

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性AT₁レセプターブロッカー
アジルサルタン錠

アジルサルタン錠 10mg「武田テバ」

アジルサルタン錠 20mg「武田テバ」

アジルサルタン錠 40mg「武田テバ」

Azilsartan Tablets “TAKEDA TEVA”

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 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中：アジルサルタン…………… 10mg、20mg 又は 40mg 含有
一般名	和名：アジルサルタン (JAN) 洋名：Azilsartan (JAN)
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：2023年2月15日 薬価基準収載年月日：2023年6月16日 販売開始年月日：2023年6月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	48
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	48
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	48
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	52
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	53
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	53
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	53
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	54
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	59
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	65
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	65
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	65
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	66
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	66
1. 剤形	5	2. 毒性試験	66
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	69
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	69
4. 力価	6	2. 有効期間	69
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	69
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	69
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	69
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	6. 同一成分・同効薬	69
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	70
10. 容器・包装	10	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	70
11. 別途提供される資材類	10	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	70
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	70
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	70
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	70
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	70
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	71
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	71
VI. 薬効薬理に関する項目	28	2. その他の参考文献	72
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	XII. 参考資料	73
2. 薬理作用	28	1. 主な外国での発売状況	73
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41	2. 海外における臨床支援情報	73
4. 吸収	42	XIII. 備考	74
5. 分布	43	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	74
6. 代謝	46	2. その他の関連資料	78
7. 排泄	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるアジルサルタンは武田薬品工業株式会社において創製された新規アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬（ARB）で、AⅡタイプ 1（AT₁）受容体を選択的に阻害する。本剤はレニン-アンジオテンシン系最終産物である AⅡの強い昇圧作用を受容体レベルで阻害することにより降圧効果を示し、1日1回の経口投与で24時間にわたって効果を示す高血圧症治療薬である。

武田薬品工業株式会社は、米国においてはプロドラッグ体であるアジルサルタン メドキシミルとして開発した一方、国内ではアジルサルタンとして臨床試験を行い、2012年1月にアジルバ錠 20mg・40mg の、2014年3月にアジルバ錠 10mg の製造販売承認を取得している。

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg の製造販売元である武田薬品工業株式会社より許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic ; AG）である。

本剤は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg と原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請を行い、2023 年 2 月に承認を取得、2023 年 6 月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- ・ 外来血圧において優れた降圧効果を示した（成人）。
第Ⅲ相二重盲検比較試験（検証試験）において、治療期終了時（16週）における観察期終了時（0週）からのトラフ時座位拡張期血圧の変化量は、アジルサルタン群で-12.4mmHg、カンデサルタン群で-9.8mmHg であった。
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 24 時間にわたる降圧効果を示した（成人）。
第Ⅲ相二重盲検比較試験（検証試験）において、治療期 14 週時の 24 時間収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、アジルサルタン群で-13.0/-7.6mmHg、カンデサルタン群で-9.4/-5.5mmHg であった。
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 血圧日内変動を是正した（成人）。
第Ⅲ相二重盲検比較試験（検証試験）において、治療期 14 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧の Hyperbaric Index の変化量は、アジルサルタン群で-217.4/-128.8mmHg、カンデサルタン群で-170.0/-99.7mmHg であった。
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ・ 適応症はアジルバ錠と同一であり、高血圧症の適応を有している。
※小児の用法及び用量は取得していない。
（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- ・ 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、肝機能障害、横紋筋融解症があらわれることがある。
主な副作用はめまい、頭痛、血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、下痢、ALT、AST の上昇、BUN、クレアチニンの上昇、血中 CK 上昇（0.1～5%未満）であった。
（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。
- 原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場がアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と同一である。
- 有効成分の一部 (アジル)、含量 (10、20 又は 40) を錠剤両面に印字している。
(「IV. 1. 剤形」の項参照)
- PTP シートは、識別性向上のためピッチコントロール印刷をしている。1 錠毎に成分名・含量・GS1 データバーを表示し、また薬効を裏面 3 箇所に表示している。
- バラ包装は、製品名・GS1 データバーを表示した副片ラベル付プラスチックボトルである。また、バイオマスプラスチックを使用している。
- 個装箱は、切り離し可能な情報伝達カード[※]付である。
※製品情報 (製品名、含量、使用期限、製造番号、GS1 コード、包装単位) をまとめて表示している。

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 (医薬品リスク管理計画)	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2023 年 6 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

アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」

アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」

アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」

(2) 洋名

Azilsartan Tablets 10mg・20mg・40mg “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「アジルサルタン」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アジルサルタン（JAN）

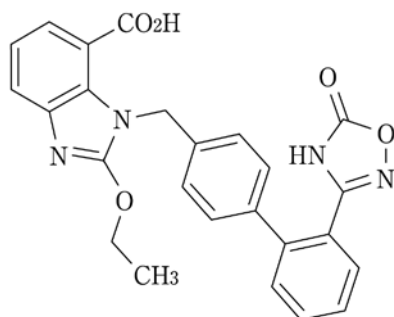
(2) 洋名（命名法）

Azilsartan（JAN）

(3) ステム（stem）

-sartan：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₂₀N₄O₅

分子量：456.45

5. 化学名（命名法）又は本質

2-Ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylic acid(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

なし（25℃/93%RH で 7 日間保存）

（社内資料）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：190℃

（社内資料）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：pKa1=2.7、pKa2=3.2、pKa3=5.2

（社内資料）

(6) 分配係数

◇各種 pH 溶液における分配係数（25℃）

pH	分配係数 P [*]
3.0	3.8
7.0	-0.29

※：P=log₁₀ 1-オクタノール相中の濃度/水相中の濃度

（社内資料）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン袋（密閉）	36 ヶ月	変化なし

（社内資料）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

<定量法>

液体クロマトグラフィー




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

販売名	アジルサルタン錠 10mg「武田テバ」	アジルサルタン錠 20mg「武田テバ」	アジルサルタン錠 40mg「武田テバ」
色・剤形	微黄赤色のフィルムコーティング錠	微赤色の両面割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の両面割線入りのフィルムコーティング錠
形状			
長径 (mm)	8.2	9.1	9.1
短径 (mm)	4.7	5.1	5.1
厚さ (mm)	約 3.1	約 3.3	約 3.3
重量 (mg)	約 104	約 135	約 135

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

硬度：「IV. 6. <無包装状態の安定性試験>」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」	アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」	アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」
有効成分	1錠中： アジルサルタン…10mg	1錠中： アジルサルタン…20mg	1錠中： アジルサルタン…40mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(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. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

○アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」¹⁾

<長期保存試験>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内

<苛酷試験 (光)>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
—	—	D65 光源 (2,500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万 lx・h	規格内

<無包装状態の安定性試験>

試験条件

保存条件			保存形態
温度	湿度	光	
25℃	75%RH	暗所	ガラス瓶、開栓
40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶、開栓

試験結果

25℃/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)	微黄赤色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.15	0.18	0.23	0.31
含量 (%) [() 内は残存率]	101.4 (100.0)	101.6 (100.2)	101.4 (100.0)	101.8 (100.4)
乾燥減量 (%)	1.0	4.4	4.7	4.9
硬度 (N)	73	50	59	65
溶出性	適合	適合	適合	適合

40°C/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)	微黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.1	0.2	0.4	0.7
含量 (%) [() 内は残存率]	99.0 (100.0)	99.2 (100.2)	99.6 (100.6)	98.7 (99.7)
乾燥減量 (%)	1.3	4.7	4.6	4.5
硬度 (N)	88	63	67	64
溶出性	適合	適合	適合	適合

○アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」²⁾

<長期保存試験>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25°C	60%RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内
			ポリエチレン瓶		

<苛酷試験 (光)>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
—	—	D65 光源 (2,500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万 lx・h	規格内

<錠剤分割時の安定性試験 (製剤単独)>

試験条件

保存条件			保存形態
温度	湿度	光	
25°C	75%RH	白色蛍光灯 (5001x×24h=12,000lx・h/日)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)

試験結果

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観 (色調・形状)	(表面・裏面) 微赤色の フィルムコーティング錠 (分割面) 白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.27	0.30	0.32	0.38	0.36
含量 (%) [() 内は残存率]	101.3 (100.0)	101.8 (100.5)	102.1 (100.8)	102.2 (100.9)	101.6 (100.3)
溶出性	—	適合	適合	適合	適合

<無包装状態の安定性試験>

試験条件

保存条件			保存形態
温度	湿度	光	
25℃	75%RH	暗所	ガラス瓶、開栓
40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶、開栓

試験結果

25℃/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観（色調・形状）	微赤色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.14	0.16	0.24	0.28
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	101.7 (100.0)	101.7 (100.0)	101.8 (100.1)	101.6 (99.9)
乾燥減量（%）	0.9	4.2	4.5	4.7
硬度（N）	104	68	70	67
溶出性	—	適合	適合	適合

40℃/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観（色調・形状）	微赤色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.1	0.2	0.4	0.6
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	98.1 (100.0)	99.4 (101.3)	99.5 (101.4)	98.1 (100.0)
乾燥減量（%）	1.4	4.6	4.6	4.4
硬度（N）	107	70	72	74
溶出性	—	適合	適合	適合

○アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」³⁾

<長期保存試験>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内
			ポリエチレン瓶		

<苛酷試験（光）>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
—	—	D65 光源 (2,500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万 lx・h	規格内

<錠剤分割時の安定性試験（製剤単独）>

試験条件

保存条件			保存形態
温度	湿度	光	
25℃	75%RH	白色蛍光灯 (500lx×24h=12,000lx・h/日)	シヤーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)

試験結果

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観（色調・形状）	（表面・裏面）黄色の フィルムコーティング錠 （分割面）白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.22	0.25	0.27	0.33	0.34
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	100.4 (100.0)	100.8 (100.4)	100.5 (100.1)	102.0 (101.6)	101.8 (101.4)
溶出性	—	適合	適合	適合	適合

<無包装状態の安定性試験>

試験条件

保存条件			保存形態
温度	湿度	光	
25℃	75%RH	暗所	ガラス瓶、開栓
40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶、開栓

試験結果

25℃/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観（色調・形状）	黄色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.13	0.14	0.19	0.25
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	101.3 (100.0)	100.9 (99.6)	101.2 (99.9)	101.2 (99.9)
乾燥減量（%）	1.0	4.3	4.6	4.8
硬度（N）	130	86	86	85
溶出性	—	適合	適合	適合

40℃/75%RH、暗所

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観（色調・形状）	黄色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.1	0.2	0.4	0.5
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	97.6 (100.0)	99.2 (101.6)	100.2 (102.7)	98.8 (101.2)
乾燥減量（%）	1.1	4.7	4.7	4.6
硬度（N）	127	85	86	90
溶出性	—	適合	適合	適合

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

溶出試験法・パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

○アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]

○アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、
500錠 [プラスチックボトル、バラ]

○アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、
500錠 [プラスチックボトル、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：PTPシート

バラ包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

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、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 投与回数

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-005 試験における、アジルサルタン錠を 1 日 1 回投与したときの座位拡張期血圧の変化量からみた降圧効果及び自由行動下血圧測定 (ABPM) を用いた効果の持続性の結果より、用法は「1 日 1 回」と設定された。

2) 投与時期

日本人の健康成人男子を対象にアジルサルタン錠 40mg を絶食下又は食後に単回投与した CPH-011 試験において、アジルサルタンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} の比 (食後投与/絶食下投与) は同等であり、アジルサルタン錠の薬物動態は食事の影響を受けないと考えられた。有効性と安全性への影響についても、CCT-005 試験及び OCT-006 試験 (安全性のみ) の服薬時期別の部分集団解析を行い、投与時期に関わらず同程度であった。以上より、食事に関する用法の制限は不要とされた。

3) 開始用量及び通常用量

CCT-001 試験において、アジルサルタン 5~40mg の投与量の範囲で概ね用量依存的な降圧効果がみられ、いずれの用量においても、プラセボに比して有意であった。また、アジルサルタン 5~80mg の安全性に問題はなかった。この結果から、成人の開始用量及び通常用量は 20mg と推定された。この結果を踏まえ、CCT-005 試験ではアジルサルタン 20mg とカンデサルタン シレキセチル (C. C.) の開始用量及び通常用量である 8mg を開始用量として、有効性及び安全性を検討した。座位拡張期血圧の変化量において、アジルサルタン 20mg の統計学的有意性が検証され、安全性及び忍容性も同等であった。以上より、成人の開始用量及び通常用量は 20mg と設定された。

4) 最大用量

CCT-001 試験において、40mg までの投与では概ね用量依存的に降圧効果が増強した。安全性については、投与量に応じて有害事象の発現頻度が増加することはなく、アジルサルタン 80mg までの安全性に問題はなかった。この結果から、成人におけるアジルサルタンの最大投与量は 40mg と推定された。この結果を踏まえ、CCT-005 試験では、C. C. 8~12mg を対照にアジルサルタン 20~40mg (いずれも強制漸増) の有効性と安全性を検討した。座位拡張期血圧の変化量において、アジルサルタンの統計学的有意性が検証された。また、ABPM により検討した効果の持続性も確認された。安全性と忍容性においても C. C. と大きな差はなく、40mg への増量により有害事象の発現頻度が増加することもなかった。以上より、成人における 1 日最大用量は 40mg と設定された。

5) 特別な患者集団 [III 度高血圧症患者、重度、中等度及び正常~軽度腎機能障害患者 (eGFR : 15mL/min/1.73m² 以上)、肝機能障害患者]

上記のいずれの患者集団においても、I 度・II 度本態性高血圧症患者 (CCT-001 及び CCT-005 試験の対象患者)、腎機能障害及び肝機能障害を合併しない患者と同様に良好な有効性及び安全性が確認されたことから、用量調節の必要性はないと判断された。(「V. 5. (5) 患者・病態別試験」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

高齢患者及び重篤な腎機能障害患者（eGFR：15mL/min/1.73m²未満）については、副作用の発現に注意しながら投与することが望ましいと考え、20mgより低用量から投与を開始するなど慎重に投与することとされた。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の降圧効果を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、20mgより低用量からの開始も考慮すること。[17.1.1 参照]

<解説>

次頁の図に成人のⅠ度又はⅡ度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタンを1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を示す。アジルサルタン10mg群は、参考として設定したカンデサルタン シレキセチル8mg→12mg群（8mgを4週間投与後に12mgへ強制漸増）と同程度の血圧降下作用がみられている。また、アジルサルタン10mg、20mg及び40mgにおいては、用量依存的に血圧降下作用を示している。

投与の際は、臨床試験で示された降圧効果を考慮して、本剤適用の可否を判断すること。また、緩徐な降圧が望ましい患者には、20mgより低用量からの投与開始を考慮すること。

特に次のような成人患者では、20mgより低用量からの投与開始を検討し、慎重に投与すること。

緩徐な降圧が望ましい患者（図参照）

重篤な腎機能障害のある患者（「VIII.6.(2)腎機能障害患者」9.2.1の項参照）

急激な血圧の低下を起こすおそれがある患者

（厳重な減塩療法中の患者、血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者）

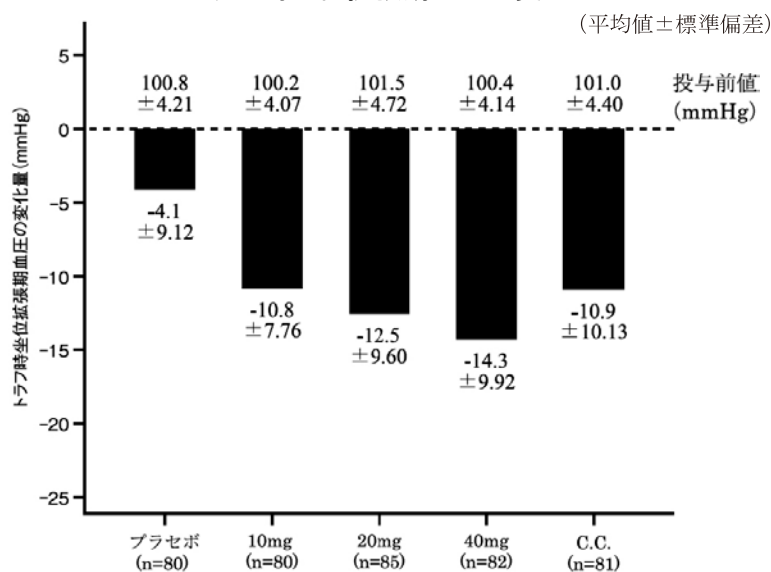
（「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」9.1.4の項、「VIII.6.(2)腎機能障害患者」9.2.2の項及び「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照）

高齢者（「VIII.6.(8)高齢者」の項参照）

注意：本剤の用法及び用量

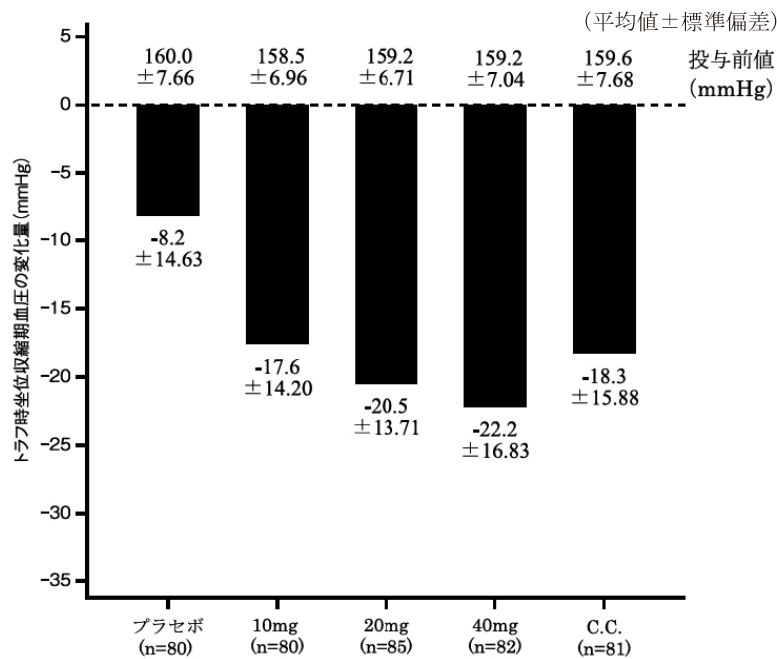
通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

トラフ時坐位拡張期血圧の変化量



C.C. : カンデサルタン シレキセチル (8mg → 12mg)

トラフ時坐位収縮期血圧の変化量



C.C. : カンデサルタン シレキセチル (8mg → 12mg)

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料 : 2012 年 1 月)

5. 臨床成績

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第 I 相	単回投与試験 (CPH-001)	健康成人男子 (36 例)	二重盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン 20, 40, 80mg、 プラセボ
		反復投与試験 (CPH-002)	健康成人男子 (45 例)	二重盲検 無作為割付	1 日 1 回、食後投与 アジルサルタン 20, 40, 80mg、 プラセボ
	第 II 相	用量設定試験 (CCT-001)	I 度・II 度本態性 高血圧症患者 (587 例)	二重盲検 無作為割付	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 5, 10, 20, 40, 80 mg、プラセボ、カンデサルタン シレキセチル 8→12mg (治療期 4 週に強制漸増)
		相対的バイオアベイラ ビリティ試験 (CPH-009)	健康成人男子 (12 例)	非盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg
	第 III 相	腎障害を伴う高血圧症 患者での薬物動態試験 (CPH-005)	腎障害を伴う高 血圧症患者 (22 例)	非盲検	1 日 1 回、朝食後投与 アジルサルタン 20mg
		検証試験 (CCT-005)	I 度・II 度本態性 高血圧症患者 (622 例)	二重盲検 層別無作為 割付	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 20→40mg (治療期 8 週に強制漸増)、カンデサルタン シレキセチル 8→12mg (治療期 8 週に強制漸増)
		III 度高血圧症患者での 一般臨床試験 (OCT-003)	III 度高血圧症患 者 (25 例)	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 20→40mg (任意漸 増)
		腎障害を伴う高血圧症 患者での一般臨床試験 (OCT-002)	腎障害を伴う高 血圧症患者 (41 例)	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 10→20→40mg (任 意漸増)
		長期投与試験 (OCT-006)	I 度・II 度本態性 高血圧症患者 (362 例)	非盲検	1 日 1 回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 10→20→40mg (任 意漸増)
		食事の影響試験 (CPH-011)	健康成人男子 (12 例)	非盲検	1 日 1 回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン 40mg
米国	第 I 相	内因性要因を検討した 薬物動態試験 (年齢、 性別、人種) (01-05-TL-536-008)	健康成人男女 (64 例)	単盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、プラセボ
		肝機能障害者での薬物 動態試験* (TAK-491-102)	軽度及び中等度 肝機能障害者、健 康成人男女 (32 例)	非盲検	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 40mg
		QT/QTc 試験* (01-05-TL-491-007)	健康成人男女 (60 例)	二重盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 320mg プラセボ モキシフロキサシン 400mg

