

アイミクス配合錠 LD
アイミクス配合錠 HD
に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

1.4 特許状況

大日本住友製薬株式会社

1. 特許状況

[REDACTED] 及び [REDACTED]

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

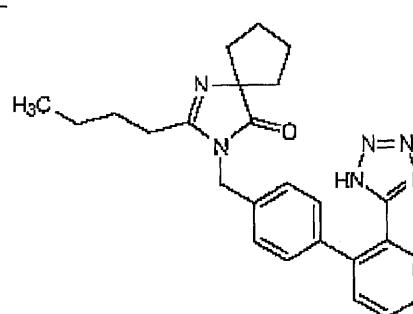
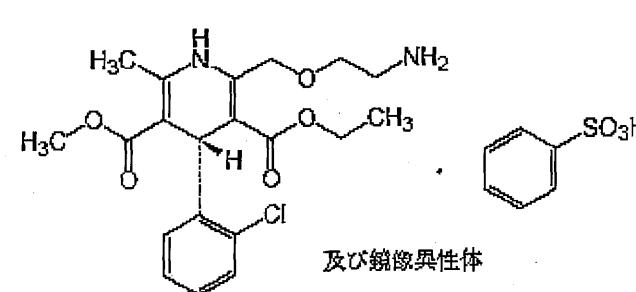
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯.....	5
2. 開発の背景	5
3. 開発の経緯	6
3.1 品質に関する試験.....	7
3.2 非臨床試験	7
3.2.1 薬理試験	8
3.2.2 薬物動態試験.....	8
3.2.3 毒性試験	9
3.3 臨床試験	9
3.3.1 生物薬剤学的試験.....	9
3.3.2 臨床薬理試験.....	10
3.3.3 第2相試験.....	10
3.3.4 長期投与試験.....	11
3.3.5 予定する効能・効果及び用法・用量.....	11
4. 本剤の医療上の有用性.....	12
5. 参考文献	13

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
DSP-8153 錠 HA (100/10)	1錠中にイルベサルタンとして100mg、アムロジピンとして10mgを含有する配合剤
DSP-8153 錠 UA (100/5)	1錠中にイルベサルタンとして100mg、アムロジピンとして5mgを含有する配合剤
イルベサルタン	<p><u>化学名:</u> 2-Butyl-1-3- {4- [2- (1<i>H</i>-tetrazol-5-yl) phenyl] benzyl} -1,3-diazaspiro [4.4] non-1-en-4-one</p> <p><u>化学式(分子量):</u> $C_{25}H_{28}N_6O$ (428.53)</p> <p><u>構造式:</u></p> 
アムロジピンベシル酸塩	<p><u>化学名:</u> 3-Ethyl 5-methyl (4<i>RS</i>) -2- [(2-aminoethoxy) methyl] -4- (2-chlorophenyl) -6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate</p> <p><u>化学式(分子量):</u> $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (567.05)</p> <p><u>構造式:</u></p> 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ACE-I	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AT1受容体	Angiotensin II type 1 receptor	アンジオテンシンIIタイプ1受容体
AUC _{0-t}	Area under the curve	血漿/血清中濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CCB	Calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血漿/血清中濃度
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PTP/AL ピロー 包装	PTP/Alminium pillow package	PTP (Press Through Package) 包装したシートを複数まとめ、ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムラミネートフィルムで二次包装したもの
RAS	Renin-angiotensin system	レニンアンジオテンシン系
RH	Relative humidity	相対湿度
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

1. 起原又は発見の経緯

DSP-8153 は、イルベサルタンとアムロジピンベシル酸塩（以下、アムロジピン）の配合剤である。

イルベサルタンはフランスの Sanofi 社が創製した非ペプチド性のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、ARB）であり、選択的に AT1 受容体を遮断することにより血管収縮及びナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロンの遊離を抑制し、降圧作用を発現する。消失半減期が長く、1 日 1 回の服用で降圧作用が 24 時間持続する。有害事象の種類や発現割合にプラセボと差がないことや薬物相互作用が少ない降圧薬として、80 カ国以上で市販されている。更に、EU や米国では糖尿病性腎症（2 型糖尿病を合併する高血圧症での腎症）の適応を世界に先駆けて取得した ARB である。本邦では高血圧症の適応で 2008 年 4 月に承認され、1 日 1 回 50～100 mg（最大 200 mg）の用法・用量にて使用されている。

アムロジピンは米国の Pfizer 社が創製したジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬（以下、CCB）で、血管拡張に基づく降圧作用を示す。イルベサルタンと同様に消失半減期が長く、1 日 1 回の服用により 24 時間安定した降圧・抗狭心症効果が得られ、急激な血管拡張作用を示さない。現在、高血圧症及び狭心症の治療薬として 100 カ国以上で承認されている。海外で実施された試験である CAPARES ^{文献 1)} や大規模試験である ASCOT-BPLA ^{文献 2)}、CAMELOT ^{文献 3)} で心血管系疾患の予防に有用であることが示されている。本邦でも 1993 年に高血圧症及び狭心症の適応で承認され、現在では高血圧症には 1 日 1 回 2.5～5 mg（最大 10 mg）、狭心症には 1 日 1 回 5 mg の用法・用量にて使用されている。

2. 開発の背景

高血圧症は最もよくみられる疾患のひとつで、本邦の患者数は約 4,000 万人と推定されている。国民の高齢化に伴い、高血圧症有病者数は今後も増加することが懸念されている ^{文献 4)}。高血圧症は自覚症状を伴わないことが多いが、心疾患や脳血管疾患（以下、脳心血管イベント）の重要な危険因子であることが疫学研究の結果から明らかになっている。

高血圧症治療の目的は、脳心血管イベント発症とこれらによって生じる機能障害や死亡を防止することである。高血圧症の治療は、患者の食事（減塩を含む）、運動、禁煙、節酒などの生活習慣の修正が行われるが、これらを一定期間実施しても血圧が 140/90 mmHg 未満に下降しない場合は、薬物療法が開始される。高リスクの患者では生活習慣の修正と並行して、速やかに降圧薬治療が開始される ^{文献 4)}。降圧薬治療の第一選択薬としては CCB、レニンーアンジオテンシン系抑制薬 [ARB 及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬、両薬群をまとめて以下、RAS 抑制薬]、利尿薬、β 遮断薬（αβ 遮断薬を含む）の 5 種類が推奨されている ^{文献 4)}。一般的には I 度高血圧患者（140-159/90-99 mmHg）には、第一選択薬のうち、1 効を選んで少量から降圧治療を開始し、降圧が不十分であれば通常用量へ增量するか作用機序の異なる他の降圧薬を少量併用する。II 度（160-179/100-109 mmHg）・III 度（≥180/≥110 mmHg）あるいは高リスク高血圧症患者では降圧薬治療開始時から併用療法を考慮する。

本邦での調査研究^{文献5)}では、降圧治療中の高血圧症患者のうち、診察室血圧で 140/90 mmHg 未満を達成した割合は 42% であり、多くの高血圧症患者で降圧薬が併用されている。併用の組み合わせとしては、RAS 抑制薬と利尿薬あるいは CCB、CCB と利尿薬、CCB（ジヒドロピリジン系）と β 遮断薬が推奨されている^{文献4)}。なかでも RAS 抑制薬と CCB との併用は、作用機序の違いから個々の降圧効果を減じることなく、有効性及び安全性の点から合理的な組み合わせである。脳心血管イベント発現リスクを 3 つ以上有する高血圧症患者 19,257 名での海外大規模試験で、RAS 抑制薬であるペリンドプリルとジヒドロピリジン系 CCB であるアムロジピンの併用療法が、β 遮断薬であるアテノロールと降圧利尿薬であるベンドロフルメチアジドの併用療法と比較して、冠動脈疾患や脳卒中の発現、及び死亡を有意に抑制したことが確認されている^{文献2)}。統計データによれば本邦の降圧薬服用患者の 25.5% が ARB と CCB を併用し、その割合は年々増加している。2 剤を服用する場合には配合剤とすることにより利便性が向上し、アドヒアラנס（治療継続）の改善が期待されることから^{文献6)}、2 剤含有の「配合剤」が有用視され^{文献7)}、最近では ARB とジヒドロピリジン系 CCB の配合剤が複数上市されるに至っている。

ジヒドロピリジン系 CCB は主として L 型カルシウムチャネル阻害作用による血管平滑筋の収縮抑制に基づく降圧効果を示す一方、強い血管拡張作用に伴う圧受容体反射を介して交感神経系を活性化させる。その結果、レニンーアンジオテンシン系が賦活され、強力な昇圧物質であるアンジオテンシン II の産生が増大する。一方、ARB はアンジオテンシン II の作用を受容体レベルで抑制することから、CCB と ARB を併用することで各単剤による降圧効果を増強すると考えられ、各単剤の単独投与で降圧効果不十分な患者及び II 度・III 度あるいは高リスク高血圧症患者に対しても良好な降圧効果が期待される。更に、配合剤とすることにより、服薬錠数の減少に伴ってアドヒアラランスが改善し、長期間にわたる血圧コントロールがより容易になることが期待される。また、CCB を投与すると動脈拡張作用に伴って末梢での体液の浸出が亢進するため、末梢性浮腫が発現する場合があるが、ARB は動脈のみならず静脈の拡張作用も有するため、ARB を CCB と併用することで毛細血管内腔血圧の正常化とそれに伴う末梢での浸出体液の減少により末梢性浮腫の発現を抑制することが期待される^{8), 9)}。これらのことから ARB であるイルベサルタンとジヒドロピリジン系 CCB であるアムロジピンの配合剤の臨床開発に着手した。

3. 開発の経緯

平成 [] (20[]) 年 [] 月 [] 日に [] 相談 (# []、資料 1.13.2) を実施し、[] 並びに [] について助言を得たうえで臨床試験を開始した。開発の経緯を図 1~図 3 に示した。

3.1 品質に関する試験

製造販売承認申請製剤の原薬であるイルベサルタン及びアムロジピンベシル酸塩は、既承認製剤「アバプロ錠 50 mg 及び同錠 100 mg（承認番号 22000AMX01602000 及び 22000AMX01603000、大日本住友製薬株式会社）」及び「アムロジン錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg（承認番号 21900AMX01285000 及び 21900AMX01286000、大日本住友製薬株式会社）」の原薬と同一である。また、アムロジピンベシル酸塩は日本薬局方収載品である。

製剤は、利便性及び服薬性の向上を図るためにアバプロ錠よりも製剤中のイルベサルタン濃度を高くし、大きさが既承認製剤と同程度となるよう設計した。また、両原薬が苦味を有することからフィルムコーティング錠とし、識別性を付与するためにアイミクス配合錠 LD [DSP-8153 錠 UA (100/5)] は白色、アイミクス配合錠 HD [DSP-8153 錠 HA (100/10)] はうすいだいだい色とした。

製剤の規格及び試験方法は、原薬の物理的化学的性質、本剤の実測値、安定性試験の成績及びロット分析の結果並びに「新医薬品の規格及び試験法設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。また、安定性は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）に準拠し、長期保存試験（25° C/60%RH）、加速試験（40° C/75%RH）及び苛酷試験（温度、湿度及び光）を実施して評価した。長期保存試験では 30 箇月までの安定性を確認しており、36 箇月まで継続して試験を実施する予定である。

3.2 非臨床試験

本剤の承認申請に必要な非臨床試験パッケージについては、[REDACTED]

[REDACTED] 相談（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施、相談番号#[REDACTED]、資料 1.13.2）を実施した。

配合剤の製造販売承認のためには、「医薬品の承認申請について」（平成 17 年 3 月 31 日付 薬食発第 0331015 号）では、新医療用配合剤の承認申請には効力を裏付ける試験の他、吸收・分布・代謝・排泄に関する資料、単回投与毒性及び反復投与毒性の資料の添付が必要とされているが、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発第 0219 第 4 号）では、適切な動物種 1 種を用いた 90 日間の毒性試験が必要であるとされている。これらのこと及び [REDACTED] 相談結果を踏まえ、本剤の承認申請に際し、効力を裏付ける試験としてラット高血圧モデルを用いた併用による降圧作用に関する薬効薬理試験及びトキシコキネティクス（TK）を含むラットを用いた併用 13 週毒性試験（GLP 対応試験）の合計 2 試験を新たに実施した。

反復投与毒性試験ではイルベサルタンとアムロジピンの併用投与による程度の増強や新たな毒性所見はみられず、TK でも併用投与による薬物相互作用を示唆する変化は認められなかった。また、DDI 試験（[REDACTED] 03838、資料 5.3.3.4.1）でも両剤に相互作用は認められず、DSP-8153 の後期第 2 相試験（I）（D7501014、資料 5.3.5.1.1）、後期第 2 相試験（A）（D7501013、資料 5.3.5.1.2）及び長期投与試験（D7501049、資料 5.3.5.2.1）でも併用投与

による影響を示唆する安全性に関する新規所見は発現しなかった。

以上より、効力を裏付ける試験及び TK を含む反復投与毒性試験以外の非臨床試験は不要と判断した。なお、非臨床試験を実施しなかった項目については、各単剤の承認申請時の非臨床試験の成績、文献及び DSP-8153 の臨床試験成績等を用いて考察した。

3.2.1 薬理試験

3.2.1.1 薬効薬理試験

高血圧自然発症ラットに 1 日 1 回、連続 7 日間、反復経口投与し、収縮期血圧を指標に降圧作用を確認したところ、イルベサルタンとアムロジピンの併用投与により各単剤投与に比較して降圧作用が増強した。これはイルベサルタンとアムロジピンを併用することで、より強力な降圧効果が得られることを示すものである。

以上より、DSP-8153 は、より強力な降圧効果を示す高血圧治療薬となりうると考えられた。

3.2.1.2 安全性薬理試験

イルベサルタン及びアムロジピンは既に承認済みの医薬品であり、安全性薬理試験（一般薬理試験）の結果より薬効量付近では薬効以外の急性作用はほとんどないことが報告されている。医療現場ではイルベサルタン及びアムロジピンの併用療法が行われているが、それらの薬効量において各単剤の実績から予想し得ない有害な急性作用は報告されていない。従って、イルベサルタンとアムロジピンを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性はほとんどないものと考えた。また、今回の申請に当たり実施された臨床試験においても、イルベサルタンとアムロジピンの併用はそれぞれ単剤投与とは異なる安全性上の懸念はなく、単剤投与の安全性とほぼ同様と考えられた。

以上より、イルベサルタン及びアムロジピンを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられた。

3.2.2 薬物動態試験

ラット反復併用投与毒性試験における TK 以外に、新たに非臨床薬物動態試験は実施しなかったが、TK 試験成績に加えてイルベサルタン及びアムロジピンそれぞれ単剤での既存の非臨床試験成績・文献をもとに、概括評価を実施した。

ラットにおけるイルベサルタン及びアムロジピン併用反復投与毒性試験において TK を評価した結果、併用投与群におけるイルベサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度は、単独投与群に比べて顕著な増加は認められず、両剤の間で明らかな相互作用は認められなかった。

イルベサルタンとアムロジピンのヒトにおける薬物動態学的相互作用について、蛋白結合、代謝、P-gp 輸送の観点から考察した結果、いずれの観点からも相互作用が生ずる可能性は低いと考えられた。さらに、海外で実施した DDI 試験においても、イルベサルタンと

アムロジピンの併用投与時と単独投与時の血漿中濃度に大きな差は認められなかった。

以上より、イルベサルタン及びアムロジピンを併用しても、薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

3.2.3 毒性試験

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験をイルベサルタン及びアムロジピンの併用投与により行った。その結果、体重、摂餌量及び摂水量の低値、血中のカリウム、尿素窒素の高値及びナトリウム、総蛋白、アルブミン、カルシウム、リン脂質の低値、器官重量での腎臓重量の高値及び心臓重量、胸腺重量の低値が認められたが、いずれの器官にも器質的变化はみられなかった。併用投与群でみられたこれらの变化の多くは各薬剤の単独投与で認められた変化であり、いずれも休薬により回復する可逆性変化であった。併用投与による程度の増強や新たな毒性の発現はみられなかった。TK でも、併用投与による薬物相互作用を示唆する変化は認められなかった。

以上のことから、両薬剤を併用投与することにより既知の毒性の増強や新たな毒性発現の可能性は低いものと考察される。

3.3 臨床試験

すべての国内臨床試験は GCP 省令及び関連通知を遵守して実施した。

3.3.1 生物薬剤学的試験

生物薬剤学的試験として、BE 試験、PK 比較試験及び食事の影響試験の合計 3 試験を実施した。

BE 試験では、イルベサルタン 100 mg /アムロジピン 10 mg を含有する配合剤 DSP-8153 錠 HA (100/10) とイルベサルタン単剤 100 mg 及びアムロジピン単剤 10 mg の併用投与が生物学的に同等であることを確認した。DSP-8153 錠 HA (100/10) と各単剤併用との生物学的同等性が示されたことから、次に平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 67 号「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号「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」に従い、イルベサルタン 100 mg /アムロジピン 5 mg を含有する配合剤 DSP-8153 錠 UA (100/5) と DSP-8153 錠 HA (100/10) の溶出挙動を検討した。その結果、2 つの製剤の溶出挙動は同等であることを確認した。また、PK 比較試験で臨床現場での汎用製剤であるイルベサルタン 100 mg 錠 及びアムロジピン 5 mg 錠の併用投与とイルベサルタン 100 mg /アムロジピン 5 mg を含有する配合剤 DSP-8153 錠 UA (100/5) 投与を比較した。その結果、薬物動態に大きな違いがないことを確認した。これらのことから、DSP-8153 錠 UA (100/5) とイルベサルタン単剤 100 mg 及びアムロジピン単剤 5 mg の併用も生物学的に同等であると考えられた。

食事の影響試験では、申請製剤である DSP-8153 錠 HA (100/10) を用いて、空腹時及び食後の薬物動態を比較した。その結果、イルベサルタン及びアムロジピンとも C_{max} 及び

