

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「TCK」
イルアミクス®配合錠HD「TCK」

ILUAMIX



劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：気密容器・室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：外装に表示

	配合錠 LD	配合錠 HD
承認番号	23000AMX00265000	23000AMX00266000
薬価収載	2018年6月	2018年6月
販売開始	2018年6月	2018年6月

【 禁忌 】（次の患者には投与しないこと）

- 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
- 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）
- 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 】

イルアミクス配合錠 LD 「TCK」 は1錠中にイルベサルタン（日局）を100mg、アムロジピンベシル酸塩（日局）を6.93mg（アムロジピンとして5mg）含有する。

添加物として、D-マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース 2910、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。

イルアミクス配合錠 HD 「TCK」 は1錠中にイルベサルタン（日局）を100mg、アムロジピンベシル酸塩（日局）を13.87mg（アムロジピンとして10mg）含有する。

添加物として、D-マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース 2910、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

販売名	外形			色調 剤形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
イルアミクス 配合錠 LD 「TCK」	 8.1	 3.9	 180	白色～帯黄白色 フィルム コーティング錠
イルアミクス 配合錠 HD 「TCK」	 8.1	 3.9	 180	うすいだいだい色 フィルム コーティング錠

【 効能又は効果 】

高血圧症

【効能又は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。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- 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。

- 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。
- 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）

- 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）
- 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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。]
- 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」の項参照）]
- 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。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 高カリウム血症の患者においては、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ため、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ため、血清カリウム値に注意すること。
- 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。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考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **血管浮腫**：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**：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**：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**：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**：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**：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、集注意力低下、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**：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不全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**：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**：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。

頻度不明	
過敏症 ^(注1)	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
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、痔炎、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、血中カルシウム上昇、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1) 、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色

注1) 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。

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。[脳梗塞等が起ころおそれがある。]
- 他社が実施した国内臨床試験では65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤の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、肺の発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。]
- 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¹⁾。]

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。

- 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。
- 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。

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】

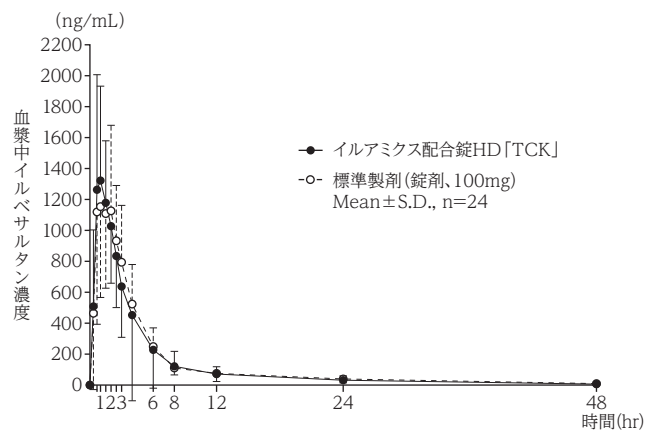
生物学的同等性試験

イルアミクス配合錠HD「TCK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イルベサルタン100mg及びアムロジピン10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。また、イルアミクス配合錠LD「TCK」は、「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)」に基づき、イルアミクス配合錠HD「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

<イルベサルタン>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
イルアミクス配合錠HD「TCK」	5840.06±2760.66	1587.42±671.78	1.12±0.74	12.34±8.27
標準製剤(錠剤、100mg)	6223.30±2191.80	1488.77±662.13	1.58±0.96	12.68±6.32

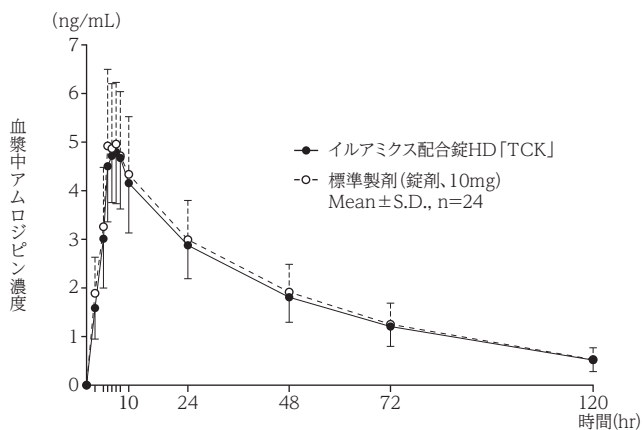
(Mean±S.D.,n=24)



<アムロジピン>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-120hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
イルアミクス配合錠HD「TCK」	215.83±56.29	5.01±1.07	6.29±1.04	39.14±7.84
標準製剤(錠剤、10mg)	225.72±63.82	5.27±1.40	6.21±1.10	38.10±7.22

(Mean±S.D.,n=24)



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

溶出挙動

イリアミクス配合錠 LD「TCK」及びイリアミクス配合錠 HD「TCK」は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【薬効薬理】

イルベサルタン

アンギオテンシン II 受容体のサブタイプ AT₁ 受容体の拮抗薬。内因性昇圧物質のアンギオテンシン II に対して受容体レベルで競合的に拮抗することにより降圧作用を現す。⁴⁾

アムロジピン

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

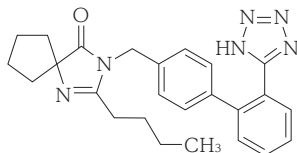
一般名：イルベサルタン (Irbesartan)

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

構造式：



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、水にほとんど溶けない。

結晶多形が認められる。

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

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

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₆O₃S

分子量：567.05

融点：約 198℃ (分解)

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

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。

【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

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、イリアミクス配合錠 LD「TCK」及びイリアミクス配合錠 HD「TCK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。⁵⁾

【包装】

イリアミクス配合錠 LD「TCK」：100 錠 (PTP) 140 錠 (PTP)
500 錠 (PTP)
イリアミクス配合錠 HD「TCK」：100 錠 (PTP) 140 錠 (PTP)
500 錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) Naito T, et al.: J.Hum.Lact., 31 (2): 301, 2015
- 2) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性試験
- 3) 辰巳化学株式会社：溶出試験
- 4) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 5) 辰巳化学株式会社：安定性試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

辰巳化学株式会社 薬事・学術課
〒 921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地
TEL 076-247-2132
FAX 076-247-5740



製造販売元

辰巳化学株式会社

金沢市久安 3 丁目 406 番地