※アジルサルタン メドキシミル [アジルサルタンのプロドラッグ体 (国内未承認)] での試験

参考資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第I相	単回投与試験※ (CPH-001)	健康成人男子 (96例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシソミル 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80mg (カプセル剤)、プラセボ
		単回投与試験※ (CPH-005)	健康成人男子 (28例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシソミル 80, 160mg (カプセル剤)、プラセボ
海外	第I相	単回・反復投与試験 (EC-101)	健康成人男女 (37例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 20, 40, 60mg、 プラセボ
		絶対的バイオアベイラ ビリティ試験※ (01-06-TL-536-016)	健康成人男女 (24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下、経口投与又は静 脈内投与 アジルサルタン 10, 40mg、アジルサ ルタン メドキシソミル 80mg
		吸収・分布・代謝・排 泄試験 (01-05-TL-536-014)	健康成人男子 (8例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg (懸濁液)
		薬物間相互作用試験 (CYP基質及びP-gp基 質) (01-04-TL-536-004)	健康成人男女 (24例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、カフェイン 200mg、トルブタミド 500mg、デキス トロメトルファン 30mg、ミダゾラム 4mg、フェキソフェナジン 60mg
		薬物間相互作用試験 (フルコナゾール、ケ トコナゾール) (01-04-TL-536-005)	健康成人男女 (36例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、フルコナゾー ル 200mg、ケトコナゾール 400mg
		薬物間相互作用試験 (ピオグリタゾン) (01-04-TL-536-006)	健康成人男女 (30例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、ピオグリタゾ ン 45mg
		薬物間相互作用試験 (ワルファリン) (01-05-TL-536-009)	健康成人男女 (36例)	単盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、ワルファリン 1~10mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験 (グリブリード) (01-05-TL-536-010)	健康成人男女 (32例)	単盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、グリブリード 5mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験 (メトホルミン) (01-05-TL-536-011)	健康成人男女 (24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg 1日1回又は2 回絶食下投与 メトホルミン 500mg/回
		AII 昇圧反応への影響 の検討試験 (GHBA-328)	健康成人男子 (8例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 0.3, 1, 5, 20mg、プラ セボ
		相対的バイオアベイラ ビリティ試験※ (01-06-TL-491-015)	健康成人男女 (24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシソミル80mg (アジルサルタン メドキシソミル 20mg ×4カプセル又はアジルサルタン メ ドキシソミル80mg錠)
		吸収・分布・代謝・排 泄試験※ (01-06-TL-491-012)	健康成人男子 (8例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシソミル80mg (懸濁液)
単回・反復投与試験※ (TAK-491_101)	健康成人男女 (24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシソミル 20, 40, 80mg		

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
海外	第 I 相	単回投与試験※ (01-05-TL-491-001)	健康成人男子 (60 例)	二重盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシミル 5, 10, 20, 40, 80, 160mg (カプセル剤)、アジルサルタン 40mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験※ (ジゴキシン) (TAK-491_104)	健康成人男女 (24 例)	非盲検 無作為割付	1 日 1 回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 80mg、ジゴキシン 200 μg

※アジルサルタン メドキシミル [アジルサルタンのプロドラッグ体 (国内未承認)] での試験

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁴⁾ (CPH-001 : 国内)

健康成人男子 36 例を対象に、アジルサルタン 20mg、40mg、80mg 又はプラセボを絶食下に単回経口投与した。有害事象の発現頻度は、アジルサルタン 20mg 群で 22.2% (2/9 例)、40mg 群で 33.3% (3/9 例)、80mg 群で 22.2% (2/9 例)、プラセボ群で 11.1% (1/9 例) であった。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 (20mg 群及び 40mg 群の各 1 例) 及び体位性めまい (40mg 群の 2 例) であった。また、白血球数増加 (40mg 群)、好中球百分率増加 (40mg 群) 及びリンパ球百分率減少 (40mg 群) が同一被験者に各 1 件みられ、血中ビリルビン増加 (プラセボ群) 及び血中アミラーゼ増加 (80mg 群) が各 1 例にみられた。有害事象の発現頻度は、投与量に応じて増加することはなく、アジルサルタンを絶食下で 20~80mg 単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2) 反復投与試験⁵⁾ (CPH-002 : 国内)

健康成人男性 45 例を対象に、アジルサルタンとして 20mg、40mg、80mg 又はプラセボを朝食開始 45 分後に、1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。有害事象は 6.7% (3/45 例) にみられ、アジルサルタン 20mg 群で 16.7% (2/12 例)、40mg 群で 8.3% (1/12 例) であり、プラセボ群及び 80mg 群では有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は体位性めまい (20mg 群及び 40mg 群の各 1 例) が認められたが、アジルサルタン 20~80mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験⁶⁾ (CCT-001 : 国内第Ⅱ相試験)

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタンの有効性及び安全性の用量反応関係をプラセボを対照に検討する。また、カンデサルタン シレキセチル (C.C.) を参照群としてアジルサルタンの有効性及び安全性を検討する。																																																																											
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、群間比較																																																																											
試験の種類	第Ⅱ相、用量設定試験																																																																											
対象	I度・II度本態性高血圧症患者																																																																											
主な選択基準	対照観察期終了の2時点(-2週及び0週)における座位拡張期及び収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満																																																																											
主な除外基準	(1) 二次性高血圧、重症(Ⅲ度)高血圧(拡張期血圧110mmHg以上又は収縮期血圧180mmHg以上)又は悪性高血圧症の者 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 対照観察期開始前27日以内に3種類以上の降圧薬の併用投与を受けた者 (4) 対照観察期開始4週間(0週)の座位拡張期血圧が対照観察期開始2週間(-2週)の座位拡張期血圧に比べ8mmHg以上低下した者 (5) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者等																																																																											
例数	587例																																																																											
投与方法	<p>対照観察期：アジルサルタンのプラセボ及びC.C.のプラセボを、1日1回朝食前又は朝食後に4週間投与した。 治療期：アジルサルタン5mg、10mg、20mg、40mg、80mg、C.C.8mg、12mg又はプラセボを1日1回朝食前又は朝食後に12週間投与した。 C.C.群では、初めの4週間はC.C.として8mgを、続く8週間は12mgを投与した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">対照観察期</th> <th colspan="6">治療期</th> </tr> <tr> <th>-4</th> <th>-2</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12(週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">プラセボ群(82例)</td> <td rowspan="7" style="text-align: center; vertical-align: middle;">プラセボ</td> <td colspan="6">プラセボ</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジルサルタン5mg群(89例)</td> <td colspan="6">アジルサルタン5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジルサルタン10mg群(83例)</td> <td colspan="6">アジルサルタン10mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジルサルタン20mg群(85例)</td> <td colspan="6">アジルサルタン20mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジルサルタン40mg群(82例)</td> <td colspan="6">アジルサルタン40mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジルサルタン80mg群(84例)</td> <td colspan="6">アジルサルタン80mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">C.C.群(82例)</td> <td colspan="2">C.C.8mg</td> <td colspan="4">C.C.12mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>C.C.群：参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。</p>		対照観察期		治療期						-4	-2	0	2	4	6	8	10	12(週)	プラセボ群(82例)		プラセボ	プラセボ						アジルサルタン5mg群(89例)		アジルサルタン5mg						アジルサルタン10mg群(83例)		アジルサルタン10mg						アジルサルタン20mg群(85例)		アジルサルタン20mg						アジルサルタン40mg群(82例)		アジルサルタン40mg						アジルサルタン80mg群(84例)		アジルサルタン80mg						C.C.群(82例)		C.C.8mg		C.C.12mg			
対照観察期		治療期																																																																										
-4	-2	0	2	4	6	8	10	12(週)																																																																				
プラセボ群(82例)		プラセボ	プラセボ																																																																									
アジルサルタン5mg群(89例)			アジルサルタン5mg																																																																									
アジルサルタン10mg群(83例)			アジルサルタン10mg																																																																									
アジルサルタン20mg群(85例)			アジルサルタン20mg																																																																									
アジルサルタン40mg群(82例)			アジルサルタン40mg																																																																									
アジルサルタン80mg群(84例)			アジルサルタン80mg																																																																									
C.C.群(82例)			C.C.8mg		C.C.12mg																																																																							
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時(0、2、4、6、8、10、12週)																																																																											
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量)																																																																											
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧 (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量)等																																																																											
解析計画	<p>i) 一標本t検定 ii) 投与群を独立変数とした一元配置分散分析モデルを用いて、アジルサルタン各投与群とプラセボ群の平均値の投与群間差(アジルサルタン群-プラセボ群)の点推定値及び両側95%CIを算出し、アジルサルタン群の高用量から低用量の順に閉検定手順に基づいて対比検定を行う。 有意水準：5%(両側)</p>																																																																											

■トラフ時座位拡張期血圧の変化量 [治療期終了時 (12 週、LOCF)] (主要評価項目) (単位: mmHg)

	プラセボ	アジルサルタン					C. C.
		5mg	10mg	20mg	40mg	80mg	
例数	80	89	80	85	82	84	81
平均値	-4.1	-10.9	-10.8	-12.5	-14.3	-13.0	-10.9
±標準偏差	±9.12	±9.97	±7.76	±9.60	±9.92	±10.35	±10.13
プラセボ群との群間差*	—	-6.8 [-9.69, -3.88]	-6.7 [-9.67, -3.71]	-8.4 [-11.32, -5.44]	-10.2 [-13.15, -7.23]	-8.9 [-11.80, -5.91]	-6.8 [-9.76, -3.82]
p値		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
C. C. 群との群間差*	6.8 [3.82, 9.76]	0.0 [-2.89, 2.90]	0.1 [-2.87, 3.07]	-1.6 [-4.52, 1.33]	-3.4 [-6.36, -0.45]	-2.1 [-5.00, 0.87]	—
p値	<0.0001	0.9981	0.9467	0.2857	0.0239	0.1680	

※調整済み平均値の差の点推定値 [両側 95%信頼区間]、p 値: 対比検定

アジルサルタン 5~40mg の投与量の範囲で概ね用量依存的な降圧効果がみられ、アジルサルタン 5~80mg の降圧効果はいずれもプラセボに比べて有意に大きかった。また、20mg 以上の投与量では C. C. 8→12mg (強制漸増) を上回る降圧効果がみられた。

また、アジルサルタン 10、20、40mg 投与時のトラフ時座位拡張期及び収縮期の変化量は以下のとおりであった。トラフ時座位血圧変化量はいずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べ有意な差が認められた (p<0.0001、対比検定)。

■トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量 [治療期終了時 (12 週、LOCF)]

投与群	n	トラフ時座位血圧 (mmHg) #			
		拡張期		収縮期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
プラセボ	82	100.8±4.21	-4.1±9.12 ^{a)}	160.0±7.66	-8.2±14.63 ^{a)}
アジルサルタン10mg	83	100.2±4.07	-10.8±7.76 ^{a)}	158.5±6.96	-17.6±14.20 ^{a)}
アジルサルタン20mg	85	101.5±4.72	-12.5±9.60	159.2±6.71	-20.5±13.71
アジルサルタン40mg	82	100.4±4.14	-14.3±9.92	159.2±7.04	-22.2±16.83
カンデサルタン シレキセチル8~12mg	82	101.0±4.40	-10.9±10.13 ^{b)}	159.6±7.68	-18.3±15.88 ^{b)}

: 平均値±標準偏差 a) n=80、b) n=81

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 9.8% (8/82 例)、アジルサルタン 5mg 群で 14.6% (13/89 例)、10mg 群で 15.7% (13/83 例)、20mg 群で 16.5% (14/85 例)、40mg 群で 13.4% (11/82 例)、80mg 群で 19.0% (16/84 例) 及び C. C. 群で 11.0% (9/82 例) であった。また、各投与群で 2 例以上にみられた因果関係が否定できない有害事象は、アジルサルタン 5mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.2% (2/89 例)、血中尿素増加 2.2% (2/89 例) 及び血中リン増加 2.2% (2/89 例)、10mg 群では尿中血陽性 3.6% (3/83 例)、20mg 群で浮動性めまい 2.4% (2/85 例) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.4% (2/85 例)、80mg 群で血中尿素増加 2.4% (2/84 例) 及び血中カリウム増加 2.4% (2/84 例)、C. C. 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.4% (2/82 例) であった。

アジルサルタン 5~80mg を開始用量として固定用量で投与したとき、投与量に応じて有害事象の発現頻度が増加することはなく、アジルサルタン 5~80mg の安全性に問題はなかった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験⁷⁾ (CCT-005 : 国内第Ⅲ相試験)

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタン錠の有効性及び安全性について、カンデサルタン シレキセチル (C. C.) を対照に検討する。																																														
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、層別無作為割付、実薬対照、群間比較																																														
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験																																														
対象	I度・II度本態性高血圧症患者																																														
主な選択基準	対照観察期の2時点(-2週及び0週)における座位拡張期及び収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満																																														
主な除外基準	(1) 二次性高血圧症、Ⅲ度高血圧(座位拡張期血圧110mmHg以上又は座位収縮期血圧180mmHg以上)若しくは悪性高血圧症の者 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 対照観察期開始4週間後(0週)の座位拡張期血圧が対照観察期開始2週間後(-2週)の座位拡張期血圧に比べ8mmHg以上低下した者 (4) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者等																																														
例数	622例																																														
投与方法	対照観察期：アジルサルタンのプラセボ又はC. C.のプラセボを、1日1回朝食前又は朝食後に4週間投与した。 治療期：アジルサルタン20mg、40mg又はC. C. 8mg、12mgを1日1回朝食前又は朝食後に16週間投与した。アジルサルタン群では、初めの8週間はアジルサルタン20mgを、続く8週間は40mgを投与した。C. C.群では、初めの8週間はC. C. 8mgを、続く8週間は12mgを投与した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">対照観察期</td> <td colspan="10" style="text-align: center;">治療期</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-4</td> <td style="text-align: center;">-2</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">14</td> <td style="text-align: center;">16(週)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">アジルサルタン群(313例)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">プラセボ</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">アジルサルタン20mg</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">アジルサルタン40mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C. C. 群 (309例)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="4" style="text-align: center;">C. C. 8mg</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">C. C. 12mg</td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> ↑ ↑ </div> <p style="text-align: center;">薬剤投与開始 投与量切替え</p>	対照観察期		治療期										-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16(週)		アジルサルタン群(313例)	プラセボ		アジルサルタン20mg				アジルサルタン40mg				C. C. 群 (309例)			C. C. 8mg				C. C. 12mg			
対照観察期		治療期																																													
-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16(週)																																					
アジルサルタン群(313例)	プラセボ		アジルサルタン20mg				アジルサルタン40mg																																								
C. C. 群 (309例)			C. C. 8mg				C. C. 12mg																																								
測定方法・時期	トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧：外来時(0、2、4、6、8、10、12、14、16週)自由行動下血圧測定(ABPM)：対照観察期終了時(0週)及び治療期14週																																														
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量)																																														
副次評価項目	(1) トラフ時座位拡張期血圧 治療期8週時点における対照観察期終了時点からの変化量 (2) トラフ時座位収縮期血圧 治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量 治療期8週時点における対照観察期終了時点からの変化量 (3) 各評価時点のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧、対照観察期終了時点からの変化量 (4) ABPMによる評価(拡張期及び収縮期血圧の24時間推移等)等																																														

解析計画	主要評価項目 i) 一標本 t 検定 ii) -2 週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析 iii) -2 週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差（アジルサルタン群－カンデサルタン群）の点推定値について、点推定値の両側 95%CI の上側限界が 1.6mmHg を下回った場合は、アジルサルタンはカンデサルタンに対して非劣性、0 を下回った場合は統計的有意性、-1.6mmHg を下回った場合は優越性が検証されたとする。
	副次評価項目 (1) : 主要評価項目の i) ii) と同様の解析 (2) : 主要評価項目と同様の解析 (3) : 主要評価項目の ii) と同様の解析 (4) ②③: i) 1 標本 t 検定* ii) -2 週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数、対照観察期終了時点の値を共変量とした共分散分析 ※ (4)②収縮期血圧変化量の早朝の平均値は、事前に計画されていなかったが、承認時に評価されたものである。

i. 治療期 8 週時及び治療期終了時の血圧変化量

■トラフ時座位血圧の変化量

(単位: mmHg)

	拡張期		収縮期	
	アジルサルタン	C. C.	アジルサルタン	C. C.
例数	311	309	311	309
治療期8週時 (増量前、LOCF)				
平均値±標準偏差	-11.0±8.87	-9.0±7.3	-19.9±14.30	-17.3±11.75
p値 (vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
C. C. 群との群間差 ^{b)}	-2.0 [-3.21, -0.69]		-2.6 [-4.62, -0.60]	
p値 (vs C. C.) ^{c)}	0.0024		0.0109	
治療期終了時 (16週、LOCF)				
平均値±標準偏差	-12.4±9.87	-9.8±8.50	-21.8±15.30	-17.5±12.69
p値 (vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
C. C. 群との群間差 ^{b)}	-2.6 [-4.08, -1.22]		-4.4 [-6.53, -2.20]	
p値 (vs C. C.) ^{c)}	0.0003		<0.0001	

a) 一標本 t 検定、b) 調整済み平均値の投与群間差の点推定値 [両側 95%信頼区間]、

c) 投与前の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析

治療期 8 週時 (増量前、LOCF) 及び治療期終了時 (16 週、LOCF) におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は、アジルサルタン群及び C. C. 群のいずれの投与群でも投与前に比べて有意に下降した。

なお、トラフ時座位血圧の投与前値 (拡張期/収縮期: 平均値±標準偏差) は、アジルサルタン群 (n=313) は 100.3±4.26/160.0±7.70mmHg、C. C. 群 (n=309) は 100.4±4.11/159.6±7.27mmHg であった。

治療期終了時のトラフ時座位拡張期血圧の変化量において、アジルサルタン群と C. C. 群との投与群間差 (調整済み平均値) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は-2.6 (-4.08~-1.22) mmHg であり両側 95%信頼区間の上限値が「0」を下回り、アジルサルタン 20~40mg 投与の C. C. 8~12mg 投与に対する統計学的有意性が検証された。

また、トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の下降量は、いずれの評価時点においてもアジルサルタン群で C. C. 群と比べて有意に大きかった (p<0.05、二元配置分散分析)。

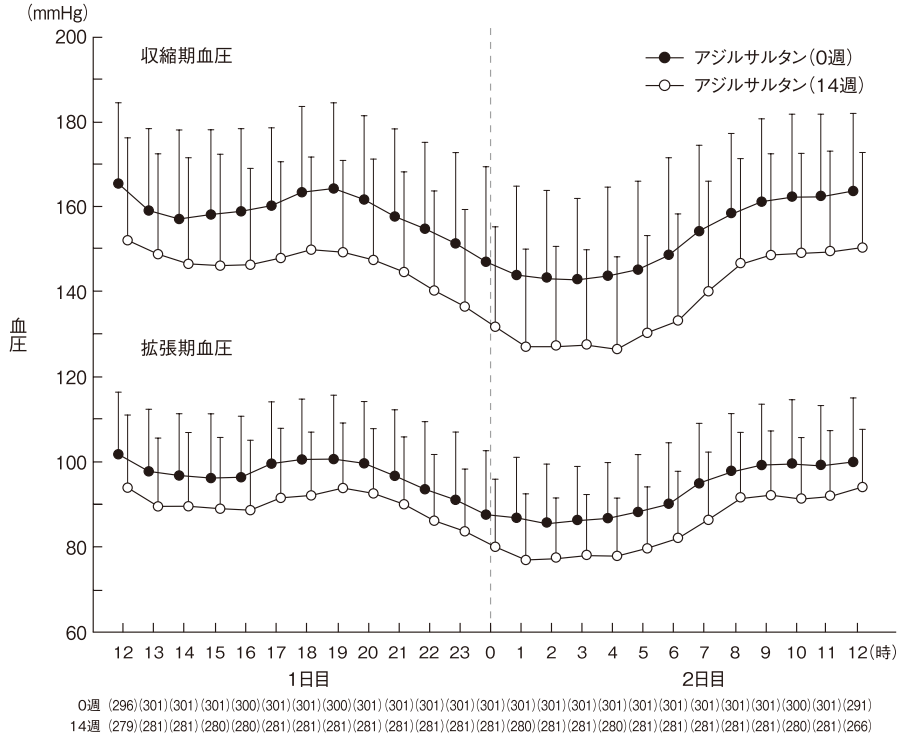
ii. 血圧日内変動に及ぼす影響

①24 時間血圧推移

ABPM の結果、アジルサルタン群の 24 時間血圧推移は以下のとおりであった。

また、治療期 14 週時点の拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は、いずれの測定時点においても対照観察期終了時（0 週）と比べて有意に下降した（ $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。

■対照観察期終了時（0 週）及び治療期 14 週時の 24 時間血圧推移



平均値±標準偏差、() は例数

②血圧平均値の変化量

■24 時間・昼間・夜間平均値及び夜間最低血圧の変化量

(単位：mmHg)

		拡張期		収縮期	
		アジルサルタン	C. C.	アジルサルタン	C. C.
例数		273	275	273	275
24時間 平均値	平均値±標準偏差	-7.6±8.66	-5.5±7.05	-13.0±14.30	-9.4±11.46
	p値 (vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	C. C. 群との群間差 ^{b)}	-2.1 [-3.29, -0.89]		-3.7 [-5.70, -1.62]	
	p値 (vs C. C.) ^{c)}	0.0007		0.0005	
昼間 平均値	平均値±標準偏差	-7.3±9.44	-4.7±7.88	-12.1±15.52	-7.6±12.68
	p値 (vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	C. C. 群との群間差 ^{b)}	-2.5 [-3.83, -1.22]		-4.4 [-6.63, 2.20]	
	p値 (vs C. C.) ^{c)}	0.0002		0.0001	
夜間 平均値	平均値±標準偏差	-8.3±9.86	-7.1±8.43	-15.3±16.25	-12.6±13.52
	p値 (vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	C. C. 群との群間差 ^{b)}	-1.5 [-2.92, -0.10]		-2.9 [-5.22, -0.61]	
	p値 (vs C. C.) ^{c)}	0.0364		0.0133	
夜間最低 血圧	平均値±標準偏差	-		-15.6±18.54	-13.0±16.02
	p値 (vs 0週) ^{a)}	-		<0.0001	<0.0001
	C. C. 群との群間差 ^{b)}	-		-2.6 [-5.29, 0.04]	
	p値 (vs C. C.) ^{c)}	-		0.0532	

a) 一標本 t 検定、b) 調整済み平均値の差の点推定値 [両側 95%信頼区間]、c) 共分散分析

治療期 14 週時の拡張期血圧及び収縮期血圧の 24 時間平均値、昼間平均値、夜間平均値の変化量は、アジルサルタン群及び C. C. 群のいずれの投与群でも対照観察期終了時（0 週）に比べて有意に下降し、アジルサルタン 20～40mg 投与は C. C. 8～12mg 投与に比べていずれも有意に下降した。