AUC は、その幾何平均値比の 90%信頼区間（食後投与/空腹時投与）が生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内にあり、食事の影響は認められなかつた。

3.3.2 臨床薬理試験

イルベサルタンとアムロジピンの薬物間相互作用の検討を目的に、海外でイルベサルタン 300 mg とアムロジピン 10 mg の DDI 試験を実施した。その結果、イルベサルタン及びアムロジピンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値比の 90%信頼区間（併用投与時/単独投与時）は、いずれも 80～125%の範囲内であった。よって、イルベサルタンとアムロジンの併用投与でそれぞれの薬物動態への薬物相互作用が認められる可能性は低いことが示された。

3.3.3 第 2 相試験

DSP-8153 の配合比を検討する目的で、後期第 2 相試験 (I) 及び後期第 2 相試験 (A) の計 2 試験を実施した。

後期第 2 相試験 (I) では、イルベサルタン単剤 100 mg で降圧効果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 100 mg にアムロジピンのプラセボ（以下、I100 群）、2.5 mg/日（以下、I100+A2.5 群）、5 mg/日（以下、I100+A5 群）又は 10 mg/日（以下、I100+A10 群）を 1 日 1 回 8 週間併用投与し、用量反応関係を評価した。その結果、ベースラインからの最終評価時の血圧変化量は、すべてのアムロジピン実薬併用群で I100 群と比較して有意に大きかつた。ベースラインからの最終評価時の血圧変化量は、アムロジピンの投与量が高いほど大きく、I100+A2.5 群よりも I100+A5 群及び I100+A10 群で有意に大きく、I100+A5 群よりも I100+A10 群で有意に大きかつた（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

後期第 2 相試験 (A) では、アムロジピン 5 mg で降圧効果が不十分な高血圧症患者を対象に、アムロジピン 5 mg にイルベサルタンのプラセボ（以下、A5 群）、50 mg/日（以下、I50+A5 群）、100 mg/日（以下、I100+A5 群）又は 200 mg/日（以下、I200+A5 群）を 1 日 1 回 8 週間併用投与し、用量反応関係を評価した。その結果、ベースラインからの最終評価時の血圧変化量は、すべてのイルベサルタン実薬併用群で A5 群と比較して有意に大きかつた（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。イルベサルタン併用群で変化量が最も大きかつたのは I100+A5 群であったが、I50+A5 群、I200+A5 群と比較して有意な差は認められなかつた。

安全性に関しては、後期第 2 相試験 (I) 及び後期第 2 相試験 (A) での有害事象の発現割合は、併用投与群全体では 32.5% (259/798 名) で、I100 群 35.8% (44/123 名) 及び A5 群 39.1% (59/151 名) とほぼ同程度であった。また、併用によって新たに臨床的に問題となる有害事象が発現することはなかつた。

ベースラインからの最終評価時の血圧変化量が最も大きかつたのは、I100+A10 群であり、次いで I100+A5 群であったことから、DSP-8153 の配合比としてイルベサルタン 100 mg/アムロジピン 5 mg 及びイルベサルタン 100 mg/アムロジピン 10 mg が妥当であると判断した。

3.3.4 長期投与試験

DSP-8153錠UA(100/5)及びDSP-8153錠HA(100/10)を長期投与したときの安全性及び有効性を評価する目的でイルベサルタン100mg、アムロジピン5mg又は10mgで降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした長期投与試験を実施した。その結果、本剤の降圧効果は長期投与によって減弱することなく、投与中、安定した降圧効果を示すと考えられた。また、投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく増加する有害事象はなく、臨床的に問題となる新たな有害事象もなかった。

3.3.5 予定する効能・効果及び用法・用量

イルベサルタン又はアムロジピンで降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした後期第2相試験(I)及び後期第2相試験(A)で、両剤の併用投与は各単剤に比べ有意な降圧効果を示した。また、イルベサルタン又はアムロジピンで降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験で、DSP-8153錠UA(100/5)及びDSP-8153錠HA(100/10)は十分な降圧効果を示し、12ヵ月間の長期投与でもこの降圧効果は減弱することなく維持した。これらのことから、本剤の効能・効果を有効成分である各単剤と同様に「高血圧症」とした。

後期第2相試験(I)及び後期第2相試験(A)で、いずれの併用投与群も単独投与群に比べ有意に高い降圧効果を示した。特に、I100+A5群はイルベサルタン100mg又はアムロジピン5mg単剤投与群に比べ有意に高い降圧効果を示し、この降圧効果は試験間で大きな違いはなかった。さらに、I100+A5群の両剤の組み合わせからイルベサルタンを増量したI200+A5群の降圧効果はI100+A5群と比べ同様であったが、アムロジピンを増量したI100+A10群はI100+A5群と比べ有意に高く、併用群の中で最も降圧効果が高かった。

長期投与試験で、DSP-8153錠UA(100/5)及びDSP-8153錠HA(100/10)の降圧効果は12ヵ月後も減弱することなく持続したことから、本剤は長期にわたる投与でも安定した降圧効果が得られると考えられた。

安全性について、イルベサルタンとアムロジピンを併用することによって、それぞれの単剤投与時と異なる懸念が生じる可能性は低く、DSP-8153錠UA(100/5)及びDSP-8153錠HA(100/10)の安全性について臨床的に大きな問題はないと考えられた。

以上の臨床試験成績より、以下の内容で承認申請を行うこととした。

- 効能・効果(案)

高血圧症

- 用法・用量(案)

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。

4. 本剤の医療上の有用性

後期第2相試験(I)及び後期第2相試験(A)で、100+A5群はI100群のトラフ時坐位SBP変化量に対して-13.68 mmHg、A5群のSBP変化量に対して-7.65 mmHgの上乗せ降圧効果があり、さらにI100+A10群はI100+A5群のSBP変化量に対して-6.07 mmHgの上乗せ降圧効果があった(いずれもp<0.001)。長期投与試験で、各単剤からDSP-8153錠へ切り替えた際のSBP変化量は、イルベサルタン100mgからDSP-8153錠UA(100/5)で-19.34mmHg、アムロジピン5mgからDSP-8153錠UA(100/5)で-11.48mmHg、アムロジピン10mgからDSP-8153錠HA(100/10)で-11.83mmHgであった。さらにDSP-8153錠UA(100/5)からDSP-8153錠HA(100/10)へ切り替えた際のSBP変化量は、-13.50mmHgであった。DSP-8153錠HA(100/10)の投与対象患者は、III度高血圧患者($\geq 180/\geq 110$ mmHg)が含まれていたにもかかわらず、いずれの切り替えでもSBP変化量は10mmHg以上低下した。脳心血管イベントの発症予防効果は降圧効果の大きさに比例すると言われており文献⁴⁾、国内で実施された疫学調査結果によると、SBPが10mmHg上昇すると脳卒中発現の相対リスクが15~20%上昇し、冠動脈疾患発現の相対リスクは15%上昇することが示されている文献¹⁰⁾。今回、DSP-8153錠UA(100/5)及びDSP-8153錠HA(100/10)は各単剤で降圧効果不十分な患者に対してSBPを10mmHg程度低下させたことから、本剤は、高血圧治療の目的である脳心血管イベントの発症を抑制することが期待できる。

脳心血管イベントの発症予防のためには長期間にわたる血圧コントロールが特に重要であると考えられている。しかしながら、国内で降圧治療を受けている患者の治療状況を調査したJ-HOME研究文献⁵⁾によると診察室血圧による140/90mmHg達成割合は42%であり、現状の血圧コントロール割合は満足できる状況ではない。今回、長期投与試験で、DSP-8153錠UA(100/5)又はDSP-8153錠HA(100/10)を投与された被験者での140/90mmHg達成割合は72.8%であった。一般的に降圧薬単独投与で降圧効果が不十分な高血圧症患者に対する治療には併用療法が有効とされる。降圧配合剤を使用することは、患者の服薬錠数を減らしアドヒアラランスを改善させるため血圧コントロールの改善に有用であることからも文献⁶⁾、DSP-8153錠は長期間にわたる血圧コントロールの維持をより容易にし、脳心血管イベント発症を予防することが期待できる。

また、現在発売されているアムロジピンとARBの配合剤にはアムロジピン通常用量(5mg)までの規格しかない。本剤は、アムロジピンの承認最大用量である10mgを含有した規格を有する国内で唯一の配合剤であり、III度高血圧患者($\geq 180/\geq 110$ mmHg)に対しても、SBPを10mmHg以上低下させたことから、高度の高血圧患者及び高リスク患者に対する治療の選択肢の一つとなり、本態性高血圧症治療に貢献できる薬剤になると考えられる。

5. 参考文献

- 1) Jørgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine RESTenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:592-9. 【5.4.9】
- 2) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:895-906. 【5.4.6】
- 3) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292:2217-25. 【5.4.10】
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京: ライフサイエンス出版; 2009. 【5.4.1】
- 5) Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H et al. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan; first report of the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res.* 2004; 27:755-63. 【5.4.5】
- 6) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289:2534-73. 【5.4.7】
- 7) 芦田映直. 薬物療法 服薬指導 Medication Guidance. *日本臨床.* 2006; 64:276-80. 【5.4.8】
- 8) Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007; 29(4):563-80. 【5.4.11】
- 9) Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008; 30(4):587-604. 【5.4.12】
- 10) 健康日本 21 企画検討会, 健康日本 21 計画策定検討会. 21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）について 報告書. 2000 ; 8 循環器病. 【5.4.3】

資料区分	試験項目	添付資料番号
品質に関する試験	製剤開発	3.2.P.2 3.2.P.3.3 3.2.P.7
	品質評価	3.2.P.5.1 ～ 3.2.P.5.6
	安定性	3.2.P.8.3. 2.1 ～ 3.2.P.8.3. 2.3

図 1 開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号
繊維試験	効力を裏付ける試験	4.2.1.1.1
薬物動態試験	分析法及びパリデーション報告書	4.2.2.1.1
毒性試験	反復投与毒性試験	4.2.3.2.1 4.2.3.2.2

図 2 開発の経緯図（非臨床試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号
		5.3.1.1.1
		5.3.1.2.1
	生物薬剤学	5.3.1.2.2
		5.3.1.3.1 ～ 5.3.1.3.3
臨床試験関連	分析法検討	5.3.1.4.1 ～ 5.3.1.4.5
	臨床薬理	5.3.3.4.1
	第2相	5.3.5.1.1
		5.3.5.1.2
	長期	5.3.5.2.1

図 3 開発の経緯図（臨床試験）

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

1. 外国における使用状況

DSP-8153 は、国内でのみ開発し、海外ではいずれの国においても開発、販売していない。

DSP-8153

製造販売承認申請

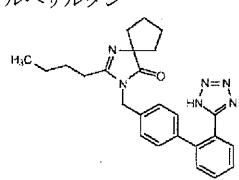
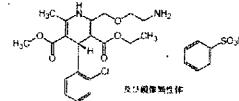
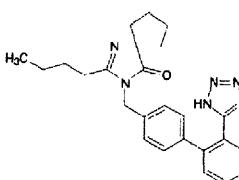
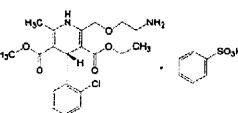
CTD 第1部

1.7 同種同効品一覧表

大日本住友製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

表 同種同効品一覧表

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩
販売名	アイミクス®配合錠 LD アイミクス®配合錠 HD	アバプロ®錠 50mg アバプロ®錠 100mg	アムロジン®錠 2.5mg アムロジン®錠 5mg アムロジン®錠 10mg アムロジン®OD錠 2.5mg アムロジン®OD錠 5mg アムロジン®OD錠 10mg
会社名	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認 年月	(承認申請中)	2008年4月	アムロジン錠 2.5mg・5mg : 2007年8月 アムロジンOD錠 2.5mg・5mg : 2006年3月 アムロジン錠・OD錠 10mg : 2010年7月
再審査 年月	—	—	アムロジン錠 2.5mg・5mg : 2002年8月 アムロジンOD錠 2.5mg・5mg、アムロジン 錠・OD錠 10mg : —
再評価 年月	—	—	—
規制区分	劇薬 処方せん医薬品	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学 構造式	イルベサルタン  アムロジピンベシル酸塩  及分離体 		
剤型・含量	アイミクス配合錠 LD : 1錠中イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg (アムロジピンベシル酸塩 6.93mg) を含有する白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠 アイミクス配合錠 HD : 1錠中イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 10mg (アムロジピンベシル酸塩 13.87mg) を含有するうすいだいだい色のフィルムコーティング錠	アバプロ錠 50mg : 1錠中イルベサルタン 50mg を含有する白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠 アバプロ錠 100mg : 1錠中イルベサルタン 100mg を含有する白色～帯黄白色のだ円形の割線入りフィルムコーティング錠	アムロジン錠 2.5mg : アムロジピンとして 2.5mg (アムロジピンベシル酸塩 3.47mg) を含有する白色のフィルムコート錠 アムロジン錠 5mg : アムロジピンとして 5mg (アムロジピンベシル酸塩 6.93mg) を含有する白色の割線入りフィルムコート錠 アムロジン錠 10mg : アムロジピンとして 10mg (アムロジピンベシル酸塩 13.87mg) を含有する白色の割線入りフィルムコート錠 アムロジンOD錠 2.5mg : アムロジピンとして 2.5mg (アムロジピンベシル酸塩 3.47mg) を含有する淡黄色の素錠 アムロジンOD錠 5mg : アムロジピンとして 5mg (アムロジピンベシル酸塩 6.93mg) を含有する淡黄色の割線入り素錠 アムロジンOD錠 10mg : アムロジピンとして 10mg (アムロジピンベシル酸塩 13.87mg) を含有する淡黄色の割線入り素錠
効能・効果	高血圧症	高血圧症	成人の場合) 高血圧症、狭心症。 小児の場合) 高血圧症

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
エックスフォージ®配合錠	レザルタス®配合錠 LD レザルタス®配合錠 HD	ユニシア®配合錠 LD ユニシア®配合錠 HD	ミカムロ®配合錠 AP
ノバルティスファーマ株式会社	第一三共株式会社	武田薬品工業株式会社	アステラス製薬株式会社 日本ペーリングガーイングルハイム株式会社
2010年1月	2010年1月	2010年4月	2010年7月
—	—	—	—
—	—	—	—
劇薬 処方せん医薬品	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
<p>バルサルタン</p> <p>アムロジピンベシル酸塩</p>	<p>オルメサルタン メドキソミル</p> <p>アゼルニジピン</p>	<p>カンデサルタン シレキセチル</p> <p>アムロジピンベシル酸塩 及び鏡像異性体</p>	<p>テルミサルタン</p> <p>アムロジピンベシル酸塩</p>
1錠中バルサルタン 80mg 及びアムロジピンベシル酸塩（日局）6.93mg（アムロジピンとして5mg）を含有する帯黄白色のフィルムコート錠	レザルタス配合錠 LD：オルメサルタンメドキソミル 10mg アゼルニジピン 8mg を含有する円形フィルムコート錠 レザルタス配合錠 HD：オルメサルタンメドキソミル 20mg アゼルニジピン 16mg を含有する長円形フィルムコート錠	ユニシア配合錠 LD：カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びアムロジピンとして 2.5mg（アムロジピンベシル酸塩 3.47mg）を含有する素錠 ユニシア配合錠 HD：カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びアムロジピンとして 5mg（アムロジピンベシル酸塩 6.93mg）を含有する素錠	1錠中テルミサルタン 40mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）を含有する淡赤色のフィルムコート錠
高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンペシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンペシル酸塩
效能・効果 に関連す る使用上 の注意	過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。	—	本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。〔「薬物動態」の項参照〕
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（イルベサルタン/アムロジピンとして100mg/5mg又は100mg/10mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	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。	成人の場合) ○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。 小児の場合) ○高血圧症 通常、6歳以上的小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
用法・用量 に関連す る使用上 の注意	(1) 以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。 イルベサルタン 通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。 アムロジピン ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで增量することができる。 (2) 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mgへの切り替えを検討すること。 (3) 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用若しくは100mg/5mgで血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mgへの切り替えを検討すること。	—	[アムロジン錠 2.5mg、錠 5mg、OD錠 2.5mg、OD錠 5mg] 6歳以上的小児への投与に際しては、1日5mgを超えないこと。 [アムロジンOD錠] 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないとため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
警告	—	—	—
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (2) 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

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
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。	過度の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。	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。	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。
成人には1日1回1錠(バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg)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。	通常、成人には1日1回1錠(オルメサルタン メドキソミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mg)を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)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。	成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg)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。
(1)以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。 バルサルタン 通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。 アムロジピン ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 (2)原則として、バルサルタン80mg及びアムロジピン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、本剤への切り替えを検討すること。	1. 以下のオルメサルタン メドキソミルとアゼルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決める。 オルメサルタン メドキソミル 通常、成人にはオルメサルタン メドキソミルとして10~20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5~10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。 アゼルニジピン 通常、成人にはアゼルニジピンとして8~16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。 2. 原則として、オルメサルタン メドキソミル及びアゼルニジピン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、本剤への切り替えを検討すること。 3. 原則として、増量は1つの有効成分ずつ行うこと。	(1)以下のカンデサルタン シレキセチル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。 カンデサルタン シレキセチル ・高血圧症 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4~8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。 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。 (2)原則として、カンデサルタン シレキセチル 8mg及びアムロジピンとして2.5~5mg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、本剤への切り替えを検討すること。 (3)肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mgを超えて投与しないこと。「慎重投与」の項参照	①以下のテルミ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、患者毎に本剤の適応を考慮すること。 テルミサルタン 通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次增量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mg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。 ②原則として、テルミサルタン40mg及びアムロジピン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、本剤への切り替えを検討すること。 ③肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mgを超えて投与しないこと。「慎重投与」の項参照
禁忌(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ジヒドロピリジン系化合物に対する過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 3. アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、インジナビル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)	禁忌(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 3. アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、インジナビル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)	禁忌(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者 (2)妊娠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)	禁忌(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物に対する過敏症の既往歴のある患者 (2)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3)胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者(「慎重投与」の項参照)

