に及ぼす影響 1)NA 収縮反応 2)電気刺激収縮反応 | ラット (OFA系) 雄5/群 雄5/群 | <i>in vitro</i> | 1、3、10 μmol/L | 1)：3、10μmol/L；抑制 2)：影響なし |
| 胃腸管系 | 小腸内炭末輸送能に及ぼす影響 | マウス (ICR系) 雄 10/群 | 経口 | 30、60、120 | 影響なし |

| 試験項目 | | 動物種 (系統) 性、n/群 | 投与 経路 | 投与量 ^注 (mg/kg) | 試験成績 |
|--------|--|---|-----------------|--|---|
| | 胃排出能に及ぼす影響 | ラット (OFA系) 雌 10/群 | 経口 | 30、60 | 60 mg/kg : 抑制 |
| | 胃酸分泌に及ぼす影響 (胃液量、pH、総酸度) | ラット (OFA系) 雌 8/群 | 経口 | 30、60 | 影響なし |
| 腎・泌尿器系 | 尿量及び尿中電解質排泄 に及ぼす影響 (尿量、尿比重、尿浸透圧、 尿中電解質) | ラット (SD系) 雄 8/群 | 経口 | 30、60、 120 | 60 mg/kg : 0～6 時間尿の尿 比重及び尿浸 透圧の増加 120 mg/kg : 6～24 時間尿の 尿量及び尿中 Na イオン排 泄量増加 |
| その他 | 血小板凝集能に及ぼす影 響 1)ADP 誘発 2)アドレナリン誘発 3)コラーゲン誘発 4)トロンビン誘発 5)アラキドン酸誘発 | 多血小板血漿 (ヒト由来) 1/群 1/群 1/群 1/群 1/群 | <i>in vitro</i> | 100µmol/L 100µmol/L 100µmol/L 100µmol/L 10µmol/L | 1)影響なし 2)影響なし 3)影響なし 4)影響なし 5)影響なし |
| | 起立性低血圧誘発作用に 及ぼす影響 | 高血圧自然発症 ラット 雄 10/群 | 経口 | 3、10、30 | 影響なし |

注：単回投与

〔略号〕 PTZ：ペンチレンテトラゾール、Ach：アセチルコリン、BK：ブラジキニン、Hist：ヒスタミン、
AII：アンジオテンシンII、NA：ノルアドレナリン、ADP：アデノシン5'-二リン酸

(承認審査資料)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表IX-2 単回投与毒性試験

| 動物種 (系統) 性、n/群 | 投与経路 投与期間 | 投与量 | 試験成績 |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| マウス (Swiss系) 雌雄 各 5/群 | 経口、単回 | 2000mg/kg | 概略の致死量 > 2000mg/kg |
| ラット (SD系) 雌雄 各 5/群 | 経口、単回 | 2000mg/kg | 概略の致死量 > 2000mg/kg |
| カニクイザル 雌雄各 3/群 | 経口、1週間 ^注 | 250、500、1000mg/kg/日 | 概略の致死量 > 1000mg/kg/日 |

注：非げっ歯類における単回投与毒性試験の代替として、カニクイザル1ヵ月反復投与毒性試験の投与開始後1週間の観察結果を示した。

(承認審査資料)

