

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 2013（一部 2018）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「VTRS」
イルアミクス®配合錠HD「VTRS」
ILUAMIX® 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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	イルアミクス配合錠LD「VTRS」 1錠中 日局 イルベサルタン 100.0mg 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） イルアミクス配合錠HD「VTRS」 1錠中 日局 イルベサルタン 100.0mg 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（JAN）、アムロジピンベシル酸塩（JAN） 洋名：Irbesartan（JAN、INN）、Amlodipine Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年 2月15日 薬価基準収載年月日：2022年 4月 1日（LD） 2022年 4月 20日（HD） 販売開始年月日：2018年 6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：マイラン EPD 合同会社 販売：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2023年3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。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性	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	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
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	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
7. 溶出性	13
8. 生物学的試験法	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19
10. 製剤中の有効成分の定量法	19
11. 力価	19
12. 混入する可能性のある夾雑物	19
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19
14. その他	19

V. 治療に関する項目	20
1. 効能又は効果	20
2. 効能又は効果に関連する注意	20
3. 用法及び用量	20
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	21
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 血中濃度の推移・測定法	25
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 吸収	28
4. 分布	28
5. 代謝	29
6. 排泄	29
7. トランスポーターに関する情報	30
8. 透析等による除去率	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38

IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
12. 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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	46
その他の関連資料	46

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錠は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）イルベサルタンとカルシウム拮抗薬アムロジピンを含有する配合剤である。長時間作用型 ARB であるイルベサルタンと持続性カルシウム拮抗薬であるアムロジピンを配合剤とすることにより、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た。

イルアミクス配合錠 LD・HD「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく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 月に承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社へ製造販売移管したため、販売名をイルアミクス配合錠 LD・HD「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 長時間作用型 ARB と持続性 Ca 拮抗薬の配合剤

本剤の配合成分であるイルベサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ、AT1 受容体の拮抗薬である¹⁾。もう一方の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩（アムロジピン）は、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²⁾。

2. 配合剤の製剤特性

- ・近年、高血圧症は単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くない。降圧効果が不十分の場合には、降圧薬の量を倍増するよりも、種類の異なった他の降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られる^{3)、4)、5)}。
- ・配合剤により処方単剤を単純化することはアドヒアランスを改善し、血圧コントロールの改善につながることを期待できる（高血圧治療ガイドライン 2019）。^{6)、7)、8)}。
- ・配合剤の薬価は、それぞれの単剤の合計よりも安価に設定されており、医療経済的にもメリットがある⁸⁾。

3. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

- 1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{9)、10)、11)}。
 - 2) PTP 包装の小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加している。
 - 3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用
 - 4) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。
 - 5) PTP シートのデザインを工夫することで識別性を高めている。
 - 6) 錠剤の両面に「商標（カタカナ）」や「会社名」などを印字することにより識別性を高めている。
4. 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が、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠の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。

*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

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 「V T R S」

イルアミクス[®]配合錠 HD 「V T R S」

(2) 洋名

ILUAMIX[®] Combination Tablets

(3) 名称の由来

日本ジェネリック製薬協会の推奨する統一ブランド名「イルアミクス」に、剤形、接尾字及び「V T R S」を付した。

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）

Irbesartan（JAN、INN）

Amlodipine Besilate（JAN）

Amlodipine（INN）

(3) ステム

イルベサルタン

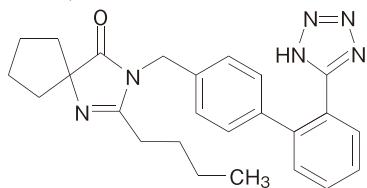
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、抗高血圧薬（非ペプチド）：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

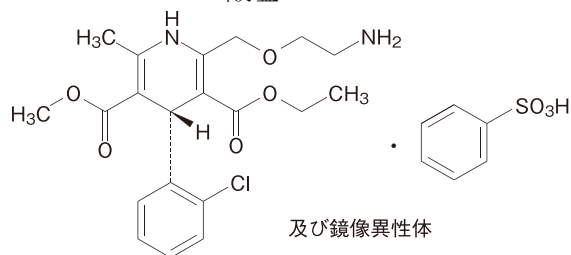
カルシウム拮抗薬、ニフェジピン誘導体：-dipine

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



4. 分子式及び分子量

イルベサルタン

分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

5. 化学名（命名法）

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

該当資料なし

7. CAS 登録番号

138402-11-6 (Irbesartan)

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

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である。

(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

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

該当資料なし

(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

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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

イルベサルタン

日本薬局方「イルベサルタン」確認試験による。

- (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）

アムロジピンベシル酸塩

日本薬局方「アムロジピンベシル酸塩」確認試験による。

- (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

4. 有効成分の定量法

イルベサルタン

日本薬局方「イルベサルタン」定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸による滴定）

アムロジピンベシル酸塩







日本薬局方「アムロジピンベシル酸塩」定量法による。

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、外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
イルアミクス配合錠 LD「VTRS」				白色～帯黄白色 フィルムコーティング錠
	直径 8.2mm	厚さ 3.8mm	重量 183mg	
イルアミクス配合錠 HD「VTRS」				うすいだいだい色 フィルムコーティング錠
	直径 8.2mm	厚さ 3.8mm	重量 183mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

イルアミクス配合錠 LD「VTR S」

1錠中 日局 イルベサルタン 100.0mg

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)

イルアミクス配合錠 HD「VTR S」

1錠中 日局 イルベサルタン 100.0mg

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)

(2) 添加物¹²⁾

イルアミクス配合錠 LD「VTR S」

添加物	配合目的
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	賦形剤
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤
カルメロースカルシウム	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤
ヒプロメロース	コーティング剤
酸化チタン	コーティング剤
カルナウバロウ	光沢化剤
その他 1 成分	—

イルアミクス配合錠 HD「VTR S」

添加物	配合目的
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	賦形剤
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤
カルメロースカルシウム	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤
ヒプロメロース	コーティング剤
酸化チタン	コーティング剤
黄色三二酸化鉄	着色剤
三二酸化鉄	着色剤
カルナウバロウ	光沢化剤
その他 1 成分	—