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩
使用上の 注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) 重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(4) 肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うつ滯のある患者〔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一時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。アムロジピン高用量（10mg）において副作用の発現頻度が高くなる可能性があるので、增量時には慎重に投与すること。「副作用」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、イルベサルタンによる腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>(3) 高カリウム血症の患者においては、イルベサルタンにより高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p> <p>(3) 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</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) 重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(4) 患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うつ滯のある患者〔本剤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。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 降圧作用に基づくめまい等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れること。</p> <p>(2) 本剤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。</p>	

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
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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〔「2.重要な基本的注意」(2)の項参照〕</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者〔「2.重要な基本的注意」(3)の項参照〕</p> <p>(3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL¹⁾以上の場合には、慎重に投与すること。〕</p> <p>(4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うつ滯のある患者〔バル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。国外において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、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。〕</p> <p>(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起し、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるので、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。〕</p> <p>(4) 肝機能障害のある患者〔国外において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンメドキソミル単独投与時のオルメサルタンの血漿中濃度(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ1.1倍と1.7倍に上昇することが報告されている。また、アゼルニジピンは肝臓で代謝される〔「薬物動態」の項参照〕。〕</p> <p>(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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〔カンデサルタンシレキセチルは腎機能を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 肾障害のある患者〔過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3) 高カリウム血症の患者〔カンデサルタンシレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(4) 肝障害のある患者〔①カンデサルタンシレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されている。(「薬物動態」の項参照) ②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝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。〕</p> <p>(5) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。〕</p> <p>(6) 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し、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) 肝障害のある患者〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、国外において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3～4.5倍上昇することが報告されている。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、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。〕〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(4) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の場合には、慎重に投与すること。〕</p> <p>(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起し、病態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgの配合剤であり、バル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り、適切に本剤の使用を検討すること。(「用法及び用量に関する使用上の注意」の項参照)</p> <p>(2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。</p> <p>(3) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤はオルメサルタンメドキソミルとアゼルニジピンの配合剤であり、オルメサルタンメドキソミルとアゼルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること(「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照)。</p> <p>(2) オルメサルタンメドキソミルで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、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>(3) 高カリウム血症の患者においては、オルメサルタンメドキソミル投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、カンデサルタンシレキセチル8mgとアムロジピンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、カンデサルタンシレキセチルとアムロジピンベシル酸塩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。</p> <p>(2) カンデサルタンシレキセチルは、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、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>(3) カンデサルタンシレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、テルミサルタン40mgとアムロジピン5mgとの配合剤であり、テルミ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ので、適切に本剤の使用を検討すること。</p> <p>(2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、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、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>(3) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p>

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩																				
使用上の 注意 (続き)	<p>は、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p> <p>(4) 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。</p> <p>1) 血液透析中の患者</p> <p>2) 利尿降圧剤投与中の患者</p> <p>3) 厳重な減塩療法中の患者</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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せること。</p> <p>(7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。</p> <p>(8) 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。</p>	<p>低用量から投与を開始し、增量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。</p> <p>1) 血液透析中の患者</p> <p>2) 利尿降圧剤投与中の患者</p> <p>3) 厳重な減塩療法中の患者</p> <p>(4) 本剤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。</p> <p>(5) 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せること。</p> <p>(6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。</p>																					
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)	<p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・ 指置方法</th> <th>機序・ 危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カリウム保 持利尿剤 スピロノラ クトン、トリ アムテレン 等 カリウム補 給剤 塩化カリウ ム</td> <td>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。</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>降圧作用を 有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>相互に作用 を増強する おそれがあ る。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・ 指置方法	機序・ 危険因子	カリウム保 持利尿剤 スピロノラ クトン、トリ アムテレン 等 カリウム補 給剤 塩化カリウ ム	血清カリウ ム値が上昇 することが あるので注 意すること。	機序: イルベ サルタンの アルドステ ロン分泌抑 制によりカ リウム貯留 作用が増強 する可能性 がある。 危険因子: 腎 機能障害の ある患者	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。	<p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・ 指置方法</th> <th>機序・ 危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧作用を 有する薬剤</td> <td>相互に作用 を増強する おそれがあ る。慎重に観 察を行なうな ど注意して 使用する。</td> <td>相互に作用 を増強する おそれがあ る。慎重に観 察を行なうな ど注意して 使用する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>エリスロマ イシン及び ジルチアゼ ムとの併用 により、本剤 の血中濃度 が上昇した との報告が ある。</td> <td>本剤の代謝 が競合的に 阻害される 可能性が考 えられる。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 誘 導剤 リファンビ シン等</td> <td>本剤の血中 濃度が低下 するおそれ がある。</td> <td>本剤の代謝 が促進され る可能性が 考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・ 指置方法	機序・ 危険因子	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 察を行なうな 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。慎重に観 察を行なうな ど注意して 使用する。	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、本剤 の血中濃度 が上昇した との報告が ある。	本剤の代謝 が競合的に 阻害される 可能性が考 えられる。	CYP3A4 誘 導剤 リファンビ シン等	本剤の血中 濃度が低下 するおそれ がある。	本剤の代謝 が促進され る可能性が 考えられる。
薬剤名等	臨床症状・ 指置方法	機序・ 危険因子																					
カリウム保 持利尿剤 スピロノラ クトン、トリ アムテレン 等 カリウム補 給剤 塩化カリウ ム	血清カリウ ム値が上昇 することが あるので注 意すること。	機序: イルベ サルタンの アルドステ ロン分泌抑 制によりカ リウム貯留 作用が増強 する可能性 がある。 危険因子: 腎 機能障害の ある患者																					
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・ 指置方法	機序・ 危険因子																					
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 察を行なうな 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。慎重に観 察を行なうな ど注意して 使用する。																					
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、本剤 の血中濃度 が上昇した との報告が ある。	本剤の代謝 が競合的に 阻害される 可能性が考 えられる。																					
CYP3A4 誘 導剤 リファンビ シン等	本剤の血中 濃度が低下 するおそれ がある。	本剤の代謝 が促進され る可能性が 考えられる。																					

バルサルタン アムロジピンベシル酸塩	オルメサルタントキソミル 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
(4) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）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注意すること。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕 3) 厳重な減塩療法中の患者 (5) バル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肝炎等の重篤な肝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。 (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき等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せること。 (8) 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。	おそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 (4) 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しながら徐々に行うこと。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (5) 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。 (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき等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せること。 (8) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。	おそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 (4) カンデサルタンシレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。 （「重大な副作用」の項参照） ア. 血液透析中の患者 イ. 厳重な減塩療法中の患者 ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者） エ. 低ナトリウム血症の患者 オ. 腎機能のある患者 カ. 心不全を合併する患者 (5) 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せること。 (6) 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可能性がある）。 (7) アムロジピンベシル酸塩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。	(4) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (5) 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せること。 (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (7) 本剤の成分であるテルミ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肝炎等の重篤な肝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。 (8) 本剤の成分である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）	3. 相互作用 アゼルニジピンは、主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される（「薬物動態」の項参照）。 (1) 併用禁忌（併用しないこと）	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）	3. 相互作用 テルミサルタンは、主として UGT 酵素 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ) によるグルクロノ酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは薬物代謝酵素 P450 では代謝されない。なお、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 カリウム保持利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	臨床症状・指置方法 血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。 危険因子：腎機能障害	薬剤名等 カリウム保持利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 アゼルニジピン	臨床症状・指置方法 血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。 危険因子：腎機能障害
CYP3A4阻害剤 エリスロマインシング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。	エリスロマインシングルチアゼムとの併用により、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。	HIV プロテーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）、サキナビル（インビラーゼ）、インジナビル（クリキシン）等	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベンゾ酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩
使用上の 注意 (続き)	<p>CYP3A4阻害剤 エリスロマインジルチアゼムリトナビルイトラコナゾール等</p> <p>CYP3A4誘導剤 リファンピシン等</p> <p>グレーブフルーツジュース</p> <p>シンバスタチン</p>	<p>エリスロマインジ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。</p> <p>アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。</p> <p>アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時に服用をしないように注意すること。</p> <p>アムロジピンとシンバスタチンとの併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。</p>	<p>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。</p> <p>アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。</p> <p>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。</p> <p>機序不明。</p> <p>機序不明。</p>

バルサルタン アムロジビンペニル酸塩		オルメサルタンメドキソミル アセトジビン		カンデサルタンシレキセチル アムロジビンペニル酸塩		アルミサルタン アムロジビンペニル酸塩	
CYP3A4誘導剤 リファンビシン等	アムロジビンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジビンの代謝が促進される可能性が考えられる。	カルウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カルウム補給剤 塩化カリウム等	カルウムサルタントリクルソミルとの併用により、血清カリウム値が上昇することがある。危険因子：腎機能障害のある患者	利尿剤 プロセミド、トリクロルドメチアジド等	利尿剤で治療を受ける患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強されるおそれがある。危険因子：腎機能障害のある患者	カルウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カルウム補給剤
グレーブフルーツジュース	アムロジビンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時に服用をしないように注意すること。	グレーブフルーツに含まれる成分がアムロジビンの代謝を阻害し、アムロジビンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。	他の降圧剤	過度の降圧が起こるおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	カルウムリチウム	カルウムリチウムの異なる降圧剤との併用により薬理作用が増強される。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。	ジゴキシン	ジゴキシンの腎排泄（尿管分泌及び腎外からの排泄を阻害する）が報告されることがある。必要があればジゴキシンを減量すること。	非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	カルウムリチウム
シメチジン イマチニブ メシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 マクロライド系抗生素 質エリスロマイシン クラリスロマイシン等	併用によりアゼルニジビンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジビンを減量した処方に切り替えること、あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、アゼルニジビンのクリアランスが低下すると考えられる。	シンバスタチン	アゼルニジビンとの併用によりシンバスタチンのAUCが20倍以上昇することが報告されている。必要があれば本剤又はシンバスタチンの投与を中止すること。	CYP3A4阻害剤 エリスロマイン、ジルトナビル、イトラコナゾール等	アムロジビンの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシン又はジルトナビルとの併用により、アムロジビンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
シクロスボリン ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアセバム、ミダゾラム、トリアゾラム等 経口黄体・卵胞ホルモン 経口避妊薬等	併用によりアゼルニジビン又はこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害されることにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。腎機能障害のある患者は特に注意すること。	アゼルニジビンとこれら薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。	グレーブフルーツジュース	アムロジビンの血中濃度が上昇するおそれがある。同時に服用をしないよう注意すること。	CYP3A4阻害剤 エリスロマイン、ジルトナビル、イトラコナゾール等	アムロジビンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。	カルウムリチウム

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンペシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンペシル酸塩
使用上の 注意 (続き)			
	<p>4. 副作用 承認時までの臨床試験において、1,294例中153例(11.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はめまい・ふらつき10例(0.8%)、浮腫10例(0.8%)、肝機能障害10例(0.8%)、CK(CPK)上昇10例(0.8%)、ALT(GPT)上昇9例(0.7%)等であった。</p>	<p>4. 副作用 承認時における副作用（自他覚症状）は、安全性評価対象例898例中117例(13.0%)に認められた。主なものは、めまい24例(2.7%)、咳嗽14例(1.6%)、頭痛10例(1.1%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、臨床検査値が評価された安全性評価対象例896例中140例(15.6%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇32例(3.6%)、ALT(GPT)上昇21例(2.3%)、AST(GOT)上昇18例(2.0%)であった。</p>	<p>4. 副作用 承認時までの試験及び市販後調査（再審査終了時） 承認時までの臨床試験における調査症例1103例中93例(8.4%)、市販後の使用成績調査症例10475例中436例(4.2%)、計11578例中529例(4.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はほてり（熱感・顔面潮紅等）(0.8%)、眩暈・ふらつき(0.7%)、頭痛・頭重(0.6%)、動悸(0.3%)等であった。 高用量(10mg)投与群を含む第III相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時） アムロジピンとして5mgを投与後に収縮期血圧が140mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg投与を継続又は10mgに增量した第III相試験（二重盲検比較試験）において、5mg群では154例中6例(3.9%)に、10mg群では151例中15例(9.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量(10mg)投与時に浮腫が高い頻度で認めら</p>

バルサルタン アムロジビンベンゾル酸塩	オルメサルタンメドキソミル アゼルニジビン	カンデサルタン シレキセチル アムロジビンベンゾル酸塩	テルミサルタン アムロジビンベンゾル酸塩
	<p>タンドスピロングエン酸塩</p> <p>併用によりアゼルニジビンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジビンを減量した処方に切り替えること、あるいはタンドスピロングエン酸塩の投与を中止すること。</p> <p>リファンピン フェニトイ ン フェノバル ビタール</p> <p>併用によりアゼルニジビンの作用が減弱されるおそれがある。</p> <p>グレーブフルーツジュース</p> <p>アゼルニジビンの血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレーブフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。</p>	<p>セロトニン受容体を介した中枢性の血圧低下作用が降圧作用を増強する。</p> <p>これらの薬剤の代謝酵素誘導作用によりアゼルニジビンのクリアランスが上昇すると考えられる。</p> <p>グレーブフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4によるアゼルニジビンの代謝を阻害しクリアランスを低下させるためと考えられる。</p>	<p>グレーブフルーツジュース</p> <p>アムロジビンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時に服用をしないように注意すること。</p>
4. 副作用	4. 副作用	4. 副作用	4. 副作用
国内で実施された臨床試験において、バルサルタンとアムロジビンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは 848 例中 112 例 (13.2%) であり、そのうち自他覚的副作用は 81 例 (9.6%)、臨床検査異常は 40 例 (4.7%) であった。主な自他覚的副作用は、めまい 9 例 (1.1%)、高脂血症 5 例 (0.6%)、高尿酸血症 4 例 (0.5%)、発疹 4 例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値異常は、 γ -GTP 増加 11 例 (1.3%)、CK (CPK) 増加 7 例 (0.8%)、ALT (GPT) 増加 6 例 (0.7%) であった。(承認時までの集計)	総症例 998 例中 54 例 (5.4%) に自他覚症状の副作用が認められた。その主なものは、めまい (1.1%)、頭痛 (0.6%) であった。臨床検査値異常変動の副作用は 4.6% (46/994 例) に認められ、その主なものは ALT (GPT) 上昇 (1.3%)、 γ -GTP 上昇 (0.9%)、CK (CPK) 上昇 (0.6%)、尿酸上昇 (0.6%) であった。[承認時]	承認時までの本剤の試験では 302 例中 35 例 (11.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタン シレキセチルあるいはアムロジビンベンゾル酸塩の自発報告等で認められたものである。このような副作用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。	国内における全ての臨床試験では、533 例にテルミサルタン/アムロジビン 40mg/5mg が投与され、20 例 (3.8%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい (0.6%, 3/533 例)、体位性めまい (0.6%, 3/533 例) 等であった。

一般的 名称	イルペサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルペサルタン	アムロジピンベシル酸塩
使用上の 注意 (続き)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血管浮腫（頻度不明） 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 高カリウム血症（頻度不明） 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明） ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に、血液透析中、厳重な減塩療法中、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。</p> <p>4) 腎不全（頻度不明） 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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。</p> <p>6) 低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合に</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血管浮腫（頻度不明） 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 高カリウム血症（頻度不明） 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ショック、失神、意識消失（頻度不明） ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、增量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。</p> <p>4) 腎不全（頻度不明） 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満） AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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。</p> <p>6) 低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が</p>	<p>れ、5mg 群で 0.6%、10mg 群で 3.3% であった。</p> <p>また、第 III 相試験から継続して長期投与試験(10mg)の対象となつた 134 例では、投与開始後 52 週までに 33 例 (24.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は浮腫 (10.4%)、眩暈・ふらつき (3.0%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害や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。</p> <p>2) 血小板減少（頻度不明^{※1)}）、白血球減少 (0.1%未満) 血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行な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。</p> <p>3) 房室ブロック (0.1%未満) 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。</p>

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
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状として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。</p> <p>2) 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝炎、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。</p> <p>3) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>5) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 房室ブロック、洞停止、徐脈：房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、めまい、ふらつき等の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。</p>	<p>(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}）</p> <p>1) 血管浮腫：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。</p> <p>2) 腎不全：腎不全があらわれることがある、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。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 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、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。</p> <p>5) 急性腎不全：急性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。</p> <p>6) 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。</p> <p>7) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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。</p> <p>8) 血小板減少：血小板減少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。</p> <p>9) 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、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。</p> <p>10) 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。</p> <p>11) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）</p> <p>1) 血管浮腫：顔面、口唇、舌、咽頭・喉頭、喉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するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 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、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。</p> <p>3) 急性腎不全：急性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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 血小板減少：血小板減少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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 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、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用（テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩で報告されているもの）</p> <p>次のような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。</p> <p>1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来たした症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 腎機能障害（頻度不明）：腎不全を呈した例が報告されているので、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。</p> <p>4) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p>

