

アイミクス®配合錠 (イルベサルタン/アムロジピン 配合錠)の研究開発

大日本住友製薬株式会社
薬理研究所

森 雅 哉*
加 藤 浩*

Development of AIMIX® Combination Tablets LD&HD, a Novel Fixed-Dose Combination Medicine of Irbesartan and Amlodipine Besilate

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
Pharmacology Research Laboratories
Masaya MORI
Hiroshi KATO

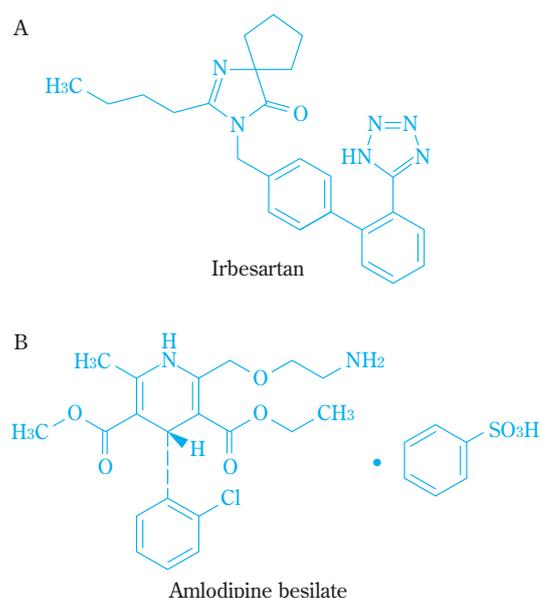
AIMIX® combination tablets LD&HD is a novel fixed-dose combination medicine of irbesartan, an angiotensin receptor blocker (ARB), and amlodipine besilate, a calcium channel blocker (CCB). This product was launched for the treatment of hypertension in Japan on Dec 19, 2012. In this review, we firstly outline the trends in antihypertensive drugs in the past decades and the current situation for combination tablets. We secondly review the development concept, pharmacological effects, and results of clinical trials of AIMIX® combination tablets LD&HD.

はじめに

高血圧は、虚血性心疾患や脳血管疾患等あらゆる循環器疾患の危険因子であり、他の危険因子と比較するとその影響が大きいことが知られている^{1)~3)}。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」によると、日本国内における高血圧の患者数は約4000万人にのぼり、そのうち半数以上が十分な治療を受けていないと推定されている⁴⁾。本邦における高血圧症治療薬は、1950年代の血管拡張薬の登場以降これまでに様々な作用機序の治療薬が承認されている。一般的に中等症以上の高血圧では、単剤での血圧管理は困難であるとされており、多剤が併用されている。しかし、本邦での高血圧患者の治療目標達成率は約50%に留まっております⁵⁾、その最大の理由は服薬の自己中断や不規則な薬の服用であるとされている⁶⁾。そのため、近年では主に服薬の改善を目的に配合剤も上市されている。

アイミクス®配合錠は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) であるイルベサルタン (以下、IRB) とカルシウム拮抗薬 (CCB) であるアムロジピン (以下、AML) を含有する高血圧症治療用配合錠であ

り (Fig. 1)、本邦において2012年12月19日に上市されている。本稿では、降圧剤の変遷、配合剤の現状を解説し、アイミクス®配合錠の開発コンセプト、薬効薬理作用及び臨床成績を紹介する。



Chemical structures of irbesartan (A), amlodipine besilate (B).

* 現所属：創薬開発研究所

Fig. 1 Chemical structures

降圧剤の変遷

本邦における高血圧症治療薬の歴史は、1954年の血管拡張薬、末梢性交感神経抑制薬の登場により始まる。その後、1950年代後半にサイアザイド系利尿薬、1960年代にカリウム保持性利尿薬、ループ利尿薬、β受容体遮断薬、1970年代にCCB（第一世代）、1980年代にα受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が登場した。第一世代のCCBは作用持続時間が短かったが、作用持続時間が比較的長い第二世代のCCBを経て、1990年代前半に作用持続時間が非常に長い第三世代のCCBであるアムロジピン、さらに1990年代後半にARBが登場した。この様に約50年の間に様々な作用機序の治療薬が登場している。現在本邦の高血圧治療の第一選択薬として推奨されているクラスは5種類であり（Table 1）、積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態、合併症を考慮し適切な降圧薬が選択される。

