

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

長時間作用型ARB/持続性Ca拮抗薬配合剤

日本薬局方 イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

アイミクス[®]配合錠LD

アイミクス[®]配合錠HD

AIMIX[®] Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠LD：1錠中日局イルベサルタン100mg及び日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg（アムロジピンとして5mg） 配合錠HD：1錠中日局イルベサルタン100mg及び日局アムロジピンベシル酸塩13.87mg（アムロジピンとして10mg）
一般名	和名：イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩 洋名：Irbesartan / Amlodipine Besilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年12月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：SANOFI
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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（<https://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て、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが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を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
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	6
1. 剤 形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
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	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15

VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	19
5. 分布	19
6. 代謝	21
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	32
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
10. 過量投与	40
11. 適用上の注意	40
12. その他の注意	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	41
X. 管理的事項に関する項目	45
1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
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	45
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	45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	46
XI. 文献	47
1. 引用文献	47

2. その他の参考文献.....	48
XII. 参考資料.....	49
1. 主な外国での発売状況.....	49
2. 海外における臨床支援情報.....	49
XIII. 備考.....	50
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.....	50
2. その他の関連資料.....	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高血圧症は自覚症状を伴わないことが多いものの、脳心血管イベントの重要な危険因子であることが明らかになっており、降圧治療により血圧を低下させるとともに、長期間にわたり厳格に血圧を管理することが重要である。しかし、単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くなく、降圧目標を達成するために多くの場合2剤以上の降圧薬が併用されているのが現状である。

アイミクス配合錠（一般名：イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩）は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）であるイルベサルタンと、Ca拮抗薬（CCB）であるアムロジピンを含有する配合剤である。

ARBとCCBの併用は日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）で推奨されている組み合わせであり、本剤は、長時間作用型ARBであるイルベサルタンと、持続性CCBであるアムロジピンを配合剤にすることにより、長期間にわたる厳格な降圧と服薬アドヒアランスの改善を目的として開発され、2012年9月に高血圧症の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) イルベサルタン又はアムロジピン単剤の通常用量投与を上回る強力な降圧効果が示された。

（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

(2) 副作用

重大な副作用として血管浮腫、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、腎不全、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロックが報告されている。

（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ARBであるイルベサルタンとCCBであるアムロジピンの配合剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アイミクス配合錠 LD
アイミクス配合錠 HD

(2) 洋名

AIMIX Combination Tablets

(3) 名称の由来

アムロジピンとイルベサルタンを MIX する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イルベサルタン (JAN) /アムロジピンベシル酸塩 (JAN)

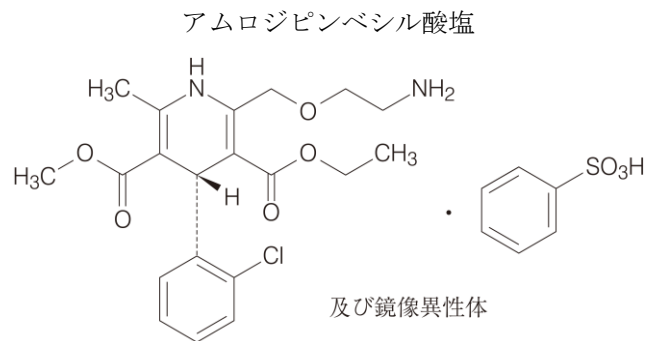
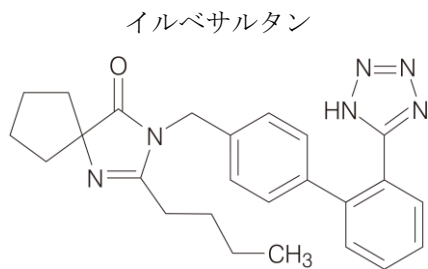
(2) 洋名 (命名法)

Irbesartan (JAN, INN) / Amlodipine Besilate (JAN)

(3) ステム

イルベサルタン : -sartan
アムロジピンベシル酸塩 : -dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

[イルベサルタン] : $C_{25}H_{28}N_6O$ (428.53)

[アムロジピンベシル酸塩] : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (567.05)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

[イルベサルタン]

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

[アムロジピンベシル酸塩]

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : DSP-8153

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

[イルベサルタン]

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

[アムロジピンベシル酸塩]

白色～帯黄白色の結晶性の粉末。

(2) 溶解性

[イルベサルタン]

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

[アムロジピンベシル酸塩]

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

[イルベサルタン]

吸湿性はない。

[アムロジピンベシル酸塩]

25℃、7日間の吸湿平衡法により調べた結果、吸湿性は示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

[イルベサルタン]

融点：182.4～184.6℃

[アムロジピンベシル酸塩]

融点：約 198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

[イルベサルタン]

pKa₁：3.3～3.9（キャパシティーファクター法）

pKa₂：4.2～4.8（電位差滴定法）

[アムロジピンベシル酸塩]

pKa：8.85（滴定法）

(6) 分配係数

[イルベサルタン]

約 10.1（pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液）

[アムロジピンベシル酸塩]

（水-オクタノール系、試験温度 25℃）

pH	分配係数	pH	分配係数
1	33.1	7	26.1
2	18.5	8	≥ 100
3	4.4	9	≥ 2000
4	7.2	10	≥ 3000
5	14.0	11	≥ 4000
6	24.2	12	≥ 6000

(7) その他の主な示性値

[イルベサルタン]

該当資料なし

[アムロジピンベシル酸塩]

紫外吸収スペクトル：波長 235～239nm 及び 358～362nm に吸収の極大を示す。

(0.01mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1→40000) につき測定)

旋光性：メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[イルベサルタン]

試験項目：含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分

(苛酷試験は 1 ロット、曝光試験、長期保存試験及び加速試験は 3 ロットの成績)

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	温度	80℃	シャーレ、開放	30 日	変化なし
	湿度	25℃、80%RH	シャーレ、開放	30 日	変化なし
	温度 湿度	80℃、80%RH	シャーレ、開放	30 日	変化なし
	光	25℃、D65 ランプ	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr	変化なし
長期保存試験		25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム	60 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋、ミニファイバードラム	12 ヶ月	変化なし

[アムロジピンベシル酸塩]

試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、含量、分解物の検索

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		室温 (13～29℃)	ポリエチレン袋二重 (小型ファイバードラム)	36 ヶ月	変化を認めず安定であった。
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラスバイアル (密栓)	12 ヶ月	変化を認めず安定であった。
		50℃	褐色ガラスバイアル (密栓)	6 ヶ月	外観のわずかな黄色化を認めたが、その他は変化を認めなかった。
	湿度	25℃ 75%RH あるいは 85%RH	褐色ガラスバイアル (開栓)	6 ヶ月	外観のわずかな黄色化を認めたが、その他は変化を認めなかった。
	温度 湿度	40℃、75%RH	褐色ガラスバイアル (開栓)	6 ヶ月	外観のわずかな黄色化を認めたが、その他は変化を認めなかった。
光		室内散光 (500lx)	無色透明ガラスシャーレ	6 ヶ月	光曝表面が黄色に着色、含量の低下はほとんど認められなかったものの、分解物のわずかな生成が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

[イルベサルタン]

日局「イルベサルタン」による。

[アムロジピンベシル酸塩]

日局「アムロジピンベシル酸塩」による。

定量法

[イルベサルタン]

日局「イルベサルタン」による。

[アムロジピンベシル酸塩]

日局「アムロジピンベシル酸塩」による。


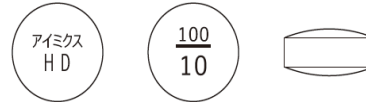
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アイミクス配合錠 LD			アイミクス配合錠 HD		
色・剤形	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠			うすいだいだい色のフィルムコーティング錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 8.1	約 3.7	約 175	約 8.1	約 3.8	約 182

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アイミクス配合錠 LD	アイミクス配合錠 HD
有効成分	1錠中日局イルベサルタン 100mg 及び日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg)	1錠中日局イルベサルタン 100mg 及び日局アムロジピンベシル酸塩 13.87mg (アムロジピンとして 10mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

アイミクス配合錠 LD、配合錠 HD

試験項目

長期保存試験、加速試験、苛酷試験：性状、確認試験、溶出性、定量法

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミピロー	36 ヶ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶			
加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミピロー	6 ヶ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶			
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	25℃、D65 ランプ*	シャーレ（開放）	120 万 lx・hr	変化なし

*：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上を照射

無包装状態の安定性：性状、含量、溶出性、硬度

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
25℃、60%RH、 1000lx（白色蛍光灯）	ガラスシャーレ（開栓）	4 ヶ月	変化なし
40℃、75%RH、遮光	気密容器（密栓） （PTP/アルミピロー）	6 ヶ月	変化なし
25℃、75%RH、遮光	褐色ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	変化なし
25℃、湿度成り行き、 1000lx（D65 ランプ）	ガラスシャーレ（開栓）	120 万 lx・hr	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠」による。

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

該当資料なし

(2) 包装

〈アイミクス配合錠 LD〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

〈アイミクス配合錠 HD〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPの材質：ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶の材質：ポリエチレン、蓋の材質：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。
- 5.2 原則として、イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mg への切り替えを検討すること。
- 5.3 原則として、イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg を併用若しくは 100mg/5mg で血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mg への切り替えを検討すること。

(解説)

- 5.1 本剤は既承認の降圧薬であるイルベサルタンとアムロジピンを含む配合剤であり、各単剤より強力な降圧効果を有するため、過度の血圧低下をきたす可能性が否定できないことから設定した。
- 5.2.5.3 イルベサルタン又はアムロジピンで降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に実施した二重盲検比較試験及び第Ⅲ相試験の結果より使用上の注意を設定した。

[二重盲検比較試験]

イルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg を併用投与することにより、イルベサルタン 100mg 又はアムロジピン 5mg を単剤投与した場合に比べて、有意に高い降圧効果を示した ($p < 0.001$ 、共分散分析)。また、イルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg を併用投与することにより、イルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg を併用投与した場合に比べて、有意に高い降圧効果を示した ($p < 0.001$ 、共分散分析)。

[第Ⅲ相試験(無対照、非盲検、漸増漸減法)]

イルベサルタン 100mg 又はアムロジピン 5mg の投与で降圧効果不十分な患者にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg 配合錠を投与し、アムロジピン 10mg 又はイルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg 配合錠の投与で降圧効果不十分な患者にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を投与したところ、52 週後も忍容性に問題はなく、良好な血圧が維持された。

なお、アムロジピン 10mg とイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠の降圧効果は二重盲検下で並行群間比較していないことから、イルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠の使用にあたっては、「原則として、イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg を併用若しくは 100mg/5mg で血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mg への切り替えを検討すること」と記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン/アムロジピンとして 100mg/5mg 又は 100mg/10mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

以下のイルベサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

〈イルベサルタン〉

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200mg までとする。

〈アムロジピンベシル酸塩〉

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

(解説)

本剤は、イルベサルタンとアムロジピンの配合剤であるため、各単剤の用法及び用量を踏まえて、患者毎に用量を設定すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(評価資料)

