新薬紹介総説

長時間作用型 ARB イルベサルタン

(イルベタン[®]錠 50 mg, イルベタン[®]錠 100 mg)の薬理作用と臨床特性

有吉 祐亮, 水本 継吾

要約：イルベサルタン（イルベタン[®]）は、仏 Sanofi 社（現 sanofi-aventis 社）が創出したアンジオテンシン II (AII) タイプ 1 受容体 (AT₁) 拮抗薬 (ARB) で、それ自体が活性物質であり、優れた経口吸収性を有している。本剤は AT₁ 受容体に選択的で競合的な拮抗作用を示すが、AT₁ 受容体からの解離が緩徐なため摘出血管や脊髄穿刺ラットの AII 収縮を最大反応も抑制する insurmountable な拮抗様式を示す。海外では 1997 年 8 月よりヨーロッパ各国および米国において高血圧症の適応で承認され、2008 年 1 月現在 86 カ国*で販売されている。また、ヨーロッパ各国では 2002 年 6 月に、米国では 2002 年 9 月に他の ARB に先駆けて糖尿病性腎症（2 型糖尿病を合併する高血圧症における腎症）の適応が承認された。日本人に対する臨床試験では 10.1 ~ 15.2 時間の長い血中半減期を示し、軽症から重症の高血圧症に優れた降圧効果を示した。これら臨床試験の結果から、2008 年 4 月に「高血圧症」の適応で塩野義製薬株式会社が製造販売承認を取得した。

1. はじめに

高血圧は本邦において、最も頻度の高い疾患のひとつであり、高血圧症が脳卒中や心疾患、腎障害のリスク要因であることが知られている(1-3)。高齢化社会を迎えつつある現在、運動不足、過食と相まって、高血圧の治療は極めて社会的ニーズの高い課題になっている。また、「高血圧治療ガイドライン 2009」(4)では、積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態や合併症の有無に応じて、適切な降圧薬を選択することを推奨しており、1 日 1 回服用で長時間作用する降圧薬を使用し、24 時間にわたって降圧することがより重

要であるとされている。ARB は最も新しく上市された降圧薬ではあるが、副作用が少なく使いやすいことから近年使用頻度が急激に増加し、現在わが国では Ca 拮抗薬に次いで汎用される降圧薬となっている。

イルベサルタンはフランスの Sanofi 社（現 sanofi-aventis 社）で創製された ARB である（図 1）。この薬剤は世界でロサルタン、バルサルタンに次いで発売された ARB である。1 日 1 回の投与で降圧作用が 24 時間持続し(5)、海外臨床試験成績において、有害事象の種類や発現頻度にプラセボと差がないことや薬物相互作用の少ないことが報告され、臨床上使いやすい降圧薬として 2008 年 1 月現在、世界 86 カ国*で市販されている。さらに、イルベサルタンは世界に先駆けて、糖尿病性腎症(2 型糖尿病を合併する高血圧症における腎症)の適応症を EU や米国で取得しており、ARB の臨床適応について新しい領域を拓く薬剤となった。IDNT(6)を始めとするイルベサルタンの大規模臨床試験は、腎保護薬としての ARB のプロフィールが各国のガイドライン等に推奨される根拠となった。以下イルベサルタンについて、その薬理学的特性と日本の臨床成績について紹介する。

図 1 イルベサルタンの構造式

キーワード：ARB, イルベサルタン, 高血圧症, 腎保護

塩野義製薬株式会社マーケティング部（〒541-0045 大阪市中央区道修町三丁目 1 番 8 号）

E-mail: yusuke.ariyoshi@shionogi.co.jp keigo.mizumoto@shionogi.co.jp 原稿受領日：2009 年 1 月 22 日, 依頼原稿

Title: The pharmacological properties and clinical efficacy of the long-active angiotensin receptor blocker (ARB) irbesartan.