Table 1 First-line drugs for hypertension in Japan

Class	Common name
ACEIs	captopril, enalapril, imidapril, etc.
ARBs	losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan, irbesartan, etc.
Beta-blockers	carvedilol, propranolol, atenolol, etc.
CCBs	amlodipine, nifedipine, benidipine, cilnidipine, etc.
Diuretics	hydrochlorothiazide, furosemide, indapamide, etc.

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor;
ARB: angiotensin receptor blocker;
CCB: calcium channel blocker

Table 2 Combination tablets for hypertension in Japan

Class	Launch	Brand name	Fixed-dose combination
ARB+HCTZ	December 2006	PREMINENT tablets	losartan 50mg + HCTZ 12.5mg
	March 2009	Co-DIO combination tablets MD&EX	valsartan 80mg + HCTZ 6.25mg valsartan 80mg + HCTZ 12.5mg
	March 2009	ECARD combination tablets LD&HD	candesartan 4mg + HCTZ 6.25mg candesartan 8mg + HCTZ 6.25mg
	June 2009	Micombi combination tablets AP&BP	telmisartan 40mg + HCTZ 12.5mg telmisartan 80mg + HCTZ 12.5mg
ARB+CCB	April 2010	EXFORGE combination tablets	valsartan 80mg + amlodipine 5mg
	April 2010	REZALTAS combination tablets LD&HD	olmesartan 10mg + azelnidipine 8mg olmesartan 20mg + azelnidipine 16mg
	June 2010	UNISIA combination tablets LD&HD	candesartan 8mg + amlodipine 2.5mg candesartan 8mg + amlodipine 5mg
	October 2010	Micamlo combination tablets AP&BP	telmisartan 40mg + amlodipine 5mg telmisartan 80mg + amlodipine 5mg
	December 2012	AIMIX combination tablets LD&HD	irbesartan 100mg + amlodipine 5mg irbesartan 100mg + amlodipine 10mg

ARB: angiotensin receptor blocker; HCTZ: hydrochlorothiazide; CCB: calcium channel blocker

配合剤の現状

高血圧治療ガイドライン2009では、合併症のないI度高血圧（140–159/90–99mmHg）の場合は少量の単剤から、高リスクのI度またはII度高血圧（160–179/100–109mmHg）の場合は通常用量の単剤または少量の併用療法から治療を開始することが明記されている⁴⁾。併用の組み合わせとしては、ACEIやARBのレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬と利尿薬またはCCB、CCBと利尿薬、CCBとβ遮断薬が推奨されている⁴⁾。これら組み合わせの中でも、大規模臨床試験において優れた心・腎保護作用が報告されているRAS抑制薬^{7–9)}とStaessen JAらのメタアナリシス¹⁰⁾において脳卒中の抑制効果が大きいとされているCCBの組み合わせは、有効性及び安全性の観点から最適な組み合わせであると考えられる。実際に海外の大規模臨床試験において、RAS抑制薬であるACEIのペリンドプリルとCCBのAMLの併用療法は、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用と比較して、ほぼ同等の降圧条件下において心血管死を含む全死亡率を有意に減少させ、心血管イベントの一次予防に高い効果があることが示されている¹¹⁾。本邦においても、ACEIやARBのRAS抑制薬とCCBの併用処方比率は年々増加している。この様な状況下、本邦では2006年からARBと利尿薬の配合剤が、2010年からはARBとCCBの配合剤が発売されている（Table 2）。配合剤では、単剤同士の併用と比較して、服薬コンプライアンスの大幅な向上が期待されてきた。実際、メタアナリシスにおいて配合剤は単剤同士の併用よりも有意に服薬コンプライアンスが上昇することが示されている¹²⁾。