(2) 反復投与毒性試験

表IX-3 反復投与毒性試験

| 動物種 (系統) | 性、n/群 | 投与経路 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験成績 |
|--------------|--------------------|--------------|--|---|
| ラット (SD系) | 雌雄 各10/群 | 経口 1ヵ月 | 30、70、150 | 70mg/kg/日以上：血中尿素値の増加 150mg/kg/日：赤血球数及びヘモグロビン量 の減少、血中クレアチニン値の増加 無毒性量：30mg/kg/日 |
| ラット (SD系) | 雌雄 各20～ 30/群 | 経口 6ヵ月 | 10、30、90 追加試験 250、500、 1000 | 90mg/kg/日：体重増加抑制、心臓重量の減少 回復性試験（6週間）：休薬により回復した。 追加試験 250mg/kg/日以上：体重増加抑制、赤血球数 の減少、血中尿素値の増加、腎臓重量の 増加、心臓重量の減少、腎糸球体装置 過形成 500mg/kg/日以上：ヘモグロビン量・ヘマト クリット値の低下、血中クレアチニン値 の増加 回復性試験（6週間）：休薬により回復した。 無毒性量：30mg/kg/日 |
| カニクイ ザル | 雌雄 各3/群 | 経口 1ヵ月間 | 10、30、90 追加試験 250、500、 1000 | 追加試験 250mg/kg/日以上：体重増加抑制、赤血球数・ ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減 少、血中尿素値・クレアチニン値の増加、 腎糸球体装置過形成 500mg/kg/日以上：血小板数・フィブリノー ゲン値の増加 無毒性量：90mg/kg/日 |
| カニクイ ザル | 雌雄 各5～ 8/群 | 経口 6ヵ月間 | 10、30、90 | 10mg/kg/日以上：腎糸球体装置過形成 30mg/kg/日以上：体重増加抑制、赤血球数・ ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減 少 回復性試験（6週間）：休薬により回復した。 無毒性量：10mg/kg/日 |
| | 雌雄 各5/群 | 経口 12ヵ月間 | 20、100、 500 | 100mg/kg/日以上：体重増加抑制、赤血球数・ ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減 少、腎臓重量の増加、心臓重量の減少、 腎糸球体装置過形成 500mg/kg/日：血中尿素値・クレアチニン値 の増加、腎臓の間質性炎・尿細管拡張 無毒性量：20mg/kg/日 |

(承認審査資料)

(3) 遺伝毒性試験

表IX-4 遺伝毒性試験

| 試験項目 | | 動物種等 | 投与（処置）経路、期間 | | 投与量又は処置濃度 | 試験結果 |
|------|---|--------------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|------|
| 遺伝毒性 | 復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>) | ネズミチフス菌 | プレインキュベーション法 | 代謝活性化系 有・無 | 312.5～5000µg/プレート | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (<i>in vitro</i>) | チャイニーズ ハムスター肺由来 V79 培養細胞 | 代謝活性化系 有・無 | | 25～500µg/mL | 陰性 |
| | 不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>) | ラット肝初代 培養細胞 | 18～20 時間 インキュベーション | | 5～75µg/mL | 陰性 |
| | 染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>) | ヒト末梢血 リンパ球 培養細胞 | 代謝活性化系 有・無 | | 3～590.6µg/mL | 陰性 |
| | 小核試験 | マウス (OF1 系) 雌雄 各 5/群 (骨髄細胞) | 経口、単回 | | 4000mg/kg | 陰性 |

(4) がん原性試験

表IX-5 がん原性試験

| 試験項目 | 動物種等 | 投与（処置）経路、期間 | 投与量又は処置濃度 | 試験結果 |
|------|--------------------------------|-------------|----------------------|------|
| がん原性 | マウス (CD-1 系) 雌雄 各 56/群 | 経口、104 週間 | 100、300、1000mg/kg/日 | 陰性 |
| | ラット (Wistar 系) 雌雄 各 55/群 | 経口、104 週間 | 5、50、500、1000mg/kg/日 | 陰性 |

