

アジルバ顆粒 1 %
アジルバ錠 10 mg
アジルバ錠 20 mg
アジルバ錠 40 mg

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

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及び承認申請の経緯	2
1.5.2 疾患の病態及び治療	2
1.5.3 開発の経緯	3
1.5.3.1 品質	3
1.5.3.2 非臨床試験	4
1.5.3.2.1 薬理試験	4
1.5.3.2.2 薬物動態試験	4
1.5.3.2.3 毒性試験	4
1.5.3.3 臨床試験	4
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量	8
1.5.5 治験相談等の経緯	8
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	8
1.5.7 参考文献	10

表

表 1.5.3-1 開発の経緯	6
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯及び承認申請の経緯

TAK-536 は、武田薬品工業株式会社において創製されたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、ARB）であり、アンジオテンシン II タイプ 1 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血圧降下剤（薬効分類番号：214）である。

TAK-536 を 20 mg 及び 40 mg 含有する製剤である「アジルバ錠 20 mg、同 40 mg」は、2012 年 1 月に以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認を取得した。さらに、2014 年 3 月に TAK-536 を 10 mg 含有する製剤である「アジルバ錠 10 mg」の剤形追加に関する製造販売承認を取得した。

【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。

高血圧症は成人のみならず小児にも発症し、高血圧の持続により心血管疾患及び腎障害等の臓器障害が引き起こされ、小児期及び将来にわたって患者の生活の質（QOL）及び予後に重大な影響を及ぼすため、小児期からの適切な血圧管理は極めて重要である[1]。その一方で、国内では成人に対して使用可能な降圧薬は数多くあるものの、小児に対して使用可能な降圧薬は限られている。また、現在 6 歳未満の患者で使用可能な ARB はカンデサルタン シレキセチルのみであり、投与量の正確な調製が可能となり、服薬コンプライアンスの向上も期待される小児用製剤（ICH-E11）はいずれの降圧薬においても開発されておらず、適切な治療環境が整っているとは言いがたい状況である。

このような状況を踏まえ、今回、6 歳以上の小児への用法・用量の追加を目的とした一部変更承認申請及び小児用製剤であるアジルバ顆粒 1% の剤形追加を目的とした製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 疾患の病態及び治療

小児の高血圧症は、成人と同様に本態性高血圧症と二次性高血圧症に大別される[1]。各年齢層における高血圧症の主な病因は、6~10 歳では本態性高血圧症並びに腎実質性疾患及び腎動脈狭窄による二次性高血圧症、思春期以降の年齢層では本態性高血圧症及び腎実質性疾患による二次性高血圧症である[2]。

小児の本態性高血圧症は、生活習慣（肥満、食塩過剰摂取など）、遺伝素因及び早産・低出生体重などが強く関与して生じると考えられており[3]、一般的に程度は軽いが、左室肥大や頸動脈内膜肥厚等の心血管疾患や腎障害等の臓器障害を発症するリスクが高く[4][5]、また、成長に伴い高い確率で成人の本態性高血圧症に進展する[1]。このことから、高血圧の治療はこれらの疾患の発症又は成人の本態性高血圧症への進展を予防するうえで重要である。

一方、二次性高血圧は低年齢であるほど頻度が高く、また、重度の高血圧であることが多い。その原因疾患としては腎臓に関連したものが多く、腎疾患に起因した高血圧（腎性高血圧）が全体の 60%~80% を占め、特に慢性腎不全への移行が問題となっている[1]。さらに、

高血圧は腎臓病を進行させる強力な増悪因子であると考えられており、高血圧の治療は原疾患の治療と同様重要である[6]。

小児の本態性高血圧症は軽症例が多く、食事や運動などの生活習慣の改善を中心として行う。まずは食塩摂取量を減らすこと、肥満に伴う高血圧ではエネルギー摂取制限と同時に生活習慣のなかに運動を取り入れることが必要となる。

生活習慣に対する非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性の高血圧となった場合、又は二次性高血圧症及び標的臓器障害合併、慢性腎臓病の合併、糖尿病の合併が認められた場合には、薬物治療の適応となる。日本で6歳以上的小児の用法・用量が承認されている降圧薬は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるエナラプリルマレイン酸塩及びリシノプリル水和物、ARBであるバルサルタン及びカンデサルタン シレキセチル、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の5剤である[1]。しかしながら、医療現場から強く望まれている小児用製剤は[7][8]、いずれの薬剤についても開発されておらず、小児高血圧症に対する適切な治療環境が整っているとは言いがたい状況である。さらに、いずれの薬剤も小児の用法・用量については文献情報や使用実態調査などを根拠とした公知申請であり、日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験データは収集されていない。

1.5.3 開発の経緯

国内外における開発の経緯について、表1.5.3-1に示す。

1.5.3.1 品質

本小児用製剤は、1g中にアジルサルタンとして10mgを含有する、白色のコーティング顆粒であり、既承認製剤であるアジルバ錠10mg錠との生物学的同等性が、2.7.1に示すとおり確認されている。

(1) 規格及び試験方法

小児用製剤の規格及び試験方法は、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果に基づき、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日付 医薬審発第568号)及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成9年6月23日付 薬審第539号、平成15年6月24日付 医薬審発第0624001号 一部改定、平成18年7月3日付 薬食審査発第0703004号 一部改定)を踏まえて設定した。

(2) 安定性試験

小児用製剤の安定性試験は新有効成分含有医薬品の「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号)及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日付 薬審第422号)並びに「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)に基づき実施した。

長期保存試験及び加速試験において、経時的な変化及び変動がほとんど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」に基づき、室温保存での有効期間を36ヶ月とした。

なお、長期保存試験は 36 カ月まで試験継続し (20■年■月に保存終了予定)、最終的には 36 カ月間の安定性試験結果をもって、3 年間の有効期間の妥当性を確認する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

薬理試験については、アジルサルタン (アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg) 初回申請時にすでに評価されていることから、新規の試験は実施していない。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

薬物動態試験については、アジルサルタン (アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg) 初回申請時にすでに評価されていることから、新規の試験は実施していない。

1.5.3.2.3 毒性試験

小児適用として申請を行うにあたり、TAK-536 のプロドラッグ体である TAK-491 及び／又は TAK-536 を経口投与されたヒト血漿中に検出される代謝物 TAK-536 M-II を投与する幼若ラットを用いた単回投与毒性試験 (投与開始時 0 日齢、7 日齢) 及び反復投与毒性試験 (投与開始時 0 日齢、7 日齢、14 日齢、21 日齢) を実施し、その毒性を評価した。

幼若ラットに TAK-491 を反復投与した結果、0 日齢ラットでは 200 mg/kg/日、7 日齢ラットでは 1000 mg/kg で死亡がみられ、TAK-491/TAK-536 M-II を反復投与した結果、7 日齢ラットでは 20/2000 mg/kg/日、14 日齢ラットでは 100/2000 mg/kg/日で死亡がみられた。TAK-491 又は TAK-536 M-II を 14 日齢ラットに投与した試験及び TAK-491/TAK-536 M-II を 21 日齢ラットに併用投与した試験では死亡例は認められなかった。

幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、心臓及び腎臓に種々の器質的な変化が認められた。7 日齢ラット 13 週間試験では、20/2000 mg/kg で心臓において壁内冠状動脈の中膜肥厚、5/2000 mg/kg 以上で腎臓において腎孟拡張、腎症、リンパ球浸潤、小葉間動脈の中膜肥厚、並びに傍糸球体細胞肥大、14 日齢ラット 2 週間試験では、0.5 mg/kg 以上で腎臓において好塩基性尿細管、10 mg/kg で乳頭浮腫、21 日齢ラット 13 週間試験では、10/1000 mg/kg で腎臓において傍糸球体細胞肥大、好塩基性尿細管、及び単核細胞浸潤がみられた。投与開始日齢によって病理組織学的評価における腎臓の器質的変化及びその回復性に差が認められ、より若齢のラットでは、腎臓への影響が強く発現し、腎臓における所見が増悪すると考えられた。

1.5.3.3 臨床試験

本申請では、国内で実施した小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験 (TAK-536/OCT-101 試験) 及び海外で実施した小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の長期投与試験 (AR14.001 試験) を評価資料とした。

また、AR14.001 試験の成績も踏まえて日本人小児高血圧患者の用法・用量を設定する妥当性を検討するために、国内で実施した成人の高血圧症患者を対象とした用量設定試験 (TAK-536/CCT-001 試験) 及び検証試験 (TAK-536/CCT-005 試験) 並びに海外で実施した TAK-491 の検証試験 (01-05-TL-491-008 試験) を参考資料とした。さらに、小児高血圧症患

者では低年齢であるほど二次性高血圧症患者の頻度が高くなるため、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした一般臨床試験（TAK-536/OCT-002 試験）も参考資料に含めた。

小児における薬物動態及び小児用製剤の検討のため、国内で実施した 4 試験（TAK-536/CPH-101 試験、TAK-536/CPH-103 試験、Azilsartan-1004 試験及び Azilsartan-1005 試験）及び海外で実施した 1 試験（TAK-491_109 試験）を評価資料とした。

以下に、TAK-536 の小児高血圧症患者に対する有効性及び安全性を検討した試験の結果概要を示す。

（1）小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験／国内（TAK-536/OCT-101 試験）

6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象に、TAK-536 を 52 週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を非盲検試験により検討した。

主な有効性評価項目である診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの変化量について、拡張期血圧（平均値）の下降は 2 週から治療期第 2 期終了時まで継続し、いずれの時点でもベースラインから統計学的に有意な差がみられた。2 週、治療期第 1 期終了時及び治療期第 2 期終了時の変化量は、それぞれ-7.9、-13.9 及び-10.9 mmHg であった（それぞれ $p=0.0008$ 、 $p<0.0001$ 及び $p=0.0002$ ）。収縮期血圧（平均値）の下降は 2 週から治療期第 2 期終了時まで継続し、いずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意な差がみられた。2 週、治療期第 1 期終了時及び治療期第 2 期終了時の変化量はそれぞれ-7.7、-12.4 及び-10.0 mmHg であった（それぞれ $p=0.0007$ 、 $p<0.0001$ 及び $p=0.0001$ ）。

安全性について、TAK-536 を 52 週間投与したときの忍容性は良好であった。

（2）小児高血圧症患者を対象とした TAK-491 の長期投与試験／海外（AR14.001 試験）

6 歳以上 18 歳未満の小児高血圧患者を対象に、TAK-491 の有効性及び安全性をプラセボ及びロサルタンを対照とし、無作為化、二重盲検及び長期投与試験により検討した。

主要評価項目である中断期におけるプラセボに対する TAK-491 の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、TAK-491 全体とプラセボとの調整済み平均値の差（95%CI）は、■ mmHg（[■, ■] mmHg）であり、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇し、TAK-491 の有効性が検証された（ p ■）。

診察室トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降し、52 週におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量（平均値）は、それぞれ■ 及び■ mmHg であった。

安全性について、二重盲検期及び中断期では、ロサルタン及びプラセボと比較して安全性に問題はみられず忍容性は良好であった。長期非盲検期において、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用いずれにおいても、安全性に大きな問題はみられず忍容性は良好であった。

表 1.5.3-1 開発の経緯

試験項目		実施時期
品質	製剤開発の経緯	
	製造	製剤
	管理 (又は規格及び試験方法)	製剤
	安定性試験 (現在実施中)	製剤
毒性	新生児を用いた試験	

表 1.5.3-1 開発の経緯 (続き)

		実施地域	試験項目 (試験番号)	実施時期	
臨床	TAK-536	国内	II 相談		
			相談		
			生物学的同等性試験 (TAK-536/CPH-101)		
			生物学的同等性試験 (Azilsartan-1004)		
			食事の影響検討試験 (Azilsartan-1005)		
			用量設定試験 (TAK-536/CCT-001)		
			検証試験 (TAK-536/CCT-005)		
			一般臨床試験 (TAK-536/OCT-002)		
			薬物動態試験 (TAK-536/CPH-103)		
			長期投与試験 (TAK-536/OCT-101)		
	TAK-491	海外	第1相 薬物動態試験 (TAK-491_109)		
	第3相 検証試験 (01-05-TL-491-008)				
	長期投与試験 (AR14.001)				

1.5.4 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を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量を設定した。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	アジルバ錠 10mg、アジルバ錠 20mg、アジルバ錠 40mg アジルバ顆粒 1%
申請区分	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 (アジルバ顆粒 1%は (8) 効能追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) にも該当)
適応症 (効能又は効果)	高血圧症
用法及び用量	通常、6 歳以上的小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。

1.5.5 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。

(1) [REDACTED] | [REDACTED] 相談 (オーファン以外) (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 [REDACTED])

[REDACTED] について相談し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言を得た。

(2) [REDACTED] 相談 (オーファン以外) (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 [REDACTED])

上記の [REDACTED] | [REDACTED] 相談において [REDACTED] | [REDACTED]

[REDACTED] を確認していたが、[REDACTED]
[REDACTED]、当初計画していたエントリー期間 [REDACTED] 年のうち [REDACTED] 年 [REDACTED] カ月を
経過した時点でも計画被験者数 [REDACTED] 例に対して治療期移行例が [REDACTED] 例にとどまっていたことか
ら、[REDACTED] について相談し、了承を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

TAK-536 は 6 歳以上的小児高血圧症患者に対して、良好な降圧効果を示す有用な新しい治療オプションとなることが期待される。TAK-536 は、臨床試験において長期にわたり安定した降圧効果を示すことが確認されている。小児患者では高血圧の持続により心血管疾患及び腎障害等の臓器障害が引き起こされ、小児期及び将来にわたって患者の QOL 及び予後に重大な影響を及ぼすため、長期的な血圧管理が極めて重要であり、TAK-536 は長期的な優れた降圧効果を発揮することにより、小児期からの適切な血圧管理に寄与することが期待される。

また、TAK-536 は小児用製剤として、甘みがある顆粒剤を有することから、投与量の調節が容易であり、低年齢の患者においても継続して服用しやすい治療薬である。

一方、安全性については小児患者における TAK-536 投与によるリスクは成人でみられたものと同様であり、添付文書で適切な情報を提供し注意喚起することでリスクの最小化が可能である。

以上、TAK-536 が 6 歳以上的小児高血圧症患者に対して優れた降圧効果を長期にわたり示すこと、既存の治療薬にはない小児用製剤を有すること、認められたりスクは添付文書で適切な情報を提供し注意喚起することで最小化できると考えることから、TAK-536 のベネフィットはリスクを上回っており、TAK-536 を小児の高血圧症治療の新たな選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

TAK-536 の特徴及び有用性について、詳細を以下に示した。

(1) 小児患者において良好な降圧効果を示す

TAK-536/OCT-101 試験では、治療期第 1 期において、忍容性を確認しながら TAK-536 を段階的に增量可能として 12 週間投与した結果、診察室トラフ時座位拡張期血圧（平均値）は投与 2 週から治療期第 1 期終了時である 12 週まで継続的に下降し、いずれの時点でもベースラインと比較して有意な差がみられた。診察室トラフ時座位収縮期血圧（平均値）においても同様に血圧の下降がみられ、いずれの時点でも有意な差がみられた。

AR14.001 試験では、TAK-536 のプロドラッグ体である TAK-491 の降圧効果を、プラセボを対照として二重盲検下で比較した。二重盲検期に TAK-491 を 6 週間投与した後、中断期として 8 週まで TAK-491 又はプラセボを投与した。その結果、中断期の診察室トラフ時座位拡張期血圧について、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果を示した。診察室トラフ時座位収縮期血圧の変化量においても同様の傾向がみられ、TAK-491 はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果を示した。

以上のことから、TAK-536 は 6 歳以上的小児高血圧患者において、良好な降圧効果を示すことが期待できる。

(2) 小児患者において長期にわたる安定した降圧作用を示す

TAK-536/OCT-101 試験において、TAK-536 を 52 週間長期投与した結果、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降は 52 週まで持続した。

AR14.001 試験において、6 週間の二重盲検期及び 2 週間の中断期に続き、長期非盲検期として TAK-491 を 44 週間投与した結果、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点でもベースラインから大きく下降し、降圧効果は 52 週間持続した。

以上のことから、TAK-536 は 6 歳以上的小児高血圧症患者において、長期にわたり安定した降圧作用を示すことが期待できる。

(3) 小児用製剤を有する降圧薬である

TAK-536 は、小児患者での投与用に開発された小児用製剤を有する日本初の降圧薬である。TAK-536 の小児用製剤は顆粒剤であり、甘味剤であるエリストリトール及びスクラロースを含有し甘みがあるため、小児患者にとって服用しやすい製剤である。また、顆粒剤であるため、投与量の調整が容易である。小児用製剤を有しない薬剤を処方する場合には既存剤形の変更（粉砕等）を必要とする場合があるが^[7]、顆粒剤の場合はその必要もなく医療現場における調剤・製剤の実施負担が軽減されることが期待される。

以上のことから、小児用製剤を有する TAK-536 は、小児の高血圧症においてより望ましい治療選択肢を提供できると考えられる。

（4）日本人小児患者における有効性及び安全性が治験で評価されている

現在日本で6歳以上の小児の効能・効果及び用法・用量が承認されている降圧薬は、いずれも日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験データが収集されていない。一方、TAK-536は6歳以上の日本人の小児高血圧症患者を対象とした治験が実施されており、TAK-536はこれらの患者での有効性及び安全性を治験で評価した国内初の降圧薬である。

1.5.7 参考文献

- [1] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019 [JSH2019]. 2014年4月25日. (添付なし)
- [2] 日本循環器学会. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011年度合同研究班報告）. 2012:各論V. 降圧薬.
- [3] 日本小児腎臓病学会. 小児腎臓病学 改訂第2版. 診断と治療社; 2017. (添付なし)
- [4] Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. *J Hypertens.* 2007;25(10):1979-86.
- [5] Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27(9):1719-42.
- [6] 福田道雄、木村玄次郎. 高血圧と腎疾患. 医学と薬学. 2002;47(4):573-80.
- [7] 富家俊弥. 小児用製剤の現状と問題点. 小児科臨床. 2018;71(5):587-93.
- [8] 石川洋一. 小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発. *Organ Biology.* 2018;25(1):51-5.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国及び欧州における TAK_491 の承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

TAK-536 は本邦のみで開発し、海外ではいずれの国においても開発、販売されていない。

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 メドキソミル) を開発しており、TAK-491 は米国及び欧州を含む 40 カ国以上の国及び地域で承認され、既に販売されている (2021 年 7 月現在)。また、米国及び欧州において、小児高血圧症の適応を開発中である。

米国及び欧州における TAK-491 の承認取得状況を表 1.6-1 に示すとともに、米国及び欧州の labeling を次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国及び欧州における TAK-491 の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	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	<p>【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的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。</p> <p>【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。</p>
欧州	EDARBI	2011 年 12 月 7 日	錠剤	20 mg 40 mg 80 mg	<p>【効能・効果】 Edarbi は成人本態性高血圧の治療を効能・効果とする。</p> <p>【用法・用量】 成人への推奨開始用量は 40 mg 1 日 1 回である。血圧を十分にコントロールできない場合は、最大 80 mg 1 日 1 回まで增量できる。 降圧効果は 2 週目にはほぼ最大となり、4 週目に最大となる。 Edarbi の単独投与で血圧を十分にコントロールできない場合は、利尿薬 (クロルタリドン、ヒドロクロロチアジドなど) やカルシウム拮抗薬などの他の降圧薬と Edarbi を併用することにより、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。</p>

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, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible. (5.1, 8.1)
- Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. (5.1, 8.1)

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

- Do not coadminister aliskiren-containing products with Edarbi in patients with diabetes. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 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 Arbor Pharmaceuticals, LLC at 1-866-516-4950 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Dual inhibition of the renin-angiotensin system: Increased risk of renal impairment, hypotension, and hyperkalemia. (7)

Lithium: Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation:** Breastfeeding is not recommended. (8.2)
- 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: 03/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: Fetal Toxicity

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dose
- Handling Instructions
- Special Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Fetal Toxicity
- Hypotension in Volume- or Salt-Depleted Patients
- Impaired Renal Function

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trials Experience
- Clinical Laboratory Findings
- Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Lactation
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Renal Impairment
- Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action
- Pharmacodynamics
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

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

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- General Information
- FDA-Approved Patient Labeling

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: FETAL TOXICITY

- When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*].
- Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

Edarbi is 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.

2.2 Handling Instructions

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

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

Do not coadminister aliskiren-containing products with Edarbi in patients with diabetes [see *Drug Interactions* (7)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Fetal Toxicity

Edarbi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

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 (e.g., 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 *Drug Interactions* (7), *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 six months; of these, 588 were treated for at least one 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 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during the postmarketing use of EDARBI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Rash
- Pruritus
- Angioedema

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 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, coadministration 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.

7.2 Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS)

Dual blockade of the RAS with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy. Most patients receiving the combination of two RAS inhibitors do not obtain any additional benefit compared to monotherapy. In general, avoid combined use of RAS inhibitors. Closely monitor blood pressure, renal function and electrolytes in patients on Edarbi and other agents that affect the RAS.

Do not coadminister aliskiren with Edarbi in patients with diabetes. Avoid use of aliskiren with Edarbi in patients with renal impairment (GFR <60 mL/min).

7.3 Lithium

Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin II receptor agonists. Monitor serum lithium levels during concomitant use.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Edarbi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death (see *Clinical Considerations*). Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents.

When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.

Fetal/Neonatal adverse reactions

Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death.

Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury.

Closely observe infants with histories of *in utero* exposure to Edarbi for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of *in utero* exposure to Edarbi, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

Data

Animal Data

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is limited information regarding the presence of azilsartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Azilsartan is present in rat milk. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Edarbi.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients 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

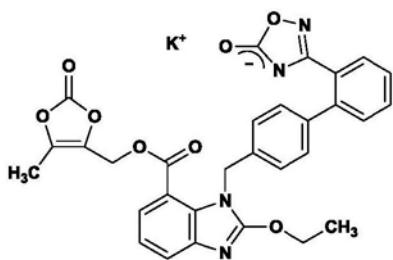
Limited data are available related to overdosage in humans. During controlled clinical trials in healthy subjects, once-daily doses up to 320 mg of Edarbi were administered for seven days and were well tolerated. In the event of an overdose, supportive therapy should be instituted as dictated by the 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 an angiotensin II receptor blocker.

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 medoxomil is an orally administered prodrug that is rapidly converted by esterases during absorption to the active moiety, azilsartan. 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 16 L. 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

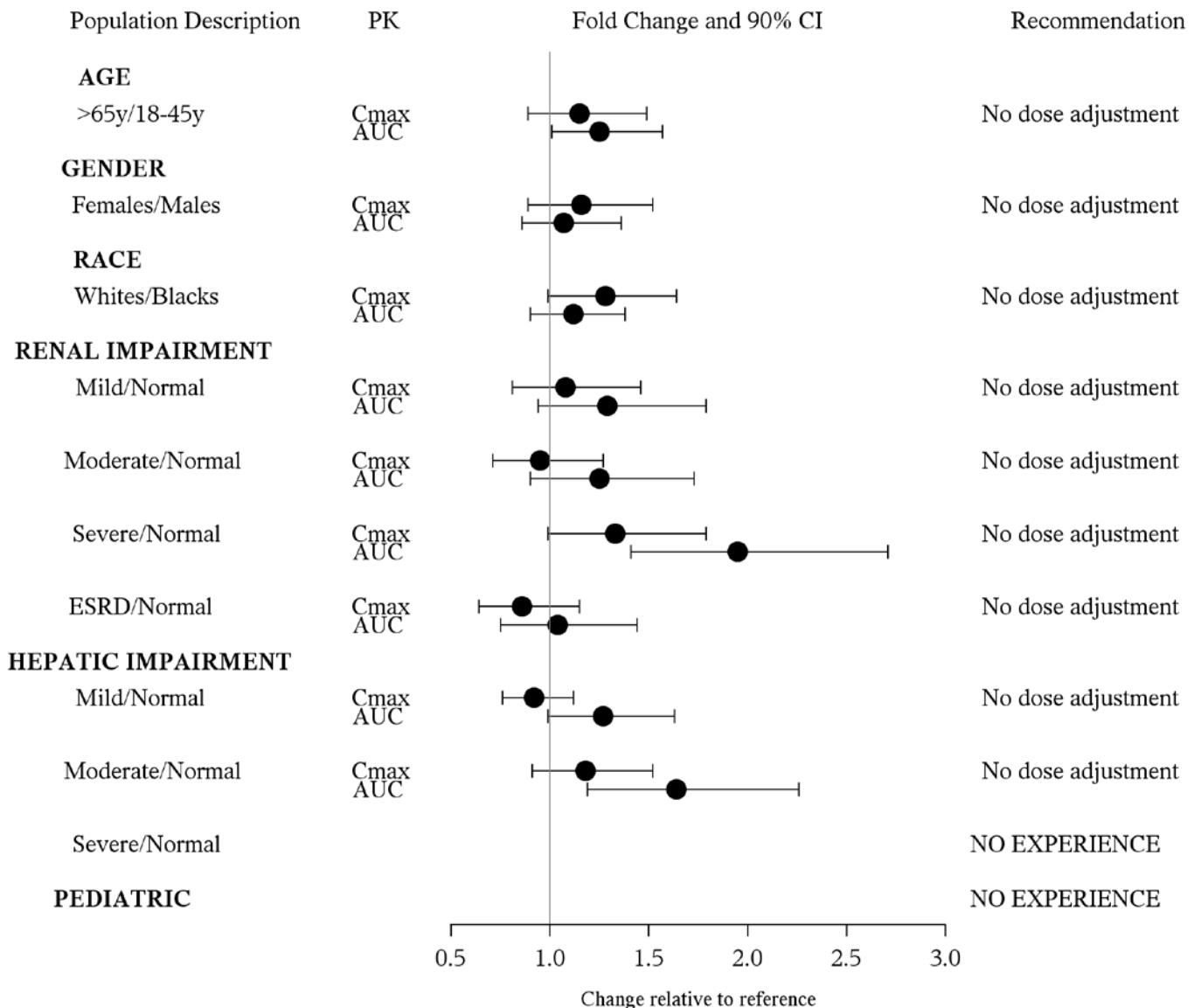
Azilsartan is metabolized to two primary metabolites. The major metabolite in plasma is formed by O-dealkylation, referred to as metabolite M-II, and the minor metabolite is formed by decarboxylation, referred to as metabolite M-I. Systemic exposures to the major and minor metabolites in humans were 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 five days, and no accumulation in plasma occurs with repeated once-daily dosing.

Specific 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



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.

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 two-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 two-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 seven (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-hour 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.

14 CLINICAL STUDIES

The antihypertensive effects of Edarbi have been demonstrated in a total of seven double-blind, randomized studies, which included five placebo-controlled and four active comparator-controlled studies (not mutually exclusive). The studies ranged from six weeks to six 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)

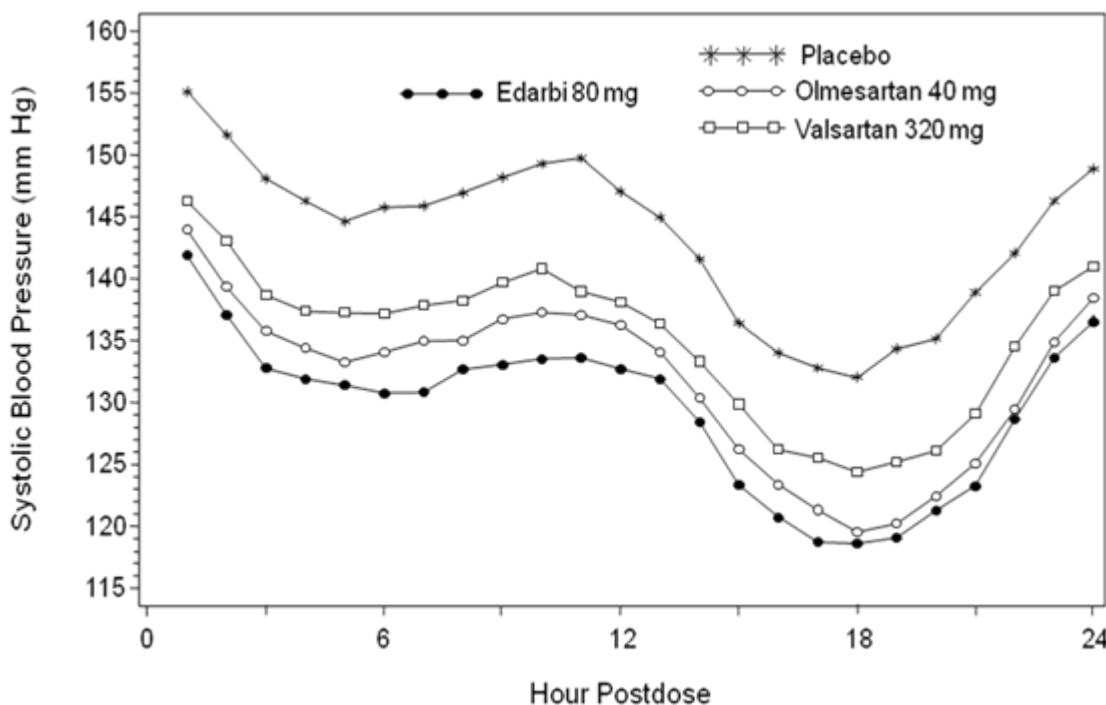
	Study 1 N=1285	Study 2 N=989		
	Clinic Blood Pressure (Mean Baseline 157.4/92.5)	24 Hour Mean by ABPM (Mean Baseline 144.9/88.7)	Clinic Blood Pressure (Mean Baseline 159.0/91.8)	24 Hour Mean by ABPM (Mean Baseline 146.2/87.6)
Edarbi 40 mg	-14.6/-6.2	-13.2/-8.6	-12.4/-7.1	-12.1/-7.7
Edarbi 80 mg	-14.9/-7.5	-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		

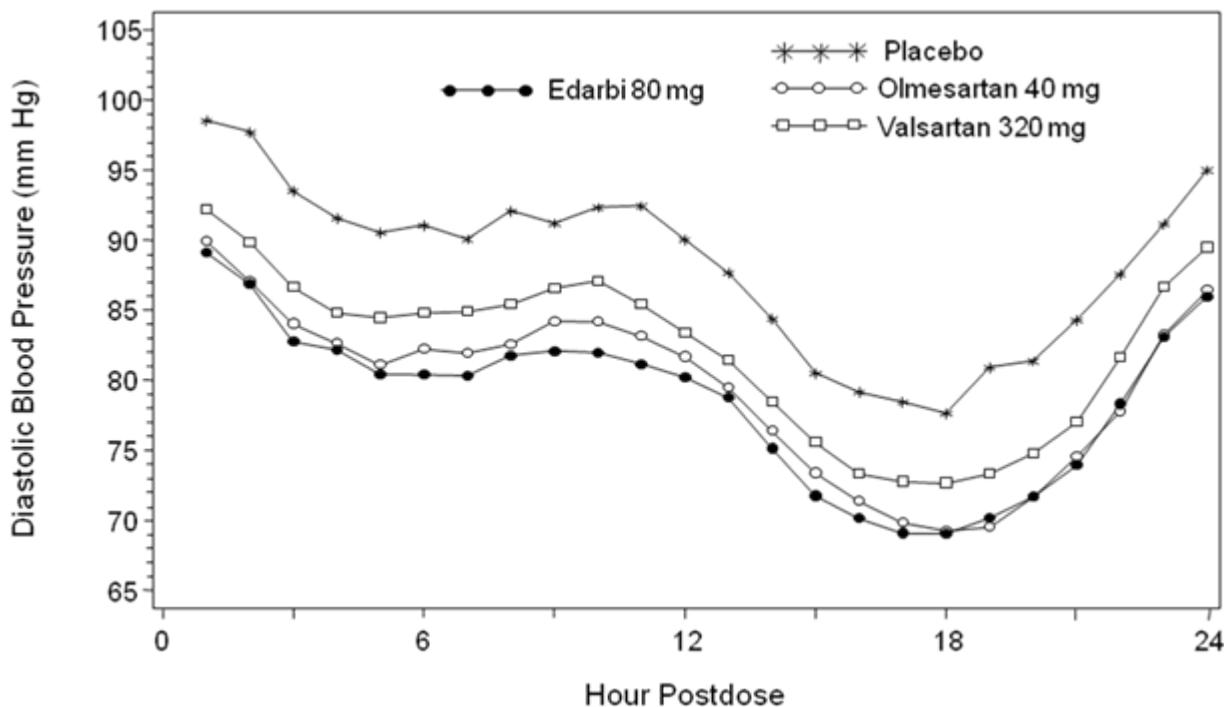
In a study comparing Edarbi to valsartan over 24 weeks, similar results were observed.

