2024年10月改訂（第6版）

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 872149 |

# 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

# イルアミクス®配合錠LD「オーハラ」
# イルアミクス®配合錠HD「オーハラ」

ILUAMIX® COMBINATION TABLETS LD,HD「OHARA」

| | |
| --- | --- |
| 剤形 | 錠剤(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)<br>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100.0mg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)を含有する。<br>配合錠HD:1錠中日局イルベサルタン100.0mg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)を含有する。 |
| 一般名 | 和名：イルベサルタン[JAN]/アムロジピンベシル酸塩[JAN]<br>洋名：Irbesartan[JAN,INN]/Amlodipine Besilate[JAN] |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日:2018年 2 月15日<br>薬価基準収載年月日:2018年 6 月15日<br>販売開始年月日:2018年 6 月15日 |
| 製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：大原薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大原薬品工業株式会社　お客様相談室<br>フリーダイヤル 0120-419-363<br>URL　https://www.ohara-ch.co.jp |

本IFは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 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(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，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 …… 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 …… 2
6. RMP の概要 …… 2

Ⅱ　名称に関する項目
1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 …… 4

Ⅲ　有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ　製剤に関する項目
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 10
9. 溶出性 …… 11
10. 容器・包装 …… 16
11. 別途提供される資材類 …… 17
12. その他 …… 17

Ⅴ　治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 18
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 18
3. 用法及び用量 …… 18
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 18
5. 臨床成績 …… 18

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 …… 21
2. 薬理作用 …… 21

Ⅶ　薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 22
2. 薬物速度論的パラメータ …… 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 25
4. 吸収 …… 25
5. 分布 …… 26
6. 代謝 …… 27
7. 排泄 …… 27
8. トランスポーターに関する情報 …… 27
9. 透析等による除去率 …… 27
10. 特定の背景を有する患者 …… 28
11. その他 …… 28

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 …… 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 …… 34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 36
10. 過量投与 …… 36
11. 適用上の注意 …… 37
12. その他の注意 …… 37

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 38
2. 毒性試験 …… 38

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 39
2. 有効期間 …… 39
3. 包装状態での貯法 …… 39
4. 取扱い上の注意 …… 39
5. 患者向け資材 …… 39
6. 同一成分・同効薬 …… 39
7. 国際誕生年月日 …… 39
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 …… 40
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 …… 40
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 40
11. 再審査期間 …… 40
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 40
13. 各種コード …… 40
14. 保険給付上の注意 …… 40

ＸＩ　文献
1. 引用文献 ･･････････････････････････････････････ 41
2. その他の参考文献 ･･････････････････････････････ 43

ＸⅡ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 ･･････････････････････････ 44
2. 海外における臨床支援情報 ･･････････････････････ 44

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 ･･････････････････････････････････ 45
2. その他の関連資料 ･･････････････････････････････ 46

付表 ･･････････････････････････････････････････････ 47

略語表

| 略語 | 略語内容(英語) | 略語内容(日本語) |
|---|---|---|
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| CK | creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CRP | C-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| γ-GTP | gamma-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミントランスペプチダーゼ |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| RMP | risk management plan | 医薬品リスク管理計画 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life | 半減期 |
| $t_{max}$ | time of maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合剤は、長時間作用型のアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ$AT_1$受容体拮抗薬(ARB)であるイルベサルタン(一般名)と持続性 Ca 拮抗薬(CCB)のアムロジピンベシル酸塩(一般名)の配合剤であり、本邦で2012年に上市されている。

イルアミクス配合錠LD、HD「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第1121第2号(平成26年11月21日)(付表参照)に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年2月に製造販売承認を取得し、2018年6月に上市した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、日本ケミファ株式会社他1社の3社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

## ２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は高血圧症の治療薬である。(「Ⅴ．治療に関する項目」参照)

(2) 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．安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## ３．製品の製剤学的特性

(1) 表面にブランド名、屋号、裏面に成分名、含量が印字された錠剤である。(「Ⅳ．製剤に関する項目」参照)

(2) ブランド名、成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。

(3) 個装箱には製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

## 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材、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|---|---|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 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 |

## 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

イルアミクス配合錠LD「オーハラ」

イルアミクス配合錠HD「オーハラ」

### (2) 洋名

ILUAMIX COMBINATION TABLETS LD「OHARA」

ILUAMIX COMBINATION TABLETS HD「OHARA」

### (3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品学会導入の統一ブランド名に基づき設定した。

## 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）

イルベサルタン：

Irbesartan（JAN,INN）

アムロジピンベシル酸塩：

Amlodipine Besilate（JAN）

Amlodipine（INN）

### (3) ステム

イルベサルタン：

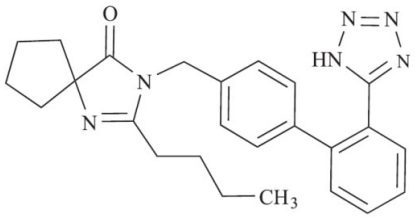
-sartan(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)

アムロジピンベシル酸塩：

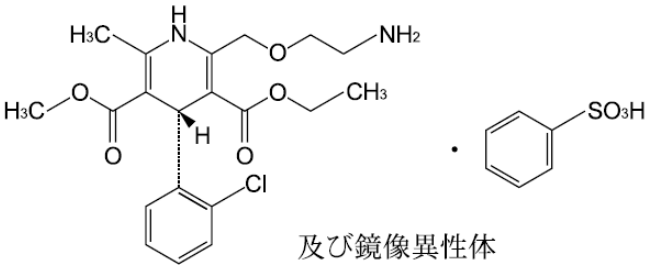
-dipine(ニフェジピン系カルシウム拮抗薬)

## ３．構造式又は示性式

イルベサルタン




アムロジピンベシル酸塩




及び鏡像異性体

## ４．分子式及び分子量

### (1) 分子式

イルベサルタン：$C_{25}H_{28}N_6O$

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

### (2) 分子量

イルベサルタン：428.53

アムロジピンベシル酸塩：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 (IUPAC 命名法)

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 (IUPAC 命名法)

## ６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK9943(イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」)

OHK9944(イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」)

# 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。結晶多型が認められる。

アムロジピンベシル酸塩：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

イルベサルタン：

溶解性

| 溶媒 | 日本薬局方の溶解度表記 |
|---|---|
| 酢酸(100) | 溶けやすい |
| メタノール | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 溶けにくい |
| 水 | ほとんど溶けない |

アムロジピンベシル酸塩：

溶解性

| 溶媒 | 日本薬局方の溶解度表記 |
|---|---|
| メタノール | 溶けやすい |
| エタノール(99.5) | やや溶けにくい |
| 水 | 溶けにくい |