Author: Yusuke Ariyoshi, Keigo Mizumoto *2009 年 2 月現在 88 カ国

2. 薬理学的特性

1) AT₁ 受容体拮抗作用

AT₁ 受容体を主に発現しているヒトの大動脈平滑筋ならびにラットの大動脈平滑筋, 肝および AT₁ 受容体とアンジオテンシン II タイプ 2 受容体 (AT₂ 受容体) を共に発現している副腎皮質の細胞膜標本を用いて, ¹²⁵I-AII の受容体への結合に対するイルベサルタンの阻害様式について検討した. ヒトの大動脈平滑筋ならびにラットの大動脈平滑筋, 肝および副腎皮質 (AT₂ 受容体拮抗薬存在下) の細胞膜標本における ¹²⁵I-AII の受容体への結合に対するイルベサルタンの 50% 抑制濃度 (IC₅₀) は, それぞれ 0.8, 1.6, 1.3 および 1.2 nmol/L であった. ラット肝細胞膜を用いたイルベサルタンの阻害様式を Scatchard plot 解析した結果, その阻害様式は競合的であることが示された. また, ラット副腎皮質の細胞膜標本において dithiothreitol 処置により AT₁ 受容体を不活化した標本の AT₂ 受容体におけるイルベサルタンの IC₅₀ 値が 10 μmol/L 以上であったことから, イルベサルタンの AT₁ 受容体阻害活性 (IC₅₀ 値: 1.2 nmol/L) は, AT₂ 受容体に対する阻害活性 (IC₅₀ 値: 10 μmol/L) に比し, 8,000 倍以上強いことが明らかになった.

ウサギ摘出大動脈における AII の濃度依存性収縮に対するイルベサルタンの抑制作用について検討したところ, イルベサルタンは最大反応も抑制する insurmountable な拮抗様式を示した (7). AII (10 nmol/L) 収縮におけるイルベサルタンの IC₅₀ 値は 4.05 nmol/L であった. しかしながら, イルベサルタン 3 μmol/L はウサギ摘出大動脈標本におけるノルエピネフリンおよび塩化カリウムによる収縮に対して影響をおよぼさなかった. これらのことから, ウサギ摘出大動脈標本における insurmountable な拮抗様式は AT₁ 受容体に結合した後のイルベサルタンの解離が遅いため大量の AII を作用させてもすでに結合しているイルベサルタンと置換されにくいために起こったものと考えられる.

In vivo におけるイルベサルタンの AT₁ 受容体拮抗様式を確認する目的で, 脊髄穿刺ラットを用いて AII 誘発昇圧反応に対するイルベサルタン 0.3 ~ 10 mg/kg 単回静脈内投与による AT₁ 受容体拮抗作用について検討したところ, 同様に最大反応も抑制する insurmountable な拮抗様式を示した (8).

覚醒下のラット, イヌならびにサルを用いて AII により惹起した昇圧反応に対するイルベサルタン単回経口投与時の作用について検討した (7). ラットでは, イルベサルタンは, 1 mg/kg の用量で投与 30 分後に

AII 誘発昇圧反応を有意に抑制し, 3 ~ 30 mg/kg の用量では投与後 15 分以内に AII 誘発昇圧反応を有意に抑制し, その作用は投与後 3 時間まで持続した. イヌでは, イルベサルタン (3 および 10 mg/kg) は用量に依存して AII 誘発昇圧反応を抑制し, 10 mg/kg 投与 90 分後の抑制は最大 83% であった. サルでは, イルベサルタン (1 および 3 mg/kg) は用量に依存して AII 誘発昇圧反応を抑制し, 3 mg/kg 投与 30 分後の抑制は最大 84% であった. 覚醒下のラットを用いてバソプレシンまたはノルエピネフリンにより惹起した昇圧反応に対するイルベサルタン 1 および 3 mg/kg の累積的静脈内投与による作用について検討したが, イルベサルタンはこれらの昇圧反応に有意な影響をおよぼさなかった.

以上のことから, イルベサルタンは経口投与でアゴニスト作用を示さずに AII による昇圧を特異的かつ持続的に抑制することが示された.

2) 他の受容体への影響

各種受容体およびイオン輸送系に対する結合実験を種々の動物臓器膜標本を用いて検討したところ, イルベサルタン (1, 10 もしくは 30 μmol/L) は AT₁ 受容体以外の各種受容体ならびに種々のイオン輸送系に対して親和性を示さないことが示された. さらに, イルベサルタン (10, 30 もしくは 100 μmol/L) はレニンおよびアンジオテンシン変換酵素 (ACE), ならびにペプシン, カテプシン D および HIV-1 プロテアーゼのようなアスパルチルプロテアーゼの酵素活性も阻害しなかった. これらの結果から, イルベサルタンの降圧作用や高血圧性臓器障害に対する各種作用は, イルベサルタンの有する AT₁ 受容体への選択的拮抗作用に基づくことが示唆された. また, イルベサルタンは, PPAR γ 刺激作用を有することが知られている (9).

