

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

長時間作用型 ARB／利尿薬合剤

イルベサルタン／トリクロールメチアジド配合錠

イルトラ[®]配合錠LDイルトラ[®]配合錠HDIRTRA[®] Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	配合錠 LD：1 錠中 配合錠 HD：1 錠中	イルベサルタン 100 mg トリクロールメチアジド 1 mg イルベサルタン 200 mg トリクロールメチアジド 1 mg
一般名	和名	洋名
	イルベサルタン (JAN) トリクロールメチアジド (JAN)	Irbesartan (JAN、INN) Trichlormethiazide (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013 年 6 月 28 日 薬価基準収載年月日：2013 年 8 月 27 日 販売開始年月日：2013 年 9 月 4 日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社 提携：SANOFI	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/	

本 IF は 2025 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	40
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	40
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	40
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	42
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	42
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	44
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	53
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	60
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	66
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	66
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	66
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	68
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	68
1. 剤形	8	2. 毒性試験	68
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	71
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	71
4. 力価	9	2. 有効期間	71
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	71
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意	71
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	71
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	71
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	71
10. 容器・包装	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	72
11. 別途提供される資材類	11	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	72
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	72
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	72
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	72
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	72
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	73
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	73
VI. 薬効薬理に関する項目	24	2. その他の参考文献	75
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	XII. 参考資料	76
2. 薬理作用	24	1. 主な外国での発売状況	76
VII. 薬物動態に関する項目	26	2. 海外における臨床支援情報	79
1. 血中濃度の推移	26	XIII. 備考	80
2. 薬物速度論的パラメータ	29	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	80
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30	2. その他の関連資料	80
4. 吸収	30		
5. 分布	32		
6. 代謝	35		
7. 排泄	39		

略語表

略語	略語内容
A II	アンジオテンシン II
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AT ₁ 受容体	アンジオテンシン II タイプ 1 受容体
AUC	血中（血清中／血漿中）中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高血中（血清中／血漿中）濃度
CYP	チトクローム P450
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%抑制濃度
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
MRT _{0-inf}	平均滞留時間
RA 系	レニン－アンジオテンシン系
t _{1/2} , Z	終末相消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イルトラ配合錠はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) であるイルベサルタンと、チアジド系降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドを配合した高血圧治療用配合剤である。現在、日本では数種の ARB/降圧利尿薬配合剤が使用されているが、イルトラ配合錠は降圧利尿薬としてトリクロルメチアジドを配合した薬剤である。

イルベサルタンはフランス Sanofi 社により開発が進められた ARB で、1日1回の投与で24時間にわたる持続的な降圧効果を示す。1997年より欧州各国及び米国で承認され、2012年2月現在97カ国で販売されている。日本では2008年4月に高血圧症を効能・効果とした承認を取得した。

一方、トリクロルメチアジドは、米国シェリング・プラウ社 (現 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.) で開発されたチアジド系降圧利尿薬で、日本では1960年8月に承認を取得した。

近年、1剤で降圧薬の併用療法を可能にする配合剤が広く使用されているが、ARB/降圧利尿薬配合剤はその薬理作用や食塩感受性高血圧への有用性から、日本人の高血圧に対し大きなベネフィットが期待できる。

こうした状況を背景に開発されたイルトラ配合錠は、3つの国内第3相臨床試験〔イルベサルタン100mg 効果不十分例対象試験 (E6931)、イルベサルタン200mg 配合剤の優越性検証試験 (E6933) 及び長期投与試験 (E6932)〕により、本態性高血圧症患者における有効性と安全性が評価され、2013年6月に高血圧症の効能・効果で承認された。

2014年4月～2016年9月に1128例の特定使用成績調査 (長期使用に関する特定使用成績調査) を実施し、再審査申請を行った結果、2021年3月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2019年4月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ARB/降圧利尿薬配合剤の中でトリクロルメチアジド配合剤である。
(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) イルトラ配合錠 LD 投与8週後の拡張期及び収縮期血圧低下量はイルベサルタン100mg 単剤投与に比べ有意に大きかった。〔イルベサルタン100mg 効果不十分例対象試験 (E6931)〕
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) イルトラ配合錠 HD 投与8週後の拡張期及び収縮期血圧低下量はイルベサルタン200mg 単剤投与に比べ有意に大きかった。〔イルベサルタン200mg 配合剤の優越性検証試験 (E6933)〕
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用：血管性浮腫、ショック、失神、意識消失、高カリウム血症、低ナトリウム血症、腎不全、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、再生不良性貧血、間質性肺炎があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年9月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イルトラ®配合錠LD

イルトラ®配合錠HD

(2) 洋名

IRTRA® Combination Tablets

(3) 名称の由来

イルベタン+フルイトラン

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

1) イルベサルタン（JAN）〔日局〕

2) トリクロルメチアジド（JAN）〔日局〕

(2) 洋名（命名法）

1) Irbesartan（JAN、INN）

2) Trichlormethiazide（JAN、INN）

(3) ステム

1) イルベサルタン

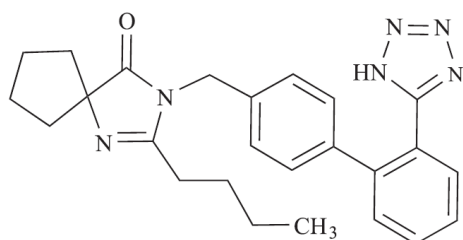
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

2) トリクロルメチアジド

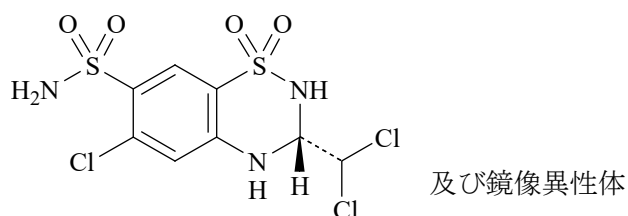
利尿薬、クロロチアジド誘導体：-tizide (thiazide)

3. 構造式又は示性式

(1) イルベサルタン



(2) トリクロルメチアジド



4. 分子式及び分子量

(1) イルベサルタン

分子式 : $C_{25}H_{28}N_6O$

分子量 : 428.53

(2) トリクロルメチアジド

分子式 : $C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$

分子量 : 380.66

5. 化学名（命名法）又は本質

(1) イルベサルタン

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

(2) トリクロルメチアジド

(3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide
1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名 : イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合錠 開発番号 : S-474474

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

1) イルベサルタン

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる [1]。

2) トリクロルメチアジド

白色の粉末である [2]。

(2) 溶解性

1) イルベサルタン

表Ⅲ-1 溶解性 [1]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

2) トリクロルメチアジド

表Ⅲ-2 溶解性 [2]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (95)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

1) イルベサルタン

25℃、相対湿度 43、62、80%、2 日間保存の条件下では、0.2%を超える水分増加は認められなかった。

2) トリクロルメチアジド

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

1) イルベサルタン

融点：182.4～184.6℃

2) トリクロルメチアジド

融点：約 270℃（分解） [2]

(5) 酸塩基解離定数

1) イルベサルタン

$pK_{a1}=3.3\sim 3.9$ [キャパシティーファクター法]

$pK_{a2}=4.2\sim 4.8$ [電位差滴定法]

2) トリクロルメチアジド

$pK_{a1}=6.8$ 、 $pK_{a2}=10.3$ (スルホンアミド基) [紫外可視吸光度測定法] [3] [4]

(6) 分配係数

1) イルベサルタン

約 10.1 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

2) トリクロルメチアジド

3.63 [pH 6.5、1-オクタノール/緩衝液] [5]

(7) その他の主な示性値

1) イルベサルタン

該当資料なし

2) トリクロルメチアジド

アセトン溶液 (1→50) は旋光性を示さない [2]。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) イルベサルタン

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃・60%RH	二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム	5年	規格内
加速試験	40℃・75%RH	二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム	12ヵ月	規格内
苛酷試験	80℃	シャーレ、開放	30日	規格内
	25℃・80%RH	シャーレ、開放	30日	規格内
	80℃・80%RH	シャーレ、開放	30日	規格内
	25℃、D65ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	300 hr (総曝光量 120万 lx・hr)	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、含量〔高速液体クロマトグラフィー（HPLC）〕

(2) トリクロルメチアジド

表Ⅲ-4 有効成分の安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
苛酷試験	45℃・密栓・遮光	6 ヶ月	規格内
	37℃・90%RH・遮光	6 ヶ月	規格内
	25℃・密栓・室内光	6 ヶ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) イルベサルタン [1]

日局「イルベサルタン」の確認試験法

1) 紫外可視吸収度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) トリクロルメチアジド [2]

日局「トリクロルメチアジド」の確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 炎色反応試験

本品を繰り返し燃焼させた後、無色炎中に入れたとき、緑色を呈する。

定量法

(1) イルベサルタン [1]

日局「イルベサルタン」の定量法

電位差滴定法（過塩素酸で滴定）

(2) トリクロルメチアジド [2]

日局「トリクロルメチアジド」の定量法

HPLC

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠



(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名		イルトラ配合錠LD	イルトラ配合錠HD
性状・剤形		淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。	淡赤色のだ円形の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 11.0 mm	長径 約 14.0 mm
		短径 約 5.7 mm	短径 約 7.3 mm
		厚さ 約 4.0 mm	厚さ 約 4.9 mm
質量		約 0.22 g	約 0.43 g

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	イルトラ配合錠LD	イルトラ配合錠HD
識別コード	 141 : 100/1	 142 : 200/1
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イルトラ配合錠LD	イルトラ配合錠HD
有効成分	1錠中 イルベサルタン 100 mg トリクロルメチアジド 1 mg	1錠中 イルベサルタン 200 mg トリクロルメチアジド 1 mg
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、トウモロコシデンプン、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、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-4 混入する可能性のある類縁物質

類縁物質		構造式
分解生成物	SR49498	

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-5 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	錠剤	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 遮光	PTP+紙箱	配合錠 LD	36 ヶ月	規格内
			配合錠 HD		

測定項目：性状、確認試験、類縁物質Ⅰ（イルベサルタン由来不純物）、類縁物質Ⅱ（トリクロルメチアジド由来不純物）、製剤均一性、溶出性、含量、水分

表IV-6 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	錠剤	保存期間	試験結果
苛酷 試験	25℃ D65 ランプ (4000 lx)	無包装 (シャーレ・ラップ)	配合錠 LD	300 hr (総曝光量 120 万 lx・hr)	規格内
			配合錠 HD		

測定項目：性状、確認試験、類縁物質Ⅰ（イルベサルタン由来不純物）、類縁物質Ⅱ（トリクロルメチアジド由来不純物）、製剤均一性、溶出性、含量、水分

表IV-7 無包装状態の安定性^[6]

品名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
イルトラ配合錠LD	30℃/65%RH・蛍光灯下	シャーレ・ラップ	3 ヶ月	規格内
イルトラ配合錠HD	30℃/65%RH・蛍光灯下	シャーレ・ラップ	3 ヶ月	規格内

測定項目：性状、溶出性、硬度、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(1) イルトラ配合錠 LD

日局一般試験法「溶出試験法」のパドル法により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第 2 液

回転数：50 rpm

分析法：HPLC

(2) イルトラ配合錠 HD

日局一般試験法「溶出試験法」のパドル法により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：pH 7.5 の薄めた McIlvaine の緩衝液

回転数：50 rpm

分析法：HPLC

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈イルトラ配合錠LD〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈イルトラ配合錠HD〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート 表面：ポリプロピレン

裏面：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

5.2 原則として、イルベサルタン 100 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg の投与を、イルベサルタン 200 mg、又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 200 mg／1 mg の投与を検討すること。

(解説)

本剤はイルベサルタンとトリクロルメチアジドの配合剤であり、イルベサルタン単剤と比較して強力な降圧効果を有するため、過度の血圧低下を来すおそれがあるので本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

承認時までの臨床試験において、イルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg は、イルベサルタン 100 mg に比べて有意に高い降圧効果を示した [7]。

また、イルベサルタン／トリクロルメチアジド 200 mg／1 mg は、イルベサルタン 200 mg に比べて有意に高い降圧効果を示し [8]、イルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg からの変更例においても、有意に高い降圧効果を示した [9]。

そのため、原則として、イルベサルタン 100 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg の投与を、イルベサルタン 200 mg、又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド 100 mg／1 mg で効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド 200 mg／1 mg の投与を検討すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100 mg／1 mg 又は 200 mg／1 mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

① 用法

承認されている用法では、イルベサルタンは1日1回経口投与し、トリクロルメチアジドは1日量を1~2回に分割経口投与する。いずれの薬剤も1日1回投与が可能であることから、本剤の有効性評価試験（E6931試験、E6933試験、E6932試験）はいずれも1日1回経口投与で実施した。その結果、トラフ時血圧で評価すると、イルトラ配合剤がイルベサルタン効果不十分例に対して更なる降圧効果を示すこと、イルベサルタン単剤を上回る降圧効果を示すこと、及び長期間にわたって良好な血圧コントロールが可能であることが確認できた。したがって、イルトラ配合剤は1日1回の経口投与により降圧効果を期待できると判断した。

本剤の食事の影響を検討した、食事の影響試験（E6912試験）では、イルベサルタンの C_{max} ^{注1} は空腹時及び食後投与で変わらなかったが、イルベサルタンの AUC_{0-inf} ^{注2} は空腹時投与に比べ食後投与で22%の低下、トリクロルメチアジドの C_{max} ^{注1} 及び AUC_{0-inf} ^{注2} は空腹時投与に比べ食後投与でそれぞれ28%、25%低下した。第3相試験（E6931試験、E6933試験及びE6932試験）は食事に対する服薬タイミングを規定せずに実施し、いずれの試験も有効性が認められた。これらの結果は、食事によるバイオアベイラビリティの低下は有効性に影響を及ぼす程ではなく、本剤の投与では食事に対する服薬タイミングを規定する必要はないことを支持するものと考えられる。

注1： C_{max} ；最高血漿中濃度

注2： AUC_{0-inf} ；投与後0から無限大時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積

② 用量

イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験（E6931試験）において、主要評価項目であるトラフ時坐位拡張期血圧変化量は、イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤（I 100/T 1）群ではイルベサルタン 100 mg（I 100/T 0）群及びイルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 0.5 mg 配合剤（I 100/T 0.5）^{*}群に比べて有意に大きく、I 100/T 1 群の I 100/T 0 群及び I 100/T 0.5^{*}群に対する優越性が検証された。一方、I 100/T 0.5 群^{*}は I 100/T 0 群と比較して有意な差は認められなかった。

副次評価項目であるトラフ時坐位収縮期血圧変化量でも同様に、I 100/T 1 群は I 100/T 0 群及び I 100/T 0.5^{*}群に比べて有意に大きかったが、I 100/T 0.5 群^{*}は I 100/T 0 群と比較して有意な差はなかった。血圧正常化率においても、I 100/T 1 群は I 100/T 0 群よりも有意に高かったが、I 100/T 0.5^{*}群は I 100/T 0 群と比較して有意な差がなかった。

以上のように、I 100/T 0.5^{*}群では降圧効果の増強が認められなかったことから、有効性の面からはトリクロルメチアジドの配合量は 1 mg が妥当であると判断した。

イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験（E6933試験）において、主要評価項目であるトラフ時坐位拡張期血圧変化量について、イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤（I 200/T 1）群ではイルベサルタン 200 mg（I 200/T 0）群に比べて有意に降圧効果が大きいことが検証された。

副次評価項目であるトラフ時坐位収縮期血圧変化量、血圧正常化率、降圧率、拡張期血圧反応率についても、同様に I 200/T 1 群は I 200/T 0 群に比べて有意に降圧効果が大きかった。このように、トリクロルメチアジドを配合することにより降圧効果が増強されることが確認された。