溶解度(37℃)[1)]

| | |
|---|---|
| pH1.2 | 3.3mg/mL |
| pH4.0 | 3.3mg/mL |
| pH6.8 | 1.0mg/mL |
| 水 | 3.5mg/mL |

### (3) 吸湿性

該当資料なし

### (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点

イルベサルタン：

該当資料なし

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：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

p*K*a：8.85(アミノ基、滴定法)[1)]

### (6) 分配係数

該当資料なし

### (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：

旋光度：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

$E^{1\%}_{1\,cm}$(237nm)：約 342(本品の塩酸酸性メタノール溶液)[2)]

## 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：

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：

溶解後の安定性(37℃)[1)]

| | |
|---|---|
| pH1.2 | 6 時間で約 5%分解する。 |
| pH4.0 | 26 時間で約 3%分解する。 |
| pH6.8 | 26 時間は安定である。 |
| 水 | 26 時間は安定である。 |

## 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。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

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。

(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)

(3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

定量法

イルベサルタン：

日局「イルベサルタン」による。

電位差滴定法

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。

液体クロマトグラフィー

# Ⅳ．製剤に関する項目

## １．剤形

### (1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 剤形 | 性状 | 外形・サイズ | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 表面 | 裏面 | 側面 |
| イルアミクス配合錠LD「オーハラ」 | フィルムコーティング錠 | 白色～帯黄白色 | | | |
| | | | 直径：8.2mm 厚さ：3.8mm 質量：183 mg | | |
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 | フィルムコーティング錠 | うすいだいだい色 | | | |
| | | | 直径：8.2mm 厚さ：3.8mm 質量：183 mg | | |

### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

| 販売名 | イルアミクス配合錠LD「オーハラ」 | イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 |
|---|---|---|
| 識別表示 | イルアミクスLD配合錠<br>オーハラ<br>イルベサルタン 100mg<br>アムロジピン 5mg | イルアミクスHD配合錠<br>オーハラ<br>イルベサルタン 100mg<br>アムロジピン 10mg |

### (4) 製剤の物性 [3,4]

| 販売名 | 硬度(N, n=5) |
|---|---|
| イルアミクス配合錠LD「オーハラ」[3] | 178[164～187] |
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」[4] | 164[151～174] |

平均値[最小値～最大値]

### (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 | イルアミクス配合錠LD「オーハラ」 | イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1錠中<br>日局　イルベサルタン　100.0mg<br>日局　アムロジピンベシル酸塩 6.93mg<br>(アムロジピンとして5mg) | 1錠中<br>日局　イルベサルタン　100.0mg<br>日局　アムロジピンベシル酸塩 13.87mg<br>(アムロジピンとして10mg) |
| 添加剤 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、その他1成分 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、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、カルナウバロウ、その他1成分 |

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## ３．添付溶解液の組成及び容量

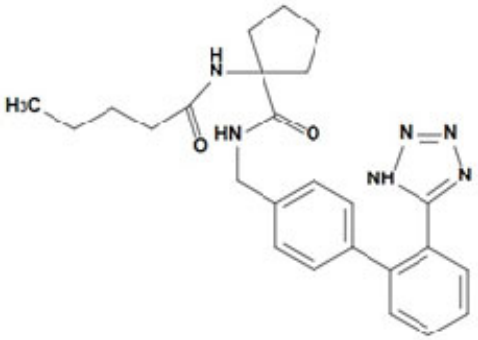
該当しない

## ４．力価

該当しない

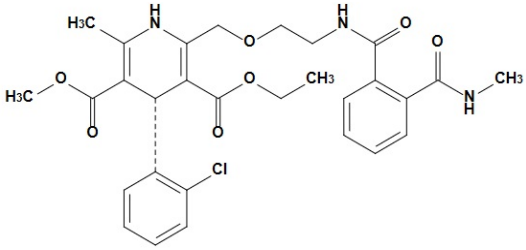
## ５．混入する可能性のある夾雑物

イルベサルタン由来：

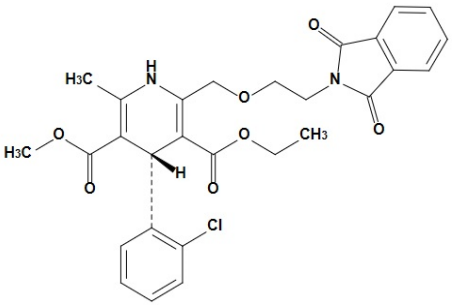



類縁物質A（分解生成物）

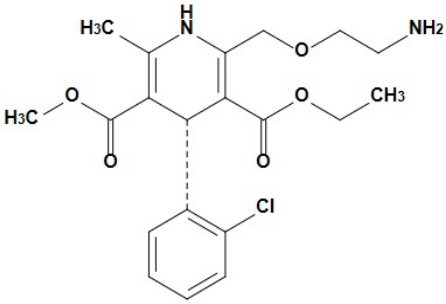
アムロジピンベシル酸塩由来：



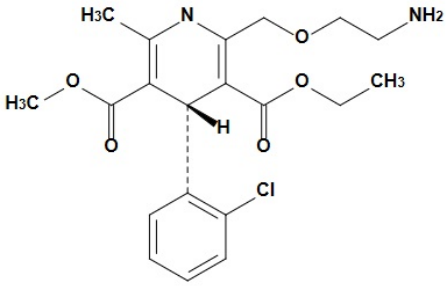
類縁物質Ⅰ(原薬製造工程由来)



類縁物質Ⅱ(原薬製造工程由来)



ジメチル体(原薬製造工程由来)



分解物D(分解生成物)

## ６．製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存条件下での安定性試験[5,6)]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものをアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。

・ 保存条件：25℃(±1℃)，60%RH(±5%RH)

・ 保存期間：36 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

イルアミクス配合錠 LD、HD「オーハラ」

| 保存条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 25℃(±1℃)、60%RH(±5%RH) | 36 ヵ月 | PTP 包装 | アムロジピンベシル酸塩の含量低下(規格内)。その他は変化なし。 |

### (2) 加速条件下での安定性試験[7,8]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものをアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。

・ 保存条件：40℃(±1℃)，75%RH(±5%RH)

・ 保存期間：6 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

イルアミクス配合錠 LD、HD「オーハラ」

| 保存条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH) | 6 ヵ月 | PTP 包装 | 類縁物質の増加(規格内)。その他は変化なし。 |

