

**2019年4月改訂(第4版)
*2018年2月改訂

日本標準商品分類番号

872149

長時間作用型ARB
処方箋医薬品^{注)} * 日本薬局方 イルベサルタン錠
イルベサルタン錠50mg「DSPB」
イルベサルタン錠100mg「DSPB」
イルベサルタン錠200mg「DSPB」

	錠50mg	錠100mg	錠200mg
承認番号	22900AMX00724000	22900AMX00725000	22900AMX00726000
薬価収載	2017年12月	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月	2017年12月

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

IRBESARTAN

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

販売名	イルベサルタン錠 50mg「DSPB」	イルベサルタン錠 100mg「DSPB」	イルベサルタン錠 200mg「DSPB」
有効成分 (1錠中)	イルベサルタン 50mg	イルベサルタン 100mg	イルベサルタン 200mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク		
色・剤形	白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠		
外形			
長径(mm)	約8.5	約11.0	約14.0
短径(mm)	約4.4	約5.7	約7.3
厚さ(mm)	約3.1	約3.8	約4.8
重さ(g)	約0.10	約0.20	約0.41
識別コード	DS551	DS552	DS553

効能・効果

高血圧症

用法・用量

通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。

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

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2)高カリウム血症の患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3)重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (4)肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (5)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (3)アリスキレンを併用する場合、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)本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起すおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1)血液透析中の患者
 - 2)利尿降圧剤投与中の患者
 - 3)嚴重な減塩療法中の患者
- (5)本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

(7)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、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ので注意すること。	機序：本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
アリスキレン	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。
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) COX-2選択的阻害剤	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、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。 プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	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。

4. 副作用

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

(1)重大な副作用

1)血管浮腫(頻度不明)

顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)高カリウム血症(頻度不明)

重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

3)ショック、失神、意識消失(頻度不明)

ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

4)腎不全(頻度不明)

腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)肝機能障害、黄疸(0.1~1%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)低血糖(頻度不明)

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

7)横紋筋融解症(頻度不明)

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

(2)その他の副作用

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

	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹、痒痒	
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	頰脈
精神神経系	めまい、頭痛、もうろう感、眠気、不眠、しびれ感	
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、ALP上昇、 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(CPK)上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇、総蛋白減少、CRP上昇	性機能異常、耳鳴

^{注1)} 自発報告又は海外の臨床試験成績に基づく副作用のため頻度不明

^{注2)} このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察し

ながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

■薬物動態

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

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

図1 単回経口投与時の血漿中濃度

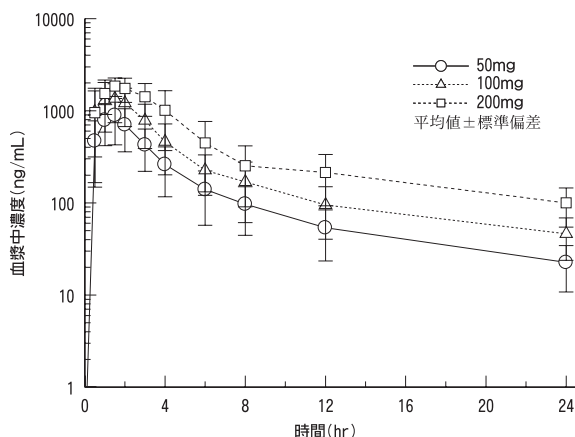


表1 薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差 (測定法：LC-MS/MS)

(2)反復投与

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

(3)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った⁵⁾。

(4)腎機能障害患者

軽・中等度(9例)、高度(10例)の腎機能障害患者にイルベサルタン100mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較してCmax、AUCに有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された⁶⁾。(外国人によるデータ)

(5)肝機能障害患者

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

(6)高齢者

高齢者(65~80歳、男性10例、女性10例)と若年者(18~35歳、男性10例)にイルベサルタン25mgを1日1回反復経口投与したとき、Cmaxに有意な差はみられなかったが、AUCは若年者比べて50~68%上昇することが示された⁸⁾。(外国人によるデータ)