また、I 200/T 1 群は I 100/T 1 群との平均値の比較で、トラフ時坐位拡張期血圧変化量、トラフ時坐位収縮期血圧変化量、血圧正常化率、降圧率、収縮期血圧反応率についてより強い降圧効果が認められ、イルベサルタンの増量により降圧効果が増強することが示唆された。

以上の成績より、イルベサルタン 100 mg 単剤で効果不十分な場合にはイルトラ配合錠 LD を投与することにより、イルベサルタン 200 mg 単剤あるいはイルトラ配合錠 LD で効果不十分な場合にはイルトラ配合錠 HD を投与することにより、更なる降圧効果が期待でき、本剤を申請する価値があると判断した。

I 100/T 0 : イルベサルタン 100 mg 単剤

I 100/T 0.5 : イルベサルタン 100 mg / トリクロルメチアジド 0.5 mg*

I 100/T 1 : イルベサルタン 100 mg / トリクロルメチアジド 1 mg

I 200/T 0 : イルベサルタン 200 mg 単剤

I 200/T 1 : イルベサルタン 200 mg / トリクロルメチアジド 1 mg

※ : 承認外用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床データパッケージ

試験の種類 (試験番号)		試験 デザイン	対象	有効性	安全性	薬物動態
第 1 相	食事の影響試験 (E6912)	非盲検	健康成人男性 20 例	—	◎	◎
	生物学的同等性試験 (E6913)	非盲検	健康成人男性 96 例	—	◎	◎
	薬物相互作用試験 (E6911)	非盲検	健康成人男性 20 例	—	◎	◎
第 2 相	高血圧症患者対象薬物 動態試験 (E6921)	非盲検	本態性高血圧症患者 14 例	—	◎	◎
第 3 相	イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験 (E6931)	二重盲検	イルベサルタン 100 mg 投与で 効果不十分な本態性高血圧症 患者 397 例	◎	◎	—
	イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験 (E6933)	二重盲検	本態性高血圧症患者 422 例	◎	◎	—
	長期投与試験 (E6932)	非盲検	本態性高血圧症患者 135 例	◎	◎	—

◎ : 評価資料、— : 非検討もしくは評価の対象とせず

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験 (E6931) [7]

目的	イルベサルタン 100 mg 単独投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象として、イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 0.5 mg 配合剤 (以下、配合剤 100 mg/0.5 mg) *群又はイルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤 (以下、配合剤 100 mg/1 mg) 群の有効性及び安全性を、イルベサルタン単独投与群を対照として検討する。
試験デザイン	二重盲検、最小化法による動的割付け、多施設共同試験、並行群間比較
対象	イルベサルタン 100 mg 1 日 1 回 6 週間単独経口投与しても降圧効果不十分な本態性高血圧症外来患者 有効性評価対象例 395 例：イルベサルタン 100 mg 群 ; 133 例 配合剤 100 mg/0.5 mg*群 ; 131 例 配合剤 100 mg/1 mg 群 ; 131 例 安全性評価対象例 397 例：イルベサルタン 100 mg 群 ; 133 例 配合剤 100 mg/0.5 mg*群 ; 132 例 配合剤 100 mg/1 mg 群 ; 132 例
主な登録基準	適格性判定期開始時 1) 20 歳以上 80 歳未満 2) 本態性高血圧症患者で、以下のいずれかの基準を満たす患者 ・降圧薬による高血圧治療を受けている患者 ・降圧薬による高血圧治療を受けていない患者で、坐位の収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者 (Ⅱ度高血圧以上) 適格性判定期終了時 3) トラフ時坐位の収縮期血圧が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満でかつ、拡張期血圧が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満 (Ⅰ度高血圧-Ⅱ度高血圧)
主な除外基準	適格性判定期開始時 1) 4 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者 (配合剤の場合は 2 剤とみなす) 2) 二次性又は悪性高血圧症患者 3) NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者 4) 同意取得前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又は心臓手術 (冠状動脈バイパス術、弁置換術を含む) を受けている患者 5) 同意取得前 6 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者、又は現在脳卒中による明らかな他覚所見のある患者
試験方法	適格性判定期 (単盲検、6 週間) : 併用禁止薬の服用を同意取得時受診後中止し、6 週間、適格性判定期用治験薬 (イルベサルタン錠 100 mg) 1 錠を 1 日 1 回午前 8 時頃 (6 時~10 時) のほぼ同一時刻に服用させた。 二重盲検期 (8 週間) : 二重盲検期用治験薬 (イルベサルタン錠 100 mg、配合剤 100 mg/0.5 mg*又は配合剤 100 mg/1 mg) 1 錠を 1 日 1 回午前 8 時頃 (6 時~10 時) のほぼ同一時刻に服用させた。
評価項目	有効性 主要評価項目 : トラフ時坐位拡張期血圧変化量 副次評価項目 : トラフ時坐位収縮期血圧変化量 等 安全性 副作用発現率 等

※ : 承認外用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

結果

有効性：主要評価項目

二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量を表 V-2 に示す。
 配合剤 100 mg/1 mg 群がイルベサルタン 100 mg 群及び配合剤 100 mg/0.5 mg^{**} 群より有意に血圧低下量が大きかった。配合剤 100 mg/0.5 mg^{**} 群はイルベサルタン 100 mg 群と有意差は認められなかった。

表 V-2 二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量

		イルベサルタン 100 mg 群 (133 例)	配合剤 100 mg/0.5 mg ^{**} 群 (131 例)	配合剤 100 mg/1 mg 群 (131 例)
投与前値	平均値 (標準偏差)	97.37 (5.63)	97.08 (5.96)	97.77 (5.74)
変化量 ^{a)}	調整平均 (標準誤差)	-4.96 (0.79)	-6.24 (0.79)	-8.85 (0.77)
イルベサルタン 100 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	-1.28 (1.01)	-3.90 (1.01)
	差の 95%信頼区間	—	-3.27, 0.71	-5.88, -1.91
	p 値 ^{b)}	—	0.2076	0.0001
	閉検定手順での有意 性	—	非有意	有意
配合剤 100 mg/0.5 mg ^{**} 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-2.62 (1.01)
	差の 95%信頼区間	—	—	-4.61, -0.62
	p 値 ^{b)}	—	—	0.0102

単位：mmHg

検定の繰り返しによる多重性を調整するため、閉検定手順の原理に基づき、まず、配合剤 100 mg/1 mg 群とイルベサルタン群とを比較し、統計的に有意な差が認められた場合に限り、イルベサルタン群に対する配合剤 100 mg/0.5 mg^{**} 群の優越性を検討した。(有意水準は両側 0.05)

a) 適格性判定期終了時からの変化量

b) MMRM 法 (Mixed-effects model repeated measures approach：混合効果モデル) による解析：群、観測時点、群と観測時点の交互作用を固定効果、適格性判定期終了時のトラフ時坐位拡張期血圧、年齢、性別、罹病期間を共変量とした。

有効性：副次評価項目

二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量を表 V-3 に示す。
 配合剤 100 mg/1 mg 群がイルベサルタン 100 mg 群及び配合剤 100 mg/0.5 mg^{**} 群より有意に血圧低下量が大きかった。配合剤 100 mg/0.5 mg^{**} 群はイルベサルタン 100 mg 群と有意差は認められなかった。

表 V-3 二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量

		イルベサルタン 100 mg 群 (133 例)	配合剤 100 mg/0.5 mg ^{**} 群 (131 例)	配合剤 100 mg/1 mg 群 (131 例)
投与前値	平均値 (標準偏差)	153.86 (9.52)	154.45 (9.20)	155.00 (10.26)
変化量 ^{a)}	調整平均 (標準誤差)	-4.27 (1.10)	-6.88 (1.11)	-12.87 (1.11)
イルベサルタン 100 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	-2.61 (1.57)	-8.60 (1.56)
	差の 95%信頼区間	—	-5.69, 0.46	-11.68, 5.53
	p 値 ^{b)}	—	0.0958	<0.0001
	閉検定手順での有意 性	—	非有意	有意
配合剤 100 mg/0.5 mg ^{**} 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-5.99 (1.57)
	差の 95%信頼区間	—	—	-9.07, -2.91
	p 値 ^{b)}	—	—	0.0002

a) 適格性判定期終了時からの変化量

単位：mmHg

b) MMRM 法による解析：適格性判定期終了時のトラフ時坐位収縮期血圧を共変量とした。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、イルベサルタン 100 mg 群では安全性評価対象例 133 例中 9 例（6.8%）に 11 件認められ、内訳は上腹部痛、胸部不快感、血中尿酸増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、筋骨格痛、頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻が各 1 件であった。</p> <p>配合剤 100 mg/0.5 mg*群では安全性評価対象例 132 例中 14 例（10.6%）に 16 件認められ、主なものは血中尿酸増加 6 例（4.5%）、ALT 増加 3 例（2.3%）、血中トリグリセリド増加 2 例（1.5%）であった。</p> <p>配合剤 100 mg/1 mg 群では安全性評価対象例 132 例中 21 例（15.9%）に 25 件認められ、主なものは血中尿酸増加 13 例（9.8%）、血中トリグリセリド増加 3 例（2.3%）、ALT 増加 2 例（1.5%）であった。</p> <p>いずれの群でも死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>
----	---

（補足）本試験について

イルベサルタン単独投与では降圧効果が不十分な患者を対象とすることから、イルベサルタンの投与量は承認された通常用量上限である 100 mg/日とした。また、トリクロルメチアジドの承認された通常用量は、2～8 mg/日であるが、高血圧治療ガイドライン 2009*¹⁾では少量（4 分の 1 から半錠）を使用することが推奨されており、有効性の相乗作用が期待されるので、0.5 mg/日及び 1 mg/日の 2 用量を設定した。

※：承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

② イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験 (E6933) [8]

目的	<p>本態性高血圧症患者を対象として、イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【主要目的】トラフ時坐位拡張期血圧変化量を評価指標として、イルベサルタン 200 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤（以下、配合剤 200 mg／1 mg）投与のイルベサルタン 200 mg 単独投与に対する優越性を検証する。</p>
試験デザイン	二重盲検、最小化法による動的割付け、多施設共同試験、並行群間比較
対象	<p>本態性高血圧症外来患者</p> <p>有効性評価対象例 420 例：イルベサルタン 200 mg 群；141 例 イルベサルタン 100 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤（以下、配合剤 100 mg／1 mg）群；139 例 配合剤 200 mg／1 mg 群；140 例</p> <p>安全性評価対象例 422 例：イルベサルタン 200 mg 群；141 例 配合剤 100 mg／1 mg 群；140 例 配合剤 200 mg／1 mg 群；141 例</p>
主な登録基準	<p>観察期開始時</p> <p>1) 20 歳以上、80 歳未満</p> <p>2) 本態性高血圧症患者で、以下のいずれかの基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・降圧薬による高血圧治療を受けている患者 ・降圧薬による高血圧治療を受けておらず、坐位の収縮期血圧が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満の患者 <p>観察期終了時</p> <p>3) トラフ時坐位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満</p>
主な除外基準	<p>観察期開始時</p> <p>1) 4 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者（配合剤の場合は 2 剤とみなす）</p> <p>2) 二次性高血圧症患者</p> <p>3) NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者</p> <p>4) 同意取得前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又は心臓手術（冠状動脈バイパス術、弁置換術を含む）を受けている患者</p> <p>5) 同意取得前 6 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者、又は現在脳卒中による明らかな他覚所見のある患者</p>
試験方法	<p>観察期には観察期用治験薬（プラセボ）を 4 週間投与した。観察期終了時に続く治療期には治療期用治験薬を 8 週間投与した。配合剤 200 mg／1 mg あるいはそのプラセボ、配合剤 100 mg／1 mg あるいはそのプラセボ、イルベサルタン 200 mg（イルベサルタン 100 mg×2）あるいはそのプラセボを、1 日 1 回 4 錠を朝 8 時頃（6 時～10 時）のほぼ同一時刻に経口で服用させた。</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：トラフ時坐位拡張期血圧変化量</p> <p>副次評価項目：トラフ時坐位収縮期血圧変化量 等</p> <p>安全性</p> <p>副作用発現率 等</p>

結果

有効性：主要評価項目

治療期 8 週時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量を表 V-4 に示す。
 配合剤 200 mg/1 mg 群がイルベサルタン 200 mg 群よりも有意にトラフ時坐位拡張期血圧低下量が大きかった。

表 V-4 治療期 8 週時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量

		イルベサルタン 200 mg 群 (141 例)	配合剤 100 mg/1 mg 群 (139 例)	配合剤 200 mg/1 mg 群 (140 例)
投与前値	平均値 (標準偏差) ^{b)}	101.72 (6.08)	100.97 (5.64)	101.46 (5.86)
変化量 ^{a)}	調整平均 (標準誤差) ^{b)}	-11.43 (0.79)	-13.12 (0.80)	-14.79 (0.79)
イルベサルタン 200 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差) ^{b)}	—	—	-3.36 (1.07)
	差の 95%信頼区間 ^{b)}	—	—	-5.46, -1.25
	p 値 ^{c)}	—	—	0.0018
配合剤 100 mg/1 mg 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差) ^{b)}	—	—	-1.67 (1.08)
	差の 95%信頼区間 ^{b)}	—	—	-3.79, 0.45

a) 観察期終了時からの変化量

b) 単位：mmHg

c) MMRM 法による解析：群、観測時点、群と観測時点の交互作用を固定効果、観察期終了時のトラフ時坐位拡張期血圧、年齢、性別、罹病期間を共変量とした。

有効性：副次評価項目

治療期 8 週時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量を表 V-5 に示す。
 配合剤 200 mg/1 mg 群がイルベサルタン 200 mg 群よりトラフ時坐位収縮期血圧低下量が有意に大きかった。

表 V-5 治療期 8 週時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量

		イルベサルタン 200 mg 群 (141 例)	配合剤 100 mg/1 mg 群 (139 例)	配合剤 200 mg/1 mg 群 (140 例)
投与前値	平均値 (標準偏差) ^{b)}	161.49 (10.38)	161.60 (9.93)	160.72 (9.16)
変化量 ^{a)}	調整平均 (標準誤差) ^{b)}	-18.13 (1.16)	-21.64 (1.17)	-23.54 (1.16)
イルベサルタン 200 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差) ^{b)}	—	—	-5.40 (1.57)
	差の 95%信頼区間 ^{b)}	—	—	-8.50, -2.31
	p 値 ^{c)}	—	—	0.0007
配合剤 100 mg/1 mg 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差) ^{b)}	—	—	-1.90 (1.59)
	差の 95%信頼区間 ^{b)}	—	—	-5.02, 1.22

a) 観察期終了時からの変化量

b) 単位：mmHg

c) MMRM 法による解析：観察終了時のトラフ時坐位収縮期血圧を共変量とした。

安全性

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、イルベサルタン 200 mg 群では安全性評価対象例 141 例中 16 例 (11.3%) に 19 件認められ、主なものは肝機能異常、ALT 増加、白血球数増加、尿中血陽性が各 2 例 (1.4%) であった。

配合剤 100 mg/1 mg 群では安全性評価対象例 140 例中 26 例 (18.6%) に 31 件認められ、主なものは血中尿酸増加 6 例 (4.3%)、ALT 増加 4 例 (2.9%)、高尿酸血症 3 例 (2.1%) であった。

配合剤 200 mg/1 mg 群では安全性評価対象例 141 例中 22 例 (15.6%) に 28 件認められ、主なものは血中尿酸増加 5 例 (3.5%)、ALT 増加、AST 増加、単球数増加が各 2 例 (1.4%) であった。

いずれの群でも死亡・重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

長期投与試験 (E6932) [9]

