

長時間作用型ARB

処方箋医薬品^注

日本薬局方

イルベサルタン錠

イルベサルタン錠 50mg「トーフ」

イルベサルタン錠 100mg「トーフ」

イルベサルタン錠 200mg「トーフ」

IRBESARTAN Tablets “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること



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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イルベサルタン錠 50mg「トーフ」	イルベサルタン錠 100mg「トーフ」	イルベサルタン錠 200mg「トーフ」
1錠中の有効成分	「日局」イルベサルタン ……50mg	「日局」イルベサルタン ……100mg	「日局」イルベサルタン ……200mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン		

3.2 製剤の性状

販売名	イルベサルタン錠 50mg「トーフ」	イルベサルタン錠 100mg「トーフ」	イルベサルタン錠 200mg「トーフ」
性状・剤形	白色～帯黄白色の楕円形の 割線入りのフィルムコーティング錠		
本体表示	表 50 イルベ	100 イルベ	200 イルベ
	裏 イルベサルタン 50 トーフ	イルベサルタン 100 トーフ	イルベサルタン 200 トーフ
外形	表 		
	裏 		
	側面 		
直径(mm)	8.6/4.5 (長径/短径)	11.1/5.8 (長径/短径)	14.1/7.4 (長径/短径)
厚さ(mm)	3.3	3.9	4.6
質量(mg)	104	207	412

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

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

	錠50mg	錠100mg	錠200mg
承認番号	22900AMX00918	22900AMX00917	22900AMX00919
販売開始	2017年12月		

- 8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 厳重な減塩療法中の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

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

* 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^{1),2)}。

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、投与中に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。

* 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2. 2、9. 4. 1参照]

9.6 授乳婦

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

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。

10. 相互作用

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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリウムテレネ等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11. 1. 3参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、利尿降圧剤を投与中の患者に本剤を投与する場合は、低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々にすること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しており、降圧作用が増強するおそれがある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリル、イミダプリル等	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） ロキソプロフェン、インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。 腎機能が低下している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。	リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの再吸収が促進されると考えられる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9. 1. 4、9. 2. 2、10. 2参照]

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）

AST、ALT、ALP、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8. 1参照]

11.1.6 低血糖（頻度不明）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析では除去できない。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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。その薬物動態パラメータを表1に示す³⁾。

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
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）

16. 1. 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^{4), 5)}。
また、高齢者を含む本態性高血圧症患者14例にイルベサルタン100、200mgを1日1回8日間食後に反復経口投与したとき、C_{max}及びAUCに投与1日目と投与8日目との間で有意な差はなく、両投与量とも蓄積性はみられなかった⁶⁾。

16. 1. 3 生物学的同等性試験

〈イルベサルタン錠100mg「トーワ」〉

イルベサルタン錠100mg「トーワ」とアバプロ錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（イルベサルタンとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0. 80）～log（1. 25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

図1 血漿中濃度推移

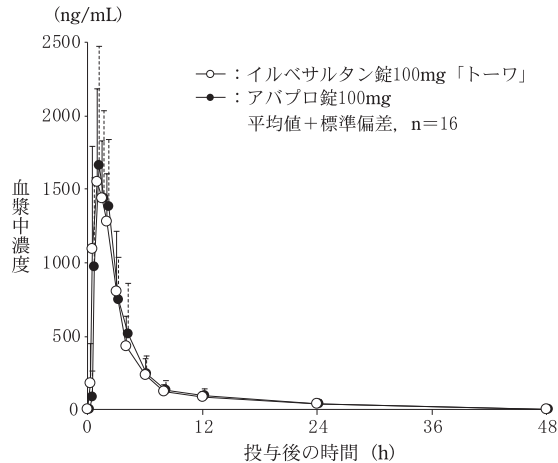


表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
イルベサルタン錠100mg「トーワ」	6720 ± 1393	1785 ± 484	1. 56 ± 0. 73	10. 57 ± 3. 95
アバプロ錠100mg	7025 ± 2110	1856 ± 643	1. 47 ± 0. 83	12. 78 ± 6. 29

平均値 ± 標準偏差, n=16

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈イルベサルタン錠200mg「トーワ」〉

イルベサルタン錠200mg「トーワ」とアバプロ錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（イルベサルタンとして200mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0. 80）～log（1. 25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