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンペシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンペシル酸塩																																																												
使用上の 注意 (続き)	<p>は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）</p> <p>血小板減少又は白血球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。</p> <p>9) 房室ブロック（頻度不明）</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>																																																													
	<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発現 頻度</th> <th>0.5~1% 未満^{※1)}</th> <th>0.5% 未満^{※1)}</th> <th>頻度 不明^{※2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{※3)}</td><td>発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑</td><td></td><td>血管炎、血管浮腫</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>肝機能障害、ALT (GPT) 上昇</td><td>AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇</td><td>LDH 上昇、黄疸、腹水</td></tr> <tr> <td>筋・骨格系</td><td>関節痛、筋肉痛、背痛</td><td>筋肉痛、筋力低下、筋緊張亢進</td><td></td></tr> </tbody> </table>	発現 頻度	0.5~1% 未満 ^{※1)}	0.5% 未満 ^{※1)}	頻度 不明 ^{※2)}	過敏症 ^{※3)}	発疹、そう痒、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、筋肉痛、背痛	筋肉痛、筋力低下、筋緊張亢進		<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発現 頻度</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明^{※1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{※3)}</td><td>発疹、蕁麻疹、そう痒</td><td></td></tr> <tr> <td>循環器</td><td>動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動</td><td>頻脈</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>めまい、頭痛、もうろく感、眼気、不眠、しごれ感</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>恶心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>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、白血球増加</td><td></td></tr> </tbody> </table>	発現 頻度	0.1~5%未満	頻度不明 ^{※1)}	過敏症 ^{※3)}	発疹、蕁麻疹、そう痒		循環器	動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	頻脈	精神神経系	めまい、頭痛、もうろく感、眼気、不眠、しごれ感		消化器	恶心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛		肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇		腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常		血液	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、白血球増加		<p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>発現 頻度</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1% 未満</th> <th>頻度 不明^{※1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td><td>ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇、肝機能障害、ALP、LDH の上昇</td><td>γ-GTP 上昇、黄疸</td><td>腹水</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td>浮腫^{※3)}、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下</td><td>胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神</td><td>徐脈</td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>眩暈・ふらつき、頭痛・頭重</td><td>眼気・振戻、末梢神経障害</td><td>気分動搖、不眠</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐</td><td>口渴、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨脹、胃腸炎</td><td>膵炎</td></tr> </tbody> </table>	発現 頻度	0.1~1%未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{※1)}	肝臓	ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇、肝機能障害、ALP、LDH の上昇	γ-GTP 上昇、黄疸	腹水	循環器	浮腫 ^{※3)} 、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下	胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神	徐脈	精神・神経系	眩暈・ふらつき、頭痛・頭重	眼気・振戻、末梢神経障害	気分動搖、不眠	消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐	口渴、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨脹、胃腸炎	膵炎
発現 頻度	0.5~1% 未満 ^{※1)}	0.5% 未満 ^{※1)}	頻度 不明 ^{※2)}																																																												
過敏症 ^{※3)}	発疹、そう痒、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、筋肉痛、背痛	筋肉痛、筋力低下、筋緊張亢進																																																													
発現 頻度	0.1~5%未満	頻度不明 ^{※1)}																																																													
過敏症 ^{※3)}	発疹、蕁麻疹、そう痒																																																														
循環器	動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	頻脈																																																													
精神神経系	めまい、頭痛、もうろく感、眼気、不眠、しごれ感																																																														
消化器	恶心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、胃不快感、腹痛																																																														
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇																																																														
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常																																																														
血液	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、白血球増加																																																														
発現 頻度	0.1~1%未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{※1)}																																																												
肝臓	ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇、肝機能障害、ALP、LDH の上昇	γ-GTP 上昇、黄疸	腹水																																																												
循環器	浮腫 ^{※3)} 、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下	胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神	徐脈																																																												
精神・神経系	眩暈・ふらつき、頭痛・頭重	眼気・振戻、末梢神経障害	気分動搖、不眠																																																												
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐	口渴、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨脹、胃腸炎	膵炎																																																												

バルサルタン アムロジピンペル酸塩	オルス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 アムロジピンペル酸塩	テルミサルタン アムロジピンペル酸塩																																																																																																								
<p>空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>9) 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。</p> <p>10) アナフィラキシー様症状：そう痒感、全身発赤、血压低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるので、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。</p>	<p>9) 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、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行なうこと。</p> <p>10) 血小板減少：血小板減少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。</p> <p>11) 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。</p>	<p>9) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）：血小板減少又は白血球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。</p> <p>11) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																																																																								
(2) その他の副作用			(2) その他の副作用																																																																																																								
このような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度 不明</th> <th>0.5% 未満</th> <th>0.5% 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚障害</td> <td>紅斑、多形紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症</td> <td>発疹</td> <td>そう痒症、荨麻疹</td> </tr> <tr> <td>精神神経障害</td> <td>しひれ、味覚異常、異常感覚、気分動搖、不安、振戦</td> <td>めまい</td> <td>頭痛、頭重感、不眠症、不眠症、錯覚感覚、末梢神経障害</td> </tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>紫斑</td> <td>—</td> <td>貧血、好酸球数増加、白血球数増加</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止</td> <td>—</td> <td>期外収縮、心房細動、動悸</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>起立性低血圧、血管炎</td> <td>—</td> <td>低血圧、ほてり</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>嘔気、嘔吐、脇炎、口内乾燥、排便回数增加</td> <td>—</td> <td>便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎</td> </tr> </tbody> </table>		頻度 不明	0.5% 未満	0.5% 以上	皮膚障害	紅斑、多形紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症	発疹	そう痒症、荨麻疹	精神神経障害	しひれ、味覚異常、異常感覚、気分動搖、不安、振戦	めまい	頭痛、頭重感、不眠症、不眠症、錯覚感覚、末梢神経障害	血液及びリンパ系障害	紫斑	—	貧血、好酸球数増加、白血球数増加	心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止	—	期外収縮、心房細動、動悸	血管障害	起立性低血圧、血管炎	—	低血圧、ほてり	胃腸障害	嘔気、嘔吐、脇炎、口内乾燥、排便回数增加	—	便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5~5% 未満</th> <th>0.5% 未満</th> <th>頻度 不明(1)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(2)</td> <td>蕁麻疹、発疹</td> <td>そう痒症</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球增多、白血球数増加</td> <td>貧血、血小板減少</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感</td> <td>眼気</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、便秘、嘔氣・嘔吐、胃部不快感、腹痛</td> <td>口渴、歯肉肥厚、口内炎</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>はてり、動悸、顔面紅潮</td> <td>心房細動</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td>LDH 上昇、ALP 上昇</td> <td>ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP 上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>白血球增多、好酸球增多</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN の上昇</td> <td>—</td> <td>クレアチニンの上昇、蛋白尿</td> </tr> </tbody> </table>		0.5~5% 未満	0.5% 未満	頻度 不明(1)	過敏症(2)	蕁麻疹、発疹	そう痒症	—	血液	好酸球增多、白血球数増加	貧血、血小板減少	—	精神神経系	めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感	眼気	—	消化器	下痢、便秘、嘔氣・嘔吐、胃部不快感、腹痛	口渴、歯肉肥厚、口内炎	—	循環器	はてり、動悸、顔面紅潮	心房細動	—	肝臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇	ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP 上昇	血液	—	—	白血球增多、好酸球增多	腎臓	BUN の上昇	—	クレアチニンの上昇、蛋白尿	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5% 未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(2)</td> <td>—</td> <td>発疹、湿疹、荨麻疹、癰瘍、光線過敏症、多形紅斑、血管炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>めまい(性別)、ほてり(熱感)、顔面紅潮等)、血圧低下</td> <td>ふらつき(性別)、立ちくらみ(性別)、脚痛、動悸、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦</td> <td>頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>—</td> <td>悪心、嘔吐、食欲不振、心窓部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、口渴、消化不良、胃腸炎、腹炎</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td>貧血、好酸球増加、赤血球減少、白血球減少、紫斑</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~5% 未満	頻度不明	過敏症(2)	—	発疹、湿疹、荨麻疹、癰瘍、光線過敏症、多形紅斑、血管炎	循環器	めまい(性別)、ほてり(熱感)、顔面紅潮等)、血圧低下	ふらつき(性別)、立ちくらみ(性別)、脚痛、動悸、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止	精神神経系	めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦	頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦	消化器	—	悪心、嘔吐、食欲不振、心窓部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、口渴、消化不良、胃腸炎、腹炎	肝臓	—	—	血液	—	貧血、好酸球増加、赤血球減少、白血球減少、紫斑	腎臓	—	—	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5~5% 未満</th> <th>0.5% 未満</th> <th>頻度 不明(2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(2)</td> <td>—</td> <td>湿疹、癰瘍</td> <td>癰瘍、荨麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>浮動性めまい(性別) 体位性めまい(性別)</td> <td>—</td> <td>頭痛、片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動搖、振戦、末梢神經障害</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td>貧血、好酸球上昇</td> <td>白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑</td> </tr> </tbody> </table>		0.5~5% 未満	0.5% 未満	頻度 不明(2)	過敏症(2)	—	湿疹、癰瘍	癰瘍、荨麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎	精神神経系	浮動性めまい(性別) 体位性めまい(性別)	—	頭痛、片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動搖、振戦、末梢神經障害	血液	—	貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
	頻度 不明	0.5% 未満	0.5% 以上																																																																																																								
皮膚障害	紅斑、多形紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症	発疹	そう痒症、荨麻疹																																																																																																								
精神神経障害	しひれ、味覚異常、異常感覚、気分動搖、不安、振戦	めまい	頭痛、頭重感、不眠症、不眠症、錯覚感覚、末梢神経障害																																																																																																								
血液及びリンパ系障害	紫斑	—	貧血、好酸球数増加、白血球数増加																																																																																																								
心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止	—	期外収縮、心房細動、動悸																																																																																																								
血管障害	起立性低血圧、血管炎	—	低血圧、ほてり																																																																																																								
胃腸障害	嘔気、嘔吐、脇炎、口内乾燥、排便回数增加	—	便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎																																																																																																								
	0.5~5% 未満	0.5% 未満	頻度 不明(1)																																																																																																								
過敏症(2)	蕁麻疹、発疹	そう痒症	—																																																																																																								
血液	好酸球增多、白血球数増加	貧血、血小板減少	—																																																																																																								
精神神経系	めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感	眼気	—																																																																																																								
消化器	下痢、便秘、嘔氣・嘔吐、胃部不快感、腹痛	口渴、歯肉肥厚、口内炎	—																																																																																																								
循環器	はてり、動悸、顔面紅潮	心房細動	—																																																																																																								
肝臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇	ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP 上昇																																																																																																								
血液	—	—	白血球增多、好酸球增多																																																																																																								
腎臓	BUN の上昇	—	クレアチニンの上昇、蛋白尿																																																																																																								
	0.1~5% 未満	頻度不明																																																																																																									
過敏症(2)	—	発疹、湿疹、荨麻疹、癰瘍、光線過敏症、多形紅斑、血管炎																																																																																																									
循環器	めまい(性別)、ほてり(熱感)、顔面紅潮等)、血圧低下	ふらつき(性別)、立ちくらみ(性別)、脚痛、動悸、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止																																																																																																									
精神神経系	めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦	頭痛、頭重感、不眠、眼瞼、吉のしひれ感、四肢のしひれ感、気分動搖、末梢神經障害、振戦																																																																																																									
消化器	—	悪心、嘔吐、食欲不振、心窓部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、口渴、消化不良、胃腸炎、腹炎																																																																																																									
肝臓	—	—																																																																																																									
血液	—	貧血、好酸球増加、赤血球減少、白血球減少、紫斑																																																																																																									
腎臓	—	—																																																																																																									
	0.5~5% 未満	0.5% 未満	頻度 不明(2)																																																																																																								
過敏症(2)	—	湿疹、癰瘍	癰瘍、荨麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎																																																																																																								
精神神経系	浮動性めまい(性別) 体位性めまい(性別)	—	頭痛、片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動搖、振戦、末梢神經障害																																																																																																								
血液	—	貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑																																																																																																								

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベンゼン酸塩			イルベサルタン	アムロジピンベンゼン酸塩
使用上の 注意 (続き)	<p>血液</p> <p>貧血、紫斑、白血球増加</p> <p>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</p> <p>循環器</p> <p>浮腫^{※4)} 動悸、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、失神、頻脈、起立性低血圧、心房細動、胸痛、期外収縮</p> <p>消化器</p> <p>逆流性食道炎、下痢・歎便、口内炎、心窓部痛、便秘、胃腸炎</p> <p>腎臓</p> <p>尿管結石、頻尿・夜間頻尿、クレアチニン上昇</p> <p>BUN 上界、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常、尿潜血陽性、排尿障害</p> <p>精神神経系</p> <p>めまい、ふらつき、頭痛・頭重</p> <p>眼気、しびれ、末梢神經障害</p> <p>もうろう感、不眠、振戄、気分動搖</p> <p>代謝異常</p> <p>CK (CPK) 上昇 尿酸上昇、尿中プロテオール上昇、血中カリウム減少</p> <p>尿中プロテオール上昇、高血糖性、尿潜血陽性</p> <p>その他</p> <p>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</p> <p>霧視、味覚異常、発熱、緑色痰、多汗、(連用により)歯肉肥厚^{※5)}、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色</p>	<p>その他</p> <p>咳嗽、胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、霧視、頻尿、味覚異常、発熱、關節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇、総蛋白減少、CRP 上昇</p>	<p>筋・骨骼系</p> <p>BUN 上昇</p> <p>泌尿・生殖器</p> <p>代謝異常</p> <p>血液</p> <p>過敏症^{※6)}</p> <p>口腔^{※7)}</p> <p>その他</p>	<p>筋緊張、筋痙攣、背痛</p> <p>勃起障害、排尿障害</p> <p>血清コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、高血糖、尿中プロテオール上昇</p> <p>赤血球、ヘモグロビン、白血球の減少、白血球増加、紫斑</p> <p>発疹</p> <p>(連用により)歯肉肥厚</p> <p>全身倦怠感</p>	<p>筋緊張、筋痙攣、背痛</p> <p>勃起障害、排尿障害</p> <p>血清コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、高血糖、尿中プロテオール上昇</p> <p>血小板減少</p> <p>多形紅斑、血管炎、血管浮腫</p> <p>女性化乳房、脱毛、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少</p>
	<p>注1：本剤臨床試験において報告された副作用。</p> <p>注2：イルベサルタン製剤又はアムロジピン製剤で認められている副作用。</p> <p>注3：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>注4：アムロジピン製剤を增量して10mgを投与した場合に、高い頻度で認められた。(高用量(10mg)投与群を含む第III相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時)参照)。</p> <p>注5：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。</p> <p>注6：アムロジピン製剤を增量して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。</p>	<p>注1) 海外の臨床試験成績に基づく副作用のため頻度不明</p> <p>注2) 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。</p>		<p>※1) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。</p> <p>※2) 増量して10mgを投与した場合に、高い頻度で認められた。(高用量(10mg)投与群を含む第III相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時)参照)。</p> <p>※3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	

バルサルタン アムロジピンベシル酸塩				オルメサルタジメドキソミル アゼルニジビン				カシデサルタジンレキセチル アムロジピンベシル酸塩				テルミサルタジン アムロジピンベシル酸塩			
肝胆道系障害	腹水、ALP 増加、LDH 增加	γ -GTP 増加、ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 增加、血中ビリビン増加	泌尿器	BUN 上昇、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、尿沈渣陽性、尿硝子円柱增加、頻尿	8) その他	咳、耳鳴、血中CK (CPK) 上昇、血中尿酸上昇、尿管結石	倦怠感、脱力感、疲労、鼻出血、頻尿、夜間頻尿、尿潜血陽性、浮腫、血中カリウム上昇、血中カリウム減少、総コレステロール上昇、CRP 上昇、血清総タンパク減少、低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛、関節痛、筋痙攣、筋緊張亢進、勃起障害、排尿障害、(連用により)歯肉肥厚、女性化乳房、脱毛、多汗、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性	循環器	低血压	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ぼてり、ふらつき、起立性低血压			
呼吸器障害	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血	—	鼻咽頭炎	口腔	—	歯肉肥厚				消化器	口渴、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窓部不快感、腹痛	(連用により)歯肉肥厚 ^(注1) 、食欲不振、消化不良、心窓部痛、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓脹、排便回数増加、軟便、便秘、膝炎			
腎及尿路障害	排尿障害、多尿、BUN 増加、尿管結石	尿中血	頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性	その他	CK (CPK) 上昇、尿酸上昇	全身倦怠感、浮腫、総コレステロール上昇、カリウム上昇、CRP 上昇、しびれ				肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTP 上昇等の肝機能異常	腹水			
代謝及栄養障害	食欲不振、高血糖、総蛋白症、高尿酸血症、糖尿病、血中カリウム減少	高脂血症、尿中プロトノン陽性、血糖尿病	—							呼吸器	喘息	鼻出血、咳、喀痰增加、咽頭炎、呼吸困難			
筋骨格系障害	筋肉痛、関節痛、關節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感	—	腰背部痛、筋痙攣							泌尿・生殖器	—	血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房			
その他	胸痛、疲労、口渴、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症	CK (CPK) 増加	浮腫、耳鳴、無力感(筋力感等)、けん怠感							代謝異常	—	血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性			

注1) オルメサルタジメドキソミル又はアゼルニジビンの自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) このような場合には減量、休薬など適切な処置を行うこと。また、アゼルニジビンの類薬では光線過敏症が報告されている。

注4) 低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩
使用上の 注意 (続き)			
5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕 (2) 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、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。 (3) 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。	5. 高齢者への投与 (1) 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、低用量から投与を開始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。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕 (2) 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、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。	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こと及び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、低用量 (2.5mg/日) から投与を開始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。(「薬物動態」の項参照)	
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。〔動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。 〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕	

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
5. 高齢者への投与 (1) 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(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 (2) バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。	5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。] (2) 65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかつた。	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 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(脳梗塞等が起こるおそれがある)。 (2) アムロジピンベシル酸塩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、低用量から投与を開始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。	5. 高齢者への投与 (1) 高齢者に投与する場合には、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。)] (2) 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本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかつた。 (3) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間でAUC及びC _{max} に差はみられなかつた。アムロジピンでは、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報告されている。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。[バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血压、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測さ	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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、新生児の低血压、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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗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、新生児の低血压、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	一般的 全身障 害
			倦怠感、脱力感、疲労、発熱、胸痛、疼痛、しづれ、体重増加、体重減少、浮腫 その他耳鳴、眼痛、CK(CPK)上昇、結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP陽性

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) テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明。

