

アジルバ錠 20mg

アジルバ錠 40mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはでき
ません。

武田薬品工業株式会社

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.4 特許状況

武田薬品工業株式会社

目次

1.4 特許状況.....	2
---------------	---

1.4 特許状況

本剤に関する特許は以下のとおりである。

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	2
1.5.2.1 品質の概要	3
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	3
1.5.2.3 臨床試験の概要	5
1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量	9
1.5.4 治験相談等の経緯	9
1.5.5 本剤の特徴及び有用性	9

表

表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量	9
-------------------------------	---

図

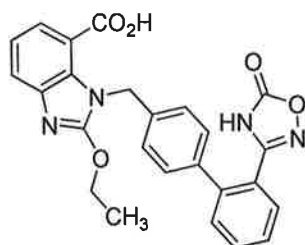
図 1.5.2-1 開発の経緯図	8
------------------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アジルサルタン（治験成分記号：TAK-536）（以下、本剤）は、武田薬品工業株式会社において創製された新規のアンジオテンシン II（AII）受容体拮抗薬（ARB）であり、AII タイプ 1（AT₁）受容体を選択的に阻害することで降圧作用を示す経口の高血圧症治療薬である。

本剤は AT₁ 受容体への AII の結合を選択的かつ強力に阻害することで、既存の ARB に比べ強力かつ持続的な降圧作用を示すことが期待される。さらに、各種動物モデルにおいて既存の ARB を上回るインスリン抵抗性改善作用や、尿中アルブミン排泄抑制作用を示したことから、強力な臓器保護作用が期待される。

本剤の化学構造式を以下に示した。



TAK-536 の構造式

本剤に係る「目標適応症の臨床的・病態生理学的側面」は 2.5.1.2 に、「目標適応症に対し申請医薬品を開発することを支持する科学的背景」は 2.5.1.3 に示した。

1.5.1 起原又は発見の経緯

本剤は、武田薬品工業株式会社において創製された新規 ARB であり、レニン-アンジオテンシン系 (RA 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、持続した降圧効果を示す薬剤である。

ARB は本邦をはじめ海外でも広く使用されており、高い有効性及び安全性が確立されている。しかし、既存の降圧薬では単剤及び他の降圧薬との併用療法によっても必ずしも十分な降圧効果が得られているわけではなく、また、降圧効果が 24 時間持続しないことも少なくない。近年、臨床現場においては診察室血圧のみならず、夜間血圧や早朝血圧が心血管疾患と強く関連することが注目されており、高血圧治療ガイドライン 2009 においても夜間及び早朝血圧を心血管疾患の重要な危険因子と捉え、24 時間にわたる厳格な血圧管理が求められている。

したがって、降圧目標を達成するため単剤でより降圧効果が強く、1 日 1 回投与で 24 時間にわたって血圧管理が可能となるような、効果の持続性に優れた新たな高血圧症治療薬が必要と考え、本剤を開発した。

1.5.2 開発の経緯

本剤は 19[]年から非臨床試験を開始し、19[]年から海外において本剤の臨床試験を開始した。その後、[]本剤のプロドラッグ体である TAK-491（アジルサルタン メドキシミル）を創製したことから、海外では本

剤の開発を中断し、20 年 から TAK-491 の臨床試験を開始した。その後、海外では 20 年 月に米国、20 年 月に欧州等計 8 ヶ国において高血圧症の適応で承認申請を行い、米国及びメキシコで承認を取得した（外国における使用状況等は 1.6 参照）。

一方、国内では 20 年に TAK-491 の臨床試験を開始したが、 から、さらに から、TAK-491 の開発を中断し、20 年から本剤の臨床試験を開始した。

以下に、本剤の品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を示す。

1.5.2.1 品質の概要

本剤は、1 錠中にアジルサルタンとして 20 mg 又は 40 mg を含有する、微赤色（20 mg）又は黄色（40 mg）の両面割線入りフィルムコーティング錠である。

原薬については、化学構造の確認及び物理化学的性質の解明を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性の検討等を行った。本剤については、製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。

原薬の安定性は、長期保存試験 36 ヶ月及び加速試験 6 ヶ月においても経時変化は認められなかったため、室温保存でのリテスト期間を 年間とした。

本剤の PTP 包装及びポリ瓶包装における安定性は、長期保存試験 24 ヶ月及び加速試験 6 ヶ月において明確な品質の変化が認められなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき統計解析を実施した結果、外挿により 36 ヶ月まで安定であると推定された。このことから、本剤の有効期間は室温 36 ヶ月間とした。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで試験継続中である（20 年 月に保存終了予定）。

その他、原薬及び製剤の規格・試験方法、製造法等の詳細は 2.3 に示した。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

本剤の非臨床試験は 19 年に開始し、薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、一般薬理試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験、毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、毒性発現の機序に関する試験、代謝物の毒性試験）を実施した。

(1) 薬理試験

TAK-536 はラット及びイヌ高血圧モデルにおいて用量に依存した降圧作用を示し、高血圧自然発症ラット（SHR）においては反復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。また、SHR を用いた検討において、TAK-536 はオルメサルタン メドキシミル（O.M.）よりも強力かつ、カンデサルタン シレキセチル（C.C.）及び O.M.よりも持続的な降圧作用を示した。

TAK-536 の降圧作用は AII に拮抗して AT₁ 受容体を阻害することにより発揮され、他の ARB と比較して薬物洗浄後も持続的な AT₁ 受容体結合阻害作用を示し、ウサギ大動脈標本の AII 収縮に対して非競合型の抑制作用を示した。これら AT₁ 受容体への阻害様式が本薬の降圧作用持続の特徴を裏付ける要因の一つであると考えられた。さらに、SHR において

TAK-536 は O.M. と比べてより強力にインスリン抵抗性を改善し、2 型糖尿病ラットにおいて C.C. よりも強力にアルブミン尿を抑制した。これらの成績より、TAK-536 は既存の ARB に比して優れたプロファイルを有する新たな高血圧治療薬となることが期待される。

安全性薬理試験において、TAK-536 は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、中枢及び体性神経系並びに心血管系に軽度な作用を示したが、TAK-536 の臨床用量において有害な急性の薬理作用を示す可能性は低いと判断した。

(2) 薬物動態試験

TAK-536 をラット及びイヌに経口投与した際の BA はそれぞれ 14.2%及び 21.6%であり、吸収率はそれぞれ 14.0%及び 28.3%であった。ラットにおいて経口投与された TAK-536 は、空腸及び十二指腸から主に未変化体として門脈経由で吸収されると考えられた。TAK-536 の血漿中濃度はラット及びイヌにおいて、投与量に応じてほぼ線形に推移した。

Caco-2 細胞を用いた検討の結果から TAK-536 の膜透過性は低いと考えられた。また、TAK-536 は P-gp (P-glycoprotein) の基質ではなく、BCRP (breast cancer resistant protein) 又はその他のトランスポーター若しくは双方の基質であることが示唆された。TAK-536 は P-gp 阻害作用を示さなかった。

ヒト血液における TAK-536 の血球移行率は濃度に依存せず 2.4%以下であった。ヒト血漿における TAK-536 のたん白結合率は濃度に依存せず 99.5%であり、主にアルブミンに結合していると考えられた。また、臨床で併用が想定される薬剤であるワルファリン、ジアゼパム、クロルタリドン、アムロジピン、ピオグリタゾン、ニフェジピン、マニジピン、ジルチアゼム、プロプラノロール、トリクロロメチアジド、フロセミド、ジゴキシン、ヒドロクロロチアジド、メキシチレンとの相互作用を検討した結果、本剤は併用薬剤のたん白結合に対して顕著な影響を与えず、薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

ヒト肝ミクロソームにおける TAK-536 の代謝反応を検討した結果、TAK-536 は脱炭酸により M-I に、O-脱エチル化により M-II にそれぞれ代謝され、代謝物の多くは M-II であった。TAK-536 から M-II への代謝には、主に CYP2C9 が関与すると考えられた。各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) に対する本剤の阻害作用を検討した結果、100 $\mu\text{mol/L}$ において CYP2C9 活性を約 40%阻害したものの、検討した全ての CYP 代謝活性に対し IC₅₀ 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ より高く、本剤に CYP 阻害作用はほとんどないと考えられた。さらに、ヒト初代肝細胞を用いた試験において、本剤は CYP3A 誘導作用を示さなかった。したがって、本剤は併用薬の CYP による代謝に影響を与える可能性は低いと考えられた。

TAK-536 を経口投与したラット及びイヌにおける放射能の尿糞中への排泄は定量的、かつ速やかであり、主排泄経路は糞中であつた。吸収された TAK-536 及びその由来成分は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。また、TAK-536 及びその由来成分の体内動態に対する腸肝循環の寄与は小さいと考えられた。授乳ラットにおいて TAK-536 及びその由来成分の一部は乳汁中に移行した。

(3) 毒性試験

毒性試験の結果、TAK-536 のラット出生前後発生・母体機能試験における出生児の水腎症（腎盂拡張）を除いて、いずれの *in vivo* 試験においても高い安全性が確認され、また TAK-536 及びその代謝物がヒトに対して遺伝毒性やがん原性を示す可能性は低いと判断した。

したがって、他の ARB や ACE 阻害薬と同様に妊婦への投与は禁忌とすべきではあるものの、臨床使用用量において危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

その他、非臨床試験成績の詳細は 2.4、2.6 に示した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

本剤の臨床試験は 20 年から開始し、国内において健康成人を対象に本剤 10～80 mg の単回投与試験（CPH-001 試験）及び反復投与試験（CPH-002 試験）を実施した。その後、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に本剤 5～80 mg を用いてプラセボを対照に第 II 相用量設定試験を実施した（CCT-001 試験）。また、腎障害を合併する高血圧症患者を対象に本剤の薬物動態を検討した（CPH-005 試験）。

その後、CCT-001 試験の成績を踏まえ、本剤の臨床用量を 20～40 mg と推定し、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に本剤 20～40 mg を用いて、国内で最も汎用されている ARB である C.C.を対照に、第 III 相検証試験を実施した（CCT-005 試験）。CCT-005 試験では血圧日内変動に及ぼす本剤の影響についても併せて検討した。また、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に本剤単独長期投与及び本剤とカルシウム拮抗薬（CCB）又は利尿薬との併用長期投与試験を実施した（OCT-006 試験）。その他の第 III 相試験として、市販後に本剤の使用が想定される特殊患者（腎障害を伴う高血圧症患者、III 度高血圧症患者）を対象とした一般臨床試験（OCT-002 試験、OCT-003 試験）及び申請製剤を用いた食事の影響試験（CPH-011 試験）を実施した。

また、開発過程において製剤処方を一部変更したことから、製剤間〔10 mg 錠 vs 20 mg 錠 vs 40 mg 錠（第 II 相試験製剤）〕の生物学的同等性を確認した（CPH-009 試験）。

(1) 薬物動態試験

日本人健康成人男子に、本剤 20～80 mg を経口単回投与したときの、TAK-536 の T_{max} （中央値）は 1.50～3.00 時間であり、 $AUC(0-inf)$ 及び C_{max} は、20～80 mg の範囲において投与量に応じて増加し、用量線形性を示した（CPH-001 試験）。TAK-536 は反復投与 4 日後までに定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないと考えられた。

本剤の代謝物には、脱炭酸による代謝物 M-I と O-脱エチル化による代謝物 M-II が存在するが、ヒト血漿中では主に TAK-536 が検出され、M-I 及び M-II の AUC は、TAK-536 のそれぞれ 20%未満及び約 60%であり（CPH-001 試験）、*in vitro* におけるこれらの代謝物の AT1 受容体阻害作用は、いずれも TAK-536 の約 1/1000 と非常に弱いものであった（2.6.2.2.4 参照）。

本剤 20～80 mg を経口単回投与したとき（CPH-001 試験）、尿中には TAK-536 及び M-II が検出され、M-I はほとんどの測定時点で定量限界未満であった。健康成人男子（海外）に [^{14}C]TAK-536 を経口単回投与したとき（01-05-TL-536-014 試験）、平均累積放射能の全回収率は糞便中が 52.6%、尿中が 29.3%であり、主に糞便中から回収された。尿中放射能の組成

比は、TAK-536 が 40.2%、M-I が 0.9%、M-II が 45.5%、糞便中放射能の組成比は、TAK-536 が検出限界未満、M-I が 60.1%、M-II が 0.1%であり、TAK-536 及び M-II は糞便中にほとんどみられず、尿中にみられた。

(2) 患者を対象とした臨床試験

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした比較対照試験（CCT-001 試験、CCT-005 試験）において、本剤の降圧効果はプラセボに比して有意に優れ、さらに本剤 20～40 mg の 1 日 1 回投与は C.C.の通常用量から最大用量（8～12 mg）に比して優れた降圧効果を示すことが確認された。また、本剤は 1 日 1 回投与により C.C.に優る 24 時間持続した降圧効果を示し、夜間及び早朝まで優れた降圧効果が持続することが示された。安全性においては、ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象も含め C.C.と同程度であり、安全性及び忍容性は良好であった。

また、OCT-006 試験では、本剤は単独長期投与及び CCB 又は利尿薬との併用長期投与により 52 週間を通じて安定した降圧効果を示し、忍容性は良好であることを確認した。

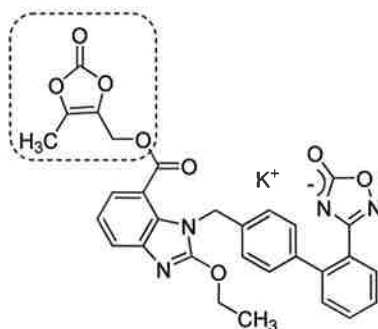
特別な患者集団（III 度高血圧症患者、高齢患者、腎障害患者、肝機能障害患者）においても、本剤は I 度・II 度本態性高血圧症患者、非高齢患者、腎障害及び肝機能障害を合併しない患者と同様に良好な有効性及び安全性が確認された。

(3) TAK-491 試験データの利用について

本剤の申請にあたっては、上記のとおり主に本剤の国内で実施した臨床試験により臨床データパッケージを構成したが、一部本剤及び TAK-491 の海外で実施した臨床試験〔内因性要因（年齢、性別、人種）を検討した薬物動態試験（01-05-TL-536-008 試験）、TAK-491 を用いた肝機能障害者での薬物動態試験（TAK-491_102 試験）、QT/QTc 試験（01-05-TL-491-007 試験）〕の結果を本剤の評価に利用した。

TAK-491 は TAK-536 のベンズイミダゾール環の 7 位カルボキシル基をメドキシミルエステル（下記点線枠）で化学修飾した化合物であり、経口投与すると吸収過程において主に腸管で速やかに加水分解され活性本体である TAK-536 に変換され、ヒト血漿中から TAK-491 は検出されない。

TAK-491 の構造式を以下に示した。



TAK-491 の構造式

外国人に TAK-491 を投与した試験では、TAK-491 フリー体（以下、TAK-491F）は血漿中から検出されず、TAK-536（TAK-491 の代謝物）の吸収後の血漿中濃度推移は日本人と類似していた。したがって、日本人における TAK-536 錠投与時と外国人における TAK-491 投与時の薬物動態は、BA 以外 TAK-536 の薬物動態に差異はないと考えられたことから、海外で実施した TAK-491 試験を本剤の評価に利用することは可能と判断した（2.7.2.3.5 参照）。

その他、臨床試験成績の詳細は 1.8、2.5、2.7 に示した。

以上の品質、非臨床、臨床試験成績を踏まえ、本剤は既に臨床的有用性が確立している ARB に属しながら、本邦で最も汎用されている ARB である C.C.を上回る強力かつ 24 時間にわたる持続的な降圧効果、C.C.と同程度の安全性を有する高血圧症治療薬となり得ると判断できたことから、本剤を日本人の高血圧症患者に対する高血圧治療の第一選択薬として新たに医療現場へ提供することは意義があると考え、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

本剤の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

試験項目			実施期間	
品質	構造及びその他の特性			
	規格及び試験方法	原薬		
		製剤		
	製剤設計			
	生物学的同等性に関する溶出試験			
	安定性試験	原薬		
	製剤			
薬理	効力を裏付ける試験			
	副次的薬理試験			
	一般薬理及び安全性薬理試験			
動態	薬物動態試験			
毒性	単回投与毒性試験			
	反復投与毒性試験			
	遺伝毒性試験			
	がん原性試験			
	生殖発生毒性試験			
	局所刺激性試験			
	その他の毒性試験			
臨床 TAK-536	日本	第Ⅰ相試験	単回投与試験	CPH-001
			反復投与試験	CPH-002
		第Ⅱ相試験	用量設定試験	CCT-001
			相対的バイオアベイラビリティ試験	CPH-009
			腎障害合併高血圧症患者での薬物動態試験	CPH-005
		第Ⅲ相試験	検証試験	CCT-005
			Ⅲ度高血圧症患者での一般臨床試験	OCT-003
			腎障害合併高血圧症患者での一般臨床試験	OCT-002
			長期投与試験	OCT-006
		食事の影響試験	CPH-011	
	海外		内因性要因を検討した薬物動態試験 (年齢・性別・人種差)	01-05-TL-536-008
			肝機能障害者での薬物動態試験	TAK-491_102
		QT/QTc試験	01-05-TL-491-007	

品質：製剤の長期安定性試験は 36 ヲ月まで試験継続中（20 年 月に保存終了予定）

1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験の結果から、表 1.5.3-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg
原薬の一般名	アジルサルタン
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能又は効果	高血圧症
用法及び用量	通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

1.5.4 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。相談内容と機構見解は 2.5.1.4 に示した。

- ・ ██████████ ██████████ 相談（受付番号：第 ████████ 号、20██ 年██ 月██ 日面談）
- ・ ██████████ ██████████ 相談（受付番号：第 ████████ 号、20██ 年██ 月██ 日面談）
- ・ ██████████ 相談（受付番号：第 ████████ 号、20██ 年██ 月██ 日面談）

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

高血圧は、心血管疾患の主要な危険因子であり、厳格な血圧管理は心血管疾患の発症予防の観点から極めて重要である。また、近年では診察室血圧のみならず、夜間血圧又は早朝血圧が高値を示す夜間高血圧及び早朝高血圧が心血管疾患と強く関連することから、高血圧治療ガイドライン 2009 では夜間及び早朝血圧を含めた 24 時間にわたる厳格な血圧管理を求めている。その一方で、複数の有効な降圧薬が存在する現在においても、既存の降圧薬の単剤及び併用療法では必ずしも十分な治療効果が得られているわけではなく、またその効果は必ずしも 24 時間持続せず、特に降圧効果が低下する早朝の血圧管理が困難であることが指摘されている。

本剤は、既に臨床的有用性が確立している ARB に属しながら、本邦で最も汎用されている ARB である C.C.を上回る強力かつ 24 時間にわたる持続的な降圧効果、C.C.と同程度の安全性を有する高血圧症治療薬である。

これまでに得られた非臨床試験成績及び日本人の高血圧症患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、本剤のベネフィットを以下に示した。

- (1) 本邦で最も汎用されている ARB（カンデサルタン シレキセチル）に優る降圧効果を示す
- (2) 本邦で最も汎用されている ARB（カンデサルタン シレキセチル）に優る、24 時間持続する降圧効果を示す
- (3) 優れた血圧日内変動の改善効果を示し、夜間高血圧及び早朝高血圧を是正する
 - ・ 夜間血圧変動の異常を改善し、夜間高血圧を是正する
 - ・ 血圧モーニングサージを抑制し、早朝高血圧を是正する

- (4) 長期にわたる安定した降圧効果を示す
- (5) CCB、利尿薬との併用療法により優れた降圧効果を示す
- (6) 腎保護作用が期待できる

以上から、本剤は日本人の高血圧症患者に対する高血圧治療の第一選択薬としての臨床的有用性が期待できる。

本剤の「ベネフィットとリスクに関する結論」は 2.5.6 に示した。

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.6 外国における使用状況等に関する 資料

武田薬品工業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
(1) 外国における承認状況及び申請・開発状況	2
(2) 既承認国の添付文書（原文）及び和訳の概要	3
・ TAK-491 錠（米国）の添付文書（原文）	4
・ TAK-491 錠（米国）の添付文書（和訳の概要）	19

表

表 1.6-1 外国における TAK-491 錠の承認状況.....	2
表 1.6-2 外国における TAK-491 錠の申請・開発状況	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国における承認状況及び申請・開発状況

TAK-536 錠は本邦のみで開発し、外国ではいずれの国においても開発、販売していない。

なお、本邦以外では TAK-536 のプロドラッグ体である TAK-491 (アジルサルタン メドキシミル) を開発しており、米国及びメキシコで承認を取得し、欧州、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、台湾、XXXXXXXXXX 及びタイにて承認申請中である。

外国における TAK-491 錠の承認、申請・開発状況を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す (平成 23 年 9 月現在)。

表 1.6-1 外国における TAK-491 錠の承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤形	含量	効能・効果 用法・用量
米国	EDARBI	2011 年 2 月 25 日	錠剤	40 mg 80 mg	【効能・効果】 EDARBI は、高血圧治療を適応とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であり、血圧を低下させる。血圧が低下すると、主に脳卒中や心筋梗塞といった致死性及び非致死的心血管系イベントのリスクが減少する。EDARBI は単独療法もしくは他の降圧剤との併用療法が可能である。 【用法・用量】 成人への推奨用量は 1 日 1 回 80 mg である。高用量の利尿剤治療を実施している患者には、開始用量として 40 mg を検討すること。 EDARBI は食事の有無に関わらず投与可能である。 EDARBI は他の降圧剤との併用投与が可能である。
メキシコ	EDARBI	2011 年 5 月 30 日	錠剤	20 mg 40 mg 80 mg	【効能・効果】 軽症～中等度高血圧を適応症とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であり、単独療法もしくは他の降圧剤との併用療法が可能である。 【用法・用量】 成人への開始用量は 1 日 1 回 40 mg である。さらなる降圧が必要な場合は 1 日 1 回 80 mg まで増量可能である。 EDARBI 単独で血圧コントロールができない場合は、利尿薬を含む他の降圧剤との併用投与によりさらなる降圧をはかる。 EDARBI は食事の有無に関わらず投与可能である。

表 1.6-2 外国における TAK-491 錠の申請・開発状況

開発国	状況（申請時期、申請効能・効果）
欧州*	2010 年 9 月申請、高血圧症
■	20 年 月申請、■
■	20 年 月申請、■
台湾	2011 年 8 月申請、高血圧症
■	20 年 月申請、■
タイ	2011 年 9 月申請、高血圧症

*：相互承認申請

(2) 既承認国の添付文書（原文）及び和訳の概要

TAK-491 錠の米国の Full Prescribing Information 及び和訳の概要を参考までに次頁以降に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These HIGHLIGHTS do not include all the information needed to use EDARBI safely and effectively. See full prescribing information for EDARBI.

Edarbi (azilsartan medoxomil) tablets
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: AVOID USE IN PREGNANCY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible. Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage 04/2011

INDICATIONS AND USAGE

Edarbi is an angiotensin II receptor blocker indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. Edarbi may be used, either alone or in combination with other antihypertensive agents. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose in adults is 80 mg taken once daily. Consider a starting dose of 40 mg for patients who are treated with high doses of diuretics. (2.1)

Edarbi may be administered with or without food. (2.1)
Edarbi may be administered with other antihypertensive agents. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 40 mg and 80 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Avoid fetal or neonatal exposure. (5.1)
- Correct volume or salt depletion prior to administration of Edarbi. (5.2)
- Monitor for worsening renal function in patients with renal impairment. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction in adults was diarrhea (2%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-877-825-3327 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Nursing Mothers:** Discontinue nursing or drug. (8.3)
- **Geriatric Patients:** Abnormally high serum creatinine values were more likely to be reported for patients age 75 or older. No overall difference in efficacy versus younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. (8.5)
- In patients with an activated renin-angiotensin system, as by volume- or salt-depletion, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers such as azilsartan medoxomil can cause excessive hypotension. In susceptible patients, e.g., with renal artery stenosis, RAAS blockers can cause renal failure (5.2, 5.3).
- **Pediatrics:** Safety and efficacy in children have not been established.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 04/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: Avoid Use in Pregnancy

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Handling Instructions
- 2.3 Special Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality
- 5.2 Hypotension in Volume- or Salt-Depleted Patients
- 5.3 Impaired Renal Function

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Clinical Laboratory Findings

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 General Information
- 17.2 FDA-Approved Patient Labeling

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: AVOID USE IN PREGNANCY

When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible. Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

1. INDICATIONS AND USAGE

Edarbi is an angiotensin II receptor blocker (ARB) indicated for the treatment of hypertension to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes, including the class to which this drug principally belongs. There are no controlled trials demonstrating risk reduction with Edarbi.

Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.

Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

Edarbi may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

The recommended dose in adults is 80 mg taken orally once daily. Consider a starting dose of 40 mg for patients who are treated with high doses of diuretics.

If blood pressure is not controlled with Edarbi alone, additional blood pressure reduction can be achieved by taking Edarbi with other antihypertensive agents.

Edarbi may be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.2 Handling Instructions

Do not repackage Edarbi. Dispense and store Edarbi in its original container to protect Edarbi from light and moisture.

2.3 Special Populations

No initial dose adjustment is recommended for elderly patients, patients with mild-to-severe renal impairment, end-stage renal disease, or mild-to-moderate hepatic dysfunction. Edarbi has not been studied in patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Edarbi is supplied as white to nearly white round tablets in the following dosage strengths:

- 40 mg tablets - debossed "ASL" on one side and "40" on the other
- 80 mg tablets - debossed "ASL" on one side and "80" on the other

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality

Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause fetal and neonatal morbidity and death when administered to pregnant women during the second and third trimester. When pregnancy is detected, Edarbi should be discontinued as soon as possible.

The use of drugs that act directly on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy has been associated with fetal and neonatal injury, including hypotension, neonatal skull hypoplasia, anuria, reversible or irreversible renal failure, and death. Oligohydramnios has also been reported, presumably resulting from decreased fetal renal function; oligohydramnios in this setting has been associated with fetal limb contractures, craniofacial deformation, and hypoplastic lung development. Prematurity, intrauterine growth retardation, and patent ductus arteriosus have also been reported, although it is not clear whether these occurrences were due to exposure to the drug.

These adverse effects do not appear to have resulted from intrauterine drug exposure that has been limited to the first trimester. Mothers whose embryos and fetuses are exposed to an angiotensin II receptor antagonist only during the first trimester should be so informed. Nonetheless, when patients become pregnant, physicians should have the patient discontinue the use of Edarbi as soon as possible.

Rarely (probably less often than once in every thousand pregnancies), no alternative to a drug acting on the renin-angiotensin system is available. In these rare cases, the mother should be apprised of the potential hazards to the fetus and serial ultrasound examinations should be performed to assess the intra-amniotic environment.

If oligohydramnios is observed, Edarbi should be discontinued unless it is considered life-saving for the mother. Contraction stress testing, a nonstress test or biophysical profiling may be appropriate,

depending upon the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury.

Infants with histories of *in utero* exposure to an angiotensin II receptor antagonist should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs, attention should be directed toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for impaired renal function.

5.2 Hypotension in Volume- or Salt-Depleted Patients

In patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume- and/or salt-depleted patients (eg, those being treated with high doses of diuretics), symptomatic hypotension may occur after initiation of treatment with Edarbi. Correct volume or salt depletion prior to administration of Edarbi, or start treatment at 40 mg. If hypotension does occur, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, given an intravenous infusion of normal saline. A transient hypotensive response is not a contraindication to further treatment, which usually can be continued without difficulty once the blood pressure has stabilized.

5.3 Impaired Renal Function

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals treated with Edarbi. In patients whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin system (e.g., patients with severe congestive heart failure, renal artery stenosis, or volume depletion), treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers has been associated with oliguria or progressive azotemia and rarely with acute renal failure and death. Similar results may be anticipated in patients treated with Edarbi [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

In studies of ACE inhibitors in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, increases in serum creatinine or blood urea nitrogen have been reported. There has been no long-term use of Edarbi in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, but similar results may be expected.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 4814 patients were evaluated for safety when treated with Edarbi at doses of 20, 40 or 80 mg in clinical trials. This includes 1704 patients treated for at least 6 months; of these, 588 were treated for at least 1 year.