Most of the antihypertensive effect occurs within the first two 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 60631-xxx-xx
	Bottle/30
40 mg	040-30
80 mg	080-30

Storage

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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information)

Pregnancy

Tell female patients of childbearing potential about the consequences of exposure to Edarbi during pregnancy. Discuss treatment options with women planning to become pregnant. Tell patients to report pregnancies to their physicians as soon as possible.

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?

- Edarbi can cause harm or death to your unborn baby.
- Talk to your doctor about other ways to lower your blood pressure if you plan to become pregnant.
- If you become pregnant while taking Edarbi, tell your doctor right away. Your doctor may switch you to a different medicine to treat your high 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 1-866-516-4950.

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.

Manufactured by:



Ireland

Manufactured for:



Atlanta, GA 30328

Revised: MARCH 2020

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

©2020 Arbor Pharmaceuticals, LLC

EB-PI-06

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すべての情報が含まれているわけではない。EDARBI 添付文書完全版を参照。

Edarbi (アジルサルタン メドキソミル) 錠、経口剤

米国での初回承認：2011 年

警告：胎児毒性

警告の詳細については、添付文書完全版を参照。

- 妊娠が判明した場合は、速やかに Edarbi の投与を中止すること。 (5.1、8.1)
- レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬剤は、発達中の胎児の損傷及び死亡を引き起こす可能性がある。 (5.1、8.1)

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的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。 (1)

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。 (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)

剤形及び含量

錠剤：40 mg 及び 80 mg。 (3)

禁忌

- 糖尿病患者には、Edarbi をアリスキレンを含有する製品と併用しないこと。 (4)

警告及び使用上の注意

- Edarbi 投与前に体液量減少又は塩分欠乏を補正すること。 (5.2)
- 腎機能障害を有する患者では、腎機能の悪化を観察すること。 (5.3)

副作用

成人において、最も多く認められた副作用は下痢 (2%) であった。 (6.1)

副作用が疑われる事象は、Arbor Pharmaceuticals, LLC (1-866-516-4950) 又は FDA (1-800-FDA-1088、又は [www.fda.gov/medwatch.](http://www.fda.gov/medwatch)) に報告すること。

薬剤相互作用

レニン-アンジオテンシン系の二重阻害：腎機能障害、低血圧、及び高カリウム血症のリスク増加。

(7)

リチウム：血清リチウム濃度の上昇、リチウム毒性。 (7)

特定集団における使用

- **授乳**：授乳は推奨されない。 (8.2)
- **高齢患者**：75歳以上の患者で、血清クレアチニン値の異常高値が報告される可能性が高かつた。若年患者と比較して有効性に全般的な差はないが、一部の高齢患者において感受性が高いことは否定できない。 (8.5)
- レニン-アンジオテンシン系が活性化し、体液量が減少又は塩分が欠乏した患者では、アジルサルタンメドキソミルなどのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 阻害薬が過度の低血圧を引き起こす可能性がある。腎動脈狭窄症を有する患者など、感受性の高い患者では、RAAS 阻害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及び有効性は確立していない。
- **患者カウンセリング情報、及び FDA が承認した患者向け添付文書に関しては、17 項を参照。**

改訂：2020年3月

添付文書完全版：目次*

警告：胎児毒性

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 推奨用量

2.2 取り扱いの注意

2.3 特定の患者

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 胎児毒性

5.2 体液量が減少又は塩分が欠乏した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

6.3 市販後の使用経験

7 薬剤相互作用

8 特定の患者への投与

8.1 妊娠

8.2 授乳

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 がん原性、変異原性、受胎能障害

13.2 非臨床毒性及び/又は薬理

14 臨床試験

16 供給／保存、及び取り扱い方法

17 患者カウンセリング情報

17.1 一般情報

17.2 FDA が承認した患者向け添付文書

*添付文書完全版から省略されたセクション及びサブセクションについてはリストしていない。

添付文書完全版

警告：胎児毒性

- 妊娠が判明した場合は、速やかに Edarbi の投与を中止すること【警告及び使用上の注意 (5.1)、及び特定の患者への投与 (8.1) 参照】。
- レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬剤は、発達中の胎児の損傷及び死亡を引き起こす可能性がある【警告及び使用上の注意 (5.1)、及び特定の患者への投与 (8.1) 参照】。

1. 効能・効果

Edarbi は、高血圧症の治療及び降圧を効能・効果とする。血圧低下により、致死的及び非致死的心血管イベント（主に脳卒中及び心筋梗塞）のリスクが低下する。主に Edarbi が属する薬効群を含む、様々な薬効群の降圧薬の比較対照試験において、これらのベネフィットが認められている。Edarbi によるリスク低減が示された比較対照試験はない。

高血圧の管理は、包括的な心血管リスク管理（適宜、脂質管理、糖尿病管理、抗血栓療法、禁煙、運動、及びナトリウム摂取制限など）の一環として行うこと。患者の多くは、目標血圧を達成するため複数の薬剤が必要となる。目標及び管理に関する具体的な提言は、National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention、Detection、Evaluation、and Treatment of High Blood Pressure (JNC) などの、公表されたガイドラインを参照。

さまざまな薬理学的クラスの、異なる作用機序を持つ多数の降圧薬が心血管系疾患の罹患率及び死亡率を低下させることができることが無作為化対照試験で示されており、これらのベネフィットは血圧低下によるものであって、その他の薬理学的特性ではないと結論付けることができる。心血管アウトカムの中で最大かつ最も一貫したベネフィットは脳卒中リスクの低下であるが、心筋梗塞及び心血管死亡率の低下も、定常的に認められている。

収縮期又は拡張期血圧の上昇によって心血管系リスクが増加し、血圧の上昇に伴って 1 mmHg 当たりの絶対リスク増加が大きくなるため、重度高血圧のわずかな低下によっても大きなベネフィットが得られる。絶対リスクが異なる集団間の血圧低下の相対リスク低下が同程度であるため、高血圧とは関係のないリスクが高い患者（糖尿病又は高脂血症の患者など）ほど絶対ベネフィットが大きく、このような患者は、血圧低下の目標に向けてのさらに積極的な治療によって、ベネフィットを得ることが予測される。

降圧薬の中には、黒人患者において、（単剤療法として）血圧に対する効果がより小さいものもあり、多くの降圧薬は、高血圧以外の承認された効能・効果（狭心症、心不全、又は糖尿病性腎疾患など）を有している。これらの考慮点が治療の選択の指針となる可能性がある。

Edarbi は、単剤投与又は他の降圧剤と併用することができる。

2. 用法・用量

2.1 推奨用量

通常、成人には 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。高用量の利尿薬を投与中の患者では、開始用量 40 mg を考慮すること。

2.2 取り扱い上の注意

Edarbi を再包装しないこと。遮光し、湿気を避けるために、オリジナル容器に入れて調剤し、保管すること。

3. 剂形及び含量

Edarbi は、以下の含量の、白色又はほぼ白色の円形の錠剤として供給される。

- 40 mg 錠一片面に「ASL」、反対面に「40」が刻印されている
- 80 mg 錠一片面に「ASL」、反対面に「80」が刻印されている

4. 禁忌

糖尿病患者には、Edarbi をアリスキレンを含有する製品と併用しないこと [薬剤相互作用 (7) 参照]。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 胎児毒性

Edarbi は、妊娠への投与時に胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠中期及び後期にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を使用すると、胎児の腎機能が低下し、胎児及び新生児の罹病率及び死亡率が上昇する。その結果として生じる羊水過少が、胎児の肺低形成及び骨格奇形と関連する可能性がある。新生児副作用として、頭蓋骨形成不全、無尿、低血圧、腎不全、及び死亡などが発現する可能性がある。妊娠が判明した場合、可能な限り早期に Edarbi の投与を中止すること [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

5.2 体液量が減少又は塩分が欠乏した患者における低血圧

レニン-アンジオテンシン系が活性化し、体液量が減少又は塩分が欠乏した患者（高用量の利尿剤投与中の患者など）では、Edarbi の投与開始後に症候性低血圧が発現する場合がある。Edarbi 投与前に、体液量減少又は塩分欠乏を補正する、又は開始用量を 40 mg とすること。低血圧が発現した場合は、患者を仰臥位にし、必要に応じて生理食塩水を点滴静注する。一過性の低血圧反応は、以後の治療の禁忌ではなく、通常は血圧が安定した後に問題なく継続できる。

5.3 腎機能障害

レニン-アンジオテンシン系を阻害する結果として、影響を受けやすい患者では、Edarbi 投与による腎機能の変化が予測される。腎機能がレニン-アンジオテンシン系の活性に依存していると考えられる患者（重度のうつ血性心不全、腎動脈狭窄、又は体液量減少を有する患者など）では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が、乏尿又は進行性高窒素血症と関連し、まれに急性腎不全及び死亡と関連している。Edarbi を投与された患者でも同様の結果が予想される [薬剤相互作用 (7)、特別な集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

片側又は両側の腎動脈狭窄を有する患者を対象とした ACE 阻害剤の試験において、血清クレアチニン又は血中尿素窒素の増加が報告されている。片側又は両側の腎動脈狭窄を有する患者に対する Edarbi の長期使用はないが、同様の結果が予測される。

6.副作用

6.1 臨床試験結果

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

臨床試験では、計 4814 例の患者に Edarbi を 20、40 又は 80 mg の用量で投与し、安全性を評価した。これには、6 カ月以上投与された患者 1704 例が含まれる。このうち 588 例が 1 年以上投与された。

Edarbi 投与の忍容性は良好であり、副作用の発現率はプラセボ群と同程度であった。プラセボ対照単独療法試験及び併用療法試験における有害事象による中止率は、プラセボが 2.4% (19/801 例)、Edarbi 40 mg が 2.2% (24/1072 例) 及び Edarbi 80 mg が 2.7% (29/1074 例) であった。投与中止に至った高頻度の有害事象である低血圧/起立性低血圧は、プラセボ群が 0% (0/801 例) であったのに対して、Edarbi 40 mg 又は 80 mg 群では 0.4% (8/2146 例) に認められた。概して副作用は軽度であり、用量依存性は認められず、年齢、性別及び人種にかかわらず同様であった。

プラセボ対照単独療法試験では、下痢が、プラセボ群の 0.5% と比較して、Edarbi 80 mg/日群では最大 2% に報告された。

比較対照試験で Edarbi を投与された 3300 例以上の患者に報告された、発現率が 0.3% 以上であり、プラセボよりも発現率が高かった。Edarbi 治療と妥当な因果関係を有するその他の有害事象を以下に示す。

胃腸障害：悪心

一般・全身障害及び投与部位の状態：無力症、疲労

筋骨格系及び結合組織障害：筋攣縮

神経系障害：浮動性めまい、体位性めまい

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：咳嗽

6.2 市販後の使用経験

Edarbi の市販後使用中に、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は、規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、頻度の確実な推定や薬剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

- 発疹
- そう痒症
- 血管浮腫

7.薬剤相互作用

7.1 選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬 (COX-2 阻害薬) を含む非ステロイド性抗炎症薬

高齢、体液量減少が認められる患者（利尿剤投与中の患者を含む）、又は腎機能が低下している患者において、NSAID（選択的 COX-2 阻害剤など）とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（アジルサルタンなど）の併用により、腎機能の低下に至る場合があり、中には急性腎不全に至る可能性もある。これらの作用は通常、可逆的である。アジルサルタンと NSAID を併用する患者には、腎機能を定期的にモニタリングすること。

アジルサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗薬の降圧作用が、選択的COX-2阻害薬を含むNSAIDによって減弱する可能性がある。

7.2 レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の二重遮断

アンジオテンシン受容体拮抗薬、ACE阻害薬、又はアリスキレンとのRASの二重遮断は、単剤療法と比較して、低血圧、高カリウム血症、及び腎機能の変化（急性腎不全を含む）のリスク増加と関連する。RAS阻害薬2剤を併用投与した大部分の患者では、単剤投与と比較して、追加のベネフィットは得られていない。一般に、RAS阻害薬の併用を避けること。Edarbi及びRASに影響を及ぼすその他の薬剤を投与中の患者には、血圧、腎機能、及び電解質を注意深くモニタリングすること。

糖尿病患者には、Edarbiをアリスキレンと併用しないこと。腎機能障害（GFR<60 mL/min）のある患者には、Edarbiとアリスキレンの併用を避けること。

7.3 リチウム

アンジオテンシンII受容体作動薬とリチウムを併用した場合、血清リチウム濃度の上昇及びリチウム毒性が報告されている。併用中は、血清リチウム濃度のモニタリングを行うこと。

8.特定の患者への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

Edarbiは、妊娠への投与時に胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠中期及び後期にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を使用すると、胎児の腎機能が低下し、胎児及び新生児の罹病率及び死亡率が上昇する（臨床検討事項参照）。妊娠初期に降圧薬を使用した後の胎児の異常を検討した大部分の疫学的試験では、レニン-アンジオテンシン系に影響を及ぼす薬剤と他の降圧薬は区別されていない。

妊娠が認められる場合は、可及的速やかにEdarbiを中止すること。

効能・効果の対象集団における、主要な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠について先天性欠損、胎児死亡など有害なアウトカムの背景リスクが存在する。米国的一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天性欠損、及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2~4%、及び15~20%である。

臨床検討事項

疾患関連の母体及び胚／胎児リスク

妊娠中の高血圧は、子癇前症、妊娠糖尿病、早産、及び分娩時合併症（帝王切開の必要性、及び分娩後出血など）の母体リスクを増加させる。高血圧は、子宮内胎児発育遅延及び子宮内死亡の、胎児リスクを増加させる。高血圧を有する妊婦に対して、注意深く監視を行い、それに基づいて管理を行うこと。

胎児／新生児の副作用

レニン-アンジオテンシン系に影響を及ぼす薬剤を使用する妊娠中期又は後期の妊婦の羊水過少が、胎児腎機能低下による無尿及び腎不全、胎児肺低形成、頭蓋形成不全などの骨格奇形、低血圧及び死亡の原因となる可能性がある。

連続超音波検査を実施して、羊膜内環境を評価する。妊娠週に基づき、胎児検査が適切な場合がある。但し、患者及び医師は、羊水過少は胎児が不可逆的な損傷を受けるまで発現しない可能性があることを、認識する必要がある。Edarbi の子宮内曝露歴を有する乳児には、低血圧、乏尿、高カリウム血症について、注意深く観察すること。Edarbi の子宮内曝露歴を有する新生児に乏尿又は低血圧が認められる場合は、血圧及び腎灌流に対する支持療法を行う。低血圧から回復する手段、及び／又は悪化した腎機能の代わりとなる手段として、交換輸血又は透析が必要となる場合がある。

データ

動物データ

周産期及び出産後のラット発達試験では、 mg/m^2 に基づき、MRHD の 1.2 倍のアジルサルタンメドキソミルを妊娠及び授乳中のラットに投与したとき、児の生存能への有害作用、切歯萌出遅延、及び水腎症に伴う腎孟拡張が認められた。生殖毒性試験では、妊娠ラットにアジルサルタンメドキソミルを最大 1000 mg/kg /日 (mg/m^2 に基づき、MRHD の 122 倍)、又は妊娠ウサギにアジルサルタンメドキソミルを最大 50 mg/kg /日 (mg/m^2 に基づき、MRHD の 12 倍) 経口投与したとき、アジルサルタンメドキソミルに催奇形性はなかった。ラット又はウサギへの最大 3000 mg/kg /日の M-II 投与では、M-II にも催奇形性はなかった。アジルサルタンは胎盤を通過して妊娠ラットの胎児に認められ、また授乳ラットの乳汁に排泄された。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中のアジルサルタンの有無、母乳を与えられた乳児への影響、又は乳汁產生への影響に関する情報は限られている。ラット乳汁中にアジルサルタンが認められる。授乳中の乳児に有害作用を及ぼす可能性があるため、授乳婦には、Edarbi 投与中は授乳が推奨されないことを知らせること。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

高齢患者において、Edarbi の用量調節は不要である。Edarbi の臨床試験における高齢者（65 歳以上）の割合は 26% であり、5% が 75 歳以上であった。75 歳以上の患者では、血清クレアチニンの異常高値が報告される可能性が高かった。高齢患者と若年患者の間で、安全性又は有効性にその他の差は認められなかったが、一部の高齢患者において感受性が高いことは否定できない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 腎機能障害

軽度から重度の腎機能障害を有する患者、及び末期腎疾患を有する患者において、用量調節は不要である。中等度から重度の腎機能障害を有する患者では、血清クレアチニンの異常高値が報告される可能性がさらに高い。

8.7 肝機能障害

軽度又は中等度の肝障害を有する患者において、用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした、Edarbi の試験は実施されていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

10.過量投与

ヒトにおける過量投与に関するデータは限られている。健康被験者を対象とした比較対照臨床試験において、Edarbi を最大 320 mg 1 日 1 回 7 日間投与時の忍容性は良好であった。過量投与が生じた場合は、患者の臨床状態に応じて対応療法を開始すること。アジルサルタンは透析によって除去されない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Edarbi 20 mg tablets
Edarbi 40 mg tablets
Edarbi 80 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Edarbi 20 mg tablets

Each tablet contains 20 mg of azilsartan medoxomil (as potassium).

Edarbi 40 mg tablets

Each tablet contains 40 mg of azilsartan medoxomil (as potassium).

Edarbi 80 mg tablets

Each tablet contains 80 mg of azilsartan medoxomil (as potassium).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Edarbi 20 mg tablets

White to nearly white round tablets, 6.0 mm in diameter, debossed “ASL” on one side and “20” on the other.

Edarbi 40 mg tablets

White to nearly white round tablets, 7.6 mm in diameter, debossed “ASL” on one side and “40” on the other.

Edarbi 80 mg tablets

White to nearly white round tablets, 9.6 mm in diameter, debossed “ASL” on one side and “80” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Edarbi is indicated for the treatment of essential hypertension in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended starting dose is 40 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 80 mg once daily for patients whose blood pressure is not adequately controlled at the lower dose.

Near-maximal antihypertensive effect is evident at 2 weeks, with maximal effects attained by 4 weeks.

If blood pressure is not adequately controlled with Edarbi alone, additional blood pressure reduction can be achieved when this treatment is coadministered with other antihypertensive medicinal

products, including diuretics (such as chlortalidone and hydrochlorothiazide) and calcium channel blockers (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1).

Special populations

Elderly (65 years and over)

No initial dose adjustment with Edarbi is necessary in elderly patients (see section 5.2), although consideration can be given to 20 mg as a starting dose in the very elderly (≥ 75 years), who may be at risk of hypotension.

Renal impairment

Caution should be exercised in hypertensive patients with severe renal impairment and end stage renal disease as there is no experience of use of Edarbi in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Hemodialysis does not remove azilsartan from the systemic circulation.

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

Edarbi has not been studied in patients with severe hepatic impairment and therefore its use is not recommended in this patient group (see sections 4.4 and 5.2).

As there is limited experience of use of Edarbi in patients with mild to moderate hepatic impairment close monitoring is recommended and consideration should be given to 20 mg as a starting dose (see section 5.2).

Intravascular volume depletion

For patients with possible depletion of intravascular volume or salt depletion (e.g. patients with vomiting, diarrhoea or taking high doses of diuretics), Edarbi should be initiated under close medical supervision and consideration can be given to 20 mg as a starting dose (see section 4.4).

Black population

No dose adjustment is required in the black population, although smaller reductions in blood pressure are observed compared with a non-black population (see section 5.1). This generally has been true for other angiotensin II receptor (AT₁) antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Consequently, uptitration of Edarbi and concomitant therapy may be needed more frequently for blood pressure control in black patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of Edarbi in children and adolescents aged 0 to < 18 years have not yet been established.

No data are available.

Method of administration

Edarbi is for oral use and may be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Second and third trimester of pregnancy (see sections 4.4 and 4.6).
- The concomitant use of Edarbi with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 mL/min/1.73m²) (see sections 4.5 and 5.1).

4.4 Special warnings and precautions for use

Activated renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

In patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the RAAS (e.g. patients with congestive heart failure, severe renal impairment or renal artery stenosis), treatment

with medicinal products that affect this system, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, has been associated with acute hypotension, azotaemia, oliguria or, rarely, acute renal failure. The possibility of similar effects cannot be excluded with Edarbi.

Caution should be exercised in hypertensive patients with severe renal impairment, congestive heart failure or renal artery stenosis, as there is no experience of use of Edarbi in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Excessive blood pressure decreases in patients with ischaemic cardiomyopathy or ischaemic cerebrovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.

Dual blockade of the RAAS

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended (see sections 4.5 and 5.1). If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Kidney transplantation

There is currently no experience on the use of Edarbi in patients who have recently undergone kidney transplantation.

Hepatic impairment

Edarbi has not been studied in patients with severe hepatic impairment and therefore its use is not recommended in this patient group (see sections 4.2 and 5.2).

Hypotension in volume- and /or salt-depleted patients

In patients with marked volume- and/or salt-depletion (e.g. patients with vomiting, diarrhoea or taking high doses of diuretics) symptomatic hypotension could occur after initiation of treatment with Edarbi. Hypovolemia should be corrected prior to administration of Edarbi, or the treatment should start under close medical supervision, and consideration can be given to a starting dose of 20 mg.

Primary hyperaldosteronism

Patients with primary hyperaldosteronism generally will not respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the RAAS. Therefore, the use of Edarbi is not recommended in these patients.

Hyperkalaemia

Based on experience with the use of other medicinal products that affect the RAAS, concomitant use of Edarbi with potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium, or other medicinal products that may increase potassium levels (e.g. heparin) may lead to increases in serum potassium in hypertensive patients (see section 4.5). In the elderly, in patients with renal insufficiency, in diabetic patients and/or in patients with other co-morbidities, the risk of hyperkalaemia, which may be fatal, is increased. Monitoring of potassium should be undertaken as appropriate.

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral valve stenosis, or hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM).

Pregnancy

Angiotensin II receptor antagonists should not be initiated during pregnancy. Unless continued angiotensin II receptor antagonist therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II receptor antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).

Lithium

As with other angiotensin II receptor antagonists the combination of lithium and Edarbi is not recommended (see section 4.5).

Edarbi contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use not recommended

Lithium

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concurrent use of lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors. A similar effect may occur with angiotensin II receptor antagonists. Due to the lack of experience with concomitant use of azilsartan medoxomil and lithium, this combination is not recommended. If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended.

Caution required with concomitant use

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid (> 3 g/day), and non-selective NSAIDs

When angiotensin II receptor antagonists are administered simultaneously with NSAIDs (i.e. selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid (> 3 g/day) and non-selective NSAIDs), attenuation of the antihypertensive effect may occur. Furthermore, concomitant use of angiotensin II receptor antagonists and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function and an increase in serum potassium. Therefore, adequate hydration and monitoring of renal function at the beginning of the treatment are recommended.

Potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium and other substances that may increase potassium levels

Concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium, or other medicinal products (e.g. heparin) may increase potassium levels. Monitoring of serum potassium should be undertaken as appropriate (see section 4.4).

Additional information

Clinical trial data has shown that dual blockade of the RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent (see sections 4.3, 4.4 and 5.1).

No clinically significant interactions have been reported in studies of azilsartan medoxomil or azilsartan given with amlodipine, antacids, chlortalidone, digoxin, fluconazole, glyburide, ketoconazole, metformin, and warfarin.

Azilsartan medoxomil is rapidly hydrolysed to the active moiety azilsartan by esterases in the gastrointestinal tract and/or during drug absorption (see section 5.2). *In vitro* studies indicated that interactions based on esterase inhibition are unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The use of angiotensin II receptor antagonists is not recommended during the first trimester of pregnancy (see section 4.4).

The use of angiotensin II receptor antagonists is contraindicated during the second and third trimester of pregnancy (see sections 4.3 and 4.4).

There are no data from the use of azilsartan medoxomil in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however, a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there are no controlled epidemiological data on the risk with angiotensin II receptor antagonists, similar risks may exist for this class of medicinal products. Unless continued angiotensin II receptor antagonist therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II receptor antagonists should be stopped immediately and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Exposure to angiotensin II receptor antagonist therapy during the second and third trimesters is known to induce human fetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia) (see section 5.3).

Should exposure to angiotensin II receptor antagonists have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken Angiotensin II receptor antagonists should be closely observed for hypotension (see sections 4.3 and 4.4).

Breast-feeding

Because no information is available regarding the use of azilsartan medoxomil during breastfeeding, Edarbi is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breastfeeding are preferable, especially while breast-feeding a newborn or preterm infant.

Fertility

No data are available on the effect of azilsartan medoxomil on human fertility. Nonclinical studies demonstrated that azilsartan did not appear to affect male or female fertility in the rat (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Azilsartan medoxomil has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However it should be taken into account that occasionally dizziness or tiredness may occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Edarbi at doses of 20, 40 or 80 mg has been evaluated for safety in clinical studies in patients treated for up to 56 weeks. In these clinical studies, adverse reactions associated with treatment with Edarbi were mostly mild or moderate, with an overall incidence similar to placebo. The most common adverse reaction was dizziness. The incidence of adverse reactions with this treatment was not affected by gender, age, or race. Adverse reactions were reported at a similar frequency for the Edarbi 20 mg dose as with the 40 and 80 mg doses in one placebo controlled study.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions based on pooled data (40 and 80 mg doses) are listed below according to system organ class and preferred terms. These are ranked by frequency, using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), including isolated reports. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Nervous system disorders	Common	Dizziness
Vascular disorders	Uncommon	Hypotension
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea
	Uncommon	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash, pruritus
	Rare	Angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle spasms
General disorders and administration site conditions	Uncommon	Fatigue
		Peripheral oedema
Investigations	Common	Blood creatine phosphokinase increased
	Uncommon	Blood creatinine increased Blood uric acid increased / Hyperuricemia

Description of selected adverse reactions

When Edarbi was coadministered with chlortalidone, the frequencies of blood creatinine increased and hypotension were increased from uncommon to common.

When Edarbi was coadministered with amlodipine, the frequency of peripheral oedema was increased from uncommon to common, but was lower than amlodipine alone.

Investigations

Serum creatinine

The incidence of elevations in serum creatinine following treatment with Edarbi was similar to placebo in the randomised placebo-controlled monotherapy studies. Coadministration of Edarbi with diuretics, such as chlortalidone, resulted in a greater incidence of creatinine elevations, an observation consistent with that of other angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors. The elevations in serum creatinine during coadministration of Edarbi with diuretics were associated with larger blood pressure reductions compared with a single medicinal product. Many of these elevations were transient or nonprogressive while subjects continued to receive treatment. Following discontinuation of treatment, the majority of the elevations that had not resolved during treatment were reversible, with the creatinine levels of most subjects returning to baseline or near-baseline values.

Uric acid

Small mean increases of serum uric acid were observed with Edarbi (10.8 µmol/l) compared with placebo (4.3 µmol/l).

Hemoglobin and hematocrit

Small decreases in hemoglobin and hematocrit (mean decreases of approximately 3 g/l and 1 volume percent, respectively) were observed in placebo-controlled monotherapy studies. This effect is also seen with other inhibitors of the RAAS.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Symptoms

Based on pharmacological considerations, the main manifestation of an overdose is likely to be symptomatic hypotension and dizziness. During controlled clinical studies in healthy subjects, once daily doses up to 320 mg of azilsartan medoxomil were administered for 7 days and were well tolerated.