また、治療期 14 週時の夜間最低収縮期血圧の変化量は、アジルサルタン群及び C. C. 群のいずれの投与群でも対照観察期終了時（0 週）に比べて有意に下降した。

[平均血圧の定義]

昼間平均血圧：覚醒時に測定された血圧の平均値

夜間平均血圧：睡眠時に測定された血圧の平均値

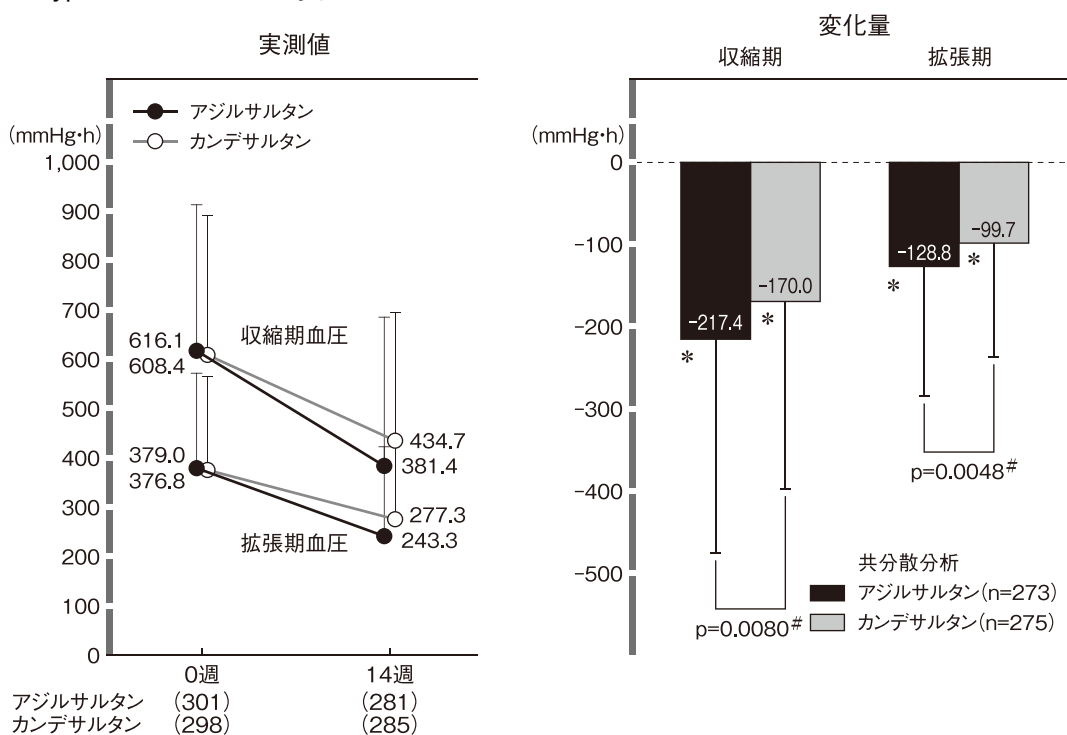
夜間最低収縮期血圧：睡眠時の収縮期血圧の最小値が測定された前後 35 分以内に含まれる収縮期血圧の平均値

③Hyperbaric Index の変化

アジルサルタン群の治療期 14 週時の Hyperbaric Index^{*}は、以下のとおりであった。

※Hyperbaric Index：24 時間血圧のうち基準値（昼間：135/85mmHg、夜間：120/70mmHg）を超えた部分の面積であらわし、数値が小さくなれば血圧変動性が小さくなるとみなされる（血圧変動性の指標）

■Hyperbaric Index の変化



平均値・標準偏差、() は例数

* : p<0.0001 (0 週からの変化量に対する一標本 t 検定)、# : -2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時点の Hyperbaric Index の値を共変量とした共分散分析

iii. 副作用

因果関係が否定できない有害事象は、アジルサルタン群で 7.3% (23/313 例) 及び C. C. 群で 1.9% (6/309 例) にみられた。主な副作用はアジルサルタン群で血中尿酸増加 1.6% (5/313 例)、体位性めまい 1.6% (5/313 例) 及び浮動性めまい 1.0% (3/313 例) であり、C. C. 群では腹部不快感、胃潰瘍、血中トリグリセリド増加、血中カリウム増加、高尿酸血症、浮動性めまい、体位性めまいが各 1 例にみられた。

2) 安全性試験

長期継続投与試験⁸⁾ (OCT-006 : 国内第Ⅲ相試験)

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタン単独長期投与時及びカルシウム拮抗薬 (CCB) 又は利尿薬の併用長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、長期投与試験
対象	I度・II度本態性高血圧症患者
主な選択基準	対照観察期の2時点(-2週及び0週の両時点)における座位拡張期又は収縮期血圧が下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：90mmHg 以上 110mmHg 未満 座位収縮期血圧：140mmHg 以上 180mmHg 未満
主な除外基準	(1) 二次性高血圧、Ⅲ度高血圧 (座位拡張期血圧 110mmHg 以上又は座位収縮期血圧 180mmHg 以上) 若しくは悪性高血圧症の者 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者 等
例数	362例
投与方法	<p>アジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1日1回朝食前又は朝食後に 52週間投与した。</p> <p> a) 降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら2週ごとにアジルサルタンを段階的に増量する。 b) 治療期では、降圧目標に達しない場合は、次の順で増量及び追加することを可とする。①アジルサルタンの増量 (10mg→20mg、20mg→40mg)、②併用薬の用量を増量、③新たに降圧薬を追加。 ただし、アジルサルタン単独投与例では降圧薬のうち ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬以外の1剤を、CCB 又は利尿薬併用投与例では ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬並びに既に併用されている降圧薬以外の適当な降圧薬1剤を追加投与する。なお、追加投与した薬剤の1日投与量は原則として変更しないこととする。 </p>
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時 (0、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52週)
主要評価項目	安全性 (有害事象 等)
副次評価項目	有効性 (トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量 等) 等
解析計画	副次評価項目 一標本 t 検定、有意水準：5% (両側) 等

因果関係が否定できない有害事象は、10.8% (39/362 例) にみられた。アジルサルタン単独群で9.3% (23/246 例)、CCB 併用群で8.3% (5/60 例) 及び利尿薬併用群で19.6% (11/56 例) であった。主な副作用は、血圧低下2.8% (10/362 例)、浮動性めまい2.5% (9/362 例) 及び高尿酸血症1.4% (5/362 例) であった。

■トラフ時座位血圧の変化量 [治療期終了時 (52 週、LOCF)]

(単位：mmHg)

	拡張期			収縮期		
	アジルサルタン 単独	CCB併用	利尿薬併用	アジルサルタン 単独	CCB併用	利尿薬併用
例数	246	60	55	246	60	55
平均値	-14.2	-13.3	-17.9	-23.4	-20.1	-27.5
±標準偏差	±9.48	±8.84	±9.23	±13.79	±12.05	±12.48
p値*	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

※一標本 t 検定 (vs 0 週)

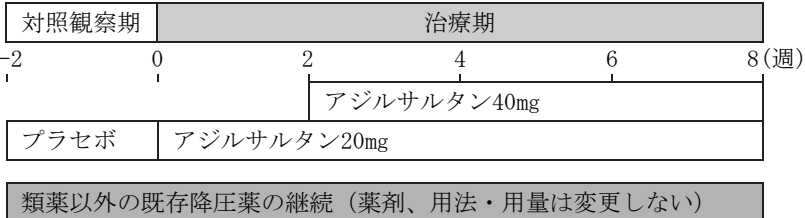
治療期終了時 (52 週、LOCF) におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は、いずれの投与群でも対照観察期終了時 (0 週) に比べて有意に下降した。

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

(5) 患者・病態別試験

Ⅲ度高血圧症（非盲検試験）^{9,10}（OCT-003：国内第Ⅲ相試験）

試験の目的	Ⅲ度高血圧症患者を対象にアジルサルタン単独又はアジルサルタンと他の降圧薬との併用療法時の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、Ⅲ度高血圧症患者を対象とした一般臨床試験
対象	Ⅲ度高血圧症患者
主な選択基準	対照観察期開始時に無治療又は一定の用法・用量で類薬（ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬）以外の降圧薬 1 剤以上にて治療中で、対照観察期開始時（-2 週）及び対照観察期終了時（0 週）の 2 時点における血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：110mmHg 以上又は座位収縮期血圧：180mmHg 以上
主な除外基準	(1) 高血圧緊急症、腎血管性高血圧 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者 等
例数	25 例
投与方法	アジルサルタン 20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 8 週間投与した。  治療期 2 週で降圧目標に満たない場合は忍容性を確認しながら増量する。 既存降圧薬を投与している場合は継続する。
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時（0、2、4、6、8 週）
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） 等
解析計画	一標本 t 検定、有意水準：5%（両側）

治療期終了時（8 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量はそれぞれ -12.8 ± 8.94 mmHg 及び -19.3 ± 15.61 mmHg（平均値 \pm 標準偏差）であり、対照観察期終了時（0 週）と比べていずれも有意に下降した（ $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。

因果関係が否定できない有害事象は 4.0%（1/25 例）にみられ、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中カリウム増加 4.0%（1/25 例）（同一症例に各 1 件）であった。

腎障害を伴う高血圧症（非盲検試験）¹¹⁾（OCT-002：国内第Ⅲ相試験）

試験の目的	腎障害を伴う高血圧症患者を対象にアジルサルタン投与時の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、一般臨床試験
対象	腎障害を伴う高血圧症患者
主な選択基準	<p>(1) 対照観察期検査時（-2週時）のeGFR[*]が下記のいずれかに分類される腎障害を伴う高血圧症患者 重 度：eGFR 30mL/min/1.73m² 未満 中等度：eGFR 30 以上 60mL/min/1.73m² 未満 ※男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} 女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739</p> <p>(2) 降圧薬を投与していない、又は利尿薬（K 保持性利尿薬を除く）を投与した対照観察期開始時（-2週）及び対照観察期終了時（0週）の座位拡張期及び収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 対照観察期開始時（-2週）： 座位拡張期血圧：90mmHg 以上 110mmHg 未満 座位収縮期血圧：140mmHg 以上 180mmHg 未満 対照観察期終了時（0週）： 座位拡張期血圧：95mmHg 以上 110mmHg 未満 座位収縮期血圧：150mmHg 以上 180mmHg 未満</p>
主な除外基準	<p>(1) 腎実質性高血圧症以外の二次性高血圧、Ⅲ度高血圧（拡張期血圧 110mmHg 以上又は収縮期血圧 180mmHg 以上）又は悪性高血圧症の者 (2) 膠原病（SLE 等）に関連する腎障害を有する患者、又は急速進行性糸球体腎炎の患者 (3) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (4) 腎血管性高血圧症、腎動脈狭窄のある者 (5) 透析を行っている者又は透析が予定されている者 (6) 臨床的に明らかな肝障害を有する者 等</p>
例 数	41 例
投与方法	<p>アジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 8 週間投与した。</p> <p>利尿薬（K 保持性利尿薬を除く）の併用は可能（薬剤、用法・用量は変更しない）</p> <p>降圧目標に満たない場合は忍容性を確認しながら増量する。 既存降圧薬を投与している場合は継続する。</p>
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時（0、1、2、4、6、8、10 週）
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）等
解析計画	一標本 t 検定、有意水準：5%（両側）
サブグループ解析	収縮期血圧及び拡張期血圧については、腎障害の程度別のサブグループ解析を行う。

■トラフ時座位血圧の変化量 [治療期終了時 (10 週、LOCF)] (サブグループ解析) (単位: mmHg)

腎障害の程度	拡張期			収縮期		
	重度	中等度	全体	重度	中等度	全体
例数	19	21	40	19	21	40
平均値±標準偏差	-14.7 ±10.84	-13.0 ±12.23	-13.8 ±11.48	-20.3 ±16.40	-24.2 ±16.93	-22.4 ±16.58
p値*	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*一標本 t 検定 (vs 0 週)

治療期終了時 (10 週、LOCF) におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は重度及び中等度腎機能障害者のいずれの投与群でも対照観察期終了時 (0 週) に比べて有意に下降した。また、下降量は腎障害の程度にかかわらず同程度であった。

因果関係が否定できない有害事象は 7 例にみられ、重度腎機能障害者で 3 例 (15.8%) 及び中等度腎機能障害者で 4 例 (18.2%) であった。その内容は血中カリウム増加 2 例 (重度腎機能障害者 1 例、中等度腎機能障害者 1 例)、頭痛 2 例 (重度腎機能障害者 1 例、中等度腎機能障害者 1 例)、肝機能異常 1 例 (中等度腎機能障害者)、高カリウム血症 1 例 (重度腎機能障害者) 及び浮動性めまい 1 例 (中等度腎機能障害者) であった。

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(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

該当しない

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) : ロサルタンカリウム、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシソミル、イルベサルタン、カンデサルタン シレキセチル

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

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 作用部位・作用機序

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ 1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す。

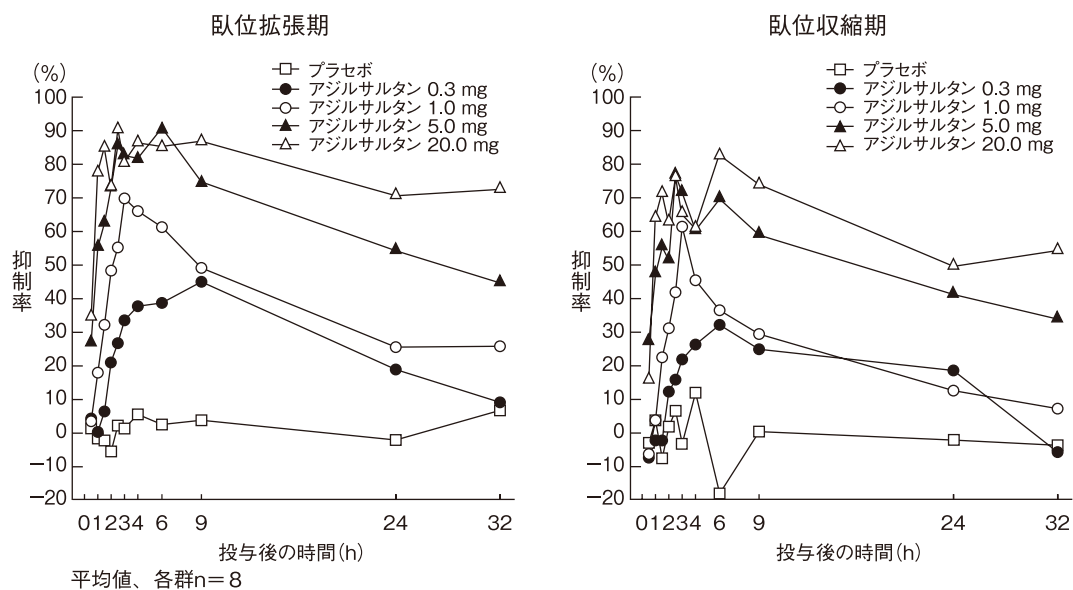
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシンⅡによる昇圧効果に対する影響

[外国人データ]

健康成人男子を対象にアンジオテンシンⅡ負荷条件下でアジルサルタン 0.3~20mg を単回投与したときの臥位拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応抑制率の推移を検討した。アンジオテンシンⅡ昇圧反応に対するアジルサルタンの抑制作用は以下のとおりで、アジルサルタン 20mg 投与時の拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応に対する抑制率は、32 時間後でそれぞれ 74%及び 55%であった。

■ 昇圧抑制率の推移



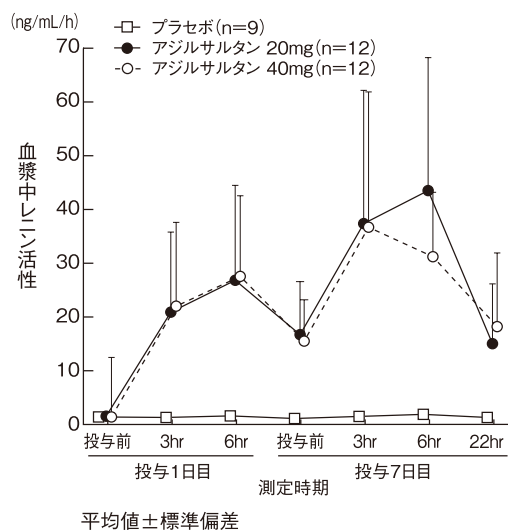
注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

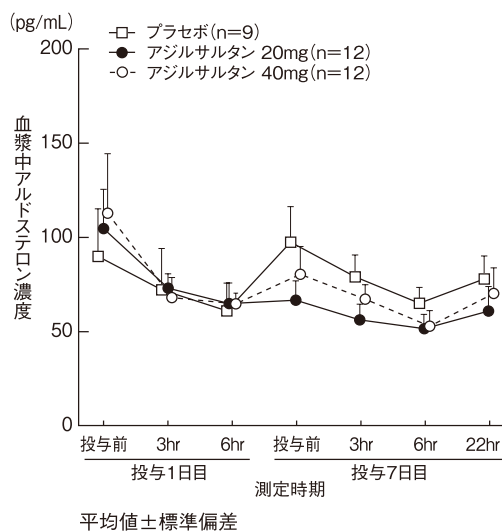
2) レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響⁵⁾

健康成人男子にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与したとき、血漿中レニン活性、血漿中アンジオテンシン I 濃度及び血漿中アンジオテンシン II 濃度の増加が認められた。

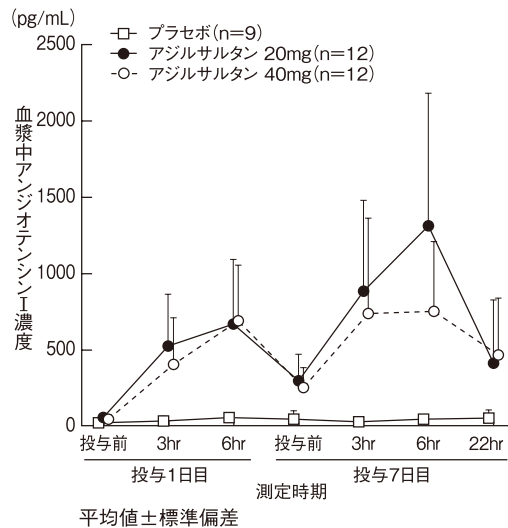
■血漿中レニン活性推移



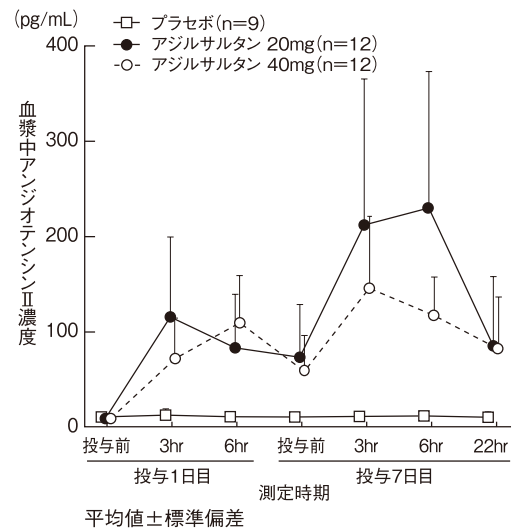
■血漿中アルドステロン濃度推移



■血漿中アンジオテンシン I 濃度推移



■血漿中アンジオテンシン II 濃度推移



[試験方法]

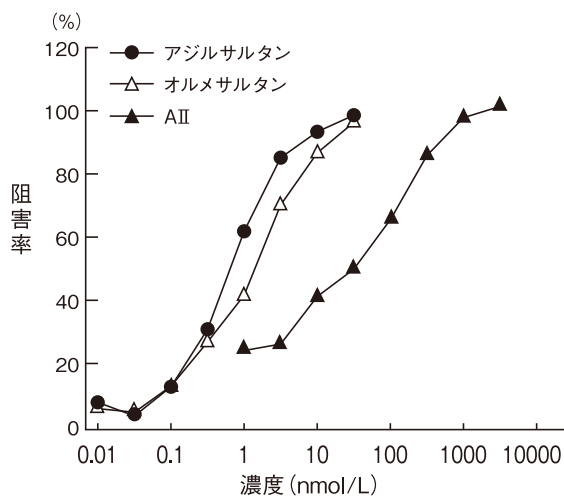
対 象：健康成人男子 (33 例)