注3) このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピンベシル酸塩
使用上の 注意 (続き)	<p>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。¹⁾】</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【イルベサルタンでは動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。アムロジピンでは動物実験で母乳中へ移行することが認められている。】</p>	<p>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。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【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。】</p>	
7. 小児等への投与	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】。	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】。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
8. 過量投与	<p>症状：イルベサルタンの主な徵候、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。</p> <p>処置：通常、次のような処置を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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が有効であると報告されている²⁾。 <p>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、</p>	<p>8. 過量投与 徴候、症状：著しい血圧低下、頻脈が主な症状と考えられる。</p> <p>処置：十分に観察のうえ、催吐又は胃洗浄を行う。なお、本剤は血液透析では除去できない。</p>	<p>8. 過量投与 症状：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。</p> <p>処置：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。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。</p> <p>また、本剤服用直後に活性炭を投与した場合、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤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。</p>

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
<p>れる四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。また、アムロジピンにおける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。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の 3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告があり、また、アムロジピンも動物実験で乳汁中へ移行することが認められている。更に、バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の 600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化的遅延が認められている。】</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状：バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。また、アムロジピンの過量投与により、過度の末梢血管拡張が起こり、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。 処置：通常、次のような処置を行う。 1) 催吐及び活性炭投与【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の報告がある。】 2) 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。 注意：バルサルタン及びアムロジ</p>	<p>肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。アゼルニジピンでは動物実験（ラット）で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。また、妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【オルメサルタンメドキソミルでは動物実験（ラット）の 5mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット周産期及び授乳期経口投与）の 200mg/kg/日で出生児に腎孟拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。アゼルニジピンでは動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。】</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与 症状：本剤を過量に服用した場合、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：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。本剤の配合成分であるカンデサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩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、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。</p>	<p>及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②アムロジピンベシル酸塩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。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタンシレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみにカンデサルタンシレキセチルを投与した場合、いずれも 300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。②アムロジピンベシル酸塩は動物実験で母乳中へ移行することが認められている。】</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるテルミサルタンの過量服用（640mg）により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、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。 (2) 処置 過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、本剤の AUC は 99% 減少し、服用 2 時間後では 49% 減少したことから、本剤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。 1) 心・呼吸機能のモニターを行</p>	

一般的 名称	イルベサルタン アムロジピン・ベシル酸塩	イルベサルタン	アムロジピン・ベシル酸塩
使用上の 注意 (続き)	<p>透析による除去は有効ではない。</p> <p>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。〕</p>	<p>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。〕</p>	<p>9. 適用上の注意 〔アムロジン錠〕 (1) 分割後 分割後は早めに使用すること。分割後に使用する場合には、遮光の上 30 日以内に使用すること。 (2) 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。〕 〔アムロジン OD 錠〕 (1) 分割後 分割後は早めに使用すること。分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。 (2) 薬剤交付時 1) 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。〕 2) 本剤を PTP シート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。 (3) 服用時 本剤は舌の上にのせ唾液を湿润させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p>
	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。		10. その他の注意 因果関係は明らかではないが、本剤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。
添付文書の 作成年月	一	2009 年 7 月改訂	2012 年 6 月改訂

バルサルタン アムロジピンベシル酸塩	オルメサルタンメトキソミル 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
ピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93~96%、98%であり、血液透析によって除去できない。			<p>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。</p> <p>2) 胃洗浄、及び活性炭投与</p>
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。）	8. 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、更には穿孔をお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。）	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、更には穿孔をお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。】	<p>9. 適用上の注意 (1) 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、更には穿孔をお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。】</p> <p>(2) 服用時 本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。【本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりもテルミサルタンの血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）】</p>
10. その他の注意 因果関係は明らかでないが、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。	9. その他の注意 (1) 因果関係は明らかでないが、アゼルニジピンによる治療中に心筋梗塞、心不全や不整脈（心房細動等）がみられたとの報告がある。 (2) アゼルニジピンにより CAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されているので、腹膜炎等との鑑別に留意すること。	10. その他の注意 因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩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。	10. その他の注意 因果関係は明らかでないが、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。
2010年12月改訂	2011年7月改訂	2011年11月改訂	2010年9月改訂

添付文書（案）*最新の添付文書を参照のこと。

2012年X月作成(第1版)

劇薬
処方せん医薬品

長時間作用型ARB/持続性Ca拮抗薬配合剤

アイミクス配合錠LD アイミクス配合錠HD AIMIX®

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

日本標準商品分類番号

872149

承認番号	配合錠LD	配合錠HD
薬価収載		
販売開始		

イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

■組成・性状

販売名	アイミクス配合錠LD	アイミクス配合錠HD				
有効成分	1錠中イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mg(アムロジピンベシル酸塩6.93mg)	1錠中イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして10mg(アムロジピンベシル酸塩13.87mg)				
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ				
色・剤形	白色～帯黃白色のフィルムコーティング錠	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠				
外形						
大きさ	直径 (mm) 約8.0	厚さ (mm) 約3.7	重さ (g) 約0.18	直径 (mm) 約8.0	厚さ (mm) 約3.8	重さ (g) 約0.18
識別コード	DS524			DS525		

■効能・効果

高血圧症

【効能・効果に関する使用上の注意】

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

■用法・用量

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

【用法・用量に関する使用上の注意】

1.以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めるこ。

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まで增量することができる。

- 2.原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mgへの切り替えを検討すること。
- 3.原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用若しくは100mg/5mgで血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mgへの切り替えを検討すること。

■使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(3)重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕

(4)肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。アムロジピンは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度一時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。アムロジピン高用量(10mg)において副作用の発現頻度が高くなる可能性があるので、增量時には慎重に投与すること。「副作用」、「薬物動態」の項参照〕

(5)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕

(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2.重要な基本的注意

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

(2)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、イルベサルタンによる腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(3)高カリウム血症の患者においては、イルベサルタンにより高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(4)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)厳重な減塩療法中の患者

(5)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。

(6)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。

(7)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

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

3.相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。 機序：イルベサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者	
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用する。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	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。

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。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。

4.副作用

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

(1)重大な副作用

1)血管浮腫(頻度不明)

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

2)高カリウム血症(頻度不明)

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

3)ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明)

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

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

4)腎不全(頻度不明)

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

5)肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

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

6)低血糖(頻度不明)

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

7)横紋筋融解症(頻度不明)

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

8) 血小板減少、白血球減少(いずれも頻度不明)

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

9) 房室ブロック(頻度不明)

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

(2) その他の副作用

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

発現頻度	0.5~1%未満 ^{注1)}	0.5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}		発疹、そう痒、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4)}	動悸、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、失神、頻脈、起立性低血圧、心房細動、胸痛、期外収縮	血圧低下、徐脈、洞房又は房室ブロック、洞停止
消化器		逆流性食道炎、下痢、軟便、口内炎、心窩部痛、便秘、胃腸炎	恶心、嘔吐、胸やけ、胃不快感、口渴、消化不良、排便回数増加、膀胱炎、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	眼気、しひれ、末梢神経障害	もうろう感、不眠、振戦、気分動搖
代謝異常	CK(CPK)上昇	尿酸上昇、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病、コレステロール上昇、血中カリウム減少	血中カリウム上昇、高血糖
その他		脳梗塞、異常感覚、倦怠感、CRP上昇、咳嗽、体重増加、脱毛、脱力感、勃起障害、鼻出血、鼻炎	霧視、味覚異常、発熱、総蛋白減少、耳鳴、疲労、視力異常、呼吸困難、多汗、(連用により)歯肉肥厚 ^{注3)} 、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色

注1)：本剤臨床試験において報告された副作用。

注2)：イルベサルタン製剤又はアムロジピン製剤で認められている副作用。

注3)：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注4)：アムロジピン製剤を增量して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

(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕

(2)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、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。

(3)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

(1)妊娠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¹⁾。〕

(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔イルベサルタンでは動物実験(ラット)において乳汁中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。アムロジピンでは動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：イルベサルタンの主な徴候、症状は、著しい血圧低下、頻脈と考えられる。アムロジピンは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：通常、次のような処置を行う。

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

2) 催吐、活性炭投与又は胃洗浄：アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている²⁾。

注意：イルベサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、血液透析による除去は有効ではない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

10. その他の注意

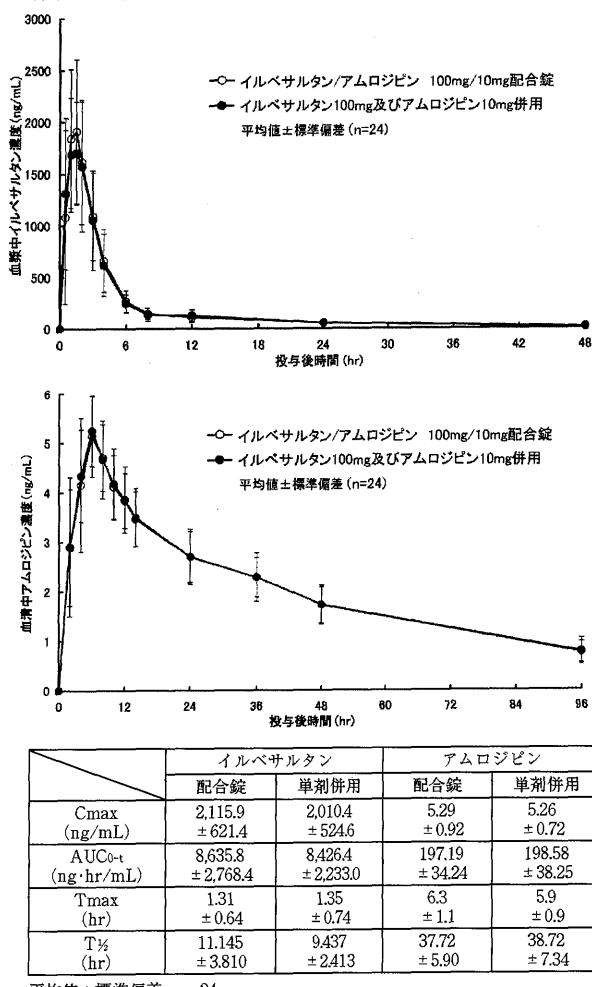
因果関係は明らかではないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 生物学的同等性

健康成人男性24例にイルベサルタン/アムロジピン100mg/10mgを配合錠又は単剤併用にて空腹時単回経口投与した場合の血漿中イルベサルタン及び血清中アムロジピンの薬物動態は以下の図及び表のとおりであった。イルベサルタン及びアムロジピンの薬物動態を配合錠と単剤併用で比較した結果、両成分とも生物学的に同等であった³⁾。



平均値 ± 標準偏差、n=24

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

(2) 食事の影響

健康成人男性16例にイルベサルタン/アムロジピン100mg/10mg配合錠を単回経口投与（空腹時又は食後）した場合、空腹時投与と比べて食後投与のイルベサルタン及びアムロジピンのCmax及びAUCに差はみられなかった⁴⁾。

(3) 配合剤有効成分間の相互作用

健康成人男性（外国人）24例にイルベサルタン300mg（承認外用量）及びアムロジピンとして10mgを併用して経口単回投与した場合のイルベサルタンとアムロジピンの薬物動態は各単剤投与後と差ではなく、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⁵⁾。

(4) 腎機能障害患者

軽・中等度（9例）、高度（10例）の腎機能障害患者（外国人）にイルベサルタン100mgを1日1回8日間反復経口投与した場合、腎機能正常者と比較してCmax、AUCに有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された⁶⁾。

(5) 肝機能障害患者

軽・中等度の肝硬変患者（外国人）10例に、イルベサルタン300mg（承認外用量）を空腹時1日1回7日間反復経口投与した場合、健康成人と比較して、Cmax、AUCに有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された⁷⁾。肝硬変患者（Child A, Bクラス）5例にアムロジピンとして2.5mgを単回経口投与した場合、健康成人に比較して、Tmax、Cmaxにはほとんど差が認められなかつたが、T_½の延長、AUCの増大が認められた⁸⁾。

(6) 高齢者

高齢者（外国人、65～80歳、男性10例、女性10例）と若年者（外国人、18～35歳、男性10例）にイルベサルタン25mgを1日1回反復経口投与した場合、Cmaxに有意な差はみられなかつたが、AUCは若年者と比べて50～68%上昇することが示された⁹⁾。老年高血圧患者（平均年齢79.7歳）6例にアムロジピンとして5mgを単回、及び8日間連続投与した場合、若年健康成人に比較して、Cmax及びAUCは有意に高値であった¹⁰⁾。

2. 蛋白結合率

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

3. 代謝

イルベサルタンは、主としてCYP2C9による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2D6及びCYP2E1に対しては阻害せず、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった¹¹⁻¹³⁾。

アムロジピンの代謝には主としてCYP3A4が関与していると考えられている。

4. 排泄

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

健康成人にアムロジピンとして2.5mg又は5mgを単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後24時間までに投与量の約3%、144時間までに約8%であった¹⁵⁾。主たる尿中代謝物はジヒドロビリジン環の酸化したビリジン環体及びその酸化的脱アミノ体であった。

また、健康成人（外国人）2例に¹⁴C-標識アムロジピン15mg（承認外用量）を単回経口投与した場合、投与後12日までに投与放射能の59.3%が尿中に23.4%が糞中に排泄され、投与後72時間までの尿中放射能の9%が未変化体であった¹⁶⁾。

■臨床成績

1. 二重盲検比較試験

イルベサルタン100mgの単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/アムロジピン100mg/0mg、100mg/5mg又は100mg/10mgを8週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであった。

トラフ時坐位収縮期血圧変化量、トラフ時坐位拡張期血圧変化量ともに、100mg/5mg投与群は100mg/0mg投与群に比べ、また、100mg/10mg投与群は100mg/0mg投与群及び100mg/5mg投与群に比べ有意な差が認められた¹⁷⁾。

イルベサルタン100mgで血圧コントロールが不十分な患者を対象とした試験

投与群 IRB/AML	100mg/0mg (n=121)	100mg/5mg (n=123)	100mg/10mg (n=116)	
収縮期 血圧	ベースライン 最終評価時	153.33 ± 9.84 148.10 ± 14.87	152.58 ± 10.27 133.81 ± 14.19	152.59 ± 9.67 127.75 ± 11.88
	変化量	-5.23 ± 11.48	-18.77 ± 11.22	-24.84 ± 10.86
	ベースライン 最終評価時	97.10 ± 5.77 93.33 ± 10.58	96.92 ± 5.75 83.79 ± 9.51	97.44 ± 6.44 79.30 ± 8.57
拡張期 血圧	変化量	-3.76 ± 8.14	-13.13 ± 7.75	-18.14 ± 7.62
	140/90mmHg 達成割合	22.3% (27/121)	60.2% (74/123)	83.6% (97/116)
		単位：mmHg(平均値 ± 標準偏差)		

対象：イルベサルタン100mgを8～10週間投与後に収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上であった本態性高血圧症患者

IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン

アムロジピン5mgの単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/アムロジピン0mg/5mg又は100mg/5mgを8週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであった。

トラフ時坐位収縮期血圧変化量、トラフ時坐位拡張期血圧変化量ともに、100mg/5mg投与群は0mg/5mg投与群に比べ有意な差が認められた¹⁷⁾。

アムロジピン5mgで血圧コントロールが不十分な患者を対象とした試験

投与群 IRB/AML	0mg/5mg (n=149)	100mg/5mg (n=143)	
収縮期 血圧	ベースライン 最終評価時	148.72 ± 7.86 141.96 ± 12.69	148.32 ± 7.39 133.98 ± 14.16
	変化量	-6.76 ± 11.16	-14.34 ± 11.99
	ベースライン 最終評価時	94.67 ± 4.34 88.78 ± 9.36	94.76 ± 4.55 83.61 ± 10.40
拡張期 血圧	変化量	-5.89 ± 7.92	-11.15 ± 9.66
	140/90mmHg 達成割合	32.2% (48/149)	57.3% (82/143)
		単位：mmHg(平均値 ± 標準偏差)	

対象：アムロジピンとして5mgを8～10週間投与後に収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上であった本態性高血圧症患者

IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン

2.長期投与試験

イルベサルタン100mg、アムロジピン5mg又は10mgの単独投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/アムロジピン100mg/5mg配合錠又は100mg/10mg配合錠を52週間投与した試験の結果は次表のとおりであった。忍容性に問題はなく、最終評価時の収縮期血圧変化量は-22.7mmHgと良好な血圧が維持された¹⁸⁾。

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

対象	IRB100mg又はAML5mg 不十分例	AML10mg 不十分例	全体
開始時用量 最終評価時用量 IRB/AML	100mg/5mg (n=208)	100mg/10mg (n=221)	100mg/10mg (n=61) (n=492)
	ベースライン 最終評価時	148.68 ± 7.98 128.01 ± 10.39	158.44 ± 13.20 132.16 ± 10.57
	変化量	-20.66 ± 11.46	-26.28 ± 13.84 -16.78 ± 10.61 -22.70 ± 12.92
収縮期 血圧	ベースライン 最終評価時	95.08 ± 4.82 80.68 ± 8.04	99.83 ± 8.47 82.30 ± 8.89
	変化量	-14.40 ± 7.94	-17.53 ± 9.12 -11.91 ± 5.65 -15.51 ± 8.47
		単位：mmHg(平均値 ± 標準偏差)	

対象：イルベサルタン100mg、アムロジピン5mg又は10mgを5～8週間投与後に収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上であった本態性高血圧症患者。

全体の集計にはAML10mg不十分例で最終投与量が100mg/5mgの患者2例を含む。

IRB：イルベサルタン、AML：アムロジピン

■薬効薬理

1.作用機序

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

in vitro試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンII(AII)誘発収縮を特異的に抑制し、in vivo試験(ラット、イス、サル)においてもAII誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した。in vitro結合試験から、その抑制作用はAII受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり、更にAIIタイプ1受容体(AT₁受容体)選択的であることが示唆された。その他の受容体には親和性を示さず、アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった¹⁹⁻²⁴⁾。