目的	本態性高血圧症患者を対象として、イルベサルタン 100 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤 (以下、配合剤 100 mg/1 mg) 群又はイルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合剤 (以下、配合剤 200 mg/1 mg) 群の長期投与における安全性及び有効性を多施設共同試験により検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、漸増漸減法、多施設共同試験
対象	本態性高血圧症外来患者 有効性評価対象例 135 例：最終投与量；配合剤 100 mg/1 mg 群；66 例 配合剤 200 mg/1 mg 群；69 例 安全性評価対象例 135 例：最終投与量；配合剤 100 mg/1 mg 群；66 例 配合剤 200 mg/1 mg 群；69 例
主な登録基準	スクリーニング実施時に 20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者で、治験薬投与開始時において下記 A)～C) のいずれかを満たす患者 A) 投与開始時の 2 週間前から降圧薬による高血圧治療を受けておらず、坐位の血圧が以下の①、②の両方を満たす患者 ① 収縮期血圧が 160 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上 ② 収縮期血圧が 180 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 110 mmHg 未満 B) 投与開始時の 2 週間前から高血圧治療の変更がなく、降圧薬 1 剤による高血圧治療を受けており、トラフ時坐位の血圧が以下の①、②の両方を満たす患者 ① 収縮期血圧が 140 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上 ② 収縮期血圧が 180 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 110 mmHg 未満 C) 投与開始時の 2 週間前から高血圧治療の変更がなく、降圧薬 2 剤による高血圧治療を受けており、トラフ時坐位の収縮期血圧が 140 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の患者
主な除外基準	スクリーニング実施の時点で下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1) 3 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者 (配合剤の場合は 2 剤とみなして計算) 2) 二次性又は悪性高血圧症患者 3) NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者 4) 同意取得前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又は心臓手術 (冠状動脈バイパス術、弁置換術を含む) を受けている患者 5) 同意取得前 6 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者、又は現在脳卒中による明らかな他覚所見のある患者
試験方法	52 週間の治療期間は 8 週間の治療第 1 期と、それに続く 44 週間の治療第 2 期で構成した。 [治療第 1 期] 最初の 4 週間は配合剤 100 mg/1 mg を 1 日 1 回 1 錠午前 8 時頃 (6 時～10 時) に経口投与した。 投与開始 4 週後に降圧効果が不十分な場合 (トラフ時坐位の収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合) は、配合剤 200 mg/1 mg 1 錠に増量し、更に 4 週間投与した。 [治療第 2 期] 降圧効果に応じ配合剤の用量を増減可とした。配合剤 200 mg/1 mg の投与でも降圧効果が不十分な場合には、レニン-アンジオテンシン (RA) 系薬及び利尿薬以外の降圧薬 1 剤を追加・増量できることとし、更に追加した降圧薬を他の降圧薬 (RA 系薬及び利尿薬を除く) に変更できることとした。
評価項目	安全性 副作用発現率 等 有効性 トラフ時の坐位収縮期及び拡張期血圧変化量、増量時の血圧変化量 等

有効性

(1) トラフ時の坐位拡張期及び収縮期血圧の推移

有効性評価対象例 135 例における投与開始時から投与 52 週後まで及び中止例を含めた最終観測時のトラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧の推移を図 V-1、図 V-2 に示す。

トラフ時坐位拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、治療第 1 期の投与開始時が、全体で 81.73 ± 11.84 mmHg、投与開始 52 週後が全体で 77.88 ± 8.77 mmHg（投与開始時からの変化量： -3.95 ± 10.19 mmHg）、中止例を含めた最終観測時が、全体で 78.13 ± 8.71 mmHg（ -3.60 ± 10.16 mmHg）であった。

また、トラフ時坐位収縮期血圧は治療第 1 期の投与開始時が、全体で 135.15 ± 14.66 mmHg、投与開始 52 週後が、全体で 127.45 ± 9.13 mmHg（ -8.07 ± 15.27 mmHg）、中止例を含めた最終観測時が全体で 127.60 ± 9.25 mmHg（ -7.55 ± 15.21 mmHg）であった。

トラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧は、いずれも 52 週間にわたり降圧効果が維持された。

図 V-1 トラフ時坐位拡張期血圧の経時的推移（全体）

平均値±標準偏差

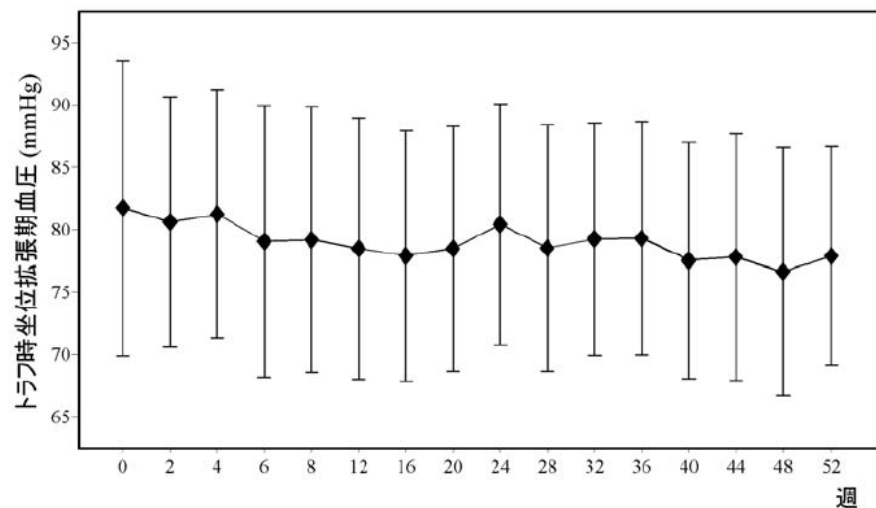
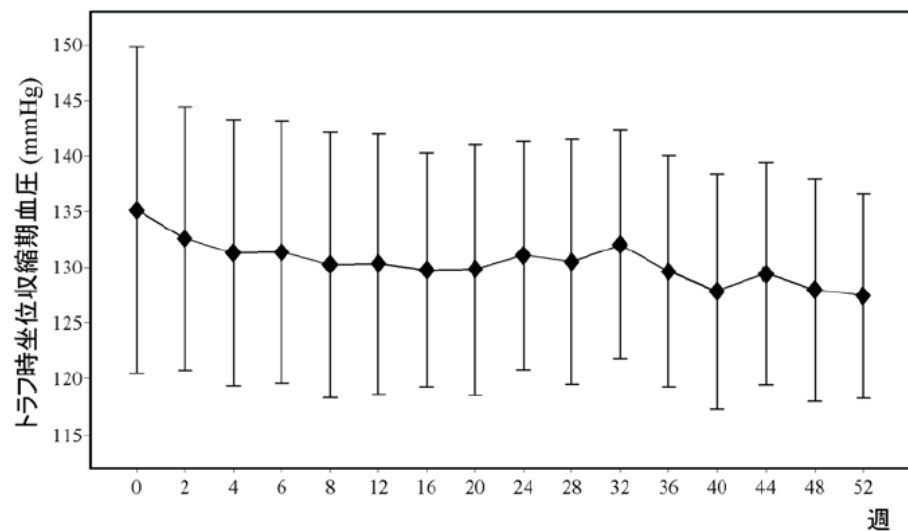


図 V-2 トラフ時坐位収縮期血圧の経時的推移（全体）

平均値±標準偏差



結果	<p>(2) 治療期における配合剤 100 mg/1 mg から配合剤 200 mg/1 mg への増量例についての検討</p> <p>治療第 1 期開始 4 週後に配合剤 100 mg/1 mg から配合剤 200 mg/1 mg に増量した 17 例におけるトラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、増量直前 97.03±5.20 mmHg 及び 149.59±6.21 mmHg から増量 4 週後^注 92.72±8.04 mmHg 及び 142.13±9.42 mmHg に有意に低下した（対応のある t 検定、p=0.0038 及び p=0.0027）。</p> <p>また、治療第 2 期も含めた増量例全体 70 例におけるトラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、増量直前 90.50±9.14 mmHg 及び 145.78±7.82 mmHg から最終評価時 81.36±7.63 mmHg 及び 130.49±8.47 mmHg に有意に低下した（対応のある t 検定、共に p<0.0001）。</p> <p>注：16例</p>
	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、安全性評価対象例全体で 135 例中 11 例（8.1%）に 13 件認められ、主なものは血中尿酸増加 7 例（5.2%）であった。</p> <p>各投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、配合剤 100 mg/1 mg 群で 66 例中 5 例（8%）に 7 件認められ、主なものは血中尿酸増加 3 例（5%）であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>配合剤 200 mg/1 mg 群では 69 例中 6 例（9%）に 6 件認められ、主なものは血中尿酸増加 4 例（6%）であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかったが、調査期間終了後（集計対象外）に尿路結石が 1 件認められた。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（長期使用に関する調査、観察期間 52 週）

目的：本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。

安全性：特定使用成績調査の安全性評価対象例 1104 例中 54 例に 61 件の副作用が認められ、発現した副作用は、高尿酸血症 10 件、腎機能障害 5 件等であった。

本調査における副作用発現割合は 4.9%（54 例/1104 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 14.4%（81 例/562 例）に比べて高くなく、特に問題はないと考えた。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は**表Ⅷ-2**のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

有効性：有効性評価対象例 1058 例のうち、各評価時点の測定値が得られた症例における収縮期血圧及び拡張期血圧並びに投与前を基準とした血圧変化量は**表Ⅴ-6**のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与 4 週後から 52 週後までのいずれの評価時期においても本剤投与前と比べて低下が認められ、本剤の有効性に新たな問題は認められなかった。

表 V-6 各評価時点における血圧値及び投与前を基準とした血圧変化量

評価時点		4週後	12週後	24週後	36週後	52週後	最終測定時
対象症例数		832	849	802	801	811	1058
収縮期血圧 (mmHg)	投与前	150.8 ± 19.7	150.5 ± 20.1	150.3 ± 19.5	150.3 ± 19.8	151.0 ± 19.7	150.5 ± 19.9
	投与後	137.7 ± 16.5	135.6 ± 15.6	135.1 ± 14.5	133.8 ± 14.3	132.4 ± 13.4	133.4 ± 15.8
	変化量	-13.1 ± 18.4	-15.0 ± 19.6	-15.3 ± 19.6	-16.5 ± 20.0	-18.6 ± 20.0	-17.2 ± 20.9
拡張期血圧 (mmHg)	投与前	83.4 ± 13.8	83.2 ± 13.5	83.2 ± 13.3	83.3 ± 13.5	83.5 ± 13.4	83.4 ± 13.8
	投与後	77.2 ± 11.7	76.4 ± 11.4	75.8 ± 10.9	75.4 ± 10.5	74.6 ± 10.6	75.1 ± 11.5
	変化量	-6.2 ± 11.2	-6.9 ± 12.0	-7.4 ± 12.1	-7.8 ± 12.3	-8.9 ± 12.7	-8.3 ± 12.9

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) イルベサルタン

ARB (カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム等)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

(2) トリクロルメチアジド

チアジド系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) イルベサルタン

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ (AⅡ) 誘発収縮を特異的に抑制し、*in vivo* 試験 (ラット、イヌ、サル) においても AⅡ 誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。

In vitro 結合試験から、その抑制作用は AⅡ 受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更に AⅡ タイプ 1 受容体 (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 (ACE) も阻害しなかった [10] [11] [12] [13] [14] [15]。

以上の成績等から、イルベサルタンは、AT₁ 受容体に対して高い親和性を示し選択的に結合し、AⅡ との結合を阻害することにより降圧効果を示す。

2) トリクロルメチアジド

① 利尿作用

遠位尿細管曲部の管腔側に局在する Na⁺-Cl⁻ 共輸送体を阻害することにより Na⁺、Cl⁻ の再吸収を抑制し、尿中への排泄を増加させる。これに伴って水の排泄が増加する [16]。

② 降圧作用

降圧剤としての作用機序は明らかではないが、トリクロルメチアジドの脱塩・利尿作用により、循環血液量を減少させる、あるいは交感神経刺激に対する末梢血管の感受性を低下させることにより、血圧が下降すると考えられている [17] [18] [19]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用

雄性 SHR ($n=6$) に、イルベサルタン単独 (30 mg/kg/日)、トリクロルメチアジド単独 (3 mg/kg/日)、イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用 (30 mg/kg/日+3 mg/kg/日) 又は媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の降圧作用を検討した。

その結果、イルベサルタン単独投与群は安定した降圧作用を示したが、トリクロルメチアジド単独投与群は媒体投与群と比較して有意な降圧作用を示さなかった (2 元配置分散分析)。

また、イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用投与群は、各単独投与群と比較して、有意な降圧作用を示した ($p<0.01$ 、2 元配置分散分析) [20]。

2) 高血圧自然発症ラット (SHR) における利尿作用

雄性 SHR ($n=6$) に、イルベサルタン単独 (30 mg/kg/日)、トリクロルメチアジド単独 (3 mg/kg/日)、イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用 (30 mg/kg/日+3 mg/kg/日) 又は媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の利尿作用を検討した。

その結果、トリクロルメチアジド単独投与群では、尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量が、媒体投与群と比較して増加したが、イルベサルタン単独投与群では変化しなかった (Dunnett 検定)。

また、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドを併用投与しても、イルベサルタンはトリクロルメチアジドによって増加した尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量を低下させなかった [20]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）

生物学的同等性試験

健康成人男性 96 例を対象に、低用量グループ（イルベサルタン 100 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠、イルベサルタン錠 100 mg 1 錠とトリクロルメチアジド錠 1 mg 1 錠併用との間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群、48 例）と、高用量グループ（イルベサルタン 200 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠、イルベサルタン錠 100 mg 2 錠とトリクロルメチアジド錠 1 mg 1 錠併用との間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群、48 例）の血漿中イルベサルタン及び血漿中トリクロルメチアジドの薬物動態パラメータを表Ⅶ-1、表Ⅶ-2 に示す。

配合錠と併用で比較した結果、両成分共に生物学的に同等であった [21]。

**表Ⅶ-1 配合錠投与時及び併用投与時における薬物動態パラメータの比較
（低用量グループ^{注1}健康成人、空腹時単回経口投与）**

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値 ^{注2}		配合錠投与／併用投与 [90%信頼区間： 下限, 上限]	幾何最小二乗平均値 ^{注2}		配合錠投与／併用投与 [90%信頼区間： 下限, 上限]
	配合錠 投与	併用 投与		配合錠 投与	併用 投与	
C _{max} (ng/mL)	1740	1650	1.058 [0.984, 1.138]	25.8	25.1	1.029 [0.968, 1.093]
AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	6146	6147	1.000 [0.956, 1.046]	81.79	80.68	1.014 [0.993, 1.035]
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	6194*	6254	0.991 [0.950, 1.033]	84.18	83.10	1.013 [0.993, 1.034]
MRT _{0-inf} ^a (hr)	7.76*	7.79	0.996 [0.936, 1.060]	3.56	3.45	1.032 [0.994, 1.072]
t _{1/2} , z ^b (hr)	8.66	8.72	0.992 [0.895, 1.101]	2.20	2.21	0.995 [0.953, 1.038]

[測定法：液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS）]（48 例）

a：MRT_{0-inf}；平均滞留時間

b：t_{1/2}, z；終末相消失半減期

*：47 例（AUC_{0-inf}に占める外挿部分が 20%を超えた 1 例を除いた。）

注 1：低用量グループ；イルベサルタン 100 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠、イルベサルタン錠 100 mg 1 錠とトリクロルメチアジド錠 1 mg 1 錠併用との間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群