アイミクス®配合錠の開発コンセプト

アイミクス®配合錠は、ARBであるIRB 100 mgとCCBであるAML 5 mg（LD錠）、またIRB 100 mgとAML 10 mg（HD錠）を含有する高血圧症治療用配合錠である。

IRBはフランスのSanofi社が創製した非ペプチド性のARBである。IRBの降圧作用は、血管平滑筋に豊富に存在するAT₁受容体を選択的に遮断し、強力な昇圧ペプチドであるアンジオテンシンIIによる血管収縮作用を抑制することで発現される。さらにIRBは、副腎皮質に存在するAT₁受容体へのアンジオテンシンIIの結合を抑制することから、ナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロンの分泌を抑制する。IRBの消失半減期はヒトで約10～15時間であり、1日1回の服用で降圧作用が24時間持続する。また有害事象の種類や発現頻度にプラセボと差がないことや薬物相互作用が少ないことから、現在80カ国以上で市販されている。さらにIRBは大規模臨床試験であるIDNT⁹⁾やIRMA2¹³⁾において、糖尿病性腎症の進展予防及び発症予防効果を示しており、欧州や米国では2型糖尿病を合併する高血圧症での腎症の適応も取得している。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）経口投与の用法・用量にて使用されている。

AMLは米国のPfizer社が創製した第三世代のジヒドロピリジン系CCBである。CCBは血管平滑筋のL型カルシウムチャンネル阻害作用による血管収縮抑制作用に基づき降圧作用を示す。短時間型である第一世代のCCBは急激な血管拡張作用により圧受容器反射を介した交感神経系の活性化を生じることが報告されており¹⁴⁾、頻脈が生じると共にRASが賦活化されアンジオテンシンIIの産生が亢進する。これに対してAMLは血管拡張作用が緩徐であるため、圧受容器反射を介した頻脈は起こりにくい特性を有している¹⁵⁾。また、AMLの消失半減期はヒトで約35～38時間であり、1日1回の服用により24時間安定した降圧作用及び抗狭心症効果を示す。以上のことから、AMLは優れたCCBとして、高血圧症及び狭心症を適応として100カ国以上で承認されている。さらにCAMELOT¹⁶⁾やCAPARES¹⁷⁾をはじめとする多くの臨床試験において心血管疾患の予防に有用であることが報告されている。本邦では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経口投与の用法・用量にて使用されている。

アイミクス®配合錠は、作用機序の異なるARBとCCBの組み合わせであることから、有効性及び安全性の点において合理的な組み合わせであると考えられる。すなわち、有効性面においては強力な降圧効果が期待される。また、安全性面においてはCCBの動脈拡張作

用に伴い末梢での体液の浸出が亢進するために生じる末梢性浮腫の発現が、ARBの静脈拡張作用により是正され減少すると考えられる。さらにアイミクス®配合錠最大の特長として、アイミクス®配合錠HDはAML 10 mg錠を含む国内唯一のARBの配合剤であり、末梢性浮腫の発現を低減しつつ強力な降圧作用を示すことが期待される。

薬効薬理作用

1. IRBの薬理作用

ヒト及びラットの大動脈平滑筋の細胞膜標本を用い、¹²⁵I-アンジオテンシンIIの受容体への結合に対するIRBの50%阻害濃度（IC₅₀値）をAT₁受容体を選択的な親和性を示すロサルタン（以下、LOS）と比較検討した。IRB及びLOSのIC₅₀値は、それぞれヒトで0.79 nmol/L及び12.23 nmol/L、ラットで1.58 nmol/L及び13.98 nmol/Lであった。IRBはヒト及びラットのアンジオテンシンII受容体に対し、LOSより強力な阻害活性を示した。またラット肝細胞膜標本におけるIRBのアンジオテンシンII受容体に対する阻害活性は、LOSの約10倍強力であり、Scatchard plot解析からその拮抗様式は競合的であることが示された。さらにラット副腎皮質の細胞膜標本においてdithiothreitol処置によりAT₁受容体を不活化した標本のAT₂受容体におけるIRBとLOSのIC₅₀値は、いずれも10 μmol/L以上であった。これらの結果から、IRBはLOSよりも強力な選択的AT₁受容体拮抗薬であることが示された。