Management

If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted and vital signs monitored.

Azilsartan is not removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system, angiotensin II antagonists, plain, ATC Code: C09CA09.

Mechanism of action

Azilsartan medoxomil is an orally active prodrug that is rapidly converted to the active moiety, azilsartan, which selectively antagonises the effects of angiotensin II by blocking its binding to the AT₁ receptor in multiple tissues (see section 5.2). Angiotensin II is the principal pressor agent of the RAAS, with effects that include vasoconstriction, stimulation of synthesis and release of aldosterone, cardiac stimulation, and renal reabsorption of sodium.

Blockade of the AT₁ receptor inhibits the negative regulatory feedback of angiotensin II on renin secretion, but the resulting increases in plasma renin activity and angiotensin II circulating levels do not overcome the antihypertensive effect of azilsartan.

Essential hypertension

In seven double blind controlled studies, a total of 5,941 patients (3,672 given Edarbi, 801 given placebo, and 1,468 given active comparator) were evaluated. Overall, 51% of patients were male and 26% were 65 years or older (5% ≥ 75 years); 67% were white and 19% were black.

Edarbi was compared with placebo and active comparators in two 6 week randomised, double blind studies. Blood pressure reductions compared with placebo based on 24 hour mean blood pressure by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and clinic blood pressure measurements at trough are

shown in the table below for both studies. Additionally, Edarbi 80 mg resulted in significantly greater reductions in SBP than the highest approved doses of olmesartan medoxomil and valsartan.

	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primary end point:						
24 Hour Mean SBP: LS Mean Change from Baseline (BL) to Week 6 (mm Hg)						
Study 1						
Change from BL	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
Study 2						
Change from BL	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Key Secondary End Point:						
Clinic SBP: LS Mean Change from Baseline (BL) to Week 6 (mm Hg) (LOCF)						
Study 1						
Change from BL	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
Study 2						
Change from BL	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares, LOCF = last observation carried forward

* Significant difference vs. Placebo at 0.05 level within the framework of the step-wise analysis

† Significant difference vs. Comparator(s) at 0.05 level within the framework of the step-wise analysis

Maximum dose achieved in study 2. Doses were force-titrated at Week 2 from 20 to 40 mg and 40 to 80 mg for Edarbi, and 20 to 40 mg and 160 to 320 mg, respectively, for olmesartan medoxomil and valsartan

In these two studies, clinically important and most common adverse events included dizziness, headache and dyslipidemia. For Edarbi, olmesartan medoxomil and valsartan, respectively dizziness was observed at an incidence of 3.0%, 3.3% and 1.8%; headache at 4.8%, 5.5% and 7.6% and dyslipidemia at 3.5%, 2.4% and 1.1%.

In active-comparator studies with either valsartan or ramipril, the blood-pressure-lowering effect with Edarbi was sustained during long-term treatment. Edarbi had a lower incidence of cough (1.2%) compared with ramipril (8.2%).

The antihypertensive effect of azilsartan medoxomil occurred within the first 2 weeks of dosing with the full effect achieved by 4 weeks. The blood pressure lowering effect of azilsartan medoxomil was also maintained throughout the 24 hour dosing interval. The placebo-corrected trough-to-peak ratios for SBP and DBP were approximately 80% or higher.

Rebound hypertension was not observed following abrupt cessation of Edarbi therapy after 6 months of treatment.

No overall differences in safety and effectiveness were observed between elderly patients and younger patients, but greater sensitivity to blood pressure lowering effects in some elderly individuals cannot be ruled out (see section 4.2). As with other angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors the antihypertensive effect was lower in black patients (usually a low-renin population).

Coadministration of Edarbi 40 and 80 mg with a calcium channel blocker (amlodipine) or a thiazide-type diuretic (chlortalidone) resulted in additional blood pressure reductions compared with the other antihypertensive alone. Dose dependent adverse events including dizziness, hypotension and serum creatinine elevations were more frequent with diuretic coadministration compared with Edarbi alone, while hypokalemia was less frequent compared with diuretic alone.

Beneficial effects of Edarbi on mortality and cardiovascular morbidity and target organ damage are currently unknown.

Effect on cardiac repolarisation

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

Additional information

Two large randomised, controlled trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) have examined the use of the combination of an ACE-inhibitor with an angiotensin II receptor blocker.

ONTARGET was a study conducted in patients with a history of cardiovascular or cerebrovascular disease, or type 2 diabetes mellitus accompanied by evidence of end-organ damage.

VA NEPHRON-D was a study in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy.

These studies have shown no significant beneficial effect on renal and/or cardiovascular outcomes and mortality, while an increased risk of hyperkalaemia, acute kidney injury and/or hypotension as compared to monotherapy was observed. Given their similar pharmacodynamic properties, these results are also relevant for other ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers.

ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers should therefore not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was a study designed to test the benefit of adding aliskiren to a standard therapy of an ACE inhibitor or an angiotensin II receptor blocker in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, cardiovascular disease, or both. The study was terminated early because of an increased risk of adverse outcomes. Cardiovascular death and stroke were both numerically more frequent in the aliskiren group than in the placebo group and adverse events and serious adverse events of interest (hyperkalaemia, hypotension and renal dysfunction) were more frequently reported in the aliskiren group than in the placebo group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Edarbi in one or more subsets of the paediatric population in hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following oral administration, azilsartan medoxomil is rapidly hydrolyzed to the active moiety azilsartan in the gastrointestinal tract and/or during absorption. Based on *in vitro* studies, carboxymethylenebutenolidase is involved in the hydrolysis in the intestine and liver. In addition, plasma esterases are involved in the hydrolysis of azilsartan medoxomil to azilsartan.

Absorption

The estimated absolute oral bioavailability of azilsartan medoxomil based on plasma levels of azilsartan 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 (see section 4.2).

Distribution

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

Biotransformation

Azilsartan is metabolised 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% that of azilsartan, respectively. M-I and M-II do not contribute to the pharmacologic activity of azilsartan medoxomil. The major enzyme responsible for azilsartan metabolism is CYP2C9.

Elimination

Following an oral dose of ¹⁴C-labelled azilsartan medoxomil, approximately 55% of radioactivity was recovered in faeces 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.

Linearity/non-linearity

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.

Characteristics in specific groups of patients

Paediatric population

The pharmacokinetics of azilsartan have not been studied in children under 18 years of age.

Older people

Pharmacokinetics of azilsartan do not differ significantly between young (age range 18-45 years) and elderly (age range 65-85 years) patients.

Renal impairment

In patients with mild, moderate, and severe renal impairment azilsartan total exposure (AUC) was +30%, +25% and +95% increased. No increase (+5%) was observed in end-stage renal disease patients who were dialysed. However, there is no clinical experience in patients with severe renal impairment or end stage renal disease (see section 4.2). Hemodialysis does not remove azilsartan from the systemic circulation.

Hepatic impairment

Administration of Edarbi for up to 5 days in subjects with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment resulted in slight increase in azilsartan exposure (AUC increased by 1.3 to 1.6 fold, see section 4.2). Edarbi has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Gender

Pharmacokinetics of azilsartan do not differ significantly between males and females. No dose adjustment is necessary based on gender.

Race

Pharmacokinetics of azilsartan do not differ significantly between black and white populations. No dose adjustment is necessary based on race.

5.3 Preclinical safety data

In preclinical safety studies, azilsartan medoxomil and M-II, the major human metabolite, were examined for repeated-dose toxicity, reproduction toxicity, mutagenicity and carcinogenicity.

In the repeated-dose toxicity studies, doses producing exposure comparable to that in the clinical therapeutic range caused reduced red cell parameters, changes in the kidney and renal haemodynamics, as well as increased serum potassium in normotensive animals. These effects, which were prevented by oral saline supplementation, do not have clinical significance in treatment of hypertension.

In rats and dogs, increased plasma renin activity and hypertrophy/hyperplasia of the renal juxtaglomerular cells were observed. These changes, also a class effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and other angiotensin II receptor antagonists, do not appear to have clinical significance.

Azilsartan and M-II crossed the placenta and were found in the fetuses of pregnant rats and were excreted into the milk of lactating rats. In the reproduction toxicity studies, there were no effects on male or female fertility. There is no evidence of a teratogenic effect, but animal studies indicated some hazardous potential to the postnatal development of the offspring such as lower body weight, a slight delay in physical development (delayed incisor eruption, pinna detachment, eye opening), and higher mortality.

Azilsartan and M-II showed no evidence of mutagenicity and relevant clastogenic activity in *in vitro* studies and no evidence of carcinogenicity in rats and mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol (E 421)
Fumaric acid (E 297)
Sodium hydroxide
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Crocarmellose sodium
Microcrystalline cellulose (E 460)
Magnesium stearate (E 572)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.
This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminum blisters

Pack sizes:

14, 28, 56 or 98 tablets; or

Aluminum blisters integrated with desiccant.

Pack sizes:

14, 28, 30, 56, 90 or 98 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/734/001 14 tablets
EU/1/11/734/002 28 tablets
EU/1/11/734/012 30 tablets
EU/1/11/734/003 56 tablets
EU/1/11/734/013 90 tablets
EU/1/11/734/004 98 tablets
EU/1/11/734/005 14 tablets
EU/1/11/734/006 28 tablets
EU/1/11/734/014 30 tablets
EU/1/11/734/007 56 tablets
EU/1/11/734/015 90 tablets
EU/1/11/734/008 98 tablets
EU/1/11/734/016 14 tablets
EU/1/11/734/009 28 tablets
EU/1/11/734/017 30 tablets
EU/1/11/734/010 56 tablets
EU/1/11/734/018 90 tablets
EU/1/11/734/011 98 tablets
EU/1/11/734/019 14 tablets
EU/1/11/734/020 28 tablets
EU/1/11/734/021 56 tablets
EU/1/11/734/022 98 tablets
EU/1/11/734/023 14 tablets
EU/1/11/734/024 28 tablets
EU/1/11/734/025 56 tablets

EU/1/11/734/026 98 tablets
EU/1/11/734/027 14 tablets
EU/1/11/734/028 28 tablets
EU/1/11/734/029 56 tablets
EU/1/11/734/030 98 tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 7 December 2011
Date of latest renewal: 14 November 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Edarbi 20 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg azilsartan medoxomil (as potassium)

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

14 tablets
28 tablets
30 tablets
56 tablets
90 tablets
98 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/734/001 14 tablets
EU/1/11/734/002 28 tablets
EU/1/11/734/012 30 tablets
EU/1/11/734/003 56 tablets
EU/1/11/734/013 90 tablets
EU/1/11/734/004 98 tablets
EU/1/11/734/019 14 tablets
EU/1/11/734/020 28 tablets
EU/1/11/734/021 56 tablets
EU/1/11/734/022 98 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Edarbi 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Edarbi 20 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**Carton****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Edarbi 40 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 40 mg azilsartan medoxomil (as potassium)

3. LIST OF EXCIPIENTS

14 tablets
28 tablets
30 tablets
56 tablets
90 tablets
98 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/734/005 14 tablets
EU/1/11/734/006 28 tablets
EU/1/11/734/014 30 tablets
EU/1/11/734/007 56 tablets
EU/1/11/734/015 90 tablets
EU/1/11/734/008 98 tablets
EU/1/11/734/023 14 tablets
EU/1/11/734/024 28 tablets
EU/1/11/734/025 56 tablets
EU/1/11/734/026 98 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Edarbi 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Edarbi 40 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**Carton****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Edarbi 80 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 80 mg azilsartan medoxomil (as potassium)

3. LIST OF EXCIPIENTS

14 tablets
28 tablets
30 tablets
56 tablets
90 tablets
98 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/734/016 14 tablets
EU/1/11/734/009 28 tablets
EU/1/11/734/017 30 tablets
EU/1/11/734/010 56 tablets
EU/1/11/734/018 90 tablets
EU/1/11/734/011 98 tablets
EU/1/11/734/027 14 tablets
EU/1/11/734/028 28 tablets
EU/1/11/734/029 56 tablets
EU/1/11/734/030 98 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Edarbi 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Edarbi 80 mg tablets
azilsartan medoxomil

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Edarbi 20 mg tablets
Edarbi 40 mg tablets
Edarbi 80 mg tablets
azilsartan medoxomil

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Edarbi is and what it is used for
2. What you need to know before you take Edarbi
3. How to take Edarbi
4. Possible side effects
5. How to store Edarbi
6. Contents of the pack and other information

1. What Edarbi is and what it is used for

Edarbi contains an active substance called azilsartan medoxomil and belongs to a class of medicines called angiotensin II receptor antagonists (AIIRAs). Angiotensin II is a substance which occurs naturally in the body and which causes the blood vessels to tighten, therefore increasing your blood pressure. Edarbi blocks this effect so that the blood vessels relax, which helps lower your blood pressure.

This medicine is used for treating high blood pressure (essential hypertension) in adult patients (over 18 years of age).

A reduction in your blood pressure will be measureable within 2 weeks of initiation of treatment and the full effect of your dose will be observed by 4 weeks.

2. What you need to know before you take Edarbi

Do NOT take Edarbi if you

- are **allergic** to azilsartan medoxomil or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- are **more than 3 months pregnant**. (It is also better to avoid this medicine in early pregnancy - see pregnancy section).
- have diabetes or impaired kidney function and you are treated with a blood pressure lowering medicine containing **aliskiren**.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Edarbi, especially if you

- have kidney problems.
- are on dialysis or had a recent kidney transplant.
- have severe liver disease.

- have heart problems (including heart failure, recent heart attack).
- have ever had a stroke.
- have low blood pressure or feel dizzy or lightheaded.
- are vomiting, have recently had severe vomiting, or have diarrhoea.
- have raised levels of potassium in your blood (as shown in blood tests).
- have a disease of the adrenal gland called primary hyperaldosteronism.
- have been told that you have a narrowing of the valves in your heart (called “aortic or mitral valve stenosis”) or that the thickness of your heart muscle is abnormally increased (called “obstructive hypertrophic cardiomyopathy”).
- are taking any of the following medicines used to treat high blood pressure:
 - o an ACE-inhibitor (for example enalapril, lisinopril, ramipril), in particular if you have diabetes-related kidney problems.
 - o aliskiren.

Your doctor may check your kidney function, blood pressure, and the amount of electrolytes (e.g. potassium) in your blood at regular intervals.

See also information under the heading “Do not take Edarbi”.

You must tell your doctor if you think you are (or might become) pregnant. Edarbi is not recommended in early pregnancy, and must NOT be taken if you are more than 3 months pregnant, as it may cause serious harm to your baby if used at that stage (see section “Pregnancy section and breast-feeding”). Edarbi may be less effective in lowering the blood pressure in black patients.

Children and adolescents

There is limited data on the use of Edarbi in children or adolescents under 18 years of age. Therefore, this medicine should not be given to children or adolescents.

Other medicines and Edarbi

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Edarbi can affect the way some other medicines work and some medicines can have an effect on Edarbi.

In particular, tell your doctor if you are taking any of the following medicines:

- Lithium (a medicine for mental health problems)
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as ibuprofen, diclofenac or celecoxib (medicines to relieve pain and inflammation)
- Acetylsalicylic acid if taking more than 3 g per day (medicine to relieve pain and inflammation)
- Medicines that increase the amount of potassium in your blood; these include potassium supplements, potassium-sparing medicines (certain ‘water tablets’) or salt substitutes containing potassium
- Heparin (a medicine for thinning the blood)
- Diuretics (water tablets)
- Aliskiren or other medicines to lower your blood pressure (angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, such as enalapril, lisinopril, ramipril or valsartan, telmisartan, irbesartan).

Your doctor may need to change your dose and/or to take other precautions if you are taking an ACE-inhibitor or aliskiren (see also information under the headings “Do not take Edarbi” and “Warnings and precautions”).

Pregnancy and breast-feeding

Pregnancy

You must tell your doctor if you think you are (or might become) pregnant. Your doctor will normally

advise you to stop taking this medicine before you become pregnant or as soon as you know you are pregnant and will advise you to take another medicine instead of Edarbi.

Edarbi is not recommended in early pregnancy, and must NOT be taken when more than 3 months pregnant, as it may cause serious harm to your baby if used after the third month of pregnancy.

Breast-feeding

Tell your doctor if you are breast-feeding. Edarbi is not recommended for mothers who are breast-feeding, and your doctor may choose another treatment for you if you wish to breast-feed, especially if your baby is newborn, or was born prematurely.

Driving and using machines

Edarbi is unlikely to have an effect on driving or using machines. However some people may feel tired or dizzy when taking this medicine and if this happens to you, do not drive or use any tools or machines.

Edarbi contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Edarbi

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. It is important to keep taking Edarbi every day at the same time.

Edarbi is for oral use. Take the tablet with plenty of water.

You can take this medicine with or without food.

- The usual starting dose is 40 mg once a day. Your doctor may increase this dose to a maximum of 80 mg once a day depending on blood pressure response.
- For patients such as the very elderly (75 years and above) your doctor may recommend a lower starting dose of 20 mg once a day.
- If you suffer from mild or moderate liver disease your doctor may recommend a lower starting dose of 20 mg once a day.
- For patients who recently have lost body fluids e.g. through vomiting or diarrhoea, or by taking water tablets, your doctor may recommend a lower starting dose of 20 mg once a day.
- If you suffer from other coexisting illnesses such as severe kidney disease or heart failure your doctor will decide on the most appropriate starting dose.

If you take more Edarbi than you should

If you take too many tablets, or if someone else takes your medicine, contact your doctor immediately. You may feel faint or dizzy if you have taken more than you should.

If you forget to take Edarbi

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Just take the next dose at the usual time.

If you stop taking Edarbi

If you stop taking Edarbi, your blood pressure may increase again. Therefore do not stop taking Edarbi without first talking to your doctor about alternative treatment options.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking Edarbi and seek medical help immediately if you have any of the following allergic reactions, which occur rarely (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Difficulties in breathing, or swallowing, or swelling of the face, lips, tongue and/or throat (angioedema)
- Itching of the skin with raised lumps.

Other possible side effects include:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Dizziness
- Diarrhoea
- Increased blood creatine phosphokinase (an indicator of muscle damage).

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Low blood pressure, which may make you feel faint or dizzy
- Feeling tired
- Swelling of the hands, ankles or feet (peripheral oedema)
- Skin rash and itching
- Nausea
- Muscle spasms
- Increased serum creatinine in the blood (an indicator of kidney function)
- Increased uric acid in the blood.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Changes in blood test results including decreased levels of a protein in the red blood cells (haemoglobin).

When Edarbi is taken with chlortalidone (a water tablet), higher levels of certain chemicals in the blood (such as creatinine), which are indicators of kidney function, have been seen commonly (in less than 1 in 10 users), and low blood pressure is also common.

Swelling of the hands, ankles or feet is more common (in less than 1 in 10 users) when Edarbi is taken with amlodipine (a calcium channel blocker for treating hypertension) than when Edarbi is taken alone (less than 1 in 100 users). The frequency of this effect is highest when amlodipine is taken alone.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Edarbi

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of the month.

Store Edarbi in the original package in order to protect it from light and moisture. This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Edarbi contains

- The **active substance** is azilsartan medoxomil (as potassium).
Edarbi 20 mg: Each tablet contains 20 mg azilsartan medoxomil (as potassium)
Edarbi 40 mg: Each tablet contains 40 mg azilsartan medoxomil (as potassium)
Edarbi 80 mg: Each tablet contains 80 mg azilsartan medoxomil (as potassium)
- The **other ingredients** are mannitol, fumaric acid, sodium hydroxide, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

What Edarbi looks like and contents of the pack

The tablets are white round debossed with "ASL" on one side and either "20", "40" or "80" on the other.

Edarbi is provided in blisters with either 14 tablets or 15 tablets in cartons containing 14, 28, 56 or 98 tablets and blisters integrated with desiccant with either 14 tablets or 15 tablets in cartons containing 14, 28, 30, 56, 90 or 98 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

Manufacturer:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o

Tel: +420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
BIANΕΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80 09 111 120

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge
Takeda AS
Tlf: + 47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal
Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: + 46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

別添 I

製品特性の要約

1.医薬品名

Edarbi 20 mg 錠

Edarbi 40 mg 錠

Edarbi 80 mg 錠

2.組成・性状

Edarbi 20 mg 錠

1錠にアジルサルタンメドキソミル（カリウムとして）20 mg を含有する。

Edarbi 40 mg 錠

1錠にアジルサルタンメドキソミル（カリウムとして）40 mg を含有する。

Edarbi 80 mg 錠

1錠にアジルサルタンメドキソミル（カリウムとして）80 mg を含有する。

添加物の一覧は、6.1項を参照。

3.剤形

錠剤

Edarbi 20 mg 錠

白色からほぼ白色の円形の錠剤、直径 6.0 mm、片面に「ASL」、反対面に「20」が刻印されている。

Edarbi 40 mg 錠

白色からほぼ白色の円形の錠剤、直径 7.6 mm、片面に「ASL」、反対面に「40」が刻印されている。

Edarbi 80 mg 錠

白色からほぼ白色の円形の錠剤、直径 9.6 mm、片面に「ASL」、反対面に「80」が刻印されている。

4.臨床上の詳細

4.1 効能・効果

Edarbi は、成人本態性高血圧症の治療を効能・効果とする。

4.2 用法・用量

用量

推奨開始用量は 40 mg 1日 1回である。血圧を十分にコントロールできない場合は、最大 80 mg 1日 1回まで增量できる。

降圧効果は 2週目にはほぼ最大となり、4週目に最大となる。

Edarbi の単独投与で血圧を十分にコントロールできない場合は、利尿薬（クロルタリドン、ヒドロクロロチアジドなど）やカルシウム拮抗薬などの他の降圧薬と Edarbi を併用することにより、さらなる降圧をはかる。（4.3項、4.4項、4.5項及び 5.1項参照）。

特定の患者

高齢者 (65 歳以上)

高齢患者 (75 歳以上) では、低血圧のリスクがある可能性があるため、20 mg を開始用量として投与することを考慮できるが、高齢患者では Edarbi の初回用量の調節は不要である (5.2 項参照)。

腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者、及び末期腎疾患を有する高血圧患者については、Edarbi の投与経験がないため、これらの患者には慎重に投与すること (4.4 項及び 5.2 項参照)。

アジルサルタンは、血液透析では全身循環から除去されない。

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

肝障害

重度の肝機能障害を有する患者を対象とした、Edarbi の試験は実施されていないため、この患者集団に対する使用は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者における Edarbi の使用経験は限られていることから、注意深いモニタリングが推奨され、開始用量として 20 mg を検討すること (5.2 項参照)。

血管内血液量減少

血管内血液量減少又は塩分欠乏の可能性がある患者 (嘔吐又は下痢が認められる、又は高用量の利尿薬を服用中の患者など) では、厳重な医学的監視下で Edarbi の投与を開始すること。開始用量として 20 mg を考慮することができる (4.4 項を参照)。

黒人集団

黒人以外の集団と比較して、血圧低下が小さいが、黒人集団における用量調節は不要である (5.1 項参照)。概して、他のアンジオテンシン II 受容体 (AT₁) 拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬についても、これがあてはまる。

そのため、黒人患者の血圧管理には、Edarbi の漸増と併用療法がより頻繁に必要となる可能性がある。

小児集団

0 歳から 18 歳未満の小児及び青年における Edarbi の安全性及び有効性は確立されていない。データなし。

投与方法

Edarbi は経口投与用であり、食事の有無に関係なく服用することができる (5.2 項参照)。

4.3 禁忌

- Edarbi の有効成分、又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。
- 妊娠中期及び後期 (4.4 項及び 4.6 項参照)。

- 糖尿病又は腎機能障害 (GFR <60 mL/分/1.73 m²) を有する患者では、Edarbi とアリスキレン含有製品の併用は禁忌である (4.5 項及び 5.1 項参照)。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

活性化レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS)

血管緊張及び腎機能が、主に RAAS の活性に依存している患者（うつ血性心不全、重度の腎機能障害又は腎動脈狭窄を有する患者など）は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬など、RAAS に影響を及ぼす医薬品の投与が、急性低血圧、高塩素血症、乏尿、又はまれに急性腎不全と関連している。Edarbi について、同様の作用の可能性は否定できない。

重度の腎機能障害、うつ血性心不全、又は腎動脈狭窄を有する高血圧患者では、Edarbi の使用経験がないため、これらの患者には慎重に投与すること (4.2 項及び 5.2 項参照)。

虚血性心筋症又は虚血性脳血管障害を有する患者において、過度の血圧低下により心筋梗塞や脳卒中が発現する場合がある。

RAAS の二重遮断

ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はアリスキレンとの併用による、低血圧、高カリウム血症及び腎機能低下（急性腎不全を含む）のリスク上昇を示すエビデンスがある。このため、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はアリスキレンとの併用による RAAS の二重遮断は推奨されない (4.5 項及び 5.1 項参照)。

二重遮断療法が絶対に必要と考えられる場合は、専門医の監督下でのみ実施し、腎機能、電解質、及び血圧を、頻繁に注意深くモニタリングすること。糖尿病性腎症を有する患者には、ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を併用投与しないこと。

腎移植

現在のところ、腎移植直後の患者における Edarbi の使用経験はない。

肝障害

重度の肝機能障害を有する患者を対象とした Edarbi の試験は実施されていないため、この患者集団における Edarbi の使用は推奨されない (4.2 項及び 5.2 項参照)。

体液量及び／又は塩分が減少した患者における低血圧

体液量又は塩分が著しく減少した患者（嘔吐、下痢を有する患者、又は高用量の利尿剤投与中の患者など）では、Edarbi の投与開始後に症候性低血圧が発現する場合がある。血液量減少症は Edarbi 投与前に補正する、又は厳重な医学的監視下で投与を開始し、開始用量として 20 mg を考慮することができる。

原発性アルドステロン症

原発性高アルドステロン症患者は、概して、RAAS の阻害により作用する降圧薬に反応しない。したがって、これらの患者に対する Edarbi の使用は推奨されない。

高カリウム血症

RAAS に影響を及ぼす他の医薬品の使用経験から、高血圧患者において、Edarbi と、カリウム保持性利尿薬、カリウムサプリメント、カリウムを含有する食塩代用品、あるいはカリウム濃度を上昇させる可能性がある他の医薬品（ヘパリンなど）の併用により、血清カリウム値が上昇することがある（4.5 項参照）。高齢者、腎不全を有する患者、糖尿病を有する患者、及び/又は他の併存疾患を有する患者では、致死的となりうる高カリウム血症のリスクが増加する。必要に応じてカリウムのモニタリングを行うこと。

大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症

大動脈弁又は僧帽弁狭窄症、あるいは肥大型閉塞性心筋症（HOCM）を有する患者には特別な注意が必要である。

妊娠

妊娠中にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与を開始しないこと。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の継続投与が不可欠であると判断されない限り、妊娠を計画している患者は、妊娠中の使用に関する安全性プロファイルが確立されている代替降圧薬に変更すること。妊娠と診断された場合は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与を直ちに中止し、適切な場合は、代替療法を開始すること（4.3 項及び 4.6 項参照）。

リチウム

他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬と同様、リチウムと Edarbi の併用は推奨されない（4.5 項参照）。

Edarbi に含まれるナトリウム

本薬剤は、1錠あたり 1 mmol 未満のナトリウム（23 mg）が含まれている。本質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

併用は推奨されない

リチウム

リチウムとアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用投与中に、可逆的な血清リチウム濃度の上昇及び毒性が報告されている。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬でも同様の作用が発現する場合がある。アジルサルタンメドキソミルとリチウムの併用経験がないため、この併用は推奨されない。併用が必要であることが判明した場合は、血清リチウム濃度の慎重なモニタリングが推奨される。

併用注意

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（選択的 COX-2 阻害薬、3 g/日を超えるアセチルサリチル酸及び非選択的 NSAID など）

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を、NSAID（すなわち、選択的 COX-2 阻害薬、アセチルサリチル酸（>3 g/日）及び非選択的 NSAID）と同時に投与すると、降圧作用が減弱する可能性がある。

また、アンジオテンシンII受容体拮抗薬とNSAIDの併用により、腎機能が悪化する、及び血清カリウム値上昇のリスクが増加する可能性がある。このため、十分な水分補給と投与開始時の腎機能のモニタリングが推奨される。

カリウム保持性利尿薬、カリウム補給剤、カリウムを含有する食塩代用品、カリウム値を上昇させるおそれのあるその他の物質

カリウム保持性利尿薬、カリウム補給剤、カリウムを含有する食塩代用品、又は他の医薬品（ヘパリンなど）を併用すると、カリウム濃度が上昇する場合がある。必要に応じてカリウムのモニタリングを行うこと（4.4項参照）。

追加情報

臨床試験データから、RAAS作用薬単剤の使用時と比較して、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、又はアリスキレンの併用によるRAASの二重遮断により、低血圧、高カリウム血症、及び腎機能低下（急性腎不全を含む）などの有害事象の発現率が高いことが示されている（4.3項、4.4項及び5.1項を参照）。

アジルサルタンメドキソミル又はアジルサルタンを、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、メトホルミン及びワルファリンと併用投与した試験において、臨床的に重要な相互作用は認められていない。

アジルサルタンメドキソミルは、消化管内のエステラーゼにより、及び／又は薬物吸収中に、活性本体であるアジルサルタンに、速やかに加水分解される（5.2項参照）。In vitro試験では、エステラーゼ阻害に基づく相互作用の可能性は低いことが示されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠初期のアンジオテンシンII受容体拮抗薬の使用は推奨されない（4.4項参照）。

妊娠中期及び後期のアンジオテンシンII受容体拮抗薬の使用は禁忌である（4.3項及び4.4項参照）。

妊娠女性を対象とした、アジルサルタンメドキソミルの使用に関するデータはない。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3項参照）。

妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害薬への曝露後の、催奇形性のリスクに関する疫学的エビデンスは確実ではないが、リスクのわずかな増加は除外できない。アンジオテンシンII受容体拮抗薬のリスクに関する対照疫学研究データはないが、このクラスの医薬品に同様のリスクが存在する可能性がある。アンジオテンシンII受容体拮抗薬の継続投与が不可欠であると判断されない限り、妊娠を計画している患者は、妊娠中の使用に関する安全性プロファイルが確立されている代替降圧薬に変更すること。妊娠と診断された場合は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与を直ちに中止し、適切な場合は代替療法を開始すること。

妊娠中期及び後期のアンジオテンシンII受容体拮抗薬療法への曝露が、ヒト胎児毒性（腎機能低下、羊水過少症、頭蓋骨骨化遅延）及び新生児毒性（腎不全、低血圧、高カリウム血症）を誘発することが知られている（5.3項参照）。

妊娠中期からアンジオテンシンII受容体拮抗薬に曝露した場合は、腎機能及び頭蓋骨の超音波検査が推奨される。

母親がアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を服用したことがある乳児は、低血圧について注意深く観察すること（4.3 項及び 4.4 項参照）。

授乳

アジルサルタンメドキソミルの授乳中の使用に関する情報は得られていないため、特に新生児又は早産児の授乳中は、Edarbi は推奨されず、授乳中の安全性プロファイルがより良好である代替治療が望ましい。

受胎能

アジルサルタンメドキソミルがヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られていない。非臨床試験では、アジルサルタンはラットの雄及び雌の受胎能に影響を及ぼさないことが示された（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

アジルサルタンメドキソミルが自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響はない、又は、あってもごくわずかである。しかし、時に浮動性めまい又は疲労が起こることを考慮する必要がある。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

最長 56 週間投与した患者を対象とした臨床試験において、Edarbi 20、40、又は 80 mg 用量の安全性が評価されている。これらの臨床試験において、Edarbi 投与に関連した副作用は大部分が軽度又は中等度であり、全発現率はプラセボと同程度であった。最も高頻度の副作用は浮動性めまいであった。この治療による副作用の発現率は、性別、年齢、又は人種の影響を受けなかった。1 つのプラセボ対照試験において、Edarbi 20 mg 投与で報告された副作用の頻度は、40 及び 80 mg 投与と同程度であった。

副作用一覧表

併合データ（用量 40 及び 80 mg）に基づく副作用を、器官別大分類及び基本語別に以下に示す。これらは、以下の分類を用いて頻度別に降順に示す：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）（単独の報告を含む）。各頻度分類内で、副作用を重篤度の高い順に示す。

器官別大分類	頻度	副作用
神経系障害	高頻度	めまい
血管障害	低頻度	低血圧
胃腸障害	高頻度 低頻度	下痢 悪心
皮膚及び皮下組織障害	低頻度 まれ	発疹、そう痒症 血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害	低頻度	筋痙攣
一般・全身障害及び投与部位の状態	低頻度	疲労 末梢性浮腫

臨床検査	高頻度 低頻度	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 血中クレアチニン増加 血中尿酸増加/高尿酸血症
------	------------	---

特定の副作用の説明

Edarbi をクロルタリドンと併用した場合、血中クレアチニン増加及び低血圧の頻度が低頻度から高頻度に增加了。

Edarbi をアムロジピンと併用したとき、末梢性浮腫の頻度が低頻度から高頻度に增加了が、アムロジピン単剤と比較して低かった。

臨床検査

血清クレアチニン

無作為化プラセボ対照単剤療法試験において、Edarbi 投与後の血清クレアチニン上昇の発現率は、プラセボと同程度であった。Edarbi とクロルタリドンなどの利尿薬の併用により、クレアチニン上昇の発現率が上昇したが、この所見は他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬と一致している。単剤投与時と比較して、Edarbi と利尿剤の併用投与時の血清クレアチニン値上昇は、血圧の大幅な低下と関連があった。これらの上昇の多くは、投与継続中に一過性又は非進行性であった。投与中止後、投与中に未回復であった上昇の大部分は可逆的であり、大部分の被験者では、クレアチニン値がベースライン値又はほぼベースライン値に戻った。

尿酸

プラセボ (4.3 $\mu\text{mol/L}$) と比較して、Edarbi (10.8 $\mu\text{mol/L}$) では血清尿酸値の平均値のわずかな上昇が認められた。

ヘモグロビン及びヘマトクリット

プラセボ対照単剤療法試験において、ヘモグロビン及びヘマトクリットのわずかな減少（それぞれ平均約 3 g/L、及び容積 1% の減少）が認められた。この作用は、他の RAAS 阻害薬でもみられる。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告が重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載する国内報告システムを介した副作用の疑いの報告が求められる。

4.9 過量投与

症状

薬理学的考察に基づき、過量投与の主な症状は、症候性低血圧、及び浮動性めまいである可能性が高い。健康被験者を対象とした対照臨床試験において、アジルサルタンメドキソミルを最大 320 mg 1 日 1 回 7 日間投与時の忍容性は良好であった。

管理

症候性低血圧が発現した場合、支持療法を開始し、バイタルサインをモニタリングすること。
アジルサルタンは、透析によって除去されない。

5.薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：レニン・アンジオテンシン系作用薬、アンジオテンシンII拮抗薬、単味、ATCコード：C09CA09。

作用機序

アジルサルタンメドキソミルは、経口投与可能なプロドラッグであり、迅速に活性本体であるアジルサルタンに変換される。アジルサルタンは、複数の組織において AT₁受容体への結合を阻害することにより、アンジオテンシンIIの作用に選択的に拮抗する（5.2項参照）。アンジオテンシンIIはRAASの主要な昇圧物質であり、血管収縮、アルドステロンの合成及び放出の促進、心刺激、並びにナトリウムの腎再吸収などの作用を有する。

AT₁受容体の阻害は、レニン分泌に対するアンジオテンシンIIの負の調節フィードバックを阻害するが、結果として生じる血漿レニン活性及びアンジオテンシンIIの血中濃度の増加は、アジルサルタンの降圧作用を打ち消すものではない。

本態性高血圧症

7つの二重盲検対照試験において、合計5,941例の患者（Edarbi投与3,672例、プラセボ投与801例、実薬対照投与1,468例）が評価された。全体で患者の51%が男性であり、26%が65歳以上（5%が75歳以上）、白人が67%、黒人が19%であった。

2つの6週間無作為化二重盲検試験において、Edarbiをプラセボ及び実薬対照と比較した。両試験のトラフ時における自由行動下血圧モニタリング（ABPM）での24時間平均血圧及び診察室血圧測定によるに基づく、プラセボと比較した血圧低下を以下の表に示す。また、Edarbi 80 mg投与により、承認されている最高用量のオルメサルタンメドキソミル及びバルサルタンと比較して、SBPが有意に大きく低下した。

	プラセボ	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	バルサルタン 320 mg#
主要評価項目：						
24時間平均SBP：ベースライン（BL）から第6週までのLS平均変化（mmHg）						
試験1						
BLからの変化	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
試験2						
BLからの変化	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
重要な副次的評価項目：						
収縮期血圧：ベースライン（BL）から第6週までのLS平均変化（mmHg）（LOCF）						
試験1						
BLからの変化	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
試験2						
BLからの変化	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M=オルメサルタンメドキソミル、LS=最小二乗、LOCF=last observation carried forward

* 段階的解析の枠組み内で、0.05のレベルでプラセボとの有意差あり

† 段階的解析の枠組み内で、0.05のレベルで対照薬と比較して有意差あり

試験 2 で達成された最大用量。2 週目に、Edarbi を 20 mg から 40 mg、及び 40 mg から 80 mg、オルメサルタンメドキソミル及びバルサルタンをそれぞれ 20 mg から 40 mg、及び 160 mg から 320 mg に強制的に漸増した。

これらの 2 試験では、臨床的に重要な、最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい、頭痛、及び脂質異常症であった。Edarbi、オルメサルタンメドキソミル、及びバルサルタンの浮動性めまいの発現率は、それぞれ 3.0%、3.3% 及び 1.8%、頭痛はそれぞれ 4.8%、5.5% 及び 7.6%、脂質異常症はそれぞれ 3.5%、2.4% 及び 1.1% であった。

バルサルタン又は ramipril のいずれかを用いた実薬対照試験では、長期投与中も Edarbi の降圧効果が持続した。Edarbi の咳嗽の発現率 (1.2%) は、ramipril (8.2%) に比べて低かった。

アジルサルタンメドキソミルの降圧効果は投与後 2 週間以内に認められ、4 週間以内に最大効果が得られた。アジルサルタンメドキソミルの降圧作用は、24 時間の投与間隔を通じて維持された。プラセボで補正した SBP 及び DBP のトラフ/ピーク比は約 80% 以上であった。

6 カ月間の投与後、Edarbi の急激な投与終了によるリバウンド高血圧は認められなかった。

高齢患者と若年患者の間で、安全性及び有効性に全体的な差は認められなかつたが、一部の高齢者では降圧効果に対する感受性が高いことは否定できない (4.2 項参照)。他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬と同様に、黒人患者 (通常は低レニン集団) では降圧効果が低かった。

Edarbi 40 及び 80 mg とカルシウム拮抗薬 (アムロジピン) 又はチアジド系利尿薬 (クロルタリドン) の併用により、他の降圧薬単剤の場合と比較して、さらなる血圧低下が認められた。浮動性めまい、低血圧及び血清クレアチニン増加などの用量依存性の有害事象の発現率は、利尿薬併用時の方が Edarbi 単剤投与時よりも高かつたが、低カリウム血症の発現率は利尿薬単剤投与時よりも低かつた。

死亡率、心血管疾患罹患率、及び標的臓器障害に対する Edarbi の有益な効果は、現在のところ不明である。

心再分極に対する影響

アジルサルタンメドキソミルが健康被験者の QT/QTc 間隔を延長させる可能性を評価するため、QT/QTc 評価試験を実施した。アジルサルタンメドキソミルの 320 mg 投与において、QT/QTc 間隔延長のエビデンスは認められなかつた。

追加情報

2 件の大規模な無作為化比較試験 [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 試験及び VA NEPHRON-D 試験 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) 試験] では、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と ACE 阻害薬の併用が検討された。

ONTARGET 試験は、心血管疾患又は脳血管疾患の既往歴を有する患者、又は末梢器官障害のエビデンスを伴う 2 型糖尿病を有する患者を対象にした試験であった。VA NEPHRON-D は、2 型糖尿病及び糖尿病性腎症を有する患者を対象とした試験であった。

この 2 試験では、腎及び／又は心血管系のアウトカム及び死亡率に対する有意な有益な効果は認められなかつたが、単剤療法と比較して、高カリウム血症、急性腎障害、及び／又は低血圧のリ

スク增加が認められた。薬力学的特性が類似していることを考慮すると、これらの結果は他の ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬にも関連する。

したがって、糖尿病性腎症を有する患者には ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を併用投与しないこと。

ALTITUDE 試験（心血管疾患と腎疾患の評価項目を用いた、2型糖尿病におけるアリスキレンの試験）は、慢性腎疾患、心血管疾患、又はその両方を合併する 2型糖尿病患者を対象として、ACE 阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬による標準治療へのアリスキレン上乗せの有益性を検証するようデザインされた試験であった。本試験は有害なアウトカムのリスク増加のため中止された。心血管死及び脳卒中は、いずれもプラセボ群と比較してアリスキレン群で頻度が数値的に高く、有害事象、及び注目すべき重篤な有害事象（高カリウム血症、低血圧及び腎機能障害）の頻度は、アリスキレン群がプラセボ群よりも高かった。

小児集団

欧州医薬品庁は、高血圧の小児集団の一つ以上の部分集団を対象とした Edarbi の試験結果の提出義務を保留している（小児への投与に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

アジルサルタンメドキソミルは経口投与後、消化管内及び/又は吸収中に速やかに加水分解され、活性本体であるアジルサルタンを生成する。In vitro 試験の結果から、カルボキシメチレンブテノリダーゼが腸及び肝臓の加水分解に関与する。また、アジルサルタンメドキソミルのアジルサルタンへの加水分解に血漿エステラーゼが関与する。

吸収

血漿中アジルサルタン濃度に基づいて推定される、アジルサルタンメドキソミルの絶対的経口バイオアベイラビリティは、約 60%である。アジルサルタンメドキソミル経口投与後、1.5~3 時間以内に、アジルサルタン最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する。食事はアジルサルタンのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさない（4.2 項参照）。

分布

アジルサルタンの分布容積は約 16 L である。アジルサルタンは血漿蛋白（主に血清アルブミン）と高度に結合する (>99%)。推奨用量で到達する濃度範囲を十分に超える血漿中アジルサルタン濃度では、蛋白結合率が一定である。

生体内変化

アジルサルタンは代謝されて 2 つの主要代謝物になる。血漿中の主要代謝物は *O*-脱アルキル化により生成され（代謝物 M-II）、微量代謝物は脱炭酸により生成される（代謝物 M-I）。ヒトにおける主要代謝物及び微量代謝物の全身曝露量は、それぞれアジルサルタンの約 50%及び 1%未満であった。M-I 及び M-II はアジルサルタンメドキソミルの薬理作用に関与しない。アジルサルタンの代謝に関与する主要酵素は CYP2C9 である。

排泄

¹⁴C-標識アジルサルタンメドキソミルの経口投与後、放射能の約 55%が糞中に、約 42%が尿中に回収され、投与量の 15%がアジルサルタンとして尿中に排泄された。アジルサルタンの消失半減期は約 11 時間、腎クリアランスは約 2.3 mL/分である。アジルサルタンは 5 日以内に定常状態に達し、1 日 1 回反復投与による血漿中の蓄積は生じない。

線形性／非線形性

アジルサルタンメドキソミルの用量範囲 20 mg～320 mg を単回又は反復投与後のアジルサルタン曝露量の用量比例性が確認された。

特定の患者群における特徴

小児集団

18 歳未満の小児におけるアジルサルタンの薬物動態は検討されていない。

高齢者

若年患者（年齢 18～45 歳）と高齢患者（年齢 65～85 歳）のアジルサルタンの薬物動態に有意差はない。

腎機能障害

軽度、中等度、及び重度の腎機能障害を有する患者では、アジルサルタンの総曝露量 (AUC) が、それぞれ+30%、+25%、及び+95%増加した。透析を受けている末期腎疾患を有する患者では、増加 (+5%) は認められなかった。しかし、重度腎機能障害を有する患者及び末期腎疾患を有する患者における臨床経験はない（4.2 項参照）。アジルサルタンは、血液透析では全身循環から除去されない。

肝障害

軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する被験者への Edarbi の最長 5 日間投与により、アジルサルタン曝露量がわずかに増加した（AUC が 1.3 倍～1.6 倍増加、4.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした Edarbi の試験は実施されていない。

性

アジルサルタンの薬物動態は、男女間で有意差はない。性別に基づく用量調節は不要である。

人種

アジルサルタンの薬物動態は、黒人集団と白人集団の間で有意差はない。人種に基づく用量調節は不要である。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床安全性試験では、アジルサルタンメドキソミル及びヒトの主要代謝物である M-II の反復投与毒性、生殖毒性、変異原性及びがん原性を検討した。

反復投与毒性試験において、臨床治療域と同程度の曝露量が得られる用量では、正常血圧動物において、赤血球パラメータの低下、腎及び腎血行動態の変化、並びに血清カリウム値の上昇が認められた。これらの作用は生理食塩水の経口補給により抑制されたが、高血圧の治療において臨床的意義はない。

ラット及びイヌでは、血漿レニン活性の上昇及び腎傍糸球体細胞の肥大/過形成が認められた。これらの変化は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬のクラス効果でもあり、臨床的に重要ではないと考えられる。

アジルサルタン及びM-IIは胎盤を通過し、妊娠ラットの胎児に認められ、授乳ラットの乳汁中に排泄された。生殖発生毒性試験では、雌雄の受胎能への影響は認められなかった。催奇形性作用のエビデンスは認められていないが、動物試験では、低体重、身体的発達のわずかな遅延（切歯萌出の遅延、耳介の剥離、開眼）、高い死亡率など、出生児の出生後の発達に有害な可能性が示された。

アジルサルタン及びM-IIは、*in vitro* 試験において、変異原性及び染色体異常誘発活性のエビデンスは示さず、ラット及びマウスにおいてがん原性を示さなかった。

6.製剤学的特性

6.1 添加物一覧

マンニトール (E421)

フマル酸 (E297)

水酸化ナトリウム

ヒドロキシプロピルセルロース (E463)

クロスカルメロースナトリウム

結晶セルロース (E460)

ステアリン酸マグネシウム (E572)

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3年

6.4 保存に関する特別な注意

遮光及び湿気を避けるため、元の包装のまま保存すること。

本医薬品は特別な温度保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容物

アルミニウムPTP包装

包装サイズ：

14錠、28錠、56錠又は98錠、又は

乾燥剤を含有するアルミニウムPTP包装

包装サイズ：

14錠、28錠、30錠、56錠、90錠又は98錠

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特別な要件はない。

7.医薬品販売承認取得者

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Denmark

8.販売承認番号

EU/1/11/734/001 14錠

EU/1/11/734/002 28錠

EU/1/11/734/012 30錠

EU/1/11/734/003 56錠

EU/1/11/734/013 90錠

EU/1/11/734/004 98錠

EU/1/11/734/005 14錠

EU/1/11/734/006 28錠

EU/1/11/734/014 30錠

EU/1/11/734/007 56錠

EU/1/11/734/015 90錠

EU/1/11/734/008 98錠

EU/1/11/734/016 14錠

EU/1/11/734/009 28錠

EU/1/11/734/017 30錠

EU/1/11/734/010 56錠

EU/1/11/734/018 90錠

EU/1/11/734/011 98錠

EU/1/11/734/019 14錠

EU/1/11/734/020 28錠

EU/1/11/734/021 56錠

EU/1/11/734/022 98錠

EU/1/11/734/023 14錠

EU/1/11/734/024 28錠

EU/1/11/734/025 56錠

EU/1/11/734/026 98錠

EU/1/11/734/027 14錠

EU/1/11/734/028 28錠

EU/1/11/734/029 56錠

EU/1/11/734/030 98錠

9.初回承認日/承認更新日

初回承認日：2011年12月7日

最終更新日：2016年11月14日

10.本文書の改訂日

Edarbiに関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu>に掲載されている。

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (アジルバ顆粒、ニューロタン錠、オルメテック OD 錠、ブロプレス錠、イルベタン錠、ミカルディス錠、ディオバン錠) 2

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（アジルバ顆粒、ニューロタン錠、オルメテック OD 錠、プロプレス錠、イルベタン錠、ミカルディス錠、ディオバン錠）

販売名	アジルバ顆粒 1% アジルバ錠 10 mg,20 mg,40 mg	ニューロタン [®] 錠 25 mg,50 mg,100 mg	オルメテック [®] OD 錠 5 mg,10 mg,20 mg,40 mg	プロプレス [®] 錠 2,4,8,12	イルベタン [®] 錠 50 mg,100 mg,200 mg	ミカルディス [®] 錠 20 mg,40 mg,80 mg	ディオバン [®] 錠 20 mg,40 mg,80 mg, 160 mg
一般名	アジルサルタン	ロサルタンカリウム	オルメサルタン メドキ ソミル	カンデサルタン シレキ セチル	イルベサルタン	テルミサルタン	バルサルタン
会社名	武田薬品工業株式会社	オルガノン株式会社	第一三共株式会社	武田テバ薬品株式会社	シオノギファーマ株式会 社	日本ベーリングガーイング ルハイム株式会社	ノバルティス ファーマ 株式会社
効能又は 効果	高血圧症	高血圧症 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	高血圧症	高血圧症 腎実質性高血圧症 慢性心不全（軽症～中等症）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	高血圧症	高血圧症	高血圧症
添付文書 改訂日	—	2021年6月	2020年1月	2019年5月	2019年7月	2020年7月	2020年4月

	25mg	50mg	100mg
承認番号	22100AMX00387000	22100AMX00388000	22100AMX00232000
販売開始	1998年8月	2009年3月	

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

A-IIアンタゴニスト

日本薬局方 ロサルタンカリウム錠

ニューロタン[®]錠25mg
ニューロタン[®]錠50mg
ニューロタン[®]錠100mg

処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋に
より使用すること

NU-LOTAN[®] Tablets 25mg, 50mg, 100mg

ORGANON

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 アリスクリンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニューロタン [®] 錠 25mg	ニューロタン [®] 錠 50mg	ニューロタン [®] 錠 100mg
有効成分	日本薬局方 ロサルタンカリウム		
分量	25mg	50mg	100mg
添加剤	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、カルナバロウ		

3.2 製剤の性状

販売名	ニューロタン [®] 錠 25mg	ニューロタン [®] 錠 50mg	ニューロタン [®] 錠 100mg
剤形・色調	円形・フィルムコーティング錠・白色		
外形	表面		
裏面	直径: 5.7mm	直径: 7.6mm	
			長径: 11.0mm 短径: 7.5mm
識別コード	951	952	960

4. 効能又は効果

- 高血圧症
- 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

5. 効能又は効果に関する注意

〈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〉
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。

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉

通常、成人にはロサルタンカリウムとして25~50mg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100mgまで增量できる。

〈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50mgを1日1回経口投与する。なお、血圧値をみながら1日100mgまで增量できる。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25mgから投与を開始する。

7. 用法及び用量に関する注意

〈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〉

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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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、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。
- 8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある。

8.4 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。

〈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〉

- 8.5 貫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うこと。

8.6 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すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。[9.2.1 参照]

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、增量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン2.5mg/dL以上）のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。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。[9.1.2 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、增量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往のある患者（ただし、重篤な肝障害のある患者を除く）

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。[9.3.1 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期に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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。ラットの周産期及び授乳期に10～100mg/kg/日投与した試験において、100mg/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5mg/kg/日であった^{1)、2)}。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 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。

9.8.2 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。

9.8.3 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かった。[16.6.3 参照]

10. 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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキン ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。)[2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク增加が報告されている。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン等	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。	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。
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 トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾール・トリメトプリム		
利尿降圧剤： フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	一過性の血圧低下を起こすおそれがある。本剤の投与を低用量から開始し、增量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害、高カリウム血症のリスクが増加するとの報告がある。また、低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が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。	プロスタグランジンの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。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（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、浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹があらわれることがある。

11.1.3 急性肝炎又は劇症肝炎（いずれも頻度不明）

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.8 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。

11.1.9 汗血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）
11.1.10 低血糖（頻度不明）

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

11.1.11 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、耳鳴、眼氣 浮遊感	
循環器系	低血圧、起立性低血圧、調律障害（頻脈等）、動悸 胸痛	
消化器	口角炎、嘔吐・嘔氣、口内炎、下痢、口渴 胃不快感、胃潰瘍	
肝臓	肝機能障害（AST上昇、ALT上昇、LDH上昇等）	黄疸
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
皮膚	発疹、そう痒	蕁麻疹、多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑
血液	赤血球減少、ヘマトクリット低下、好酸球增多	貧血
その他	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上昇、血中尿酸値上昇	咳嗽、発熱、味覚障害、しづれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、関節痛、筋痙攣、女性化乳房、勃起不全

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にロサルタンカリウム25及び50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度はそれ投与約1時間及び約3時間でピークに達し、半減期は約2時間及び約4時間であり、カルボン酸体のAUC（血漿中濃度曲線下面積）はロサルタンの約7倍であった³⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人にロサルタンカリウム100mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、ロサルタン及びカルボン酸体の蓄積性は認められなかった⁴⁾。

16.2 吸収

健康成人にロサルタンカリウム100mgを食後及び空腹時に1回経口投与した場合、吸収速度は食後投与で低下したが、吸収量の減少は僅かであった³⁾。

16.4 代謝

健康成人にロサルタンカリウム25、50、100又は200mg^{注)}を1回経口投与した場合、速やかに吸収され、主に肝臓において主代謝物であるカルボン酸体（イミダゾール環の5-ヒドロキシメチル基の酸化物）に変換される³⁾。

16.5 排泄

健康成人にロサルタンカリウム25、50、100又は200mg^{注)}を1回経口投与した場合、投与後30時間までのロサルタン及びカルボン酸体の尿中排泄率は各投与量のそれぞれ3.2～4.1%及び6.1～7.9%であった³⁾。健康成人に¹⁴C標識ロサルタンカリウムを1回経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約35及び58%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害を伴う高血圧症患者に、ロサルタンカリウム50mgを食後1回経口投与した場合、血清クレアチニン値の高い群ほどロサルタン並びにカルボン酸体の最高血漿中濃度（C_{max}）及びAUCは大きな値を示した。血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の群では1.5mg/dL未満の群に比較してロサルタンのC_{max}及びAUCは2.4及び2.2倍に、カルボン酸体では1.6及び2.0倍の値を示した⁵⁾。

16.6.2 透析患者

高血圧症を伴う透析患者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンのC_{max}及びAUCはいずれも増加し、健康成人男子及び高血圧症患者と比較してロサルタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ約2及び3～4倍の値を示した⁶⁾。

透析患者にロサルタンを投与したとき、ロサルタン及びカルボン酸体は透析により血漿中から除去されないことが報告されている（外国人データ）。[9.2.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者及び健康非高齢者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンの吸収速度及び血漿中からの消失に差はみられなかったが、高齢者ではロサルタンのC_{max}及びAUCは非高齢者の約2倍を示した。一方、高齢者におけるカルボン酸体の平均C_{max}及びAUCは、非高齢者に比べてそれぞれ約25及び27%の軽度な増加であった。[9.8.3 参照]

注）本剤の承認された1回用量は25～100mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高血圧症〉

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、降圧効果判定採用576例の臨床効果の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数（有効率）
軽・中等症本態性高血圧症	509	355 (69.7%)
重症高血圧症	34	21 (61.8%)
腎障害を伴う高血圧症	26	17 (65.4%)
その他	7	6 (85.7%)
計	576	399 (69.3%)

なお、65歳以上の高齢者における降圧効果については、高齢者の有効率が69.6%（125例中87例）であり、非高齢者群（451例中312例、69.2%）と同様であった。

また、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、降圧効果に関するエナラブリルマレイン酸塩との同等性が検証され、本剤の有用性が認められている。咳の発現率は、エナラブリルマレイン酸塩の13.5%（19件）に対し、本剤では解析対象例に咳の発現は認められなかった⁷⁾。

17.1.2 国内長期投与試験

第II相後期試験で下降と判定され、1年以上の長期投与を行った61例中51例（83.6%）で降圧効果が維持された。

17.1.3 海外第III相試験

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤による咳の既往を有する患者を対象とした二重盲検比較試験で、リソノブリル投与群の咳の再発率（71.7%）は、ヒドロクロロチアジド投与群（34.1%）及びロサルタン投与群（29.2%）より有意に高く、ロサルタン投与群はヒドロクロロチアジド投与群と同程度であった⁸⁾。

〈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〉

17.1.4 國際共同第III相試験

国際共同試験として実施された二重盲検比較試験（RENAAL試験）において1,513例（日本人96例を含む）が評価された。本試験の主エンドポイントは、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全（透析あるいは腎移植の必要性）及び死亡の複合エンドポイントであった。本剤（327例）は、プラセボ（359例）に比べて、主複合エンドポイントに到達するリスクを16.1%軽減（p=0.022）させた。さらに、本剤治療群において、血清クレアチニン値倍増で25.3%（p=0.006）、末期腎不全で28.6%（p=0.002）、末期腎不全又は死亡で19.9%（p=0.009）、血清クレアチニン値倍増又は末期腎不全で21.0%（p=0.010）のリスク軽減が認められた。エンドポイント構成要素である全原因による死亡率については、両治療群間で有意な差はみられなかった。本試験の二次エンドポイントは、尿蛋白の変化量、腎症の悪化率、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合（心不全による入院、心筋梗塞、血行再建術、脳卒中、不安定狭心症による入院又は心血管系疾患による死亡）であった。本剤を平均3.4年以上投与された群において、尿蛋白量が平均で34.3%低下（p<0.001）した。また、本剤は、血清クレアチニン値の逆数の傾きにより評価される腎機能低下率を13.9%（p=0.003）低下させた（低下率の中央値18.5%、p=0.01）。一方、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合エンドポイントでは、本剤治療群（247例）とプラセボ群（268例）との間に有意な差はみられなかったが、これは本試験がこのような効果に対する検出力を持ち合わせていなかったためである。なお、本試験における本剤の忍容性は良好であり、副作用による中止例の割合はプラセボ群と同等であった⁹⁾。

副作用は751例（日本人44例を含む）中129例（17.2%）に認められた。主な副作用は、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%）に認められた。主な臨床検査値の異常変動は、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロサルタンカリウムは経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンII（A-II）に対して、その受容体において特異的に拮抗し、降圧効果を発揮する。

18.2 アンジオテンシン受容体拮抗作用

18.2.1 A-II受容体にはサブタイプが知られており、ロサルタン及びカルボン酸体は、AT₁受容体と選択的に結合し、A-IIの生理作用を阻

害するが、アゴニスト作用は示さない^{10) -12)}。ブラジキニン分解酵素であるACE（キニナーゼII）には直接の影響を及ぼさない¹³⁾。

18.2.2 実験動物（ラット、サル等）に対する外因性A-II昇圧反応を抑制する^{11)、12)}。

18.3 降圧作用

ロサルタンカリウム及びカルボン酸体は高血圧自然発症ラット^{14)、15)}、腎性高血圧ラット^{14)、16)}、高血圧自然発症イヌ¹⁷⁾、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット¹⁸⁾等の高血圧モデル動物において、血圧を下降させ、連続経口投与中安定した降圧効果を示す。また、血圧の下降に伴う心拍数の増加を認めず、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない¹⁴⁾。

18.4 腎保護作用

ロサルタンは腎の輸出細動脈を選択的に拡張させ、糸球体内圧を低下させることにより糸球体への過剰負荷を改善する¹⁹⁾。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット（インスリン依存性糖尿病モデル）²⁰⁾、自然発症インスリン非依存性糖尿病マウス²¹⁾、5/6腎切除ラット²²⁾等、糖尿病及び非糖尿病性の腎障害モデル動物において尿中蛋白排泄量の増加並びに腎組織障害を抑制する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロサルタンカリウム（Losartan Potassium）

化学名：Monopotassium 5-[{4'-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl}biphenyl-2-yl]-1H-tetrazol-1-ide

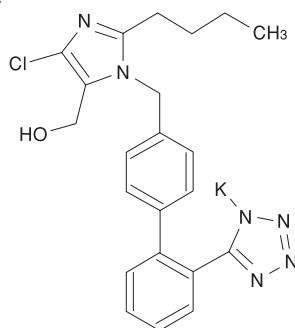
分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.00

性状：白色の結晶性の粉末である。

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

構造式：



20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

（ニューロタン®錠25mg）

100錠 [10錠（PTP）×10]
500錠 [10錠（PTP）×50]
700錠 [14錠（PTP）×50]
500錠 [瓶、乾燥剤入り]

（ニューロタン®錠50mg）

100錠 [10錠（PTP）×10]
500錠 [10錠（PTP）×50]
700錠 [14錠（PTP）×50]
1000錠 [10錠（PTP）×100]
500錠 [瓶、乾燥剤入り]

（ニューロタン®錠100mg）

100錠 [10錠（PTP）×10]

23. 主要文献

- 1) Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 383-97.
- 2) Spence SG, et al. Teratology. 1995; 51: 367-82.
- 3) 中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 671-84.
- 4) 中島光好、他. 臨床薬理. 1995; 26: 685-96.
- 5) 猿田享男、他. 臨床医薬. 1994; 10: 157-71.
- 6) 多川斉、他. 臨牀透析. 1995; 11: 247-64.
- 7) 吉永馨、他. 医学のあゆみ. 1995; 172: 785-823.
- 8) Lacourcière Y, et al. J Hypertens. 1994; 12: 1387-93.
- 9) Brenner BM, et al. N Engl J Med. 2001; 345: 861-9.
- 10) Chiu AT, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 711-8.
- 11) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 255: 211-7.
- 12) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 719-25.
- 13) Mizuno K, et al. Eur J Pharmacol. 1992; 215: 305-8.
- 14) 岡田恵、他. 基礎と臨床. 1994; 28: 4063-73.
- 15) Wong PC, et al. Hypertension. 1990; 15: 459-68.
- 16) Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252: 726-32.
- 17) Bovee KC, et al. Am J Hypertens. 1991; 4: 327S-33S.
- 18) Okada M, et al. Hypertens Res. 1993; 16: 49-55.
- 19) Anderson S, et al. Am J Physiol. 1993; 265: F477-86.
- 20) Remuzzi A, et al. J Am Soc Nephrol. 1993; 4: 40-9.
- 21) Sasaki M, et al. Life Sci. 2004; 75: 869-80.
- 22) Pollock DM, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1993; 267: 657-63.