注 2：被験者を変量効果、投与群（配合錠先行群又は併用先行群）、投与時期（第 1 期又は第 2 期）及び投与薬剤（配合錠投与又は併用投与）を固定効果とした分散分析により解析した。分散分析には対数変換した薬物動態パラメータを用いた。

**表VII-2 配合錠投与時及び併用投与時における薬物動態パラメータの比較
(高用量グループ^{注1}、健康成人、空腹時単回経口投与)**

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値 ^{注2}		配合錠投与／併用投与 [90%信頼区間： 下限, 上限]	幾何最小二乗平均値 ^{注2}		配合錠投与／併用投与 [90%信頼区間： 下限, 上限]
	配合錠 投与	併用 投与		配合錠 投与	併用 投与	
C _{max} (ng/mL)	2500	2220*	1.125 [1.056, 1.199]	25.7	24.3*	1.059 [0.997, 1.124]
AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	10860	10540*	1.030 [0.971, 1.093]	78.74	75.60*	1.042 [1.019, 1.065]
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	11010	10800**	1.020 [0.960, 1.083]	81.10	77.96*	1.040 [1.019, 1.062]
MRT _{0-inf} (hr)	8.99	9.30**	0.967 [0.883, 1.059]	3.40	3.33*	1.022 [0.987, 1.059]
t _{1/2, z} (hr)	9.05	10.0**	0.904 [0.806, 1.014]	2.22	2.13*	1.040 [0.988, 1.095]

(測定法：LC/MS/MS) (48例)

*：47例（自己都合による中止1例を除いた。）

**：46例（自己都合による中止1例及びAUC_{0-inf}に占める外挿部分が20%を超えた1例を除いた。）

注1：高用量グループ；イルベサルタン200mg／トリクロルメチアジド1mg配合錠、イルベサルタン錠100mg2錠とトリクロルメチアジド錠1mg1錠併用との間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群

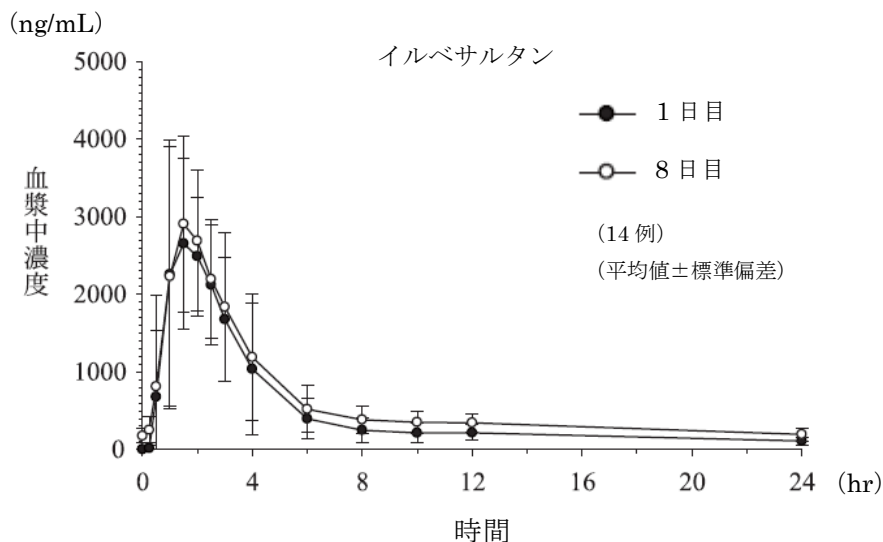
注2：被験者を変量効果、投与群（配合錠先行群又は併用先行群）、投与時期（第1期又は第2期）及び投与薬剤（配合錠投与又は併用投与）を固定効果とした分散分析により解析した。分散分析には対数変換した薬物動態パラメータを用いた。

2) 反復投与（本態性高血圧症患者）

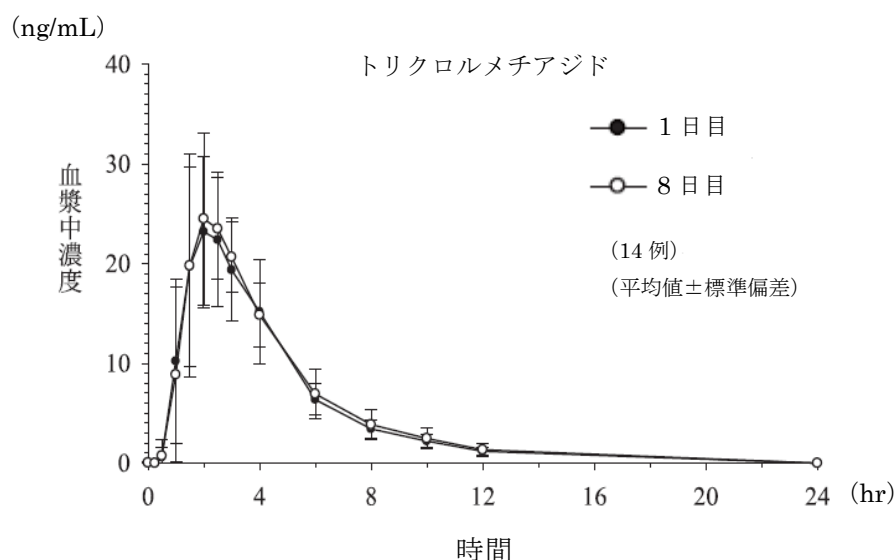
本態性高血圧症患者14例にイルベサルタン200mg／トリクロルメチアジド1mg配合錠を1日1回8日間食後反復経口投与したときの投与1日目及び8日目のイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの血漿中濃度の推移を図VII-1、図VII-2に、薬物動態パラメータを表VII-3に示す^[22]。

両成分の薬物動態に及ぼす反復投与の影響はみられなかった。

**図VII-1 イルベサルタン200mg／トリクロルメチアジド1mg配合錠
食後反復経口投与時のイルベサルタンの血漿中濃度**



図Ⅶ-2 イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠
食後反復経口投与時のトリクロルメチアジドの血漿中濃度



表Ⅶ-3 イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠食後反復経口投与時の
薬物動態パラメータ (本態性高血圧症患者)

測定成分名	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	t _{1/2, z} (hr)
イルベサルタン	1日目	3420 ± 773	1.5 (1.0-4.0)	13340 ± 3486	—
	8日目	3500 ± 790	1.5 (1.0-3.0)	14360 ± 3887 ^{注2}	14.4 ± 5.4
トリクロルメチアジド	1日目	27.3 ± 5.17	2.0 (1.5-4.0)	102.7 ± 18.13	—
	8日目	27.5 ± 6.01	2.0 (1.5-3.0)	102.4 ± 19.72 ^{注2}	2.40 ± 0.34

(測定法: LC/MS/MS) (14例、平均値±標準偏差)

注1: 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は中央値 (最小値-最大値)

注2: 8日目の AUC は投与時間間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-τ})

3) 薬物相互作用試験

健康成人男性 10 例にイルベサルタン 200 mg 及びトリクロルメチアジド 1 mg を併用単回経口投与したときのイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、イルベサルタンとトリクロルメチアジドの併用の影響の程度は小さいと判断した [23]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 20 例にイルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠をクロスオーバー法にて単回経口投与（食後及び空腹時）した。

表Ⅶ-4 に示すとおり、イルベサルタンの C_{max} は食事の影響を受けなかったが、空腹時投与に比べ食後投与でイルベサルタンの AUC_{0-inf} は 22% 低下し、トリクロルメチアジドの C_{max} 、 AUC_{0-inf} はそれぞれ 28%、25% 低下した [24]。

表Ⅶ-4 食後又は空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値		食後/空腹時 [90%信頼区間： 下限, 上限] ^c	幾何最小二乗平均値		食後/空腹時 [90%信頼区間： 下限, 上限] ^c
	食後 ^a	空腹時 ^b		食後 ^a	空腹時 ^b	
C_{max} (ng/mL)	2460	2540	0.972 [0.868, 1.088]	19.7	27.3	0.720 [0.643, 0.806]
AUC_{0-last} (ng · hr/mL)	8978	11610	0.773 [0.702, 0.851]	65.39	88.49	0.739 [0.720, 0.758]
AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)	9206	11750	0.784 [0.713, 0.861]	68.82	91.45	0.752 [0.735, 0.770]
MRT_{0-inf} (hr)	9.19	8.87	1.036 [0.904, 1.186]	4.97	3.63	1.368 [1.260, 1.486]
$t_{1/2, Z}$ (hr)	9.89	8.99	1.100 [0.927, 1.305]	2.55	2.42	1.054 [0.962, 1.155]

(測定法：LC/MS/MS)

a：20 例

b：19 例

c：被験者を変量効果、投与時期（第 1 期/第 2 期）及び投与条件（食後又は空腹時）を固定効果とした分散分析により解析した。

2) 併用薬の影響

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

1) イルベサルタン

以下、2つの試験より、絶対バイオアベイラビリティは61～88%と推測された。

＜イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験＞ [25]

外国人健康男性被験者（21～38歳、12例）に対し、¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mg を以下の剤形、投与経路で投与した。

- 1) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として空腹時単回静脈内点滴投与*（点滴時間 30 分）
- 2) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として空腹時単回経口投与
- 3) 非標識イルベサルタンをカプセルとして空腹時単回経口投与

その結果、絶対バイオアベイラビリティを「（経口投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞}） / （静脈内投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞}） × 100」として算出すると、経口投与（¹⁴C 溶液）は 82%、経口投与（カプセル）は 88%となった。

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

＜イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験＞ [26]

外国人健康男性被験者（19～45歳、6例）に対し、¹⁴C-標識イルベサルタン溶液を以下の用量、投与経路で投与した。

- 1) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として 50 mg を空腹時単回静脈内点滴投与*（点滴時間 30 分）
- 2) ¹⁴C-標識イルベサルタン溶液として 150 mg を空腹時単回経口投与

その結果、絶対バイオアベイラビリティを「〔経口投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞} × 投与量（静脈内投与時）〕 / 〔静脈内投与時のイルベサルタン AUC_{0-∞} × 投与量（経口投与時）〕 × 100」として算出すると 61%となった。

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

(2) 吸収部位及び吸収率

1) イルベサルタン

雄性ラット (SD 系、 $n=3$ /群) の消化管を結紮して作製した各グループ内に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg 注入後の吸収率を表VII-5 に示す。イルベサルタンは小腸上部から下部の広範な部位にわたって吸収されることが示された [27]。

表VII-5 雄性ラットの各吸収部位におけるイルベサルタンの吸収率 (%)

時間 (hr)	消化管吸収率 (%) *				
	胃	小腸上部 (十二指腸)	小腸中部 (空腸)	小腸下部 (回腸)	結腸
0	0.5 ± 0.8	0.0 ± 0.0	0.8 ± 1.4	1.5 ± 1.6	0.0 ± 0.0
0.5	4.9 ± 6.7	18.0 ± 6.8	23.8 ± 8.7	6.9 ± 3.4	1.5 ± 0.6
2	5.4 ± 5.4	52.9 ± 8.3	55.9 ± 3.7	34.7 ± 13.6	13.1 ± 2.7

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

($n=3$ /群、平均値±標準偏差)

*：消化管吸収率 (%) = { [注入放射エネルギー - (消化管内容物中残存放射エネルギー + 消化管残存放射エネルギー)] / 注入放射エネルギー } × 100

2) トリクロルメチアジド

吸収部位：消化管 [2]

(3) 腸肝循環

1) イルベサルタン

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタンを 10 mg/kg 単回経口投与あるいは 1 mg/kg 静脈内投与して 24 時間採取した胆汁をそれぞれ別のラットの十二指腸内に投与した。

その結果、両投与経路において、尿及び胆汁中に放射能が検出されたことから、イルベサルタンは腸肝循環することが示唆された [28]。

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

1) イルベサルタン

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与し、脳への放射能の移行性を検討した。

その結果、**表VII-6** に示すとおり、脳への放射能の移行がわずかに認められた [29][30]。

表VII-6 雌雄ラットにおけるイルベサルタンを単回経口投与した時の脳内放射能濃度

動物種 (系統) 性、 <i>n</i> /群	組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)		
		投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
ラット (SD 系) 雄、3/群	脳	0.59 \pm 0.15	0.11 \pm 0.02	—
	血漿	3.4 \pm 0.66	1.0 \pm 0.26	0.27 \pm 0.02
ラット (SD 系) 雌、3/群	脳	0.17 \pm 0.02	—	—
	血漿	9.8 \pm 2.3	1.3 \pm 0.24	0.76 \pm 0.22

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

(平均値 \pm 標準偏差)

—：定量限界以下

2) トリクロルメチアジド

雄性ラット (SD 系) に ^{14}C -標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、中枢系組織の放射能濃度は低かった [31]。

(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) イルベサルタン

妊娠 11 日目及び 18 日目のラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg/kg を単回投与し、母体組織並びに胎児組織への放射能の移行性を検討した。また、妊娠 28 日のウサギ (New Zealand 種) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg を単回投与し、血漿、胎盤及び胎児組織中放射能濃度移行を測定した。

その結果、**表VII-7**、**表VII-8** に示すとおり、いずれの種でも、母動物から胎児への放射能の移行が認められたが、胎盤の放射能濃度は胎児の濃度よりも高く、胎盤が関門となり胎児への放射能移行が抑制されていることが示唆された [32][33]。

表Ⅶ-7 妊娠ラットにおけるイルベサルタン単回経口投与後の血漿、胎盤及び胎児組織内放射能濃度

動物種（系統） 妊娠日数、n/群	組織	放射能濃度（ $\mu\text{g eq./g}$ ）			
		投与 2 時間後		投与 8 時間後	
		組織濃度	血漿中放射能濃度に対する比	組織濃度	血漿中放射能濃度に対する比
ラット（SD 系） 11 日、3/群	胎盤	51.80 \pm 7.83	0.39 \pm 0.01	7.78*	0.81*
	胚	7.64 \pm 3.21	0.06 \pm 0.02	3.74*	0.53*
	血漿	133.76 \pm 18.10	1.00 \pm 0.00	10.46 \pm 10.13	1.00 \pm 0.00
ラット（SD 系） 18 日、3/群	胎盤	34.47 \pm 7.85	0.49 \pm 0.08	7.97 \pm 5.23	0.72 \pm 0.51
	胎児	6.85 \pm 1.60	0.10 \pm 0.01	5.39 \pm 1.87	0.61 \pm 0.55
	血漿	70.95 \pm 16.59	1.00 \pm 0.00	17.91 \pm 18.47	1.00 \pm 0.00

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

(平均値 \pm 標準偏差)

* : n=2

表Ⅶ-8 妊娠ウサギにおけるイルベサルタン単回経口投与後の血漿、胎盤及び胎児内放射能濃度

動物種（系統） 妊娠日数、n/群	組織	放射能濃度（ $\mu\text{g eq./g}$ ）		
		投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
ウサギ（New Zealand 種） 28 日、3/群	胎盤	1.77 \pm 0.60	0.82 \pm 0.29	—
	胎児全身	0.37*	0.40**	0.32*
	血漿	3.62 \pm 0.91	1.27 \pm 0.13	0.09 \pm 0.06

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

(平均値 \pm 標準偏差)

— : 検出限界 (0.30 $\mu\text{g eq./g}$) 以下

* : n=1、** : n=2

2) トリクロルメチアジド

胎盤関門を通過すると考えられている。新生児に高ビリルビン血症、血小板減少等の発現が報告されている [34] (外国人データ)。

(3) 乳汁への移行性

1) イルベサルタン

分娩後哺乳中ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg を単回経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間で最高値 (0.59 $\mu\text{g eq./mL}$) を示したが、血漿中放射能濃度より低く、血漿中濃度との比は 0.15~0.29 であった。

