

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

イルベタン[®]錠50mgイルベタン[®]錠100mgイルベタン[®]錠200mgIrbetan[®] 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	イルベタン錠 50 mg : 1錠中 イルベサルタン 50 mg イルベタン錠 100 mg : 1錠中 イルベサルタン 100 mg イルベタン錠 200 mg : 1錠中 イルベサルタン 200 mg			
一般名	和名：イルベサルタン (JAN) 洋名：Irbesartan (JAN, INN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠 50 mg	2008年4月16日	2008年6月13日	2008年7月1日
	錠 100 mg	2008年4月16日	2008年6月13日	2008年7月1日
	錠 200 mg	2013年3月19日	2013年5月31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：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社 提携：SANOFI			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/			

本IFは2019年7月改訂の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。

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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 と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 排泄.....	56
1. 開発の経緯.....	1	8. トランスポーターに関する情報.....	56
2. 製品の治療学的特性.....	1	9. 透析等による除去率.....	56
3. 製品の製剤学的特性.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	57
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	11. その他.....	63
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
6. RMP の概要.....	2	1. 警告内容とその理由.....	64
II. 名称に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由.....	64
1. 販売名.....	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	64
2. 一般名.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	64
3. 構造式又は示性式.....	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	65
4. 分子式及び分子量.....	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	65
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	7. 相互作用.....	69
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3	8. 副作用.....	72
III. 有効成分に関する項目	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	81
1. 物理化学的性質.....	4	10. 過量投与.....	81
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	11. 適用上の注意.....	81
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	5	12. その他の注意.....	81
IV. 製剤に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	82
1. 剤形.....	6	1. 薬理試験.....	82
2. 製剤の組成.....	7	2. 毒性試験.....	83
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	X. 管理的事項に関する項目	88
4. 力価.....	7	1. 規制区分.....	88
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 有効期間.....	88
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	3. 包装状態での貯法.....	88
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	4. 取扱い上の注意.....	88
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	5. 患者向け資材.....	88
9. 溶出性.....	8	6. 同一成分・同効薬.....	88
10. 容器・包装.....	8	7. 国際誕生年月日.....	88
11. 別途提供される資材類.....	9	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.....	88
12. その他.....	9	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.....	89
V. 治療に関する項目	10	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	89
1. 効能又は効果.....	10	11. 再審査期間.....	89
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	12. 投薬期間制限に関する情報.....	89
3. 用法及び用量.....	10	13. 各種コード.....	89
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	14. 保険給付上の注意.....	89
5. 臨床成績.....	10	XI. 文献	90
VI. 薬効薬理に関する項目	32	1. 引用文献.....	90
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	32	2. その他の参考文献.....	92
2. 薬理作用.....	32	XII. 参考資料	93
VII. 薬物動態に関する項目	46	1. 主な外国での発売状況.....	93
1. 血中濃度の推移.....	46	2. 海外における臨床支援情報.....	96
2. 薬物速度論的パラメータ.....	48	XIII. 備考	98
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	48	その他の関連資料.....	98
4. 吸収.....	49		
5. 分布.....	50		
6. 代謝.....	52		

略語表

略語	略語内容
A II	アンジオテンシン II
ABPM	携帯型自動血圧計
ACE	アンジオテンシン変換酵素
Al-P	血中アルカリホスファターゼ
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AT ₁ 受容体	アンジオテンシン II タイプ 1 受容体
AT ₂ 受容体	アンジオテンシン II タイプ 2 受容体
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24hr}	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CK	クレアチンホスホキナーゼ
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%抑制濃度
NA	ノルアドレナリン
RA 系	レニン-アンジオテンシン系
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
SHR	高血圧自然発症ラット
SHRSP	脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット
t _{1/2}	消失半減期
t _{1/2, α}	α 相 (分布相) における消失半減期
t _{1/2, β}	β 相 (消失相) における消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イルベタン®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（AⅡ）受容体のうちアンジオテンシン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アンジオテンシン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 2 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、2012 年 2 月時点 97 ヶ国で販売されている。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。

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イルベタン®錠 200 mg が承認された。

2008 年 7 月に本態性高血圧症患者 14 例を対象とした製造販売後臨床試験（薬物動態試験）、2008 年 11 月～2010 年 6 月に軽・中等症本態性高血圧症患者 166 例を対象とした製造販売後臨床試験（長期投与試験）、2009 年 1 月～2011 年 12 月に 4876 例の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）及び 2009 年 6 月～2012 年 11 月に 996 例の特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に関する調査）を実施し、2016 年 7 月に再審査申請を行った結果、2018 年 3 月に医薬品、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 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

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) 検証的試験」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降圧効果が認められた。（「V. 5. (4) 検証的試験」及び「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
- (4) 重大な副作用：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

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2019年7月時点)

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

イルベタン®錠50mg

イルベタン®錠100mg

イルベタン®錠200mg

(2) 洋名

Irbetan® Tablets

(3) 名称の由来

一般名の Irbesartan に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イルベサルタン（JAN） [日局]

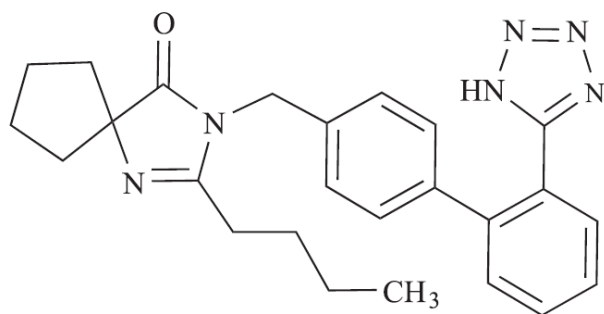
(2) 洋名（命名法）

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
(IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

一般名：イルベサルタン

開発記号：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 [1]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性 [1]

(測定温度 20 ± 5°C)

溶媒	溶質 1 g 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)	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

* : 日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

25°C, 相対湿度 43, 62, 80%, 2 日間保存の条件下では, 0.2% を超える水分増加は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 182.4~184.6°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 3.3 \sim 3.9$ [キャパシティーファクター法]

$pK_{a2} = 4.2 \sim 4.8$ [電位差滴定法]

(6) 分配係数

約 10.1 [pH 7.4, 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

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
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	5年	規格内
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	規格内
苛酷試験	80℃	シャーレ, 開放	30日	規格内
	25℃・80%RH	シャーレ, 開放	30日	規格内
	80℃・80%RH	シャーレ, 開放	30日	規格内
	25℃, D65ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	300 hr (総曝光量 120万 lx・hr)	規格内

試験項目：性状，確認試験，純度試験（類縁物質），水分，含量〔高速液体クロマトグラフィー（HPLC）〕

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」の確認試験法 [1]

定量法

日局「イルベサルタン」の定量法 [1]

IV. 製剤に関する項目







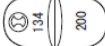
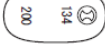
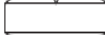
1. 剤形

(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 製剤の外観及び性状

販売名	イルベタン錠50mg	イルベタン錠100mg	イルベタン錠200mg
性状・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である。	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である。	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である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	長径 約 8.5 mm 短径 約 4.4 mm 厚さ 約 3.1 mm	長径 約 11.0 mm 短径 約 5.7 mm 厚さ 約 3.8 mm	長径 約 14.0 mm 短径 約 7.3 mm 厚さ 約 4.8 mm
重量	約 0.10 g	約 0.20 g	約 0.41 g

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	イルベタン錠50mg	イルベタン錠100mg	イルベタン錠200mg
識別コード	 132 50	 133 100	 134 200
記載場所	錠剤, PTP シート	錠剤, PTP シート	錠剤, PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イルベタン錠50mg	イルベタン錠100mg	イルベタン錠200mg
有効成分	1錠中 イルベサルタン 50 mg	1錠中 イルベサルタン 100 mg	1錠中 イルベサルタン 200 mg
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

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

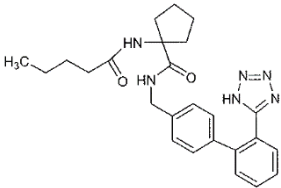
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表Ⅳ-4 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	

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-5 製剤の安定性

	保存条件				保存期間	結果
	温度	湿度	光	容器		
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	PTP+紙箱	3年	規格内
				ポリエチレン瓶 +紙箱 ^注	3年	規格内
苛酷試験	25℃	—	D65 ランプ (4000 lx)	無包装 (シャーレ, 蓋なし)	3 ヶ月	規格内

試験項目：性状（外観），確認試験，製剤均一性，溶出性，含量（HPLC）

注：50 mg 錠及び 100 mg 錠のみ

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

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき，これに適合する（50 mg 錠及び 100 mg 錠の 45 分間の溶出率はそれぞれ 85% 以上であり，200 mg 錠の 60 分間の溶出率は 70% 以上である） [2]。

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

〈イルベタン錠 50 mg〉

500 錠 [瓶, バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

700 錠 [14 (PTP) × 50]

〈イルベタン錠 100 mg〉

500 錠 [瓶, バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]

〈イルベタン錠 200 mg〉

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

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg 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 200 mg までとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

イルベサルタンは 1 日 1 回の投与で 24 時間降圧作用が持続すること、食事の影響は少ないことから（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照），用法を 1 日 1 回と設定した。

また、イルベサルタンは 50～100 mg の投与で、第 2/3 相一般臨床試験において類薬に匹敵する降圧作用を示し、二重盲検比較試験でイルベサルタンの 50～100 mg はエナラプリルの承認用量（5～10 mg）と非劣性が検証され、同じく二重盲検比較試験でイルベサルタンの 200 mg はロサルタンの上限用量（100 mg）と非劣性が検証されていることから、通常用量を 50～100 mg、上限用量を 200 mg に設定した。

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（TDU2486）

健康成人男性を対象に、イルベサルタン 5 mg[※]、10 mg[※]、25 mg[※]、50 mg、100 mg、200 mg 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。

その結果、副作用（自他覚症状）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 200 mg 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。死亡・重篤な副作用は認められなかった [3]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与試験（TDR2522, TDR2922）

健康男性を対象に、イルベサルタン 50 mg、100 mg 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。

その結果、いずれの用量でも忍容性に問題はなかった。死亡・重篤な副作用は認められなかった [4] [5]。

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第2相試験

① パイロット試験 (ACT2580) [6]

目的	軽症・中等症本態性高血圧症に対するイルベサルタンの1日1回単独経口投与時の降圧効果、安全性及び有用性について検討し、有効用量を検索する。																																																								
試験デザイン	非盲検、漸増法																																																								
対象	軽症・中等症本態性高血圧症患者 28 例 (評価対象例)																																																								
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ① 血圧：観察期の終わりの 2 回の診察時坐位血圧が安定し、その平均が収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧 95 mmHg 以上 ② 重症度：WHO/ISH (1993 年) 基準による高血圧病期分類の第 I 期、第 II 期で、かつ、東大 3 内科高血圧重症度分類の血圧及び臓器重症度分類がそれぞれ「2」以下 ③ 治療歴：未治療又は前治療を 4 週間以上 wash-out する既治療患者 ④ 性・年齢・入院/外来：30~74 歳の男女外来患者 																																																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ① 重症本態性高血圧症患者 (拡張期血圧 120 mmHg 以上) ② 二次性ないし悪性高血圧症患者 ③ 治験開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞、脳卒中発作のあった患者 ④ 重症の心不全、狭心症、心房細動のある患者及び重篤な不整脈のある患者 ⑤ 重篤な肝機能障害、腎機能障害 (血清クレアチニン 2 mg/dL 以上) 及びコントロール困難な糖尿病患者 ⑥ ARB による重篤な副作用の既往のある患者 ⑦ 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人 ⑧ その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と考える患者 																																																								
試験方法	<p>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 回朝食後に 6.25 mg^{**} から経口投与を開始し、以後、原則として 2 週間間隔で十分な降圧効果^注が得られるまで 12.5 mg^{**}、25 mg^{**}、50 mg まで漸増し、8~10 週間投与した。</p> <p>注：十分な降圧効果：血圧がほぼ正常化 (収縮期血圧 149 mmHg 以下かつ拡張期血圧 89 mmHg 以下) した場合、又は観察期基準血圧 (観察期の終わりの 2 回の診察時の平均値) と治療期判定血圧との比較において、収縮期血圧 20 mmHg 以上かつ拡張期血圧 10 mmHg 以上 (又は平均血圧が 13 mmHg 以上) 下降した場合。</p>																																																								
評価項目	<p>有効性：降圧効果 等</p> <p>安全性：副作用 等</p>																																																								
結果	<p>有効性：降圧効果</p> <p>降圧効果の判定結果として、累積降圧率を表 V-1 に示す。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 50 mg までの累積降圧率は 6.25 mg^{**} で 14.8% (4 例/27 例)、12.5 mg^{**} で 37.0% (10 例/27 例)、25 mg^{**} で 63.0% (17 例/27 例)、50 mg 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。</p> <p style="text-align: center;">表 V-1 累積降圧率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定時 1日投与量</th> <th rowspan="2">下降 (正常化)</th> <th rowspan="2">下降 傾向</th> <th rowspan="2">不変</th> <th rowspan="2">上昇</th> <th rowspan="2">判定 不能</th> <th rowspan="2">計</th> <th colspan="2">累積降圧率*</th> </tr> <tr> <th>判定不能を含む</th> <th>判定不能を除く</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6.25 mg^{**}</td> <td>4 (4)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>14.3%</td> <td>14.8%</td> </tr> <tr> <td>12.5 mg^{**}</td> <td>6 (6)</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>35.7%</td> <td>37.0%</td> </tr> <tr> <td>25 mg^{**}</td> <td>7 (4)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>60.7%</td> <td>63.0%</td> </tr> <tr> <td>50 mg</td> <td>3 (1)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>71.4%</td> <td>74.1%</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>20 (15)</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>28</td> <td>71.4%</td> <td>74.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>判定不能 1 例：投与期間 4 週 *：「下降」例数/有効性評価対象例数</p>	判定時 1日投与量	下降 (正常化)	下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	計	累積降圧率*		判定不能を含む	判定不能を除く	6.25 mg ^{**}	4 (4)	0	0	0	1	5	14.3%	14.8%	12.5 mg ^{**}	6 (6)	2	1	0	0	9	35.7%	37.0%	25 mg ^{**}	7 (4)	2	0	0	0	9	60.7%	63.0%	50 mg	3 (1)	1	1	0	0	5	71.4%	74.1%	計	20 (15)	5	2	0	1	28	71.4%	74.1%
判定時 1日投与量	下降 (正常化)								下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	計	累積降圧率*																																											
		判定不能を含む	判定不能を除く																																																						
6.25 mg ^{**}	4 (4)	0	0	0	1	5	14.3%	14.8%																																																	
12.5 mg ^{**}	6 (6)	2	1	0	0	9	35.7%	37.0%																																																	
25 mg ^{**}	7 (4)	2	0	0	0	9	60.7%	63.0%																																																	
50 mg	3 (1)	1	1	0	0	5	71.4%	74.1%																																																	
計	20 (15)	5	2	0	1	28	71.4%	74.1%																																																	

※：承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

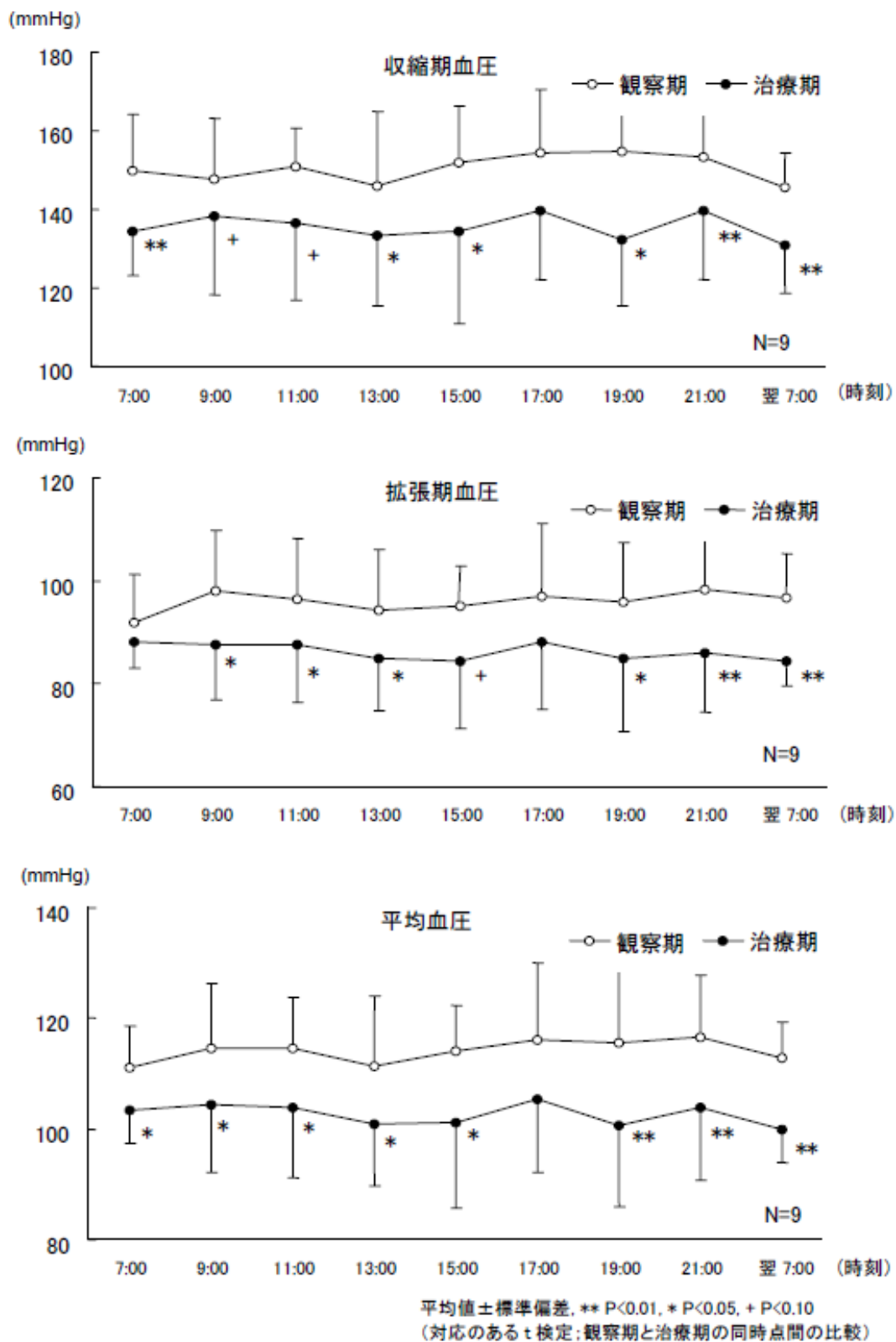
結果	<p>安全性：副作用</p> <p>安全性評価対象例 28 例中，副作用（自覚症状等）は，3 例（11%）に 4 件認められ，内訳は，立ちくらみ，頭痛，嘔気，前胸部モヤモヤ感）が各 1 件であった。また，臨床検査値の異常変動は 2 例（7%）に 2 件認められ，内訳は，ALT（GPT）上昇，CRP 陽性化が各 1 件であった。なお，死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

② 血圧日内変動試験（ACT2581） [7]

目的	本態性高血圧の入院患者を対象に，イルベサルタンの 1 日 1 回単独経口投与における血圧の日内変動に及ぼす影響を検討し，適切な用法・用量を推定する。																									
試験デザイン	非盲検，漸増法																									
対象	軽症・中等症本態性高血圧症の入院患者 10 例（評価対象例）																									
主な選択基準	<p>① 血圧：観察期最終日前 2 日間の臥位血圧が安定し，その平均が収縮期血圧 150 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上</p> <p>② 重症度：WHO/ISH（1993 年）基準による高血圧病期分類の第 I 期，第 II 期でかつ，東大 3 内科高血圧重症度分類の血圧及び臓器重症度分類がそれぞれ「2」以下</p> <p>③ 治療歴：未治療又は前治療を 7 日間以上 wash-out する既往治療の患者</p> <p>④ 性・年齢・入院/外来：30～74 歳の男女入院患者</p>																									
主な除外基準	<p>① 重症本態性高血圧症患者（拡張期血圧 120 mmHg 以上）</p> <p>② 二次性ないし悪性高血圧症患者</p> <p>③ 治験開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞，脳卒中発作のあった患者</p> <p>④ 重症の心不全，狭心症，心房細動のある患者及び重篤な不整脈のある患者</p> <p>⑤ 重篤な肝機能障害，腎機能障害（血清クレアチニン 2 mg/dL 以上）及びコントロール困難な糖尿病患者</p> <p>⑥ ARB による重篤な副作用の既往のある患者</p> <p>⑦ 妊婦，授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人</p> <p>⑧ その他，治験担当医師が本治験の対象として不適当と考える患者</p>																									
試験方法	プラセボを 7 日以上投与（観察期）後に，イルベサルタンを 1 日 1 回朝食後に 6.25 mg ^{**} から経口投与を開始し，3～5 日で十分な降圧効果が得られない場合は，1 日量 12.5 mg ^{**} ，25 mg ^{**} ，50 mg まで増量した。ある用量で十分な降圧効果が得られたと判定さ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。なお，治療期間は 4～21 日間とした。																									
評価項目	血圧の日内変動 等																									
結果	<p>血圧の日内変動</p> <p>血圧と脈拍数の推移</p> <p>観察期基準血圧と治療期判定血圧の比較を表 V-2 に示す。</p> <p>治療期の判定時血圧（収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧）は，投与前の観察期基準血圧に比べ，いずれも有意に下降したが（対応のある t 検定：p = 0.0002，p = 0.0132，p = 0.0012），脈拍数は，有意な変化を示さなかった。</p> <p>また，血圧の日内変動測定日における観察期及び治療期の血圧及び脈拍数の経時的推移を，それぞれ図 V-1，図 V-2 に示す。</p> <p>イルベサルタン 1 日 1 回投与は，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た。</p> <p style="text-align: center;">表 V-2 観察期基準血圧と治療期判定血圧の比較</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>測定項目</th> <th>例数</th> <th>観察期基準血圧</th> <th>治療期判定血圧</th> <th>対応のある t 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 (mmHg)</td> <td>10</td> <td>157.4 ± 5.7</td> <td>136.4 ± 10.9</td> <td>p = 0.0002</td> </tr> <tr> <td>拡張期血圧 (mmHg)</td> <td>10</td> <td>95.7 ± 6.5</td> <td>87.9 ± 7.0</td> <td>p = 0.0132</td> </tr> <tr> <td>平均血圧 (mmHg)</td> <td>10</td> <td>116.2 ± 4.9</td> <td>104.0 ± 7.3</td> <td>p = 0.0012</td> </tr> <tr> <td>脈拍数 (拍/分)</td> <td>10</td> <td>69.3 ± 8.9</td> <td>71.3 ± 9.0</td> <td>p = 0.3641</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差</p>	測定項目	例数	観察期基準血圧	治療期判定血圧	対応のある t 検定	収縮期血圧 (mmHg)	10	157.4 ± 5.7	136.4 ± 10.9	p = 0.0002	拡張期血圧 (mmHg)	10	95.7 ± 6.5	87.9 ± 7.0	p = 0.0132	平均血圧 (mmHg)	10	116.2 ± 4.9	104.0 ± 7.3	p = 0.0012	脈拍数 (拍/分)	10	69.3 ± 8.9	71.3 ± 9.0	p = 0.3641
測定項目	例数	観察期基準血圧	治療期判定血圧	対応のある t 検定																						
収縮期血圧 (mmHg)	10	157.4 ± 5.7	136.4 ± 10.9	p = 0.0002																						
拡張期血圧 (mmHg)	10	95.7 ± 6.5	87.9 ± 7.0	p = 0.0132																						
平均血圧 (mmHg)	10	116.2 ± 4.9	104.0 ± 7.3	p = 0.0012																						
脈拍数 (拍/分)	10	69.3 ± 8.9	71.3 ± 9.0	p = 0.3641																						

