

(新聞発表用)

1	販売名	①イルベタン錠50mg、②イルベタン錠100mg ③アバプロ錠50mg、④アバプロ錠100mg
2	一般名	イルベサルタン (JAN)
3	申請者名	①、② 塩野義製薬株式会社、③、④ 大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	①イルベタン錠50mg、③アバプロ錠50mg (1錠中、イルベサルタンとして50mg含有) ②イルベタン錠100mg、④アバプロ錠100mg (1錠中、イルベサルタンとして100mg含有)
5	用法・用量	通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。
6	効能・効果	高血圧症
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬である。

日本標準商品分類番号
872149

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱等に表示(使用期間3年)

長時間作用型ARB

イルベサルタン錠


指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

**イルベタン<sup>®</sup>錠50mg<sup>①</sup>**

**イルベタン<sup>®</sup>錠100mg<sup>②</sup>**

Irbetan<sup>®</sup>

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1997年8月	1997年8月

 シオノギ製薬

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】









1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

販売名	イルベタン錠 50mg	イルベタン錠 100mg
成分・含量 (1錠中)	イルベサルタン 50mg	イルベサルタン 100mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク	

2. 性状

販売名	イルベタン錠 50mg	イルベタン錠 100mg
性状・剤形	白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠である。	白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	長径 約 8.5mm 短径 約 4.4mm 厚さ 約 3.1mm	長径 約 11.0mm 短径 約 5.7mm 厚さ 約 3.8mm
重量	約 0.10g	約 0.20g
識別コード	 132 50	 133 100

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (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

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

- (2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕
- (5) 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。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (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においては、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ので、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。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、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、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - 1) 血液透析中の患者
  - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
  - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (4) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。
- (5) 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。
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

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、 トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者

4. 副作用

承認時における副作用（自他覚症状）は、安全性評価対象例 898 例中 117 例（13.0%）に認められた。主なものは、めまい 24 例（2.7%）、咳嗽 14 例（1.6%）、頭痛 10 例（1.1%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、臨床検査値が評価された安全性評価対象例 896 例中 140 例（15.6%）に認められた。主なものは、CK(CPK) 上昇 32 例（3.6%）、ALT(GPT) 上昇 21 例（2.3%）、AST(GOT) 上昇 18 例（2.0%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、失神、意識消失（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、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低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 4) 腎不全（頻度不明）：腎不全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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- 6) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	0.1～5%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>
過敏症 <sup>注2</sup>	発疹、蕁麻疹、そう痒	
循環器	動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	頻脈
精神神経系	めまい、頭痛、もうろう感、眠気、不眠、しびれ感	
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛	
肝臓	ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常	
血液	赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、好酸球増加、白血球増加	
その他	咳嗽、胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、霧視、頻尿、味覚異常、発熱、関節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、CK(CPK) 上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇、総蛋白減少、CRP 上昇	性機能異常

注1：海外の臨床試験成績に基づく副作用のため頻度不明  
注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 国内臨床試験では 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者において、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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。[妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：著しい血圧低下、頻脈が主な症状と考えられる。処置：十分に観察のうえ、催吐又は胃洗浄を行う。なお、本剤は血液透析では除去できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 18 例にイルベサルタン 50, 100 及び 200mg をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主として活性を有する未変化体で存在した。その血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す<sup>1)</sup>。

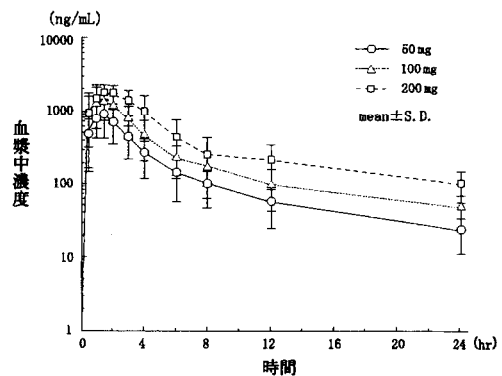


図1 単回経口投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
50	18	1084 ± 375	1.4 ± 0.7	3821 ± 1208	10.1 ± 5.9
100	18	1758 ± 483	1.6 ± 0.9	6848 ± 1974	13.6 ± 15.4
200	18	2098 ± 455	2.0 ± 1.3	11742 ± 3549	15.2 ± 18.6

(測定法: LC-MS/MS) (mean ± S. D.)