この結果から、ラットではイルベサルタンの乳汁への移行が認められたが、その程度は小さいことが示唆された [27]。

2) トリクロルメチアジド

ヒドロクロチアジドで母乳中へ移行することが報告されている [35]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) イルベサルタン

① 血球への移行 (*in vitro*)

ヒトの血液に³H-標識イルベサルタンを添加後、血漿及び血球を分離し、放射能濃度を測定した。血液中放射能の91~96%が血漿中に存在しており、イルベサルタンの血球への移行性は低いと考えられた [36]。

② その他の組織への移行性

雌雄ラット (SD系) に¹⁴C-標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに各組織に移行し、大部分の組織の放射能は投与後 2 時間で最高濃度となった。その後、放射能濃度は低下し、投与後 96 時間には大部分の組織で定量限界以下となった。

放射能濃度が血漿より高い組織は肝臓及び腎臓の代謝・排泄臓器で、最も高かった肝臓では投与後 168 時間まで放射能が検出されたが、その理由としてイルベサルタン由来放射能の主排泄経路が胆汁であることに起因すると考えられた。その他の組織への放射能の移行性が低い理由の一つとして高い血清蛋白結合率 (ラットで 92~96%) の影響が考えられた。

雌性ラットの肺以外の肝臓を含む大部分の臓器・組織からの放射能の消失半減期は 48 時間以内であった。雌性ラットの肺からの消失が最も遅く、半減期は 57 時間を示したが、投与後 96 時間では定量限界以下に低下した。雌性ラットは雄性ラットより高い組織中放射能濃度を示したが、これは雌性ラットの高い血漿中濃度を反映しているためと考えられた [29] [30]。

2) トリクロルメチアジド

雄性ラット (SD系) に¹⁴C-標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身組織に分布し、大部分の組織において投与後 1 時間で最高濃度を示した。

特に高い放射能を示した組織は、排泄や吸収に関与する腎皮質 (1.53 µg 当量/g)、肝臓 (0.210 µg 当量/g) 及び小腸壁 (0.458 µg 当量/g) であり、中枢系組織、眼球、前立腺及び精嚢の放射能濃度は低かった。

全身に分布した放射能は、時間の経過に伴い急速に減少し、投与後 24 時間で大部分の組織中放射能濃度は定量下限未満にまで低下した [31]。

(6) 血漿蛋白結合率

1) イルベサルタン

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、³H-標識イルベサルタンを用いて、ヒト血清蛋白に対する結合率を検討した。

その結果、5、10 及び 25 µg/mL における総平均結合率は 96.6±1.0% であり ($n=45$ 、平均値±標準偏差)、主な結合蛋白は血清アルブミンが関与していると考えられた [37] (*in vitro*)。また、イルベサルタンのヒト血清アルブミンに対する結合サイトはワルファリンサイトであることが示唆された [38] (*in vitro*)。

方法：平衡透析法

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

2) トリクロルメチアジド

血漿蛋白結合率：85% (イヌ：雑種) [39] (*in vitro*)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) イルベサルタン

ヒトにおける代謝物を同定する目的で、健康成人男性 12 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び健康成人男性 6 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び各代謝物の比率を表VII-9 に示す。

^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 経口投与 6 時間後のイルベサルタン未変化体の血漿中での比率はそれぞれ 77.8%及び 76.2%であり、イルベサルタンは血漿中ではほとんど未変化体として存在することが示された^[40] (外国人データ)。

なお、イルベサルタンの代謝経路(ラット、サル、ウサギ及びマウスに ^{14}C -標識イルベサルタンを単回経口投与あるいは静脈内投与時の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を基に推定した)を図VII-3 に示す。表VII-9 に示したヒトにおける各代謝物は、図VII-3 に示したとおり動物試験においても認められた。

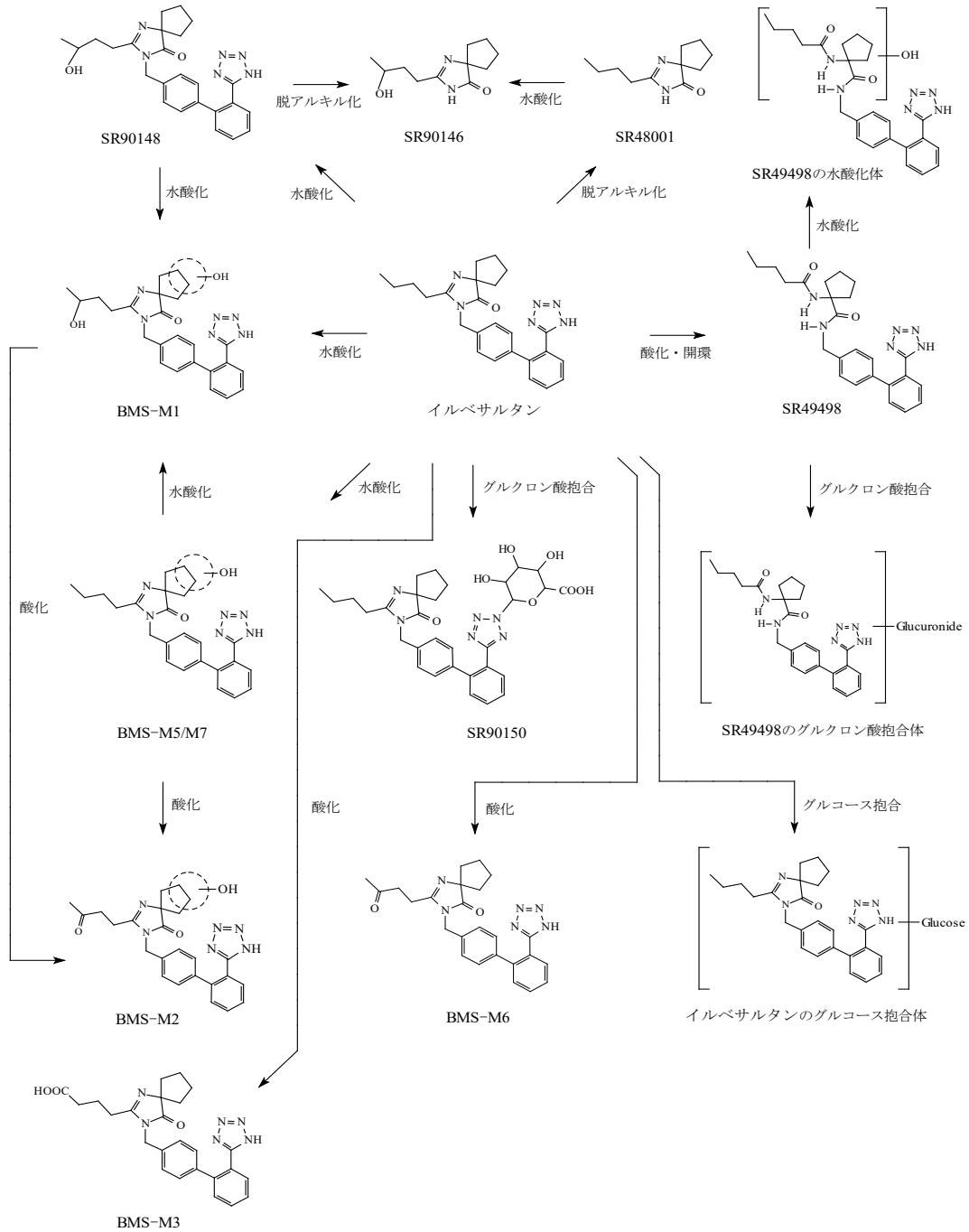
表VII-9 ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 空腹時単回経口投与後の血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び代謝物の比率 (%)

代謝物	50 mg (12 例)			150 mg (6 例)			
	血漿		尿	血漿		尿	糞
	1 hr	6 hr	0~48 hr	1 hr	6 hr	0~48 hr	0~120 hr
未変化体	85.8	77.8	5.5	80.7	76.2	4.3	29.9
BMS-M1 + BMS-M2	0.0	0.0	22.8	0.4	0.0	21.4	4.5
BMS-M3	0.9	5.4	15.1	1.3	8.9	17.0	14.8
SR90148	1.5	4.0	26.1	1.6	3.3	25.8	9.3
BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7	2.0	2.8	14.6	4.1	3.5	17.0	25.3
イルベサルタンの グルクロン酸抱合体 (SR90150)	6.8	6.9	5.8	6.1	4.6	6.1	0.5
SR49498*	1.9	0.0	1.0	1.0	0.0	0.8	3.6
その他	1.1	3.1	9.1	4.8	3.5	7.6	12.1

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法、血漿及び尿中の未変化体濃度は HPLC) (平均値)

* : SR49498 は本試験に用いた ^{14}C -標識イルベサルタン中に約 1%存在

図Ⅶ-3 イルベサルタンの推定代謝経路



(イルベサルタン承認申請資料)

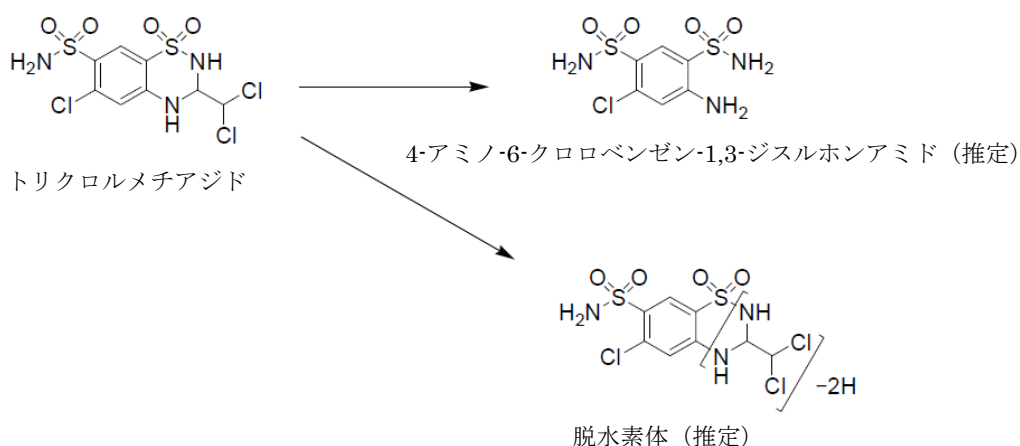
2) トリクロルメチアジド

^{14}C -標識トリクロルメチアジド (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$) を凍結保存ヒト肝細胞と 37°C で 4 時間反応させたときの反応液中のヒト *in vitro* 代謝物を調べた結果、大部分が未変化体のまま残存しており、脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出されたのみで、トリクロルメチアジドはほとんど代謝を受けないことが確認された [41]。

また、雄性ラット (SD 系) に ^{14}C -標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を検索した結果、血漿及び尿中には、主に未変化体が検出され、その他に脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出された [42]。

これらの結果を基に推定したトリクロルメチアジドの代謝経路を図 VII-4 に示す。

図 VII-4 トリクロルメチアジドの推定代謝経路 [41] [42]



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) イルベサルタン

① 本剤が受ける影響 (*in vitro*)

イルベサルタンの代謝について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、主代謝物は水酸化体であり、*N*-脱アルキル体はわずかしか生成されることが示された [43]。

イルベサルタンはヒト肝ミクロソームのチトクローム P450 (CYP) 2C9 により 4 種の水酸化体へ高い比率で代謝され、そのうちの 2 種の水酸化体は CYP3A4 によってもわずかに生成された。

これらの結果から、イルベサルタンの酸化代謝には CYP2C9 が主に関与していると考えられた [44]。

また、ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合体の生成も確認された [45] [46]。

更に、ヒト肝ミクロソームを用いて酸化代謝とグルクロン酸抱合代謝のミカエリス定数 (K_m)、最大反応速度 (V_{max}) 並びに V_{max}/K_m を算出したところ、 V_{max}/K_m ($n=3$ 、平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 11.49 ± 2.47 及び $9.11 \pm 1.61 \text{ mL/min/g}$ となり、ヒトにおけるイルベサルタンの代謝には酸化代謝とグルクロン酸抱合代謝がほぼ同程度関与していること

が示唆された。

ヒト肝細胞を用いた検討により、イルベサルタンはグルクロン酸抱合体、水酸化体や開環体及びそれらのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体へ代謝されることが示唆された [47]。

② 代謝酵素 CYP 阻害作用 (*in vitro*)

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、イルベサルタンは CYP1A2、CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害を示さなかった。

阻害作用が認められた CYP2A6 に対する阻害定数値は 520.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する 50%抑制濃度 (IC₅₀) 値はそれぞれ 22.5 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上及び 150 $\mu\text{mol/L}$ 以上と、いずれも阻害の程度は弱かった [48]。

临床上、予想される血漿中イルベサルタンの C_{max} は平均 4.9 $\mu\text{mol/L}$ (2.1 $\mu\text{g/mL}$) 及び血清蛋白結合率 (約 97%) を考慮すると、これら CYP 分子種を介した他剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

③ 酵素誘導作用

ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種の誘導について検討した結果、イルベサルタンは CYP1A 及び CYP3A を誘導しないことが明らかとなった [49] (*in vitro*) 。

④ 臨床薬物との相互作用 (外国人データ)

イルベサルタンとの薬物相互作用について検討するため、ワルファリン [50] [51] 及びトルブタミド [52] (それぞれ CYP2C9 の基質)、ジゴキシシン [53]、ニフェジピン [54]、シンバスタチン [55]、(それぞれ CYP3A4 の基質)、制酸剤 (水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム) [56] 及びヒドロクロチアジド [57] との薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

2) トリクロルメチアジド

ヒト肝の主要 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) に対するトリクロルメチアジドの濃度依存的及び代謝依存的な阻害能について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験系 (濃度範囲 : 0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) で検討した。

その結果、検討したいずれの分子種に対しても、トリクロルメチアジドの IC₅₀ は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、代謝依存的な阻害も認められなかった [41]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) イルベサルタン (*in vitro*)

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-標識 A II の受容体への結合に対するイルベサルタンとその代謝物の阻害作用について検討した。

その結果、**表VII-10** に示すとおり、ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本においてイルベサルタンの代謝物である BMS-M5 と BMS-M7 はイルベサルタンと同程度の阻害活性を示した。SR90150 (イルベサルタンのグルクロン酸抱合体) 及び BMS-M6 の阻害活性はイルベサルタンの約 1/10 であり、SR90148 及び BMS-M2 のそれは約 1/40 以下であった。それ以外の代謝

物の活性は極めて低かった [58]。

¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mg 空腹時単回経口投与 6 時間後のヒト血漿における各代謝物の比率は、未変化体：77.8%、BMS-M1+BMS-M2：0.0%、BMS-M3：5.4%、SR90148：4.0%、BMS-M5+BMS-M6+BMS-M7：2.8%、SR90150：6.9%、その他：3.1%であり、ほとんどが未変化体として存在した（表Ⅶ-9 参照）。

また、血漿中に認められた代謝物はいずれも、未変化体と比較して AⅡ 受容体阻害活性が低い、あるいは未変化体の存在比率に比して量的に少ないことから、代謝物の薬効への寄与はほとんどないものと考えられた。

表Ⅶ-10 代謝物の AⅡ 受容体に対する IC₅₀ 値

代謝物	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	代謝物	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
イルベサルタン	0.54 ± 0.053	BMS-M2	20.9 ± 6.6
SR49498	3000	BMS-M3	761 ± 99
SR90148	22.1 ± 1.0	BMS-M5	0.44 ± 0.012
SR90150	4.55 ± 0.91	BMS-M6	6.45 ± 0.65
BMS-M1	119 ± 7.2	BMS-M7	0.631 ± 0.046

(1~3 例、平均値±標準誤差)

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) イルベサルタン

イルベサルタン及びその代謝物は主に胆汁排泄により糞中に排泄される [25] [26] (外国人データ)。

2) トリクロルメチアジド

主として尿中 [2]