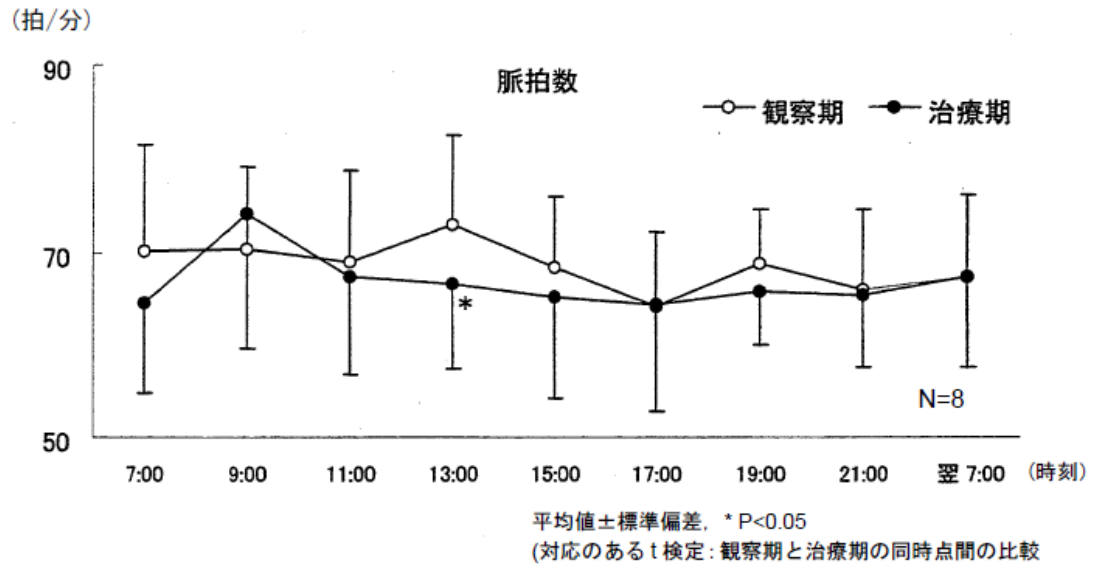
※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

図V-1 血圧の経時的推移



結果

図V-2 脈拍数の経時的推移



結果

副作用

安全性評価対象例 10 例中, 副作用 (自覚症状等) は, 2 例 (20%) に 2 件認められ, 内訳は, 両手指のしびれ (感), めまいが各 1 件であった。また, 臨床検査値の異常変動は 1 例 (10%) に 3 件認められ, 内訳は, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少が各 1 件であった。なお, 死亡・重篤な副作用は認められなかった。

2) 後期第 2 相試験

① 単独投与試験 (E2221) [8]

目的	軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン 1 日 1 回単独投与時の降圧効果、安全性、有用性及び用量反応性を検討する。																																																																
試験デザイン	非盲検、漸増法																																																																
対象	軽症・中等症本態性高血圧症患者 123 例 (評価対象例)																																																																
主な選択基準	① 血圧：観察期の終わりの 2 回の診察時坐位血圧が安定し、その平均が収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧 95 mmHg 以上 ② 重症度：WHO/ISH (1993 年) 基準による高血圧病期分類の第 I 期、第 II 期で、かつ東大 3 内科高血圧重症度分類の臓器重症度分類がそれぞれ「2」以下 ③ 治療歴：未治療又は前治療を 4 週間以上 wash out する既治療の患者 ④ 性・年齢・入院/外来：30~74 歳の男女外来患者																																																																
主な除外基準	① 重症高血圧症患者 (拡張期血圧 120 mmHg 以上) ② 二次性ないし悪性高血圧症患者 ③ 治験開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞、脳卒中発作のあった患者 ④ 重症の心不全、狭心症、心房細動のある患者及び重篤な不整脈のある患者 ⑤ 重篤な肝機能障害、腎機能障害 (血清クレアチニン 2 mg/dL 以上) 及びコントロール困難な糖尿病患者 ⑥ 他の治験薬を服用中の患者 ⑦ 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人 ⑧ その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と考える患者																																																																
試験方法	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 12.5 mg* から経口投与を開始し、以後 2 週間間隔で十分な降圧効果 ^注 が得られるまで 25 mg*, 50 mg, 100 mg まで漸増し、10~12 週間投与した。 注：十分な降圧効果とは以下のいずれかに該当する場合とする。 ・血圧がほぼ正常化 (収縮期血圧 149 mm/Hg 以下、かつ拡張期血圧 89 mm/Hg 以下) した場合 ・治療期の血圧が観察期基準血圧 (観察期の終わり 2 回の診察時血圧の平均値) に比べて収縮期血圧 20 mmHg 以上、かつ拡張期血圧 10 mmHg 以上 (又は平均血圧 13 mmHg 以上) 下降した場合																																																																
評価項目	有効性：降圧効果 等 安全性：副作用 等																																																																
結果	<p>有効性：降圧効果</p> <p>降圧効果の判定結果として、累積降圧率を表 V-3に示す。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 100 mg までの累積降圧率は 12.5 mg* で 13.2% (15 例/114 例)、25 mg* で 38.6% (44 例/114 例)、50 mg で 57.0% (65 例/114 例)、100 mg で 65.8% (75 例/114 例) であり、12.5 mg 及び 25 mg の両用量は、通常用量とするには不十分であると判断した。</p> <p>一方、脈拍数は顕著な変動を示さなかった。</p> <p style="text-align: center;">表 V-3 累積降圧率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定時 1日投与量</th> <th rowspan="2">下降 (正常化)</th> <th rowspan="2">下降傾向</th> <th rowspan="2">不変</th> <th rowspan="2">上昇</th> <th colspan="2">判定不能を除く</th> <th rowspan="2">判定 不能</th> <th colspan="2">判定不能を含む</th> </tr> <tr> <th>計</th> <th>累積降圧率* %</th> <th>計</th> <th>累積降圧率* %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12.5 mg*</td> <td>15 (15)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>13.2</td> <td>6</td> <td>23</td> <td>12.2</td> </tr> <tr> <td>25 mg*</td> <td>29 (22)</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>33</td> <td>38.6</td> <td>2</td> <td>35</td> <td>35.8</td> </tr> <tr> <td>50 mg</td> <td>21 (12)</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>31</td> <td>57.0</td> <td>1</td> <td>32</td> <td>52.8</td> </tr> <tr> <td>100 mg</td> <td>10 (3)</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>33</td> <td>65.8</td> <td>0</td> <td>33</td> <td>61.0</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>75 (52)</td> <td>26</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>114</td> <td>65.8</td> <td>9</td> <td>123</td> <td>61.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>判定不能 9 例：投与期間 5 週未満の中止・脱落例；6 例、服薬不遵守例；3 例 *：「下降」例数/有効性評価対象例数</p>	判定時 1日投与量	下降 (正常化)	下降傾向	不変	上昇	判定不能を除く		判定 不能	判定不能を含む		計	累積降圧率* %	計	累積降圧率* %	12.5 mg*	15 (15)	1	1	0	17	13.2	6	23	12.2	25 mg*	29 (22)	3	1	0	33	38.6	2	35	35.8	50 mg	21 (12)	9	1	0	31	57.0	1	32	52.8	100 mg	10 (3)	13	6	4	33	65.8	0	33	61.0	計	75 (52)	26	9	4	114	65.8	9	123	61.0
判定時 1日投与量	下降 (正常化)						下降傾向	不変		上昇	判定不能を除く		判定 不能	判定不能を含む																																																			
		計	累積降圧率* %	計	累積降圧率* %																																																												
12.5 mg*	15 (15)	1	1	0	17	13.2	6	23	12.2																																																								
25 mg*	29 (22)	3	1	0	33	38.6	2	35	35.8																																																								
50 mg	21 (12)	9	1	0	31	57.0	1	32	52.8																																																								
100 mg	10 (3)	13	6	4	33	65.8	0	33	61.0																																																								
計	75 (52)	26	9	4	114	65.8	9	123	61.0																																																								

※：承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

安全性：副作用

安全性評価対象例 123 例のうち、判定不応例 8 例を除く 115 例中、副作用（自覚症状等）は、21 例（18.3%）に 34 件認められ、主なものは嘔吐、倦怠（感）が各 3 件、動悸、悪心、胸部不快感が各 2 件であった。

また、臨床検査値の異常変動は 25 例（21.7%）に 45 件認められ、主なものは、クレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇が 5 件、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血中尿酸上昇が各 4 件、白血球減少（症）、総コレステロール上昇、LDH 上昇が各 3 件であった。なお、死亡例は認められなかった。重篤な副作用は脳出血が 1 件認められた。重篤な副作用の症例は下記のとおりである。

性別／年齢	身長 体重	副作用名	発現時 投与量	投与後 発現日 (日)	持続 時間 (日)	程度	治験薬と の関連性	治験薬の 処置	転帰
女／70代	147.5 cm 54 kg	脳出血	12.5 mg	9	不明	重篤	可能性が 少ない	中止	軽快 傾向

【既往歴】なし

【合併症】なし

【併用薬】なし

【経過】

-28 日目 : 血圧 180/110 mmHg 新患来院時、同意を得て治験参加。プラセボ投与を開始。

-14 日目 : 血圧 174/104 mmHg 臨床検査を施行。プラセボ投与を継続。

0 日目 : 血圧 172/100 mmHg 本剤 1 日 1 回 12.5 mg 投与を開始。

9 日目 : 血圧 210/105 mmHg カラオケ大会に参加中、右手のだるさ、字の見えにくい感じを自覚した。安静にしていたが、後頭部の頭重感も自覚し急に倒れた。救急外来を受診し、頭部 CT 上左大脳基底核（被殻）出血と判断し血腫除去術を施行した。臨床検査を施行。右半身麻痺及び失語を認めるが、意識レベルは JCS（Japan Coma Scale）I 群の状態。

術後より、時折、血圧の上昇傾向を認めたが、11 日目より持続的に 180 mmHg となることも多く、塩酸ジルチアゼム 5～10 µg/kg/分の点滴静注にて 120～140/80 mmHg 前後の血圧にコントロールされた。13 日目よりアラニジピン 10mg/日の経口投与を開始し、その後、塩酸キナプリル 10 mg/日との併用により血圧は 120～140/70～80 mmHg に安定している。リハビリにて失語はやや改善している。

53 日目 : 臨床検査を施行。

56 日目 : 現在、軽快傾向である。

結果

② チアジド系利尿薬との併用療法試験 (E2222) [9]

目的	軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタンの1日1回投与とチアジド系利尿薬との併用時の降圧効果、安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検，漸増法
対象	軽症・中等症本態性高血圧症患者 33 例（評価対象例）
主な選択基準	① 血圧：チアジド系利尿薬及びプラセボを4週間投与した観察期の終わりの2回の診察時坐位血圧が安定（収縮期血圧差 20 mmHg 以下，拡張期血圧差 10 mmHg 以下）し，その平均が収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧 95 mmHg 以上 ② 重症度：WHO/ISH（1993 年）基準による高血圧病期分類の第 I 期，第 II 期で，かつ，東大 3 内科高血圧重症度分類の臓器重症度分類がそれぞれ「2」以下 ③ 治療歴：チアジド系利尿薬にて4週間以上治療している患者 ④ 性・年齢・入院/外来：30～74 歳の男女外来患者
主な除外基準	① 重症高血圧症患者（拡張期血圧 120 mmHg 以上） ② 二次性ないし悪性高血圧症患者 ③ 治験開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞，脳卒中発作のあった患者 ④ 重症の心不全，狭心症，心房細動のある患者及び重篤な不整脈のある患者 ⑤ 重篤な肝機能障害，腎機能障害（血清クレアチニン 2 mg/dL 以上）及びコントロール困難な糖尿病患者 ⑥ 他の治験薬を服用中の患者 ⑦ 妊婦，授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人 ⑧ 体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者 ⑨ チアジド系利尿薬又はその類似化合物に対する過敏症の既往のある患者 ⑩ その他，治験担当医師が本治験の対象として不適当と考える患者
試験方法	チアジド系利尿薬 1 剤とプラセボを4週間併用投与（観察期）後に，治療期としてプラセボをイルベタンに替えた。治療期はイルベサルタンを1日1回朝食後 12.5 mg [※] から併用で経口投与を開始し，以後2週間間隔で十分な降圧効果が得られるまで 25 mg [※] ，50 mg，100 mg 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薬は，薬剤の種類及び用法・用量を変更せずに継続投与した。
評価項目	有効性：降圧効果 等 安全性：副作用 等
結果	有効性：降圧効果 降圧効果の判定結果として，累積降圧率を表 V-4 に示す。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 100 mg までの累積降圧率は 12.5 mg [※] で 30.0%（9 例/30 例），25 mg [※] で 56.7%（17 例/30 例），50 mg で 66.7%（20 例/30 例），100 mg で 83.3%（25 例/30 例）であり，表 V-5 に示すとおり，後期第 2 相単独投与試験（E2221）と比較してチアジド系利尿薬との併用投与により累積降圧率は累積用量に比例して増加した。 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，軽症・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薬併用により降圧作用の相乗効果が期待でき，軽症・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 50～100 mg が適切であると判断された。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

結果

表V-4 累積降圧率

判定時 1日投与量	下降 (正常化)	下降傾向	不変	上昇	判定不能を除く		判定 不能	判定不能を含む	
					計	累積降圧率* %		計	累積降圧率* %
12.5 mg ^{**}	9 (8)	0	0	0	9	30.0	3	12	27.3
25 mg ^{**}	8 (5)	1	0	0	9	56.7	0	9	51.5
50 mg	3 (2)	0	2	0	5	66.7	0	5	60.6
100 mg	5 (0)	0	2	0	7	83.3	0	7	75.8
計	25 (15)	1	4	0	30	83.3	3	33	75.8

判定不能 3例：試験方法不遵守例；2例（投与期間 5 週未満の脱落例），投与期間 5 週未満の中止例；1例
*：「下降」例数/有効性評価対象例数

表V-5 累積降圧率（単独投与と併用投与の比較）

投与群	判定不能を除く累積降圧率（反応例数/評価例数）			
	12.5 mg ^{**}	25 mg ^{**}	50 mg	100 mg
イルベサルタン単独投与	13.2% (15/114)	38.6%(44/114)	57.0%(65/114)	65.8% (75/114)
イルベサルタン+利尿薬	30.0% (9/30)	56.7% (17/30)	66.7% (20/30)	83.3% (25/30)

安全性：副作用

安全性評価対象例 33 例中，副作用（自覚症状等）は，7 例（21%）に 10 件認められ，主なものは，下痢，動悸が各 2 件であった。
また，臨床検査値の異常変動は 8 例（24%）に 14 件認められ，内訳は，好中球増多（症），好酸球増多（症），単球増多（症），リンパ球減少，血清総蛋白減少，血清総コレステロール上昇，血清カリウム上昇，AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，LDH 上昇，CK 上昇，空腹時血糖値上昇，尿蛋白陽性，尿沈渣（赤血球）が各 1 件であった。
なお，死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※：承認外用法・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

ABPMによるプラセボを対照とした血圧日内変動試験 (E2233) [10]

目的	軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、携帯型自動血圧計 (ABPM) を用いてイルベサルタン 100 mg 1 日 1 回投与時の降圧効果の持続性をプラセボのそれと比較する。併せて有効性、安全性に対する影響を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 79 例 (解析対象例)
主な 選択基準	観察期開始時 ① 年齢・性・入院/外来: 25~79 歳の男女外来患者。ただし、女性は閉経後の患者 (少なくとも 12 ヶ月月経のないこと) ② 治療歴: 未治療 (観察期開始前 2 週間以内は降圧薬による治療を受けていない) 患者又は前治療を 4 週間以上 wash out できる既治療患者 治療期開始時 血圧値が以下の③~⑤を全て満たす患者 ③ 観察期の終わりの 2 回の坐位血圧が安定 (収縮期血圧の差 30 mmHg 未満又は拡張期血圧の差 15 mmHg 未満) し、その平均値が収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上、又は収縮期血圧 150 mmHg 以上かつ拡張期血圧 95 mmHg 以上 ④ 観察期基準血圧の拡張期血圧が 120 mmHg 未満 ⑤ 観察期に実施した ABPM における 24 時間平均血圧値が収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 80 mmHg 以上
主な 除外基準	観察期開始時 ① 二次性又は悪性高血圧症患者 ② 治療開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞、脳卒中発作の既往のある患者、現在心筋梗塞による自覚症状及び他覚所見、又は脳卒中による明らかな他覚所見のある患者 ③ NYHA 心機能分類の II 度 (日常の身体活動が中等度に制限されるもの) 以上の心不全、現在症状があるか治療中の狭心症のある患者 ④ 心電図上著明な ST 低下 (0.1 mV を超える)、多源性期外収縮、一過性心室性頻拍、完全心ブロック、左脚ブロック、ヘミブロック、心房細動、心房粗動のある患者 ⑤ 明らかな心機能不全を伴う心臓弁膜症のある患者及び閉塞型心筋症の患者 ⑥ 肝機能障害 [AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍を超える] のある患者 ⑦ 腎機能障害 (血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える) のある患者 ⑧ ARB による過敏症、血管浮腫の既往歴のある患者 ⑨ 糖尿病に起因する重篤な合併症のある患者 ⑩ 他の治験薬が治験開始前 3 ヶ月以内に投与された患者 ⑪ 本薬の治験に参加したことのある患者 ⑫ 同意能力を欠く患者 ⑬ その他、治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者
試験方法	プラセボを 2~4 週間 1 日 1 回朝食後投与した (観察期) 後、イルベサルタン 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与 (治療期) し、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)
評価項目	有効性 主要評価項目: ABPM による 24 時間平均血圧値の血圧下降度 副次評価項目: ABPM による T/P 比 等 安全性 副作用 等

有効性：主要評価項目

ABPM による 24 時間平均血圧値の下降度

有効性評価対象例 76 例の 24 時間平均血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）の下降度（観察期と治療期終了時の差）を表 V-6 に示す。

イルベサルタン 100 mg 群の 24 時間平均血圧の下降度は、収縮期血圧 5.8 mmHg、拡張期血圧 3.4 mmHg、プラセボ群が収縮期血圧 -1.7 mmHg、拡張期血圧 -0.5 mmHg 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、 $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0004$ ）。

表 V-6 ABPM による 24 時間平均血圧値の下降度

項目	投与群	例数	観察期 平均値	治療期 平均値	下降度 (95%信頼区間)	t検定	下降度の 群間差 [95%信頼区間]
収縮期血圧 (mmHg)	イルベサルタン 100 mg	38	145.0	139.2	5.8 (3.2~8.4)	$p = 0.0001$	7.5 [3.8, 11.1]
	プラセボ	38	142.9	144.6	-1.7 (-4.3~1.0)		
拡張期血圧 (mmHg)	イルベサルタン 100 mg	38	95.0	91.7	3.4 (1.6~5.1)	$p = 0.0004$	3.9 [1.8, 6.0]
	プラセボ	38	92.0	92.5	-0.5 (-1.8~0.7)		

有効性：副次評価項目

ABPM による T/P 比

有効性評価対象例 76 例の ABPM による T/P 比^注（プラセボ群で補正）を表 V-7 に示す。イルベサルタン 100 mg 群の T/P 比は、収縮期血圧が 0.77 mmHg、拡張期血圧が 0.64 mmHg であり目標値（0.5 以上）を満たすことが示された。

表 V-7 ABPM による T/P 比(プラセボ補正)

項目	投与群	例数	T値下降度 (mmHg)	P値下降度 (mmHg)	T/P比	p値時点
収縮期血圧	イルベサルタン100 mg	38	6.6	5.4	-	5時間後
	プラセボ	38	-0.3	-3.5	-	
	補正值 ^{a)}	-	6.9	9.0	0.77	
拡張期血圧	イルベサルタン100 mg	38	4.3	4.5	-	5時間後
	プラセボ	38	0.5	-1.3	-	
	補正值 ^{a)}	-	3.7	5.8	0.64	

a) プラセボ群にて補正した T 値, P 値から T/P 比を算出

注：T/P 比 (Trough/Peak Ratio)

1 日 1 回服用降圧薬におけるトラフ (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 比により降圧薬の効果持続が評価される。

安全性：副作用

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%）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%）に 3 件認められ、内訳は、CK 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。

プラセボ群での副作用（自覚症状等）は、安全性評価対象例 40 例中 5 例（13%）に 5 件認められ、内訳は、脳出血、咳、頭痛、動悸、吻合部潰瘍が各 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動は、4 例（10%）に 4 件認められ、内訳は、血中尿酸上昇が 2 件、血清コレステロール上昇、血清ビリルビン上昇が各 1 件であった。

なお、死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、プラセボ群で脳出血が 1 件認められた。

結果

2) 安全性試験

① 長期投与試験 1〔後期第 2 相試験 (E2221) からの継続投与〕 (E2223) [11]