3) 降圧作用

イルベサルタンの降圧作用について各種の動物モデルを用いて検討した (10-12). イルベサルタンはフロセミド処置 (高レニン正常血圧) サルにおいて 0.3 ~ 3 mg/kg で, 2 腎性 1 クリップ型高血圧ラットにおいて 10 mg/kg で, 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) において 3 ~ 100 mg/kg で, それぞれ単回経口投与すると用量依存的に持続的な降圧作用を示した. SHRSP におけるイルベサルタンの降圧作用は 30 mg/kg で, 少なくとも 24 時間持続した. 酢酸デオキシコルチコステロン/食塩高血圧ラット (DOCA/Salt 高血圧ラット: 低レニンモデル) において, イルベサルタン 30 mg/kg の経口投与は血圧に影響をおよぼさなかった. なお, 上記のいずれのモデルにお

図2 対照群, イルベサルタン 3, 10 および 30mg 群の SHRSP 生存率
(CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPERTENSION. 2004;26(1):27-42.)

いても, イルベサルタンは心拍数に対して明らかな影響をおよぼさなかった。

4) 高血圧性臓器障害改善作用

高血圧進展過程の高血圧自然発症ラット (SHR) においてイルベサルタン 60 mg/kg 1 日 1 回約 4 ヶ月間の反復経口投与は高血圧の進展を抑制すると共に, 心筋内層および大動脈のコラーゲン面積ならびに大動脈中膜の厚みの増加を有意に抑制し, 心臓重量および左心室壁の断面積の増加を抑制する傾向を示したが, 左心室内腔周囲長には影響をおよぼさなかった(13)。なお, イルベサルタンによる高血圧進展抑制作用は休薬後も 1 ヶ月間以上持続し, リバウンド現象も認められなかった。食塩負荷した SHRSP は重度の脳卒中発症を含む高血圧性臓器障害と高い死亡率を呈するが, イルベサルタン 3 ~ 30 mg/kg を 1 日 1 回約 9 週間反復経口投与することにより, 用量に依存した脳卒中症状の発生抑制, 脳および腎臓の高血圧性臓器障害の抑制, 死亡率の低下 (vehicle 投与群の生存率 33%, イルベサルタン 30 mg/kg 投与群の生存率 100%) が認められた(12)(図 2)。さらに, 脳卒中症状を呈している SHRSP にイルベサルタン 3 ~ 30 mg/kg を 1 日 1 回約 2 ヶ月間反復経口投与すると, 用量に依存した脳卒中症状の改善, 死亡率の低下 (vehicle 投与群では全例死亡, イルベサルタン 30 mg/kg 投与群の生存率 100%) が認められた(12)。以上のように, イルベサルタンは SHR において高血圧の進展を抑制すると共に心リモデリングおよび血管肥厚を抑制した。さらに, イルベサルタンは SHRSP の脳卒中発症ならびに高血圧性臓器障害を予防するのみならず, 発症した脳卒中症状を軽減すると共に死亡率を低下させた。

5) 体液性因子に関する作用

ラットにおいてイルベサルタン 1 ~ 10 mg/kg の静脈内投与は AII によって誘発されるアルドステロン分泌を用量依存的に抑制した(14)。また, 高レニン正常血圧サルにおいてイルベサルタン 0.3 ~ 3 mg/kg の経口投与は血漿中のレニン活性, 活性レニン濃度および AII 濃度を増加もしくは増加させる傾向を示したが, 用量依存性は認められなかった(10)。以上のように, イルベサルタンはラットにおいて AII 誘発アルドステロン分泌を用量依存的に抑制するが, 高レニン正常血圧サルの血漿中のレニン活性, AII 濃度および活性レニン濃度については増加もしくは増加させる傾向を示すものの用量依存性は認められなかった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いて薬物相互作用を検討した結果, ワルファリンはイルベサルタンの水酸化をわずかに阻害した (K_i 値: 11.6 ~ 58.8 $\mu\text{mol/L}$)。ヒト肝の CYP 分子種に対する影響を検討した結果, イルベサルタンは CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 および CYP3A4 に対して阻害作用を示したが, CYP2A6 に対する K_i 値は 520.7 $\mu\text{mol/L}$, CYP2C8, CYP2C9 および CYP3A4 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 22.5, 50 以上および 150 $\mu\text{mol/L}$ 以上と, いずれも阻害の程度は弱かった。臨床上, 予想される血漿中イルベサルタンの C_{max} (4.9 $\mu\text{mol/L}$ 以下) および血清タンパク結合率 (約 97%) を考慮すると, これら CYP 分子種を介した他剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