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター
東京都港区南青山1-24-3
フリーダイヤル 0120-095-213

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

*2020年1月改訂(第1版)

26519831

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

31

日本標準商品分類番号
872149高親和性AT₁レセプターブロッカー
処方箋医薬品^{注)}
オルメサルタン メドキソミル口腔内崩壊錠

オルメテック[®] OD錠 5mg

オルメテック[®] OD錠 10mg

オルメテック[®] OD錠 20mg

オルメテック[®] OD錠 40mg

OLMETEC[®] OD TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
2.3 アリスキンフル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
オルメテック OD錠5mg	1錠中 オルメサルタン メドキソミル(日局) 5mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、黄色三二酸化鉄
オルメテック OD錠10mg	1錠中 オルメサルタン メドキソミル(日局) 10mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料
オルメテック OD錠20mg	1錠中 オルメサルタン メドキソミル(日局) 20mg	
オルメテック OD錠40mg	1錠中 オルメサルタン メドキソミル(日局) 40mg	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 ^{注)}	色	外形				
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)		
オルメテック OD錠5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄白色	 5	 5	 5		
			6.1	約3.0	約80		
オルメテック OD錠10mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	白色～ 微黄白色	 10	 10	 10		
			6.1	約3.0	約80		
オルメテック OD錠20mg			 20	 20	 20		
			7.6	約3.8	約160		
オルメテック OD錠40mg			 40	 40	 40		
			9.6	約4.7	約320		

注)おいはないか、又はわずかに特異なおいがある。

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはオルメサルタン メドキソミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mg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40mgまでとする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]
8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴のある患者
9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
9.1.2 高カリウム血症の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。
9.1.3 脳血管障害のある患者
過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。
9.1.4 厳重な減塩療法中の患者
低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値3.0mg/dL以上)のある患者
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。腎機能を悪化させるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア:5~9)でオルメサルタンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

妊娠中期及び末期にアンジオテンシンII受容体拮抗剤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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)の5mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。動物実験(ラット周産期及び授乳期経口投与)の200mg/kg/日で出生児に腎孟拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

開始用量を遵守し、慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンスマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 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。	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おそれがある。 危険因子:腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者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。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	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
アリスキレンスマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンスマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫(頻度不明)

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.2 腎不全(頻度不明)

11.1.3 高カリウム血症(頻度不明)

11.1.4 ショック(頻度不明)、失神(頻度不明)、意識消失(頻度不明)

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

11.1.5 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.6 血小板減少(頻度不明)

11.1.7 低血糖(頻度不明)

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

11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.1.9 アナフィラキシー(頻度不明)

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、アナフィラキシーショックを起こしたとの報告もある。

11.1.10 重度の下痢(頻度不明)

長期投与により、体重減少を伴う重度の下痢があらわれることがある。生椥により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

*11.1.11 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。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒
血液	赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	白血球数増加、血小板数減少	貧血
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		軟便	下痢、嘔気・嘔吐、口渴、口内炎、胃部不快感、便秘、腹痛
循環器			心房細動、動悸、ほてり、胸痛
肝臓	ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ALP上昇	
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	頻尿
その他	CK上昇、CRP上昇、トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇	全身倦怠感、咳嗽	浮腫、異常感(浮遊感、気分不良等)、胸部不快感、筋肉痛、脱力感、疲労、しびれ、味覚異常、脱毛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタッフメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタッフメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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、硬い銳角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

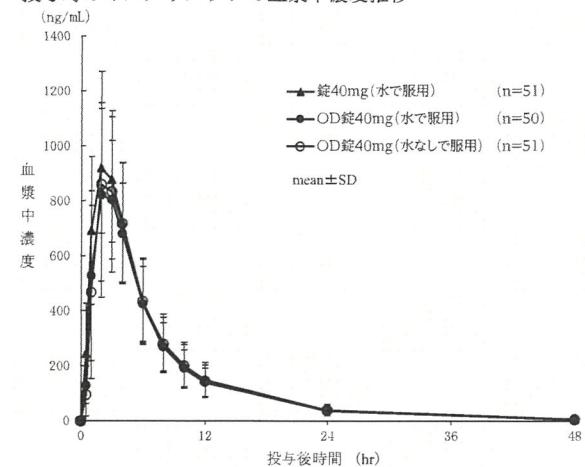
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康な成人男性51例にオルメサルタン メドキソミルOD錠40mg1錠(水なし又は水で服用)又はオルメサルタン メドキソミル錠40mg1錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して、活性代謝物のオルメサルタンの薬物動態パラメータを比較した。Cmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。オルメサルタン メドキソミルOD錠5mg、OD錠10mg及びOD錠20mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をオルメサルタン メドキソミルOD錠40mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

オルメサルタン メドキソミルOD錠40mg(水なし又は水で服用)及びオルメサルタン メドキソミル錠40mg(水で服用)単回経口投与時のオルメサルタンの血漿中濃度推移



オルメサルタン メドキソミルOD錠40mg(水なし又は水で服用)及びオルメサルタン メドキソミル錠40mg(水で服用)単回経口投与時のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

剤形	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng · hr/mL)
OD錠40mg (水なしで服用)	51	978±331	2.5±0.8	7.5±1.2	6,770±2,180
OD錠40mg (水で服用)	50	904±256	2.6±0.9	7.5±1.2	6,570±1,810
錠40mg (水で服用)	51	983±234	2.1±0.8	7.4±1.0	7,170±2,090

mean±SD

健康な成人男性24例にオルメサルタン メドキソミル5mg、10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、オルメサルタンの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与1.7～2.2時間後に最高に達した。Cmax及びAUCは投与量に従い増加した²⁾。

オルメサルタン メドキソミル単回経口投与時のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng · hr/mL)
5mg	6	152±31	1.8±0.4	8.7±1.2	892±191
10mg	6	277±46	1.7±0.5	10.2±1.8	1,576±244
20mg	6	481±117	2.2±0.4	11.0±3.8	2,903±915
40mg	6	1,006±152	1.7±0.5	10.6±4.7	5,807±1,142

mean±SD

16.1.2 反復投与

本性高血圧症患者にオルメサルタン メドキソミル10mg(20例)及び20mg(19例)を14日間、40mg(10例)を7日間反復経口投与したところ、最終日のオルメサルタンの薬物動態学的パラメータは、次のとおりであった。

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng · hr/mL)
10mg ^{注1)}	20	294.3±78.7	2.2±0.8	6.5±0.9	2,033.5±478.5
20mg ^{注1)}	19	516.9±150.6	2.5±1.1	6.3±0.8	3,394.7±917.3
40mg ^{注2)}	10	1,039.0±250.6	2.6±1.0	6.0±1.0	8,162.0±2,345.0

注1)14日間投与、注2)7日間投与、mean±SD

健康な成人男性27例にオルメサルタン メドキソミル10mg、20mg及び40mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中オルメサルタン濃度を検討したところ、速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった³⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康な成人男性12例にオルメサルタン メドキソミル20mgを空腹時、低脂肪食摂取30分後あるいは高脂肪食摂取30分後に単回経口投与したとき、それぞれのオルメサルタンのCmax及びAUCにはほとんど差はなく、食事の影響は認められなかった⁴⁾。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健常な成人男性24例にオルメサルタン メドキソミル20mgを空腹時単回経口投与又はオルメサルタン16.2mgを静脈内に単回投与し、絶対バイオアベイラビリティを求めた結果、25.6%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率(限外濾過法)

オルメサルタンの血清蛋白結合率は99%と高く、主にアルブミンのワルファリンサイトに結合する(*in vitro*)が、ワルファリンとの併用試験でワルファリンの薬物動態に影響がなく血液凝固系に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.4 代謝

オルメサルタン メドキソミルは、経口投与後、主に小腸上皮、肝臓又は血漿においてエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物のオルメサルタンに代謝される。血漿中にはオルメサルタンのみが認められ、その他の代謝物は存在しない。ヒト肝ミクロソームを用い、チトクロームP450分子種7種類(1A1&2、2A6、2C19、2C8&9、2D6、2E1、3A4)の活性について、オルメサルタンによる阻害率を検討したところ、臨床用量で想定される血漿中濃度ではいずれの分子種もほとんど阻害しなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、オルメサルタン メドキソミルによるチトクロームP450の誘導は認められなかった(*in vitro*)。

16.5 排泄

健常な成人男性6例に¹⁴C-オルメサルタン メドキソミル20mgを単回経口投与したところ、投与した総放射能の12.6%(240時間後まで)が尿中に、77.2%(312時間後まで)が糞中に排泄された(外国人データ)。

健常な成人男性24例にオルメサルタン メドキソミル5mg、10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、投与48時間までに尿中にオルメサルタンが11.6~14.6%排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健常な成人男性8例と、腎機能障害患者26例を重症度別に8~9例ずつ3群に分けた計34例に対し、オルメサルタン メドキソミル10mgを1日1回7日間反復経口投与したときの7日目の定常状態における血漿中オルメサルタンのAUCの幾何平均値は、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.6倍、1.8倍、2.8倍であった⁵⁾(外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者12例にオルメサルタン メドキソミル10mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して血漿中オルメサルタンのAUCの幾何平均値はそれぞれ1.1倍、1.7倍であった⁵⁾(外国人データ)。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

健常な高齢者(65歳以上)6例にオルメサルタン メドキソミル10mgを単回経口投与し、健常な非高齢者とオルメサルタンのAUCの幾何平均値を比較したところ、ほとんど差は認められなかった⁶⁾。

また、高齢高血圧症患者(75歳以上)17例にオルメサルタン メドキソミル10mgを1日1回14日間反復経口投与したところ、非高齢患者に比較しAUCの幾何平均値が1.4倍高値を示したが、蓄積性はほとんど認められなかった⁵⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

本態性高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキソミルの二重盲検比較試験を含む臨床試験での「判定不能」を含む降圧率(下降例数*/評価例数)は79.8%(364/456例)、「判定不能」を含まない降圧率は84.7%(364/430例)であった。なお、このうち軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験によって、本剤の有用性が確認された。降圧効果はオルメサルタン メドキソミル投与後1週間で発現し、2週間以内に有意な降圧を示した後、4~8週間で最大に達することが確認された。

*下降：収縮期血圧(-20mmHg以上)及び拡張期血圧(-10mmHg以上)を満たす場合、平均血圧(-13mmHg以上)を満たす場合、あるいは下降傾向※*であっても150/90mmHg未満(ただし、入院患者では140/85mmHg未満)に降圧した場合

※※下降傾向：収縮期血圧(-10mmHg以上)及び拡張期血圧(-5mmHg以上)を満たす場合、あるいは平均血圧(-7mmHg以上)を満たす場合

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキソミルの臨床試験での「判定不能」を含む降圧率は68.0%(17/25例)、「判定不能」を含まない降圧率は77.3%(17/22例)であった。

副作用発現頻度は、自他覚症状が10.0%(3/30例)、臨床検査値異常が20.7%(6/29例)であり、認められた自他覚症状の副作用は、頭重(感)、低血圧及び咳が各3.3%(1/30例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

重症高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキソミルの臨床試験での「判定不能」を含む降圧率は86.2%(25/29例)、「判定不能」を含まない降圧率は92.6%(25/27例)であった。

副作用発現頻度は、自他覚症状が6.9%(2/29例)、臨床検査値異常が21.4%(6/28例)であり、認められた自他覚症状の副作用は、眼氣及び軟便が各3.4%(1/29例)であった。

17.1.4 国内臨床試験(長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12ヵ月間オルメサルタン メドキソミルを単独投与した結果、安定した降圧効果が得られた。「判定不能」を含む降圧率は80.7%(134/166例)、「判定不能」を含まない降圧率は93.1%(134/144例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12ヵ月間オルメサルタン メドキソミルをカルシウム拮抗剤もしくはサイアザイド系利尿降圧剤を併用投与した結果、安定した降圧効果が得られた。カルシウム拮抗剤併用療法での「判定不能」を含む降圧率は85.0%(17/20例)、「判定不能」を含まない降圧率は100.0%(17/17例)であった。利尿剤併用療法での「判定不能」を含む降圧率は72.7%(16/22例)、「判定不能」を含まない降圧率は100.0%(16/16例)であった。

副作用発現頻度は、カルシウム拮抗剤併用療法群で自他覚症状が4.5%(1/22例)、臨床検査値異常が4.5%(1/22例)、利尿剤併用療法群で自他覚症状が37.0%(10/27例)、臨床検査値異常が25.9%(7/27例)であった。主な自他覚症状の副作用は、カルシウム拮抗剤併用療法群で立ちくらみ4.5%(1/22例)、利尿剤併用療法群でめまい4.8%(4/27例)であった。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験(血圧日内変動)

軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタン メドキソミルを12週間投与し、自由行動下血圧測定による24時間血圧日内変動を検討した結果、オルメサルタン メドキソミルは1日1回投与において、血圧推移のプロファイルに影響を及ぼすことなく、また夜間血圧を過度に低下させることなく24時間安定した降圧作用を示すことが確認された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オルメサルタン メドキソミルはプロドラッグであり、生体内で活性代謝物であるオルメサルタンに変換され、アンジオテンシンⅡ(AⅡ)タイプ1(AT₁)受容体に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、昇圧系であるAⅡの薬理作用を抑制する。

18.2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用

オルメサルタンのAT₁受容体拮抗作用をヒトAT₁受容体への¹²⁵I-AⅡ結合阻害で検討したところ、50%阻害濃度(IC₅₀値)は1.3nMであった(*in vitro*)。また、オルメサルタンはウサギ及びモルモットの摘出血管において、AⅡによる収縮反応を抑制し、その抑制作用は薬物除去後も持続的であった。ラット及びイヌにおいて、オルメサルタン メドキソミルは、経口投与によりAⅡによる昇圧反応を持続的に抑制した⁷⁾。

18.3 降圧作用

18.3.1 オルメサルタン メドキソミルは経口投与により、腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、正常血圧ラットの順に強い降圧作用を示したが、心拍数に影響を与えたかった⁷⁾。

18.3.2 オルメサルタン メドキソミルを高血圧自然発症ラットに24週間反復経口投与すると、耐性を生じることなく安定した降圧作用を示し、反射性の頻脈も認められなかった。また、14日間反復経口投与後、休薬してもリバウンドは認められなかった⁷⁾。

- 18.3.3 オルメサルタンを高血圧自然発症ラットに静脈内投与すると総末梢血管抵抗が減少し、腎血管抵抗の減少が認められた。血圧は下降したが、心拍数に変化はなく、心拍出量は増大した。従って、本剤の降圧作用は全身血管の拡張に基づく総末梢血管抵抗の減少によるものと考えられる⁷⁾。
- 18.3.4 オルメサルタン メドキソミルを高血圧自然発症ラットに20週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに尿中蛋白排泄及びアルブミン排泄量の減少が認められ、腎臓の病理所見の改善も認められた⁷⁾。
- 18.3.5 オルメサルタン メドキソミルを高血圧自然発症ラットに8週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに心重量の低下及び心筋線維径の減少が認められ、心肥大を抑制することが確認された⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オルメサルタン メドキソミル
(Olmesartan Medoxomil)

化学名：(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl
4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate

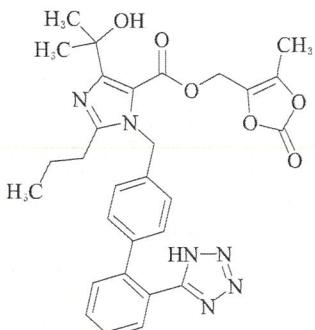
分子式：C₂₉H₃₀N₆O₆

分子量：558.59

性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



分配係数：log Pow=1.0(pH7)

Pow=(オクタノール相のオルメサルタン メドキソミル濃度/水相のオルメサルタン メドキソミル濃度)

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈オルメテックOD錠5mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10)

〈オルメテックOD錠10mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10) 140錠(14錠×10)

500錠(10錠×50) 700錠(14錠×50)

〈オルメテックOD錠20mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10) 140錠(14錠×10)

500錠(10錠×50) 700錠(14錠×50)

(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り) 500錠

〈オルメテックOD錠40mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10) 140錠(14錠×10)

500錠(10錠×50)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたオルメテック錠40mgと口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 2) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(10)：1131-1142
- 3) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(10)：1143-1156
- 4) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(11)：1283-1295
- 5) von Bergmann K, et al. : J Hypertens. 2001; 19(S1) : S33-S40
- 6) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(11)：1297-1306
- 7) 小池博之ほか：三共研究所年報 2003；55：1-91

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1



最新の添付文書を参照すること

**2019年5月改訂(第26版)
*2017年6月改訂

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
処方箋医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号 872149(錠2,4,8,12)
日本標準商品分類番号 872179(錠2,4,8)

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

ブループレス錠2
ブループレス錠4
ブループレス錠8
ブループレス錠12

BLOPRESS® Tablets 2, 4, 8 & 12

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月

効能追加(錠2,4,8のみ)	2005年10月
再審査結果	2011年12月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限
内に使用すること。
(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。)

【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)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3)アリスキレンフル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)【非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。】(「重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】

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。
ブループレス錠2：1錠中カンデサルタン シレキセチル2mgを含有する白色～帯黄白色の素錠である。
ブループレス錠4：1錠中カンデサルタン シレキセチル4mgを含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。
ブループレス錠8：1錠中カンデサルタン シレキセチル8mgを含有するごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。
ブループレス錠12：1錠中カンデサルタン シレキセチル12mgを含有するうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

識別コード	形 状	規 格		直径 (mm)	厚さ (mm)
		上面	下面		
ブループレス 錠2 295	◎ 295	◎ 295	2	7.1	2.6
ブループレス 錠4 296	◎ 296	◎ 296	4	7.1	2.6
ブループレス 錠8 297	◎ 297	◎ 297	8	7.1	2.6
ブループレス 錠12 298	◎ 298	◎ 298	12	7.1	2.6

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、乳糖水物(以上全製剤に含有)、黄色5号(錠8, 12にのみ含有)

【効能・効果、用法・用量】

ブループレス錠2・4・8・12の場合

効能・効果	用法・用量
成人	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4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで增量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで增量する。
高血圧症	通常、1歳以上6歳未満の小児には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして0.05～0.3mg/kgを経口投与する。 通常、6歳以上の小児には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして2～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで增量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて8mgまで增量する。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

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2mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで增量する。

ブループレス錠2・4・8の場合

効能・効果	用法・用量
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	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4mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで增量できる。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。

＜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・用量に関連する使用上の注意＞

＊＊ 高血圧症の場合

小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。

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の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/日への增量時には、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。

【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)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。] (「小児等への投与」の項参照)
- (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)

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)アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (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）。

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、增量する場合は血圧、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. 厳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. 心不全の患者

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、慎重に增量すること。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者

イ. 厳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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤	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。
スピロノラクトン、トリアムテレン等		
エプレレノン		
カリウム補給剤		危険因子：特に腎機能障害のある患者

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、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。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
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。
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
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。

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、製造販売後の使用成績調査(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P T C A施行、脳梗塞)、重篤な副作用が本剤群で2例(急性腎障害、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。製造販売後の調査(長期使用)では1,087例中126例(11.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

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障害は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、增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) **急性腎障害**: 急性腎障害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。
 - 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。

(2)その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^(注2)	発疹、湿疹、蕁麻疹、瘙痒、光線過敏症	
2) 循環器	めまい ^(注3) 、ふらつき ^(注3) 、立ちくらみ ^(注3) 、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、心窓部痛、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、白血球增多、好酸球增多、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

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

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。

	5%以上	0.1~5%未満
1) 過敏症 ^(注2)		発疹、瘙痒
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、心窓部痛、便秘、胃潰瘍、口渴、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、好酸球增多、白血球增多、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	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

注2)このような場合には投与を中止すること。

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)。〕

6.妊娠、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠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、10mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。¹⁾ なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみに本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。〕

7.小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない)。

(2)糸球体ろ過量(GFR)が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(3)小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態(発熱、脱水)の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。(「慎重投与」の項(3)及び「相互作用」の項参照)

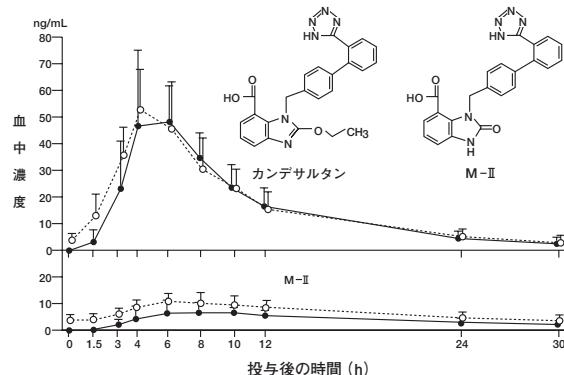
8.適用上の注意

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しし、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^{2~5)}

本態性高血圧症患者8例(38~68歳)に、1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない。1日目(初回投与後)及び9日目(7日間反復投与後)のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与4~6時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



測定物質	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0~30h} (ng·h/mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)
カンデサルタン	1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91 ^{b)}	2.2±1.4	9.5±5.1
	9日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-II	1日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48 ^{b)}	—	8.9±2.6 ^{a)}
	9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1 ^{a)}

a)コンパートメントモデルにより推定した。
b)n=7

高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害(血清クレアチニン:0.6~3.6mg/dL)を伴う高血圧症患者18例及び肝障害(I C G R₁₅:15.0~28.0%)を伴う高血圧症患者8例に1日1回4mgを同様に投与した場合においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

[血中カンデサルタン濃度測定値を用いたPopulation Pharmacokinetics(PPK)解析]

健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標(A S T (G O T)、A L T (G P T))、腎機能指標(血清クレアチニン、B U N)、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者(A S T (G O T)値>40又はA L T (G P T)値>35)におけるクリアランスが45%低下することが推定されている。

2. 尿中排泄率^{2~5)}

本態性高血圧症患者(38~68歳)8例、高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びM-IIの総排泄率は本態性高血圧症患者で11~12%、高齢本態性高血圧症患者では10~12%、肝障害を伴う高血圧症患者で約10~11%であり、ほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では1日目1.1%、9日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では1日目6.8%、9日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者とともに蓄積性は認められないと考えられる。

3. 血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響⁶⁾

メチルジゴキシン使用中の慢性心不全患者(54~74歳)5例に本剤1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中ジゴキシン濃度は本剤非投与時に比較して増加は認められない。また、カンデサルタンの血中濃度は本態性高血圧症患者に本剤を単独投与した場合とほとんど差は認められない。

4. 代謝

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP2 C 9により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、本態性高血圧症患者に本剤を投与したときのM-IIの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP2 C 9の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。

また、カンデサルタンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C19、2D6、2E1、3A4の代謝活性を阻害しない(in vitro)。

5. 蛋白結合率

[¹⁴C]カンデサルタンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、ともに99%以上である(in vitro)。

【臨床成績】^{7~20)}

1. 高血圧症

高血圧症、腎実質性高血圧症の各患者を対象に、1日1回2~12mgを一般臨床試験では8~24週間、二重盲検比較試験では12週間、長期投与試験では24~52週間、腎障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症における試験では2~8週間、経口投与した臨床試験において、降圧効果が評価された高血圧症のタイプ別有効率は次表のとおりである。

高血圧症のタイプ	有効率(「下降」*の率)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症 (軽・中等症)	72.6%(606/835)	78.1%(606/776)
重症高血圧症	77.5%(31/40)	83.8%(31/37)
腎障害を伴う高血圧症	63.4%(26/41)	72.2%(26/36)
腎実質性高血圧症	66.7%(22/33)	73.3%(22/30)
合 計	72.4%(663/916)	78.1%(663/849)

*収縮期血圧(-20mmHg以上)及び拡張期血圧(-10mmHg以上)を満たす場合、平均血圧(-13mmHg以上)を満たす場合、あるいは、下降傾向であっても150/90mmHg未満(ただし、腎障害を伴う高血圧症の入院患者では、140/85mmHg未満)に降圧した場合

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に、本剤1日1回4mgを2~4週間投与し、その後1日1回8mgを24週間投与した二重盲検比較試験(プラセボ対照)の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対してアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合の「心不全症状の明らかな悪化」*の発現は本剤投与群4.6%(3/65例)であり、プラセボ群30.3%(23/76例)に比べ有意に抑制され、本剤の有用性が認められている。なお、上記試験では、ジギタリス製剤(52%)、利尿剤(83%)等が併用されている。

*心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは、心不全治療剤(強心剤、利尿剤、不整脈剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤)の追加・增量処置を行い、約2週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

【薬効薬理】

1. 降圧作用機序^{21~23)}

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁)受容体においてアンジオテンシンⅡと拮抗し、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る。さらに、AT₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。

2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響^{2~4, 8, 9)}

高血圧症患者74例(本態性高血圧症56例、腎障害を伴う高血圧症患者18例)を対象に、本剤1日1回1~12mgの反復投与試験の結果、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇がみられている。

3. 心血行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響^{24~26)}

本態性高血圧症患者10例を対象に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例に本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

4. 慢性心不全患者の心血行動態等に及ぼす影響

慢性心不全の患者を対象に、本剤1日1回4mgを2~4週間投与し、その後1日1回8mgを24週間投与した二重盲検比較試験(プラセボ対照)の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合、本剤投与群で本剤投与前に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。また、本剤投与群でプラセボ投与群に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：カンデサルタン シレキセチル

(Candesartan Cilexetil) [JAN]

化学名：(1RS)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazol-7-carboxylate

分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量：610.66

性状：カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、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。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

【包装】

- 錠2：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
錠4：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠8：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠12：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 大島洋次郎他：薬理と治療, 24(Suppl. 6) : S-875, 1996.
- 2) 鈴木伸他：臨床医薬, 12 : 2413, 1996.
- 3) 青井涉：臨床医薬, 12 : 2429, 1996.
- 4) 藤島正敏他：臨床医薬, 12 : 3333, 1996.
- 5) 梶原英二他：臨床医薬, 12 : 3353, 1996.
- 6) 安保泰宏他：新薬と臨牀, 45 : 1662, 1996.
- 7) 藤原久義他：臨床医薬, 12 : 3281, 1996.
- 8) 荒川規矩男他：臨床医薬, 12 : 2195, 1996.
- 9) 荒川正昭他：臨床医薬, 12 : 2267, 1996.
- 10) 荒川規矩男他：臨床医薬, 12 : 2213, 1996.
- 11) 荒川規矩男他：臨床医薬, 14 : 2765, 1998.
- 12) 猿田享男他：臨床医薬, 12 : 2297, 1996.
- 13) 飯村攻他：臨床医薬, 12 : 2323, 1996.
- 14) 藤島正敏他：臨床医薬, 12 : 2343, 1996.
- 15) 阿部圭志他：臨床医薬, 12 : 2373, 1996.
- 16) 阿部圭志他：臨床医薬, 12 : 2393, 1996.
- 17) 荒川規矩男他：臨床医薬, 14 : 871, 1998.
- 18) 梶山悟朗他：臨床医薬, 12 : 3299, 1996.
- 19) 萩原俊男他：臨床医薬, 12 : 3211, 1996.
- 20) 杉田幸志郎他：臨床医薬, 12 : 3229, 1996.
- 21) 野田昌邦他：薬理と治療, 24 : 2215, 1996.
- 22) 柴生田由美子他：薬理と治療, 24 : 2207, 1996.
- 23) Wada, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 253 : 27, 1994.
- 24) 三ツ浪健一他：新薬と臨牀, 45 : 1655, 1996.
- 25) 伊勢拓之他：臨床医薬, 12 : 3265, 1996.
- 26) 田川皓一他：臨床医薬, 12 : 3319, 1996.