## (2) 反復投与

健康成人男性 6 例にイルベサルタン 50, 100mg を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与開始後約 3 ~ 4 日で定常状態に達し、両投与量とも蓄積性はみられなかった<sup>2), 3)</sup>。

## (3) 食事の影響

健康成人男性 6 例にイルベサルタン 25mg を単回経口投与(空腹時又は食後)したとき、食事摂取による C<sub>max</sub> の低下は有意ではなく、AUC<sub>0-48hr</sub> の低下は有意であるものの 16% 程度であったため、食事による影響は少ないものと考えられた<sup>4)</sup>。

## (4) 腎機能障害患者

軽・中等度 (9 例)、高度 (10 例) の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較して C<sub>max</sub>, AUC に有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された<sup>5)</sup>。(外国人によるデータ)

## (5) 肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300mg (承認外用量) を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して C<sub>max</sub>, AUC に有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された<sup>6)</sup>。(外国人によるデータ)

## (6) 高齢者

高齢者 (65 ~ 80 歳, 男性 10 例, 女性 10 例) と若年者 (18 ~ 35 歳, 男性 10 例) にイルベサルタン 25mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、C<sub>max</sub> に有意な差はみられなかったが、AUC は若年者に比べて 50 ~ 68% 上昇することが示された<sup>7)</sup>。(外国人によるデータ)

## 2. 代謝

イルベサルタンは、主として CYP2C9 による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2, CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては阻害せず、CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった<sup>8), 9), 10)</sup>。

## 3. 排泄

健康成人において未変化体尿中排泄率は約 0.3 ~ 1.3% であった。

健康成人に <sup>14</sup>C- 標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約 20% は尿中に排泄され、約 55% は糞中に排泄された<sup>11)</sup>。(外国人によるデータ)

## 4. その他

## (1) 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は約 97% であった。

## (2) 他剤に及ぼす影響

ワルファリン (CYP2C9 の基質) と併用したとき、ワルファリンの薬物動態に変化はみられなかった<sup>12), 13)</sup>。(外国人によるデータ)

## 【臨床成績】

## 1. 疾患別有効率

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験での有効性評価対象例は 871 例であり、有効率は 69.0% (601 例) であった。(表 2)

表 2 臨床効果

疾患名	「下降」 <sup>注1</sup> の症例数 / 有効性評価対象例数	有効率 (%)
本態性高血圧症 (軽・中等症)	563/822	68.5
重症高血圧症	18/22	81.8
腎障害を伴う高血圧症	17/23	73.9
腎実質性高血圧症	3/4	-
合計	601/871	69.0

注 1: 収縮期血圧 20mmHg 以上降圧及び拡張期血圧 10mmHg 以上降圧を満たす場合、平均血圧 13mmHg 以上降圧を満たす場合、又は 150/90mmHg 未満 (ただし入院患者では 140/85mmHg 未満) に降圧した場合

## 2. 長期投与試験

本態性高血圧症 (軽・中等症) 患者に、イルベサルタンを 1 年間経口投与したとき、イルベサルタン単独療法及びチアジド系利尿剤との併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された。(表 3)

表 3 有効性評価時投与量が 50 ~ 100mg の患者における長期投与試験成績 (承認時)

投与群	「下降」 <sup>注1</sup> の症例数 / 有効性評価対象例数	有効率 (%)
単独療法	21/27	77.8
併用療法	9/11	81.8
合計	30/38	78.9

## 【薬効薬理】

## 1. 薬理作用

高レニン正常血圧サル、2 腎性 1 クリッブ型高血圧ラット、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) において経口投与により用量依存かつ持続的な降圧作用を示した。イルベサルタンは心拍数に影響を及ぼさなかった。また、高血圧進展過程の高血圧自然発症ラット (SHR) への反復経口投与により高血圧の進展を抑制した。その作用はイルベサルタン投与中止後も持続しリバウンド現象は認められなかった。