目的	軽症・中等症本態性高血圧症に対するイルベサルタンの 1 日 1 回長期投与時の降圧効果, 血圧コントロール, 安全性及び有用性を検討する。
試験デザイン	非盲検
対象	後期第 2 相単独投与試験 (E2221) 及びチアジド系利尿薬との併用療法試験 (E2222) の終了時, 降圧作用が良好でかつ安全性に問題がなく継続投与が可能であった軽症・中等症本態性高血圧症患者 82 例 (解析対象集団: FAS*1)
試験方法	後期第 2 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 12.5 mg ^{**} ~100 mg の範囲で調節した。投与期間は後期第 2 相試験の治療期 12 週間を含む 1 年間とした。
評価項目	安全性: 副作用 等 有効性: 降圧効果 等
結果	<p>安全性: 副作用</p> <p>安全性評価対象例 76 例中, 副作用 (自他覚症状等) は 10 例 (13%) に 16 件認められ, 内訳は, 動悸 2 件, ふらつき (感), めまい, 上肢しびれ (感), 血圧上昇, 不安, 不眠 (症), 嘔気, 黄疸, 肝炎, 心室性期外収縮, 咳, 胸部不快感, 発熱, 胸痛が各 1 件であった。また, 臨床検査値の異常変動は 12 例 (16%) に 24 件認められ, 内訳は, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇が各 3 件, 赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 血清総コレステロール上昇, 血清ビリルビン上昇, CK 上昇が各 2 件, 血中尿酸上昇, 血清カリウム上昇, 血清クロール上昇, LDH 上昇, 顕微鏡的血尿, 尿中 WBC 増加が各 1 件であった。</p> <p>長期間投与による新たな副作用 (自他覚症状等) の発現はなく, 投与期間が長くなるにつれて副作用が多発する傾向も認められなかった。</p> <p>なお, 死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>
	<p>有効性: 降圧効果</p> <p>治療期 6 ヶ月及び長期投与試験終了時 (12 ヶ月) の降圧効果を, 表 V-8 に示す。</p> <p>長期投与試験終了時の PPS*2 の降圧率は, 単独投与で 83.3% (50/60 例), 併用療法では 93.8% (15/16 例) であり, 全体としては 85.5% (65/76 例) であった。</p> <p>なお, FAS の降圧率は, 単独投与で 79.4% (50/63 例), 併用療法で 78.9% (15/19 例), 合計では 79.3% (65/82 例) であった。</p> <p>治療期 6 ヶ月の降圧率と比べると同程度かやや高くなっており, 投与期間中の血圧は良好にコントロールされた。</p>

*1: FAS; 最大の解析対象集団

*2: PPS; 治験実施計画書適合集団〔完了例 (1 年以上投与) 72 例及び 6 ヶ月以上~1 年未満投与例 4 例を含む〕

※: 承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表V-8 降圧効果

判定時期	後期第2相 試験区分	判定					合計 a)		降圧率* (95%信頼区間)	
		下降	下降 傾向	不変	上昇	判定 不能	PPS	FAS	PPS	FAS
治療期 6ヵ月	単独投与	46	8	6	0	3	60	63	76.7 (64.0~86.6)	73.0 (60.3~83.4)
	併用療法	13	3	0	0	3	16	19	81.3 (54.4~96.0)	68.4 (43.4~87.4)
	合計	59	11	6	0	6	76	82	77.6 (66.6~86.4)	72.0 (60.9~81.3)
長期投与 終了時	単独投与	50	4	6	0	3	60	63	83.3 (71.5~91.7)	79.4 (67.3~88.5)
	併用療法	15	1	0	0	3	16	19	93.8 (69.8~99.8)	78.9 (54.4~93.9)
	合計	65	5	6	0	6	76	82	85.5 (75.6~92.5)	79.3 (68.9~87.4)

a) PPS には「判定不能」例を含まない。FAS には「判定不能」例を含む。

* : 「下降」例数/評価対象例数

判定不能6例：投与期間24週未満の中止例

② 長期投与試験 2 (E2227) [12]

目的	6ヵ月投与時の降圧効果, 概括安全度をそれぞれ主要な指標として, 本態性高血圧症に対するイルベサルタンの1日1回長期投与時の有効性, 安全性を検討する。また, 本薬の心行動態に及ぼす影響についても併せて検討する。
試験 デザイン	多施設共同, 非盲検, 漸増法
対象	軽症・中等症本態性高血圧症患者 33 例 (解析対象例)
主な 選択基準	① 血圧：観察期の終わりの 2 回の診察時坐位血圧が安定し, その平均値が収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 95 mmHg 以上で, 収縮期血圧 150 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上を示す患者 ② 重症度：WHO/ISH (1993 年) 基準の第 I 期, 第 II 期もしくは第 III 期 ③ 性・年齢等：25~79 歳の男女外来患者
主な 除外基準	① 重症高血圧症患者 (拡張期血圧 120 mmHg 以上) ② 二次性又は悪性高血圧症患者 ③ 高血圧性脳症のある患者 (脳出血, 脳梗塞などの既往があり, 現在他覚的神経所見あるいは精神症状を残し, 独自で日常生活を営むことができないもの, 多発性脳梗塞により現在認知症があるもの) ④ NYHA 心機能分類 III 度 (身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には訴えないが, 日常生活における軽い身体活動で, 疲れ, 動悸, 呼吸困難, 狭心症状が起こる) 以上の心不全患者 ⑤ 多源性期外収縮, 一過性心室性頻拍, 完全心ブロック, 左脚ブロック, ヘミブロック, 心房細動, 心房粗動のある患者 ⑥ 労作狭心症あるいは安静狭心症が現在ある患者 (治療中のものを含む), 心筋梗塞による症状があり, 日常生活が制限される患者 ⑦ 肝機能障害 [AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍を超える] のある患者 ⑧ 重篤な腎機能障害 (血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える) のある患者 ⑨ 糖尿病に起因する重篤な合併症のある患者 ⑩ 他の治験薬が治験開始前 3 ヶ月以内に投与された患者 ⑪ 本治験に参加したことのある患者 ⑫ 妊婦, 授乳婦及び妊娠している可能性のある女性 ⑬ 同意能力を欠く患者 ⑭ その他, 治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者

試験方法	<p>プラセボを 2～4 週間 1 日 1 回朝食後投与した（観察期）後、イルベサルタン 50～100 mg を 1 日 1 回朝食後 6 ヶ月間経口投与する長期投与試験を実施した。</p> <p>治療第 I 期（3 ヶ月間）はイルベサルタン 1 日 1 回 50 mg を内服し、血圧が正常化（収縮期血圧 149 mmHg 以下／拡張期血圧 89 mmHg 以下）しない場合は 100 mg に増量した。治療第 II 期（3 ヶ月間）は、50～100 mg/日の範囲で調節し、100 mg/日で効果不十分の場合は併用降圧薬の増量又は使用禁止薬^注以外の降圧薬 1 剤併用可能とした。</p> <p>注：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，ARB 及びカリウム保持性利尿薬</p>																													
評価項目	<p>安全性：副作用 等</p> <p>有効性：降圧効果 等</p>																													
結果	<p>安全性：副作用</p> <p>安全性評価対象例 33 例中、副作用（自覚症状等）は、10 例（30%）に 20 件認められ、主なものは、めまい、ふらつき（感）が各 3 件、頭痛、血圧低下が各 2 件であった。また、臨床検査値の異常変動は、4 例（12%）に 5 件認められ、内訳は、赤血球減少、白血球減少（症）、ヘマトクリット減少、血清総蛋白上昇、AST（GOT）上昇が各 1 件であった。</p> <p>なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>有効性：降圧効果</p> <p>治療第 I 期移行集団及び治療 II 期移行集団における降圧率を表 V-9 に示す。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、長期投与試験 1（E2223）の 6 ヶ月目の成績 77.6%（59 例/76 例）と同程度であった。</p> <p style="text-align: center;">表 V-9 降圧効果判定</p> <table border="1" data-bbox="363 1039 1410 1200"> <thead> <tr> <th rowspan="2">集団区分</th> <th colspan="5">降圧効果判定</th> <th rowspan="2">合計</th> <th rowspan="2">降圧率*</th> </tr> <tr> <th>下降</th> <th>下降傾向</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療 I 期移行集団</td> <td>21</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>33</td> <td>63.6%</td> </tr> <tr> <td>治療 II 期移行集団</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>26</td> <td>73.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>判定不能 1 例：投与期間 6 週未満</p> <p>*：「下降」と判定された症例の割合%</p>	集団区分	降圧効果判定					合計	降圧率*	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能	治療 I 期移行集団	21	5	4	2	1	33	63.6%	治療 II 期移行集団	19	4	1	2	0	26	73.1%
集団区分	降圧効果判定					合計	降圧率*																							
	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能																									
治療 I 期移行集団	21	5	4	2	1	33	63.6%																							
治療 II 期移行集団	19	4	1	2	0	26	73.1%																							

(5) 患者・病態別試験

① 重症高血圧症に対する一般臨床試験 (E2225) [13]

目的	重症高血圧症に対するイルベサルタンの有効性, 安全性及び有用性を検討する。																																						
試験デザイン	非盲検, 漸増法																																						
対象	本態性高血圧症又は二次性高血圧症患者 22 例 (評価対象例)																																						
主な選択基準	①血圧: 基礎降圧薬として ACE 阻害薬及び ARB 以外の 1 剤以上の降圧薬で治療し, 観察期の終わりの 2 回の診察時血圧が安定し, その拡張期血圧の平均が 110 mmHg 以上を示す患者 ② 年齢・性・入院/外来: 20~79 歳の入院又は外来の男女患者																																						
主な除外基準	① 高血圧性緊急症で非経口降圧薬の適応と考えられる患者 ② 治験開始前の 6 ヶ月以内に心筋梗塞, 脳卒中発作の既往のある患者 ③ 重症の心不全, 狭心症又は心房細動等のある患者及び重篤な不整脈のある患者 ④ 重篤な肝機能障害のある患者 ⑤ 重篤な腎障害 (血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上) のある患者 ⑥ コントロール困難な糖尿病を有する患者 ⑦ 他の治験薬が 3 ヶ月以内に投与された患者 ⑧ 妊婦, 授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人 ⑨ 同意能力を欠く患者 ⑩ その他, 治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者																																						
試験方法	基礎降圧薬及びプラセボを観察期 (入院では 1~2 週間, 外来では 2~4 週間) の間投与後, 基礎降圧薬 1 剤以上で薬剤及び用法・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 12.5 mg [*] から上乘せして経口投与を開始し, 以後十分な降圧 ^注 が得られるまで 1 日量 25 mg [*] , 50 mg, 100 mg まで漸増した。漸増間隔は外来患者 1~2 週間間隔, 入院患者 3~5 日とした。治療期間は外来患者 4~10 週間, 入院患者 2~4 週間とした。 注: 拡張期血圧 10 mmHg 以上かつ, 収縮期血圧 20 mmHg 以上, 又は平均血圧 13 mmHg 以上																																						
評価項目	有効性: 降圧効果 等 安全性: 副作用 等																																						
結果	<p>患者背景</p> <p>有効性評価対象例 22 例における併用した基礎降圧薬を表 V-10 に示す。</p> <p style="text-align: center;">表 V-10 基礎降圧薬の内容</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">基礎降圧薬の併用薬剤数 (例数)</th> <th colspan="5">基礎降圧薬の種類</th> <th rowspan="2">併用の内訳</th> </tr> <tr> <th>Ca 拮抗薬</th> <th>利尿薬</th> <th>β 遮断薬</th> <th>α 遮断薬</th> <th>α β 遮断薬</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 剤 (14 例)</td> <td>9 例</td> <td>3 例</td> <td>1 例</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td>1 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 剤 (5 例)</td> <td>4 例</td> <td>4 例</td> <td>2 例</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗薬+利尿薬: 3 例 ・ Ca 拮抗薬+β 遮断薬: 1 例 ・ β 遮断薬+利尿薬: 1 例 </td> </tr> <tr> <td>3 剤 (3 例)</td> <td>2 例</td> <td>2 例</td> <td>2 例</td> <td>2 例^注</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗薬+利尿薬+β 遮断薬: 1 例 ・ Ca 拮抗薬+α 遮断薬+β 遮断薬: 1 例 ・ α 遮断薬 (2 剤) +利尿薬: 1 例 </td> </tr> </tbody> </table> <p>注: このうち 1 例は同種の 2 剤を併用</p>						基礎降圧薬の併用薬剤数 (例数)	基礎降圧薬の種類					併用の内訳	Ca 拮抗薬	利尿薬	β 遮断薬	α 遮断薬	α β 遮断薬	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 拮抗薬+利尿薬: 3 例 ・ Ca 拮抗薬+β 遮断薬: 1 例 ・ β 遮断薬+利尿薬: 1 例 	3 剤 (3 例)	2 例	2 例	2 例	2 例 ^注	/	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗薬+利尿薬+β 遮断薬: 1 例 ・ Ca 拮抗薬+α 遮断薬+β 遮断薬: 1 例 ・ α 遮断薬 (2 剤) +利尿薬: 1 例
基礎降圧薬の併用薬剤数 (例数)	基礎降圧薬の種類					併用の内訳																																	
	Ca 拮抗薬	利尿薬	β 遮断薬	α 遮断薬	α β 遮断薬																																		
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 拮抗薬+利尿薬: 3 例 ・ Ca 拮抗薬+β 遮断薬: 1 例 ・ β 遮断薬+利尿薬: 1 例 																																	
3 剤 (3 例)	2 例	2 例	2 例	2 例 ^注	/	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ca 拮抗薬+利尿薬+β 遮断薬: 1 例 ・ Ca 拮抗薬+α 遮断薬+β 遮断薬: 1 例 ・ α 遮断薬 (2 剤) +利尿薬: 1 例 																																	

※: 承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

有効性：降圧効果

有効性評価対象例 22 例における累積降圧率を表 V-11 に示す。
 イルベサルタン 100 mg までの累積降圧率は 12.5 mg*投与で 31.8% (7 例/22 例) ,
 25 mg*投与で 36.4% (8 例/22 例) , 50 mg 投与で 63.6% (14 例/22 例) , 100 mg 投与
 で 81.8% (18 例/22 例) であり, 軽症・中等症本態性高血圧症患者と同程度の降圧率を
 示した。
 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, 軽症・中等症本態性高血
 圧症と同様の用法・用量 (1 日 1 回 50~100 mg) で臨床適用できると考えられた。

表 V-11 累積降圧率

	降圧効果判定					合計	累積 降圧率*
	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能		
入院	0	1	0	0	0	1	0.0%
外来	18	2	1	0	0	21	85.7%
12.5 mg*	7	0	0	0	0	7	31.8%
25 mg*	1	0	0	0	0	1	36.4%
50 mg	6	1	0	0	0	7	63.6%
100 mg	4	2	1	0	0	7	81.8%
合計	18	3	1	0	0	22	81.8%

* : 「下降」と判定された症例の割合% (判定不能を除く)

安全性：副作用

安全性評価対象例 22 例中, 副作用 (自覚症状等) 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, 血中アルカリ
 ホスファターゼ (Al-P) 上昇, LDH 上昇, CRP 上昇が各 1 件であった。
 なお, 死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※ : 承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

② 腎障害を伴う高血圧症に対する一般臨床試験 (E2226) [14]

目的	腎障害を伴う高血圧症患者に対するイルベサルタンの有効性, 安全性及び有用性を検討する。
試験 デザイン	非盲検, 漸増法
対象	腎障害を伴う高血圧症患者 24 例 (解析対象例)
主な 選択基準	① 腎機能障害 : 血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上, 4.0 mg/dL 以下を示す本態性高血圧症 患者又は腎生検, 尿検査などにより確定診断され, 血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以下 の腎実質性高血圧症患者 ② 血圧 : 観察期の終わりの 2 回の診察時血圧が安定し, その平均値が下記に該当する患者 ・入院患者 : 収縮期血圧 150 mmHg 以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上 ・外来患者 : 収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧 95 mmHg 以上 ③ 性・年齢等 : 外来又は入院中の 20~79 歳の男性又は女性患者
主な 除外基準	① 重症高血圧症 (拡張期血圧が 120mmHg 以上) の患者 ② 高血圧性緊急症で非経口降圧薬の適応と考えられる患者 ③ 血液透析を行っている患者 ④ 治験開始前の 6 ヶ月以内に心筋梗塞, 脳卒中発作の既往のある患者 ⑤ 重症の心不全, 狭心症又は心房細動等のある患者及び重篤な不整脈のある患者 ⑥ 重篤な肝機能障害のある患者 ⑦ コントロール困難な糖尿病を有する患者 ⑧ 他の治験薬が 3 ヶ月以内に投与された患者 ⑨ 妊婦, 授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人 ⑩ 同意能力を欠く患者 ⑪ その他, 治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者

試験方法	<p>プラセボを観察期（入院では1～2週間，外来では2～4週間）の間投与後，イルベサルタンを1日1回朝食後12.5 mg^{**}から経口投与を開始し，十分な効果が得られるまで1日量25 mg^{**}，50 mg，100 mgまで漸増した。漸増間隔は，外来患者は1～2週間，入院患者は3～5日間隔とした。なお，利尿薬（カリウム保持性を除く）1剤の併用は可（薬剤及び用法・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。</p>																																																																					
評価項目	<p>有効性：降圧効果 等 安全性：副作用 等</p>																																																																					
結果	<p>有効性：降圧効果</p> <p>有効性評価対象例23例における累積降圧率を表V-12に示す。 イルベサルタン100 mgまでの累積降圧率は12.5 mg^{**}投与で4.3%（1例/23例），25 mg^{**}投与で30.4%（7例/23例），50 mg投与で56.5%（13例/23例），100 mg投与で73.9%（17例/23例）であり，腎障害合併症の有無に関係なく，軽症・中等症本態性高血圧症患者と同程度の降圧率を示した。</p> <p style="text-align: center;">表V-12 累積降圧率</p> <table border="1" data-bbox="411 674 1362 1010"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">降圧効果判定</th> <th rowspan="2">合計</th> <th rowspan="2">累積降圧率*</th> </tr> <tr> <th>下降</th> <th>下降傾向</th> <th>不変</th> <th>上昇</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>入院</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>60.0%</td> </tr> <tr> <td>外来</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>77.8%</td> </tr> <tr> <td>12.5 mg^{**}</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4.3%</td> </tr> <tr> <td>25 mg^{**}</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>30.4%</td> </tr> <tr> <td>50 mg</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>56.5%</td> </tr> <tr> <td>100 mg</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>73.9%</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>17</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>23</td> <td>73.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*：降圧率：「下降」と判定された症例の割合%（判定不能を除く）</p> <p>安全性：副作用</p> <p>安全性評価対象例24例中，副作用（自他覚症状等）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，死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>		降圧効果判定					合計	累積降圧率*	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能	入院	3	1	1	0	0	5	60.0%	外来	14	2	1	1	0	18	77.8%	12.5 mg ^{**}	1	0	0	0	0	1	4.3%	25 mg ^{**}	6	1	0	0	0	7	30.4%	50 mg	6	0	0	0	0	6	56.5%	100 mg	4	2	2	1	0	9	73.9%	合計	17	3	2	1	0	23	73.9%
	降圧効果判定					合計	累積降圧率*																																																															
	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能																																																																	
入院	3	1	1	0	0	5	60.0%																																																															
外来	14	2	1	1	0	18	77.8%																																																															
12.5 mg ^{**}	1	0	0	0	0	1	4.3%																																																															
25 mg ^{**}	6	1	0	0	0	7	30.4%																																																															
50 mg	6	0	0	0	0	6	56.5%																																																															
100 mg	4	2	2	1	0	9	73.9%																																																															
合計	17	3	2	1	0	23	73.9%																																																															

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

③ 血清脂質・糖代謝影響試験 (E2229) [15]

目的	イルベサルタンの血清脂質・糖代謝に及ぼす影響を検討する
試験デザイン	非盲検, 漸増法
対象	本態性高血圧症患者 27 例 (評価対象例)
主な 選択基準	<p>観察期開始時</p> <p>① 血圧: 未治療 (観察期開始前 2 週間以内に降圧薬による治療を受けていない患者) もしくは Ca 拮抗薬 1 剤で治療し, それ以外の降圧薬を 4 週間以上 wash out 可能な既治療患者</p> <p>② 性・年齢等: 25~79 歳の男女外来患者</p> <p>治療開始時</p> <p>重症度: WHO/ISH (1993 年) 基準の第 I 期もしくは第 II 期の患者</p> <p>血圧: 観察期の終わりの 2 回の診察時坐位血圧が安定し (収縮期血圧の差 30 mmHg 未満, かつ拡張期血圧 15 mmHg 未満), その平均値 (観察期基準血圧) が収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上を満たす患者)</p>
主な 除外基準	<p>観察期開始時</p> <p>① 二次性又は悪性高血圧症患者</p> <p>② 高血圧性脳症のある患者 (脳出血, 脳梗塞などの既往があり, 現在他覚的神経所見あるいは精神症状を残し, 独自で日常生活を営むことが出来ないもの, 多発性脳梗塞により現在認知症があるもの)</p> <p>③ 労作狭心症あるいは安静時狭心症がある患者 (治療中のものを含む)</p> <p>④ 左心系に狭窄性弁疾患がある患者及び高度な心機能不全を伴う逆流性弁疾患を有する患者</p> <p>⑤ 閉塞型心筋症の患者</p> <p>⑥ インスリン依存性糖尿病患者及びインスリンによる治療を受けている糖尿病患者</p> <p>⑦ 甲状腺機能低下症, 全身性エリテマトーデスなどの二次性高脂血症患者</p> <p>⑧ 家族性高コレステロール血症の患者</p> <p>⑨ ARB による過敏症, 血管神経性浮腫の既往歴のある患者</p> <p>⑩ 妊婦, 授乳婦及び妊娠している可能性のある女性</p> <p>⑪ 他の治験薬が治験開始前 3 ヶ月以内に投与された患者</p> <p>⑫ 本治験に参加したことがある患者</p> <p>⑬ 同意能力を欠く患者</p> <p>⑭ その他, 治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者</p> <p>治療期開始時</p> <p>① 重症高血圧症患者 (観察期基準血圧の拡張期血圧が 120 mmHg 以上)</p> <p>② NYHA 心機能分類の III 度 (身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者) 以上の心不全患者</p> <p>③ 著明な左室肥大 (心電図上 ST 低下が 0.1 mV を超える) のある患者, 多源性期外収縮, 一過性心室性頻拍, 完全心ブロック, 左脚ブロック, ヘミブロックのある患者</p> <p>④ 肝機能障害 (GOT 及び GPT が施設基準値上限の 2.5 倍を超える) のある患者</p> <p>⑤ 腎機能障害 (血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える) のある患者</p> <p>⑥ トリグリセライドが 300 mg/dL 以上の患者</p> <p>⑦ その他, 治験責任医師 (又は治験分担医師) が本治験の対象として不適当と考える患者</p>
試験方法	<p>プラセボを 2~4 週間 1 日 1 回朝食後投与した (観察期) 後, イルベサルタンを 1 日 1 回朝食後 50 mg 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 100 mg に増量した。なお, Ca 拮抗薬 1 剤の併用は可 (薬剤, 用法・用量は変更しない) とし, 治療期間は 12 ± 2 週間とした。</p>
評価項目	<p>血清脂質・糖代謝への影響 等</p> <p>副作用 等</p>

