

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

持続性AT₁レセプターブロッカー

アジルサルタン錠

アジルバ[®]錠10mgアジルバ[®]錠20mgアジルバ[®]錠40mgAZILVA[®] Tablets 10mg, 20mg & 40mg

アジルサルタン顆粒

アジルバ[®]顆粒1%AZILVA[®] Granules 1%

剤形	アジルバ錠 10mg : フィルムコーティング錠 アジルバ錠 20mg、40mg : 両面割線入りのフィルムコーティング錠 アジルバ顆粒 1% : コーティング顆粒		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	アジルバ錠 10mg・20mg は又 40mg : 1錠中アジルサルタンとして 10mg、20mg 又は 40mg 含有 アジルバ顆粒 1% : 1g 中アジルサルタンとして 10mg 含有		
一般名	和名：アジルサルタン（JAN） 洋名：Azilsartan（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	錠 10mg	錠 20mg、40mg	顆粒 1%
	製造販売承認年月日：2014年3月18日	2012年1月18日	2021年9月27日
	薬価基準収載年月日：2014年5月30日	2012年4月17日	2021年11月25日
	販売開始年月日：2014年6月18日	2012年5月28日	2021年12月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/		



本IFは2024年8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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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か審査・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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1)承認条件	2
(2)流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	3
(2)洋名	3
(3)名称の由来	3
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	3
(2)洋名(命名法)	3
(3)ステム(stem)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1)外観・性状	4
(2)溶解性	4
(3)吸湿性	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5)酸塩基解離定数	4
(6)分配係数	4
(7)その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1)剤形の区別	6
(2)製剤の外観及び性状	6
(3)識別コード	6
(4)製剤の物性	6
(5)その他	6
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7
(2)電解質等の濃度	7
(3)熱量	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11
9. 溶出性	12
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	13
(2)包装	13
(3)予備容量	13
(4)容器の材質	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	
(1)用法及び用量の解説	14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	
(1)臨床データパッケージ	20
(2)臨床薬理試験	25
(3)用量反応探索試験	26
(4)検証的試験	28
(5)患者・病態別試験	38
(6)治療的使用	40
(7)その他	40

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	41
2. 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	41
(2)薬効を裏付ける試験成績	41
(3)作用発現時間・持続時間	49

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	50
(2)臨床試験で確認された血中濃度	50
(3)中毒域	56
(4)食事・併用薬の影響	57
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	59
(2)吸収速度定数	59
(3)消失速度定数	59
(4)クリアランス	59

(5) 分布容積	59
(6) その他	59
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1) 解析方法	59
(2) パラメータ変動要因	59
4. 吸収	60
5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	60
(2) 血液－胎盤関門通過性	60
(3) 乳汁への移行性	62
(4) 髄液への移行性	62
(5) その他の組織への移行性	62
(6) 血漿蛋白結合率	64
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	64
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	65
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	65
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	65
7. 排泄	65
8. トランスポーターに関する情報	66
9. 透析等による除去率	67
10. 特定の背景を有する患者	67
11. その他	71

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	72
2. 禁忌内容とその理由	72
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	73
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	73
5. 重要な基本的注意とその理由	73
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	74
(2) 腎機能障害患者	75
(3) 肝機能障害患者	76
(4) 生殖能を有する者	77
(5) 妊婦	77
(6) 授乳婦	78
(7) 小児等	78
(8) 高齢者	79
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	79
(2) 併用注意とその理由	80
8. 副作用	
(1) 重大な副作用と初期症状	82
(2) その他の副作用	83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	86
10. 過量投与	86
11. 適用上の注意	86

12. その他の注意	
(1)臨床使用に基づく情報	86
(2)非臨床試験に基づく情報	86

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1)薬効薬理試験	87
(2)安全性薬理試験	87
(3)その他の薬理試験	87
2. 毒性試験	
(1)単回投与毒性試験	87
(2)反復投与毒性試験	88
(3)遺伝毒性試験	88
(4)がん原性試験	88
(5)生殖発生毒性試験	89
(6)局所刺激性試験	89
(7)その他の特殊毒性	89

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	91
2. 有効期間	91
3. 包装状態での貯法	91
4. 取扱い上の注意	91
5. 患者向け資材	91
6. 同一成分・同効薬	91
7. 国際誕生年月日	91
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	91
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	92
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	92
11. 再審査期間	93
12. 投薬期間制限に関する情報	93
13. 各種コード	93
14. 保険給付上の注意	93

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	94
2. その他の参考文献	95

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	97

Ⅻ. 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	100
(1)粉碎	100
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	103
2. その他の関連資料	105

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アジルサルタンは武田薬品工業株式会社において創製されたアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬(ARB)で、AⅡタイプ1(AT₁)受容体を選択的に阻害する。本剤はレニン-アンジオテンシン系最終産物であるAⅡの強い昇圧作用を受容体レベルで阻害することにより降圧効果を示し、1日1回の経口投与で24時間にわたって効果を示す高血圧症治療薬である。

米国においては本剤のプロドラッグ体であるアジルサルタン メドキシミルの開発を進め、2011年2月に承認を取得した。一方、国内ではアジルサルタンとして臨床試験を行い、2012年1月にアジルバ錠20mg及び40mgの製造販売承認を取得した。

2014年3月にアジルバ錠10mgの製造販売承認を取得した。

2021年9月に6歳以上の小児に対する用法及び用量の追加承認、及びアジルバ顆粒1%の製造販売承認を取得した。

2024年8月に2歳以上6歳未満の小児に対する用法及び用量の追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 外来血圧において優れた降圧効果を示した(成人)。

第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験)において、治療期終了時における観察期終了時(0週)からのトラフ時座位拡張期血圧の変化量は、アジルサルタン群で-12.4mmHg、カンデサルタン群で-9.8mmHgであった(検証的解析結果)($p=0.0003$ 、-2週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析)。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(2) 24時間にわたる降圧効果を示した(成人)。

第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験)において、治療期14週時の24時間収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、アジルサルタン群で-13.0/-7.6mmHgであった。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(3) 血圧日内変動を是正した(成人)。

第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験)において、治療期14週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のHyperbaric Indexの変化量は、アジルサルタン群で-217.4/-128.8mmHgであった。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(4) 小児患者において安全性を主要評価項目とした臨床試験を実施した。

6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(TAK-536/OCT-101試験)及び、2歳以上6歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(Azilsartan-3004試験)では安全性を主要評価項目とした臨床試験を行った。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(5) 副作用

重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、肝機能障害、横紋筋融解症が報告されている。

主な副作用はめまい、頭痛、血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、下痢、ALT、ASTの上昇、BUN、クレアチニンの上昇、血中CK上昇(0.1～5%未満)であった。

(「Ⅷ.8.副作用」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（「I.6.RMPの概要」の項参照）	有
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

（2024年8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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

■医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・低血圧関連事象 ・腎機能障害 ・高カリウム血症 ・肝機能障害 ・横紋筋融解症 ・血管浮腫 ・妊娠中の薬物曝露による胎児の障害	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・特定使用成績調査「小児投与(6歳以上)」
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化計画
なし

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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アジルバ[®]錠10mg

アジルバ[®]錠20mg

アジルバ[®]錠40mg

アジルバ[®]顆粒1%

(2) 洋名

AZILVA[®] Tablets 10mg

AZILVA[®] Tablets 20mg

AZILVA[®] Tablets 40mg

AZILVA[®] Granules 1%

(3) 名称の由来

Azilsartan is the most valuable ARB を由来とする。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アジルサルタン (JAN)

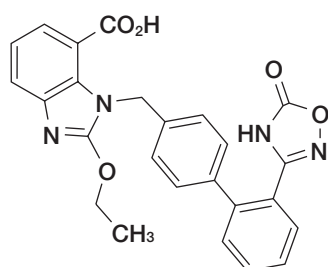
(2) 洋名（命名法）

Azilsartan (JAN)、azilsartan (INN)

(3) ステム (stem)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₂₀N₄O₅ 分子量：456.45

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TAK - 536

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(2) 溶解性

本品は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(3) 吸湿性

なし(25℃／93% RHで7日間保存)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：190℃

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：pKa1 = 2.7、pKa2 = 3.2、pKa3 = 5.2

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(6) 分配係数

■各種pH溶液における分配係数(25℃)

pH	分配係数P*
3.0	3.8
7.0	－0.29

※：P = log₁₀ 1-オクタノール相中の濃度／水相中の濃度

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	36 ヵ月	変化なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アジルバ錠10mg：フィルムコーティング錠

アジルバ錠20mg、40mg：両面割線入りのフィルムコーティング錠

アジルバ顆粒1%：コーティング顆粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アジルバ錠10mg			アジルバ錠20mg			アジルバ錠40mg			アジルバ顆粒1%
色	微黄赤色			微赤色			黄色			白色
製剤表示	アジルバ10			アジルバ20			アジルバ40			—
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面	上面	下面	側面	—
										
長径(mm)	8.2			9.1			9.1			—
短径(mm)	4.7			5.1			5.1			—
厚さ(mm)	約3.1			約3.3			約3.3			—
質量(mg)	約104			約135			約135			—

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(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

販売名	アジルバ錠 10mg	アジルバ錠 20mg	アジルバ錠 40mg	アジルバ顆粒 1%
有効成分	1錠中 アジルサルタン 10mg	1錠中 アジルサルタン 20mg	1錠中 アジルサルタン 40mg	1g中 アジルサルタン 10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、結晶セルロース、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、スクラロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、エリスリトール、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) アジルバ錠 20mg、40mg

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内
				ポリエチレン瓶		
苛酷試験(光)	—	—	D65光源 (2500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万lx・hr	規格内

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■錠剤分割時の安定性(製剤単独)

アジルバ錠20mg及び40mgを分割後、25℃ /75% RH、白色蛍光灯の条件下で観察した結果、いずれも100日後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx×24hr=12000lx・hr/日)(シャーレ・ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)

アジルバ錠20mg (Lot No.Z556d01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	(表面)(裏面)微赤色のフィルムコーティング錠 (分割面)白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.27	0.30	0.32	0.38	0.36
含量(%) [()内は残存率]	101.3 (100.0)	101.8 (100.5)	102.1 (100.8)	102.2 (100.9)	101.6 (100.3)
溶出性	—	適合	適合	適合	適合

アジルバ錠40mg (Lot No.Z556e01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	(表面)(裏面)黄色のフィルムコーティング錠 (分割面)白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.22	0.25	0.27	0.33	0.34
含量(%) [()内は残存率]	100.4 (100.0)	100.8 (100.4)	100.5 (100.1)	102.0 (101.6)	101.8 (101.4)
溶出性	—	適合	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

アジルバ錠20mg及び40mgを25℃ /75% RH、暗所、あるいは40℃ /75% RH、暗所の条件下で保存した場合、いずれも6ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所(ガラス瓶、開栓)

アジルバ錠20mg (Lot No.Z556d01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微赤色の両面割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.14	0.16	0.24	0.28
含量(%) [()内は残存率]	101.7 (100.0)	101.7 (100.0)	101.8 (100.1)	101.6 (99.9)
乾燥減量(%)	0.9	4.2	4.5	4.7
硬度(N)	104	68	70	67
溶出性	—	適合	適合	適合

アジルバ錠40mg (Lot No.Z556e01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色の両面割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.13	0.14	0.19	0.25
含量(%) [()内は残存率]	101.3 (100.0)	100.9 (99.6)	101.2 (99.9)	101.2 (99.9)
乾燥減量(%)	1.0	4.3	4.6	4.8
硬度(N)	130	86	86	85
溶出性	—	適合	適合	適合

保存条件：40℃ /75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

アジルバ錠20mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微赤色の両面割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.2	0.4	0.6
含量(%) [()内は残存率]	98.1 (100.0)	99.4 (101.3)	99.5 (101.4)	98.1 (100.0)
乾燥減量(%)	1.4	4.6	4.6	4.4
硬度(N)	107	70	72	74
溶出性	—	適合	適合	適合

アジルバ錠40mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色の両面割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.2	0.4	0.5
含量(%) [()内は残存率]	97.6 (100.0)	99.2 (101.6)	100.2 (102.7)	98.8 (101.2)
乾燥減量(%)	1.1	4.7	4.7	4.6
硬度(N)	127	85	86	90
溶出性	—	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(2) アジルバ錠 10mg

試験方法	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内
苛酷試験(光)	—	—	D65 光源 (2500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万lx・hr	規格内

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

アジルバ錠10mgを25℃ /75% RH、暗所、あるいは40℃ /75% RH、暗所の条件下で保存した場合、6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所(ガラス瓶、開栓)

アジルバ錠10mg (Lot No.Z556c01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.15	0.18	0.23	0.31
含量(%) [()内は残存率]	101.4 (100.0)	101.6 (100.2)	101.4 (100.0)	101.8 (100.4)
乾燥減量(%)	1.0	4.4	4.7	4.9
硬度(N)	73	50	59	65
溶出性	適合	適合	適合	適合

保存条件：40℃ /75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

アジルバ錠10mg (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.2	0.4	0.7
含量(%) [()内は残存率]	99.0 (100.0)	99.2 (100.2)	99.6 (100.6)	98.7 (99.7)
乾燥減量(%)	1.3	4.7	4.6	4.5
硬度(N)	88	63	67	64
溶出性	適合	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(3) アジルバ顆粒 1%

試験方法	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン瓶	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75% RH	—		6 ヶ月	規格内
苛酷試験(光)	25℃	60% RH	D65光源	シャーレ	総照度： 120 万lx・hr 総近紫外放射 エネルギー： 445W・h/m ²	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量法(含量)、乾燥減量

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

アジルバ顆粒1%を25℃ /75% RH、暗所の条件で保存した場合6 ヶ月後まで、40℃ /75% RH、暗所の条件下で保存した場合3 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所(シャーレ、開放)

アジルバ顆粒1% (Lot No. Z556q02A)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.1	0.1	0.1
含量(%) [()内は残存率(%)]	98.9 (100.0)	98.1 (99.2)	99.3 (100.4)	97.9 (99.0)
乾燥減量(%)	1.6	4.7	4.7	4.7
溶出性	適合	適合	適合	適合

保存条件：40℃ /75% RH、暗所(シャーレ、開放)

アジルバ顆粒1% (Lot No. Z556q02A)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	白色の顆粒	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.1	0.2
含量(%) [()内は残存率(%)]	98.9 (100.0)	96.4 (97.5)	96.7 (97.8)
乾燥減量(%)	1.6	5.1	5.2
溶出性	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

アジルバ顆粒1%を $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、暗所の条件で保存した場合、3ヵ月後まで、特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：冷蔵($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$)、暗所、ガラス瓶(密栓)

アジルバ顆粒1% (Lot No. 200502-P2)

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月
外観(色調・形状)	白色の顆粒	変化なし	変化なし
溶出性	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

アジルバ顆粒1%

■保存条件： 25°C /75% RH、暗所、ガラス瓶、開栓、配合量：アジルバ顆粒1% 250mg/他剤

アジルバ顆粒1% (Lot No. : 200502)

配合薬剤	他剤の配合量	測定項目	結果			
			配合直後	7日保存後	14日保存後	30日保存後
ノルバスク錠2.5mg	1錠(粉碎)	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.1 (100.0)	101.6 (100.5)	99.8 (98.7)	100.2 (99.1)
セバミット-R細粒2%	0.25g	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び淡黄色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.0 (100.0)	100.7 (99.7)	100.8 (99.8)	101.4 (100.4)
ラシックス細粒4%※	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.3 (100.0)	102.1 (100.8)	100.2 (98.9)	100.3 (99.0)
メプチンドライシロップ0.005%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び粉末	変化なし	変化なし	ほぼ変化なし (一部ごくわずかな塊が観察された)
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	99.4 (100.0)	101.6 (102.2)	100.6 (101.2)	100.2 (100.8)
オノンドライシロップ10%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び淡黄色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.4 (100.0)	101.2 (99.8)	100.6 (99.2)	100.3 (98.9)
キプレスチュアブル錠5mg	1錠(粉碎)	外観(色調・形状)	白色の顆粒及び淡赤色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.0 (100.0)	101.9 (100.9)	101.1 (100.1)	100.9 (99.9)
ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	98.7 (100.0)	100.8 (102.1)	101.1 (102.4)	100.3 (101.6)

※：販売中止品

配合薬剤	他剤の 配合量	測定項目	結果			
			配合直後	7日保存後	14日保存後	30日保存後
タリオン錠 10mg	1錠 (粉碎)	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び粉末	変化なし	変化なし	ほぼ変化なし (一部ごく わずかな塊が 観察された)
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	99.6 (100.0)	101.6 (102.0)	100.6 (101.0)	100.3 (100.7)
アレロック 顆粒0.5%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び淡赤色 の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	100.7 (100.0)	101.3 (100.6)	100.9 (100.2)	101.0 (100.3)
ポララミン ドライシロップ 0.2%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び淡黄赤 色の粉末	変化なし	変化なし	ほぼ変化なし (一部ごく わずかな塊が 観察された)
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	99.4 (100.0)	100.8 (101.4)	100.4 (101.0)	100.6 (101.2)
アスベリン 散10%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び橙色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	99.5 (100.0)	101.0 (101.5)	101.3 (101.8)	101.4 (101.9)
ムコダイン DS50%	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	100.7 (100.0)	101.5 (100.8)	101.7 (101.0)	101.1 (100.4)
ビオフェルミン R散	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び粉末	変化なし	変化なし	変化あり (白色の塊)
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.4 (100.0)	101.8 (100.4)	102.6 (101.2)	102.3 (100.9)
ミヤBM細粒	1g	外観(色調・形状)	白色の顆粒 及び細粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	101.0 (100.0)	101.3 (100.3)	101.0 (100.0)	101.7 (100.7)
アジルバ 顆粒1% (コントロール)	—	外観(色調・形状)	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
		「アジルバ顆粒1%」の含量(%) (残存率)	100.8 (100.0)	101.5 (100.7)	98.9 (98.1)	99.4 (98.6)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

9. 溶出性

溶出試験法・パドル法

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

〈アジルバ錠10mg〉

PTP100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈アジルバ錠20mg〉

PTP100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、瓶(500錠バラ)

〈アジルバ錠40mg〉

PTP100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)、瓶(500錠バラ)

〈アジルバ顆粒1%〉

瓶(100g)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈錠〉

PTP包装：PTPシート、紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱

〈顆粒〉

瓶包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤、ポリプロピレンキャップ、紙箱

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

4. 効能又は効果
高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈製剤共通〉

〈成人〉

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

〈小児〉

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈製剤共通〉

〈成人〉

1) 投与回数

I度・II度本態性高血圧症患者を対象としたCCT-005試験における、アジルサルタン錠を1日1回投与したときの座位拡張期血圧の変化量からみた降圧効果及び自由行動下血圧測定(ABPM)を用いた効果の持続性の結果より、用法を「1日1回」と設定した。

2) 投与時期

日本人の健康成人男子を対象にアジルサルタン錠40mgを絶食下又は食後に単回投与したCPH-011試験において、アジルサルタンのAUC_{0-inf}及びC_{max}の比(食後投与/絶食下投与)は同等であり、アジルサルタン錠の薬物動態は食事の影響を受けないと考えられた。有効性と安全性への影響についても、CCT-005試験及びOCT-006試験(安全性のみ)の服薬時期別の部分集団解析を行い、投与時期に関わらず同程度であった。以上より、食事に関する用法の制限は不要とした。

3) 開始用量及び通常用量

CCT-001試験において、アジルサルタン5～40mgの投与量の範囲で概ね用量依存的な降圧効果がみられ、いずれの用量においても、プラセボに比して有意であった。また、アジルサルタン5～80mgの安全性に問題はなかった。この結果から、成人の開始用量及び通常用量は20mgと推定した。この結果を踏まえ、CCT-005試験ではアジルサルタン20mgとカンデサルタン シレキセチル(C.C.)

の開始用量及び通常用量である8mgを開始用量として、有効性及び安全性を検討した。座位拡張期血圧の変化量において、アジルサルタン20mgの統計学的有意性が検証され、安全性及び忍容性も同等であった。以上より、成人の開始用量及び通常用量を20mgと設定した。

4) 最大用量

CCT-001試験において、40mgまでの投与では概ね用量依存的に降圧効果が増強した。安全性については、投与量に応じて有害事象の発現頻度が増加することではなく、アジルサルタン80mgまでの安全性に問題はなかった。この結果から、成人におけるアジルサルタンの最大投与量は40mgと推定した。

この結果を踏まえ、CCT-005試験では、C.C.8～12mgを対照にアジルサルタン20～40mg（いずれも強制漸増）の有効性と安全性を検討した。座位拡張期血圧の変化量において、アジルサルタンの統計学的有意性が検証された。また、ABPMにより検討した効果の持続性も確認された。安全性と忍容性においてもC.C.と大きな差はなく、40mgへの増量により有害事象の発現頻度が増加することなかった。以上より、成人における1日最大用量を40mgと設定した。

5) 特別な患者集団〔Ⅲ度高血圧症患者、重度、中等度及び正常～軽度腎機能障害患者（eGFR：15mL/min/1.73m²以上）、肝機能障害患者〕

上記のいずれの患者集団においても、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者（CCT-001及びCCT-005試験の対象患者）、腎機能障害及び肝機能障害を合併しない患者と同様に良好な有効性及び安全性が確認されたことから、用量調節の必要性はないと判断した。（「V.5. (5)患者・病態別試験」及び「VII.10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

高齢患者及び重篤な腎機能障害患者（eGFR：15mL/min/1.73m²未満）については、副作用の発現に注意しながら投与することが望ましいと考え、20mgより低用量から投与を開始するなど慎重に投与することとした。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

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

〈小児〉（6歳以上）

1) 投与回数

国内で実施したTAK-536/OCT-101試験において、6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象にアジルサルタン^{*1}を1日1回投与したとき、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下が投与開始直後から確認され、52週間継続した。また、海外で実施したAR14.001試験において、6歳以上18歳未満の小児高血圧症患者を対象にアジルサルタン メドキシミル^{*2}を1日1回投与したとき、中断期における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、プラセボはアジルサルタン メドキシミル全体と比較して統計学的に有意に上昇した。また、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから下降し、52週まで継続した。いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。以上より、6歳以上の小児に対する投与回数は「1日1回」とした。

2) 投与時期

顆粒の食事の影響検討試験（Azilsartan-1005試験）において、日本人の健康成人男子にアジルサルタン顆粒剤を投与したとき、アジルサルタンの薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考えられた。また、TAK-536/OCT-101試験及びAR14.001試験において、6歳以上16歳未満又は6歳以上18歳未満の患者にアジルサルタン^{*1}、あるいはアジルサルタン メドキシミル^{*2}を食前又は食後に投与したとき、いずれの投与時期においても、アジルサルタン又はアジルサルタン メドキシミルの有効性及び安全性が確認された。さらに、既承認の市販製剤であるアジルサルタン10mg錠、20mg錠及び

40mg錠では、投与時期に関する規定は設定していない。以上より、投与時期に関する規定は設定しなかった。

3) 開始用量及び最小用量

TAK-536/OCT-101 試験では、開始用量(最小用量)を体重50kg未満で2.5mg及び体重50kg以上で5.0mgとし、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら2週間ごとに段階的に最大用量(体重50kg未満：20mg、体重50kg以上：40mg)まで増量することとした。体重50kg未満及び体重50kg以上の被験者全例が、開始用量(最小用量)から投与を開始した。診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、開始用量(最小用量)が投与されていた2週でいずれもベースラインから有意に下降した。また、最小用量で治療期終了時まで降圧効果が継続した被験者も一定数みられた。安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。以上より、6歳以上の小児での開始用量及び最小用量は、体重50kg未満で「2.5mg」、体重50kg以上で「5mg」とした。

4) 最大用量

AR14.001 試験では、8週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、アジルサルタン メドキシミル^{※2}全体ではプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果が認められ、降圧効果は用量に伴い増加した。これらの結果は、収縮期血圧でも同様であった。また、安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。

一方、6歳以上の小児高血圧症患者において、アジルサルタンを体重50kg未満に5～20mg及び50kg以上に10～40mgを投与したときの曝露量は、アジルサルタン メドキシミルを体重50kg未満に10～40mg及び50kg以上に10～80mgを投与したときのアジルサルタンの曝露量の範囲内であった。AR14.001 試験では、これらの曝露量の範囲で用量増加に伴う降圧効果の増加が認められたことから、アジルサルタン投与による降圧効果は、体重50kg未満では20mg、50kg以上では40mgまで、用量に伴って増加すると考えられた。TAK-536/OCT-101 試験では、治療期で最大用量(体重50kg未満では20mg、50kg以上では40mg)を必要とする被験者が一定数みられ、安全性に大きな問題はみられず忍容性は良好であった。

以上より、6歳以上の小児における1日最大用量は、体重50kg未満で「20mg」、体重50kg以上で「40mg」とした。

※1：試験製剤として非コーティング顆粒及び未承認の即放性のフィルムコーティング錠5mgを使用。いずれも既承認のアジルサルタン10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

※2：アジルサルタンのプロドラッグ体。国内未承認。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉(2歳以上6歳未満)

1) 投与回数

Azilsartan-3004 試験において、2歳以上6歳未満の患者を対象にアジルサルタンを1日1回経口投与したとき、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下が投与開始直後から確認され、52週間継続した。また、TAK-536/OCT-101 試験において、6歳以上16歳未満の患者を対象にアジルサルタン^{※1}を1日1回経口投与したとき、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の低下が投与開始直後から確認され、52週間継続した。さらに、AR14.001 試験において、6歳以上18歳未満の患者を対象にアジルサルタン メドキシミル^{※2}を1日1回経口投与したとき、中断期の診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量は、プラセボでアジルサルタン メドキシミル全体と比較して統計学的に有

意に上昇し、アジルサルタン メドキシミルの有効性が検証された。同試験において、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧は、いずれの時点においてもベースラインから大きく下降し、52週まで継続した。いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。以上のことから、2歳以上6歳未満の小児に対する投与回数は「1日1回」とした。

2) 投与時期

2歳以上6歳未満の小児高血圧症患者に対する食事の影響を検討する試験は実施していない。日本人の健康成人男性にアジルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、食事はアジルサルタンの薬物動態に影響を与えないことが示されていることから、2歳以上6歳未満の日本人小児においても同様に臨床的に問題となる食事の影響はないものと考えられた。また、Azilsartan-3004試験、TAK-536/OCT-101試験及びAR14.001試験において、2歳以上6歳未満、6歳以上16歳未満及び6歳以上18歳未満の患者にアジルサルタン^{*1}又はアジルサルタンメドキシミル^{*2}を食前又は食後に経口投与したときの有効性が確認され、いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。以上のことから、投与時期に関する規定は設定しなかった。

3) 開始用量及び最小用量

Azilsartan-3004試験では、先行して実施したTAK-536/OCT-101試験の開始用量(最小用量)設定時と同様、健康成人にアジルサルタン5mgを投与したときと同程度又は下回る曝露量が得られる0.1mg/kg (最大2.5mg)を開始用量(最小用量)とし、降圧目標に達しない場合は忍容性を確認しながら2、4又は8週間ごとに段階的に最大用量[0.8mg/kg (最大20mg)]まで増量することとした。

Azilsartan-3004試験の全被験者が0.1mg/kg (最大2.5mg)から投与を開始し、同用量が投与されていた2週時点で、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧(平均値)のベースラインからの低下がみられた。また、2週以降も0.1mg/kg (最大2.5mg)が投与され、降圧効果が継続した被験者が一定数みられた。さらに、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

TAK-536/OCT-101試験では、開始用量(最小用量)を体重50kg未満で2.5mg、体重50kg以上で5.0mgとし、降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら2、4又は8週間ごとに段階的に最大用量(体重50kg未満：20mg、50kg以上：40mg)まで増量することとした。TAK-536/OCT-101試験の全被験者が開始用量から投与を開始し、同用量が投与されていた治療期2週時点で、診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの有意な低下がみられた。また、治療期終了時までで最小用量で降圧効果が継続した被験者が一定数みられた。さらに、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

母集団薬物動態解析の結果、Azilsartan-3004試験の開始用量(0.1mg/kg)で1日1回反復経口投与したときの定常状態における推定曝露量は、TAK-536/OCT-101試験の開始用量(体重50kg未満で2.5mg、体重50kg以上で5.0mg)を投与したときの推定曝露量と大きな違いはないと考えられた。

以上のことから、2歳以上6歳未満の小児での開始用量及び最小用量は、「0.1mg/kg (最大2.5mg)」とした。

4) 最大用量

Azilsartan-3004試験では、先行して実施したTAK-536/OCT-101試験の最大用量設定時と同様、健康成人にアジルサルタン40mgを投与したときと同程度又は下回る曝露量が得られる0.8mg/kg (最大20mg)を最大用量とした。その結果、降圧のために0.8mg/kg (最大20mg)の投与が必要な被験者が一定数みられた。また、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。TAK-536/OCT-101試験では、体重50kg未満で20mg、体重50kg以上で40mgを最大用量とした。その結果、降圧のために最大用量の投与が必要な被験者が一定数みられた。また、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

母集団薬物動態解析の結果、Azilsartan-3004試験の最大用量(0.8mg/kg)を1日1回反復経口投与したときの定常状態における推定曝露量は、TAK-536/OCT-101試験の最大用量(体重50kg未満で