ウサギ摘出大動脈を用いアンジオテンシンIIによる収縮反応に対するIRB及びLOSの作用を検討したところ、IRB及びLOSのIC₅₀値はそれぞれ4.05 nmol/L及び26.4 nmol/Lであった¹⁸⁾。またアンジオテンシンIIの濃度依存性収縮反応に対する拮抗作用から算出したIRBのpA₂値は8.64（slope 1.29）であり、最大反応も抑制されるinsurmountableな拮抗作用様式を示した。一方、LOSのpA₂値は7.96（slope 1.12）であり、競合的拮抗様式を示した。

各種動物モデルを用いIRBの降圧作用を検討した。アカゲザルにフロセミドを筋注し、ナトリウム枯渇モデル（高レニン正常血圧モデル）を作製し、IRB 0.3～3 mg/kg単回経口投与時の血圧及び心拍数に対する作用を検討した。IRB 0.3～3 mg/kg投与は、平均血圧を用量依存的に低下させたが、心拍数には影響を与えなかった¹⁹⁾。また血管壁のRASの活性が亢進している脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）にIRB 3～100 mg/kgを単回経口投与したところ、用量依存的に収縮期血圧が低下し、その作用は30～100 mg/kgにおいて24時間持続した²⁰⁾。一方、酢酸デオキシコルチコステロン/食塩（DOCA/salt）高血圧ラット（低レニ

ンモデル)にIRB 30 mg/kgを単回経口投与しても血圧及び心拍数に影響は認められなかった²¹⁾。これらの結果は、IRBの降圧作用がアンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用に起因していることを示している。

高血圧自然発症ラット (SHR) にストレプトゾトシンを処置して高血糖を惹起した糖尿病・高血圧ラットにおけるIRBの腎障害に対する作用が報告されている²²⁾。IRB 15 mg/kgを32週間経口投与すると、尿中アルブミンの進行が抑制され、腎糸球体上皮細胞のスリット膜の主要な構成蛋白であるネフリンの発現量の低下が完全に抑制された。これらの結果から、IRBの抗蛋白尿作用には、ネフリンの発現回復を伴うスリット膜機能の正常化が寄与していると考えられる。

2. AMLの薬理作用

各種動脈標本を用い、AML及び第1世代のCCBであるニフェジピン（以下、NIF）のCa拮抗作用を検討した²³⁾。電位依存性Caチャンネルに対する遮断作用の指標としてイヌ摘出大腿動脈標本の50 mmol/L KCl収縮に対するIC₅₀値を、受容体作動性Caチャンネルに対する遮断作用の指標としてイヌ摘出大腿動脈標本のノルエピネフリン収縮に対するIC₅₀値を用いその比率を算出した。AMLは電位依存性Caチャンネルに対し約850倍選択的に作用し、AMLの電位依存性Caチャンネルに対する選択性は、NIFより約17倍高かった。またイヌ摘出冠動脈標本を予め150 mmol/L KClで収縮させAMLの作用を検討したところ、AMLは10⁻⁹~10⁻⁷ mol/Lの範囲で濃度依存的に弛緩作用を示した。この作用は緩徐に発現し、各濃度の最大反応に達するまでに約40~120分を要した。一方、NIFも10⁻⁹~10⁻⁷ mol/Lの範囲で濃度依存的に弛緩作用を示したが、その作用は速やかに発現し、各濃度の最大反応はいずれも30分以内であった。さらにAMLまたはNIF 10⁻⁷ mol/Lを予めラット摘出大腿動脈標本に適用し、50 mmol/L KClによる収縮作用を検討したところ、NIFの抑制作用は適用1時間以内にほぼ最大に達したが、AMLの抑制作用は適用2時間後に最大となった。標本洗浄後のKClによる収縮作用は、NIFでは2時間後にほぼ完全に回復したが、AMLでは4時間後においても約50%の抑制作用が認められた。これらの結果は、AMLがNIFよりも電位依存性Caチャンネルに対する選択性が高く、その作用発現及び洗浄後の作用消失はNIFに比べ緩徐であり、AMLの薬理作用が持続的であることを示唆している。