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験^{13)、14)}

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①イルアミクス配合錠 LD「V T R S」

包装形態：PTP包装（アルミ多層フィルム袋、紙箱）

項及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	イルベサルタン	適合	—	—	適合
	アムロジピン	適合	—	—	適合
純度試験（%）	類縁物質：個々最大 0.2%以下	未検出	未検出	未検出	未検出～ 0.07
	類縁物質合計 1.0%以下	-	-	-	<LOQ～ 0.07
製剤均一性試験*	イルベサルタン	適合	—	—	適合
	アムロジピンベシル酸塩	適合	—	—	適合
溶出試験**（%）	イルベサルタン （30 分間の溶出率が 70%以上）	93.7～99.3	93.4～99.3	92.6～100.5	90.4～97.9
	アムロジピンベシル酸塩 （30 分間の溶出率が 75%以上）	96.3～101.8	95.2～100.9	95.7～102.2	95.2～101.5
定量試験（%）	イルベサルタン （95.0～105.0%）	98.8～99.7	98.3～99.3	98.1～99.2	97.5～98.7
	アムロジピンベシル酸塩 （95.0～105.0%）	100.3～101.6	99.7～101.1	99.8～101.3	98.6～99.9

<LOQ：定量限界（0.05%）未満

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、イルアミクス配合錠 LD「V T R S」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。

②イルアミクス配合錠 HD「V T R S」

包装形態：PTP包装（アルミ多層フィルム袋、紙箱）

項及び規格		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（うすいだい色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	イルベサルタン	適合	—	—	適合
	アムロジピン	適合	—	—	適合
純度試験（%）	類縁物質：個々最大 0.2%以下	未検出	未検出	未検出	未検出～ <LOQ
	類縁物質合計 1.0%以下	-	-	-	未検出～ <LOQ
製剤均一性試験*	イルベサルタン	適合	—	—	適合
	アムロジピンベシル酸塩	適合	—	—	適合
溶出試験**（%）	イルベサルタン （30分間の溶出率が70%以上）	91.7～99.1	91.7～98.1	91.9～97.8	90.7～96.6
	アムロジピンベシル酸塩 （30分間の溶出率が75%以上）	96.6～103.9	97.0～102.4	97.9～104.3	96.2～104.0
定量試験（%）	イルベサルタン （95.0～105.0%）	98.8～100.0	99.4～100.4	99.3～100.4	98.4～99.9
	アムロジピンベシル酸塩 （95.0～105.0%）	99.8～100.7	100.1～101.9	98.7～100.6	97.9～98.7

<LOQ：定量限界（0.05%）未満

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、イルアミクス配合錠 HD「V T R S」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。

2) 無包装状態での安定性¹⁵⁾

試験条件：①温度：40℃（褐色ガラス瓶、密栓）

②湿度：25℃/75%RH（褐色ガラス瓶、開放）

③光：3000lx（25℃/60%RH、シャーレ、開放）

測定時期：①、②開始時、1、3、6ヵ月後

③開始時、60万lx・hr（200時間）、120万lx・hr（400時間）後

試験項目：性状、含量、溶出性、純度、硬度

試験回数：性状1回、含量2回、溶出性1回、純度1回、硬度5回

イルアミクス配合錠 LD「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40°C]

試験項目		測定時期			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.4 [100.0]	99.4 [100.0]	99.5 [100.1]	99.6 [100.2]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.8 [99.6]	99.7 [99.5]	100.0 [99.8]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	95.1 [93.7-96.5]	97.3 [96.0-98.2]	96.1 [94.3-96.9]	96.0 [94.8-97.0]
	アムロジピン ベシル酸塩	97.5 [95.9-99.7]	93.8 [92.5-94.9]	94.9 [93.2-96.4]	94.4 [92.4-96.1]
純度試験 類似物質質量(%)	個々最大	未検出	未検出	未検出	<LOQ
	合計	—	—	—	—
硬度 (N) [最小-最大]		178 [164-187]	183 [170-192]	177 [164-197]	190 [170-206]

<LOQ : 定量限界 (0.05%) 未満

②湿度に対する安定性試験 [25°C/75%RH]

試験項目		測定時期			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.4 [100.0]	99.6 [100.2]	99.3 [99.9]	99.3 [99.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.3 [99.1]	98.9 [98.7]	98.9 [98.7]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	95.1 [93.7-96.5]	94.2 [92.7-95.4]	93.6 [92.5-95.1]	92.9 [86.6-95.4]
	アムロジピン ベシル酸塩	97.5 [95.9-99.7]	94.1 [92.0-95.3]	93.6 [91.8-95.2]	91.4 [86.6-95.4]
純度試験 類似物質質量(%)	個々最大 (0.2%以下)	未検出	未検出	未検出	0.19
	合計 (1.0%以下)	—	—	—	0.19
硬度 (N) [最小-最大]		178 [164-187]	170 [159-188]	175 [162-183]	183 [181-186]

③光に対する安定性試験 [3000lx]

試験項目		測定時期		
		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.4 [100.0]	99.4 [100.0]	99.6 [100.2]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.2 [99.0]	98.9 [98.7]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	95.1 [93.7-96.5]	94.8 [92.7-96.6]	95.0 [93.8-95.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	97.5 [95.9-99.7]	92.5 [90.9-93.6]	92.7 [91.4-93.8]
純度試験 類縁物質質量 (%)	個々最大	未検出	未検出	未検出
	合計	—	—	—
硬度 (N) [最小-最大]		178 [164-187]	170 [164-176]	165 [158-171]

イルアミクス配合錠 HD「VTR S」

①温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目		測定時期			
		開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状		うすいだいだい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	うすいだいだい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
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.7 [100.0]	99.2 [99.5]	99.5 [99.8]	99.6 [99.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	100.5 [100.3]	99.8 [99.6]	99.4 [99.2]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	97.5 [95.9-99.1]	96.7 [95.4-98.4]	96.0 [93.3-97.7]	94.3 [93.3-95.5]
	アムロジピン ベシル酸塩	102.5 [100.3-105.2]	96.7 [94.8-98.8]	95.7 [94.7-96.8]	96.0 [94.4-97.5]
純度試験 類縁物質質量 (%)	個々最大	未検出	未検出	未検出	<LOQ
	合計	—	—	—	—
硬度 (N) [最小-最大]		164 [151-174]	159 [151-168]	163 [151-172]	168 [153-173]