試験方法：アジルサルタン 20mg、40mg 又はプラセボを朝食後に 1 日 1 回、7 日間反復投与した。

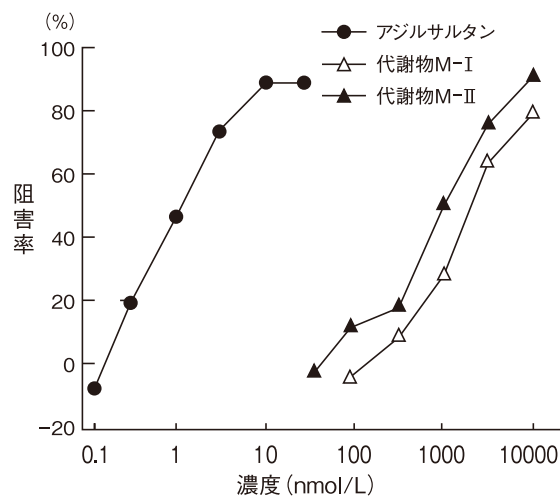
3) AT₁ 受容体に対する阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

アジルサルタンは [¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-AII のヒト AT₁ 受容体への特異的結合を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 0.62~2.6nmol/L であった。なお、アジルサルタン代謝物 M-I 及び M-II の AII 受容体結合阻害作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 2.3 及び 1.1 μmol/L であり、いずれも阻害活性はアジルサルタンの約 1/1000 であった。

■ ヒト AT₁ 受容体に対する [¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-AII の特異的結合に対する置換曲線



■ ヒト AT₁ 受容体への [¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-AII の特異的結合に対する結合阻害作用



[試験方法]

ヒト AT₁ 受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は、well 当たり 1.6~2.3fmol の受容体を含むヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液 (50mmol/L Tris-HCl, 5mmol/L MgCl₂, 1mmol/L EDTA, pH7.4) で室温にてインキュベートした。90 分後に [¹²⁵I]-Sar¹-Ile⁸-AII (最終濃度 0.6nmol/L) を添加し、さらに 120 分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は 10 μmol/L の AII 存在下での放射活性から求め、特異的結合は総放射活性から非特異的結合を差し引いて求めた。

4) AT₁ 受容体結合作用の薬物洗浄後の持続性 (*in vitro*)¹³⁾

アジルサルタンの AT₁ 受容体結合作用は化合物洗浄後も持続しており、^[125I]-Sar¹-Ile⁸-AII 結合に対する薬物存在下での IC₅₀ 値 2.6nmol/L と洗浄 5 時間後に得られた IC₅₀ 値はアジルサルタンで 3 倍であった。

■ヒト AT₁ 受容体への ^[125I]-Sar¹-Ile⁸-AII 結合に対する阻害作用

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)		比 洗浄(+)/洗浄(-)
	洗浄(-)	洗浄(+)	
アジルサルタン	2.6 (1.7- 4.1)	7.4(3.9- 14.2)	3
オルメサルタン	6.7 (3.8-10.8)	242.5(91.0-1056.8)	36
テルミサルタン	5.1 (3.0- 8.1)	191.6(124.1- 303.2)	37
バルサルタン	44.9 (30.5-64.7)	>10000	>223
イルベサルタン	15.8 (8.5-29.7)	>10000	>635

() 95%信頼区間

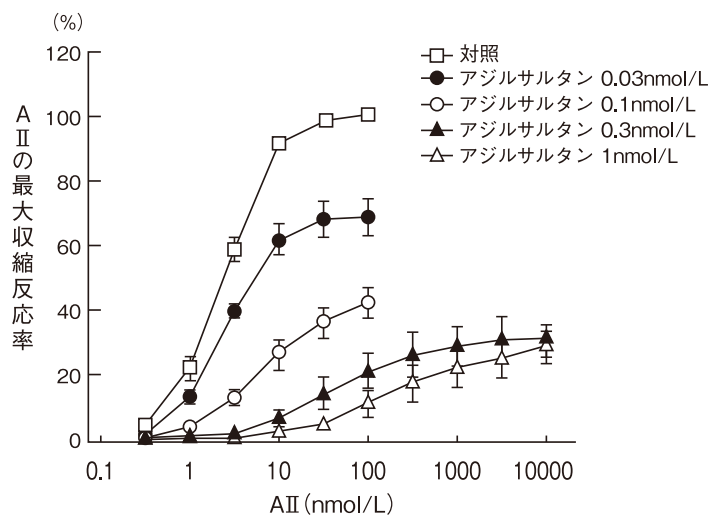
[試験方法]

ヒト AT₁ 受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は well 当たり 4.4fmol の受容体を含むヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液 (50mmol/L Tris-HCl, 5mmol/L MgCl₂, 1mmol/L EDTA, 0.005% CHAPS, pH7.4) で室温にて 90 分間インキュベートした。その後 ^[125I]-Sar¹-Ile⁸-AII (最終濃度 0.6nmol/L) を添加し、さらに 300 分間室温でインキュベートした。洗浄実験においては、90 分間インキュベートした後、アッセイ緩衝液で 2 回細胞膜を洗浄し、その後 ^[125I]-Sar¹-Ile⁸-AII (最終濃度 0.6nmol/L) を添加して 300 分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は 10 μmol/L の AII 存在下での放射活性から求め、特異的結合は総放射活性から非特異的結合を差し引いて求めた。

5) ウサギ大動脈標本の AII 収縮に対する抑制作用 (in vitro)

アジルサルタン (0.03、0.1、0.3 及び 1nmol/L) 添加による AII の最大収縮反応率は以下のとおりであった。また、アジルサルタン 10 μ mol/L における他の血管収縮物質 (KCl、NE、5-HT 及び PGF_{2 α}) に対する阻害率は以下のとおりであり、AII 収縮に選択的な抑制作用を示すと考えられた。

■ ウサギ大静脈 AII 収縮反応曲線に対する抑制作用



平均値±標準誤差、n=4

■ 血管収縮物質に対する阻害率 (%)

	KCl (60mmol/L)	ノルエピネフリン (NE、1 μ mol/L)	セロトニン (5-HT、1 μ mol/L)	プロスタグランジンF _{2α} (PGF _{2α} 、2 μ mol/L)
アジルサルタン 10 μ mol/L	-0.2±0.2	-1.2±1.3	-3.9±2.7	6.4±0.6

平均値±標準誤差、n=3

[試験方法]

摘出したウサギ胸部大動脈の螺旋状標本を用いて、マグヌス法により AII 収縮の濃度反応曲線を得た。標本を繰り返し洗浄した後にアジルサルタンを添加して 90 分間インキュベートした後、薬物存在下での AII に対する収縮反応の濃度依存性を検討した。

アジルサルタンの選択性 (KCl、NE、5-HT、PGF_{2 α}) を検討する実験では、アジルサルタンを 30 分間処置し、血管作動性物質による収縮反応を測定し、アジルサルタンによる抑制作用を薬物投与前後の収縮反応より算出した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

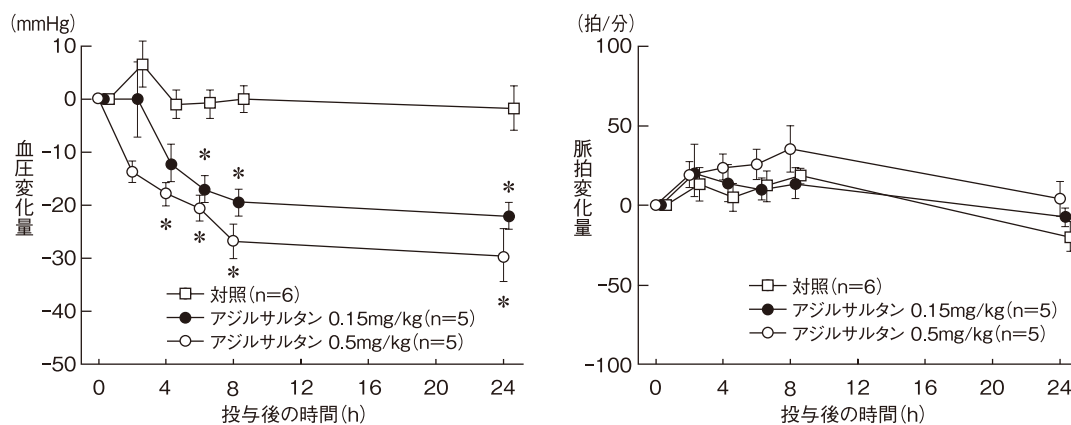
6) 降圧作用

i. 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用

① 単回経口投与¹⁴⁾

アジルサルタン (0.15 及び 0.5mg/kg) は反射性頻脈を生じることなく、投与 6、8、24 時間後に有意な降圧作用を示した。

■ SHR における血圧、心拍数に対する作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差、* : $p \leq 0.025$ (対照群に対する片側Williams検定)

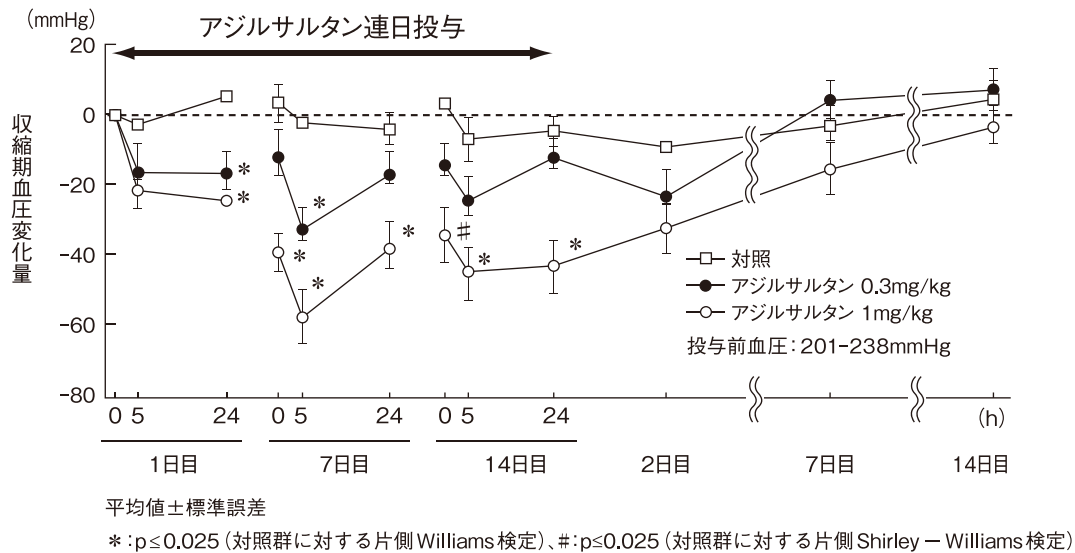
[試験方法]

雄性 SHR (SLC SHR/Izm、32 及び 39 週齢) に薬物を単回経口投与した。ポリグラフに接続した腹部大動脈留置カテーテルを介して血圧を観血的に測定した。心拍数は脈波の変化から計測した。

②反復経口投与

アジルサルタン 1mg/kg 群では投与開始 7 日目、14 日目に 24 時間にわたり有意な降圧作用を示した。また、反復経口投与による作用の減弱及び投薬中止後のリバウンド現象は認められなかった。

■SHR における降圧作用 (2 週間反復経口投与)



[試験方法]

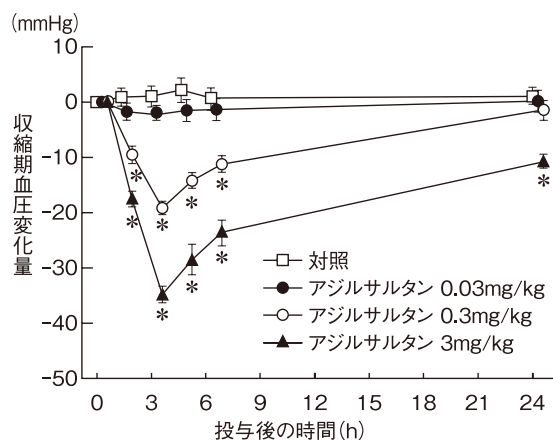
雄性 SHR (SHR/Izm, 30 週齢) に薬物を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。投与前、投与後 5 時間及び 24 時間の血圧を 1、7 及び 14 日目に尾動脈より tail-cuff 法を用いて非観血的に測定した。さらに休薬 2、7 及び 14 日目に血圧及び心拍数の測定を実施した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

ii. 腎血管性高血圧イヌにおける降圧作用¹⁴⁾

アジルサルタン (0.03、0.3 及び 3mg/kg) の降圧作用は以下のとおりであった。

■腎血管性高血圧イヌにおける降圧作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差

* : $p < 0.05$ (対照群に対するクロスオーバー分散分析モデルによる対比検定)

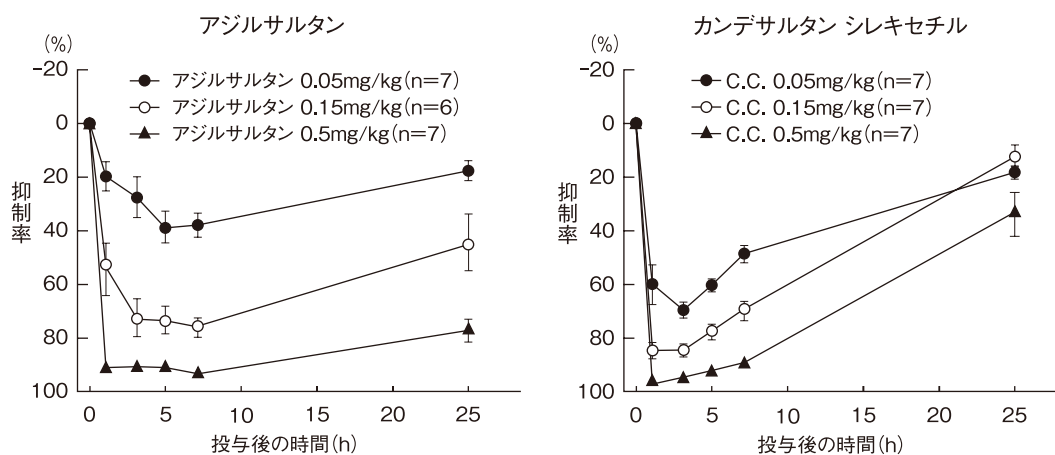
[試験方法]

雄性ビーグル犬 (17~20 ヶ月齢) を使用し、腎動脈狭窄 5~8 週後に試験を行った。収縮期血圧及び心拍数は薬物投与前、投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に右前腕部より非観血的に測定した。アジルサルタンは 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、単回経口投与した。

iii. ラットにおける AII 昇圧抑制作用

アジルサルタン (0.05、0.15 及び 0.5mg/kg) による AII 昇圧抑制作用は以下のとおりであった。

■ラットにおける AII 昇圧抑制作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差

[試験方法]

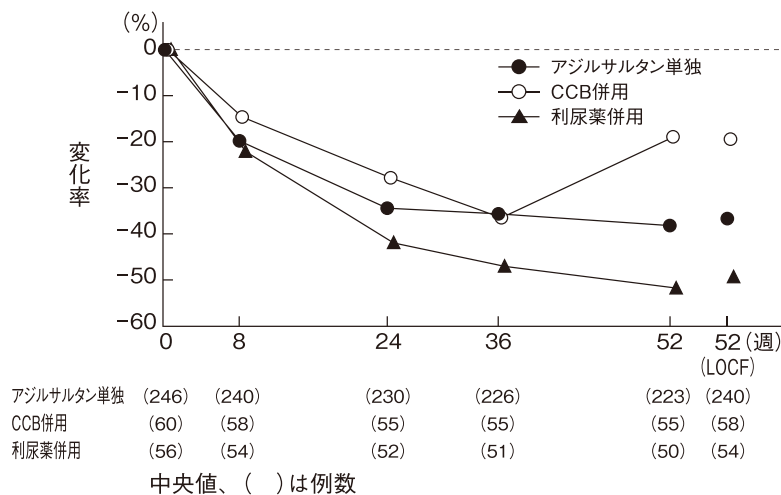
雄性ウィスターラット (11 週齢) を使用し、ポリグラフに接続した大腿動脈カテーテルを介して血圧を測定した。薬物経口投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に AII (100ng/kg) を静脈内より投与して血圧上昇を測定し、各時点で薬物投与前値からの抑制率を算出した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料 : 2012 年 1 月)

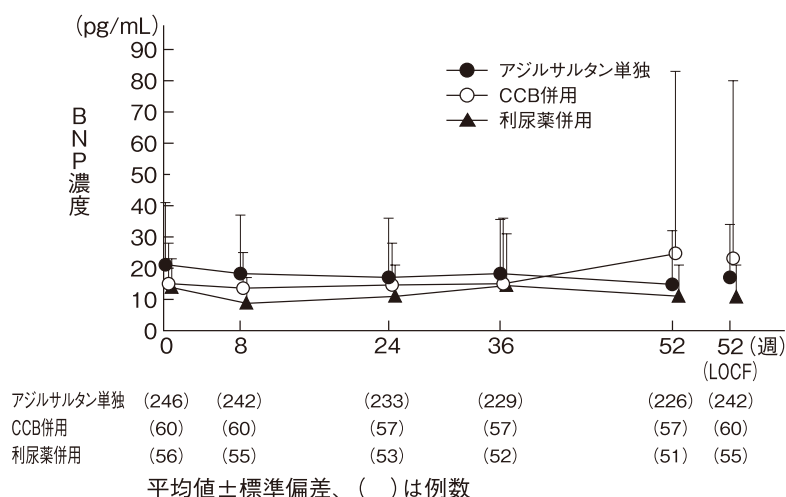
7) その他の作用

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回 52 週間投与したとき、尿中アルブミンの変化率及び脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の推移は以下のとおりであった。

■尿中アルブミン (クレアチニン比) の変化率



■BNP 濃度



[試験方法]

対 象：I 度・II 度本態性高血圧症患者 (362 例)

試験方法：アジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 52 週間投与した。

また、ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬以外の降圧薬、利尿薬又はカルシウム拮抗薬 (CCB) を併用可とした。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームを参考に記載した。

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) 単回投与

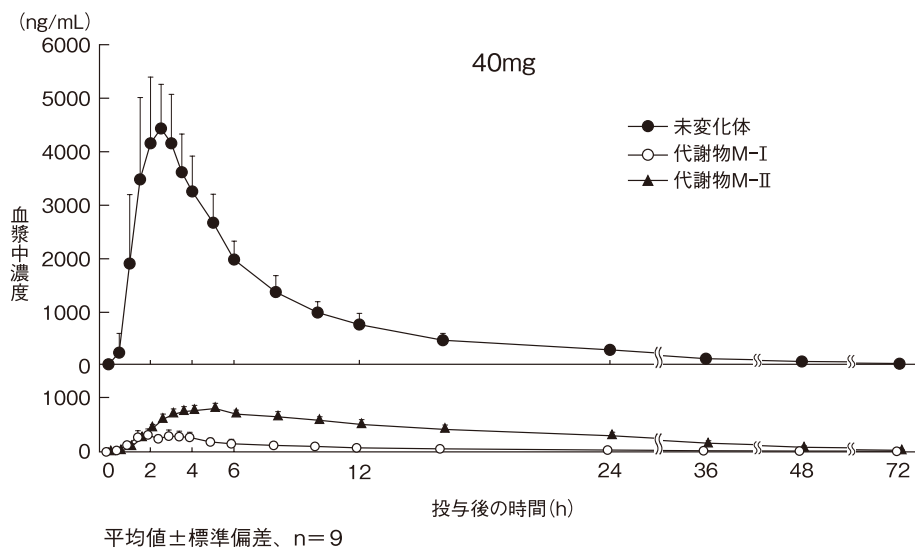
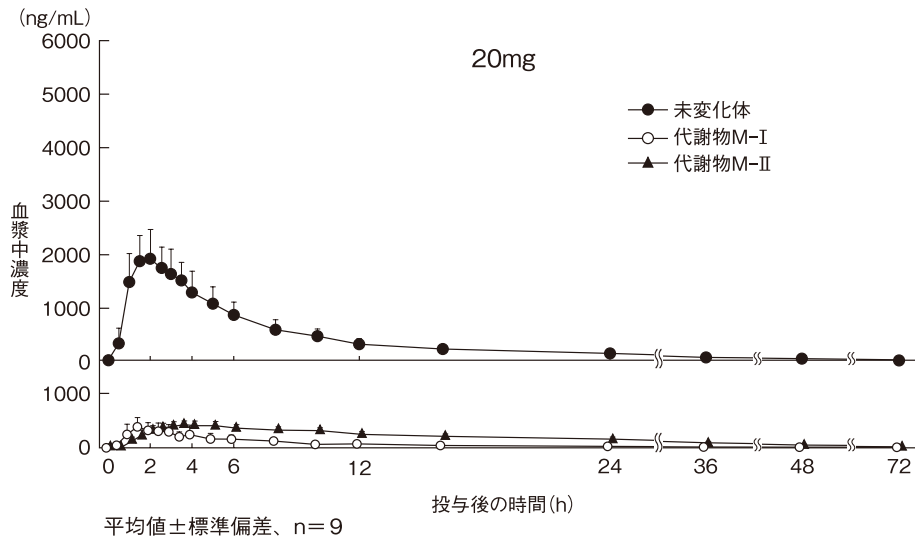
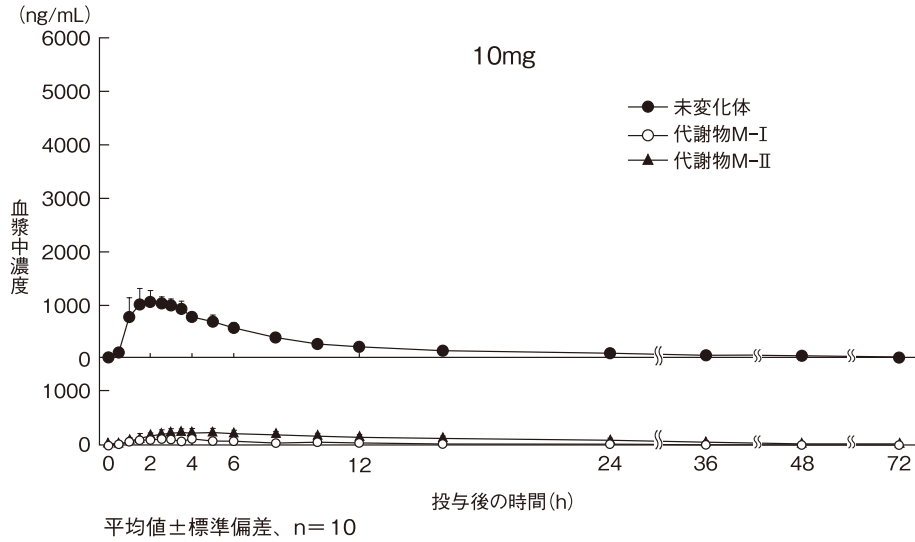
健康成人 28 例を対象にアジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg を絶食下に単回経口投与したときの未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