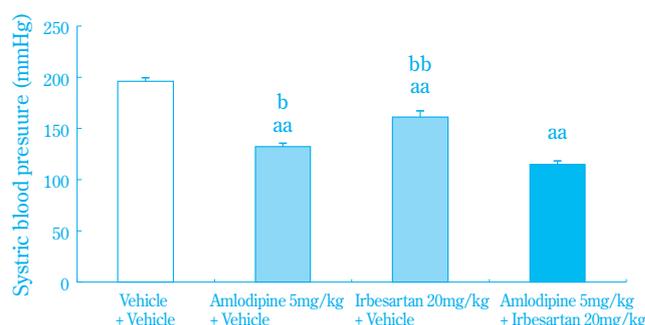
AMLの降圧作用について各種動物モデルを用いNIFと比較検討した²⁴⁾。SHRにAML 3~10 mg/kgを経口投与すると、用量依存的な血圧の低下が認められた。降圧作用は、投与4~6時間後に最大となり、10 mg/kgでは投与24時間後においても降圧作用が持続していた。一方、NIF 3~10 mg/kgを経口投与すると、用量依

的な血圧の低下が認められたが、この作用は投与1時間後に最大となり、投与8時間後には投与前の血圧に回復した。血圧を30 mmHg低下させる用量 (ED₃₀値)は、AML及びNIFでそれぞれ2.3及び2.7 mg/kgであった。血漿レニン活性が高い腎性高血圧ラット並びに血漿レニン活性が低いDOCA/salt高血圧ラットにおいて、AML及びNIFを経口投与したときのED₃₀値は、AMLでそれぞれ2.4及び2.2 mg/kg、NIFでそれぞれ2.4及び2.1 mg/kgであった。これらの結果から、AMLの降圧作用は高血圧の成因に関わらず*in vivo*においてNIFとほぼ同等の効力を発揮するが、NIFと比較して緩徐かつ持続的な降圧作用を示すことが明らかになった。

3. IRBとAML併用時の薬理作用

AML、IRB及びこれらの併用による降圧作用を検討することを目的に、SHRに1日1回、7日間経口投与し、収縮期血圧を指標に降圧作用を確認した²⁵⁾。群構成は、媒体 (0.5% メチルセルロース溶液) 群、AML 5 mg/kg群、IRB 20 mg/kg群及びAML 5 mg/kg + IRB 20 mg/kg併用群の計4群とした。収縮期血圧及び心拍数の測定は、非観血式自動血圧測定装置を用い、無麻酔下tail-cuff法にて、投与1日目、3日目及び7日目の投与前 (0時間)、投与後5時間及び24時間を実施し、投与7日目の投与後5時間目の収縮期血圧について統計解析による有意差検定を実施した。

媒体群、AML群、IRB群及び併用群の投与1日目投与前の収縮期血圧は、各群間で差はなかった (Table 3)。投与7日目の投与後5時間において、媒体群の収縮期血圧と比較し、AML群、IRB群及び併用群は、いずれも有意な収縮期血圧の低下を示し、さらに併用群は



Systolic blood pressure was measured at 5 hours after last administration. Each value shows the mean ± S.E. of 8 rats. ^{aa}P<0.01: significantly different from the Vehicle + Vehicle group (Dunnett's test). ^bP<0.05, ^{bb}P<0.01: significantly different from the Amlodipine 5mg/kg + Irbesartan 20mg/kg group (Dunnett's test). Adapted from REF. 25.