<LOQ : 定量限界 (0.05%) 未満

②湿度に対する安定性試験 [25℃/75%RH]

試験項目		測定時期			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		うすいだいだい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	うすいだいだい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
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.7 [100.0]	99.6 [99.9]	99.4 [99.7]	99.6 [99.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.4 [99.2]	99.5 [99.3]	99.3 [99.1]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	97.5 [95.9-99.1]	94.2 [93.6-94.8]	94.9 [93.5-96.6]	93.2 [91.7-94.6]
	アムロジピン ベシル酸塩	102.5 [100.3-105.2]	97.6 [94.7-99.6]	96.2 [95.0-96.9]	95.5 [93.4-97.5]
純度試験 類縁物質質量 (%)	個々最大 (0.2%以下)	未検出	未検出	未検出	0.13
	合計 (1.0%以下)	—	—	—	0.13
硬度 (N) [最小-最大]		164 [151-174]	152 [144-165]	153 [147-160]	159 [146-174]

③光に対する安定性試験 [3000lx]

試験項目		測定時期		
		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状		うすいだいだい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*	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠*
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.7 [100.0]	99.6 [99.9]	99.7 [100.0]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.0 [98.8]	99.7 [99.5]
溶出性 (%) [最小-最大]	イルベサルタン	97.5 [95.9-99.1]	95.7 [94.8-97.7]	94.5 [91.7-97.6]
	アムロジピン ベシル酸塩	102.5 [100.3-105.2]	97.3 [95.5-98.8]	97.3 [94.7-99.5]
純度試験 類縁物質質量 (%)	個々最大	未検出	未検出	未検出
	合計	—	—	—
硬度 (N) [最小-最大]		164 [151-174]	153 [147-160]	151 [138-165]

*開始時と比較するとやや退色が認められた。

注) 本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動^{16)、17)}

(1) イルアミクス配合錠 LD「V T R S」

「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日一部改正薬食審査発第 0229 第 10 号）に基づき、イルアミクス配合錠 HD「V T R S」を標準品としてイルアミクス配合錠 LD「V T R S」溶出試験を実施した結果、いずれの試験条件においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

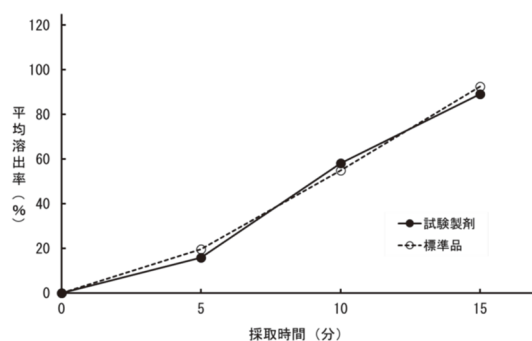
1) イルベサルタン

試験条件

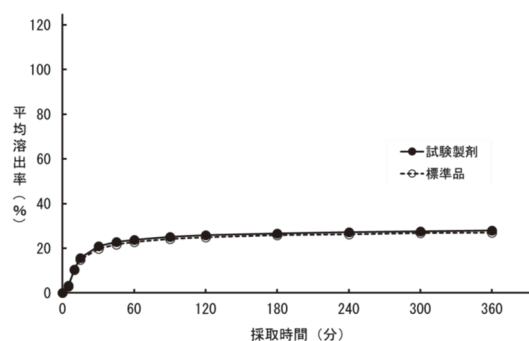
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液） pH3.0（薄めた McIlvaine 緩衝液） pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液） 水	900mL	50rpm
	pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）	900mL	100rpm