血清脂質・糖代謝機能検査値への影響

血清脂質検査値に及ぼす影響を表V-13に示す。

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検査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は認められなかった。（Dunnett 型の多重比較法、 $p = 0.997$, $p = 0.422$, $p = 0.694$, $p = 0.733$ ）^注。

また、糖代謝検査値に及ぼす影響を表V-14に示す。

空腹時血糖、インスリン、インスリン抵抗性指数（HOMA）は投与前後で有意な変化を示さなかったが（Dunnett 型の多重比較法、 $p = 0.781$, $p = 1.000$, $p = 0.913$ ）^注、ヘモグロビン A_{1c} 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 型の多重比較法、 $p = 0.020$ ）。

以上の成績から、イルベサルタンは軽症・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。

注：治療期 12 週（終了時）の検定結果

表 V-13 血清脂質検査値の推移

検査項目		観察期	治療期		
		0週	4週	8週	12週
総コレステロール (mg/mL)	例数	27	27	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.854$	$p = 0.962$	$p = 0.997$
トリグリセライド (mg/mL)	例数	27	26	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.985$	$p = 0.527$	$p = 0.422$
HDLコレステロール (mg/mL)	例数	27	27	26	27
	検定結果*	—	$p = 1.000$	$p = 0.175$	$p = 0.694$
LDLコレステロール (mg/mL)	例数	27	27	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.483$	$p = 0.969$	$p = 0.733$

結果

*：0 週（観察期）と治療期との比較（Dunnett 型の多重比較法）

表 V-14 糖代謝機能検査値の推移

検査項目		観察期	治療期		
		0週	4週	8週	12週
空腹時血糖 (mg/dL)	例数	27	26	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.634$	$p = 0.974$	$p = 0.781$
インスリン (μ U/dL)	例数	27	26	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.860$	$p = 0.416$	$p = 1.000$
ヘモグロビンA _{1c} (%)	例数	27	27	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.429$	$p = 1.000$	$p = 0.020$
インスリン抵抗性指数 (HOMA)	例数	27	26	26	27
	検定結果*	—	$p = 0.885$	$p = 0.465$	$p = 0.913$

*：0 週（観察期）と治療期との比較（Dunnett 型の多重比較法）

結果	<p>副作用</p> <p>安全性評価対象例 27 例中、副作用（自覚症状等）は 3 例（11%）に 3 件認められ、内訳は胸やけ、動悸、咳が各 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動は 4 例（15%）に 4 件認められ、内訳は CK 上昇 3 件、尿蛋白増加 1 件であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>
----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(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）

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する。

安全性：副作用（臨床検査値異常を含む）は安全性評価対象例 4719 例中 184 例（3.90%）に 229 件認められ、主なものは浮動性めまい 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各 12 件、CK 増加 11 件であった。（表Ⅷ-3 参照）

なお、重篤な副作用は 19 件認められ、内訳は高カリウム血症、血中カリウム増加が各 3 件、腎機能障害 2 件、貧血、糖尿病、脳梗塞、第二度房室ブロック、心室性頻脈、蛋白尿、腎障害、腎不全、乳頭腫脹、血中クレアチニン増加、血中尿素増加が各 1 件認められた。

有効性：有効性評価対象例 4536 例のうち、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^注は 85.4%（3353 例/3926 例）であった。

注：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の、「良好」又は「不良」と判定された症例の合計数に占める割合（%）

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する。

安全性：副作用（臨床検査値異常を含む）は安全性評価対象例 980 例中 86 例（8.8%）に 116 件認められ、主なものは高カリウム血症 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。（表Ⅷ-4 参照）

なお、重篤な副作用は 35 件認められ、内訳は高カリウム血症 11 件、腎機能障害、浮腫、血中クレアチニン増加、血中尿素増加が各 2 件、胃癌、高尿酸血症、小脳梗塞、脳梗塞、一過性全健忘、一過性脳虚血発作、心房細動、心不全、慢性心不全、高血圧、低血圧、皮膚炎、多形紅斑、腎不全、慢性腎不全、血圧低下が各 1 件認められた。

有効性：有効性評価対象例 954 例のうち、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。

③ 製造販売後臨床試験（長期投与試験） [16]

目的：本態性高血圧症（軽・中等症）患者にイルベサルタンの承認用法・用量である 50～200 mg を 1 日 1 回 1 年間経口投与したときの安全性及び有効性を評価する。

安全性：副作用（臨床検査値異常を含む）は安全性評価対象例 166 例中 18 例（10.8%）に 25 件認められ、主なものは心室性期外収縮、CK 増加、Al-P 増加が各 2 例（1.2%）であった。（表Ⅷ-5 参照）

なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

有効性：本態性高血圧症（軽・中等症）患者 165 例にイルベサルタン 50～200 mg を 1 日 1 回 1 年間経口投与したとき、収縮期血圧/拡張期血圧（投与開始前の平均値 164.2/98.5 mmHg）は投与開始 4 週後より有意に下降し、安定した降圧作用が維持された。（対応のある t 検定、 $p < 0.001$ ）。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/-14.3 mmHg 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する。

安全性：安全性評価対象例 14 例のうち、1 例（7%）に尿中血陽性の副作用が認められた。

なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

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、本剤 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、本剤 100 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 8 日間食後に反復投与した。

その結果、100 mg 投与時、200 mg 投与時のいずれでも、最高血漿中濃度（ C_{max} ）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）及び消失相半減期（ $t_{1/2}$ ）に投与 1 日目と 8 日目との間で有意差は認められず（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、表 V-15 に示すとおり、有効率は 69.0% (601 例/871 例) であった [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [17] [18] [19] [20] [21]。

表 V-15 臨床効果

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) [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [17] [18]	563/822	68.5
重症高血圧症 [13]	18/22	81.8
腎障害を伴う高血圧症 [14]	17/23	73.9
腎実質性高血圧症 [21]	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 : 収縮期血圧 20 mmHg 以上降圧及び拡張期血圧 10 mmHg 以上降圧を満たす場合、平均血圧 13 mmHg 以上降圧を満たす場合、又は 150/90 mmHg 未満 (ただし入院患者では 140/85 mmHg 未満) に降圧した場合

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

ARB (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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

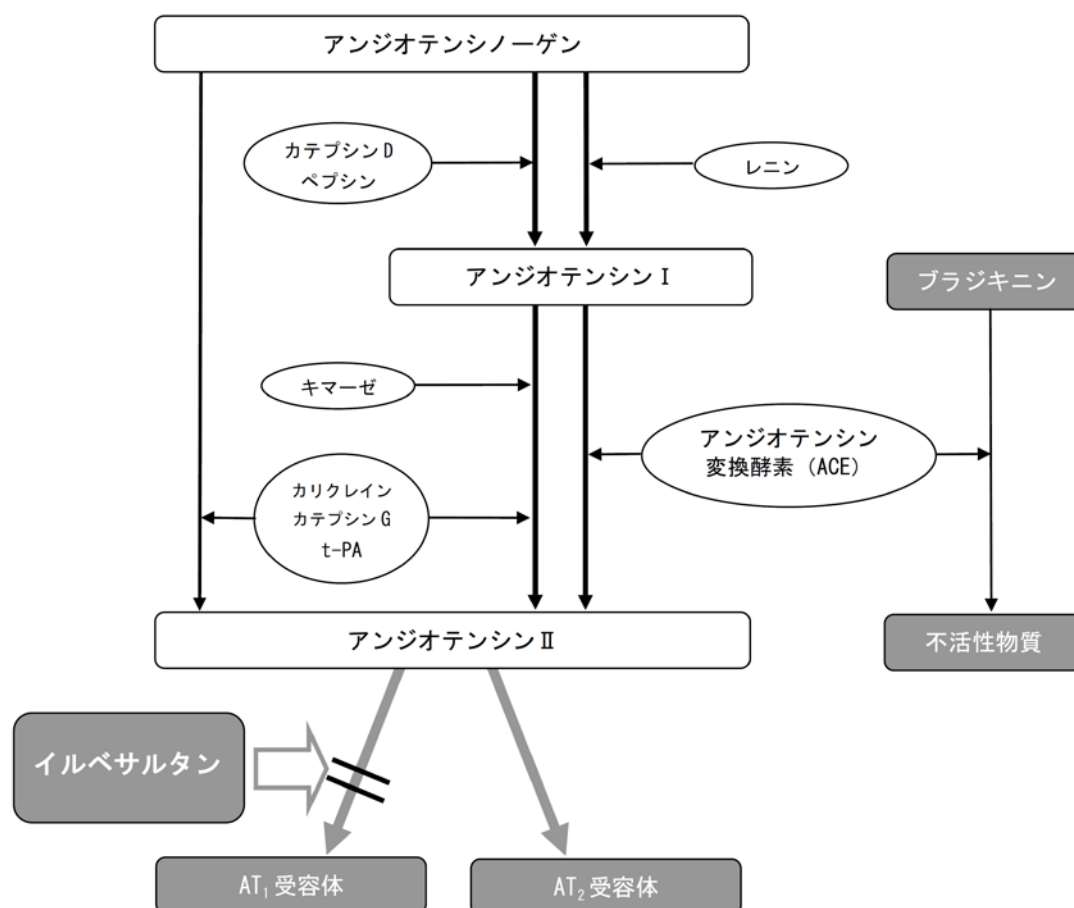
(1) 作用部位・作用機序 [9]

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈の AII 誘発収縮を特異的に抑制し [22], *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 [23]。 *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 [24], 更に AT₁ 受容体選択的であることが示唆された [25]。その他の受容体には親和性を示さず [26], ACE も阻害しなかった [27]。

以上の成績等から, イルベサルタンは, AT₁ 受容体に対して高い親和性を示し選択的に結合し, AII との結合を阻害することにより降圧効果を示す。

更に, イルベサルタンは AT₁ 受容体にのみ作用し, その他の受容体には親和性を示さないため, ACE も阻害しない。(図VI-1 参照)

図VI-1 作用メカニズム



t-PA：組織プラスミノーゲンアクチベータ

AT₁ 受容体：アンジオテンシン II タイプ 1 受容体

AT₂ 受容体：アンジオテンシン II タイプ 2 受容体

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 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 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。

表VI-1 に示すとおり、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 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 1.17 nmol/L であった。

一方、**表VI-2** に示すとおり、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 10 μmol/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 : 1.17 nmol/L) は、AT₂ 受容体阻害活性 (IC₅₀ 値 : > 10000 nmol/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 [24] [25] [28] [29]。

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	13.70	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 値)

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

2) ウサギ摘出血管 AII 収縮抑制作用 (*in vitro*)

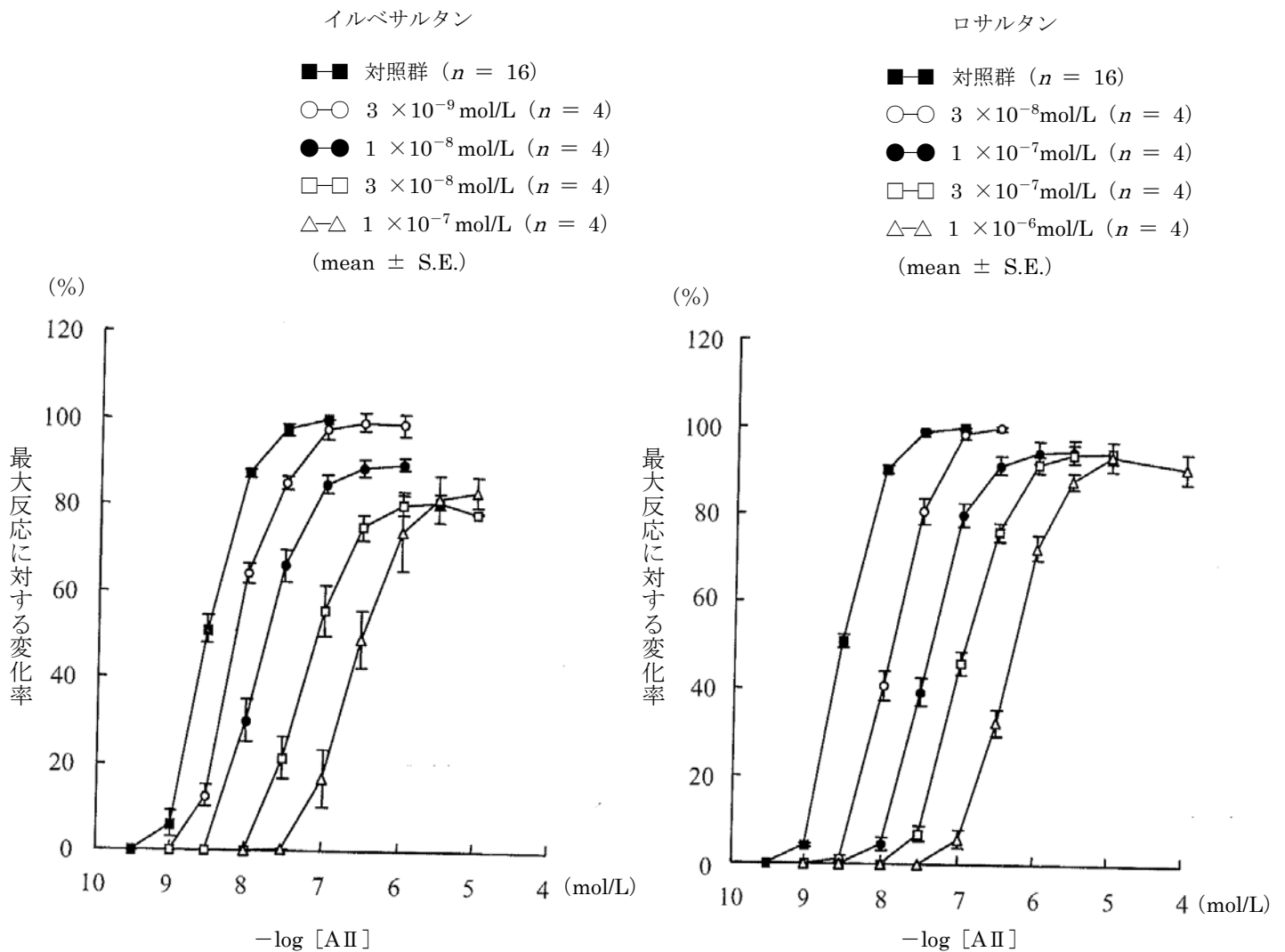
ウサギ摘出大動脈を用いて AII, ノルアドレナリン (NA) 及び塩化カリウムによる収縮反応に対するイルベサルタン及びロサルタンの作用について検討した。

図VI-2に示すとおり, イルベサルタンは AII 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 一過性の血管収縮作用が減衰すると推察された。

なお, NA 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 [22]。

図VI-2 ウサギ摘出大動脈の AII 収縮反応に対する作用

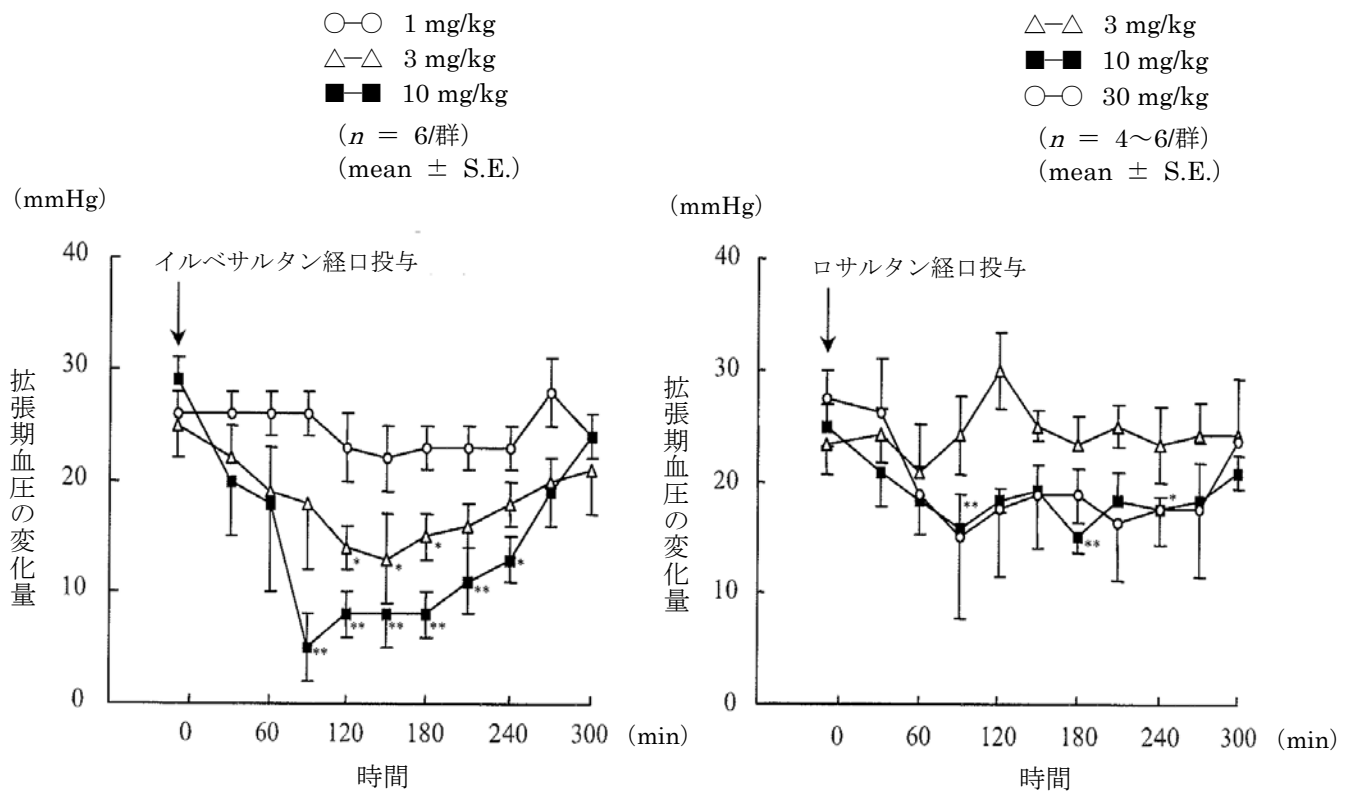


3) AII 誘発昇圧反応に対する抑制作用 (イヌ)

覚醒下の雌雄雑種イヌを用いて AII (拡張期血圧を 20 mmHg 以上上昇させる用量, 10 ng/kg 又は 20 ng/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, 10 mg/kg 並びにロサルタン 3, 10, 30 mg/kg 単回経口投与時の抑制作用について検討した。

図VI-3 に示すとおり, 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 [23]。

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



投与前値と比較して

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

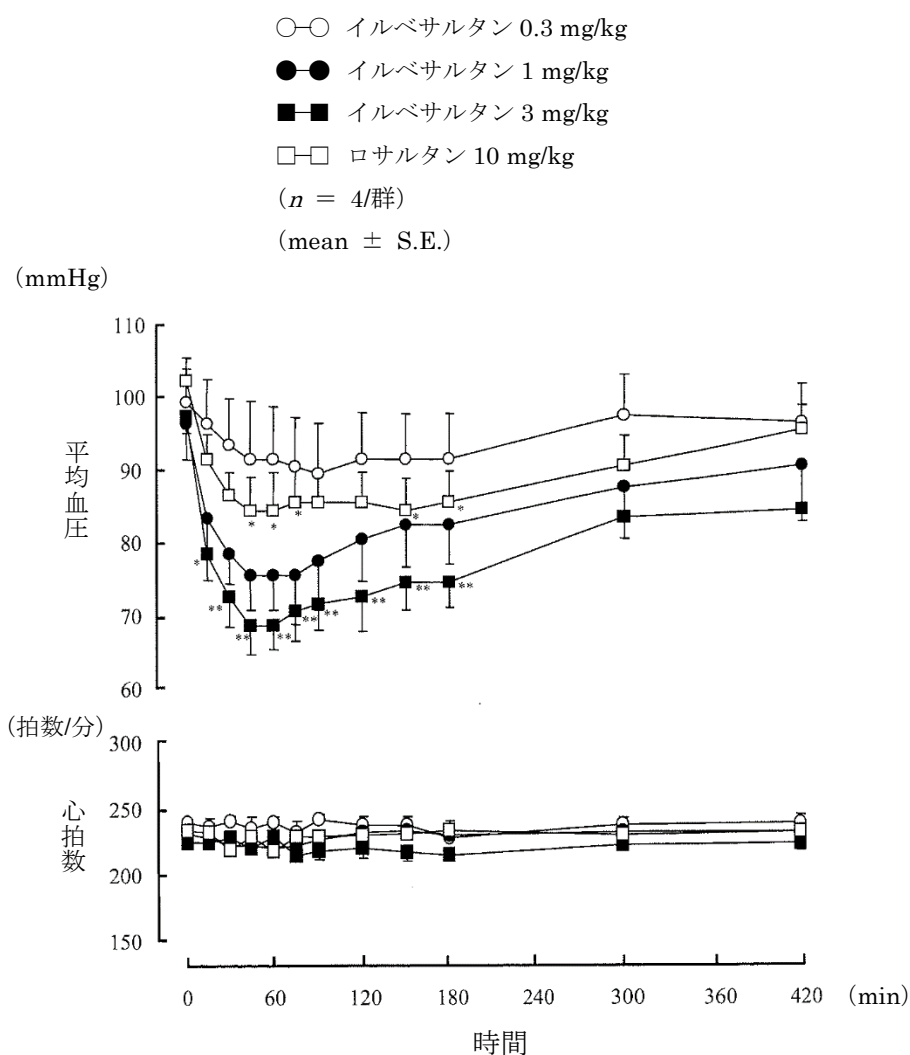
1) 降圧作用

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 10 mg/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, 3 mg/kg 並びにロサルタン 10 mg/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。

図VI-4 に示すとおり、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、心拍数は増加させなかった [30]。