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

*販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

*製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D9 9E001K

2019年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872149

貯 法：室温保存
有効期間：3年

長時間作用型 ARB
日本薬局方 イルベサルタン錠
処方箋医薬品^{注)}

イルベタン錠 50mg
イルベタン錠 100mg
イルベタン錠 200mg

IRBETAN[®] Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

50mg	100mg
承認番号	22000AMX01600000
販売開始	2008年7月
	2008年7月
200mg	
承認番号	22500AMX00864000
販売開始	2013年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イルベタン錠 50mg	イルベタン錠 100mg	イルベタン錠 200mg
有効成分	1錠中 イルベサルタン 50mg	1錠中 イルベサルタン 100mg	1錠中 イルベサルタン 200mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク		

3.2 製剤の性状

販売名	イルベタン錠 50mg	イルベタン錠 100mg	イルベタン錠 200mg
性状・剤形	白色～帯黄白色の だ円形の割線入り フィルムコーティ ング錠である。	白色～帯黄白色の だ円形の割線入り フィルムコーティ ング錠である。	白色～帯黄白色の だ円形の割線入り フィルムコーティ ング錠である。
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	長径約 8.5mm 短径約 4.4mm 厚さ約 3.1mm	長径約 11.0mm 短径約 5.7mm 厚さ約 3.8mm	長径約 14.0mm 短径約 7.3mm 厚さ約 4.8mm
質量	約 0.10g	約 0.20g	約 0.41g
識別コード	⑩ 132 50	⑩ 133 100	⑩ 134 200

4. 効能・効果

高血圧症

6. 用法・用量

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがある。

で、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

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

9.5 妊婦

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

がある。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

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

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行つてもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がある。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 プロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.3 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、利尿降圧剤投与中の患者に本剤を投与する場合は低用量から開始し、增量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しており、降圧作用が増強するおそれがある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラブリル、イミダプリル等	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) ロキソプロフェン、インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。 腎機能が低下している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム 炭酸リチウム		リチウム中毒が報告されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

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

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP の上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.6 低血糖（頻度不明）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析では除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 18 例にイルベサルタン 50、100 及び 200mg をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主として活性を有する未変化体で存在した。その血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 16-1・表 16-1 に示す¹⁾。

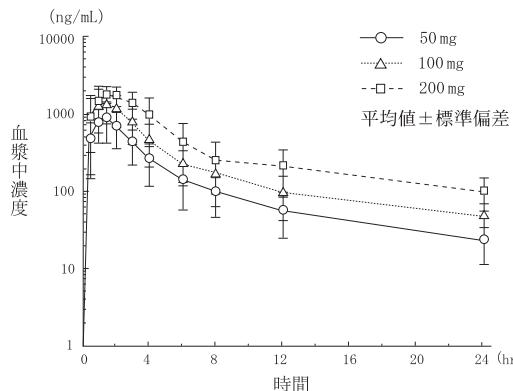


図16-1 単回経口投与時の血漿中濃度

表 16-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50	18	1084±375	1.4±0.7	3821±1208	10.1±5.9
100		1758±483	1.6±0.9	6848±1974	13.6±15.4
200		2098±455	2.0±1.3	11742±3549	15.2±18.6

(測定法 : LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

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

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 14 例にイルベサルタン 100mg を単回経口投与（空腹時又は食後）したとき、Cmax 及び AUC に食事の影響はみられなかつた⁵⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は約 97% であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

イルベサルタンは、主として CYP2C9 による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては阻害せず、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かつた^{6)~8)}（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人において未変化体尿中排泄率は約 0.3~1.3% であった。

健康成人に¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約 20% は尿中に排泄され、約 54% は糞中に排泄された⁹⁾（外国人によるデータ）。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽・中等度（9 例）、高度（10 例）の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、腎機能正

常者と比較して Cmax、AUC に有意な差はみられなかつた。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された¹⁰⁾（外国人によるデータ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300mg 注を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して Cmax、AUC に有意な差はみられなかつた。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された¹¹⁾（外国人によるデータ）。

16.6.3 高齢者

高齢者（65~80 歳、男性 10 例、女性 10 例）と若年者（18~35 歳、男性 10 例）にイルベサルタン 25mg 注を 1 日 1 回反復経口投与したとき、Cmax に有意な差はみられなかつたが、AUC は若年者に比べて 50~68% 上昇することが示された¹²⁾（外国人によるデータ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

ワルファリン（CYP2C9 の基質）と併用したとき、ワルファリンの薬物動態に変化はみられなかつた^{13),14)}（外国人によるデータ）。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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

表 17-1 臨床効果

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

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

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

本態性高血圧症（軽・中等症）患者 165 例にイルベサルタン 50~200mg を 1 日 1 回 1 年間経口投与したとき、収縮期血圧/拡張期血圧（投与開始前の平均値 164.2/98.5mmHg）は投与開始 4 週後より有意に下降し、安定した降圧作用が維持された。投与終了後の収縮期血圧/拡張期血圧の変化量の平均は -28.5/-14.3mmHg であった。

安全性評価対象例 166 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 18 例（10.8%）に認められた。主なものは心室性期外収縮、CK 上昇、AI-P 上昇が各 2 例（1.2%）であった¹⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシン II (A II) 誘発収縮を特異的に抑制し、*in vivo* 試験（ラット、イヌ、サル）においても A II 誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。*In vitro* 結合試験から、その抑制作用は A II 受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更に A II タイプ 1 受容体 (AT₁ 受容体) 選択的であることが示唆された。その他の受容体には親和性を示さず、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかつた^{16)~21)}。

18.2 降圧作用

高レニン正常血圧サル、2 腎性 1 クリップ型高血圧ラット、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) において経口投与に

イルベタン錠 (4)

より用量依存的かつ持続的な降圧作用を示した。イルベサルタンは心拍数に影響を及ぼさなかった^{22)~24)}。

18.3 高血圧性臓器障害抑制作用

高血圧進展過程の高血圧自然発症ラット (SHR) への反復経口投与により高血圧の進展を抑制した。その作用はイルベサルタン投与中止後も持続しリバウンド現象は認められなかった。更に、SHR に反復経口投与することにより高血圧の進展に伴う心肥大、並びに左心室及び大動脈の肥厚は抑制された。また、食塩負荷により高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈する SHRSP では、反復経口投与により、脳卒中発症、高血圧性臓器障害及び死亡の著明な抑制が認められた。脳卒中発症後の SHRSP では、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された^{24), 25)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イルベサルタン

(Irbesartan) (JAN) [日局]

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O

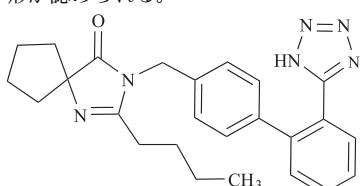
分子量：428.53

性状：白色の結晶性の粉末である。

酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：182.4~184.6°C

分配係数：約 10.1 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

22. 包装

〈イルベタン錠 50mg〉

500錠 [瓶、バラ]

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

〈イルベタン錠 100mg〉

500錠 [瓶、バラ]

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

〈イルベタン錠 200mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 社内資料：健康成人男性における単回投与試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.2.2) [200800822]
- 2) 社内資料：健康成人での反復投与試験 50mg (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800823]
- 3) 社内資料：健康成人での反復投与試験 100mg (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800824]
- 4) 社内資料：本態性高血圧症患者における薬物動態試験 [201101200]
- 5) 社内資料：バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響検討試験 [201101199]
- 6) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた酸化代謝における CYP2C9 の関与 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10) [200800829]

- 7) 社内資料：グルクロン酸抱合の種差 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.10) [200800830]
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害の検討 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.5.12) [200800831]
- 9) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.1) [200800832]
- 10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800826]
- 11) 社内資料：肝硬変患者における薬物動態試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800827]
- 12) 社内資料：高齢者における薬物動態試験 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800828]
- 13) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験 1 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800833]
- 14) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験 2 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [200800834]
- 15) 吉永馨ほか：血圧. 2011; 18: 1108-1116 [201101408]
- 16) 社内資料：ウサギ摘出大動脈における作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800840]
- 17) 社内資料：AII 誘発昇圧反応に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800841]
- 18) 社内資料：AII 受容体に対する拮抗様式の検討 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800842]
- 19) 社内資料：AII 受容体サブタイプに対する選択性 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800843]
- 20) 社内資料：各種受容体及びイオン輸送系に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3) [200800844]
- 21) 社内資料：各種酵素に対する作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.3) [200800845]
- 22) 社内資料：高レニン正常血圧サルにおける作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800835]
- 23) 社内資料：2腎性 1クリップ型高血圧ラットにおける作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800836]
- 24) 社内資料：脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットにおける作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800837]
- 25) 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける作用 (2008/4/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [200800838]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.3 提携

SANOFI

最新の添付文書を参照すること

2020年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872149

	錠20mg	錠40mg	錠80mg
承認番号	21600AMZ00541000	21600AMZ00542000	22200AMX00375000
販売開始	2005年1月		2010年10月

貯法：室温保存
有効期間：3年

胆汁排泄型持続性AT1受容体ブロッカー

日本薬局方

テルミサルタン錠

処方箋医薬品^{注)}

ミカルディス[®]錠20mg

ミカルディス[®]錠40mg

ミカルディス[®]錠80mg

Micardis[®]Tablets 20mg・40mg・80mg



Boehringer
Ingelheim

® = 登録商標

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 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
[9.3.1参照]
- 2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)
[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミカルディス錠 20mg	ミカルディス錠 40mg	ミカルディス錠 80mg
有効成分	1錠中 テルミサルタン 20mg	1錠中 テルミサルタン 40mg	1錠中 テルミサルタン 80mg
添加剤	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)ポリオキシエチレン(30)グリコール、エリスリトール	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)ポリオキシエチレン(30)グリコール、D-マンニトール、ヒプロメロース、マクロゴル6000、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	ミカルディス錠 20mg	ミカルディス錠 40mg	ミカルディス錠 80mg
剤形	白色～微黄色の錠剤	白色～微黄色の割線入り錠剤	白色の割線入りフィルムコート錠
外形			
直 径	約6mm	約8mm	約10mm
厚 さ	約2.5mm	約2.8mm	約4.4mm
重 さ	約0.085g	約0.170g	約0.345g
識別コード	▲ 50H	▲ 51H	▲ 52H

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次增量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。

7. 用法及び用量に関する注意

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。[9.3.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.3 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ので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 高カリウム血症の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
- 9.1.3 脳血管障害のある患者
過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。
- 9.1.4 厳重な減塩療法中の患者
低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。急速な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重篤な腎障害(血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合)のある患者
腎機能を悪化させるおそれがある。
- 9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。急速な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 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投与しないこと。[2.3、9.3.2参照]
- 9.3.2 肝機能障害患者
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。[7.、9.3.1、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期に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。[2.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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15mg/kg/日以上の投与群で出生児の4日生存率の低下、50mg/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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

10. 相互作用

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。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.4参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告がある ¹⁾ 。	機序不明
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	血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	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。	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。
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4参照]	急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)	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障害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	急性腎障害を含む腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある ²⁾ 。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫(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たした症例も報告されている。

11.1.2 高カリウム血症(頻度不明)

11.1.3 腎機能障害(頻度不明)

急性腎障害を呈した例が報告されている。

11.1.4 ショック(頻度不明)、失神、意識消失(0.1%)

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

11.1.5 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.6 低血糖(頻度不明)

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

11.1.7 アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状としてあらわれることがある。

11.1.8 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。

11.1.9 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		瘙痒、発疹	紅斑、じん麻疹
精神神経系	めまい、頭痛、眼気、頭のぼんやり感	不安感	不眠、抑うつ状態

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
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、口渴、口内炎	鼓腸、嘔吐
肝臓	AST、ALT、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
電解質	血清カリウム上昇		
その他	耳鳴、倦怠感、CRP陽性、CK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、しひれ、味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

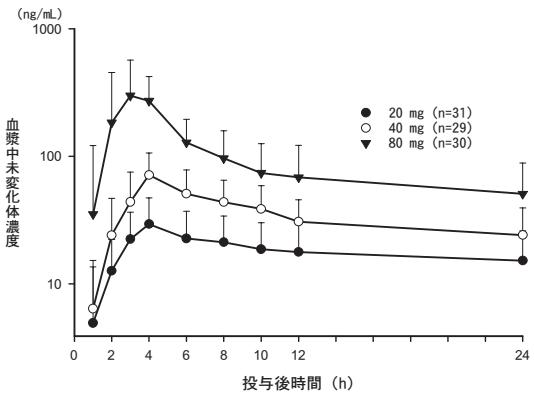
14.1.2 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。[16.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本態性高血圧症患者にテルミサルタン20mg、40mg、80mg(カプセル剤)を食後に単回経口投与(20mg群:31例(男性22、女性9)、40mg群:29例(男性22、女性7)、80mg群:30例(男性18、女性12))したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg (n=31)	33.84 ± 17.37	6.9 ± 6.2	424.65 ± 232.25	24.0 ± 11.0
40mg (n=29)	78.52 ± 32.72	4.6 ± 1.7	807.41 ± 334.76	20.3 ± 12.1
80mg (n=30)	365.81 ± 253.08	3.6 ± 1.2	2304.54 ± 1522.85	20.9 ± 10.6

(平均値 ± S.D.)

また、日本人及び外国人の健康成人及び患者において、40mg以上(カプセル剤もしくは溶液)の投与量で用量比以上の曝露の上昇がみられ、C_{max}での傾向は顕著であることが確認されている^{3)~6)}。その機序として、小腸壁での抱合能の飽和及び肝臓への分布の飽和の関与が考えられる。

16.1.2 反復投与

本態性高血圧症患者にテルミサルタン40mg、80mg(カプセル剤)を1日1回14日間食後に反復経口投与(40mg群:10例(男性6、女性4)、80mg群:10例(男性7、女性3))したとき、定常状態である14日目における血漿中未変化体濃度は、投与後2~4時間で最大値を示し、以後徐々に低下した。また、AUC_(0-24h)の比から算出した蓄積率は、40mg及び80mg投与でそれぞれ1.91 ± 0.53及び1.61 ± 0.62(平均値 ± S.D.)であった⁷⁾。

投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng · h/mL)
40mg (n=10)	1日目	85.78 ± 45.25	4.0 ± 1.6	1030.16 ± 598.93
	14日目	166.51 ± 88.49	3.4 ± 1.0	1930.61 ± 1155.91
80mg (n=10)	1日目	259.50 ± 137.14	2.9 ± 1.2	2288.28 ± 956.39
	14日目	436.62 ± 219.36	2.3 ± 0.9	3203.57 ± 1710.92

(平均値 ± S.D.)

14日目のC_{max}及びAUC_(0-24h)を男女別に分けた場合、各平均値の男性に対する女性の比は40mg投与時で1.18及び0.97、80mg投与時で1.77及び1.69であり、男性よりも女性で高い傾向が認められた。

16.1.3 生物学的同等性

錠剤とカプセル剤の生物学的同等性は、テルミサルタン20mgを含有する各製剤を用いて、健康成人男子を対象にした生物学的同等性試験により確認されている⁸⁾。また、含量の異なる錠剤間の生物学的同等性は、20mg錠と40mg錠は溶出試験により、40mg錠と80mg錠は健康成人男子を対象にした生物学的同等性試験により、確認されている^{9)、10)}。

16.1.4 ポビュレーションファーマコキネティクス解析

日本人及び外国人の併合データであるポビュレーションファーマコキネティクス解析の結果から、クリアランスは女性より男性で39%高く、女性の曝露が男性よりも高いことが示唆された¹¹⁾。

16.1.5 個体差

日本人及び外国人の臨床試験における薬物動態を検討した結果、C_{max}及びAUCに個体差が認められ、80mg以上の投与量においてその傾向が顕著であった。

16.2 吸収

健康成人男子20例に、テルミサルタン40mg(カプセル剤)を単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与でt_{max}が遅延(空腹時:1.8 ± 0.9時間、食後:5.3 ± 1.4時間)し、C_{max}が57%、AUCが32%低下した¹²⁾。[14.1.2参照]

16.3 分布

ラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、in vitro及びin vivoともに99%以上であった^{13)~15)}。

16.4 代謝

健康成人男子5例に¹⁴C-テルミサルタン40mgを静脈内投与したとき、血漿中総放射能の84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった¹⁶⁾(外国人データ)。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子にテルミサルタン20、40、80mgを空腹時に単回経口投与(各群6例)したとき、未変化体はほとんど尿中に排出されず、投与後24時間までの平均累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても0.02%以下であった⁹⁾。

健康成人男子5例に¹⁴C-テルミサルタン40mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約0.5%及び102%であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された¹⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う高血圧症患者12例に、テルミサルタン40mg(カプセル剤)を1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能中等度低下群(6例(男性4、女性2)、血清クレアチニン値1.5~2.9mg/dL)と高度低下群(6例(男性4、女性2)、血清クレアチニン値3.0~4.0mg/dL)との間に薬物動態学的パラメータの差は認められなかった。また、正常腎機能の高血圧症患者と比較してC_{max}及びAUCに差は認められなかった¹⁷⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

肝障害男性患者12例(Child-Pugh分類A(軽症)：8例、B(中等症)：4例)にテルミサルタン20mg及び120mg^{注1)}を経口投与したとき、健康成人に比較しC_{max}は4.5倍及び3倍高く、AUCは2.5倍及び2.7倍高かった¹⁸⁾(外国人データ)。[9.3.2参照]

注)肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は1日40mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

ミカルディスカプセルについて、高血圧症患者を対象として実施した多施設二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた¹⁹⁾。また、ミカルディスカプセルについて、二重盲検比較試験を含む国内で実施した臨床試験において、効果判定の対象となった449例中、承認された用法・用量の範囲内における臨床試験成績(419例)は以下のとおりであった。

疾患名	有効率(下降の例数)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	76.8% (284/370)	82.1% (284/346)
腎障害を伴う高血圧症	65.0% (13/20)	65.0% (13/20)
重症高血圧症	79.3% (23/29)	85.2% (23/27)
合計	76.4% (320/419)	81.4% (320/393)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡ(A-II)タイプ1(AT₁)受容体において、生理的昇圧物質であるA-IIと特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。本剤のAT₁受容体親和性は高く(Ki=3.7nM)、AT₁受容体から容易に解離しない^{20),21)}。本剤は10~1000nMの濃度範囲で、A-IIによる摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を40~50%抑制する^{20),21)}。また標本洗浄120分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である²⁰⁾。また、ブラジキニン分解酵素であるACE(キニナーゼⅡ)に対しては直接影響を及ぼさない^{20),21)}。

18.2 降圧作用

本剤は腎血管性高血圧ラットへの1mg/kgの4日間連続経口投与により、最大で55mmHgの降圧作用を示し、高血圧自然発症ラットへの0.3、1、3mg/kgの4日間連続経口投与により、それぞれ最大で23、22、38mmHgの降圧作用を示す²²⁾。またトランシスジェニックラットへの0.5、1、2mg/kgの21日間漸増経口投与により、それぞれ最大で33、57、72mmHgの降圧作用を示す²³⁾。各モデルにおいて、投与終了後のリバウンド現象は認められない。腎血管性高血圧ラットへの1mg/kgの単回経口投与は、21時間以上にわたり有意な降圧作用を示す²⁰⁾。レニン・アンジオテンシン系を亢進させたナトリウム欠乏カリクイザルに対しても0.3mg/kgの経口投与から有意な降圧作用を示し、1mg/kgの経口投与により降圧作用は7時間持続する^{24),25)}。なお、正常血圧動物に対する降圧作用は弱い^{26),27)}。利尿剤及びカルシウム拮抗剤との併用により本剤の降圧作用は増強される^{28),29)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的な名稱

テルミサルタン(JAN)Telmisartan(JAN, INN)

化学名

4'-{[4-Methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]methyl} biphenyl-2-carboxylic acid

分子式

C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量

514.62

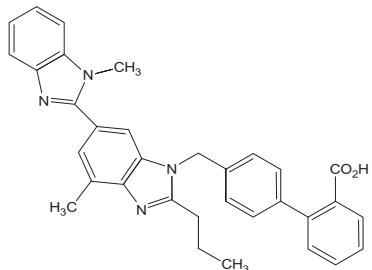
性状

白色~微黄色の結晶性の粉末である。

ギ酸に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

結晶多形が認められる。

化学構造式



融点

269°C

分配係数

log P = 3.2(n-オクタノール/pH7.4リン酸緩衝液)

20. 取扱い上の注意

分包後は吸湿して軟化、黄変があるので、高温・多湿を避けて保存すること。

22. 包装

ミカルディス錠20mg

140錠[14錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]
700錠[14錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ]

ミカルディス錠40mg

140錠[14錠(PTP)×10]
500錠[10錠(PTP)×50]
700錠[14錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ]

ミカルディス錠80mg

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- Stangier J et al. : J Clin Pharmacol 40 : 1373, 2000
- Makani H et al. : BMJ 346 : f360, 2013
- 荻原俊男ほか：薬理と治療 30(Suppl. 1) : S271, 2002
- 荻原俊男ほか：薬理と治療 30(Suppl. 1) : S7, 2002
- 社内資料：Su CAPF et al. , 健康成人での薬物動態試験(原資料)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料へ-37)
- 社内資料：Su CAPF et al. , 健康成人での薬物動態試験(要約)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料へ-36~39)
- 荻原俊男ほか：薬理と治療 30(Suppl. 1) : S235, 2002
- 社内資料：岩井孝一ほか、カプセル剤と錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：美馬康史ほか、ミカルディス錠20mgと錠40mg含量が異なる製剤の生物学的同等性の評価
- 社内資料：落合泰男ほか、錠40mgと錠80mgの生物学的同等性試験
- Tatami S et al. : Drug Metab Pharmacokin 19(1) : 15, 2004
- 入江伸ほか：薬理と治療 30(Suppl. 1) : S201, 2002
- 社内資料：Busch U et al. , 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料へ-17~20)
- 社内資料：Francoise B, 血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料へ-17~20)
- 社内資料：山下和宏ほか、血漿蛋白結合率試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料へ-17~20)
- Stangier J et al. : J Clin Pharmacol 40 : 1312, 2000
- 荻原俊男ほか：薬理と治療30(Suppl. 1) : S183, 2002
- 社内資料：Schöndorfer G et al. , 肝障害患者での薬物動態試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ト-27)
- 荒川規矩男ほか：薬理と治療 30(9) : 639, 2002
- Wienen W : Br J Pharmacol 110(1) : 245, 1993
- Wienen W : Cardiovascular Drug Reviews 18(2) : 127, 2000
- 社内資料：van Meel JCA, 薬効薬理試験(高血圧ラット)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-1)
- van Meel JCA : Arzneimittelforschung 46(8) : 755, 1996
- 社内資料：Winquist R et al. , 薬効薬理試験(サル作用持続時間)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-9)
- 社内資料：Winquist R et al. , 薬効薬理試験(サル降圧作用)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-10)
- 社内資料：van Meel JCA, 薬効薬理試験(正常血圧ラット)(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-11)
- Wienen W : J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2(2) : 123, 2001
- 社内資料：Wienen W, 薬効薬理試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-14)
- 社内資料：Raimondo S et al. , 薬効薬理試験(2002年10月8日承認、申請資料概要添付資料ホ-15)



24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間)9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

26-00 ①②



2020年4月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

872149

	20mg	40mg	80mg	160mg
承認番号	21200AMZ00562000	21200AMZ00563000	21200AMZ00564000	21600AMZ00519000
販売開始	2000年11月			2004年12月

選択的AT₁受容体ブロッカー
日本薬局方 バルサルタン錠

ディオバン[®]錠20mg ディオバン[®]錠40mg ディオバン[®]錠80mg ディオバン[®]錠160mg DIOVAN[®] Tablets

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ディオバン錠 20mg	ディオバン錠 40mg	ディオバン錠 80mg	ディオバン錠 160mg
有効成分	1錠中バルサルタン（日局） 20mg	1錠中バルサルタン（日局） 40mg	1錠中バルサルタン（日局） 80mg	1錠中バルサルタン（日局） 160mg
添加剤	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、三二酸化鉄	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		

3.2 製剤の性状

販売名	ディオバン錠 20mg	ディオバン錠 40mg	ディオバン錠 80mg	ディオバン錠 160mg
性状	淡黄色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の長楕円形をした割線入りのフィルムコート錠
外形	 	 		
識別コード	NV 132	NV 133	NV 134	NV 135
大きさ（約）	直径：7.1mm 厚さ：2.6mm 質量：0.10g	直径：7.1mm 厚さ：2.8mm 質量：0.10g	直径：8.6mm 厚さ：3.7mm 質量：0.21g	長径：14.6mm 短径：5.8mm 厚さ：5.7mm 質量：0.41g

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mg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160mgまで増量できる。

通常、6歳以上のお子様には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。

7. 用法及び用量に関する注意

国内においてはお子様に対して、1日80mgを超える使用経験がない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

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

8.3 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れること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。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。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。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。[11.1.5参照]



9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。腎機能障害を悪化させるおそれがある¹⁾。[9.7.3参照]

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。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。[11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滯のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。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。[16.5参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。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・新生児死亡、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^{1,2)}。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³⁾。[2.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/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600mg/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、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 糸球体濾過量（GFR）が30mL/min/1.73m²未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、10.2参照]

9.8 高齢者

9.8.1 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。

9.8.2 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。[16.6.1参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク 増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 [9.7.3参照]	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けすること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 [9.7.3参照]	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
利尿降圧剤 プロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5参照]	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。低用量から本剤の投与を開始し、增量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者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。重度のナトリウムなし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じことがある。
カリウム保持利尿剤 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 [9.7.3参照]	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制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
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール [9.7.3参照]		本剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスボリン [9.7.3参照]		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
トリメトブリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトブリム [9.7.3参照]		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎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。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	本剤の血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、本剤の吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.2 肝炎（頻度不明）

[8.1参照]

11.1.3 腎不全（0.1%未満）

11.1.4 高カリウム血症（0.1%未満）

11.1.5 ショック（頻度不明）、失神（頻度不明）、意識消失（0.1%未満）

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

11.1.6 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）

11.1.7 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。

11.1.8 低血糖（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症（0.1%未満）

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

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.11 天疱瘡、類天疱瘡（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑	光線過敏症
精神神経系	めまい、頭痛	眼気、不眠	—
血液	白血球減少、好酸球增多、貧血	—	—
循環器	低血圧、動悸	頻脈、心房細動	—
消化器	嘔気、腹痛	嘔吐、下痢、便秘、口渴、食欲不振	—
肝臓	AST、ALT、LDH、ALP、ビリルビン値の上昇	—	—
呼吸器	咳嗽	咽頭炎	—
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	低ナトリウム血症	—
その他	けん意感、浮腫、CK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、耳鳴	筋肉痛、関節痛、発熱

注) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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こと。

なお、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg (80mg×2) を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後2～3時間で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは160mg投与まで投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は4～6時間であった⁴⁾。

投与量	Tmax (h [*])	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg	2	0.86±0.53	5.2±3.1	3.7±0.8
40mg	3	1.37±0.53	8.9±4.0	4.0±1.3
80mg	3	2.83±0.92	18.0±5.8	3.9±0.6
160mg	3	5.26±2.30	33.9±18.9	5.7±1.8

n=6、平均±標準偏差 ※：中央値

体重が35kg未満又は35kg以上の中児患者（7から14歳の高血圧症、慢性腎臓病、もしくはネフローゼ症候群の患者）にそれぞれ20mg又は40mgのバルサルタンを単回投与したときのCmax及びAUCは以下のとおりであった⁵⁾。

投与量	体重 (kg)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
20mg	26.1±4.9	2.45±0.86	12.0±3.9
40mg	48.4±8.4	2.11±0.84	11.3±6.1

n=6、平均±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人男子にバルサルタン160mg (80mg×2) を1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び投与7日目の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった⁶⁾。

16.4 代謝

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ⁷⁾、in vitroの試験において主としてCYP2C9の関与が示唆されている⁸⁾（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した後の排泄率は以下のとおりであった⁷⁾（外国人のデータ）。

	糞中	尿中
総排泄率	86% (168時間値)	13% (168時間値)
未変化体	71% (12～72時間値)	10% (48時間値)
4-ヒドロキシ体	8% (12～72時間値)	1% (48時間値)

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg (80mg×2) を空腹時単回経口投与した際、投与後48時間までに投与量の9～14%が未変化体として尿中に排泄された⁴⁾。[9.3.1参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

65歳以上の健康成人男子にバルサルタン80mgを単回経口投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65歳未満の健康成人男子に投与した場合に比べてCmaxが1.2倍、AUCが1.7倍高く、AUC及び消失半減期において有意な差（P<0.05）が認められた⁹⁾（外国人のデータ）。[9.8.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）

疾患名	下降（降圧率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	74.1% (366/494)	79.7% (366/459)
腎障害を伴う高血圧症 ¹⁰⁾	82.8% (24/29)	82.8% (24/29)
重症高血圧症 ¹¹⁾	77.4% (24/31)	85.7% (24/28)
合計	74.7% (414/554)	80.2% (414/516)

なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められている。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12～36週間経口投与した際、心ポンプ機能に有意な変動を認めず、末梢血管抵抗を減少させ安定した降圧作用を示した¹²⁾。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12週間経口投与した際、血清脂質・糖代謝に有意な変動を認めず、良好な降圧効果を示した¹³⁾。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回20～160mgを52週間経口投与した際、本剤単独療法、利尿降圧薬併用療法及びCa

拮抗薬併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された¹⁴⁾。

	下降（降圧率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
単独療法	64.3% (45/70)	78.9% (45/57)
利尿降圧薬併用	77.3% (17/22)	77.3% (17/22)
Ca拮抗薬併用	66.7% (8/12)	66.7% (8/12)
合計	67.3% (70/104)	76.9% (70/91)