また、SHR に反復経口投与することにより高血圧の進展に伴う心肥大、並びに左心室及び大動脈の肥厚は抑制された。また、食塩負荷により高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈する SHRSP では、反復経口投与により、脳卒中発症、高血圧性臓器障害及び死亡の著明な抑制が認められた。脳卒中発症後の SHRSP では、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された。高食塩負荷 5/6 腎摘出 SHR においては、反復経口投与により腎障害が軽減された<sup>14), 15), 16), 17), 18)</sup>。

## 2. 作用機序

*In vitro* 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシン II (AII 誘発収縮を特異的に抑制し、*in vivo* 試験 (ラット、イヌ、サル) においても AII 誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。*in vitro* 結合試験から、その抑制作用は AII 受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更に AII タイプ 1 受容体 (AT<sub>1</sub> 受容体) 選択的であることが示唆された。その他の受容体には親和性を示さず、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった<sup>19), 20), 21), 22), 23), 24)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般の名称：イルベサルタン (JAN)

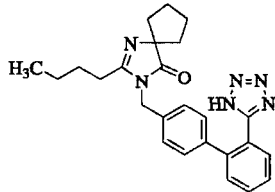
Irbesartan

化学名：2-Butyl-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O

分子量：428.53

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：182.4 ~ 184.6 °C

分配係数：約 10.1 [pH7.4, 1- オクタノール / 緩衝液]

【包装】

イルベタン錠 50mg： 瓶 500 錠  
PTP100 錠 (10 錠× 10),  
PTP500 錠 (10 錠× 50),  
PTP700 錠 (14 錠× 50)

イルベタン錠 100mg： 瓶 500 錠  
PTP100 錠 (10 錠× 10),  
PTP500 錠 (10 錠× 50),  
PTP700 錠 (14 錠× 50)

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 2) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 3) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 4) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 5) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 6) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 7) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 8) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 9) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 10) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 11) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 12) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 13) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 14) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 15) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 16) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 17) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 18) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 19) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 20) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 21) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 22) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 23) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]
- 24) 社内資料 ( , 200X) [200XXXXXX]

社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

F A X (06) 6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

提携 **sanofi aventis**

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号



日本標準商品分類番号
872149

指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>(※)</sup>

長時間作用型ARB

アバプロ<sup>®</sup>錠50mg

アバプロ<sup>®</sup>錠100mg

AVAPRO<sup>®</sup>

イルベサルタン錠

	錠50mg	錠100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1997年8月	

貯法：室温保存  
使用期限：外箱等に記載

(※)注意-医師等の処方せんにより使用すること

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### ■組成・性状

販売名	アバプロ錠50mg	アバプロ錠100mg												
有効成分	1錠中イルベサルタン50mg	1錠中イルベサルタン100mg												
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク												
色・剤形	白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠	白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠												
外形														
大きさ	<table border="1"> <tr> <th>長径・短径 (mm)</th> <th>厚さ (mm)</th> <th>重さ (g)</th> </tr> <tr> <td>約8.5・約4.4</td> <td>約3.1</td> <td>約0.10</td> </tr> </table>	長径・短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	約8.5・約4.4	約3.1	約0.10	<table border="1"> <tr> <th>長径・短径 (mm)</th> <th>厚さ (mm)</th> <th>重さ (g)</th> </tr> <tr> <td>約11.0・約5.7</td> <td>約3.8</td> <td>約0.20</td> </tr> </table>	長径・短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	約11.0・約5.7	約3.8	約0.20
長径・短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)												
約8.5・約4.4	約3.1	約0.10												
長径・短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)												
約11.0・約5.7	約3.8	約0.20												
識別コード	DS512	DS513												

### ■効能・効果

#### 高血圧症

### ■用法・用量

通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。

### ■使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2)高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

- (3)重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (4)肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (5)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。〕
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (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においては、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ため、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。
- (2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、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、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (3)本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - 1)血液透析中の患者
  - 2)利尿降圧剤投与中の患者
  - 3)厳重な減塩療法中の患者
- (4)本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。
- (5)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ため、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。
- (6)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラク トン、トリア ムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある ので注意すること。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者

#### 4. 副作用

承認時における副作用(自覚症状)は、安全性評価対象例898例中117例(13.0%)に認められた。主なものは、めまい24例(2.7%)、咳嗽14例(1.6%)、頭痛10例(1.1%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、臨床検査値が評価された安全性評価対象例896例中140例(15.6%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇32例(3.6%)、ALT(GPT)上昇21例(2.3%)、AST(GOT)上昇18例(2.0%)であった。