(2) 排泄率

1) 尿中排泄

本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、最終投与の投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率の算術平均値は、イルベサルタンは 0.287%、トリクロルメチアジドは 68.7%であった [22]。

2) 胆汁中排泄

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mg 空腹時単回静脈内点滴投与※ (点滴時間 30 分) 及び 150 mg 空腹時単回経口投与時の投与後 168 時間までの糞中及び尿中での放射能濃度を測定した。静脈内投与時及び経口投与時での放射能の平均糞中回収率はそれぞれ投与量の約 65%及び 54%、平均尿中回収率はいずれも約 20%であることから、イルベサルタン及びその代謝物の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられた [26] (外国人データ)。

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50~100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) イルベサルタン

血液透析

透析患者 9 例にイルベサルタン 300 mg^{*}/日を 9 日間反復投与し、2、9 日目の投与後 4、6、8 時間（透析は投与後 4～8 時間の間に実施）に動脈血中及び静脈血中でのイルベサルタン濃度を測定した結果、透析時において動脈血と静脈血での血漿中濃度がほぼ等しかった。

よって、イルベサルタンは透析により除去されないことが示された^[59]（外国人データ）。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

(2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

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 100 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較して C_{max} 、AUC に有意な差はみられなかった（分散分析）。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^[59]（外国人データ）。

(2) 肝機能障害患者

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300 mg^{*}を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して C_{max} 、AUC に有意な差はみられなかった（分散分析）。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された^[60]（外国人データ）。

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

(3) 高齢者

本態性高血圧症患者 14 例〔高齢者 7 例（65～70 歳）と非高齢者 7 例（54～64 歳）〕にイルベサルタン 200 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの C_{max} 及び AUC に年齢の影響は認められなかった^[22]。

※：イルベタン錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg までとする。」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、本剤を投与しないこと。

2.2 チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

（解説）

チアジド系薬剤に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分であるトリクロルメチアジドはチアジド系薬剤であり、チアジド系薬剤又はその類似化合物（クロルタリドン等のスルホンアミド誘導体等）に過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、本剤を投与しないこと。

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

「VIII. 6. (5) 妊婦 9.5」の項参照

2.4 無尿の患者又は透析中の患者 [トリクロルメチアジドの効果が期待できない。] [9.2.2 参照]

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは無尿の患者及び透析中の患者では降圧作用が期待できないことから、このような患者には投与しないこと。

2.5 急性腎不全の患者 [9.2.1 参照]

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、体液量の減少と共に腎血流量が減少し、急性腎不全の患者では腎機能を更に悪化させるおそれがあることから、このような患者には投与しないこと。

2.6 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者 [トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。] [11.1.4 参照]

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがあることから、このような患者には投与しないこと。

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

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンフマル酸塩の併用により、RA 系阻害作用が増強される可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

(「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 アリスキレンフマル酸塩」の項参照)

2.8 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2019年6月18日に「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として製造販売承認されたデスモプレシン酢酸塩水和物 OD錠 25µg、同 OD錠 50µg（販売名：ミニリンメルト OD錠 25µg、同 OD錠 50µg）の添付文書にて、「チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者」に対する投与が禁忌とされているため、本剤においても整合性をとり、「禁忌」及び「相互作用：併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を図ることとした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はイルベサルタン 100 mg あるいは 200 mg とトリクロルメチアジド 1 mg の配合剤であり、イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

(解説)

本剤は配合剤であるため、本剤の成分であるイルベサルタン及びトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがある。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のうえ、適切に本剤の使用を検討すること。

8.2 トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。 [9.1.2 参照]

(解説)

トリクロルメチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症が発現するおそれがある。そのため、定期的に血清カリウム値をモニタリングすること。

また、上記イルベサルタンに対する注意事項は ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤を投与すると副腎皮質からのアルドステロン分泌が抑制され血清カリウムの排泄が遅延し、カリウムの蓄積が起こるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、これらの患者に投与する場合には、血清カリウム値の上昇に注意すること。

8.3 トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの臨床試験では血中尿酸値上昇が 5.7% の症例で認められていることから、定期的に血清尿酸値をモニタリングし、観察を十分に行うこと。また、血清尿酸値の上昇が観察された場合には、その程度に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.4 イルベサルタン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。 [11.1.6 参照]

(解説)

本剤の成分であるイルベサルタンを含む ARB において、重篤な肝機能障害の報告がある。本剤を投与する場合には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。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6」の項参照)

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

(解説)

降圧剤に共通の注意事項である。

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するように指導すること。

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

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

手術時には、失血や麻酔等の使用による血圧低下に対する代償機能として、RA 系を賦活化して血圧を維持することがあるが、術前に本剤を使用するとこの代償機能が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。したがって、術前 24 時間は本剤を投与しないことが望ましい。

ACE 阻害剤 (カプトプリル、エナラプリル) により手術当日まで血圧をコントロールしていた患者は、手術前日に投与を中止した患者と比較して、麻酔導入時の低血圧を来しやすいとの報告がある [61] (外国人データ)。

8.7 トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用は急激にあらわれることがあるので、本剤の投与においては、電解質失調及び脱水には十分注意すること。

電解質失調、脱水の臨床的徴候として、口渇、喉の渇き、胃腸障害 (悪心、嘔吐等)、無力、傾眠、嗜眠状態、落ち着きのなさ、筋肉痛又は痙攣、筋肉疲労、低血圧、乏尿、頻拍等が知られている。

8.8 連用する場合、トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドの連用により、電解質失調があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照)

8.9 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用が夜間に発現すると、排尿により睡眠を妨げられるおそれがあるので、十分な休息が必要な患者には午前中に投与することが望まれる。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、A II が輸出細動脈を収縮させることによって糸球体ろ過圧が維持されている。このような患者に ARB や ACE 阻害剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し糸球体ろ過圧が低下することにより腎機能が悪化するおそれがある。したがって、両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

9.1.2 血清カリウム値異常の患者

血清カリウム値が悪化するおそれがある。 [8.2、9.1.3、11.1.3 参照]

(解説)

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照

9.1.3 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、本剤の使用は避けること。イルベサルタンは、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。 [9.1.2、11.1.3 参照]

(解説)

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照

9.1.4 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

トリクロルメチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

(解説)

利尿剤に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分であるトリクロルメチアジド投与により急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。したがって、重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者には慎重に投与すること。

9.1.5 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

(解説)

脳血管障害の既往のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。したがって、脳血管障害のある患者には慎重に投与すること。

9.1.6 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者

トリクロルメチアジドにより高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。したがって、本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者には慎重に投与すること。

9.1.7 下痢、嘔吐のある患者

トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用により、電解質失調を起こすおそれがある。したがって、下痢、嘔吐がある患者には慎重に投与すること。

9.1.8 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、近位尿細管でのカルシウム再吸収が増加し、血清カルシウムを上昇させるおそれがある。したがって、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者には慎重に投与すること。

9.1.9 減塩療法中の患者

トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。嚴重な減塩療法中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.2、11.1.4 参照]

(解説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドの利尿作用により、低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。したがって、減塩療法時の患者には慎重に投与すること。

9.1.10 交感神経切除後の患者

トリクロルメチアジドの降圧作用が増強される。

(解説)

交感神経切除後の患者では、本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、降圧効果が増強されるおそれがある。したがって、交感神経切除後の患者には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。 [2.5 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」の項参照

9.2.2 透析中の患者

投与しないこと。トリクロルメチアジドの効果が期待できない。 [2.4 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項参照

9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。

(解説)

承認時までの臨床試験では、本剤の臨床試験で血清クレアチニン値 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者への投与はなかった。本剤の成分であるイルベサルタン及びトリクロルメチアジドにはいずれも腎機能を更に悪化させるおそれがある。そのため、血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

9.2.4 腎機能障害のある患者

定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清クレアチニン値上昇等、腎機能を更に悪化させるおそれがある。

(解説)

ARB や ACE 阻害剤には腎保護作用があるとされているが、重篤な腎機能障害のある患者に投与すると、輸出細動脈を選択的に拡張させ、過度の降圧による糸球体ろ過圧の低下により腎機能を悪化させることが知られている。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、体液量の減少と共に腎血流量が減少し、腎機能を更に悪化させるおそれがあるため、腎機能障害患者では定期的に血清クレアチニン値をモニタリングすること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

イルベサルタン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。[16.5.2 参照]

9.3.2 進行した肝硬変症のある患者

トリクロルメチアジドは、肝性昏睡を誘発することがある。

9.3.3 肝疾患、肝障害のある患者

肝機能を更に悪化させるおそれがある。

(解説)

本剤の成分であるイルベサルタンは主として胆汁中に排泄されるため、胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発するおそれがある。したがって、肝疾患、肝障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている [62] [63]。

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

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

(解 説)

イルベタン錠、イルトラ配合錠を含むレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品は、妊婦への投与を禁忌としている。本注意喚起については、2014年9月にPMDAより出された「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」No.10においても周知されてきたところであるが、その後も、妊娠中にこれらの医薬品を継続し、胎児等への影響が疑われる症例が報告されており、その中には妊娠が把握されずこれらの医薬品が使用された例も認められていることから、今回、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発 0509 第1号、令和5年5月9日付）に基づき、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に9.4項を新設し、妊娠する可能性のある女性に対する注意喚起を行うこととした。

本改訂について、症例の報告状況や代表的な症例の情報等を、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」No.10（2014年9月、2023年5月更新）から確認できる。

PMDA ウェブサイト「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」No.10（2014年9月、2023年5月更新）

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0002.html>)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。
[2.3、9.4.1 参照]

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

妊娠中期及び末期に他の ARB や ACE 阻害剤を投与された患者において、胎児・新生児の死亡を含め、新生児に障害が発現したとの報告（外国人データ）^{[64] [65]}があり、本剤においても同様の障害が発現する可能性がある。また、本剤はチアジド系薬剤であるトリクロルメチアジドを配合している。チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがあり、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌である。また投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。イルベサルタンの動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、イルベサルタンの動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50 mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドにおいて、ヒトで母乳中に移行することが報告されている。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

動物試験（ラット）において本剤の成分であるイルベサルタンは乳汁中へ移行することが認められている^[27]。また、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で、50 mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている^[35]。

以上のことから、授乳中の女性への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解 説)

承認時までの臨床試験において低出生体重児、新生児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

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。

(解 説)

高齢者への降圧療法についての一般的注意である。

一般に、高齢者では生理機能の低下がみられ、さまざまな臓器障害を合併していることが多いことから、副作用発現を避けるため降圧療法は慎重に行う必要があると考えられている [66]。

また、高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られている。

したがって、高齢者に投与する場合には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

9.8.2 急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。

(解 説)

高齢者では、本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる急激な利尿により血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

9.8.3 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

(解 説)

特に心疾患等のある高齢者では、本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.8.4 トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(解 説)

高齢者では生理機能の低下により本剤の成分であるトリクロルメチアジドの利尿作用による低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすいので、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス（糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.7 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。	イルベサルタン： レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.7」の項参照

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
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.8 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド： いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.8」の項参照

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、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。	イルベサルタン： 機序：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

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB は ACE 阻害剤と同様にアルドステロン分泌抑制作用によって尿中へのカリウム排泄を抑制する。そのため、本剤とカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。特に腎機能障害のある患者では尿中へのカリウム排泄能の低下により、その影響が出やすい可能性があるので十分注意すること。

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
利尿降圧剤 フロセミド等 [11.1.2 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、増量する場合は徐々に行うこと。	イルベサルタン： 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。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に利尿降圧剤投与中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は低用量から開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

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	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 60 mL/min/1.73 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。	イルベサルタン： レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンの併用により、RA 系阻害作用が増強され、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。アリスキレンを併用する場合には、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 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレ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。

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
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリル、イミダプリル等	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	イルベサルタン： レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB と ACE 阻害剤の併用により、RA 系阻害作用が増強され、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。ACE 阻害剤を併用する場合には、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。

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
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	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 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。
	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。	イルベサルタン： 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。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が、水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし、利尿剤の作用と拮抗する。

（解説）

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

これらの薬剤はプロスタグランジンの合成阻害により、イルベサルタンの降圧作用を減弱させるおそれがある。また、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、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。

また、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が、水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし、利尿剤の作用と拮抗し、利尿降圧作用が減弱されることがある。

以上のことから、併用する場合には注意すること。

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
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。

（解説）

チアジド系薬剤に共通の注意事項である。本剤はチアジド系薬剤であるトリクロルメチアジドを配合している。

これらの薬剤の血管拡張作用により、トリクロルメチアジドの降圧作用が増強され、起立性低血圧が増強するおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

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
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド： 血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている。

（解説）

トリクロルメチアジドとの併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている^[67]。そのため、これらの薬剤を併用する場合、昇圧アミンの効果を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。

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
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド： 利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。

（解説）

利尿剤であるトリクロルメチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。

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
他の降圧剤 β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強されるとの報告がある。

（解説）

本剤はイルベサルタンとトリクロルメチアジドを配合する降圧剤であり、他の降圧剤との併用により降圧作用が増強するおそれがあるので、併用する場合は、降圧剤の用量の調節等に注意すること。

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
ジギタリス剤 ジゴキシン、ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値、ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド：チアジド系利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na ⁺ -K ⁺ ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。

（解説）

トリクロルメチアジドの利尿作用により血清カリウム値が低下していると、多量のジギタリスが心筋Na⁺-K⁺ATPaseに結合し、心筋細胞内にCa⁺⁺を多量に流入させ、収縮力増強と不整脈を起こすおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

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
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド：共にカリウム排泄作用を有する。

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジド及びこれらの薬剤はいずれもカリウム排泄作用を有するため、低カリウム血症が発現するおそれがある。そのため、併用する場合は注意すること。

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
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、本剤との併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。

（解説）

これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあるため、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの血清カリウム値の低下により、低カリウム血症を増強するおそれがある。そのため、併用する場合は注意すること [68]。

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
糖尿病用剤 SU 剤、インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドとの併用により、糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがあるので、併用する場合は血糖値に注意すること。

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
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。	イルベサルタン： リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの再吸収が促進されると考えられる。
	臨床症状：リチウム中毒（振戦、消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム、リチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。

（解説）

本剤の成分であるイルベサルタンのナトリウム排泄促進作用により、リチウムの再吸収が促進され、リチウムの血中濃度が上昇するおそれがある。

また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドはチアジド系利尿剤であり、遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム、リチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。

以上より、リチウム中毒が増強されるおそれがあるので、併用する場合は血清リチウム濃度の測定を行うなど十分に注意すること。

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
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	トリクロルメチアジド： コレスチラミンの吸着作用により、利尿剤の吸収が阻害される。

（解説）

コレスチラミンの吸着作用により、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの吸収が阻害され、降圧効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管性浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管性浮腫があらわれることがある。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。

（解説）

承認時までの臨床試験において血管性浮腫の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

血管性浮腫とは皮膚及び皮下組織、粘膜等に生じる局所性の一過性の浮腫である。顔面（特に口囲）、眼窩部、前腕、手の甲等に発生しやすいとされており、気道に生じたときには呼吸困難を起こすことがあり、生命に危険を及ぼすことがある。

また、重篤副作用疾患別対応マニュアル等に文言を合わせるため改訂を行うよう、当局より指示があり、「重大な副作用」の「血管浮腫」の項を「血管性浮腫」に改訂した。更に、欧州で腸管血管性浮腫のリスクについて ARB 製剤の改訂が実施されたこと、類薬で因果関係の否定できない腸管血管性浮腫の国内症例が報告されていることを踏まえ、「重大な副作用」の「血管性浮腫」の項に「腸管血管性浮腫」に関する症状を追記した。