(5) 生殖発生毒性試験

表IX-6 生殖発生毒性試験

| 試験項目 | 動物種 (系統) 性、n/ 群 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/ 日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 試験成績 |
|---|--------------------------------------|----------|----------------------|---|---|
| 受胎能及び 胚・胎児・出 生児の発生 に関する試験 | ラット (SD系) 雌雄 各36/群 | 経口 | 50、 180、 650 | 親動物 一般毒性：50 受(授)胎能：650 胎児・出生児 発生毒性：650(ただし以下を除く) 胎児の皮下水腫：50 胎児の腎・尿管の異常：<50 出生児の哺育期体重増加抑制：<50 | 雄親動物：180mg/kg/日 以上；体重増加抑制及 び摂餌量の減少 雌親動物：650mg/kg/日； 摂餌量の減少(交配 前) 胎児・出生児：50mg/kg/ 日以上；胎児の腎の異 常・尿管水腫の発現率 増加、出生児の哺育期 体重増加抑制、 180mg/kg/日以上；胎 児の皮下水腫の発現 率増加 |
| 胚・胎児発 生に関する 試験 | ラット (SD系) 雌 21~25/群 | 経口 | 50、 150、 450 | 母動物 一般毒性：<50 胚・胎児 発生毒性：450 | 母動物：50mg/kg/日以 上；体重増加抑制及び 摂餌量の減少 |
| | ウサギ (ニュージーラ ンド白色種) 雌14~18/群 | 経口 | 3、10、30 | 母動物 一般毒性：3 妊娠維持：10 胚・胎児 発生毒性：10 | 母動物：10mg/kg/日以 上；体重増加抑制及び 摂餌量の減少、 30mg/kg/日；16例中死 亡又は切迫屠殺5例、 流産3例 胚・胎児：30mg/kg/日； 着床後死亡率の上昇 (初期胚吸収の軽度 増加) |
| 出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試験 | ラット (SD系) 雌 22/群 | 経口 | 50、 180、 650 | 母動物 一般毒性：180 生殖毒性：650 出生児 発生毒性：650(ただし以下を除く) 出生児の哺育期体重増加抑制：<50 | 母動物：650mg/kg/日；哺 育初期に軽度の体重 増加抑制 出生児：50mg/kg/日以 上；哺育期体重増加抑 制 |

(承認審査資料)

(6) 局所刺激性試験

表IX-7 局所刺激試験

| 試験項目 | 動物種等 | 投与(処置)経路、期間 | 投与量又は処置濃度 | 試験結果 |
|-----------|-----------------------------------|-------------|-----------|------|
| 局所刺 激性 | ウサギ (ニュージーランド 交雑種) 雄 3/群 | 経皮(4時間貼付) | 500mg/部位 | 陰性 |
| | | 点眼、単回 | 100mg/部位 | 陰性 |

(7) その他の特殊毒性

表IX-8 その他の特殊毒性

| 試験項目 | 動物種等 | 投与（処置）経路、期間 | 投与量又は処置濃度 | 試験結果 |
|------|--|---|-----------|------|
| 抗原性 | マウス (C3H/HeN系) 雌 10/群 (C57BL/6N系) 雌 10/群 | 免疫 経口、3mg/匹/日、15回（5回/週） 皮下（+アジュバント）、1mg/匹/日、6回（2回/週） 誘発（ラット受身皮膚アナフィラキシー反応） 静脈内、5mg/匹、単回 | | 陰性 |

(承認審査資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アバプロ錠 50mg、錠 100mg、錠 200mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イルベサルタン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：あり
- ・くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イルベタン錠（塩野義）、その他後発品あり