■薬物動態学的パラメータ

投与量	測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
10mg (n=10)	未変化体	1,104.2±155.7	2.3±1.0	9,055.3±1,148.4	13.1±1.4
	代謝物M-I	132.0±59.9	3.0±1.1	1,035.1±530.4	11.9±5.6
	代謝物M-II	237.3±39.3	4.4±1.0	5,229.8±931.2	15.2±1.3
20mg (n=9)	未変化体	2,020.1±496.1	1.8±0.6	15,475.8±4,413.8	13.2±1.4
	代謝物M-I	411.2±169.3	1.6±0.5	2,659.2±1,088.9	12.0±3.3
	代謝物M-II	448.3±72.6	3.6±0.7	9,862.3±2,177.6	14.8±1.4
40mg (n=9)	未変化体	4,707.8±1,048.3	2.4±0.5	33,892.0±8,109.3	12.8±1.3
	代謝物M-I	383.1±118.6	2.5±1.0	2,914.8±978.6	11.8±1.8
	代謝物M-II	820.3±94.4	4.7±0.7	17,947.6±3,275.8	14.3±1.7

平均値±標準偏差

■ 血漿中濃度の推移



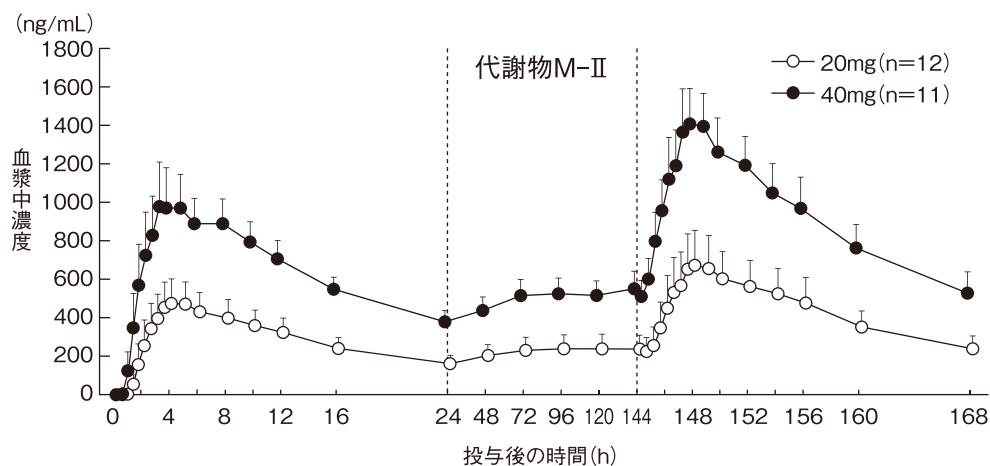
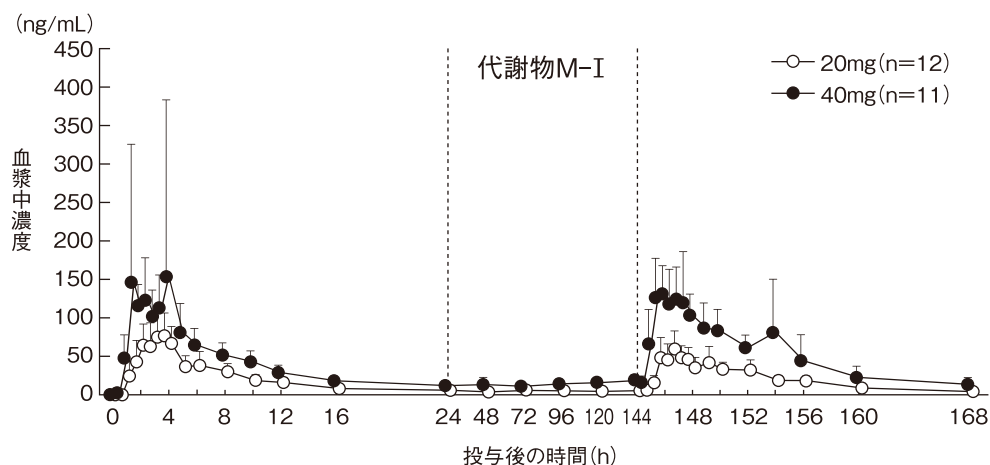
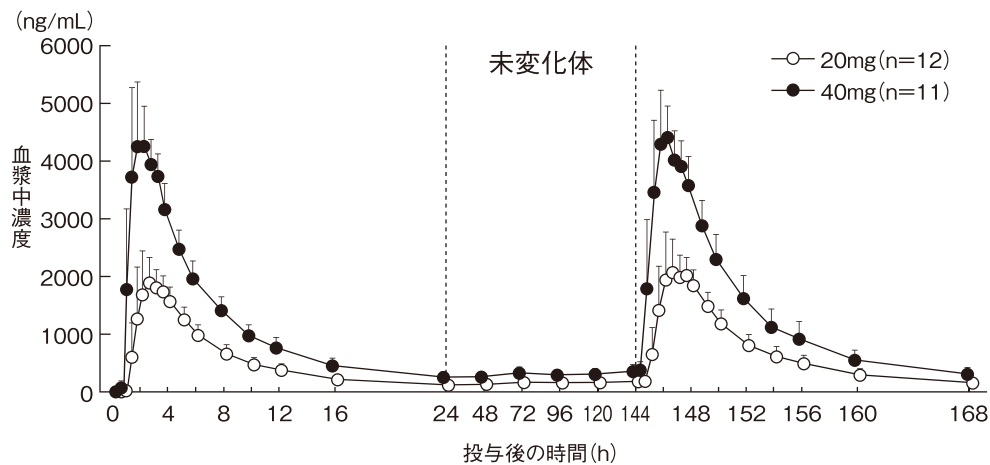
注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

2) 反復投与

健康成人 24 例を対象にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、1 日目、7 日目の未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■ 血漿中濃度の推移



■薬物動態学的パラメータ

投与量	測定物質	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} * (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg (n=12)	未変化体	1日目	2,058.4±440.6	2.8±0.8	14,555.0±3,496.1	6.4±1.1
		7日目	2,316.8±444.2	2.6±0.7	16,395.4±3,731.2	6.6±1.0
	代謝物 M-I	1日目	87.1±26.0	2.9±0.8	592.6±189.5	6.6±2.5
		7日目	72.2±17.5	2.4±1.0	482.4±89.5	5.6±1.1
	代謝物 M-II	1日目	491.3±125.2	4.5±0.7	9,817.5±2,420.6	12.5±2.7
		7日目	680.2±177.2	4.3±0.7	10,288.5±2,623.8	13.0±2.3
40mg (n=11)	未変化体	1日目	4,684.0±868.2	2.3±0.6	32,006.2±5,475.9	7.0±1.4
		7日目	4,666.3±601.3	2.5±0.7	32,874.0±5,243.8	7.0±0.9
	代謝物 M-I	1日目	247.2±257.7	2.7±1.2	1194.4±346.5	8.7±4.8
		7日目	175.1±53.0	2.9±2.4	1254.4±380.3	7.4±2.2
	代謝物 M-II	1日目	1,025.5±208.4	4.1±1.4	23,033.2±3,022.8	14.2±3.8
		7日目	1,439.7±188.1	4.2±0.8	21,815.2±2,758.2	13.7±2.9

平均値±標準偏差、※7日目はAUC_{0-tau}

(3) 中毒域

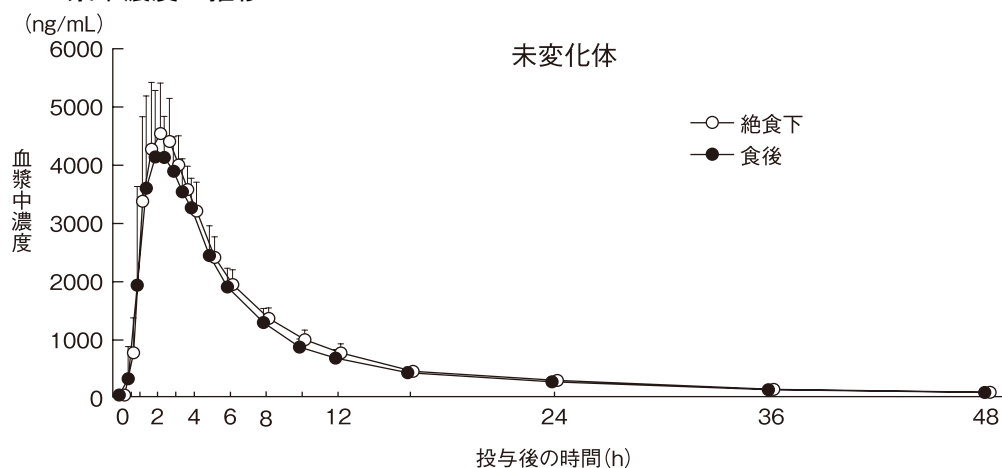
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

◆食事の影響¹⁵⁾

健康成人12例を対象にアジルサルタン40mgをクロスオーバー法で朝食絶食時又は食後に単回投与したときの未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物M-I及びM-IIの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。アジルサルタンを食後投与したときの未変化体のC_{max}、AUCは絶食下投与したときと比べて、それぞれ3.0%、8.4%減少した。

■血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差、n=12

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	絶食下	4,814.1 ± 932.5	1.9 ± 0.5	33,957.9 ± 4,669.5	9.9 ± 0.9
	食後	4,651.9 ± 817.9	2.3 ± 0.8	31,088.9 ± 4,184.4	9.9 ± 0.6
代謝物 M-I	絶食下	393.7 ± 106.7	2.3 ± 1.2	2,173.7 ± 718.3	14.2 ± 6.2
	食後	406.1 ± 124.4	2.6 ± 1.2	2,602.8 ± 927.6	10.2 ± 3.5
代謝物 M-II	絶食下	925.3 ± 196.8	4.2 ± 0.5	19,170.3 ± 4,013.4	13.6 ± 1.4
	食後	833.8 ± 119.7	4.4 ± 0.7	17,221.1 ± 3,506.8	13.7 ± 1.7

平均値 ± 標準偏差、n=12

◆併用薬の影響¹⁶⁾

[外国人データ]

健康成人 18 例を対象にフルコナゾール (CYP2C9 阻害剤) 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与及びアジルサルタン 40mg を単回併用投与 (フルコナゾール投与 7 日目) した時、アジルサルタンの C_{max} 、AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 14.1%、42.1%増加した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析 (ノンコンパートメントモデル)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁴⁾

健康成人男子 18 例を対象にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を絶食下に経口投与したときの消失速度定数 (λ_z) はそれぞれ $0.0532 \pm 0.00556h^{-1}$ 、 $0.0548 \pm 0.00657h^{-1}$ であった (平均値 ± 標準偏差)。

(4) クリアランス⁴⁾

健康成人男子 18 例を対象にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を絶食下に経口投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) はそれぞれ $1.39 \pm 0.355L/h$ 、 $1.24 \pm 0.364L/h$ であった (平均値 ± 標準偏差)。

(5) 分布容積

[外国人データ]

健康成人男女 22 例を対象にアジルサルタン 40mg を絶食下に経口投与したときの見かけの分布容積 (V_z/F) は $21.203 \pm 4.67277L$ であった (平均値 ± 標準偏差)。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(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

◇バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人男女 24 例を対象にアジルサルタン 40mg を経口投与及びアジルサルタン 10mg を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ (F) の算術平均値は 0.75 (75%) であった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

◇吸収率

<参考データ>

[ラット、イヌ]

アジルサルタン 1mg/kg を経口及びアジルサルタン 0.2mg/kg を静脈内投与したときの AUC 比から算出したバイオアベイラビリティはラットで 14.2%、イヌで 21.6% であった。

また、 ^{14}C アジルサルタンを経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能の AUC 比から算出した吸収率は、ラットで 14.0%、イヌで 28.3% であった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

◇吸収部位・吸収経路

<参考データ>

[ラット]

^{14}C アジルサルタン 1mg/kg を消化管ループ形成ラットにループ内投与した。血漿中放射能の AUC_{0-4} は空腸ループ内投与群で最も高く、 $22.809 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。次いで十二指腸、大腸、胃、回腸ループ内投与群の順に減少し、 AUC_{0-4} はそれぞれ 10.690、4.977、2.363、 $1.203 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。投与後 4 時間に消化管ループ内容物及びループ壁に残存していた放射エネルギーは空腸ループ内投与群で最も少なく、投与量の 31.5% であり、次いで十二指腸 (54.6%)、大腸 (78.4%)、胃 (88.0%)、回腸 (89.0%) の順に増加した。以上の結果から、ラットにおいてアジルサルタンは空腸及び十二指腸から吸収されると考えられた。

^{14}C アジルサルタン 1mg/kg を空腸ループ形成ラットにループ内投与した。投与後 2 時間までに門脈血液中に投与量の 21.4% の放射能が回収され、投与後 2 時間におけるループ内容物及びループ壁からはそれぞれ 70.0% 及び 9.4% の放射能が回収された。門脈血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。空腸ループ内容物及びループ壁内にはアジルサルタンに加えて M-I が多く認められた。以上の結果からラットにおいて経口投与されたアジルサルタンは、主に未変化体として門脈経路で吸収されると考えられた。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考データ>

[ラット]

妊娠 18 日目のラットに [¹⁴C] アジルサルタン 1mg/kg を経口投与したとき、母体血漿中及び胎盤内放射能濃度は投与後 2 時間でピークに達し、その後は低下した。胎児血漿中及び胎児内放射能濃度は投与後 24 時間でピークに達し、投与後 48 時間には低下した。母体及び胎児血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行した。

■胎児への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL、アジルサルタン換算値)				
		0.5時間	2時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.716±0.163 (100.0)	1.700±0.333 (100.0)	0.639±0.167 (100.0)	0.153±0.028 (100.0)	0.019±0.003 (100.0)
	アジルサルタン	0.685±0.154 (95.7)	1.671±0.333 (98.3)	0.621±0.164 (97.2)	0.147±0.028 (96.1)	0.015±0.003 (78.9)
	M-I	0.000±0.000 (0.0)	0.001±0.000 (0.1)	0.001±0.001 (0.2)	0.000±0.000 (0.0)	0.000±0.000 (0.0)
	M-II	0.002±0.001 (0.3)	0.006±0.001 (0.4)	0.005±0.002 (0.8)	0.001±0.000 (0.7)	0.000±0.001 (0.0)
	その他	0.029±0.008 (4.0)	0.022±0.001 (1.2)	0.012±0.001 (1.8)	0.005±0.001 (3.2)	0.003±0.002 (21.1)
胎盤*	総放射能	0.104±0.027	0.359±0.102	0.220±0.083	0.080±0.013	0.029±0.004
羊水	総放射能	<LOQ	<LOQ	0.003±0.002	0.015±0.002	0.049±0.008
胎児血漿	総放射能	0.003±0.001	0.039±0.025 (100.0)	0.243±0.091 (100.0)	0.320±0.049 (100.0)	0.178±0.022 (100.0)
	アジルサルタン	—	0.035±0.025 (89.7)	0.234±0.090 (96.3)	0.308±0.048 (96.3)	0.166±0.020 (93.3)
	M-I	—	0.000±0.000 (0.0)	0.000±0.001 (0.0)	0.001±0.000 (0.3)	0.001±0.001 (0.6)
	M-II	—	0.000±0.001 (0.0)	0.002±0.001 (0.8)	0.003±0.000 (0.9)	0.003±0.001 (1.7)
	その他	—	0.004±0.001 (10.3)	0.007±0.001 (2.9)	0.008±0.001 (2.5)	0.007±0.001 (4.4)
胎児*	総放射能	<LOQ	0.004±0.002	0.060±0.024	0.138±0.015	0.080±0.005

平均値±標準偏差、n=3、<LOQ：定量下限未満、—：測定せず、※ μg/g

() 内は総放射能に対する%

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(3) 乳汁への移行性

<参考データ>

[ラット]

出産後 14 日目のラットに [¹⁴C] アジルサルタン 1mg/kg を経口投与したとき、血漿及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与後 2 及び 8 時間でピークに達し、その後放射能濃度は速やかに低下した。血漿及び乳汁中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分の一部は乳汁中に移行した。

■ 乳汁への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL、アジルサルタン換算値)				
		2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	総放射能	2.123±0.320 (100.0)	1.286±0.301 (100.0)	0.727±0.232 (100.0)	0.105±0.059 (100.0)	0.011±0.005
	アジルサルタン	2.091±0.316 (98.5)	1.268±0.297 (98.6)	0.716±0.230 (98.5)	0.102±0.058 (97.1)	—
	M-I	0.001±0.001 (0.0)	0.001±0.001 (0.1)	0.001±0.001 (0.1)	0.000±0.000 (0.0)	—
	M-II	0.006±0.002 (0.3)	0.004±0.001 (0.3)	0.003±0.001 (0.4)	0.001±0.001 (1.0)	—
	その他	0.025±0.002 (1.2)	0.014±0.003 (1.0)	0.007±0.001 (1.0)	0.003±0.001 (1.9)	—
乳汁	総放射能	0.043±0.010 (100.0)	0.094±0.012 (100.0)	0.116±0.012 (100.0)	0.017±0.008 (100.0)	0.005±0.004
	アジルサルタン	0.039±0.009 (90.7)	0.091±0.012 (96.8)	0.112±0.012 (96.6)	0.015±0.008 (88.2)	—
	M-I	0.000±0.001 (0.0)	0.000±0.000 (0.0)	0.000±0.000 (0.0)	0.000±0.000 (0.0)	—
	M-II	0.000±0.000 (0.0)	0.000±0.001 (0.0)	0.001±0.000 (0.9)	0.000±0.000 (0.0)	—
	その他	0.004±0.001 (9.3)	0.002±0.001 (3.2)	0.003±0.001 (2.5)	0.001±0.001 (11.8)	—

平均値±標準偏差、n=3、—：測定せず、()内は総放射能に対する%

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(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

<参考データ>

[ラット]

ラットに $[^{14}\text{C}]$ アジルサルタン 1mg/kg を経口投与したとき、放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織においてその濃度は血漿中と同様に投与後 2 時間で C_{max} に達した。投与後 2 時間における放射能の血漿中濃度はいずれの組織よりも高く、 $0.967 \mu\text{g/mL}$ であった。血漿を除く投与後 2 時間における放射能の組織内濃度は、腸壁において最も高く、次いで血液、肝臓、胃壁、腎臓、肺、下垂体、動脈壁、心臓、静脈壁、副腎、顎下腺、甲状腺、骨髄、膵臓、精巣、脾臓、ハーダー腺、皮膚、胸腺、骨格筋、白色脂肪、眼球、脊髄、脳の順であった。

■各組織への移行性

組 織	放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 、アジルサルタン換算値)					
	30分	2時間	8時間	24時間	72時間	168時間
血液※	0.196±0.058	0.607±0.243	0.273±0.034	0.053±0.010	0.002±0.001	0.000±0.000
血漿※	0.300±0.083	0.967±0.384	0.439±0.063	0.086±0.016	0.002±0.001	0.000±0.001
脳	0.003±0.001	0.008±0.004	0.004±0.000	0.001±0.000	<LOQ	<LOQ
脊 髄	0.003±0.001	0.011±0.004	0.008±0.001	0.002±0.001	<LOQ	<LOQ
下 垂 体	0.055±0.012	0.182±0.073	0.087±0.010	0.022±0.003	<LOQ	<LOQ
眼 球	0.003±0.001	0.014±0.004	0.012±0.002	0.003±0.001	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	0.009±0.003	0.058±0.026	0.035±0.005	0.007±0.001	<LOQ	<LOQ
顎 下 腺	0.023±0.010	0.091±0.033	0.045±0.004	0.010±0.002	0.000±0.001	<LOQ
甲 状 腺	0.028±0.009	0.089±0.036	0.050±0.006	0.019±0.002	<LOQ	<LOQ
胸 腺	0.004±0.002	0.025±0.009	0.022±0.003	0.005±0.001	0.000±0.000	<LOQ
心 臓	0.027±0.008	0.133±0.050	0.065±0.008	0.012±0.002	0.000±0.000	<LOQ
肺	0.046±0.026	0.183±0.065	0.115±0.011	0.032±0.004	0.003±0.001	0.000±0.000
肝 臓	0.088±0.028	0.593±0.277	0.698±0.190	0.138±0.030	0.005±0.001	0.000±0.001
脾 臓	0.021±0.006	0.061±0.021	0.031±0.005	0.009±0.001	0.001±0.000	<LOQ
膵 臓	0.024±0.006	0.079±0.031	0.038±0.004	0.009±0.002	0.000±0.001	<LOQ
副 腎	0.041±0.011	0.118±0.047	0.066±0.008	0.020±0.002	<LOQ	<LOQ
腎 臓	0.091±0.019	0.274±0.091	0.139±0.023	0.046±0.006	0.015±0.005	0.003±0.001
精 巣	0.006±0.002	0.077±0.028	0.053±0.002	0.010±0.002	0.000±0.000	<LOQ
骨 格 筋	0.003±0.001	0.018±0.003	0.027±0.007	0.006±0.001	0.000±0.000	<LOQ
皮 膚	0.005±0.001	0.048±0.019	0.085±0.015	0.025±0.005	0.001±0.000	<LOQ
白色脂肪	0.002±0.002	0.015±0.005	0.030±0.012	0.007±0.005	<LOQ	<LOQ
骨 髄	0.027±0.008	0.084±0.027	0.043±0.012	0.009±0.001	<LOQ	<LOQ
動 脈 壁	0.031±0.014	0.160±0.115	0.114±0.027	0.017±0.019	<LOQ	<LOQ
静 脈 壁	0.036±0.015	0.131±0.050	0.107±0.047	0.013±0.013	<LOQ	<LOQ
胃 壁	0.538±0.086	0.358±0.095	0.117±0.026	0.025±0.001	0.001±0.000	<LOQ
腸 壁	0.607±0.085	0.802±0.206	0.316±0.145	0.030±0.009	0.001±0.001	<LOQ

