



**2019年4月改訂(第3版)
*2018年12月改訂

日本標準商品分類番号
872149

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

劇薬
処方箋医薬品^注

イルアミクス[®]配合錠LD「DSPB」
イルアミクス[®]配合錠HD「DSPB」

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	23000AMX00272000	23000AMX00273000
薬価収載	2018年6月	2018年6月
販売開始	2018年6月	2018年6月

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：「取扱い上の注意」の項参照
^注注意-医師等の処方箋により使用すること

ILUAMIX[®]

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (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)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (3)アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

■組成・性状

販売名	イルアミクス配合錠LD「DSPB」	イルアミクス配合錠HD「DSPB」
有効成分	1錠中イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mg(アムロジピンベシル酸塩6.93mg)	1錠中イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして10mg(アムロジピンベシル酸塩13.87mg)
添加物	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
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) 約8.0 厚さ(mm) 約3.7 重さ(g) 約0.18	直径(mm) 約8.0 厚さ(mm) 約3.8 重さ(g) 約0.18
識別コード	DS517	DS527

■効能・効果

高血圧症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

■用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1.以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・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
・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。
- 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。
- 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。

■使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2)高カリウム血症の患者〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3)重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (4)肝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〔イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。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-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ため、増量時には慎重に投与すること。〔副作用〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- (5)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2.重要な基本的注意

- (1)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。

- (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、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ので、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。
- (3) 高カリウム血症の患者においては、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ので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (6) 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。
- (7) 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) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (9) 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患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 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。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	機序：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
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) COX-2選択的阻害剤	イルベサルタンの降圧作用が減弱するおそれがある。 腎機能が低下している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、イルベサルタンの降圧作用を減弱させる可能性がある。 プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム	イルベサルタンによるリチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、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	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用する。	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ある。
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ある。
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。同時服用をしないように注意すること。	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ある。
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。	機序不明。
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ある。

4. 副作用

アイミクス配合錠の承認時までの臨床試験において、1,294例中153例(11.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はめまい・ふらつき10例(0.8%)、浮腫10例(0.8%)、肝機能障害10例(0.8%)、CK(CPK)上昇10例(0.8%)、ALT(GPT)上昇9例(0.7%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫 (頻度不明)

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

2) 高カリウム血症 (頻度不明)

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

3) ショック、失神、意識消失 (いずれも頻度不明)

ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

特に、血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。

4) 腎不全 (頻度不明)

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

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

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

6) 低血糖 (頻度不明)

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

*7) 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

8) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 (いずれも頻度不明)

無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 房室ブロック (頻度不明)

房室ブロック (初期症状：徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

発現頻度	0.5~1%未満 ^{注1)}	0.5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}		発疹、痒疹、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑	血管炎、血管浮腫
肝臓	肝機能障害、ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 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

発現頻度	0.5~1%未満 ^{注1)}	0.5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
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4)}	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 (CPK) 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 ^{注3)} 、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色

注1) アイミクス配合錠の臨床試験において報告された副作用。

注2) 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3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注4) 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。

5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕
- アイミクス配合錠の国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において、効果及び安全性に差はみられなかった。
- 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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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2)〕

7.小児等への投与

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

8.過量投与

症状：イルベサルタンの主な徴候、症状は、著しい血圧低下、頻脈と考えられる。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。