Fig. 2 Effects of amlodipine besilate, irbesartan, and their combination on systolic blood pressure at 5 hours after last administration in spontaneously hypertensive rats

Table 3 Effects of amlodipine besilate, irbesartan, and their combination on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats

Group	Vehicle + Vehicle	Aml 5 + Vehicle	Vehicle + Irb 20	Aml 5 + Irb 20
Dose (mg/kg)	0	5	20	5 + 20
Number of animals	8	8	8	8
Pre	192 ± 3.8	194 ± 3.0	192 ± 3.8	196 ± 2.5
1day				
0hr	192 ± 3.7	199 ± 2.9	193 ± 3.5	200 ± 4.2
5hr	193 ± 1.6	142 ± 5.1	167 ± 6.3	129 ± 5.5
24hr	197 ± 3.5	191 ± 2.3	174 ± 4.7	176 ± 6.1
3day				
0hr	200 ± 2.8	196 ± 5.1	170 ± 4.3	174 ± 4.6
5hr	193 ± 3.3	136 ± 5.3	156 ± 5.3	120 ± 6.1
24hr	195 ± 3.7	186 ± 2.0	170 ± 3.8	171 ± 3.9
7day				
0hr	198 ± 3.2	197 ± 5.0	182 ± 3.7	175 ± 3.4
5hr	196 ± 3.3	132 ± 3.4 aa b	161 ± 6.1 aa bb	115 ± 3.5 aa
24hr	200 ± 2.7	192 ± 5.5	173 ± 6.1	168 ± 7.1

Each value shows the mean (mmHg) ± S.E. ^{aa}P<0.01: significantly different from the Vehicle + Vehicle group (Dunnett's test).

^bP<0.05, ^{bb}P<0.01: significantly different from the Aml 5 + Irb 20 group (Dunnett's test). Aml: amlodipine besilate; Irb: irbesartan

Table 4 Effects of amlodipine besilate, irbesartan, and their combination on heart rate in spontaneously hypertensive rats

Group	Vehicle + Vehicle	Aml 5 + Vehicle	Vehicle + Irb 20	Aml 5 + Irb 20
Dose (mg/kg)	0	5	20	5 + 20
Number of animals	8	8	8	8
Pre	345 ± 10.3	357 ± 10.5	355 ± 9.2	351 ± 11.7
1day				
0hr	345 ± 8.9	354 ± 7.6	362 ± 14.7	350 ± 5.9
5hr	361 ± 11.3	426 ± 17.7	379 ± 13.9	413 ± 14.7
24hr	355 ± 9.1	345 ± 9.0	353 ± 12.7	351 ± 12.1
3day				
0hr	337 ± 11.2	348 ± 12.1	344 ± 12.1	351 ± 11.9
5hr	362 ± 15.9	435 ± 15.2	349 ± 13.3	425 ± 8.3
24hr	347 ± 8.1	350 ± 10.5	360 ± 13.3	356 ± 11.3
7day				
0hr	345 ± 9.2	342 ± 10.9	362 ± 14.3	327 ± 7.8
5hr	347 ± 11.3	414 ± 15.0 (0.0114)	357 ± 17.9 (0.9337)	394 ± 15.3 (0.0928)
24hr	334 ± 8.4	335 ± 8.8	334 ± 13.6	330 ± 10.3

Each value shows the mean (mmHg) ± S.E. Values in parentheses show p-value (Dunnett's test). Aml: amlodipine besilate; Irb: irbesartan

AML群、IRB群に対し有意な収縮期血圧の低下を示した (Fig. 2)。この時、媒体群と比較し、AML群及び併用群において心拍数が上昇する傾向を示したが、併用投与による増強は認められなかった (Table 4)。これらの結果から、IRBとAMLの併用は、心拍数への影響を低く抑えながら降圧効果を増強することが示唆される。

臨床試験成績

IRB 100 mg又はAML 5 mg単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象にIRBとAMLを8週間併用投与した際の臨床効果を検討するために、後期第2相試験としてIRBをベースとした試験（以下、I試験）、AMLをベースとした試験（以下、A試験）を実施した²⁶⁾。有効性の主要評価項目は、トラフ時坐位収縮期血圧のベースラインから最終評価時までの変化量とし

た。I試験及びA試験共に併用群の収縮期血圧変化量は、いずれも単剤投与群より有意に大きかった。I試験ではAML 10 mgを追加した群で、AML非投与群と比較し約20 mmHgの収縮期血圧の低下を認めた。一方、A試験ではIRBの用量の違いに関わらず、IRB投与群でほぼ同様に非IRB投与群と比較し5~10 mmHgの収縮期血圧の低下を認めた。副作用の発現割合は、いずれの試験においても各併用群と単剤投与群でほぼ同程度であった。以上の試験成績から、IRBとAMLの併用投与は、各単剤で効果不十分な本態性高血圧症患者に対し各単剤を上回る降圧効果が得られ、その安全性は各単剤投与の範囲内であると考えられた。