<文献報告（海外）の概要>

・イルベサルタンによる低血圧ショックと血管性浮腫の発現例

50 代、女性。軽微な全身性エリテマトーデス（SLE）性腎炎のため、プレドニゾロン、アザチオプリンを服用中。降圧目的でイルベサルタン 150 mg を処方。6 日後、全身倦怠、筋肉痛、皮膚の熱感、顔面及び指の浮腫がみられた。イルベサルタンを原因薬剤と考慮して中止し、回復。中止 3 日後、イルベサルタンを誤って再び服用し、30 分後、前回と同様の症状が発現。抗ヒスタミン剤を経口投与した。症状は増悪し、6 時間後、中等度の血管性浮腫を伴って ICU に入院した。収縮期血圧は 70 mmHg。ノルアドレナリンを点滴開始し、7 日後には回復した [69]。

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。 [9.1.9、10.2 参照]

（解説）

承認時までの臨床試験においてショック・失神・意識消失の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

症例の概要は「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

11.1.3 高カリウム血症（頻度不明） [9.1.2、9.1.3 参照]

（解 説）

承認時までの臨床試験において重篤な高カリウム血症の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

臨床試験における「血中カリウム増加」の発現頻度は「**表Ⅷ-1** 副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）の発現状況」を参照すること。

＜文献報告（海外）の概要＞

- ・イルベサルタンによる高カリウム血症の発現例

50 代、糖尿病、高血圧の女性。ジルチアゼム 300 mg、アテノロール 100 mg、イルベサルタン 150 mg、メトホルミン、インスリンを投薬中。血圧 60/30 mmHg、心拍数 22 bpm、徐脈、QT 短縮、T 波上昇が発現。血液化学検査では、中等度の腎不全（クレアチニン 160 $\mu\text{mol/L}$ ）、高カリウム血症（K 6.4 mmol/L）がみられた。生理食塩水、グルコン酸カルシウム、インスリンを投与。1 時間後、K は 5.5 mmol/L に低下、ECG 正常化。3 日後には続発症もなく退院した [70]。

11.1.4 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。高齢者であらわれやすい [2.6、9.1.9 参照]

（解 説）

承認時までの臨床試験において低ナトリウム血症の報告はないが、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの情報を参考にして記載した。

11.1.5 腎不全（頻度不明）

（解 説）

承認時までの臨床試験において腎不全の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

＜文献報告（海外）の概要＞

- ・イルベサルタンによる腎不全の発現例

70 代、白人男性。2 型糖尿病インスリン治療中。慢性腎不全で、腎機能は安定していた（クレアチニン 238 $\mu\text{mol/L}$ 、クレアチニンクリアランス 20 mL/min）。カプトプリルからイルベサルタン 150 mg/日へ切り替え、10 日後にクレアチニン上昇（294 $\mu\text{mol/L}$ ）。その後の 3 週間に疲労、食欲不振、悪心、早朝嘔吐、全身そう痒が発現。クレアチニン 752 $\mu\text{mol/L}$ となり入院。イルベサルタンによる急性腎不全と考え、直ちに投与中止。中止 2 日後、まだクレアチニン 907 $\mu\text{mol/L}$ と上昇していたが、翌週には 650 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し、その後更に 570 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下。クレアチニンはそれ以下に低下せず、肺水腫が発現し、血液透析を開始した [71]（外国人データ）。

11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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。 [8.4 参照]

（解 説）

承認時までの臨床試験において重篤な肝機能障害や黄疸の報告はないが、本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

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れやすい。

（解 説）

承認時までの臨床試験において低血糖の報告はないが、本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

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。

（解 説）

承認時までの臨床試験において横紋筋融解症や重篤な CK 上昇の報告はないが、本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

11.1.9 再生不良性貧血（頻度不明）

（解 説）

承認時までの臨床試験において再生不良性貧血の報告はないが、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの情報を参考にして記載した。

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

（解 説）

承認時までの臨床試験において間質性肺炎の報告はないが、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの情報を参考にして記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
種類\頻度	5%以上又は頻度不明 ^注	0.1～5%未満
過敏症	じん麻疹、そう痒、顔面潮紅	発疹、光線過敏症
循環器	血圧低下、頻脈、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	動悸、起立性低血圧
精神神経系	もうろう感、眠気、不眠、知覚異常	めまい、しびれ感、頭痛
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、食欲不振、口渇、腹部不快感、膵炎、唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH 上昇、Al-P 上昇	ALT 上昇、AST 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿沈渣異常	尿中蛋白陽性
血液	白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、紫斑	好酸球増加、赤血球減少、白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇（5.7%）、低カリウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等の電解質失調、コレステロール上昇、高血糖症	血清脂質増加、高尿酸血症、血清カリウム上昇
眼	視力異常（霧視等）、黄視症	
その他	胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、味覚異常、発熱、関節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、総蛋白減少、CRP 上昇、性機能異常、鼻閉、全身性紅斑性狼瘡の悪化、筋痙攣、耳鳴	咳嗽、CK 上昇、頻尿

注) 血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 承認時までの臨床試験における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

承認時までの臨床試験^注における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動は

表Ⅷ-1のとおりであった。

表Ⅷ-1 副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）の発現状況（承認時）^注

安全性評価対象例数	562 例
副作用発現例数	81 例
副作用発現率	14.4%
副作用発現件数	98 件

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
血液及びリンパ系障害	1	0.2
好酸球増加症	1	0.2
心臓障害	2	0.4
動悸	2	0.4
耳及び迷路障害	2	0.4
回転性めまい	1	0.2
頭位性回転性めまい	1	0.2
胃腸障害	4	0.7
上腹部痛	2	0.4
腹部膨満	1	0.2
胃炎	1	0.2
肝胆道系障害	1	0.2
肝機能異常	1	0.2
感染症及び寄生虫症	1	0.2
帯状疱疹	1	0.2
代謝及び栄養障害	7	1.2
高尿酸血症	5	0.9
痛風	1	0.2
脂質異常症	1	0.2
神経系障害	5	0.9
浮動性めまい	1	0.2
体位性めまい	1	0.2
頭痛	1	0.2
感覚鈍麻	1	0.2
視野欠損	1	0.2
腎及び尿路障害	3	0.5
頻尿	2	0.4
尿管結石	1	0.2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	0.4
咳嗽	1	0.2
口腔咽頭不快感	1	0.2

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	3	0.5
光線過敏性反応	1	0.2
発疹	1	0.2
日光蕁麻疹	1	0.2
血管障害	2	0.4
低血圧	1	0.2
起立性低血圧	1	0.2
臨床検査	53	9.4
血中尿酸増加	32	5.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	9	1.6
血中トリグリセリド増加	4	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	4	0.7
尿中蛋白陽性	2	0.4
血中ビリルビン増加	3	0.5
血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加	2	0.4
単球数増加	2	0.4
血中カリウム増加	1	0.2
血中ブドウ糖増加	1	0.2
好酸球数増加	1	0.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GTP) 増加	1	0.2
肝機能検査異常	1	0.2
赤血球数減少	1	0.2
白血球数減少	1	0.2

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 14.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

注：承認時までの 4 試験 (E6931、E6933、E6932、E6921) を併合

2) 再審査終了時における臨床検査値異常を含む副作用の発現状況

表Ⅷ-2 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性評価対象例数	1104例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	
重要な特定されたリスク		
低血圧関連事象 ^{※1}	0	4 (0.4%)
血中尿酸上昇 ^{※2}	0	13 (1.2%)
血中カリウム値の変動 ^{※3}	1 (0.1%)	0
血中ナトリウム値低下 ^{※4}	0	1 (0.1%)
肝機能障害の悪化 ^{※5}	0	1 (1.3% ^{a)})
血管浮腫 ^{※6}	0	0
ショック、失神、意識消失 ^{※7}	0	0
腎不全 ^{※8}	2 (0.2%)	7 (0.6%)
低血糖 ^{※9}	0	0
横紋筋融解症 ^{※10}	0	0
再生不良性貧血 ^{※11}	0	0
重要な潜在的リスク		
糖尿病患者における血糖値の変動 ^{※12}	0	1 (0.4% ^{b)})
間質性肺炎、肺水腫 ^{※13}	0	0

a)：肝機能障害を合併する 79 例を母数として算出した副作用発現割合、b)：糖尿病を合併する 266 例を母数として算出した副作用発現割合

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

- ※1：MedDRA PT 低血圧、起立性低血圧、拡張期低血圧、血圧低下、血圧測定不能、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、起立血圧、起立血圧低下、起立血圧異常、収縮期血圧異常、外来血圧低下、外来血圧異常、拡張期血圧異常、血圧異常
- ※2：MedDRA PT 血中尿酸増加、高尿酸血症
- ※3：MedDRA HLT カリウムバランス障害、MedDRA PT 血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中カリウム異常、低カリウム血症／SIADH（狭義）
- ※4：MedDRA SMQ 低ナトリウム血症／SIADH（狭義）
- ※5：MedDRA SMQ 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭義）、SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭義）、SMQ 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭義）、SMQ 非感染性肝炎（狭義）
- ※6：MedDRA SMQ 血管浮腫（狭義）
- ※7：MedDRA SMQ（機序分類：循環器系に起因）ショック関連の循環あるいは心臓の状態（トルサードドポアントを除く）（狭義）、SMQ 筋緊張低下-反応性低下発作（狭義+広義、アルゴリズムカテゴリーA：狭域用語、カテゴリーB：筋緊張低下、カテゴリーC：反応性低下のみ）
- ※8：MedDRA SMQ 急性腎不全（狭義+広義）、MedDRA PT 慢性腎臓病
- ※9：MedDRA SMQ 低血糖（狭義）
- ※10：MedDRA SMQ 横紋筋融解症／ミオパチー（狭義）
- ※11：MedDRA SMQ 造血障害による2種以上の血球減少症（狭義+広義）
- ※12：MedDRA SMQ 低血糖（狭義）、SMQ 高血糖／糖尿病の発症（狭義）、MedDRA HLT 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）
- ※13：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭義）、MedDRA HLT 肺水腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、甲状腺障害のない患者の血清 PBI（蛋白結合ヨード）を低下させることがあるので、このような検査を行う場合は注意すること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。

(解説)

本剤の過量投与への特別な対処方法はない。一般的な処置として胃洗浄、活性炭投与等で薬剤の吸収を阻止すること。なお、イルベサルタンは血液透析では除去できない。また、トリクロルメチアジドについては過量投与に関する情報はない。

<文献報告(海外)の概要>

- ・イルベサルタン過量投与による著しい血圧低下、頻脈の発現例

50代、高血圧症、アルコール依存症の女性。イルベサルタン 300 mg とヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有する合剤 32錠と不明量のジアゼパム、パラセタモール、アルコールを摂取した。動脈血圧 95/50 mmHg、洞性頻脈 105 回/分。2 L の輸液にもかかわらず、7 時間後も低血圧 (72/35 mmHg)。V2～V5 誘導で ST 低下 (低下 4 mm)。エフェドリン 30 mg 投与に反応せず。フェニレフリン 0.6 µg/kg/分の投与でほとんど改善なし。フェニレフリン中止、ノルアドレナリン 0.25 µg/kg/分、ドブタミン 10 µg/kg/分まで増量投与しても低血圧改善せず。テルリプレシン (国内未発売) 1 mg を 1 回投与後、2 時間以内に血圧は正常化 [72]。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

日薬連発第 54 号 (平成 31 年 1 月 17 日) 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他のチアジド系薬剤において、急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出があらわれたとの報告がある。

(解説)

類薬において報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イルベサルタンは既に承認済みの医薬品であり、トリクロルメチアジドも発売後 50 年を超え、広く医療現場で使用されている安全性の高い医薬品である。各々の薬剤共に現行のガイドラインに準じた安全性薬理試験は実施されていないが、安全性薬理に関連する試験成績から、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドは、臨床使用上、問題となるような薬理作用を有していないと考えられる。

また、ラット又はヒト（健康成人）に両薬剤を併用投与した結果、お互いの体内動態が変動しなかったことから、新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

イルベサルタン 30 mg/kg/日をトリクロルメチアジド 0.3、1 及び 3 mg/kg/日と共にラット（SD 系）に 3 ヶ月間反復経口投与し、併用投与時の毒性を検討した〔以下、それぞれ 30/0.3、30/1 及び 30/3 mg/kg/日投与群（ n =雌雄各 12/群）〕。また、単剤投与群として、イルベサルタン 30 mg/kg/日投与群（以下、30/0 mg/kg/日投与群）及びトリクロルメチアジド 3 mg/kg/日投与群（以下、0/3 mg/kg/日投与群）を設定した（ n =雌雄各 12/群）。なお、対照群（ n =雌雄各 12/群）には媒体（0.5%メチルセルロース水溶液）を投与した。

更に、対照群と 30/3 mg/kg/日投与群には、投与期間終了後に 1 ヶ月間の休薬による回復試験群（ n =雌雄各 6/群）を設け、毒性の回復性を検討した。

その結果、体重増加抑制が雄の全併用投与群及び雌の 30/3 mg/kg/日投与群で認められたが、30/3 mg/kg/日投与群の雄における抑制の程度は他の併用群に比べ大きかった。また、30/3 mg/kg/日投与群の雌では肉眼的に腺胃粘膜に暗赤色巣が認められ、病理組織学的検査では、腺胃粘膜のびらんが認められた。併用投与により認められた他の変化は軽度又は関連する臨床検査パラメータの変動を伴わない及び/又は組織学的変化を伴わない変化や体重減少の二次的な変化と考えられるため、毒性学的に意義がないと判断した。1 ヶ月の回復期間終了後には、体重や腺胃粘膜の変化は回復した。

以上の結果から、本試験における無毒性量はイルベサルタン/トリクロルメチアジド：30/1 mg/kg/日と判断した [73]。

(3) 遺伝毒性試験

イルベサルタン及びトリクロルメチアジドそれぞれ単独で遺伝毒性試験が実施されており、遺伝毒性は認められていないことから、配合剤開発に際して併用投与による遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

表Ⅹ-1 に示すとおり、イルベサルタンではラット、マウス共に高用量域においてもがん原性は認められていない。

トリクロルメチアジドについては、がん原性試験はマウス、ラットいずれの動物種でも実施されていないが、1960年の販売開始以降、長年にわたりヒトに投与されてきており、がん原性を含むヒトでの安全性は既に確立されていると考えられる。したがって、配合剤開発に際して併用投与によるがん原性試験は実施していない。

表Ⅹ-1 がん原性試験結果

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
がん原性	マウス (CD-1系) 雌雄 各 56/群	経口、104 週間	100, 300, 1000 mg/kg/日	陰性
	ラット (Wistar系) 雌雄 各 55/群	経口、104 週間	5, 50, 500, 1000 mg/kg/日	陰性

(イルベサルタン承認審査資料)

(5) 生殖発生毒性試験

イルベサルタンを用いたウサギ生殖発生毒性試験において母体に対する影響が認められたこと、他のARBやACE阻害薬を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡等があらわれたとの報告がある [64] [65] ことから、イルベサルタンの妊婦への使用は禁忌としている。本剤も同様に禁忌としていることから、配合剤開発に際して併用投与による生殖発生毒性試験は実施していない。