20mg、体重50kg以上で40mg)を投与したときの推定曝露量と大きな違いはないと考えられた。AR14.001試験では、8週における診察室トラフ時座位拡張期血圧の変化量について、アジルサルタンメドキシミル^{※2}全体はプラセボと比較して統計学的に有意な降圧効果が認められ、降圧効果は用量に伴い増加した。これらの結果は、収縮期血圧でも同様であった。また、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。さらに、母集団薬物動態解析の結果から、アジルサルタンを0.1mg/kg(最大2.5mg)～0.8mg/kg(最大20mg)投与したときの推定曝露量は、アジルサルタンメドキシミルを体重50kg以下に10～40mg、50kg超に10～80mg投与したときのアジルサルタンの推定曝露量の概ね範囲内であり、AR14.001試験ではこれらのアジルサルタンの曝露量の範囲で用量増加に伴う降圧効果の増加がみられたことから、降圧効果は0.8mg/kg(最大20mg)まで用量に伴い増加すると考えられた。

以上のことから、2歳以上6歳未満の小児における1日最大用量は、「0.8mg/kg(最大20mg)」とした。

※1：TAK-536/OCT-101試験では、試験製剤として非コーティング顆粒及び未承認の即放性のフィルムコーティング錠5mgを使用。いずれも既承認のアジルサルタン10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

※2：AR14.001試験では、試験製剤としてアジルサルタンのプロドラッグ体を使用。国内未承認。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg(最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg(最大20mg)とする。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

成人では、本剤の降圧効果を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、20mgより低用量からの開始も考慮すること。[17.1.1参照]

<解説>

図に成人のⅠ度又はⅡ度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタンを1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を示す。本剤10mg群は、参考として設定したカンデサルタンシレキセチル8mg→12mg群(8mgを4週間投与後に12mgへ強制漸増)と同程度の血圧降下作用がみられている。また、本剤10mg、20mg及び40mgにおいては、用量依存的に血圧降下作用を示している。

成人に対しては、臨床試験で示された降圧効果を考慮して、本剤適用の可否を判断すること。また、緩徐な降圧が望ましい患者には、20mgより低用量からの投与開始を考慮すること。

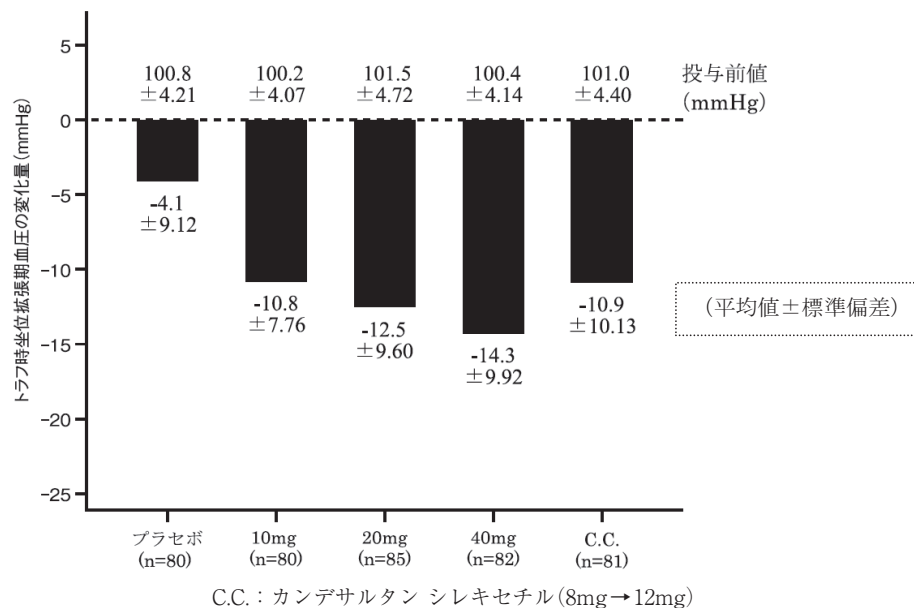
注意：特に次のような成人患者では、20mgより低用量からの投与開始を検討し、慎重に投与すること。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

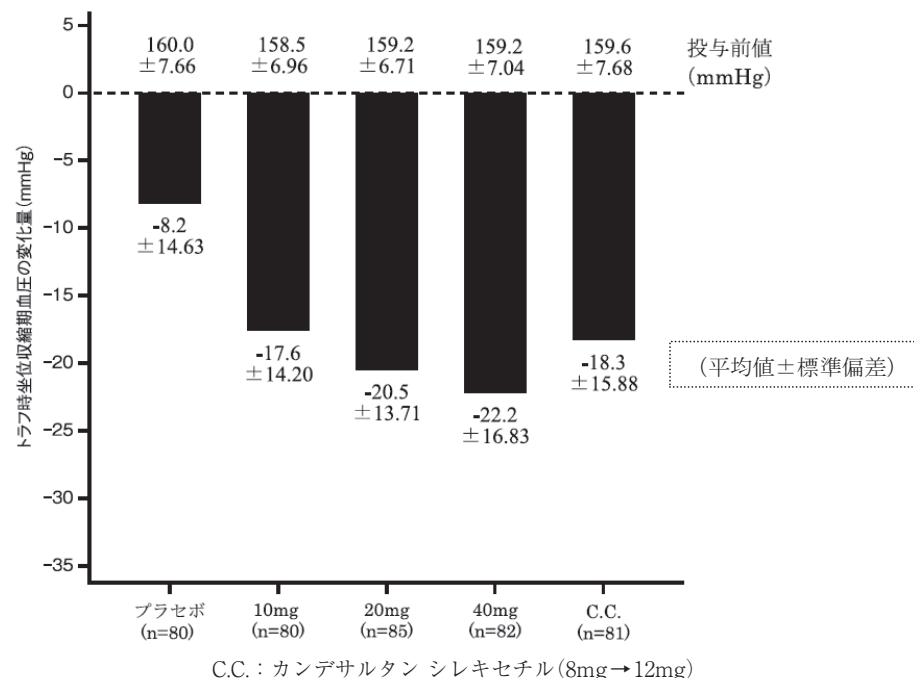
通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

緩徐な降圧が望ましい患者(図参照)
重篤な腎機能障害のある患者(「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」9.2.1の項参照)
急激な血圧の低下を起こすおそれがある患者 (厳重な減塩療法中の患者、血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者) (「Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」9.1.4の項、「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」9.2.2の項及び「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照)
高齢者(「Ⅷ.6.(8) 高齢者」の項参照)

トラフ時坐位拡張期血圧の変化量



トラフ時坐位収縮期血圧の変化量



(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料: 2012年1月)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈成人〉

評価資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ相	単回投与試験(CPH-001)	健康成人男子(36例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 20,40,80mg, プラセボ
		反復投与試験(CPH-002)	健康成人男子(45例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、食後投与 アジルサルタン 20,40,80mg, プラセボ
	第Ⅱ相	用量設定試験(CCT-001)	I度・II度本態性高 血圧症患者(587例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 5,10,20,40,80mg, プ ラセボ, カンデサルタンシレキセチル 8→12mg(治療期4週に強制漸増)
		相対的バイオアベイラビリ ティ試験(CPH-009)	健康成人男子(12例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg
		腎障害を伴う高血圧症患 者での薬物動態試験 (CPH-005)	腎障害を伴う高血圧 症患者(22例)	非盲検	1日1回、朝食後投与 アジルサルタン 20mg
	第Ⅲ相	検証試験(CCT-005)	I度・II度本態性高 血圧症患者(622例)	二重盲検 層別無作為 割付	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 20→40mg(治療期8 週に強制漸増), カンデサルタンシ レキセチル 8→12mg(治療期8週に 強制漸増)
		Ⅲ度高血圧症患者での一 般臨床試験(OCT-003)	Ⅲ度高血圧症患者 (25例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 20→40mg(任意漸 増)
		腎障害を伴う高血圧症患 者での一般臨床試験 (OCT-002)	腎障害を伴う高血圧 症患者(41例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 10→20→40mg(任意 漸増)
		長期投与試験(OCT-006)	I度・II度本態性高 血圧症患者(362例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 10→20→40mg(任意 漸増)
		食事の影響試験(CPH-011)	健康成人男子(12例)	非盲検	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン 40mg
米国	第Ⅰ相	内因性要因を検討した薬 物動態試験(年齢、性別、 人種)(01-05-TL-536-008)	健康成人男女(64例)	単盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg, プラセボ
		肝機能障害者での薬物動 態試験*(TAK-491-102)	軽度及び中等度肝機 能障害者、健康成人 男女(32例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 40mg
		QT/QTc試験* (01-05-TL-491-007)	健康成人男女(60例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 320mg プラセボ モキシフロキサシン 400mg

※アジルサルタン メドキシミル[アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)]での試験

参考資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ相	単回投与試験 [※] (CPH-001)	健康成人男子(96例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 0.5,1,2.5, 5,10,20,40,80mg(カプセル剤)、プラ セボ
		単回投与試験 [※] (CPH-005)	健康成人男子(28例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシミル 80, 160mg(カプセル剤)、プラセボ
海外	第Ⅰ相	単回・反復投与試験 (EC-101)	健康成人男女(37例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 20,40,60mg、プラ セボ
		絶対的バイオアベイラビリ ティ試験 [※] (01-06-TL-536-016)	健康成人男女(24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下、経口投与又は 静脈内投与 アジルサルタン 10,40mg、アジルサル タン メドキシミル 80mg
		吸収・分布・代謝・排泄試験 (01-05-TL-536-014)	健康成人男子(8例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg(懸濁液)
		薬物間相互作用試験 (CYP基質及びP-gp基質) (01-04-TL-536-004)	健康成人男女(24例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、カフェイン 200mg、トルブタミド 500mg、デキ ストロメトルフアン 30mg、ミダゾラ ム 4mg、フェキソフェナジン 60mg
		薬物間相互作用試験(フル コナゾール、ケトコナゾール) (01-04-TL-536-005)	健康成人男女(36例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、フルコナゾー ル 200mg、ケトコナゾール 400mg
		薬物間相互作用試験 (ピオグリタゾン) (01-04-TL-536-006)	健康成人男女(30例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、ピオグリタ ゾン 45mg
		薬物間相互作用試験 (ワルファリン) (01-05-TL-536-009)	健康成人男女(36例)	単盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、ワルファリ ン 1～10mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験 (グリブリド) (01-05-TL-536-010)	健康成人男女(32例)	単盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg、グリブリド 5mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験 (メトホルミン) (01-05-TL-536-011)	健康成人男女(24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 40mg 1日1回又は 2回絶食下投与 メトホルミン 500mg/回
		AII昇圧反応への影響の 検討試験 (GHBA-328)	健康成人男子(8例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 0.3,1,5,20mg、プ ラセボ
		相対的バイオアベイラビリ ティ試験 [※] (01-06-TL-491-015)	健康成人男女(24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシミル 80mg (アジルサルタン メドキシミル 20mg ×4カプセル又はアジルサルタン メドキシミル 80mg錠)

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅰ相	吸収・分布・代謝・排泄試験 [※] (01-06-TL-491-012)	健康成人男子(8例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 80mg (懸濁液)
		単回・反復投与試験 [※] (TAK-491_101)	健康成人男女(24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 20,40,80mg
		単回投与試験 [※] (01-05-TL-491-001)	健康成人男子(60例)	二重盲検 無作為割付	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン メドキシミル 5,10, 20,40,80,160mg(カプセル剤)、 アジルサルタン 40mg、プラセボ
		薬物間相互作用試験 [※] (ジゴキシン) (TAK-491_104)	健康成人男女(24例)	非盲検 無作為割付	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン メドキシミル 80mg、 ジゴキシン 200 μ g

※アジルサルタン メドキシミル[アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)]での試験

〈小児〉(6歳以上)

評価資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ相	食事の影響検討試験 (Azilsartan-1005)	健康成人男性(12例)	無作為化 非盲検	1日1回、絶食下又は食後投与 アジルサルタン顆粒剤10mg 1包を 各期単回投与
		生物学的同等性試験 (CPH-101)	健康成人男性(52例)	無作為化 非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 10mg錠1錠又は アジルサルタンドライシロップ剤 ^{※1} 10mg 或いはアジルサルタン顆粒剤 ^{※2} 10mg
		生物学的同等性試験 (Azilsartan-1004)	健康成人男性(14例)	無作為化 非盲検	1日1回、絶食下投与 アジルサルタン 10mg錠1錠又はア ジルサルタン顆粒剤10mg
	第Ⅲ相	薬物動態試験 (CPH-103)	6歳以上16歳未満の本 態性又は二次性高血 圧症の小児患者(6例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 体重50kg未満：アジルサルタン 5mg錠 ^{※3} 1錠 体重50kg以上：アジルサルタン 10mg錠1錠
		長期投与試験 (OCT-101)	6歳以上16歳未満 の本態性又は二次 性高血圧症の小児 患者(27例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 体重50kg未満：アジルサルタン 2.5(顆粒) ^{※2} →5 ^{※3} →10→20mg 体重50kg以上：アジルサルタン5 ^{※3} →10→20→40mg(任意漸増) (2.5mg以外は錠剤)
海外	第Ⅰ相	薬物動態試験 ^{※4} (TAK-491_109)	1歳以上17歳未満の 小児高血圧症患者及 び性別を一致させた 18歳以上45歳以下 の健康成人(29例)	非盲検	1日1回、絶食下投与 コホート1及び2：小児及び青年高 血圧症患者にはアジルサルタン メド キシミル 20mg,40mg又は60mg、健 康成人にはアジルサルタン メドキシ ミル 80mg コホート3：体重1kg当たり0.66mgに 相当するアジルサルタン メドキシミ ルの顆粒剤

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅲ相	長期投与試験 ^{※4} (AR14.001)	6歳以上18歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者 (二重盲検期215例)	<u>二重盲検期</u> 無作為化 二重盲検 実薬対照 群間比較	<u>二重盲検期</u> 1日1回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重50kg未満:アジルサルタン メドキシミル 10,20,40mg、ロサルタン 25,50mg 体重50kg以上:アジルサルタン メドキシミル 10,20,80mg、ロサルタン 50,100mg
			(中断期)	<u>中断期</u> 無作為化 二重盲検 実薬対照 プラセボ対照 群間比較	<u>中断期</u> 1日1回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重50kg未満:アジルサルタン メドキシミル 10,20,40mg、ロサルタン 50mg、プラセボ 体重50kg以上:アジルサルタン メドキシミル 10,20,80mg、ロサルタン 100mg、プラセボ
			(長期非盲検期)	<u>長期非盲検期</u> 非盲検	<u>長期非盲検期</u> 体重50kg未満:アジルサルタン メドキシミル 10→20→40mg 体重50kg以上:アジルサルタン メドキシミル 10→20→40→80mg (任意漸増)

※1: 国内未承認

※2: 非コーティング顆粒剤(承認製剤はコーティング顆粒剤)。TAK-536/CPH-101 試験により、既承認のアジルバ10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

※3: 既承認のアジルバ10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

※4: アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)での試験

参考資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅱ相	用量設定試験 (CCT-001)	成人のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者(588例)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 5,10,20,40,80mg、 プラセボ カンデサルタン シレキセチル 8→12mg(治療期4週に強制漸増)
	第Ⅲ相	検証試験 (CCT-005)	成人のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者(636例)	層別無作為割付 二重盲検 実薬対照 群間比較	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 20→40mg(治療期8週に強制漸増) カンデサルタン シレキセチル 8→12mg(治療期8週に強制漸増)
		一般臨床試験 (OCT-002)	腎障害を伴う成人の高血圧症患者(41例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 10→20→40mg(任意漸増)
海外	第Ⅲ相	検証試験 [※] (01-05-TL-491-008)	成人の本態性高血圧症患者(1275例)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 群間比較	1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン メドキシミル 20,40,80mg、プラセボ、オルメサルタン 40mg

※アジルサルタン メドキシミル[アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)]での試験

〈小児〉（2歳以上6歳未満）

評価資料

実施国	相	試験の種類(試験番号)	対象(例数)	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅲ相	長期投与試験 ^{※1} (AR14.001)	6歳以上18歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者 (二重盲検期215例)	<u>二重盲検期</u> 無作為化 二重盲検 実薬対照 群間比較	<u>二重盲検期</u> 1日1回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重50kg未満：アジルサルタン メドキシミル 10,20,40mg、ロサルタン25,50mg 体重50kg以上：アジルサルタン メドキシミル 10,20,80mg、ロサルタン50,100mg
			(中断期)	<u>中断期</u> 無作為化 二重盲検 実薬対照 プラセボ対照 群間比較	<u>中断期</u> 1日1回、食前食後問わず毎日定刻に投与 体重50kg未満：アジルサルタン メドキシミル 10,20,40mg、ロサルタン50mg、プラセボ 体重50kg以上：アジルサルタン メドキシミル 10,20,80mg、ロサルタン100mg、プラセボ
			(長期非盲検期)	<u>長期非盲検期</u> 非盲検	<u>長期非盲検期</u> 体重50kg未満：アジルサルタン メドキシミル 10→20→40mg 体重50kg以上：アジルサルタン メドキシミル 10→20→40→80mg (任意漸増)
国内	第Ⅲ相	長期投与試験 (OCT-101)	6歳以上16歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者 (27例)	非盲検	1日1回、朝食前又は朝食後投与 体重50kg未満：アジルサルタン 2.5(顆粒) ^{※2} →5 ^{※3} →10→20mg 体重50kg以上：アジルサルタン5 ^{※3} →10→20→40mg(任意漸増) (2.5mg以外は錠剤)
		長期投与試験 (Azilsartan-3004)	2歳以上6歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者	非盲検	体重に応じて1日1回、朝食前又は朝食後投与 アジルサルタン 0.1mg/kg (2.5mg/日を超えない) →0.2mg/kg (5mg/日を超えない) →0.4mg/kg (10mg/日を超えない) →0.8mg/kg (20mg/日を超えない) (任意漸増)

※1：アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)での試験

※2：非コーティング顆粒剤(承認製剤はコーティング顆粒剤)。TAK-536/CPH-101試験により、既承認のアジルバ10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

※3：既承認のアジルバ10mg錠との生物学的同等性が検証されている。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁾ (CPH-001：国内)

健康成人男子36例を対象に、アジルサルタン20mg、40mg、80mg又はプラセボを絶食下に単回経口投与した。有害事象の発現頻度は、アジルサルタン20mg群で22.2% (2/9例)、40mg群で33.3% (3/9例)、80mg群で22.2% (2/9例)、プラセボ群で11.1% (1/9例)であった。2例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛(20mg群及び40mg群の各1例)及び体位性めまい(40mg群の2例)であった。また、白血球数増加(40mg群)、好中球百分率増加(40mg群)及びリンパ球百分率減少(40mg群)が同一被験者に各1件みられ、血中ビリルビン増加(プラセボ群)及び血中アミラーゼ増加(80mg群)が各1例にみられた。有害事象の発現頻度は、投与量に応じて増加することではなく、アジルサルタンを絶食下で20～80mg単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2) 反復投与試験²⁾ (CPH-002：国内)

健康成人男性45例を対象に、アジルサルタンとして20mg、40mg、80mg又はプラセボを朝食開始45分後に、1日1回7日間反復経口投与した。有害事象は6.7% (3/45例)にみられ、アジルサルタン20mg群で16.7% (2/12例)、40mg群で8.3% (1/12例)であり、プラセボ群及び80mg群では有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は体位性めまい(20mg群及び40mg群の各1例)が認められたが、アジルサルタン20～80mgを1日1回7日間反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg (最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg (最大20mg)とする。

(3) 用量反応探索試験

〈成人〉

用量設定試験³⁾ (CCT-001：国内)

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタンの有効性及び安全性の用量反応関係をプラセボを対照に検討する。また、カンデサルタン シレキセチル (C.C.) を参照群としてアジルサルタンの有効性及び安全性を検討する。																																																																											
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、群間比較																																																																											
試験の種類	第II相、用量設定試験																																																																											
対 象	I度・II度本態性高血圧症患者																																																																											
主な選択基準	対照観察期終了の2時点(－2週及び0週)における座位拡張期及び収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満																																																																											
主な除外基準	(1) 二次性高血圧、重症(Ⅲ度)高血圧(拡張期血圧110mmHg以上又は収縮期血圧180mmHg以上)又は悪性高血圧症の者 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 対照観察期開始前27日以内に3種類以上の降圧薬の併用投与を受けた者 (4) 対照観察期開始4週後(0週)の座位拡張期血圧が対照観察期開始2週後(－2週)の座位拡張期血圧に比べ8mmHg以上低下した者 (5) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者 等																																																																											
例 数	587例																																																																											
投 与 方 法	対照観察期：アジルサルタンのプラセボ及びC.C.のプラセボを、1日1回朝食前又は朝食後に4週間投与した。 治療期：アジルサルタン5mg、10mg、20mg、40mg、80mg、C.C.8mg、12mg又はプラセボを1日1回朝食前又は朝食後に12週間投与した。 C.C.群では、初めの4週間はC.C.として8mgを、続く8週間は12mgを投与した。 <table><tr><th colspan="2">対照観察期</th><th colspan="6">治療期</th></tr><tr><th>-4</th><th>-2</th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12(週)</th></tr><tr><td>プラセボ群(82例)</td><td rowspan="6">プラセボ</td><td colspan="7">プラセボ</td></tr><tr><td>アジルサルタン5mg群(89例)</td><td colspan="7">アジルサルタン 5mg</td></tr><tr><td>アジルサルタン10mg群(83例)</td><td colspan="7">アジルサルタン 10mg</td></tr><tr><td>アジルサルタン20mg群(85例)</td><td colspan="7">アジルサルタン 20mg</td></tr><tr><td>アジルサルタン40mg群(82例)</td><td colspan="7">アジルサルタン 40mg</td></tr><tr><td>アジルサルタン80mg群(84例)</td><td colspan="7">アジルサルタン 80mg</td></tr><tr><td colspan="2">C.C. 群(82例)</td><td colspan="2">C.C. 8mg</td><td colspan="5">C.C. 12mg</td></tr></table> C.C.群：参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。 ※プラセボ及び実薬は錠剤を用いて実施した。	対照観察期		治療期						-4	-2	0	2	4	6	8	10	12(週)	プラセボ群(82例)	プラセボ	プラセボ							アジルサルタン5mg群(89例)	アジルサルタン 5mg							アジルサルタン10mg群(83例)	アジルサルタン 10mg							アジルサルタン20mg群(85例)	アジルサルタン 20mg							アジルサルタン40mg群(82例)	アジルサルタン 40mg							アジルサルタン80mg群(84例)	アジルサルタン 80mg							C.C. 群(82例)		C.C. 8mg		C.C. 12mg				
対照観察期		治療期																																																																										
-4	-2	0	2	4	6	8	10	12(週)																																																																				
プラセボ群(82例)	プラセボ	プラセボ																																																																										
アジルサルタン5mg群(89例)		アジルサルタン 5mg																																																																										
アジルサルタン10mg群(83例)		アジルサルタン 10mg																																																																										
アジルサルタン20mg群(85例)		アジルサルタン 20mg																																																																										
アジルサルタン40mg群(82例)		アジルサルタン 40mg																																																																										
アジルサルタン80mg群(84例)		アジルサルタン 80mg																																																																										
C.C. 群(82例)		C.C. 8mg		C.C. 12mg																																																																								
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時(0、2、4、6、8、10、12週)																																																																											
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧(治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量)																																																																											
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧(治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量) 等																																																																											
解 析 計 画	i) 一標本t検定 ii) 投与群を独立変数とした一元配置分散分析モデルを用いて、アジルバ各投与群とプラセボ群の平均値の投与群間差(アジルバ群－プラセボ群)の点推定値及び両側95%CIを算出し、アジルバ群の高用量から低用量の順に閉検定手順に基づいて対比検定を行う。 有意水準：5%(両側)																																																																											

■トラフ時座位拡張期血圧の変化量[治療期終了時(12週、LOCF)] (主要評価項目) (単位: mmHg)

	プラセボ	アジルサルタン					C.C.
		5mg	10mg	20mg	40mg	80mg	
例数	80	89	80	85	82	84	81
平均値	-4.1	-10.9	-10.8	-12.5	-14.3	-13.0	-10.9
±標準偏差	±9.12	±9.97	±7.76	±9.60	±9.92	±10.35	±10.13
プラセボ群との群間差*	—	-6.8 [-9.69, -3.88]	-6.7 [-9.67, -3.71]	-8.4 [-11.32, -5.44]	-10.2 [-13.15, -7.23]	-8.9 [-11.80, -5.91]	-6.8 [-9.76, -3.82]
p値		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
C.C.群との群間差*	6.8 [3.82, 9.76]	0.0 [-2.89, 2.90]	0.1 [-2.87, 3.07]	-1.6 [-4.52, 1.33]	-3.4 [-6.36, -0.45]	-2.1 [-5.00, 0.87]	—
p値	<0.0001	0.9981	0.9467	0.2857	0.0239	0.1680	

※調整済み平均値の差の点推定値[両側95%信頼区間]、p値: 対比検定、名目上のp値

アジルサルタン5～40mgの投与量の範囲で概ね用量依存的な降圧効果がみられ、アジルサルタン5～80mgの降圧効果はいずれもプラセボに比べて有意に大きかった(いずれも $p<0.0001$ 、対比検定、名目上のp値)。また、20mg以上の投与量ではC.C.8→12mg(強制漸増)を上回る降圧効果がみられた。また、アジルサルタン10、20、40mg投与時のトラフ時座位拡張期及び収縮期の変化量は以下のとおりであった。トラフ時座位血圧変化量はいずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べ有意な差が認められた($p<0.0001$ 、対比検定、名目上のp値)。

■トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量[治療期終了時(12週、LOCF)]

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg) #			
		拡張期		収縮期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
プラセボ	82	100.8 ± 4.21	-4.1 ± 9.12 ^{a)}	160.0 ± 7.66	-8.2 ± 14.63 ^{a)}
アジルサルタン10mg	83	100.2 ± 4.07	-10.8 ± 7.76 ^{a)}	158.5 ± 6.96	-17.6 ± 14.20 ^{a)}
アジルサルタン20mg	85	101.5 ± 4.72	-12.5 ± 9.60	159.2 ± 6.71	-20.5 ± 13.71
アジルサルタン40mg	82	100.4 ± 4.14	-14.3 ± 9.92	159.2 ± 7.04	-22.2 ± 16.83
カンデサルタン シレキセチル8～12mg	82	101.0 ± 4.40	-10.9 ± 10.13 ^{b)}	159.6 ± 7.68	-18.3 ± 15.88 ^{b)}

: 平均値±標準偏差 a) n=80、b) n=81

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で9.8% (8/82 例)、アジルサルタン5mg群で14.6% (13/89例)、10mg群で15.7% (13/83例)、20mg群で16.5% (14/85例)、40mg群で13.4% (11/82例)、80mg群で19.0% (16/84例)及びC.C.群で11.0% (9/82例)であった。また、各投与群で2例以上にみられた因果関係が否定できない有害事象は、アジルサルタン5mg群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2.2% (2/89例)、血中尿素増加2.2% (2/89例)及び血中リン増加2.2% (2/89例)、10mg群では尿中血陽性3.6% (3/83例)、20mg群で浮動性めまい2.4% (2/85例)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2.4% (2/85例)、80mg群で血中尿素増加2.4% (2/84例)及び血中カリウム増加2.4% (2/84例)、C.C.群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2.4% (2/82例)であった。アジルサルタン5～80mgを開始用量として固定用量で投与したとき、投与量に応じて有害事象の発現頻度が増加することはなく、アジルサルタン5～80mgの安全性に問題はなかった。

注意: 本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg (最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg (最大20mg)とする。

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験⁴⁾ (CCT-005：国内)

Figure 1: Study design timeline. The timeline shows two groups: Azilsartan group (313 cases) and C.C. group (309 cases). The Azilsartan group receives Azilsartan 20mg from week 0 to 8, then switches to 40mg from week 8 to 16. The C.C. group receives C.C. 8mg from week 0 to 8, then switches to 12mg from week 8 to 16. The timeline is divided into a control observation period (weeks -4 to 0) and a treatment period (weeks 0 to 16).