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



投与前値と比較して

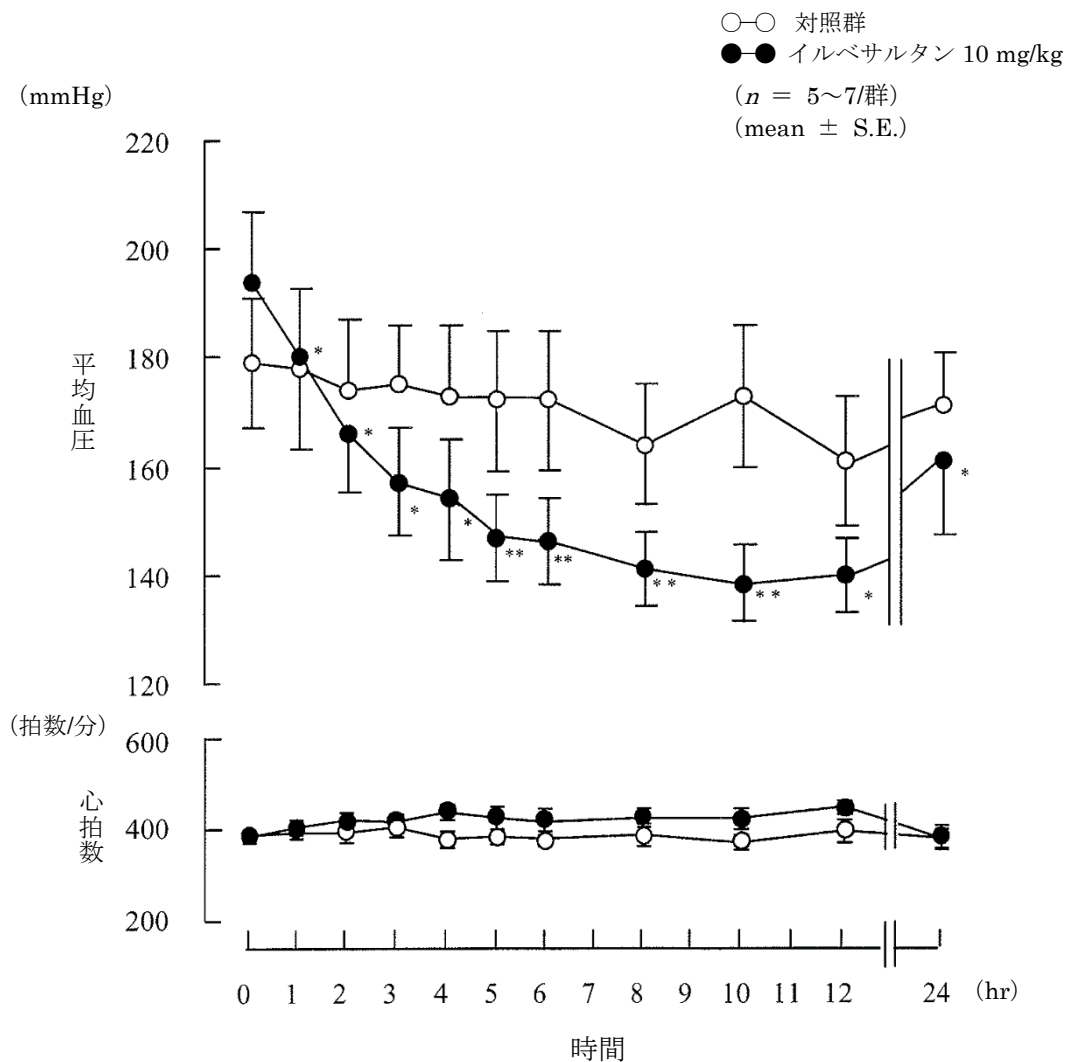
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnett-Hsu's test)

② 2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 10 mg/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。

図VI-5に示すとおり、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、心拍数には明らかな影響を及ぼさなかった [31]。

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



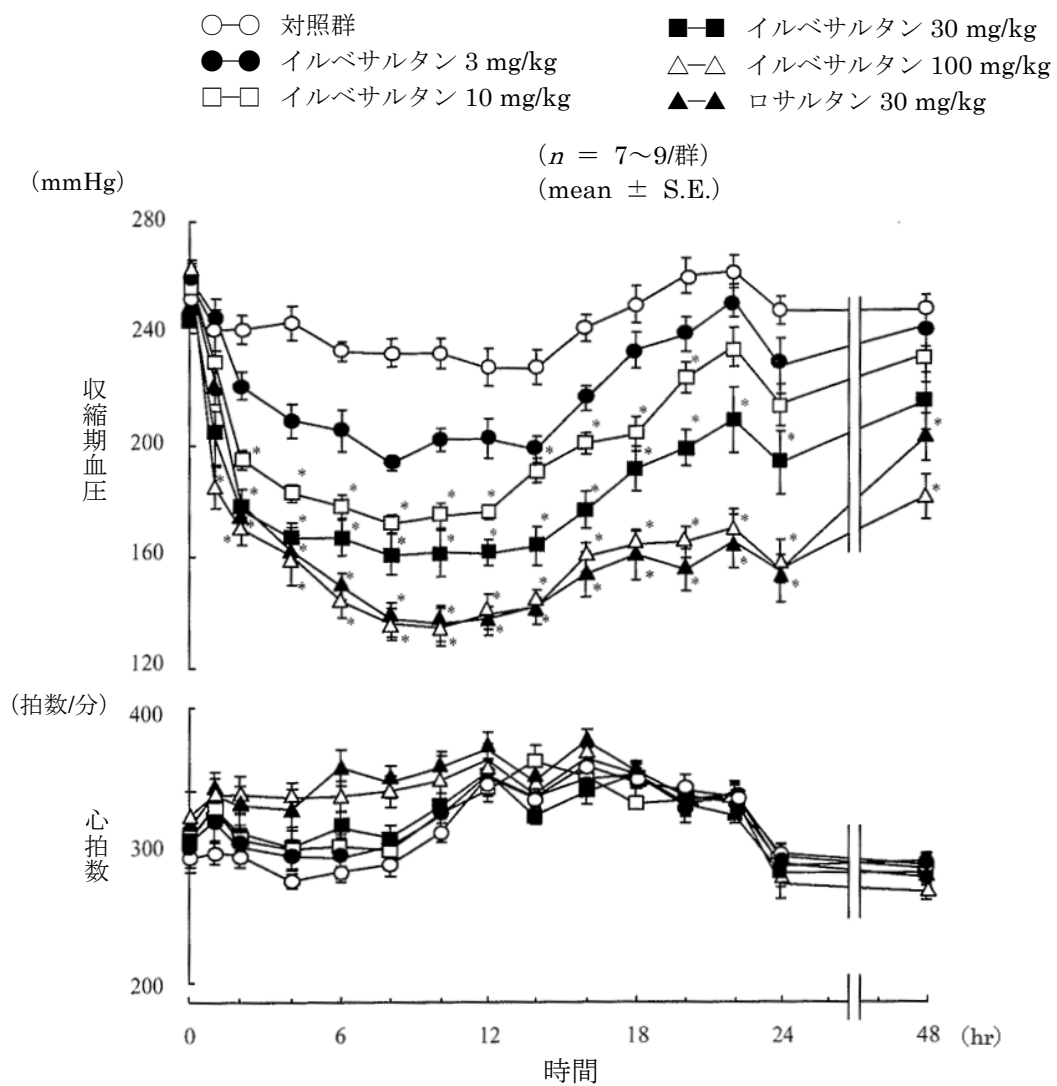
投薬による平均血圧の変化量を対照群と比較して * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Welch's t-test)
心拍数 (Repeated measurement ANOVA で有意差なし)

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, 100 mg/kg 並びにロサルタン 30 mg/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。

図VI-6 に示すとおり、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 30 mg/kg では少なくとも 24 時間、100 mg/kg では 48 時間持続したが、心拍数に対して明らかな影響を及ぼさなかった [32]。

図VI-6 SHRSP の血圧及び心拍数に対する作用



対照群と比較して

* : p < 0.05 (Tukey's test)

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)

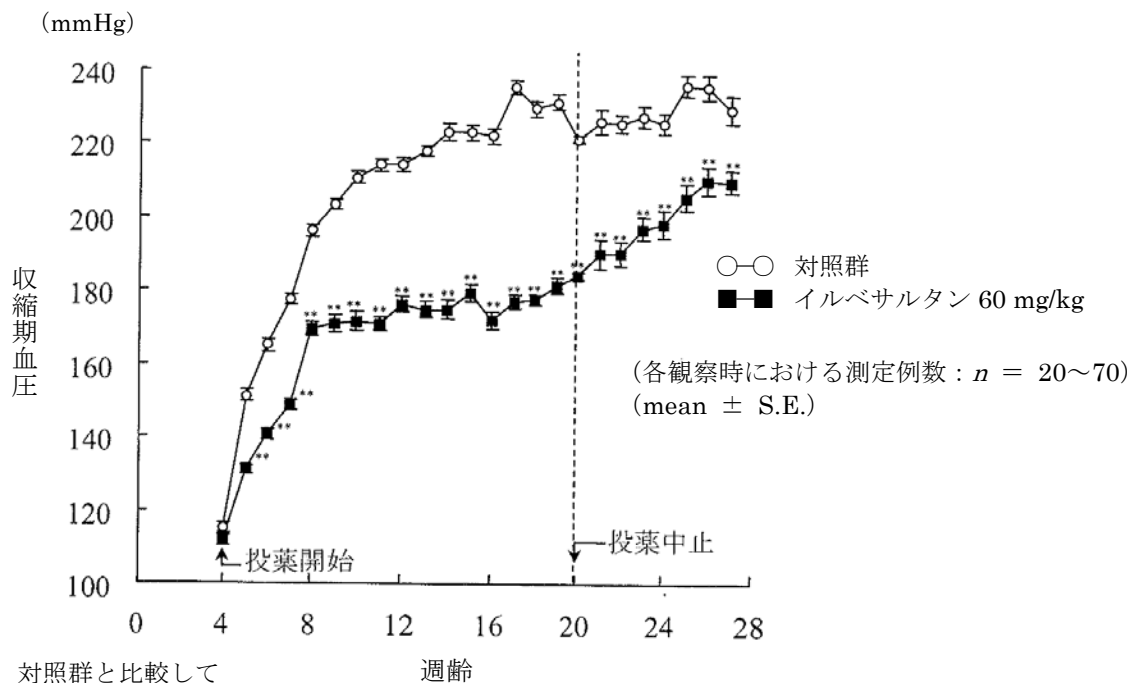
高血圧進展過程の雄 SHR を用いて 4 週齢から 20 週齢までの約 4 ヶ月間、イルベサルタン 60 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した後に投与を中止し、更に 28 週齢まで観察を続け、高血圧の進展、血行動態及び組織学的変化に対する作用について検討した。血圧は週 1 回 27 週齢まで、尾動脈の収縮期圧を覚醒下に間接法により測定した。

図 VI-7 に示すとおり、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。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。

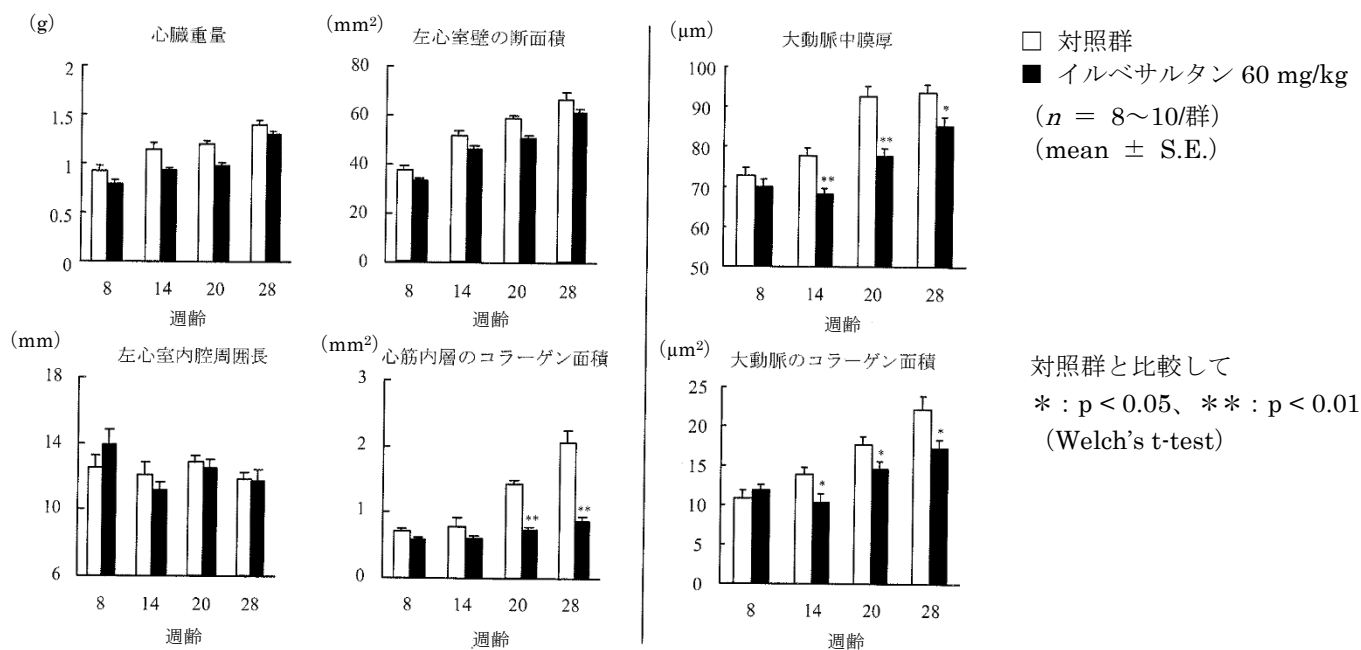
また、図 VI-8 に示すとおり、イルベサルタンは心筋内層及び大動脈のコラーゲン面積並びに大動脈中膜厚の増加を有意に抑制し、心臓重量及び左心室壁の断面積の増加を抑制する傾向を示したが、左心室内腔周囲長には影響を及ぼさなかった。

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 [33]。

図 VI-7 SHR の高血圧進展過程に対する作用



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



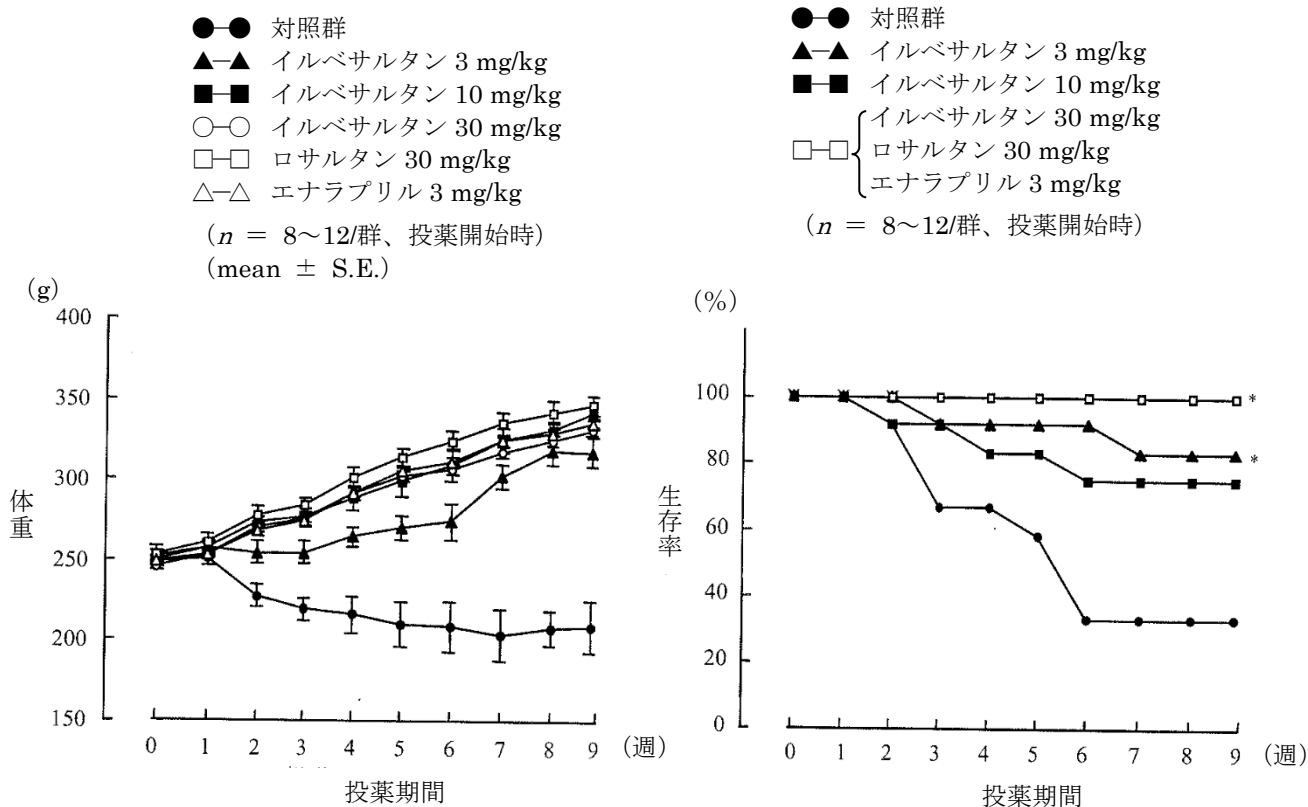
心臓重量、左心室壁の断面積については対照群と比較して Two-way ANOVA で有意 (p < 0.01)
左心室内腔周囲長については対照群と比較して Two-way ANOVA で有意差なし

② SHRSP 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, 30 mg/kg, ロサルタン 30 mg/kg 並びにエナラプリル 3 mg/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。

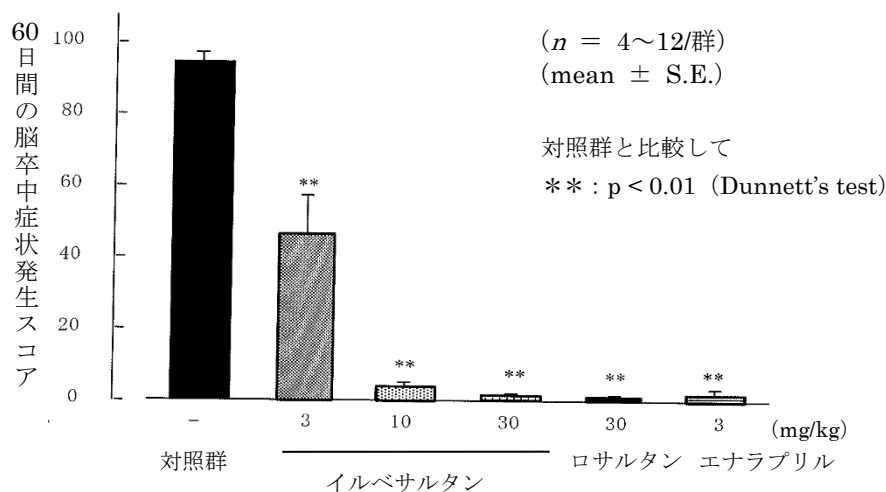
食塩負荷により重度の脳卒中発症を含む高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈する SHRSP では, 図VI-9, 図VI-10, 図VI-11 に示すとおり, イルベサルタンの反復経口投与により, 生存率低下が抑制され, 体重減少, 脳卒中発症, 及び高血圧性臓器障害が用量依存的に抑制された [32]。

図VI-9 SHRSPの体重及び生存率に対する作用

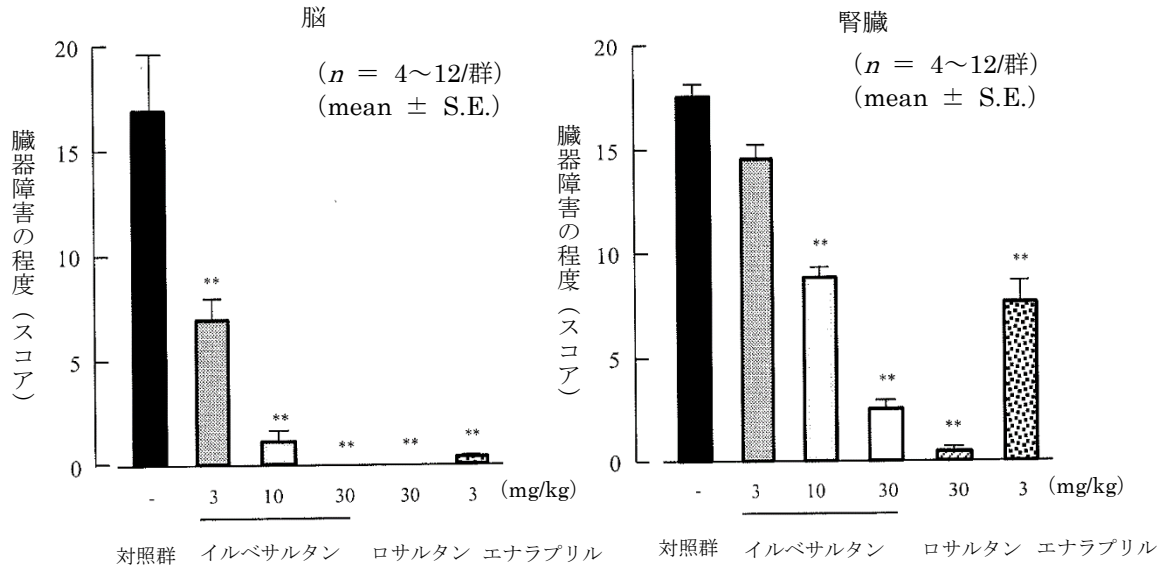


投与 62 日目の生存率を対照群と比較して
 * : p < 0.05 (Fisher's exact test)