副作用発現頻度は、単独療法で20.0%（14/70例）、利尿降圧薬併用療法で18.2%（4/22例）及びCa拮抗薬併用療法で25.0%（3/12例）であった。主な副作用は、単独療法で動悸及びLDH上昇がいずれも4.3%（3/70例）、利尿降圧薬併用療法で頭重感、鼻水、咳、AST上昇、ALT上昇及び尿酸上昇がいずれも4.5%（1/22例）、Ca拮抗薬併用療法で咳、夜間頻尿、ALT上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇及び尿酸上昇がいずれも8.3%（1/12例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バルサルタンはアンジオテンシンII受容体のサブタイプであるAT₁受容体に選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンIIに対して受容体レベルでは競合的に拮抗することが明らかにされている。

18.1.1 バルサルタンはラット大動脈平滑筋において、AT₁受容体に対するアンジオテンシンIIの結合を競合的に阻害する¹⁵⁾。また、AT₁受容体以外の受容体に対してほとんど親和性を示さない。

18.1.2 バルサルタンはウサギ摘出大動脈リング標本において、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、アンジオテンシンIIによる収縮を特異的に抑制する¹⁶⁾。

18.1.3 バルサルタンは経口投与により、脊髄破壊ラットにおける交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制作用を示さず、アンジオテンシンIIによる昇圧反応を特異的に抑制する¹⁶⁾。

18.1.4 バルサルタンはウシ副腎球状層細胞におけるアンジオテンシンIIによるアルドステロンの産生を有意に抑制する¹⁶⁾。

18.1.5 バルサルタンはヒト気管支上皮細胞のACE活性とブラジキニン分解に影響を及ぼさない。

18.2 降圧作用

18.2.1 バルサルタンは経口投与により、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）、ナトリウム枯渇マーモセットの血圧を用量依存的に下降させるが、DOCA/salt型高血圧ラットの血圧には影響を及ぼさない。

18.2.2 バルサルタンは連続（4週）経口投与後に休薬しても、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）において、リバウンド現象を示さない。

18.2.3 バルサルタンは長期連続（44週）経口投与により、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の血圧を持続的に下降させるが、心拍数の著変を示さない。また、長期連続（48週）経口投与により、大動脈血管の肥厚を抑制する。

18.3 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

18.3.1 バルサルタンは経口投与により、自然発症高血圧ラット（SHR）の臓器血流量を減少させることなく、腎血流量を有意に増加する。

18.3.2 バルサルタンは連続（4週）経口投与により虚血性心不全モデルラットの心肥大を、長期連続（48週）経口投与により脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の心肥大を抑制する。

18.4 腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続経口投与により、腎部分除去ラット（6週）及び脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）（32週、40週、44週）の腎障害の悪化を抑制する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

バルサルタン（Valsartan）

化学名

(2S)-3-Methyl-2-(N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)pentanamido)butanoic acid

分子式

C₂₄H₂₉N₅O₃

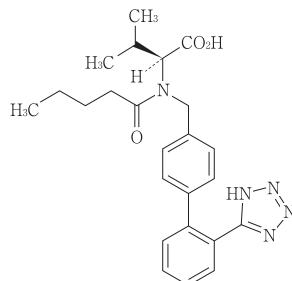
分子量

435.52

性状

白色の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



22. 包装

〈ディオバン錠20mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

〈ディオバン錠40mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

700錠 [14錠（PTP）×50]

500錠 [瓶、バラ]

〈ディオバン錠80mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

500錠 [10錠（PTP）×50]

700錠 [14錠（PTP）×50]

500錠 [瓶、バラ]

〈ディオバン錠160mg〉

100錠 [10錠（PTP）×10]

140錠 [14錠（PTP）×10]

300錠 [10錠（PTP）×30]

23. 主要文献

- 1) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997;157 (21):2413-2446 [20003680]
- 2) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001;35 (7-8):859-861 [20022566]
- 3) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006;354 (23):2443-2451 [20180405]
- 4) 丁 宗鉄ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10):1703-1725 [19992288]
- 5) 社内資料 : 国内小児薬物動態試験（K1101試験） [20123542]
- 6) 丁 宗鉄ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10):1727-1743 [19992287]
- 7) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica. 1997;27 (1):59-71 [19992107]
- 8) Nakashima, A. et al. : Xenobiotica. 2005;35 (6):589-602 [20055471]
- 9) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1998;19 (4):237-244 [19992792]
- 10) 吉永 鑿ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10):1923-1949 [19992278]





- 11) 吉永 馨ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1901-1921
[19992279]
- 12) 市川秀一ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1859-1878
[19992281]
- 13) 梶山梧朗ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1879-1900
[19992280]
- 14) 吉永 馨ほか：臨床医薬. 2000;16 (2) :207-244
[20001148]
- 15) De, Gasparo, M. et al. : Regul. Pept. 1995;59 (3) :
303-311 [19992057]
- 16) Criscione, L. et al. : Br. J. Pharmacol. 1993;110 (2) :
761-771 [19992033]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT 
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

(27)

7418853 Z00000

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	10
1.8.2.1 効能・効果（案）	10
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	10
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	11
1.8.3.1 用法・用量（案）	11
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠	11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	13
1.8.4.1 禁忌	13
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意	13
1.8.4.3 重要な基本的注意	13
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意	14
1.8.4.5 相互作用	16
1.8.4.6 副作用	17
1.8.4.7 過量投与	18
1.8.4.8 適用上の注意	18

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。

最新の添付文書を参照すること

*20XX年X月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号

872149

貯法：室温保存

*有効期間：3年

持続性AT₁レセプターブロッカー

アジルサルタン錠

アジルバ錠 10mg

アジルバ錠 20mg

アジルバ錠 40mg

AZILVA Tablets 10mg, 20mg & 40mg

*アジルサルタン顆粒

アジルバ顆粒 1%

AZILVA Granules 1%

規制区分：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

*		アジルバ錠 10mg	アジルバ錠 20mg	アジルバ錠 40mg	アジルバ顆粒 1%
承認番号	22600AMX00521	22400AMX00038	22400AMX00039		
販売開始	2014年6月	2012年5月	2012年5月		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

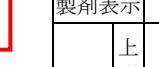
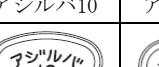
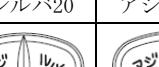
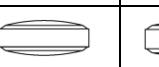
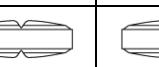
2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アジルバ錠 10mg	アジルバ錠 20mg	アジルバ錠 40mg	アジルバ顆粒1%	
有効成分	1錠中 アジルサル タン 10mg	1錠中 アジルサル タン 20mg	1錠中 アジルサル タン 40mg	1g中 アジルサル タン 10mg	
添加剤	乳糖水和物、 トウモロコ シデンブン、 ヒドロキシ プロピルセ ルロース、低 置換度ヒド ロキシプロ ピルセルロ ース、マクロ ゴール6000、 ステアリン 酸マグネシ ウム、ヒプロ メロース、酸 化チタン、黃 色三二酸化 鉄、三二酸化 鉄	乳糖水和物、 トウモロコ シデンブン、 ヒドロキシ プロピルセ ルロース、低 置換度ヒド ロキシプロ ピルセルロ ース、マクロ ゴール6000、 ステアリン 酸マグネシ ウム、ヒプロ メロース、酸 化チタン、結 晶セルロース、 三二酸化 鉄	乳糖水和物、 トウモロコ シデンブン、 ヒドロキシ プロピルセ ルロース、低 置換度ヒド ロキシプロ ピルセルロ ース、マクロ ゴール6000、 ステアリン 酸マグネシ ウム、ヒプロ メロース、酸 化チタン、結 晶セルロース、 黄色三二 酸化鉄	乳糖水和物、 トウモロコ シデンブン、 ヒドロキシ プロピルセ ルロース、ス クラロース、 ヒプロメロ ース、タル ク、酸化チタ ン、エリスリ トール、軽質 無水ケイ酸	

3.2 製剤の性状

販売名	アジルバ錠 10mg	アジルバ錠 20mg	アジルバ錠 40mg	アジルバ顆粒 1%
剤形	フィルムコーテ ィング錠	両面割線入りのフィルム コーティング錠		コーティング 顆粒
色	微黄赤色	微赤色	黄色	白色
製剤表示	アジルバ10	アジルバ20	アジルバ40	-
形 状	上面 	上面 	上面 	-
	下面 	下面 	下面 	-
側面				-
長径 (mm)	8.2	9.1	9.1	-
短径 (mm)	4.7	5.1	5.1	-
厚さ (mm)	約3.1	約3.3	約3.3	-
質量 (mg)	約104	約135	約135	-

4. 効能又は効果

高血圧症

*6. 用法及び用量

〈成人〉

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。

〈小児〉

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとす

る。

7. 用法及び用量に関する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

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

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

*9.2.1 重篤な腎機能障害 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満) のある患者 低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うなど慎重に投与すること。腎機能を悪化させるおそれがある。血中濃度の上昇が認められた。[9.7.3、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

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

*9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、6 歳未満の幼児又は体重 20kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 eGFR が 30mL/min/1.73m²未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[9.7.3 参照]

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、9.7.2、10.2 参照]

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

*10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等 [9.7.3 参照]	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2 参照]	本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。本剤の投与を低用量から開始するなど、注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフルマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

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

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）

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

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

*11.2 その他の副作用

消化器	下痢	
肝臓	ALT、AST の上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	
その他	血中 CK 上昇	

13. 過量投与

13.1 処置

アジルサルタン及び代謝物 M-II は、透析により除去されない。

*14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

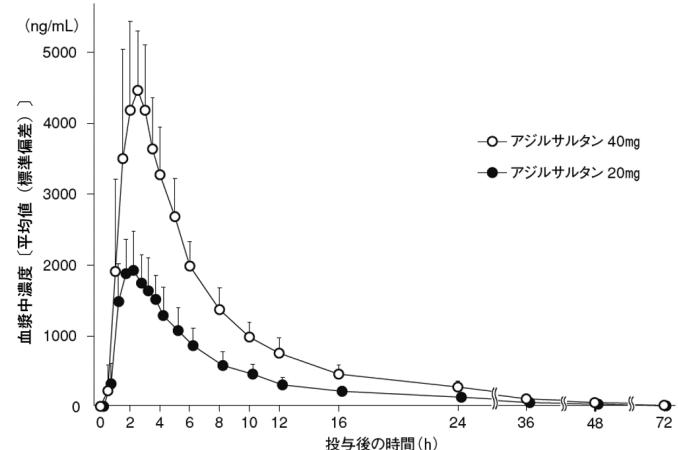
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

*16.1.1 単回投与

〈成人〉

健康成人にアジルサルタン 20mg (9 例) 及び 40mg (9 例) を単回経口投与した時、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った¹⁾。



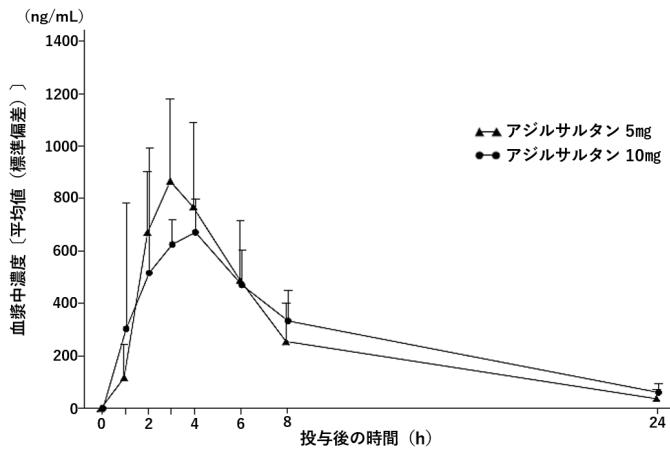
投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg	2,020.1 ± 496.1	1.8 ± 0.6	15,475.8 ± 4,413.8	13.2 ± 1.4
40mg	4,707.8 ± 1,048.3	2.4 ± 0.5	33,892.0 ± 8,109.3	12.8 ± 1.3

(平均値 ± 標準偏差)

〈小児〉

6歳以上 16 歳未満の高血圧症患者に、アジルサルタンを体重 50kg 未満の患者では 5mg (3 例)、体重 50kg 以上の患者では 10mg (3 例) を単回経口投与した時、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った²⁾。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、そう痒
循環器	めまい	
精神神経系	頭痛	
代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇	



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
5mg	888.3 ± 291.1	2.7 ± 0.5	6,635.7 ± 3,279.6	4.7 ± 1.0
10mg	831.3 ± 180.8	3.4 ± 1.1	7,433.3 ± 1,227.5	6.1 ± 0.7

(平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

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 日間経口投与した時、未変化体の血漿中濃度は投与開始から 4 日後までに定常状態に達し、蓄積性はなかった³⁾。

16.2 吸収

〈錠〉

健康成人 (12 例) にアジルサルタン 40mg を食後経口投与した時、未変化体の C_{max}、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⁴⁾。

〈顆粒〉

健康成人 (11 例) にアジルサルタン 10mg を食後経口投与した時、未変化体の C_{max}、AUC は絶食下投与した時と比較して、それぞれ 6.3%、0.3% 減少した⁵⁾。

16.3 分布

[¹⁴C] アジルサルタンを 0.3、3、30 μg/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)⁶⁾。

16.4 代謝

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)^{7,8)}。

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)⁷⁾。

16.5 排泄

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 日間反復経口投与した時、初回投与から 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³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人の腎機能の程度が異なる高血圧症患者 (eGFR^{注1)} 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 日間反復経口投与した時、成人の正常～軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7% 増加し、重度腎機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 8.9%、39.3% 増加した⁹⁾。また、成人の腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験において、中等度腎機能障害者 (22 例) と比較して重度腎機能障害者 (19 例) 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^{注1)} が 15 未満 (4 例) のトラフ時血漿中薬物濃度は 51.0~91.9% 増加した¹⁰⁾。 [9.2.1 参照]

注1) 男性の eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

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

*16.6.2 肝機能障害患者

成人の軽度～中等度肝機能障害者 (Child-Pugh^{注2)} 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ソミル^{注3)} として 40mg を 5 日間反復経口投与した時、健康成人と比較して軽度肝機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 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¹¹⁾ (外国人データ)。 [9.3 参照]

注2) 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

注3) アジルサルタンのプロドラッグ体 (国内未承認)

16.6.3 高齢者

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 日間反復経口投与した時、高齢者の C_{max}、AUC (初回投与から 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¹²⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

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 を単回経口併用投与 (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¹³⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

成人の I 度又は II 度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタンを 1 日 1 回 12 週間経口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った¹⁴⁾。

トラフ時座位血圧変化量^{注1)} 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 ^{注3)}	160.0 ± 7 .66	-8.2 ± 14.63 ^{注3)}
アジルサル タン 10mg	83	100.2 ± 4 .07	-10.8 ± 7.76 ^{注3)}	158.5 ± 6 .96	-17.6 ± 14.20 ^{注3)}
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8~12 mg ^{注2)}	82	101.0±4 .40	-10.9±10.13 ^{注4)}	159.6±7 .68	-18.3±15.88 ^{注4)}

注1) LOCF法 (Last observation carried forward法)

注2) 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12

mgを8週間、計12週間投与)

注3) n=80、注4) n=81

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、アジルサルタン 10mg 投与群で 15.7% (13/83 例) 、
アジルサルタン 20mg 投与群で 16.5% (14/85 例) 及びアジルサルタン
40mg 投与群で 13.4% (11/82 例) であった。主な副作用は、10mg 投与
群で尿中血陽性 3.6% (3/83 例) 、20mg 投与群で浮動性めまい 2.4% (2/85
例) 及び血中クレアチニンホスホキナーゼ增加 2.4% (2/85 例) であった
¹⁴⁾。 [7. 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

成人の I 度又は II 度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタン投与
群に 1 日 1 回 20 mg (8 週間) 及び 40 mg (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 8 mg 及び 12 mg を同一用
法にて経口投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった
¹⁵⁾。

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

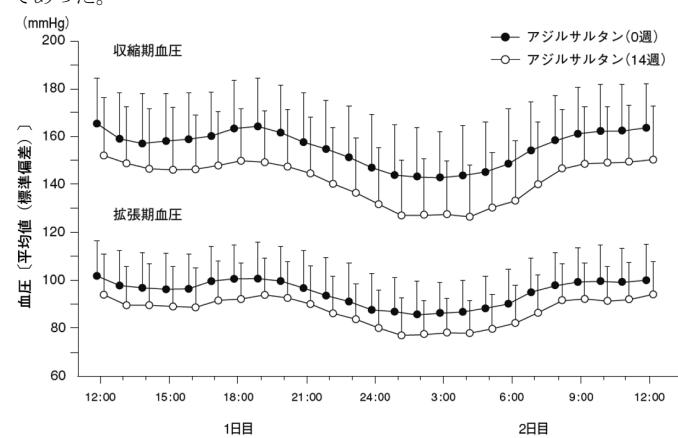
投与群	トラフ時座位血圧 (mmHg)			
	拡張期		収縮期	
	変化量 ^{注1)}	群間差 ^{注2)}	変化量 ^{注1)}	群間差 ^{注2)}
投与8週時点				
アジルサルタン20mg	- 11.0±8.87	-2.0 [-3.21, -0.69] p=0.0024	- 19.9±14.30	-2.6 [-4.62, -0.60] p=0.0109
カンデサルタン シレキセチル8mg	- 9.0±7.43			
投与16週時点 (最終評価時)				
アジルサルタン20~40mg	- 12.4±9.87	-2.6 [-4.08, -1.22] p=0.0003	- 21.8±15.30	-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			

注1) 平均値±標準偏差

注2) 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)

副作用発現頻度はアジルサルタン投与群で 7.3% (23/313 例) であった。
主な副作用は、アジルサルタン群で血中尿酸増加 1.6% (5/313 例) 、
体位性めまい 1.6% (5/313 例) 及び浮動性めまい 1.0% (3/313 例) で
あった¹⁵⁾。

血圧日内変動は、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。



17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

成人の 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 週間単独経口投与、
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¹⁶⁾。

副作用発現頻度は、10.8% (39/362 例) であった。主な副作用は、血
圧低下 2.8% (10/362 例) 、浮動性めまい 2.5% (9/362 例) 及び高尿酸
血症 1.4% (5/362 例) であった¹⁶⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

成人の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 週間経口投与した時、安定した降圧効
果が得られた¹⁷⁾。

副作用発現頻度は、4.0% (1/25 例) であった。主な副作用は、血中乳
酸脱水素酵素增加 4.0% (1/25 例) 及び血中カリウム增加 4.0% (1/25
例) であった¹⁸⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

成人の腎障害を伴う高血圧症患者 (41 例) を対象にアジルサルタン 10
~40mg (10mg より開始) を 1 日 1 回 10 週間経口投与した時、安定した
降圧効果が得られた¹⁹⁾。

副作用発現頻度は、重度腎障害患者で 15.8% (3/19 例) 及び中等度腎
障害患者で 18.2% (4/22 例) であった。主な副作用は重度腎障害患者
で血中カリウム增加 5.3% (1/19 例) 、高カリウム血症 5.3% (1/19 例)
及び頭痛 5.3% (1/19 例) であり、中等度腎障害患者で肝機能異常 4.5%
(1/22 例) 、血中カリウム增加 4.5% (1/22 例) 、頭痛 4.5% (1/22 例)
及び浮動性めまい 4.5% (1/22 例) であった¹⁸⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

6 歳以上 16 歳未満の高血圧症患者 (27 例) を対象とした長期投与試験
において、アジルサルタンを体重 20kg 以上 50kg 未満の患者では 2.5
~20mg (2.5mg より開始し、降圧目標^{注1)} に到達せず、忍容性に問題が
ない場合は 5mg、10mg、20mg の順で段階的^{注2)} に增量) 、体重 50kg 以

上の患者では 5~40mg (5mg より開始し、降圧目標^{注1)} に到達せず、忍容性に問題がない場合は 10mg、20mg、40mg の順で段階的^{注2)} に增量) を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。結果は以下のとおりであった。治療期第 1 期 (0~12 週) ではレニン-アンジオテンシン系阻害薬以外の降圧薬 1 剤の同一用法・用量での併用を、治療期第 2 期 (12~52 週) ではレニン-アンジオテンシン系阻害薬以外の降圧薬の追加又は用量変更を可能とした²⁰⁾。

注 1) 本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012）」の 95 パーセンタイル未満、二次性高血圧では 90 パーセンタイル未満。

注 2) 2 週間又は 4 週間ごと

	トラフ時座位血圧 (mmHg) ^{注1)}	
	拡張期	収縮期
投与前値	72.0 ± 13.43	125.7 ± 12.89
変化量 ^{注2)}		
投与 12 週時点 (治療期第 1 期終了時)	-13.9 ± 13.24	-12.4 ± 10.33
投与 52 週時点 (治療期第 2 期終了時)	-10.9 ± 13.23	-10.0 ± 11.47

注1) 平均値 ± 標準偏差

注2) LOCF 法

副作用発現頻度は、44.4% (12/27 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい 7.4% (2/27 例)、頭痛 7.4% (2/27 例) 及び腎機能障害 7.4% (2/27 例) であった²⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 AT₁受容体に対する阻害作用

ヒト AT₁受容体の活性を濃度依存的に阻害し (IC₅₀ 値 : 0.62~2.6 nmol/L)、AT₁受容体からの解離は極めて緩やかであった (in vitro⁸⁾)。

18.3 レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響

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³⁾。

18.4 降圧作用

高血圧自然発症ラット (SHR) 及び腎性高血圧 (2K-1C) イヌにそれぞれ単回投与した時、24 時間後まで降圧作用は持続した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

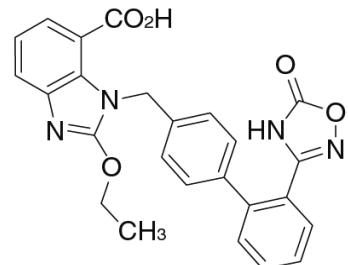
一般名 : アジルサルタン (Azilsartan) [JAN]

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

化学構造式 :



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。

融点 : 190°C

*22. 包装

〈アジルバ錠 10mg〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

〈アジルバ錠 20mg〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、瓶 (500錠バラ)

〈アジルバ錠 40mg〉

PTP 100錠 (10錠×10) 500錠 (10錠×50)、瓶 (500錠バラ)

〈アジルバ顆粒 1%〉

瓶 100g (乾燥剤入り)

*23. 主要文献

- 1) アジルサルタンの薬物動態試験成績① (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 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 (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.5)
- 4) アジルサルタンの薬物動態試験成績④ (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 5) アジルサルタンの薬物動態試験成績⑤ (社内資料)
- 6) アジルサルタンの蛋白結合に関する検討 (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4)
- 7) アジルサルタンの代謝に関する検討① (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.4.1)
- 8) アジルサルタンの代謝に関する検討② (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.1)
- 9) 腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2)
- 10) アジルサルタンの臨床試験成績① (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2)
- 11) 肝機能障害者における薬物動態試験成績 (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.17)
- 12) アジルサルタンの薬物動態試験成績⑥ (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.15)
- 13) フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績 (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.18)
- 14) アジルサルタンの臨床試験成績② (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.26)
- 15) アジルサルタンの臨床試験成績③ (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.27)
- 16) アジルサルタンの臨床試験成績④ (2012 年 1 月 18 日承認、CTD

2. 7. 6. 28)

17) アジルサルタンの臨床試験成績⑤ (2012年1月18日承認、CTD

2. 7. 6. 29)

18) アジルサルタンの臨床試験成績⑥ (2012年1月18日承認、CTD

2. 7. 4. 5)

19) アジルサルタンの臨床試験成績⑦ (2012年1月18日承認、CTD

2. 7. 6. 30)

20) アジルサルタンの臨床試験成績⑧ (社内資料)

21) アジルサルタンの降圧作用に関する検討 (2012年1月18日承認、
CTD 2. 6. 2. 2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1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)

26. 製造販売業者等

26.1 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

アジルバ錠 10 mg、同 20 mg 及び同 40 mg の添付文書〔2018年7月改訂（第12版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.2.1 効能・効果（案）

TAK-536 の 6 歳以上的小児での効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

高血圧症

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

TAK-536 は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）であり、アンジオテンシン II タイプ 1 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血圧降下剤である。TAK-536 を 10 mg、20 mg 及び 40 mg 含有する製剤である「アジルバ錠 10 mg、同 20 mg、同 40 mg」は、成人の高血圧症患者に対する治療薬として製造販売承認を既に取得している。

一方、TAK-536 の小児開発では、6 歳以上的小児高血圧症患者に対する用法・用量の追加を目的として、[] 相談（オーファン以外）（平成 [] 年 [] 月 [] 日、受付番号 []）及び [] 相談（オーファン以外）（平成 [] 年 [] 月 [] 日、受付番号 []）の結果を踏まえて実施した 6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（TAK-536/OCT-101 試験）及び TAK-536 のプロドラッグ体である TAK-491 の 6 歳以上 18 歳未満の小児高血圧症患者を対象とした長期投与試験（AR14.001 試験）の成績を基に、TAK-536 の有効性及び安全性を検討した。

その結果、TAK-536/OCT-101 試験では、有効性評価項目である診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の下降は、投与後 2 週から治療期第 2 期終了時まで継続し、いずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意な差がみられた（2.7.3.2.1）。また、有害事象のほとんどは程度が軽度で、TAK-536 を小児に投与したときに新たな懸念すべき有害事象はみられず、52 週間投与したときの忍容性は良好であった（2.7.4.2.1）。

AR14.001 試験では、主要評価項目である中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量（調整済み平均値）について、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇し、TAK-491 の有効性が検証された（2.7.3.2.2）。また、二重盲検期及び中断期では有害事象の程度はほとんどが軽度であり、ロサルタン及びプラセボと比較して安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。さらに、長期非盲検期では有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、TAK-491 単独及び TAK-491 と他の降圧薬の併用いずれにおいても、安全性に大きな問題はみられなかった。TAK-491 を小児に投与したときに新たな懸念すべき有害事象はみられず、52 週間投与したときの忍容性は良好であった（2.7.4.2.1）。

以上、6 歳以上的小児高血圧症患者に対する TAK-536 の有効性及び安全性が認められたことから、効能・効果（案）を「高血圧症」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

アジルバ錠 10 mg、同 20 mg 及び同 40 mg の添付文書〔2018年7月改訂（第12版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの変更点を下線で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。

1.8.3.1 用法・用量（案）

TAK-536 の 6 歳以上的小児での用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

<成人>

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。

<小児>

通常、6 歳以上的小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上 の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上 の場合は 40 mg とする。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

（1）投与回数

国内で実施した TAK-536/OCT-101 試験において、6 歳以上 16 歳未満の小児高血圧症患者を対象に TAK-536 を 1 日 1 回投与したとき、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下が投与開始直後から確認され、52 週間継続した（[2.7.3.2.1](#)）。また、海外で実施した AR14.001 試験において、6 歳以上 18 歳未満の小児高血圧症患者を対象に TAK-491 を 1 日 1 回投与したとき、中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、プラセボは TAK-491 全体と比較して統計学的に有意に上昇し、TAK-491 の有効性が検証された。また、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降し、52 週まで継続した（[2.7.3.2.2](#)）。

いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（[2.7.4.2.1](#)）。

以上より、TAK-536 の投与回数は「1 日 1 回」とした。

（2）投与時期

TAK-536 小児用製剤の食事の影響検討試験（Azilsartan-1005 試験）において、日本人の健康成人男子に TAK-536 の小児用製剤（顆粒剤）を投与したとき、TAK-536 の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考えられた（[2.7.1.2.2.2](#)）。

また、TAK-536/OCT-101 試験及び AR14.001 試験において、6 歳以上 16 歳未満又は 6 歳以上 18 歳未満の患者に TAK-536 又は TAK-491 を食前又は食後に投与したとき、TAK-536 及び TAK-491 の有効性及び安全性が確認された（[2.7.3.2.1](#)、[2.7.3.2.2](#) 及び [2.7.4.2.1](#)）。

さらに、既承認の市販製剤である TAK-536 10 mg 錠、20 mg 錠及び 40 mg 錠では、投与時期に関する規定は設定していない。

以上より、投与時期に関する規定は設定しなかった。

1.8.3.2.2 用量

（1）開始用量及び最小用量

TAK-536/OCT-101 試験では、開始用量（最小用量）を体重 50 kg 未満で 2.5 mg 及び体重 50 kg 以上で 5.0 mg とし、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら 2 週間ごとに段階的に最大用量（体重 50 kg 未満：20 mg、体重 50 kg 以上：40 mg）まで增量することとした。

体重 50 kg 未満及び体重 50 kg 以上の被験者全例が、開始用量（最小用量）から投与を開始した。診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、開始用量（最小用量）が投与されていた 2 週でいずれもベースラインから有意に下降した。また、最小用量で治療期終了時まで降圧効果が継続した被験者も一定数みられた（[2.7.3.2.1](#)）。さらに、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（[2.7.4.2.1](#)）。

以上より、TAK-536 の開始用量及び最小用量は、体重 50 kg 未満で「2.5 mg」、体重 50 kg 以上で「5 mg」とした。

（2）最大用量

AR14.001 試験では、8 週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、TAK-491 全体ではプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果が認められ、降圧効果は用量に伴い増加した。これらの結果は、収縮期血圧でも同様であった（[2.7.3.2.2](#)）。また、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった（[2.7.4.2.1](#)）。

一方、6 歳以上的小児高血圧症患者において、TAK-536 を体重 50 kg 未満に 5～20 mg 及び 50 kg 以上に 10～40 mg を投与したときの曝露量は、TAK-491 を体重 50 kg 未満に 10～40 mg 及び 50 kg 以上に 10～80 mg を投与したときの TAK-536 の曝露量の範囲内であった（[2.7.2.3.3.4](#)）。

AR14.001 試験では、これらの TAK-536 の曝露量の範囲で用量増加に伴う降圧効果の増加が認められたことから、TAK-536 投与による降圧効果は、体重 50 kg 未満では 20 mg、50 kg 以上では 40 mg まで、用量に伴って増加すると考えられた。