### (3) 無包装状態での安定性試験[3,4]

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験(類縁物質)、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」[3]

| | 試験条件 | 結果 |
|---|---|---|
| 温度 | 40℃、6 ヵ月(遮光・気密容器) | 全て変化なし。 |
| 湿度 | 25℃、75%RH、6 ヵ月(遮光・開放) | 類縁物質の増加(規格内)。その他は変化なし。 |
| 光 | 総照射量 120 万 lx・hr(25℃、60%RH)(開放) | 全て変化なし。 |

2) イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」[4]

| | 試験条件 | 結果 |
|---|---|---|
| 温度 | 40℃、6 ヵ月(遮光・気密容器) | 全て変化なし。 |
| 湿度 | 25℃、75%RH、6 ヵ月(遮光・開放) | 類縁物質の増加(規格内)。その他は変化なし。 |
| 光 | 総照射量 120 万 lx・hr(25℃、60%RH)(開放) | 開始時と比較してやや退色が認められた。その他は変化なし。 |

## 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（物理化学的変化）

該当しない

## ９．溶出性

### (1) 日局溶出試験[7,8)]

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数　50rpm

試験液　溶出試験液第２液

試験結果：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酸塩錠」の溶出規格(イルベサルタン:30 分間の溶出率が 70%以上、アムロジピンベシル酸塩:30 分間の溶出率が 75%以上)に適合した。

| | 時間 | イルベサルタン<br>溶出率※<br>(最小値～最大値) | アムロジピンベシル酸塩<br>溶出率※<br>(最小値～最大値) |
|---|---|---|---|
| イルアミクス<br>配合錠 LD<br>「オーハラ」[7)] | 30 分 | 97.0%<br>(93.7～99.3%) | 99.2%<br>(96.3～101.8%) |
| イルアミクス<br>配合錠 HD<br>「オーハラ」[8)] | 30 分 | 96.6<br>(91.7～99.1%) | 100.3%<br>(96.6～103.9%) |

※:3Lot 平均値

### (2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験[9)]

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A(平成 24 年 2 月 29 日付　事務連絡)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度　　：37℃±0.5℃

試験結果：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A」の C 水準(イルベサルタン)及び B 水準(アムロジピンベシル酸塩)の判定基準に適合した。これによりイルアミクス配合錠 LD「オーハラ」は、イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

対象：イルベサルタン

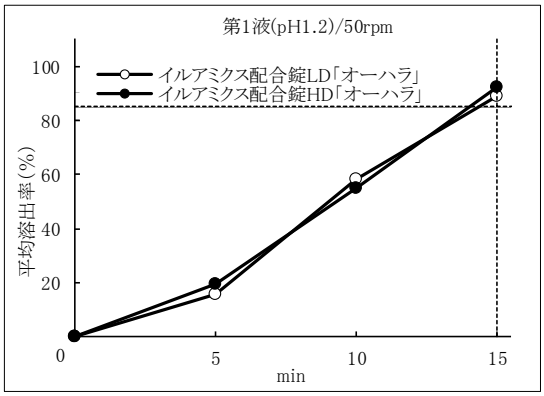
**① 平均溶出率での判定**

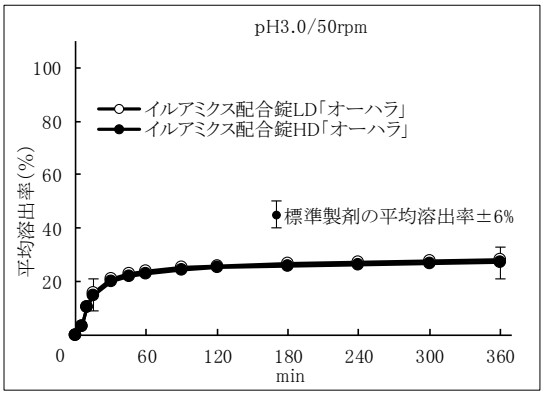
表 溶出挙動における同等性

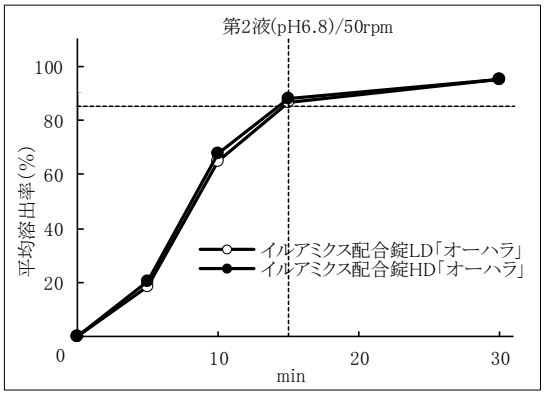
| 試験条件 | | 判定時点(分) | 平均溶出率(%) 試験製剤 | 平均溶出率(%) 標準製剤 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 89.1 | 92.4 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |
| | pH3.0 | 15 | 15.7 | 14.8 | 15 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±6%の範囲 | 同等 |
| | | 360 | 27.9 | 27.1 | | |
| | pH6.8 | 15 | 86.8 | 87.9 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |
| | 水 | 15 | 13.6 | 12.9 | 15 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±6%の範囲 | 同等 |
| | | 360 | 19.4 | 19.0 | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 91.8 | 92.1 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |

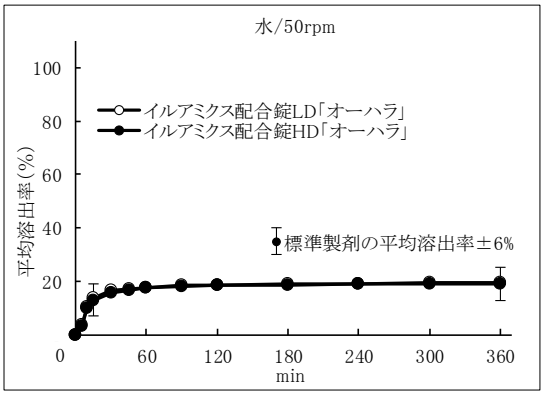
標準製剤：イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」LotNo.IACFC403 (n=12)

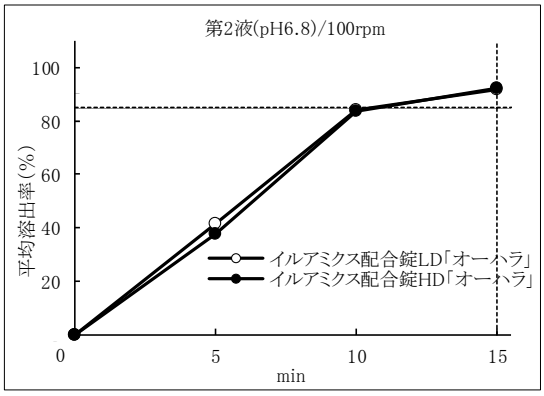
(溶出曲線)