Treatment with Edarbi was well-tolerated with an overall incidence of adverse reactions similar to placebo. The rate of withdrawals due to adverse events in placebo-controlled monotherapy and combination therapy trials was 2.4 % (19/801) for placebo, 2.2% (24/1072) for Edarbi 40 mg, and 2.7% (29/1074) for Edarbi 80 mg. The most common adverse event leading to discontinuation, hypotension/orthostatic hypotension, was reported by 0.4% (8/2146) patients randomized to Edarbi 40 mg or 80 mg compared to 0% (0/801) patients randomized to placebo. Generally, adverse reactions were mild, not dose related and similar regardless of age, gender and race.

In placebo controlled monotherapy trials, diarrhea was reported up to 2% in patients treated with Edarbi 80 mg daily compared with 0.5% of patients on placebo.

Other adverse reactions with a plausible relationship to treatment that have been reported with an incidence of $\geq 0.3\%$ and greater than placebo in more than 3300 patients treated with Edarbi in controlled trials are listed below:

Gastrointestinal Disorders: nausea

General Disorders and Administration Site Conditions: asthenia, fatigue

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: muscle spasm

Nervous System Disorders: dizziness, dizziness postural

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: cough

6.2 Clinical Laboratory Findings

In controlled clinical trials, clinically relevant changes in standard laboratory parameters were uncommon with administration of Edarbi.

Serum creatinine: Small reversible increases in serum creatinine are seen in patients receiving 80 mg of Edarbi. The increase may be larger when coadministered with chlorthalidone or hydrochlorothiazide.

In addition, patients taking Edarbi who had moderate to severe renal impairment at baseline or who were >75 years of age were more likely to report serum creatinine increases.

Hemoglobin/Hematocrit: Low hemoglobin, hematocrit, and RBC counts were observed in 0.2%, 0.4%, and 0.3% of Edarbi-treated subjects, respectively. None of these abnormalities were reported in the placebo group. Low and high markedly abnormal platelet and WBC counts were observed in $<0.1\%$ of subjects.

7 DRUG INTERACTIONS

No clinically significant drug interactions have been observed in studies of azilsartan medoxomil or azilsartan given with amlodipine, antacids, chlorthalidone, digoxin, fluconazole, glyburide, ketoconazole, metformin, pioglitazone, and warfarin. Therefore, Edarbi may be used concomitantly with these medications.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors)

In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or who have compromised renal function, co-administration of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, with angiotensin II receptor antagonists, including azilsartan, may result in deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Monitor renal function periodically in patients receiving azilsartan and NSAID therapy.

The antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists, including azilsartan, may be attenuated by NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C (first trimester) and D (second and third trimesters). There is no clinical experience with the use of Edarbi in pregnant women [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

8.3 Nursing Mothers

It is not known if azilsartan is excreted in human milk, but azilsartan is excreted at low concentrations in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment with Edarbi is necessary in elderly patients. Of the total patients in clinical studies with Edarbi, 26% were elderly (65 years of age and older); 5% were 75 years of age and older. Abnormally high serum creatinine values were more likely to be reported for patients age 75 or older. No other differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

Dose adjustment is not required in patients with mild-to-severe renal impairment or end-stage renal disease. Patients with moderate to severe renal impairment are more likely to report abnormally high serum creatinine values.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary for subjects with mild or moderate hepatic impairment. Edarbi has not been studied in patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

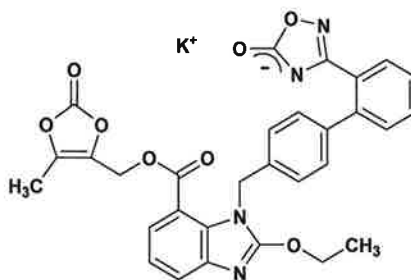
Limited data are available related to overdosage in humans. During controlled clinical trials in healthy subjects, once daily doses up to 320 mg of Edarbi were administered for 7 days and were well tolerated. In the event of an overdose, supportive therapy should be instituted as dictated by the patient's clinical status. Azilsartan is not dialyzable [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

Edarbi (azilsartan medoxomil), a prodrug, is hydrolyzed to azilsartan in the gastrointestinal tract during absorption. Azilsartan is a selective AT₁ subtype angiotensin II receptor antagonist.

The drug substance used in the drug product formulation is the potassium salt of azilsartan medoxomil, also known by the US accepted name of azilsartan kamedoxomil and is chemically described as (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate monopotassium salt.

Its empirical formula is $C_{30}H_{23}KN_4O_8$ and its structural formula is:



Azilsartan kamedoxomil is a white to nearly white powder with a molecular weight of 606.62. It is practically insoluble in water and freely soluble in methanol.

Edarbi is available for oral use as tablets. The tablets have a characteristic odor. Each Edarbi tablet contains 42.68 or 85.36 mg of azilsartan kamedoxomil, which is equivalent to containing 40 mg or 80 mg respectively, of azilsartan medoxomil and the following inactive ingredients: mannitol, fumaric acid, sodium hydroxide, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Angiotensin II is formed from angiotensin I in a reaction catalyzed by angiotensin-converting enzymes (ACE, kinase II). Angiotensin II is the principal pressor agent of the renin-angiotensin system, with effects that include vasoconstriction, stimulation of synthesis and release of aldosterone, cardiac stimulation, and renal reabsorption of sodium. Azilsartan blocks the vasoconstrictor and aldosterone-secreting effects of angiotensin II by selectively blocking the binding of angiotensin II to the AT_1 receptor in many tissues, such as vascular smooth muscle and the adrenal gland. Its action is, therefore, independent of the pathway for angiotensin II synthesis.

An AT_2 receptor is also found in many tissues, but this receptor is not known to be associated with cardiovascular homeostasis. Azilsartan has more than a 10,000-fold greater affinity for the AT_1 receptor than for the AT_2 receptor.

Blockade of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors, which inhibit the biosynthesis of angiotensin II from angiotensin I, is widely used in the treatment of hypertension. ACE inhibitors also inhibit the degradation of bradykinin, a reaction catalyzed by ACE. Because azilsartan does not inhibit ACE (kinase II), it should not affect bradykinin levels. Whether this difference has clinical relevance is not yet known. Azilsartan does not bind to or block other receptors or ion channels known to be important in cardiovascular regulation.

Blockade of the angiotensin II receptor inhibits the negative regulatory feedback of angiotensin II on renin secretion, but the resulting increased plasma renin activity and angiotensin II circulating levels do not overcome the effect of azilsartan on blood pressure.

12.2 Pharmacodynamics

Azilsartan inhibits the pressor effects of an angiotensin II infusion in a dose-related manner. An azilsartan single dose equivalent to 32 mg azilsartan medoxomil inhibited the maximal pressor effect by approximately 90% at peak, and approximately 60% at 24 hours. Plasma

angiotensin I and II concentrations and plasma renin activity increased while plasma aldosterone concentrations decreased after single and repeated administration of Edarbi to healthy subjects; no clinically significant effects on serum potassium or sodium were observed.

Effect on Cardiac Repolarization: A thorough QT/QTc study was conducted to assess the potential of azilsartan to prolong the QT/QTc interval in healthy subjects. There was no evidence of QT/QTc prolongation at a dose of 320 mg of Edarbi.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: Azilsartan medoxomil is hydrolyzed to azilsartan, the active metabolite, in the gastrointestinal tract during absorption. Azilsartan medoxomil is not detected in plasma after oral administration. Dose proportionality in exposure was established for azilsartan in the azilsartan medoxomil dose range of 20 mg to 320 mg after single or multiple dosing.

The estimated absolute bioavailability of azilsartan following administration of azilsartan medoxomil is approximately 60%. After oral administration of azilsartan medoxomil, peak plasma concentrations (C_{max}) of azilsartan are reached within 1.5 to 3 hours. Food does not affect the bioavailability of azilsartan.

Distribution: The volume of distribution of azilsartan is approximately 16L. Azilsartan is highly bound to human plasma proteins (>99%), mainly serum albumin. Protein binding is constant at azilsartan plasma concentrations well above the range achieved with recommended doses.

In rats, minimal azilsartan-associated radioactivity crossed the blood-brain barrier. Azilsartan passed across the placental barrier in pregnant rats and was distributed to the fetus.

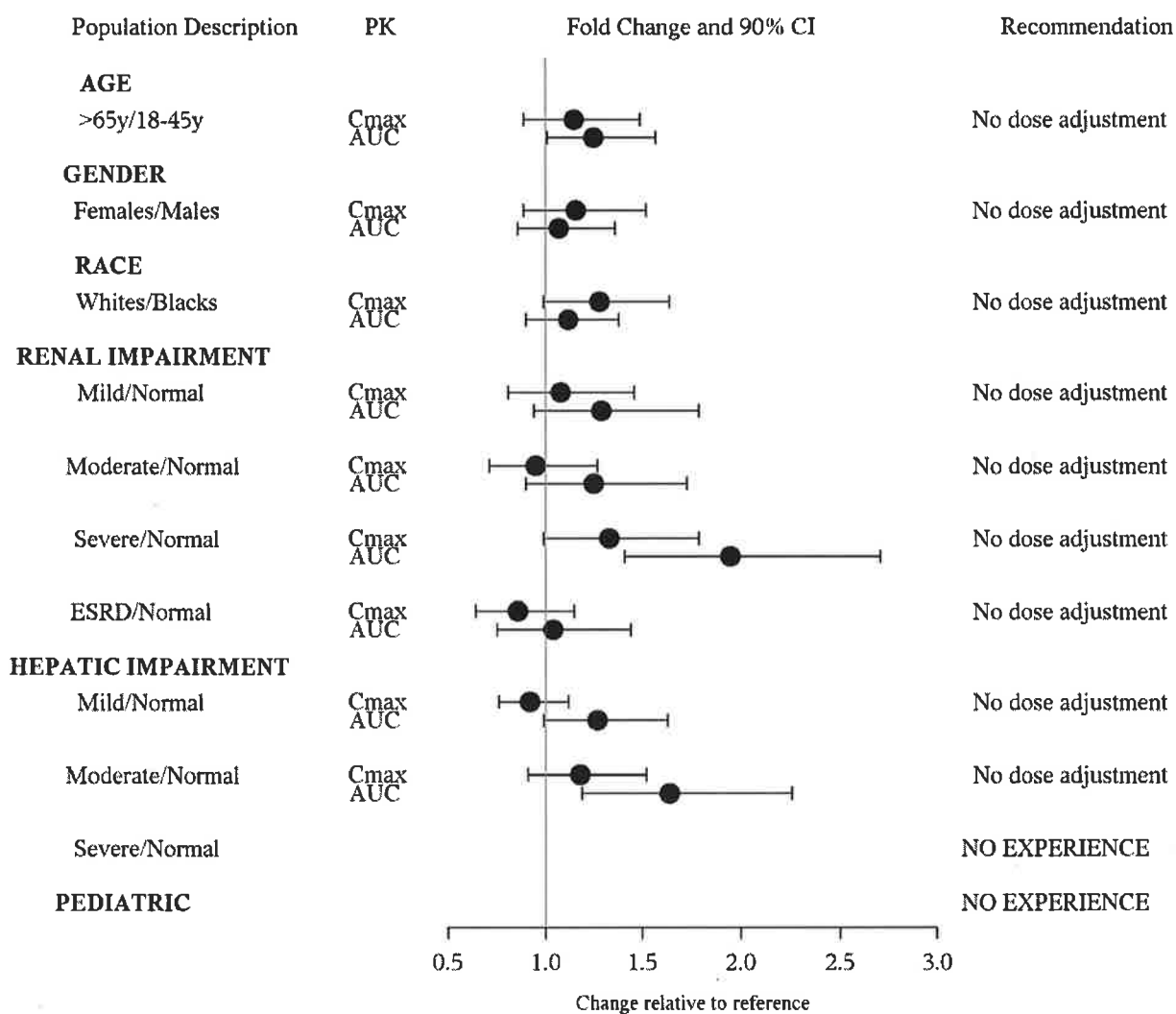
Metabolism and Elimination: Azilsartan is metabolized to two primary metabolites. The major metabolite in plasma is formed by O-dealkylation, referred to as metabolite M-II, and the minor metabolite is formed by decarboxylation, referred to as metabolite M-I. Systemic exposures to the major and minor metabolites in humans were approximately 50% and less than 1% of azilsartan, respectively. M-I and M-II do not contribute to the pharmacologic activity of Edarbi. The major enzyme responsible for azilsartan metabolism is CYP2C9.

Following an oral dose of ^{14}C -labeled azilsartan medoxomil, approximately 55% of radioactivity was recovered in feces and approximately 42% in urine, with 15% of the dose excreted in urine as azilsartan. The elimination half-life of azilsartan is approximately 11 hours and renal clearance is approximately 2.3 mL/min. Steady-state levels of azilsartan are achieved within 5 days and no accumulation in plasma occurs with repeated once-daily dosing.

Special Populations

The effect of demographic and functional factors on the pharmacokinetics of azilsartan was studied in single and multiple dose studies. Pharmacokinetic measures indicating the magnitude of the effect on azilsartan are presented in Figure 1 as change relative to reference (test/reference). Effects are modest and do not call for dosage adjustment.

Figure 1 Impact of intrinsic factors on the pharmacokinetics of azilsartan



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Azilsartan medoxomil was not carcinogenic when assessed in 26-week transgenic (Tg.rasH2) mouse and 2-year rat studies. The highest doses tested (450 mg azilsartan medoxomil/kg/day in the mouse and 600 mg azilsartan medoxomil/kg/day in the rat) produced exposures to azilsartan that are 12 (mice) and 27 (rats) times the average exposure to azilsartan in humans given the maximum recommended human dose (MRHD, 80 mg azilsartan medoxomil/day). M-II was not carcinogenic when assessed in 26-week Tg.rasH2 mouse and 2-year rat studies. The highest doses tested (approximately 8000 mg M-II/kg/day (males) and 11,000 mg M-II/kg/day (females) in the mouse and 1000 mg M-II/kg/day (males) and up to 3000 mg M-II/kg/day (females) in the rat) produced exposures that are, on average, about 30 (mice) and 7 (rats) times the average exposure to M-II in humans at the MRHD.

Mutagenesis: Azilsartan medoxomil, azilsartan, and M-II were positive for structural aberrations in the Chinese Hamster Lung Cytogenetic Assay. In this assay, structural chromosomal aberrations were observed with the prodrug, azilsartan medoxomil, without metabolic activation. The active moiety, azilsartan was also positive in this assay both with and without metabolic activation. The major human metabolite, M-II was also positive in this assay during a 24 hr assay without metabolic activation.

Azilsartan medoxomil, azilsartan, and M-II were devoid of genotoxic potential in the Ames reverse mutation assay with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, the *in vitro* Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay, the *in vitro* mouse lymphoma (tk) gene mutation test, the *ex vivo* unscheduled DNA synthesis test, and the *in vivo* mouse and/or rat bone marrow micronucleus assay.

Impairment of Fertility: There was no effect of azilsartan medoxomil on the fertility of male or female rats at oral doses of up to 1000 mg azilsartan medoxomil/kg/day [6000 mg/m² (approximately 122 times the MRHD of 80 mg azilsartan medoxomil/60 kg on a mg/m² basis)]. Fertility of rats also was unaffected at doses of up to 3000 mg M-II/kg/day.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Reproductive Toxicology: In peri- and postnatal rat development studies, adverse effects on pup viability, delayed incisor eruption and dilatation of the renal pelvis along with hydronephrosis were seen when azilsartan medoxomil was administered to pregnant and nursing rats at 1.2 times the MRHD on a mg/m² basis. Reproductive toxicity studies indicated that azilsartan medoxomil was not teratogenic when administered at oral doses up to 1000 mg azilsartan medoxomil/kg/day to pregnant rats (122 times the MRHD on a mg/m² basis) or up to 50 mg azilsartan medoxomil/kg/day to pregnant rabbits (12 times the MRHD on a mg/m² basis). M-II also was not teratogenic in rats or rabbits at doses up to 3000 mg M-II/kg/day. Azilsartan crossed the placenta and was found in the fetuses of pregnant rats and was excreted into the milk of lactating rats.

14 CLINICAL STUDIES

The antihypertensive effects of Edarbi have been demonstrated in a total of 7 double-blind, randomized studies, which included 5 placebo-controlled and 4 active comparator-controlled studies (not mutually exclusive). The studies ranged from 6 weeks to 6 months in duration, at doses ranging from 20 mg to 80 mg once daily. A total of 5941 patients (3672 given Edarbi, 801 given placebo, and 1468 given active comparator) with mild, moderate or severe hypertension were studied. Overall, 51% of patients were male and 26% were 65 years or older; 67% were white and 19% were black.

Two 6-week randomized, double blind studies compared the effect on blood pressure of Edarbi at doses of 40 mg and 80 mg, with placebo and with active comparators. Blood pressure reductions compared to placebo based on clinic blood pressure measurements at trough and 24 hour mean blood pressure by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) are shown in Table 1 for both studies. Edarbi, 80 mg, was statistically superior to placebo and active comparators for both clinic and 24 hour mean blood pressure measurements.

Table 1: Placebo Corrected Mean Change from Baseline in Systolic / Diastolic Blood Pressure at 6 Weeks (mm Hg)

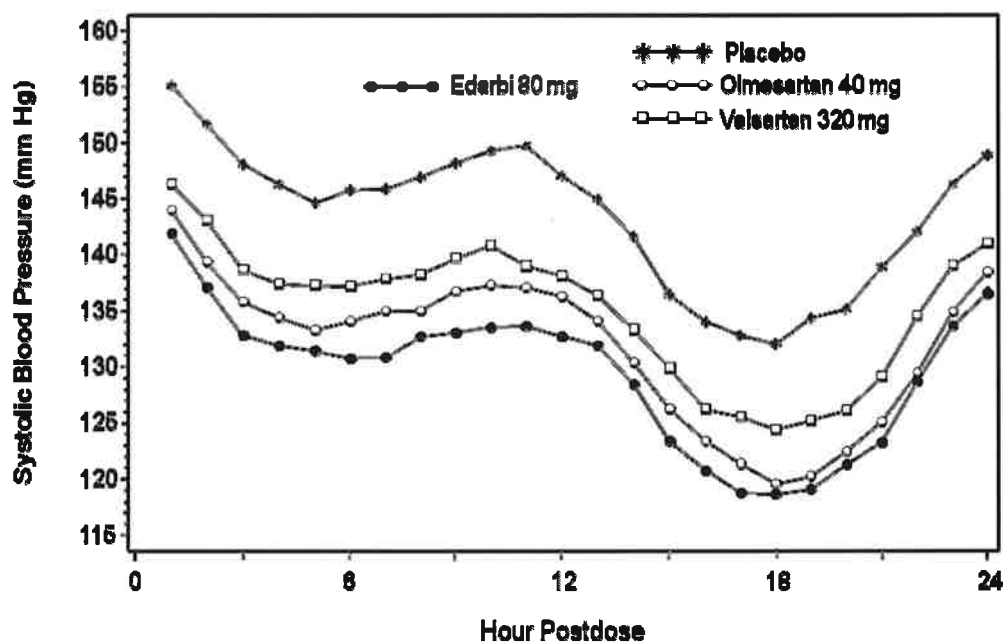
Stud	y 1 N=1285		Study 2 N=989	
Clinic	Blood Pressure (Mean Baseline 157.4 / 92.5)	24 Hour Mean by ABPM (Mean Baseline 144.9 / 88.7)	Clinic Blood Pressure (Mean Baseline 159.0 / 91.8)	24 Hour Mean by ABPM (Mean Baseline 146.2 / 87.6)
Edarbi 40 mg	-14.6 / -6.2	-13.2 / -8.6	-12.4 / -7.1	-12.1 / -7.7
Edarbi 80 mg	-14.9 / -7.5	-14.3 / -9.4	-15.5 / -8.6	-13.2 / -7.9
Olmesartan 40 mg	-11.4 / -5.3	-11.7 / -7.7	-12.8 / -7.1	-11.2 / -7.0
Valsartan 320 mg	-9.5 / -4.4	-10.0 / -7.0		

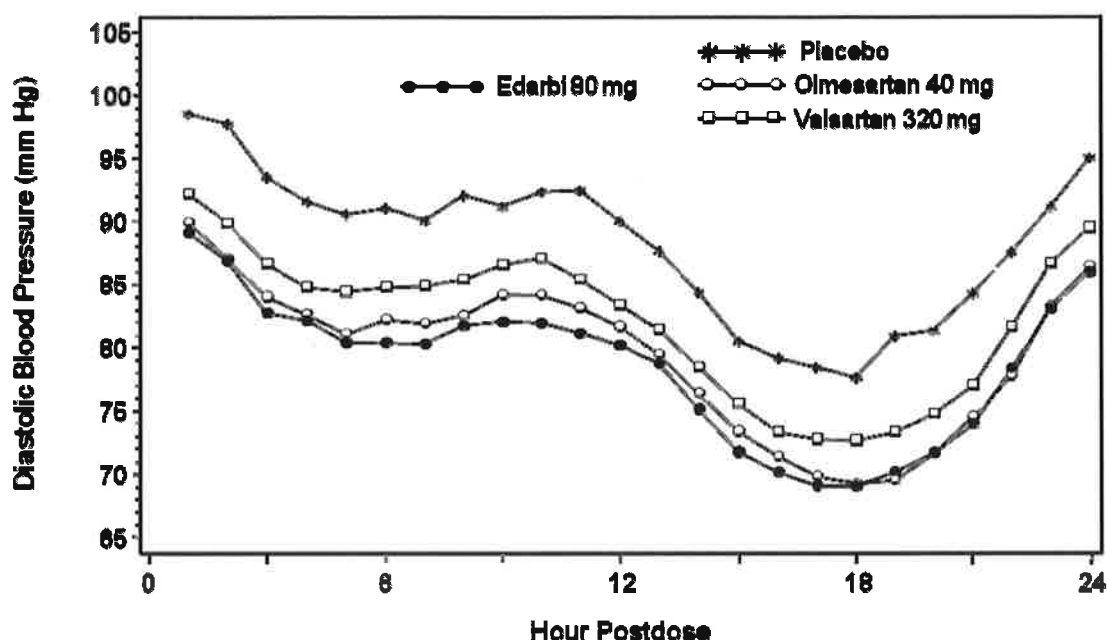
In a study comparing Edarbi to valsartan over 24 weeks, similar results were observed.

Most of the antihypertensive effect occurs within the first 2 weeks of dosing.

Figure 2 shows the 24-hour ambulatory systolic and diastolic blood pressure profiles at endpoint.

Figure 2: Mean Ambulatory Blood Pressure at 6 weeks by Dose and Hour





Other studies showed similar 24 hour ambulatory blood pressure profiles.

Edarbi has a sustained and consistent antihypertensive effect during long-term treatment, as shown in a study that randomized patients to placebo or continued Edarbi after 26 weeks. No rebound effect was observed following the abrupt cessation of Edarbi therapy.

Edarbi was effective in reducing blood pressure regardless of the age, gender, or race of patients, but the effect, as monotherapy, was smaller, approximately half, in black patients, who tend to have low renin levels. This has been generally true for other angiotensin II antagonists and ACE inhibitors.

Edarbi has about its usual blood pressure lowering effect size when added to a calcium channel blocker (amlodipine) or a thiazide-type diuretic (chlorthalidone).

There are no trials of Edarbi demonstrating reductions in cardiovascular risk in patients with hypertension, but at least one pharmacologically similar drug has demonstrated such benefits.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Edarbi tablets are unscored and white to nearly white, debossed with "ASL" on one side and "40" or "80" on the other.

Tablet NDC	64764-xxx-xx	
	Bottle/30	Bottle/90
40 mg	844-30	844-90
80 mg	884-30	884-90

Store at 25°C (77°F), excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Keep container tightly closed. Protect from moisture and light. Do not repackage; dispense and store in original container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (17.2).

17.1 General Information

Pregnancy: Female patients of childbearing age should be told that use of drugs like Edarbi that act on the renin-angiotensin system during pregnancy can cause serious problems in the fetus and infant including low blood pressure, poor development of skull bones, kidney failure, and death. These consequences do not appear to have resulted from intrauterine drug exposure that has been limited to the first trimester. Discuss other treatment options with female patients planning to become pregnant. Women using Edarbi who become pregnant should notify their physicians as soon as possible [see *FDA-Approved Patient Labeling (17.2)*].

17.2 FDA-Approved Patient Labeling

Patient Information
Edarbi (eh-DAR-bee)
(azilsartan medoxomil)
Tablets

Read this Patient Information leaflet before you start taking Edarbi and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Edarbi?

Taking Edarbi during your second and third trimester can cause harm and even death to your unborn baby. If you think that you are pregnant, stop taking Edarbi and tell your doctor right away. If you plan to become pregnant, talk to your doctor about other ways to lower your blood pressure.

What is Edarbi?

Edarbi is a prescription medicine called an angiotensin II receptor blocker (ARB) used to treat high blood pressure (hypertension) in adults.

Your doctor may prescribe other medicines for you to take along with Edarbi to treat your high blood pressure.

It is not known if Edarbi is safe and effective in children under 18 years of age.

What should I tell my doctor before taking Edarbi?

Before you take Edarbi, tell your doctor if you:

- have been told that you have abnormal body salt (electrolytes) levels in your blood
- are pregnant or plan to become pregnant. See **“What is the most important information I should know about Edarbi?”**
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Edarbi passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take Edarbi or breastfeed. You should not do both. Talk with your doctor about the best way to feed your baby if you take Edarbi.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your doctor if you take:

- other medicines used to treat your high blood pressure or heart problem
- water pills (diuretic)

Ask your doctor if you are not sure if you are taking a medicine listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take Edarbi?

- Your doctor will tell you how much Edarbi to take and when to take it. Follow his/her instructions.
- Edarbi can be taken with or without food.
- If you take too much Edarbi, call your doctor, or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of Edarbi?**Edarbi may cause side effects, including:**

- **Harm or death to your unborn fetus if taken in the second or third trimester.** See “What is the most important information I should know about Edarbi?”
- **Low blood pressure (hypotension) and dizziness** is most likely to happen if you also:
 - take water pills (diuretics)
 - are on a low-salt diet
 - take other medicines that affect your blood pressure
 - get sick with vomiting or diarrhea
 - do not drink enough fluids

If you feel faint or dizzy, lie down and call your doctor right away.

These are not all the possible side effects with Edarbi. Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How do I store Edarbi?

- Store Edarbi at 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Store Edarbi in the original container that you received from your pharmacist or doctor. Do not put Edarbi into a different container.
- Keep Edarbi in a tightly closed container, and keep Edarbi out of the light.

Keep Edarbi and all medicines out of the reach of children.**General information about Edarbi.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not give Edarbi to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about Edarbi. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about Edarbi that is written for health professionals.

For more information, go to www.edarbi.com or call 1-877-825-3327.

What is high blood pressure (hypertension)?

Blood pressure is the force in your blood vessels when your heart beats and when your heart rests. You have high blood pressure when the force is too great.

High blood pressure makes the heart work harder to pump blood through the body and causes damage to the blood vessels. Edarbi tablets can help your blood vessels relax so your blood pressure is lower. Medicines that lower your blood pressure may lower your chance of having a stroke or heart attack.

What are the ingredients in Edarbi?