アムロジピンとして、以下の報告がある。

細胞膜の電位依存性カルシウムチャネルに選択的に結合し、細胞内へのCa²⁺の流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる²⁵⁾。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²⁵⁾、また心抑制作用が弱く血管選択性を示すことが認められている。

2.降圧作用

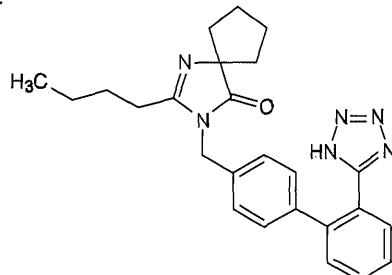
高血圧自然発症ラットにイルベサルタンとアムロジピンを併用して投与すると、それぞれの単独投与と比較して降圧作用の増強が認められた²⁶⁾。

■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-[4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

構造式：



分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

性状：白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にはほとんど溶けない。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：182.4-184.6°C

分配係数：約10.1(pH7.4、1-オクタノール/緩衝液)

一般名：アムロジピンベシル酸塩(Amlodipine Besilate)

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198°C(分解)

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

■くすり情報センター
TEL 0120-034-389

■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。

■包装

アイミクス配合錠LD：

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ]500錠

アイミクス配合錠HD：

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ]500錠

■主要文献

- 1)堀本政夫ほか：応用薬理, 42(2) : 167, 1991
- 2)Laine K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 43 : 29, 1997
- 3)大日本住友製薬資料：健康成人における生物学的同等性試験
- 4)大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
- 5)大日本住友製薬資料：イルベサルタンとアムロジピンの併用単回投与における薬物相互作用試験
- 6)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 7)大日本住友製薬資料：肝硬変患者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 8)足立幸彦ほか：薬理と治療, 19(7) : 2923, 1991
- 9)大日本住友製薬資料：高齢者におけるイルベサルタンの薬物動態試験
- 10)桑島 崑ほか：老年医学, 29(6) : 899, 1991
- 11)大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたイルベサルタンの酸化代謝におけるCYP2C9の関与
- 12)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのグルクロロン酸抱合の種差
- 13)大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたイルベサルタンのCYP阻害の検討
- 14)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験
- 15)中島光好ほか：臨床医薬, 7(7) : 1407, 1991
- 16)Beresford A. P. et al. : Xenobiotica, 18(2) : 245, 1988
- 17)島田和幸ほか：血圧, 18(12) : 1231, 2011
- 18)大日本住友製薬資料：長期投与試験
- 19)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのウサギ摘出大動脈における作用
- 20)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのAII誘発昇圧反応に対する作用
- 21)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのAII受容体に対する拮抗様式の検討
- 22)大日本住友製薬資料：イルベサルタンのAII受容体サブタイプに対する選択性
- 23)大日本住友製薬資料：イルベサルタンの各種受容体及びイオン輸送系に対する作用
- 24)大日本住友製薬資料：イルベサルタンの各種酵素に対する作用
- 25)山中教造ほか：日薬理誌, 97 : 167, 1991
- 26)大日本住友製薬資料：高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

⑥：登録商標

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

1.8 添付文書（案）

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	3
1.1 効能・効果	3
1.2 効能・効果の設定根拠.....	3
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	4
2.1 用法・用量	4
2.2 用法・用量の設定根拠.....	4
3. 使用上の注意及びその設定根拠.....	12

1. 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果

■効能・効果

高血圧症

【効能・効果に関する使用上の注意】

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。

1.2 効能・効果の設定根拠

1.2.1 効能・効果

イルベサルタン又はアムロジピンで降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に後期第2相試験(I)、後期第2相試験(A)(この2試験をまとめて、以下、2つの比較試験)及び長期投与試験を実施した。2つの比較試験でイルベサルタンとアムロジピンを併用投与することにより、血圧はイルベサルタン又はアムロジピンを単剤で投与した場合と比べ、有意に低下した。また、長期投与試験でイルベサルタン100mgとアムロジピン5mgの配合剤であるDSP-8153錠UA(100/5)及びイルベサルタン100mgとアムロジピン10mgの配合剤であるDSP-8153錠HA(100/10)は十分な降圧効果を示し、12ヵ月間の長期投与でもこの降圧効果は減弱することなく維持した。よって、本剤の効能・効果を有効成分である各単剤と同様に「高血圧症」とした。

1.2.2 効能・効果に関する使用上の注意

本剤は既承認の降圧薬であるイルベサルタンとアムロジピンを含む配合剤であり、各単剤より強力な降圧効果を有することから、過度の血圧低下に関連する有害事象に注意する必要がある。2つの比較試験及び長期投与試験(これらをまとめて以下、患者対象3試験)では、過度の血圧低下に関連する有害事象が14名(比較試験併用投与群:4/798名、長期投与試験配合剤投与群:10/496名)に発現したが、重度のものはなかった。投与群別ではアムロジピンの高用量投与時にやや多くみられたものの、その発現割合は比較試験のI100+A10群で1.7%(2/116名)、長期投与試験のDSP-8153錠HA(100/10)投与時で2.6%(8/306名)であった。しかし、高血圧症患者に広く使用された場合、各単剤より強力な本剤の降圧効果に伴う過度の血圧低下をきたす可能性は否定できないと考え、本剤では過度な血圧低下のおそれ等について注意喚起することとした。また、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないことは「用法・用量に関する使用上の注意」の項にも記載しているが、本項でも過度の血圧低下と併せて注意喚起することとした。

2. 用法・用量及びその設定根拠

2.1 用法・用量

■用法・用量

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

【用法・用量に関する使用上の注意】

1.以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めるこ
と。

イルベサルタン

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

アムロジピン

・高血圧症

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

2.原則として、イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg を併用している場合、
あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mg への切
り替えを検討すること。

3.原則として、イルベサルタン 100mg 及びアムロジピンとして 5mg を併用若しくは
100mg/5mg で血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mg への切り替えを検討す
ること。

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 用法

イルベサルタン及びアムロジピン各単剤の高血圧症に対する承認用法はいずれも「1 日 1
回投与」であり、また、患者対象 3 試験で 1 日 1 回投与した際の有効性が確認され、安全
性にも大きな問題がみられなかったことから、本剤でも用法を「1 日 1 回」とした。

2.2.2 用量

患者対象 3 試験と各単剤の使用実態に基づき検討した結果、DSP-8153 錠 UA (100/5) 及
び DSP-8153 錠 HA (100/10) を申請製剤とすることは妥当と考えた。

(1) 患者対象 3 試験

有効性について、最終評価時トラフ時坐位血圧変化量（収縮期血圧、拡張期血圧）及び

血圧コントロール割合（降圧目標達成割合、140/90 mmHg 達成割合）を降圧効果の指標として検討した。

2つの比較試験でイルベサルタン 100 mg 及びアムロジピン 5 mg の併用投与群（I100+A5 群）は、イルベサルタン 100 mg 又はアムロジピン 5 mg 単剤投与群に比べ有意に高い降圧効果を示した。I100+A5 群の降圧効果と比較してイルベサルタン 200 mg 及びアムロジピン 5 mg の併用投与群（I200+A5 群）の降圧効果は同程度であったが、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピン 10 mg の併用投与群（I100+A10 群）は有意に高い降圧効果を示した。I100+A10 群の降圧効果は全併用投与群の中で最も高かった（表 1、図 1）。

表 1 2つの比較試験の有効性に関する成績の概略（FAS、最終評価時）

項目	投与群	後期第2相試験 (I)				後期第2相試験 (A)			
		I100	I100+A2.5	I100+A5	I100+A10	A5	I50+A5	I100+A5	I200+A5
		N=121	N=122	N=123	N=116	N=149	N=146	N=143	N=147
収縮期血圧のベースラインからの変化量 (mmHg、平均値±標準偏差)		-5.23 ±11.48	-13.43 ±11.26	-18.77 ±11.22	-24.84 ±10.86	-6.76 ±11.16	-12.02 ±10.17	-14.34 ±11.99	-13.85 ±10.71
拡張期血圧のベースラインからの変化量 (mmHg、平均値±標準偏差)		-3.76 ±8.14	-9.02 ±7.33	-13.13 ±7.75	-18.14 ±7.62	-5.89 ±7.92	-10.26 ±9.11	-11.15 ±9.66	-10.29 ±8.27
降圧目標値達成割合 [responder (%)]		11 (9.1)	21 (17.2)	50 (40.7)	61 (52.6)	22 (14.8)	40 (27.4)	57 (39.9)	48 (32.7)
140/90 mmHg 達成割合 [responder (%)]		27 (22.3)	53 (43.4)	74 (60.2)	97 (83.6)	48 (32.2)	70 (47.9)	82 (57.3)	82 (55.8)

SBP：トラフ時坐位収縮期血圧、DBP：トラフ時坐位拡張期血圧

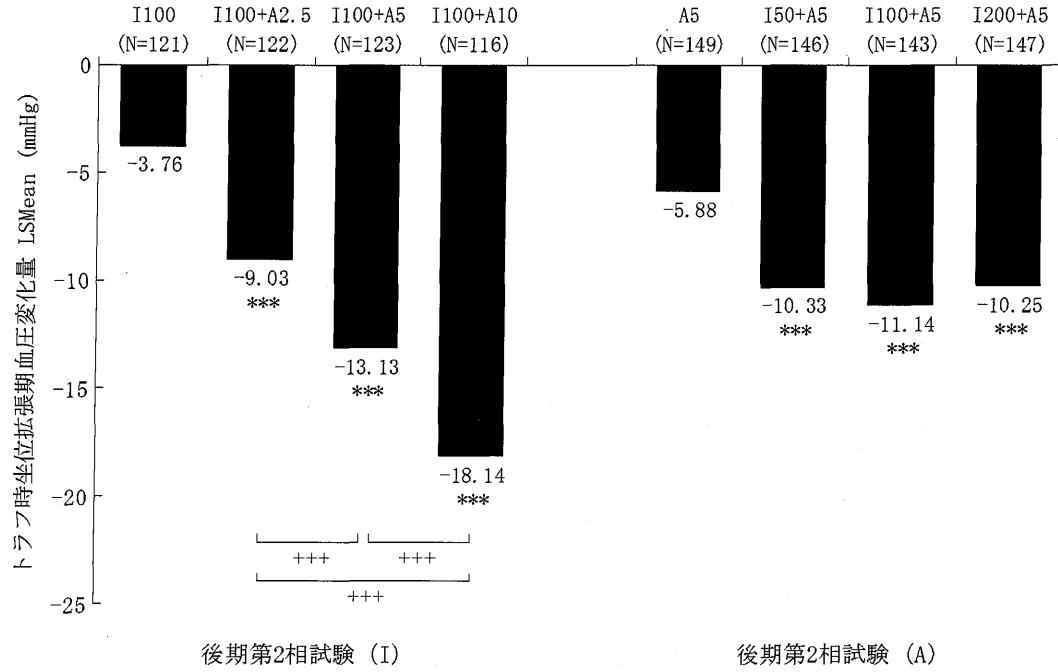
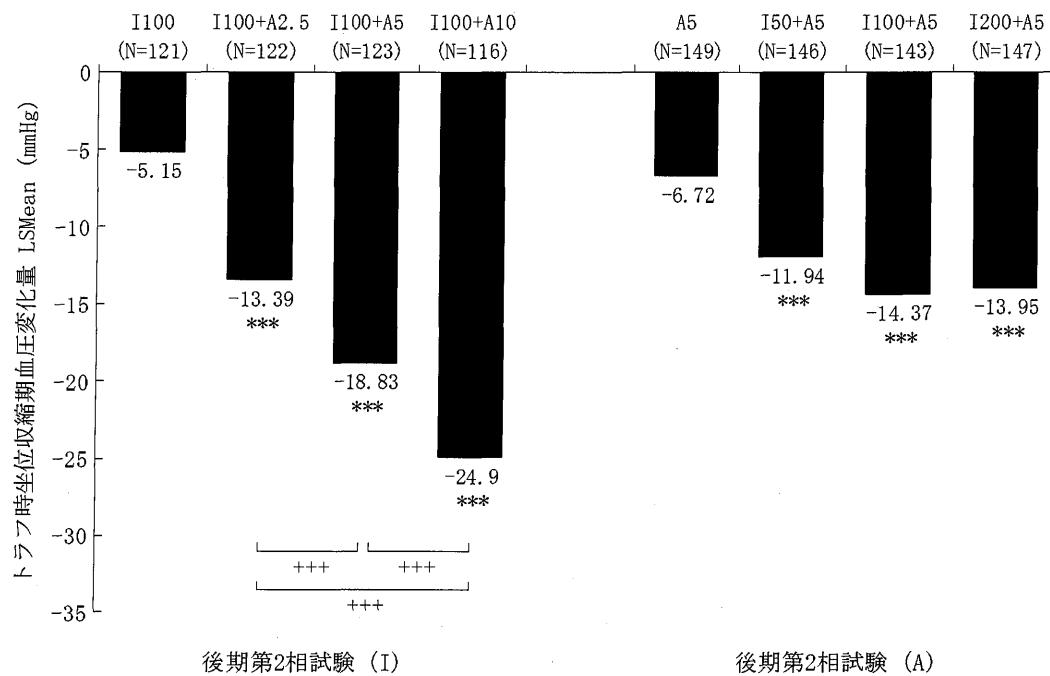
ベースラインはスクリーニング期終了時のデータとした。

降圧目標値達成割合：トラフ時坐位血圧が降圧目標値（64 歳以下では 130/85 mmHg 未満、65 歳以上では 140/90 mmHg 未満）に達した被験者の割合。

140/90 mmHg 達成割合：トラフ時坐位血圧が 140/90 mmHg 未満（年齢を問わない）に達した被験者の割合。

評価資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2

図1 最終評価時のトラフ時坐位血压変化量（比較試験、FAS）



群を主効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて算出した。

単独投与群との比較：* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ 。

併用群間の比較：+ : $p < 0.05$ 、++ : $p < 0.01$ 、+++ : $p < 0.001$ 。

評価資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2

長期投与試験ではイルベサルタン 100 mg、アムロジピン 5 mg 又はアムロジピン 10 mg の単剤投与で降圧効果が不十分な被験者に対してイルベサルタン 100 mg 又はアムロジピン 5 mg の代わりに DSP-8153 錠 UA (100/5) を、アムロジピン 10 mg の代わりに DSP-8153 錠 HA (100/10) を投与した。最初の 8 週間は DSP-8153 錠 UA (100/5) 又は DSP-8153 錠 HA (100/10) の固定用量とし、それ以降は、血圧が 140/90 mmHg 未満とならなかった場合、安全性に問題がなければ、降圧効果を高める処方の変更を行った。すなわち、DSP-8153 錠 UA (100/5) を服用していた被験者では DSP-8153 錠 HA (100/10) が投与され、DSP-8153 錠 HA (100/10) を服用していた被験者では、同剤に加えて降圧利尿薬が投与された。その結果、イルベサルタン 100 mg 又はアムロジピン 5 mg の投与で降圧効果不十分な場合に、これら単剤から切り替えて使用することで DSP-8153 錠 UA (100/5) がより優れた降圧効果を示すことを確認した。更に、より重症な高血圧症患者であると考えられるアムロジピン 10 mg 又は DSP-8153 錠 UA (100/5) の投与で降圧効果不十分な被験者に DSP-8153 錠 HA (100/10) を使用することでより優れた降圧効果を示すことを確認した。

各単剤から DSP-8153 配合錠へ切り替えた際のベースラインからの SBP 変化量の平均値は イルベサルタン 100 mg から DSP-8153 錠 UA (100/5) で -19.34 mmHg、アムロジピン 5 mg から DSP-8153 錠 UA (100/5) で -11.48 mmHg であり、2 つの比較試験の I100+A5 群の SBP の変化量と大きな違いはなかった。アムロジピン 10 mg から DSP-8153 錠 HA (100/10) へ切り替えた場合の SBP 変化量の平均値は -11.83 mmHg、DSP-8153 錠 UA (100/5) から DSP-8153 錠 HA (100/10) へ增量した場合の変化量の平均値は -13.50 mmHg であった(表 2)。

DSP-8153 錠 UA (100/5) 及び DSP-8153 錠 HA (100/10) の降圧効果は 52 週後も減弱することなく持続し(表 3)、また、利尿薬を併用した被験者は 12.0% (59/492 名) であった。以上のことから、DSP-8153 配合錠の降圧効果は長期投与によって減弱することなく、投与中は安定した降圧効果を示すと考えられた。

表 2 トラフ時坐位血圧変化量の增量効果 (FAS、長期投与試験：52週データ)

項目 (mmHg)	時期	I100→ UA (100/5) n=220 Mean (SD)	A5→ UA (100/5) n=209 Mean (SD)	A10→ HA (100/10) n=63 Mean (SD)	UA (100/5) → HA (100/10) n=241 Mean (SD)
収縮期血圧	增量前	156.37 (13.70)	150.90 (9.13)	151.93 (10.58)	146.16 (9.70)
	增量後	137.03 (13.57)	139.41 (13.61)	140.10 (13.92)	132.66 (11.88)
	変化量	-19.34 (11.29)	-11.48 (11.86)	-11.83 (12.87)	-13.50 (11.11)
拡張期血圧	增量前	97.80 (7.81)	97.24 (6.81)	96.71 (5.76)	90.85 (8.47)
	增量後	84.64 (9.09)	88.48 (9.94)	88.29 (9.67)	82.43 (9.77)
	変化量	-13.16 (8.47)	-8.77 (8.20)	-8.43 (7.50)	-8.42 (7.72)

変化量を算出できる被験者を対象に集計した。

增量前：增量日以前の直近の測定値とした。

增量後：增量日翌日以降で增量後投与量の服薬終了日翌日までの測定値のうち最後の値とした。なお、增量後投与量が HA (100/10) で降圧利尿薬を使用した被験者では、降圧利尿薬の初回使用開始日までの測定値のうち最後の値とした。