図VI-10 脳卒中症状発生スコアに対する作用



図VI-11 高血圧性臓器障害に対する作用

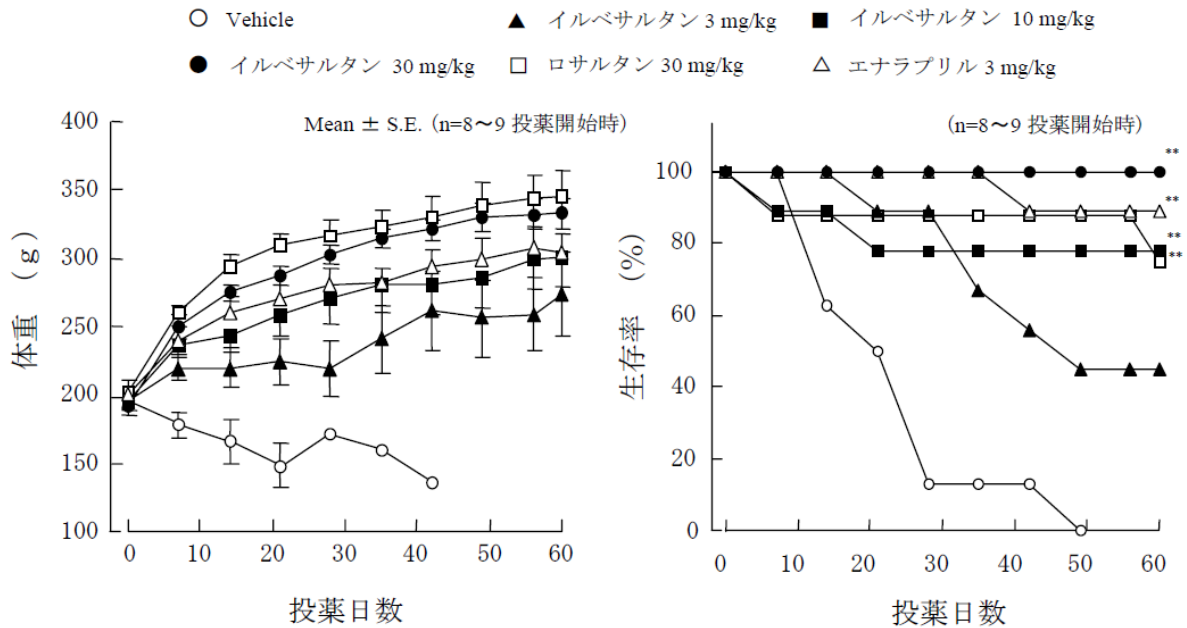


対照群と比較して

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

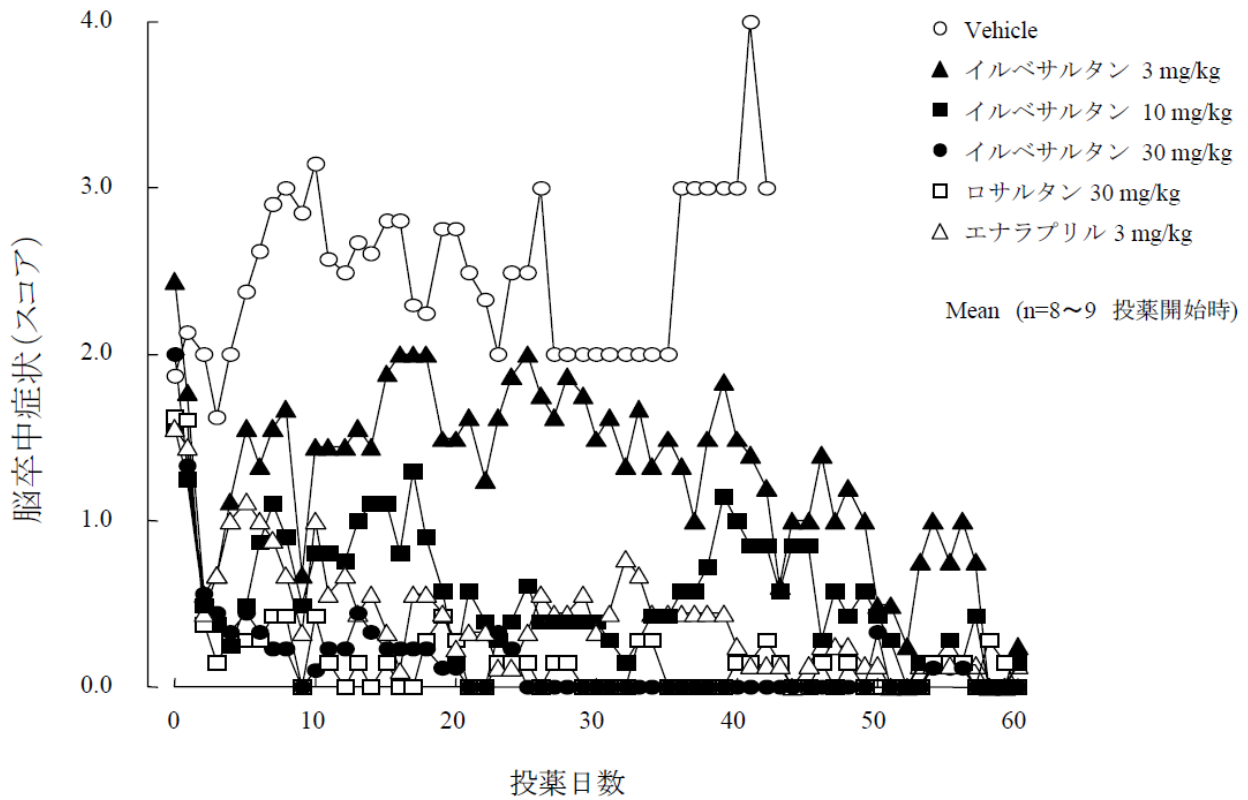
また、脳卒中発症後のSHRSPでは、図VI-12、図VI-13に示すとおり、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された [32]。

図VI-12 脳卒中を発症したSHRSPの体重及び生存率に対する作用



投与60日目のvehicle投与群の生存率と比較して
** : P < 0.01 (Fisher's exact test)

図VI-13 脳卒中を発症した SHRSP の脳卒中症状に対する作用



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 μg/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, 10 mg/kg 並びにロサルタン 1, 10 mg/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。

表VI-3 に示すとおり, イルベサルタン 3, 10 mg/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 [34]。

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	—	131 ± 4	345 ± 48
AII	—	202 ± 3*	2142 ± 203*
AII + イルベサルタン	1	194 ± 10	1022 ± 192**
	3	169 ± 12**	335 ± 42**
	10	130 ± 4**	296 ± 53**
AII + ロサルタン	1	196 ± 4	1049 ± 147**
	10	123 ± 3**	212 ± 44**

(n = 6~10/群, mean ± 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 3 mg/kg の単回静脈内投与時の作用について検討した。

表VI-4, 表VI-5 及び表VI-6 に示すとおり、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 [35]。

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

投薬前値と比較して有意差なし (Dunnett-Hsu's test)

(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/100 g 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/100 g 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.)

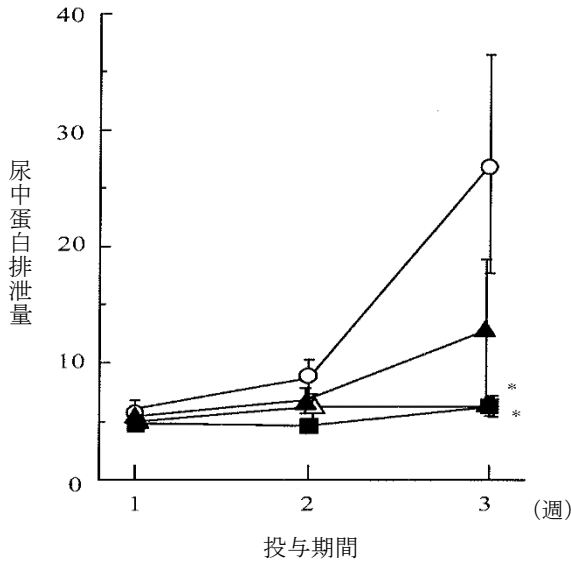
② 高食塩負荷 5/6 腎摘出 SHR の腎障害に対する作用 (ラット)

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, 10 mg/kg 並びにロサルタン 10 mg/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。

図VI-14 に示すとおり、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 [36]。

図VI-14 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

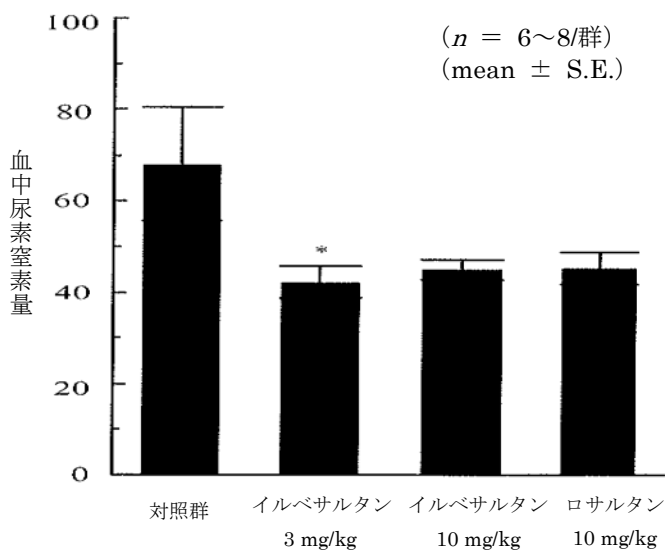
(mg/100 g 体重/日)



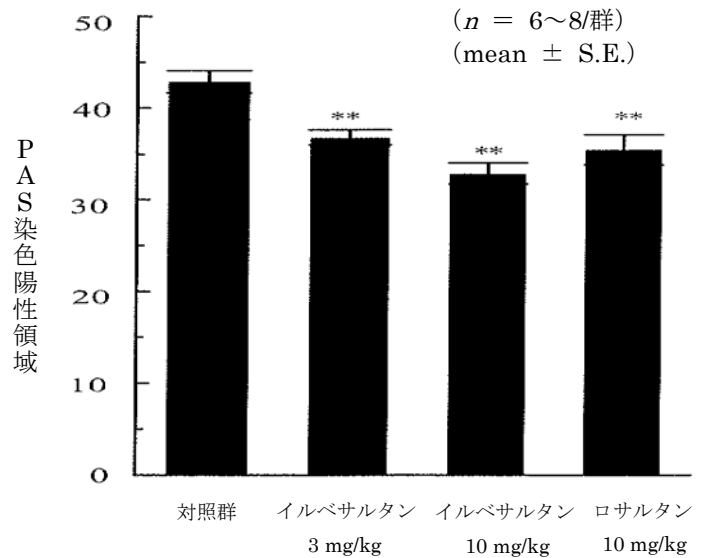
○-○ 対照群
 ▲-▲ イルベサルタン 3 mg/kg
 △-△ イルベサルタン 10 mg/kg
 ■-■ ロサルタン 10 mg/kg
 (n = 6~8/群)
 (mean ± S.E.)

対照群と比較して
 * : p < 0.05 (Dunnett's test)

(mg/dL)



(%)



対照群と比較して
 * ; p < 0.05、*** : p < 0.01 (Dunnett's test)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

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 200 mg 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, 50~200 mg の投与量範囲では, イルベサルタンの C_{max} 及び投与後 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (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} 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) 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 [37]。

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)

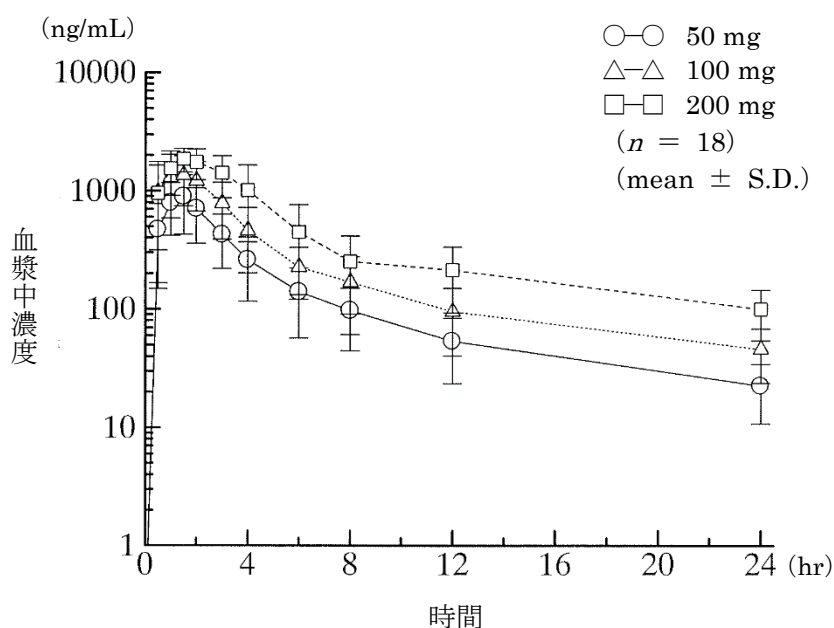


表 VII-1 空腹時単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ (健康成人)

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50 mg	1084 ± 375	1.4 ± 0.7	3821 ± 1208	10.1 ± 5.9
100 mg	1758 ± 483	1.6 ± 0.9	6848 ± 1974	13.6 ± 15.4
200 mg	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]	100 mg/50 mg	1.653 [1.456~1.875]	1.804 [1.685~1.931]	
	200 mg/100 mg	1.210 [1.066~1.373]	1.704 [1.592~1.824]	

a) Friedman 検定, b) 分散分析

($n = 18$, mean ± S.D.)

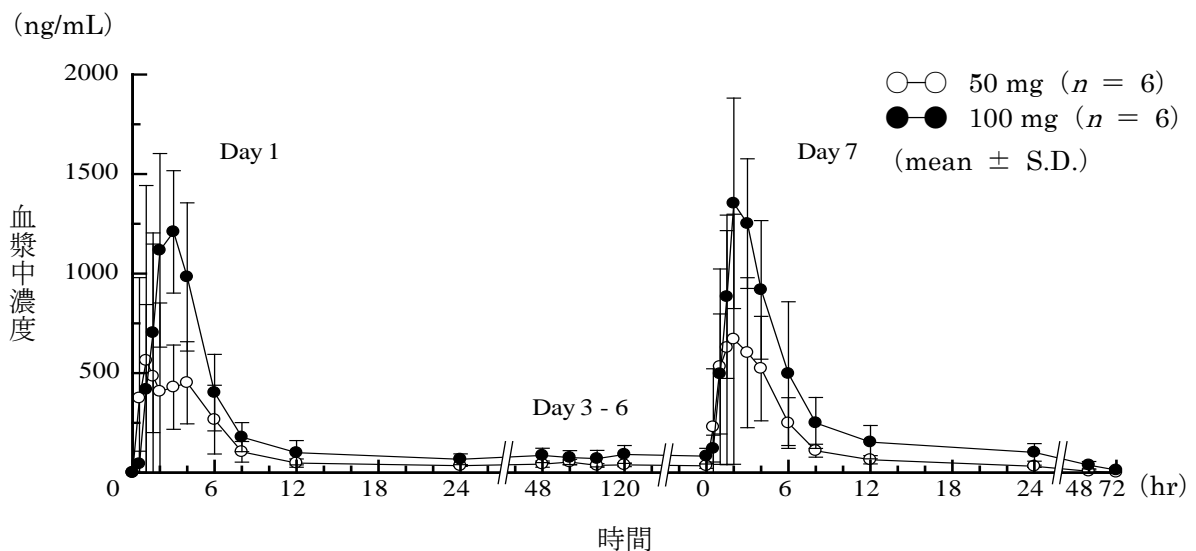
測定法: LC/MS/MS (Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry; 液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー)

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, 100 mg 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 [4] [5]。

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, 200 mg 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 [38]。

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)	$t_{1/2} (\alpha)$ (hr)	$t_{1/2} (\beta)$ (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

測定法: HPLC

($n = 6$, mean ± S.D.)

注: $n = 3$ [3 例で $t_{1/2} (\beta)$ が 100 時間以上と長い値が得られたため除外]

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
50 mg	34.842 ± 3.457	42.720 ± 15.512	52.920 ± 13.833	36.270 ± 8.963	39.058 ± 9.147	34.080 ± 12.582
100 mg	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 100 mg 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 [39]。

2) 併用薬の影響

「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率」，「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 (外国人によるデータ)

以下、2つの試験より、絶対バイオアベイラビリティは61～88%と推測された。

<イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験> [40]

外国人健康男性被検者 (21～38歳, 12例) に対し, ¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mgを以下の剤型, 投与経路で投与した。

- 1) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として空腹時単回静脈内点滴投与 (点滴時間 30分)
- 2) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として空腹時単回経口投与
- 3) 非標識イルベサルタンをカプセルとして空腹時単回経口投与

その結果, 絶対バイオアベイラビリティを「(経口投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞}) / (静脈内投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞}) × 100」として算出すると, 経口投与 (¹⁴C 溶液) は 82%, 経口投与 (カプセル) は 88%となった。

<イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験> [41]

外国人健康男性被検者 (19～45歳, 6例) に対し, ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液を以下の用量, 投与経路で投与した。

- 1) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として 50 mgを空腹時単回点滴静注 (点滴時間 30分)
- 2) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として 150 mgを空腹時単回経口投与

その結果, 絶対バイオアベイラビリティを「[経口投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞} × 投与量 (静脈内投与時)] / [静脈内投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞} × 投与量 (経口投与時)] × 100」として算出すると 61%となった。

(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グループ内に ¹⁴C-標識イルベサルタン 10 mg/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 [42]。

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 (%) = { [注入放射エネルギー - (消化管内容物中残存放射エネルギー + 消化管残存放射エネルギー)] / 注入放射エネルギー } × 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 10 mg/kg 単回経口投与あるいは 1 mg/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。

その結果, 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 [43]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与し、脳への放射能の移行性を検討した。

その結果、表VII-5に示すとおり、脳への放射能の移行がわずかに認められた [44][45]。

表VII-5 雌雄ラットにおけるイルベサルタンを単回経口投与した時の脳内放射能濃度

動物種 (系統) 性, <i>n</i> /群	組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)		
		投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
ラット (SD 系) 雄, 3 例/群	脳	0.59 \pm 0.15	0.11 \pm 0.02	—
	血漿	3.4 \pm 0.66	1.0 \pm 0.26	0.27 \pm 0.02
ラット (SD 系) 雌, 3 例/群	脳	0.17 \pm 0.02	—	—
	血漿	9.8 \pm 2.3	1.3 \pm 0.24	0.76 \pm 0.22

— : 定量限界以下

(mean \pm S.D.)

(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 ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg/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 ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/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。

その結果、表VII-6、表VII-7に示すとおり、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 [46][47]。

表VII-6 妊娠ラットにおけるイルベサルタン単回経口投与後の胎児組織内放射能濃度

動物種 (系統) 妊娠日数, <i>n</i> /群	組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
		投与 2 時間後		投与 8 時間後	
		組織濃度	血漿中放射能濃度に対する比	組織濃度	血漿中放射能濃度に対する比
ラット (SD 系) 11 日, 3 例/群	胎盤	51.80 \pm 7.83	0.39 \pm 0.01	7.78*	0.81*
	血漿	133.76 \pm 18.10	1.00 \pm 0.00	10.46 \pm 10.13	1.00 \pm 0.00
ラット (SD 系) 18 日, 3 例/群	胎盤	34.47 \pm 7.85	0.49 \pm 0.08	7.97 \pm 5.23	0.72 \pm 0.51
	血漿	70.95 \pm 16.59	1.00 \pm 0.00	17.91 \pm 18.47	1.00 \pm 0.00

* : *n* = 2

(mean \pm S.D.)

表VII-7 妊娠ウサギにおけるイルベサルタン単回経口投与後の血漿、胎盤内放射能濃度

動物種 (系統) 妊娠日数, <i>n</i> /群	組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)		
		投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
ウサギ (New Zealand 種) 28 日, 3 例/群	胎盤	1.77 \pm 0.60	0.82 \pm 0.29	—
	血漿	3.62 \pm 0.91	1.27 \pm 0.13	0.09 \pm 0.06

— : 定量限界以下

(mean \pm S.D.)

(3) 乳汁への移行性

分娩後哺乳中ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/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 ($0.59\text{ }\mu\text{g eq./mL}$) 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 $0.15\sim 0.29$ 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 [42]。

(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 $91\sim 96\%$ 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 [48]。

2) その他の組織への移行性

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30 mg/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 $92\sim 96\%$) 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 [44] [45]。

(6) 血漿蛋白結合率 (*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。

その結果、5, 10 及び $25\text{ }\mu\text{g/mL}$ における総平均結合率は $96.6 \pm 1.0\%$ であり ($n = 45$, mean \pm S.D.), 主な結合蛋白はアルブミンであった [49]。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 [50]。

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（外国人によるデータ）

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 50 mg 及び健康成人男性 6 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg 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-8 に示した。 ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 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 [51]。

なお、イルベサルタンの代謝経路（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）を図VII-3 に示した。表VII-8 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-8 ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 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 (%)

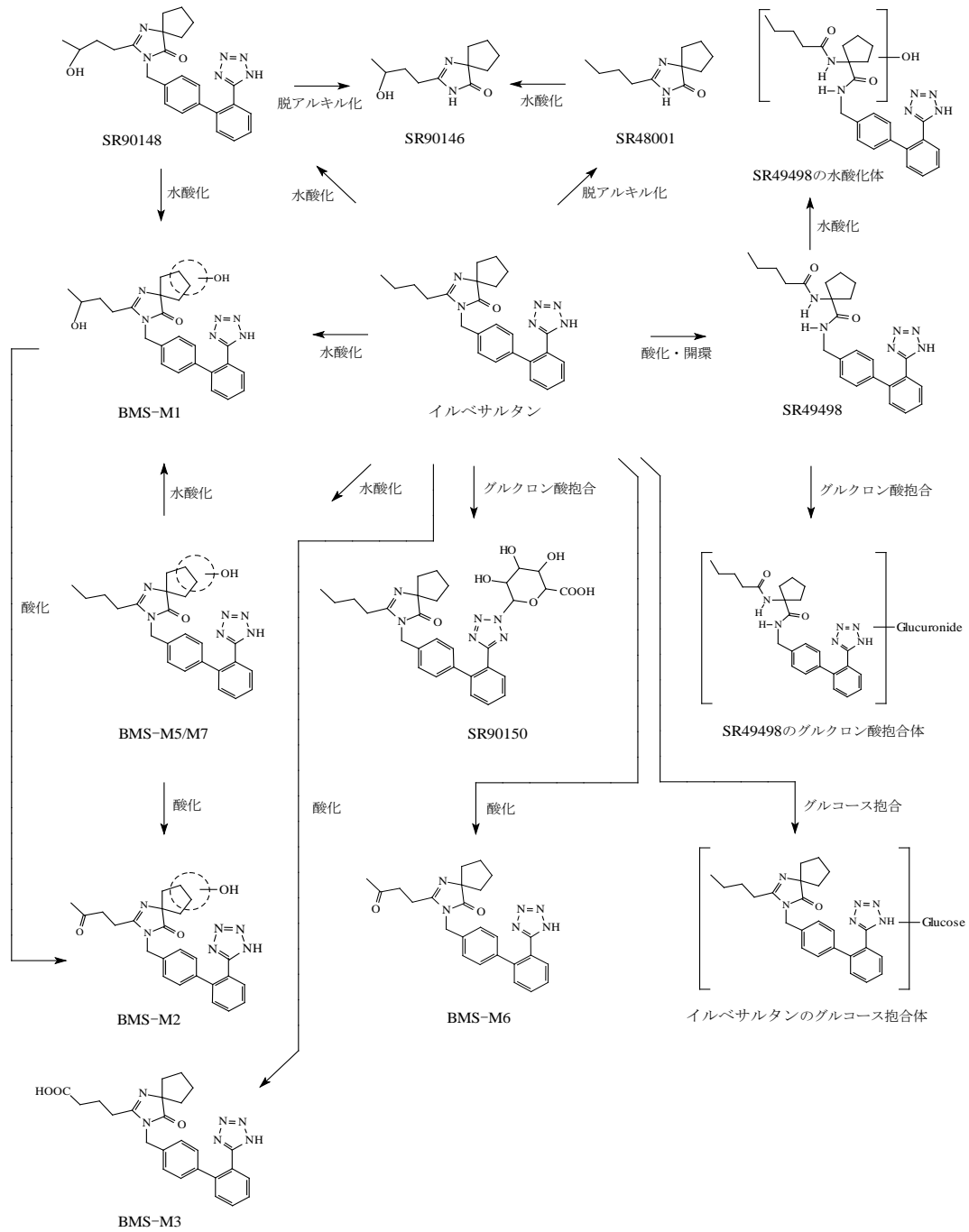
代謝物	50 mg ($n = 12$)			150 mg ($n = 6$)			
	血漿		尿	血漿		尿	糞
	1 hr	6 hr	0~48 hr	1 hr	6 hr	0~48 hr	0~120 hr
未変化体	85.8	77.8	5.5	80.7	76.2	4.3	29.9
BMS-M1 + BMS-M2	0.0	0.0	22.8	0.4	0.0	21.4	4.5
BMS-M3	0.9	5.4	15.1	1.3	8.9	17.0	14.8
SR90148	1.5	4.0	26.1	1.6	3.3	25.8	9.3
BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7	2.0	2.8	14.6	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