処置：通常、次のような処置を行う。

1)心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。

2)催吐、活性炭投与又は胃洗浄：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3)。

注意：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。

9.適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10.その他の注意

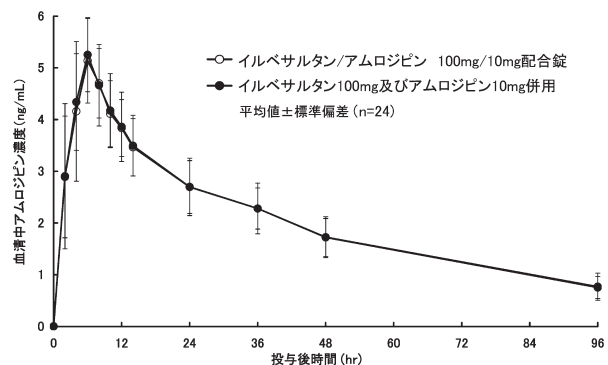
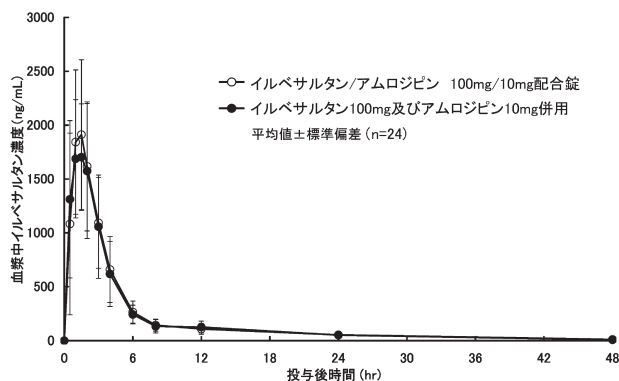
因果関係は明らかではないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

■薬物動態

1.血中濃度

(1)生物学的同等性

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4)。



	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
Cmax (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
Tmax (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

(2)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、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Cmax及びAUCに差はみられなかった5)。

(3)配合剤有効成分間の相互作用

健康成人男性(外国人)24例にイルベサルタン300mg(承認外用量)及びアムロジピンとして10mgを併用して経口単回投与した場合のイルベサルタンとアムロジピンの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、イルベサルタンと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6)。

(4)腎機能障害患者

軽・中等度(9例)、高度(10例)の腎機能障害患者(外国人)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Cmax、AUCに有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された7)。

(5)肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者(外国人)10例に、イルベサルタン300mg(承認外用量)を空腹時1日1回7日間反復経口投与した場合、健康成人と比較して、Cmax、AUCに有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された8)。
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、健康成人に比較して、Tmax、Cmaxにはほとんど差が認められなかったが、T_{1/2}の延長、AUCの増大が認められた9)。

(6)高齢者

高齢者(外国人、65~80歳、男性10例、女性10例)と若年者(外国人、18~35歳、男性10例)にイルベサルタン25mgを1日1回反復経口投与した場合、Cmaxに有意な差はみられなかったが、AUCは若年



者と比べて50～68%上昇することが示された¹⁰⁾。

老年高血圧患者(平均年齢79.7歳)6例にアムロジピンとして5mgを単回投与した場合、若年健康成人に比較して、Cmax及びAUCは有意に高値であった。また、8日間連続投与した場合、若年健康成人に比較して、Cmaxは有意に高値であった¹¹⁾。

2. 蛋白結合率

イルベサルタンのヒト血清蛋白結合率及びアムロジピンのヒト血漿蛋白結合率はいずれも約97%であった。

3. 代謝

イルベサルタンは、主としてCYP2C9による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2D6及びCYP2E1に対しては阻害せず、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった¹²⁻¹⁴⁾。

アムロジピンの代謝には主としてCYP3A4が関与していると考えられている。

4. 排泄

健康成人においてイルベサルタンの未変化体尿中排泄率は約0.3～1.3%であった。また、健康成人(外国人)に¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約20%は尿中に排泄され、約54%は糞中に排泄された¹⁵⁾。

健康成人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¹⁶⁾。主たる尿中代謝物はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体であった。

また、健康成人(外国人)2例に¹⁴C-標識アムロジピン15mg(承認外用量)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¹⁷⁾。

5. 溶出挙動

イルアミクス配合錠LD「DSPB」及びイルアミクス配合錠HD「DSPB」は、日本薬局方医薬品各条に定められたイルベサルタン・アムロジピンベシル硫酸錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

■臨床成績

1. 二重盲検比較試験

イルベサルタン100mg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を対象に、イルベサルタン/アムロジピン100mg/0mg、100mg/5mg又は100mg/10mgを8週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであった。

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¹⁸⁾。

イルベサルタン100mgで血圧コントロールが不十分な患者を対象とした試験

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)	

単位：mmHg(平均値±標準偏差)

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

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を対象に、イルベサルタン/アムロジピン0mg/5mg又は100mg/5mgを8週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであった。

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¹⁸⁾。

アムロジピン5mgで血圧コントロールが不十分な患者を対象とした試験

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

2. 長期投与試験

イルベサルタン100mg、アムロジピン5mg又は10mg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を対象に、イルベサルタン/アムロジピン100mg/5mg配合錠又は100mg/10mg配合錠を52週間投与した試験の結果は次表のとおりであった。