同効薬：カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム等

7. 国際誕生年月日

1997年8月12日（ロシア）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| | アバプロ錠 50mg | アバプロ錠 100mg | アバプロ錠 200mg |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 製造販売承認年月日 | 2008年4月16日 | 2008年4月16日 | 2013年3月19日 |
| 承認番号 | 22000AMX01602 | 22000AMX01603 | 22500AMX00865 |
| 薬価基準収載年月日 | 2008年6月13日 | 2008年6月13日 | 2013年5月31日 |
| 販売開始年月日 | 2008年7月1日 | 2008年7月1日 | 2013年6月12日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018年3月29日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2008年4月16日～2016年4月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------|---------------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| アバプロ錠 50mg | 2149046F1023 | 2149046F1023 | 118384901 | 620006793 |
| アバプロ錠 100mg | 2149046F2020 | 2149046F2020 | 118385601 | 620006794 |
| アバプロ錠 200mg | 2149046F3026 | 2149046F3026 | 122424501 | 622242401 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)社内資料：第Ⅰ相臨床試験・単回投与試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 2)社内資料：健康成人での反復投与試験（50mg）（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 3)社内資料：健康成人での反復投与試験（100mg）（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 4)社内資料：前期第Ⅱ相臨床試験・パイロット試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.6）
- 5)社内資料：前期第Ⅱ相臨床試験・血圧日内変動試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.6）
- 6)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：345-366
- 7)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：367-388
- 8)社内資料：第Ⅲ相臨床比較試験・ABPMによるプラセボを対照とした血圧日内変動試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.5）
- 9)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：437-461
- 10)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：463-482
- 11)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：389-408
- 12)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(5)：409-436
- 13)佐々木淳ほか：臨床と研究. 2003; 80(3)：570-584
- 14)吉永馨ほか：血圧. 2011; 18：1108-1116
- 15)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(6)：543-573
- 16)社内資料：第Ⅲ相臨床比較試験・高用量試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.5）
- 17)吉永馨：臨床医薬. 2008; 24(6)：507-542
- 18)社内資料：ABPMによる血圧日内変動試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.6）
- 19)社内資料：腎実質性高血圧症に対する一般臨床試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.6）
- 20)社内資料：ウサギ摘出大動脈における作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 21)社内資料：AⅡ誘発昇圧反応に対する作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 22)社内資料：AⅡ受容体に対する拮抗様式の検討（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 23)社内資料：AⅡ受容体サブタイプに対する選択性（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 24)社内資料：各種受容体及びイオン輸送系に対する作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
- 25)社内資料：各種酵素に対する作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
- 26)社内資料：ヒトAⅡ受容体阻害作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 27)社内資料：ラットAⅡ受容体阻害作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 28)社内資料：高レニン正常血圧サルにおける作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 29)社内資料：2腎性1クリップ型高血圧ラットにおける作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 30)社内資料：脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットにおける作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 31)社内資料：高血圧自然発症ラットにおける作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 32)社内資料：アルドステロン分泌に対する作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 33)社内資料：腎機能に対する作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
- 34)社内資料：高食塩負荷 5/6 腎摘出高血圧自然発症ラットにおける作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
- 35)社内資料：健康成人男性における単回投与試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.2.2）
- 36)社内資料：本態性高血圧症患者における薬物動態試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 37)社内資料：バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響検討試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.1）
- 38)社内資料：絶対バイオアベイラビリティ及び代謝物の検討（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.1）
- 39)社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.1）
- 40)社内資料：ラットにおける吸収及び乳汁中移行（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.3、2.6.4.6）
- 41)社内資料：雌雄ラットにおける単回投与時の放射能の腸肝循環（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.6）
- 42)社内資料：雄性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 43)社内資料：雌性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 44)社内資料：妊娠ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）

- 45)社内資料：妊娠ウサギにおける単回投与時の組織中放射能濃度（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 46)社内資料：ラット、サル及びヒト血球への放射能分布（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 47)社内資料：ヒト血清蛋白結合率（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 48)社内資料：ヒト血清アルブミン結合サイト（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
- 49)社内資料：ヒト代謝物の同定（2008年4月16日承認、CTD2.7.2.2）
- 50)社内資料：肝ミクロソーム代謝における動物種差（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.10）
- 51)社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた酸化代謝におけるCYP2C9の関与（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.10）
- 52)社内資料：グルクロン酸抱合の種差（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.10）
- 53)社内資料：ヒト初代培養肝細胞における代謝（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.10）
- 54)社内資料：ヒト肝における*in vitro*代謝（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.10）
- 55)社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害の検討（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.12）
- 56)社内資料：ヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験（2008年4月16日承認、CTD2.6.5.12）
- 57)社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験(1)（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 58)社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験(2)（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 59)社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 60)社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 61)社内資料：ニフェジピンとの薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 62)社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 63)社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 64)社内資料：ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 65)社内資料：代謝物のAⅡ受容体阻害作用（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 66)社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 67)社内資料：肝硬変患者における薬物動態試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 68)柴田実：日本臨床. 1995; 53（増刊 分子肝炎ウイルス病学（上））：711-719
- 69)社内資料：高齢者における薬物動態試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 70)社内資料：うっ血性心不全患者における薬物動態試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 71)Parving, HH. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 367(23) : 2204-2213 (PMID: 23121378)
- 72)文献71)の Supplementary Appendix
(https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1208799/suppl_file/nejmoa1208799_appendix.pdf)
- 73)Coriat, P. et al. : Anesthesiology. 1994; 81: 299-307 (PMID: 8053578)
- 74)日和田邦夫ほか：日本老年医学会雑誌. 1999; 36(8) : 576-603
- 75)Nielsen, EW. : J. Intern. Med. 2005; 258: 385-387 (PMID: 16164579)
- 76)Bonvini, RF. et al. : Ann. Cardiol. Angeiol. 2006; 55(3) : 161-163 (PMID: 16792034)
- 77)Descombes, E. et al. : Ren. Fail. 2000; 22(6) : 815-821 (PMID: 11104169)
- 78)McNamee, JJ. et al. : Anaesthesia. 2006; 61: 408-409 (PMID: 16548975)
- 79)阿部真也ほか：周産期医学. 2017; 47: 1353-1355
- 80)齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29: 49-54