n=12

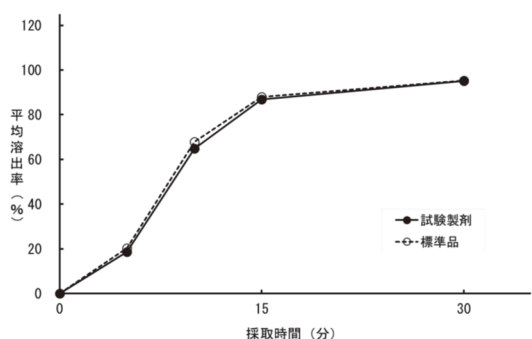
pH1.2（50rpm）



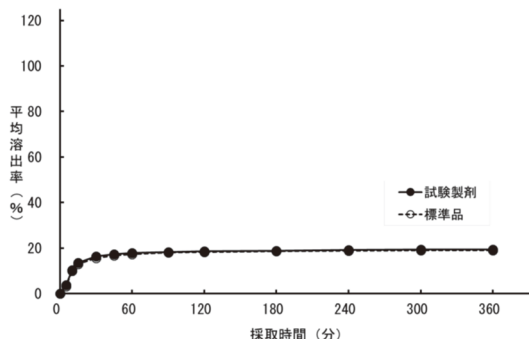
pH3.0（50rpm）



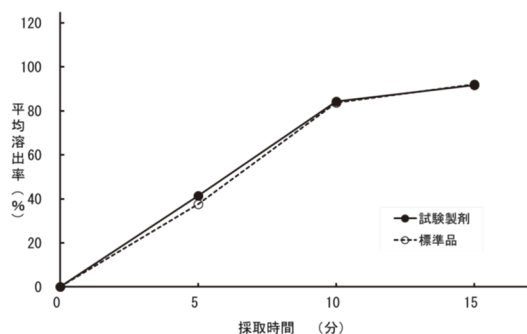
pH6.8（50rpm）



水（50rpm）



pH6.8（100rpm）



試験条件	薬剤	イルベサルタン 溶出率 (%)											
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
pH1.2 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「V T R S」	15.7 ± 6.99	58.0 ± 9.97	89.1 ± 2.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	19.6 ± 6.50	54.9 ± 6.66	92.4 ± 1.44	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH3.0 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「V T R S」	3.0 ± 1.27	10.6 ± 1.11	15.7 ± 0.61	20.9 ± 0.34	22.8 ± 0.31	23.8 ± 0.28	25.1 ± 0.24	25.8 ± 0.23	26.7 ± 0.23	27.2 ± 0.21	27.6 ± 0.19	27.9 ± 0.18
	標準品	3.3 ± 1.03	10.4 ± 0.95	14.8 ± 0.55	19.9 ± 0.38	21.8 ± 0.36	22.9 ± 0.30	24.2 ± 0.30	25.0 ± 0.32	25.8 ± 0.26	26.2 ± 0.62	26.9 ± 0.27	27.1 ± 0.27
pH6.8 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「V T R S」	18.6 ± 9.85	64.8 ± 5.27	86.8 ± 2.17	95.2 ± 1.09	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	20.4 ± 6.53	67.8 ± 3.42	87.9 ± 1.29	95.3 ± 1.76	—	—	—	—	—	—	—	—
水 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「V T R S」	3.8 ± 1.02	10.3 ± 1.01	13.6 ± 0.62	16.4 ± 0.57	17.3 ± 0.57	17.8 ± 0.58	18.3 ± 0.59	18.6 ± 0.60	18.9 ± 0.61	19.1 ± 0.61	19.3 ± 0.62	19.4 ± 0.62
	標準品	3.2 ± 1.38	9.9 ± 0.92	12.9 ± 0.67	15.7 ± 0.59	16.8 ± 0.52	17.4 ± 0.48	18.0 ± 0.49	18.3 ± 0.49	18.6 ± 0.47	18.8 ± 0.52	19.0 ± 0.50	19.0 ± 0.50
pH6.8 100rpm	イルアミクス配合錠 LD「V T R S」	41.4 ± 4.67	84.3 ± 1.20	91.8 ± 0.91	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	37.6 ± 6.17	83.7 ± 1.53	92.1 ± 1.54	—	—	—	—	—	—	—	—	—

平均値 ± 標準偏差 n=12

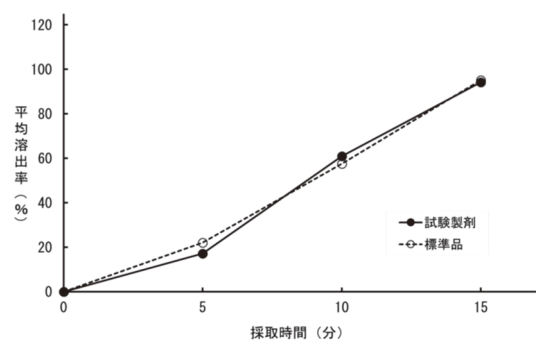
2) アムロジピンベシル酸塩

試験条件

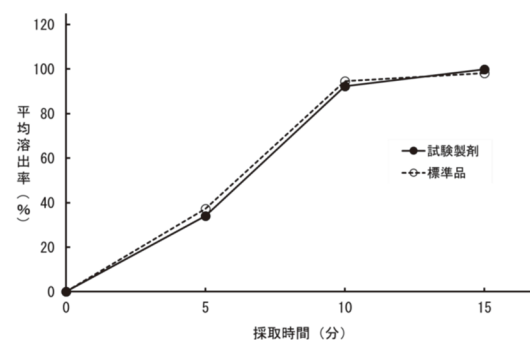
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm

n=12

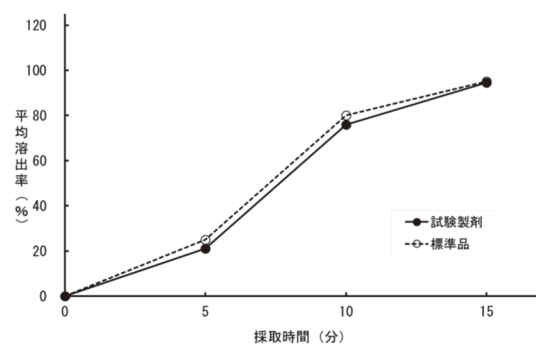
pH1.2 (50rpm)



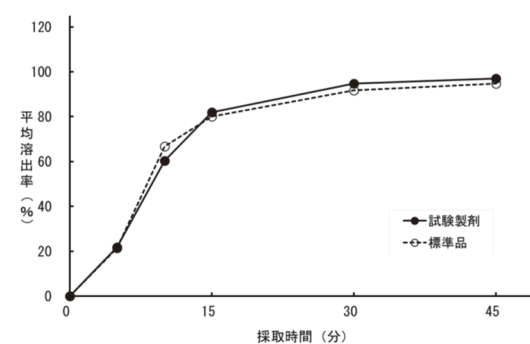
pH4.0 (50rpm)



pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	アムロジピンベシル酸塩 溶出率 (%)				
		5分	10分	15分	30分	45分
pH1.2 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「VTRS」	17.1 ± 8.55	61.0 ± 11.59	94.1 ± 2.31	—	—
	標準品	22.0 ± 7.60	57.5 ± 7.87	95.1 ± 1.61	—	—
pH4.0 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「VTRS」	34.0 ± 11.33	92.3 ± 4.15	99.8 ± 1.42	—	—
	標準品	37.2 ± 8.74	94.5 ± 2.88	98.2 ± 0.86	—	—
pH6.8 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「VTRS」	21.1 ± 11.89	75.9 ± 4.42	94.5 ± 1.84	—	—
	標準品	25.1 ± 8.30	80.0 ± 4.15	95.2 ± 1.82	—	—
水 50rpm	イルアミクス配合錠 LD「VTRS」	21.8 ± 6.76	60.4 ± 7.51	82.0 ± 3.45	94.8 ± 1.10	97.0 ± 0.96
	標準品	21.4 ± 9.06	66.8 ± 4.29	80.1 ± 1.76	91.7 ± 0.92	94.7 ± 0.80

平均値 ± 標準偏差 n=12

注) パドル法 100 回転で実施すべき試験液 (pH1.2) において、パドル法 50 回転の溶出試験で、30 分以内に標準品、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験を省略した。

公的溶出試験

イルアミクス配合錠 LD「VTRS」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酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) イルアミクス配合錠 HD「VTR S」