解 析 計 画	主要評価項目 i) 一標本t検定 ii) 2週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析 iii) 2週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差(アジルサルタン群－カンデサルタン群)の点推定値について、点推定値の両側95%CIの上側限界が1.6mmHgを下回った場合は、アジルサルタンはカンデサルタンに対して非劣性、0を下回った場合は統計的有意性、－1.6mmHgを下回った場合は優越性が検証されたとする。
	副次評価項目 (1)：主要評価項目の i) ii) と同様の解析 (2)：主要評価項目と同様の解析 (3)：主要評価項目の ii) と同様の解析 (4) ②③： i) 1 標本t検定* ii) 2 週の血漿中レニン活性及び投与群を独立変数、対照観察期終了時点の値を共変量とした共分散分析 ※ (4) ②収縮期血圧変化量の早朝の平均値は、事前に計画されていなかったが、承認時に評価されたものである。

1) 治療期 8 週時及び治療期終了時の血圧変化量

■トラフ時座位血圧の変化量

(単位：mmHg)

	拡張期		収縮期	
	アジルサルタン	C.C.	アジルサルタン	C.C.
例数	311	309	311	309
治療期8週時(増量前、LOCF)				
平均値±標準偏差	－11.0±8.87	－9.0±7.3	－19.9±14.30	－17.3±11.75
p値(vs 0週) ^{a)}	<0.0001 [*]	<0.0001 [*]	<0.0001 [*]	<0.0001 [*]
C.C.群との群間差 ^{b)}	－2.0 [－3.21,－0.69]		－2.6 [－4.62,－0.60]	
p値(vs C.C.) ^{c)}	0.0024 [*]		0.0109 [*]	
治療期終了時(16週、LOCF)				
平均値±標準偏差	－12.4±9.87	－9.8±8.50	－21.8±15.30	－17.5±12.69
p値(vs 0週) ^{a)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001 [*]	<0.0001 [*]
C.C.群との群間差 ^{b)}	－2.6 [－4.08,－1.22]		－4.4 [－6.53,－2.20]	
p値(vs C.C.) ^{c)}	0.0003		<0.0001 [*]	

a) 一標本 t 検定、b) 調整済み平均値の投与群間差の点推定値 [両側95%信頼区間]、

c) 2 週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析

※：名目上のp値

治療期8週時(増量前、LOCF)及び治療期終了時(16週、LOCF)におけるトラフ時座位拡張期血圧及び血圧の変化量は、アジルサルタン群及びC.C.群のいずれの投与群でも投与前に比べて有意に下降した(いずれも $p < 0.0001$ 、一標本t検定、名目上のp値)。トラフ時座位血圧の投与前値(拡張期/収縮期：平均値±標準偏差)は、アジルサルタン群($n = 313$)は $100.3 \pm 4.26 / 160.0 \pm 7.70$ mmHg、C.C.群($n = 309$)は $100.4 \pm 4.11 / 159.6 \pm 7.27$ mmHgであった。

主要評価項目(検証項目)である治療期終了時(16週、LOCF)のトラフ時座位拡張期血圧の変化量は、アジルサルタン群で -12.4 mmHg、C.C.群で -9.8 mmHgであった。投与群間差(調整済み平均値)の点推定(両側95%信頼区間)は -2.6 ($-4.08 \sim -1.22$) mmHgであり、両側95%信頼区間の上限値が「0」を下回り、アジルサルタン群のC.C.群に対する統計学的有意性が検証された(検証的解析結果)。

①24時間血圧推移

また、治療期14週時点の拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は、いずれの測定時点においても対照観察期終了時(0週)と比べて有意に下降した($p<0.0001$ 、一標本t検定、名目上のp値)。

Figure 1 is a line graph showing the change in systolic and diastolic blood pressure (mmHg) over 12 hours on Day 1 and Day 2 for two groups: Azilsartan 0 weeks (filled circles) and Azilsartan 14 weeks (open circles). The y-axis represents blood pressure in mmHg, ranging from 60 to 200. The x-axis shows time points from 12:00 to 12:00. A vertical dashed line separates Day 1 and Day 2. Systolic blood pressure (top line) starts around 165 mmHg on Day 1 and decreases to about 145 mmHg by Day 2, then rises back to 165 mmHg. Diastolic blood pressure (bottom line) starts around 102 mmHg on Day 1 and decreases to about 78 mmHg by Day 2, then rises back to 100 mmHg. Error bars are shown for each data point.

Time	Systolic BP (0 weeks)	Systolic BP (14 weeks)	Diastolic BP (0 weeks)	Diastolic BP (14 weeks)
Day 1 12:00	165	152	102	94
Day 1 13:00	159	149	98	90
Day 1 14:00	157	147	97	90
Day 1 15:00	158	146	97	89
Day 1 16:00	159	147	97	89
Day 1 17:00	160	149	100	92
Day 1 18:00	164	150	101	93
Day 1 19:00	165	150	101	94
Day 1 20:00	162	149	100	93
Day 1 21:00	157	145	97	90
Day 1 22:00	154	140	94	86
Day 1 23:00	151	137	91	84
Day 2 00:00	147	132	88	80
Day 2 01:00	144	127	87	77
Day 2 02:00	143	127	86	78
Day 2 03:00	143	127	87	78
Day 2 04:00	144	126	87	78
Day 2 05:00	146	130	89	80
Day 2 06:00	149	133	91	82
Day 2 07:00	154	140	95	87
Day 2 08:00	158	147	98	92
Day 2 09:00	162	149	100	93
Day 2 10:00	162	149	100	92
Day 2 11:00	162	150	100	93
Day 2 12:00	164	150	100	94

② 血圧平均値の変化量

(単位: mmHg)

		拡張期		収縮期	
		アジルサルタン	C.C.	アジルサルタン	C.C.
例数		273	275	273	275
24時間 平均値	平均値±標準偏差	-7.6 ± 8.66	-5.5 ± 7.05	-13.0 ± 14.30	-9.4 ± 11.46
	p値 (vs 0週) ^{a)}	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	C.C.群との群間差 ^{b)}	$-2.1 [-3.29, -0.89]$		$-3.7 [-5.70, -1.62]$	
	p値 (vs C.C.) ^{c)}	0.0007		0.0005	
昼間 平均値	平均値±標準偏差	-7.3 ± 9.44	-4.7 ± 7.88	-12.1 ± 15.52	-7.6 ± 12.68
	p値 (vs 0週) ^{a)}	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	C.C.群との群間差 ^{b)}	$-2.5 [-3.83, -1.22]$		$-4.4 [-6.63, 2.20]$	
	p値 (vs C.C.) ^{c)}	0.0002		0.0001	
夜間 平均値	平均値±標準偏差	-8.3 ± 9.86	-7.1 ± 8.43	-15.3 ± 16.25	-12.6 ± 13.52
	p値 (vs 0週) ^{a)}	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	C.C.群との群間差 ^{b)}	$-1.5 [-2.92, -0.10]$		$-2.9 [-5.22, -0.61]$	
	p値 (vs C.C.) ^{c)}	0.0364		0.0133	
夜間最低 血圧	平均値±標準偏差	—		-15.6 ± 18.54	-13.0 ± 16.02
	p値 (vs 0週) ^{a)}			< 0.0001	< 0.0001
	C.C.群との群間差 ^{b)}			$-2.6 [-5.29, 0.04]$	
	p値 (vs C.C.) ^{c)}			0.0532	

p値：名目上のp値

治療期14週時の拡張期血圧及び収縮期血圧の24時間平均値、昼間平均値、夜間平均値の変化量は、アジルサルタン群及びC.C.群のいずれの投与群でも対照観察期終了時(0週)に比べて有意に下降し(いずれも $p<0.0001$ 、一標本t検定、名目上のp値)、アジルサルタン20～40mg投与はC.C.8～12mg投与に比べていずれも有意に下降した(各p値は前頁の表を参照。共分散分析、名目上のp値)。また、治療期14週時の夜間最低収縮期血圧の変化量は、アジルサルタン群及びC.C.群のいずれの投与群でも対照観察期終了時(0週)に比べて有意に下降した($p<0.0001$ 、一標本t検定、名目上のp値)。
[平均血圧の定義]

昼間平均血圧：覚醒時に測定された血圧の平均値

夜間平均血圧：睡眠時に測定された血圧の平均値

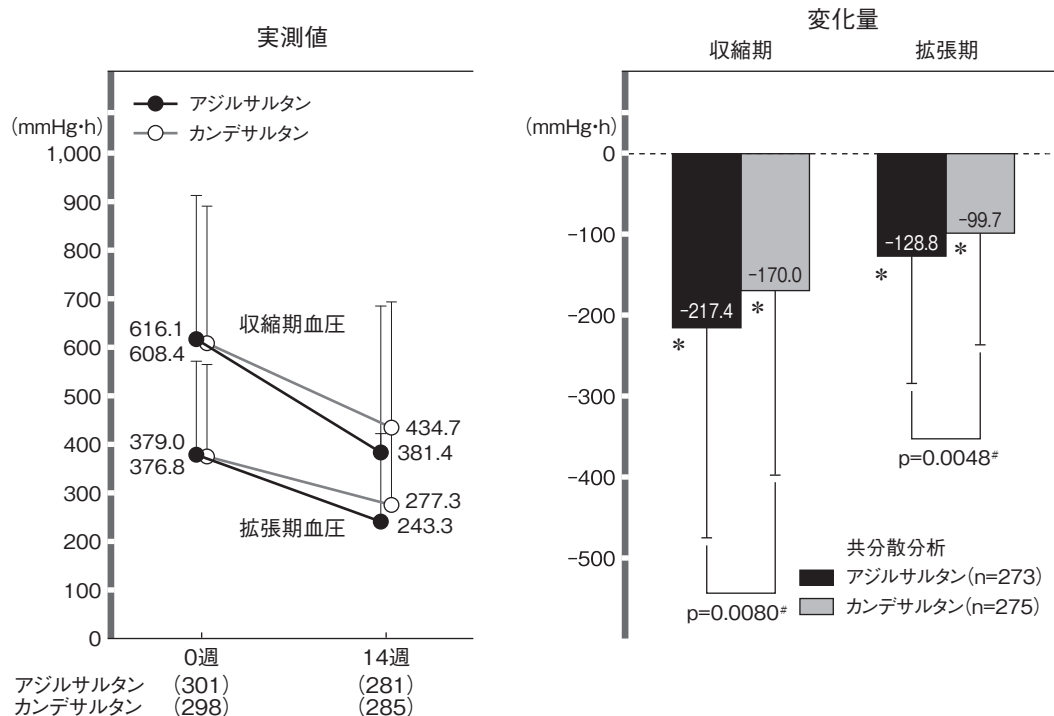
夜間最低収縮期血圧：睡眠時の収縮期血圧の最小値が測定された前後35分以内に含まれる収縮期血圧の平均値

③ Hyperbaric Index の変化

アジルサルタン群の治療期14週時のHyperbaric Index^{*}は、以下のとおりであった。

※ Hyperbaric Index：24時間血圧のうち基準値(昼間：135/85mmHg、夜間：120/70mmHg)を超えた部分の面積であらわし、数値が小さくなれば血圧変動性が小さくなるとみなされる(血圧変動性の指標)

■ Hyperbaric Index の変化



平均値・標準偏差、()は例数

* : $p<0.0001$ (名目上のp値) 0週からの変化量に対する一標本t検定、

: (名目上のp値) 2週の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数、対照観察期終了時点のHyperbaric Indexの値を共変量とした共分散分析

3) 副作用

因果関係が否定できない有害事象は、アジルサルタン群で7.3% (23/313例) 及びC.C.群で1.9% (6/309例) にみられた。主な副作用はアジルサルタン群で血中尿酸増加1.6% (5/313例)、体位性めまい1.6% (5/313例) 及び浮動性めまい1.0% (3/313例) であり、C.C.群では腹部不快感、胃潰瘍、血中トリグリセリド増加、血中カリウム増加、高尿酸血症、浮動性めまい、体位性めまいが各0.3% (各1/309例) にみられた。

2) 安全性試験

〈成人〉

長期継続投与試験⁵⁾ (OCT-006：国内)

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタン単独長期投与時及びカルシウム拮抗薬(CCB)又は利尿薬の併用長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、長期投与試験
対 象	I度・II度本態性高血圧症患者
主な選択基準	対照観察期の2時点(－2週及び0週の両時点)における座位拡張期又は収縮期血圧が下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：90mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：140mmHg以上180mmHg未満
主な除外基準	(1) 二次性高血圧、Ⅲ度高血圧(座位拡張期血圧110mmHg以上又は座位収縮期血圧180mmHg以上)若しくは悪性高血圧症の者 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者 等
例 数	362例
投 与 方 法	アジルサルタン10mg、20mg又は40mgのいずれかを1日1回朝食前又は朝食後に52週間投与した。 a) 降圧目標に達しない場合は、忍容性を確認しながら2週ごとにアジルサルタンを段階的に増量する。 b) 治療期第Ⅱ期では、降圧目標に達しない場合は、次の順で増量及び追加することを可とする。①アジルサルタンの増量(10mg→20mg、20mg→40mg)、②併用薬の用量を増量、③新たに降圧薬を追加。ただし、アジルサルタン単独投与例では降圧薬のうちARB、ACE阻害薬及びレニン阻害薬以外の1剤を、CCB又は利尿薬併用投与例ではARB、ACE阻害薬及びレニン阻害薬並びに既に併用されている降圧薬以外の適当な降圧薬1剤を追加投与する。なお、追加投与した薬剤の1日投与量は原則として変更しないこととする。 ※プラセボ及び実薬は錠剤を用いて実施した。
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時(0、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52週)
主要評価項目	安全性(有害事象 等)
副次評価項目	有効性(トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量 等) 等
解 析 計 画	副次評価項目 一標本t検定、有意水準：5% (両側) 等

因果関係が否定できない有害事象は、10.8% (39/362例)にみられた。アジルサルタン単独群で9.3% (23/246例)、CCB併用群で8.3% (5/60例)及び利尿薬併用群で19.6% (11/56例)であった。主な副作用は、血圧低下2.8% (10/362例)、浮動性めまい2.5% (9/362例)及び高尿酸血症1.4% (5/362例)であった。

■トラフ時座位血圧の変化量[治療期終了時(52週、LOCF)]

(単位：mmHg)

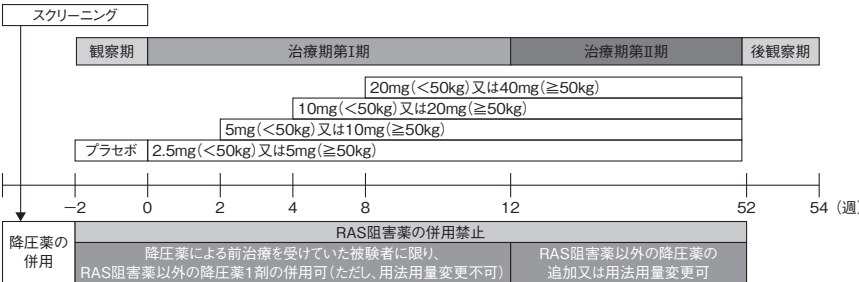
	拡張期			収縮期		
	アジルサルタン 単独	CCB併用	利尿薬併用	アジルサルタン 単独	CCB併用	利尿薬併用
例数	246	60	55	246	60	55
平均値 ±標準偏差	－14.2 ±9.48	－13.3 ±8.84	－17.9 ±9.23	－23.4 ±13.79	－20.1 ±12.05	－27.5 ±12.48
p 値*	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

※名目上のp値、一標本t検定(vs 0週)

治療期終了時(52週、LOCF)におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は、いずれの投与群でも対照観察期終了時(0週)に比べて有意に下降した(p<0.0001、一標本t検定、名目上のp値)。

〈小児〉

長期投与試験 (OCT-101: 国内) ^{6, 7)}

試験の目的	6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象に、アジルサルタンの安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、長期投与試験
対 象	6歳以上16歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者
主な選択基準	診察室座位拡張期又は収縮期血圧が「小児の性別・年齢別血圧基準値」の以下の基準を満たす患者 高血圧性臓器障害を合併しない本態性高血圧症：95パーセンタイル以上 慢性腎疾患、糖尿病、心不全又は高血圧性臓器障害を合併する二次性高血圧症：90パーセンタイル以上
主な除外基準	(1) コントロール不良の高血圧と判断された者 (2) 悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者 (3) 観察期間中の治験薬の服薬コンプライアンスが不良(服薬率が70%未満又は130%を超える)である者
例 数	27例
投 与 方 法	1日1回朝食前又は朝食後に52週間投与した。  観察期：体重が20kg以上50kg未満の場合はアジルサルタン2.5mg顆粒(観察期プラセボ)、体重が50kg以上の場合は5mg錠(観察期プラセボ)を2週間(許容範囲1～4週間)投与した。 治療期第1期(0～12週)：観察期で選択したプラセボと同用量の実薬を開始用量とし、体重が20kg以上50kg未満の場合はアジルサルタン2.5～20mg(2.5mgより開始し、降圧目標^{※1}に到達せず、忍容性に問題がない場合は5mg、10mg、20mgの順で段階的^{※2}に増量)、体重が50kg以上の場合は5～40mg(5mgより開始し、降圧目標^{※1}に到達せず、忍容性に問題がない場合は10mg、20mg、40mgの順で段階的^{※2}に増量)を投与した。 治療期第2期(12～52週)：治療期第1期終了時での治療を引き続き行うが、降圧目標に達しておらず、忍容性に問題がないと判断された場合は、最大用量(体重20kg以上50kg未満：20mg、体重50kg以上：40mg)まで段階的に増量することを可能とした。
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時(0、2、4、8、12、16、20、24、32、40、52、54週)
主要評価項目	安全性(有害事象 等)
副次評価項目	有効性 (1) 評価時点ごとの診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧(観察期終了時点からの変化量) (2) 降圧目標 ^{※1} を達成した症例の割合
解 析 計 画	副次評価項目 (1) 一標本t検定、有意水準：5% (両側) (2) 評価時点ごとの集計を行う。
サブグループ解析	安全性、収縮期血圧及び拡張期血圧、降圧目標を達成した症例の割合については、体重別のサブグループ解析を行う。

※1：本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値(小児期心疾患における薬物療法ガイドライン2012)」の95パーセンタイル未満、二次性高血圧では90パーセンタイル未満。

※2：来院時(2、4、8、12、16、20、24、32、40週後)ごとに判断された。

1) 安全性（安全性データの解析対象集団、主要評価項目）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、全体で44.4%（12/27例）であった。全体で5%以上にみられた副作用は、浮動性めまい7.4%（2/27例）、頭痛7.4%（2/27例）及び腎機能障害7.4%（2/27例）であった。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、全体で7.4%（2/27例）、体重50kg未満では9.1%（2/22例）であり、50kg以上ではみられなかった。体重50kg未満では、水痘1例、腎移植拒絶反応、移植腎の合併症及び急性腎障害各1例（同一症例）がみられた。このうち、急性腎障害については治験薬との因果関係は否定されなかった。腎移植拒絶反応の転帰は未回復であったが、その他の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で3.7%（1/27例）、体重50kg未満では4.5%（1/22例）であり、50kg以上ではみられなかった。体重50kg未満では血中クレアチニン増加1例がみられた。治験薬との因果関係は否定されなかった。程度は軽度で、治験中止時点の転帰は未回復であったが、治験中止後の追跡検査で軽快であった。

2) 有効性（最大の解析対象集団、副次評価項目）

①投与量

体重50kg未満の22例全例が2.5mgから投与を開始し、2.5～20mgを投与した。体重50kg以上の5例全例が5.0mgから投与を開始し、5～40mgを投与した。

②診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

拡張期血圧（平均値）はいずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意に下降した（いずれも $p<0.05$ （名目上の p 値）、一標本 t 検定）。2週、治療期第1期終了時及び治療期第2期終了時の変化量は、それぞれ-7.9、-13.9及び-10.9mmHgであった。

収縮期血圧（平均値）は54週を除きいずれの時点でもベースラインと比較して統計学的に有意に下降した（いずれも $p<0.05$ （名目上の p 値）、一標本 t 検定）。2週、治療期第1期終了時及び治療期第2期終了時の変化量は、それぞれ-7.7、-12.4及び-10.0mmHgであった。

	トラフ時座位血圧(mmHg) ^{注1)}	
	拡張期	収縮期
投与前値	72.0 ± 13.43	125.7 ± 12.89
変化量 ^{注2)}		
投与12週時点(治療期第1期終了時)	-13.9 ± 13.24	-12.4 ± 10.33
投与52週時点(治療期第2期終了時)	-10.9 ± 13.23	-10.0 ± 11.47

注1) 平均値±標準偏差

注2) LOCF法

③降圧目標*を達成した被験者の割合(サブグループ解析)

診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧が降圧目標を達成した症例の割合は、体重50kg未満、50kg以上及び全体で、2週ではそれぞれ45.5%（10/22例）、2/5例及び44.4%（12/27例）、治療期第1期終了時ではそれぞれ68.2%（15/22例）、2/5例及び63.0%（17/27例）、治療期第2期終了時では36.4%（8/22例）、3/5例及び40.7%（11/27例）であった。

*：本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン2012）」の95パーセンタイル未満、二次性高血圧では90パーセンタイル未満。

長期投与試験 (Azilsartan-3004 : 国内) ⁸⁾

試験の目的	[主目的] 2歳以上6歳未満の小児高血圧患者を対象に、アジルサルタンの安全性を検討する。 [副目的] 2歳以上6歳未満の小児高血圧患者を対象に、アジルサルタンの有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	第Ⅲ相、長期投与試験
対 象	2歳以上6歳未満の本態性又は二次性高血圧症の小児患者
主な選択基準	診察室座位拡張期又は収縮期血圧が「小児の性別・年齢別血圧基準値」の以下の基準を満たす患者 高血圧性臓器障害を合併しない本態性高血圧症：95パーセンタイル以上 慢性腎疾患、糖尿病、心不全又は高血圧性臓器障害を合併する二次性高血圧症：90パーセンタイル以上
主な除外基準	(1) コントロール不良の高血圧と判断された者 (2) 悪性高血圧又は急速進行性高血圧と診断された者 (3) 観察期間中の治験薬の服薬コンプライアンスが不良 (服薬率が70%未満又は130%を超える) である者
例 数	9例
投 与 方 法	1日1回朝食前又は朝食後に52週間経口投与した。 スクリーニング 観察期 治療期 後観察期 -2 0 2 4 8 12 52 54 (週) 0.8mg/kg(20mg/日を超えない) 0.4mg/kg(10mg/日を超えない) 0.2mg/kg(5mg/日を超えない) プラセボ 0.1mg/kg(2.5mg/日を超えない) 降圧薬の併用 RAS阻害薬の併用禁止 降圧薬による前治療を受けていた患者に限り、RAS阻害薬以外の降圧薬1剤の併用可(ただし用法用量の変更不可) RAS阻害薬以外の降圧薬の追加又は用法用量変更可 スクリーニング及び観察期：スクリーニング時の検査で適格と判断された被験者は、観察期開始時からプラセボ投与を単盲検にて開始した。観察期は2週間としたが、血圧が組入れ基準を満たした場合は、プラセボ投与後最短1週間で治療期に移行した。また、観察期前に降圧薬による治療を受けていた被験者のみ、血圧が組入れ基準を満たさない場合は、観察期を最長4週間まで延長可能とした。 治療期：被験者の体重に応じた投与量で治験薬を投与した。0.1mg/kg (2.5mg/日を超えない) を開始用量とし、以降、降圧目標*に達しておらず、安全性及び忍容性に問題がないと判断された場合は、0.2mg/kg (5mg/日を超えない)、0.4mg/kg (10mg/日を超えない)、0.8mg/kg (20mg/日を超えない) の順で段階的に増量した。 増量は2、4及び8週の来院時に行うこととしたが、治験責任医師又は治験分担医師が更に血圧を下げる必要があると判断した場合は、4週と8週の間の6週に規定外の来院を設定し、治験薬を増量することを可能とした。8週の来院までに最大用量 (0.8mg/kg) まで増量されていない被験者についても、降圧目標に達しておらず、安全性及び忍容性に問題がないと判断された場合は、8週の来院以降0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順で漸増することを可能とした。 12週、24週及び40週に体重を測定し、体重に応じて投与量を調節した。
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時(0、2、4、8、12、16、20、24、32、40、52、54週)
主要評価項目	安全性(有害事象等)
副次評価項目	有効性 (1) 各測定時点及び12週、52週(LOCF)における診察室トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの変化量 (2) 12週及び52週(LOCF)における降圧目標*を達成した被験者の割合 薬物動態：アジルサルタンの血漿中薬物濃度
解 析 計 画	副次評価項目 各評価時点、12週及び52週(LOCF)における診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧それぞれについて、要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値、以下同様)及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。

*本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値：先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018年改訂版)」の95パーセンタイル未満、二次性高血圧では90パーセンタイル未満。

1) 安全性（安全性データの解析対象集団、主要評価項目）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、33.3%（3/9例）で、貧血、急性腎障害、腎機能障害が各11.1%（各1/9例）であった。

重篤な副作用は、急性腎障害が11.1%（1/9例）にみられた。

死亡例はみられなかった。

投与中止に至った副作用は、みられなかった。

2) 有効性（最大の解析対象集団、副次評価項目）

①投与量

9例全例が0.1mg/kgから投与を開始した。投与量別の被験者の割合は、12週で0.1mg/kgが3/9例、0.2mg/kgが1/9例、0.4mg/kgが4/9例及び0.8mg/kgが1/9例、治療終了時で0.1mg/kgが3/9例、0.2mg/kgが1/9例、0.4mg/kgが3/9例及び0.8mg/kgが2/9例であった。

②診察室トラフ時座位拡張期及び収縮期血圧の変化量

拡張期血圧(平均値)の下降は2週から治療終了時まで継続し、2週、12週(LOCF)及び治療終了時(52週、LOCF)の変化量は、それぞれ-5.3、-10.9及び-14.8mmHgであった。条件付き併用可能薬の投与量が変更される前に得られたデータを用いた12週(LOCF)の変化量は-7.2mmHgであった。収縮期血圧(平均値)の下降は2週から治療終了時まで継続し、2週、12週(LOCF)及び治療終了時(52週、LOCF)の変化量は、それぞれ-4.6、-8.0及び-10.9mmHgであった。

条件付き併用可能薬の投与量が変更される前に得られたデータを用いた12週(LOCF)の変化量は-6.8mmHgであった。

	トラフ時座位血圧(mmHg) ^{注1)}	
	拡張期	収縮期
投与前値	67.7 ± 5.48	111.0 ± 7.63
変化量 ^{注2)}		
投与12週時点	-10.9 ± 11.04	-8.0 ± 6.73
投与52週時点	-14.8 ± 8.39	-10.9 ± 8.30

注1) 平均値±標準偏差

注2) LOCF法

③降圧目標*を達成した被験者の割合

降圧目標を達成した被験者の割合は、2週は3/9例、12週(LOCF)は4/9例、治療終了時(52週、LOCF)は4/9例あった。条件付き併用可能薬の投与量が変更される前に得られたデータを用いた12週(LOCF)の降圧目標を達成した割合は、1/5例あった。

*本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値：先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）」の95パーセンタイル未満、二次性高血圧では90パーセンタイル未満。

(5) 患者・病態別試験

1) 成人：Ⅲ度高血圧症（非盲検試験）^{9,10)}（OCT-003：国内）

試験の目的	Ⅲ度高血圧症患者を対象にアジルサルタン単独又はアジルサルタンと他の降圧薬との併用療法時の有効性及び安全性について検討する。																				
試験デザイン	多施設共同、非盲検																				
試験の種類	第Ⅲ相、Ⅲ度高血圧症患者を対象とした一般臨床試験																				
対 象	Ⅲ度高血圧症患者																				
主な選択基準	対照観察期開始時に無治療又は一定の用法・用量で類薬（ARB、ACE阻害薬及びレニン阻害薬）以外の降圧薬1剤以上にて治療中で、対照観察期開始時（－2週）及び対照観察期終了時（0週）の2時点における血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位拡張期血圧：110mmHg以上又は座位収縮期血圧：180mmHg以上																				
主な除外基準	(1) 高血圧緊急症、腎血管性高血圧 (2) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (3) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害を有する者 等																				
例 数	25例																				
投 与 方 法	アジルサルタン 20mg又は40mgのいずれかを1日1回朝食前又は朝食後に8週間投与した。 <table><tr><td>対照観察期</td><td>治療期</td></tr><tr><td>-2</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>8 (週)</td></tr><tr><td></td><td></td><td colspan="4">アジルサルタン 40mg</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td colspan="5">アジルサルタン 20mg</td></tr></table> 類薬以外の既存降圧薬の継続（薬剤、用法・用量は変更しない） 治療期2週で降圧目標に満たない場合は忍容性を確認しながら増量する。 既存降圧薬を投与している場合は継続する。 ※プラセボ及び実薬は錠剤を用いて実施した。	対照観察期	治療期	-2	0	2	4	6	8 (週)			アジルサルタン 40mg				プラセボ	アジルサルタン 20mg				
対照観察期	治療期																				
-2	0	2	4	6	8 (週)																
		アジルサルタン 40mg																			
プラセボ	アジルサルタン 20mg																				
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時（0、2、4、6、8週）																				
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量）																				
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧 （治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量） 等																				
解 析 計 画	一標本t検定、有意水準：5%（両側）																				

治療期終了時（8週、LOCF）におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量はそれぞれ $-12.8 \pm 8.94\text{mmHg}$ 及び $-19.3 \pm 15.61\text{mmHg}$ （平均値±標準偏差）であり、対照観察期終了時（0週）と比べていずれも有意に下降した（ $p<0.0001$ 、一標本t検定、名目上のp値）。

因果関係が否定できない有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中カリウム増加各4.0%（1/25例）（同一症例に各1件）であった。

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

2) 成人：腎障害を伴う高血圧症（非盲検試験）¹¹⁾（OCT-002：国内）

試験の目的	腎障害を伴う高血圧症患者を対象にアジルサルタン投与時の有効性及び安全性について検討する。																														
試験デザイン	多施設共同、非盲検																														
試験の種類	第Ⅲ相、一般臨床試験																														
対 象	腎障害を伴う高血圧症患者																														
主な選択基準	(1) 対照観察期検査時（－2週時）のeGFR [*] が下記のいずれかに分類される腎障害を伴う高血圧症患者 重 度：eGFR 30mL/min/1.73 m ² 未満 中等度：eGFR 30以上60mL/min/1.73 m ² 未満 ※男性：eGFR (mL/min/1.73 m ²) = 194 × Cr ^{－1.094} × Age ^{－0.287} 女性：eGFR (mL/min/1.73 m ²) = 194 × Cr ^{－1.094} × Age ^{－0.287} × 0.739 (2) 降圧薬を投与していない、又は利尿薬 (K保持性利尿薬を除く) を投与した対照観察期開始時（－2週）及び対照観察期終了時 (0週) の座位拡張期及び収縮期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 対照観察期開始時（－2週）： 座位拡張期血圧：90mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：140mmHg以上180mmHg未満 対照観察期終了時 (0週) ： 座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満 座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満																														
主な除外基準	(1) 腎実質性高血圧症以外の二次性高血圧、Ⅲ度高血圧 (拡張期血圧110mmHg以上又は収縮期血圧180mmHg以上) 又は悪性高血圧症の者 (2) 膠原病 (SLE等) に関連する腎障害を有する患者、又は急速進行性糸球体腎炎の患者 (3) 心疾患、脳血管障害などの循環器関連疾患・症状を有する者 (4) 腎血管性高血圧症、腎動脈狭窄のある者 (5) 透析を行っている者又は透析が予定されている者 (6) 臨床的に明らかな肝障害を有する者 等																														
例 数	41例																														
投 与 方 法	アジルサルタン10mg、20mg又は40mgのいずれかを1日1回朝食前又は朝食後に8週間投与した。 <table><tr><td>対照観察期</td><td>治療期</td></tr><tr><td>-2</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>10 (週)</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="5">アジルサルタン 40mg</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="5">アジルサルタン 20mg</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td colspan="6">アジルサルタン 10mg</td></tr></table> 利尿薬 (K 保持性利尿薬は除く) の併用は可能 (薬剤・用法・用量は変更しない) 降圧目標に満たない場合は忍容性を確認しながら増量する。 既存降圧薬を投与している場合は継続する。 ※プラセボ及び実薬は錠剤を用いて実施した。	対照観察期	治療期	-2	0	2	4	6	8	10 (週)			アジルサルタン 40mg							アジルサルタン 20mg					プラセボ	アジルサルタン 10mg					
対照観察期	治療期																														
-2	0	2	4	6	8	10 (週)																									
		アジルサルタン 40mg																													
		アジルサルタン 20mg																													
プラセボ	アジルサルタン 10mg																														
測定方法・時期	トラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧：外来時 (0、1、2、4、6、8、10週)																														
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧 (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量)																														
副次評価項目	トラフ時座位収縮期血圧 (治療期終了時点における対照観察期終了時点からの変化量) 等																														
解 析 計 画	一標本t検定、有意水準：5% (両側)																														
サブグループ解析	収縮期血圧及び拡張期血圧については、腎障害の程度別のサブグループ解析を行う。																														