	試験名	試験デザイン	対象
生物薬剤学試験	食事の影響試験	ランダム化、非盲検、 2 用法 2 期クロスオーバー法	健康成人男性
	生物学的同等性試験	ランダム化、非盲検、 2 剤 2 期クロスオーバー法	健康成人男性
	薬物動態比較試験	ランダム化、非盲検、 2 剤 2 期クロスオーバー法	健康成人男性
臨床薬理試験	薬物相互作用試験	無作為化、非盲検、 3 用法 3 期クロスオーバー	健康成人男性 (外国人)
後期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験 (I)	多施設共同、無作為化、二重盲検、 並行群間比較	本態性高血圧症患者
	後期第Ⅱ相試験 (A)	多施設共同、無作為化、二重盲検、 並行群間比較	本態性高血圧症患者
第Ⅲ相試験	第Ⅲ相試験	多施設共同、無対照、非盲検、 漸増漸減法	本態性高血圧症患者

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相試験 (I)¹⁾

目的	イルベサルタン 100mg に加えてアムロジピン 2.5mg、5 mg 又は 10mg を併用した際の有効性及び安全性を、イルベサルタン単独投与群と比較検討する。																																						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較																																						
対象	イルベサルタン 100mg 単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者																																						
主な登録基準	本態性高血圧症の患者で、降圧治療薬を服用している患者、又は服用していない患者のうち坐位の収縮期血圧が 160mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上の患者等																																						
主な除外基準	二次性高血圧症、悪性高血圧症、持続性の心房細動、起立性低血圧、同意取得前 6 ヶ月以内の心筋梗塞・経皮経管冠動脈形成術・冠動脈バイパス術・治療を要するような徐脈性不整脈・脳血管障害、NYHA 心機能分類のⅡM 度以上、狭心症、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症、インスリン治療中の糖尿病患者、悪性腫瘍の患者等																																						
試験方法	スクリーニング期：8～10 週間 I100 mg 単独 二重盲検期：8 週間 I100mg 単独、I100+A2.5mg 併用、I100+A5mg 併用、I100+A10mg 併用 1 日 1 回経口投与 (結果は I100mg 単独、I100+A5mg 併用、I100+A10mg 併用に関してのみ記載) I：イルベサルタン A：アムロジピン																																						
主要評価項目	最終評価時のトラフ時坐位収縮期血圧のスクリーニング期終了時（ベースライン）からの変化量																																						
結果	<p>トラフ時坐位収縮期血圧変化量、トラフ時坐位拡張期血圧変化量ともに、100mg/5mg 投与群は 100mg/0mg 投与群に比べ、また、100mg/10mg 投与群は 100mg/0mg 投与群及び 100mg/5mg 投与群に比べ有意な差が認められた (p<0.001、共分散分析)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群 IRB/AML</th> <th>100mg/0mg (n=121)</th> <th>100mg/5mg (n=123)</th> <th>100mg/10mg (n=116)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">収縮期 血圧</td> <td>ベースライン</td> <td>153.33±9.84</td> <td>152.58±10.27</td> <td>152.59±9.67</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>148.10±14.87</td> <td>133.81±14.19</td> <td>127.75±11.88</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-5.23±11.48</td> <td>-18.77±11.22</td> <td>-24.84±10.86</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">拡張期 血圧</td> <td>ベースライン</td> <td>97.10±5.77</td> <td>96.92±5.75</td> <td>97.44±6.44</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>93.33±10.58</td> <td>83.79±9.51</td> <td>79.30±8.57</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-3.76±8.14</td> <td>-13.13±7.75</td> <td>-18.14±7.62</td> </tr> <tr> <td colspan="2">140/90mmHg 達成割合</td> <td>22.3% (27/121)</td> <td>60.2% (74/123)</td> <td>83.6% (97/116)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">単位：mmHg (平均値±標準偏差)</p> <p>対象：イルベサルタン 100mg を 8～10 週間投与後に収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上であった本態性高血圧症患者 IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン</p> <p>二重盲検期以降の副作用発現頻度は、100mg/0mg 投与群では 8.9% (11/123 例)、100mg/5mg 投与群では 11.4% (14/123 例)、100mg/10mg 投与群では 15.5% (18/116 例) であった。主な副作用 (発現頻度が 2% 以上) は、100mg/10mg 投与群の ALT 増加 2.6% (3/116 例) であった。</p>			投与群 IRB/AML		100mg/0mg (n=121)	100mg/5mg (n=123)	100mg/10mg (n=116)	収縮期 血圧	ベースライン	153.33±9.84	152.58±10.27	152.59±9.67	最終評価時	148.10±14.87	133.81±14.19	127.75±11.88	変化量	-5.23±11.48	-18.77±11.22	-24.84±10.86	拡張期 血圧	ベースライン	97.10±5.77	96.92±5.75	97.44±6.44	最終評価時	93.33±10.58	83.79±9.51	79.30±8.57	変化量	-3.76±8.14	-13.13±7.75	-18.14±7.62	140/90mmHg 達成割合		22.3% (27/121)	60.2% (74/123)	83.6% (97/116)
投与群 IRB/AML		100mg/0mg (n=121)	100mg/5mg (n=123)	100mg/10mg (n=116)																																			
収縮期 血圧	ベースライン	153.33±9.84	152.58±10.27	152.59±9.67																																			
	最終評価時	148.10±14.87	133.81±14.19	127.75±11.88																																			
	変化量	-5.23±11.48	-18.77±11.22	-24.84±10.86																																			
拡張期 血圧	ベースライン	97.10±5.77	96.92±5.75	97.44±6.44																																			
	最終評価時	93.33±10.58	83.79±9.51	79.30±8.57																																			
	変化量	-3.76±8.14	-13.13±7.75	-18.14±7.62																																			
140/90mmHg 達成割合		22.3% (27/121)	60.2% (74/123)	83.6% (97/116)																																			

国内後期第Ⅱ相試験 (A) ¹⁾

目的	アムロジピン 5mg に加えてイルベサルタン 50mg、100mg 又は 200mg を併用した際の有効性及び安全性を、アムロジピン単独投与群と比較検討する。		
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較		
対象	アムロジピン 5mg の単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者		
主な登録基準	後期第Ⅱ相試験 (I) と同様		
主な除外基準	後期第Ⅱ相試験 (I) と同様		
試験方法	スクリーニング期：8～10 週間 A5mg 単独 二重盲検期：8 週間 A5mg 単独、A5+I50mg 併用、A5+I100mg 併用、A5+I200mg 併用 1 日 1 回経口投与 (結果は A5mg 単独、A5+I100mg 併用に関するのみ記載) I：イルベサルタン A：アムロジピン		
主要評価項目	最終評価時のトラフ時坐位収縮期血圧のスクリーニング期終了時 (ベースライン) からの変化量		
結果	トラフ時坐位収縮期血圧変化量、トラフ時坐位拡張期血圧変化量ともに、100mg/5mg 投与群は 0mg/5mg 投与群に比べ有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、共分散分析)。		
	投与群 IRB/AML	0mg/5mg (n=149)	100mg/5mg (n=143)
収縮期 血圧	ベースライン	148.72±7.86	148.32±7.39
	最終評価時	141.96±12.69	133.98±14.16
	変化量	-6.76±11.16	-14.34±11.99
拡張期 血圧	ベースライン	94.67±4.34	94.76±4.55
	最終評価時	88.78±9.36	83.61±10.40
	変化量	-5.89±7.92	-11.15±9.66
	140/90mmHg 達成割合	32.2% (48/149)	57.3% (82/143)
単位：mmHg (平均値±標準偏差)			
対象：アムロジピンとして 5mg を 8～10 週間投与後に収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上であった本態性高血圧症患者			
IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン			
二重盲検期以降の副作用発現頻度は、0mg/5mg 投与群では 5.3% (8/151 例)、100mg/5mg 投与群では 9.0% (13/144 例) であった。			

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験²⁾

目的	イルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg 配合錠又はイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を 52 週投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法
対象	イルベサルタン 100mg、アムロジピン 5 mg 又はアムロジピン 10 mg の単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者
主な登録基準	スクリーニング期にイルベサルタン 100mg あるいはアムロジピン 5mg を服用する場合は、以下のいずれかの基準を満たす患者 a) 降圧治療薬を服用している患者 b) 降圧治療薬を服用していない患者で、診察室での坐位収縮期血圧 (SBP) が 160mmHg 以上又は坐位拡張期血圧 (DBP) が 100mmHg 以上の患者 スクリーニング期にアムロジピン 10mg を服用する場合は、以下のいずれかの基準を満たす患者 a) 降圧治療薬を 1 剤 (アムロジピン 10mg を除く) 服用している患者で、坐位の SBP が 160mmHg 以上又は DBP が 100mmHg 以上の患者 b) 降圧治療薬を 2 剤あるいはアムロジピン 10mg のみを服用している患者で、坐位の SBP が 140 mmHg 以上又は DBP が 90mmHg 以上の患者 c) 降圧治療薬を 3 剤以上服用している患者あるいはアムロジピン 10mg と降圧治療薬を 1 剤以上服用している患者で、坐位の SBP が 180mmHg 未満かつ DBP が 110mmHg 未満の患者
主な除外基準	二次性高血圧症、悪性高血圧症、持続性の心房細動、起立性低血圧、同意取得前 6 ヶ月以内の心筋梗塞・経皮経管冠動脈形成術・冠状動脈バイパス術・治療を要するような徐脈性不整脈・脳血管障害、NYHA 心機能分類のⅡM 度以上、狭心症、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症、インスリン治療中の糖尿病患者、悪性腫瘍の患者等
試験方法	スクリーニング期：5～8 週間 I100mg 単独、A5mg 単独、A10mg 単独 治療期 (用量固定)：8 週間 I/A 100mg/5mg 配合錠、I/A 100mg/10mg 配合錠 治療期 (規定に従い増減可)：44 週間 I/A 100mg/5mg 配合錠、I/A 100mg/10mg 配合錠、I/A 100mg/10mg 配合錠+降圧利尿薬 (1 剤のみ) 1 日 1 回経口投与 I：イルベサルタン A：アムロジピン
主要評価項目	トラフ時坐位収縮期血圧のスクリーニング期終了時 (ベースライン) からの変化量

結果	忍容性に問題はなく、最終評価時の収縮期血圧変化量は-22.7mmHg と良好な血圧が維持された。					
	対象	IRB100mg 又は AML5mg 不十分例		AML10mg 不十分例	全体	
	開始時用量	100mg/5mg		100mg/10mg	(n=492)	
	最終評価時用量 IRB/AML	100mg/5mg (n=208)	100mg/10mg (n=221)	100mg/10mg (n=61)		
	収縮期 血圧	ベースライン	148.68±7.98	158.44±13.20	152.23±10.61	153.48±11.84
		最終評価時	128.01±10.39	132.16±10.57	135.45±9.60	130.77±10.67
		変化量	-20.66±11.46	-26.28±13.84	-16.78±10.61	-22.70±12.92
	拡張期 血圧	ベースライン	95.08±4.82	99.83±8.47	96.75±5.79	97.42±7.15
		最終評価時	80.68±8.04	82.30±8.89	84.84±7.68	81.92±8.47
		変化量	-14.40±7.94	-17.53±9.12	-11.91±5.65	-15.51±8.47
単位：mmHg（平均値±標準偏差）						
対象：イルベサルタン 100mg、アムロジピン 5mg 又は 10 mg を 5～8 週間投与後に収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上であった本態性高血圧症患者 全体の集計には AML10mg 不十分例で最終投与量が 100mg/5mg の患者 2 例を含む IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン						
副作用発現頻度は 16.9%（84/496 例）であった。主な副作用は末梢性浮腫で、100mg/5mg 投与時が 0.5%（2/432 例）、100mg/10mg 投与時が 2.6%（8/306 例）であった。						