2. 代謝

イルベサルタンは、主としてCYP2C9による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2D6及びCYP2E1に対しては阻害せず、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった⁹⁻¹¹⁾。

3. 排泄

健康成人において未変化体尿中排泄率は約0.3~1.3%であった。健康成人に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¹²⁾。(外国人によるデータ)

**4. 溶出挙動

イルベサルタン錠50mg〔DSPB〕、イルベサルタン錠100mg〔DSPB〕及びイルベサルタン錠200mg〔DSPB〕は、日本薬局方医薬品各条に定められたイルベサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

5. その他

(1)蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は約97%であった。

(2)他剤に及ぼす影響

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

■臨床成績

1. 疾患別有効率

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

表2 臨床効果

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

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

2. 長期投与試験

本態性高血圧症(軽・中等症)患者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¹⁵⁾。

■薬効薬理

1. 薬理作用

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

また、SHRに反復経口投与することにより高血圧の進展に伴う心肥大、並びに左心室及び大動脈の肥厚は抑制された。また、食塩負荷により高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈するSHRSPでは、反復経口投与により、脳卒中発症、高血圧性臓器障害及び死亡の著明な抑制が認められた。脳卒中発症後のSHRSPでは、反復経口投与により死亡が抑制され、脳卒中症状も投与直後より著明に改善された。高食塩負荷5/6腎摘出SHRにおいては、反復経口投与により腎障害が軽減された¹⁶⁻²⁰⁾。

2. 作用機序

in vitro試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ(AⅡ)誘発収縮を特異的に抑制し、in vivo試験(ラット、イス、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も阻害しなかった²¹⁻²⁶⁾。

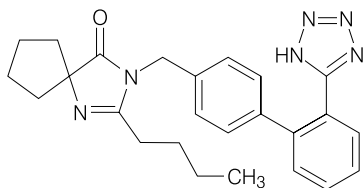
■有効成分に関する理化学的知見

一般名: イルベサルタン (Irbesartan)

化学名: 2-Butyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]

methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

構造式:



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。

融点: 182.4-184.6℃

分配係数: 約10.1 (pH7.4、1-オクタノール/緩衝液)

■取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年)の結果により、イルベサルタン錠50mg「DSPB」、イルベサルタン錠100mg「DSPB」及びイルベサルタン錠200mg「DSPB」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認されている。

■包装

イルベサルタン錠50mg「DSPB」: [PTP]100錠(10錠×10)

イルベサルタン錠100mg「DSPB」: [PTP]100錠(10錠×10)

[バラ]500錠

イルベサルタン錠200mg「DSPB」: [PTP]100錠(10錠×10)

■主要文献

- 社内資料: 健康成人男性における単回投与試験(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 健康成人での反復投与試験(50mg)(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 健康成人での反復投与試験(100mg)(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 本態性高血圧症患者における薬物動態試験(大日本住友製薬資料)
- 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(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 肝硬変患者における薬物動態試験(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 高齢者における薬物動態試験(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: ヒト肝マイクロソームを用いた酸化代謝におけるCYP2C9の関与(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: グルクロン酸抱合の種差(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: ヒト肝マイクロソームを用いたCYP阻害の検討(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: バイオアベイラビリティ試験(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用試験(1)(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用試験(2)(大日本住友製薬資料)
- 吉永馨ほか: 血圧, 18: 1108, 2011
- 社内資料: 高レニン正常血圧サルにおける作用(大日本住友製薬資料)
- 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(大日本住友製薬資料)
- 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(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 高血圧自然発症ラットにおける作用(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 高食塩負荷5/6腎摘出高血圧自然発症ラットにおける作用(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: ウサギ摘出大動脈における作用(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: AⅡ誘発昇圧反応に対する作用(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: AⅡ受容体に対する拮抗様式の検討(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: AⅡ受容体サブタイプに対する選択性(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 各種受容体及びイオン輸送系に対する作用(大日本住友製薬資料)
- 社内資料: 各種酵素に対する作用(大日本住友製薬資料)



■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

**製造販売元

DSファーマプロモ株式会社

大阪府吹田市江の木町33-94

販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

SANOFI 