平均値±標準偏差、n=3、<LOQ：定量下限未満、※ $\mu\text{g/mL}$

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(6) 血漿蛋白結合率¹⁷⁾

<参考データ>

[*in vitro*]

[¹⁴C] アジルサルタン 0.3、3、30 μ g/mL を添加したときのたん白結合率は以下のとおりであった。

動物		血漿中濃度 (μ g/mL)	たん白結合率 (%)		
			0.3	3	30
血漿	マウス		99.8	99.8	99.8
	ラット		99.9	99.9	99.8
	イヌ		98.9	98.9	98.9
	ヒト		99.5	99.5	99.5
4%ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液			99.6	99.6	99.6
0.05% α_1 -酸性糖たん白質 (AGP) 溶液			73.4	54.9	32.4
0.05% AGP/4% HSA混合溶液			99.6	99.6	99.5

超遠心法、3回測定の平均値

6. 代謝

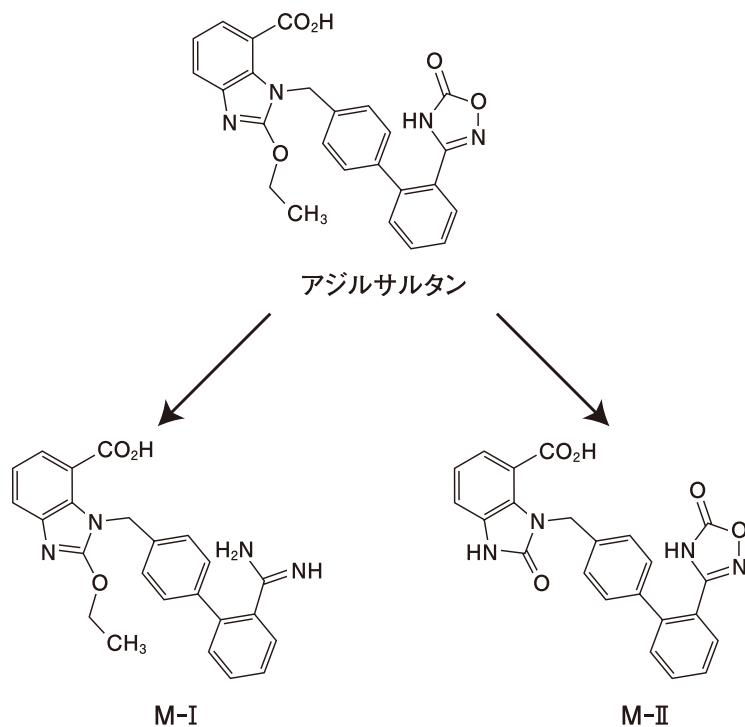
(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考データ>

[*in vitro*]

アジルサルタンは脱炭酸により M-I に、*O*-脱エチル化により M-II に代謝された。

■ 推定代謝経路



(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

<参考データ>

[*in vitro*] ¹⁸⁾

[¹⁴C] アジルサルタン 10 μmol/L をヒト CYP 分子種発現マイクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) と反応させた結果、アジルサルタンは主に CYP2C9 により M-II へと代謝された。他の CYP 分子種マイクロソームではほとんど代謝されなかった。M-I はいずれの CYP 分子種マイクロソームでもほとんど生成しなかった。また、個体別ヒト肝マイクロソームを用いて 10 μmol/L の [¹⁴C] アジルサルタンを代謝させ、アジルサルタンの代謝速度と CYP 各分子種の標準基質に対する代謝速度の相関を調べた結果、アジルサルタンの消失速度定数及び M-II の生成速度はジクロフェナク 4'-水酸化活性 (CYP2C9 活性) と最も強く相関を示した。M-I の生成速度はいずれの CYP 分子種特異性活性とも相関が弱かった。以上の結果から、アジルサルタンから M-II の代謝には主に CYP2C9 が関与することが示唆された。また、アジルサルタンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害せず、CYP3A を誘導しなかった。

(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

<参考データ>

[*in vitro*] ¹²⁾

代謝物 M-I 及び M-II の AT₁ 受容体結合阻害作用はいずれも未変化体の約 1/1000 であった。

7. 排泄

◇排泄部位及び経路

[外国人データ]

健康成人男子 8 例を対象に [¹⁴C] アジルサルタン 40mg を単回経口投与したとき、[¹⁴C] アジルサルタン由来放射能は、主に糞便中に排泄された。投与 312 時間後までの平均累積放射能の回収率は、尿+糞便中 81.9% (糞便中 52.6%、尿中 29.3%) であった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

◇排泄率

1) 健康成人 ⁵⁾

健康成人 24 例を対象にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、投与 168 時間までの累積尿中排泄率は以下のとおりであった。

■投与 168 時間後までの累積尿中排泄率

測定物質	投与量	
	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)	
	20mg	40mg
未変化体	15.10±3.07	14.55±2.04
代謝物M-I	0.05±0.05	0.14±0.08
代謝物M-II	19.73±2.24	20.10±1.99
合計	34.89±2.26	34.79±1.89

平均値±標準偏差、n=12

2) 腎障害を伴う患者¹⁹⁾

腎障害の程度が異なる高血圧症患者 22 例を対象にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、重度腎機能障害者では未変化体及び代謝物 M-II の尿中排泄率が低下する傾向が見られた。

■投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

測定物質	腎障害の程度 投与日	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)		
		正常～軽度 (n=8)	中等度 (n=10)	重度 (n=4)
未変化体	1日目	9.05 ± 3.15	5.87 ± 4.17	1.28 ± 0.94
	7日目	11.63 ± 3.42 ^{a)}	8.27 ± 4.88 ^{b)}	1.19 ± 0.45
代謝物 M-I	1日目	0.03 ± 0.04	0.06 ± 0.09 ^{c)}	0.00 ± 0.01
	7日目	0.06 ± 0.05 ^{a)}	0.08 ± 0.06 ^{b)}	0.01 ± 0.03
代謝物 M-II	1日目	11.11 ± 2.59	7.90 ± 3.61	3.10 ± 2.11
	7日目	22.32 ± 4.04 ^{a)}	22.89 ± 6.88 ^{b)}	14.86 ± 5.39
合計	1日目	20.19 ± 4.70	13.82 ± 7.11	4.39 ± 3.00
	7日目	34.01 ± 7.12 ^{a)}	31.24 ± 5.88 ^{b)}	16.06 ± 5.82

平均値±標準偏差、a)n=7、b)n=8、c)n=9

[腎障害の程度]

正常～軽度：eGFR 60mL/min/1.73m² 以上

中等度：eGFR 30 以上 60mL/min/1.73m² 未満

重度：eGFR 15 以上 30mL/min/1.73m² 未満

$$\text{男性：eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

$$\text{女性：eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$$

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

[外国人データ]

透析治療中の末期腎機能障害者 6 例を対象にアジルサルタン メドキシソミル※として 40mg を単回投与したとき、ダイアライザーからアジルサルタン及び代謝物 M-II はほとんど検出されず、動脈及び静脈の血漿サンプルにおけるアジルサルタン及び代謝物 M-II の平均濃度は同程度であった。これらより、血液透析によりアジルサルタン及び代謝物 M-II は除去されないと考えられた。

※アジルサルタンのプロドラッグ体 (国内未承認)

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

10. 特定の背景を有する患者

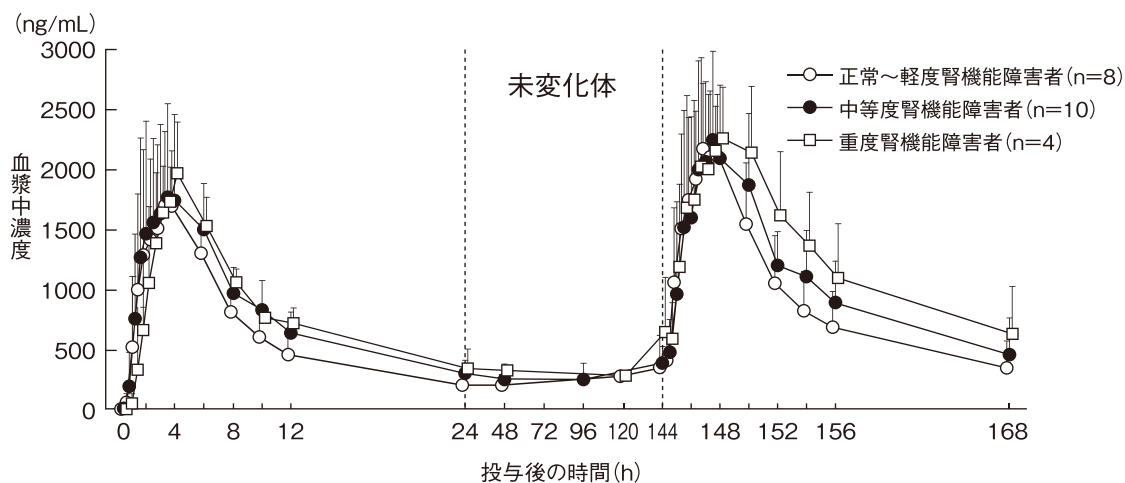
(1) 腎障害を伴う患者での検討

1) 薬物動態試験¹⁹⁾

成人の腎障害の程度が異なる高血圧症患者 22 例を対象にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、正常～軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害

者の C_{max} 、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7% 増加し、重度腎機能障害者の C_{max} 、AUC はそれぞれ 8.9%、39.3% 増加した。

■血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	腎障害の程度	投与日	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf}^{*} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	正常～軽度	1日目	8	1,983.0 ± 575.6	3.3 ± 1.3	18,054.2 ± 5,567.3	8.6 ± 1.8
		7日目	7	2,366.1 ± 372.6	3.0 ± 1.0	21,732.9 ± 7,536.9	10.8 ± 3.1
	中等度	1日目	10	2,285.9 ± 611.6	3.8 ± 1.7	23,011.8 ± 4,683.9	9.6 ± 2.7
		7日目	8	2,774.8 ± 439.9	3.4 ± 1.8	25,353.6 ± 5,756.6	11.3 ± 5.8
	重度	1日目	4	1,965.8 ± 428.9	4.0 ± 0.0	25,407.7 ± 5,516.1	10.7 ± 3.8
		7日目	4	2,576.3 ± 346.0	3.7 ± 1.7	30,278.0 ± 9,637.6	11.9 ± 5.6
代謝物 M-I	正常～軽度	1日目	8	419.4 ± 360.7	3.2 ± 1.4	2,488.4 ± 2,671.7	7.6 ± 3.2
		7日目	7	233.3 ± 194.3	2.6 ± 0.5	1,372.1 ± 884.8	12.7 ± 9.4
	中等度	1日目	10	297.2 ± 243.3	4.5 ± 2.1	2,166.4 ± 2,152.2	11.1 ± 9.1
		7日目	8	467.9 ± 710.2	4.7 ± 3.7	2,238.5 ± 3,505.8	9.4 ± 7.5
	重度	1日目	4	163.8 ± 107.1	4.8 ± 3.5	1,311.9 ± 882.3	7.1 ± 1.9
		7日目	4	230.0 ± 197.3	4.5 ± 5.0	1,455.4 ± 922.0 ^{a)}	9.9 ± 0.5 ^{a)}
代謝物 M-II	正常～軽度	1日目	8	457.3 ± 114.0	6.5 ± 1.8	15,288.2 ± 8,526.3	21.6 ± 9.8
		7日目	7	855.4 ± 333.3	4.8 ± 1.2	15,140.1 ± 7,433.4	30.4 ± 27.4
	中等度	1日目	10	497.7 ± 128.3	10.0 ± 5.6	118,179.4 ± 243,222.6 ^{b)}	202.4 ± 443.8 ^{b)}
		7日目	8	1,287.1 ± 600.0	8.3 ± 6.9	24,640.6 ± 13,147.9 ^{c)}	26.3 ± 11.0 ^{c)}
	重度	1日目	4	607.0 ± 169.4	15.6 ± 9.8	310,018.4 ± 373,919.8 ^{d)}	274.1 ± 318.8 ^{d)}
		7日目	4	2,525.3 ± 348.4	7.5 ± 1.9	53,440.8 ± 7,250.3	332.5 ± 479.9

平均値±標準偏差、a) n=3、b) n=6、c) n=7、d) n=2、※7日目は AUC_{0-tau}

注) 3例が投与中止された(有害事象2例、有効性の欠如1例)。

[腎障害の程度]

正常～軽度 : eGFR 60mL/min/1.73m² 以上

中等度 : eGFR 30 以上 60mL/min/1.73m² 未満

重 度 : eGFR 15 以上 30mL/min/1.73m² 未満

男性 : eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性 : eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

2) 一般臨床試験²⁰⁾

成人の腎障害を伴う高血圧症患者 41 例を対象にアジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg を任意漸増法で 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 10 週間投与した。トラフ時血漿中薬物濃度は中等度腎機能障害者と比べて重度腎機能障害者で 35.1～61.3%、重篤な腎機能障害者で 51.0～91.9%増加した。

[腎障害の程度]

中等度：eGFR 30 以上 60mL/min/1.73m² 未満

重 度：eGFR 15 以上 30mL/min/1.73m² 未満

重 篤：eGFR 15mL/min/1.73m² 未満

男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

(2) 肝機能障害者での検討²¹⁾

[外国人データ]

成人の軽度～中等度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア^{※1} が 5～6 の軽度肝機能障害者 8 例、7～9 の中等度肝機能障害者 8 例、計 16 例) 及び健康成人 (16 例) を対象にアジルサルタン メドキシソミル^{※2} として 40mg を単回投与 (投与 1 日目)、2 日間休薬後、反復投与 (投与 4～8 日目) を行った。

反復投与した時、健康成人と比べて軽度肝機能障害者の C_{max} は 7.7%減少、AUC は 27.9%増加、中等度肝機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 17.9%、64.4%増加した。

※1 ビリルビン、アルブミン、PT 又は INR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

※2 アジルサルタンのプロドラッグ体 (国内未承認)

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	肝障害の程度	投与	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [*] (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
アジルサルタン	軽度	単回	3, 151.3 ± 955.8	2.3 ± 1.1	30, 513.3 ± 12, 561.7	13.3 ± 3.1
		反復	2, 705.0 ± 792.4	3.0 ± 0.9	25, 848.6 ± 8, 868.8	—
	健康成人	単回	2, 731.3 ± 387.2	2.3 ± 0.7	20, 947.2 ± 4, 285.2	11.0 ± 1.4
		反復	2, 860.0 ± 460.3	1.9 ± 0.6	19, 827.2 ± 5, 078.1	—
	中等度	単回	2, 582.5 ± 901.5	2.0 ± 0.7	31, 203.7 ± 17, 419.4	14.2 ± 4.2
		反復	2, 868.8 ± 1, 141.0	2.7 ± 0.8	31, 563.3 ± 18, 007.3	—
	健康成人	単回	2, 871.3 ± 1, 098.4	2.1 ± 0.6	21, 477.7 ± 7, 948.7	11.3 ± 3.3
		反復	2, 611.3 ± 761.2	2.4 ± 0.8	19, 542.0 ± 5, 596.6	—
代謝物 M-II	軽度	単回	446.4 ± 138.9	6.0 ± 2.6	14, 649.1 ± 4, 639.9	17.5 ± 5.8
		反復	681.5 ± 226.8	5.9 ± 2.7	12, 549.7 ± 4, 102.9	—
	健康成人	単回	472.9 ± 162.3	5.3 ± 2.1	10, 217.3 ± 2, 668.0	14.9 ± 2.2
		反復	607.5 ± 147.1	4.1 ± 0.8	9, 747.9 ± 2, 997.6	—
	中等度	単回	366.4 ± 221.7	7.0 ± 3.0	11, 716.0 ± 5, 155.3	18.1 ± 4.9
		反復	642.0 ± 226.9	5.1 ± 2.0	12, 059.5 ± 4, 335.1	—
	健康成人	単回	429.4 ± 207.4	4.6 ± 1.2	10, 247.1 ± 5, 080.4	15.2 ± 2.2
		反復	562.5 ± 195.6	4.6 ± 1.6	9, 089.1 ± 2, 955.8	—

代謝物 M-I の血中濃度は定量限界未満の被験者が多く、薬物動態学的パラメータを算出できなかった。

平均値 ± 標準偏差、n=8、※反復投与は AUC_{0-tau}

投与方法：アジルサルタン メドキシミル 40mg を 1 日 1 回絶食下で投与した。

	単回投与	休薬期間		反復投与 (5日間)				
投与日	1	2	3	4	5	6	7	8
薬剤投与	○	×	×	○	○	○	○	○

↑
血漿中濃度測定

↑
血漿中濃度測定

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする。

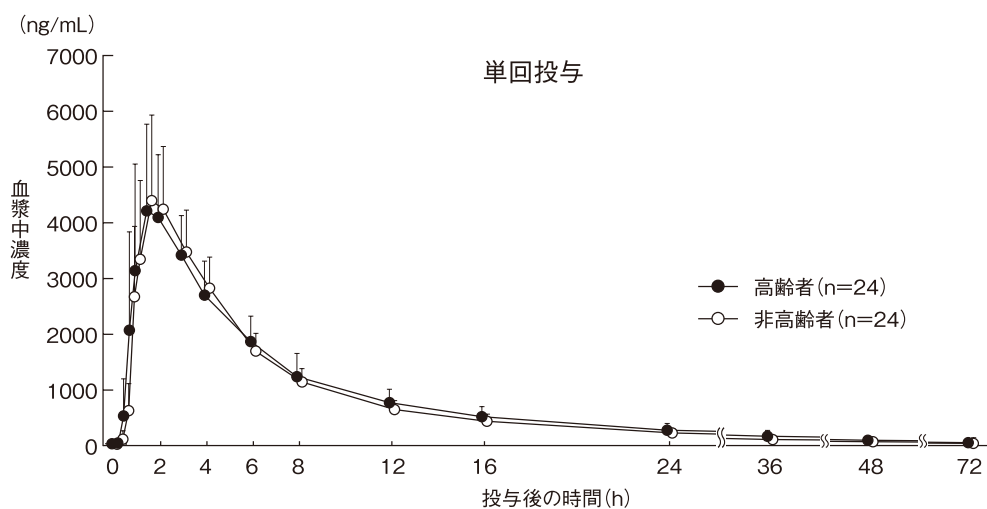
(3) 高齢者での検討²²⁾

[外国人データ]

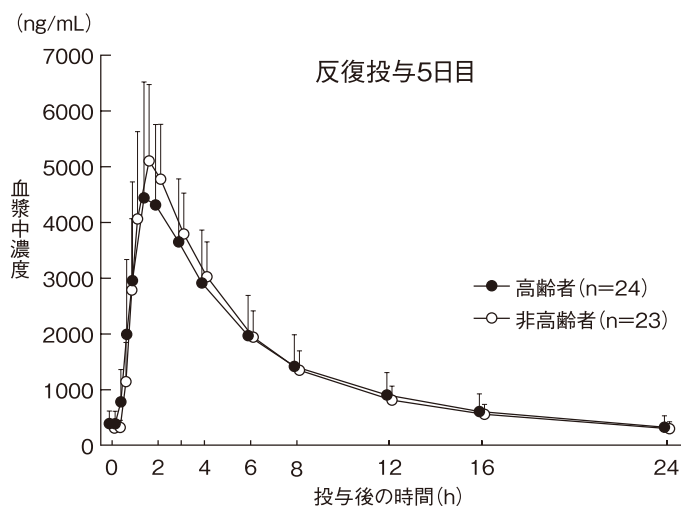
健康な高齢者（65 歳以上 85 歳以下、24 例）及び非高齢者（18 歳以上 45 歳以下、24 例）を対象にアジルサルタン 40mg を単回投与（投与 1 日目）し、2 日間休薬後、反復投与（投与 4～8 日目）を行った。未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物 M-I 及び M-II の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