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

特定使用成績調査（長期使用に関する調査：観察期間 1 年）^{注)}

安全性：安全性評価対象症例 3704 例中、副作用は 141 例（3.81%）に認められた。主な副作用は末梢性浮腫 29 件（0.78%）、浮動性めまい 24 件（0.65%）、血圧低下 12 件（0.32%）、浮腫 10 件（0.27%）、低血圧 9 件（0.24%）であった。

有効性：有効性評価対象 3670 例において、本剤投与 2 週後に収縮期血圧/拡張期血圧は 140/90 mmHg 未満に低下し、本剤投与 12 週以降調査終了時まで、132/75 mmHg 程度にコントロールされた。本剤投与 52 週後の血圧値の変化量は、収縮期血圧-18.4mmHg、拡張期血圧-9.1mmHg であった³⁾。

注) 承認外の用法及び用量が投与された症例を含む

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

[イルベサルタン]

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
(カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム等)

[アムロジピンベシル酸塩]

1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬
(ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

[イルベサルタン]

In vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ (AⅡ) 誘発収縮を特異的に抑制し⁴⁾、*in vivo* 試験 (ラット、イヌ、サル) においても AⅡ 誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した⁵⁾。*In vitro* 結合試験から、その抑制作用は AⅡ 受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり⁶⁾、更に AⅡ タイプ 1 受容体 (AT₁ 受容体) 選択的であることが示唆された⁷⁾。その他の受容体には親和性を示さず⁸⁾、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった⁹⁾。

[アムロジピンベシル酸塩]

細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し、細胞内への Ca²⁺ の流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる¹⁰⁾。そのカルシウム拮抗作用は緩徐に発現するとともに持続性を示し、また心抑制作用が弱く血管選択性を示すことが認められている¹⁰⁾。

緩やかな作用発現と作用持続性の機序としては、アムロジピンが生体内でイオン化し生体膜リン脂質とイオン結合することが関与しているものと考えられている¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

高血圧自然発症ラット (SHR) にイルベサルタン 20mg/kg、アムロジピン 5mg/kg 及びこれらの併用と溶媒対照を 1 日 1 回、連続 7 日間、反復経口投与し、収縮期血圧を指標に降圧作用を確認した。最終投与後 5 時間において、溶媒対照群に対し、アムロジピン群、イルベサルタン群及び併用群はいずれも有意な収縮期血圧の低下を示した ($p < 0.01$ 、Dunnett 型多重比較検定)。さらに併用群は、アムロジピン群及びイルベサルタン群に対して有意な収縮期血圧の低下を示した ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、Dunnett 型多重比較検定)¹²⁾。

(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

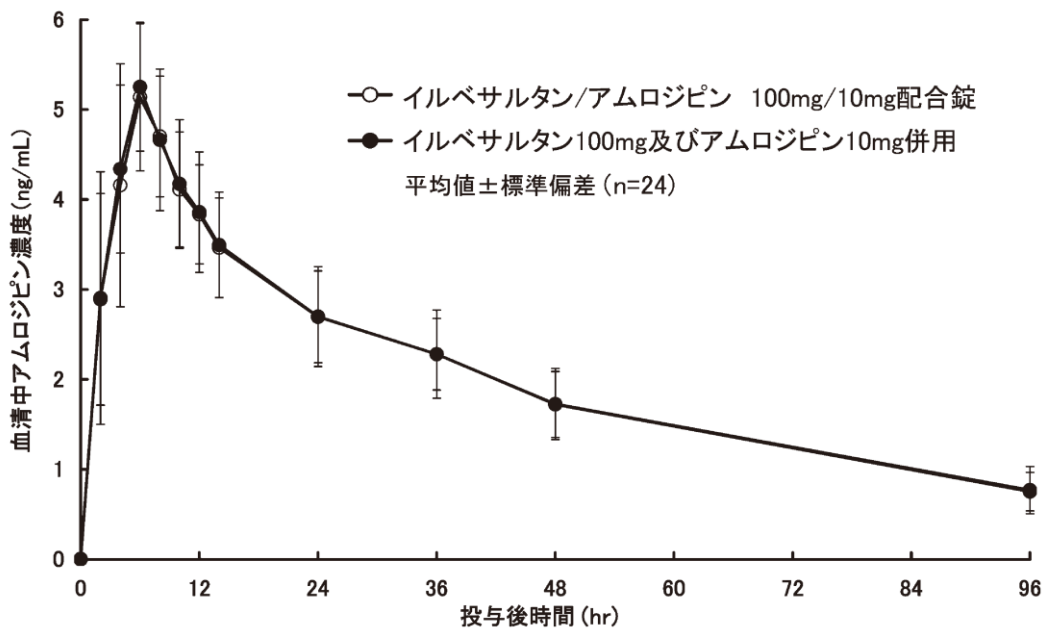
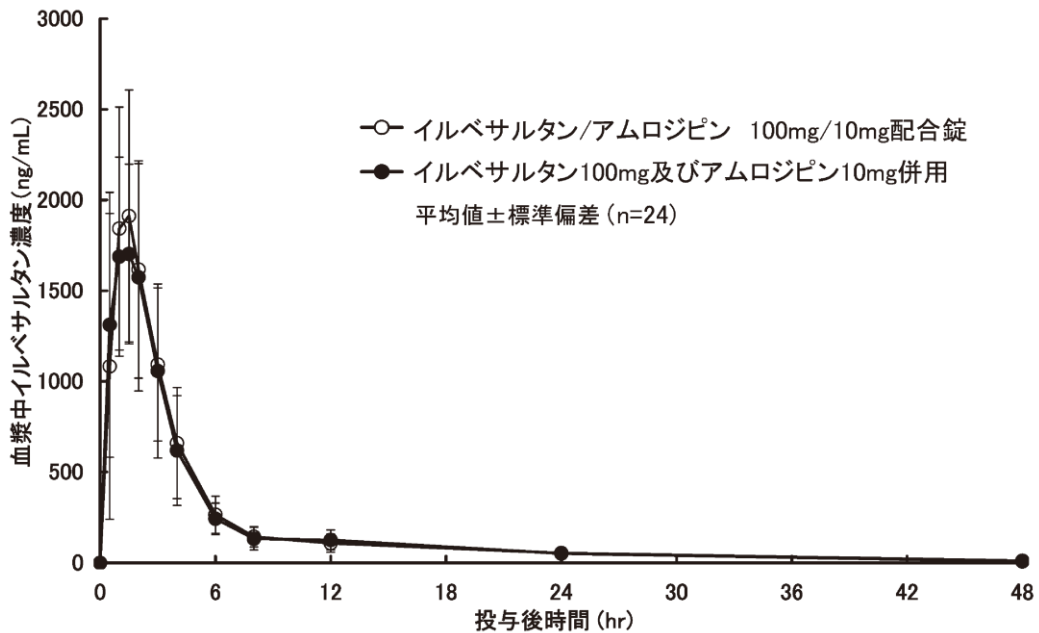
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験

健康成人男性 24 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg を配合錠又は単剤併用にて空腹時単回経口投与した場合の血漿中イルベサルタン及び血清中アムロジピンの薬物動態は、以下の図及び表のとおりであった。イルベサルタン及びアムロジピンの薬物動態を配合錠と単剤併用で比較した結果、両成分とも生物学的に同等であった¹³⁾。



	イルベサルタン		アムロジピン	
	配合錠	単剤併用	配合錠	単剤併用
C_{max} (ng/mL)	2,115.9±621.4	2,010.4±524.6	5.29±0.92	5.26±0.72
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8,635.8±2,768.4	8,426.4±2,233.0	197.19±34.24	198.58±38.25
T_{max} (hr)	1.31±0.64	1.35±0.74	6.3±1.1	5.9±0.9
$T_{1/2}$ (hr)	11.145±3.810	9.437±2.413	37.72±5.90	38.72±7.34

平均値±標準偏差、n=24

AUC_{0-t} ：イルベサルタンは0～48時間値、アムロジピンは0～96時間値

C_{max} ：最高血漿/血清中濃度、 AUC_{0-t} ：血漿/血清中薬物濃度-時間曲線下面積、

T_{max} ：最高血漿/血清中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：生物学的半減期

2)薬物動態比較試験

健康成人男性 11 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/5mg を配合錠又は単剤併用にて空腹時単回経口投与した場合の血漿中イルベサルタン及び血清中アムロジピンの薬物動態は次表のとおりであり、配合錠と単剤併用の薬物動態で大きな違いはなかった¹⁴⁾。

	イルベサルタン		アムロジピン	
	配合錠	単剤併用	配合錠	単剤併用
C_{max} (ng/mL)	1,370.1±505.9	1,497.3±656.1	2.20±0.39	2.29±0.48
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	6,758.1±1,173.1	7,234.1±1,435.9	78.30±15.30	81.10±22.57
T_{max} (hr)	1.91±1.24	1.95±1.33	6.4±2.2	5.6±2.9
$T_{1/2}$ (hr)	11.294±3.685	12.516±4.901	34.32±5.76	33.06±6.09

平均値±標準偏差、n=11

AUC_{0-t} ：イルベサルタンは0～48時間値、アムロジピンは0～96時間値

3)薬物相互作用試験（外国人データ）

健康成人男性 24 例にイルベサルタン 300mg^{注)} 及びアムロジピンとして 10mg を単独又は併用にて空腹時に単回経口投与した。イルベサルタン及びアムロジピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、単独投与、併用投与いずれの場合も判定基準（0.80～1.25）の範囲内であり、イルベサルタンとアムロジピンの間に薬物動態に関する相互作用は認められなかった¹⁵⁾。

注) イルベサルタンの承認された 1 日通常用量は 50～100mg、1 日最大用量は 200mg である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 16 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を単回経口投与（空腹時又は食後）した場合、血漿中イルベサルタン及び血清中アムロジピンの薬物動態は、次表のとおりであった。空腹時投与と比べて食後投与のイルベサルタン及びアムロジピンの C_{max} 及び AUC に差はみられなかった¹⁶⁾。

	イルベサルタン		アムロジピン	
	食後投与	空腹時投与	食後投与	空腹時投与
C_{max} (ng/mL)	1,670.0±583.1	1,771.9±669.9	5.57±0.85	5.34±1.24
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	6,201.8±1,909.5	6,885.5±2,217.4	195.19±37.79	188.40±37.73
T _{max} (hr)	2.56±1.20	1.63±1.34	5.0±1.6	5.1±1.0
T _{1/2} (hr)	17.330±8.851	13.922±5.935	37.59±7.89	35.18±4.61

平均値±標準偏差、n=16

AUC_{0-t}：イルベサルタンは 0～48 時間値、アムロジピンは 0～96 時間値

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

消失速度定数、クリアランス、分布容積は、モデルに依存しない解析により算出

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性 16 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を空腹時に単回経口投与した場合の消失速度定数は、イルベサルタンで 0.0583 (1/hr)、アムロジピンで 0.02004 (1/hr)であった。