(承認審査資料)

(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かしか生成されないことが示された [52]。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 [53]。

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 [54][55]。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 \pm S.D.) はそれぞれ 11.49 ± 2.47 及び 9.11 ± 1.61 mL/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 [56]。

2) 酵素阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いて、チトクローム P450 (CYP) 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 に対する阻害定数値は $520.7 \mu\text{mol/L}$ であり、CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値はそれぞれ $22.5 \mu\text{mol/L}$, $50 \mu\text{mol/L}$ 以上及び $150 \mu\text{mol/L}$ 以上と、いずれも阻害の程度は弱かった [57]。

临床上、予想される血漿中イルベサルタンの C_{max} は平均 $4.9 \mu\text{mol/L}$ ($2.1 \mu\text{g/mL}$) 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 [58]。

4) 臨床薬物との相互作用 (外国人によるデータ)

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 [59] [60] 及びトルブタミド [61] (それぞれ CYP2C9 の基質)、ジゴキシン [62]、ニフェジピン [63]、シンバスタチン [64]、(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) [65] 及びヒドロクロロチアジド [66] 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 (*in vitro*)

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本を用いて, ^{125}I -標識 A II 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。

その結果, **表VII-9** に示すとおり, 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 [67]。

^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 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-8** 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-9 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 [40] [41]。

(2) 排泄率

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, 200 mg 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 [3]。

また、健康成人男性 6 例にイルベサルタン 50, 100 mg 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-10 に示す。

50 mg 及び 100 mg 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 [4] [5]。

表 VII-10 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
50 mg	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
100 mg	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（外国人によるデータ）

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mg 空腹時単回静脈内点滴投与（点滴時間 30 分）及び 150 mg 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。静脈内投与時及び経口投与時での放射能の平均糞中回収率はそれぞれ投与量の約 65% 及び約 54%，平均尿中排泄率はいずれも約 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 [41]。

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（外国人によるデータ）

透析患者 9 例にイルベサルタン 300 mg/日を 9 日間反復投与し、2, 9 日目の投与後 4, 6, 8 時間（透析は投与後 4~8 時間の間に実施）に動脈血中及び静脈血中でのイルベサルタン濃度を測定した結果、透析時において動脈血と静脈血での血漿中濃度がほぼ等しかった。

よって、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 [68]。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人によるデータ）

腎機能正常者 10 例（ $C_{cr} : \geq 75 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ），軽・中等度腎機能障害患者 9 例（ $C_{cr} : 30 \sim 74 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）及び高度腎機能障害患者 10 例（ $C_{cr} : < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ で透析を必要としない）にイルベサルタン 100 mg 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 300 mg^{*}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-11**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 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ に有意差はみられなかった。

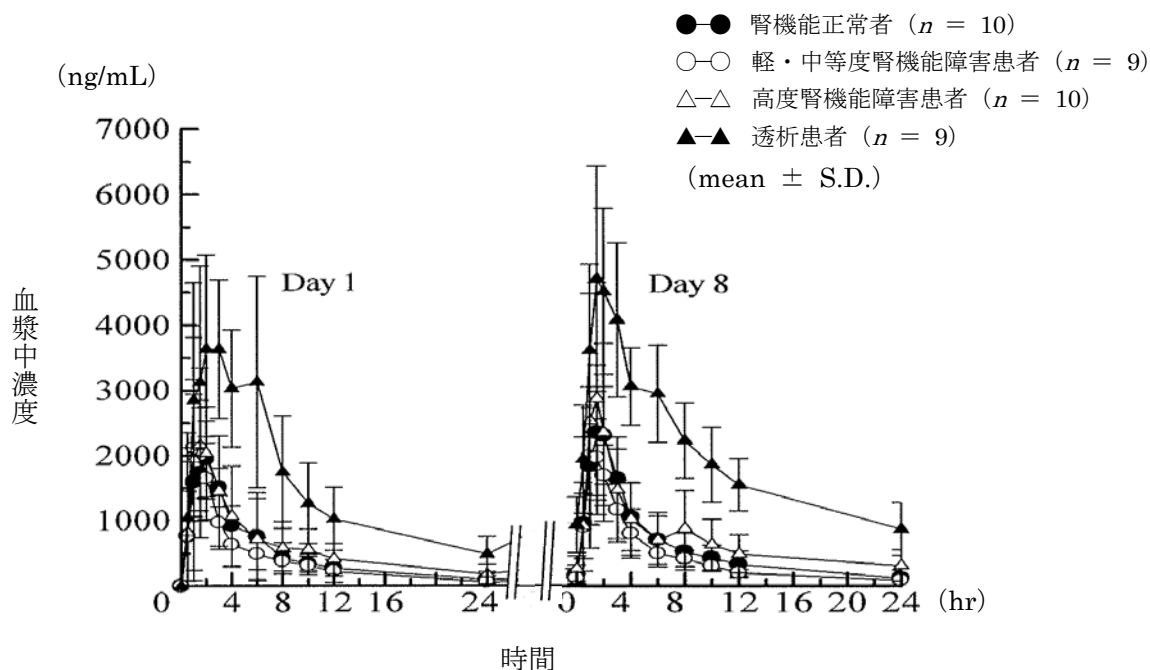
血液透析患者での $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ は腎機能正常者，軽・中等度及び高度腎機能障害患者と同様であった。

C_{max} ， $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ 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，血液透析患者における 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でのイルベサルタン濃度を**表VII-12**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 [68]。

※：承認外用法・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-11 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 : ≥ 75 mL/min/ 1.73 m 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 : 30~74 mL/ min/1.73 m 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 : < 30 mL/min/ 1.73 m 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 100 mg に標準化した値, d) : 分散分析

表Ⅶ-12 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（外国人によるデータ）

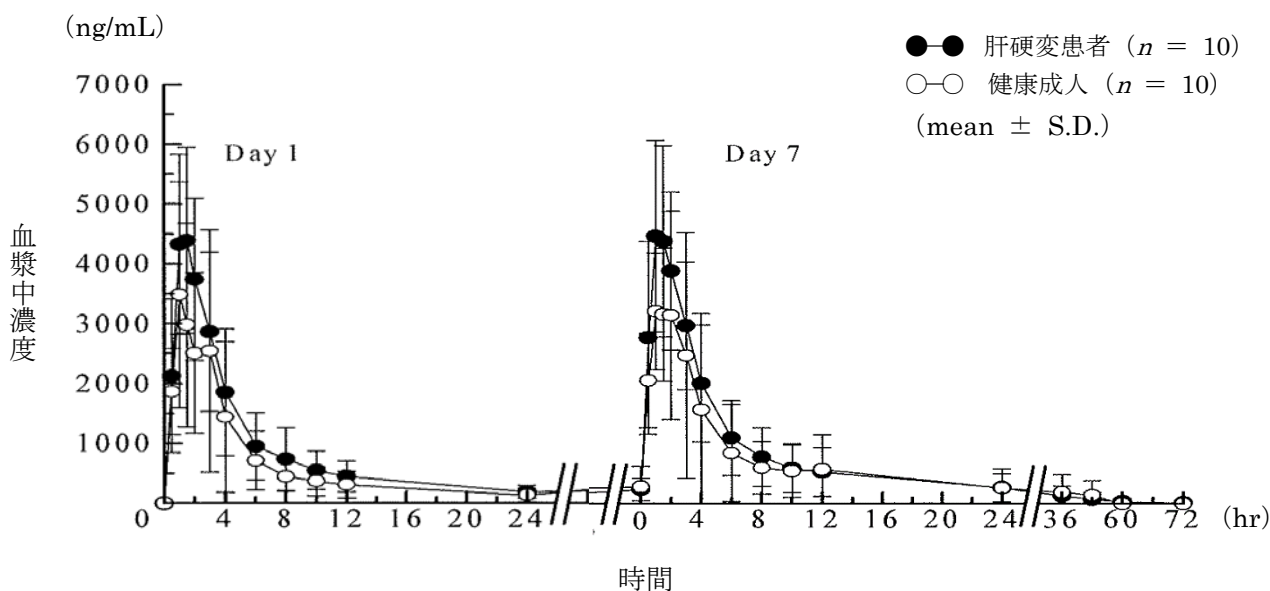
Child-Pugh 分類 A（軽症）又は B（中等症）の肝硬変患者 10 例及び健康成人 10 例にイルベサルタン 300 mg^{*}を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図 VII-5、表 VII-13 に示す。また、反復投与時 5, 6, 7 日目でのトラフ値を表 VII-14 に示す。

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% の増加と、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、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 [69]。

※：承認外用法・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-13 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、投与後0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (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-14 イルベサルタン 300 mg 1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

測定法：HPLC

(mean ± S.D.)

*：有意差なし (p = 0.220, 分散分析)

[参 考]

肝機能障害の診断基準 (Child-Pugh の分類) 注 [70]

判定項目	スコア		
	1	2	3
肝性脳症	なし	～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（外国人によるデータ）

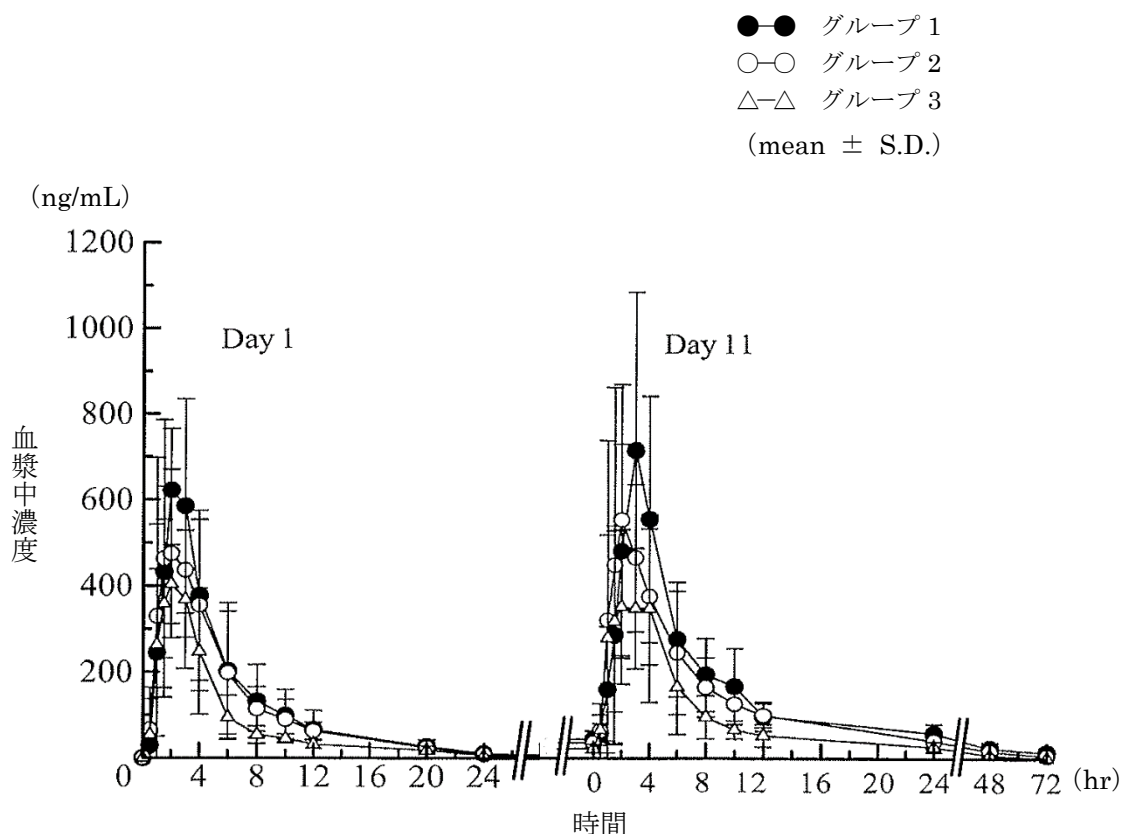
高齢者と若年者の健康成人 30 例を対象に、1 日目にイルベサルタン 25 mg^{*}を空腹時単回経口投与し、引き続き 4 日目から 11 日目まで 8 日間 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータを図VII-6、表VII-15 に示す。年齢及びクレアチニンクリアランス値（Ccr）によって下記の 3 グループ（各 10 例）に分け単回投与時（1 日目）と反復投与時（11 日目）について薬物動態パラメータの比較を行った。

- ・グループ 1：高齢者 65～80 歳，Ccr：45～60 mL/min（男性 2 例，女性 8 例）
- ・グループ 2：高齢者 65～80 歳，Ccr：≥ 60 mL/min（男性 8 例，女性 2 例）
- ・グループ 3：若年者 18～35 歳，Ccr：≥ 90 mL/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 [71]。

※：承認外用法・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-15 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 ^{e)}	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 ^{e)}	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	

測定法：RIA (radioimmunoassay ; 放射免疫測定法)

(n = 10, mean ± S.D.)

* : 有意差あり (p < 0.05)

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：45～60 mL/min (男性2例，女性8例)

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

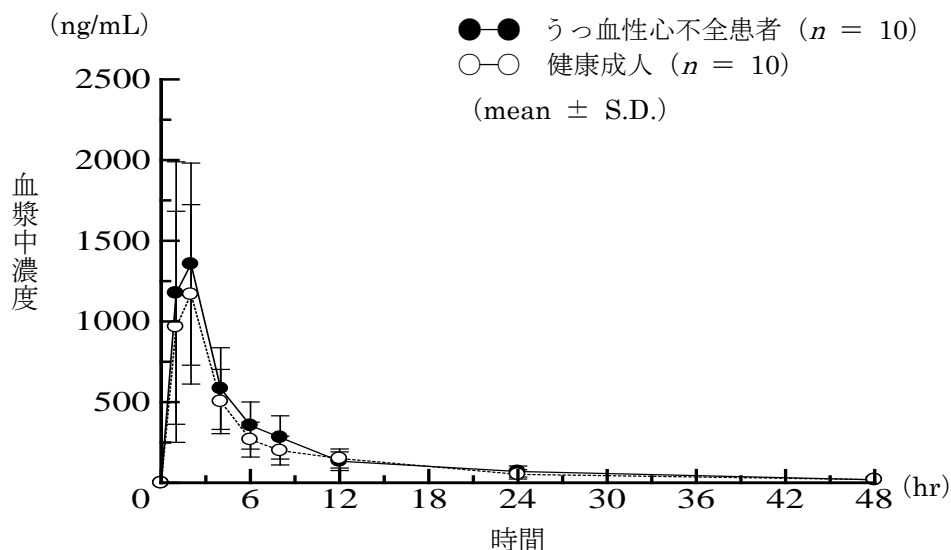
グループ3；若年者 18～35歳，Ccr：≥ 90 mL/min (男性10例)

(4) うっ血性心不全患者（外国人によるデータ）

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75 mg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-16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 [72]。

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-16 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 ^{f)} [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]

(解 説)

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

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)

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 [73] [74]。

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。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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]

(解説)

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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

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。

(解説)

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 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)

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、RA 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の報告がある [75]。

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。

(解説)

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 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。

(解説)

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。

(解説)

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 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)

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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(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。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

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. (1) 腎機能障害患者」の項参照）

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)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

血液透析中の患者に投与すると、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、血液透析中の患者には慎重に投与すること。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(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)

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. (2) 肝機能障害患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(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他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。 [2.2 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他の ARB や ACE 阻害剤を投与された高血圧症患者において、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り、本剤においても同様の障害が発現する可能性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 50 mg/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、50 mg/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 [76]。

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。

（解 説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(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 スピロノラクトン、トリア ムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	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

（解 説）

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。

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
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 降圧剤投与中の患者に本剤を 投与する場合は低用量から開 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。

（解 説）

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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
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 60 mL/min/1.73 m 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。

（解 説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンの併用により、RA 系阻害作用が増強され、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。アリスキレンを併用する場合には、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

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
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。	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。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB と ACE 阻害剤の併用により、RA 系阻害作用が増強され、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。ACE 阻害剤を併用する場合には、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。

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
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。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

これらの薬剤はプロスタグランジンの合成阻害により、イルベサルタンの降圧作用を減弱させるおそれがある。また、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、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。以上のことから、併用する場合には注意すること。

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
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。

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。

(解説)

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こすことがあり、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

50 代、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 150 mg 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 70 mmHg。ノルアドレナリンを点滴開始し、7 日後には回復した [77]。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

(解説)

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。（表Ⅷ-2 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

50 代、糖尿病、高血圧の女性。ジルチアゼム 300 mg、アテノロール 100 mg、イルベサルタン 150 mg、メトホルミン、インスリンを投薬中。血圧 60/30 mmHg、心拍数 22 bpm、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 $\mu\text{mol/L}$ ）、高カリウム血症（K 6.4 mmol/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 5.5 mmol/L に低下、ECG 正常化。3 日後には続発症もなく退院した [78]。

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]

（解 説）

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」の項参照。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、 「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」及び「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

11.1.4 腎不全（頻度不明）

（解 説）

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

70 代，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 $\mu\text{mol/L}$ ，クレアチニンクリアランス 20 mL/min ）。カプトプリルからイルベサルタン 150 mg/日 へ切り替え，10 日後にクレアチニン上昇（294 $\mu\text{mol/L}$ ）。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 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ と上昇していたが，翌週には 650 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し，その後さらに 570 $\mu\text{mol/L}$ 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 [79]。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）

AST、ALT、Al-P、 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]

（解 説）

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 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。

（解 説）

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 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）

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

種類\頻度	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、Al-P 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

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

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^注は表Ⅷ-1、2のとおりであった。

表Ⅷ-1 承認時までの臨床試験における副作用発現頻度一覧表^注

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

注：承認時までの国内 15 試験（E2233, E2231, E2232, E2235, E2221, E2222, E2225, E2226, 221-302, E2229, 221-303, ACT2581, ACT2580, E2223, E2227），海外 1 試験（CV131-002,-025, -027,-028, -029,-031, -050）を併合

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	4	0.4
そう痒症	1	0.1
発疹	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
中毒性皮疹	1	0.1
血管障害	4	0.4
潮紅	1	0.1
起立性低血圧	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/J) 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異常値発現例一覧表^注

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	異常変動発現例数	発現率 (%)
血液学的検査	27	3.0
好酸球数増加	7	0.8
ヘマトクリット減少	8	0.9
ヘモグロビン減少	6	0.7
リンパ球数減少	2	0.2
単球数増加	2	0.2
好中球数減少	1	0.1
好中球数増加	2	0.2
赤血球数減少	8	0.9
白血球数減少	7	0.8
白血球数増加	2	0.2
杆状核好中球百分率増加	1	0.1
血液生化学的検査	109	12.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [ALT (GPT)] 増加	21	2.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)] 増加	18	2.0
血中アルブミン減少	1	0.1
血中ビリルビン増加	5	0.6
血中カルシウム増加	1	0.1
血中クロール減少	1	0.1
血中クロール増加	1	0.1
血中コレステロール増加	10	1.1
血中クレアチンホスホキナーゼ [CK (CPK)] 増加	32	3.6
血中クレアチニン増加	5	0.6
血中ブドウ糖増加	5	0.6
血中インスリン増加	2	0.2
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	10	1.1
血中カリウム増加	12	1.3
血中トリグリセリド増加	2	0.2
血中尿素 (BUN) 増加	6	0.7
血中尿酸増加	10	1.1

臨床検査値異常変動の種類	異常変動発現例数	発現率 (%)
C-反応性蛋白 (CRP) 増加	3	0.3
γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加	1	0.1
総蛋白減少	2	0.2
総蛋白増加	1	0.1
血中リン減少	2	0.2
チモール混濁反応増加	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ (Al-P) 増加	3	0.3
尿検査	28	3.1
尿中ブドウ糖陽性	2	0.2
尿中血陽性	2	0.2
尿中赤血球陽性	3	0.3
尿中白血球陽性	10	1.1
尿中蛋白陽性	12	1.3
尿中ウロビリルン陽性	1	0.1
その他の検査	1	0.1
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

注：承認時までの国内 15 試験 (E2233, E2231, E2232, E2235, E2221, E2222, E2225, E2226, 221-302, E2229, 221-303, ACT2581, ACT2580, E2223, E2227), 海外 1 試験 (CV131-002,-025, -027,-028, -029,-031, -050) を併合

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

① 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における臨床検査値異常を含む副作用は、**表Ⅷ-3**のとおりであった。