4. 薬物動態

健康成人男性にイルベサルタン 50, 100 および 200 mg をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき, 血漿中には主として活性を有する未変化体が存在し, 血中半減期は 10.1 ~ 15.2 時間と長かった (図 3, 表 1)。投与量の約 20% が尿中へ, 約 54% が糞中へ代謝物として排泄された。また, イルベサルタンは主として CYP2C9 による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝された。

食事摂取による C_{max} 低下は有意ではなく, AUC_{0-48hr} の低下は有意であるものの 16% 程度で, 食事による影響は少ないものと考えられた。

また, 海外の透析患者を含めた軽度から重度の腎機能障害患者, 軽度から中等度の肝硬変患者における薬物動態の検討では, 腎機能障害患者, 肝障害患者と健康成人の間で AUC に差はみられなかった(15)。

図3 単回経口投与時の薬物血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

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

測定法：LC-MS/MS；mean ± S.D.
(イルベタン錠使用上の注意から転載)

5. 臨床試験成績

イルベサルタンの二重盲検比較試験を含む国内臨床試験での有効性評価対象例は871例で、有効率は全体で69.0%(601例)であり、軽症から重症の高血圧症患者(16-18)、腎障害を伴う高血圧症患者に対して優れた降圧効果を示した(19)(表2)。

1) 後期第Ⅱ相臨床試験

後期第Ⅱ相試験は、イルベサルタンの用量設定を目的とした単独投与試験、利尿薬との併用試験、腎障害を伴う高血圧症および重症高血圧症の4試験と、単独投与試験と利尿薬との併用試験を終了した患者のう

表2 臨床効果

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

注1：収縮期血圧20 mmHg以上降圧および拡張期血圧10 mmHg以上降圧を満たす場合、平均血圧13 mmHg以上降圧を満たす場合、または150/90 mmHg未満（ただし入院患者では140/85 mmHg未満）に降圧した場合。（イルベタン錠使用上の注意から転載）

ち降圧作用が良好でかつ安全性に問題のなかった患者にイルベサルタンを継続して投与する長期投与試験1を実施した。

単独投与試験では、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、プラセボを4週間投与後、イルベサルタン12.5 mgから開始し、以後十分な降圧効果が得られるまで2週間間隔で25 mg、50 mg、100 mgまで漸増し、1日1回朝食後10～12週間投与した。降圧効果判定時の収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧の血圧下降度は、それぞれ21.2、13.1および15.2 mmHgを示し、観察期基準血圧に比べ、いずれも有意に下降した(表3)。血圧(収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧)は投与前の観察期基準血圧に比べ、いずれも投与2週間後から観察終了日(12週)まで有意に下降した。一方、脈拍は投与12週目の減少を除き、有意な変動を示さなかった(図4)。また、利尿薬との併用試験ではイルベサルタンとチアジド系利尿薬併用により、相乗効果が期待でき、また、安全性の面からは単独投与と同様であることが示された(17)。

腎障害を伴う高血圧症の試験では、本態性高血圧症患者(血清クレアチニン値1.5～4.0 mg/dL)、または腎実質性高血圧症患者(血清クレアチニン値≤4.0 mg/dL)の患者24例を対象に、外来患者ではプラセ

表3 イルベサルタン12.5～100 mg投与時の血圧下降度

項目	例数	観察期基準血圧 (mmHg)	治療期判定血圧 (mmHg)	血圧下降度 ^{a)} (mmHg) (95%信頼区間)	検定結果 ^{b)}
収縮期血圧	114	169.65 ± 9.77	148.42 ± 15.98	21.23 (18.79～23.67)	<i>P</i> < 0.001
拡張期血圧	114	101.05 ± 5.62	88.96 ± 9.36	12.10 (10.58～13.62)	<i>P</i> < 0.001
平均血圧	114	123.89 ± 5.50	108.75 ± 10.45	15.15 (13.46～16.84)	<i>P</i> < 0.001