(4) クリアランス

健康成人男性 16 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を空腹時に単回経口投与した場合の見かけの全身クリアランスは、イルベサルタンで 15.071±4.475 (L/hr)、アムロジピンで 47.277±11.068 (L/hr)であった¹⁶⁾。

(5) 分布容積

健康成人男性 16 例にイルベサルタン/アムロジピン 100mg/10mg 配合錠を空腹時に単回経口投与した場合の終末相での見かけの分布容積は、イルベサルタンで 294.44±124.35 (L)、アムロジピンで 2379.8±537.3 (L)であった¹⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

[絶対的バイオアバイラビリティ]

[イルベサルタン] (外国人データ) ^{17,18)}

61~88%

[アムロジピンベシル酸塩] (外国人データ) ¹⁹⁾

64%

なお、イルベサルタンとアムロジピンの薬物動態を配合錠と単剤併用で比較した結果、両成分とも生物学的に同等であることが認められている。

「VII-1-(2)-1)生物学的同等性試験」の項参照

[イルベサルタン]

(1) 吸収部位及び吸収率 (ラット)

雄ラット (SD系、 $n=3$ /群) の消化管を結紮して作製した各グループ内に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg 注入後の吸収率を次表に示す。イルベサルタンは小腸上部から下部の広範な部位にわたって吸収されることが示された ²⁰⁾。

雄ラットの各吸収部位におけるイルベサルタンの吸収率 (%)

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

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法) ($n=3$ 群、平均値±標準偏差)

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

(2) 腸肝循環 (ラット)

ラット (SD系) に ^{14}C -標識イルベサルタンを 10 mg/kg 単回経口投与あるいは 1 mg/kg 静脈内投与して 24 時間採取した胆汁をそれぞれ別のラットの十二指腸内に投与した結果、両投与経路において、尿及び胆汁中に放射能が検出されたことから、イルベサルタンは腸肝循環することが示唆された ²¹⁾。

[アムロジピンベシル酸塩] (外国人データ)

^{14}C -標識アムロジピンを健康成人 2 例に経口投与 (15mg) 又は静脈内投与 (5mg) した場合の尿中 ^{14}C -標識排泄率から算出した消化管からの吸収率は 96% であり、AUC (^{14}C -標識) の比較からも吸収が良好であることが示唆されている ²²⁾。

「VII-7. 排泄」の項参照

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

[イルベサルタン]

雌雄ラット (SD系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30mg/kg を単回経口投与したとき、脳への放射能の移行がわずかに認められた ^{23,24)}。

[アムロジピンベシル酸塩]

ラットに ^{14}C -標識アムロジピンを経口投与した場合、脳への分布は検出限界以下であった。血液—脳関門通過性は低いことが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

[イルベサルタン]

妊娠 11 日目及び 18 日目のラット (SD系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg/kg を単回投与し、母体組織並びに胎児組織への放射能の移行性を検討した。また、妊娠 28 日のウサギ (New Zealand 種) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg を単回投与し、血漿、胎盤及び胎児組織中放射能濃度移行を測定した。いずれの種でも、母動物から胎児への放射能の移行が認められたが、胎盤の放射能濃度は胎児の濃度よりも高く、胎盤が関門となり胎児への放射能移行が抑制されていることが示唆された ^{25,26)}。

[アムロジピンベシル酸塩]

高血圧合併妊婦 2 例でのアムロジピン 5mg/日投与 26 時間後の母体血清及び臍帯血清濃度は、1 例で 4.0ng/mL 及び 7.1ng/mL、1 例で 5.6ng/mL 及び 1.3ng/mL であり、胎児への移行が認められたとの報告がある²⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

[イルベサルタン]

分娩後哺乳中ラット (SD 系) に ¹⁴C-標識イルベサルタン 10mg/kg を単回経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間で最高値 (0.59 µg eq./mL) を示したが、血漿中放射能濃度より低く、血漿中濃度との比は 0.15~0.29 であった。この結果から、ラットではイルベサルタンの乳汁への移行が認められたが、その程度は小さいことが示唆された²⁰⁾。

[アムロジピンベシル酸塩]

妊娠高血圧症候群のためアムロジピンを経口投与している授乳婦 31 例 (平均投与量 6.0mg) で、薬物治療開始後 6 日目以降にアムロジピン濃度を測定したところ、血漿及び母乳中濃度の中央値はそれぞれ、15.5 ng/mL 及び 11.5 ng/mL であった²⁸⁾。

(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

[イルベサルタン]

1) 血球への移行 (*in vitro*)

ヒトの血液に ³H-標識イルベサルタンを添加後、血漿及び血球を分離し、放射能濃度を測定した。血液中放射能の 91~96% が血漿中に存在しており、イルベサルタンの血球への移行性は低いと考えられた²⁹⁾。

2) その他の組織への移行性

雌雄ラット (SD 系) に ¹⁴C-標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに各組織に移行し、大部分の組織の放射能は投与後 2 時間で最高濃度となった。その後、放射能濃度は低下し、投与後 96 時間には大部分の組織で定量限界以下となった。放射能濃度が血漿より高い組織は肝臓及び腎臓の代謝・排泄臓器で、最も高かった肝臓では投与後 168 時間まで放射能が検出されたが、その理由としてイルベサルタン由来放射能の主排泄経路が胆汁であることに起因すると考えられた。その他の組織への放射能の移行性が低い理由の一つとして高い血清蛋白結合率 (ラットで 92~96%) の影響が考えられた。雌ラットの肺以外の肝臓を含む大部分の臓器・組織からの放射能の消失半減期は 48 時間以内であった。雌ラットの肺からの消失が最も遅く、半減期は 57 時間を示したが、投与後 96 時間では定量限界以下に低下した。雌ラットは雄ラットより高い組織中放射能濃度を示したが、これは雌ラットの高い血漿中濃度を反映しているためと考えられた^{23,24)}。

[アムロジピンベシル酸塩]

1) 血球への移行性

¹⁴C-標識アムロジピンを経口投与した場合の血球移行率 (血球中濃度/血漿中濃度) はラットで約 0.4、イヌで約 0.6 であった。

2) 組織分布

ラットにおいて、¹⁴C-標識アムロジピン単回経口投与後の各組織内放射能濃度は投与 1~4 時間後に最高値を示し、肝臓、肺、腎臓に高濃度に分布した。48 時間後にはほとんどの組織内濃度は検出限界以下となった。

また、14 日間連続経口投与後の組織への分布性は単回投与時と変わらず特定の組織への蓄積性は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

(*In vitro*、平衡透析法)

[イルベサルタン]

³H-標識イルベサルタンを用いて、ヒト血清蛋白に対する結合率を検討したところ、5、10及び25µg/mLにおける総平均結合率は96.6±1.0%であり (n=45、平均値±標準偏差)、主な結合蛋白はアルブミンであった³⁰⁾。また、イルベサルタンのヒト血清アルブミンに対する結合サイトはワルファリンサイトであることが示唆された³¹⁾。

測定法：液体シンチレーションカウンタ法

[アムロジピンベシル酸塩]

ヒト血漿蛋白との結合率は97.1%であった (アムロジピン添加濃度は50ng/mL)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[イルベサルタン] (外国人データ)

ヒトにおける代謝物を同定する目的で、健康成人男性12例に¹⁴C-標識イルベサルタン50mg及び健康成人男性6例に¹⁴C-標識イルベサルタン150mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び各代謝物の比率を次表に示した。¹⁴C-標識イルベサルタン50mg及び150mg経口投与6時間後のイルベサルタン未変化体の血漿中での比率はそれぞれ77.8%及び76.2%であり、イルベサルタンは血漿中ではほとんど未変化体として存在することが示された³²⁾。

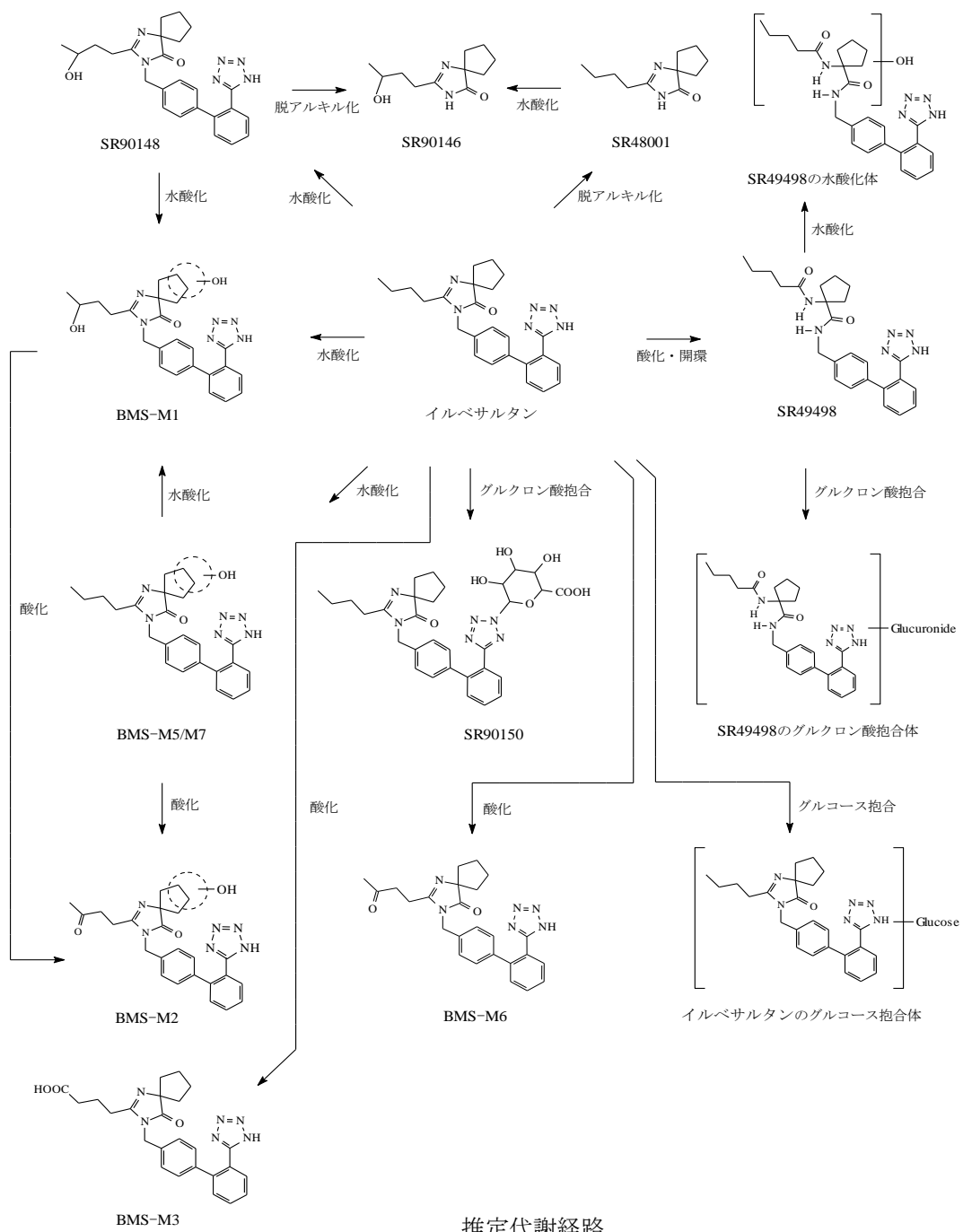
なお、ラット、サル、ウサギ及びマウスに¹⁴C-標識イルベサルタンを単回経口投与あるいは静脈内投与時の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を基に推定したイルベサルタンの代謝経路を次頁に示した。ヒトにおける各代謝物は動物試験においても認められた。