試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

② 個々の溶出率での判定基準

| 試験条件 | | 判定時点(分) | イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」の溶出率(%) | | | 同等性の判定基準(最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件) | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 最小値 | 最大値 | 平均値 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 83.6 | 91.4 | 89.1 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH3.0 | 360 | 27.6 | 28.2 | 27.9 | 平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±15%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH6.8 | 15 | 82.1 | 88.7 | 86.8 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | 水 | 360 | 18.7 | 20.6 | 19.4 | 平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±15%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 90.7 | 93.3 | 91.8 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |

対象：アムロジピンベシル酸塩

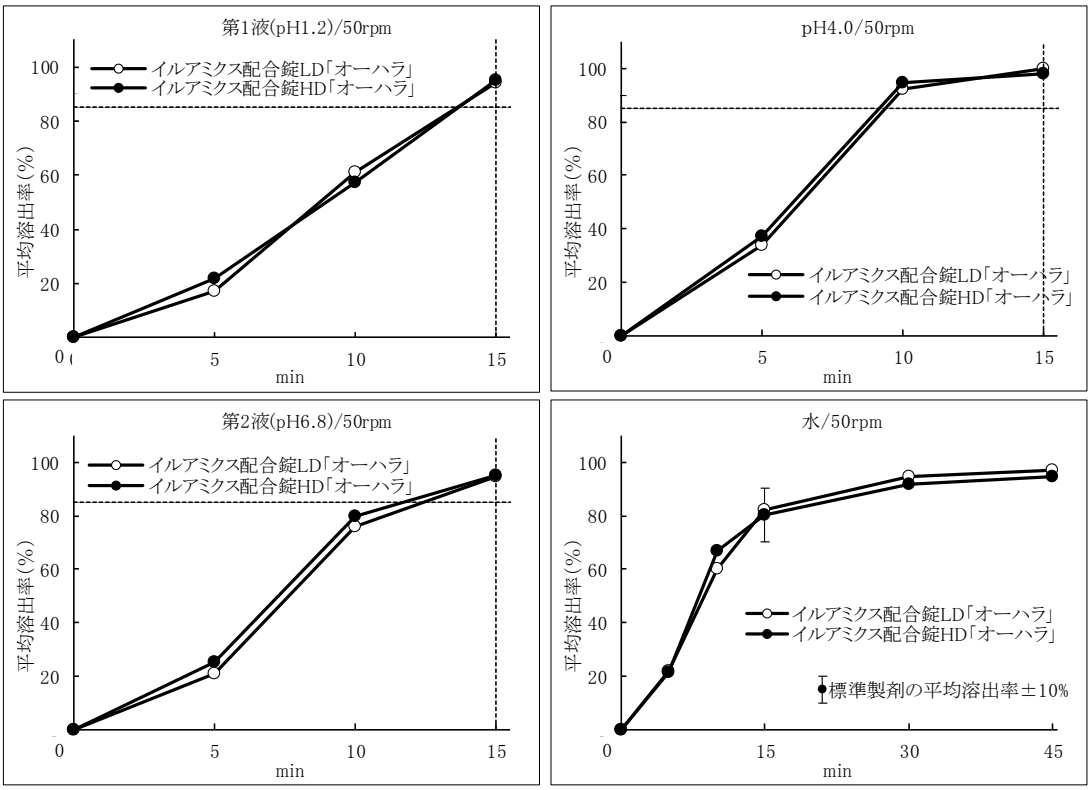
① 平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

| 試験条件 | | 判定時点(分) | 平均溶出率(%) | | 同等性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 94.1 | 95.1 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |
| | pH4.0 | 15 | 99.8 | 98.2 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |
| | pH6.8 | 15 | 94.5 | 95.2 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 同等 |
| | 水 | 15 | 82.0 | 80.1 | 15 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲 | 同等 |

標準製剤：イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」LotNo.IACFC403 (n=12)

（溶出曲線）




試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液　　pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液　　水=日本薬局方精製水

**② 個々の溶出率での判定基準**

| 試験条件 | | 判定時点（分） | イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」の溶出率(%) | | | 同等性の判定基準（最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件） | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 最小値 | 最大値 | 平均値 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 87.2 | 96.7 | 94.1 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH4.0 | 15 | 97.5 | 101.8 | 99.8 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH6.8 | 15 | 90.8 | 96.6 | 94.5 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | 水 | 15 | 72.9 | 86.8 | 82.0 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |

**(3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験** [10)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」及び「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について　Q&A」（平成 24 年 2 月 29 日付 事務連絡）に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度　　：37℃±0.5℃

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりイルアミクス配合錠 HD「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤（アイミクス配合錠 HD）と類似していると判定された。