Active ingredient: azilsartan medoxomil

Inactive ingredients: mannitol, fumaric acid, sodium hydroxide, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

Distributed by

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Deerfield, IL 60015

Edarbi is a trademark of Takeda Pharmaceutical Company Limited registered with the U.S. Patent and Trademark Office and used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

©2011 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

April 2011

AZL069 R2

添付文書の重要項目

本重要項目には、EDARBI を安全かつ有効に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。EDARBI の完全版添付文書を参照すること。

EDARBI（アジルサルタン メドキシミル）錠

U.S.初回承認：2011 年

警告:妊婦には投与しないこと。

詳細な警告については、完全版添付文書を参照すること。

- ・ 妊娠が判明した場合は、可及的速やかに EDARBI の投与を中止すること。レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物により、発育中の胎児に障害が発生したり、死亡するおそれがある。(5.1)

主な改訂

適応及び用法：2011 年 4 月改訂

適応及び用法

EDARBI は、高血圧治療に適応とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であり、血圧を低下させる。血圧が低下すると、主に脳卒中や心筋梗塞といった致命的及び非致命的心血管系イベントのリスクが減少する。EDARBI は単独療法もしくは他の降圧剤との併用療法が可能である。(1)

用量及び投与方法

成人への推奨用量は 1 日 1 回 80 mg である。高用量の利尿剤治療を実施している患者には、開始用量として 40 mg を検討すること。(2.1)

EDARBI は食事の有無に関わらず投与可能である。(2.1)

EDARBI は他の降圧剤との併用投与が可能である。(2.1)

形状及び用量

錠剤：40 mg 及び 80 mg (3)

禁忌

なし

警告及び使用上の注意

- ・ 胎児又は新生児への曝露を避けること。(5.1)
- ・ EDARBI の投与前に体液量減少又は食塩欠乏の状態を補正すること。(5.2)
- ・ 腎機能障害患者においては、腎機能の悪化がないか観察すること。(5.3)

副作用

成人に最も多く認められた副作用は下痢であった（2%）。(6.1)

副作用の疑いについて報告する際は、Takeda Pharmaceuticals（電話 1-877-825-3327）又は米国食品医薬品局（FDA：電話 1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

特定の患者への投与

- ・授乳婦：授乳又は薬剤投与を中止すること。(8.3)
- ・高齢患者：75 歳以上の患者では、異常に高い血清クレアチニン値が多く報告された。有効性に関して非高齢患者との間に全体的な差は認められなかったが、一部、感受性の高い高齢者が存在することは否定できない。(8.5)
- ・体液量減少又は食塩欠乏によりレニン-アンジオテンシン系が活性化した患者においては、アジルサルタン メドキシミルなどのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）拮抗薬が過度の血圧低下を引き起こす可能性がある。腎動脈狭窄症の合併等治療に敏感な患者においては、RAAS 拮抗薬が腎不全を引き起こす可能性がある。(5.2, 5.3)
- ・小児：小児における安全性と有効性については確立していない。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者用添付文書については、17 を参照すること。

2011 年 4 月改訂

完全版添付文書：目次*

警告：妊婦には投与しないこと。

1 適応及び用法

2 用量及び投与方法

2.1 推奨用量

2.2 取り扱い上の注意

2.3 特定の患者

3 形状及び用量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 胎児／新生児への影響（疾病率及び死亡率）

5.2 体液量減少又は食塩欠乏が認められる患者における低血圧

5.3 腎機能障害

6 副作用

6.1 臨床試験結果

6.2 臨床検査結果

7 薬物相互作用

8 特定の患者への投与

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬効薬理
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 発癌性、突然変異誘発性、受精能障害
 - 13.2 動物毒性及び／又は動物薬理
- 14 臨床試験
- 16 供給／保管方法及び取り扱い
- 17 患者カウンセリング情報
 - 17.1 一般情報
 - 17.2 FDA 承認済の患者用添付文書

*完全版添付文書から省略したセクション又はサブセクションについてはリストしていない。

警告：妊婦には投与しないこと。

妊娠が判明した場合は、可及的速やかに EDARBI の投与を中止すること。レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物により、発育中の胎児に障害が発生したり、死亡するおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

1. 適応及び用法

EDARBI は、高血圧治療を適応とするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であり、血圧を低下させる。血圧が低下すると、主に脳卒中や心筋梗塞といった致死の及び非致死の心血管系イベントのリスクが減少する。これらのベネフィットは、本剤が属するクラスを含め、多種多様な薬理クラスの降圧薬の比較対照試験において認められている。EDARBI によるリスク減少を示す比較対照試験はない。

高血圧のコントロールは、必要に応じて脂質コントロールや、糖尿病管理、抗血栓治療、禁煙、運動、塩分摂取制限と併せて、心血管系イベントリスクを包括的に管理する手法の 1 つとすべきである。多くの患者で降圧目標を達成するために 2 剤以上の服用を要するとされている。降圧目標と管理手法に関する具体的な助言については、the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) といいた公式ガイドラインを参照のこと。

多様な薬理クラスから作用機序の異なる数多くの降圧薬において、心血管疾病率及び心血管死の低下が無作為化比較試験で示されており、これらの改善に大きく寄与するのは、薬剤が持つ様々な異なった薬理学的特性ではなく、降圧作用であると結論付けられている。最も大きくかつ最も一貫性のある心血管転帰におけるベネフィットは脳卒中リスクの減少であったが、心筋梗塞や心血管死の減少もまた一定に認められている。

収縮期血圧あるいは拡張期血圧の上昇は心血管リスク上昇の原因となり、血圧が高いほど 1 mmHg 毎の絶対的リスクの上昇は大きくなることから、高度な高血圧症患者においては僅かな降圧でさえもかなりのベネフィットとなる。降圧による相対的リスクの減少は、様々な絶対的リスクを有する患者においても同様である。したがって、高血圧とは別の独立した高リスクを有する患者（例えば糖尿病や脂質異常症）においてはより絶対的ベネフィットが大きく、そのような患者においてはより低い降圧目標値を設定しより積極的な治療をすることが有益と考えられる。

いくつかの降圧薬では黒人患者において（単独療法で）降圧効果が小さくなり、また多くの降圧薬では追加の適応や効能が承認されている（例えば、狭心症、心不全、糖尿病性腎症）。これら事項は治療法選択の参考になるだろう。

EDARBI は単独療法もしくは他の降圧剤との併用療法が可能である。

2. 用量及び投与方法

2.1 推奨用量

成人への推奨用量は 1 日 1 回 80 mg の経口投与である。高用量の利尿剤で治療中の患者には、開始用量として 40 mg を検討すること。

EDARBI のみで血圧を管理できない場合、EDARBI と他の降圧剤を併用することによって、さらなる降圧効果が得られる可能性がある。

EDARBI は、食事の有無に関わらず投与してよい〔臨床薬理（12.3）参照〕。

2.2 取り扱い上の注意

EDARBI を再包装してはならない。EDARBI を光と湿気から保護するため、現状の容器で調剤し、保管すること。

2.3 特定の患者

高齢患者、軽度～重度の腎機能障害、末期の腎疾患、又は軽度～中等度の肝機能障害が認められる患者に対し、投与開始時の用量調整は不要である。重度の肝機能障害が認められる患者を対象とした EDARBI の試験は実施していない〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

3. 形状及び含量

EDARBI は白色～ほとんど白色の円形の錠剤であり、以下の含量がある。

- ・ 40 mg 錠：一方の面に「ASL」、もう一方の面に「40」の刻印
- ・ 80 mg 錠：一方の面に「ASL」、もう一方の面に「80」の刻印

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 胎児／新生児への影響（疾病率及び死亡率）

レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊娠第2及び第3トリメスターの妊婦に投与した場合、胎児や新生児に障害を与え、死亡するおそれがある。妊娠が判明した場合、可及的速やかに EDARBI の投与を中止すべきである。

レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊娠第2及び第3トリメスターの妊婦に使用すると、胎児や新生児の低血圧、新生児頭蓋骨形成不全、無尿、可逆的又は非可逆的な腎不全等の障害、及び死亡と関連することが明らかになっている。また、羊水過少症も報告されており、これは胎児の腎機能低下によると考えられる。こうした状況下での羊水過少症は、胎児の四肢拘縮、頭蓋顔面奇形、及び肺形成不全と関連することが明らかになっている。また、早産、子宮内発育遅延、及び動脈管開存が報告されているが、これらの障害の発生が薬物の曝露に起因するかどうかは明らかでない。

子宮内での薬物曝露が第1トリメスターに限定される場合は、こうした副作用はみられない。胚及び胎児が第1トリメスターにのみアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に曝露した場合、母親にはこうした情報を伝える必要がある。しかし、患者が妊娠した場合、医師は可及的速やかに患者への EDARBI 投与を中止すべきである。

まれに（妊婦 1000 例あたりおそらく 1 例未満）、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤の代用薬が見つからないことがある。このような希少例においては、母親に胎児への危険性を伝え、羊膜内環境を評価するために超音波検査を連続的に実施すべきである。

羊水過少症が認められた場合、母親の救命に必要でないかぎり EDARBI の投与を中止すべきである。妊娠週数に応じて、子宮収縮負荷試験、ノンストレス試験、又はバイオフィジカルプロファイリングの実施が適切となると考えられる。しかし、患者と医師は、胎児に持続的かつ非可逆的な障害が認められるまで羊水過少症は明らかにならないことがあると認識しておく必要がある。

子宮内でのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬への曝露歴のある乳児は、低血圧、乏尿、及び高カリウム血症がないか注意深く観察する必要がある。乏尿が発症した場合は、血圧及び腎灌流を保持することに注意を向ける必要がある。低血圧からの回復及び／又は損なわれた腎機能の代用の手段として、交換輸血又は透析が必要となる場合がある。

5.2 体液量減少又は食塩欠乏が認められる患者における低血圧

体液量減少及び／又は食塩欠乏が認められる患者（例えば、高用量の利尿剤で治療中の患者）など、レニン-アンジオテンシン系が活性化した患者においては、EDARBI 治療の開始後に症候性低血圧がおこることがある。EDARBI の投与前に体液量減少又は食塩欠乏の状態を補正するか、又は 40 mg から治療を開始すること。低血圧が発現した場合は、患者を仰臥位とし、必要に応じて生理食塩水を静脈内点滴すること。一過性の低血圧反応は治療継続に対して禁忌ではなく、通常

血圧が安定すれば問題なく投与を継続できる。

5.3 腎機能障害

レニン-アンジオテンシン系を阻害した結果として、EDARBI 治療に敏感な患者で腎機能が変動する場合がある。レニン-アンジオテンシン系の活性が腎機能に依存している患者（例えば、重度のうっ血性心不全、腎動脈狭窄症、又は体液量が減少している患者）ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の治療が、乏尿や進行性高窒素血症、そしてまれに急性腎不全や死亡と関連することが明らかになっている。EDARBI 投与患者にも同様の結果が予測される〔特定の患者への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

片腎又は両側性の腎動脈狭窄症患者を対象とした ACE 阻害薬の試験においては、血清クレアチニン又は血中尿素窒素の上昇が報告されている。片腎又は両側性の腎動脈狭窄症患者において EDARBI は長期使用の経験はないが、同様の結果が予測される。

6 副作用

6.1 臨床試験結果

臨床試験は幅広い種々の条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率と他の薬剤の臨床試験で認められた発現率とを直接比較することはできず、臨床現場で観察される発現率を反映していない場合もある。

臨床試験において 20 mg、40 mg、又は 80 mg の EDARBI で治療した場合の安全性に関して、合計 4,814 例の患者で評価を実施した。この患者群には、6 ヶ月間以上投与された 1,704 例の患者が含まれ、このうち 588 例は 1 年以上投与されていた。

EDARBI 治療の忍容性は高く、全体的な副作用発現率はプラセボと同様であった。プラセボ対照単独療法試験及び併用療法試験においては、有害事象により試験中止に至った割合はプラセボで 2.4 % (19/801 例)、EDARBI 40 mg で 2.2% (24/1072 例)、EDARBI 80 mg で 2.7% (29/1074 例) であった。試験中止に至った有害事象のうち最も多いものは低血圧／起立性低血圧で、EDARBI 40 mg 又は 80 mg に無作為割付された患者の 0.4% (8/2146 例) で報告されたが、プラセボに無作為割付された患者では 0% (0/801 例) であった。全体的に副作用は軽度であり、用量依存性はなく、年齢、性別、及び人種に関係なく同様であった。

プラセボ対照単独療法試験においては、80 mg/日の EDARBI が投与された患者の 2%に下痢が報告され、プラセボ投与患者では 0.5%であった。

治療に関連すると考えられるその他の副作用で、3,300 例以上の患者に EDARBI が投与されている比較対照試験において、発現率が 0.3%以上でありプラセボより高かったものを下記に挙げる。

胃腸障害： 悪心

一般・全身障害および投与部位の状態：無力症、疲労

筋骨格系および結合組織障害：筋痙縮

神経系障害：浮動性めまい、体位性めまい

呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽

6.2 臨床検査結果

比較対照臨床試験において EDARBI を投与したところ、標準的な検査パラメータのうち臨床的に意味のある変動はまれであった。

血清クレアチニン：EDARBI を 80 mg 投与した患者で、可逆的なわずかな血清クレアチニン値の上昇が認められる。クロルタリドン又はヒドロクロロチアジドと併用した場合、この上昇はさらに増大することがある。

さらに、中等度～重度の腎機能障害のある患者、又は 75 歳以上の患者に EDARBI を投与した場合、血清クレアチニンの上昇がより多く報告された。

ヘモグロビン／ヘマトクリット：EDARBI 投与患者の 0.2% にヘモグロビンの低下、0.4% にヘマトクリットの低下、0.3% に赤血球数の低下がみられた。プラセボ群ではこのような異常の報告はなかった。血小板及び白血球数に明らかに異常な低下及び上昇がみられたのは対象患者の 0.1% 未満であった。

7 薬物相互作用

アムロジピン、制酸薬、クロルタリドン、ジゴキシン、フルコナゾール、グリブリド、ケトコナゾール、メトホルミン、ピオグリタゾン、及びワルファリンとアジルサルタン メドキシミル又はアジルサルタンを併用した試験において、臨床的に重大な薬物相互作用はみられていない。したがって、EDARBI はこうした薬剤と同時に投与してよい。

シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害剤 (COX-2 阻害剤) などの非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

高齢患者、体液量が減少している患者（利尿剤治療を受けている患者を含む）、又は腎機能が低下している患者に対して、COX-2 選択的阻害剤などの NSAIDs と、アジルサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を併用投与すると、急性腎不全などの腎機能の悪化に至ることがある。こうした変化は、通常可逆的である。アジルサルタンと NSAIDs 療法を併用している患者では、定期的に腎機能を観察すること。

アジルサルタンなどのアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の降圧効果は、COX-2 選択的阻害剤などの NSAIDs によって減弱することがある。

8 特定の患者への投与

8.1 妊婦

胎児危険度分類のカテゴリーC（第1トリメスター）及びカテゴリーD（第2及び第3トリメスター）。妊婦における EDARBI 投与に関する臨床試験は実施していない〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

8.3 授乳婦

アジルサルタンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明であるが、ラット母乳中には低濃度のアジルサルタンが検出される。受乳幼児での副作用のおそれがあるため、母親への薬剤投与の重要性を考慮したうえで、授乳を中止するか、もしくは薬剤投与を中止するか決定しなければならない。

8.4 小児への投与

18歳未満の小児患者における安全性と有効性については確立していない。

8.5 高齢者への投与

高齢者において、EDARBI の投与量調整は不要である。EDARBI を用いた臨床試験において、全患者のうち 26%が高齢者（65 歳以上）、5%が 75 歳以上であった。血清クレアチニン値の異常高値が 75 歳以上の患者で多く報告された。この他、安全性又は有効性に関して高齢患者と非高齢患者との間に差は認められなかったが、一部、感受性の高い高齢者が存在することは否定できない。〔臨床薬理（12.3）参照〕。

8.6 腎機能障害

軽度～重度の腎機能障害、又は末期の腎疾患が認められる患者に、用量調整は不要である。には、血清クレアチニン値の異常高値が中等度～重度の腎機能障害患者で多く報告される。

8.7 肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害が認められる患者に、用量調整は不要である。重度の肝機能障害が認められる患者を対象とした EDARBI の試験は実施していない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

10 過量投与

ヒトへの過量投与に関連するデータは限られている。健常被験者を対象とした比較対照臨床試験において、最大 320 mg の EDARBI を 1 日 1 回、7 日間投与したところ、高い忍容性が認められた。過量投与した場合、患者の臨床状態に応じて対応療法を開始する必要がある。アジルサルタンは透析で除去することはできない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること

武田薬品工業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表	2
表 1.7-1 同種同効品一覧表	2
アジルサルタン（アジルバ®錠 20 mg、40 mg）（今回申請）	
カンデサルタン シレキセチル（ブロプレス®錠 2、4、8、12）	
表 1.7-2 同種同効品一覧表	14
イルベサルタン（イルベタン®錠 50 mg、100 mg）	
テルミサルタン（ミカルディス®錠 20 mg、40 mg、80 mg）	
表 1.7-3 同種同効品一覧表	24
オルメサルタン メドキシミル（オルメテック®錠 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg）	
バルサルタン（ディオバン®錠 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg）	
ロサルタンカリウム（ニューロタン®錠 25 mg、50 mg、100 mg）	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

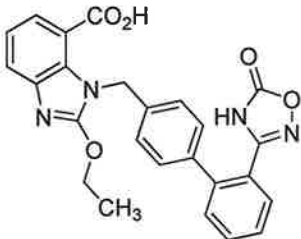
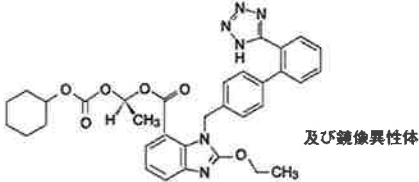
一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil
販売名	アジルバ®錠 20 mg,40 mg	プロプレス®錠 2,4,8,12
販売会社名	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	1999/3/12
再評価年月日 再審査年月日	— —	— 高血圧症、腎実質性高血圧症：2009/12/21（承認内容に変更なし）
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 2-Ethoxy-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl) biphenyl-4-yl)methyl}-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazole-7-carboxylic acid C₂₅H₂₀N₄O₅・456.45	 (1<i>RS</i>)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1- {[2' - (1<i>H</i>-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)methyl} -1 <i>H</i>-benzo [<i>d</i>] imidazole-7-carboxylate C₃₃H₃₄N₆O₆ ・ 610.66 及び鏡像異性体
剤型・含量	1 錠中アジルサルタン 20 mg 又は 40 mg を含有する両面割線入りのフィルムコーティング錠 20 mg は微赤色、40 mg は黄色 添加物：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（以上全製剤に含有）、黄色三二酸化鉄（錠 40 mg にのみ含有）、三二酸化鉄（錠 20 mg にのみ含有）	本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。 2 mg、4 mg：1 錠中カンデサルタン シレキセチル 2 mg 又は 4 mg を含有する白色～帯黄白色の素錠である(4 mg は割線入り)。 8 mg：1 錠中カンデサルタン シレキセチル 8 mg を含有するごくうすいだいい色の割線入りの素錠である。 12 mg：1 錠中カンデサルタン シレキセチル 12 mg を含有するうすいだいい色の割線入りの素錠である。 添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、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、乳糖水和物（以上全製剤に含有）、黄色 5 号（錠 8, 12 にのみ含有）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil
効能・効果	高血圧症	プロプレス錠 2・4・8・12 の場合 高血圧症、腎実質性高血圧症 プロプレス錠 2・4・8 の場合 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等症） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 慢性心不全の場合 (1). アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。 (2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。
用法・用量	通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。	プロプレス錠 2・4・8・12 の場合 高血圧症 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8 mg 経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。 腎実質性高血圧症 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。 プロプレス錠 2・4・8 の場合 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等度） 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキシテル Candesartan Cilexetil
用法・用量(続き)	<用法・用量に関連する使用上の注意> 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。【臨床成績】の項参照)	<用法・用量に関連する使用上の注意> 慢性心不全の場合 投与開始時の収縮期血圧が 120mmHg 未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。 本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
禁忌	【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)	【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)
使用上の注意 1	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[腎機能を悪化させるおそれがある。eGFR 15 mL/min/1.73 m ² 未満の患者での使用経験は少ないので、このような患者に対しては、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など慎重に投与すること。] (4) 肝機能障害のある患者[外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度(AUC)は、健康成人と比較して64%上昇することが報告されている。高度な肝機能障害患者での使用経験はない。](【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。]	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) 腎障害のある患者[過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。] (4) 肝障害のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。](【薬物動態】の項参照) (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者 (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil
使用上の注意 1 (続き)	(6) 薬剤過敏症の既往歴のある患者 (7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)	
使用上の注意 2	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) 本剤の投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 ア. 血液透析中の患者 イ. 重度な減塩療法中の患者 ウ. 利尿降圧剤投与中の患者 (4) 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。 (5) 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)。	2. 重要な基本的注意 高血圧症及び慢性心不全共通 (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) 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。 (4) 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)。 高血圧症の場合 (1) 本剤の投与により、まれに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ので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。(「重大な副作用」の項参照) ア. 血液透析中の患者 イ. 重度な減塩療法中の患者 ウ. 利尿剤投与中の患者 (特に最近利尿剤投与を開始した患者) エ. 低ナトリウム血症の患者 オ. 腎障害のある患者 カ. 心不全の患者

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil												
使用上の注意 2 (続き)		慢性心不全の場合 (1) 通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。 (2) NYHA 心機能分類Ⅳの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない(使用経験が少ない)。 (3) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 (4) 本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標(ヘモグロビン等)及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。(「重大な副作用」の項参照) ア. 血液透析中の患者 イ. 嚴重な減塩療法中の患者 ウ. 利尿剤投与中の患者(特に最近利尿剤投与を開始した患者) エ. 低ナトリウム血症の患者 オ. 腎障害のある患者 カ. 低血圧の患者 キ. NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者												
使用上の注意 3	3. 相互作用 〔併用注意〕 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルドステロン拮抗剤・ 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</td><td>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。</td><td>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</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アルドステロン拮抗剤・ 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ので注意すること。	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	3. 相互作用 〔併用注意〕 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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 エプレレノン カリウム補給剤</td><td>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。</td><td>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</td></tr> </tbody> </table>	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 エプレレノン カリウム補給剤	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。	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
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
アルドステロン拮抗剤・ 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ので注意すること。	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												
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 エプレレノン カリウム補給剤	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。	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												

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan			カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil		
使用上の注意 3（続き）						
	利尿降圧剤 フロセミド、トリクロル メチアジド等	利尿降圧剤で治療を受け ている患者に本剤を初め て投与する場合、降圧作 用が増強するおそれがあ るので注意すること。	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。	利尿剤 フロセミド、トリクロルメ チアジド等	利尿剤で治療を受けてい る患者に本剤を始めて投 与する場合、降圧作用が増 強するおそれがあるので、 少量から開始するなど慎 重に投与すること。	利尿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。
	リチウム	リチウム中毒が起こるお それがあるので、リチウ ムと併用する場合には、 血中のリチウム濃度に注 意すること。	腎尿細管におけるリチウ ムの再吸収が促進され る。	リチウム	リチウム中毒が報告され ているので、リチウムと併 用する場合には、血中のリ チウム濃度に注意するこ と。	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)・COX-2 選択的 阻害剤 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・COX-2 選択的阻害剤 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 能性があると考えられて いる。	次の薬剤により併用治療 されている場合 (1) アンジオテンシン変 換酵素阻害剤及びβ遮断 剤 (2) ループ利尿剤及びカ リウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験で は、左記の併用に加え更に 本剤を併用すると、立ちく らみ、ふらつき及び低血圧 の発現頻度が高く、かつ程 度が高いので、血圧を十分 に観察すること。	「重要な基本的注意」の項 の「慢性心不全の場合」の (4) 参照
		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・COX-2 選択的阻害剤 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。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil					
使用上の注意 3（続き）		<table><tr><td rowspan="2">非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等</td><td>降圧作用が減弱することがある。</td><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害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と考えられている。</td></tr><tr><td>腎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。</td><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害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。</td></tr></table>	非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 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・COX-2 選択的阻害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と考えられている。	腎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・COX-2 選択的阻害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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 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・COX-2 選択的阻害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と考えられている。					
	腎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・COX-2 選択的阻害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。					
使用上の注意 4-1	4. 副作用 承認時までの国内の臨床試験では、930 例中の 87 例(9.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。 (1) 重大な副作用（いずれも頻度不明） 以下の副作用があらわれることがあるので注意すること。 1) 血管浮腫：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) ショック、失神、意識消失：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、厳重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	4. 副作用 高血圧症の場合：承認時までの試験では 928 例中 226 例（24.4％）に、市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では 4,152 例中 215 例（5.2％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 慢性心不全の場合：承認時までの試験では 496 例中 239 例（48.2％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを 24 週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において 58.9％、プラセボ投与群において 51.0％に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に 4 例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に 2 例（再狭窄部への PTCA 施行、脳梗塞）、重篤な副作用が本剤群で 2 例（急性腎不全、胃潰瘍）、プラセボ群で 1 例（十二指腸潰瘍）みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil
使用上の注意 4-1 (続き)	3) 急性腎不全：急性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。 4) 高カリウム血症：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。	以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。 (1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は、失神、意識消失及び急性腎不全は0.1～5%未満。) 1) 血管浮腫：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) ショック、失神、意識消失：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、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少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。 3) 急性腎不全：急性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。 4) 高カリウム血症：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。 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-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) 無顆粒球症：無顆粒球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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 横紋筋融解症：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。 8) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキシセチル Candesartan Cilexetil																																											
使用上の注意 4-1（続き）		9) 低血糖：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。																																											
使用上の注意 4-2	(2) その他の副作用<table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th></tr><tr><td>1) 循環器</td><td>めまい</td></tr><tr><td>2) 精神神経系</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>3) 代謝異常</td><td>血中カリウム上昇、血中尿酸上昇</td></tr><tr><td>4) 消化器</td><td>下痢</td></tr><tr><td>5) 肝臓</td><td>ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇</td></tr><tr><td>6) 腎臓</td><td>BUN、クレアチニンの上昇</td></tr><tr><td>7) その他</td><td>血中 CK(CPK)上昇</td></tr></table>		0.1～5%未満	1) 循環器	めまい	2) 精神神経系	頭痛	3) 代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇	4) 消化器	下痢	5) 肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇	6) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	7) その他	血中 CK(CPK)上昇	(2) その他の副作用 高血圧症の場合<table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>1) 過敏症^{注1)}</td><td>発疹、湿疹、蕁麻疹、痒疹、光線過敏症</td><td></td></tr><tr><td>2) 循環器</td><td>めまい^{注2)}、ふらつき^{注2)}、立ちくらみ^{注2)}、動悸、ほてり</td><td>期外収縮、心房細動</td></tr><tr><td>3) 精神神経系</td><td>頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感</td><td>四肢のしびれ感</td></tr><tr><td>4) 消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎</td><td>味覚異常</td></tr><tr><td>5) 肝臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP の上昇</td><td></td></tr><tr><td>6) 血液</td><td>貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少</td><td></td></tr><tr><td>7) 腎臓</td><td>BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿</td><td></td></tr><tr><td>8) その他</td><td>倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中 CK(CPK)上昇、CRP 上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少</td><td>低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛</td></tr></table> 注 1) このような場合には投与を中止すること。 注 2) このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。		0.1～5%未満	0.1%未満	1) 過敏症 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、痒疹、光線過敏症		2) 循環器	めまい ^{注2)} 、ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動	3) 精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感	四肢のしびれ感	4) 消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常	5) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP の上昇		6) 血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少		7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿		8) その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中 CK(CPK)上昇、CRP 上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛
	0.1～5%未満																																												
1) 循環器	めまい																																												
2) 精神神経系	頭痛																																												
3) 代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇																																												
4) 消化器	下痢																																												
5) 肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇																																												
6) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇																																												
7) その他	血中 CK(CPK)上昇																																												
	0.1～5%未満	0.1%未満																																											
1) 過敏症 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、痒疹、光線過敏症																																												
2) 循環器	めまい ^{注2)} 、ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動																																											
3) 精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感	四肢のしびれ感																																											
4) 消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常																																											
5) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP の上昇																																												
6) 血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少																																												
7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿																																												
8) その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中 CK(CPK)上昇、CRP 上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛																																											

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil																								
使用上の注意 4-2 (続き)		慢性心不全の場合 慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 過敏症^{注1)}</td><td></td><td>発疹、痒痒</td></tr> <tr> <td>2) 循環器</td><td>立ちくらみ、低血圧、ふらつき</td><td>めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり</td></tr> <tr> <td>3) 精神神経系</td><td></td><td>頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感</td></tr> <tr> <td>4) 消化器</td><td></td><td>悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感</td></tr> <tr> <td>5) 肝臓</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、AL-P の上昇</td></tr> <tr> <td>6) 血液</td><td>貧血</td><td>白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少</td></tr> <tr> <td>7) 腎臓</td><td>BUN、クレアチニンの上昇</td><td>蛋白尿</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1～5%未満	1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、痒痒	2) 循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり	3) 精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感	4) 消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感	5) 肝臓	γ-GTP 上昇	ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、AL-P の上昇	6) 血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少	7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿
	5%以上	0.1～5%未満																								
1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、痒痒																								
2) 循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり																								
3) 精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感																								
4) 消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感																								
5) 肝臓	γ-GTP 上昇	ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、AL-P の上昇																								
6) 血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少																								
7) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿																								