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

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

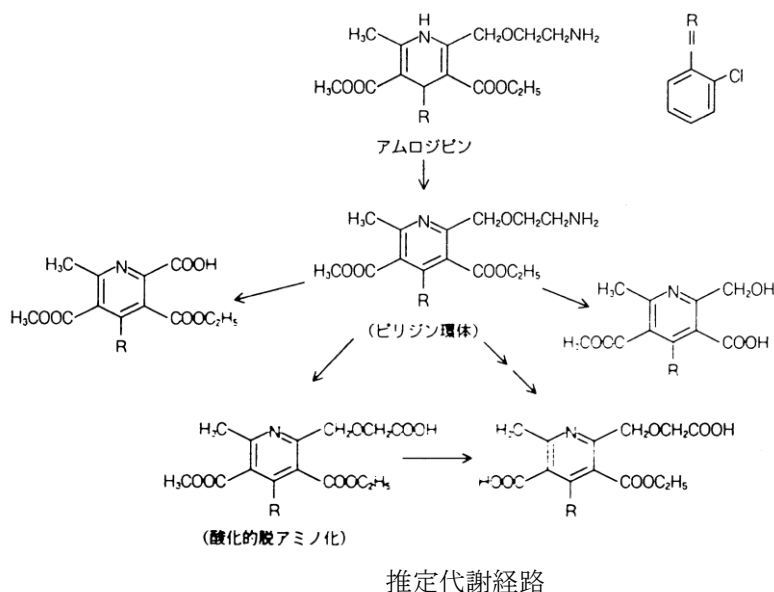
(測定法：液体シンチレーションカウンタ法、血漿及び尿中の未変化体濃度はHPLC) (平均値)

*：SR49498は本試験に用いた¹⁴C-標識イルベサルタン中に約1%存在



[アムロジピンベシル酸塩]

主として肝臓で代謝される。健康成人 16 例にアムロジピン 5mg を単回経口投与した場合、24 時間までの尿中に認められた主たる尿中代謝体としてアムロジピンのジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその 2 位の酸化的脱アミノ体が認められた。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

[イルベサルタン]

1) 本剤が受ける影響 (*in vitro*)

イルベサルタンの代謝について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、主代謝物は水酸化体であり、*N*-脱アルキル体はわずかしか生成されないことが示された³³⁾。イルベサルタンはヒト肝ミクロソームの CYP2C9 により 4 種の水酸化体へ高い比率で代謝され、そのうちの 2 種の水酸化体は CYP3A4 によってもわずかに生成された。これらの結果から、イルベサルタンの酸化的代謝には CYP2C9 が主に関与していると考えられた³⁴⁾。また、ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合体の生成も確認された^{35,36)}。更に、ヒト肝ミクロソームを用いて酸化的代謝とグルクロン酸抱合代謝のミカエリス定数 (K_m)、最大反応速度 (V_{max}) 並びに V_{max}/K_m を算出したところ、 V_{max}/K_m ($n=3$ 、平均値±標準偏差) はそれぞれ 11.49 ± 2.47 及び $9.11 \pm 1.61 \text{ mL/min/g}$ となり、ヒトにおけるイルベサルタンの代謝には酸化的代謝とグルクロン酸抱合代謝がほぼ同程度関与していることが示唆された。ヒト肝細胞を用いた検討により、イルベサルタンはグルクロン酸抱合体、水酸化体や開環体及びそれらのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体へ代謝されることが示唆された³⁷⁾。

2) 代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、イルベサルタンは CYP1A2、CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害を示さなかった。阻害作用が認められた CYP2A6 に対する K_i 値は $520.7 \mu\text{mol/L}$ であり、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値はそれぞれ $22.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $50 \mu\text{mol/L}$ 以上及び $150 \mu\text{mol/L}$ 以上と、いずれも阻害の程度は弱かった^{34,35,38)}。临床上、予想される血漿中イルベサルタンの C_{max} は平均 $4.9 \mu\text{mol/L}$ ($2.1 \mu\text{g/mL}$) 及び血清蛋白結合率 (約 97%) を考慮すると、これら CYP 分子種を介した他剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

3) 酵素誘導作用 (*in vitro*)

ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種の誘導について検討した結果、イルベサルタンは CYP1A 及び CYP3A を誘導しないことが明らかとなった³⁹⁾。

4) 臨床薬物との相互作用（外国人データ）

イルベサルタンとの薬物相互作用について検討するため、ワルファリン^{40,41}及びトルブタミド⁴²（それぞれ CYP2C9 の基質）、ジゴキシン⁴³、ニフェジピン⁴⁴、シンバスタチン⁴⁵、（それぞれ CYP3A4 の基質）、制酸剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）⁴⁶及びヒドロクロチアジド⁴⁷との薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

[アムロジピンベシル酸塩]

他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と同様、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている⁴⁸。

(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

[イルベサルタン] (*in vitro*)

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-A II の受容体への結合に対するイルベサルタンとその代謝物の阻害作用について検討した。ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本においてイルベサルタンの代謝物である BMS-M5 と BMS-M7 はイルベサルタンと同程度の阻害活性を示した。SR90150（イルベサルタンのグルクロン酸抱合体）及び BMS-M6 の阻害活性はイルベサルタンの約 1/10 であり、SR90148 及び BMS-M2 のそれは約 1/40 以下であった。それ以外の代謝物の活性は極めて低かった⁴⁹。

¹⁴C-標識イルベサルタン 50mg 空腹時単回経口投与 6 時間後のヒト血漿における各代謝物の比率は、未変化体：77.8%、BMS-M1+BMS-M2：0.0%、BMS-M3：5.4%、SR90148：4.0%、BMS-M5+BMS-M6+BMS-M7：2.8%、SR90150：6.9%、その他：3.1%であり、ほとんどが未変化体として存在した（「VII-6-(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照）。また、血漿中に認められた代謝物はいずれも、未変化体と比較して A II 受容体阻害活性が低い、あるいは未変化体の存在比率に比して量的に少ないことから、代謝物の薬効への寄与はほとんどないものと考えられた。

代謝物の A II 受容体に対する IC₅₀ 値

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

(n=1~3、平均値±標準誤差)

[アムロジピンベシル酸塩]

主要代謝物のカルシウム拮抗作用は最も強力なものでもアムロジピンの 1/25 以下であった。

7. 排泄

[イルベサルタン]

イルベサルタン及びその代謝物は主に胆汁排泄により糞中に排泄される^{17,18)}。

1) イルベサルタンの尿中排泄

健康成人男性 4 例にイルベサルタン 50、100、200mg 空腹時単回経口投与時の投与後 48 時間までの未変化体尿中排泄率は、それぞれ投与量の 0.82%、0.67%、0.82%であった⁵⁰⁾。また、健康成人男性 6 例にイルベサルタン 50、100mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与した場合の 1～7 日目における投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率は、それぞれ投与量の約 0.3～1.3%であった^{51,52)}。

未変化体尿中排泄率（食後反復経口投与時、健康成人）

投与量	n	投与後 0～24 時間後までの未変化体尿中排泄率〔投与量に対する割合 (%)〕						
		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
50 mg	6	1.321 ±0.228	0.572 ±0.299	0.359 ±0.217	0.547 ±0.246	0.839 ±0.445	0.533 ±0.176	0.738 ±0.383
100 mg	6	0.881 ±0.267	0.607 ±0.419	0.314 ±0.161	0.496 ±0.252	0.531 ±0.283	0.692 ±0.470	0.688 ±0.332

(測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

2) 胆汁中排泄（外国人データ）

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-標識イルベサルタン 150 mg 空腹時単回経口投与時の投与後 168 時間までの糞中及び尿中での放射能濃度を測定した。放射能の平均糞中回収率は約 54%、平均尿中排泄率は約 20%であることから、イルベサルタン及びその代謝物の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられた¹⁸⁾。

[アムロジピンベシル酸塩]

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった⁵³⁾。

また、健康成人 2 例に ¹⁴C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与後 12 日までに投与放射能の 59.3%が尿中に 23.4%が糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9%が未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた²²⁾（外国人データ）。

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

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

[イルベサルタン]

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

透析により除去されない⁵⁴⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

[アムロジピンベシル酸塩]

該当資料なし

ただし、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者

[イルベサルタン] (外国人データ)

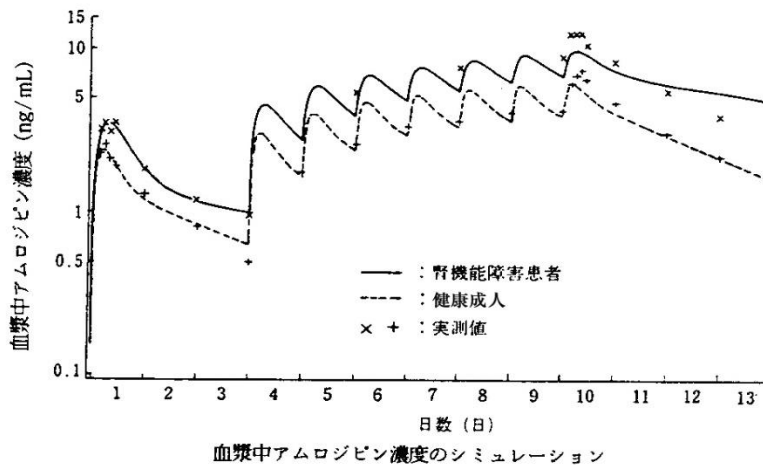
軽・中等度 (9例)、高度 (10例) の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1日1回 8日間 反復経口投与した場合、腎機能正常者と比較して C_{max} 、AUC に有意な差はみられなかった (分散分析)。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された⁵⁴⁾。

[アムロジピンベシル酸塩]

腎障害を伴う高血圧症

腎障害を伴う高血圧症患者 10例 (平均年齢 49.1歳) と健康成人 6例 (平均年齢 22.3歳) にアムロジピンベシル酸塩錠 (アムロジピンとして 2.5mg) を単回及び7日間反復経口投与した場合の血漿中アムロジピン濃度推移は次のとおりであった。

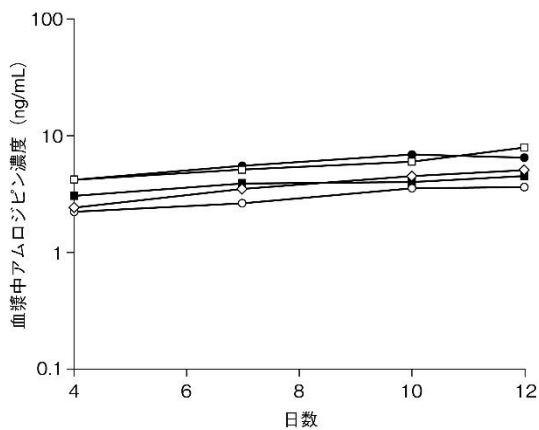
腎障害を伴う高血圧症患者では単回投与で C_{max} 、AUC が健康成人の約 1.7倍大きく、 $T_{1/2}$ 、 T_{max} はほぼ同じであった。また、反復投与により C_{max} 、AUC は漸増したが、投与後 7日目には定常状態となり、その時の血漿中濃度は単回投与時の血漿中濃度からのシミュレーション値にほぼ一致した。本試験における腎障害を伴う高血圧症例での C_{max} 、AUC の増大は、加齢に起因する可能性が大きいと考察された⁵⁵⁾。