反復投与 5 日目における高齢者の未変化体の C_{max} 、AUC は、非高齢者と比べてそれぞれ 15.6%、9.0%減少した。

■血漿中濃度の推移（未変化体）



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	年齢	投与	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [※] (ng・h/mL)
未変化体	高齢者	単回	24	4,531.7±1,285.4	1.7±0.6	33,351.8±9,930.0 ^{a)}
		反復	24	4,888.7±1,751.0	1.8±0.6	32,060.4±11,608.4
	非高齢者	単回	24	4,580.0±1,307.7	1.7±0.4	30,447.1±6,960.8
		反復	23	5,267.4±1,240.7	1.6±0.2	32,674.9±7,155.3
代謝物 M-I	高齢者	単回	21	17.4±29.2	3.0±2.3	—
		反復	20	12.0±12.1	2.5±1.3	41.7±39.7
	非高齢者	単回	20	9.5±9.4	2.5±1.7	54.3±21.5 ^{b)}
		反復	20	6.6±6.5	2.8±2.6	23.0±25.4
代謝物 M-II	高齢者	単回	24	616.8±189.4	5.3±1.5	17,737.3±6,717.2
		反復	24	1,093.8±423.0	4.1±1.7	17,990.8±8,142.0
	非高齢者	単回	24	721.3±293.5	4.7±1.3	14,771.1±4,216.2
		反復	23	1,173.8±397.9	4.2±1.4	17,673.3±5,918.2

平均値±標準偏差、a) n=23、b) n=4、※反復投与は AUC₀₋₂₄

注) 1例は治験を中止したため、反復投与5日目の薬物動態解析から除外した。

投与方法：アジルサルタン 40mg を1日1回朝食前に投与した。

	単回投与	休薬期間		反復投与 (5日間)				
投与日	1	2	3	4	5	6	7	8
薬剤投与	○	×	×	○	○	○	○	○

↑
血漿中濃度測定

↑
血漿中濃度測定

注意：本剤の用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

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

<解説>

2.1 一般的注意事項である。本剤の成分に対して過敏症状を呈した患者においては、本剤の投与により再び過敏症状を呈するおそれがあるので、投与しないこと。

2.2 本項はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）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女性への投与は禁忌である。「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照。

また、2014年に「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として、ARB及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の妊婦・胎児への影響についてあらためて注意喚起がなされている²³⁾。

【参考】

高血圧治療ガイドライン2019（JSH 2019）²⁴⁾においては、妊娠20週未満の高血圧では第一選択薬としてメチルドパ、ラベタロールが推奨されており、20週以降ではニフェジピンも使用可能とされている。詳細はガイドライン等を確認すること。

妊娠中期及び末期にARBに曝露された患者に羊水過少症や胎児・新生児の死亡、腎不全及び羊水過少症によると推測される四肢、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、妊娠初期においてACE阻害剤又はARBが使用された場合に、胎児の奇形発生リスクが上昇したとの報告²⁵⁾がある。したがって、妊娠の時期を問わず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

本剤の使用に際しては、特に下記の点を厳守すること。

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

妊娠中のACE阻害剤及びARB使用による胎児への影響

ACE阻害剤は子宮の血流量を低下させ、胎盤をとおして直接胎児に影響を与える。胎児の低血圧は、腎血流量を低下させ、結果的に糸球体ろ過量（GFR）が低下する。通常であればアンジオテンシンⅡ（AⅡ）による輸出細動脈の収縮によりGFRは維持されるが、ACE阻害剤はレニン-アンジオテンシン（RA）系を抑制するため、GFRは低下し、腎不全に至る。羊水は主に胎児の尿などからなるため、胎児の尿量減少は羊水過少症を招き、四肢拘縮、頭蓋顔面の変形（ポッター顔貌）、肺の低形成、子宮内発育遅延等を引き起こす。ARBもACE阻害剤と同様にRA系を抑制することから、同様の作用をもたらすと考えられている²⁶⁾。

妊娠可能な年齢の女性に本剤を投与する際は、ARBの妊娠中の薬物曝露によるリスクについて説明し、本剤投与中に妊娠している可能性が疑われた場合は、直ちに受診をするよう、十分に指導を行うこと。

2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者は禁忌となる。

ALTITUDE 試験*の中間解析結果において、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者に対し、ACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療にアリスキレンを上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、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ている²⁷⁾。このような患者へは、RA系抑制剤以外の適切な降圧治療を検討すること。

ただし、他の降圧治療を行ってもなおお血圧のコントロールが著しく不良な糖尿病患者では、本剤投与追加の可否を慎重に検討したうえで判断すること。

* ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) 試験の概要

対象：心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者

目的：アリスキレンをACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療へ上乗せ投与した際の心血管及び腎イベント発症のリスク低下を検討する

デザイン：約4年間の無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験（36ヵ国から8,600例以上の患者が登録され、日本からも37施設で206例がこの試験に登録されていた。）

※試験は中間解析結果に基づき中止されている。

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

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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

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

<解説>

8.1 降圧剤に共通の注意事項である。高所作業、自動車の運転等の危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.2 手術時には、失血や麻酔剤の使用などによる血圧低下に対してRA系が代償性に賦活する等して血圧が維持されるが、術前にRA系を抑制する薬剤を投与するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。

ARBを服用中の手術対象患者を、手術当日の麻酔前にARBを投与する群（19例）と投与しない群（18例）に無作為に割り付け、麻酔導入後の血圧を観察したところ、投与群の方が非投与群に比べて、低血圧の発現頻度が高く（19/19 vs 12/18 : $p < 0.01$ ）かつ持続時間が長く（ 8 ± 7 分 vs 3 ± 4 分 : $p < 0.01$ ）、また血管収縮剤投与の必要性が高かったとの報告がある²⁸⁾。アジルサルタンも同様に血圧維持が困難になるおそれがあるため、少なくとも手術前24時間は本剤を投与しないことが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

<解説>

9.1.1 本項はARB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、腎への血流量が低下しているため、輸入細動脈壁の傍糸球体細胞からのレニン分泌が亢進し、産生されたAⅡが輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過圧を維持している。このような患者に、RA系を抑制する薬剤を投与すると輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧の低下に伴いGFRが低下することにより、病態が悪化するおそれがある²⁹⁾。したがって、このような患者には、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。

9.1.2 本項はARB共通の注意事項である。

ARBを投与すると副腎からのアルドステロンの分泌が抑制され、尿中へのカリウム排泄が低下することから、血中のカリウムを増加させる方向に働く³⁰⁾。したがって、高カリウム血症の患者では、病態をさらに悪化させるおそれがあるため、このような患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

また、腎機能障害やコントロール不良の糖尿病は、高カリウム血症発現の危険因子とされている。腎機能障害のある患者ではGFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下している。また、コントロール不良の糖尿病のある患者では血中のインスリン欠乏により細胞内へのカリウムの移行が抑制される³⁰⁾。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、高カリウム血症の発現に注意すること。

9.1.3 脳には全身の血圧が変化しても脳血流を一定に保とうとする機構、すなわち脳血流自動調節能 (autoregulation) が存在する。脳血流を一定に保持可能な血圧の範囲 (自動調節域) は、正常者では平均血圧で約60~150mmHgであるとされている。この自動調節域を超えて血圧が上昇すれば脳血流は直線的に増加し、逆に血圧が低下すれば脳血流は直線的に低下する。未治療の高血圧者では正常血圧者に比し、自動調節下限域が高い血圧へ偏位していることが知られており、血圧の低下に対して正常血圧者よりも高い血圧値で脳血流の低下をきたしやすいとされている。さらに、脳血管障害を合併した場合には、この自動調節下限域が高い血圧へ偏位するだけでなく、脳血流の全般的な低下も伴っており、血圧の低下により容易に脳血流が低下することになる³¹⁾。

よって、脳血管障害のある患者においては、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。めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪等を訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性²⁴⁾があるので、本剤投与中は患者の状態をよく観察すること。

- 9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者においては、循環血漿量の減少によりレニン活性が亢進している場合があるため、RA系を抑制する薬剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- 9.1.5 添付文書「2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に準じて設定した一般的な注意事項である。

(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 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満) のある患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うなど慎重に投与すること。腎機能を悪化させるおそれがある。血中濃度の上昇が認められた。[16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

<解説>

- 9.2.1 重篤な腎機能障害患者においては、過度の降圧や急激な降圧は、腎血流量の減少により腎機能を悪化させるおそれがあり、慎重に降圧治療を開始する等の注意が必要である³²⁾。ARBには腎保護作用があるとされているが、腎機能障害のある患者にこれらRA系を抑制する薬剤を投与すると、腎機能が悪化することがあると報告されている^{33,34)}。何らかの原因で腎灌流圧が低下すると、糸球体輸入細動脈が拡張して糸球体血流量とGFRが維持される。さらに腎灌流圧が低下すると輸出細動脈が収縮して糸球体へ必要な糸球体内圧を保とうと働く。この輸出細動脈収縮の大部分はAⅡの作用によることから、腎灌流圧の低下を来す病態ではGFRはAⅡに大きく依存することになる。このような状況でAⅡの作用がARBによって阻害されるとGFRは急激に低下することが予想される。臨床的には、両側の腎動脈狭窄、片腎患者における健側腎の腎動脈狭窄が代表的であるが、強い腎硬化症のため葉間動脈等腎臓内の中～細動脈に広範な狭窄がみられるときにも同様の現象がみられる。

注意：重篤な腎機能障害患者に対しては、成人では本剤20mgより低用量からの投与開始を検討すること。また、投与中は腎機能や電解質等に注意し、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。

腎機能障害患者における薬物動態に関しては、「VII. 10. 特定の背景を有する患者」(1)1)の項参照。

- 9.2.2 血液透析中の患者においては、循環血漿量の減少によりレニン活性が亢進している場合があるため、RA系を抑制する薬剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

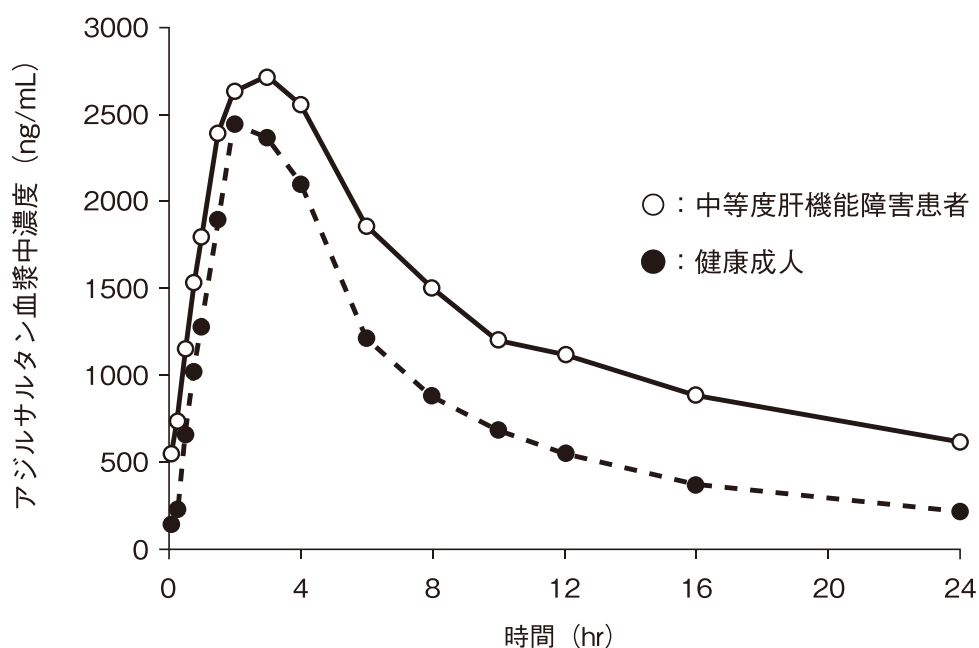
中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：7～9）で血中濃度の上昇が報告されている。臨床試験では、高度な肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：10 以上）は除外されていた。[16.6.2 参照]

<解説>

外国臨床試験において、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：7～9）8 例を対象に、アジルサルタン メドキシミル*として 40mg を 1 日 1 回 5 日間経口反復投与したときの薬物動態を健康成人 8 例と比較したところ、アジルサルタンの AUC が約 64%、 C_{max} が約 18% 高い結果となった。「VII. 10. 特定の背景を有する患者」(2)の項参照。

*アジルサルタンのプロドラッグ体（国内未承認）

■ 中等度肝機能障害患者及び健康成人におけるアジルサルタンの血漿中濃度推移



(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

【参考】 Child-Pugh 分類

ポイント	ビリルビン (mg/dL)	アルブミン (g/dL)	PT (sec延長) [又はINR]	肝性脳症の程度	腹水の程度
1	<2.0	>3.5	<4 [又はINR<1.7]	なし (grade0)	なし
2	2.0-3.0	2.8-3.5	4-6 [又はINR1.7-2.3]	1-2	軽度
3	>3.0	<2.8	>6 [又はINR>2.3]	3-4	中等度

PT：プロトロンビン時間、INR：国際標準化比

Child-Pugh スコアは、上記表の各カテゴリーの合計ポイント

軽度 (Child-Pugh 分類 A)：Child-Pugh スコアの合計が 5 又は 6

中等度 (Child-Pugh 分類 B)：Child-Pugh スコアの合計が 7～9

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{35), 36)}。

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

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

<解説>

レニン-アンジオテンシン系阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する投与は禁忌であり、添付文書の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項において注意喚起している。しかしながら、国内において、妊娠が把握されずレニン-アンジオテンシン系阻害剤の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に報告されている。

このような状況を踏まえ、レニン-アンジオテンシン系阻害剤共通で「9.4 生殖能を有する者」の項を設定し、妊娠する可能性のある女性に対する注意事項を記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。
[2.2、9.4.1 参照]

<解説>

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」2.2 及び「Ⅷ.6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上以上の群で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。

<解説>

ラットの周産期及び授乳期間投与試験において、本剤 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日をラットに強制経口投与したところ、0.3mg/kg/日以上で出生時に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。腎盂拡張（水腎症）は他の ARB や ACE 阻害剤でも認められていることから、ラットの周産期及び授乳期における AⅡ の作用の抑制に起因しているものと考えられる。

授乳中の女性に本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は小児に係る用法及び用量の適応がなく、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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>

高齢者への降圧剤療法における一般的な注意事項である。

高齢者では一般に生理機能の低下がみられ、副作用が発現し易くなる可能性が考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

高齢者高血圧の血行動態の特徴は、動脈硬化と血管の弾性低下、圧受容器反射能の低下、左室壁肥大と拡張能低下、体液量調節障害等が挙げられる。これらの結果、脳循環、冠循環、腎血流等の主要臓器血流量や予備能が低下し、さらに標的臓器の血流自動調節能（autoregulation）は障害され、血圧下限値が高血圧側に偏位する。そのため、短時間かつ急激に降圧した場合、これら臓器の血流障害をもたらす可能性がある²⁴⁾。

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>

ARB は、糖尿病を合併症に持つ患者におけるアリスキレンフマル酸塩との併用は禁忌である。詳細は、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.3 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 スピロラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2 参照]	本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。本剤の投与を低用量から開始するなど、注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
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。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	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。	
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

<解説>

カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

RA系を抑制する薬剤はアルドステロンの分泌を抑制し、腎からのカリウム排泄を低下させることから、血中にカリウムを貯留させることがある。このため、アルドステロン拮抗作用を有するカリウム保持性利尿剤（スピロラクトン、トリアムテレン、エプレレノン等）あるいはカリウム補給剤がさらに加わることによって、血中のカリウム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、GFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下しているため、より影響が出やすいと考えられる³⁰⁾。

利尿降圧剤

利尿剤投与中は、体液量の減少等によりレニン活性が亢進していることが多く、本剤を初めて投与する場合、RA系を抑制することにより急激に血圧が低下するおそれがあるため、このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること³⁷⁾。

アリスキレンフマル酸塩

ALTITUDE 試験の中間解析結果において、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者に対し、ACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療にアリスキレンを上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、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ている²⁷⁾。

本剤とアリスキレンフマル酸塩の併用によりRA系阻害作用が増強される可能性があるため、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。

詳細については、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.3及び「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

RA系薬剤の併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討した臨床試験(33試験)のメタアナリシス*において、併用療法では単剤療法と比べて腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まることが示唆されている³⁸⁾。

*メタアナリシスの概要

対象及び目的：RA系薬剤の併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討するために、1990年から2012年におけるPubMed、Embase及びthe Cochrane central register of controlled trialsのデータベースに格納された高血圧、心不全患者等を対象とした無作為化比較試験から、1年以上の有効性又は4週間以上の安全性が確認できる症例数50例以上の試験を抽出し、合計33試験†に対して有害事象発現頻度等についてメタアナリシスを行った。なお、サブ解析として心不全の有無別解析を行った。

† 当該33試験の併用投与のデザイン及び試験数：ACE阻害剤+ARB(22試験)、ACE阻害剤+アリスキレン(3試験)、ARB+アリスキレン(7試験)、ACE阻害剤又はARB+アリスキレン(1試験)

リチウム

リチウムは主に躁うつ病の治療に用いられているが、その有効量と中毒量が近接しておりさまざまな要因で中毒を引き起こすことが知られている。リチウムはそのほとんどが腎臓から排泄され、糸球体でろ過されたリチウムの多くは近位尿細管で再吸収される。この再吸収はナトリウムと競合する。ARBは腎尿細管でナトリウムの排泄を促進することから、代償的にリチウムの再吸収が促進され、血中リチウム濃度が上昇すると考えられている³⁹⁾。リチウム製剤と本剤との併用中は、血中リチウム濃度に注意し、振戦等の中枢神経症状や悪心・嘔吐等の消化器症状がみられた場合には、リチウム中毒の発現を疑い、適切な処置を行うこと。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)は、プロスタグランジンの合成を阻害することで水・ナトリウムの貯留と血管拡張作用の抑制を来し、血圧を上昇させる可能性があると考えられている。ARBとインドメタシンを併用した場合に、降圧作用が減弱したとの報告がある⁴⁰⁾。

腎機能障害により腎血流量が低下している病態では、その代償としてAII及びプロスタグランジンの活性が増加しているが、そこにRA系を抑制するARBやプロスタグランジンの合成を抑制するNSAIDsを使用すると、急激にGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがある。

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、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

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

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.6 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。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

<解説>

- 11.1.1 アジルサルタン製剤の国内臨床試験で重篤な血管浮腫の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含む血管浮腫の副作用報告がある。血管浮腫は、発作性に皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する浮腫であり、顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。口腔粘膜、舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、ときに気道狭窄および閉塞を来し、致命的となることもある。本剤投与中は、口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嘔声、構音障害等の初期症状に注意し、顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止すること。また、必要に応じて気道を確保する等の適切な処置を行うこと⁴⁾。
- 11.1.2 アジルサルタン製剤の国内臨床試験で重篤なショック、失神、意識消失の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含むショック、血圧低下に伴う失神、意識消失の副作用報告がある。したがって、本剤投与中は観察を十分に行い、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。
- 特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では、レニン活性が亢進しているため、RA系を抑制する薬剤が奏効し血圧が急激に低下することがあるので、このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- 詳細は、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」9.1.4の項及び「VIII.6.(2)腎機能障害患者」9.2.2及び「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照。
- 11.1.3 アジルサルタン製剤の成人を対象とした国内臨床試験で重篤な急性腎障害の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含む急性腎障害の副作用報告がある。
- 急性腎障害は、腎機能の急激な低下であり、一般に血清クレアチニンの上昇によってあらわれ、乏尿、食欲不振、嘔吐、下痢、倦怠感、発熱、浮腫等がみられる。全身の血圧低下、高度な腎動脈狭窄、細胞外液量減少（脱水）や慢性心不全等の腎血流量が低下している病態では、一般にレニン分泌やAII産生が亢進し、AIIが輸出細動脈を収縮させることにより、腎血流量の低下にもかかわらず、糸球体内圧及びGFRを保持させている。このような状況下でRA系を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張傾向となり、

GFR が急激に低下する可能性がある³⁴⁾。したがって本剤投与中は、血清クレアチニン値等の観察を十分に行い、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.4 アジルサルタン製剤の国内臨床試験で重篤な高カリウム血症の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他の ARB の国内製造販売後に重篤例を含む高カリウム血症の副作用報告がある。

ARB は副腎からのアルドステロンの分泌を抑制することで血中のカリウムを増加させる方向に働くため³⁰⁾、本剤投与中は高カリウム血症の発現に注意する必要がある。重篤なものでは不整脈から心停止に至ることもある。したがって本剤投与中は血清カリウム値に注意し、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.5 アジルサルタン製剤の国内臨床試験で重篤な肝機能障害の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他の ARB の国内製造販売後に重篤例を含む肝機能障害の副作用報告がある。

肝障害の主な自覚症状は、全身症状（倦怠感、発熱、黄疸）、消化器症状（食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛）、皮膚症状（発疹、じん麻疹、痒み）である。場合によっては無症状のこともあるため医療者側の注意が必要で、定期的な肝機能検査（服用開始後 2 ヶ月間は 2~4 週に 1 回）が推奨されている⁴²⁾。

ARB に限らず、多くの薬物は肝臓で代謝されるため、肝障害を起こす可能性がある。本剤投与中は、肝障害の早期検出のため、AST、ALT、 γ -GTP の変動に注意し、肝障害が出現した場合には慎重に投与を継続すること。重症化の徴候が見られた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。なお、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化を予測する上で有用とされている⁴²⁾。