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil			
使用上の注意 4-2 (続き)		<table border="1"> <tr> <td>8) その他</td><td>血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中 CK(CPK)上昇</td><td>倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少</td></tr> </table> 注 1) このような場合には投与を中止すること。	8) その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中 CK(CPK)上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少
8) その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中 CK(CPK)上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少			
使用上の注意 5	5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では患者の状態を観察しながら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）。〕 (2) 臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において、本剤の効果、安全性に差は認められていない。	5. 高齢者への投与 高齢者では患者の状態を観察しながら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）。〕			
使用上の注意 6	6. 妊婦、産婦、授乳婦等の投与 (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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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、0.3 mg/kg/日以上で群で出生児に腎盂拡張が認められ、10 mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。〕	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本剤を含むアンジオテンシン 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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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、10 mg/kg/日以上で群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみ本剤を投与した場合、いずれも 300 mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。〕			

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	アジルサルタン Azilsartan	カンデサルタン シレキセチル Candesartan Cilexetil
使用上の注意 7	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)。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
使用上の注意 8	8. 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、更には穿孔をお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。〕	8. 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、更には穿孔をお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。〕
添付文書 作成年月	分科会用改訂案	2011 年 8 月改訂(第 20 版)

表 1.7-2 同種同効品一覧表

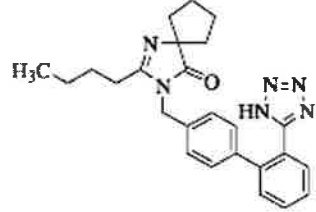
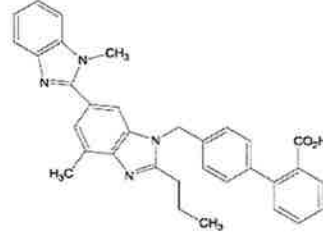
一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
販売名	イルベタン®錠 50 mg, 100 mg	ミカルデイス®錠 20 mg, 40 mg, 80 mg
販売会社名	塩野義製薬株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2008/4/16	20 mg, 40 mg : 2004/8/27 80 mg : 2010/6/9
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 2-Butyl-3-{4-[2-(1<i>H</i>-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}- 1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one C₂₅H₂₈N₆O • 428.53	 4'-{[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl}-2-biphenylcarboxylic acid C₃₃H₃₀N₄O₂ • 514.62
剤型・含量	1 錠中にイルベサルタン 50 mg 又は 100 mg を含有する白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠 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	20 mg, 40 mg : 1 錠中テルミサルタン 20 mg 又は 40 mg を含有する白色～微黄色の円形の錠剤（40 mg は割線入り）。 80 mg : 1 錠中テルミサルタン 80 mg を含有する白色の割線入りフィルムコート錠 添加物：軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、メグルミン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール（以上全製剤に含有）、エリスリトール（20 mg, 40 mg に含有）、D-マンニトール、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン（以上 80 mg にのみ含有）
効能・効果	高血圧症	高血圧症

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
用法・用量	通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。	通常、成人にはテルミサルタンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20 mg から投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80 mg までとする。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は 1 日 1 回 40mg とする。 [「慎重投与」の項参照]
禁忌	【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〕	【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〕 (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者 〔「慎重投与」の項参照〕
使用上の注意 1	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〕	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) 肝障害のある患者 〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者で本剤の血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕 (4) 重篤な腎障害のある患者 〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。〕 (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〕

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
使用上の注意 2	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。	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、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。また、増量する場合は徐々に行うこと。 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) 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。 (5) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (6) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan																		
使用上の注意 3	3. 相互作用 【併用注意】（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム</td><td>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。</td><td>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</td></tr></table>	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	3. 相互作用 本剤は、主として UGT 酵素（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、本剤は薬物代謝酵素 P-450 では代謝されない。 【併用注意】（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>併用により血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤</td><td>血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者</td></tr><tr><td>リチウム製剤 炭酸リチウム</td><td>アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。</td><td>明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	併用により血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	機序不明	カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者	リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
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																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
ジゴキシン	併用により血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	機序不明																		
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者																		
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。																		

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan								
使用上の注意 3 (続き)		<table><tr><td rowspan="2">非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤</td><td>糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。</td><td>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る。</td></tr><tr><td>降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。</td><td>血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。</td></tr><tr><td>アンジオテンシン変換酵素阻害剤</td><td>急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。</td><td>機序不明</td></tr></table>	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	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る。	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	機序不明
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	糸球体ろ過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	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る。								
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。								
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。	機序不明								
使用上の注意 4-1	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。	4. 副作用 ミカルディスカプセルの国内における臨床試験では、593 例中 134 例(22.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はめまい 17/593 例(2.9%)、ALT(GPT)上昇 15/552 例(2.7%)、眠気 13/593 例(2.2%)等であった。 (1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。 1) 血管浮腫（0.1%未満）：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。								

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
使用上の注意 4-1 (続き)	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、厳重な減塩療法中、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、γ-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) 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) 腎機能障害(頻度不明) : 腎不全を呈した例が報告されているので、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。 4) ショック(頻度不明)、失神、意識消失(0.1%) : 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、厳重な減塩療法中、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。 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH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、投与を中止するなど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) アナフィラキシー様症状(頻度不明) : 呼吸困難、血圧低下、咽頭浮腫等が症状として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。 8) 間質性肺炎(頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 9) 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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan																																																																
使用上の注意 4-2	(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。 <table><tr><th>種類/頻度</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明^{注1}</th></tr><tr><td>過敏症^{注2}</td><td>発疹、蕁麻疹、そう痒</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>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</td><td>頻脈</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい、頭痛、もうろう感、眠気、不眠、しびれ感</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN 上昇、クレアチニン 上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>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</td><td></td></tr></table>	種類/頻度	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1}	過敏症 ^{注2}	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、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		(2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>0.5～5%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td>痒疹、発疹、蕁麻疹^{注3)}</td><td>紅斑</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい^{注2)}、頭痛、眠気、頭のぼんやり感</td><td>不安感</td><td>不眠、抑うつ状態</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少</td><td></td><td>好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血</td></tr><tr><td>循環器</td><td>ほてり、心悸亢進</td><td>ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈</td><td>低血圧、起立性低血圧、徐脈</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛、下痢、嘔気</td><td>食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎</td><td>鼓腸、嘔吐</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常</td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳</td><td>喀痰増加、咽頭炎</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>骨格筋</td><td></td><td></td><td>関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎</td></tr></table>		0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}		痒疹、発疹、蕁麻疹 ^{注3)}	紅斑	精神神経系	めまい ^{注2)} 、頭痛、眠気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態	血液	白血球減少		好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血	循環器	ほてり、心悸亢進	ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈	低血圧、起立性低血圧、徐脈	消化器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常			呼吸器	咳	喀痰増加、咽頭炎		腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇			骨格筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎
種類/頻度	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1}																																																																
過敏症 ^{注2}	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、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																																																																	
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明																																																															
過敏症 ^{注1)}		痒疹、発疹、蕁麻疹 ^{注3)}	紅斑																																																															
精神神経系	めまい ^{注2)} 、頭痛、眠気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態																																																															
血液	白血球減少		好酸球上昇、血小板減少、ヘモグロビン減少、貧血																																																															
循環器	ほてり、心悸亢進	ふらつき、上室性期外収縮、心房細動、上室性頻脈	低血圧、起立性低血圧、徐脈																																																															
消化器	腹痛、下痢、嘔気	食欲不振、消化不良、胃炎、口渇、口内炎	鼓腸、嘔吐																																																															
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH 上昇等の肝機能異常																																																																	
呼吸器	咳	喀痰増加、咽頭炎																																																																
腎臓	血清クレアチニン上昇、血中尿酸値上昇																																																																	
骨格筋			関節痛、下肢痙攣、下肢痛、筋肉痛、背部痛、腱炎																																																															

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan											
使用上の注意 4-2（続き）	<table><tr><td>その他</td><td>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</td><td>性機能異常</td></tr></table> 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。	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	<table><tr><td>電解質</td><td>血清カリウム上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK(CPK)上昇</td><td>浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明</td><td>視覚異常、多汗、胸痛、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、しびれ、味覚異常</td></tr></table> 注 1)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。 注 2)このような症状があらわれた場合には、減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。 注 3) 海外の臨床試験成績に基づく（国内の臨床試験では認められなかった副作用）。	電解質	血清カリウム上昇			その他	耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK(CPK)上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、しびれ、味覚異常
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											
電解質	血清カリウム上昇												
その他	耳鳴、倦怠感、CRP 陽性、CK(CPK)上昇	浮腫、脱力感、発熱、頻尿、結膜炎、目のチカチカ感、羞明	視覚異常、多汗、胸痛、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、しびれ、味覚異常										
使用上の注意 5	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。	5. 高齢者への投与 (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら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。）〕 (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降圧効果及び副作用に差はみられなかった。 (3) 高齢者と非高齢者との間で AUC 及び Cmax に差はみられなかった。											
使用上の注意 6	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。〕	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本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗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。〕											

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
使用上の注意 6 (続き)	(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 50 mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。〕	(2) 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。 〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、動物実験（ラット出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験）の 15 mg/kg/日以上で投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50 mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。〕
使用上の注意 7	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。〕	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。〕
使用上の注意 8	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。	8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量服用(640 mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。 (2) 処置 過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去されない。 1) 胃洗浄、及び活性炭投与 2) 生理食塩液等の静脈内投与
使用上の注意 9	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。）	9. 適用上の注意 (1) 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。〕 (2) 服用時 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。 〔本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	イルベサルタン Irbesartan	テルミサルタン Telmisartan
添付文書 作成年月	2009 年 7 月改訂 (第 2 版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂)	2011 年 6 月改訂 (第 11 版)

表 1.7-3 同種同効品一覧表

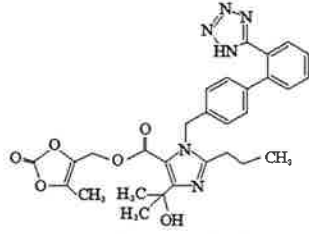
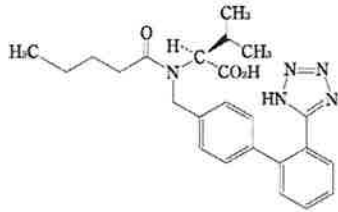
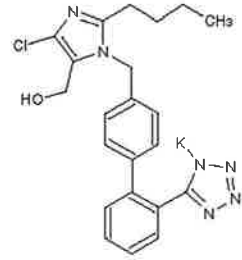
一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
販売名	オルメテック®錠 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg	ディオバン®錠 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg	ニューロタン®錠 25 mg, 50 mg, 100 mg
販売会社名	第一三共株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	MSD 株式会社
承認年月日	5 mg : 2006/2/1 10 mg、20 mg : 2004/1/29、 40 mg : 2009/10/27	20 mg、40 mg、80 mg : 2000/9/22 160 mg : 2004/7/14	25 mg、50 mg : 1998/7/3 (販売名変更による : 25 mg, 50 mg : 2009/1/20) 100 mg : 2009/1/14
再評価年月日 再審査年月日	— —	— 2010/10/1 (承認事項に変更なし)	— 高血圧症 : 2009/9/29 (承認内容に変更なし)
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)- -2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate C₂₉H₃₀N₆O₆ • 558.59	 (-)-N-{4-[2-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl} -N-valeryl-L-valine C₂₄H₂₉N₅O₃ • 435.52	 Monopotassium 5-[[4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl]-1H-tetrazol-1-ide C₂₂H₂₂ClKN₆O • 461.00
剤型・含量	5 mg : 1 錠中にオルメサルタン メドキシミル 5 mg を含有する淡黄白色円形の素錠で、無臭又はわずかに特異臭がある。 10 mg, 20 mg, 40 mg : 1 錠中にオルメサルタン メドキシミル 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有する片面に割線の入った白色円形の素錠で、無臭又はわずかに特異臭がある。	20 mg : 1 錠中バルサルタン 20 mg を含有する淡黄色円形の割線入りフィルムコート錠 40 mg、80 mg : 1 錠中バルサルタン 40 mg 又は 80 mg を含有する白色円形の割線入りフィルムコート錠 160 mg : 1 錠中バルサルタン 160 mg を含有する白色長楕円形の割線入りフィルムコート錠。	25 mg, 50 mg : 1 錠中日本薬局方ロサルタンカリウムを 25 mg 又は 50 mg 含有する割線入り白色円形のフィルムコーティング錠 100 mg : 1 錠中日本薬局方ロサルタンカリウム 100 mg を含有する白色ティアドロップ形のフィルムコーティング錠

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
剤型・含量 (続き)	添加物：低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム（以上全製剤に含有）、黄色三二酸化鉄（5 mg にのみ含有）	添加物：ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン（以上全製剤に含有）、三二酸化鉄（20 mg にのみ含有）	添加物：乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、カルナウバロウ
効能・効果	高血圧症	高血圧症	1. 高血圧症 2. 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症の場合 高血圧及び蛋白尿（尿中アルブミン/クレアチニン比 300mg/g 以上）を合併しない患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
用法・用量	通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして 10 mg～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、1 日 5～10 mg から投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg までとする。	通常、成人にはバルサルタンとして 40 mg～80 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1 日 160 mg まで増量できる。	1. 高血圧症： 通常、成人にはロサルタンカリウムとして 25～50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 100 mg まで増量できる。 2. 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症： 通常、成人にはロサルタンカリウムとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、血圧値をみながら 1 日 100 mg まで増量できる。ただし、過度の血圧低下を起こすおそれのある患者等では 25 mg から投与を開始する。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
用法・用量 (続き)			<用法・用量に関連する使用上の注意> 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症に対して、本剤を投与後、血清クレアチニン値が前回の検査値と比較して30% (あるいは1mg/dL) 以上増加した場合、及び糸球体ろ過値、1/血清クレアチニン値の勾配等で評価した腎機能障害の進展速度が加速された場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
禁忌	【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〕	【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〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	【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〕 (3) 重篤な肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕
使用上の注意 1	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〔腎機能を悪化させるおそれがある。血清クレアチニン値が3.0 mg/dL以上の患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。〕	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 (「2.重要な基本的注意」(1)の項参照) (2) 高カリウム血症の患者 (「2.重要な基本的注意」(2)の項参照) (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0 mg/dL以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。〕	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〔高カリウム血症があらわれやすい。また、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、血清クレアチニンが2.5 mg/dL以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。 (「重要な基本的注意」の項参照)〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 1 (続き)	(4) 肝機能障害のある患者〔外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンの血漿中濃度(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ 1.1 倍と 1.7 倍に上昇することが報告されている。〕 (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、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〕	(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ので用量を減らすなど慎重に投与すること。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康な成人と比較して約 2 倍に上昇することが報告されている。〕 (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〔「5.高齢者への投与」の項参照〕	(4) 肝機能障害又はその既往のある患者〔外国において、健康成人と比較して軽・中等度のアルコール性肝硬変患者ではロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 5 倍及び約 2 倍に上昇することが報告されている。〕 (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕 (6) 体液量が減少している患者(利尿降圧剤投与中、厳重な減塩療法中、血液透析中)〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
使用上の注意 2	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。	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濾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、投与は避けること。 (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、投与は避けること。 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。	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。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 2 (続き)	(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) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (6) 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。	(3) 本剤の投与によって、初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）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〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕 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肝炎等の重篤な肝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) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (6) 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。	(3) 本剤の投与によって、一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）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、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。特に次の患者では投与は少量より開始し、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。 ア. 利尿降圧剤投与中の患者 イ. 厳重な減塩療法中の患者 ウ. 血液透析中の患者 (4) 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。 (5) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (6) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中にまれに肝炎等の重篤な肝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。 (7) 2 型糖尿病における糖尿病性腎症の患者では貧血があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血液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貧血の原因を考慮し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium																		
使用上の注意 2（続き）			(8) 2 型糖尿病における糖尿病性腎症の患者では血清カリウム上昇及び血清クレアチニン上昇があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）に血清カリウム値及び血清クレアチニン値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清カリウム値及び血清クレアチニン値に異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。																		
使用上の注意 3	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤 塩化カリウム 等</td><td>血清カリウム 値が上昇する ことがある。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤 塩化カリウム 等	血清カリウム 値が上昇する ことがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 製剤 塩化カリウム</td><td>血清カリウム 値が上昇する ことがあるので血清カリウム濃度に注意する。</td><td>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</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 製剤 塩化カリウム	血清カリウム 値が上昇する ことがあるので血清カリウム濃度に注意する。	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	3. 相互作用 本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 2C9(CYP2C9)により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。 〔併用注意〕（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カリウム保持性利尿剤： スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤： 塩化カリウム アンジオテンシン変換酵素 阻害剤</td><td>血清カリウム 上昇、高カリウム血症を起こすおそれがある。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。 また、本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤及びカリウム保持性利尿剤の 3 剤併用の場合には特に注意すること。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カリウム保持性利尿剤： スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤： 塩化カリウム アンジオテンシン変換酵素 阻害剤	血清カリウム 上昇、高カリウム血症を起こすおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。 また、本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤及びカリウム保持性利尿剤の 3 剤併用の場合には特に注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤 塩化カリウム 等	血清カリウム 値が上昇する ことがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
カリウム保持性利尿剤 スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 製剤 塩化カリウム	血清カリウム 値が上昇する ことがあるので血清カリウム濃度に注意する。	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																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
カリウム保持性利尿剤： スピロノラク トン、トリアム テレン等 カリウム補給 剤： 塩化カリウム アンジオテンシン変換酵素 阻害剤	血清カリウム 上昇、高カリウム血症を起こすおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。 また、本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤及びカリウム保持性利尿剤の 3 剤併用の場合には特に注意すること。																			

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン　メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium						
使用上の注意 3（続き）			<table><tr><td>非ステロイド 性消炎鎮痛剤： インドメタシ ン等</td><td>本剤の降圧作 用が減弱され るおそれがあ る。腎機能が悪 化している患 者では、さらに 腎機能が悪化 するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>リチウム： 炭酸リチウム</td><td>リチウム中毒 が報告されて いるので、血中 リチウム濃度 に注意すること。</td><td>本剤のナトリ ウム排泄作用 により、リチウ ムの蓄積が起 こると考えら れている。</td></tr></table>	非ステロイド 性消炎鎮痛剤： インドメタシ ン等	本剤の降圧作 用が減弱され るおそれがあ る。腎機能が悪 化している患 者では、さらに 腎機能が悪化 するおそれがある。	機序不明	リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒 が報告されて いるので、血中 リチウム濃度 に注意すること。	本剤のナトリ ウム排泄作用 により、リチウ ムの蓄積が起 こると考えら れている。
非ステロイド 性消炎鎮痛剤： インドメタシ ン等	本剤の降圧作 用が減弱され るおそれがあ る。腎機能が悪 化している患 者では、さらに 腎機能が悪化 するおそれがある。	機序不明							
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒 が報告されて いるので、血中 リチウム濃度 に注意すること。	本剤のナトリ ウム排泄作用 により、リチウ ムの蓄積が起 こると考えら れている。							
使用上の注意 4-1	4. 副作用 総症例 569 例中 65 例(11.4%)に自他覚症状の副作用が認められた。臨床検査値異常変動の副作用は 15.5%(87/563 例)に認められた。〔承認時〕使用成績調査 6,327 例中 244 例(3.9%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。〔第 5 回安全性定期報告時（2006 年 4 月）〕	4. 副作用 承認時までの臨床試験 556 例中、自他覚症状が 68 例(12.2%)、臨床検査値異常が 58 例(10.4%)、計 120 例(21.6%)に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい 14 件(2.5%)、腹痛 9 件(1.6%)、咳嗽 7 件(1.3%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)上昇 18 件(3.2%)、CK(CPK)上昇 17 件(3.1%)、AST(GOT)上昇 14 件(2.5%)等であった。	4. 副作用 臨床試験（治験） 1. 高血圧症 国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは総症例 709 例中 71 例（10.0%）であり、主な副作用は頭痛 13 件（1.8%）、めまい 9 件（1.3%）、嘔吐・嘔気 6 件（0.8%）、ほてり 5 件（0.7%）であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇 19 件（2.7%）、AST（GOT）上昇 15 件(2.1%)、CK（CPK）上昇 15 件（2.7%）、総コレステロール上昇 11 件（1.6%）、LDH 上昇 10 件（1.4%）、赤血球減少 10 件（1.4%）であった。						

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 4-1 (続き)	(1) 重大な副作用 1) 血管浮腫 (頻度不明^{註1)}) : 顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 2) 腎不全 (0.1%未満) : 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。 3) 高カリウム血症 (頻度不明^{註1)}) : 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。	市販後の使用成績調査 7,258 例中、自他覚症状が 322 例(4.4%)、臨床検査値異常が 260 例(3.6%)、計 550 例(7.6%)に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい 57 件(0.8%)、貧血 35 件(0.5%)、頭痛 26 件(0.4%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸値上昇 39 件(0.5%)、γ-GTP 上昇 37 件(0.5%)、BUN 上昇 34 件(0.5%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計) (1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。 1) 血管浮腫 (頻度不明) : 顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 2) 肝炎 (頻度不明) 3) 腎不全 (0.1%未満) 4) 高カリウム血症(0.1%未満) : 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。	なお、65 歳以上の高齢者における副作用発現率は 9.6% (156 例中 15 例) で、65 歳未満の非高齢者群 (553 例中 56 例、10.1%) と同様であり、主な副作用はめまい 4 件 (2.6%) 及び頭痛 2 件 (1.3%) であった。 2. 高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症 国際共同試験 (国内症例含む) で総症例 751 例中、副作用は 129 例 (17.2%) に認められ、主なものはめまい 34 例 (4.5%)、高カリウム血症 28 例 (3.7%)、低血圧 19 例 (2.5%)、無力症/疲労 12 例 (1.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、111 例 (14.8%) に認められ、主なものは血清カリウム上昇 89 例 (11.9%)、クレアチニン上昇 30 例(4.0%)、BUN 上昇 10 例(1.3%) であった。 (1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、症状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。 1) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : 不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 2) 血管浮腫 (頻度不明) : 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 3) 急性肝炎または劇症肝炎 (いずれも頻度不明) 4) 腎不全 (頻度不明)

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 4-1 (続き)	4) ショック (頻度不明^{注1)})、失神 (頻度不明^{注1)})、意識消失 (頻度不明^{注1)}) : 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。 5) 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明^{注1)}) : AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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) 血小板減少 (頻度不明^{注1)}) : 血小板減少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。 7) 低血糖 (頻度不明^{注1)}) 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。 8) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注1)}) : 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。	5) ショック (頻度不明)、失神 (頻度不明)、意識消失 (0.1%未満) : 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。 6) 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (頻度不明)、血小板減少 (0.1%未満) : 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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。 7) 間質性肺炎 (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 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。	5) ショック、失神、意識消失 (いずれも頻度不明) : 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。 6) 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、こ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、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 7) 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。 8) 不整脈 (頻度不明) : 心室性期外収縮、心房細動等の不整脈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。 9) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少 (いずれも頻度不明) : 汎血球減少、白血球減少、血小板減少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。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的な名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium																																																																																	
使用上の注意 4-1（続き）	9) アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^{注1)} ）：そ う痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症 状としてあらわれることがあり、またアナフィ ラキシーショックを起こしたとの報告もあるの 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。	9) 横紋筋融解症（0.1%未満）：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。	10) 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。																																																																																	
使用上の注意 4-2	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>0.1～0.5% 未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>過敏症^{注2)}</td><td>そう痒、発 疹</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血、血小 板数減少</td><td>白血球数 増加</td><td></td></tr><tr><td>精神神経 系</td><td>めまい、立 ちくらみ、 ふらつき 感、頭痛、 頭重感</td><td>眠気</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>嘔気・嘔 吐、口渇</td><td>腹痛</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>心房細動、 動悸、ほて り</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT(GPT) 上昇、 AST(GOT) 上昇、γ -GTP 上 昇、LDH 上 昇</td><td>ALP 上昇</td><td></td></tr></table>		0.1～0.5% 未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}	そう痒、発 疹			血液	貧血、血小 板数減少	白血球数 増加		精神神経 系	めまい、立 ちくらみ、 ふらつき 感、頭痛、 頭重感	眠気		消化器	下痢	嘔気・嘔 吐、口渇	腹痛	循環器		心房細動、 動悸、ほて り		肝臓	ALT(GPT) 上昇、 AST(GOT) 上昇、γ -GTP 上 昇、LDH 上 昇	ALP 上昇		(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>0.1%～5%未 満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>光線過敏 症</td><td>発疹、そう痒</td><td>蕁麻疹、紅 斑</td></tr><tr><td>精神神経 系</td><td>—</td><td>めまい^{注2)}、 頭痛</td><td>眠気、不眠</td></tr><tr><td>血液</td><td>—</td><td>白血球減少、 好酸球増多、 貧血</td><td>—</td></tr><tr><td>循環器</td><td>—</td><td>低血圧^{注2)}、 動悸</td><td>頻脈、心房 細動</td></tr><tr><td>消化器</td><td>—</td><td>嘔気、腹痛</td><td>嘔吐、下 痢、便秘、 口渇、食欲 不振</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>—</td><td>AST(GOT)、 ALT(GPT)、 LDH、ALP、 ビリルビン 値の上昇</td><td>—</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>—</td><td>咳嗽</td><td>咽頭炎</td></tr></table>		頻度不明	0.1%～5%未 満	0.1%未満	過敏症 ^{注1)}	光線過敏 症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅 斑	精神神経 系	—	めまい ^{注2)} 、 頭痛	眠気、不眠	血液	—	白血球減少、 好酸球増多、 貧血	—	循環器	—	低血圧 ^{注2)} 、 動悸	頻脈、心房 細動	消化器	—	嘔気、腹痛	嘔吐、下 痢、便秘、 口渇、食欲 不振	肝臓	—	AST(GOT)、 ALT(GPT)、 LDH、ALP、 ビリルビン 値の上昇	—	呼吸器	—	咳嗽	咽頭炎	(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合に は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類／頻度</td><td>頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>耳鳴、眠気</td><td>頭痛、めまい、 不眠、浮遊感</td></tr><tr><td>循環器系</td><td>調律障害（頻脈 等）</td><td>低血圧、起立性 低血圧、胸痛、 動悸</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口内炎、下痢</td><td>口角炎、嘔吐・ 嘔気、胃不快 感、胃潰瘍</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>黄疸</td><td>肝機能障害 （AST(GOT)上 昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇 等）</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇、クレ アチニン上昇</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>多形紅斑、光線 過敏、紅皮症、 紅斑</td><td>発疹、痒疹、蕁 麻疹</td></tr></table>	種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	精神神経系	耳鳴、眠気	頭痛、めまい、 不眠、浮遊感	循環器系	調律障害（頻脈 等）	低血圧、起立性 低血圧、胸痛、 動悸	消化器	口内炎、下痢	口角炎、嘔吐・ 嘔気、胃不快 感、胃潰瘍	肝臓	黄疸	肝機能障害 （AST(GOT)上 昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇 等）	腎臓		BUN 上昇、クレ アチニン上昇	皮膚	多形紅斑、光線 過敏、紅皮症、 紅斑	発疹、痒疹、蕁 麻疹
	0.1～0.5% 未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																																																	
過敏症 ^{注2)}	そう痒、発 疹																																																																																			
血液	貧血、血小 板数減少	白血球数 増加																																																																																		
精神神経 系	めまい、立 ちくらみ、 ふらつき 感、頭痛、 頭重感	眠気																																																																																		
消化器	下痢	嘔気・嘔 吐、口渇	腹痛																																																																																	
循環器		心房細動、 動悸、ほて り																																																																																		
肝臓	ALT(GPT) 上昇、 AST(GOT) 上昇、γ -GTP 上 昇、LDH 上 昇	ALP 上昇																																																																																		
	頻度不明	0.1%～5%未 満	0.1%未満																																																																																	
過敏症 ^{注1)}	光線過敏 症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅 斑																																																																																	
精神神経 系	—	めまい ^{注2)} 、 頭痛	眠気、不眠																																																																																	
血液	—	白血球減少、 好酸球増多、 貧血	—																																																																																	
循環器	—	低血圧 ^{注2)} 、 動悸	頻脈、心房 細動																																																																																	
消化器	—	嘔気、腹痛	嘔吐、下 痢、便秘、 口渇、食欲 不振																																																																																	
肝臓	—	AST(GOT)、 ALT(GPT)、 LDH、ALP、 ビリルビン 値の上昇	—																																																																																	
呼吸器	—	咳嗽	咽頭炎																																																																																	
種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満																																																																																		
精神神経系	耳鳴、眠気	頭痛、めまい、 不眠、浮遊感																																																																																		
循環器系	調律障害（頻脈 等）	低血圧、起立性 低血圧、胸痛、 動悸																																																																																		
消化器	口内炎、下痢	口角炎、嘔吐・ 嘔気、胃不快 感、胃潰瘍																																																																																		
肝臓	黄疸	肝機能障害 （AST(GOT)上 昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇 等）																																																																																		
腎臓		BUN 上昇、クレ アチニン上昇																																																																																		
皮膚	多形紅斑、光線 過敏、紅皮症、 紅斑	発疹、痒疹、蕁 麻疹																																																																																		