DSP-8153 錠 UA (100/5) からの增量は、初回增量時を対象に集計し、ベースラインの値は增量前のデータに含めなかった。

評価資料 5.3.5.2.1

表 3 トラフ時坐位血圧変化量 (FAS、長期投与試験：52週データ)

対象	IRB100mg 又は AML5mg 不十分例	AML10mg 不十分例	全体		
最終評価時用 量 IRB/AML	100mg/5mg	100mg/10mg	(n=492)		
	100mg/5mg (n=208)	100mg/10mg (n=221)			
	100mg/10mg (n=61)				
収縮期血圧	ベースライン	148.68 ± 7.98	158.44 ± 13.20	152.23 ± 10.61	153.48 ± 11.84
	最終評価時	128.01 ± 10.39	132.16 ± 10.57	135.45 ± 9.60	130.77 ± 10.67
	変化量	-20.66 ± 11.46	-26.28 ± 13.84	-16.78 ± 10.61	-22.70 ± 12.92
拡張期血圧	ベースライン	95.08 ± 4.82	99.83 ± 8.47	96.75 ± 5.79	97.42 ± 7.15
	最終評価時	80.68 ± 8.04	82.30 ± 8.89	84.84 ± 7.68	81.92 ± 8.47
	変化量	-14.40 ± 7.94	-17.53 ± 9.12	-11.91 ± 5.65	-15.51 ± 8.47

単位 : mmHg (平均値 ± 標準偏差)

対象: イルベサルタン 100 mg、アムロジピン 5 mg 又は 10 mg を 5~8 週間投与後に収縮期血圧 140 mmHg

以上かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上であった本態性高血圧症患者。

全体の集計には AML 10 mg 不十分例で最終投与量が 100 mg/5 mg の被験者 2 例を含む。

IRB : イルベサルタン、AML : アムロジピン

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況を表 4 (比較試験) 及び表 5 (長期投与試験) に示した。有害事象の発現割合は、比較試験の併用投与群全体では 32.5% (259/798 名) で I100 群及び A5 群と同程度であり、いずれの試験でも各併用投与群は単独投与群と同程度であった。長期投与試験の全体では 80.8% (401/496 名) で、DSP-8153 錠 HA (100/10) 投与時は DSP-8153 錠 UA (100/5) 投与時よりやや高かった。発現割合が高かった有害事象は、比較試験の併用投与群全体 798 名では、鼻咽頭炎 8.0% (64 名)、血中 CK 増加 3.3% (26 名)、長期投与試験 496 名では鼻咽頭炎 36.3% (180 名)、上気道の炎症 9.5% (47 名) であった。発現した主な有害事象はイルベサルタンやアムロジピンで既に知られているもので

あり、併用によって新たに臨床的に問題となる事象はなかった。

比較試験の二重盲検期及び長期投与試験の治療期に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は、比較試験の併用投与群全体で 798 名中 5 名（0.6%）に発現し、前立腺癌、粉碎骨折（以上、I100+A2.5 群）、尿管結石（I100+A5 群）、脳梗塞、胃癌（以上、I100+A10 群）が各 1 名で、脳梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかった。長期投与試験では 496 名中 17 名（3.4%）に発現した。内訳は不安定狭心症、白内障、結腸ポリープ、挫傷、胃癌、脳出血、脳梗塞 [以上 DSP-8153 錠 UA (100/5)]、心房細動、潰瘍性大腸炎、結腸ポリープ、直腸ポリープ、虫垂炎・憩室炎、膀胱・腎細胞癌、帶状疱疹、粉碎骨折、結腸癌、尿管結石 [以上、同 DSP-8153 錠 HA (100/10)] が各 1 名で、不安定狭心症、直腸ポリープ、潰瘍性大腸炎及び脳梗塞は因果関係が否定されなかった。癌に関する有害事象が 5 名に発現したが、いずれも治験薬服用前からの発症であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により投与を中止したのは、比較試験の併用投与群全体では 798 名中 12 名（1.5%）で、I100+A5 群より I100+A10 群でやや多かった。長期投与試験では 496 名中 15 名（3.0%）で、DSP-8153 錠 UA (100/5) と DSP-8153 錠 HA (100/10) で同程度であった。過度の血圧低下に関連する有害事象はアムロジピンの高用量投与時にやや多くみられたが、I100+A10 群でも発現割合は 1.7% (2/116 名)、DSP-8153 錠 HA (100/10) でも 2.6% (8/306 名) であった。重度のものではなく、投与が長期になるにつれて多くなることはなかった。浮腫に関連する有害事象は、比較試験の併用投与群では I200+A5 群に 1 名のみ発現した [0.7% (1/147名)]。長期投与試験ではアムロジピンの高用量投与時にやや多くみられたが、DSP-8153 錠 HA (100/10) での発現割合は 4.9% (15/306 名) と、アムロジピンの長期投与試験 [11.2% (15/134 名)] の 10 mg 投与時よりも低かった。いずれも軽度又は中等度で臨床的に問題となるものではなく、投与が長期になるにつれて多くなることはなかった。臨床検査値及びバイタルサインに関して、臨床的に問題となる変動はみられなかった。年齢（65 歳区分）別で有害事象の発現割合はほぼ同程度であり、過度の血圧低下に関連する有害事象や浮腫も 65 歳以上で多くなることはなかった。なお、75 歳以上は少なく十分な検討ができなかつたが、特定の有害事象が多くなることはなかつた。長期投与試験で、投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく増加する有害事象はなく、臨床的に問題となる新たな事象も発現しなかつた。

以上より、イルベサルタンとアムロジピンを併用することによってそれぞれの単剤投与時と異なる安全性上の懸念が生じる可能性は低く、DSP-8153 錠 UA (100/5) 及び DSP-8153 錠 HA (100/10) の安全性について臨床的に大きな問題はないと考えられた。

表 4 安全性に関する試験成績の概略（比較試験）

項目 投与群	後期第2相試験 (I)				後期第2相試験 (A)				併合集計 I+A 全体 N=798
	I100 N=123	I100+A2.5 N=122	I100+A5 N=123	I100+A10 N=116	A5 N=151	I50+A5 N=146	I100+A5 N=144	I200+A5 N=147	
有害事象	44 (35.8)	36 (29.5)	49 (39.8)	48 (41.4)	59 (39.1)	48 (32.9)	45 (31.3)	33 (22.4)	259 (32.5)
副作用	11 (8.9)	6 (4.9)	14 (11.4)	18 (15.5)	8 (5.3)	11 (7.5)	13 (9.0)	7 (4.8)	69 (8.6)
死亡に至った 有害事象／副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.6)	2 (1.6)	0	2 (1.7)	0	0	1 (0.7)	0	5 (0.6)
重篤な副作用	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.1)
過度の血圧低下に 関連する有害事象	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.7)	0	0	4 (0.5)
過度の血圧低下に 関連する副作用	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.7)	0	0	4 (0.5)
浮腫に関連する 有害事象	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
浮腫に関連する 副作用	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)

n (%)

副作用：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない/関連の可能性あり（関連不明）」、「関連なし」の4段階で評価し、「関連なし」以外と判定した場合を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

I+A 全体：イルベサルタン及びアムロジピンの併用投与群（計6群）を併合した被験者集団。

評価資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2

表 2.7.4.2-1 再掲

表 5 安全性に関する試験成績の概略（長期投与試験）

項目	発現時投与量 全体 N=496	DSP-8153 (100/5) N=434	錠 UA	DSP-8153 (100/10) N=306	錠 HA
有害事象	401 (80.8)	266 (61.3)		223 (72.9)	
副作用	84 (16.9)	32 (7.4)		56 (18.3)	
死亡に至った有害事象／副作用	0	0		0	
重篤な有害事象	17 (3.4)	7 (1.6)		10 (3.3)	
重篤な副作用	4 (0.8)	2 (0.5)		2 (0.7)	
過度の血圧低下に関連する有害事象	10 (2.0)	3 (0.7)		8 (2.6)	
過度の血圧低下に関連する副作用	8 (1.6)	2 (0.5)		7 (2.3)	
浮腫に関連する有害事象	19 (3.8)	5 (1.2)		15 (4.9)	
浮腫に関連する副作用	9 (1.8)	2 (0.5)		8 (2.6)	

n (%)

副作用：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない/関連の可能性あり（関連不明）」、「関連なし」の4段階で評価し、「関連なし」以外と判定した場合を因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

発現時投与量：当該投与量を1回以上投与された被験者を解析対象Nとした。同一被験者が同一事象を異なる投与量で複数回発現した場合、投与量ごとにカウントした。

評価資料 5.3.5.2.1

表 2.7.4.2-2 再掲

(2) イルベサルタン及びアムロジピンの使用実態

2010年4月～2011年3月のイルベサルタン及びアムロジピンの処方件数を調査した(Medi-Trend統計データ)。イルベサルタンが処方された患者で1日量が100 mgの割合は71.6%、アムロジピンが処方された患者で1日量が5 mgの割合は61.1%であり、イルベサルタンでは100 mg、アムロジピンでは5 mgが臨床現場で最も汎用されている用量であることが確認された。また、イルベサルタン及びアムロジピンが併用処方された患者を抽出した結果、イルベサルタン100 mgとアムロジピン5 mgの併用割合が51.8%と最も高く、アムロジピンの最高用量である10 mgを処方された患者では、イルベサルタン100 mgとの併用割合が9.5%と最も高かった(表 6)。

表 6 イルベサルタン及びアムロジピン併用処方割合*

		イルベサルタン			
		50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
アムロジピン	2.5 mg	3.2%	12.2%	0%	1.5%
	5 mg	8.4%	51.8%	0%	4.6%
	7.5 mg	0%	0.4%	0%	0%
	10 mg	0.7%	9.5%	0.4%	7.0%

*Medi-Trend統計データ(2010年4月～2011年3月)

2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意

JSH2009では降圧が不十分な場合の降圧効果を増強する方法として「(それまで使用して

いた降圧薬の) 増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬に変更、あるいは作用機序の異なる降圧薬を併用する」としている。そのため、本剤は、原則としてイルベサルタン及びアムロジピンの併用で治療効果が安定している併用療法からの切り替え、及びいずれか一方の薬剤を使用して降圧効果が不十分な患者での降圧効果増強のための処方変更として使用されると考えられる。したがって、本剤の適正使用のためには、添付文書で各単剤の承認用量に関して情報提供する必要があると考えた。そこで、用法・用量に関連する使用上の注意として、「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こと」を設定し、それぞれの承認されている用法及び用量を明記した。

また、長期投与試験ではイルベサルタン 100 mg 又はアムロジピン 5 mg の投与で降圧効果不十分な被験者に DSP-8153 錠 UA (100/5) を、アムロジピン 10 mg 又は DSP-8153 錠 UA (100/5) の投与で降圧効果不十分な被験者に DSP-8153 錠 HA (100/10) を投与したところ、12 カ月後も優れた降圧効果が認められた。そのため、用法・用量に関連する使用上の注意として、「原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピン 5 mg 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、100 mg/5 mg への切り替えを検討すること」と明記した。また、アムロジピン 10 mg と DSP-8153 錠 HA (100/10) の降圧効果は二重盲検下で並行群間比較していないことから、DSP-8153 錠 HA (100/10) の使用にあたっては、原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピンとして 5 mg を併用若しくは 100 mg/5 mg (DSP-8153 錠 UA (100/5)) で血圧コントロールが不十分な場合に切り替えを検討する旨、注意喚起することとした。

更に、以下の理由から、本剤を第一選択薬としないよう注意喚起することとした。

- ・ 2 つの比較試験及び長期投与試験は、イルベサルタン又はアムロジピンの各単剤で降圧効果不十分な患者を対象としたこと。
- ・ JSH2009 では「降圧が不十分であれば增量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬に変更、あるいは作用機序の異なる降圧薬を併用する」とされており、降圧薬治療開始後、間もない患者の初期投与の段階では用量調節が必要となる可能性が高く、併用ではなく配合剤を使用するメリットが特に高いと考え難いこと。
- ・ 両有効成分の各用量を含有する製剤はすでに上市されていること。
- ・ 本剤がイルベサルタン又はアムロジピンの各単剤より強力な降圧効果を有しており、過度の血圧低下を来す可能性が否定できないこと。

3. 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意及び設定根拠を表 7 に示した。本案は本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づいて、イルベサルタン (アバプロ錠) の「使用上の注意」 [2009 年 7 月改訂 (第 2 版)] 及びアムロジピンベシル酸塩 (アムロジン錠) の「使用上の注意」 [2012 年 6 月改訂 (第 16 版)] を参考に設定した。

設定に当たっては、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発606号、薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に準拠した。

表7 「使用上の注意」及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
禁忌(次の患者には投与しないこと) <ul style="list-style-type: none"> (1)本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 	禁忌 <ul style="list-style-type: none"> (1)イルベサルタン及びアムロジピンの「禁忌」に準じ、薬物療法の一般原則として設定した。 (2)「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ul style="list-style-type: none"> (1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2)高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (3)重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕 (4)肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うつ滞のある患者〔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一時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。アムロジピン高用量(10mg)において副作用の発現頻度が高くなる可能性があるので、增量時には慎重に投与すること。「副作用」、「薬物動態」の項参照〕 (5)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕 (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 	1. 慎重投与 <ul style="list-style-type: none"> (1)、(2)イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した。アンジオテンシンII受容体拮抗剤共通の注意事項である。 (3)、(4)イルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。(4)の設定理由は、イルベサルタンに関するものとアムロジピンに関するものを併記した。 (5)イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した。 (6)イルベサルタン及びアムロジピン

	の「使用上の注意」に準じて設定した。 「高齢者への投与」の項参照
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、イルベサルタンによる腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>(3)高カリウム血症の患者においては、イルベサルタンにより高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。</p> <p>また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</p> <p>(4)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。</p> <p>1)血液透析中の患者 2)利尿降圧剤投与中の患者 3)厳重な減塩療法中の患者</p> <p>(5)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。</p> <p>(6)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれ</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤はイルベサルタン及びアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため設定した。</p> <p>(2)、(3)、(4)、(5)イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した。(2)、(3)はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤共通の注意事項である。</p> <p>(6)イルベサルタン及びアムロジピン</p>

<p>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。</p> <p>(7)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。</p> <p>(8)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。</p>	<p>の「使用上の注意」に準じて、降圧剤共通の注意事項として設定した。</p> <p>(7)イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p> <p>(8)アムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>												
<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>アムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>												
<p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="314 961 870 1939"> <thead> <tr> <th data-bbox="314 961 494 1065">薬剤名等</th> <th data-bbox="494 961 700 1065">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="700 961 870 1065">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="314 1065 494 1604"> カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム </td><td data-bbox="494 1065 700 1604"> 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。 </td><td data-bbox="700 1065 870 1604"> 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 </td></tr> <tr> <td data-bbox="314 1604 494 1873"> 降圧作用を有する薬剤 </td><td data-bbox="494 1604 700 1873"> 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。 </td><td data-bbox="700 1604 870 1873"> 相互に作用を増強するおそれがある。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="314 1873 494 1939"> CYP3A4 阻 </td><td data-bbox="494 1873 700 1939"> エリスロマイ </td><td data-bbox="700 1873 870 1939"> アムロジビ </td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	機序：イルベサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者	降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用する。	相互に作用を増強するおそれがある。	CYP3A4 阻	エリスロマイ	アムロジビ	<p>カリウム保持性利尿剤及びカリウム補給剤はイルベサルタンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p> <p>降圧作用を有する薬剤、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、グレープフルーツジュース及びシンバスタチンは、アムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	機序：イルベサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者											
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用する。	相互に作用を増強するおそれがある。											
CYP3A4 阻	エリスロマイ	アムロジビ											

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	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。	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	機序不明。	

	告がある。	
<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの臨床試験において、1,294 例中 153 例(11.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はめまい・ふらつき 10 例(0.8%)、浮腫 10 例(0.8%)、肝機能障害 10 例(0.8%)、CK(CPK)上昇 10 例(0.8%)、ALT(GPT)上昇 9 例(0.7%)等であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)血管浮腫 (頻度不明) 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)高カリウム血症 (頻度不明) 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>3)ショック、失神、意識消失 (いずれも頻度不明) ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 特に、血液透析中、厳重な減塩療法中、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。</p> <p>4)腎不全 (頻度不明) 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、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。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの国内臨床試験成績に基づき設定した。副作用の用語はMedDRA/J Ver.14 の基本語を基にわかりやすい用語に置き換えた。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>本剤はイルベサルタンの副作用及びアムロジピンの副作用が発現するおそれがあるため、承認時までの国内臨床試験成績も踏まえ、イルベサルタン(アバプロ錠)及びアムロジピン(アムロジン錠)の添付文書に重大な副作用として記載されているものを記載した。</p> <p>1)、2)、3)、4)は、イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて、設定した。</p> <p>5)はイルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>	