イルアミクス配合錠 HD「VTR S」と標準品の溶出試験を実施した結果、イルアミクス配合錠 HD「VTR S」はいずれの試験条件においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)の溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

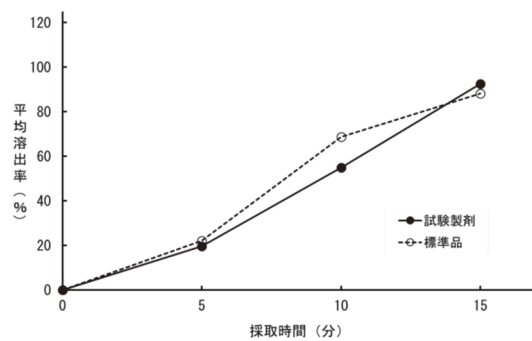
1) イルベサルタン

試験条件

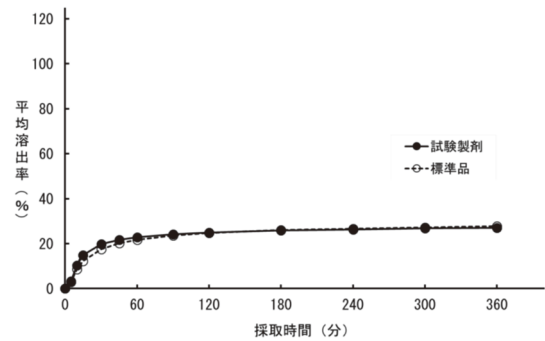
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第 1 液) pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液) 水	900mL	50rpm
	pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液)	900mL	100rpm

n=12

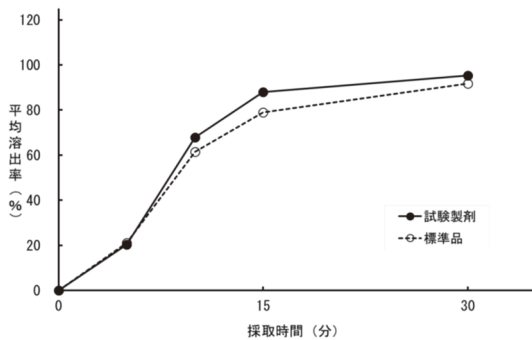
pH1.2 (50rpm)



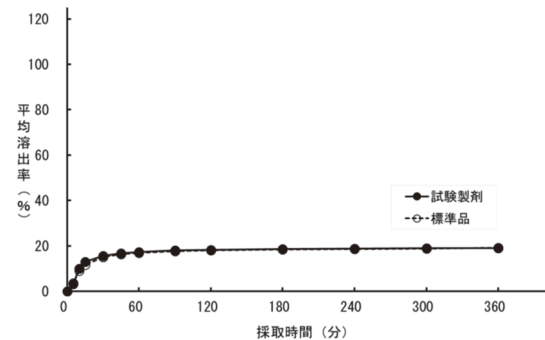
pH3.0 (50rpm)



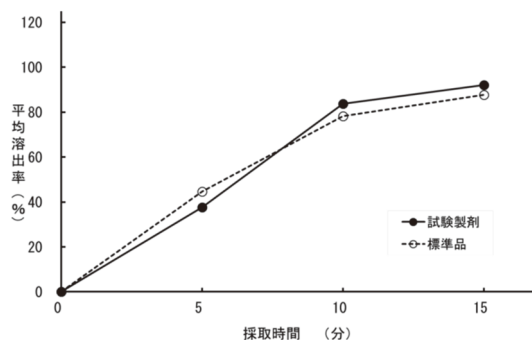
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH6.8 (100rpm)



試験条件	薬剤	イルベサルタン 溶出率 (%)											
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
pH1.2 50rpm	イルアミクス 配合錠 HD 「V T R S」	19.6 ±6.50	54.9 ±6.66	92.4 ±1.44	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	22.0 ±8.89	68.6 ±10.56	88.1 ±3.17	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH3.0 50rpm	イルアミクス 配合錠 HD 「V T R S」	3.3 ±1.03	10.4 ±0.95	14.8 ±0.55	19.9 ±0.38	21.8 ±0.36	22.9 ±0.30	24.2 ±0.30	25.0 ±0.32	25.8 ±0.26	26.2 ±0.62	26.9 ±0.27	27.1 ±0.27
	標準品	2.9 ±0.90	8.6 ±0.98	12.2 ±0.75	17.5 ±0.48	20.2 ±0.39	21.8 ±0.34	23.6 ±0.32	24.7 ±0.27	26.0 ±0.25	26.7 ±0.24	27.3 ±0.23	27.7 ±0.21
pH6.8 50rpm	イルアミクス 配合錠 HD 「V T R S」	20.4 ±6.53	67.8 ±3.42	87.9 ±1.29	95.3 ±1.76	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	21.0 ±6.83	61.5 ±5.26	78.9 ±2.98	91.8 ±1.63	—	—	—	—	—	—	—	—
水 50rpm	イルアミクス 配合錠 HD 「V T R S」	3.2 ±1.38	9.9 ±0.92	12.9 ±0.67	15.7 ±0.59	16.8 ±0.52	17.4 ±0.48	18.0 ±0.49	18.3 ±0.49	18.6 ±0.47	18.8 ±0.52	19.0 ±0.50	19.0 ±0.50
	標準品	3.6 ±0.56	9.1 ±0.44	11.7 ±0.39	15.0 ±0.42	16.3 ±0.43	17.0 ±0.47	17.7 ±0.49	18.1 ±0.50	18.5 ±0.51	18.7 ±0.53	18.9 ±0.55	19.1 ±0.55
pH6.8 100rpm	イルアミクス 配合錠 HD 「V T R S」	37.6 ±6.17	83.7 ±1.53	92.1 ±1.54	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	標準品	44.6 ±2.64	78.2 ±0.82	87.7 ±0.70	—	—	—	—	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差 n=12