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium																										
使用上の注意 4-2（続き）	<table><tr><td>泌尿器</td><td>BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇</td><td>尿蛋白陽 性、尿沈渣 陽性</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>CK(CPK) 上昇、血清 カリウム 上昇、尿酸 上昇、全身 倦怠感、咳 嗽</td><td>浮腫、CRP 上昇、トリ グリセリ ド上昇</td><td>筋肉痛、脱 力感、疲 労、しびれ</td></tr></table> 注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用に ついては頻度不明とした。 注 2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	泌尿器	BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇	尿蛋白陽 性、尿沈渣 陽性		その他	CK(CPK) 上昇、血清 カリウム 上昇、尿酸 上昇、全身 倦怠感、咳 嗽	浮腫、CRP 上昇、トリ グリセリ ド上昇	筋肉痛、脱 力感、疲 労、しびれ	<table><tr><td>腎臓</td><td>—</td><td>血中尿酸 値上昇、 BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇</td><td>—</td></tr><tr><td>電解質</td><td>—</td><td>血清カリ ウム値上 昇</td><td>—</td></tr><tr><td>その他</td><td>筋肉痛、関 節痛</td><td>けん怠感、 浮腫、 CK(CPK) 上昇</td><td>胸痛、疲労 感、しび れ、味覚異 常、ほて り、血糖値 上昇、血清 コレステ ロール上 昇、血清総 蛋白減少、 腰背部痛、 脱力感</td></tr></table> 注 1) このような場合には投与を中止すること。 注 2) このような場合には減量、休薬するなど適切な 処置を行うこと。 発現頻度は承認までの臨床試験及び使用成績調 査の結果を合わせて算出した。	腎臓	—	血中尿酸 値上昇、 BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇	—	電解質	—	血清カリ ウム値上 昇	—	その他	筋肉痛、関 節痛	けん怠感、 浮腫、 CK(CPK) 上昇	胸痛、疲労 感、しび れ、味覚異 常、ほて り、血糖値 上昇、血清 コレステ ロール上 昇、血清総 蛋白減少、 腰背部痛、 脱力感	<table><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>赤血球減少、ヘ マトクリット 低下、好酸球増 多</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱、味覚障 害、しびれ感、 眼症状（かす み、違和感等）、 筋痙攣、関節 痛、勃起不全</td><td>ほてり、倦怠 感、無力症／疲 労、浮腫、筋肉 痛、総コレステ ロール上昇、 CK(CPK)上昇、 血中尿酸値上 昇、咳嗽</td></tr></table>	血液	貧血	赤血球減少、ヘ マトクリット 低下、好酸球増 多	その他	発熱、味覚障 害、しびれ感、 眼症状（かす み、違和感等）、 筋痙攣、関節 痛、勃起不全	ほてり、倦怠 感、無力症／疲 労、浮腫、筋肉 痛、総コレステ ロール上昇、 CK(CPK)上昇、 血中尿酸値上 昇、咳嗽
	泌尿器	BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇	尿蛋白陽 性、尿沈渣 陽性																										
その他	CK(CPK) 上昇、血清 カリウム 上昇、尿酸 上昇、全身 倦怠感、咳 嗽	浮腫、CRP 上昇、トリ グリセリ ド上昇	筋肉痛、脱 力感、疲 労、しびれ																										
腎臓	—	血中尿酸 値上昇、 BUN 上昇、 血清クレ アチニン 上昇	—																										
電解質	—	血清カリ ウム値上 昇	—																										
その他	筋肉痛、関 節痛	けん怠感、 浮腫、 CK(CPK) 上昇	胸痛、疲労 感、しび れ、味覚異 常、ほて り、血糖値 上昇、血清 コレステ ロール上 昇、血清総 蛋白減少、 腰背部痛、 脱力感																										
血液	貧血	赤血球減少、ヘ マトクリット 低下、好酸球増 多																											
その他	発熱、味覚障 害、しびれ感、 眼症状（かす み、違和感等）、 筋痙攣、関節 痛、勃起不全	ほてり、倦怠 感、無力症／疲 労、浮腫、筋肉 痛、総コレステ ロール上昇、 CK(CPK)上昇、 血中尿酸値上 昇、咳嗽																											

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 5	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、開始用量を遵守し、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) 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降圧効果及び副作用に差はみられなかった。	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（脳梗塞等が起こるおそれがある）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。 (2) 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている（【薬物動態】の項参照）。 (3) 臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない。	5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態に注意すること。 (2) 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（脳梗塞等が起こるおそれがある）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。 (3) 高齢者での体内薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている（非高齢者に比較してロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約 2 倍及び約 1.3 倍に上昇）。 (4) 高齢者と非高齢者との間で降圧効果及び副作用の発現に関する差異は認められていない。
使用上の注意 6	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、頭蓋顔面の変形、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。〕。	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。 〔本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。〕	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本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗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、多臓器不全、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奇形、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。〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 6 (続き)	(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〔動物実験(ラット)の5 mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。 また、動物実験(ラット周産期及び授乳期経口投与)の200 mg/kg/日で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8 mg/kg/日で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。〕	また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕 (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。〔動物実験(ラットの授乳期経口投与)の3 mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、動物実験(ラットの周産期及び授乳期経口投与)の600 mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200 mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。〕	(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 (参考) ラットの周産期及び授乳期に10～100 mg/kg/日投与した試験において、100 mg/kg/日で産児死亡の軽度の増加が認められた。また、各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から5 mg/kg/日であった。
使用上の注意 7	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)。	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)。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
使用上の注意 8	8. 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。)	8. 過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。 処置：通常、次のような処置を行う。 1) 催吐及び活性炭投与 2) 著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。 注意：バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上であり、血液透析によって除去できない。	8. 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。〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 英名	オルメサルタン メドキシミル Olmesartan Medoxomil	バルサルタン Valsartan	ロサルタンカリウム Losartan Potassium
使用上の注意 9		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)	
添付文書 作成年月	2011 年 3 月改訂 (第 11 版)	2011 年 1 月改訂 (第 14 版)	2010 年 10 月改訂 (第 21 版：社名変更等に伴う改訂)

アジルバ錠 20 mg
アジルバ錠 40 mg

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

武田薬品工業株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 効能・効果（案）	8
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	15
1.8.3.1 用法・用量（案）	15
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠	15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	22
1.8.4.1 禁忌	22
1.8.4.1.1 禁忌（案）	22
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠	22
1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意	22
1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	22
1.8.4.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	22
1.8.4.3 慎重投与	23
1.8.4.3.1 慎重投与（案）	23
1.8.4.3.2 慎重投与設定の根拠	23
1.8.4.4 重要な基本的注意	24
1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）	24
1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠	24
1.8.4.5 相互作用	25
1.8.4.5.1 相互作用（案）	25
1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠	25
1.8.4.6 副作用	27
1.8.4.6.1 副作用（案）	27
1.8.4.6.2 副作用の設定根拠	27
1.8.4.7 高齢者への投与	28
1.8.4.7.1 高齢者への投与（案）	28
1.8.4.7.2 高齢者への投与の設定根拠	28
1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
1.8.4.8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	28
1.8.4.8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	28
1.8.4.9 小児等への投与	29
1.8.4.9.1 小児等への投与（案）	29
1.8.4.9.2 小児等への投与の設定根拠	29
1.8.4.10 適用上の注意	29
1.8.4.10.1 適用上の注意（案）	29

1.8.4.10.2	適用上の注意の設定根拠	29
------------	-------------------	----

表

表 1.8.2.2-1	試験別の降圧効果	9
表 1.8.2.2-2	本剤と C.C.の降圧効果の持続性の比較（CCT-005 試験）	11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

1.8 添付文書（案） アジルバ錠

武田薬品工業株式会社
医薬品部会後改訂版

添付文書(案)・分科会用

持続性AT₁レセプターブロッカー

日本標準商品分類番号 872149

処方せん医薬品^{（注）}

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用にすること。
(使用期限内であっても開封後は
なるべく速やかに使用すること。)

アジルバ[®]錠 20mg
アジルバ[®]錠 40mg
「タケダ」

	承認番号	薬価収載	販売開始
20mg			
40mg			

AZILVA[®] Tablets 20mg. & 40mg.
アジルサルタン錠

【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】

	アジルバ錠 20mg	アジルバ錠 40mg
1 錠 中 の 有効成分	アジルサルタン 20mg	アジルサルタン 40mg
剤 形	両面割線入りのフィルムコーティング錠	
錠 剤 の 色	微赤色	黄色
識別コード	Ⓐ A2	Ⓐ A4
形 状	上面 下面 側面	上面 下面 側面
長 径 (mm)	9.1	9.1
短 径 (mm)	5.1	5.1
厚 さ (mm)	約 3.3	約 3.3

添加物：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(以上全製剤に含有)、黄色三二酸化鉄(錠 40mg にのみ含有)、三二酸化鉄(錠 20mg にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。(【臨床成績】の項参照)

【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[腎機能を悪化させるおそれがある。eGFR 15mL/min/1.73m²未満の患者での使用経験は少ないので、このような患者に対しては、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など慎重に投与すること。]
- (4) 肝機能障害のある患者[外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度(AUC)は、健康成人と比較して 64%上昇することが報告されている。高度な肝機能障害患者での使用経験はない。](【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) 薬剤過敏症の既往歴のある患者

(7) 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) 本剤の投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿降圧剤投与中の患者
- (4) 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。
- (5) 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)。

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
アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリウムテレン、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ので注意すること。	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	利尿降圧剤で治療を受けている患者に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ので注意すること。	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。
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがあるので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	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)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が减弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害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、降圧作用を减弱させる可能性があると考えられている。

	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・COX-2 選択的阻害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。
--	---------------------------------	---

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、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。

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

以下の副作用があらわれることがあるので注意すること。

- 1) 血管浮腫：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) ショック、失神、意識消失：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、嚴重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始するなど、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) 急性腎不全：急性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。
- 4) 高カリウム血症：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。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満
1) 循環器	めまい
2) 精神神経系	頭痛
3) 代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇
4) 消化器	下痢
5) 肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇
6) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇
7) その他	血中 CK(CPK)上昇

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では患者の状態を観察しながら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)。]
- (2) 臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において、本剤の効果、安全性に差は認められていない。

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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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/日以上で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。]

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. 適用上の注意

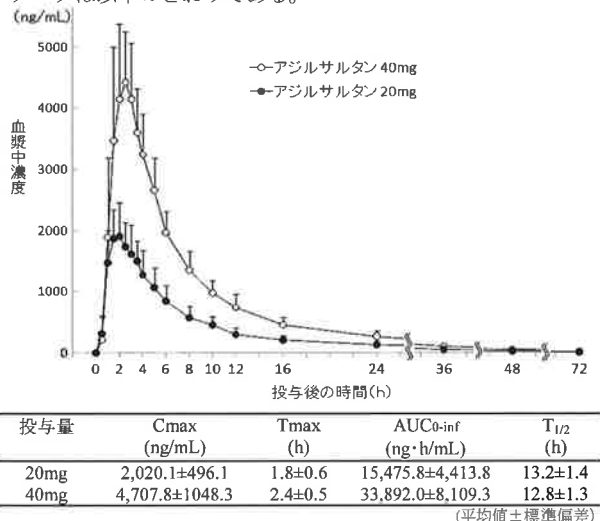
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人にアジルサルタン 20mg (9 例)及び 40mg (9 例)を単回投与した時、未変化体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る。



(2) 反復投与²⁾

健康成人にアジルサルタン 20mg (12 例)及び 40mg (12 例)を 1 日 1 回 7 日間投与した時、血漿中濃度は投与 4 日後までに定常状態に達し、それぞれ蓄積性はなかった。

(3) 食事の影響³⁾

健康成人 (12 例)にアジルサルタン 40mg を食後投与した時、未変化体の Cmax、AUC は絶食下投与した時と比較して、それぞれ 3.0%、8.4%減少した。

2. 蛋白結合率⁴⁾

[¹⁴C]アジルサルタンを 0.3、3、30µg/mL 濃度でヒト血漿に添加した時、いずれも蛋白結合率は 99.5%であった (in vitro)。

3. 代謝⁵⁾

- (1) アジルサルタンは脱炭酸により代謝物 M-I に、また、CYP2C9 により代謝物 M-II に代謝される。なお、M-I 及び M-II の AT₁ 受容体の阻害作用は未変化体の約 1/1,000 であった (in vitro)。
- (2) 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 (in vitro)。

4. 尿中排泄⁶⁾

健康成人にアジルサルタン 20mg (12 例)及び 40mg (12 例)を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、投与 168 時間までの未変化体の累積尿中排泄率はそれぞれ 15.1%、14.6%であった。

5. 腎障害時の動態^{6,7)}

腎障害の程度が異なる高血圧症患者 (eGFR*が 15～30 未満の重度腎機能障害者 4 例、30～60 未満の中等度腎機能障害者 10 例、60 以上の正常～軽度腎機能障害者 8 例)にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、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 Cmax、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者の Cmax、AUC はそれぞれ 8.9%、39.3%増加した。

また、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験 (【臨床成績】3. の項参照)において、中等度腎機能障害者と比較して重度腎機

能障害者のトラフ時血漿中薬物濃度は35.1～61.3%増加し、重篤な腎機能障害者（eGFR※が15未満）のトラフ時血漿中薬物濃度は51.0～91.9%増加した。

※男性の eGFR (mL/min/1.73m²) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$
女性の eGFR (mL/min/1.73m²) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$

6. 肝機能障害時の動態（外国人データ）⁸⁾

軽度～中等度肝機能障害者（Child-Pugh※スコアが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）にアジルサルタン メドキシミル※として40mgを5日間反復投与した時、健康成人と比較し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（「慎重投与」の項参照）。

※：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

※※：アジルサルタンのプロドラッグ体（国内未承認）

7. 加齢の影響（外国人データ）⁹⁾

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）にアジルサルタン40mgを1日1回5日間反復投与した時、高齢者のC_{max}、AUC（8日目）は、非高齢者と比較してそれぞれ15.6%、9.0%減少した。

8. 薬物間相互作用（外国人データ）¹⁰⁾

健康成人（18例）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。

【臨床成績】

1. 本態性高血圧症

(1) 二重盲検比較試験（用量設定試験）¹¹⁾

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は以下のとおりである。

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）。

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)}

※：LOCF法（Last observation carried forward法）

※※：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。

（1日1回8mgを4週間及び12mgを8週間、計12週間投与）

※：平均値±標準偏差 a) n=80、b) n=81

(2) 二重盲検比較試験（検証試験）¹²⁾

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投与群に1日1回20mg（8週間）及び40mg（8週間）の計16週間投与、並びにカンデサルタン シレキセチル投与群に8mg及び12mgを同一用法にて投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

トラフ時座位血圧変化量（LOCF法）は、アジルサルタン投与群（n=311）において対照群のカンデサルタン シレキセチル投与群（n=309）に比べ有意な差が認められた。

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、アジルサルタン投与群（n=313）は100.3±4.26/160.0±7.70、カンデサルタン シレキセチル投与群（n=309）は100.4±4.11/159.6±7.27であった。

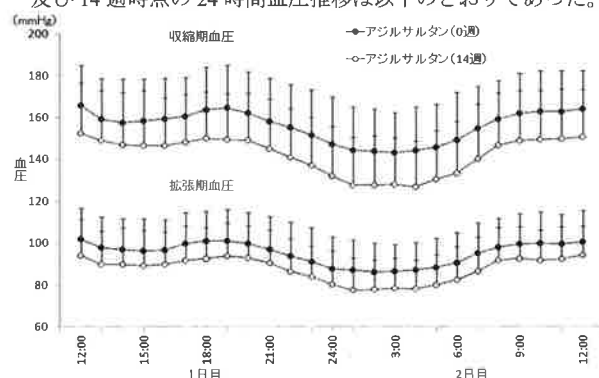
投与群	トラフ時座位血圧(mmHg)			
	拡張期		収縮期	
	変化量 [#]	群間差 [#]	変化量 [#]	群間差 [#]
投与 8 週時点				
アジ [®] ルサルタン 20mg	-11.0 ±8.87	-2.0 [-3.21,-0.69] p=0.0024	-19.9 ±14.30	-2.6 [-4.62,-0.60] p=0.0109
カンデ [®] サルタン シレキセチル 8mg	-9.0 ±7.43		-17.3 ±11.75	
投与 16 週時点(最終評価時)				
アジ [®] ルサルタン 20～40mg	-12.4 ±9.87	-2.6 [-4.08,-1.22] p=0.0003	-21.8 ±15.30	-4.4 [-6.53,-2.20] p<0.0001
カンデ [®] サルタン シレキセチル 8～12mg	-9.8 ±8.50		-17.5 ±12.69	

※：平均値±標準偏差

※：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（各投与群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値、[]は両側95%信頼区間）

(3) 血圧日内変動¹²⁾

上記(2)の二重盲検比較試験（検証試験）における自由行動下血圧測定（ABPM）の結果、アジルサルタン投与群の投与0週及び14週時点の24時間血圧推移は以下のとおりであった。



(4) 長期投与試験（非盲検試験）¹³⁾

I度又はII度本態性高血圧症患者（362例）を対象にアジルサルタン10～40mg（10mgより開始）を1日1回52週間単独投与、利尿降圧剤又はカルシウム拮抗剤と併用投与した時、いずれも安定した降圧効果が得られた。

2. III度高血圧症（非盲検試験）¹⁴⁾

III度高血圧症患者（25例）を対象にアジルサルタン20～40mg（20mgより開始）を1日1回8週間投与した時、安定した降圧効果が得られた。

3. 腎障害を伴う高血圧症（非盲検試験）¹⁵⁾

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10～40mg（10mgより開始）を1日1回10週間投与した時、安定した降圧効果が得られた。

【薬効薬理】

1. 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. AT₁受容体に対する阻害作用⁵⁾

ヒトAT₁受容体の活性を濃度依存的に阻害し（IC₅₀値：0.62～2.6nmol/L）、AT₁受容体からの解離は極めて緩やかであった（*in vitro*）。

3. レニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響²⁾

健康成人（12例）にアジルサルタン20mgを1日1回7日間投与した時、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンI濃度及びアンジオテンシンII濃度の増加が認められた。

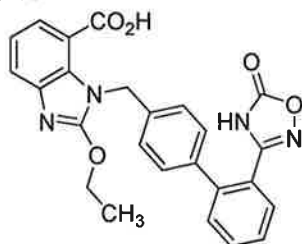
4. 降圧作用¹⁶⁾

(1)高血圧自然発症ラット（SHR）に単回投与した時、24時間後ま

で降圧作用は持続した。
(2) 腎性高血圧(2K-1C)イヌに単回投与した時、24 時間後まで降圧作用は持続した。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：アジルサルタン(Azilsartan)〔JAN〕

化学名：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

分子式：C₂₅H₂₀N₄O₅

分子量：456.45

融点：190℃

性状：アジルサルタンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【包装】

錠 20mg：100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、700 錠(14 錠×50)

錠 40mg：100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、700 錠(14 錠×50)

【主要文献】

- 1) アジルサルタンの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) アジルサルタンの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 3) アジルサルタンの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 4) アジルサルタンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 5) アジルサルタンの代謝に関する検討(社内資料)
- 6) 腎障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 7) アジルサルタンの臨床試験成績①(社内資料)
- 8) 肝障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 9) アジルサルタンの薬物動態試験成績④(社内資料)
- 10) フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 11) アジルサルタンの臨床試験成績②(社内資料)
- 12) アジルサルタンの臨床試験成績③(社内資料)
- 13) アジルサルタンの臨床試験成績④(社内資料)
- 14) アジルサルタンの臨床試験成績⑤(社内資料)
- 15) アジルサルタンの臨床試験成績⑥(社内資料)
- 16) アジルサルタンの降圧作用に関する検討(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目 12 番 10 号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)に基づき、薬価基準収載後 1 年を経過する月の末日までは、1 回 14 日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

高血圧症

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は、「既存のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、ARB）と同様の安全性を有し、より強力かつ持続的な降圧効果を示す高血圧症治療薬」として開発した新規の ARB である。

高血圧症の効能・効果の取得を目指し、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）に基づき、国内で I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に用量設定試験（CCT-001 試験）、検証試験（CCT-005 試験）、長期投与試験（OCT-006 試験）を実施した。本剤の血圧日内変動へ及ぼす影響は CCT-005 試験で、高血圧治療ガイドライン 2009 で ARB との併用が推奨されている他の降圧薬〔カルシウム拮抗薬（以下、CCB）及び利尿薬〕との併用投与時の有効性及び安全性は OCT-006 試験で検討した。また、市販後に本剤の使用が想定される患者集団として、III 度高血圧症患者（OCT-003 試験）及び腎障害を伴う高血圧症患者（OCT-002 試験）を対象に一般臨床試験を実施した。

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした比較対照試験（CCT-001 試験、CCT-005 試験）において、本剤の降圧効果はプラセボに比して有意に優れ、さらに国内で最も汎用されている ARB であるカンデサルタン シレキセチル（以下、C.C.）に比しても有意に優れることを確認した。さらに、本剤は 1 日 1 回投与により C.C.を上回る 24 時間持続した降圧効果を示し、効果の持続性においても優れることを確認した。安全性においては、ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象も含め C.C.と同程度であり、安全性及び忍容性は良好であった。

また、OCT-006 試験では、本剤は単独長期投与及び CCB 又は利尿薬との併用長期投与により 52 週間を通じて安定した降圧効果を示し、忍容性は良好であることを確認した。III 度高血圧症患者（OCT-003 試験）及び腎障害を伴う高血圧症患者（OCT-002 試験）においても、I 度・II 度本態性高血圧症患者と同様に良好な降圧効果が得られ、安全性上懸念すべき問題はなかった。

これらの成績から、I 度・II 度本態性高血圧症、III 度高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「高血圧症」と設定した。

有効性成績の概略を表 1.8.2.2-1 に示した。

表 1.8.2.2-1 試験別の降圧効果

	I 度・II 度本態性高血圧症												III 度 高血圧症	腎障害を伴う高血圧症		
														eGFR < 30	eGFR ≥ 30	
	CCT-001							CCT-005				OCT-006	OCT-003	OCT-002		
	プラセボ	TAK-536				C.C.		TAK-536	C.C.	TAK-536	C.C.	TAK-536	TAK-536	TAK-536		
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	8～12 mg		20 mg	8 mg	20～40 mg	8～12 mg	10～40 mg	20～40 mg	10～40 mg		
試験デザイン	二重盲検、群間比較試験 ¹⁾							二重盲検、群間比較試験 ²⁾				非盲検試験 ³⁾		非盲検試験 ⁴⁾	非盲検試験 ³⁾	
評価時点	12 週(LOCF)							8 週(LOCF)		16 週(LOCF)		8 週(LOCF)	52 週(LOCF)	8 週(LOCF)	10 週(LOCF)	
被験者数	80	89	80	85	82	84	81	311	309	311	309	361 ⁵⁾		25	19	21
座位拡張期血圧の変化量 (mmHg)																
平均値	-4.1	-10.9	-10.8	-12.5	-14.3	-13.0	-10.9	-11.0	-9.0	-12.4	-9.8	-10.3	-14.6	-12.8	-14.7	-13.0
(95%信頼区間)	(-6.15, -2.10)	(-13.01, -8.81)	(-12.54, -9.09)	(-14.58, -10.44)	(-16.50, -12.14)	(-15.22, -10.73)	(-13.15, -8.67)	(-12.00, -10.02)	(-9.88, -8.21)	(-13.55, -11.35)	(-10.74, -8.84)	(-11.26, -9.39)	(-15.57, -13.62)	(-16.49, -9.11)	(-19.96, -9.51)	(-18.57, -7.43)
プラセボとの群間差 ⁶⁾ 点推定値	—	-6.8	-6.7	-8.4	-10.2	-8.9	-6.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(95%信頼区間)		(-9.69, -3.88)	(-9.67, -3.71)	(-11.32, -5.44)	(-13.15, -7.23)	(-11.80, -5.91)	(-9.76, -3.82)									
C.C.との群間差 ⁶⁾ 点推定値	6.8	0.0	0.1	-1.6	-3.4	-2.1	—	-2.0	—	-2.6	—	—	—	—	—	—
(95%信頼区間)	(3.82, 9.76)	(-2.89, 2.90)	(-2.87, 3.07)	(-4.52, 1.33)	(-6.36, -0.45)	(-5.00, 0.87)		(-3.21, -0.69)		(-4.08, -1.22)						
座位収縮期血圧の変化量 (mmHg)																
平均値	-8.2	-18.7	-17.6	-20.5	-22.2	-22.2	-18.3	-19.9	-17.3	-21.8	-17.5	-17.1	-23.5	-19.3	-20.3	-24.2
(95%信頼区間)	(-11.48, -4.97)	(-21.61, -15.86)	(-20.78, -14.47)	(-23.49, -17.57)	(-25.88, -18.49)	(-25.43, -18.93)	(-21.79, -14.77)	(-21.52, -18.32)	(-18.60, -15.97)	(-23.55, -20.13)	(-18.87, -16.03)	(-18.51, -15.61)	(-24.85, -22.06)	(-25.73, -12.83)	(-28.22, -12.41)	(-31.90, -16.48)
プラセボとの群間差 ⁶⁾ 点推定値	—	-10.5	-9.4	-12.3	-14.0	-14.0	-10.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(95%信頼区間)		(-15.00, -6.01)	(-14.01, -4.79)	(-16.85, -7.76)	(-18.54, -9.37)	(-18.51, -9.39)	(-14.66, -5.46)									
C.C.との群間差 ⁶⁾ 点推定値	10.1	-0.4	0.7	-2.2	-3.9	-3.9	—	-2.6	—	-4.4	—	—	—	—	—	—
(95%信頼区間)	(5.46, 14.66)	(-4.93, 4.04)	(-3.94, 5.26)	(-6.78, 2.29)	(-8.47, 0.67)	(-8.44, 0.65)		(-4.62, -0.60)		(-6.53, -2.20)						
有効症例の割合(%) ⁷⁾	7 (8.8)	37 (41.6)	31 (38.8)	40 (47.1)	45 (54.9)	44 (52.4)	36 (44.4)	137 (44.1)	91 (29.4)	161 (51.8)	106 (34.3)	143 (39.6)	218 (60.4)	11 (44.0)	10 (52.6)	11 (52.4)
血圧正常化症例の割合(%) ⁸⁾	1 (1.3)	16 (18.0)	11 (13.8)	18 (21.2)	20 (24.4)	22 (26.2)	19 (23.5)	56 (18.0)	31 (10.0)	60 (19.3)	41 (13.3)	110 (35.1) ⁹⁾	151 (48.2) ⁹⁾	1 (4.5) ¹⁰⁾	5 (26.3)	7 (33.3)

1) 固定用量で 12 週間投与。C.C.は、強制漸増法にて最初の 4 週は 8 mg、続く 8 週は 12 mg を投与。

2) 強制漸増法にて最初の 8 週は本剤 20 mg 又は C.C. 8 mg、続く 8 週は本剤 40 mg 又は C.C. 12 mg の計 16 週間投与

3) 10 mg から開始し、2 週ごとに降圧目標に達しない場合は 20 mg、40 mg に任意漸増。OCT-006 試験の 8 週以降は 40 mg に増量後、降圧目標に達しない場合は併用薬を増量又は降圧薬を追加することを可能とした。

4) 20 mg から開始し、降圧目標に達しない場合は 2 週後に 40 mg に任意漸増

5) 単独群 246 例、CCB 併用群 60 例、利尿薬併用群 55 例

6) 調整済み平均値の差。CCT-001 は一元配置分散分析モデル、CCT-005 は -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

7) 有効症例は、以下のいずれかの条件を満たす症例とした。

トラフ時座位収縮期血圧変化量が 20 mmHg 以上低下かつトラフ時座位拡張期血圧変化量が 10 mmHg 以上低下

トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が 85 mmHg 未満に低下 (OCT-003 試験は、「140 mmHg 未満に低下かつ 90 mmHg 未満に低下」)

8) 血圧正常化症例は以下のいずれの条件も満たす症例とした。

トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満に低下 (OCT-003 試験は、「140 mmHg 未満に低下」)