■トランプ時座位血圧の変化量[治療期終了時(10週、LOCF)] (サブグループ解析) (単位: mmHg)

	拡張期			収縮期		
腎障害の程度	重 度	中等度	全 体	重 度	中等度	全 体
例数	19	21	40	19	21	40
平均値±標準偏差	-14.7 ±10.84	-13.0 ±12.23	-13.8 ±11.48	-20.3 ±16.40	-24.2 ±16.93	-22.4 ±16.58
p 値*	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

※名目上のp値、一標本t検定(vs 0週)

治療期終了時(10週、LOCF)におけるトランプ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化量は重度及び中等度腎機能障害者のいずれの投与群でも対照観察期終了時(0週)に比べて有意に下降した(p<0.0001、一標本t検定、名目上のp値)。また、下降量は腎障害の程度にかかわらず同程度であった。

因果関係が否定できない有害事象は7例にみられ、重度腎機能障害者で3例(15.8%)及び中等度腎機能障害者で4例(18.2%)であった。その内容は血中カリウム増加2例(重度腎機能障害者1例、中等度腎機能障害者1例)、頭痛2例(重度腎機能障害者1例、中等度腎機能障害者1例)、肝機能異常1例(中等度腎機能障害者)、高カリウム血症1例(重度腎機能障害者)及び浮動性めまい1例(中等度腎機能障害者)であった。

注意: 本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg(最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg(最大20mg)とする。

(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「小児投与(6歳以上)」(実施中)

日常診療の使用実態下での6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者に対する本剤使用時の安全性及び有効性を検討する。

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すること。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す。

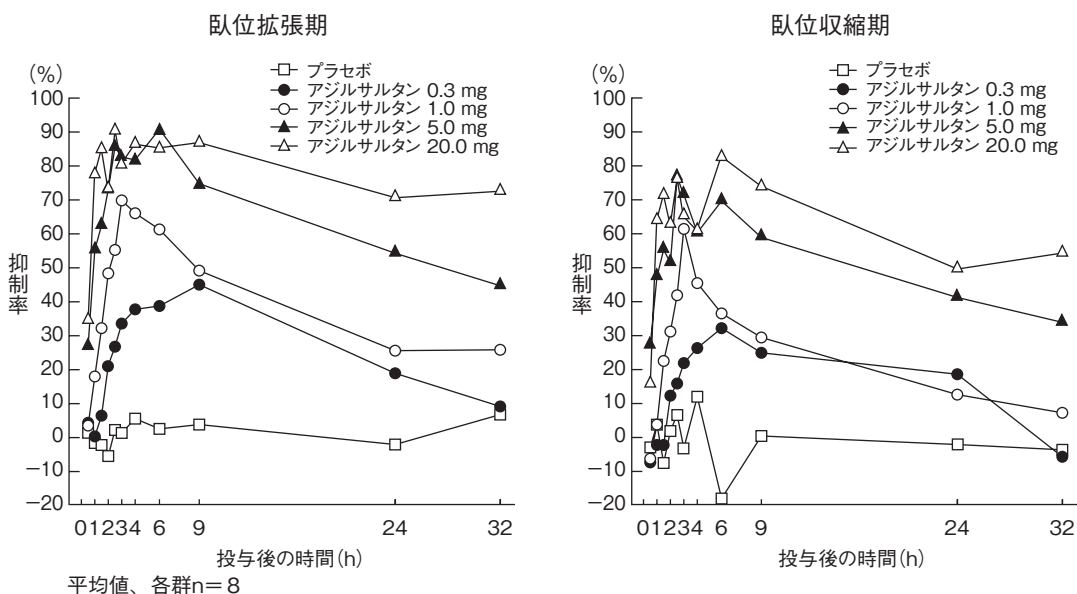
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシンⅡによる昇圧効果に対する影響

[外国人データ]

健康成人男子を対象にアンジオテンシンⅡ負荷条件下でアジルサルタン0.3～20mgを単回投与したときの臥位拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応抑制率の推移を検討した。アンジオテンシンⅡ昇圧反応に対するアジルサルタンの抑制作用は以下のとおりで、アジルサルタン20mg投与時の拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応に対する抑制率は、32時間後でそれぞれ74%及び55%であった。

■昇圧抑制率の推移



[試験方法]

対 象：健康成人男子(8例)

試験方法：アジルサルタン0.3mg、1mg、5mg、20mg及びプラセボを単回漸増投与した。投与後0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、9、24及び32時間後にアンジオテンシンⅡを静脈内投与した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

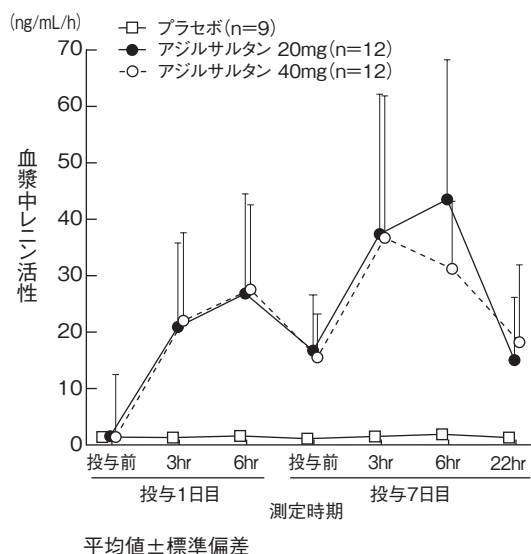
〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg (最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg (最大20mg)とする。

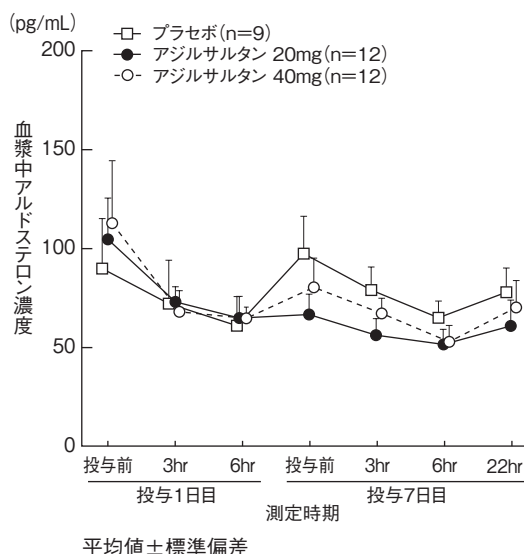
2) レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響²⁾

健康成人男子にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与したとき、血漿中レニン活性、血漿中アンジオテンシン I 濃度及び血漿中アンジオテンシン II 濃度の増加が認められた。

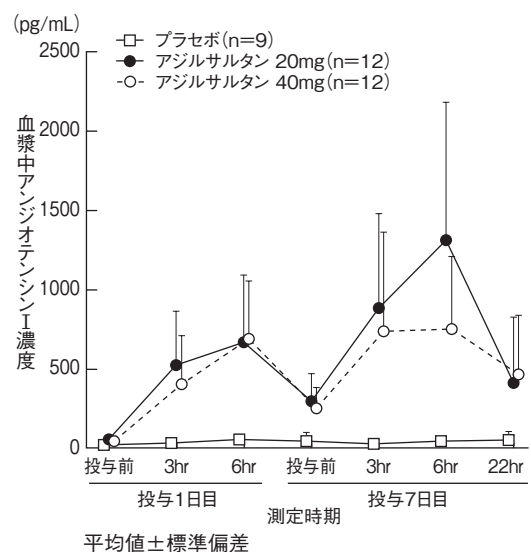
■血漿中レニン活性推移



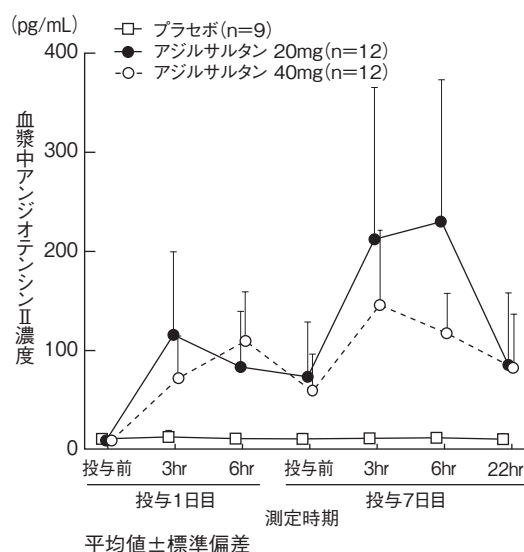
■血漿中アルドステロン濃度推移



■血漿中アンジオテンシン I 濃度推移



■血漿中アンジオテンシン II 濃度推移



【試験方法】

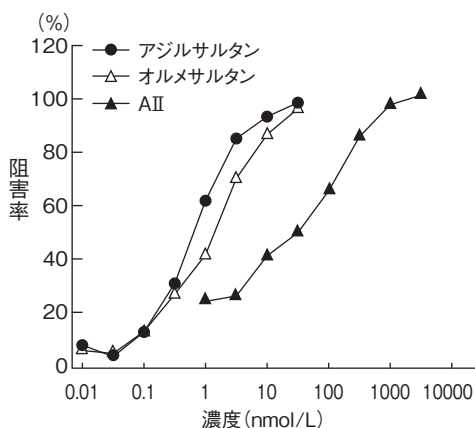
対 象：健康成人男子(33例)

試験方法：アジルサルタン 20mg、40mg 又はプラセボを朝食後に 1 日 1 回、7 日間反復投与した。

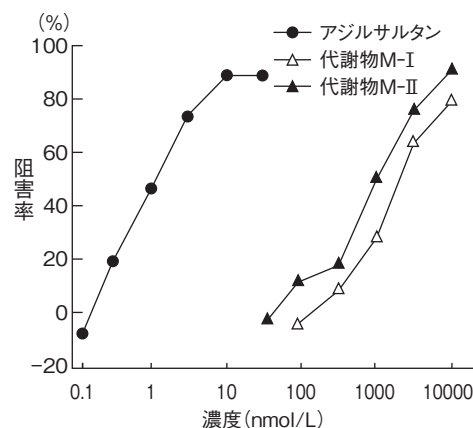
3) AT₁ 受容体に対する阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

アジルサルタンは $[^{125}\text{I}]$ -Sar¹-Ile⁸-A II のヒト AT₁ 受容体への特異的結合を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 0.62 ~ 2.6 nmol/L であった。なお、アジルサルタン代謝物 M-I 及び M-II の A II 受容体結合阻害作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 2.3 及び 1.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、いずれも阻害活性はアジルサルタンの約 1/1000 であった。

■ ヒト AT₁ 受容体に対する $[^{125}\text{I}]$ -Sar¹-Ile⁸-A II の特異的結合に対する置換曲線



■ ヒト AT₁ 受容体への $[^{125}\text{I}]$ -Sar¹-Ile⁸-A II の特異的結合に対する結合阻害作用



【試験方法】

ヒト AT₁ 受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は、well 当たり 1.6 ~ 2.3 fmoles の受容体を含むヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl, 5 mmol/L MgCl₂, 1 mmol/L EDTA, pH 7.4) で室温にてインキュベートした。90 分後に $[^{125}\text{I}]$ -Sar¹-Ile⁸-A II (最終濃度 0.6 nmol/L) を添加し、さらに 120 分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は 10 $\mu\text{mol/L}$ の A II 存在下での放射活性から求め、特異的結合は総放射活性から非特異的結合を差し引いて求めた。

4) AT₁ 受容体結合作用の薬物洗浄後の持続性 (*in vitro*)¹³⁾

アジルサルタンの AT₁ 受容体結合作用は化合物洗浄後も持続しており、^[125I] – Sar¹ – Ile⁸ – A II 結合に対する薬物存在下での IC₅₀ 値 2.6nmol/L と洗浄 5 時間後に得られた IC₅₀ 値はアジルサルタンで 3 倍であった。

■ヒト AT₁ 受容体への ^[125I] – Sar¹ – Ile⁸ – A II 結合に対する阻害作用

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)		比 洗浄(+) / 洗浄(-)
	洗浄(-)	洗浄(+)	
アジルサルタン	2.6 (1.7 – 4.1)	7.4 (3.9 – 14.2)	3
オルメサルタン	6.7 (3.8 – 10.8)	242.5 (91.0 – 1056.8)	36
テルミサルタン	5.1 (3.0 – 8.1)	191.6 (124.1 – 303.2)	37
バルサルタン	44.9 (30.5 – 64.7)	> 10000	> 223
イルベサルタン	15.8 (8.5 – 29.7)	> 10000	> 635

() 95%信頼区間

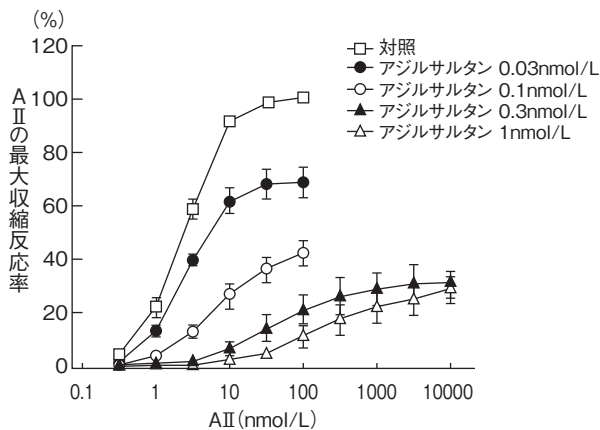
【試験方法】

ヒト AT₁ 受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は well 当たり 4.4fmol の受容体を含むヒト AT₁ 受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒト AT₁ 受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液 (50mmol/L Tris – HCl、5mmol/L MgCl₂、1mmol/L EDTA、0.005% CHAPS、pH7.4) で室温にて 90 分間インキュベートした。その後 ^[125I] – Sar¹ – Ile⁸ – A II (最終濃度 0.6nmol/L) を添加し、さらに 300 分間室温でインキュベートした。洗浄実験においては、90 分間インキュベートした後、アッセイ緩衝液で 2 回細胞膜を洗浄し、その後 ^[125I] – Sar¹ – Ile⁸ – A II (最終濃度 0.6nmol/L) を添加して 300 分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は 10 μmol/L の A II 存在下での放射活性から求め、特異的結合は総放射活性から非特異的結合を差し引いて求めた。

5) ウサギ大動脈標本の A II 収縮に対する抑制作用 (*in vitro*)

アジルサルタン (0.03、0.1、0.3 及び 1nmol/L) 添加による A II の最大収縮反応率は以下のとおりであった。また、アジルサルタン 10 μ mol/L における他の血管収縮物質 (KCl、NE、5-HT 及び PGF_{2 α}) に対する阻害率は以下のとおりであり、A II 収縮に選択的な抑制作用を示すと考えられた。

■ウサギ大静脈 A II 収縮反応曲線に対する抑制作用



平均値±標準誤差、n = 4

■血管収縮物質に対する阻害率 (%)

	KCl (60mmol/L)	ノルエピネフリン (NE、1 μ mol/L)	セロトニン (5-HT、1 μ mol/L)	プロスタグランジンF _{2α} (PGF _{2α} 、2 μ mol/L)
アジルサルタン 10 μ mol/L	-0.2 ± 0.2	-1.2 ± 1.3	-3.9 ± 2.7	6.4 ± 0.6

平均値±標準誤差、n = 3

【試験方法】

摘出したウサギ胸部大動脈の螺旋状標本を用いて、マグヌス法により A II 収縮の濃度反応曲線を得た。標本を繰り返し洗浄した後にアジルサルタンを添加して 90 分間インキュベートした後、薬物存在下での A II に対する収縮反応の濃度依存性を検討した。

アジルサルタンの選択性 (KCl、NE、5-HT、PGF_{2 α}) を検討する実験では、アジルサルタンを 30 分間処置し、血管作動性物質による収縮反応を測定し、アジルサルタンによる抑制作用を薬物投与前後の収縮反応より算出した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

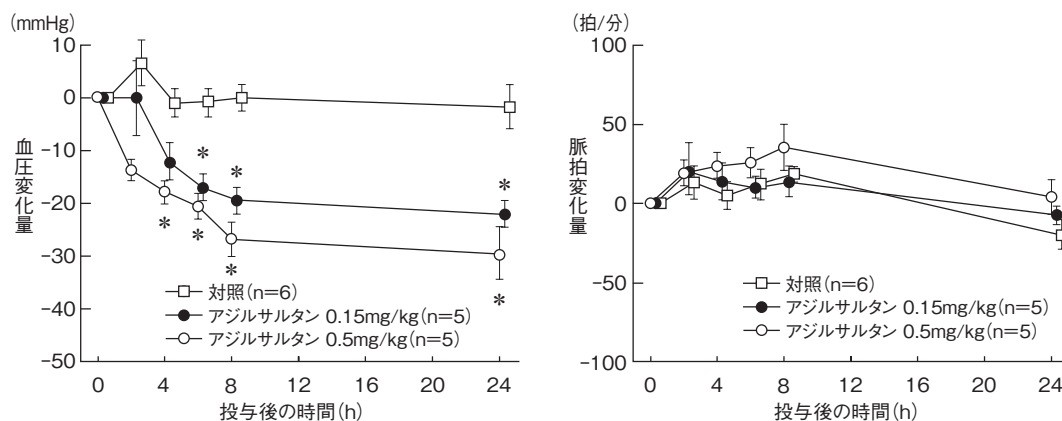
6) 降圧作用

①高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用

(a) 単回経口投与¹⁴⁾

アジルサルタン (0.15 及び 0.5mg/kg) は反射性頻脈を生じることなく、投与6、8、24時間後に有意な降圧作用を示した。

■SHR における血圧、心拍数に対する作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差、* : $p \leq 0.025$ (対照群に対する片側 Williams 検定)

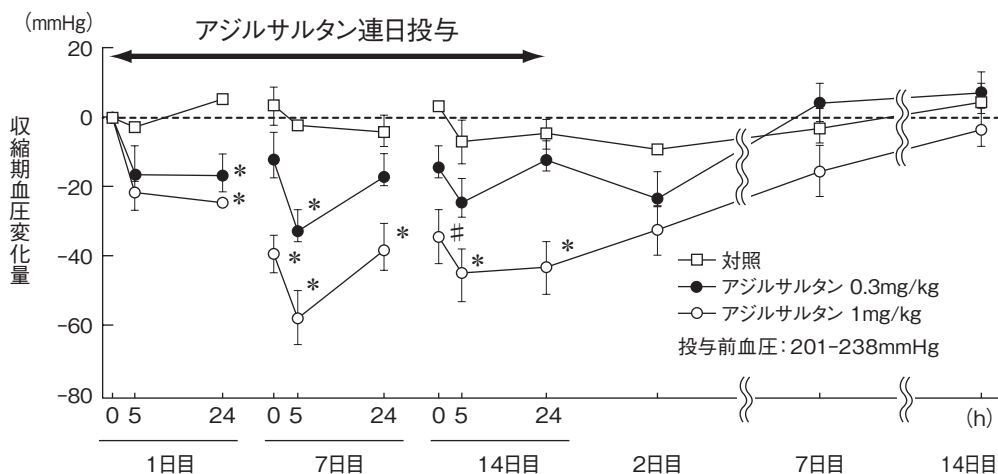
[試験方法]

雄性SHR (SLC SHR/Izm、32及び39週齢)を使用した。ポリグラフに接続した腹部大動脈留置カテーテルを介して血圧を観血的に測定した。心拍数は脈波の変化から計測した。

(b) 反復経口投与

アジルサルタン 1mg/kg 群では投与開始7日目、14日目に24時間にわたり有意な降圧作用を示した。また、反復経口投与による作用の減弱及び投薬中止後のリバウンド現象は認められなかった。

■SHR における降圧作用 (2週間反復経口投与)



平均値±標準誤差

* : $p \leq 0.025$ (対照群に対する片側 Williams 検定)、# : $p \leq 0.025$ (対照群に対する片側 Shirley - Williams 検定)

[試験方法]

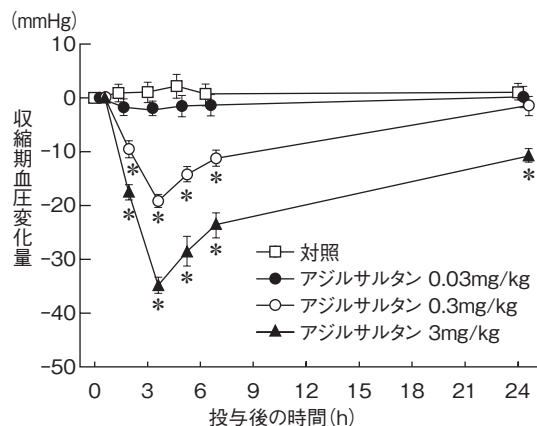
雄性SHR (SHR/Izm、30週齢)に薬物を1日1回2週間反復経口投与した。投与前、投与後5時間及び24時間の血圧を1、7及び14日目に尾動脈より tail - cuff法を用いて非観血的に測定した。さらに休薬2、7及び14日目に血圧及び心拍数の測定を実施した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

②腎血管性高血圧イヌにおける降圧作用¹⁴⁾

アジルサルタン (0.03、0.3 及び 3mg/kg) の降圧作用は以下のとおりであった。

■腎血管性高血圧イヌにおける降圧作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差

* : $p \leq 0.05$ (対照群に対するクロスオーバー分散分析モデルによる対比検定)

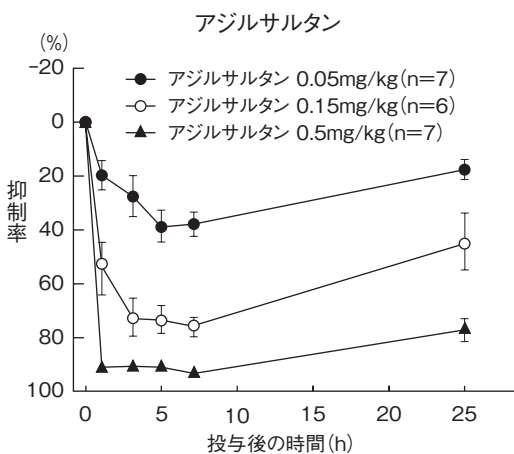
〔試験方法〕

雄性ビーグル犬 (17 ~ 20 ヶ月齢) を使用し、腎動脈狭窄 5 ~ 8 週後に試験を行った。収縮期血圧及び心拍数は薬物投与前、投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に右前腕部より非観血的に測定した。アジルサルタンは 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、単回経口投与した。

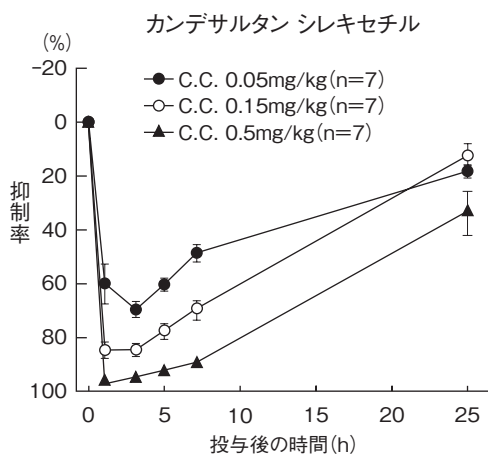
③ラットにおける A II 昇圧抑制作用

アジルサルタン (0.05、0.15 及び 0.5mg/kg) による A II 昇圧抑制作用は以下のとおりであった。

■ラットにおける A II 昇圧抑制作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差



〔試験方法〕

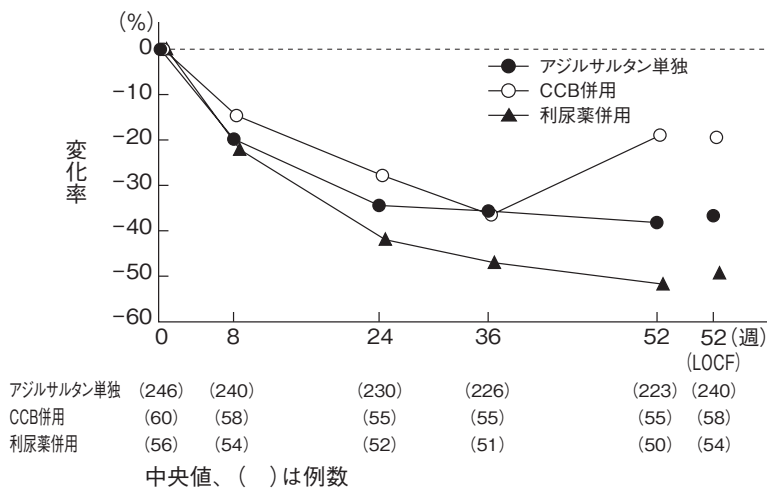
雄性ウィスターラット (11 週齢) を使用し、ポリグラフに接続した大腿動脈カテーテルを介して血圧を測定した。薬物経口投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に A II (100ng/kg) を静脈内より投与して血圧上昇を測定し、各時点で薬物投与前値からの抑制率を算出した。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

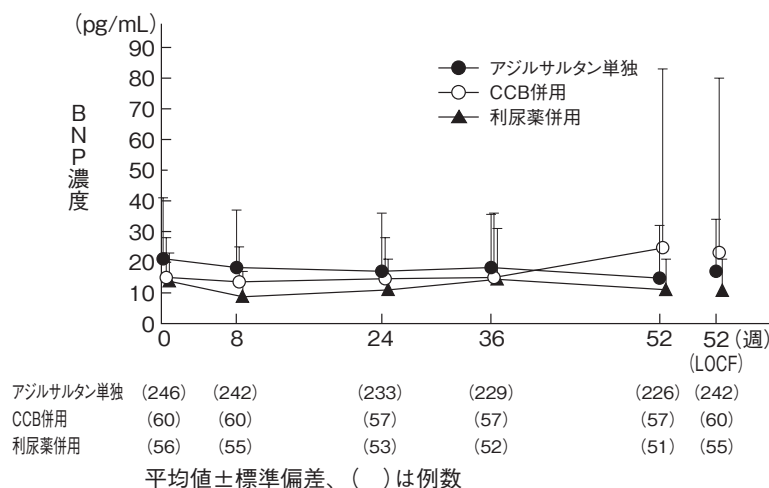
7) その他の作用

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回 52 週間投与したとき、尿中アルブミンの変化率及び脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の推移は以下のとおりであった。

■尿中アルブミン(クレアチニン比)の変化率



■BNP 濃度



[試験方法]

対 象：I 度・II 度本態性高血圧症患者 (362 例)

試験方法：アジルサルタン 10mg、20mg 又は 40mg のいずれかを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 52 週間投与した。
また、ARB、ACE 阻害薬及びレニン阻害薬以外の降圧薬、利尿薬又はカルシウム拮抗薬 (CCB) を併用可とした。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50kg 未満の場合は 2.5mg、体重 50kg 以上の場合は 5mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50kg 未満の場合は 20mg、体重 50kg 以上の場合は 40mg とする。

〈アジルバ錠 10mg、20mg、アジルバ顆粒 1%〉

〈小児〉通常、2 歳以上 6 歳未満の小児には、アジルサルタンとして 0.1mg/kg (最大 2.5mg) の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 0.8mg/kg (最大 20mg) とする。

(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

①成人

健康成人28例を対象にアジルサルタン10mg、20mg又は40mgを絶食下に単回経口投与したときの未変化体、代謝物M-I及びM-IIの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

■薬物動態学的パラメータ

投与量	測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
10mg (n=10)	未変化体	1,104.2 ± 155.7	2.3 ± 1.0	9,055.3 ± 1,148.4	13.1 ± 1.4
	代謝物M-I	132.0 ± 59.9	3.0 ± 1.1	1,035.1 ± 530.4	11.9 ± 5.6
	代謝物M-II	237.3 ± 39.3	4.4 ± 1.0	5,229.8 ± 931.2	15.2 ± 1.3
20mg (n=9)	未変化体	2,020.1 ± 496.1	1.8 ± 0.6	15,475.8 ± 4,413.8	13.2 ± 1.4
	代謝物M-I	411.2 ± 169.3	1.6 ± 0.5	2,659.2 ± 1,088.9	12.0 ± 3.3
	代謝物M-II	448.3 ± 72.6	3.6 ± 0.7	9,862.3 ± 2,177.6	14.8 ± 1.4
40mg (n=9)	未変化体	4,707.8 ± 1,048.3	2.4 ± 0.5	33,892.0 ± 8,109.3	12.8 ± 1.3
	代謝物M-I	383.1 ± 118.6	2.5 ± 1.0	2,914.8 ± 978.6	11.8 ± 1.8
	代謝物M-II	820.3 ± 94.4	4.7 ± 0.7	17,947.6 ± 3,275.8	14.3 ± 1.7