(外国人データ)

健康成人から血液透析患者までの 27例 にアムロジピン 5mg を 1日1回 14日間経口投与した場合の血漿中アムロジピン濃度推移は次のとおりであった。

クレアチニン・クリアランス (Ccr) により 5群に分けて薬物動態を比較したところ、腎機能障害患者における血中濃度は腎障害の程度とは相関せず健康成人とほぼ同様であった⁵⁶⁾。



- A群 (□) : Ccr104~126mL/min (健康成人) 6例
- B群 (●) : Ccr38~65mL/min 6例
- C群 (○) : Ccr20~29mL/min 5例
- D群 (◇) : Ccr7~15mL/min 6例
- E群 (■) : Ccr0~2mL/min (血液透析患者) 4例

(2)肝機能障害患者

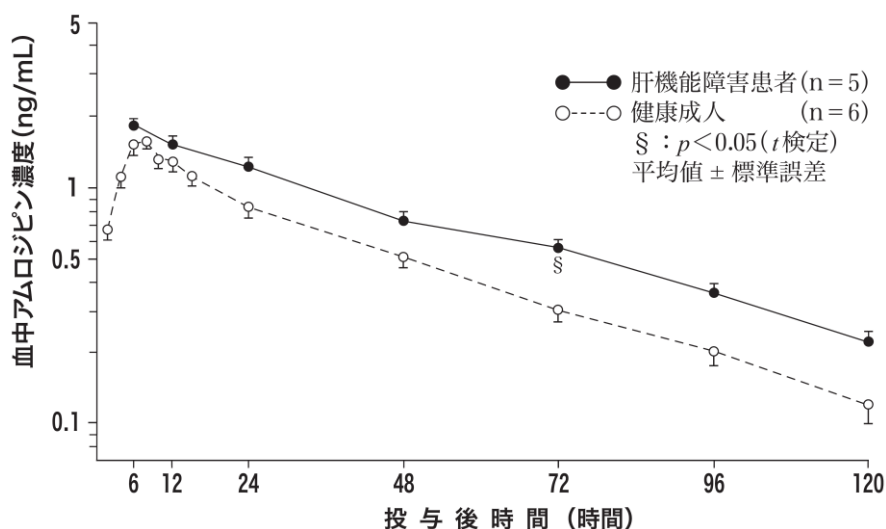
[イルベサルタン] (外国人データ)

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300mg^{注)} を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、 C_{max} 、AUC に有意な差はみられなかった (分散分析)。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された⁵⁷⁾。

注) イルベサルタンの承認された 1 日通常用量は 50~100mg、1 日最大用量は 200mg である。

[アムロジピンベシル酸塩]

成人肝硬変患者 (Child A、B クラス) 5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回経口投与した場合の薬物動態は図及び表のとおりであった。健康成人と比較して、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $T_{1/2}$ 、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった⁵⁸⁾。(「VIII-6-(3)肝機能障害患者」の項参照)



	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0~∞} (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
肝機能障害患者	7.2 ± 1.2	1.9 ± 0.2	104.0 ± 15.5	43.0 ± 8.0
健康成人 ⁵³⁾	7.3 ± 0.4	1.64 ± 0.07	68.1 ± 5.4	33.3 ± 2.2

平均値 ± 標準誤差
有意差検定 : n. s.

(3)高齢者

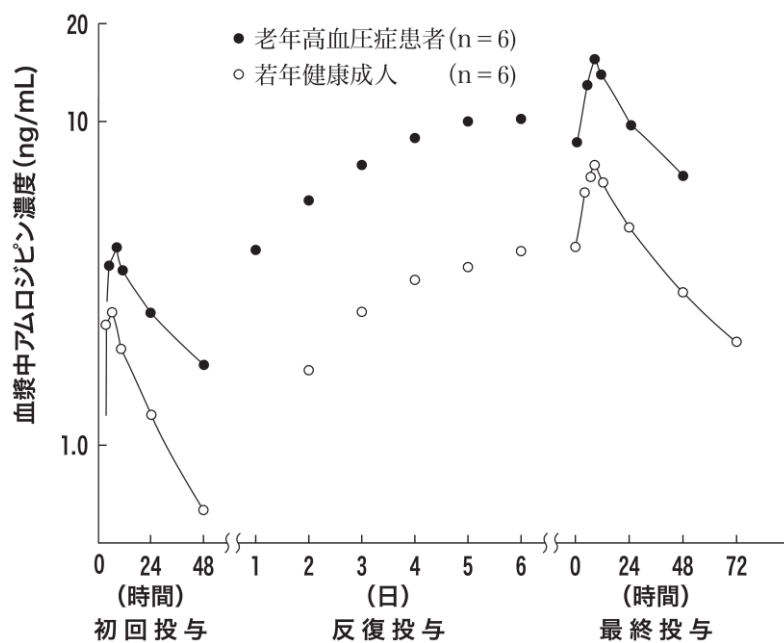
[イルベサルタン] (外国人データ)

高齢者 (65~80 歳、男性 10 例、女性 10 例) と若年者 (18~35 歳、男性 10 例) にイルベサルタン 25mg^{注)} を 1 日 1 回反復経口投与した場合、 C_{max} に有意な差はみられなかった (分散分析) が、AUC は若年者と比べて 50~68% 上昇することが示された⁵⁹⁾。

注) イルベサルタンの承認された 1 日通常用量は 50~100mg、1 日最大用量は 200mg である。

[アムロジピンベシル酸塩]

老年高血圧患者 (平均年齢 79.7 歳、男性 2 例、女性 4 例) にアムロジピンとして 5mg を単回経口投与した場合、若年健康成人 (平均年齢 22.3 歳、男性 6 例) に比較して C_{max} 及び AUC は有意に高値を示したが、 $T_{1/2}$ に有意差は認められなかった。また、8 日間反復経口投与した場合、老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった⁶⁰⁾。(「VIII-6-(8)高齢者」の項参照)



	老年高血圧症患者		若年健康成人	
	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時
C_{max} (ng/mL)	$4.24 \pm 0.08^{\$ \$}$	$14.9 \pm 2.2^{\$}$	2.63 ± 0.35	7.51 ± 0.32
T_{max} (hr)	7.2 ± 0.49	8.0 ± 1.8	6.7 ± 0.42	8.0 ± 0.7
$T_{1/2}$ (hr)	37.5 ± 6.0	47.4 ± 11.3	27.7 ± 4.6	34.7 ± 2.7
$AUC_{0 \sim 48hr}$ (ng · hr/mL)	$116.9 \pm 8.4^{\$ \$}$	—	63.2 ± 5.5	—

平均値±標準誤差

$^{\$} p < 0.05$, $^{\$ \$} p < 0.01$ (vs 健康成人)

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 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物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 医薬品の過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症状が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。

2.2 「VIII-6-(5) 妊婦」の項参照

2.3 ARB に共通の注意事項である。

腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象に実施されたアリスキレンの国際共同試験において、ARB 又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE 阻害剤）による標準治療を受けている症例にアリスキレンを追加投与した場合、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が高まる可能性が示唆された^{61,62)}。

したがって、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である患者を除き、アリスキレンを投与中の糖尿病患者への本剤の投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はイルベサルタンとアムロジピンの配合剤であり、イルベサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

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

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

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

8.5 アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

(解説)

8.1 本剤の成分であるイルベサルタン及びアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項等を参照の上、適切に使用すること。

8.2 ARB において、重篤な肝機能障害の報告がある。本剤を投与する場合には肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

8.3 降圧剤に共通の注意事項である。

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

8.4 ARB に共通の注意事項である。

手術時には、失血や麻酔等の使用による血圧低下に対する代償機能として、レニン-アンジオテンシン系を賦活化して血圧を維持することがあるが、術前に本剤を使用するとこの代償機能が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。

したがって、術前 24 時間は本剤を投与しないことが望ましい。

8.5 アムロジピンでは、血中濃度が投与中止後 4~5 日かけて徐々に低下し⁵³⁾、投与中止後も緩徐な降圧効果を示す。本剤投与中止後に他の降圧剤を使用する場合、低用量から投与開始し、投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

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。イルベサルタンによる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。イルベサルタンにより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

一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.3 参照]

(解説)

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

9.1.2 ARB に共通の注意事項である。

ARB を投与すると副腎皮質からのアルドステロン分泌が抑制され血清カリウムの排泄が遅延し、カリウムの蓄積が起こるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、これらの患者に投与する場合には、血清カリウム値の上昇に注意すること。

9.1.3 イルベサルタンは、脳血管障害の既往歴のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがあるため、脳血管障害のある患者には慎重に投与すること。

9.1.4 ARB の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 血液透析中の患者

一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.3 参照]

(解説)

9.2.1 イルベサルタンなどの ARB には腎保護作用があるとされているが、重篤な腎機能障害のある患者に投与すると、輸出細動脈を選択的に拡張させ、過度の降圧による糸球体過圧の低下により腎機能を悪化させることが知られている。また、一般的に腎機能障害のある患者では、降圧にともない腎機能が低下することがある。

9.2.2 ARB の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

増量時には慎重に投与すること。アムロジピンは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。アムロジピン高用量 (10mg) において副作用の発現頻度が高くなる可能性がある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。 [11.2、16.5、16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 イルベサルタンは主として胆汁中に排泄されるため、肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇する可能性がある。

アムロジピンは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。また、国内の臨床試験で、アムロジピン 5mg 投与に比べて 10mg 投与した場合に副作用や浮腫の発現頻度が高かったことから、重篤でない肝機能障害患者に 10mg を投与した場合にも投与量の増加に伴い浮腫等の副作用の発現頻度が高くなる可能性が考えられる。

したがって、肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者には慎重に投与すること。(「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(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^{66),67)}。

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。

(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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン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、頭蓋顔面の奇形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。アムロジピンは動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている⁶³⁾。[2.2、9.4.1 参照]

(解説) 「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」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。イルベサルタンでは動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。アムロジピンではヒト母乳中へ移行することが報告されている²⁸⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。アムロジピンは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。[16.6.3 参照]

(解説)

後期第Ⅱ相試験の結果より、65歳未満と65歳以上で、本剤投与8週後の降圧効果を評価したところ、SBP変化量、DBP変化量及び140/90mmHg達成割合に大きな違いは見られなかった。また、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験より、安全性についても65歳未満と65歳以上で差は認められなかった。

(「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

7. 相互作用

10. 相互作用

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

(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]	イルベサルタンで非致死性脳卒 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 に共通の注意事項である。

アリスキレンを併用する場合、レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強され、糸球体濾過圧が低下し、腎機能を悪化させる可能性がある。また、高カリウム血症及び低血圧の発現率が高くなる可能性がある。