トラフ時座位拡張期血圧が 85 mmHg 未満に低下 (OCT-003 試験は、「90 mmHg 未満に低下」)

9) n=313、10) n=22

以下に本剤の効能・効果を裏付ける主な試験成績を示した。

(1) I 度・II 度本態性高血圧症患者

1) 用量設定試験（CCT-001 試験）

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に、本剤 5～80 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係について、プラセボを対照とする無作為割付、二重盲検群間比較試験により検討した。また、C.C.を参照群として、本剤の臨床的位置付けを探索的に検討した。なお、C.C.の投与量は強制漸増法により治療期 4 週に 8 mg から 12 mg へ増量した。

治療期終了時（12 週、LOCF）のトラフ時座位拡張期血圧の変化量は、本剤 5～40 mg の投与量の範囲で概ね用量依存的に下降し、最大の下降量は 40 mg 群でみられた。本剤群とプラセボ群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（両側 95%信頼区間、以下 95%CI）は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ -6.8 (-9.69～-3.88) mmHg、-6.7 (-9.67～-3.71) mmHg、-8.4 (-11.32～-5.44) mmHg、-10.2 (-13.15～-7.23) mmHg 及び -8.9 (-11.80～-5.91) mmHg であり、いずれの本剤群においてもプラセボ群との有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、対比検定）。また、C.C.群との比較では、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群では C.C.群と同程度、20 mg 群、40 mg 群及び 80 mg 群では C.C.群よりも大きく下降した。これらの結果は、トラフ時座位収縮期血圧の変化量、有効症例及び血圧正常化症例の割合においても同様であった（2.5.4.5.1）。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 37.8% (31/82 例)、本剤 5 mg 群で 50.6% (45/89 例)、10 mg 群で 56.6% (47/83 例)、20 mg 群で 47.1% (40/85 例)、40 mg 群で 52.4% (43/82 例)、80 mg 群で 57.1% (48/84 例) 及び C.C.群で 37.8% (31/82 例) であった。発現頻度は、プラセボ群及び C.C.群に比して本剤群でやや高かったが、本剤の投与量に応じて増加することはいなかった。いずれかの本剤群でプラセボ群に比して 3% (3 例) 以上多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 (14.1～18.0%)、下痢 (0～4.9%)、血中トリグリセリド増加 (0～4.5%)、尿中血陽性 (0～3.6%) であった。いずれの有害事象も、発現頻度はプラセボ群と大きな差はなく、有害事象の程度もほとんどが軽度で高度なものはなかった。ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象は、本剤群とプラセボ群及び C.C.群で発現頻度及び程度に大きな差はなかった。また、発現したこれらの有害事象の程度はほとんどが軽度であり高度なものはなく、重篤な有害事象や過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」もみられなかった。その他の有害事象においても、本剤の安全性上懸念すべきものはなく、本剤 5～80 mg の忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

2) 検証試験（CCT-005 試験）

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 16 週間投与したときの有効性及び安全性を C.C.を対照に、血漿中レニン活性を層別因子とした層別無作為割付、二重盲検群間比較試験により検討した。あわせて、本剤の血圧日内変動への影響を検討した。なお、投与量は強制漸増法により治療期 8 週に本剤は 20 mg から 40 mg、C.C.は 8 mg から 12 mg へ増量した。

治療期終了時（16 週、LOCF）のトラフ時座位拡張期血圧の変化量において、本剤群と C.C. 群との投与群間差（調整済み平均値）の点推定値（95%CI）は -2.6（-4.08～-1.22）mmHg であり、95%CI の上限値が「0」を下回っていたことから、本剤 20～40 mg の C.C. 8～12 mg に対する統計学的有意性が検証された。トラフ時座位収縮期血圧の変化量においても、投与群間差は -4.4（-6.53～-2.20）mmHg であり、本剤 20～40 mg では C.C. 8～12 mg に比して有意に下降した（ $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析）。また、本剤と C.C. との降圧効果の差は、拡張期血圧の群間差の点推定値が事前に設定した「臨床的に意味のある差（-1.6 mmHg）」を上回ったこと、収縮期血圧では群間差の 95%CI 上限が「健康日本 21」において脳卒中罹患率は 6.4%、虚血性心疾患罹患率は 5.4% 低下すると推算されている収縮期血圧 2 mmHg の低下¹を上回ったことから、臨床的に意味があると考えられた（2.5.4.5.1）。

治療期 8 週（増量前、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量においても、本剤 20 mg では C.C. 8 mg に比して有意に下降した。また、有効症例及び血圧正常化症例の割合においても、治療期 8 週及び治療期終了時のいずれの時点でも、本剤群で有意に高かった（2.5.4.5.1）。さらに、自由行動下血圧測定（以下、ABPM）を用いた拡張期及び収縮期血圧の 24 時間、昼間及び夜間平均値並びに早朝収縮期血圧の変化量（治療期 14 週－対照観察期終了時）はいずれも、本剤群で C.C. 群に比して有意に下降し、本剤 20～40 mg の 1 日 1 回投与により C.C. 8～12 mg の 1 日 1 回投与を上回る 24 時間持続した降圧効果を示した（表 1.8.2.2-2）（2.5.4.5.2）。

表 1.8.2.2-2 本剤と C.C. の降圧効果の持続性の比較（CCT-005 試験）

	TAK-536		C.C.		調整済み平均値の 差の点推定値 （両側 95%信頼区間） （TAK-536 - C.C.）	p 値 （TAK-536 vs. C.C.）
	例数	平均値 （標準偏差）	例数	平均値 （標準偏差）		
拡張期血圧の変化量 （mmHg）						
24 時間平均値	273	-7.6 (8.66)	275	-5.5 (7.05)	-2.1 (-3.29, -0.89)	0.0007
昼間平均値	273	-7.3 (9.44)	275	-4.7 (7.88)	-2.5 (-3.83, -1.22)	0.0002
夜間平均値	273	-8.3 (9.86)	275	-7.1 (8.43)	-1.5 (-2.92, -0.10)	0.0364
収縮期血圧の変化量 （mmHg）						
24 時間平均値	273	-13.0 (14.30)	275	-9.4 (11.46)	-3.7 (-5.70, -1.62)	0.0005
昼間平均値	273	-12.1 (15.52)	275	-7.6 (12.68)	-4.4 (-6.63, -2.20)	0.0001
夜間平均値	273	-15.3 (16.25)	275	-12.6 (13.52)	-2.9 (-5.22, -0.61)	0.0133
夜間最低血圧	273	-15.6 (18.54)	275	-13.0 (16.02)	-2.6 (-5.29, 0.04)	0.0532
早朝血圧	273	-12.2 (20.94)	275	-7.4 (15.85)	-4.4 (-7.31, -1.42)	0.0038
トラフ/ピーク比						
拡張期血圧	273		275		—	—
収縮期血圧	273		275		—	—

-2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時の値を共変量とした共分散分析モデル

有害事象の発現頻度は、治療期終了時では本剤群で 58.1%（182/313 例）、C.C. 群で 52.4%（162/309 例）、治療期 8 週（増量前）では本剤群で 39.9%（125/313 例）、C.C. 群で 32.0%（99/309 例）であった。有害事象の発現頻度は、いずれの時点においても投与群間で大きな

¹ 健康日本21企画検討会，健康日本21計画策定検討会，健康日本21:21世紀における国民健康づくり運動について，健康日本21企画検討会・健康日本21計画策定検討会報告書，健康・体力づくり事業財団，2000.

差はなく、本剤の増量により増加することもなかった。本剤群で C.C.群に比して 3%（10 例）以上多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎（18.8%）であった。本剤群で C.C.群に比して 1%（3 例）以上多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎に加えて上気道の炎症（5.1%）、咽頭炎（3.2%）、季節性アレルギー（2.6%）、血中トリグリセリド増加（2.2%）、血中尿酸増加（2.2%）、体位性めまい（1.9%）、関節痛（1.6%）、腸炎（1.0%）及び蕁麻疹（1.0%）であった。いずれの有害事象の発現頻度も投与群間で大きな差はなく、発現した事象もほとんどは程度が軽度で高度なものはなかった。低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象は、投与群間で発現頻度及び程度に大きな差はなかった。本剤群で発現したこれらの事象も、程度はほとんどが軽度であり高度なものはなく、重篤な有害事象や過度の血圧低下に伴う「ショック、失神、意識消失」、「急性腎不全」もみられなかった。血管浮腫関連事象は、本剤群ではみられなかった。その他の有害事象においても、本剤の安全性上懸念すべきものはなく、本剤 20～40 mg は C.C.8～12 mg と同程度の安全性を示した（2.5.5.5）。

3) 長期投与試験（OCT-006 試験）

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 52 週間、単独長期投与したとき、本剤を CCB 又は利尿薬と併用長期投与したときの安全性及び有効性を非盲検試験により検討した。本剤の開始用量は 10 mg とし、降圧目標（トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が 85 mmHg 未満）に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週間ごとに段階的（10 mg→20 mg→40 mg）に 40 mg まで増量した。治療期 8 週以降は、40 mg に増量後、降圧目標に達しない場合は、併用薬の増量又は新たに降圧薬を追加することを可能とした。

治療期終了時（52 週、LOCF）における最終用量別の被験者の割合は、本剤 40 mg が 76.5%（277/362 例）、20 mg が 10.2%（37/362 例）、10 mg が 13.3%（48/362 例）であった。このうち、10 mg で降圧目標を達成したため増量されなかった被験者の割合は 9.1%（33/362 例）と少なく、約 90%の被験者に 20 mg 以上が投与された。また、増量により忍容性に問題が認められ、20 mg から 10 mg へ減量した被験者（20 mg→10 mg）は 1.4%（5/362 例）、40 mg から 20 mg へ減量した被験者（40 mg→20 mg）は 1.7%（6/362 例）、10 mg へ減量した被験者（40 mg→20 mg→10 mg）は 0.8%（3/362 例）といずれも少なかった。これらの結果は、単独群、CCB 併用群及び利尿薬併用群でもほぼ同様であった（2.5.4.5.1）。

治療期 8 週（LOCF）のトラフ時座位拡張期血圧の変化量（平均値）は、全体で -10.3 mmHg、投与群別では単独群で -10.0 mmHg、CCB 併用群で -7.8 mmHg、利尿薬併用群で -14.3 mmHg であり、いずれの投与群でも投与前に比べて有意に下降した（いずれも $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。治療期終了時（52 週、LOCF）では、全体で -14.6 mmHg、単独群で -14.2 mmHg、CCB 併用群で -13.3 mmHg、利尿薬併用群で -17.9 mmHg であり、併用薬の有無にかかわらず、本剤の降圧効果は持続した。これらの結果は、トラフ時座位収縮期血圧の変化量、有効症例及び血圧正常化症例の割合においても同様であった（2.5.4.5.1）。

治療期終了時までの有害事象の発現頻度は、単独群と CCB 併用群及び利尿薬併用群で大きな差はなく、本剤の長期投与により発現頻度が増加することもなかった。低血圧関連事象及び腎機能関連事象は、単独群に比して利尿薬併用群でやや多くみられたが、単独群及び CCB 併用群を含め発現した有害事象の程度はほとんどが軽度であり高度なものはなかった。高カ

リウム関連事象及び血管浮腫関連事象は、いずれの投与群でも発現頻度が低く、発現した事象も程度はいずれも軽度であった。その他の有害事象においても、本剤の安全性上懸念すべきものはなく、本剤長期投与時、CCB 又は利尿薬との併用長期投与時の忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

（2）III 度高血圧症患者（OCT-003 試験）

III 度高血圧症患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 8 週間単独又は他の降圧薬と併用投与したときの、有効性及び安全性を非盲検試験により検討した。本剤の開始用量は 20 mg とし、降圧目標（トラフ時座位収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が 90 mmHg 未満）に達しない場合は、忍容性を確認しながら治療期 2 週に 40 mg へ増量した。

最終用量別の被験者の割合は本剤 40 mg が 92.0%（23/25 例）及び 20 mg が 8.0%（2/25 例）であり、多くの被験者が 40 mg へ増量された。増量により忍容性に問題が認められ 40 mg から 20 mg へ減量した被験者はみられなかった（2.5.4.6.1）。

治療期終了時（8 週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（平均値）は、それぞれ -12.8 mmHg 及び -19.3 mmHg であり、いずれも投与前に比して有意に下降した（いずれも $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。また、投与量、投与方法及び期間等の試験デザインが異なるため比較には限界があるが、I 度・II 度本態性高血圧症患者（CCT-001 試験、CCT-005 試験、OCT-006 試験）と比較し、概ね同程度の降圧効果を示した（2.5.4.6.1）。

安全性については、低血圧関連事象、腎機能関連事象、高カリウム関連事象及び血管浮腫関連事象等を含め本剤の安全性上懸念すべき問題はみられず、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

（3）腎障害を伴う高血圧症患者（OCT-002 試験）

腎障害を伴う高血圧症患者〔重度腎障害患者（ $eGFR : 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満）及び中等度（ $eGFR : 30$ 以上 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満）〕を対象に、本剤を 1 日 1 回 10 週間投与したときの有効性及び安全性を非盲検試験により検討した。本剤の開始用量は 10 mg とし、降圧目標（トラフ時座位収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつトラフ時座位拡張期血圧が 80 mmHg 未満）に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週間ごとに段階的（10 mg→20 mg→40 mg）に 40 mg まで増量した。

重度及び中等度腎障害患者における最終用量別の被験者の割合はそれぞれ、本剤 40 mg が 57.9%（11/19 例）及び 77.3%（17/22 例）、20 mg が 15.8%（3/19 例）及び 13.6%（3/22 例）、10 mg が 26.3%（5/19 例）及び 9.1%（2/22 例）であった。このうち、10 mg で降圧目標を達成したため増量されなかった被験者の割合は、重度及び中等度腎障害でそれぞれ 15.8%（3/19 例）及び 4.5%（1/22 例）と少なく、約 70～90%の被験者が 20 mg 以上に増量された。また、増量により忍容性に問題が認められ本剤 40 mg から 20 mg へ減量された被験者は重度腎障害患者ではみられず、中等度腎障害患者で 9.1%（2/22 例）と少なく、20 mg から 10 mg へ減量した被験者はみられなかった（2.5.4.6.1）。

治療期終了時（10 週、LOCF）のトラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量（平均値）は、重度腎障害患者で -14.7 mmHg 及び -20.3 mmHg、中等度腎障害患者で -13.0 mmHg 及び -24.2 mmHg であり、腎障害の程度別で大きな差はなく、いずれも投与前に比べて有意に下降

した（いずれも $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。また、投与量、投与方法及び期間等の試験デザインが異なるため比較には限界があるが、腎障害の程度にかかわらず、I 度・II 度本態性高血圧症患者と概ね同程度の降圧効果を示した（2.5.4.6.1）。

有害事象の発現頻度は、腎障害の程度にかかわらずほぼ同程度であった。重度腎障害患者において、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象がやや多くみられたが、その多くは重篤な腎障害患者（ $\text{eGFR} : 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満）でみられたものであり、また治験薬との因果関係が否定されなかった腎機能関連事象及び高カリウム関連事象の発現頻度は中等度腎障害患者と同程度であった。また、発現した有害事象のほとんどは軽度かつ一過性であった。低血圧関連事象及び血管浮腫関連事象の発現頻度は、腎障害の程度にかかわらず低く、発現した事象も程度はほとんどが軽度であった。その他の有害事象においても、本剤の安全性上懸念すべきものはなく、忍容性は良好であった（2.5.5.5）。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

（1）用法

1) 1 日の投与回数

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-005 試験において、本剤を 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は、臨床で広く使用されている C.C. の 1 日 1 回投与に対して有意に優れることが確認された（2.5.4.5.1）。

また、同試験において本剤の効果の持続性について ABPM を用いて検討した結果、本剤 20～40 mg の 1 日 1 回投与により、拡張期及び収縮期血圧の 24 時間、昼間（覚醒時）及び夜間（睡眠時）平均値並びに早朝収縮期血圧はいずれも投与前から有意に下降し、下降量は C.C. 8～12 mg に比して有意に大きかった。トラフ/ピーク比は拡張期血圧で■、収縮期血圧で■であり、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）で示されている 0.5 を上回り、C.C.（それぞれ■及び■）に比しても大きかった（2.5.4.5.2）。

以上の成績より、本剤は 1 日 1 回投与により C.C. を上回る 24 時間持続した降圧効果を示すことから、用法を「1 日 1 回投与」とした。

2) 食事の影響

日本人の健康成人男子を対象に申請製剤（40 mg 錠）を絶食下又は食後に単回投与したとき（CPH-011 試験）、TAK-536 の食後投与の絶食下投与に対する AUC(0-inf) 及び Cmax の比（食後投与／絶食下投与）の点推定値〔両側 90%信頼区間（以下、90%CI）〕は、それぞれ 91.6（87.0～96.5）% 及び 97.0（89.3～105.4）% であった。食後投与の絶食下投与に対する AUC(0-inf) 及び Cmax の比の 90%CI は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）で定める生物学的同等性基準（80～125%）の範囲内であり、本剤の薬物動態に対する食事の影響はないと考えられた（2.5.2.3）。

本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響は、CCT-005 試験及び OCT-006 試験（安全性のみ）の服薬時期別（朝食前、朝食後）の部分集団解析から検討した（2.5.4.6.3、2.5.5.5.7.3）。座位拡張期及び収縮期血圧の変化量は服薬時期にかかわらずほぼ同程度であり、有害事象の発現頻度と服薬時期に関連もみられなかった。

以上の成績より、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす食事の影響はみられなかったことから、食事に関する用法の制限は不要と考えた。

（2）用量

1) I 度・II 度本態性高血圧症患者

【開始用量及び通常用量】

本剤の有効性及び安全性の用量反応関係を検討した CCT-001 試験において、本剤 5～40 mg の投与量の範囲で概ね用量依存的な降圧効果がみられ、本剤 5～80 mg の降圧効果はいずれもプラセボに比して有意に大きかった。また、20 mg 以上の投与量では C.C. 8～12 mg（強制漸増）を上回る降圧効果がみられた（2.5.4.5.1）。一方、安全性については、本剤 5～80 mg 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ではなく、ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象等を含め、本剤 5～80 mg の安全性に問題はなかった（2.5.5.5）。この結果から、本剤の開始用量及び通常用量はより確実な降圧効果が期待でき、かつ過降圧等を含め安全性に問題がない 20 mg と推定した。また、本剤 20 mg は最大用量の 40 mg の半量であり、用量調節も可能であることから適切な用量であると考えた。

上記成績を踏まえ、CCT-005 試験では本剤の開始用量及び通常用量と推定した 20 mg と C.C. の開始用量及び通常用量である 8 mg を開始用量として有効性及び安全性を比較検討した結果、座位拡張期血圧の変化量において、本剤 20 mg の C.C. 8 mg に対する統計学的有意性がみられた。また、本剤 20 mg から 40 mg への増量により降圧効果が増強した（2.5.4.5.1）。安全性においては、低血圧関連事象等を含め有害事象の発現頻度及び内容に本剤 20 mg と C.C. 8 mg で大きな差はなく、本剤 20 mg の安全性及び忍容性は良好であった（2.5.5.5）。これらの成績より、本剤 20 mg は C.C. 8 mg と同程度の安全性を有したうえで、より強力な降圧効果を示すことが確認されたことから、本剤 20 mg を開始用量及び通常用量とすることは妥当と考えた。また、本剤 20 mg から 40 mg への増量により降圧効果が増強したことから、最大用量 40 mg の調節用量としても適切な用量であると考えた。

一方、開始用量及び通常用量としての本剤 10 mg の可能性について、以下に示す有効性及び安全性の成績から検討した。

OCT-006 試験において 10 mg で降圧目標を達成したため増量されなかった被験者の割合は全体で 9.1%（33/362 例）であり、CCB 又は利尿薬との併用投与においても同様であった。また、CCT-001 試験において 10 mg を固定用量で投与したときの血圧正常化症例の割合は 13.8%（11/80 例）であり、いずれの試験においても本剤 10 mg で降圧目標を達成した被験者は少なかった（2.5.4.5.1）。一方、安全性については、CCT-001 試験において 10 mg 及び 20 mg を開始用量として固定用量で投与したとき安全性は同程度であり（2.5.5.5）、OCT-006 試験において忍容性に問題が認められ 20 mg から 10 mg へ減量した被験者（40 mg から 20 mg → 10 mg へ減量された被験者を含む）も全体で 2.2%（8/362 例）と少なかった（2.5.5.4）。これらの成績より、本剤 10 mg で長期間にわたり血圧コントロールされた患者は少なく、本剤 20 mg 投与により 10 mg に比して安全性リスクが増加する可能性は低いと考えられたことから、10 mg を開始用量又は通常用量とする必要はないと考えた。

以上の成績から、本剤の開始用量及び通常用量は、C.C. の開始用量及び通常用量と同程度の安全性を有し、より確実な降圧効果が得られる 20 mg とした。

【最大用量】

CCT-001 試験において、本剤 40 mg までは概ね用量依存的に降圧効果が増強し、20 mg 以上の用量では本剤の臨床的位置付けを推定するために参照群とした C.C. 8～12 mg（強制漸増）を上回る降圧効果がみられた（2.5.4.5.1）。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ではなく、ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象等を含め、本剤 80 mg までの安全性に問題はなかった（2.5.5.5）。この結果から、本剤の臨床的意義「既存の ARB と同様の安全性を有し、より強力かつ持続的な降圧効果を示す高血圧症治療薬」を踏まえ、最大用量は安全性に問題がなく、最大の降圧効果が期待できる 40 mg と推定した。

上記成績を踏まえ、CCT-005 試験では、C.C. 8～12 mg を対照に本剤 20～40 mg（いずれも強制漸増）の有効性を検証した結果、座位拡張期血圧の変化量において C.C. 8～12 mg に対する本剤 20～40 mg の統計学的有意性が検証された。また、本剤と C.C. の投与群間差は、点推定値が事前に設定した「臨床的に意味のある差（-1.6 mmHg）」を上回ったことから、臨床的に意味があると考えられた（2.5.4.5.1）。さらに、ABPM により 24 時間、昼間及び夜間血圧並びに早朝血圧について検討した結果、本剤 20～40 mg は C.C. 8～12 mg に比して効果の持続性においても優れることが示された（2.5.4.5.2）。安全性においては、低血圧関連事象等を含め有害事象の発現頻度及び内容に本剤 20～40 mg と C.C. 8～12 mg で大きな差はなく、本剤 20～40 mg の安全性及び忍容性は良好であった。また、本剤 20 mg から 40 mg への増量により有害事象の発現頻度が増加することでもなかった（2.5.5.5）。これらの成績より、本剤 20 mg を介した 40 mg は C.C. 8 mg を介した C.C. 12 mg と同程度の安全性で、より強力かつ持続的な降圧効果を示すことが確認されたことから、本剤 40 mg は C.C. 12 mg に置き換わる用量、すなわち通常用量 20 mg で効果不十分な場合の用量と位置付けることが妥当と考えた。

以上の成績から、通常用量で効果不十分な場合の最大用量は C.C. の最大用量と同程度の安全性を有し、より強力かつ持続的な降圧効果が得られる 40 mg とした。

なお、臨床現場では本剤は多様な背景を有する患者に使用されることが想定され、高血圧治療ガイドライン2009での降圧薬の使用方法を踏まえると本剤20 mgより低用量を含めた用量調節も必要と判断される場合があると考えられる。そのため、用法・用量を「年齢、症状により適宜増減する」とするとともに、用法・用量に関連する使用上の注意に「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、20 mg より低用量からの開始も考慮すること。（【臨床成績】の項参照）」を記載し注意喚起した。

2) III 度高血圧症患者

III 度高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（OCT-003 試験）において、本剤 20～40 mg は III 度高血圧症患者に対しても I 度・II 度本態性高血圧症患者と同様に良好な降圧効果を示し、忍容性は良好であった（2.5.4.6.1、2.5.5.5）。

以上の成績から、III 度高血圧症患者に対して用量調節の必要はなく、I 度・II 度本態性高血圧症患者と同じ用量による治療が可能と考えた。

3) 腎障害を伴う高血圧症患者

日本人の腎障害を伴う高血圧症患者〔重度腎障害（eGFR: 15 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満）、中等度腎障害（eGFR: 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）及び正常～軽度腎障害（eGFR: 60 mL/min/1.73 m² 以上）、以下同様〕に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき（CPH-005 試験）、TAK-536（未変化体）の AUC は正常～軽度腎障害患者と比して重度腎障害患者では約 39% 高く、中等度腎障害患者では約 17% 高かった（投与 7 日目）。また、腎障害を伴う高血圧症患者に本剤 10～40 mg を任意漸増法により 1 日 1 回 10 週間投与したとき（OCT-002 試験）、TAK-536 の各評価時点のトラフ時血漿中薬物濃度は、中等度腎障害患者に比べて重篤な腎障害患者（eGFR: 15 mL/min/1.73 m² 未満）では約 51～92%、重度腎障害患者では約 35～61% 高かった（2.5.3.2.7.1）。

腎障害を伴う高血圧症患者に対する有効性は、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした OCT-002 試験、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-001 試験及び CCT-005 試験の部分集団解析（eGFR 別）から検討した（2.5.4.6）。重度及び中等度腎障害患者において I 度・II 度本態性高血圧症患者と同様に良好な降圧効果がみられ、降圧効果に対する腎機能の影響もみられなかった。また、eGFR 別での部分集団解析からも、中等度腎障害から腎機能正常患者において良好な降圧効果がみられ、降圧効果に対する腎機能の影響はみられなかった。

安全性は、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした OCT-002 試験及び CPH-005 試験、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした CCT-001 試験、CCT-005 試験及び OCT-006 試験の部分集団解析（eGFR 別）から検討した（2.5.5.5）。なお、これらの臨床試験において、重篤な腎障害患者への投与経験は 4 例と少なく、十分な評価は困難であった。重度及び中等度腎障害患者において本剤 40 mg までの安全性及び忍容性に問題はなく（OCT-002 試験）、本剤 20 mg を開始用量として投与したときの安全性にも問題はなかった（CPH-005 試験）。また、ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象（血中クレアチニン値の上昇を含む）及び高カリウム関連事象（血中カリウム値の上昇を含む）を含め、腎機能の低下に応じて有害事象の発現頻度が増加することもなかった。eGFR 別での部分集団解析からも、中等度腎障害から腎機能正常患者において腎機能と有害事象の発現頻度に関連はみられず、本剤 20 mg を開始用量としたとき、及び本剤 20 mg から 40 mg へ増量したときも腎機能の程度に応じて有害事象の発現頻度が増加することはない。

一方、開始用量及び通常用量としての本剤 10 mg の可能性について、以下に示す有効性及び安全性の成績から検討した。

OCT-002 試験において、10 mg で降圧目標を達成したため増量されなかった被験者の割合は、重度腎障害患者で 15.8%（3/19 例）、中等度腎障害患者で 4.5%（1/22 例）であり、いずれの腎障害患者においても少なかった。eGFR 別の部分集団解析（OCT-006 試験）からも、中等度腎障害から腎機能正常患者において最終用量が 10 mg であった被験者の割合はいずれも約 10% と少なかった（2.5.4.6）。一方、安全性については、eGFR 別での部分集団解析（CCT-001 試験）から、腎機能と有害事象（低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象を含む）の発現頻度に関連はみられず、中等度腎障害から腎機能正常患者に 20 mg 又は 10 mg を固定用量で投与したときの安全性は同程度であった（2.5.5.5.7.2）。また、OCT-002 試験において、重度及び中等度腎障害患者で忍容性に問題が認められ 20 mg から 10 mg へ減量した

被験者もみられなかった。これらの成績より、腎障害を伴う高血圧症患者においても、本剤 10 mg は多くの患者で降圧効果が十分ではなく、本剤 20 mg 投与により 10 mg に比して安全性リスクが増加する可能性は低いと考えられたことから、10 mg を開始用量又は通常用量とする必要はないと考えた。

以上の成績から、重度から軽度腎障害を伴う高血圧症患者に対して用量調節の必要はなく、腎障害を合併しない患者と同じ用量による治療が可能と考えた。しかしながら、一般に ARB は全身血圧の低下及び輸出細動脈の拡張によって糸球体内圧が低下し、一時的に GFR が低下することが知られていることから、患者の症状や状態を観察しながら安全性に留意し、慎重に投与することが適切と考え、用法・用量を「症状により適宜増減する」とした。