##### (1) 重大な副作用

###### 1) 血管浮腫(頻度不明)

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

###### 2) 高カリウム血症(頻度不明)

重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

###### 3) ショック、失神、意識消失(頻度不明)

ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、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低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

###### 4) 腎不全(頻度不明)

腎不全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し、適切な処置を行うこと。

###### 5) 肝機能障害、黄疸(0.1~1%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

###### 6) 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 7) 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、蕁麻疹、そう痒	
循環器	動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	頻脈
精神神経系	めまい、頭痛、もうろう感、眠気、不眠、しびれ感	
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、ALP上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	

	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常	
血液	赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、好酸球増加、白血球増加	
その他	咳嗽、胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、霧視、頻尿、味覚異常、発熱、関節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇、総蛋白減少、CRP上昇	性機能異常

注1) 海外の臨床試験成績に基づく副作用のため頻度不明

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕

(2) 国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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。〔妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験(ラット)出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。〕

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

#### 8. 過量投与

徴候、症状: 著しい血圧低下、頻脈が主な症状と考えられる。処置: 十分に観察のうえ、催吐又は胃洗浄を行う。なお、本剤は血液透析では除去できない。

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### ■薬物動態

##### 1. 血漿中濃度

###### (1) 単回投与

健康成人男性18例にイルベサルタン50、100及び200mgをクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主として活性を有する未変化体で存在した。その血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

図1 単回経口投与時の血漿中濃度

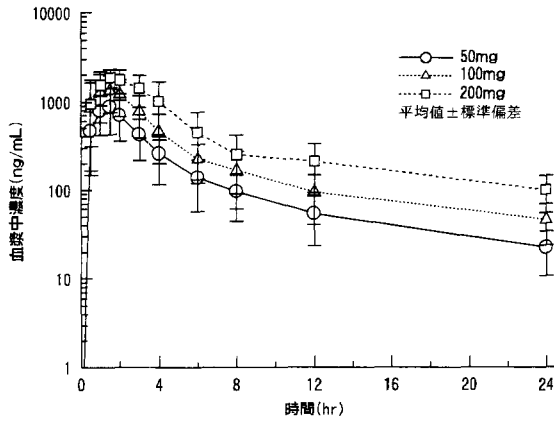


表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T½ (hr)
50	18	1084 ± 375	1.4 ± 0.7	3821 ± 1208	10.1 ± 5.9
100	18	1758 ± 483	1.6 ± 0.9	6848 ± 1974	13.6 ± 15.4
200	18	2098 ± 455	2.0 ± 1.3	11742 ± 3549	15.2 ± 18.6

平均値 ± 標準偏差 (測定法: LC-MS/MS)

## (2) 反復投与

健康成人男性6例にイルベサルタン50、100mgを1日1回7日間食後に反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与開始後約3~4日で定常状態に達し、両投与量とも蓄積性はみられなかった<sup>2-3)</sup>。

## (3) 食事の影響

健康成人男性6例にイルベサルタン25mgを単回経口投与(空腹時又は食後)したとき、食事摂取によるCmaxの低下は有意ではなく、AUC<sub>0-48hr</sub>の低下は有意であるものの16%程度であったため、食事による影響は少ないものと考えられた<sup>4)</sup>。

## (4) 腎機能障害患者

軽・中等度(9例)、高度(10例)の腎機能障害患者にイルベサルタン100mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較してCmax、AUCに有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された<sup>5)</sup>。(外国人によるデータ)

## (5) 肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者10例に、イルベサルタン300mg(承認外用量)を空腹時1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較してCmax、AUCに有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された<sup>6)</sup>。(外国人によるデータ)

## (6) 高齢者

高齢者(65~80歳、男性10例、女性10例)と若年者(18~35歳、男性10例)にイルベサルタン25mgを1日1回反復経口投与したとき、Cmaxに有意な差はみられなかったが、AUCは若年者に比べて50~68%上昇することが示された<sup>7)</sup>。(外国人によるデータ)

## 2. 代謝

イルベサルタンは、主としてCYP2C9による酸化的代謝とグルタクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2D6及びCYP2E1に対しては阻害せず、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった<sup>8-10)</sup>。