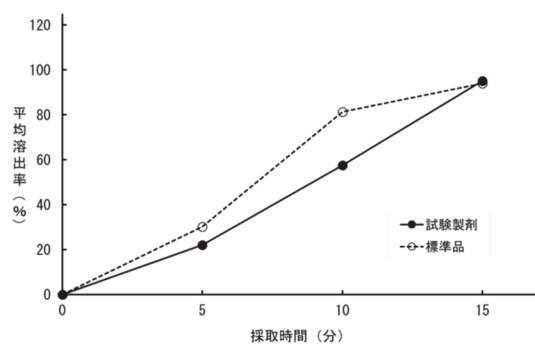
2) アムロジピンベシル酸塩

試験条件

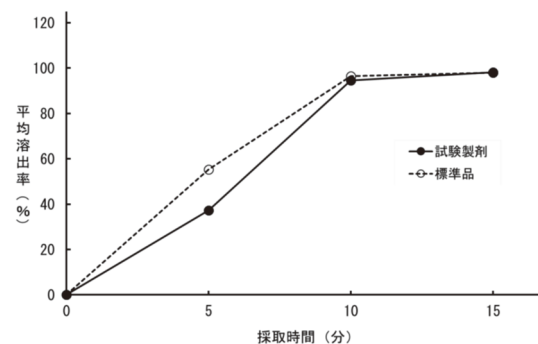
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm

n=12

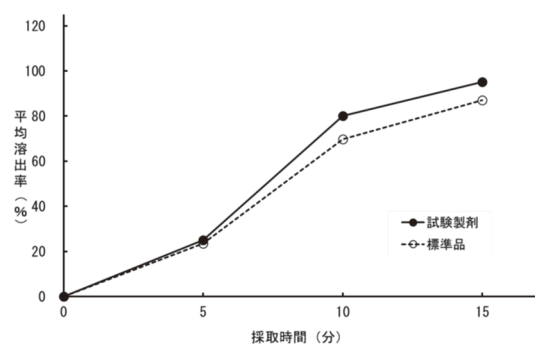
pH1.2 (50rpm)



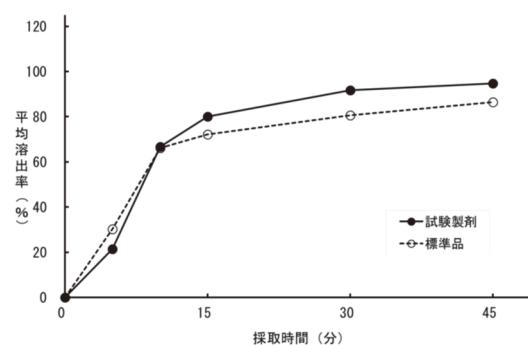
pH4.0 (50rpm)



pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	アムロジピンベシル酸塩 溶出率 (%)				
		5分	10分	15分	30分	45分
pH1.2 50rpm	イルアミクス配合錠HD「VTRS」	22.0±7.60	57.5±7.87	95.1±1.61	—	—
	標準品	30.2±11.55	81.3±9.80	93.9±2.18	—	—
pH4.0 50rpm	イルアミクス配合錠HD「VTRS」	37.2±8.74	94.5±2.88	98.2±0.86	—	—
	標準品	55.3±13.07	96.5±1.70	98.0±0.97	—	—
pH6.8 50rpm	イルアミクス配合錠HD「VTRS」	25.1±8.30	80.0±4.15	95.2±1.82	—	—
	標準品	23.5±8.44	69.8±5.24	87.1±2.74	—	—
水 50rpm	イルアミクス配合錠HD「VTRS」	21.4±9.06	66.8±4.29	80.1±1.76	91.7±0.92	94.7±0.80
	標準品	30.2±6.09	66.2±3.39	72.1±2.11	80.6±1.61	86.4±1.43

平均値±標準偏差 n=12

注) パドル法 100 回転で実施すべき試験液 (pH6.8) において、パドル法 50 回転の溶出試験で、30 分以内に標準品、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験を省略した。

公的溶出試験

イルアミクス配合錠HD「VTRS」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酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠」確認試験による。

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠」定量法による。

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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。

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。

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表 1 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)、19)}。

表 1

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

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²⁰⁾。

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表 2 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)、19)}。

表 2

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²⁰⁾。

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±標準偏差)、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^{21)、22)}。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²³⁾。

(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

該当しない

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の配合成分であるイルベサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプ AT1 受容体の拮抗薬である。内因性昇圧物質のアンジオテンシン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¹⁾。一方の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩（アムロジピン）は、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²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」²⁵⁾

イルベサルタン：1.35±0.77 (hr)

アムロジピンベシル酸塩：4.93±1.36 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験^{16)、25)}

①イルアミクス配合錠 LD「V T R S」

イルアミクス配合錠 LD「V T R S」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「V T R S」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イルアミクス配合錠 HD「V T R S」

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」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イルベサルタン濃度、血漿中アムロジピン濃度を測定し、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、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の薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Kel (1/hr)
イルアミクス配合錠 HD「V T R S」	1錠	7729 ±2170	1856 ±444	1.35 ±0.77	11.36 ±4.48	0.0712 ±0.0285
アイミクス配合錠 HD	1錠	7743 ±2248	1861 ±519	1.56 ±0.85	11.26 ±5.65	0.0753 ±0.0332

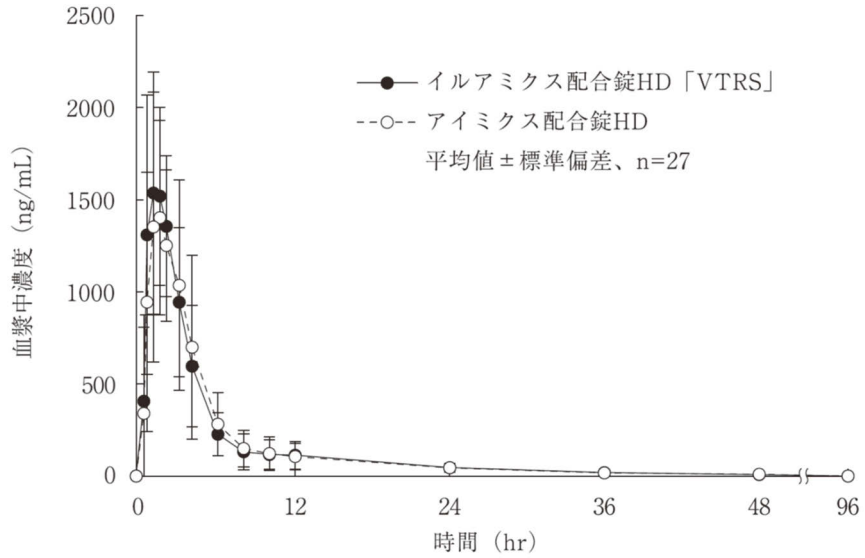
(平均値±標準偏差、n=27)