図2 血漿中濃度推移

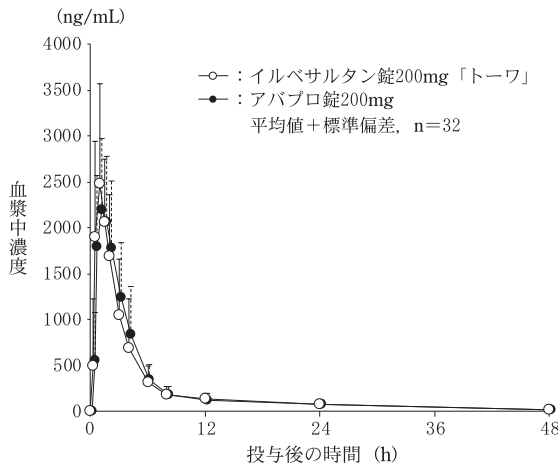


表3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
イルベサルタン錠200mg「トーワ」	10391 ± 3170	2836 ± 1001	1. 17 ± 0. 82	14. 73 ± 7. 79
アバプロ錠200mg	10637 ± 3541	2484 ± 747	1. 31 ± 0. 73	14. 36 ± 7. 50

平均値 ± 標準偏差, n=32

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16. 3 分布

16. 3. 1 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は約97%であった（*in vitro*）⁹⁾。

16. 4 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（*in vitro*）^{10), 11), 12)}。

16. 5 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^{4), 5)}。
健康成人に¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約20%は尿中に排泄され、約54%は糞中に排泄された（外国人データ）¹³⁾。〔9. 3. 1参照〕

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 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_{max}、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（外国人データ）¹⁴⁾。

16. 6. 2 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^{注)}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_{max}、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（外国人データ）¹⁵⁾。

16. 6. 3 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^{注)}を1日1回反復経口投与したとき、C_{max}に有意な差はみられなかったが、AUCは若年者に比べて約50～70%上昇することが示された（外国人データ）¹⁶⁾。

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 ワルファリン

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（外国人データ）^{17), 18)}。

16. 8 その他

〈イルベサルタン錠50mg「トーワ」〉

イルベサルタン錠50mg「トーワ」は、イルベサルタン錠100mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁹⁾。

注) 本剤の承認された1日通常用量は50～100mg、1日最大用量は200mgである。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内臨床試験

承認時における二重盲検比較試験を含む臨床試験での有効性評価対象例は871例であり、有効率は69. 0%（601例）であった²⁰⁾。

表1 臨床効果

疾患名	「下降」 ^{注)} の症例数/ 有効性評価対象例数	有効率（%）
本態性高血圧症（軽・中等症）	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：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

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

本態性高血圧症（軽・中等症）患者165例にイルベサルタン50～200mgを1日1回1年間経口投与したとき、収縮期血圧/拡張期血圧（投与開始前の平均値164.2/98.5mmHg）は投与開始4週後より有意に下降し、安定した降圧作用が維持された。投与終了後の収縮期血圧/拡張期血圧の変化量の平均は-28.5/-14.3mmHgであった。安全性評価対象例166例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は18例（10.8%）に認められた。主なものは心室性期外収縮、CK上昇、ALP上昇が各2例（1.2%）であった²¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアングioten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（AT₁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、アングiotenシン変換酵素も阻害しなかった^{22)～27)}。

18.2 降圧作用

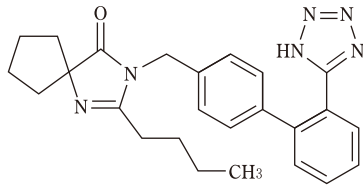
高レニン正常血圧サル、2腎性1クリップ型高血圧ラット、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）において経口投与により用量依存かつ持続的な降圧作用を示した。イルベサルタンは心拍数に影響を及ぼさなかった^{28)、29)、30)}。

18.3 高血圧性臓器障害抑制作用

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。更に、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^{30)、31)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：イルベサルタン（Irbesartan）

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

性 状：白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）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。結晶多形が認められる。

22. 包装

〈イルベサルタン錠50mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

〈イルベサルタン錠100mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

140錠 [14錠×10：PTP]

300錠 [バラ]

〈イルベサルタン錠200mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]