平均値±標準偏差。^{a)} 観察期基準血圧および治療期判定血圧との差。^{b)} 対応のある*t*検定。
(吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24;345-366より転載)

図4 血圧および脈拍の推移

平均値±標準偏差。* $P < 0.05$ (対応のある t 検定) (吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24:345-366 より転載)

ボを2～4週間投与後イルベサルタン(12.5 mg から開始し 25 mg, 50 mg, 100 mg まで漸増)を4～10週間1日1回朝食後投与, 入院患者ではプラセボを1～2週間投与後イルベサルタン(12.5 mg から開始し 25 mg, 50 mg, 100 mg まで漸増)を2～4週間1日1回朝食後投与した。その結果, イルベサルタン100 mg までの試験方法不遵守1例を除いた累積有効率は73.9%(17/23例)であった。血清クレアチニン値の程度により, 1.5 mg/dL 未満, 1.5 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満に分類した降圧効果においても, 違いは認められなかった。また, 尿蛋白の推移を投与前後で検討した結果, 尿蛋白は有意に改善の傾向に推移していた(19)(図5)。

重症高血圧症患者の試験では, 本態性高血圧症または二次性高血圧症患者で, ACE 阻害薬および ARB 以外の降圧薬で治療中の, 拡張期血圧の平均が 110 mmHg 以上の患者 22 例を対象に, 外来患者では既治療薬にプラセボを2～4週間投与後イルベサルタン(12.5 mg から開始し 25 mg, 50 mg, 100 mg まで漸増)を1日1回朝食後に4～10週間追加, 入院患者では既治療薬にプラセボを1～2週間投与後イルベサルタン(12.5 mg から開始し 25 mg, 50 mg, 100 mg まで漸増)を1日1回朝食後に2～4週間追加投与した。その結果, イルベサルタン100 mg までの累積有効率は81.8%(18/22例)で, 軽・中等症本態性高血圧症患者と同程度であった(18)。

長期投与試験1(1年)では, 有効率は85.5%であり,

観察期		治療期	
+++	6例	+++	4例
++	9例	++	9例
+	4例	+	2例
±	2例	±	3例
-	1例	-	4例

図5 イルベサルタンによる腎障害合併高血圧患者の蛋白尿改善

$P = 0.0239$ (Wilcoxon 符号付順位検定)

(吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):409-436 から作図)

長期間の安定した降圧効果が期待され, なおかつ安全に使用できる薬剤であることが示唆されている(20)。

これらの結果から, イルベサルタン 50～100 mg 1日1回投与により, ほぼ既存薬に匹敵する降圧作用が本態性高血圧症患者のみならず重症高血圧症や腎障害を伴う高血圧症患者で認められること, 利尿薬との併用で効果は増強するが安全性上の問題はないこと, 長期投与による作用の減弱はないことが認められた。

2) 第III相臨床試験

第III相臨床試験として, マレイン酸エナラプリル(以下, エナラプリル)との比較試験, ロサルタンカリウム(以下, ロサルタン)との比較試験, 血圧日内変動におよぼす影響の検討を主要目的とする24時間血圧測定(ABPM)試験および長期投与試験2の計

4 試験を実施した.

エナラプリルとの二重盲検比較試験では, 軽・中等症の本態性高血圧症患者(285例)に, イルベサルタン 50~100 mg またはエナラプリル 5~10 mg を1日1回朝食後12週間漸増法により投与し, 有効率を主要評価項目とする非劣性試験を実施した(21). ロサルタンとの二重盲検比較試験ではイルベサルタン 100 mg またはロサルタン 50 mg を1日1回2週間投与し, その後4週間イルベサルタン 200 mg またはロサルタン 50 mg を1日1回2週間投与漸増法により投与し, トラフ時拡張期血圧の治療前値からの変化量(下降度)を主要評価項目とする非劣性試験を実施した(22).

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした, 血圧の日内変動を検討した試験では, トラフ/ピーク比は収縮期で0.77(77%), 拡張期で0.64(64%)であり, 安定した降圧効果の持続性が観察された.

長期投与試験2(6ヵ月)では, 長期間の安定した降圧効果が認められ, 副作用発現頻度の増加傾向や遅延性の特異的な副作用も認められず, 安全に使用できる薬剤であることが示唆されている(23).