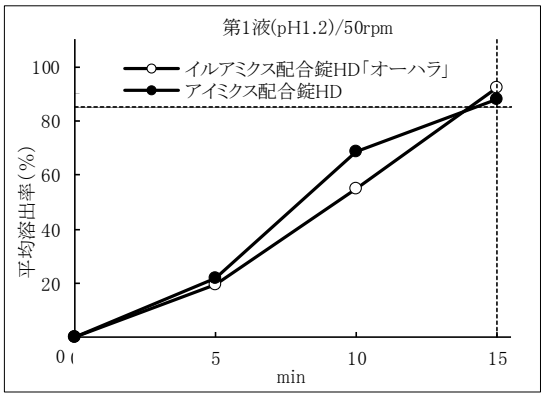
対象：イルベサルタン

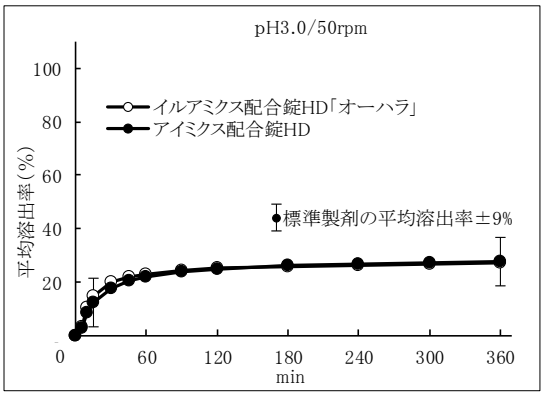
表 溶出挙動における類似性

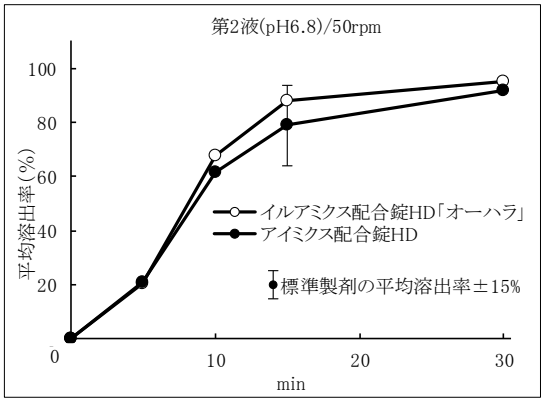
| 試験条件 | | 判定時点(分) | 平均溶出率(%) 試験製剤 | 平均溶出率(%) アイミクス配合錠 HD | 類似性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 92.4 | 88.1 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 類似 |
| | pH3.0 | 15 | 14.8 | 12.2 | 15 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲 | 類似 |
| | | 360 | 27.1 | 27.7 | | |
| | pH6.8 | 15 | 87.9 | 78.9 | 15 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | 水 | 15 | 12.9 | 11.7 | 15 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲 | 類似 |
| | | 360 | 27.7 | 19.1 | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 92.1 | 87.7 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 類似 |

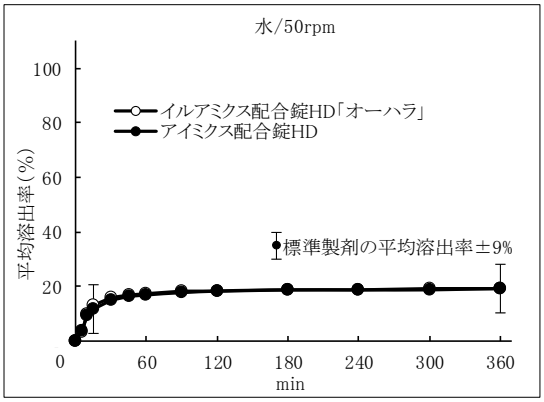
(n=12)

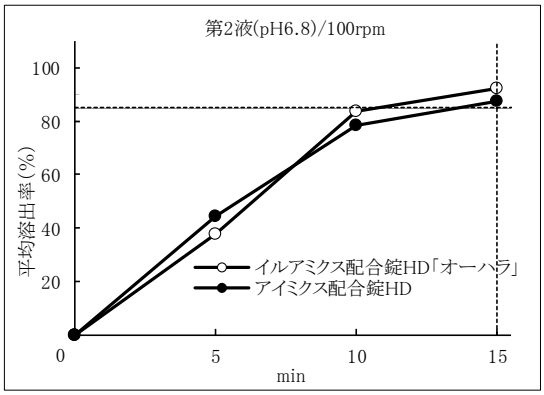
(溶出曲線)




試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

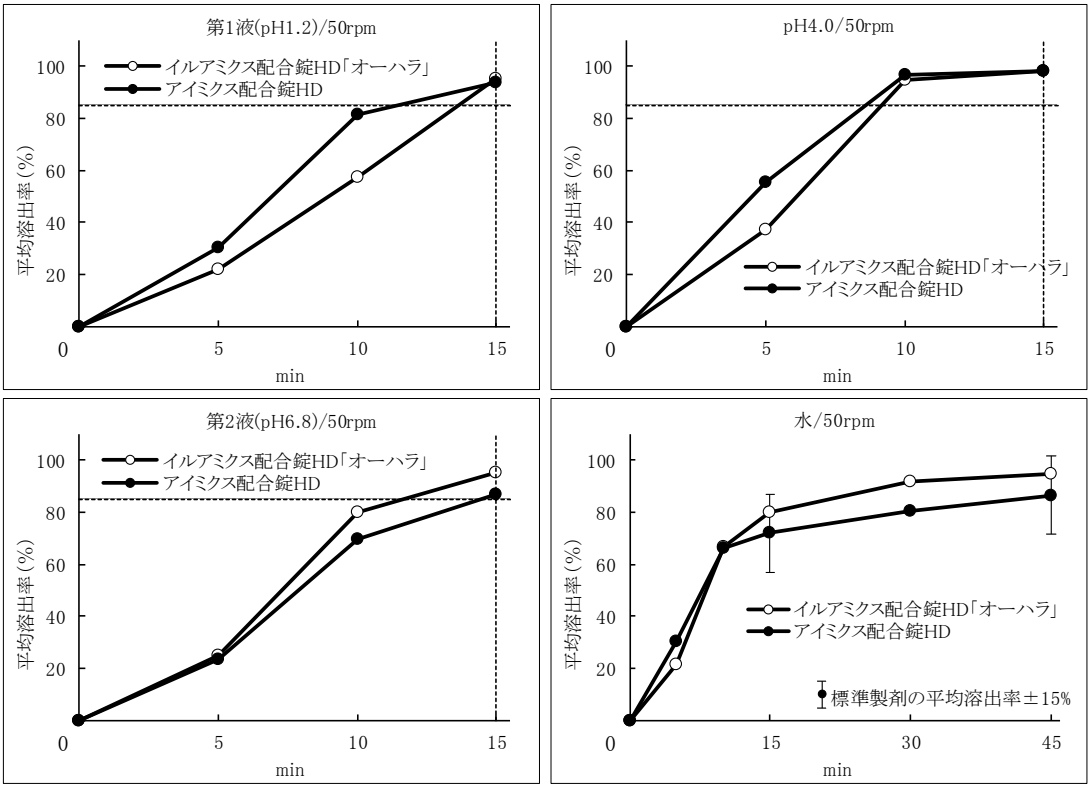
対象：アムロジピンベシル酸塩

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | | 判定時点(分) | 平均溶出率(%) 試験製剤 | 平均溶出率(%) アイミクス配合錠 HD | 類似性の判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 95.1 | 93.9 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 類似 |
| | pH4.0 | 15 | 98.2 | 98.0 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 類似 |
| | pH6.8 | 15 | 95.2 | 87.1 | 試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出 | 類似 |
| | 水 | 15 | 80.1 | 72.1 | 15 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 94.7 | 86.4 | | |

(n=12)

(溶出曲線)




試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液　pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液　水=日本薬局方精製水

## 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

イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」：（PTP）100 錠(10 錠×10)

イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」：（PTP）100 錠(10 錠×10)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装

PTP:ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

特になし

# Ⅴ．治療に関する項目

## １．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。

## ３．用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

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。

## ５．臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

① 国内第Ⅱ相試験

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[11,12]。

| 投与群<br>IRB/AML | | 100mg/0mg<br>(n=121) | 100mg/5mg<br>(n=123) | 100mg/10mg<br>(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%<br>(27/121) | 60.2%<br>(74/123) | 83.6%<br>(97/116) |