平均値±標準偏差

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

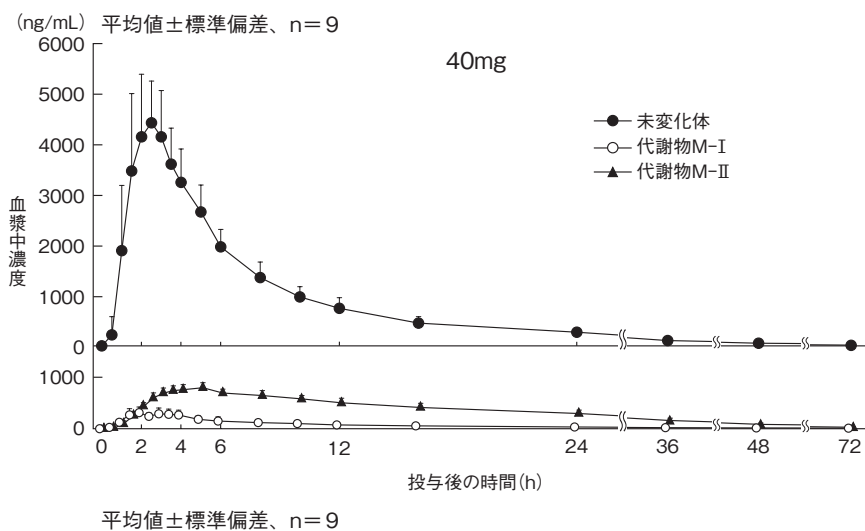
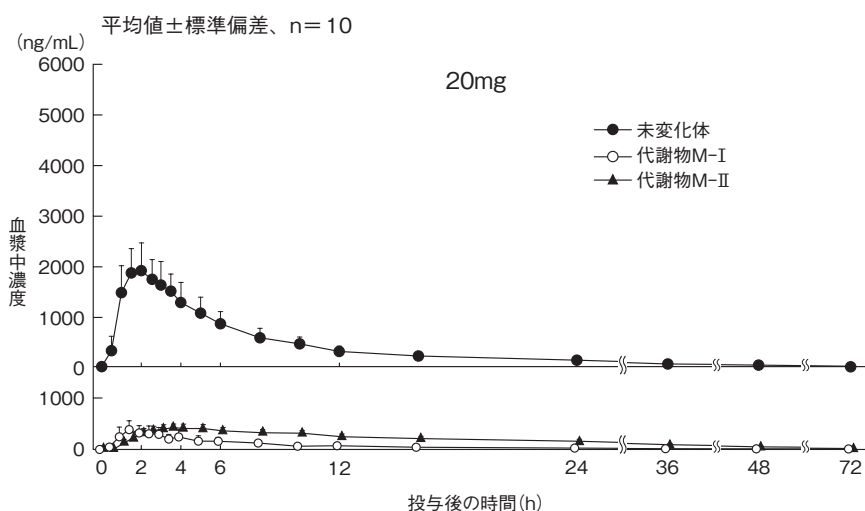
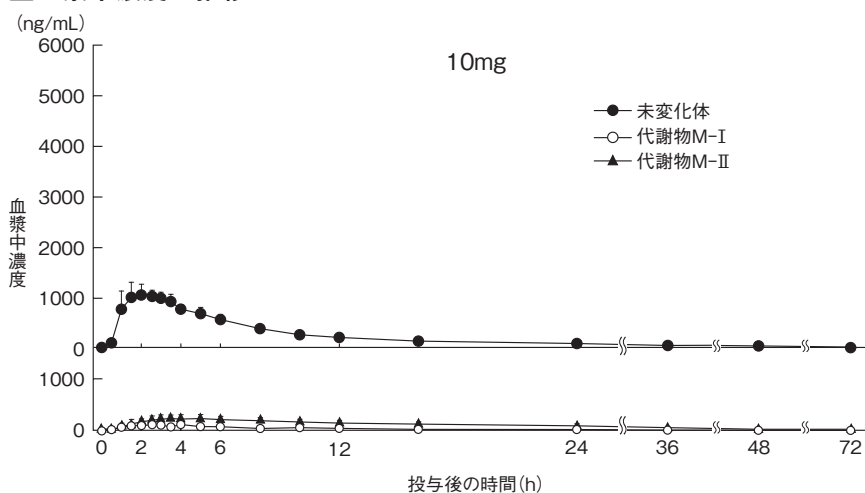
〈成人〉通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

■血漿中濃度の推移



注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

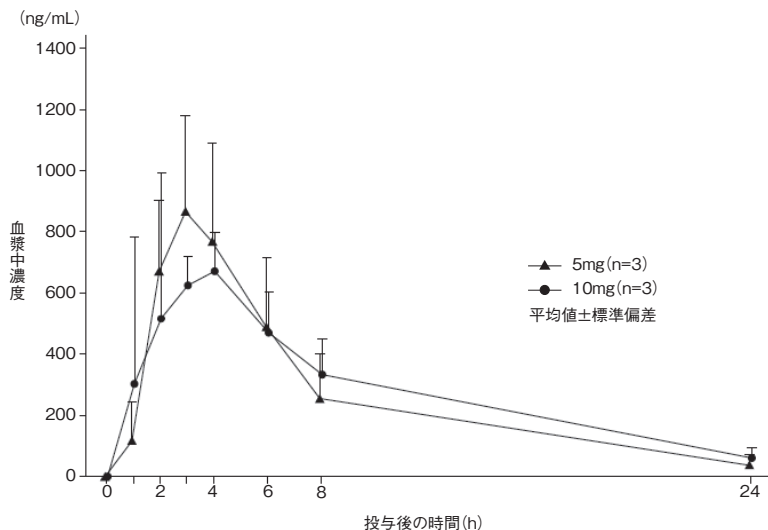
〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

②小児

6歳以上16歳未満の高血圧症患者に、アジルサルタンを体重50kg未満の患者では5mg(3例)、体重50kg以上の患者では10mg(3例)を朝食後に単回経口投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった¹⁵⁾。

■未変化体の血漿中濃度の推移



■薬物動態学的パラメータ

投与量	測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _∞ (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
5mg	未変化体	888.3 ± 291.1	2.70 ± 0.5	6635.7 ± 3279.6	4.727 ± 1.0
	M- I	191.3 ± 31.4	2.97 ± 0.1	1674.7 ± 403.9	5.437 ± 0.5
	M- II	227.7 ± 64.4	5.30 ± 1.1	1798.0 ± ^{a)}	5.510 ± ^{a)}
10mg	未変化体	831.3 ± 180.8	3.37 ± 1.1	7433.3 ± 1227.5	6.147 ± 0.7
	M- I	141.3 ± 36.5	4.33 ± 2.9	971.0 ± ^{a)}	5.870 ± ^{a)}
	M- II	179.3 ± 41.5	12.70 ± 9.9	^{b)}	^{b)}

平均値±標準偏差 a) n=1 b) n=0

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

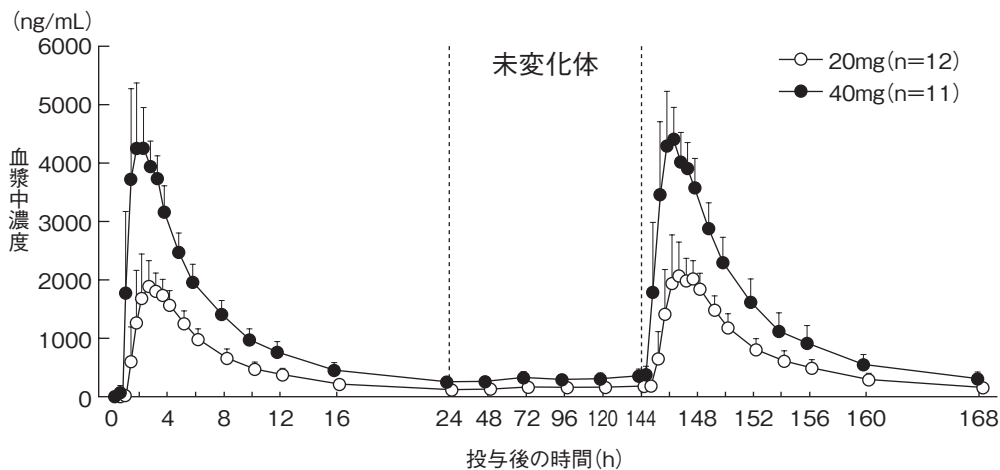
〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

2) 反復投与

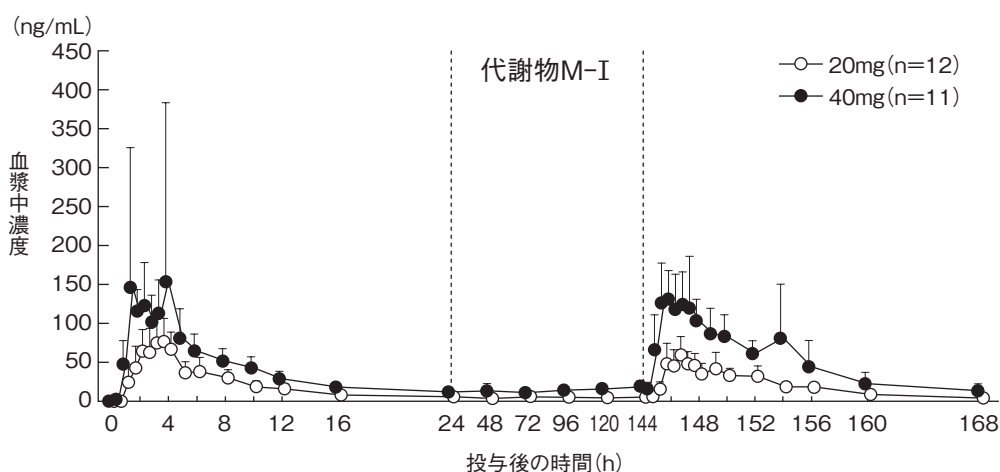
①成人

健康成人24例を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、1日目、7日目の未変化体、代謝物M-I及びM-IIの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

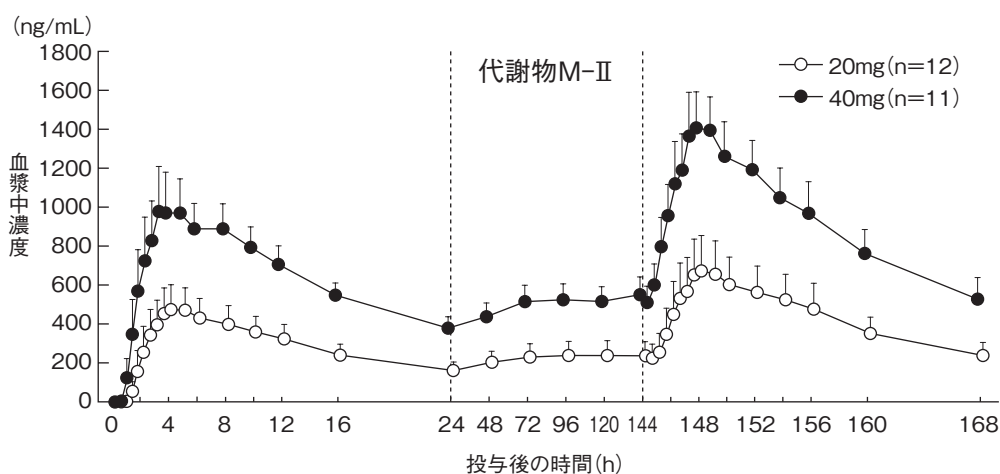
■血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

■薬物動態学的パラメータ

投与量	測定物質	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [※] (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
20mg (n = 12)	未変化体	1日目	2,058.4 ± 440.6	2.8 ± 0.8	14,555.0 ± 3,496.1	6.4 ± 1.1
		7日目	2,316.8 ± 444.2	2.6 ± 0.7	16,395.4 ± 3,731.2	6.6 ± 1.0
	代謝物 M-I	1日目	87.1 ± 26.0	2.9 ± 0.8	592.6 ± 189.5	6.6 ± 2.5
		7日目	72.2 ± 17.5	2.4 ± 1.0	482.4 ± 89.5	5.6 ± 1.1
	代謝物 M-II	1日目	491.3 ± 125.2	4.5 ± 0.7	9,817.5 ± 2,420.6	12.5 ± 2.7
		7日目	680.2 ± 177.2	4.3 ± 0.7	10,288.5 ± 2,623.8	13.0 ± 2.3
40mg (n = 11)	未変化体	1日目	4,684.0 ± 868.2	2.3 ± 0.6	32,006.2 ± 5,475.9	7.0 ± 1.4
		7日目	4,666.3 ± 601.3	2.5 ± 0.7	32,874.0 ± 5,243.8	7.0 ± 0.9
	代謝物 M-I	1日目	247.2 ± 257.7	2.7 ± 1.2	1194.4 ± 346.5	8.7 ± 4.8
		7日目	175.1 ± 53.0	2.9 ± 2.4	1254.4 ± 380.3	7.4 ± 2.2
	代謝物 M-II	1日目	1,025.5 ± 208.4	4.1 ± 1.4	23,033.2 ± 3,022.8	14.2 ± 3.8
		7日目	1,439.7 ± 188.1	4.2 ± 0.8	21,815.2 ± 2,758.2	13.7 ± 2.9

平均値 ± 標準偏差、※7日目はAUC_{0-tau}

②小児

健康成人(52例)及び2歳以上16歳未満の高血圧症患者(42例)から得られた血漿中アジルサルタン濃度データ(992点)を用いて母集団薬物動態解析を行った。2歳以上6歳未満の高血圧症患者にアジルサルタン0.1～0.8mg/kg、6歳以上16歳未満の高血圧症患者に、アジルサルタンを体重50kg未満の患者では2.5～20mg、体重50kg以上の患者では5～40mgを1日1回反復経口投与した時の母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった¹⁶⁾。

■2歳以上6歳未満

投与量	n	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)
0.1mg/kg	9	461 ± 139	3,011 ± 1,044
0.2mg/kg	6	986 ± 169	6,158 ± 2,071
0.4mg/kg	5	1,909 ± 338	11,112 ± 3,245
0.8mg/kg	2	4,494.2, 3,929.9 ^{注1)}	20,250, 20,280 ^{注1)}

注1) 個別値

(平均値 ± 標準偏差)

■6歳以上16歳未満

体重	投与量	n	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)
50kg未満	2.5mg	22	348 ± 120	2,749 ± 983
	5mg	14	723 ± 295	5,668 ± 2,252
	10mg	5	1,384 ± 553	12,156 ± 3,708
	20mg	2	1,274.8, 2,562.0 ^{注1)}	20,420, 21,110 ^{注1)}
50kg以上	5mg	5	434 ± 151	2,976 ± 560
	10mg	4	831 ± 337	5,555 ± 787
	20mg	3	1,723 ± 812	11,857 ± 590
	40mg	1	4,480 ^{注1)}	25,050 ^{注1)}

注1) 個別値

(平均値 ± 標準偏差)

3) 生物学的同等性試験

顆粒と錠剤のヒト生物学的同等性試験

本試験では、顆粒(コーティング顆粒、アジルサルタンとして10mg相当量)と既承認製剤(アジルサルタン10mg錠)の生物学的同等性について、日本人の健康成人男性を対象とした無作為化非盲検2×2クロスオーバー試験により検討した。

アジルサルタンの顆粒又は既承認製剤を経口投与したときのアジルサルタンの平均薬物血漿中濃度推移を下図に示した。アジルサルタンの顆粒及び既承認製剤において、 AUC_{48} (平均値)は6053.7ng・h/mL及び6479.6ng・h/mLであり、 C_{max} (平均値)は803.3ng/mL及び878.1ng/mL、 T_{max} (中央値)は1.50時間及び2.00時間であった。 C_{max} に達したあと、アジルサルタンの血漿中濃度は減少し、 $T_{1/2\alpha}$ (平均値)はそれぞれ10.14時間及び10.21時間であった。血漿中濃度推移は、アジルサルタンの顆粒投与時と既承認製剤投与時で類似していた。

AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の点推定値は、それぞれ $\ln(0.930)$ 及び $\ln(0.913)$ であった。 AUC_{48} 及び C_{max} の自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差の両側90%信頼区間は、それぞれ $[\ln(0.897), \ln(0.963)]$ 及び $[\ln(0.854), \ln(0.976)]$ であり、顆粒(コーティング顆粒)と既承認製剤(錠)は生物学的に同等であった。

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

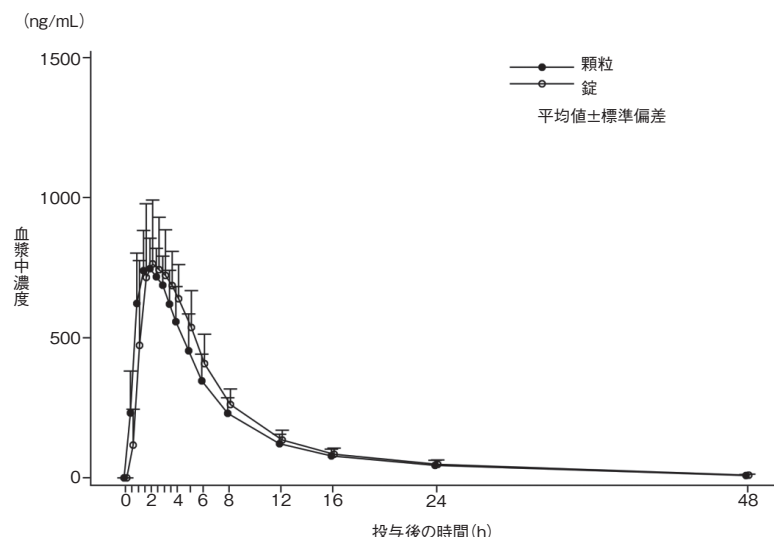
〈成人〉通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg (最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg (最大20mg)とする。

■血漿中濃度の推移



■異なる製剤間のヒト生物学的同等性

パラメータ	平均値 ^{a)}		平均値 ^{a)} の差 (顆粒－既承認製剤(錠))	
	顆粒	既承認製剤(錠)	点推定値	90%信頼区間 [下限, 上限]
AUC_{48} (ng・h/mL)	8.6927 ln (5959.363)	8.7658 ln (6411.003)	-0.0731 ln (0.930)	[-0.1088, -0.0373] [ln (0.897), ln (0.963)]
C_{max} (ng/mL)	6.6785 ln (795.101)	6.7693 ln (870.744)	-0.0909 ln (0.913)	[-0.1573, -0.0244] [ln (0.854), ln (0.976)]

a) 自然対数変換した値の調整済み平均値

(小児における用法及び用量追加並びにアジルバ顆粒1%の承認時資料：2021年9月)

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

(3) 中毒域

該当資料なし

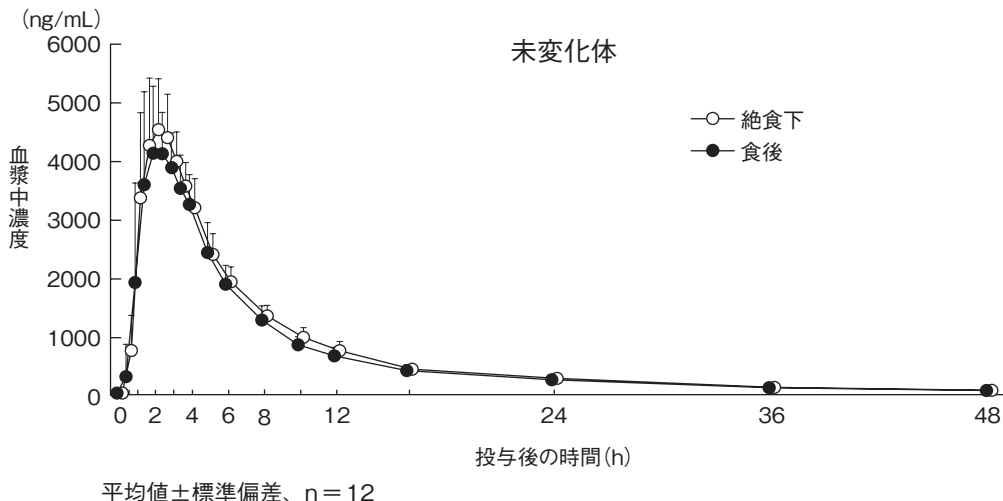
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁷⁾

〈錠〉

健康成人12例を対象にアジルサルタン40mgをクロスオーバー法で朝食絶食時又は食後に単回投与したときの未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物M-I及びM-II薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。アジルサルタンを食後投与したときの未変化体の C_{max} 、AUCは絶食下投与したときと比べて、それぞれ3.0%、8.4%減少した。

■血漿中濃度の推移



■薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	絶食下	4,814.1 ± 932.5	1.9 ± 0.5	33,957.9 ± 4,669.5	9.9 ± 0.9
	食後	4,651.9 ± 817.9	2.3 ± 0.8	31,088.9 ± 4,184.4	9.9 ± 0.6
代謝物 M-I	絶食下	393.7 ± 106.7	2.3 ± 1.2	2,173.7 ± 718.3	14.2 ± 6.2
	食後	406.1 ± 124.4	2.6 ± 1.2	2,602.8 ± 927.6	10.2 ± 3.5
代謝物 M-II	絶食下	925.3 ± 196.8	4.2 ± 0.5	19,170.3 ± 4,013.4	13.6 ± 1.4
	食後	833.8 ± 119.7	4.4 ± 0.7	17,221.1 ± 3,506.8	13.7 ± 1.7

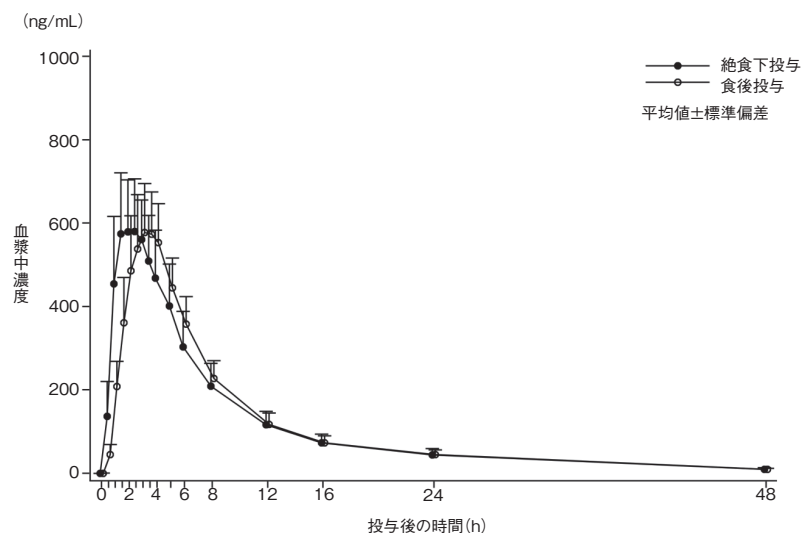
平均値±標準偏差、n = 12

〈顆粒〉¹⁸⁾

日本人の健康成人男性(11例)にアジルサルタン顆粒剤(アジルサルタンとして10mg相当量)を2×2クロスオーバー法により絶食時及び食後に単回投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。アジルサルタン顆粒剤を絶食下又は食後に経口単回投与したときのアジルサルタンの平均血漿中濃度推移と薬物動態学的パラメータを下記に示した。

アジルサルタンの C_{max} (平均値)は絶食下投与及び食後投与でそれぞれ652.6ng/mL及び609.4ng/mL、 T_{max} (中央値)は2.000時間及び3.000時間であった。 AUC_{last} (平均値)はそれぞれ5275.3ng · h/mL及び5220.7ng · h/mL、 AUC_{∞} (平均値)は5440.1ng · h/mL及び5377.8ng · h/mLであった。 C_{max} に達したあと、アジルサルタンの血漿中濃度は減少し、 $T_{1/2z}$ (平均値)はそれぞれ11.11時間及び10.96時間であった。アジルサルタンの C_{max} 、AUCは絶食下投与した時と比較して、それぞれ6.3%、0.3%減少した¹⁸⁾。アジルサルタンの C_{max} 及びAUCのいずれについても、自然対数変換した値の投与条件間の調整済み平均値の差の両側90%信頼区間は $\ln(0.80) \sim \ln(1.25)$ の範囲内であったことから、アジルサルタン顆粒剤の薬物動態に対する食事の影響はないと考えられた。

■血漿中濃度の推移



■薬物動態学的パラメータ(薬物動態データの解析対象集団)

	AUC _{last} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2z} (h)
絶食下投与 (n=11)	5275.3 ± 1044.49	652.6 ± 78.03	2.000 (1.00-4.00)	11.11 ± 0.90050
食後投与 (n=11)	5220.7 ± 881.13	609.4 ± 103.92	3.000 (2.00-4.00)	10.96 ± 0.85065

平均値±標準偏差 T_{max}：中央値(最小値－最大値)

■アジルサルタン顆粒剤の薬物動態に対する食事の影響

	平均値 ^{a)}		平均値 ^{a)} の差(食後投与－絶食下投与)	
	食後	絶食下	点推定値	90%信頼区間 [下限, 上限]
AUC _{last} (ng・h/mL)	8.5519 ln(5176.414)	8.5541 ln(5187.807)	-0.0022 ln(0.998)	-0.0589, 0.0545 [ln(0.943), ln(1.056)]
AUC _∞ (ng・h/mL)	8.581 ln(5329.536)	8.5837 ln(5343.833)	-0.0027 ln(0.997)	-0.0601, 0.0547 [ln(0.942), ln(1.056)]
C _{max} (ng/mL)	6.4081 ln(606.747)	6.4735 ln(647.738)	-0.0654 ln(0.937)	-0.1170, -0.0137 [ln(0.890), ln(0.986)]

a) 自然対数変換した値の調整済み平均値

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

2) 併用薬の影響¹⁹⁾

[外国人データ]

健康成人18例を対象にフルコナゾール(CYP2C9阻害剤) 200mgを1日1回7日間反復投与及びアジルサルタン40mgを単回併用投与(フルコナゾール投与7日目)した時、アジルサルタンの C_{max} 、AUCは、単独投与時と比較してそれぞれ14.1%、42.1%増加した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析(ノンコンパートメントモデル)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁾

健康成人男子18例を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを絶食下に経口投与したときの消失速度定数(λ_z)はそれぞれ $0.0532 \pm 0.00556h^{-1}$ 、 $0.0548 \pm 0.00657h^{-1}$ であった(平均値 $\pm$ 標準偏差)。

(4) クリアランス¹⁾

健康成人男子18例を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを絶食下に経口投与したときの見かけの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ $1.39 \pm 0.355L/h$ 、 $1.24 \pm 0.364L/h$ であった(平均値 $\pm$ 標準偏差)。

(5) 分布容積

[外国人データ]

健康成人男女22例を対象にアジルサルタン40mgを絶食下に経口投与したときの見かけの分布容積(V_z/F)は $21.203 \pm 4.67277L$ であった(平均値 $\pm$ 標準偏差)。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(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

ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

アジルサルタンの母集団薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量候補として、CL/F及び V_z/F に対する年齢、クレアチニンクリアランス、性別の影響を検討した。その結果、統計学的に有意な影響を及ぼす共変量はなく、CL/F及び V_z/F に対して体重のみが影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれた。さらに、本母集団薬物動態解析モデルを用いて、TAK-536/OCT-101試験における各被験者のアジルサルタン曝露量(C_{max} 及びAUC)を推定した。体重50kg未満の患者に2.5～20mgの投与量でアジルサルタンを反復経口投与したときの定常状態におけるAUC及び C_{max} は、それぞれ2565～21465ng・h/mL及び402～2215ng/mLと推定された。一方、体重50kg以上の患者に5～40mgの投与量でアジルサルタンを反復経口投与したときの定常状態におけるAUC及び C_{max} は、それぞれ3158～26550ng・h/mL及び485～4985ng/mLと推定された。

(小児における用法及び用量追加並びにアジルバ顆粒1%の承認時資料：2021年9月)

4. 吸収

■ バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人男女24例を対象にアジルサルタン40mgを経口投与及びアジルサルタン10mgを静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ (F)の算術平均値は0.75 (75%)であった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

■ 吸収率

(参考) [ラット、イヌ]

アジルサルタン1mg/kgを経口及びアジルサルタン0.2mg/kgを静脈内投与したときのAUC比から算出したバイオアベイラビリティはラットで14.2%、イヌで21.6%であった。

また、 ^{14}C アジルサルタンを経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能のAUC比から算出した吸収率は、ラットで14.0%、イヌで28.3%であった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

■ 吸収部位・吸収経路

(参考) [ラット]

^{14}C アジルサルタン1mg/kgを消化管ループ形成ラットにループ内投与した。血漿中放射能の AUC_{0-4} は空腸ループ内投与群で最も高く、 $22.809 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。次いで十二指腸、大腸、胃、回腸ループ内投与群の順に減少し、 AUC_{0-4} はそれぞれ10.690、4.977、2.363、 $1.203 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。投与後4時間に消化管ループ内容物及びループ壁に残存していた放射能量は空腸ループ内投与群で最も少なく、投与量の31.5%であり、次いで十二指腸(54.6%)、大腸(78.4%)、胃(88.0%)、回腸(89.0%)の順に増加した。以上の結果から、ラットにおいてアジルサルタンは空腸及び十二指腸から吸収されると考えられた。