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉 高血圧症

〈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。

血漿中イルベサルタンの濃度推移

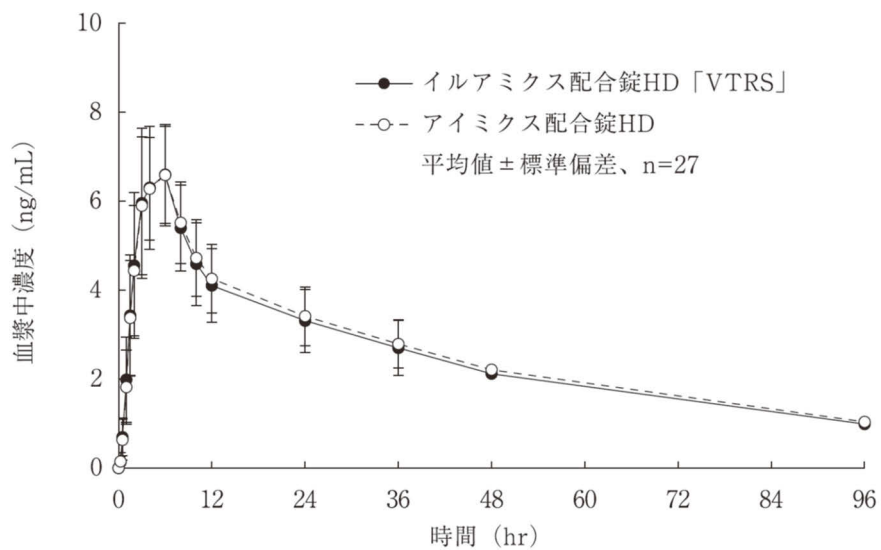


血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Kel (1/hr)
イルアミクス配合錠 HD「VTRS」	1錠	243.2 ±46.3	6.98 ±1.37	4.93 ±1.36	42.29 ±5.42	0.0167 ±0.0021
アイミクス配合錠 HD	1錠	250.6 ±44.6	6.81 ±1.34	5.00 ±1.18	42.90 ±7.44	0.0166 ±0.0028

(平均値±標準偏差、n=27)

血漿中アムロジピンの濃度推移



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、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。

2) 特定の背景を有する患者に関する注意

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²⁶⁾(外国人データ)。

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。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された²⁷⁾(外国人データ)。

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、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²⁸⁾。「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

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 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²⁹⁾(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、男性 6 例)と比較して 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³⁰⁾。「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. (8) 高齢者」の項参照)

3) 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 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³¹⁾(外国人データ)。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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、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³²⁾。

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「7. 相互作用」の項参照

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症

〈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。

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

イルアミクス配合錠 HD「VTR S」²⁵⁾

イルベサルタン：0.0712±0.0285 (1/hr)

アムロジピンベシル酸塩：0.0167±0.0021 (1/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イルベサルタン

主として CYP2C9 による酸化代謝とグルクロン酸抱合により代謝される¹⁾。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⁾。

アムロジピンベシル酸塩

主として肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

イルベサルタン¹⁾

「VII. 薬物動態に関する項目」の「5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

イルベサルタン

主に胆汁中に排泄される。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(2) 排泄率

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³⁶⁾ (外国人データ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の「6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

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³⁸⁾ (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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

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。

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果> 高血圧症

<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。

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」の「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. 治療に関する項目」の「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。

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]

(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]

(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³⁹⁾。[2.2 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⁴⁰⁾。

(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

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。

(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。

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 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) 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。
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]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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⁴¹⁾。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

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」 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：日局 イルベサルタン 該当しない

日局 アムロジピンベシル酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「11. 適用上の注意」の項参照

【取扱い上の注意】

1. 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。

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

イルアミクス配合錠 LD「V T R S」：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

7. 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレン、アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アイミクス配合錠 LD・HD（住友ファーマ株式会社）

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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

イルアミクス配合錠 LD「V T R S」

製造販売承認年月日：2018年2月15日

承認番号：23000AMX00422

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」

製造販売承認年月日：2018年2月15日

承認番号：23000AMX00423

11. 薬価基準収載年月日

イルアミクス配合錠 LD「V T R S」：2022年4月1日

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」：2022年4月20日

(旧販売名)

イルアミクス配合錠 LD・HD「ファイザー」：2018年6月15日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
イルアミクス配合錠 LD「VTRS」	126327503	統一名：2149118F1011 個別：2149118F1186	統一名：622689300 個別：622632703
イルアミクス配合錠 HD「VTRS」	126326803	2149118F2182	622632603