また、TAK-536/OCT-101 試験では、治療期で最大用量を必要とする被験者が一定数みられた（[2.7.3.2.1](#)）。さらに、ARB で懸念される有害事象を含め安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった（[2.7.4.2.1](#)）。

以上より、TAK-536 の最大用量は、体重 50 kg 未満で「20 mg」、体重 50 kg 以上で「40 mg」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

アジルバ錠 10 mg、同 20 mg 及び同 40 mg の添付文書〔2018年7月改訂（第12版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの変更点を下線で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

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

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

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

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

なお、本項は、成人での用量調節が必要な場合を想定して設定していることから、成人である旨を追記した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

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

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

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

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

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）のある患者

低用量から投与を開始し、增量する場合は徐々に行うなど慎重に投与すること。腎機能を悪化させるおそれがある。血中濃度の上昇が認められた。 [9.7.3、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。 [2.2 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児又は体重20kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 eGFRが30mL/min/1.73m²未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[9.7.3 参照]

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、9.7.2、10.2 参照]

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）のある患者

参照先の項目番号の新設のみであり、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.2.2 血液透析中の患者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.3 肝機能障害患者～9.6 授乳婦

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児又は体重20kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.7.2 本剤の6歳以上16歳未満の小児高血圧患者を対象とした臨床試験（以下、TAK-536/OCT-101試験）でeGFR<30mL/min/1.73m²又は透析治療中の患者は除外したことから設定した。

9.7.3 小児等の高血圧においては腎機能異常を伴うことが多く、TAK-536/OCT-101試験では、7.4%がeGFR30～59mL/min/1.73m²であったこと、また、TAK-536の薬理作用から考えられるリスクに基づいて設定した。

9.8 高齢者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等 [9.7.3 参照]	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2 参照]	本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。本剤の投与を低用量から開始するなど、注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFR が $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。 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。 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

10.1 併用禁忌

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

10.2 併用注意

参照先の項目番号の新設のみであり、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

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

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）

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

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.2 その他の副作用

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

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

11.1 重大な副作用

TAK-536/OCT-101 試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、急性腎障害が 3.7% (1/27 例) であったことから、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

11.2 その他の副作用

TAK-536/OCT-101 試験において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、浮動性めまい、頭痛、腎機能障害が各 7.4% (2/27 例) 、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、体位性めまい、失神、急性腎障害、低血圧、起立性低血圧が各 3.7% (1/27 例) であり、程度はほとんどが軽度であった。したがって、小児に特異的な有害事象はみられず、副作用の内容に成人と大きな違いはなかったことから、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。なお、表中の付番を削除した。

1.8.4.7 過量投与

1.8.4.7.1 過量投与（案）

13. 過量投与

13.1 処置

アジルサルタン及び代謝物 M-II は、透析により除去されない。

1.8.4.7.2 過量投与の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.8 適用上の注意

1.8.4.8.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

なお、本項の内容は錠剤のみに適応されるため、錠剤である旨を追記した。

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 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)

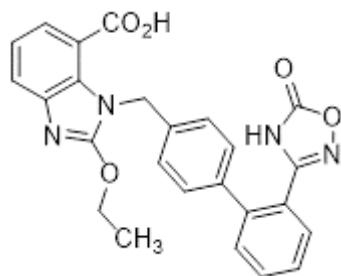
[日本名]

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}-1H-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}-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylic acid

(構造式)



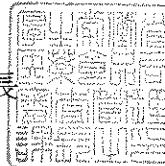
(2) INN

(r-INN) azilsartan [List 57, page 58, WHO Drug Information, Vol.21, No.1, 2007]

薬食審査発 1224 第 1 号
平成 22 年 12 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところで
あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、
新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配
慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添え
る。

別添

別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 : 22-3-A6

JAN(日本名) : パンクレリパーゼ

JAN(英名) : Pancrelipase

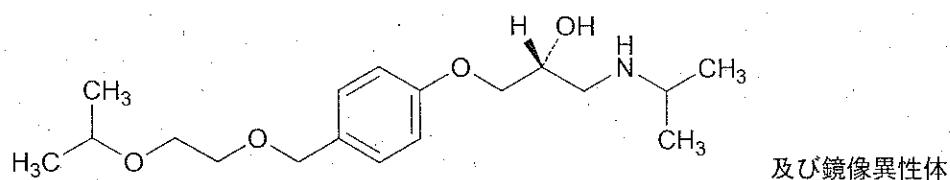
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的の名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号: 21-4-B1

JAN(日本名): ビソプロロール

JAN(英名): Bisoprolol



及び鏡像異性体

登録番号: 21-4-B5

JAN(日本名): リフェルミノゲン ペカプラスミド

JAN(英名): Riferminogene Pecaplasmid

登録番号: 21-4-B7

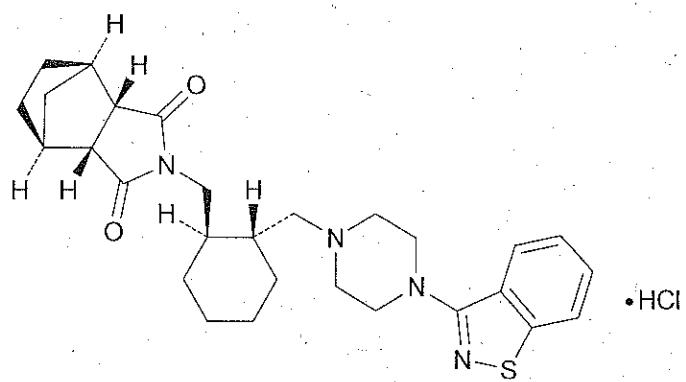
JAN(日本名): リキシセナチド

JAN(英名): Lixisenatide

登録番号: 22-1-B3

JAN(日本名): ルラシドン塩酸塩

JAN(英名): Lurasidone Hydrochloride



登録番号 : 22-1-B4

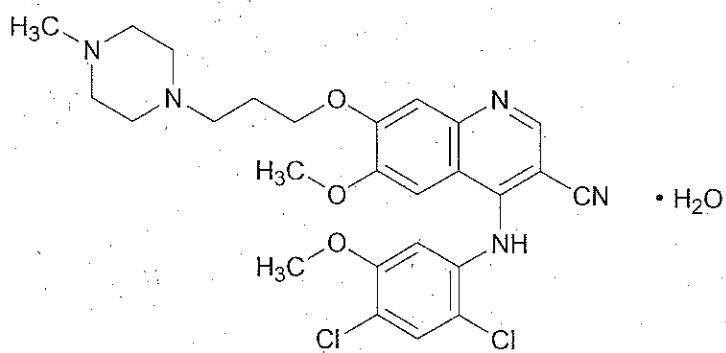
JAN (日本名) : インスリン デグルデク (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Insulin Degludec (Genetical Recombination)

登録番号 : 22-1-B5

JAN (日本名) : ボスチニブ水和物

JAN (英 名) : Bosutinib Hydrate



登録番号 : 22-1-B7

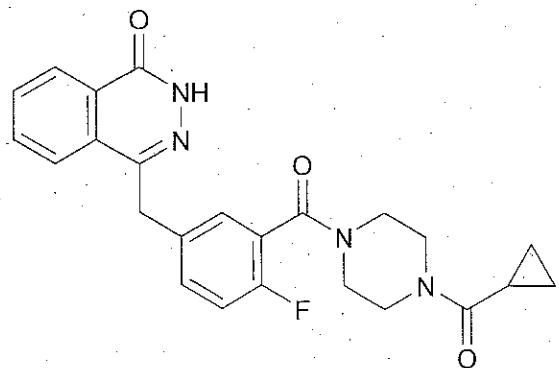
JAN (日本名) : カナキヌマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Canakinumab (Genetical Recombination)

登録番号 : 22-1-B9

JAN (日本名) : オラパリブ

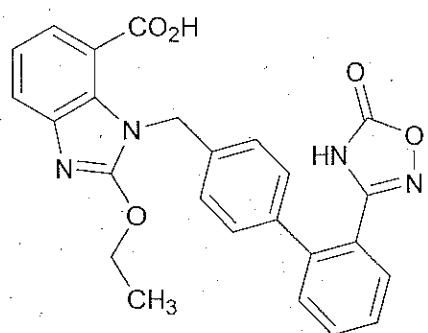
JAN (英名) : Olaparib



登録番号 : 22-1-B10

JAN (日本名) : アジルサルタン

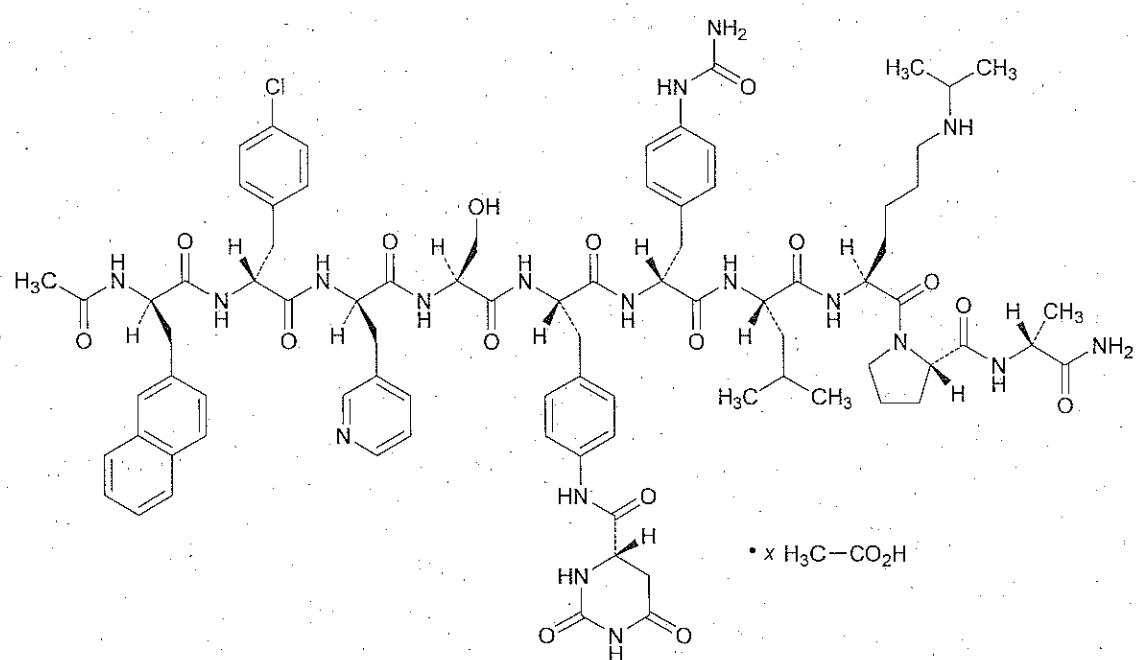
JAN (英名) : Azilsartan



登録番号 : 22-2-B1

JAN (日本名) : デガレリクス酢酸塩

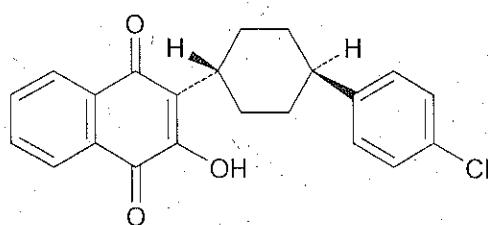
JAN (英名) : Degarelix Acetate



登録番号 : 22-2-B3

JAN (日本名) : アトバコン

JAN (英名) : Atovaquone



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（現行） 2

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加） 4

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。

【現行】

アジルバ錠 10 mg、アジルバ錠 20 mg、アジルバ錠 40 mg における資料を表 1.10-1 に示す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名 ・別名	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}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボン酸																																														
構造式	<p>The chemical structure of Azipril (Azilsartan) is shown. It features a central benzimidazole ring substituted with a 2-methylpropyl group at position 1 and a 4-(2-methylpropyl)-2H-1,2,4-oxadiazole group at position 7. The 2H-1,2,4-oxadiazole ring is fused to a benzene ring, which is further substituted with a 2-carboxyphenyl group at position 5 and a 4-methoxyphenyl group at position 2.</p>																																														
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	該当せず																																														
市販名及び 有効成分・分 量	アジルバ錠 10 mg (1錠中アジルサルタンとして 10 mg 含有) 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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験名</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主要所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">急性毒性（単回投与毒性試験）</td> </tr> <tr> <td>1. マウス</td> <td>750、1500、 3000</td> <td>該当せず</td> <td>死亡例及び重篤な急性毒性なし、 概略致死量 : >3000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2. ラット</td> <td>750、1500、 3000</td> <td>該当せず</td> <td>死亡例及び重篤な急性毒性なし、 概略致死量 : >3000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>3. ラット（静注内）</td> <td>10</td> <td>該当せず</td> <td>死亡例及び重篤な急性毒性なし、 概略致死量 : >10 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>4. イヌ</td> <td>1、10、100、 300、1000、 2000</td> <td>該当せず</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="4">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td> </tr> <tr> <td>1. ラット 4 週</td> <td>3、30、300、 3000</td> <td>300</td> <td>3000 mg/kg : 腎好塩基性尿細管、胃粘膜のびらん</td> </tr> <tr> <td>2. 雄ラット 4 週 +4 週回復</td> <td>1000、3000</td> <td>該当せず</td> <td>≥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</td> </tr> <tr> <td>3. ラット 13 週</td> <td>3、30、300、 3000</td> <td>300</td> <td>3000 mg/kg : 胃粘膜のびらん</td> </tr> <tr> <td>4. ラット 26 週</td> <td>1、10、100、 1000</td> <td>1</td> <td>≥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</td> </tr> </tbody> </table>			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	死亡例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	死亡例及び重篤な急性毒性なし、 概略致死量 : >3000 mg/kg	3. ラット（静注内）	10	該当せず	死亡例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
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	死亡例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	死亡例及び重篤な急性毒性なし、 概略致死量 : >3000 mg/kg																																												
3. ラット（静注内）	10	該当せず	死亡例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、炎症性細胞浸潤、単細胞壊死及び石灰沈着																								
	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																								
	7. イヌ 13 週	10、30、100、 500	100	≥500 mg/kg で死亡（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総蛋白の低値、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 及び 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、ナトリウム及びクロライドの低値、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	<p>副作用発現率 139/1186=11.7%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>血圧低下</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>体位性めまい</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>血中尿素增加</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床検査値異常発現率 59/1186 =5.0%</p> <table> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血圧低下</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>血中尿素增加</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>血中尿酸增加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>血中カリウム增加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチニンホスホキナーゼ增加</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>※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。</p>				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	血中尿素增加	9	臨床検査値異常の種類	例数	血圧低下	12	血中尿素增加	9	血中尿酸增加	7	血中カリウム增加	6	血中クレアチニンホスホキナーゼ增加	5
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																											
血中尿素增加	9																											
臨床検査値異常の種類	例数																											
血圧低下	12																											
血中尿素增加	9																											
血中尿酸增加	7																											
血中カリウム增加	6																											
血中クレアチニンホスホキナーゼ增加	5																											
会社	武田薬品工業株式会社 原体：製造、輸入 製剤：製造																											

【追加】

アジルバ錠 10 mg、アジルバ錠 20 mg、アジルバ錠 40 mg (用法用量変更に係る追加) 及び
アジルバ顆粒 1%における資料を次に示す。

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (追加)

化学名 ・別名																									
構造式																									
効能・効果																									
用法・用量	通常、6歳以上のお子様には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。																								
劇薬等の指定																									
市販名及び有効成分・分量	アジルバ顆粒 1% (1ボトル中アジルサルタンとして1000mg含有)																								
毒性																									
副作用	<p>副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) 12/27=44.4%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>体位性めまい</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>失神</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>急性腎障害</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>起立性低血圧</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床検査値異常発現率 1/27 = 3.7%</p> <table> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中クレアチニン増加</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>※上記は小児高血圧患者対象にTAK-536を経口投与したTAK-536/OCT-101の成績に基づき集計した。</p>	副作用の種類	例数	浮動性めまい	2	頭痛	2	腎機能障害	2	高カリウム血症	1	体位性めまい	1	失神	1	急性腎障害	1	低血圧	1	起立性低血圧	1	臨床検査値異常の種類	例数	血中クレアチニン増加	1
副作用の種類	例数																								
浮動性めまい	2																								
頭痛	2																								
腎機能障害	2																								
高カリウム血症	1																								
体位性めまい	1																								
失神	1																								
急性腎障害	1																								
低血圧	1																								
起立性低血圧	1																								
臨床検査値異常の種類	例数																								
血中クレアチニン増加	1																								
会社	武田薬品工業株式会社 原体：製造、輸入 製剤：製造																								

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	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
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
該当なし							
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	TAK-536顆粒の製剤及び処方	[REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	TAK-536顆粒の原薬	[REDACTED]、[REDACTED]	20年[REDACTED]月～ 20年[REDACTED]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	TAK-536顆粒の添加剤	[REDACTED]、[REDACTED]	20年[REDACTED]月～ 20年[REDACTED]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	TAK-536顆粒の製剤設計	[REDACTED]、[REDACTED]	20年[REDACTED]月～ 20年[REDACTED]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	TAK-536顆粒の製造工程の開発の経緯	[REDACTED]、[REDACTED]	20年[REDACTED]月～ 20年[REDACTED]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	TAK-536顆粒の容器及び施栓系	[REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	TAK-536顆粒の生物学的観点からみた特徴	[REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
該当なし							
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	TAK-536顆粒の製造業者	[REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	TAK-536顆粒の製造処方	[REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	TAK-536顆粒の製造工程及びプロセス・コントロール	[REDACTED]、[REDACTED]	—	—	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	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
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	TAK-536顆粒の重要工程及び重要中間体の管理	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	TAK-536顆粒のプロセス・バリデーション／プロセス評価	████████	20年█月～ 20年█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 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	TAK-536顆粒の添加剤の規格及び試験方法	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	TAK-536顆粒の添加剤の規格及び試験方法（分析方法）	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	TAK-536顆粒の添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	TAK-536顆粒の添加剤の規格及び試験方法の妥当性	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	TAK-536顆粒のヒト又は動物起源の添加剤	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	TAK-536顆粒の規格及び試験方法（一覧表）	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	TAK-536顆粒の試験方法（分析方法）	████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	TAK-536 Granules (1%) の申請用試験法バリデーション 【確認試験】	████████	20年█月～ 20年█月	████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	TAK-536 Granules (1%) の申請用試験法バリデーション 【類縁物質】	████████	20年█月～ 20年█月	████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	TAK-536 Granules (1%) の申請用試験法バリデーション 【溶出試験】	████████	20年█月～ 20年█月	████████	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	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
3.2.P.5.3-4	TAK-536 Granules (1%) の申請用試験法バリデーション 【含量・含量均一性試験】	████████、████████、 ████████、████████	20年1月～ 20年1月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	TAK-536 Granules (1%) の申請用試験法バリデーション 【乾燥減量】	████████、████████、 ████████、████████	20年1月～ 20年1月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	TAK-536 小児 (1%顆粒) の申請用バリデーション【微生物限度試験】	████████、████████、 ████████、████████	20年1月～ 20年1月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	TAK-536製剤のロット分析(顆粒剤、錠剤)	████████、████████、████ ████████、████████	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	TAK-536顆粒の不純物の特性	████████、████████	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	TAK-536顆粒の元素不純物のリスクアセスメント	████████、████████	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	TAK-536顆粒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顆粒の国内申請用製剤の実測値測定	████████、████████	20年1月～ 20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顆粒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顆粒の容器及び施栓系	████████、████████	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	TAK-536顆粒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 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	TAK-536顆粒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

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	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
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	TAK-536顆粒の国内申請用製剤の長期保存試験	████████、████████	20████年██月～ 20████年██月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	TAK-536顆粒の国内申請用製剤の加速試験	████████、████████	20████年██月～ 20████年██月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	TAK-536顆粒の国内申請用製剤の光苛酷試験	████████、████████	20████年██月～ 20████年██月	████████████████	国内	社内資料	評価
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	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
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.3 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							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	Single Dose Oral Toxicokinetic Study of TAK-491 in Neonatal Rats		20[年]月～ 20[年]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	Range-finding Study for the Effects of TAK-491 on Heart Development in Neonatal Crl:CD(SD) Rats by 7-day Oral Administration		20[年]月～ 20[年]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-3	Range-Finding Study for the Effects of TAK-491 on Heart Development in Neonatal Crl:CD(SD) Rats by 7-Day Oral Administration - Supplemental Study -		20[年]月～ 20[年]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-4	Preliminary 5-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 plus TAK-536 M-II in Juvenile Rats		20[年]月～ 20[年]月	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-5	A 13-Week Oral (Gavage) Repeat Dose Toxicity Study for the Effects of TAK-491 and TAK-536 M-II (Double Combination) on Heart Development and Toxicokinetics in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period		20[年]月～ 20[年]月	[REDACTED], USA	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	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
4.2.3.5.4-6	A 13-Week Oral (Gavage) Repeat Dose Toxicokinetic Study for the Effects of TAK-491 and TAK-536 M-II (Double Combination) in Juvenile Rats	[REDACTED]	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED], USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-7	Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of a Combination of TAK-491 and TAK-536 M-II in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period - Dose Range Finding Study	[REDACTED]	20[]年[]月～ 20[]年[]月	[REDACTED], Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-8	Two-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-491 and TAK-536 M-II in 2 Weeks Old Rats	[REDACTED]	20[]年[]月～ 20[]年[]月	[REDACTED], Japan	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4-9	Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 and TAK-536 M-II in 2 Weeks Old Rats with a 4-Week Recovery Period	[REDACTED]	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED], Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.4-10	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-491 plus TAK-536 M-II (combination treatment) in 3 Week Old Rats with a 4-Week Recovery Period	[REDACTED]	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED], Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
該当なし							
4.3 参考文献							
4.3-1	Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of the AT1-selective angiotensin II receptor antagonist losartan in rats	Spense SG, Cukierski MA, Manson JM, et. al.	—	—	—	Teratology. 1995;51:383-97.	—
4.3-2	Postnatal anatomical and functional development of the heart: a species comparison	Hew KW and Keller KA.	—	—	—	Birth Defects Research, (part B), 2003;68:309-320.	—
4.3-3	Renin-angiotensin system in neonatal rats: induction of a renal abnormality in response to ACE inhibition or angiotensin II antagonism	Friberg P, Sundelin B, Bohman SO, et. al.	—	—	—	Kidney Int. 1994;45(2):485-92.	—
4.3-4	The renin-angiotensin system in kidney development	Chen Y, Lasaitiene D, Friberg P.	—	—	—	Acta Physiol Scand. 2004;181(4):529-35.	—
4.3-5	Species differences in renal development and associated developmental nephrotoxicity	Frazier KS.	—	—	—	Birth Defects Research. 2017;109:1243–1256.	—

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	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
4.3-6	Species comparison of anatomical and functional renal development	Zoetis T, Hurtt ME.	—	—	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:111-20.	—
4.3-7	Characterization of hydronephrosis in neonatal rats from dams receiving candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II type 1 receptor antagonist	Ishimura Y, Chatani F, Sato S.	—	—	—	Int J Toxicol. 1999;18:369-378.	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
5.3.1.1-1	Azilsartan-1005	A Randomized, Open-Label, Cross-over Phase 1 Study to Evaluate the Food Effect of Single Oral Dose of TAK-536 Pediatric Formulation in Healthy Adult Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年2月～2018年3月	SOUSEIKAI Fukuoka Mirai Hospital	国内	社内資料	評価	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
5.3.1.2-1	TAK-536/CPH-101	A Randomized, Open-Label, 2×2 Crossover Phase 1 Study to Evaluate the Bioequivalence of Single Oral Dose of TAK-536 Pediatric Formulations and TAK-536 Commercial Formulation in Healthy Adult Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2015年3月～2015年5月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価	—
5.3.1.2-2	Azilsartan-1004	A Randomized, Open Label, 2-Period, 2-Treatment, Cross-over Phase 1 Study to Evaluate the Bio-equivalence of Single Oral Dose of TAK-536 Pediatric Formulation and TAK-536 Commercial Formulation in Healthy Adult Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2017年2月～2017年3月	Souseikai Nishikumamoto Hospital	国内	社内資料	評価	あり
5.3.1.2-3	424-VT	TAK-536錠(2.5mg, 5mg及び10mg)の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した溶出試験のバリデーション	[REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価	—
5.3.1.2-4	1078/RQ	TAK-536錠(2.5mg及び5mg)の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した溶出試験及び溶出挙動の同等性の判定 [標準製剤：アジルバ (TAK-536錠) 10mg]	[REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価	—
5.3.1.3 In vitro-In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
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 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	TAK-536/CPH-103	An Open-label, Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of TAK-536 in Pediatric Patients 6 to Less Than 16 Years of Age with Hypertension	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2015年8月～2015年8月	Japan	国内	社内資料	評価	あり
5.3.3.2-2	TAK-491_109	A Comparative Single-Dose Pharmacokinetic and Safety Study of TAK-491 Between Infants, Children, and Adolescents With Hypertension and Healthy Adults	Takeda Development Center Americas, Inc. Takeda Development Centre Europe Ltd.	2010年5月～2013年7月	United Kingdom, United States	海外	社内資料	評価	あり
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	AR14.001	Population PK Report: Study AR14.001		20■年■月		海外	社内資料	参考	あり
5.3.3.5-2	TAK-536/OCT-101	Population Pharmacokinetic Analysis of TAK-536 in Healthy Adults and Pediatric Patients 6 to Less Than 16 Years with Hypertension		20■年■月		国内	社内資料	参考	あり
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
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	2007年7月～2008年7月	Japan	国内	社内資料	参考	一
5.3.5.1-2	TAK-536/CCT-005	A Phase 3 Study of TAK-536 (Comparative Study)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2009年5月～2010年6月	Japan	国内	社内資料	参考	一
5.3.5.1-3	AR14.001	A Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study of AR14 (AZILSARTAN MEDOXOMIL) Treatment and Withdrawal, Followed by an Open-Label Extension, in Children 6 to Less Than 18 Years of Age with Hypertension	Arbor Pharmaceuticals, LLC	20■年■月～2019年11月	Argentina, Brazil, Bulgaria, Colombia, Hungary, Italy, Mexico, Poland, Puerto Rico, South Africa, Turkey, Ukraine, USA	海外	社内資料	評価	あり

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.3.5.1-4	01-05-TL-491-008	A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-491 in Subjects With Essential Hypertension	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	2007年6月～2008年10月	United States, Latin America	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	TAK-536/OCT-101	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Long-term Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TAK-536 in Pediatric Patients 6 to Less Than 16 Years of Age with Hypertension	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2016年8月～2019年6月	Japan	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.2-2	TAK-536/OCT-002	An Open-label Study in Hypertensive Patients with Renal Impairment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2009年7月～2010年7月	Japan	国内	社内資料	参考	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	—	Integrated Summary of Safety	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.5.3-2	—	Response to 16 December 2019 Information Request	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-3	—	TAK-536PED/NDA-CP-001: Comparison of exposure-response between studies	Nobuhito Dote	—	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.5.4 その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	—	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 アジルバ錠 10mg アジルバ錠20mg アジルバ錠40mg (第10回調査 20■年■月■日提出)	武田薬品工業株式会社	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.6-2	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For AZILSARTAN MEDOXOMIL (Azilsartan medoxomil-12M-■■■, ■■■ 20■)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-536/CPH-101	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-2	TAK-536/CPH-103	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-3	Azilsartan-1004	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.3.7.1-4	Azilsartan-1005	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-5	TAK-536/OCT-101	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-6	TAK-491_109	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-7	AR14.001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-8	01-05-TL-491-008	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.1-9	TAK-536/OCT-002	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.7.1-10	TAK-536/CCT-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.7.1-11	TAK-536/CCT-005	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—

5.3.7.2 臨床検査値変動図

5.3.7.2-1	TAK-536/CPH-101	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-2	TAK-536/CPH-103	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-3	Azilsartan-1004	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-4	Azilsartan-1005	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-5	TAK-536/OCT-101	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-6	TAK-536/OCT-002	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.3.7.2-7	TAK-536/CCT-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—
5.3.7.2-8	TAK-536/CCT-005	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	国内	社内資料	参考	—

5.4 参考文献

5.4-1	—	小児期心疾患における薬物療法ガイドライン	日本循環器学会	—	—	—	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011年度合同研究班報告）	参考	—
5.4-2	—	Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics	Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N	—	—	—	J Hypertens	参考	—
5.4-3	—	Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension	Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C	—	—	—	J Hypertens	参考	—
5.4-4	—	小児の高血圧をめぐる最近の話題と今後の問題	内山聖	—	—	—	小児保健研究	参考	—
5.4-5	—	高血圧と腎疾患	福田道雄、木村玄次郎	—	—	—	医学と薬学	参考	—
5.4-6	—	小児肥満における血圧測定の有用性の検討	菊池透、長崎啓祐、樋浦誠、田中幸恵、小川洋平、内山聖	—	—	—	肥満研究	参考	—
5.4-7	—	小児生活習慣病予防健診の実施成績	村田光範	—	—	—	東京都予防医学協会年報 2019年度版	参考	—
5.4-8	—	小児肥満の疫学的アプローチ	菊池透、長崎啓祐、樋浦誠、小川洋平、田中幸恵、内山聖	—	—	—	肥満研究	参考	—
5.4-9	—	本邦小児におけるカンデサルタン シレキセチルの使用実態調査 調査報告書	日本小児循環器学会、日本小児腎臓病学会	—	—	—	—	参考	—
5.4-10	—	小児用製剤の現状と問題点	富家俊弥	—	—	—	小児科臨床	参考	—
5.4-11	—	小児に適した剤形の必要性と小児用製剤の開発	石川洋一	—	—	—	Organ Biology	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	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	電子データ提出
5.4-12	—	Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Nursing Practice: Focus on Children and Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism	Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al	—	—	—	Circulation	参考	—
5.4-13	—	Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity From 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128·9 Million Children, Adolescents, and Adults	NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)	—	—	—	Lancet	参考	—