表Ⅷ-3 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における副作用一覧表

対象	時期	特定使用成績調査（長期使用に関する調査） (2009.1～2011.12)
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	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.02)	血管障害	12 (0.25)
貧血	1 (0.02)	低血圧	7 (0.15)
代謝および栄養障害	22 (0.47)	末梢冷感	1 (0.02)
糖尿病	2 (0.04)	コントロール不良の血圧	1 (0.02)
電解質失調	1 (0.02)	ほてり	2 (0.04)
痛風	1 (0.02)	末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.04)
高コレステロール血症	1 (0.02)	呼吸器、胸部および縦隔障害	6 (0.13)
高カリウム血症	12 (0.25)	咳嗽	3 (0.06)
高尿酸血症	2 (0.04)	鼻出血	2 (0.04)
低クロール血症	1 (0.02)	胸水	1 (0.02)
低ナトリウム血症	2 (0.04)	アレルギー性鼻炎	1 (0.02)
脂質異常症	2 (0.04)	胃腸障害	9 (0.19)
高アマラーゼ血症	1 (0.02)	腹部膨満	1 (0.02)
精神障害	5 (0.11)	便秘	2 (0.04)
無感情	1 (0.02)	下痢	3 (0.06)
うつ病	2 (0.04)	舌炎	1 (0.02)
不眠症	3 (0.06)	口内炎	3 (0.06)
神経系障害	26 (0.55)	肝胆道系障害	19 (0.40)
脳梗塞	1 (0.02)	肝機能異常	14 (0.30)
浮動性めまい	15 (0.32)	アルコール性肝炎	1 (0.02)
体位性めまい	1 (0.02)	肝障害	4 (0.08)
味覚異常	2 (0.04)	皮膚および皮下組織障害	6 (0.13)
頭部不快感	1 (0.02)	冷汗	1 (0.02)
頭痛	3 (0.06)	湿疹	1 (0.02)
錯感覚	1 (0.02)	多汗症	1 (0.02)
傾眠	3 (0.06)	そう痒症	1 (0.02)
振戦	1 (0.02)	蕁麻疹	2 (0.04)
睡眠の質低下	1 (0.02)	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.04)
眼障害	2 (0.04)	関節痛	1 (0.02)
眼の異常感	1 (0.02)	四肢痛	1 (0.02)
視力障害	1 (0.02)	腎および尿路障害	7 (0.15)
耳および迷路障害	1 (0.02)	蛋白尿	3 (0.06)
回転性めまい	1 (0.02)	腎障害	1 (0.02)
心臓障害	7 (0.15)	腎不全	1 (0.02)
心房細動	1 (0.02)	腎機能障害	2 (0.04)
第二度房室ブロック	1 (0.02)	生殖系および乳房障害	1 (0.02)
動悸	3 (0.06)	乳頭腫脹	1 (0.02)
心室性期外収縮	1 (0.02)	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (0.34)
心室性頻脈	1 (0.02)	無力症	1 (0.02)

副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
胸部不快感	1 (0.02)
異常感	6 (0.13)
熱感	1 (0.02)
倦怠感	1 (0.02)
浮腫	3 (0.06)
末梢性浮腫	2 (0.04)
発熱	1 (0.02)
口渇	1 (0.02)
臨床検査	59 (1.25)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.02)
アミラーゼ増加	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.04)
血中ビリルビン増加	1 (0.02)
血中クロール増加	2 (0.04)
血中コレステロール増加	2 (0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (0.23)

副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
血中クレアチニン増加	12 (0.25)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.04)
血中カリウム減少	1 (0.02)
血中カリウム増加	5 (0.11)
血圧低下	6 (0.13)
血圧上昇	1 (0.02)
血中尿素増加	7 (0.15)
血中尿酸増加	2 (0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.17)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.02)
白血球数減少	2 (0.04)
尿中蛋白陽性	2 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.08)
肝酵素上昇	1 (0.02)
社会環境	1 (0.02)
適度な運動	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

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)

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) における臨床検査値異常を含む副作用は表Ⅷ-4 のとおりであった。

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) における副作用一覧表

対象	時期	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) (2009.6~2012.11)
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		8.8%
副作用発現件数		116 件

副作用の種類	副作用の種類別 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 (0.1)
胃癌	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
腎性貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	24 (2.4)
高コレステロール血症	1 (0.1)
高カリウム血症	18 (1.8)
高尿酸血症	3 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.1)
低ナトリウム血症	1 (0.1)
脂質異常症	2 (0.2)
高クレアチニン血症	1 (0.1)
神経系障害	12 (1.2)
小脳梗塞	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)
浮動性めまい	7 (0.7)

副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
体位性めまい	3 (0.3)
一過性全健忘	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
慢性心不全	1 (0.1)
血管障害	12 (1.2)
高血圧	1 (0.1)
低血圧	8 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.1)
ほてり	2 (0.2)
胃腸障害	5 (0.5)
腹部不快感	1 (0.1)
便秘	2 (0.2)
歯肉腫脹	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)

副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
肝胆道系障害	4 (0.4)
肝機能異常	3 (0.3)
肝障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.4)
皮膚炎	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
多形紅斑	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2)
筋肉痛	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.6)
慢性糸球体腎炎	1 (0.1)
腎不全	1 (0.1)
慢性腎不全	1 (0.1)
腎機能障害	3 (0.3)

副作用の種類	副作用の種類別 発現数 [#] (発現率%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)
浮腫	4 (0.4)
臨床検査	25 (2.6)
血中クロール増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	12 (1.2)
血中カリウム増加	2 (0.2)
血圧低下	6 (0.6)
血中尿素増加	6 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.3)

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

③ 製造販売後臨床試験 (長期投与試験) [16]

製造販売後臨床試験 (長期投与試験) における臨床検査値異常を含む副作用は表Ⅷ-5 のとおりであった。

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 (臨床検査値異常を含む) 発現状況

対象	時期	製造販売後臨床試験 (長期投与試験) (2008.11~2010.6)
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	副作用の種類別 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
起立性低血圧	1	0.6

副作用の種類	副作用の種類別 発現例数・発現率 (%)	
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

3) 患者背景別副作用発現頻度

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における安全性評価対象例 4719 例について、背景因子別副作用発現率を検討した結果、表Ⅷ-6 に示すとおり、「合併症」、「合併症（糖尿病）」、「合併症（腎機能障害）」、「投与前血清クレアチニン値」、「投与前概算 GFR (1)」、「投与前概算 GFR (2)」、「総投与量」、「投与期間」、「併用薬剤」の項目で、カテゴリー間の副作用発現率に有意差がみられた。

表Ⅷ-6 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における背景因子別の副作用発現率

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	—	—	
患者背景因子	合併症	なし	1349	30	2.22	0.0002*	—
		あり	3370	154	4.57		
	合併症（糖尿病）	なし	3684	122	3.31	< 0.0001*	—
		あり	1035	62	5.99		
	合併症（腎機能障害）	なし	4178	150	3.59	0.0023*	—
		あり	541	34	6.3		
	投与前血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.5 未満	2958	128	4.33	0.0243*	0.7757
		1.5～3.0 未満	121	11	9.1		
		3.0 以上	94	2	2		
		不明	1546	43	2.78		
	投与前概算 GFR (1) (mL/min/1.73m ²)	90 以上	503	17	3.4	0.0010*	0.0172*
		60 以上 90 未満	1742	68	3.90		
45 以上 60 未満		547	30	5.5			
30 以上 45 未満		196	14	7.1			
15 以上 30 未満		97	11	11			
15 未満		88	1	1			
不明		1546	43	2.78			
投与前概算 GFR (2) (mL/min/1.73m ²)	60 以上	2245	85	3.79	0.0052*	—	
	60 未満	928	56	6.0	—		
	不明	1546	43	2.78			
治療因子	総投与量	3 g 以下	253	37	14.6	< 0.0001*	< 0.0001*
		3 g 超 10 g 以下	445	27	6.1		
		10 g 超 20 g 以下	625	25	4.0		
		20 g 超 40 g 以下	2626	74	2.82		
		40 g 超 60 g 以下	613	17	2.8		
		60 g 超	156	4	2.6		
		不明	1	0	—		
	投与期間	4 週以内	187	32	17.1	< 0.0001*	< 0.0001*
		4 週超 12 週以内	332	20	6.0		
		12 週超 24 週以内	347	17	4.9		
		24 週超 36 週以内	180	14	7.8		
		36 週超 52 週以内	311	14	4.5		
52 週超		3361	87	2.59			
不明		1	0	—			
併用薬剤	なし	1007	25	2.48	0.0088*	—	
	あり	3712	159	4.28			

* : p < 0.05

(調査期間 : 2009 年 1 月～2011 年 12 月)

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)

本剤は血液透析では除去できない。

なお、本剤の過量投与への特別な対処方法はない。一般的な処置として胃洗浄、活性炭投与等で薬剤の吸収を阻止すること。

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 300 mg とヒドロクロチアジド 12.5 mg 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 95/50 mmHg、洞性頻脈 105 回/分。2 L の輸液にもかかわらず、7 時間後も低血圧 (72/35 mmHg)。V2～V5 誘導で ST 低下 (低下 4 mm)。エフェドリン 30 mg 投与に反応せず。フェニレフリン 0.6 µg/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 0.25 µg/kg/分、ドブタミン 10 µg/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) 1 mg を 1 回投与後、2 時間以内に血圧は正常化 [80]。

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。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験結果

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, 120 mg/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	120 mg/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	麻醉イヌ (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 ① Ach 収縮反応 ② BK 収縮反応 ③ Hist 収縮反応 ④ AII 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, 10 μmol/L; 抑制 ② 3, 10 μmol/L; 抑制 ③ 10 μmol/L; 抑制傾向 ④ 1, 3, 10 μmol/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, 10 μmol/L; 抑制 2) 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
	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>	100 µmol/L 100 µmol/L 100 µmol/L 100 µmol/L 10 µmol/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 単回投与毒性試験結果

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	2000 mg/kg	概略の致死量 > 2000 mg/kg
ラット (SD系) 雌雄 各 5/群	経口, 単回	2000 mg/kg	概略の致死量 > 2000 mg/kg
カンクイザル 雌雄各 3/群	経口, 1 週間 ^注	250, 500, 1000 mg/kg/日	概略の致死量 > 1000 mg/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、カンクイザル 1 ヶ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 反復投与毒性試験結果

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 ヶ月	30, 70, 150	70 mg/kg/日以上：血中尿素値の増加 150 mg/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：30 mg/kg/日
ラット (SD系)	雌雄 各 20~ 30/群	経口 6 ヶ月	10, 30, 90 追加試験 250, 500, 1000	90 mg/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 250 mg/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 500 mg/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：30 mg/kg/日
カニクイザル	雌雄 各 3/群	経口 1 ヶ月間	10, 30, 90 追加試験 250, 500, 1000	追加試験 250 mg/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 500 mg/kg/日以上：血小板数・フィブリノーゲン値の増加 無毒性量：90 mg/kg/日
カニクイザル	雌雄 各 5~ 8/群	経口 6 ヶ月間	10, 30, 90	10 mg/kg/日以上：腎糸球体装置過形成 30 mg/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：10 mg/kg/日
	雌雄 各 5/群	経口 12 ヶ月間	20, 100, 500	100 mg/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 500 mg/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：20 mg/kg/日

(承認審査資料)

(3) 遺伝毒性試験

表Ⅸ-4 遺伝毒性試験結果

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	312.5～5000 µg/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	25～500 µg/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	5～75 µg/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	3～590.6 µg/mL	陰性
	小核試験	マウス (OF1 系) 雌雄各 5/群 (骨髓細胞)	経口，単回	4000 mg/kg	陰性

(承認審査資料)

(4) がん原性試験

表Ⅸ-5 がん原性試験結果

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 5/群	経口，104 週間	100, 300, 1000 mg/kg/日	陰性
	ラット (Wistar 系) 雌雄各 5/群	経口，104 週間	5, 50, 500, 1000 mg/kg/日	陰性

(承認審査資料)

(5) 生殖発生毒性試験

表区-6 生殖発生毒性試験結果

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: 180 mg/kg/日 以上; 体重増加抑制及 び摂餌量の減少 雌親動物: 650 mg/kg/日; 摂餌量の減少(交配前) 胎児・出生児: 50 mg/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, 180 mg/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: 50 mg/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: 10 mg/kg/日以 上; 体重増加抑制及び 摂餌量の減少, 30 mg/kg/日; 16 例中死亡 又は切迫屠殺 5 例, 流 産 3 例 胚・胎児: 30 mg/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: 650 mg/kg/日; 哺 育初期に軽度の体重増 加抑制 出生児: 50 mg/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

表区-7 局所刺激性試験結果

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)	500 mg/部位	陰性
		点眼, 単回	100 mg/部位	陰性

(承認審査資料)

(7) その他の特殊毒性

表Ⅸ-8 その他の特殊毒性試験結果

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，3 mg/匹/日，15回（5回/週） 皮下（+アジュバント），1 mg/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，5 mg/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：イルベタン錠 50 mg 処方箋医薬品^{注)}
イルベタン錠 100 mg 処方箋医薬品^{注)}
イルベタン錠 200 mg 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

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

一物二名称：アバプロ錠 50 mg, アバプロ錠 100 mg, アバプロ錠 200 mg
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 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

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イルベタン錠 50mg	2008年4月16日	22000AMX01600000	2008年6月13日	2008年7月1日
イルベタン錠 100mg	2008年4月16日	22000AMX01601000	2008年6月13日	2008年7月1日
イルベタン錠 200mg	2013年3月19日	22500AMX00864000	2013年5月31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

再審査結果公表年月日：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項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

再審査期間：2008年4月16日～2016年4月15日(8年)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 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
イルベタン錠50mg	2149046F1031	2149046F1031	118393101	620006796
イルベタン錠100mg	2149046F2038	2149046F2038	118394801	620006797
イルベタン錠200mg	2149046F3034	2149046F3034	122495501	622249501

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 第十七改正日本薬局方解説書, 東京, 廣川書店, 2016, C-681-685
2. 厚生労働省 第十七改正日本薬局方第一追補 (イルベサルタン錠)
3. 社内資料: 第1相臨床試験・単回投与試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) 200800809
4. 社内資料: 健康成人での反復投与試験 50 mg (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) 200800823
5. 社内資料: 健康成人での反復投与試験 100 mg (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) 200800824
6. 社内資料: 前期第2相臨床試験・パイロット試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.6) 200800808
7. 社内資料: 前期第2相臨床試験・血圧日内変動試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.6) 200800810.
8. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 345-366 200801357
9. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 367-388 200801358
10. 社内資料: 第3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 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.5) 200800991
11. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 437-461 200801361
12. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 463-482 200801362
13. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 389-408 200801359
14. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 409-436 200801360
15. 佐々木 淳ほか: 臨床と研究. 2003 ; 80 : 570-584 200800815
16. 吉永 馨ほか: 血圧. 2011 ; 18 : 1108-1116 201101408
17. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 543-573 200801448
18. 社内資料: 第3相臨床比較試験・高用量試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.5) 200800814
19. 吉永 馨: 臨床医薬. 2008 ; 24 : 507-542 200801449
20. 社内資料: ABPMによる血圧日内変動試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.6) 200800807
21. 社内資料: 腎実質性高血圧症に対する一般臨床試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.6) 200800811
22. 社内資料: ウサギ摘出大動脈における作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800840
23. 社内資料: AII誘発昇圧反応に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800841
24. 社内資料: AII受容体に対する拮抗様式の検討 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800842
25. 社内資料: AII受容体サブタイプに対する選択性 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800843
26. 社内資料: 各種受容体及びイオン輸送系に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3) 200800844
27. 社内資料: 各種酵素に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3) 200800845
28. 社内資料: ヒトAII受容体阻害作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800797
29. 社内資料: ラットAII受容体阻害作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800798
30. 社内資料: 高レニン正常血圧サルにおける作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) 200800835
31. 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 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2.) 200800836

32. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2）	200800837
33. 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける作用（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2）	200800838
34. 社内資料：アルドステロン分泌に対する作用（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2）	200800796
35. 社内資料：腎機能に対する作用（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3）	200800799
36. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3）	200800839
37. 社内資料：健康成人男性における単回投与試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.2.2）	200800822
38. 社内資料：本態性高血圧症患者における薬物動態試験	201101200
39. 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	201101199
40. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.1）	200800990
41. 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.1）	200800832
42. 社内資料：ラットにおける吸収及び乳汁中移行（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.3, 2.6.4.6）	200800781
43. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.6）	200800782
44. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800786
45. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800787
46. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800784
47. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800783
48. 社内資料：ラット、サル及びヒト血球への放射能分布（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800785
49. 社内資料：ヒト血清蛋白結合率（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.4.4）	200800793
50. 社内資料：ヒト血清アルブミン結合サイト（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）	200800794
51. 社内資料：ヒト代謝物の同定（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.2.2）	200800788
52. 社内資料：肝ミクロソーム代謝における動物種差（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10）	200800790
53. 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（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10）	200800829
54. 社内資料：グルクロン酸抱合の種差（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10）	200800830
55. 社内資料：ヒト初代培養肝細胞における代謝（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10）	200800791
56. 社内資料：ヒト肝における in vitro 代謝（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10）	200800792
57. 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害の検討（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.12）	200800831
58. 社内資料：ヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験 2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.12）	200800789
59. 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験 1（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3）	200800833
60. 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験 2（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3）	200800834

61. 社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800801
62. 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800800
63. 社内資料：ニフェジピンとの薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800802
64. 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800805
65. 社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800803
66. 社内資料：ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800804
67. 社内資料：代謝物の A II 受容体阻害作用（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 200800795
68. 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800826
69. 社内資料：肝硬変患者における薬物動態試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800827
70. 柴田 実：日本臨床. 1995；53：711-719. 200301706.
71. 社内資料：高齢者における薬物動態試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800828
72. 社内資料：うっ血性心不全患者における薬物動態試験（2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 200800806
73. Parving, HH. et al. : N. Engl. J. Med. 2012；367：2204-2213 (PMID：23121378) 201300100
74. 文献 74) の Supplementary Appendix (http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1208799/suppl_file/nejmoa1208799_appendix.pdf)
75. Coriat, P. et al. : Anesthesiology. 1994；81：299-307 (PMID：8053578) 200800391
76. 日和田邦夫ほか：日本老年医学会雑誌. 1999；36：576-603 199902071
77. Nielsen, E. W. : J. Intern. Med. 2005；258：385-387 (PMID：16164579) 200800392
78. Bonvini, R. F. et al. : Ann. Cardiol. Angeiol. 2006；55：161-163 (PMID：16792034) 200800393
79. Descombes, E. et al. : Renal Failure. 2000；22：815-821 (PMID：11104169) 200800394
80. McNamee, J. J. et al. : Anaesthesia. 2006；61：408-409 (PMID：16548975) 200800395

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。

表XII-1 外国での発売状況

国名	アメリカ（改訂年月：2018年7月）
会社名	sanofi-aventis U.S. LLC
販売名	AVAPRO
剤形・規格	Tablets：75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	1997年9月30日
効能・効果	<p>1.1 Hypertension</p> <p>AVAPRO® is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure lowers the risk of fatal and non-fatal cardiovascular (CV) events, primarily strokes and myocardial infarction. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including this drug.</p> <p>Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than 1 drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).</p> <p>Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.</p> <p>Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.</p> <p>Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.</p> <p>AVAPRO may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p> <p>1.2 Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients</p> <p>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). In this population, AVAPRO reduces the rate of progression of nephropathy as measured by the occurrence of doubling of serum creatinine or end-stage renal disease (need for dialysis or renal transplantation) [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p>

用法・用量	<p>2.1 General Considerations AVAPRO may be administered with other antihypertensive agents and with or without food.</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>].</p> <p>2.4 Dose Adjustment in Volume- and Salt-Depleted Patients The recommended initial dose is 75 mg once daily in patients with depletion of intravascular volume or salt (e.g., patients treated vigorously with diuretics or on hemodialysis) [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p>
-------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

国名	欧州（改訂年月：2017年10月）
会社名	Sanofi Clir SNC
販売名	Aprovel
剤形・規格	Film coated tablets : 75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	1997年8月27日
効能・効果	<p>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・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>The usual recommended initial and maintenance dose is 150 mg once daily, with or without food.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>The demonstration of renal benefit of Aprovel in hypertensive type 2 diabetic patients is based on studies where irbesartan was used in addition to other antihypertensive agents, as needed, to reach target blood pressure (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1).</p>

国名	オーストラリア（改訂年月：2017年2月）
会社名	sanofi-aventis australia pty ltd
販売名	Avapro
剤形・規格	Film coated tablets : 75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	2005年5月18日
効能・効果	Avapro is indicated for the treatment of hypertension. Avapro is indicated for delaying the progression of renal disease in hypertensive type II diabetics with persistent micro-albuminuria (≥ 30 mg per 24 hours) or urinary protein in excess of 900 mg per 24 hours.
用法・用量	<p>Irbesartan may be used either alone or in combination with other antihypertensive agents (e.g., thiazide diuretic, beta-adrenergic blocking agent, long-acting calcium-channel blocking agent).</p> <p>The usual initial and maintenance dose of Avapro is 150 mg once daily. Avapro may be administered with or without food. Therapy should be adjusted according to blood pressure response. Patients requiring further reduction in blood pressure should have the dose increased to 300 mg once daily.</p> <p>In patients with hypertension and type II diabetic renal disease, 300mg of Avapro once daily is the preferred maintenance dose. Although irbesartan slowed the progression of renal disease in hypertensive patients separately to its effect on blood pressure, this does not remove the clinical requirement for a patient's blood pressure to be adequately controlled. If irbesartan alone is insufficient, then other agents should be added in order to gain blood pressure control.</p> <p>Irbesartan increases the risk of significant hyperkalaemia in hypertensive patients with type II diabetes and moderate to severe renal insufficiency (see ADVERSE REACTIONS, Laboratory Test Abnormalities, <i>Hyperkalaemia</i>). Serum potassium should be monitored regularly in such patients.</p> <p>If blood pressure is not adequately controlled with Avapro alone, a diuretic (e.g., hydrochlorothiazide 12.5 mg daily) or another antihypertensive drug (e.g., beta-adrenergic blocking agent, long-acting calcium channel blocking agent) may be added.</p> <p>Patients with Intravascular Volume Depletion: Volume and/or sodium- depletion should be corrected before initiating therapy with irbesartan or a lower starting dose (e.g. 75 mg) should be considered. Patients undergoing haemodialysis should receive a starting dose of 75 mg and the dose should be adjusted according to B.P. response. If the blood pressure is not adequately controlled, the dose can be increased.</p> <p>Elderly and Patients with Renal or Hepatic Impairment: No dosage reduction is generally necessary in the elderly or in patients with impaired hepatic function (mild to moderate degree) or impaired renal function (regardless of degree), unless accompanied by uncorrected volume depletion (see Patients with Intravascular Volume Depletion).</p>

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る。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能・効果>

高血圧症

<用法・用量>

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg 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 200 mg までとする。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA, オーストラリア分類）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, FDA (米国添付文書), オーストラリア分類とは異なる。

なお, FDA では, 2015年6月30日をもって, これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記:旧カテゴリー)の表記を終了したが, 現在の米国添付文書には表記があるため, FDA分類を記載した。

	分類
FDAの分類: Pregnancy Category	D (2018年7月)
オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	D (2017年2月)

参考: 分類の概要

FDAの分類: Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, BUT the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks (for example, if the drug is needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

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「妊婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

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他のアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症, 胎児・新生児の死亡, 新生児の低血圧, 腎不全, 高カリウム血症, 頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮, 頭蓋顔面の奇形, 肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。[2.2 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50 mg/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) 小児等に関する記載

本邦の添付文書では「9.7 小児」の項目は、設定されていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	Pediatric Use In infants with histories of <i>in utero</i> exposure to an angiotensin II receptor antagonist observe for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function. 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.
欧州のSPC (2017年10月)	<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) .

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島2丁目5番1号

販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号

提携

SANOFI 