## 3. 排泄

健康成人において未変化体尿中排泄率は約0.3~1.3%であった。健康成人に<sup>14</sup>C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約20%は尿中に排泄され、約55%は糞中に排泄された<sup>11)</sup>。(外国人によるデータ)

## 4. その他

### (1) 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は約97%であった。

### (2) 他剤に及ぼす影響

ワルファリン(CYP2C9の基質)と併用したとき、ワルファリンの薬物動態に変化はみられなかった<sup>12-13)</sup>。(外国人によるデータ)

## ■臨床成績

### 1. 疾患別有効率

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験での有効性評価対象例は871例であり、有効率は69.0%(601例)であった。(表2)

表2 臨床効果

疾患名	「下降」 <sup>注1)</sup> の症例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
本態性高血圧症(軽・中等症)	563/822	68.5
重症高血圧症	18/22	81.8
腎障害を伴う高血圧症	17/23	73.9
腎実質性高血圧症	3/4	-
合計	601/871	69.0

注1: 収縮期血圧20mmHg以上降圧及び拡張期血圧10mmHg以上降圧を満たす場合、平均血圧13mmHg以上降圧を満たす場合、又は150/90mmHg未満(ただし入院患者では140/85mmHg未満)に降圧した場合

### 2. 長期投与試験

本態性高血圧症(軽・中等症)患者に、イルベサルタンを1年間経口投与したとき、イルベサルタン単独療法及びチアジド系利尿剤との併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された。(表3)

表3 有効性評価時投与量が50~100mgの患者における長期投与試験成績(承認時)

投与群	「下降」 <sup>注1)</sup> の症例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
単独療法	21/27	77.8
併用療法	9/11	81.8
合計	30/38	78.9

## ■薬効薬理

### 1. 薬理作用

高レニン正常血圧サル、2腎性1クリップ型高血圧ラット、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)において経口投与により用量依存かつ持続的な降圧作用を示した。イルベサルタンは心拍数に影響を及ぼさなかった。また、高血圧進展過程の高血圧自然発症ラット(SHR)への反復経口投与により高血圧の進展を抑制した。その作用はイルベサルタン投与中止後も持続しリバウンド現象は認められなかった。

また、SHRに反復経口投与することにより高血圧の進展に伴う心肥大、並びに左心室及び大動脈の肥厚は抑制された。また、食塩負荷により高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈するSHRSPでは、反復経口投与により、脳卒中発症、高血圧性臓器障害及び死亡の著明な抑制が認められた。脳卒中発症後のSHRSPでは、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された。高食塩負荷5/6腎摘出SHRにおいては、反復経口投与により腎障害が軽減された<sup>14-18)</sup>。

### 2. 作用機序

In vitro試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンII(AII)誘発収縮を特異的に抑制し、in vivo試験(ラット、イヌ、サル)においてもAII誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。in vitro結合試験から、その抑制作用はAII受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更にAIIタイプ1受容体(AT<sub>1</sub>受容体)選択的であることが示唆された。その他の受容体には親和性を示さず、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった<sup>19-24)</sup>。

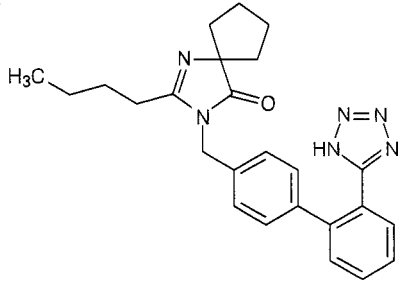


## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：イルベサルタン (Irbesartan)

化学名：2-Butyl-3-[4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

構造式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O

分子量：428.53

性状：白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：182.4-184.6℃

分配係数：約10.1(pH7.4、1-オクタノール/緩衝液)

## ■包装

アバプロ錠50mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、  
700錠(14錠×50)

[バラ]500錠

アバプロ錠100mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、  
700錠(14錠×50)

[バラ]500錠

## ■主要文献

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) 社内資料
- 16) 社内資料
- 17) 社内資料
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料
- 22) 社内資料
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料

## ■製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター

TEL 0120-03-4389

## ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社 医薬製品情報部

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

## ■投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、薬価基準への掲載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

**sanofi aventis**