単位：mmHg（平均値±S.D.）
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

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[13]。

② 国内第Ⅱ相試験

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[11,12]。

| 投与群<br>IRB/AML | | 0mg/5mg<br>(n=149) | 100mg/5mg<br>(n=143) |
|---|---|---|---|
| 収縮期<br>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<br>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%<br>(48/149) | 57.3%<br>(82/143) |

単位：mmHg（平均値±S.D.）
対象：アムロジピン 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[13]。

**2) 安全性試験**

**国内第Ⅲ相試験**

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。

主要評価項目であるトラフ時坐位収縮期血圧の変化量について、ベースライン(スクリーニング終了時、以下同様)のトラフ時坐位収縮期血圧は 153.48±11.84mmHg(平均値±S.D.)、最終評価時のベースラインからの変化量は-22.70±12.92mmHg であり、最終投与量別では、イルベサルタン 100mg/アムロジピン 5mg でベースライン 148.62±7.96mmHg 及び最終評価時までの変化量-20.66±11.41mmHg、イルベサルタン 100mg/アムロジピン 10mg でベースライン値 157.09±12.92mmHg 及び最終評価時までの変化量-24.23±13.76mmHg であった[14,15]。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%(2/434 例)、100mg/10mg 投与時が 2.6%(8/306 例)であった[16]。

**(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**

該当資料なし

**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**

該当資料なし

**(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

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、最新の電子添文を参照すること。

## 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、*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。*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($AT_1$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[17~22]。

**アムロジピン**：

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 $Ca^{2+}$ 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[23]。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[23]。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

**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[24]。

### (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) イルベサルタン/アムロジピン　100mg/10mg配合剤と単剤併用の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下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[25)]。

| | 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±S.D.　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) イルアミクス配合錠HD「オーハラ」とアイミクス配合錠HDの生物学的同等性試験[10)]

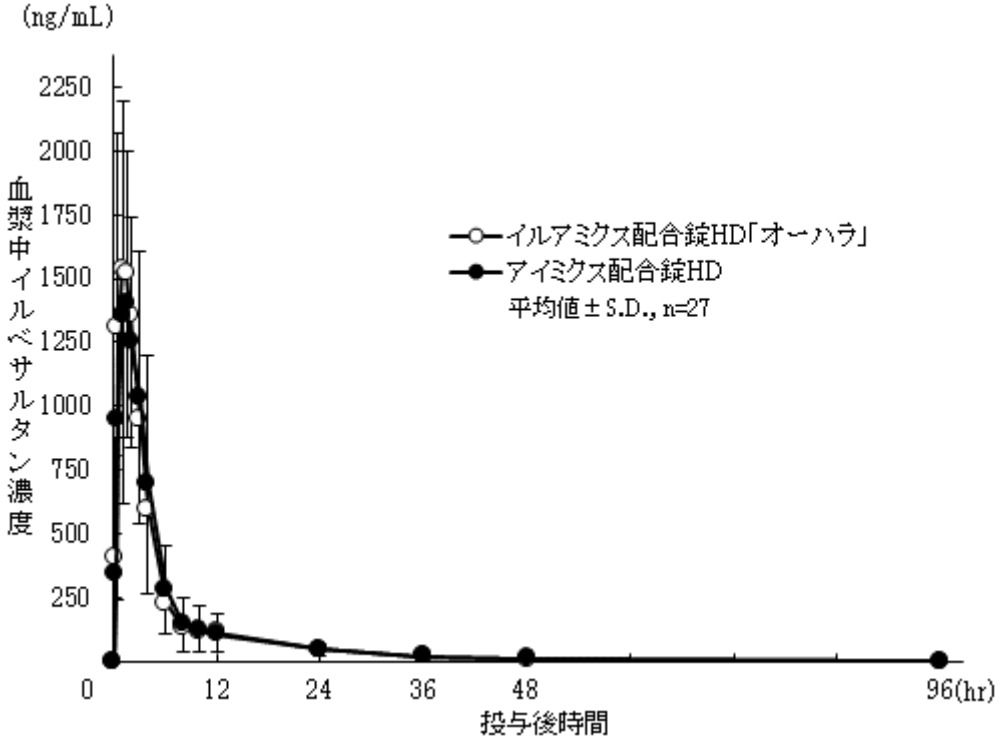
イルアミクス配合錠HD「オーハラ」とアイミクス配合錠HDを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イルベサルタンとして100mg、アムロジピンとして10mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度(イルベサルタン濃度及びアムロジピン濃度)を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、$C_{max}$)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、イルベサルタン濃度及びアムロジピン濃度はいずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

（血漿中イルベサルタン濃度）

薬物動態パラメータ

| | n | $AUC_{0\to96}$ (ng･hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 | 27 | 7729±2170 | 1856±444 | 1.35±0.77 | 11.36±4.48 |
| アイミクス配合錠HD | 27 | 7743±2248 | 1861±519 | 1.56±0.85 | 11.26±5.65 |

（平均値±S.D.）




**血漿中イルベサルタン濃度の推移**

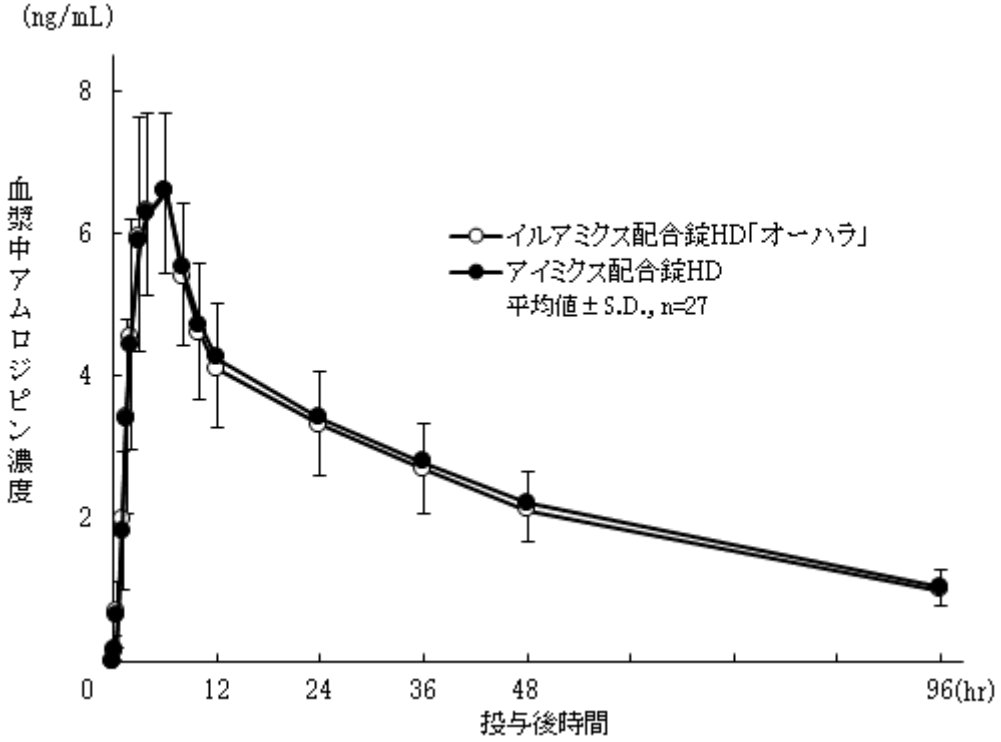
血漿中濃度並びにAUC、$C_{max}$等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(血漿中アムロジピン濃度)