6)低血糖 (頻度不明) 低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	6)、7) は、イルベサルタンの「使用上の注意」に準じて、設定した。																								
7)横紋筋融解症 (頻度不明) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																									
8)血小板減少、白血球減少 (いずれも頻度不明) 血小板減少又は白血球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。	8)、9) はアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。																								
9)房室ブロック (頻度不明) 房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																									
(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 承認時までの国内の臨床試験成績に基づき設定した。本剤はイルベサルタン及びアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、イルベサルタン及びアムロジピンの添付文書の「その他」の副作用で記載されている副作用も「頻度不明」として設定した。																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>発現頻度</th> <th>0.5~1%未満^(注1)</th> <th>0.5%未満^(注1)</th> <th>頻度不明^(注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^(注3)</td> <td></td> <td>発疹、そよ痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑</td> <td>血管炎、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害、ALT(GPT)上昇</td> <td>AST(GOT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇</td> <td>LDH 上昇、黄疸、腹水</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>関節痛、筋痙攣、背部痛、</td> <td>筋肉痛、筋力低下、筋緊張亢進</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血、紫斑、白血球増加</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>浮腫^(注4)</td> <td>動悸、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、失神、頬脈、起立性低血</td> <td>血圧低下、徐脈、洞房又は房室ブロック、洞停止</td> </tr> </tbody> </table>	発現頻度	0.5~1%未満 ^(注1)	0.5%未満 ^(注1)	頻度不明 ^(注2)	過敏症^(注3)		発疹、そよ痒、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4)	動悸、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、失神、頬脈、起立性低血	血圧低下、徐脈、洞房又は房室ブロック、洞停止	
発現頻度	0.5~1%未満 ^(注1)	0.5%未満 ^(注1)	頻度不明 ^(注2)																						
過敏症^(注3)		発疹、そよ痒、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4)	動悸、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、失神、頬脈、起立性低血	血圧低下、徐脈、洞房又は房室ブロック、洞停止																						

		圧、心房細動、胸痛、期外収縮		
消化器		逆流性食道炎、下痢・軟便、口内炎、心窓部痛、便秘、胃腸炎	恶心、嘔吐、胸やけ、胃不快感、口渴、消化不良、排便回数増加、膀胱炎、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、気分動搖	
代謝異常	CK(CPK)上昇	尿酸上昇、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病、コレステロール上昇、血中カリウム減少	血中カリウム上昇、高血糖	
その他		脳梗塞、異常感覚、倦怠感、CRP 上昇、咳嗽、体重増加、脱毛、脱力感、勃起障害、鼻出血、鼻炎	霧視、味覚異常、発熱、総蛋白減少、耳鳴、疲労、視力異常、呼吸困難、多汗、(車用により)歯肉肥厚 ^{注3)} 、性機能異常、女性化乳房、体重減少、疼痛、皮膚変色	
<p>注 1)：本剤臨床試験において報告された副作用。</p> <p>注 2)：イルベサルタン製剤又はアムロジピン製剤で認められている副作用。</p> <p>注 3)：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>注 4)：アムロジピン製剤を增量して 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。</p>				
5. 高齢者への投与		5. 高齢者への投与		
(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕		(1)イルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じて、降圧剤共通の一般的な注意事項として設定した。		
(2)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、本剤の効果及び安全性に差はみられなかった。		(2)国内後期第 2 相試験の結果より、64 歳以下と 65 歳以上で、本剤投与 8 週後の降圧効果を評価した。SBP 変化量、DBP 変化量及び 140/90mmHg 達成割合) に大きな違いは見られなかつた。国内後期第 2 相試験、長期投与試		
(3)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				

<p>がら慎重に投与すること。</p>	<p>験より、安全性についても非高齢者と高齢者で差は認められなかった。 (3)アムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊娠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¹⁾。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔イルベサルタンでは動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、動物実験(ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。アムロジピンでは動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)、(2)イルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。イルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じ、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とした。設定理由は、イルベサルタンに関するものとアムロジピンに関するものを併記した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児を対象とした試験は実施していないので設定した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>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</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>イルベサルタン及びアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>

<p>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。</p> <p>処置：通常、次のような処置を行う。</p> <p>1)心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。</p> <p>2)催吐、活性炭投与又は胃洗浄：アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99% 減少し、服用 2 時間後では 49% 減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている²⁾。</p> <p>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。</p>	
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>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。</p> <p>[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。]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）に基づき設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>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。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>アムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。</p>

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

1.9 一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

1. イルベサルタン

本薬の一般的名称(JAN)については、平成 9 年 10 月 29 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 10 年 1 月 9 日付医薬審第 10 号により通知された。

(日本名) イルベサルタン

(英名) irbesartan

2. アムロジピンベシル酸塩

本薬の一般的名称(JAN)については、平成 3 年 2 月 13 日付け薬新薬第 14 号により、(日本名) ベシル酸アムロジピン、(英名) amlodipine besilate として通知されたが、その後、平成 19 年 8 月 6 日付け薬食審査発第 0806001 号により、(日本名) アムロジピンベシル酸塩への変更が通知された。

(日本名) アムロジピンベシル酸塩

(英名) amlodipine besilate

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

* : 新薬承認情報提供時に追記

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	高血圧症				
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（イルベサルタン/アムロジピンとして100mg/5mg 又は100mg/10mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。				
劇薬等の指定*	製剤：劇薬、処方せん医薬品				
市販名及び有効成分・分量	市販名： アイミクス配合錠 LD (1錠中にイルベサルタン 100mg、アムロジピン 5mg を含有) アイミクス配合錠 HD (1錠中にイルベサルタン 100mg、アムロジピン 10mg を含有)				
毒 性	イルベサルタン				
【急性毒性】					
動物種	投与経路	概略の致死量			
マウス♂♀	経口	>2000mg/kg			
ラット♂♀	経口	>2000mg/kg			
サル♂♀	経口	>1000mg/kg			
【亜急性毒性】					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1ヵ月	経口	30, 70, 150	30	RBC・Hb↓、尿素・クレアチニン・K↑、尿 Na・Cl↓
サル	1ヵ月	経口	10, 30, 90, 250, 500, 1000	90	体重増加抑制、RBC・Hb・Ht↓、尿素・クレアチニン・フィブリノーゲン↑、尿 Na・Cl↓、腎旁糸球体装置過形成
【慢性毒性】					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6ヵ月	経口	10, 30, 90, 250, 500, 1000	30	体重増加抑制、RBC・Hb・Ht↓、クレアチニン・尿素↑、尿 K・Na・Cl↑、腎旁糸球体装置過形成
サル	6ヵ月	経口	10, 30, 90	10	体重増加抑制、RBC・Hb・Ht↓、腎旁糸球体装置過形成

	サル	12 カ月	経口	20, 100, 500	20	体重増加抑制、RBC・Hb・Ht↓、尿素・クレアチニン・Ca↑、P↓、腎旁系球体装置過形成・間質性炎症・尿細管拡張									
アムロジピン															
【急性毒性】															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>LD₅₀ (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット♂</td> <td>経口</td> <td>393</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>経口</td> <td>686</td> </tr> </tbody> </table>							動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	ラット♂	経口	393	♀	経口	686
動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)													
ラット♂	経口	393													
♀	経口	686													
【亜急性毒性】															
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見										
ラット	4 週	経口	5, 20, 40	5	体重増加抑制、心重量増加										
ラット	3 カ月	経口	3, 10, 30	3	体重増加抑制、心重量増加、副腎皮質球状帯の軽度肥厚										
イヌ	1 カ月	経口	0.25, 0.5, 1.0	0.5	赤血球数、ヘモグロビン量低下										
【慢性毒性】															
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見										
ラット	12 カ月	経口	2, 10, 25	2	体重増加抑制、心臓比体重値の増加、副腎皮質球状帯の軽度肥厚										
イヌ	6 カ月	経口	0.25, 0.5, 1.0	0.5	血漿カリウムの低下、心臓比体重値の増加、右心房壁の肥厚										
イヌ	12 カ月	経口	0.125, 0.25, 0.5	0.25	右心房壁の肉芽組織形成										
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 11.8% (153/1294)														
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数											
	浮腫	10	CK (CPK) 上昇	10											
	めまい・ふらつき	10	ALT (GPT) 上昇	9 等											
	肝機能障害	10													
	頭痛・頭重	7 等													
会社	大日本住友製薬株式会社														

DSP-8153

製造販売承認申請

CTD 第1部

1.12 添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

目次

第3部（モジュール3）品質に関する文書.....	3
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書.....	5
第5部（モジュール5）臨床試験報告書.....	7
提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部）.....	14

第3部（モジュール3）品質に関する文書

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	備考
3.2.P.1	製剤及び処方	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	備考
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.2.1	DSP-8153 錠の申請用安定性試験(長期保存試験)	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.2.2	DSP-8153 錠の申請用安定性試験(加速試験)	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.2.3	DSP-8153 錠の申請用安定性試験(苛酷試験)	大日本住友製薬	大日本住友製薬	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	備考
4.2.1.1.1	アムロジピンベシル酸塩、イルベサルタン及びこれらの併用による高血圧自然発症ラットを用いた血圧降下作用の検討	[REDACTED]	社内資料	評価
4.2.2.1.1	Validation Study for Determination of Amlodipine and Irbesartan in Rat Plasma by LC/MS/MS Method	[REDACTED]	社内資料	評価
4.2.3.2.1	A 13-week Repeated Dose Oral Toxicity Study of Amlodipine besilate in Coadministration with Irbesartan in Rats Followed by a 6-week Recovery Test	大日本住友製薬	社内資料	評価
4.2.3.2.2	アムロジピン／イルベサルタンのラットにおける2週間反復併用経口投与毒性試験	大日本住友製薬	社内資料	参考

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.1	De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, Baiano A, De Cristofaro A. Evaluation of long-term efficacy and tolerability of irbesartan in elderly hypertensive patients with renal impairment in an open-label study. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 2002;63(3):201-15.
4.3.2	Littlejohn III T, Saini R, Kassler-Taub K, Chrysant SG, Marbury T. Long-term safety and antihypertensive efficacy of irbesartan:pooled results of five open-label studies. <i>Clin Exp Hypertens.</i> 1999;21(8):1273-95.
4.3.3	Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV, et al. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. <i>J Hum Hypertens.</i> 2005;19:491-6.
4.3.4	Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. <i>Hypertens Res.</i> 2005;28(3):223-7.
4.3.5	Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2000;28(2):125-30.
4.3.6	Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2005;78(2):143-53.
4.3.7	Exforge : EPAR - Scientific Discussion. 2007; EMA 提供ホームページ.
4.3.8	Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. <i>Pharm Res.</i> 2000;17(10):1189-97.
4.3.9	Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 1988;12(1):1-5.
4.3.10	Bristol-Myers Squibb Sanofi-Synthelabo Partnership. The package insert label of AVAPRO (irbesartan) Tablet in US. Revised: April 2011.
4.3.11	Kamiyama E, Nakai D, Mikkaichi T, Okudaira N, Okazaki O. Interaction of angiotensin II type 1 receptor blockers with P-gp substrates in Caco-2 cells and hMDR1-expressing membranes. <i>Life Sci.</i> 2010;86(1-2):52-8.
4.3.12	Sahi J, Shord SS, Lindley C, Ferguson S, LeCluyse EL. Regulation of cytochrome P450 2C9 expression in primary cultures of human hepatocytes. <i>J Biochem Mol Toxicol.</i> 2009;23(1):43-58.

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

資料番号	タイトル	施設名	掲載誌	備考
5.3.1.1.1	DSP-8153 の食事の影響検討試験	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.2.1	DSP-8153 の生物学的同等性試験	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.2.2	DSP-8153 の臨床薬理試験—DSP-8153 錠 UA 単独投与と、イルベサルタン錠 100 mg 及びアムロジピン錠 5 mg 併用投与の薬物動態比較—	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.3.1	DSP-8153 錠 HA の生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.3.2	DSP-8153 錠 UA の生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.3.3	DSP-8153 錠の溶出試験法（生物学的同等性試験）に関する分析法バリデーション	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.1.4.1	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Amlodipine in Human Serum	[REDACTED]	社内資料	評価
5.3.1.4.2	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Irbesartan in Human Plasma	[REDACTED]	社内資料	評価

資料番号	タイトル	施設名	掲載誌	備考
5.3.1.4.3	Study of the Confirmation of the Specificity of Bioanalytical Methods for the Determination of Amlodipine in the Human Serum or Irbesartan in the Human Plasma for the Study of Concomitant Use of Amlodipine and Irbesartan	[REDACTED]	社内資料	評価
5.3.1.4.4	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF IRBESARTAN IN HUMAN PLASMA	[REDACTED]	社内資料	評価
5.3.1.4.5	DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AMLODIPINE IN HUMAN PLASMA	[REDACTED]	社内資料	評価
5.3.3.4.1	An open, randomized crossover study of the pharmacokinetic interaction between irbesartan and amlodipine given alone and concomitantly as single doses in healthy volunteers	[REDACTED]	社内資料	評価
5.3.5.1.1	DSP-8153 の後期第 2 相試験 (I) イルベサルタン 100 mg 単独投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象としたアムロジピン併用の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.5.1.2	DSP-8153 の後期第 2 相試験 (A) アムロジピン 5 mg 単独投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象としたイルベサルタン併用の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.5.2.1	DSP-8153 の本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.7.1	患者データ一覧表及び症例記録 (1) 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.7.2	患者データ一覧表及び症例記録 (2) 有害事象が観察された症例の一覧表	大日本住友製薬	社内資料	評価

資料番号	タイトル	施設名	掲載誌	備考
5.3.7.3	患者データ一覧表及び症例記録 (3) 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.7.4	患者データ一覧表及び症例記録 (4) 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	大日本住友製薬	社内資料	評価
5.3.7.5	患者データ一覧表及び症例記録 (5) 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	大日本住友製薬	社内資料	評価

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.1	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京: ライフサイエンス出版; 2009
5.4.2	Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Colons R: Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903-13.
5.4.3	健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定検討会. 21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)について 報告書. 2000; 8 循環器病.
5.4.4	Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009; 338:b1665.
5.4.5	Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H et al. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan; first report of the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. Hypertens Res. 2004; 27(10):755-63.
5.4.6	Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366:895-906.
5.4.7	Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. JAMA. 2003; 289(19):2534-73.
5.4.8	芦田映直. 薬物療法 服薬指導 Medication Guidance. 日本臨床. 2006; 64(suppl 6):276-80.
5.4.9	Jørgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). J Am Coll Cardiol. 2000; 35(3):592-9.
5.4.10	Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292(18):2217-25.
5.4.11	Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Ther. 2007; 29(4):563-80.
5.4.12	Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. Clin Ther. 2008; 30(4):587-604.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.13	大日本住友製薬株式会社. アムロジン錠 2.5mg 他 添付文書. 日本. 2010年8月改訂; 第15版.
5.4.14	桑島 巍, 鈴木 康子, 藏本 築. 老年者本態性高血圧におけるアムロジピンの薬物動態の検討. Geriat Med. 1991; 29: 899-902.
5.4.15	足立 幸彦, 諏訪 雅男, 南野 達夫, 平井 崇, 宮脇 正三, 奥山 佳史, ほか. 肝機能障害患者におけるベシル酸アムロジピンの血中動態の検討. 薬理と治療. 1991; 19 (7): 515-24.
5.4.16	Laher MS, Kelly JG, Doyle GD, Carmody M, Donohoe JF, Greb H, et al. Pharmacokinetics of Amlodipine in Renal Impairment. J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 12 (7): 60-3.
5.4.17	小野山 薫, 田中 宏志, 内藤 説也, 茨木 一夫, 酒見 隆信, 長野 善明, ほか. カルシウム拮抗薬, ベシル酸アムロジピンの腎障害を伴う高血圧症患者での薬物動態. 基礎と臨床. 1991; 25 (13): 323-40.
5.4.18	Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Influence of Diltiazem on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Elderly Hypertensive Patients. Eur J Clin Pharmacol. 2001; 57(1): 85-6.
5.4.19	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc. The package insert label of NORVASC (amlodipine besylate) tablet in US. Revised: May/2011.
5.4.20	Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J. Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Healthy Volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 51 (2): 189-93.
5.4.21	Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. Br J Clin Pharmacol. 2000; 50 (5): 455-63.
5.4.22	澤田 康文. 医薬品と食との相互作用の定量的評価. 医薬品相互作用研究. 2003; 27 (1): 11-7.
5.4.23	平成14年1月28日付 医薬審発第0128001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知 「降圧薬の臨床評価に関する原則について」
5.4.24	Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia pacific region: A pooled analysis. Hypertens. 2003; 42: 69-75.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.25	Miura K, Soyama Y, Morikawa Y, Nisijyo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. Comparison of four blood pressure indexes for the prediction of 10-year stroke risk in middle-aged and older Asians. <i>Hypertens.</i> 2004;44:715-20.
5.4.26	Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, et al. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: The Ohasama Study. <i>Hypertens.</i> 2006;48:877-82.
5.4.27	Safar ME, Myers GM, Leenen F, Asmar R. Gender influence on the dose-ranging of a low-dose perindopril-indapamide combination in hypertension: effect on systolic and pulse pressure. <i>J Hypertens.</i> 2002;20:1653-61.
5.4.28	Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Lancet Oncol</i> 2010; 11:627-36
5.4.29	Food and Drug Administration. Angiotensin receptor blockers (ARBs): Drug safety communication – drug safety review completed. June 2, 2011.
5.4.30	Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs--angiotensin receptor blockers (ARBs). June 2, 2011.
5.4.31	Pasternak B, Svanström H, Callréus T, Melbye M, Hviid A. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. <i>Circulation</i> 2011; 123:1729-36.
5.4.32	The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. <i>J Hypertens</i> 2011; 29(4):623-35.
5.4.33	Ueda S, Meredith PA, Howie CA, Elliott HL. A comparative assessment of the duration of action of amlodipine and nifedipine GITS in normotensive subjects. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1993; 36(6):561-6.
5.4.34	Leenen FH, Fourney A, Notman G, Tanner J. Persistence of anti-hypertensive effect after 'missed doses' of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1996; 41(2):83-8.
5.4.35	平成7年5月24日付 薬審第592号 厚生省薬務局審査課長通知 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」
5.4.36	平成4年6月29日付 薬安80号 厚生省薬務局安全課長通知 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.37	Klepper MJ, Cobert B. Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk. 1st ed. : Jones & Bartlett Learning; 2011. p. 291-5.
5.4.38	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2004.
5.4.39	Bangalore S, Kamalakkannan G, Parker S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta analysis. Am J Med. 2007;120:713-9.

提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部）**【第3部】品質に関する文書**

3.2.S 原薬

3.2.A その他

【第4部】非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.2 吸収

4.2.2.3 分布

4.2.2.4 代謝

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

【第5部】臨床試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書