^{14}C アジルサルタン1mg/kgを空腸ループ形成ラットにループ内投与した。投与後2時間までに門脈血液中に投与量の21.4%の放射能が回収され、投与後2時間におけるループ内容物及びループ壁からはそれぞれ70.0%及び9.4%の放射能が回収された。門脈血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。空腸ループ内容物及びループ壁内にはアジルサルタンに加えてM-Iが多く認められた。以上の結果からラットにおいて経口投与されたアジルサルタンは、主に未変化体として門脈経由で吸収されると考えられた。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「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

(参考) [ラット]

妊娠18日目のラットに ^{14}C アジルサルタン1mg/kgを経口投与したとき、母体血漿中及び胎盤内放射能濃度は投与後2時間でピークに達し、その後は低下した。胎児血漿中及び胎児内放射能濃度は投与後24時間でピークに達し、投与後48時間には低下した。母体及び胎児血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行した。

■胎児への移行性

試料	化合物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 、アジルサルタン換算値)				
		0.5時間	2時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.716 ± 0.163 (100.0)	1.700 ± 0.333 (100.0)	0.639 ± 0.167 (100.0)	0.153 ± 0.028 (100.0)	0.019 ± 0.003 (100.0)
	アジルサルタン	0.685 ± 0.154 (95.7)	1.671 ± 0.333 (98.3)	0.621 ± 0.164 (97.2)	0.147 ± 0.028 (96.1)	0.015 ± 0.003 (78.9)
	M- I	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.001 ± 0.000 (0.1)	0.001 ± 0.001 (0.2)	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.000 (0.0)
	M- II	0.002 ± 0.001 (0.3)	0.006 ± 0.001 (0.4)	0.005 ± 0.002 (0.8)	0.001 ± 0.000 (0.7)	0.000 ± 0.001 (0.0)
	その他	0.029 ± 0.008 (4.0)	0.022 ± 0.001 (1.2)	0.012 ± 0.001 (1.8)	0.005 ± 0.001 (3.2)	0.003 ± 0.002 (21.1)
胎盤 [※]	総放射能	0.104 ± 0.027	0.359 ± 0.102	0.220 ± 0.083	0.080 ± 0.013	0.029 ± 0.004
羊水	総放射能	<LOQ	<LOQ	0.003 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.049 ± 0.008
胎児血漿	総放射能	0.003 ± 0.001	0.039 ± 0.025 (100.0)	0.243 ± 0.091 (100.0)	0.320 ± 0.049 (100.0)	0.178 ± 0.022 (100.0)
	アジルサルタン	—	0.035 ± 0.025 (89.7)	0.234 ± 0.090 (96.3)	0.308 ± 0.048 (96.3)	0.166 ± 0.020 (93.3)
	M- I	—	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.001 ± 0.000 (0.3)	0.001 ± 0.001 (0.6)
	M- II	—	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.002 ± 0.001 (0.8)	0.003 ± 0.000 (0.9)	0.003 ± 0.001 (1.7)
	その他	—	0.004 ± 0.001 (10.3)	0.007 ± 0.001 (2.9)	0.008 ± 0.001 (2.5)	0.007 ± 0.001 (4.4)
胎児 [※]	総放射能	<LOQ	0.004 ± 0.002	0.060 ± 0.024	0.138 ± 0.015	0.080 ± 0.005

平均値±標準偏差、n=3、<LOQ：定量下限未満、—：測定せず、※ $\mu\text{g/g}$

()内は総放射能に対する%

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産後14日目のラットに ^{14}C アジルサルタン 1mg/kgを経口投与したとき、血漿及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与後2及び8時間でピークに達し、その後放射能濃度は速やかに低下した。血漿及び乳汁中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分の一部は乳汁中に移行した。

■乳汁への移行性

試料	化合物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 、アジルサルタン換算値)				
		2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	総放射能	2.123 $\pm$ 0.320 (100.0)	1.286 $\pm$ 0.301 (100.0)	0.727 $\pm$ 0.232 (100.0)	0.105 $\pm$ 0.059 (100.0)	0.011 $\pm$ 0.005
	アジルサルタン	2.091 $\pm$ 0.316 (98.5)	1.268 $\pm$ 0.297 (98.6)	0.716 $\pm$ 0.230 (98.5)	0.102 $\pm$ 0.058 (97.1)	—
	M-I	0.001 $\pm$ 0.001 (0.0)	0.001 $\pm$ 0.001 (0.1)	0.001 $\pm$ 0.001 (0.1)	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	—
	M-II	0.006 $\pm$ 0.002 (0.3)	0.004 $\pm$ 0.001 (0.3)	0.003 $\pm$ 0.001 (0.4)	0.001 $\pm$ 0.001 (1.0)	—
	その他	0.025 $\pm$ 0.002 (1.2)	0.014 $\pm$ 0.003 (1.0)	0.007 $\pm$ 0.001 (1.0)	0.003 $\pm$ 0.001 (1.9)	—
乳汁	総放射能	0.043 $\pm$ 0.010 (100.0)	0.094 $\pm$ 0.012 (100.0)	0.116 $\pm$ 0.012 (100.0)	0.017 $\pm$ 0.008 (100.0)	0.005 $\pm$ 0.004
	アジルサルタン	0.039 $\pm$ 0.009 (90.7)	0.091 $\pm$ 0.012 (96.8)	0.112 $\pm$ 0.012 (96.6)	0.015 $\pm$ 0.008 (88.2)	—
	M-I	0.000 $\pm$ 0.001 (0.0)	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	—
	M-II	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	0.000 $\pm$ 0.001 (0.0)	0.001 $\pm$ 0.000 (0.9)	0.000 $\pm$ 0.000 (0.0)	—
	その他	0.004 $\pm$ 0.001 (9.3)	0.002 $\pm$ 0.001 (3.2)	0.003 $\pm$ 0.001 (2.5)	0.001 $\pm$ 0.001 (11.8)	—

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3、—：測定せず、()内は総放射能に対する%

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(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

(参考) [ラット]

ラットに ^{14}C アジルサルタン 1mg/kgを経口投与したとき、放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織においてその濃度は血漿中と同様に投与後2時間で C_{max} に達した。投与後2時間における放射能の血漿中濃度はいずれの組織よりも高く、0.967 $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿を除く投与後2時間における放射能の組織内濃度は、腸壁において最も高く、次いで血液、肝臓、胃壁、腎臓、肺、下垂体、動脈壁、心臓、静脈壁、副腎、顎下腺、甲状腺、骨髓、膵臓、精巣、脾臓、ハーダー腺、皮膚、胸腺、骨格筋、白色脂肪、眼球、脊髄、脳の順であった。

■各組織への移行性

組 織	放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 、アジルサルタン換算値)					
	30 分	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血 液 [*]	0.196 $\pm$ 0.058	0.607 $\pm$ 0.243	0.273 $\pm$ 0.034	0.053 $\pm$ 0.010	0.002 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000
血 漿 [*]	0.300 $\pm$ 0.083	0.967 $\pm$ 0.384	0.439 $\pm$ 0.063	0.086 $\pm$ 0.016	0.002 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.001
脳	0.003 $\pm$ 0.001	0.008 $\pm$ 0.004	0.004 $\pm$ 0.000	0.001 $\pm$ 0.000	<LOQ	<LOQ
脊 髄	0.003 $\pm$ 0.001	0.011 $\pm$ 0.004	0.008 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.001	<LOQ	<LOQ
下 垂 体	0.055 $\pm$ 0.012	0.182 $\pm$ 0.073	0.087 $\pm$ 0.010	0.022 $\pm$ 0.003	<LOQ	<LOQ
眼 球	0.003 $\pm$ 0.001	0.014 $\pm$ 0.004	0.012 $\pm$ 0.002	0.003 $\pm$ 0.001	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	0.009 $\pm$ 0.003	0.058 $\pm$ 0.026	0.035 $\pm$ 0.005	0.007 $\pm$ 0.001	<LOQ	<LOQ
顎 下 腺	0.023 $\pm$ 0.010	0.091 $\pm$ 0.033	0.045 $\pm$ 0.004	0.010 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.001	<LOQ
甲 状 腺	0.028 $\pm$ 0.009	0.089 $\pm$ 0.036	0.050 $\pm$ 0.006	0.019 $\pm$ 0.002	<LOQ	<LOQ
胸 腺	0.004 $\pm$ 0.002	0.025 $\pm$ 0.009	0.022 $\pm$ 0.003	0.005 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000	<LOQ
心 臓	0.027 $\pm$ 0.008	0.133 $\pm$ 0.050	0.065 $\pm$ 0.008	0.012 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.000	<LOQ
肺	0.046 $\pm$ 0.026	0.183 $\pm$ 0.065	0.115 $\pm$ 0.011	0.032 $\pm$ 0.004	0.003 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000
肝 臓	0.088 $\pm$ 0.028	0.593 $\pm$ 0.277	0.698 $\pm$ 0.190	0.138 $\pm$ 0.030	0.005 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.001
脾 臓	0.021 $\pm$ 0.006	0.061 $\pm$ 0.021	0.031 $\pm$ 0.005	0.009 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.000	<LOQ
膵 臓	0.024 $\pm$ 0.006	0.079 $\pm$ 0.031	0.038 $\pm$ 0.004	0.009 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.001	<LOQ
副 腎	0.041 $\pm$ 0.011	0.118 $\pm$ 0.047	0.066 $\pm$ 0.008	0.020 $\pm$ 0.002	<LOQ	<LOQ
腎 臓	0.091 $\pm$ 0.019	0.274 $\pm$ 0.091	0.139 $\pm$ 0.023	0.046 $\pm$ 0.006	0.015 $\pm$ 0.005	0.003 $\pm$ 0.001
精 巣	0.006 $\pm$ 0.002	0.077 $\pm$ 0.028	0.053 $\pm$ 0.002	0.010 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.000	<LOQ
骨 格 筋	0.003 $\pm$ 0.001	0.018 $\pm$ 0.003	0.027 $\pm$ 0.007	0.006 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000	<LOQ
皮 膚	0.005 $\pm$ 0.001	0.048 $\pm$ 0.019	0.085 $\pm$ 0.015	0.025 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.000	<LOQ
白色脂肪	0.002 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.005	0.030 $\pm$ 0.012	0.007 $\pm$ 0.005	<LOQ	<LOQ
骨 髄	0.027 $\pm$ 0.008	0.084 $\pm$ 0.027	0.043 $\pm$ 0.012	0.009 $\pm$ 0.001	<LOQ	<LOQ
動 脈 壁	0.031 $\pm$ 0.014	0.160 $\pm$ 0.115	0.114 $\pm$ 0.027	0.017 $\pm$ 0.019	<LOQ	<LOQ
静 脈 壁	0.036 $\pm$ 0.015	0.131 $\pm$ 0.050	0.107 $\pm$ 0.047	0.013 $\pm$ 0.013	<LOQ	<LOQ
胃 壁	0.538 $\pm$ 0.086	0.358 $\pm$ 0.095	0.117 $\pm$ 0.026	0.025 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.000	<LOQ
腸 壁	0.607 $\pm$ 0.085	0.802 $\pm$ 0.206	0.316 $\pm$ 0.145	0.030 $\pm$ 0.009	0.001 $\pm$ 0.001	<LOQ

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3、<LOQ：定量下限未満、※ $\mu\text{g/mL}$

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(6) 血漿蛋白結合率²⁰⁾

(参考) [*in vitro*]

[¹⁴C]アジルサルタン 0.3、3、30 μ g/mL を添加したときのたん白結合率は以下のとおりであった。

動物		血漿中濃度 (μ g/mL)	たん白結合率(%)		
			0.3	3	30
血漿	マウス		99.8	99.8	99.8
	ラット		99.9	99.9	99.8
	イヌ		98.9	98.9	98.9
	ヒト		99.5	99.5	99.5
4% ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液			99.6	99.6	99.6
0.05% α_1 -酸性糖たん白質 (AGP) 溶液			73.4	54.9	32.4
0.05% AGP / 4% HSA 混合溶液			99.6	99.6	99.5

超遠心法、3回測定の平均値

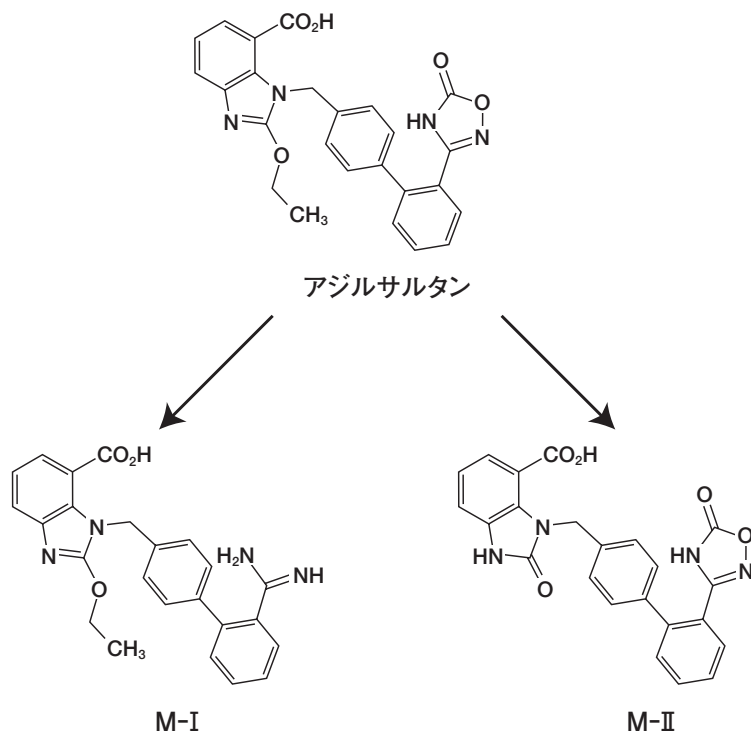
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) [*in vitro*]

アジルサルタンは脱炭酸により M-I に、O-脱エチル化により M-II に代謝された。

■推定代謝経路



(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(参考) [*in vitro*] ²¹⁾

[¹⁴C] アジルサルタン 10 μ mol/L をヒト CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) と反応させた結果、アジルサルタンは主に CYP2C9 により M - II へと代謝された。他の CYP 分子種ミクロソームではほとんど代謝されなかった。M - I はいずれの CYP 分子種ミクロソームでもほとんど生成しなかった。

また、個体別ヒト肝ミクロソームを用いて 10 μ mol/L の [¹⁴C] アジルサルタンを代謝させ、アジルサルタンの代謝速度と CYP 各分子種の標準基質に対する代謝速度の相関を調べた結果、アジルサルタンの消失速度定数及び M - II の生成速度はジクロフェナク 4' - 水酸化活性 (CYP2C9 活性) と最も強く相関を示した。M - I の生成速度はいずれの CYP 分子種特異性活性とも相関が弱かった。

以上の結果から、アジルサルタンから M - II の代謝には主に CYP2C9 が関与することが示唆された。

(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

(参考) [*in vitro*] ¹²⁾

代謝物 M - I 及び M - II の AT₁ 受容体結合阻害作用はいずれも未変化体の約 1/1000 であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

[外国人データ]

健康成人男子 8 例を対象に [¹⁴C] アジルサルタン 40mg を単回経口投与したとき、[¹⁴C] アジルサルタン由来放射能は、主に糞便中に排泄された。投与 312 時間後までの平均累積放射能の回収率は、尿 + 糞便中 81.9% (糞便中 52.6%、尿中 29.3%) であった。

(成人におけるアジルバ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012 年 1 月)

(2) 排泄率

1) 健康成人 ²⁾

健康成人 24 例を対象にアジルサルタン 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、投与 168 時間までの累積尿中排泄率は以下のとおりであった。

■投与 168 時間後までの累積尿中排泄率

測定物質 \ 投与量	累積尿中排泄率 (投与量に対する %)	
	20mg	40mg
未変化体	15.10 $\pm$ 3.07	14.55 $\pm$ 2.04
代謝物 M - I	0.05 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.08
代謝物 M - II	19.73 $\pm$ 2.24	20.10 $\pm$ 1.99
合 計	34.89 $\pm$ 2.26	34.79 $\pm$ 1.89

平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 12

2) 腎障害を伴う患者²²⁾

腎障害の程度が異なる高血圧症患者22例を対象にアジルサルタン20mgを1日1回7日間反復投与したとき、重度腎機能障害者では未変化体及び代謝物M-Iの尿中排泄率が低下する傾向が見られた。

■投与24時間後までの累積尿中排泄率

測定物質	腎障害の程度 投与日	累積尿中排泄率(投与量に対する%)		
		正常～軽度 (n=8)	中等度 (n=10)	重 度 (n=4)
未変化体	1日目	9.05 ± 3.15	5.87 ± 4.17	1.28 ± 0.94
	7日目	11.63 ± 3.42 ^{a)}	8.27 ± 4.88 ^{b)}	1.19 ± 0.45
代謝物 M-I	1日目	0.03 ± 0.04	0.06 ± 0.09 ^{c)}	0.00 ± 0.01
	7日目	0.06 ± 0.05 ^{a)}	0.08 ± 0.06 ^{b)}	0.01 ± 0.03
代謝物 M-II	1日目	11.11 ± 2.59	7.90 ± 3.61	3.10 ± 2.11
	7日目	22.32 ± 4.04 ^{a)}	22.89 ± 6.88 ^{b)}	14.86 ± 5.39
合 計	1日目	20.19 ± 4.70	13.82 ± 7.11	4.39 ± 3.00
	7日目	34.01 ± 7.12 ^{a)}	31.24 ± 5.88 ^{b)}	16.06 ± 5.82

平均値±標準偏差、a) n=7、b) n=8、c) n=9

【腎障害の程度】

正常～軽度：eGFR 60mL/min/1.73m²以上

中等度：eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満

重 度：eGFR 15以上30mL/min/1.73m²未満

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

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

3) 小児患者

6歳以上16歳未満の高血圧症患者6例を対象に体重50kg未満の患者3例にはアジルサルタン5mg、体重50kg以上の患者3例にはアジルサルタン10mgを朝食後に単回経口投与したとき、投与24時間後までの累積尿中排泄率は以下のとおりであった。

■投与24時間後までの累積尿中排泄率

測定物質	投与量	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)	
		5mg (n=3)	10mg (n=3)
未変化体		6.64 ± 2.92	5.51 ± 4.37
代謝物 M-I		0.13 ± 0.21	0.00 ± 0.00
代謝物 M-II		13.53 ± 2.68	8.18 ± 6.47
合計		20.33 ± 4.60	13.66 ± 10.81

平均値±標準偏差

(小児における用法及び用量追加並びにアジルバ顆粒1%の承認時資料：2021年9月)

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

血液透析

[外国人データ]

透析治療中の末期腎機能障害者6例を対象にアジルサルタン メドキシミル[®]として40mgを単回投与したとき、ダイアライザーからアジルサルタン及び代謝物M－Ⅱはほとんど検出されず、動脈及び静脈の血漿サンプルにおけるアジルサルタン及び代謝物M－Ⅱの平均濃度は同程度であった。

これらより、血液透析によりアジルサルタン及び代謝物M－Ⅱは除去されないと考えられた。

※アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

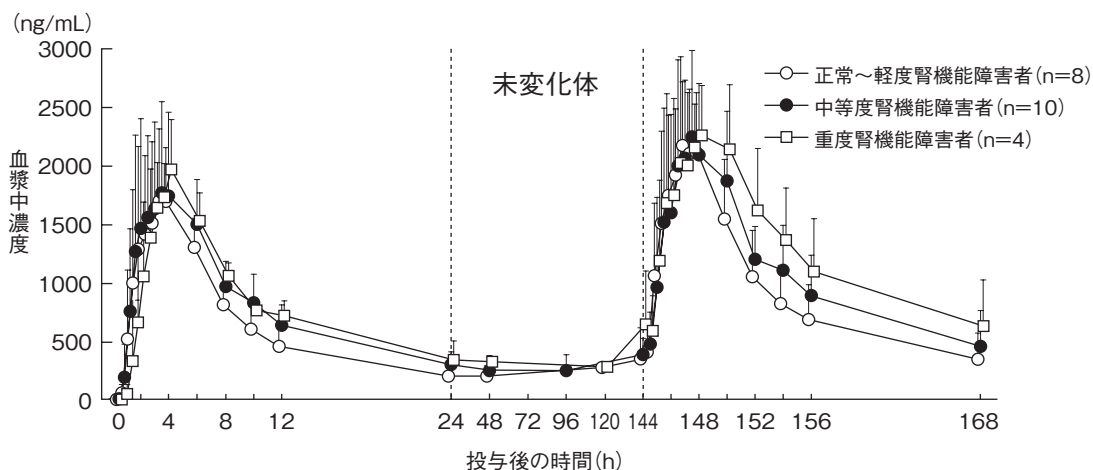
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎障害を伴う患者での検討

1) 薬物動態試験²²⁾

腎障害の程度が異なる高血圧症患者22例を対象にアジルサルタン20mgを1日1回7日間反復投与したときの未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物M－Ⅰ及びM－Ⅱの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■血漿中濃度の推移



■薬物動態学的パラメータ

測定物質	腎障害の程度	投与日	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [*] (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	正常～軽度	1日目	8	1,983.0 ± 575.6	3.3 ± 1.3	18,054.2 ± 5,567.3	8.6 ± 1.8
		7日目	7	2,366.1 ± 372.6	3.0 ± 1.0	21,732.9 ± 7,536.9	10.8 ± 3.1
	中等度	1日目	10	2,285.9 ± 611.6	3.8 ± 1.7	23,011.8 ± 4,683.9	9.6 ± 2.7
		7日目	8	2,774.8 ± 439.9	3.4 ± 1.8	25,353.6 ± 5,756.6	11.3 ± 5.8
	重度	1日目	4	1,965.8 ± 428.9	4.0 ± 0.0	25,407.7 ± 5,516.1	10.7 ± 3.8
		7日目	4	2,576.3 ± 346.0	3.7 ± 1.7	30,278.0 ± 9,637.6	11.9 ± 5.6
代謝物 M-I	正常～軽度	1日目	8	419.4 ± 360.7	3.2 ± 1.4	2,488.4 ± 2,671.7	7.6 ± 3.2
		7日目	7	233.3 ± 194.3	2.6 ± 0.5	1,372.1 ± 884.8	12.7 ± 9.4
	中等度	1日目	10	297.2 ± 243.3	4.5 ± 2.1	2,166.4 ± 2,152.2	11.1 ± 9.1
		7日目	8	467.9 ± 710.2	4.7 ± 3.7	2,238.5 ± 3,505.8	9.4 ± 7.5
	重度	1日目	4	163.8 ± 107.1	4.8 ± 3.5	1,311.9 ± 882.3	7.1 ± 1.9
		7日目	4	230.0 ± 197.3	4.5 ± 5.0	1,455.4 ± 922.0 ^{a)}	9.9 ± 0.5 ^{a)}
代謝物 M-II	正常～軽度	1日目	8	457.3 ± 114.0	6.5 ± 1.8	15,288.2 ± 8,526.3	21.6 ± 9.8
		7日目	7	855.4 ± 333.3	4.8 ± 1.2	15,140.1 ± 7,433.4	30.4 ± 27.4
	中等度	1日目	10	497.7 ± 128.3	10.0 ± 5.6	118,179.4 ± 243,222.6 ^{b)}	202.4 ± 443.8 ^{b)}
		7日目	8	1,287.1 ± 600.0	8.3 ± 6.9	24,640.6 ± 13,147.9 ^{c)}	26.3 ± 11.0 ^{c)}
	重度	1日目	4	607.0 ± 169.4	15.6 ± 9.8	310,018.4 ± 373,919.8 ^{d)}	274.1 ± 318.8 ^{d)}
		7日目	4	2,525.3 ± 348.4	7.5 ± 1.9	53,440.8 ± 7,250.3	332.5 ± 479.9

平均値 ± 標準偏差、a) n = 3、b) n = 6、c) n = 7、d) n = 2、※7日目はAUC_{0-tau}

注) 3例が投与中止された(有害事象2例、有効性の欠如1例)。

【腎障害の程度】

正常～軽度：eGFR 60mL/min/1.73m²以上

中等度：eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満

重 度：eGFR 15以上30mL/min/1.73m²未満

男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

2) 一般臨床試験²³⁾

腎障害を伴う高血圧症患者41例を対象にアジルサルタン10mg、20mg又は40mgを任意漸増法で1日1回朝食前又は朝食後に10週間投与した。トラフ時血漿中薬物濃度は中等度腎機能障害者と比べて重度腎機能障害者で35.1～61.3%、重篤な腎機能障害者で51.0～91.9%増加した。

【腎障害の程度】

正常～軽度：eGFR 60mL/min/1.73m²以上

中等度：eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満

重 度：eGFR 15以上30mL/min/1.73m²未満

男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg (最大2.5mg)の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg (最大20mg)とする。

(2) 肝機能障害者での検討²⁴⁾

[外国人データ]

軽度～中等度肝機能障害者(Child - Pugh スコア^{※1}が5～6の軽度肝機能障害者8例、7～9の中等度肝機能障害者8例、計16例)及び健康成人(16例)を対象にアジルサルタン メドキシミル^{※2}として40mgを単回投与(投与1日目)、2日間休薬後、反復投与(投与4～8日目)を行った。

反復投与した時、健康成人と比べて軽度肝機能障害者の $C_{\max}$ は7.7%減少、AUCは27.9%増加、中等度肝機能障害者の $C_{\max}$ 、AUCはそれぞれ17.9%、64.4%増加した。

※1ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

※2アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	肝障害の程度	投与	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}^{**}$ (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
アジルサルタン	軽度	単回	3,151.3 ± 955.8	2.3 ± 1.1	30,513.3 ± 12,561.7	13.3 ± 3.1
		反復	2,705.0 ± 792.4	3.0 ± 0.9	25,848.6 ± 8,868.8	—
	健康成人	単回	2,731.3 ± 387.2	2.3 ± 0.7	20,947.2 ± 4,285.2	11.0 ± 1.4
		反復	2,860.0 ± 460.3	1.9 ± 0.6	19,827.2 ± 5,078.1	—
	中等度	単回	2,582.5 ± 901.5	2.0 ± 0.7	31,203.7 ± 17,419.4	14.2 ± 4.2
		反復	2,868.8 ± 1,141.0	2.7 ± 0.8	31,563.3 ± 18,007.3	—
	健康成人	単回	2,871.3 ± 1,098.4	2.1 ± 0.6	21,477.7 ± 7,948.7	11.3 ± 3.3
		反復	2,611.3 ± 761.2	2.4 ± 0.8	19,542.0 ± 5,596.6	—
代謝物M-I	軽度	単回	446.4 ± 138.9	6.0 ± 2.6	14,649.1 ± 4,639.9	17.5 ± 5.8
		反復	681.5 ± 226.8	5.9 ± 2.7	12,549.7 ± 4,102.9	—
	健康成人	単回	472.9 ± 162.3	5.3 ± 2.1	10,217.3 ± 2,668.0	14.9 ± 2.2
		反復	607.5 ± 147.1	4.1 ± 0.8	9,747.9 ± 2,997.6	—
	中等度	単回	366.4 ± 221.7	7.0 ± 3.0	11,716.0 ± 5,155.3	18.1 ± 4.9
		反復	642.0 ± 226.9	5.1 ± 2.0	12,059.5 ± 4,335.1	—
	健康成人	単回	429.4 ± 207.4	4.6 ± 1.2	10,247.1 ± 5,080.4	15.2 ± 2.2
		反復	562.5 ± 195.6	4.6 ± 1.6	9,089.1 ± 2,955.8	—

代謝物M-Iの血中濃度は定量限界未満の被験者が多く、薬物動態学的パラメータを算出できなかった。

平均値 ± 標準偏差、n = 8、※反復投与は $AUC_{0-\tau}$

投与方法：アジルサルタン メドキシミル40mgを1日1回絶食下で投与した。

	単回投与	休薬期間		反復投与 (5日間)				
投与日	1	2	3	4	5	6	7	8
薬剤投与	○	×	×	○	○	○	○	○

↑
血漿中濃度測定

↑
血漿中濃度測定

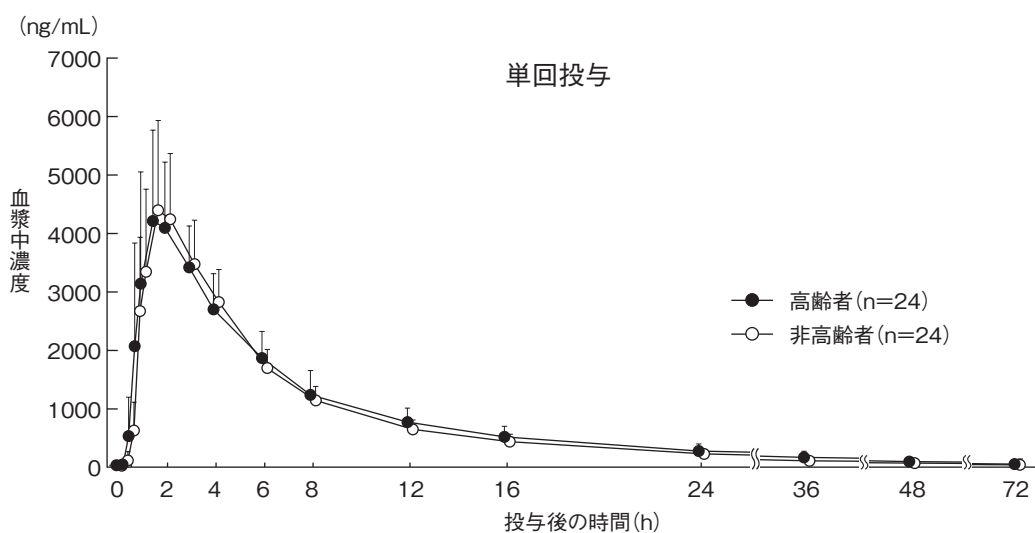
(3) 高齢者での検討²⁵⁾

[外国人データ]