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¹⁹⁾。

イルベサルタン100mg、アムロジピン5mg又は10mgの単独投与で血圧コントロールが不十分な患者を対象とした長期投与試験

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		
最終評価時用量	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10mg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

■薬効薬理

1. 作用機序

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

in vitro試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ(AⅡ)誘発収縮を特異的に抑制し、in vivo試験(ラット、イス、サル)においてもAⅡ誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。in vitro結合試験から、その抑制作用はAⅡ受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更にAⅡタイプ1受容体(AT₁受容体)選択的であることが示唆された。その他の受容体には親和性を示さず、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった²⁰⁻²⁵⁾。

アムロジピンとして、以下の報告がある。

細胞膜の電位依存性カルシウムチャ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²⁶⁾。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²⁶⁾、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。

2. 降圧作用

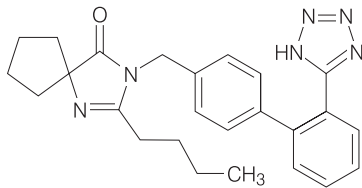
高血圧自然発症ラットにイルベサルタンとアムロジピンを併用して投与すると、それぞれの単独投与と比較して降圧作用の増強が認められた²⁷⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：イルベサルタン (Irbesartan)

化学名：2-Butyl-3-[[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

構造式：



分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

性状：白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にはほとんど溶けない。結晶多形が認められる。

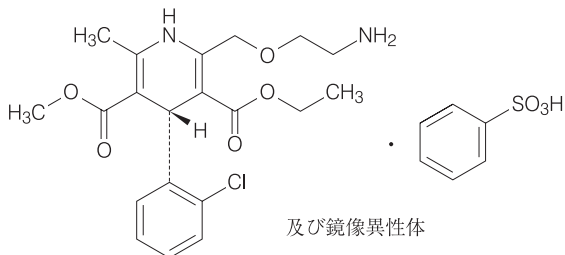
融点：182.4-184.6℃

分配係数：約10.1(pH7.4、1-オクタノール/緩衝液)

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

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

構造式：



分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末。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。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(分解)

■取扱い上の注意

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年)の結果により、イルアミクス配合錠LD「DSPB」及びイルアミクス配合錠HD「DSPB」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認されている。

■包装

*イルアミクス配合錠LD「DSPB」:

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

[バラ]500錠

*イルアミクス配合錠HD「DSPB」:

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

[バラ]500錠

■主要文献

1)堀本政夫ほか：応用薬理, 42(2)：167, 1991

2)Naito T. et al. : J. Hum. Lact., 31(2)：301, 2015

3)Laine K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 43 : 29, 1997

4)社内資料：健康成人における生物学的同等性試験(大日本住友製薬資料)

5)社内資料：食事による薬物動態への影響(大日本住友製薬資料)

6)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(大日本住友製薬資料)

7)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(大日本住友製薬資料)

8)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(大日本住友製薬資料)

9)足立幸彦ほか：薬理と治療, 19(7)：2923, 1991

10)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(大日本住友製薬資料)

11)桑島巖ほか：老年医学, 29(6)：899, 1991

12)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(大日本住友製薬資料)

13)社内資料：イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差(大日本住友製薬資料)

14)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(大日本住友製薬資料)

15)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(大日本住友製薬資料)

16)中島光好ほか：臨床医薬, 7(7)：1407, 1991

17)Beresford A. P. et al. : Xenobiotica, 18(2)：245, 1988

18)島田和幸ほか：血圧, 18(12)：1231, 2011

19)島田和幸ほか：血圧, 19(11)：1022, 2012

20)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(大日本住友製薬資料)

21)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(大日本住友製薬資料)

22)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(大日本住友製薬資料)

23)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(大日本住友製薬資料)

24)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(大日本住友製薬資料)

25)社内資料：イルベサルタンの各種酵素に対する作用(大日本住友製薬資料)

26)山中教造ほか：日薬理誌, 97：167, 1991

27)社内資料：高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用(大日本住友製薬資料)

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

**製造販売元

DSファーマプロモ株式会社

大阪府吹田市江の木町33-94

販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

SANOFI