(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、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	機序：イルベサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.3 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。	利尿降圧剤で治療を受けている患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しており、降圧作用が増強するおそれがある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリル、イミダプリル等	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) ロキソプロフェン、インドメタシン等	イルベサルタンの降圧作用が減弱するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、イルベサルタンの降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム 炭酸リチウム	イルベサルタンによるリチウム中毒が報告されている。	リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、イルベサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの再吸収が促進されると考えられる。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン	アムロジピンとシンバスタチン80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

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、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.3 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、ALP、 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。〔8.2 参照〕

11.1.6 低血糖（頻度不明）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.8 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.9 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		発疹、そう痒、じん麻疹、光線過敏症、多形紅斑	血管炎、血管浮腫
肝臓	肝機能障害、ALT上昇	AST上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇	LDH上昇、黄疸、腹水
筋・骨格系		関節痛、筋痙攣、背部痛	筋肉痛、筋力低下、筋緊張亢進
血液		貧血、紫斑、白血球増加	赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、好酸球増加、血小板減少
循環器	浮腫 ^{注2)}	動悸、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、失神、頻脈、起立性低血圧、心房細動、胸痛、期外収縮	血圧低下、徐脈、洞房又は房室ブロック、洞停止
消化器		逆流性食道炎、下痢・軟便、口内炎、心窩部痛、便秘、胃腸炎	悪心、嘔吐、胸やけ、胃不快感、口渇、消化不良、排便回数増加、膵炎、腹痛、腹部膨満
腎臓		尿管結石、頻尿・夜間頻尿、クレアチニン上昇	BUN上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常、尿潜血陽性、排尿障害
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	眠気、しびれ、末梢神経障害	もうろう感、不眠、振戦、気分動揺、錐体外路症状
代謝異常	CK上昇	尿酸上昇、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病、コレステロール上昇、血中カリウム減少	血中カリウム上昇、高血糖
その他		脳梗塞、異常感覚、倦怠感、CRP上昇、咳嗽、体重増加、脱毛、脱力感、勃起障害、鼻出血、鼻炎	霧視、味覚異常、発熱、総蛋白減少、耳鳴、疲労、視力異常、呼吸困難、多汗、（連用により）歯肉肥厚、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色

注 1) イルベサルタン製剤又はアムロジピン製剤で認められている副作用。
注 2) アムロジピン製剤を増量して 10mg を投与した場合に、高い頻度で認められたとの報告がある。
[9.3.1 参照]

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況

	承認時迄の状況	特定使用成績調査 (長期)の累計
調査施設数	102	623
対象症例数	1294	3704
副作用等の発現症例数	153	141
副作用等の発現件数	195	161
副作用等の発現症例率(%)	11.82	3.81
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
胃腸障害	17 (1.31)	11 (0.30)
悪心		1 (0.03)
胃炎		1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	4 (0.31)	
胃潰瘍		1 (0.03)
下痢	3 (0.23)	1 (0.03)
口内炎	2 (0.15)	
歯肉腫脹		2 (0.05)
歯肉出血		1 (0.03)
歯肉肥厚		3 (0.08)
痔核	1 (0.08)	
十二指腸炎	1 (0.08)	
上腹部痛	1 (0.08)	
心窩部不快感	1 (0.08)	
直腸ポリープ	1 (0.08)	
潰瘍性大腸炎	1 (0.08)	
便秘	2 (0.15)	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (1.16)	46 (1.24)
異常感	1 (0.08)	2 (0.05)
顔面浮腫		2 (0.05)
胸痛	1 (0.08)	
倦怠感	2 (0.15)	2 (0.05)
突然死		1 (0.03)
浮腫		10 (0.27)
末梢性浮腫	12 (0.93)	29 (0.78)
無力症	1 (0.08)	2 (0.05)
感染症および寄生虫症	5 (0.39)	
ヘリコバクター感染	1 (0.08)	
胃腸炎	1 (0.08)	
歯肉炎	1 (0.08)	
白癬感染	1 (0.08)	
鼻炎	1 (0.08)	
肝胆道系障害	11 (0.85)	1 (0.03)
黄疸		1 (0.03)
肝機能異常	8 (0.62)	
肝障害	1 (0.08)	
脂肪肝	1 (0.08)	
胆石症	1 (0.08)	
眼障害	1 (0.08)	1 (0.03)
視力障害		1 (0.03)
網膜出血	1 (0.08)	
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.23)	2 (0.05)
関節痛	1 (0.08)	
筋痙縮	1 (0.08)	1 (0.03)
腰部脊柱管狭窄症		1 (0.03)
背部痛	1 (0.08)	
閉経後骨粗鬆症		1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	6 (0.46)	1 (0.03)
腎性貧血		1 (0.03)
貧血	6 (0.46)	

MedDRA/J (Ver.19.0)により、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載(SOCは例数、PTは件数)
 副作用発現症例率(%)=副作用発現症例数/安全性評価対象症例数×100
 基本語(PT)については、同一症例に発現した同一副作用は1件に集約せず、のべ件数とした。

承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況（つづき）

	承認時迄の状況	特定使用成績調査 (長期)の累計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
血管障害	6 (0.46)	11 (0.30)
ほてり	3 (0.23)	2 (0.05)
起立性低血圧	2 (0.15)	
低血圧		9 (0.24)
末梢冷感	2 (0.15)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.15)	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.08)	1 (0.03)
鼻出血	1 (0.08)	
耳および迷路障害	2 (0.15)	2 (0.05)
メニエール病		1 (0.03)
回転性めまい	2 (0.15)	1 (0.03)
心臓障害	11 (0.85)	12 (0.32)
右脚ブロック	1 (0.08)	
上室性期外収縮		1 (0.03)
心筋梗塞		1 (0.03)
心室性期外収縮	1 (0.08)	
心不全		2 (0.05)
心房細動	1 (0.08)	1 (0.03)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.08)	
動悸	5 (0.39)	4 (0.11)
頻脈	2 (0.15)	3 (0.08)
不安定狭心症	1 (0.08)	
神経系障害	21 (1.62)	33 (0.89)
意識消失	1 (0.08)	
感覚鈍麻	1 (0.08)	
傾眠	2 (0.15)	2 (0.05)
失神	1 (0.08)	
体位性めまい	1 (0.08)	2 (0.05)
頭痛	5 (0.39)	3 (0.08)
頭部不快感	2 (0.15)	
認知症		1 (0.03)
認知障害		1 (0.03)
脳梗塞	2 (0.15)	
浮動性めまい	11 (0.85)	24 (0.65)
末梢性ニューロパチー	1 (0.08)	
味覚異常		1 (0.03)
腎および尿路障害	5 (0.39)	7 (0.19)
緊張性膀胱	1 (0.08)	
高窒素血症		1 (0.03)
腎機能障害		4 (0.11)
腎障害		1 (0.03)
尿管結石症	1 (0.08)	
尿路結石	1 (0.08)	
頻尿	1 (0.08)	
慢性腎臓病		1 (0.03)
夜間頻尿	1 (0.08)	
生殖系および乳房障害	2 (0.15)	1 (0.03)
勃起不全	1 (0.08)	
良性前立腺肥大症	1 (0.08)	
膣分泌物		1 (0.03)
精神障害		1 (0.03)
不眠症		1 (0.03)

MedDRA/J (Ver.19.0) により、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載 (SOCは例数、PTは件数)

副作用発現症例率 (%) = 副作用発現症例数 / 安全性評価対象症例数 × 100

基本語 (PT) については、同一症例に発現した同一副作用は1件に集約せず、のべ件数とした。

承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況（つづき）

	承認時迄の状況	特定使用成績調査 (長期)の累計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
代謝および栄養障害	6 (0.46)	10 (0.27)
高カリウム血症		3 (0.08)
高クレアチニン血症		1 (0.03)
高トリグリセリド血症		1 (0.03)
高尿酸血症	2 (0.15)	3 (0.08)
痛風	1 (0.08)	
低カリウム血症		2 (0.05)
糖尿病	3 (0.23)	
皮膚および皮下組織障害	15 (1.16)	1 (0.03)
そう痒症	2 (0.15)	
後天性毛髪色素欠乏症	1 (0.08)	
光線過敏性反応		1 (0.03)
紫斑	2 (0.15)	
湿疹	3 (0.23)	
多形紅斑	1 (0.08)	
脱毛症	1 (0.08)	
日光皮膚炎	1 (0.08)	
蕁麻疹	2 (0.15)	
痒疹	1 (0.08)	
蕁麻疹	2 (0.15)	
臨床検査	46 (3.55)	15 (0.40)
C-反応性蛋白増加	2 (0.15)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.23)	
アミラーゼ増加	1 (0.08)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.70)	
リンパ球数減少	1 (0.08)	
レニン増加	1 (0.08)	
α1フェトプロテイン増加	1 (0.08)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.08)	
肝機能検査異常	1 (0.08)	
癌胎児性抗原増加	2 (0.15)	
血圧低下		12 (0.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.15)	
血中カリウム減少	1 (0.08)	
血中クレアチニン増加	1 (0.08)	2 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (0.77)	
血中コレステロール増加	1 (0.08)	
血中ビリルビン増加	1 (0.08)	
血中尿酸増加	3 (0.23)	
血中尿素増加		1 (0.03)
甲状腺機能検査異常	1 (0.08)	
腫瘍マーカー上昇	3 (0.23)	
心電図QT延長	1 (0.08)	
心電図T波逆転	1 (0.08)	
心拍数増加		1 (0.03)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.08)	
体重増加	1 (0.08)	
糖鎖抗原19-9増加	2 (0.15)	
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.31)	
白血球数増加	1 (0.08)	

MedDRA/J (Ver.19.0) により、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載 (SOCは例数、PTは件数)

副作用発現症例率 (%) = 副作用発現症例数 / 安全性評価対象症例数 × 100

基本語 (PT) については、同一症例に発現した同一副作用は1件に集約せず、のべ件数とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

アムロジピンは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

13.2 処置

アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁶⁴⁾。イルベサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、血液透析による除去は有効ではない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかではないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イルベサルタン及びアムロジピンの併用投与に関する安全性薬理試験は実施しなかった。
イルベサルタン及びアムロジピンは既に承認済みの医薬品であり、安全性薬理試験（一般薬理試験）の結果より薬効量付近では薬効以外の急性作用はほとんどないことが報告されている。医療現場ではイルベサルタン及びアムロジピンの併用療法が行われているが、それらの薬効量において各単剤の実績から予想し得ない有害な急性作用は報告されていない。従って、イルベサルタンとアムロジピンを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性はほとんどないものと考えた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[イルベサルタン]

動物種 (系統) 性、n/群	投与経路 投与期間	投与量	試験成績
マウス (Swiss系) 雌雄 各5/群	経口、単回	2000mg/kg	概略の致死量 > 2000mg/kg
ラット (SD系) 雌雄 各5/群	経口、単回	2000mg/kg	概略の致死量 > 2000mg/kg
カンクイザル 雌雄各3/群	経口、1週間 ^注	250、500、1000mg/kg/日	概略の致死量 > 1000mg/kg/日

注：非げっ歯類における単回投与毒性試験の代替として、カンクイザル1ヵ月反復投与毒性試験の投与開始後1週間の観察結果を示した。

[アムロジピンベシル酸塩]

急性毒性 (LD₅₀、mg/kg、アムロジピンベシル酸塩換算)