重篤な腎障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未満）については、中等度腎障害患者に比して TAK-536 の曝露量が増加する傾向がみられ、安全性についても投与経験が少なく十分な評価が困難であったこと（2.5.5.7）、また一般に ARB では腎障害患者において腎機能を悪化させるおそれがあるとされていることから、慎重に投与することが適切と考え、使用上の注意の＜1.慎重投与＞に「（3）重篤な腎機能障害患者に対しては、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など慎重に投与すること」を記載し注意喚起した。

なお、最大用量については、高血圧治療ガイドライン 2009 において腎障害患者では心血管イベント発症予防の観点から一般の高血圧症患者〔降圧目標値（若年者・中年者）：140/90 mmHg 未満〕以上に厳格な血圧管理（降圧目標値：130/80 mmHg 未満）が求められていること、さらに降圧目標の達成には多剤併用療法が必要となるなど、一般の高血圧症患者に比べ腎障害患者での血圧管理は極めて困難であることが報告されていることを踏まえ、降圧目標の達成のためには安全性に問題ない限り、投与量を増量する必要があると考え、上限規定を設けなかった。

4) 高齢患者

健康成人男女（海外）を対象に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果（01-05-TL-536-008 試験）、高齢者（65～85 歳）と非高齢者（18～45 歳）で TAK-536 の AUC 及び C_{max} に年齢による違いはなかった（2.5.3.2.7.1）。

本剤の有効性及び安全性に及ぼす年齢の影響については、CCT-001 試験、CCT-005 試験及び OCT-006 試験（安全性のみ検討）の年齢別での部分集団解析から検討した（2.5.4.6.2、2.5.5.5.7.2）。高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（64 歳以下）において降圧効果に対する年齢の影響はみられず、降圧効果が年齢に応じて変わることはなかった。安全性においても、高齢者で降圧剤投与時に懸念される低血圧関連事象を含め有害事象の発現頻度と年齢に関連はみられなかった。高齢者に本剤 20 mg を開始用量としたときも年齢に応じて有害事象の発現頻度が変わることはなく、開始用量を 10 mg としたときに比して発現頻度が増加することもない。また、高齢者に本剤 20 mg から 40 mg へ増量したときも年齢に応じて有害事象の発現頻度が増加することはない。後期高齢者（75 歳以上）での有効性及び安全性においても、非高齢者との間に大きな差はなかった。

さらに、本剤の投与量に及ぼす年齢の影響を、OCT-006 試験における投与パターンの年齢別での部分集団解析から検討した（2.5.4.6.2）。高齢者では非高齢者と同様に最終用量が本剤 10 mg であった被験者は少なく、約 85～90%の被験者で 20 mg 以上が投与された。また、高齢者で増量により忍容性に問題が認められ減量した被験者は 1 例（1.1%）のみで、40 mg までの忍容性に問題はなかった。

以上の成績から、高齢患者に対して用量調節の必要はなく、非高齢患者と同じ用量による治療が可能と考えた。しかしながら、一般に高齢者では生理的機能が低下しており、降圧治療では過度の降圧は好ましくないとされていることから慎重に投与することが望ましいため、用法・用量を「年齢により適宜増減する」とするとともに、使用上の注意の＜1.慎重投与＞に「（7）高齢者」、＜5.高齢者への投与＞に「（1）高齢者では患者の状態を観察しながら低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること」を記載し注意喚起した。

5) 肝機能障害患者

外国人の軽度（Child-Pugh 分類：5～6）及び中等度（Child-Pugh 分類：7～9）の肝機能障害患者に本剤のプロドラッグ体である TAK-491 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき（TAK-491_102 試験）、TAK-536 の AUC は健康成人と比べて軽度肝機能障害患者で約 28%、中等度肝機能障害患者で約 64%高く、Cmax は軽度肝機能障害患者で約 8%低く、中等度肝機能障害患者で約 18%高かった（反復投与 5 日目）（2.5.3.2.7.1）。中等度肝機能障害患者では TAK-536 の AUC 及び Cmax が増加する傾向がみられたが、CCT-001 試験において 5～80 mg の範囲で投与量に応じた有害事象の発現頻度の増加及び程度の悪化傾向はみられず、最大用量 40 mg の 2 倍である 80 mg までの安全性に問題はなかったことから（2.5.5.5）、中等度までの肝機能障害患者において、安全性リスクが大きく増加することはないと考えられた。

肝機能障害の本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、CCT-001 試験、CCT-005 試験及び OCT-006 試験（安全性のみ検討）の肝機能障害（合併症）の有無別での部分集団解析から検討した（2.5.4.6.2、2.5.5.5.7.2）。本剤の降圧効果は肝機能障害の有無にかかわらず同程度であり、有害事象の発現頻度と肝機能障害に関連もみられなかった。また、本剤 20 mg を開始用量としたときも、肝機能障害の有無に応じて有害事象の発現頻度が増加する傾向はみられなかった。

さらに、本剤の投与量に及ぼす肝機能障害の影響を、OCT-006 試験における投与パターンの肝機能障害（合併症）の有無別での部分集団解析から検討した（2.5.4.6.2）。肝機能障害患者でも肝機能障害を合併しない患者と同様に最終用量が本剤 10 mg であった被験者は少なく、約 80～90%の被験者で 20 mg 以上が投与された。また、増量により忍容性に問題が認められ減量した被験者は少なく、本剤 40 mg までの忍容性に問題はなかった。

以上の成績から、肝機能障害患者に対して、肝機能障害を合併しない患者と同じ用量による治療が可能と考えた。しかしながら、肝機能障害患者では TAK-536 の曝露量が増加する傾向がみられたこと、高度肝機能障害患者での使用経験はないことから、慎重に投与することが望ましいため、用法・用量を「症状により適宜増減する」とするとともに、使用上の注意の＜1.慎重投与＞に「（4）肝機能障害のある患者」及び「高度肝機能障害患者での使用経験がないこと」を記載し注意喚起した。

以上より、本剤は食事の影響を受けることなく、1日1回投与によりC.C.を上回る24時間持続した降圧効果を示すことから、用法を食事の制限がない「1日1回投与」とした。用量は、C.C.の開始用量及び通常用量と同程度の安全性を有し、より確実な降圧効果が得られる20 mgを開始用量及び通常用量、C.C.の最大用量と同程度の安全性を有し、より強力かつ持続的な降圧効果を得られる40 mgを通常用量（20 mg）で効果不十分な場合の最大用量とした。

特別な患者集団〔III度高血圧症患者、腎障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²以上）、肝機能障害患者〕においても、I度・II度本態性高血圧症患者、腎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した。高齢患者及び重篤な腎障害患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m²未満）については、副作用の発現に注意しながら慎重に投与することが望ましいと考え、本剤20 mg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した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及び設定根拠を下表に示した。設定にあたっては、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号、薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に準拠した。

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【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）

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

- （1）薬物療法の一般原則として設定した。
- （2）ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照。

1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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、20 mg より低用量からの開始も考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

1.8.4.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

臨床現場では本剤は多様な背景を有する患者に使用されることが想定され、高血圧治療ガイドライン2009での降圧薬の使用方法を踏まえると20 mg より低用量を含めた用量調節も必要と判断される場合があると考えられるため、設定した。

1.8.4.3 慎重投与

1.8.4.3.1 慎重投与（案）

- (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〔腎機能を悪化させるおそれがある。eGFR 15 mL/min/1.73m²未満の患者での使用経験は少ないので、このような患者に対しては、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など慎重に投与すること。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度（AUC）は、健康成人と比較して 64%上昇することが報告されている。高度な肝機能障害患者での使用経験はない。〕（【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) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

1.8.4.3.2 慎重投与設定の根拠

- (1) 両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者のような腎への血流量が低下している病態では、輸入細動脈からのレニン分泌が亢進し、産生されたアンジオテンシン II（以下、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が、このような患者に、レニン・アンジオテンシン系（以下、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う糸球体ろ過量（GFR）の低下によって急激に腎機能が悪化するおそれがあることから、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。
- (2) RA 系を抑制する薬剤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阻害されることによって血中のカリウムを増加させる方向に働くことから、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。
- (3) RA 系を抑制する薬剤は、全身血圧を降下させるとともに輸出細動脈を拡張させることで GFR が低下する場合がある。腎機能障害のある患者に RA 系を抑制する薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害剤など）を投与した場合、腎機能が低下し腎不全に至る場合があることが報告されている。また、重篤な腎機能障害のある患者（特に、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満の患者）では、中等度腎障害患者（eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73 m²未満）に比して TAK-536 の曝露量が増加する傾向がみられ、安全性についても本剤の投与経験が少なく十分な評価が困難であったことから、設定した。さらに、開始用量及び増量について「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など慎重に投与すること。」と記載し、注意喚起した。

- (4) 外国の臨床試験（TAK-491：TAK-536 のプロドラッグ）において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度（AUC）は、健康な成人と比較して 64%上昇したこと、また高度な肝機能障害患者での使用経験がないことから設定した。
- (5) 脳血管障害のある高血圧症患者の降圧治療では、過度の降圧による脳灌流圧の低下から脳血流量の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがあることから設定した。
- (6) 禁忌の項に準じて、一般的な注意事項として設定した。
- (7) 「高齢者への投与」の項参照。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

- (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) 本剤の投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

ア. 血液透析中の患者

イ. 嚴重な減塩療法中の患者

ウ. 利尿降圧剤投与中の患者

- (4) 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。
- (5) 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）。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) 前記と同様。ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。
- (2) 前記と同様。ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。なお、腎機能障害やコントロール不良の糖尿病は、高カリウム血症発症の危険因子とされており、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おり、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って細胞内へのカリウムの移行が抑制されるとされている。
- (3) ア～ウに示す患者においては、循環血漿量の減少など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するおそ

れがあるため、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。また、これらの患者においては、本剤 20 mg を開始用量としたときの安全性を評価していないことから、開始用量について「低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。」と記載し、注意喚起した。

- (4) 降圧剤共通の注意事項として設定した。
- (5) 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など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ので、少なくとも手術前 24 時間はこれら薬剤を投与しないことが望まれることから、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリウムテレン、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ので注意すること。	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	利尿降圧剤で治療を受けている患者に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ので、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。
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがあるので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	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）・COX-2 選択的阻害剤 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・COX-2 選択的阻害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と考えられている。
	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・COX-2 選択的阻害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。

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

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傾向にある。ここに、アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン、エプレレノンなど）あるいはカリウム補給剤（塩化カリウムなど）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、糸球体ろ過量が低下し尿中へのカリウ

ム排泄能が低下しているので、より影響が出やすいと考えられることから、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。

利尿降圧剤投与中は、体液量の減少などによりレニン活性が亢進していることが多く、RA 系を抑制する薬剤を初めて投与する場合、急激に血圧が低下するおそれがあることから設定した。

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し、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ることから設定した。

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2 選択的阻害剤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すことから、本剤の降圧作用を減弱させる可能性があるために設定した。

腎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・COX-2 選択的阻害剤を使用すると、急激に GFR が低下し、腎機能が悪化するおそれがあるために設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

承認時までの国内の臨床試験では、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。

（1）重大な副作用（いずれも頻度不明）

以下の副作用があらわれることがあるので注意すること。

- 1) **血管浮腫**：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) **ショック、失神、意識消失**：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、厳重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始するなど、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) **急性腎不全**：急性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。
- 4) **高カリウム血症**：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。

（2）その他の副作用

	0.1～5%未満
1) 循環器	めまい
2) 精神神経系	頭痛
3) 代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇
4) 消化器	下痢
5) 肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇
6) 腎臓	BUN、クレアチニンの上昇
7) その他	血中 CK(CPK)上昇

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

（1）重大な副作用

ARB の作用機序及び類薬の使用上の注意の記載状況に準じて設定した。

（2）その他の副作用

承認時までの国内臨床試験において報告された副作用に準じて設定した。

1.8.4.7 高齢者への投与

1.8.4.7.1 高齢者への投与（案）

- (1) 高齢者では患者の状態を観察しながら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）。〕
- (2) 臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において、本剤の効果、安全性に差は認められていない。

1.8.4.7.2 高齢者への投与の設定根拠

薬物動態学的検討及び臨床試験の結果、本剤が高齢者の血中に蓄積する危険はないものと考えられ、また 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において、本剤の効果、安全性に差は認められていないが、高齢者への降圧療法にあたっての一般的な注意事項として、過度の降圧は好ましくないとされていることから設定した。

1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

- (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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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、0.3 mg/kg/日以上で群で出生児に腎盂拡張が認められ、10 mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。〕

1.8.4.8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

- (1) 妊娠中期及び末期に ARB 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、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告があることから、ARB 共通の使用上の注意に準じて設定した。
- (2) 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、30 mg/kg/日をラットに強制経口投与したところ、0.3 mg/kg/日以上で群で出生時に腎盂拡張が認められ、10 mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められたことから設定した。

1.8.4.9 小児等への投与

1.8.4.9.1 小児等への投与（案）

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）。

1.8.4.9.2 小児等への投与の設定根拠

小児等を対象とした試験は実施していないので設定した。

1.8.4.10 適用上の注意

1.8.4.10.1 適用上の注意（案）

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、更には穿孔をお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。〕

1.8.4.10.2 適用上の注意の設定根拠

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号）に基づき設定した。

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.9 一般的名称に係る文書

武田薬品工業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 22 年 12 月 24 日付薬食審査発第 1224 第 1 号により以下のとおり通知された。

(日本名) アジルサルタン

(英 名) Azilsartan

(化学名)

[日本名]

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)
ビフェニル-4-イル}メチル}-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸

[英名]

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

(2) r-INN

azilsartan [List 57, page 58, WHO Drug Information, Vol.21, No.1, 2007]

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の
まとめ

武田薬品工業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
----------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-エトキシ-1-[[2'-(5-オキシノ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸			
構造式				
効能・効果	高血圧症			
用法・用量	通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	アジルバ錠 20 mg (1 錠中アジルサルタンとして 20 mg 含有) アジルバ錠 40 mg (1 錠中アジルサルタンとして 40 mg 含有)			
毒性	試験名	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見
	急性毒性（単回投与毒性試験）			
	1. マウス	750, 1500, 3000	該当せず	死亡及び重篤な急性毒性なし、概略致死量：>3000 mg/kg
	2. ラット	750, 1500, 3000	該当せず	死亡及び重篤な急性毒性なし、概略致死量：>3000 mg/kg
	3. ラット(静脈内)	10	該当せず	死亡及び重篤な急性毒性なし、概略致死量：>10 mg/kg
	4. イヌ	1, 10, 100, 300, 1000, 2000	該当せず	死亡なし、 ≥ 1000 mg/kg：血漿中尿素窒素の高値、 2000 mg/kg：クレアチニン、無機リン及びカリウムの高値
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）			
	1. ラット 4 週	3, 30, 300, 3000	300	3000 mg/kg：腎好塩基性尿細管、胃粘膜のびらん
	2. 雄ラット 4 週 + 4 週回復	1000, 3000	該当せず	≥ 1000 mg/kg：体重増加抑制及び摂餌量の低値、血漿中尿素窒素の高値、ナトリウム及び総蛋白の低値、胃粘膜のびらん 4 週間の休薬で、上記変化はいずれも消失あるいは軽減
	3. ラット 13 週	3, 30, 300, 3000	300	3000 mg/kg：胃粘膜のびらん
	4. ラット 26 週	1, 10, 100, 1000	1	≥ 10 mg/kg：腎臓で好塩基性尿細管、尿細管上皮の色素沈着及び単核細胞浸潤、≥ 100 mg/kg：腎重量の高値
	5. イヌ 4 週	30, 100, 300, 1000	100	1000 mg/kg で死亡（尿毒症）、 ≥ 300 mg/kg：血漿中尿素窒素の高値、 腎尿細管拡張、1000 mg/kg：胃粘膜の出血、炎症性細胞浸潤、単細胞壊死及び石灰沈着

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性（続き）	6. 雄イヌ 4 週 +4 週回復	250, 500	該当せず	≥250 mg/kg：死亡（尿毒症）、血漿中尿素窒素、クレアチニン及び無機リンの高値、腎重量の高値、腎尿細管の再生性変化及び拡張 生存例では、4 週間の休薬で、上記変化はいずれも消失あるいは軽減。
	7. イヌ 13 週	10, 30, 100, 500	100	500 mg/kg：死亡（尿毒症）、血漿中尿素窒素、クレアチニン、無機リン及びカリウムの高値、ナトリウム及びクロライドの低値、舌、食道、胃及び十二指腸のびらんまたは潰瘍、腎尿細管の好塩基性化及び拡張
	8. イヌ 26/52 週	10, 30, 100, 300	30	≥100 mg/kg：死亡（尿毒症）、尿素窒素、クレアチニン、無機リンの高値、ナトリウム及び塩素の低値、消化管粘膜のびらん、出血及び石灰化、腎尿細管の拡張、変性、上皮細胞空胞化
副作用	副作用発現率 139 / 1186 = 11.7%			
	副作用の種類		例数	
	浮動性めまい		17	
	血圧低下		12	
	体位性めまい		10	
	頭痛		9	
	血中尿素増加		9	
	臨床検査値異常発現率 59 / 1186 = 5.0%			
	臨床検査値異常の種類		例数	
	血圧低下		12	
	血中尿素増加		9	
	血中尿酸増加		7	
血中カリウム増加		6		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		5		
※上記の集計は申請用量外である 5 mg、10 mg 及び 80 mg を投与した症例も含めた。				
会社	武田薬品工業株式会社 原薬：製造、製剤：製造			

アジルバ錠 20 mg

アジルバ錠 40 mg

1.12 添付資料一覧

武田薬品工業株式会社

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 備考
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1 一般情報									
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	TAK-536-10342	TAK-536原薬の名称		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	TAK-536-10343	TAK-536原薬の構造		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3-1	TAK-536-10301	TAK-536の一般特性		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社、 [REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造									
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	TAK-536-10344	TAK-536原薬の製造業者		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-1	TAK-536-10345	TAK-536原薬の製造方法及びプロ セス・コントロール		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-1	TAK-536-10346	TAK-536原薬の原材料の管理		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-2	TAK-536-10226	Specifications and Testing Methods for BEC		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-3	TAK-536-10229	Physical and Chemical Characteristics of BEC		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-4	TAK-536-10232	塩酸ヒドロキシルアミンの管理値 及び試験法		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-5	TAK-536-10234	クロロ炭酸エチルの管理値及び試 験法		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-6	TAK-536-10235	精MOAの製造に使用する出発原料 及びその他の原料の管理値及び試 験法		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-7	TAK-536-10238	TAK-536原薬の製造に使用する出 発原料及びその他の原料の管理値 及び試験法		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4-1	TAK-536-10347	TAK-536原薬の重要工程及び重要 中間体の管理		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-2	TAK-536-10239	精MOAの管理値及び試験法		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-3	TAK-536-10240	Physical and Chemical Characteristics of Purified MOA		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-4	TAK-536-10241	精MOAの工程内の管理値及び試験 法		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-5	TAK-536-10242	TAK-536原薬の工程内の管理値及 び試験法		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5-1	TAK-536-10348	TAK-536原薬のプロセスバリデ ーション/プロセス評価		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6-1	TAK-536-10349	TAK-536原薬製造工程の開発の経 緯		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性									
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1-1	TAK-536-10302	TAK-536の構造その他の特性の解 明		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社、 [REDACTED]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.3.1-2	TAK-536-10364	Polymorph Screen of TAK-536		2019年1月～ 2020年1月	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.3.1-3	TAK-536-10297	Preparation and Characterization of Selected TAK-536 Solid Forms		2019年1月～ 2020年1月	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.3.1-4	TAK-536-10362	TAK-536 G形結晶の物理的安定性 評価		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2-1	TAK-536-10350	TAK-536原薬の不純物		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.3.2-2	TAK-536-10303	TAK-536原薬の不純物（分解生成 物）		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社、 [REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理									
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	TAK-536-10304	TAK-536原薬の規格及び試験方法 （一覧表）		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	TAK-536-10305	TAK-536原薬の試験方法（分析方 法）		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	TAK-536-10288	TAK-536原薬の分析法バリデ ーション（確認試験（UV））		2019年1月～ 2020年1月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	3.2.S.4.3-2	TAK-536-10289	TAK-536原薬の分析法バリデーション（確認試験（IR））		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3	TAK-536-10290	TAK-536原薬の分析法バリデーション（重量法）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-4	TAK-536-10291	TAK-536原薬の強熱残分及び重金属試験（磁製るつぼ）の添加回収率測定		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-5	TAK-536-10292	TAK-536原薬の分析法バリデーション（類縁物質）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-6	TAK-536-10293	TAK-536原薬の分析法バリデーション（残留溶媒）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-7	TAK-536-10294	TAK-536の残留溶媒試験法バリデーション（室内再現精度）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-8	TAK-536-10295	TAK-536原薬の分析法バリデーション（水分）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-9	TAK-536-10296	TAK-536原薬の分析法バリデーション（含量）		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-10	TAK-536-10300	TAK-536原薬の試験方法のバリデーション（粒度）		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-11	TAK-536-10282	TAK-536原薬の分析法バリデーション（微生物限度試験）		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4-1	TAK-536-10351	TAK-536原薬のロット分析		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	TAK-536-10306	TAK-536原薬の規格及び試験方法の妥当性		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質									
	3.2.S.5-1	TAK-536-10307	TAK-536原薬の標準品又は標準物質		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系									
	3.2.S.6-1	TAK-536-10352	TAK-536原薬の容器及び施栓系		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性									
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1-1	TAK-536-10308	TAK-536原薬の安定性のまとめ及び結論		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2-1	TAK-536-10309	TAK-536原薬の承認後の安定性試験計画の作成及び実施		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3-1	TAK-536-10285	TAK-536原薬の申請用安定性試験長期保存試験		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-2	TAK-536-10283	TAK-536原薬の申請用安定性試験長期保存試験		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-3	TAK-536-10286	TAK-536原薬の申請用安定性試験加速試験		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-4	TAK-536-10284	TAK-536原薬の申請用安定性試験加速試験		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-5	TAK-536-10287	TAK-536原薬の申請用安定性試験苛酷試験		2020年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤									
3.2.P.1 製剤及び処方									
	3.2.P.1-1	TAK-536-10326	TAK-536錠の製剤及び処方		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯									
3.2.P.2.1.1	3.2.P.2.1.1-1	TAK-536-10327	TAK-536錠の原薬 原薬粒度による製剤の溶出性への影響		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.1.1-2	TAK-536-10328	TAK-536錠の原薬 TAK-536と添加剤との配合性試験		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2	3.2.P.2.1.2-1	TAK-536-10329	TAK-536錠の添加剤		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2.1	3.2.P.2.2.1-1	TAK-536-10330	TAK-536錠の製剤設計		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2.2	該当なし								
3.2.P.2.2.3	該当なし								
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	TAK-536-10331	TAK-536錠の製造工程の開発の経緯		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	TAK-536-10332	TAK-536錠の容器及び施栓系 PTP包装及び瓶包装		2020年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	TAK-536-10333	TAK-536錠の微生物学的観点からみた特徴		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2.6	該当なし								
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	TAK-536-10334	TAK-536錠の製造業者		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	TAK-536-10335	TAK-536錠の製造処方		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	TAK-536-10336	TAK-536錠の製造工程及びプロセ ス・コントロール		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	TAK-536-10337	TAK-536錠の重要工程及び重要中 間体の管理		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	TAK-536-10338	TAK-536錠のプロセス・バリデー ション/プロセス評価		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理									
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	TAK-536-10339	TAK-536錠の添加剤の規格及び試 験方法		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	TAK-536-10356	TAK-536錠の添加剤の規格及び試 験方法（分析方法）		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	TAK-536-10357	TAK-536錠の添加剤の試験方法 （分析方法）のバリデーション		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	TAK-536-10358	TAK-536錠の添加剤の規格及び試 験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	TAK-536-10340	TAK-536錠のヒト又は動物起源の 添加剤		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	該当なし								
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	TAK-536-10310	TAK-536錠（20 mg及び40 mg）の 規格及び試験方法（一覧表）		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	TAK-536-10354	TAK-536錠（20 mg及び40 mg）の 試験方法（分析方法）		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	TAK-536-10318	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（確認試験）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	TAK-536-10319 TAK-536- 10319-001A	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（類縁物質）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	TAK-536-10320	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（類縁物質）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	TAK-536-10321	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（含量）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	TAK-536-10322	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（含量）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-6	TAK-536-10323	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（溶出試験）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	TAK-536-10324	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（溶出試験）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-8	TAK-536-10325	TAK-536の申請用試験法バリデー ション（乾燥減量）		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-9	TAK-536-10365	TAK-536錠の申請用試験法バリ デーション（微生物限度試験）		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	TAK-536-10353	TAK-536錠のロット分析		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	TAK-536-10359	TAK-536錠（20 mg 及び40 mg）の 不純物の特性		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	TAK-536-10360	TAK-536錠（20 mg 及び40 mg）の 規格及び試験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2	TAK-536-10311	TAK-536錠の申請用実測値測定		2019年1月～ 2020年1月		国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質									
	3.2.P.6-1	TAK-536-10312	TAK-536錠（20mg及び40mg）の標準 品又は標準物質		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系									
	3.2.P.7-1	TAK-536-10341	TAK-536錠の容器及び施栓系		2019年1月～ 2020年1月	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	TAK-536-10355	TAK-536錠（20 mg 及び40 mg）の 安定性のまとめ及び結論		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 備考
	3.2.P.8.1-2	TAK-536-10403	TAK-536錠 (20 mg 及び40 mg) の 安定性のまとめ及び結論		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	TAK-536-10313	TAK-536錠 (20 mg 及び40 mg) の 承認後の安定性試験計画の作成及 び実施		—	武田薬品工業株式会 社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	TAK-536-10315 TAK-536-10404	TAK-536錠の申請用安定性試験 (長期保存試験)		2011年1月～ 2012年12月 (継続中)		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	TAK-536-10316	TAK-536錠の申請用安定性試験 (加速試験)		2011年1月～ 2012年12月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	TAK-536-10317	TAK-536錠の申請用安定性試験 (苛酷試験(光))		2011年1月～ 2012年12月		国内	社内資料	評価
3.2.A その他									
3.2.A.1	該当なし								
3.2.A.2	該当なし								
3.2.A.3	該当なし								
3.2.R 各種の要求資料									
3.2.R	該当なし								
3.3 参考文献									
3.3	該当なし								

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1	4.2.1.1-1	TAK-536-10262	Antihypertensive effects of a novel angiotensin receptor antagonist, TAK-536, in spontaneously hypertensive rats		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-2	TAK-536-10264	Antihypertensive effect of TAK-536 in renal hypertensive dogs		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-3	TAK-536-10168	Antihypertensive effects of repeated administration of TAK-536 in spontaneously hypertensive rats		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-4	TAK-491/00053.001R	Inhibitory effects of TAK-536 on the specific binding of [¹²⁵ I]-Sar ¹ -Ile ⁸ -angiotensin II to the human angiotensin II receptor subtype 1		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-5	TAK-491/00138	Inhibitory effects of TAK-536 MI and TAK-536 MII on the specific binding of [¹²⁵ I]-Sar ¹ -Ile ⁸ -angiotensin II to the human angiotensin II receptor subtype 1		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-6	TAK-536-10013	Slow dissociation of TAK-536 from human angiotensin II type 1 receptor expressed in CHO cells: comparison with other angiotensin II receptor antagonists		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-7	TAK-491/00054.001R	Inhibitory effects of TAK-536 on the Angiotensin II-induced vasoconstriction		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-8	TAK-536-10263	Inhibitory effect of TAK-536 on the angiotensin II-induced pressor response in rats		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
4.2.1.2	4.2.1.2-1	C-46-00359	Effect of TAK-536 on insulin resistance in spontaneously hypertensive rats		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.1.2-2	TAK-536-10265	Renal protective effect of TAK-536 in Zucker Diabetic Fatty rats, a model of type 2 diabetes with overt nephropathy		2011年1月～ 2011年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
	4.2.1.2-3	C-46-00440	In Vitro Pharmacological Diversity Profile of TAK-536: Summary of "MDS Pharma Services Pharmacology Data Report (MDSPTS PT#:1079261)"		2011年1月～ 2011年12月		海外	社内資料	参考
	4.2.1.2-4	C-46-00441	In Vitro Pharmacological Diversity Profile of TAK-536 M-II: Summary of "MDS Pharma Services Pharmacology Data Report (MDSPTS PT#:1079262)"		2011年1月～ 2011年12月		海外	社内資料	参考
4.2.1.3	4.2.1.3-1	TAK-491/00031 TAK-491/00031.001A	Safety Pharmacology Studies of TAK-491: Effects on the Central Nervous System in Rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-2	TAK-491/00248	Effects of TAK-491 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-3	TAK-491/00032 TAK-491/00032.001A	Safety Pharmacology Studies of TAK-491: Effects on the Respiratory System in Rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-4	TAK-491/00035	Safety Pharmacology Studies of TAK-491: Effects of TAK-536, an Active Metabolite of TAK-491, on hERG Current		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-5	TAK-491/00033 TAK-491/00033.001A	Safety Pharmacology Studies of TAK-491: Effects of TAK-536, an Active Metabolite of TAK-491, on Action Potentials in the Isolated Guinea Pig Papillary Muscle		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-6	TAK-491/00040 TAK-491/00040.001A	Safety Pharmacology Studies of TAK-491: Effects on the Cardiovascular System in Conscious Dogs		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-7	TAK-491/00123	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 in Dogs		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-8	C-46-58	General Pharmacological Studies on TAK-536		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	参考
	4.2.1.3-9	C-46-00375	Effects of TAK-536 M-II on hERG Current		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
4.2.1.4	該当なし								