薬物動態パラメータ

| | n | $AUC_{0\to96}$ (ng･hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 | 27 | 243.2±46.3 | 6.98±1.37 | 4.93±1.36 | 42.29±5.42 |
| アイミクス配合錠HD | 27 | 250.6±44.6 | 6.81±1.34 | 5.00±1.18 | 42.90±7.44 |

(平均値±S.D.)




**血漿中アムロジピン濃度の推移**

血漿中濃度並びにAUC、$C_{max}$等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 3) 薬物相互作用試験

配合剤有効成分間の相互作用

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[26)](外国人データ)。

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) 食事による影響

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$C_{max}$及びAUCに差はみられなかった[27]。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数[28]

健康成人男子単回投与

| | イルベサルタン | アムロジピン |
|---|---|---|
| Kel(/hr) | 0.0712±0.0285 | 0.0167±0.0021 |

(平均値±S.D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

＜参考＞

アムロジピンベシル酸塩:吸収が遅く作用持続の長いジヒドロピリジンである[2]。

## ５．分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

・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[29,30]。（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (4)生殖能を有する者」の項参照）

・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。

＜参考＞

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[31]。

（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」の項参照）

### (3) 乳汁への移行性

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[32]。

＜参考＞

イルベサルタンでは動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験(ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。

（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (6)授乳婦」の項参照）

### (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

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

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[33]。

## ６．代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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[34)]。

### (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：

主として CYP2C9 により代謝される[25)]。

アムロジピンベシル酸塩：

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。

### (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

該当資料なし

## ７．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[35)]。また、健康成人に $^{14}$C-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[36)](外国人データ)。

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[37)]。

また、健康成人 2 例に $^{14}$C-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[38)](外国人データ)。

## 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

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

軽・中等度(9 例)、高度(10 例)の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した場合、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。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[39](外国人データ)。

### (2) 肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300mg[注)]を 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。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された[40](外国人データ)。

成人肝硬変患者(ChildA、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、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[41]。

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) 高齢者

高齢者(65～80 歳、男性 10 例、女性 10 例)と若年者(18～35 歳、男性 10 例)にイルベサルタン 25mg[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が、AUC は若年者と比べて 50～68%上昇することが示された[42](外国人データ)。

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 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[43]。

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。

## 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]

## ３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## ４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　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 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。

## 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 厳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]

**9.1.5 心不全のある患者**

非虚血性心筋症による重度心不全患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と比較してアムロジピン投与群で肺水腫の発現頻度が高かったとの報告がある[44)]。

注)アムロジピンの承認された効能又は効果は「高血圧症」及び「狭心症」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]

### (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－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]

(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[29,30]。

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[31]。[2.2、9.4.1 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試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、動物試験(ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の 50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。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[32]。

(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]

## 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<br>ラジレス<br>(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)<br>[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。 |

(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<br>スピロノラクトン、トリアムテレン等<br>カリウム補給剤<br>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。<br>危険因子：腎機能障害のある患者 |

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 |
|---|---|---|
| 利尿降圧剤<br>フロセミド、トリクロルメチアジド等<br>[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。<br>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<br>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。 | 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)<br>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<br>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<br>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<br>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。 |

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 |
|---|---|---|
| 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。 |
| 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 重大な副作用

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 |

11.2 その他の副作用

| | 0.5～1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明[注1)] |
|---|---|---|---|
| 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]

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 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。

また、非心原性肺水腫が、アムロジピンの過量投与の 24～48 時間後に発現することがある。なお、循環動態、心拍出量維持を目的とした救急措置(輸液の過負荷等)が要因となる可能性もある。

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[45)]。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

15.1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

該当資料なし

# 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」参照）

### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

# Ⅹ．管理的事項に関する項目

## １．規制区分

製　　剤：イルアミクス配合錠 LD「オーハラ」　劇薬、処方箋医薬品[注)]

イルアミクス配合錠 HD「オーハラ」　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*

＊1錠中アムロジピンベシル酸塩として、13.87mg 以下を含有するものは劇薬である。

## ２．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

設定されていない

## ５．患者向け資材

・ 患者向医薬品ガイド：有り

・ くすりのしおり：有り

・ 患者用指導箋：有り

「イルアミクス配合錠 LD/HD「オーハラ」を使用する女性の患者さんへ」（大原薬品工業株式会社ホームページ(https://www.ohara-ch.co.jp)に掲載）

## ６．同一成分・同効薬

同一成分薬：アイミクス配合錠 LD、HD

同　効　薬：イルベサルタン

アムロジピンベシル酸塩

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩

オルメサルタン　メドキソミル/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

## 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 |
|---|---|---|---|---|
| イルアミクス配合錠LD「オーハラ」 | 2018年 2 月 15 日 | 23000AMX00424000 | 2018年 6 月 15 日 | 2018年 6 月 15 日 |
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 | 2018年 2 月 15 日 | 23000AMX00425000 | 2018年 6 月 15 日 | 2018年 6 月 15 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

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬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 | HOT9 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算処理システムコード |
|---|---|---|---|
| イルアミクス配合錠LD「オーハラ」 | 126320601 | 2149118F1089 | 622632001 |
| イルアミクス配合錠HD「オーハラ」 | 126321301 | 2149118F2085 | 622632101 |