- 11.1.6 アジルサルタン製剤の国内臨床試験で重篤な横紋筋融解症の副作用報告はなかったが、アジルサルタン錠及び他の ARB の国内製造販売後に重篤な横紋筋融解症の副作用報告がある。

横紋筋融解症の発現により骨格筋からミオグロビンが流出し、場合によっては不可逆的な腎障害が生じ、永続的な血液透析が必要となる等、重篤な事象に至ることがある。横紋筋融解症の主な自覚症状は、筋痛、しびれ、腫脹、脱力、ミオグロビン尿（赤褐色尿）である。臨床検査所見においては血中 CK 上昇が最も重要であるが、急性発症の場合は CK 上昇よりミオグロビン尿が先にみられることがあるため、問診には注意が必要である。定期的に血清 CK 値を測定すること、問診により筋痛・筋力低下の有無を確認すること等が早期発見につながる⁴³⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、そう痒
循環器	めまい	
精神神経系	頭痛	
代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇	
消化器	下痢	
肝臓	ALT、AST の上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	
その他	血中 CK 上昇	咳嗽

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の副作用発現頻度はアジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームより引用した。

成人の承認時までの国内臨床試験では、930 例中の 97 例（10.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。副作用の発現状況を表に示す。

副作用の発現状況

調査症例数	930
副作用発現症例数	97
副作用発現症例率（%）	10.4
副作用発現件数	134

種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	12 (1.3)
高尿酸血症	5 (0.5)
高カリウム血症	3 (0.3)
高コレステロール血症	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)
2型糖尿病	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)
神経系障害	30 (3.2)
浮動性めまい	15 (1.6)
体位性めまい	8 (0.9)
頭痛	8 (0.9)
傾眠	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.1)
眼障害	1 (0.1)
糖尿病性網膜症	1 (0.1)
心臓障害	4 (0.4)
動悸	2 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
血管障害	3 (0.3)
低血圧	2 (0.2)
潮紅	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)
胃腸障害	6 (0.6)
下痢	3 (0.3)
腹部膨満	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)
肝胆道系障害	4 (0.4)
肝機能異常	4 (0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.6)
湿疹	2 (0.2)
扁平苔癬	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
痒疹症	1 (0.1)
慢性蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.5)
腎機能障害	4 (0.4)
頻尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)
顔面痛	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
臨床検査	36 (3.9)
血圧低下	11 (1.2)
血中尿酸増加	6 (0.6)
血中尿素増加	5 (0.5)
血中カリウム増加	4 (0.4)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)
心電図PR延長	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)

MedDRA/J version 13.1

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1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

アジルサルタン及び代謝物 M-II は、透析により除去されない。

<解説>

アジルサルタン及びその主要な代謝物である M-II は、透析により除去されないことが確認されている。

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 シートを用いる薬剤共通の注意事項である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームを参考に記載した。

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

アジルサルタンの中樞神経系、呼吸器系及び心血管系に対する有害な急性の薬理作用を各種実験動物及び細胞を用いて検討した。安全性薬理試験のうち、*in vivo* 試験はアジルサルタンのプロドラッグであるアジルサルタン メドキシソミルを経口投与して実施した。*in vitro* 試験はアジルサルタン及び代謝物 M-II を用いて実施した。その他、一般薬理試験として、中樞及び体性神経系、心血管系、自立神経系及び平滑筋、水・電解質代謝、消化器系並びにカラゲニン浮腫に対する薬理作用を各種実験動物及び細胞を用いて検討した。

その結果、アジルサルタンは安全性薬理試験において、無麻酔イヌで薬理作用に基づくと考えられる降圧作用を示し、一般薬理試験において高用量で一般症状、中樞及び体性神経系並びに心血管系に軽度な作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(3) その他の薬理試験

1) 高血圧自然発症ラット (SHR) におけるインスリン感受性増強作用

アジルサルタンは 2 週間の反復経口投与により、0.3mg/kg 以上で用量に依存したインスリン感受性増強作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

2) 2 型糖尿病肥満ラットにおける抗アルブミン尿作用

アジルサルタンの 4 週間反復経口投与により、0.1mg/kg 以上で尿中アルブミン排泄抑制作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

3) 選択性の検討

アジルサルタンは、ヒトレニン、ウサギアンジオテンシン変換酵素及びヒト AT₂ 受容体を含む 128 種類の機能タンパク (受容体、イオンチャンネル、酵素、輸送体等) に対して、10 μmol/L まで影響を与えなかった。また、代謝物 M-II は 5-HT₃ 受容体に対して軽度な阻害作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
		経口		静脈内	
		雄	雌	雄	雌
マウス		>3,000	>3,000	—	—
ラット		>3,000	>3,000	>10	>10

イヌでは漸増経口投与の 1,000 及び 2,000mg/kg で雄に血漿中尿素窒素やクレアチニンの高値 (腎毒性) がみられた。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4週	経口	0、3、30、300、3,000	300
ラット (雄)	4週+4週休薬		0、1,000、3,000	NA
ラット	13週		0、3、30、300、3,000	300
ラット	26週		0、1、10、100、1,000	1
イヌ	4週		0、30、100、300、1,000	100
イヌ (雄)	4週+4週休薬		0、250、500	NA
イヌ	13週		0、10、30、100、500	100
イヌ	26及び52週		0、10、30、100、300	30

NA：該当せず

- ラットの4週間試験では3,000mg/kgで腎臓に好塩基性尿細管、腺胃粘膜にびらんがみられた。4週間投与による変化は4週間休薬で軽減し、可逆性が示された。13週間試験の3,000mg/kgでも腺胃粘膜にびらんがみられた。
ラットの26週間試験では、10mg/kg以上で腎臓に好塩基性尿細管、尿細管上皮色素沈着及び単核細胞浸潤がみられた。
- イヌの4週間試験では1,000mg/kgで死亡がみられ、300mg/kg以上で尿中上皮細胞の増加、尿素窒素の高値及び尿細管拡張がみられた。4週間投与による変化は4週間休薬で軽減し、可逆性が示された。13週間試験でも500mg/kgで一般状態悪化例、尿素窒素の高値、好塩基性尿細管及び尿細管拡張がみられた。
イヌの26及び52週間試験では100mg/kg以上で尿毒症による死亡がみられた。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、2種類の遺伝子突然変異試験 (CHO、MLA)、*in vitro* 染色体異常試験 (CHL)、マウス・ラット小核試験及びラット肝 UDS 試験を実施した。*in vitro* 染色体異常試験では染色体異常の増加がみられたが、他の試験ではいずれも陰性であった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(4) がん原性試験

マウス及びラットで2年間混餌経口投与試験 (マウス：0、10、30、100mg/kg/日、ラット：0、10、30、100、300mg/kg/日) を実施した。マウスの投与各群で慢性腎症の程度増加、乳頭部における微小結石の頻度増加がみられたが、マウス及びラットのいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親	胎児・ 出生児
受胎能及び着床 までの初期胚発生	ラット	雄：12週（交配前9週～剖検） 雌：交配前2週間～妊娠12日 あるいは分娩21日目	0、1、3、 10	1 生殖機能：1	胚：>10 出生児：1
胚・胎児発生	ラット	妊娠6～17日目	0、3、10、 30、100	3	10
	ウサギ	妊娠6～18日目	0、20、 100、500	20	100
出生前及び出生後の 発生並びに母体の機能	ラット	妊娠15日目～哺育21日目	0、1、3、 10、30	<1	<1
		妊娠15日目～哺育21日目	0、0.03、 0.1、0.3	≥0.3	0.1

○受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌に 3mg/kg で分娩障害が認められた。出生児では 3mg/kg 以上で体重増加抑制がみられ、10mg/kg で離乳率の低値及び離乳時剖検で腎盂拡張がみられた。

○胚・胎児発生に関する試験

- ・ラットでは、母動物の体重増加抑制、摂餌量の低値及び胃粘膜赤色巣が 10mg/kg 以上でみられ、母動物の低体重に起因したと考えられる胎児の仙尾椎骨化の遅延が 30mg/kg 以上でみられた。体重増加抑制、摂餌量低値あるいは胃粘膜赤色巣はアジルサルタンの薬理作用起因であることが生理食塩液給与実験から示唆された。
- ・ウサギでは、100mg/kg 以上で母動物が死亡し、死亡例ではクレアチニン及び尿素窒素が高値を示し、500mg/kg で胚・胎児死亡率が増加した。

○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

出生前後発生・母体機能試験（0、1、3、10、30mg/kg/日）では全投与群において各 1 例が分娩障害により周産期に死亡し、胃粘膜に赤色巣がみられた。出生児（F₁）については、全投与群で離乳児の腎盂拡張がみられ、出生児（F₁）の生殖機能検査において、30mg/kg で妊娠期間の短縮、着床数の減少及び性比の異常が認められた。低用量を用いた試験（0、0.03、0.1、0.3mg/kg/日）では、0.3mg/kg で出生児（F₁）に腎盂拡張及び尿管拡張がみられた。

（成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月）

(6) 局所刺激性試験

ヒト血液・血漿適合性、ウサギ静脈及び静脈周囲刺激性に問題はなかった。

（成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月）

(7) その他の特殊毒性

○抗原性試験

モルモット能動的全身アナフィラキシー反応、モルモット受身皮膚アナフィラキシー反応、ラット異種受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であった。

（成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：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

該当しない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者向指導箋：有り







(おもて)

アジルサルタン錠「武田テバ」は
オンスライズド・ジェネリック (AG)® です

アジルサルタン錠「武田テバ」を 服用される患者さんへ

このお薬は…

- 血圧を上げる体内の物質であるアンジオテンシンⅡの働きを抑えることによって血管がひろがり、血圧を下げるお薬です。

10mg	20mg	40mg
		
		
おもて	おもて	おもて
うら	うら	うら

※オンスライズド・ジェネリック (AG) とは、先発医薬品メーカーから許諾を受けて製造されるジェネリック医薬品のことで、有効成分だけでなく、原薬、添加剤、製造方法等が先発医薬品と同じです。

裏面もご確認ください

(うら)

お薬の服用にあたって…

以下に当てはまる方は、服用前に医師や薬剤師にお伝えください。

- 過去にアジルサルタン錠に含まれる成分で過敏症のあった方
- 妊婦または妊娠している可能性がある方
- 授乳中の方
- 腎臓や肝臓、脳の血管に障害がある方、高カリウム血症、血液透析中、減塩療法中、手術前の方
- 他にお薬を飲んでいる方


※服用にあたっては、医師・薬剤師の指示に従ってください。

服用中の注意点

- 血圧が下がりすぎることにより、めまい、ふらつきがあらわれることがありますので、高所での作業、車の運転など危険をとまなう機械の操作などには十分注意してください。

上記以外にも副作用が現れる可能性があります。気になる症状などありましたら、医師・薬剤師にご相談ください。

医療機関名

 武田テバファーマ株式会社

2023年2月作成
AZLag-PO1A-AITP
©2022-12

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.takeda-teva.com>) をご参照ください。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アジルバ錠 10mg・20mg・40mg

同効薬：カンデサルタン シレキセチル、イルベサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンメドキシミルなど

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製品名	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
アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」	2023年 2月15日	30500AMX00035	2023年 6月16日	2023年 6月16日
アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」		30500AMX00036		
アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」		30500AMX00037		

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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」	2149048F3068 (2149048F3068)	129412501	622941201
アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」	2149048F1065 (2149048F1065)	129413201	622941301
アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」	2149048F2061 (2149048F2061)	129414901	622941401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験：10mg)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験：20mg)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験：40mg)
- 4) アジルサルタンの薬物動態試験成績① (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) アジルサルタンの薬物動態試験成績③ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 6) アジルサルタンの臨床試験成績② (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.26)
- 7) アジルサルタンの臨床試験成績③ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.27)
- 8) アジルサルタンの臨床試験成績④ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.28)
- 9) アジルサルタンの臨床試験成績⑤ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.29)
- 10) アジルサルタンの臨床試験成績⑥ (2012年1月18日承認、CTD2.7.4.5)
- 11) アジルサルタンの臨床試験成績⑦ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.30)
- 12) アジルサルタンの代謝に関する検討② (2012年1月18日承認、CTD2.6.2.1)
- 13) Ojima M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2011 ; 336 (3) : 801-808. (PMID : 21123673)
- 14) アジルサルタンの降圧作用に関する検討 (2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) アジルサルタンの薬物動態試験成績④ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.1)
- 16) フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績 (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.18)
- 17) アジルサルタンの蛋白結合に関する検討 (2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 18) アジルサルタンの代謝に関する検討① (2012年1月18日承認、CTD2.6.4.1)
- 19) 腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) アジルサルタンの臨床試験成績① (2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) 肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.17)
- 22) アジルサルタンの薬物動態試験成績⑥ (2012年1月18日承認、CTD2.7.6.15)
- 23) 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 316 (平成26年9月30日)
- 24) 高血圧治療ガイドライン2019 日本高血圧学会
- 25) Fu J, et al. : Diabetes Metab Res Rev. 2021 ; e3453. (PMID : 33779043)
- 26) Branch RL, et al. : Adverse Drug React Bull. 2007 ; 246 : 943-946.
- 27) Parving HH, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (23) : 2204-2213. (PMID : 23121378)
- 28) Bertrand M, et al. : Anesth Analg. 2001 ; 92 : 26-30. (PMID : 11133595)
- 29) Johansen TL, et al. : BMJ Nephrology 2001 ; 2 : 1. (PMID : 11388887)
- 30) Palmer BF. : N Engl J Med. 2004 ; 351 : 585-592. (PMID : 15295051)
- 31) 松村潔ほか：日本内科学会雑誌 2007 ; 1 : 73-78. (PMID : 17305059)
- 32) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018 日本腎臓学会
- 33) Mangrum AJ, et al. : Seminars in Nephrology. 2004 ; 24 (2) : 168-175. (PMID : 15017529)
- 34) Schoolwerth AC, et al. : Circulation. 2001 ; 104 : 1985-1991. (PMID : 11602506)
- 35) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355
- 36) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 37) Alderman CP. : Pharmacother. 1996 ; 30 : 55-61. (PMID : 8773167)
- 38) Makani H, et al. : BMJ. 2013 ; 346 : f360. (PMID : 23358488)
- 39) Zwanzger P, et al. : J Clin Psychiatry. 2001 ; 62(3) : 208-209. (PMID : 11305712)
- 40) Conlin PR, et al. : Hypertension, 2000 ; 36 : 461-465. (PMID : 10988282)
- 41) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管性浮腫 平成20年3月 (令和元年9月改定) 厚生労働省
- 42) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月 (令和元年9月改定) 厚生労働省
- 43) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 平成18年11月厚生労働省

2. その他の参考文献
特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

<参考>

本邦以外ではアジルサルタンのプロドラッグ体であるアジルサルタン メドキシミルが開発され、米国、欧州等で承認されている。(2021年7月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

アジルサルタン錠 10mg・20mg・40mg「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つアジルバ錠 10mg・20mg・40mg と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アジルバ錠 10mg・20mg・40mg のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 粉砕

○アジルサルタン錠 10mg「武田テバ」

試験条件

粉砕後の保存条件		保存容器
40℃	暗所	試験用容器、密栓
25℃/75%RH	暗所	試験用容器、開栓＋アルミホイルで覆った
25℃/75%RH	白色蛍光灯 (500lx×24h=12,000lx・h/日)	試験用容器、開栓

試験結果

■40℃、暗所（試験用容器、密栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.2	0.4	0.6	0.7	0.9
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	98.2 (100.0)	98.4 (100.2)	98.6 (100.4)	98.1 (99.9)	98.0 (99.8)
乾燥減量（%）	1.7	2.2	2.3	2.9	3.4

■25℃/75%RH、暗所（試験用容器、開栓＋アルミホイルで覆った）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	98.2 (100.0)	98.7 (100.5)	98.6 (100.4)	98.5 (100.3)	98.6 (100.4)	98.9 (100.7)
乾燥減量（%）	1.7	4.9	4.8	4.8	4.7	4.9

■25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx×24h=12,000lx・h/日）（試験用容器、開栓）

測定項目	イニシャル	1日	2日	4日	7日	10日	0.5ヵ月
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5	0.5	0.6
類縁物質（その他）（%）	0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3*	0.4*
含量（%） 〔（ ）内は残存率〕	98.2 (100.0)	98.7 (100.5)	98.9 (100.7)	98.9 (100.7)	98.5 (100.3)	98.8 (100.6)	98.4 (100.2)
乾燥減量（%）	1.7	4.6	4.7	4.7	4.6	4.8	4.8

*不適

○アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」

試験条件

粉碎後の保存条件		保存容器
40℃	暗所	褐色メスフラスコ、密栓
25℃/75%RH	暗所	白色メスフラスコ、開栓
25℃/75%RH	白色蛍光灯 (500lx×24h=12,000lx・h/日)	白色メスフラスコ、開栓

試験結果

■40℃、暗所（褐色メスフラスコ、密栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.4	0.5	0.7	0.8
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	97.8 (99.6)	98.0 (99.8)	97.3 (99.1)	97.6 (99.4)
乾燥減量(%)	1.6	2.6	2.5	2.4	2.5

■25℃/75%RH、暗所（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	98.0 (99.8)	98.0 (99.8)	98.2 (100.0)	97.8 (99.6)	97.7 (99.5)
乾燥減量(%)	1.6	4.6	4.6	4.3	4.5	4.5

■25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx×24h=12,000lx・h/日）（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	1日	2日	4日	7日	10日	14日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6
類縁物質(その他)(%)	0	0	0.1	0.1	0.3*	0.2	0.3*
含量(%) [()内は残存率]	97.2 (100.0)	97.1 (99.9)	96.5 (99.3)	97.9 (100.7)	97.4 (100.2)	96.6 (99.4)	97.7 (99.5)
乾燥減量(%)	2.4	4.7	4.8	4.9	4.8	4.8	4.7

*不適

■25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx×24h=12,000lx・h/日）（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	以降、中止	
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.6	0.9	1.1		
類縁物質(その他)(%)	0	0.4*	0.7*	0.8*		
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	97.9 (99.7)	97.2 (99.0)	96.8 (98.6)		
乾燥減量(%)	1.6	4.7	4.7	4.3		

*不適

○アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」

試験条件

粉碎後の保存条件		保存容器
40℃	暗所	褐色メスフラスコ、密栓
25℃/75%RH	暗所	白色メスフラスコ、開栓
25℃/75%RH	白色蛍光灯 (500lx×24h=12,000lx・h/日)	白色メスフラスコ、開栓

試験結果

■40℃、暗所（褐色メスフラスコ、密栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.3	0.4	0.6	0.8
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	97.9 (99.9)	97.7 (99.7)	97.4 (99.4)	97.8 (99.8)
乾燥減量(%)	1.5	2.3	2.4	2.5	2.3

■25℃/75%RH、暗所（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	98.3 (100.3)	98.1 (100.1)	98.2 (100.2)	98.2 (100.2)	97.8 (99.8)
乾燥減量(%)	1.5	4.5	4.6	4.3	4.6	4.2

■25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx×24h=12,000lx・h/日）（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	1日	2日	4日	7日	10日	14日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4
類縁物質(その他)(%)	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
含量(%) [()内は残存率]	97.0 (100.0)	97.0 (100.0)	97.4 (100.4)	97.4 (100.4)	97.9 (100.9)	97.0 (100.0)	96.6 (99.6)
乾燥減量(%)	2.4	4.8	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8

■25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx×24h=12,000lx・h/日）（白色メスフラスコ、開栓）

測定項目	イニシャル	0.5ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	以降、中止	
類縁物質(総量)(%)	0.2	0.4	0.5	0.8		
類縁物質(その他)(%)	0	0.2	0.3*	0.5*		
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	98.2 (100.2)	97.5 (99.5)	97.0 (99.0)		
乾燥減量(%)	1.5	4.8	4.8	4.4		

*不適

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

〔崩壊性及び懸濁液の経管通過性〕

試験方法

懸濁条件：錠剤 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。(注射筒又は水液瓶)

破壊操作：コーティング破壊操作あり

試験結果

○アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」

測定項目	崩壊性		通過性
	5分後	10分後	
経鼻チューブ (8Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した
胃瘻チューブ (18Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した

コーティング破壊操作なしの場合、経鼻チューブの経管通過性において、10 分後に塊が残ったため、試験は実施しなかった。

○アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」

測定項目	崩壊性		通過性
	5分後	10分後	
経鼻チューブ (8Fr.)	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した
胃瘻チューブ (18Fr.) 及びガストロボタン	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した

○アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」

測定項目	崩壊性		通過性
	5分後	10分後	
経鼻チューブ (8Fr.)	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した
胃瘻チューブ (18Fr.) 及びガストロボタン	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した

〔懸濁液の安定性〕

試験方法

懸濁条件：錠剤 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 37℃で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、25℃で保存した。

保存条件：25℃ (白色メスフラスコ (10mg は試験用容器)、密栓)

試験結果

○アジルサルタン錠 10mg 「武田テバ」

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
含量 (%)	97.4	98.3	98.0	98.7	98.8
[()内は残存率]	(100.0)	(100.9)	(100.6)	(101.3)	(101.4)

○アジルサルタン錠 20mg 「武田テバ」

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量) (%)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
含量 (%)	98.1	99.5	98.3	97.8	98.7
[()内は残存率]	(100.0)	(101.4)	(100.2)	(99.7)	(100.6)

○アジルサルタン錠 40mg 「武田テバ」

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
含量 (%) [()内は残存率]	97.6 (100.0)	98.0 (100.4)	99.1 (101.5)	97.5 (99.9)	99.4 (101.8)

2. その他の関連資料

該当資料なし