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1	4.2.2.1-1	TAK-536-10210 TAK-536-10210-001A	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-2	TAK-536-10214 TAK-536-10214-001A	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Dog Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-3	TAK-536-10279	Analytical Precision for the Measurement of [¹⁴ C]TAK-536 and its Metabolites in Plasma and Bile of Rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-4	TAK-536-10280	Analytical Precision for the Measurement of [¹⁴ C]TAK-536 and its Metabolites in Reaction Sample by Hepatic Microsomes from Humans		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
4.2.2.2	4.2.2.2-1	TAK-536-10196	Concentrations of the radioactivity in the plasma after single oral and intravenous administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-2	TAK-536-10201 TAK-536-10201-001A	Plasma concentrations and urinary and fecal excretion of radioactivity after single oral and intravenous administration of [¹⁴ C]TAK-536 to dogs		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-3	TAK-536-10203	Absorption site of [¹⁴ C]TAK-536 in rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-4	TAK-536-10212 TAK-536-10212-001A	Portal transfer of radioactivity after jejunal administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-5	TAK-536-10213	Lymphatic absorption of the radioactivity after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-6	TAK-536-10243	Plasma concentration-time profiles of TAK-536, M-I and M-II after single oral and intravenous administration of TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-7	TAK-536-10249	Plasma concentration-time profiles of TAK-536, M-I and M-II after single oral and intravenous administration of TAK-536 to dogs		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-8	TAK-536-10208	Permeability Study of [¹⁴ C]TAK-536 across Caco-2 Cells		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-9	C-46-00446	Inhibitory Effect of TAK-536 on ³ H-Digoxin Transport across Caco-2 Cells		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
4.2.2.3	4.2.2.3-1	TAK-536-10135	Concentrations of the radioactivity in the tissues after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to albino and pigmented rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-2	TAK-536-10202	Whole body autoradiography after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-3	TAK-536-10227	Feto-placental transfer of the radioactivity after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to pregnant rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-4	TAK-536-10198	<i>In vivo</i> plasma protein binding and distribution into the blood cells after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-5	TAK-491-10042	<i>In vitro</i> plasma protein binding of [¹⁴ C]TAK-536 in mice, rats, dogs and humans		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-6	TAK-491-10043	<i>In vitro</i> distribution of [¹⁴ C]TAK-536 into blood cells in rats, dogs and humans		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-7	TAK-536-10190	Potential effects of drugs that could be concomitantly administered with TAK-536 on the <i>in vitro</i> plasma protein binding of [¹⁴ C]TAK-536 in humans		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-8	TAK-536-10192	Potential effects of TAK-536 on <i>in vitro</i> plasma protein binding of drugs that could be concomitantly administered with TAK-536 in humans		2011年1月～ 2011年12月		国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.2.3-9	TAK-536-10281	Potential effects of TAK-536 on <i>in vitro</i> plasma protein binding of furosemide, manidipine, nifedipine and trichlormethiazide that could be concomitantly administered with TAK-536 in humans		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
4.2.2.4	4.2.2.4-1	TAK-536-10140	Characterization of TAK-536 Metabolites in Non-Clinical ADME Studies		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-2	TAK-536-10136	Metabolite profiles in the excreta after single administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-3	TAK-536-10137	Metabolite profiles in the excreta after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to dogs		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-4	TAK-536-10138	Metabolite profiles in the plasma after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-5	TAK-536-10139	Metabolite profiles in the plasma after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to dogs		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-6	TAK-536-10252	Metabolite profiles in the portal plasma, jejunum and jejunal contents after jejunal administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-7	TAK-536-10245	Metabolite profile in the maternal and fetal plasma after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to pregnant rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-8	TAK-536-10233	Metabolite profile in the plasma and milk after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to lactating rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-9	TAK-491/00048	<i>In Vitro</i> Metabolism of TAK-536 by Hepatic Microsomes from Human and Animals		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-10	TAK-491-16079	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of TAK-536		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-11	TAK-491-10052	Inhibitory Effects of TAK-536 on CYP Activities in Human Liver Microsomes		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-12	TAK-491-10054	Evaluation of CYP3A Induction by TAK-536 in Human Hepatocytes		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
4.2.2.5	4.2.2.5-1	TAK-536-10134	Urinary, fecal and expiratory excretion of the radioactivity after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.5-2	TAK-536-10197	Biliary excretion of the radioactivity after single intraduodenal administration of [¹⁴ C]TAK-536 to rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.5-3	TAK-536-10191	Enterohepatic circulation of [¹⁴ C]TAK-536 in rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.2.5-4	TAK-536-10230	Excretion of the radioactivity into the milk of lactating rats after single oral administration of [¹⁴ C]TAK-536		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
4.2.2.6	該当なし								
4.2.2.7	該当なし								
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1	4.2.3.1-1	C-46-77	Acute Oral Toxicity Study of TAK-536 in Mice		1998年1月～ 1998年1月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.1-2	C-46-78	Acute Oral Toxicity Study of TAK-536 in Rats		1998年1月～ 1998年1月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.1-3	C-46-00364	Preliminary Intravenous Single Dose Toxicity Study of TAK-536 in Rats		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.1-4	C-46-00372 C-46-00372.001A	Intravenous Single Dose Toxicity Study of TAK-536 in Rats		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.3.1-5	C-46-60	Escalating Oral (Gavage) Toxicity Study of TAK-536 in Beagle Dogs		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
4.2.3.2	4.2.3.2-1	TAK-536-10159	TAK-536のラットにおける2週間経口投与予備毒性試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.2-2	C-46-61	Four-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-3	C-46-00319	雄ラットにおける4週間反復経口投与の回復性試験		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-4	C-46-207 C-46-00207, 001 C-46-00207, 002	Thirteen-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-5	C-46-266	Twenty-Six-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-6	TAK-536-10160	TAK-536のビーグル犬における2週間経口投与予備毒性試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.2-7	C-46-62	Four-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Beagle Dogs		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-8	C-46-00325	雄イヌにおける4週間反復経口投与の回復性試験		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-9	TAK-491/00251	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 in Dogs With 4-Week Recovery Period		2000年1月～ 2000年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-10	C-46-208 C-46-00208, 001 C-46-00208, 002	Thirteen-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Beagle Dogs		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-11	C-46-267	Twenty-Six-Week and 52-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Beagle Dogs		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.2-12	C-46-263	Twenty-six-Week and Fifty-two-Week Oral Toxicity Study of TAK-536 in Beagle Dogs -Measurement of Plasma Concentration of TAK-536- [Final Report up to 52 Weeks]		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	C-46-63	Bacterial Mutagenicity Study of TAK-536		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	参考
	4.2.3.3.1-2	C-46-00460	Bacterial Reversion Assay with TAK-536 -Supplementary Assay-		2000年1月～ 2000年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-3	C-46-135	Mutagenicity Test on TAK-536 in the CHO/HGPRT Forward Mutation Assay with an Independent Repeat		1999年1月～ 1999年12月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-4	C-46-241	Study to Determine the Ability of TAK-536 to Induce Mutations at the Thymidine Kinase (tk) Locus in Mouse Lymphoma L5178Y Cells Using a Fluctuation Assay		1999年1月～ 1999年12月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-5	C-46-137	In vitro cytogenetic test of TAK-536		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	C-46-64	Micronucleus Test on TAK-536 in Mice		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.3.2-2	C-46-70	Plasma Concentration of TAK-536 in Mice after Oral Administration		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	参考
	4.2.3.3.2-3	C-46-162	Mutagenicity Test on TAK-536 Measuring Chromosomal Aberrations In Vivo in Rat Bone Marrow Cells		1999年1月～ 1999年12月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.2-4	C-46-134	Genotoxicity Test on TAK-536 in the In Vivo/In Vitro Assay for Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocytes With Two Timepoints		1999年1月～ 1999年12月		海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1-1	TAK-536-10162	TAK-536のマウスにおける4週間経口投与がん原性予備試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.3.4.1-2	C-46-243 C-46-00243.001 C-46-00243.002	Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TAK-536 in Mice		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-3	C-46-00297	Twenty-Four-Month Dietary Carcinogenicity Study of TAK-536 in Mice		1999年1月～ 1999年12月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-4	TAK-536-10166	TAK-536のラットにおける4週間混餌投与がん原性予備試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.4.1-5	C-46-251	Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-6	C-46-326	Twenty-Four-Month Dietary Carcinogenicity Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2	4.2.3.4.2-1	TAK-491/00274 TAK-491-00274-001A	Four-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-491 in CByB6F1 Hybrid Mice		2002年1月～ 2002年12月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.4.2-2	TAK-491-10809 TAK-491-10809-001A	Twenty-Six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-491 in Tg.rash2 Mice		2002年1月～ 2002年12月		海外	社内資料	評価
4.2.3.4.3	該当なし								
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	C-46-65 C-46-65 Amendment1	Effects of TAK-536 on Fertility and General Reproductive Performance in Male Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
	4.2.3.5.1-2	C-46-99	Plasma Concentrations of TAK-536 in Male Rats		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	参考
	4.2.3.5.1-3	C-46-257	Reproduction Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	TAK-536-10161	TAK-536のGr1:CDラットにおける器官形成期投与用量設定試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-2	C-46-209	Teratological Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.5.2-3	TAK-536-10163	TAK-536のウサギにおける器官形成期投与用量設定試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-4	C-46-196	Teratological Study of TAK-536 in Rabbits		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Chemical Industries, LTD (Takeda Pharmaceutical Company Limited)	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	TAK-536-10164	TAK-536のラットにおける周産期及び授乳期投与用量設定試験		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.5.3-2	C-46-258	Perinatal and Postnatal Study of TAK-536 in Rats		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.5.3-3	C-46-00466	Effects of TAK-536 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats (Supplemental Study)		2002年1月～ 2002年12月		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.4	該当なし								
4.2.3.6	4.2.3.6-1	C-46-00368	In Vitro Hemocompatibility Study of TAK-536 Using Human Blood		2002年1月～ 2002年12月		国内	社内資料	参考
	4.2.3.6-2	C-46-00370	Local Tolerance Study of Intravenously Injected TAK-536 in Rabbits		2002年1月～ 2002年12月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.6-3	C-46-00369	Local Tolerance Study of Paravenously Injected TAK-536 in Rabbits		2002年1月～ 2002年12月		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.1	4.2.3.7.1-1	C-46-00318	の抗原性試験		1999年1月～ 1999年12月		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2	該当なし								
4.2.3.7.3	4.2.3.7.3-1	AD-4833-536/00062	Effects of Saline Supplementation in a Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of AD-4833/TAK-536 in Rats		2002年1月～ 2002年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.3-2	TAK-536-10165	TAK-536によるラット胃粘膜障害 (I) -妊娠及び非妊娠ラットの比較-		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.3-3	TAK-536-10167	TAK-536によるラット胃粘膜障害 (II) -生理食塩液投与による影響-		1999年1月～ 1999年12月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所 (現在の名称)	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.4	該当なし								
4.2.3.7.5	4.2.3.7.5-1	C-46-00373	Oral Gavage and Subcutaneous Single Dose Toxicokinetic Study of TAK-536 M-II in Dogs		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-2	C-46-00465	Oral Gavage Escalating Dose Toxicokinetic Study of TAK-536 M-II in Dogs		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-3	C-46-00459	28-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of TAK-536 M-II in C57BL/6J Mice Using Dietary Administration		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-4	C-46-00456	Four-Week Oral Gavage Toxicokinetic Study of TAK-536 M-II in Female Rats: Twice-Daily Dosing Study		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-5	C-46-00454	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-536 M-II in Rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-6	C-46-00376	Preliminary 7-Day Subcutaneous Toxicity Study of TAK-536 M-II in Rats		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-7	TAK-536-C-46-00404-002A	Four-Week Subcutaneous Toxicity Study of TAK-536 M-II in Rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-8	C-46-00458	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-536 M-II in Dogs		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-9	C-46-00374	Preliminary Seven-day Subcutaneous Toxicity Study of TAK-536 M-II in Dogs		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-10	C-46-00410	Four-Week Subcutaneous Toxicity Study of TAK-536 M-II in Dogs		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-11	C-46-00378	Bacterial Reversion Assay with TAK-536 M-II		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-12	C-46-00377	Cytogenetic Assay with TAK-536 M-II in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-13	C-46-00447	Cytogenetic Assay with TAK-536 M-II in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells (Supplement Study)		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-14	TAK-536-10008	Twenty-Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-536 M-II in Rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-15	TAK-536-10009	Twenty-Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of TAK-536 M-II in Female Rats: Additional Study by Twice Daily Dosing		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-16	TAK-536-10010	Twenty-Six-Week Dietary Carcinogenicity Study of TAK-536 M-II in Tg.rasH2 Mice		2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-17	C-46-00461	Effects of TAK-536 M-II on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-18	C-46-00453	Range-Finding Study for Effects of TAK-536 M-II on Embryo-Fetal Development in Rats		2011年1月～ 2011年1月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-19	C-46-00462	Effects of TAK-536 M-II on Embryo-Fetal Development in Rats		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	4.2.3.7.5-20	C-46-00457	Range-Finding Study for Effects of TAK-536 M-II on Embryo-Fetal Development in Rabbits		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	参考
	4.2.3.7.5-21	TAK-536-C-46-00464	Effects of TAK-536 M-II on Embryo-Fetal Development in Rabbits		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6	該当なし								
4.2.3.7.7	該当なし								
4.3 参考文献	該当なし								

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./ 試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬理学試験報告書									
5.3.1.1	5.3.1.1-1	TAK-536/CPH-011	An Open Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TAK-536 in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
5.3.1.2	5.3.1.2-1	TAK-536/CPH-009	A Randomized, Open-Label, Three-Period, Three Treatment, Six Sequence Cross-Over Study to Evaluate the Bioavailability among Three Formulations (10 mg Tablet, 20 mg Tablet and 40 mg Tablet) of TAK-536 in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.1.2-2	TAK-536-10376	TAK-536錠の生物学的同等性試験の溶出試験		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
5.3.1.3	該当なし								
5.3.1.4	該当なし								
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	該当なし								
5.3.2.2	該当なし								
5.3.2.3	5.3.2.3-1	JCL063121	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-2	JCL063131	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-3	7128-364 Addendum No.1 7128-364 Addendum No.2	Validation of a Method for the Determination of TAK-536, TAK-536 M-I, and TAK-536 M-II in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月～ 2011年1月 2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
	5.3.2.3-4	7128-362 Addendum No.1	Validation of a Method for the Determination of TAK-491F, TAK-536, TAK-536 M-I, and TAK-536 M-II in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月～ 2011年1月 2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
	5.3.2.3-5	7128-365 Addendum No.1	Validation of a Method for the Determination of TAK-536, TAK-536 M-I, and TAK-536 M-II in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月～ 2011年1月 2011年1月～ 2011年1月		海外	社内資料	評価
	5.3.2.3-6	JCL063122	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of TAK-536, M-I and M-II in Human Plasma, Stock Solution and Standard Solution -		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-7	JCL063132	Validation for the Determination of TAK-536, M-I and M-II in Human Urine by High-Performance Liquid chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of TAK-536, M-I and M-II in Human Urine and Standard Solution -		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-8	JCL053352	Validation for the Determination of TAK-491F, TAK-536, TAK-536 M-I and TAK-536 M-II in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of TAK-491F, TAK-536, TAK-536 M-I and TAK-536 M-II in Human Urine, Stock Solution and Standard Solution -		2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	TAK-536/CPH-001	A Phase I, Single-dose, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Examine the Safety and Pharmacokinetics of TAK-536 in Healthy Male Subjects in Japan.	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～ 2011年1月		国内	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No. / 試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.3.1-2	01-06-TL-536-016	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of TAK-536 and Relative Bioavailability of TAK-491 in Healthy Adult Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-3	TAK-536/CPH-002	A Phase I, Multiple-dose, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose escalation Study to examine the Safety and Pharmacokinetics of TAK-536 in Healthy Male Subjects in Japan	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～2011年1月		国内	社内資料	評価
	5.3.3.1-4	TAK-536/EC-101	A SINGLE AND MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EXAMINE THE SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF TAK-536 IN HEALTHY VOLUNTEERS		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-5	01-05-TL-536-014	A Phase I, Open-Label, Mass Balance and Excretion Study of [¹⁴ C] TAK-536 Following Oral Administration in Healthy Male Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-6	TAK-491/CPH-001	Phase I Study of TAK-491 in Japanese Healthy Male Subjects - Single Dose Study	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～2011年1月		国内	社内資料	参考
	5.3.3.1-7	TAK-491/CPH-005	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of 80 mg and 160 mg of TAK-491 in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～2011年1月		国内	社内資料	参考
	5.3.3.1-8	01-05-TL-491-001	A Phase I, Single-Dose, Double-Blind, Sequential-Panel, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TAK-491 in Healthy Male Volunteers		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-9	TAK-491_101	A Phase I, Randomized, Open-Label, Ascending Single- and Multiple-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 20, 40, and 80 mg of TAK-491 Tablets in Healthy Adult Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-10	01-06-TL-491-012	A Phase I, Open-Label Mass Balance and Excretion Study of [¹⁴ C]TAK-491 Following Oral Administration in Healthy Male Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-11	01-06-TL-491-015	An Open-Label, Randomized, 3-Period, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of TAK-491 Capsule and Tablet Formulations and Food Effect of the Tablet Formulation in Healthy Adult Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.1-12	01-05-TL-491-007	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Positive Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of TAK-491 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	評価
5.3.3.2	該当なし								
5.3.3.3	5.3.3.3-1	01-05-TL-536-008	A Phase I, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Design Study to Evaluate the Possible Effects of Age, Gender, and Race on the Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of TAK-536 in Healthy Adult Subjects		2011年1月～2011年1月		海外	社内資料	評価
	5.3.3.3-2	TAK-536/CPH-005	An Open-Label, Parallel-Group Comparison Study of Multiple-Dose Pharmacokinetics of TAK-536 in Hypertensive Patients With Varying Degrees of Renal Impairment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年1月～2011年1月	4 study sites in Japan	国内	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No. / 試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.3.3-3	TAK-491_102	Open-Label Evaluation of the Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics of TAK-491 in Subjects With and Without Hepatic Impairment		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	評価
5.3.3.4	5.3.3.4-1	01-04-TL-536-005	The Effect of Multiple Doses of Fluconazole or Ketoconazole on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of TAK-536 in Healthy Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-2	01-04-TL-536-004	An Open-Label, Multiple-Dose Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between TAK-536 and Midazolam, Caffeine, Tolbutamide, Dextromethorphan, and Fexofenadine in Healthy Male and Female Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-3	01-05-TL-536-009	A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Assessment of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in the Presence of Multiple Doses of TAK-536 in Healthy Male and Female Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-4	01-05-TL-536-010	A Placebo-Controlled Study of the Effect of Multiple Doses of TAK-536 on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of Glyburide in Healthy Adult Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-5	01-04-TL-536-006	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Multiple-Dose, Crossover Study to Assess the Drug-Drug Interaction of TAK-536 And Pioglitazone HCl		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-6	01-05-TL-536-011	An Open-Label, Randomized, Multiple-Dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between TAK-536 and Metformin in Healthy Adult Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
	5.3.3.4-7	TAK-491_104	A Phase 1, Multiple-Dose, Open-Label, Randomized, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of TAK-536 Formed From TAK-491 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects		2018年1月～2018年12月		海外	社内資料	参考
5.3.3.5	—	—	5.3.5.1-1に添付	—	—	—	—	—	—
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1	5.3.4.1-1	GHBA-328	A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Rising Dose Study of TAK-536 to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Inhibitory Effect on the Pressor Action of Exogenous Angiotensin II in Healthy Male Volunteers	Takeda Chemical Industries Ltd	1998年1月～1998年12月		海外	社内資料	参考
5.3.4.2	該当なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	TAK-536/CCT-001	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of TAK-536 in Subjects with Mild to Moderate Uncomplicated Essential Hypertension	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年1月～2018年12月	38 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
	5.3.5.1-2	TAK-536/CCT-005	A Phase 3 Study of TAK-536 (Comparative Study)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年1月～2018年12月	33 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.2	5.3.5.2-1	TAK-536/CCT-006	A Phase 3 Study of TAK-536 (Long-Term Study)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年1月～2018年12月	21 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
	5.3.5.2-2	TAK-536/CCT-003	An Open-Label Study in Patients with Grade III Hypertension	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年1月～2018年12月	6 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
	5.3.5.2-3	TAK-536/CCT-002	An Open-label Study in Hypertensive Patients with Renal Impairment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年1月～2018年12月	18 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.3	5.3.5.3-1	TAK-536/NDA-001	Analysis of TAK-536 for CTD (TAK-536/CPH-005)	武田薬品工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-2	TAK-536/NDA-001	Analysis of TAK-536 for CTD	武田薬品工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-3	TAK-536/NDA-001	Analysis of TAK-536 for CTD 2	武田薬品工業株式会社	—	—	国内	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No. / 試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	5.3.5.3-4	TAK-536/NDA-001	Analysis of TAK-491 for TAK-536 CTD (Evaluation of Interethnic Differences in the Pharmacokinetics of TAK-536 Following Oral Administration of TAK-491)	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4	該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
	該当なし								
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	TAK-536/CPH-005	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-2	TAK-536/CCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-3	TAK-536/CCT-005	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-4	TAK-536/OCT-006	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-5	TAK-536/OCT-003	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-6	TAK-536/OCT-002	症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	5.3.7.2-1	TAK-536/CPH-005	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-2	TAK-536/CCT-001	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-3	TAK-536/CCT-005	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-4	TAK-536/OCT-006	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-5	TAK-536/OCT-003	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-6	TAK-536/OCT-002	重篤な有害事象発現症例一覧表	武田薬品工業株 式会社	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	5.3.7.3-1	TAK-536/CPH-005	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-2	TAK-536/CCT-001	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-3	TAK-536/CCT-005	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-4	TAK-536/OCT-006	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-5	TAK-536/OCT-003	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-6	TAK-536/OCT-002	臨床検査値の個別推移図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価/参考
5.4	参考文献				
	5.4-1	Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women.	Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S.	Hypertension 2003 Jun;41(6):1341-5.	参考
	5.4-2	Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies.	Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al.	J Am Soc Nephrol 2004 May;15(5):1307-15.	参考
	5.4-3	Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study.	Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Tsuchihashi T, Kato I, Kubo M, et al.	Arch Intern Med 2003 Feb 10;163(3):361-6.	参考
	5.4-4	健康日本21:21世紀における国民健康づくり運動について。健康日本21企画検討会・健康日本21計画策定検討会報告書。	健康日本21企画検討会。健康日本21計画策定検討会。	健康・体力づくり事業財団; 2000.	参考
	5.4-5	The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study.	Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al.	Ann Intern Med 2005 Mar 1;142(5):342-51.	参考
	5.4-6	Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study.	Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al.	J Am Soc Nephrol 2001 Feb;12(2):218-25.	参考
	5.4-7	わが国における、生活習慣病とその薬物療法の現状と課題; Japan Guideline Assessment Panel-2 (J-GAP2).	寺本民生, 藤田敏郎.	Prog Med 2010;30:1437-49.	参考
	5.4-8	Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study.	Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al.; J-HOME Study Group.	Hypertens Res 2004 Oct;27(10):755-63.	参考
	5.4-9	Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study.	Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, et al.	Hypertension 2006 Oct;48(4):737-43.	参考
	5.4-10	Relationship between morning hypertension identified by home blood pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate: the Japan Morning Surge 1 (JMS-1) Study.	Ishikawa J, Hoshida S, Shibasaki S, Matsui Y, Kabutoya T, Eguchi K, et al.; JMS-1 Study Group.	J Clin Hypertens 2008 Jan;10(1):34-42.	参考
	5.4-11	Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study.	Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators.	Lancet 2007 Oct;370(9594):1219-29.	参考
	5.4-12	Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure.	Hoshida S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K.	Hypertens Res 2007 Feb;30(2):143-9.	参考
	5.4-13	Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study.	Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe M, Minami N, et al.	Am J Hypertens 1997 Nov;10(11):1201-7.	参考
	5.4-14	Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure.	Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T.	Hypertension 1990 Dec;16(6):692-9.	参考
	5.4-15	Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.	Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al.	Circulation 1990 Feb;81(2):528-36.	参考
	5.4-16	Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension.	Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM.	Am J Hypertens 1994 Jan;7(1):23-9.	参考
	5.4-17	長時間作用型Ca拮抗薬塩酸バルニジビンの血圧日内変動に及ぼす効果—大規模臨床試験J-MBA最終成績—。	阿部圭志, 桑島巖, 今井潤, 島田和幸, 島本和明, 藤田敏郎ほか。	Therap Res 1999;20(9):2697-713.	参考
	5.4-18	Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study.	Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al.	J Hypertens 2002 Nov;20(11):2183-9.	参考
	5.4-19	Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study.	Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al.	Circulation 2003 Mar 18;107(10):1401-6.	参考
	5.4-20	Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study.	Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al.	Hypertension 2006 Feb;47(2):149-54.	参考
	5.4-21	Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients.	Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Morinari M, et al.	Hypertens Res 2006 Aug;29(8):581-7.	参考
	5.4-22	Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study.	Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al.	J Hypertens 2005 Sep;23(9):1653-60.	参考
	5.4-23	Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study.	Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, Morinari M, Hoshida S, Ishikawa S, et al.; J-MORE Group.	Hypertens Res 2006 Sep;29(9):679-86.	参考
	5.4-24	Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.	Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group.	Lancet 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.	参考
	5.4-25	Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study.	Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al.; Jikei Heart Study group.	Lancet 2007 Apr 28;369(9571):1431-9.	参考
	5.4-26	ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial.	Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T; CASE-J Trial Group.	Expert Rev Cardiovasc Ther 2008 Oct;6(9):1195-201.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価/参考
	5.4-27	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.	Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al.; CHARM Investigators and Committees.	Lancet 2003 Sep 6;362(9386):777-81.	参考
	5.4-28	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial.	McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees.	Lancet 2003 Sep 6;362(9386):767-71.	参考
	5.4-29	Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study.	Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K; CASE-J Study Group.	Hypertens Res 2009 Jun;32(6):505-12.	参考
	5.4-30	Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.	Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators.	N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9.	参考
	5.4-31	Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.	Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.; Collaborative Study Group.	N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):851-60.	参考
	5.4-32	Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients.	Suzuki H, Kanno Y; Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group.	Hypertens Res 2005 Apr;28(4):307-14.	参考
	5.4-33	Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure.	Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, Pfeffer MA, Granger CB, Olofsson B, et al.; CHARM Investigators.	JAMA 2005 Oct 12;294(14):1794-8.	参考
	5.4-34	Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial.	Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, et al.; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group.	Hypertension 2008 Feb;51(2):393-8.	参考
	5.4-35	Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials.	Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE.	BMJ 2003 Jun 28;326(7404):1427-31.	参考
	5.4-36	Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy.	Metz S, Klein G, Morton N.	Am J Med. 1987 Jan;82(1):17-9.	参考
	5.4-37	Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy.	Karachaliou GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Kiortsis D, Dimicco P, Kostoula OK, et al.	Int J Clin Pract 2005 May;59(5):562-70.	参考
	5.4-38	Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese neonates and infants by multiple-trough screen analysis.	Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al.	Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(1):19-24.	参考
	5.4-39	Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach.	Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al.; The National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.	Am J Kidney Dis. 2000 Sep;36(3):646-61. Review.	参考