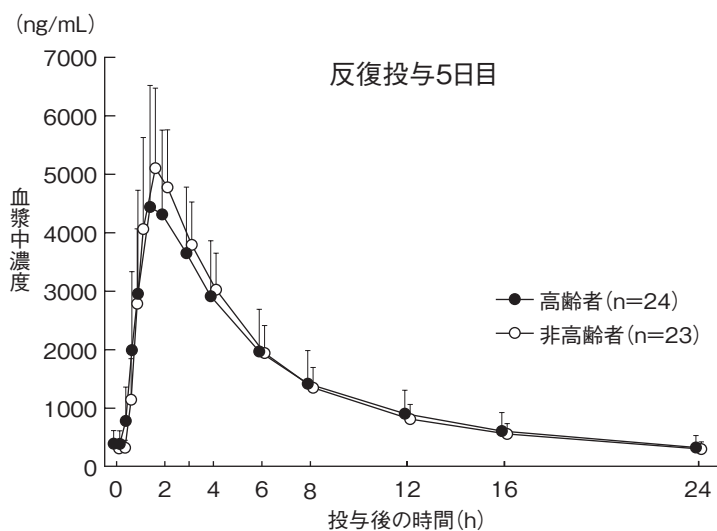
健康な高齢者(65歳以上85歳以下、24例)及び非高齢者(18歳以上45歳以下、24例)を対象にアジルサルタン40mgを単回投与(投与1日目)し、2日間休薬後、反復投与(投与4～8日目)を行った。未変化体の血漿中濃度の推移及び未変化体、代謝物M-I及びM-IIの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

反復投与5日目における高齢者の未変化体の C_{max} 、AUCは、非高齢者と比べてそれぞれ15.6%、9.0%減少した。

■血漿中濃度の推移(未変化体)



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

■薬物動態学的パラメータ

測定物質		投与	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [※] (ng・h/mL)
未変化体	高齢者	単回	24	4,531.7 ± 1,285.4	1.7 ± 0.6	33,351.8 ± 9,930.0 ^{a)}
		反復	24	4,888.7 ± 1,751.0	1.8 ± 0.6	32,060.4 ± 11,608.4
	非高齢者	単回	24	4,580.0 ± 1,307.7	1.7 ± 0.4	30,447.1 ± 6,960.8
		反復	23	5,267.4 ± 1,240.7	1.6 ± 0.2	32,674.9 ± 7,155.3
代謝物 M-I	高齢者	単回	21	17.4 ± 29.2	3.0 ± 2.3	—
		反復	20	12.0 ± 12.1	2.5 ± 1.3	41.7 ± 39.7
	非高齢者	単回	20	9.5 ± 9.4	2.5 ± 1.7	54.3 ± 21.5 ^{b)}
		反復	20	6.6 ± 6.5	2.8 ± 2.6	23.0 ± 25.4
代謝物 M-II	高齢者	単回	24	616.8 ± 189.4	5.3 ± 1.5	17,737.3 ± 6,717.2
		反復	24	1,093.8 ± 423.0	4.1 ± 1.7	17,990.8 ± 8,142.0
	非高齢者	単回	24	721.3 ± 293.5	4.7 ± 1.3	14,771.1 ± 4,216.2
		反復	23	1,173.8 ± 397.9	4.2 ± 1.4	17,673.3 ± 5,918.2

平均値 ± 標準偏差、a) n = 23、b) n = 4、※反復投与はAUC₀₋₂₄

注) 1例は治験を中止したため、反復投与5日目の薬物動態解析から除外した。

投与方法：アジルサルタン 40mg を1日1回朝食前に投与した。

	単回投与	休薬期間		反復投与 (5日間)				
投与日	1	2	3	4	5	6	7	8
薬剤投与	○	×	×	○	○	○	○	○
	↑							↑
	血漿中濃度測定							血漿中濃度測定

注意：本剤の用法及び用量

〈製剤共通〉

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

〈小児〉通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

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

<解説>

2.1 一般的注意事項である。本剤の成分に対して過敏症状を呈した患者においては、本剤の投与により再び過敏症状を呈するおそれがあるので、投与しないこと。

2.2 本項はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)共通の注意事項である。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。「VIII.6. (5)妊婦」の項参照。

また、2014年に「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として、ARB及びアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤の妊婦・胎児への影響についてあらためて注意喚起がなされている²⁶⁾。

【参考】

高血圧治療ガイドライン2019 (JSH 2019)²⁷⁾においては、妊娠20週未満の高血圧では第一選択薬としてメチルドパ、ラベタロールが推奨されており、20週以降ではニフェジピンも使用可能とされている。

詳細はガイドライン等を確認すること。

妊娠中期及び末期にARBに曝露された患者に羊水過少症や胎児・新生児の死亡、腎不全及び羊水過少症によると推測される四肢、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、妊娠初期においてACE阻害剤又はARBが使用された場合に、胎児の奇形発生リスクが上昇したとの報告²⁸⁾がある。したがって、妊娠の時期を問わず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

本剤の使用に際しては、特に下記の点を厳守すること。

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

妊娠中のACE阻害剤及びARB使用による胎児への影響

ACE阻害剤は子宮の血流量を低下させ、胎盤をとおして直接胎児に影響を与える。胎児の低血圧は、腎血流量を低下させ、結果的に糸球体ろ過量(GFR)が低下する。通常であればアンジオテンシンⅡ(AⅡ)による輸出細動脈の収縮によりGFRは維持されるが、ACE阻害剤はレニン-アンジオテンシン(RA)系を抑制するため、GFRは低下し、腎不全に至る。羊水は主に胎児の尿などからなるため、胎児の尿量減少は羊水過少症を招き、四肢拘縮、頭蓋顔面の変形(ポッター顔貌)、肺の低形成、子宮内発育遅延等を引き起こす。ARBもACE阻害剤と同様にRA系を抑制することから、同様の作用をもたらすと考えられている²⁹⁾。

妊娠可能な年齢の女性に本剤を投与する際は、ARBの妊娠中の薬物曝露によるリスクについて説明し、本剤投与中に妊娠している可能性が疑われた場合は、直ちに受診をするよう、十分に指導を行うこと。

2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者は禁忌となる。

ALTITUDE 試験*の中間解析結果において、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者に対し、ACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療にアリスキレンを上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆されている³⁰⁾。このような患者へは、RA系抑制剤以外の適切な降圧治療を検討すること。

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な糖尿病患者では、本剤投与追加の可否を慎重に検討したうえで判断すること。

*ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) 試験の概要

対象：心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者

目的：アリスキレンをACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療へ上乗せ投与した際の心血管及び腎イベント発症のリスク低下を検討する

デザイン：約4年間の無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験(36ヵ国から8,600例以上の患者が登録され、日本からも37施設で206例がこの試験に登録されていた。)

※試験は中間解析結果に基づき中止されている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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

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

<解説>

8.1 降圧剤に共通の注意事項である。高所作業、自動車の運転等の危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.2 手術時には、失血や麻酔剤の使用などによる血圧低下に対してRA系が代償性に賦活する等して血圧が維持されるが、術前にRA系を抑制する薬剤を投与するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。

ARBを服用中の手術対象患者を、手術当日の麻酔前にARBを投与する群(19例)と投与しない群(18例)に無作為に割り付け、麻酔導入後の血圧を観察したところ、投与群の方が非投与群に比べて、低血圧の発現頻度が高く(19/19 vs 12/18: $p<0.01$)かつ持続時間が長く(8 ± 7 分 vs 3 ± 4 分: $p<0.01$)、また血管収縮剤投与の必要性が高かったとの報告がある³¹⁾。アジルサルタンも同様に血圧維持が困難になるおそれがあるので、少なくとも手術前24時間は本剤を投与しないことが望ましい。

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、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

<解説>

9.1.1 本項はARB共通の注意事項である。

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、腎への血流量が低下しているため、輸入細動脈壁の傍糸球体細胞からのレニン分泌が亢進し、産生されたA IIが輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過圧を維持している。このような患者に、RA系を抑制する薬剤を投与すると輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧の低下に伴いGFRが低下することにより、病態が悪化するおそれがある³²⁾。したがって、このような患者には、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。

9.1.2 本項はARB共通の注意事項である。

ARBを投与すると副腎からのアルドステロンの分泌が抑制され、尿中へのカリウム排泄が低下することから、血中のカリウムを増加させる方向に働く³³⁾。したがって、高カリウム血症の患者では、病態をさらに悪化させるおそれがあるので、このような患者には、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、腎機能障害やコントロール不良の糖尿病は、高カリウム血症発現の危険因子とされている。腎機能障害のある患者ではGFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下している。また、コントロール不良の糖尿病のある患者では血中のインスリン欠乏により細胞内へのカリウムの移行が抑制される³³⁾。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、高カリウム血症の発現に注意すること。

9.1.3 脳には全身の血圧が変化しても脳血流を一定に保とうとする機構、すなわち脳血流自動調節能 (autoregulation)が存在する。脳血流を一定に保持可能な血圧の範囲(自動調節域)は、正常者では平均血圧で約60～150mmHgであるとされている。この自動調節域を超えて血圧が上昇すれば脳血流は直線的に増加し、逆に血圧が低下すれば脳血流は直線的に低下する。未治療の高血圧者では正常血圧者に比し、自動調節下限域が高い血圧へ偏位していることが知られており、血圧の低下に対して正常血圧者よりも高い血圧値で脳血流の低下をきたしやすいとされている。さらに、脳血管障害を合併した場合には、この自動調節下限域が高い血圧へ偏位するだけでなく、脳血流の全般的な低下も伴っており、血圧の低下により容易に脳血流が低下することになる³⁴⁾。

よって、脳血管障害のある患者においては、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。めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪等を訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性²⁷⁾があるので、本剤投与中は患者の状態をよく観察すること。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者においては、循環血漿量の減少によりレニン活性が亢進している場合があるため、RA系を抑制する薬剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

9.1.5 電子添文「2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に準じて設定した一般的な注意事項である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満) のある患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うなど慎重に投与すること。腎機能を悪化させるおそれがある。血中濃度の上昇が認められた。[9.7.3、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

<解説>

9.2.1 重篤な腎機能障害患者においては、過度の降圧や急激な降圧は、腎血流量の減少により腎機能を悪化させるおそれがあり、慎重に降圧治療を開始する等の注意が必要である³⁵⁾。

ARBには腎保護作用があるとされているが、腎機能障害のある患者にこれらRA系を抑制する薬剤を投与すると、腎機能が悪化することがあると報告されている^{36, 37)}。何らかの原因で腎灌流圧が低下すると、糸球体輸入細動脈が拡張して糸球体血流量とGFRが維持される。さらに腎灌流圧が低下すると輸出細動脈が収縮して糸球体ろ過に必要な糸球体内圧を保とうと働く。この輸出細動脈収縮の大部分はA IIの作用によることから、腎灌流圧の低下を来す病態ではGFRはA IIに大きく依存することになる。このような状況でA IIの作用がARBによって阻害されるとGFRは急激に低下することが予想される。臨床的には、両側の腎動脈狭窄、片腎患者における健側腎の腎動脈狭窄が代表的であるが、強い腎硬化症のため葉間動脈等腎臓内の中～細動脈に広範な狭窄がみられるときにも同様の現象がみられる。

注意：重篤な腎機能障害患者に対しては、成人では本剤20mgより低用量からの投与開始を検討すること。また、投与中は腎機能や電解質等に注意し、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。

腎機能障害患者における薬物動態に関しては、「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」(1)1)の項参照。

9.2.2 血液透析中の患者においては、循環血漿量の減少によりレニン活性が亢進している場合があるため、RA系を抑制する薬剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

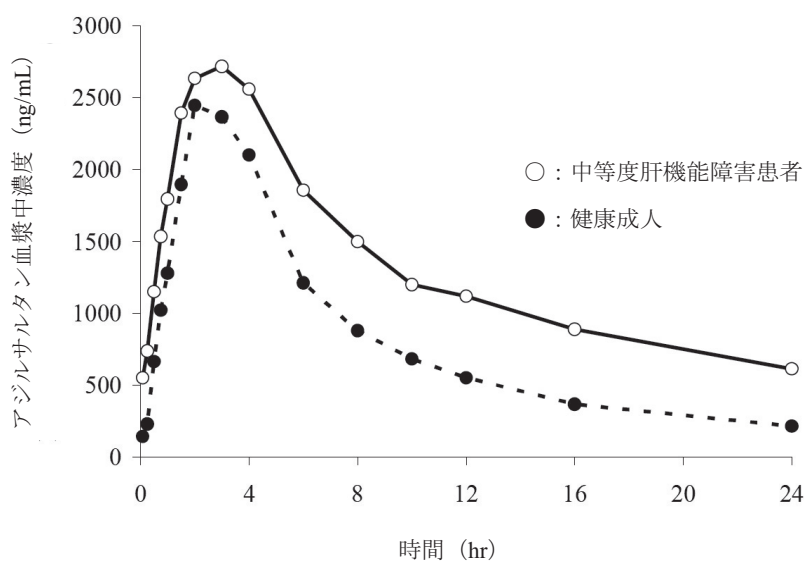
中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類スコア：7～9)で血中濃度の上昇が報告されている。臨床試験では、高度な肝機能障害患者(Child-Pugh 分類スコア：10以上)は除外されていた。[16.6.2 参照]

<解説>

外国臨床試験において、中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア：7～9) 8例を対象に、アジルサルタン メドキシミル*として40mgを1日1回5日間経口反復投与したときの薬物動態を健康成人8例と比較したところ、アジルサルタンのAUCが約64%、 C_{max} が約18%高い結果となった。

*アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

中等度肝機能障害患者及び健康成人におけるアジルサルタンの血漿中濃度推移



(成人におけるアジルパ錠 20mg・40mg 承認時資料：2012年1月)

【参考】Child-Pugh 分類

ポイント	ビリルビン (mg/dL)	アルブミン (g/dL)	PT(sec延長) [又はINR]	肝性脳症の程度	腹水の程度
1	<2.0	>3.5	<4 [又はINR<1.7]	なし(grade0)	なし
2	2.0-3.0	2.8-3.5	4-6 [又はINR1.7-2.3]	1-2	軽度
3	>3.0	<2.8	>6 [又はINR>2.3]	3-4	中等度

PT：プロトロンビン時間、INR：国際標準化比

Child-Pugh スコアは、上記表の各カテゴリーの合計ポイント

軽度(Child-Pugh 分類 A)：Child-Pugh スコアの合計が5又は6

中等度(Child-Pugh 分類 B)：Child-Pugh スコアの合計が7～9

(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^{38, 39)}。

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>

レニン-アンジオテンシン系阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する投与は禁忌であり、電子添文の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項において注意喚起している。しかしながら、国内において、妊娠が把握されずレニン-アンジオテンシン系阻害剤の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に報告されている。

このような状況を踏まえ、レニン-アンジオテンシン系阻害剤共通で「9.4 生殖能を有する者」の項を設定し、妊娠する可能性のある女性に対する注意事項を記載した。

(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受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2.2、9.4.1 参照]

<解説>

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ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(「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」2.2及び「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者」の項参照)。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。

<解説>

ラットの周産期及び授乳期間投与試験において、本剤0.03、0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日をラットに強制経口投与したところ、0.3mg/kg/日以上で出生時に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。腎盂拡張(水腎症)は他のARBやACE阻害剤でも認められていることから、ラットの周産期及び授乳期におけるA IIの作用の抑制に起因しているものと考えられる。

授乳中の女性に本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児又は体重8.8kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 eGFR が30mL/min/1.73m² 未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[9.7.3 参照]

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態(発熱、脱水)の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、9.7.2、10.2 参照]

<解説>

9.7.1 本剤の2歳以上6歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験(Azilsartan-3004試験)においては、2歳未満又は体重8.8 kg未満の患者は選択除外基準に基づき除外されており、これまでに低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児又は体重8.8kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

【参考】

低出生体重児とは、出生時の体重が2500g未満の新生児のことを指す。

また、2017年6月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知⁴⁰⁾において、新生児、乳児、幼児及び小児の年齢区分は以下とされている。

新生児：出生後4週未満

乳児：生後4週以上、1歳未満

幼児：1歳以上、7歳未満

小児：7歳以上、15歳未満

9.7.2 本剤の6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満又は透析治療中の患者は除外されていた。

9.7.3 12歳以上の小児では本態性高血圧の頻度が高いのに対して、12歳未満の小児の高血圧の多くは二次性高血圧、中でも腎性高血圧が最も多いとされている⁴¹⁾。このことも考慮し、特に小児の高血圧症患者においては、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。

詳細については、「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」9.2.1、「Ⅷ.6.(7) 小児等」9.7.2及び「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<解説>

高齢者への降圧剤療法における一般的な注意事項である。

高齢者では一般に生理機能の低下がみられ、副作用が発現し易くなる可能性が考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

高齢者高血圧の血行動態の特徴は、動脈硬化と血管の弾性低下、圧受容器反射能の低下、左室壁肥大と拡張能低下、体液量調節障害等が挙げられる。これらの結果、脳循環、冠循環、腎血流等の主要臓器血流量や予備能が低下し、さらに標的臓器の血流自動調節能(autoregulation)は障害され、血圧下限値が高血圧側に偏位する。そのため、短時間かつ急激に降圧した場合、これら臓器の血流障害をもたらす可能性がある²⁷⁾。

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。) [2.3参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、 高カリウム血症及び低血圧の リスク増加が報告されてい る。	レニン-アンジオテンシン系 阻害作用が増強される可能性 がある。

<解説>

ARBは、糖尿病を合併症に持つ患者におけるアリスキレンフマル酸塩との併用は禁忌である。

詳細は、「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」2.3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 スピロラクトン、 トリウムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等 [9.7.3参照]	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2参照]	本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。本剤の投与を低用量から開始するなど、注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

<解説>

カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

RA系を抑制する薬剤はアルドステロンの分泌を抑制し、腎からのカリウム排泄を低下させることから、血中にカリウムを貯留させることがある。このため、アルドステロン拮抗作用を有するカリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリウムテレン、エプレレノン等)あるいはカリウム補給剤がさらに加わることによって、血中のカリウムが上昇するおそれがある。特に腎機能障害のある患者では、GFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下しているため、より影響が出やすいと考えられる³³⁾。

利尿降圧剤

利尿剤投与中は、体液量の減少等によりレニン活性が亢進していることが多く、本剤を初めて投与する場合、RA系を抑制することにより急激に血圧が低下するおそれがあるため、このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること⁴²⁾。

アリスキレンフマル酸塩

ALTITUDE試験の中間解析結果において、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者に対し、ACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療にアリスキレンを上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆されている³⁰⁾。

本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、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。

詳細については、「**Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由**」2.3及び「**Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由**」の項参照。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

RA系薬剤の併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討した臨床試験(33試験)のメタアナリシス*において、併用療法では単独療法と比べて腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まることが示唆されている⁴³⁾。

*メタアナリシスの概要

対象及び目的：RA系薬剤の併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討するために、1990年から2012年におけるPubMed、Embase及びthe Cochrane central register of controlled trialsのデータベースに格納された高血圧、心不全患者等を対象とした無作為化比較試験から、1年以上の有効性又は4週間以上の安全性が確認できる症例数50例以上の試験を抽出し、合計33試験[†]に対して有害事象発現頻度等についてメタアナリシスを行った。なお、サブ解析として心不全の有無別解析を行った。

†当該33試験の併用投与のデザイン及び試験数：ACE阻害剤＋ARB（22試験）、ACE阻害剤＋アリスキレン（3試験）、ARB＋アリスキレン（7試験）、ACE阻害剤又はARB＋アリスキレン（1試験）

リチウム

リチウムは主に躁うつ病の治療に用いられているが、その有効量と中毒量が近接しておりさまざまな要因で中毒を引き起こすことが知られている。リチウムはそのほとんどが腎臓から排泄され、糸球体でろ過されたリチウムの多くは近位尿細管で再吸収される。この再吸収はナトリウムと競合する。ARBは腎尿細管でナトリウムの排泄を促進することから、代償的にリチウムの再吸収が促進され、血中リチウム濃度が上昇すると考えられている⁴⁴⁾。リチウム製剤と本剤との併用中は、血中リチウム濃度に注意し、振戦等の中枢神経症状や悪心・嘔吐等の消化器症状がみられた場合には、リチウム中毒の発現を疑い、適切な処置を行うこと。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)は、プロスタグランジンの合成を阻害することで水・ナトリウムの貯留と血管拡張作用の抑制を来し、血圧を上昇させる可能性があると考えられている。ARBとインドメタシンを併用した場合に、降圧作用が減弱したとの報告がある⁴⁵⁾。

腎機能障害により腎血流量が低下している病態では、その代償としてAⅡ及びプロスタグランジンの活性が増加しているが、そこにRA系を抑制するARBやプロスタグランジンの合成を抑制するNSAIDsを使用すると、急激にGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがある。

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 血管浮腫(頻度不明)

顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失(頻度不明)

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

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

11.1.4 高カリウム血症(頻度不明)

11.1.5 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

<解説>

- 11.1.1 本剤の国内臨床試験で重篤な血管浮腫の副作用報告はなかったが、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含む血管浮腫の副作用報告がある。

血管浮腫は、発作性に皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する浮腫であり、顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。口腔粘膜、舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、ときに気道狭窄および閉塞を来し、致命的となることもある。本剤投与中は、口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嗄声、構音障害等の初期症状に注意し、顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止すること。また、必要に応じて気道を確保する等の適切な処置を行うこと⁴⁶⁾。

- 11.1.2 本剤の国内臨床試験で重篤なショック、失神、意識消失の副作用報告はなかったが、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含むショック、血圧低下に伴う失神、意識消失の副作用報告がある。したがって、本剤投与中は観察を十分に行い、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、レニン活性が亢進しているため、RA系を抑制する薬剤が奏効し血圧が急激に低下することがあるので、このような患者には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

詳細は、「**Ⅷ.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者**」9.1.4の項及び「**Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者**」9.2.2及び「**Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由**」の項参照。

- 11.1.3 本剤の成人を対象とした国内臨床試験で重篤な急性腎障害の副作用報告はなかったが、6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内臨床試験においては、3.7% (1/27例)に、2歳以上6歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内臨床試験においては、11.1% (1/9例)に重篤な急性腎障害の副作用が報告されており、また、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後にも重篤例を含む急性腎障害の副作用報告がある。

急性腎障害は、腎機能の急激な低下であり、一般に血清クレアチニンの上昇によってあらわれ、乏尿、食欲不振、嘔吐、下痢、倦怠感、発熱、浮腫等がみられる。全身の血圧低下、高度な腎動脈狭窄、細胞外液量減少(脱水)や慢性心不全等の腎血流量が低下している病態では、一般にレニン分泌やAⅡ産生が亢進し、AⅡが輸出細動脈を収縮させることにより、腎血流量の低下にもかかわらず、糸球体内圧及びGFRを保持させている。このような状況下でRA系を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張傾向となり、GFRが急激に低下する可能性がある³⁷⁾。したがって本剤投与中は、血清クレアチニン値等の観察を十分に行い、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.4 本剤の国内臨床試験で重篤な高カリウム血症の副作用報告はなかったが、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含む高カリウム血症の副作用報告がある。
- ARBは副腎からのアルドステロンの分泌を抑制することで血中のカリウムを増加させる方向に働くため³³⁾、本剤投与中は高カリウム血症の発現に注意する必要がある。重篤なものでは不整脈から心停止に至ることもある。したがって本剤投与中は血清カリウム値に注意し、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 本剤の国内臨床試験で重篤な肝機能障害の副作用報告はなかったが、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤例を含む肝機能障害の副作用報告がある。
- 肝障害の主な自覚症状は、全身症状(倦怠感、発熱、黄疸)、消化器症状(食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛)、皮膚症状(発疹、じん麻疹、痒み)である。場合によっては無症状のこともあるため医療者側の注意が必要で、定期的な肝機能検査(服用開始後2ヵ月間は2～4週に1回)が推奨されている⁴⁷⁾。
- ARBに限らず、多くの薬物は肝臓で代謝されるため、肝障害を起こす可能性がある。本剤投与中は、肝障害の早期検出のため、AST、ALT、 γ -GTPの変動に注意し、肝障害が出現した場合には慎重に投与を継続すること。重症化の徴候が見られた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。なお、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化を予測する上で有用とされている⁴⁷⁾。
- 11.1.6 本剤の国内臨床試験で重篤な横紋筋融解症の副作用報告はなかったが、アジルバ錠及び他のARBの国内製造販売後に重篤な横紋筋融解症の副作用報告がある。
- 横紋筋融解症の発現により骨格筋からミオグロビンが流出し、場合によっては不可逆的な腎障害が生じ、永続的な血液透析が必要となる等、重篤な事象に至ることがある。横紋筋融解症の主な自覚症状は、筋痛、しびれ、腫脹、脱力、ミオグロビン尿(赤褐色尿)である。臨床検査所見においては血中CK上昇が最も重要であるが、急性発症の場合はCK上昇よりミオグロビン尿が先にみられることがあるため、問診には注意が必要である。定期的に血清CK値を測定すること、問診により筋痛・筋力低下の有無を確認すること等が早期発見につながる⁴⁸⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、そう痒
循環器	めまい	
精神神経系	頭痛	
代謝異常	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇	
消化器	下痢	
肝臓	ALT、ASTの上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	
その他	血中CK上昇	咳嗽

<解説>

2歳以上6歳未満の小児に対する用法及び用量、6歳以上16歳未満の小児に対する用法及び用量、並びにアジルバ顆粒1%の承認に伴って新たに追記した副作用はない。

なお、アジルバ錠の製造販売後にみられた副作用は「頻度不明」として示されている。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈成人〉

成人の承認時までの国内臨床試験では、930例中の97例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。副作用の発現状況を表に示す。

副作用の発現状況

調査症例数	930
副作用発現症例数	97
副作用発現症例率(%)	10.4
副作用発現件数	134

種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	12 (1.3)
高尿酸血症	5 (0.5)
高カリウム血症	3 (0.3)
高コレステロール血症	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)
2型糖尿病	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)
神経系障害	30 (3.2)
浮動性めまい	15 (1.6)
体位性めまい	8 (0.9)
頭痛	8 (0.9)
傾眠	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.1)
眼障害	1 (0.1)
糖尿病性網膜症	1 (0.1)
心臓障害	4 (0.4)
動悸	2 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
血管障害	3 (0.3)
低血圧	2 (0.2)
潮紅	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)
胃腸障害	6 (0.6)
下痢	3 (0.3)
腹部膨満	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)
肝胆道系障害	4 (0.4)
肝機能異常	4 (0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.6)
湿疹	2 (0.2)
扁平苔癬	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
掻痒症	1 (0.1)
慢性蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
筋痙攣	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.5)
腎機能障害	4 (0.4)
頻尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)
顔面痛	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
臨床検査	36 (3.9)
血圧低下	11 (1.2)
血中尿酸増加	6 (0.6)
血中尿素増加	5 (0.5)
血中カリウム増加	4 (0.4)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)
心電図PR延長	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)

MedDRA/J version 13.1

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

〈小児〉（6歳以上）

6歳以上16歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内臨床試験では、27例中の12例（44.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。副作用の発現状況を表に示す。

副作用の発現状況

調査症例数	27
副作用発現症例数	12
副作用発現症例率（%）	44.4

種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数（%）
臨床検査	1（3.7）
血中クレアチニン増加	1（3.7）
代謝および栄養障害	1（3.7）
高カリウム血症	1（3.7）
神経系障害	6（22.2）
浮動性めまい	2（7.4）
頭痛	2（7.4）
体位性めまい	1（3.7）
失神	1（3.7）

副作用の種類	発現例数（%）
腎および尿路障害	3（11.1）
腎機能障害	2（7.4）
急性腎障害	1（3.7）
血管障害	2（7.4）
低血圧	1（3.7）
起立性低血圧	1（3.7）

MedDRA/J version 22.1

（小児における用法及び用量追加並びにアジルバ顆粒1%の承認時資料：2021年9月）

〈小児〉（2歳以上6歳未満）

2歳以上6歳未満の小児高血圧症患者を対象とした国内臨床試験では、9例中の3例（33.3%）に副作用が認められた。副作用の発現状況を表に示す。

副作用の発現状況

調査症例数	9
副作用発現症例数	3
副作用発現症例率（%）	33.3

種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数（%）
血液およびリンパ系障害	1（11.1）
貧血	1（11.1）

副作用の種類	発現例数（%）
腎および尿路障害	2（22.2）
急性腎障害	1（11.1）
腎機能障害	1（11.1）

MedDRA/J version 26.0

（小児におけるアジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%の用法及び用量追加承認時資料：2024年8月）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

アジルサルタン及び代謝物 M-II は、透析により除去されない。

＜解説＞

アジルサルタン及びその主要な代謝物である M-II は、透析により除去されないことが確認されている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

＜解説＞

PTP シートを用いる薬剤共通の注意事項である。本剤ではアジルバ錠が対象になる。

患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割した PTP シートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が増加したことから、その対策として、PTP シートの最小分割を食道異物になりにくい大きさにするためにスリット、ミシンを削減する、ケアマークを PTP シートの裏面に表示するとともに電子添文の「適用上の注意」欄において上記のとおり注意喚起することが、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として取り決められた。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