動物 投与経路	ICR系マウス		SD系ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	37	48	393 [#]	686 [#]
皮下	36	37	1158	678
腹腔内	31	34	45	42

: 65)

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットにアムロジピン (A) 及びイルベサルタン (I) を併用投与する群 (低用量 : A0.5+I10 mg/kg/日、中用量 : A1.5+I30 mg/kg/日、高用量 A5+I100 mg/kg/日)、アムロジピン又はイルベサルタンを単独投与する群 (A5mg/kg/日、I100mg/kg/日)、媒体対照群を設け、1日1回、13週間にわたり反復経口投与した。媒体対照及び併用高用量群では6週間の休薬期間を設けてその回復性を検討した。

投与1日目及び91日目のトキシコキネティクス (TK) では、併用高用量群とアムロジピン又はイルベサルタン単独群と比較して、C_{max}、AUC_{0-t}及びT_{max}で顕著な差は認められなかった。

併用高用量群では、症状観察、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査で投与の影響は認められなかった。同群では、体重、摂餌量及び摂水量の低値、血中のカリウム、尿素窒素の高値及びナトリウム、総蛋白、アルブミン、カルシウム、リン脂質の低値、器官重量での腎臓重量の高値及び心臓重量、胸腺重量の低値が認められた。

これらの変化のほとんどはイルベサルタン単独投与群でも認められた。また、これらの変化のうち、体重及び摂餌量の低値、血中のナトリウム、総蛋白及びアルブミンの低値は、アムロジピン単独投与群に対して有意差をもって認められたが、イルベサルタン単独投与群に対して有意差はなかった。これらのことから、併用高用量群で認められた変化はイルベサルタンの投与によるものであり、併用投与することによる毒性の増強や新たな毒性の発現はなかった。また、血中カリウムの高値を除くすべての変化に回復性が認められた。回復期間終了時の血中カリウムの値は投与期間終了時の媒体対照群と同程度であった。

(3) 遺伝毒性試験

[イルベサルタン]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌	プレインキュベーション法 代謝活性化系有・無	312.5 ~ 5000 µg/プレート	陰性
遺伝子突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター肺由来 V79 培養細胞	代謝活性化系有・無	25 ~ 500 µg/mL	陰性
不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>)	ラット肝初代培養細胞	18 ~ 20 時間 インキュベーション	5 ~ 75 µg/mL	陰性
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	代謝活性化系有・無	3 ~ 590.6 µg/mL	陰性
小核試験	マウス (OF1 系) 雌雄各 5/群 (骨髄細胞)	経口、単回	4000 mg/kg	陰性

[アムロジピンベシル酸塩]

変異原性：微生物による復帰突然変異試験、培養細胞による染色体異常試験、小核試験において認められなかった。

(4) がん原性試験

[イルベサルタン]

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

[アムロジピンベシル酸塩]

がん原性：マウス及びラットにおいて認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

[イルベサルタン]

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

[アムロジピンベシル酸塩]

1)妊娠前・妊娠初期投与試験(2、10、25mg/kg 経口投与)⁶³⁾

SD系ラットにおいて、催奇形作用、胎仔致死作用、また交尾率、受胎率、胎仔の発育に対する影響は認められなかった。

2)器官形成期投与試験(4、10、25mg/kg 経口投与)⁶³⁾

SD系ラット及びウサギにおいて、催奇形作用、胎仔致死作用、また胎仔の発育に対する影響は認められなかった。

3)周産期・授乳期投与試験(2、4、10mg/kg 経口投与)⁶³⁾

SD系妊娠ラットにおいて、高用量群(10mg/kg)で妊娠期間の延長、分娩障害(分娩時間の延長)及び分娩障害に伴うとみられる出生率の低下及び出生児生存率の低下が認められたが、4mg/kg以下では影響は認められなかった。(投与量はアムロジピンベシル酸塩換算)(「VIII-6-(5)妊婦」の項参照)

(6) 局所刺激性試験

[イルベサルタン]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ (ニュージーランド 交雑種) 雄 3/群	経皮（4時間貼付）	500 mg/部位	陰性
		点眼、単回	100 mg/部位	陰性

(7) その他の特殊毒性

[イルベサルタン]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
抗原性	マウス (C3H/HeN 系) 雌 10/群 (C57BL/6N 系) 雌 10/群	免疫 経口、3 mg/匹/日、15 回（5 回/週） 皮下（+アジュバント）、1 mg/匹/日、6 回（2 回/週） 誘発（ラット受身皮膚アナフィラキシー反応） 静脈内、5 mg/匹、単回		陰性

[アムロジピンベシル酸塩]

抗原性：マウス、モルモット及びウサギにおいて認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アイミクス配合錠 LD、アイミクス配合錠 HD 劇薬、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：

[イルベサルタン] 該当しない

[アムロジピンベシル酸塩] 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

- ・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：後発品あり

同 効 薬：イルベサルタン（アバプロ、イルベタン、その他後発品あり）

アムロジピンベシル酸塩（アムロジン、ノルバスク、その他後発品あり）

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン

カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩

テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩

アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩 等

7. 国際誕生年月日

2012年9月28日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アイミクス配合錠 LD	2012年9月28日	22400AMX01391	2012年11月22日	2012年12月19日
アイミクス配合錠 HD	2012年9月28日	22400AMX01392	2012年11月22日	2012年12月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018年3月29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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4年間：2012年9月28日～2016年9月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
アイミクス配合錠 LD	2149118F1020	2149118F1020	121992001	622199201
アイミクス配合錠 HD	2149118F2026	2149118F2026	121993701	622199301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 島田和幸ほか: 血圧. 2011; 18(12): 1231-1243
- 2) 島田和幸ほか: 血圧. 2012; 19(11): 1022-1034
- 3) 及川達也ほか: 新薬と臨牀. 2017; 66: 355-376
- 4) 社内資料: イルベサルタンのウサギ摘出大動脈における作用
- 5) 社内資料: イルベサルタンの AII 誘発昇圧反応に対する作用
- 6) 社内資料: イルベサルタンの AII 受容体に対する拮抗様式の検討
- 7) 社内資料: イルベサルタンの AII 受容体サブタイプに対する選択性
- 8) 社内資料: イルベサルタンの各種受容体及びイオン輸送系に対する作用
- 9) 社内資料: イルベサルタンの各種酵素に対する作用
- 10) 山中教造ほか: 日薬理誌. 1991; 97: 167-178
- 11) Mason R. P., et al.: Mol. Pharmacol. 1989; 36: 634-640 (PMID: 2554114)
- 12) 社内資料: 高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用 (2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料: 健康成人における生物学的同等性試験 (2012年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) 社内資料: イルベサルタンとアムロジピンの併用投与と配合錠との薬物動態比較試験
- 15) 社内資料: イルベサルタンとアムロジピンの併用単回投与時における薬物相互作用試験
- 16) 社内資料: 食事による薬物動態への影響 (2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 17) 社内資料: イルベサルタンの絶対バイオアベイラビリティ及び代謝物の検討
- 18) 社内資料: イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験
- 19) Faulkner J. K., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1986; 22: 21-25 (PMID: 2943308)
- 20) 社内資料: イルベサルタンのラットにおける吸収及び乳汁中移行
- 21) 社内資料: イルベサルタンの雌雄ラットにおける単回投与時の放射能の腸肝循環
- 22) Beresford A. P., et al.: Xenobiotica. 1988; 18(2): 245-254 (PMID: 2967593)
- 23) 社内資料: イルベサルタンの雄性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度
- 24) 社内資料: イルベサルタンの雌性ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度
- 25) 社内資料: イルベサルタンの妊娠ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度
- 26) 社内資料: イルベサルタンの妊娠ウサギにおける単回投与時の組織中放射能濃度
- 27) 石井真理子ほか: 日本病院薬剤師会雑誌. 2009; 45(6): 817-820
- 28) Naito T., et al.: J. Hum. Lact. 2015; 31(2): 301-306 (PMID: 25447596)
- 29) 社内資料: イルベサルタンのラット, サル及びヒト血球への放射能分布
- 30) 社内資料: イルベサルタンのヒト血清蛋白結合率
- 31) 社内資料: イルベサルタンのヒト血清アルブミン結合サイト
- 32) 社内資料: イルベサルタンのヒト代謝物の同定
- 33) 社内資料: イルベサルタンの肝ミクロソーム代謝における動物種差
- 34) 社内資料: ヒト肝ミクロソームを用いたイルベサルタンの酸化代謝における CYP2C9 の関与
- 35) 社内資料: イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差
- 36) 社内資料: イルベサルタンのヒト初代培養肝細胞における代謝
- 37) 社内資料: イルベサルタンのヒト肝における *in vitro* 代謝
- 38) 社内資料: ヒト肝ミクロソームを用いたイルベサルタンの CYP 阻害の検討
- 39) 社内資料: イルベサルタンのヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験
- 40) 社内資料: イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 (1)
- 41) 社内資料: イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 (2)
- 42) 社内資料: イルベサルタンのトルブタミドとの薬物相互作用試験
- 43) 社内資料: イルベサルタンのジゴキシンの薬物相互作用試験
- 44) 社内資料: イルベサルタンのニフェジピンの薬物相互作用試験
- 45) 社内資料: イルベサルタンのシンバスタチンの薬物相互作用試験
- 46) 社内資料: イルベサルタンの制酸剤との薬物相互作用試験
- 47) 社内資料: イルベサルタンのヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験
- 48) Guengerich F. P., et al.: J. Med. Chem. 1991; 34(6): 1838-1844 (PMID: 2061924)
- 49) 社内資料: イルベサルタンの代謝物の AII 受容体阻害作用
- 50) 社内資料: イルベサルタンの第 I 相臨床試験・単回投与試験
- 51) 社内資料: イルベサルタンの健康成人での反復投与試験 (50mg)
- 52) 社内資料: イルベサルタンの健康成人での反復投与試験 (100mg)

- 53)中島光好ほか: 臨床医薬. 1991; 7(7): 1407-1435
- 54)社内資料: 腎機能障害患者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 55)小野山薫ほか: 基礎と臨床. 1991; 25(13): 4073-4090
- 56)Laher M. S., et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 1988; 12(Suppl.7): S60-S63 (PMID: 2467131)
- 57)社内資料: 肝硬変患者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 58)足立幸彦ほか: 薬理と治療. 1991; 19(7): 2923-2932
- 59)社内資料: 高齢者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 60)桑島巖ほか: 老年医学. 1991; 29(6): 899-902
- 61)Parving H. H., et al.: N. Engl. J. Med. 2012; 367(23): 2204-2213 (PMID: 23121378)
- 62)文献 61)の Supplementary Appendix
(https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1208799/suppl_file/nejmoa1208799_appendix.pdf)
- 63)堀本政夫ほか: 応用薬理. 1991; 42(2): 167-176
- 64)Laine K., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 43: 29-33 (PMID: 9056049)
- 65)飯島護丈ほか: 応用薬理. 1991; 42(2): 177-187
- 66)阿部真也ほか: 周産期医学. 2017; 47: 1353-1355
- 67)齊藤大祐ほか: 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021; 29: 49-54

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

同一処方配合剤は米国、英国では販売されていない。(2023年4月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間 / 月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>

提携

sanofi