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-681, 2016
- 2) 第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-284, 2016
- 3) Morgan TO., et al., Am J Hypertens. 14 (3) : 241, 2001
- 4) Wald DS., et al., Am J Med. 122 (3) : 290, 2009
- 5) Mahmud A., et al., Hypertension. 49 (2) : 272, 2007
- 6) Bangalore S., et al., Am J Med. 120 (8) : 713, 2007
- 7) Gupta AK., et al., Hypertension. 55 (2) : 399, 2010
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編) :
高血圧治療ガイドライン 2019 ライフサイエンス出版 : 76-80, 2019
- 9) 中野 泰志ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1)
—明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シン
ポジウム講演論文集 : 25, 2009
- 10) 新井 哲也ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2)
—低視力状態での可視性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集 : 29, 2009
- 11) 山本 亮ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3)
—低コントラスト状態での可視性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集 : 33, 2009
- 12) 社内資料 : イルアミクス配合錠 LD 「V T R S」、同 HD 「V T R S」の添加物
- 13) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (イルアミクス配合錠 LD 「V T R S」)
- 14) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (イルアミクス配合錠 HD 「V T R S」)
- 15) 社内資料 : 無包装状態での安定性 (イルアミクス配合錠 LD・HD 「V T R S」)
- 16) 社内資料 : 溶出試験 (イルアミクス配合錠 LD 「V T R S」)
- 17) 社内資料 : 溶出試験 (イルアミクス配合錠 HD 「V T R S」)
- 18) 島田和幸ほか : 血圧. 18 (12) : 1231-1243, 2011
- 19) 有効性の概括評価 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.5.4)
- 20) 臨床安全性付録 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.7.4.7)
- 21) 島田和幸ほか : 血圧. 19 (11) : 1022-1034, 2012
- 22) 長期投与試験 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、審査報告書)
- 23) 長期投与試験安全性 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.7.6.7.4)
- 24) 効力を裏付ける試験 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.6.2.2)
- 25) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (イルアミクス配合錠 HD 「V T R S」)
- 26) 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、CTD2.7.2.2.5)
- 27) 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、CTD2.7.2.2.6)
- 28) 足立幸彦ほか : 薬理と治療. 19 (7) : 2923-2932, 1991
- 29) 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、CTD2.7.2.2.4)
- 30) 桑島巖ほか : 老年医学. 29 (6) : 899-902, 1991
- 31) DDI 試験 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.7.2.2.1)
- 32) 食事の影響試験 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.7.6.1)
- 33) 分布 (アイミクス配合錠 : 2012.9.28 承認、CTD2.6.4.4)
- 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、
CTD2.6.4.7)
- 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、CTD2.7.2.2.2.7)

- 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、CTD2.7.6.1.5)
- 37) 中島光好ほか：臨床医薬. 7 (7) : 1407-1435, 1991
- 38) Beresford AP., et al., : Xenobiotica. 18 (2) : 245-254, 1988
- 39) 堀本政夫ほか：応用薬理. 42 (2) : 167-176, 1991
- 40) Naito T., et al., J Hum Lact. 31 (2) : 301-306, 2015
- 41) Laine K., et al., Br J Clin Pharmacol. 43 : 29-33, 1997

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版：41-50, 東京、じほう、2015

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

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・麻薬対策課事務連絡)

本剤の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験(崩壊懸濁試験および通過性試験)の報告を以下に示す。なお、本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。
本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉砕

【試験方法】

保存条件：①25℃・60%RH 褐色ガラス瓶(開放)

②3000lx(25℃・60%RH) シャーレ(開放)

測定時期：①開始時、2週間、1ヵ月、3ヵ月後

②開始時、60万lx・hr(200時間)、120万lx・hr(400時間)後

試験項目：外観、溶出性、含量

試験回数：外観1回、溶出性1回、含量2回

【試験結果】

イルアミクス配合錠LD「VTR S」

①25℃・60%RH

測定項目		測定時期			
		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
外観		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
溶出性 (%) [最小-最大(%)]	イルベサルタン	95.1 [93.7-96.5]	97.6 [96.7-98.4]	98.0 [97.2-98.9]	98.7 [97.5-99.4]
	アムロジピン ベシル酸塩	97.5 [95.9-99.7]	97.4 [96.3-98.0]	99.5 [98.5-100.2]	100.1 [98.7-101.5]
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.4 [100.0]	98.6 [99.2]	98.8 [99.4]	98.8 [99.4]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	99.2 [99.0]	99.1 [98.9]	98.3 [98.1]

②3000lx (25℃・60%RH)

測定項目		測定時期		
		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観		白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
溶出性 (%) [最小-最大(%)]	イルベサルタン	95.1 [93.7-96.5]	97.7 [96.6-98.8]	97.4 [95.7-99.0]
	アムロジピン ベシル酸塩	97.5 [95.9-99.7]	94.6 [92.7-96.5]	96.5 [95.3-97.5]
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.4 [100.0]	98.8 [99.4]	98.4 [99.0]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	97.3 [97.1]	95.1 [94.9]

イルアミクス配合錠 HD「V T R S」

①25℃・60%RH

測定項目		測定時期			
		開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月
外観		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
溶出性 (%) [最小-最大(%)]	イルベサルタン	97.5 [95.9-99.1]	98.0 [96.2-100.3]	98.1 [96.8-98.8]	97.2 [96.5-97.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	102.5 [100.3-105.3]	99.7 [96.9-104.3]	99.8 [98.8-101.0]	99.2 [98.1-100.2]
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.7 [100.0]	100.0 [100.3]	100.6 [100.9]	100.2 [100.5]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	98.3 [98.1]	99.4 [99.2]	98.8 [98.6]

②3000lx (25℃・60%RH)

測定項目		測定時期		
		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観		白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
溶出性 (%) [最小-最大(%)]	イルベサルタン	97.5 [95.9-99.1]	97.7 [95.9-98.9]	97.8 [96.3-98.9]
	アムロジピン ベシル酸塩	102.5 [100.3-105.2]	97.8 [96.4-98.7]	96.9 [96.2-97.9]
含量 (%) [残存率 (%)]	イルベサルタン	99.7 [100.0]	100.0 [100.3]	99.7 [100.0]
	アムロジピン ベシル酸塩	100.2 [100.0]	96.6 [96.4]	96.3 [96.1]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

【試験結果】「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考文献1)} に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

注入器のピストン部を抜き取り、注入器内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し注入器に55℃の温湯20 mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に注入器を手で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、この方法を中止する。錠剤1個につきシートの上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊してから注入器内に入れて同様の試験を行う。この方法で10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、経管投与不可と判断する。

②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2~3 mL/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の高さにセットする。サイズ8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。ただし、チューブサイズ8Fr.を通過した場合は、その他のチューブサイズでの試験はする必要はない。

薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験 通過サイズ
	水(約55℃)		破壊→水		
	5分	10分	5分	10分	
イルアミクス配合錠LD「VTRS」	○				8Fr.
イルアミクス配合錠HD「VTRS」	○				8Fr.

○：崩壊または懸濁した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

マイランEPD合同会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