なお、イルベサルタンの生殖発生毒性試験の結果について、表Ⅸ-2に示す。

表Ⅸ-2 生殖発生毒性試験結果

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績
受胎能及び 胚・胎児・ 出生児の発 生に関する 試験	ラット (SD系) 雌雄 各 36/群	経口	50, 180, 650	親動物 一般毒性：50 受(授)胎能：650 胎児・出生児 発生毒性：650(ただし以下を除く) 胎児の皮下水腫：50 胎児の腎・尿管の異常：<50 出生児の哺育期体重増加抑制：<50	雄親動物：180 mg/kg/日 以上；体重増加抑制及 び摂餌量の減少 雌親動物：650 mg/kg/日； 摂餌量の減少(交配前) 胎児・出生児： 50 mg/kg/日以上；胎児 の腎の異常・尿管水腫 の発現率増加、出生児 の哺育期体重増加抑 制、180 mg/kg/日以上； 胎児の皮下水腫の発現 率増加
胚・胎児発 生に関する 試験	ラット (SD系) 雌 21~25/群	経口	50, 150, 450	母動物 一般毒性：<50 胚・胎児 発生毒性：450	母動物：50 mg/kg/日以 上；体重増加抑制及び 摂餌量の減少
	ウサギ (ニュージール ランド白色種) 雌 14~18/群	経口	3, 10, 30	母動物 一般毒性：3 妊娠維持：10 胚・胎児 発生毒性：10	母動物：10 mg/kg/日以 上；体重増加抑制及び 摂餌量の減少、 30 mg/kg/日；16例中 死亡又は切迫屠殺 5例、流産3例 胚・胎児：30 mg/kg/日； 着床後死亡率の上昇 (初期胚吸収の軽度増 加)
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	ラット (SD系) 雌 22/群	経口	50, 180, 650	母動物 一般毒性：180 生殖毒性：650 出生児 発生毒性：650(ただし以下を除く) 出生児の哺育期体重増加抑制：<50	母動物：650 mg/kg/日；哺 育初期に軽度の体重増 加抑制 出生児：50 mg/kg/日以 上；哺育期体重増加抑 制

(イルベサルタン承認審査資料)

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：イルトラ配合錠LD 処方箋医薬品^{注)}

イルトラ配合錠HD 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

有効成分：

(1) イルベサルタン 該当しない

(2) トリクロルメチアジド 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

・イルベタン錠、イルトラ配合錠を使用する女性の患者さんへ

<https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/irtra.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本剤はイルベサルタン、トリクロルメチアジドを含む配合剤である。

単剤製品名

イルベサルタン：イルベタン錠 50mg、100mg、200mg 等

トリクロルメチアジド：フルイトラン錠 1mg、2mg

同 効 薬：ミコンビ配合錠 AP、BP、コディオ配合錠 MD、EX 等

7. 国際誕生年月日

2013年6月28日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イルトラ配合錠LD	2013年6月28日	22500AMX01005000	2013年8月27日	2013年9月4日
製造販売承認承継	2013年6月28日	22500AMX01005000	2013年8月27日	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イルトラ配合錠HD	2013年6月28日	22500AMX01006000	2013年8月27日	2013年9月4日
製造販売承認承継	2013年6月28日	22500AMX01006000	2013年8月27日	2019年4月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2021年3月10日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

2013年6月28日～2019年6月27日（6年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イルトラ配合錠LD	2149119F1024	2149119F1024	122673701	622267301
イルトラ配合錠HD	2149119F2020	2149119F2020	122672001	622267201

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-711-718
2. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-3652-3657
3. 後藤茂ほか：薬学雑誌. 1978；98：236-241 197800832
4. 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No. 17. 東京：薬事日報社；2003. p146, 184, 241.
5. Hansch, C. et al.：Exploring QSAR. Washington：ACS Professional Reference Book；1995. p40-42 199902201
6. 社内資料：イルトラ配合錠 LD 及び HD 無包装状態の安定性試験結果 201600347
7. 社内資料：イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.7.6.5) 201300382
8. 荻原俊男ほか：血圧. 2013；20：598-611 201300370
9. 荻原俊男ほか：血圧. 2013；20：788-802 201300371
10. 社内資料：イルベサルタンのウサギ摘出大動脈における作用 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.2) 200800840
11. 社内資料：イルベサルタンの A II 誘発昇圧反応に対する作用 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.2) 200800841
12. 社内資料：イルベサルタンの A II 受容体に対する拮抗様式の検討 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.2) 200800842
13. 社内資料：イルベタンの A II 受容体サブタイプに対する選択性 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.2) 200800843
14. 社内資料：イルベサルタンの各種受容体及びイオン輸送系に対する作用 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.3) 200800844
15. 社内資料：イルベサルタンの各種酵素に対する作用 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.3) 200800845
16. Suki, W. N. et al.：The Kidney Second Ed. Vol. 3. New York：Raven Press；1992. p3629-3670 199202412
17. 荻野耕一：高血圧のすべて. 東京：南江堂；1973. p317-327 197300159
18. Brest, A. N. et al.：JAMA. 1970；211：480-484 (PMID：5466923) 197000143
19. 荻野耕一：最新医学. 1976；31：509-515 197600136
20. 社内資料：SHR における降圧作用及び利尿作用 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.6.2.2) 201300365
21. 社内資料：生物学的同等性試験 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.7.6.2) 201300379
22. 社内資料：高血圧症患者における薬物動態試験 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.7.6.4) 201300378
23. 社内資料：イルベサルタンとトリクロルメチアジドの薬物間相互作用 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.7.6.3) 201300380
24. 社内資料：食事による薬物動態への影響 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.7.6.1) 201300381
25. 社内資料：イルベサルタンの絶対バイオアベイラビリティ及び代謝物の検討 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.1) 200800990
26. 社内資料：イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.1) 200800832
27. 社内資料：イルベサルタンのラットにおける吸収及び乳汁中移行 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.3, 2.6.4.6) 200800781
28. 社内資料：イルベサルタンの雌雄ラットにおける単回投与時の放射能の腸肝循環 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.6) 200800782
29. 社内資料：イルベサルタンの雄性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4) 200800786

30. 社内資料：イルベサルタンの雌性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4)	200800787
31. 社内資料：ラットにおける ¹⁴ C-標識トリクロルメチアジド単回経口投与時の 定量的全身オートラジオグラフィー (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.6.4.4)	201300367
32. 社内資料：イルベサルタンの妊娠ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4)	200800784
33. 社内資料：イルベサルタンの妊娠ウサギにおける単回投与時の組織中放射能濃度 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4)	200800783
34. Rodriguez, S. U. et al. : New Engl J Med. 1964 ; 270 : 881-884 (PMID : 14110034)	196400035
35. 菅原和信ほか編：薬剤の母乳への移行. 東京：南山堂；1997. p157-159	
36. 社内資料：イルベサルタンのラット，サル及びヒト血球への放射能分布 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4)	200800785
37. 社内資料：イルベサルタンのヒト血清蛋白結合率 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.4.4)	200800793
38. 社内資料：イルベサルタンのヒト血清アルブミン結合サイト (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.4.4)	200800794
39. Taylor, R. M. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1963 ; 140 : 249-257 (PMID : 13980371)	196300003
40. 社内資料：イルベサルタンのヒト代謝物の同定 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.2.2)	200800788
41. 社内資料：トリクロルメチアジドのヒト <i>in vitro</i> 代謝及び CYP 阻害の検討 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.6.4.5, 2.6.4.7)	201300368
42. 社内資料：トリクロルメチアジドのラット <i>in vivo</i> 代謝 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.6.4.5)	201300369
43. 社内資料：イルベサルタンの肝ミクロソーム代謝における動物種差 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.10)	200800790
44. 社内資料：イルベサルタンの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、イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.10)	200800829
45. 社内資料：イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差 (2008/4/16 承認、 イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.10)	200800830
46. 社内資料：イルベサルタンのヒト初代培養肝細胞における代謝 (2008/4/16 承認、 イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.10)	200800791
47. 社内資料：イルベサルタンのヒト肝における <i>in vitro</i> 代謝 (2008/4/16 承認、 イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.10)	200800792
48. 社内資料：イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害の検討 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.12)	200800831
49. 社内資料：イルベサルタンのヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.5.12)	200800789
50. 社内資料：イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 1 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800833
51. 社内資料：イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 2 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800834
52. 社内資料：イルベサルタンのトルブタミドとの薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800801
53. 社内資料：イルベサルタンのジゴキシンとの薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800800
54. 社内資料：イルベサルタンのニフェジピンとの薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800802
55. 社内資料：イルベサルタンのシンバスタチンとの薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800805

56. 社内資料：イルベサルタンの制酸剤との薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800803
57. 社内資料：イルベサルタンのヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800804
58. 社内資料：イルベサルタンの代謝物の A II 受容体阻害作用 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.6.2.2)	200800795
59. 社内資料：イルベサルタン腎機能障害患者における薬物動態試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800826
60. 社内資料：イルベサルタン肝硬変患者における薬物動態試験 (2008/4/16 承認、イルベタン錠申請資料概要 2.7.6.3)	200800827
61. Coriat, P. et al. : Anesthesiology. 1994 ; 81 : 299-307 (PMID : 8053578)	200800391
62. 阿部真也ほか：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355	202300088
63. 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54	202300089
64. Cooper, W. O. et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 : 2443-2451 (PMID : 16760444)	200601039
65. Branch, R. L. et al. : Adverse Drug React Bull. 2007 ; 246 : 943-946	200801882
66. 日和田邦夫ほか：日本老年医学会雑誌. 1999 ; 36 : 576-603	199902071
67. 津田和志ほか：日本臨牀生理学会雑誌. 1987 ; 17 : 115-117	198702542
68. 加藤秀章ほか：内科. 2008 ; 101 : 1008-1010	202300018
69. Nielsen, E. W. : J Intern Med. 2005 ; 258 : 385-387 (PMID : 16164579)	200800392
70. Bonvini, R. F. et al. : Ann Cardiol Angeiol. 2006 ; 55 : 161-163 (PMID : 16792034)	200800393
71. Descombes, E. et al. : Renal Failure. 2000 ; 22 : 815-821 (PMID : 11104169)	200800394
72. McNamee, J. J. et al. : Anaesthesia. 2006 ; 61 : 408-409 (PMID : 16548975)	200800395
73. 社内資料：反復投与毒性試験 (2013/6/28 承認、イルトラ配合錠申請資料概要 2.6.6.3)	201300366

2. その他の参考文献

- *1) 日本高血圧学会 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：
高血圧治療ガイドライン 2009. 東京：ライフサイエンス出版；2009. p40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2019年10月時点）

本剤の成分であるイルベサルタンの海外での承認状況については以下のとおりである。

表 XII -1 外国での発売状況

国名	米国（改訂年月：2018年7月）
会社名	sanofi-aventis U.S. LLC
販売名	AVAPRO
剤形・規格	Tablets : 75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	1997年9月30日
効能・効果	<p>1.1 Hypertension</p> <p>AVAPRO® is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure lowers the risk of fatal and non-fatal cardiovascular (CV) events, primarily strokes and myocardial infarction. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including this drug.</p> <p>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 1 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>AVAPRO may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p> <p>1.2 Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients</p> <p>AVAPRO is indicated for the treatment of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension, an elevated serum creatinine, and proteinuria (>300 mg/day). In this population, AVAPRO reduces the rate of progression of nephropathy as measured by the occurrence of doubling of serum creatinine or end-stage renal disease (need for dialysis or renal transplantation) [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p>

用法・用量	<p>2.1 General Considerations AVAPRO may be administered with other antihypertensive agents and with or without food.</p> <p>2.2 Hypertension The recommended initial dose of AVAPRO is 150 mg once daily. The dosage can be increased to a maximum dose of 300 mg once daily as needed to control blood pressure [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>2.3 Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients The recommended dose is 300 mg once daily [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>2.4 Dose Adjustment in Volume- and Salt-Depleted Patients The recommended initial dose is 75 mg once daily in patients with depletion of intravascular volume or salt (e.g., patients treated vigorously with diuretics or on hemodialysis) [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p>
-------	--

国名	欧州（改訂年月：2017年10月）
会社名	Sanofi Clir SNC
販売名	Aprovel
剤形・規格	Film coated tablets : 75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	1997年8月27日
効能・効果	<p>Aprovel is indicated in adults for the treatment of essential hypertension. It is also indicated for the treatment of renal disease in adult patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus as part of an antihypertensive medicinal product regimen (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1).</p>
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>The usual recommended initial and maintenance dose is 150 mg once daily, with or without food.</p> <p>Aprovel at a dose of 150 mg once daily generally provides a better 24 hour blood pressure control than 75 mg. However, initiation of therapy with 75 mg could be considered, particularly in haemodialysed patients and in the elderly over 75 years.</p> <p>In patients insufficiently controlled with 150 mg once daily, the dose of Aprovel can be increased to 300 mg, or other antihypertensive agents can be added (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1). In particular, the addition of a diuretic such as hydrochlorothiazide has been shown to have an additive effect with Aprovel (see section 4.5).</p> <p>In hypertensive type 2 diabetic patients, therapy should be initiated at 150 mg irbesartan once daily and titrated up to 300 mg once daily as the preferred maintenance dose for treatment of renal disease.</p> <p>The demonstration of renal benefit of Aprovel in hypertensive type 2 diabetic patients is based on studies where irbesartan was used in addition to other antihypertensive agents, as needed, to reach target blood pressure (see sections 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1).</p>

国名	オーストラリア（改訂年月：2017年2月）
会社名	sanofi-aventis australia pty ltd
販売名	Avapro
剤形・規格	Film coated tablets : 75 mg, 150 mg, 300 mg
承認年月日	2005年5月18日
効能・効果	Avapro is indicated for the treatment of hypertension. Avapro is indicated for delaying the progression of renal disease in hypertensive type II diabetics with persistent micro-albuminuria (≥ 30 mg per 24 hours) or urinary protein in excess of 900 mg per 24 hours.
用法・用量	<p>Irbesartan may be used either alone or in combination with other antihypertensive agents (e.g., thiazide diuretic, beta-adrenergic blocking agent, long-acting calcium-channel blocking agent).</p> <p>The usual initial and maintenance dose of Avapro is 150 mg once daily. Avapro may be administered with or without food. Therapy should be adjusted according to blood pressure response. Patients requiring further reduction in blood pressure should have the dose increased to 300 mg once daily.</p> <p>In patients with hypertension and type II diabetic renal disease, 300 mg of Avapro once daily is the preferred maintenance dose. Although irbesartan slowed the progression of renal disease in hypertensive patients separately to its effect on blood pressure, this does not remove the clinical requirement for a patient's blood pressure to be adequately controlled. If irbesartan alone is insufficient, then other agents should be added in order to gain blood pressure control.</p> <p>Irbesartan increases the risk of significant hyperkalaemia in hypertensive patients with type II diabetes and moderate to severe renal insufficiency (see ADVERSE REACTIONS, Laboratory Test Abnormalities, <i>Hyperkalaemia</i>). Serum potassium should be monitored regularly in such patients.</p> <p>If blood pressure is not adequately controlled with Avapro alone, a diuretic (e.g., hydrochlorothiazide 12.5 mg daily) or another antihypertensive drug (e.g., beta-adrenergic blocking agent, long-acting calcium channel blocking agent) may be added.</p> <p>Patients with Intravascular Volume Depletion: Volume and/or sodium- depletion should be corrected before initiating therapy with irbesartan or a lower starting dose (e.g. 75 mg) should be considered. Patients undergoing haemodialysis should receive a starting dose of 75 mg and the dose should be adjusted according to B.P. response. If the blood pressure is not adequately controlled, the dose can be increased.</p> <p>Elderly and Patients with Renal or Hepatic Impairment: No dosage reduction is generally necessary in the elderly or in patients with impaired hepatic function (mild to moderate degree) or impaired renal function (regardless of degree), unless accompanied by uncorrected volume depletion (see Patients with Intravascular Volume Depletion).</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能・効果>

高血圧症

<用法・用量>

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

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

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること


(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性


個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

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2-5-1
SHIONOGI

販売元
 **塩野義製薬株式会社**
大阪市中央区道修町3-1-8
SHIONOGI

提携
sanofi