臓器が未成熟な時期の幼若ラットにアジルサルタンメドキシミル^{注1)}及び/又はアジルサルタンの代謝物 M-II を投与した毒性試験において、生後7日から生後97日まで1日1回経口投与した結果、水腎症(腎盂の拡張、好塩基性尿細管、間質の線維化、リンパ球浸潤)、小葉間動脈の中膜肥厚、傍糸球体細胞の肥大及び心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚が認められ、また、生後14日から生後27日まで1日1回経口投与した結果、腎臓の乳頭浮腫が認められた⁴⁹⁾。

注1) アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

＜解説＞

幼若ラットを用いた毒性試験において、回復性がみられない心臓及び腎臓の組織学的変化が認められ、当該所見が開発対象の年齢の下限を2歳とした主な理由の一つであることを踏まえ設定した。

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

アジルサルタンの中樞神経系、呼吸器系及び心血管系に対する有害な急性の薬理作用を各種実験動物及び細胞を用いて検討した。安全性薬理試験のうち、*in vivo*試験はアジルサルタンのプロドラッグ体であるアジルサルタン メドキシミルを経口投与して実施した。*in vitro*試験はアジルサルタン及び代謝物M－IIを用いて実施した。その他、一般薬理試験として、中樞及び体性神経系、心血管系、自立神経系及び平滑筋、水・電解質代謝、消化器系並びにカラゲニン浮腫に対する薬理作用を各種実験動物及び細胞を用いて検討した。

その結果、アジルサルタンは安全性薬理試験において、無麻酔イヌで薬理作用に基づくと考えられる降圧作用を示し、一般薬理試験において高用量で一般症状、中樞及び体性神経系並びに心血管系に軽度な作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(3) その他の薬理試験

1) 高血圧自然発症ラット（SHR）におけるインスリン感受性増強作用

アジルサルタンは2週間の反復経口投与により、0.3mg/kg以上で用量に依存したインスリン感受性増強作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

2) 2型糖尿病肥満ラットにおける抗アルブミン尿作用

アジルサルタンの4週間反復経口投与により、0.1mg/kg以上で尿中アルブミン排泄抑制作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

3) 選択性の検討

アジルサルタンは、ヒトレニン、ウサギアンジオテンシン変換酵素及びヒトAT₂受容体を含む128種類の機能タンパク(受容体、イオンチャネル、酵素、輸送体等)に対して、10μmol/Lまで影響を与えなかった。また、代謝物M－IIは5-HT₃受容体に対して軽度な阻害作用を示した。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	概略の致死量(mg/kg)			
	経口		静脈内	
	雄	雌	雄	雌
マウス	> 3,000	> 3,000	—	—
ラット	> 3,000	> 3,000	> 10	> 10

イヌでは漸増経口投与の1,000及び2,000mg/kgで雄に血漿中尿素窒素やクレアチニンの高値(腎毒性)がみられた。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4週	経口	0、3、30、300、3,000	300
ラット(雄)	4週+4週休薬		0、1,000、3,000	NA
ラット	13週		0、3、30、300、3,000	300
ラット	26週		0、1、10、100、1,000	1
イヌ	4週		0、30、100、300、1,000	100
イヌ(雄)	4週+4週休薬		0、250、500	NA
イヌ	13週		0、10、30、100、500	100
イヌ	26及び52週		0、10、30、100、300	30

NA：該当せず

○ラットの4週間試験では3,000mg/kgで腎臓に好塩基性尿細管、腺胃粘膜にびらんがみられた。4週間投与による変化は4週間休薬で軽減し、可逆性が示された。13週間試験の3,000mg/kgでも腺胃粘膜にびらんがみられた。

ラットの26週間試験では、10mg/kg以上で腎臓に好塩基性尿細管、尿細管上皮色素沈着及び単核細胞浸潤がみられた。

○イヌの4週間試験では1,000mg/kgで死亡がみられ、300mg/kg以上で尿中上皮細胞の増加、尿素窒素の高値及び尿細管拡張がみられた。4週間投与による変化は4週間休薬で軽減し、可逆性が示された。13週間試験でも500mg/kgで一般状態悪化例、尿素窒素の高値、好塩基性尿細管及び尿細管拡張がみられた。

イヌの26及び52週間試験では100mg/kg以上で尿毒症による死亡がみられた。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、2種類の遺伝子突然変異試験(CHO、MLA)、*in vitro* 染色体異常試験(CHL)、マウス・ラット小核試験及びラット肝UDS試験を実施した。*in vitro* 染色体異常試験では染色体異常の増加がみられたが、他の試験ではいずれも陰性であった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(4) がん原性試験

マウス及びラットで2年間混餌経口投与試験(マウス：0、10、30、100mg/kg/日、ラット：0、10、30、100、300mg/kg/日)を実施した。マウスの投与各群で慢性腎症の程度増加、乳頭部における微小結石の頻度増加がみられたが、マウス及びラットのいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親	胎児・ 出生児
受胎能及び着床 までの初期胚発生	ラット	雄：12週(交配前9週～剖検) 雌：交配前2週間～妊娠12日 あるいは分娩21日目	0、1、3、 10	1 生殖機能：1	胚：>10 出生児：1
胚・胎児発生	ラット	妊娠6～17日目	0、3、10、 30、100	3	10
	ウサギ	妊娠6～18日目	0、20、 100、500	20	100
出生前及び出生後の 発生並びに母体の機能	ラット	妊娠15日目～哺育21日目	0、1、3、 10、30	< 1	< 1
		妊娠15日目～哺育21日目	0、0.03、0.1、 0.3	≥ 0.3	0.1

○受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌に3mg/kgで分娩障害が認められた。出生児では3mg/kg以上で体重増加抑制がみられ、10mg/kgで離乳率の低値及び離乳時剖検で腎盂拡張がみられた。

○胚・胎児発生に関する試験

- ・ラットでは、母動物の体重増加抑制、摂餌量の低値及び胃粘膜赤色巣が10mg/kg以上でみられ、母動物の低体重に起因したと考えられる胎児の仙尾椎骨化の遅延が30mg/kg以上でみられた。体重増加抑制、摂餌量低値あるいは胃粘膜赤色巣はアジルサルタンの薬理作用起因であることが生理食塩液給与実験から示唆された。
- ・ウサギでは、100mg/kg以上で母動物が死亡し、死亡例ではクレアチニン及び尿素窒素が高値を示し、500mg/kgで胚・胎児死亡率が増加した。

○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

出生前後発生・母体機能試験(0、1、3、10、30mg/kg/日)では全投与群において各1例が分娩障害により周産期に死亡し、胃粘膜に赤色巣がみられた。出生児(F₁)については、全投与群で離乳児の腎盂拡張がみられ、出生児(F₁)の生殖機能検査において、30mg/kgで妊娠期間の短縮、着床数の減少及び性比の異常が認められた。低用量を用いた試験(0、0.03、0.1、0.3mg/kg/日)では、0.3mg/kgで出生児(F₁)に腎盂拡張及び尿管拡張がみられた。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(6) 局所刺激性試験

ヒト血液・血漿適合性、ウサギ静脈及び静脈周囲刺激性に問題はなかった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット能動的全身アナフィラキシー反応、モルモット受身皮膚アナフィラキシー反応、ラット異種受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であった。

(成人におけるアジルバ錠20mg・40mg承認時資料：2012年1月)

幼若動物を用いた毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット 7日齢 ^{注1)}	13週+4週休薬 ^{注3)}	経口	0/0、5/2000、20/2000	< 5/2000
ラット 14日齢 ^{注2)}	2週+4週休薬 ^{注4)}		0、0.1、0.5、10、2000 (M-II)	0.1 2000 (M-II)
ラット 21日齢 ^{注1)}	13週+4週休薬 ^{注5)}		0/0、0.1/1000、0.5/1000、10/1000	0.5/1000

注1) アジルサルタン メドキシミル/アジルサルタン代謝物 M-IIを併用投与した。

注2) アジルサルタン メドキシミルあるいはアジルサルタン代謝物 M-II (M-II)を経口投与した。

注3) 4週休薬は20/2,000mg/kgのみ

注4) 4週休薬は対照群及びアジルサルタン メドキシミルのみ

注5) 4週休薬は対照群及び10/1,000mg/kgのみ

○7日齢ラット

投与各群で死亡、体重の低値、貧血、心臓及び肝臓の重量低値、腎臓の腎盂拡張及び表面粗造、水腎症(腎盂拡張、好塩基性尿細管、間質の線維化、リンパ球浸潤、小葉間動脈の中膜肥厚、傍糸球体細胞肥大)、心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚、右心室壁の心筋変性がみられた。投薬期間にみられた所見の多くは回復もしくは回復傾向を示したが、心臓及び腎臓の組織学的変化には回復性はみられなかった。

○14日齢ラット

0.5mg/kgからクレアチニン及び尿素窒素の高値、腎重量の低値、腎臓の好塩基性尿細管の増悪及び乳頭浮腫がみられた。腎臓の乳頭浮腫を除き、回復性がみられた。

○21日齢ラット

10/1000mg/kgでクレアチニン及び尿素窒素の高値、腎重量の高値、腎臓の傍糸球体細胞の肥大、好塩基性尿細管及び単核細胞浸潤の増悪がみられた。腎重量の高値を除き、回復性がみられた。

(小児における用法及び用量追加並びにアジルバ顆粒1%の承認時資料：2021年9月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アジルバ錠10mg・20mg・40mg アジルバ顆粒1%

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：アジルサルタン 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

該当しない

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

(カンデサルタン シレキセチル、イルベサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン
メドキシミル 等)

7. 国際誕生年月日

2012年1月18日(国内開発)

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

販売名	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
アジルバ錠10mg	2014年3月18日	22600AMX00521	2014年5月30日	2014年6月18日
アジルバ錠20mg	2012年1月18日	22400AMX00038	2012年4月17日	2012年5月28日
アジルバ錠40mg		22400AMX00039		
アジルバ顆粒1%	2021年9月27日	30300AMX00440	2021年11月25日	2021年12月16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

追加年月日：2021年9月27日

用法及び用量(下線部を追加)：

〈成人〉

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

〈小児〉

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上
の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、
1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

追加年月日：2024年8月28日

用法及び用量(下線部を追加)：

〈成人〉

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

〈小児〉

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上
の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、
1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口
投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最
大20mg）とする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

アジルバ錠10mg、アジルバ錠20mg、アジルバ錠40mg

〈成人〉 再審査結果通知年月日：2023年3月8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項第3
号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

アジルバ錠40mg

〈成人〉 9年9ヵ月※：2012年1月18日～2021年10月17日(終了)

※小児用量設定の治験実施のため、再審査期間が初回承認の期間(8年)から1年9ヵ月延長された。

〈6歳以上の小児〉 4年：2021年9月27日～2025年9月26日

アジルバ錠20mg

〈成人〉 9年9ヵ月※：2012年1月18日～2021年10月17日(終了)

※小児用量設定の治験実施のため、再審査期間が初回承認の期間(8年)から1年9ヵ月延長された。

〈6歳以上の小児〉 4年：2021年9月27日～2025年9月26日

〈2歳以上6歳未満の小児〉 6歳以上の再審査期間の残余期間：2024年8月28日～2025年9月26日

アジルバ錠10mg

〈成人〉 アジルバ錠20mg、アジルバ錠40mgの再審査期間の残余期間：2014年3月18日～2021年10月17日(終了)

〈6歳以上の小児〉 4年：2021年9月27日～2025年9月26日

〈2歳以上6歳未満の小児〉 6歳以上の再審査期間の残余期間：2024年8月28日～2025年9月26日

アジルバ顆粒1%

〈6歳以上の小児〉 4年：2021年9月27日～2025年9月26日

〈2歳以上6歳未満の小児〉 6歳以上の再審査期間の残余期間：2024年8月28日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 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
アジルバ錠10mg	2149048F3025	2149048F3025	123414501	622341401
アジルバ錠20mg	2149048F1022	2149048F1022	121435201	622143501
アジルバ錠40mg	2149048F2029	2149048F2029	121436901	622143601
アジルバ顆粒1%	2149048D1021	2149048D1021	128765301	622876501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) アジルサルタンの薬物動態試験成績①(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 2) アジルサルタンの薬物動態試験成績③(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 3) アジルサルタンの臨床試験成績②(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.26)
- 4) アジルサルタンの臨床試験成績③(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.27)
- 5) アジルサルタンの臨床試験成績④(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.28)
- 6) アジルサルタンの臨床試験成績⑧(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.10)
- 7) Ito S, et al. : Clin Exp Nephrol. 2022 ; 26 : 350-358.(PMID : 34837606)
- 8) アジルサルタンの臨床試験成績⑨(2024年8月28日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) アジルサルタンの臨床試験成績⑤(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.29)
- 10) アジルサルタンの臨床試験成績⑥(2012年1月18日承認、CTD2.7.4.5)
- 11) アジルサルタンの臨床試験成績⑦(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.30)
- 12) アジルサルタンの代謝に関する検討②(2012年1月18日承認、CTD2.6.2.1)
- 13) Ojima M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2011 ; 336 (3) : 801-808.(PMID : 21123673)
- 14) アジルサルタンの降圧作用に関する検討(2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) アジルサルタンの薬物動態試験成績②(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4)
- 16) アジルサルタンの母集団薬物動態解析(2024年8月28日承認、CTD2.7.2.3)
- 17) アジルサルタンの薬物動態試験成績④(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.1)
- 18) アジルサルタンの薬物動態試験成績⑤(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1.2.2)
- 19) フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.18)
- 20) アジルサルタンの蛋白結合に関する検討(2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 21) アジルサルタンの代謝に関する検討①(2012年1月18日承認、CTD2.6.4.1)
- 22) 腎機能障害患者における薬物動態試験成績(2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 23) アジルサルタンの臨床試験成績①(2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2)
- 24) 肝機能障害患者における薬物動態試験成績(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.17)
- 25) アジルサルタンの薬物動態試験成績⑥(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.15)
- 26) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.316 (平成26年9月30日)
- 27) 高血圧治療ガイドライン2019 日本高血圧学会
- 28) Jennifer Fu, et al. : Diabetes Metab Res Rev. 2021 ; e3453.(PMID: 33779043)
- 29) Branch RL, et al. : Adverse Drug React Bull. 2007 ; 246 : 943-946.
- 30) Hans-Henrik Parving, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (23) : 2204-2213.(PMID: 23121378)
- 31) Bertrand M, et al. : Anesth Analg. 2001 ; 92 : 26-30.(PMID: 11133595)
- 32) Johansen TL, et al. : BMJ Nephrology 2001 ; 2 : 1.(PMID: 11388887)
- 33) Biff F, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 351 : 585-592.(PMID: 15295051)
- 34) 松村潔ほか：日本内科学会雑誌 2007 ; 1 : 73-78.
- 35) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018 日本腎臓学会
- 36) Mangrum AJ, et al. : Seminars in Nephrology. 2004 ; 24 (2) : 168-175.(PMID: 15017529)
- 37) Schoolwerth AC, et al. : Circulation. 2001 ; 104 : 1985-1991.(PMID: 11602506)
- 38) 阿部真也ほか：周産期医学 2017 ; 47 (10) : 1353-1355.
- 39) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021 ; 29 : 49-54.
- 40) 2017年6月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知
- 41) 小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017 日本小児腎臓病学会
- 42) Alderman CP. : Pharmacother. 1996 ; 30 : 55-61.(PMID: 8773167)
- 43) Harikrishna Makani et al. : BMJ. 2013 ; 346 : f360.(PMID: 23358488)
- 44) Zwanzger P, et al. : J Clin Psychiatry. 2001 ; 62 (3) : 208-209.(PMID: 11305712)
- 45) Conlin PR, et al. : Hypertension, 2000 ; 36 : 461-465.(PMID: 10988282)

- 46)重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管性浮腫 平成20年3月(令和元年9月改定)厚生労働省
- 47)重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月(令和元年9月改定)厚生労働省
- 48)重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 平成18年11月 厚生労働省
- 49)アジルサルタンの非臨床毒性試験成績(2021 年9 月27 日承認、CTD2.6.6.6)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では承認されていない。

(参考)

本邦以外ではアジルサルタンのプロドラッグ体であるアジルサルタン メドキシミルが開発され、米国、欧州等で承認されている。(2024年3月現在)

米国におけるアジルサルタン メドキシミルの承認状況

販売名	承認年月日	剤形	含有	効能又は効果／用法及び用量
EDARBI	2011年2月25日	錠剤	40mg 80mg	【効能又は効果】 EDARBIは、成人の高血圧治療を適応とするアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であり、血圧を低下させる。血圧が低下すると、主に脳卒中や心筋梗塞といった致命的及び非致命的な心血管系イベントのリスクが減少する。EDARBIは単独療法もしくは他の降圧剤との併用療法が可能である。 【用法及び用量】 成人への推奨用量は1日1回80mgである。高用量の利尿剤治療を実施している患者には、開始用量として40mgを検討すること。 EDARBIは食事の有無に関わらず投与可能である。 EDARBIは他の降圧剤との併用投与が可能である。

なお、日本における承認事項は以下のとおりであり、外国とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

高血圧症

6. 用法及び用量

〈製剤共通〉

〈成人〉

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

〈小児〉

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50kg未満の場合は2.5mg、体重50kg以上の場合は5mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50kg未満の場合は20mg、体重50kg以上の場合は40mgとする。

〈アジルバ錠10mg、20mg、アジルバ顆粒1%〉

〈小児〉

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1mg/kg（最大2.5mg）の1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は0.8mg/kg（最大20mg）とする。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

(参考) アジルサルタン メドキシミルについて記載する。

本邦の電子添文「9.4生殖能を有する者」、「9.5妊婦」及び「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

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^{38, 39)}。

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上群で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 1 月)	WARNING: FETAL TOXICITY •When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible [<i>see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)</i>]. •Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus [<i>see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)</i>]. 5.1 Fetal Toxicity Edarbi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Edarbi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death (<i>see Clinical Considerations</i>). Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue Edarbi as soon as possible. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly. <i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i> Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of <i>in utero</i> exposure to Edarbi for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of <i>in utero</i> exposure to Edarbi, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 1 月)	<u>Data</u> <i>Animal Data</i> In peri- and postnatal rat development studies, adverse effects on pup viability, delayed incisor eruption and dilatation of the renal pelvis along with hydronephrosis were seen when azilsartan medoxomil was administered to pregnant and nursing rats at 1.2 times the MRHD on a mg/m² basis. Reproductive toxicity studies indicated that azilsartan medoxomil was not teratogenic when administered at oral doses up to 1000 mg azilsartan medoxomil/kg/day to pregnant rats (122 times the MRHD on a mg/m² basis) or up to 50 mg azilsartan medoxomil/kg/day to pregnant rabbits (12 times the MRHD on a mg/m² basis). M-II also was not teratogenic in rats or rabbits at doses up to 3000 mg M-II/kg/day. Azilsartan crossed the placenta and was found in the fetuses of pregnant rats and was excreted into the milk of lactating rats. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is limited information regarding the presence of azilsartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Azilsartan is present in rat milk. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Edarbi.

(2) 小児等に関する記載

(参考) アジルサルタン メドキシソミルについて記載する。

本邦の電子添文「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.7小児等	
9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児又は体重8.8kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。	
9.7.2 eGFRが 30mL/min/1.73m ² 未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[9.7.3参照]	
9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態(発熱、脱水)の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、9.7.2、10.2参照]	

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 1 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Use of Edarbi is not recommended in children less than 2 years of age. It is not known whether post-natal use of azilsartan in patients less than 2 years of age, before maturation of kidney function is complete, has a long-term deleterious effect on the kidney.

XII. 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

アジルバ錠10mg、20mg、40mg及び顆粒1%の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

1) アジルバ錠 10mg

■粉砕後の保存条件：40℃、暗所(試験用容器、密栓)

アジルバ錠10mg (Lot No.: 003)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.4	0.6	0.7	0.9
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	98.4 (100.2)	98.6 (100.4)	98.1 (99.9)	98.0 (99.8)
乾燥減量 (%)	1.7	2.2	2.3	2.9	3.4

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■粉砕後の保存条件：25℃ /75% RH、暗所(試験用容器、開栓+アルミホイルで覆った)

アジルバ錠10mg (Lot No.: 003)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	98.7 (100.5)	98.6 (100.4)	98.5 (100.3)	98.6 (100.4)	98.9 (100.7)
乾燥減量 (%)	1.7	4.9	4.8	4.8	4.7	4.9

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■粉砕後の保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx × 24hr = 12000lx・hr/日)(試験用容器、開栓)

アジルバ錠10mg (Lot No.: 003)

測定項目	イニシャル	1 日	2 日	4 日	7 日	10 日	0.5 ヶ月
外観(色調・形状)	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5	0.5	0.6
類縁物質(その他) (%)	0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3*	0.4*
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	98.7 (100.5)	98.9 (100.7)	98.9 (100.7)	98.5 (100.3)	98.8 (100.6)	98.4 (100.2)
乾燥減量 (%)	1.7	4.6	4.7	4.7	4.6	4.8	4.8

*不適

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) アジルバ錠 20mg、40mg

■粉砕後の保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx × 24hr = 12000lx・hr/日) (白色メスフラスコ、開栓)

アジルバ錠20mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	以降、中止	
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.6	0.9	1.1		
類縁物質(その他) (%)	0	0.4*	0.7*	0.8*		
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	97.9 (99.7)	97.2 (99.0)	96.8 (98.6)		
乾燥減量(%)	1.6	4.7	4.7	4.3		

*不適

アジルバ錠40mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	以降、中止	
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.4	0.5	0.8		
類縁物質(その他) (%)	0	0.2	0.3*	0.5*		
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	98.2 (100.2)	97.5 (99.5)	97.0 (99.0)		
乾燥減量(%)	1.5	4.8	4.8	4.4		

*不適

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■粉砕後の保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx × 24hr = 12000lx・hr/日) (白色メスフラスコ、開栓)

アジルバ錠20mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	1 日	2 日	4 日	7 日	10 日	14 日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6
類縁物質(その他) (%)	0	0	0.1	0.1	0.3*	0.2	0.3*
含量(%) [()内は残存率]	97.2 (100.0)	97.1 (99.9)	96.5 (99.3)	97.9 (100.7)	97.4 (100.2)	96.6 (99.4)	97.7 (99.5)
乾燥減量(%)	2.4	4.7	4.8	4.9	4.8	4.8	4.7

*不適

アジルバ錠40mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	1 日	2 日	4 日	7 日	10 日	14 日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4
類縁物質(その他) (%)	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
含量(%) [()内は残存率]	97.0 (100.0)	97.0 (100.0)	97.4 (100.4)	97.4 (100.4)	97.9 (100.9)	97.0 (100.0)	96.6 (99.6)
乾燥減量(%)	2.4	4.8	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■粉砕後の保存条件：40℃、暗所(褐色メスフラスコ、密栓)

アジルバ錠20mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.4	0.5	0.7	0.8
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	97.8 (99.6)	98.0 (99.8)	97.3 (99.1)	97.6 (99.4)
乾燥減量 (%)	1.6	2.6	2.5	2.4	2.5

アジルバ錠40mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.3	0.4	0.6	0.8
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	97.9 (99.9)	97.7 (99.7)	97.4 (99.4)	97.8 (99.8)
乾燥減量 (%)	1.5	2.3	2.4	2.5	2.3

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■粉砕後の保存条件：25℃ /75% RH、暗所(白色メスフラスコ、開栓)

アジルバ錠20mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
含量(%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	98.0 (99.8)	98.0 (99.8)	98.2 (100.0)	97.8 (99.6)	97.7 (99.5)
乾燥減量 (%)	1.6	4.6	4.6	4.3	4.5	4.5

アジルバ錠40mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100日
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
含量(%) [()内は残存率]	98.0 (100.0)	98.3 (100.3)	98.1 (100.1)	98.2 (100.2)	98.2 (100.2)	97.8 (99.8)
乾燥減量 (%)	1.5	4.5	4.6	4.3	4.6	4.2

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3) アジルバ顆粒 1%

■粉砕後の保存条件:25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx × 24hr = 12000lx・hr/日) (シャーレ、開放)

アジルバ顆粒 1% (Lot No. : 200502)

測定項目	イニシャル	1日	3日	5日	7日	10日
外観(色調・形状)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.5	0.8	1.1	1.3 *	1.5 *
類縁物質(その他) (%)	<0.02	0.1	0.3 *	0.4 *	0.5 *	0.8 *
含量(%) [()内は残存率]	99.8 (100.0)	98.4 (98.6)	97.0 (97.2)	97.5 (97.7)	97.0 (97.2)	96.6 (96.8)
乾燥減量 (%)	2.1	2.8	3.7	3.5	3.9	4.4

*不適

■粉碎後の保存条件：25℃ /75% RH、暗所(シャレ、開放+アルミホイルで覆った)

アジルバ顆粒 1 % (Lot No. : 200502)

測定項目	イニシャル	10日	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.8	0.9	1.1	1.1	1.2
類縁物質(U-2*) (%)	0.1	0.3	0.4**	0.4**	0.4**	0.5**
含量(%) [()内は残存率]	99.8 (100.0)	98.1 (98.3)	97.3 (97.5)	95.6 (95.8)	96.1 (96.3)	96.6 (96.8)
乾燥減量 (%)	2.1	3.8	4.1	4.6	4.6	4.6

*規格化された類縁物質

**不適

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

①アジルバ錠10mg

懸濁条件：アジルバ錠10mg 1錠に55℃の水20mLを加えて室温で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。(注射筒)

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結果：10分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

コーティング破壊操作なしの場合、経鼻チューブの経管通過性において、10分後に塊が残ったため、試験は実施しなかった。

アジルバ錠10mg (Lot No. : 003)

測定項目	5分後	10分後	試験結果
経鼻チューブ(8Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した
胃瘻チューブ(18Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

②アジルバ錠20mg、40mg

懸濁条件：アジルバ錠20mg及び40mg 1錠に55℃の水20mLを加えて室温で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。(注射筒又は水液瓶)

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結果：いずれも10分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

アジルバ錠20mg、40mg (Lot No. : 001)

	測定項目	5分後	10分後	試験結果
アジルバ錠20mg	経鼻チューブ(8Fr.)	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した
アジルバ錠40mg	経鼻チューブ(8Fr.)	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した
アジルバ錠20mg	胃瘻チューブ(18Fr.)及び ガストロボタン	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した
アジルバ錠40mg	胃瘻チューブ(18Fr.)及び ガストロボタン	小さな塊がみとめられた	完全に崩壊した	通過した

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

③アジルバ顆粒 1%

懸濁条件：アジルバ顆粒 1% 4g に 55℃ の水 20mL を加えて室温で放置し、10 分後に軽く振とうして崩壊状態を確認した後、試験した。(注射筒)

結果：経鼻チューブ(6Fr.)及び胃瘻チューブ(12Fr.)においては、10 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。経鼻チューブ(4Fr.)においては、10 分後に崩壊が確認できたが、経管投与チューブ通過に経鼻チューブ(6Fr.)使用時よりも時間を要した。

アジルバ顆粒 1 % (Lot No. : 200502)

測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
経鼻チューブ(4Fr.)	残留を認めた	残留を認めなかった	通過した
経鼻チューブ(6Fr.)	残留を認めた	残留を認めなかった	通過した
胃瘻チューブ(12Fr.)	残留を認めた	残留を認めなかった	通過した

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) 懸濁液の安定性

①アジルバ錠 10mg

懸濁条件：アジルバ錠 10mg 1 錠に 55℃ の水 20mL を加えて 37℃ で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、25℃ で保存した。

保存条件：25℃ (試験用容器、密栓)

結果：4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

アジルバ錠 10mg (Lot No. : 003)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [()内は残存率]	97.4 (100.0)	98.3 (100.9)	98.0 (100.6)	98.7 (101.3)	98.8 (101.4)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

②アジルバ錠 20mg、40mg

懸濁条件：アジルバ錠 20mg 及び 40mg 1 錠に 55℃ の水 20mL を加えて 37℃ で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件：25℃ (白色メスフラスコ、密栓)

結果：いずれも 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

アジルバ錠 20mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [()内は残存率]	98.1 (100.0)	99.5 (101.4)	98.3 (100.2)	97.8 (99.7)	98.7 (100.6)

アジルバ錠 40mg (Lot No. : 001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
含量(%) [()内は残存率]	97.6 (100.0)	98.0 (100.4)	99.1 (101.5)	97.5 (99.9)	99.4 (101.8)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

③アジルバ顆粒 1%

懸濁条件：アジルバ顆粒 1% 250mg 又は 4g に 55℃ の水 20mL を加えて室温で放置し、10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件：25℃（容器：ポリプロピレン製、密栓）

結 果：4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

アジルバ顆粒 1 %（Lot No.：200502）

試料量 250mg

測定項目	イニシャル	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [()内は残存率]	100.4 (100)	99.7 (99.3)	99.8 (99.4)	100.3 (99.9)

試料量 4g

測定項目	イニシャル	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [()内は残存率]	100.7 (100)	100.1 (99.4)	100.9 (100.2)	100.4 (99.7)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3) 包装状態の安定性（付着性）

アジルバ顆粒 1% 250mg を 25℃ /75% RH、セロポリフィルムで保存した場合、6 ヶ月後まで包材からの顆粒の取り出し率で評価した分包後の付着性にはほとんど影響は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、250mg/包(セロポリフィルム)

アジルバ顆粒 1%（Lot No. 200502-P1）

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
包材への付着性	ほとんど 影響なし	ほとんど 影響なし	ほとんど 影響なし	ほとんど 影響なし	ほとんど 影響なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. その他の関連資料

該当資料なし