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

(2023年4月時点)

| 出典 | 米国添付文書 (2021年9月) | 英国 SPC (2021年7月) |
|--------|--|---|
| 会社名 | sanofi-aventis U.S. LLC | SANOFI |
| 販売名 | AVAPRO | Aprovel |
| 承認年月 | 1997年9月 | 1997年8月 |
| 剤型・規格 | Tablets : 75mg, 150mg, 300mg | Film-coated tablets : 150mg, 300mg |
| 効能又は効果 | <p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Hypertension AVAPRO is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. AVAPRO may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p> <p>1.2 Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients AVAPRO is indicated for the treatment of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension, an elevated serum creatinine, and proteinuria (>300 mg/day). (抜粋)</p> | <p>4.1 Therapeutic indications Aprovel is indicated in adults for the treatment of essential hypertension. It is also indicated for the treatment of renal disease in adult patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an antihypertensive medicinal product regimen (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1).</p> |
| 用法及び用量 | <p>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Hypertension The recommended initial dose of AVAPRO is 150 mg once daily. The dosage can be increased to a maximum dose of 300 mg once daily as needed to control blood pressure [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>2.3 Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients The recommended dose is 300 mg once daily [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. (抜粋)</p> | <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u> The usual recommended initial and maintenance dose is 150 mg once daily, with or without food. Aprovel at a dose of 150 mg once daily generally provides a better 24 hour blood pressure control than 75 mg. However, initiation of therapy with 75 mg could be considered, particularly in haemodialysed patients and in the elderly over 75 years. In patients insufficiently controlled with 150 mg once daily, the dose of Aprovel can be increased to 300 mg, or other antihypertensive agents can be added (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1). In particular, the addition of a diuretic such as hydrochlorothiazide has been shown to have an additive effect with Aprovel (see section 4.5). In hypertensive type 2 diabetic patients, therapy should be initiated at 150 mg irbesartan once daily and titrated up to 300 mg once daily as the preferred maintenance dose for treatment of renal disease. (抜粋)</p> |

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200mg までとする。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------------|---|
| 米国添付文書 (2021年9月) (抜粋) | <p>8.1 Pregnancy Risk Summary AVAPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death [see Clinical Considerations]. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue AVAPRO as soon as possible.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes regardless of drug exposure. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation There are no available data on the presence of irbesartan in human milk, effects on milk production, or the breastfed infant. Irbesartan or some metabolite of irbesartan is secreted in the milk of lactating rats [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, the use of AVAPRO in breastfeeding women is not recommended.</p> |

| | 分類 | 参考：分類の概要 |
|------------|-------------|---|
| オーストラリアの分類 | D (2022年8月) | D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details. |

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。 [2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。

(2) 小児等に関する海外情報

本邦においては「9.7 小児等」に関する注意は設定されておらず、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------|---|
| 米国添付文書 (2021年9月) | <p>8.4 Pediatric Use Irbesartan, in a study at a dose of up to 4.5 mg/kg/day, once daily, did not appear to lower blood pressure effectively in pediatric patients ages 6 to 16 years. AVAPRO has not been studied in pediatric patients less than 6 years old.</p> |
| 英国 SPC (2021年7月) | <p>4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population:</u> irbesartan has been studied in paediatric populations aged 6 to 16 years old but the current data are insufficient to support an extension of the use in children until further data become available (see sections 4.8, 5.1 and 5.2).</p> |

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当しない



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間 / 月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>

提携

sanofi