これらの結果から, イルベサルタンは既存の降圧薬と同等の有効性と安全性を有し, 血圧の日内変動も少なく, 24時間にわたる持続的な降圧効果が確認され, 安定し降圧効果の期待できるARBであることが示唆されている.

3) 安全性

国内臨床試験における副作用(自他覚症状)は, 安全性評価対象例898例中117例(13.0%)に認められ, 主なものは, めまい24例(2.7%), 咳嗽14例(1.5%), 頭痛10例(1.1%)であった. また, 臨床検査値の異常変動は, 評価対象例896例中140例(15.6%)に認められ, 主なものはCK(CPK)上昇32例(3.6%), ALT(GPT)上昇21例(2.3%), AST(GOT)上昇18例(2.0%)であった.

おわりに

ARBは比較的新しい薬剤であるが, 多くのエビデンスが蓄積され, 各種ガイドラインにおいても, 高血圧治療の第一選択薬のひとつとして位置づけられている. 2008年に日本でも承認発売されたイルベサルタンは, AT₁受容体に選択的かつ特異的に結合し, 各種実験的高血圧モデルでも, 経口投与で有意で持続的な

降圧作用を示すことが報告されている. 持続的な降圧作用には, イルベサルタンの有するAT₁受容体拮抗活性や阻害様式などの薬理学的特性に加えて, 経口吸収率, 体内分布, 組織内濃度や代謝などの薬物動態的特性およびその他の様々な要因が総合的に寄与した結果であると考えられ, 実際にヒトにおいて臨床用量でイルベサルタンの半減期は15時間と長く, また, 24時間にわたって安定した持続的な降圧効果を有している. 国内外の臨床試験では, 他の降圧薬との二重盲検比較試験が実施され, 同等あるいはそれ以上である報告も多い. 一方, CKDを合併した高血圧患者に対して, ARBは世界のガイドラインにおいて積極的適応とされている(4, 24-27). その根拠となるエビデンスには, イルベサルタンの海外臨床試験(IDNT(6)), IRMA2(28))が採用されており, 腎保護のエビデンスが世界的に高い評価を受けている. これらを加味するとイルベサルタンは, CKDを合併する高血圧症の選択薬の上位に位置するものと考えられ, CKDの進展だけでなく, 心血管疾患の発症をも抑えることが可能となることが期待される.

文 献

- 1) NIPPON DATA 80 Research Group. J Hum Hypertens. 2003;17:851-857.
- 2) 藤島正敏. 日内会誌. 1996;85:1407-1418.
- 3) 井関邦敏. 日内会誌. 2005;94:349-354.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス出版; 2009.
- 5) Van Den Meiracker AH, et al. Hypertension. 1995;25(1):22-29.
- 6) Lewis EJ, et al. N Engl J Med. 2001;345:851-860.
- 7) Cazaubon C, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1993;265(2):826-834.
- 8) Christophe B, et al. Eur J Pharmacol. 1995;281:161-171.
- 9) Schupp M, et al. Circulation. 2004;109:2054-2057.
- 10) Lacour C, et al. J Hypertens. 1993;11(11):1187-1194.
- 11) Lacour C, et al. Eur J Pharmacol. 1994;264:307-316.
- 12) Shimamura T, et al. Clin Exp Hypertens. 2004;26(1):27-42.
- 13) Vacher E, et al. J Hypertens. 1995;13(6):675-682.
- 14) Cazaubon C, et al. Br J Pharmacol. 1994;113 Suppl:50P.
- 15) Sica DA, et al. Clin Pharmacol Ther. 1997;62(6):610-618.
- 16) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24:345-366.
- 17) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):367-388.
- 18) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):389-408.
- 19) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):409-436.
- 20) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):463-482.
- 21) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(6):507-542.
- 22) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(6):543-573.
- 23) 吉永 馨. 臨床医薬. 2008;24(5):437-461.
- 24) Chobanian AV, et al. JAMA. 2003;289(19):2560-2572.
- 25) Zanchetti A, et al. J Hypertens. 2003;21(6):1011-1053.
- 26) WHO/ISH writing group. J Hypertens. 2003;21(11):1983-1992.
- 27) Mancia G, et al. J Hypertens. 2007;25(6):1105-1187.
- 28) Parving H-H, et al. N Engl J Med. 2001;345:870-878.