## 14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

# ＸＩ．文献

## １．引用文献


1) (財)日本公定書協会編,医療用医薬品 品質情報集 No.27(薬事日報社) p167(2007)
2) 第十八改正日本薬局方解説書　廣川書店．2021；C-306-C-311
3) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(配合錠 LD)(2018 年)
4) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(配合錠 HD)(2018 年)
5) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験(配合錠 LD)(2019 年)
6) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験(配合錠 HD)(2019 年)
7) 大原薬品工業株式会社　社内資料：加速試験(配合錠 LD)(2017 年)
8) 大原薬品工業株式会社　社内資料：加速試験(配合錠 HD)(2017 年)
9) 大原薬品工業株式会社　社内資料：溶出試験(配合錠 LD)(2017 年)
10) 生島一平他：臨床医薬．2018；34(4)：227-243
11) 島田和幸他：血圧．2011；18(12)：1231-1243
12) 有効性の概括評価(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.5.4)
13) 臨床安全性付録(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.7.4.7)
14) 島田和幸他：血圧．2012；19(11)：1022-1034
15) 長期投与試験(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、審査報告書)
16) 長期投与試験安全性(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.7.6.7.4)
17) ウサギ摘出大動脈における AⅡ,ノルエピネフリン及び塩化カリウム収縮に対する作用(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.2)
18) AⅡ誘発昇圧反応に対する作用(イルベタン錠、アバプロ錠:2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.3)
19) AⅡ受容体に対する結合実験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.1)
20) 作用機序について(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.6.4)
21) 各種受容体及びイオン輸送系に対する結合実験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.3.1)
22) 各種酵素に対する作用(イルベタン錠、アバプロ錠:2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.2.3.2)
23) 山中教造他：日薬理誌．1991；97：167-178
24) 効力を裏付ける試験(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.6.2.2)

25) BE 試験(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.7.6.2)
26) DDI 試験(アイミクス配合錠:2012.9.28 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1)
27) 食事の影響試験(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
28) 大原薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(配合錠 HD)(2017 年)
29) 阿部真也他：周産期医学. 2017；47：1353-1355
30) 齊藤大祐他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54
31) 堀本政夫他：応用薬理. 1991；42(2)：167-176
32) Naito T,et al.：J Hum Lact. 2015；31(2)：301-306
33) 分布(アイミクス配合錠：2012.9.28 承認、申請資料概要 2.6.4.4)
34) 薬物動態学的薬物相互作用(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.6.4.7)
35) 排泄に関する検討(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.7)
36) バイオアベイラビリティ試験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.7.6.1.5)
37) 中島光好他：臨床医薬. 1991；7(7)：1407-1435
38) Beresford AP,et al.：Xenobiotica. 1988；18(2)：245-254
39) 腎機能障害者(外国人)における薬物動態試験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2.5)
40) 肝機能障害者(外国人)における薬物動態試験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2.6)
41) 足立幸彦他：薬理と治療. 1991；19(7)：2923-2932
42) 高齢者(外国人)における薬物動態試験(イルベタン錠、アバプロ錠：2008.4.16 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4)
43) 桑島　巌他：老年医学. 1991；29(6)：899-902
44) Packer M., et al.：JACC Heart Fail. 2013；1(4)：308-314
45) Laine K,et al.：Br J Clin Pharmacol. 1997；43：29-33
46) 大原薬品工業株式会社　社内資料：粉砕後の安定性試験(配合錠 LD)(2017 年)
47) 大原薬品工業株式会社　社内資料：粉砕後の安定性試験(配合錠 HD)(2017 年)
48) 大原薬品工業株式会社　社内資料：経管通過性試験(配合錠 LD)(2017 年)
49) 大原薬品工業株式会社　社内資料：経管通過性試験(配合錠 HD)(2017 年)

## 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

同一処方の配合剤は、米国、英国では発売されていない。

（2023 年 4 月時点）

## ２．海外における臨床支援情報

該当しない

# 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

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。

（掲載根拠：「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する Q&A について(その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

### (1) 粉砕 [46,47]

粉砕品について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、溶出試験、定量)を行った。

イルアミクス配合錠 LD、HD「オーハラ」

| 試験条件 | 結果 |
|---|---|
| 25℃、60%RH、3 ヵ月(遮光・開放) | 全て変化なし。 |
| 総照射量 120 万 lx・hr(25℃、60%RH)(開放) | 着色(白色→微黄白色)及びアムロジピンベシル酸塩の含量低下(規格内)。その他は変化なし。 |

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [48,49]

試験方法

〔崩壊懸濁試験〕

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試料 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットし、チューブ(サイズ；8 フレンチ)の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

イルアミクス配合錠 LD、HD「オーハラ」

| 試験方法 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | 判定 |
|---|---|---|---|
| 試験結果 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | チューブ（8 フレンチ）を通過した。 | 適 1 |

## ２. その他の関連資料

特になし

⑤

# 付表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | | 新有効成分含有製剤（先発医薬品） | その他の医薬品（後発医薬品） | 剤形追加に係る医薬品（後発医薬品） |
|---|---|---|---|---|
| イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1　起原又は発見の経緯 | ○ | × | ○ |
| | 2　外国における使用状況 | ○ | × | ○ |
| | 3　特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × | ○ |
| ロ　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1　構造決定及び物理化学的性質等 | ○ | × | × |
| | 2　製造方法 | ○ | △ | ○ |
| | 3　規格及び試験方法 | ○ | ○ | ○ |
| ハ　安定性に関する資料 | 1　長期保存試験 | ○ | × | △ |
| | 2　苛酷試験 | ○ | × | △ |
| | 3　加速試験 | ○ | ○ | ○ |
| ニ　薬理作用に関する資料 | 1　効力を裏付ける試験 | ○ | × | × |
| | 2　副次的薬理・安全性薬理 | ○ | × | × |
| | 3　その他の薬理 | △ | × | × |
| ホ　吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1　吸収 | ○ | × | × |
| | 2　分布 | ○ | × | × |
| | 3　代謝 | ○ | × | × |
| | 4　排泄 | ○ | × | × |
| | 5　生物学的同等性 | × | ○ | ○ |
| | 6　その他の薬物動態 | △ | × | × |
| ヘ　急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1　単回投与毒性 | ○ | × | × |
| | 2　反復投与毒性 | ○ | × | × |
| | 3　遺伝毒性 | ○ | × | × |
| | 4　がん原性 | △ | × | × |
| | 5　生殖発生毒性 | ○ | × | × |
| | 6　局所刺激性 | △ | × | × |
| | 7　その他の毒性 | △ | × | × |
| ト　臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 | ○ | × | × |
| チ　法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | 添付文書等記載事項 | ○ | ○[1)] | ○ |

○：添付　×：添付不要　△：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。