続く長期投与試験では、IRB 100 mg、AML 5 mg又はAML 10 mg単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に、アイミクス®配合錠LD（IRB/AMLとして100 mg/5 mg）及びHD（IRB/AMLとして100 mg/

10 mg) を52週間投与した際の臨床効果を検討した²⁷⁾。スクリーニング期（SC期、5～8週間）及び治療期（52週間）の2つの期間を設定し、SC期の血圧値が移行基準を満たした被験者のみ治療期に移行した。治療期開始から8週間は、SC期にIRB 100 mg又はAML 5 mgを投与された被験者にはLD錠を投与し、SC期にAML 10 mgを投与された被験者にはHD錠を投与した。治療期開始9週以降は降圧効果及び安全性を考慮し、LD錠又はHD錠への変更を可能とした。SC期投与薬剤に関わらず治療期以降投与2週間後から速やかな血圧低下を示し、投与52週後まで良好な血圧を維持した。副作用の発現割合は16.9%であった。主な副作用は末梢性浮腫、浮動性めまい、肝機能異常といずれもIRB単剤及びAML単剤で知られているものであり、新たな副作用は認められなかった。以上より、IRB 100 mg、AML 5 mg又はAML 10 mg単剤投与で降圧効果不十分な患者に対し、アイミクス®配合錠LD及びHDの長期投与で良好な降圧効果が52週間にわたり維持され、また安全性に大きな問題はなかったことから、両配合錠の有用性が確認された。

おわりに

本邦での高血圧患者の治療目標達成率は約50%に留まっており⁵⁾、その最大の理由は服薬の自己中断や不規則な薬の服用であるとされ⁶⁾、服薬の改善を目的に配合剤も多数上市されている。現在本邦ではアイミクス®配合錠を含め、ARBとCCBの配合錠が5剤上市されているが、アイミクス®配合錠HDは、AMLの最大用量である10 mgを含む国内初の配合錠である。アイミクス®配合錠HD投与時の浮腫の発現割合は、既に報告されているAML 10 mgの長期投与試験での発現割合²⁸⁾よりも低かったことから、AMLの高用量で懸念される浮腫はIRBとの組み合わせによりその発現が低減すると考えられる。したがって、IRB 100 mg又はAML 5 mgの単剤投与で十分な降圧効果が得られない高血圧症患者のみならず、アイミクス®配合錠LD又はAML 10 mgで降圧効果が不十分なより重症高血圧症患者においても、アイミクス®配合錠HDは非常に有用な薬剤であると考えられ、アイミクス®配合錠が高血圧症患者の治療に大きく貢献することが期待される。

引用文献

- 1) A. Hozawa, T. Okamura, Y. Murakami, T. Kadowaki, K. Nakamura, T. Hayakawa, Y. Kita, Y. Nakamura, R.D. Abbott, A. Okayama and H. Ueshima; NIPPON DATA80 Research Group, *Hypertens Res.*, **30**, 1169 (2007).
- 2) A. Ikeda, H. Iso, K. Yamagishi, M. Inoue and S. Tsugane, *Am J Hypertens.*, **22**, 273 (2009).
- 3) T. Yamamoto, Y. Nakamura, A. Hozawa, T. Okamura, T. Kadowaki, T. Hayakawa, Y. Murakami, Y. Kita, A. Okayama, R.D. Abbott and H. Ueshima; NIPPON DATA80 Research Group, *Circ J.*, **72**, 545 (2008).
- 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”, 2009年版, ライフサイエンス出版 (2009).
- 5) T. Ohkubo, T. Obara, J. Funahashi, M. Kikuya, K. Asayama, H. Metoki, T. Oikawa, H. Takahashi, J. Hashimoto, K. Totsune and Y. Imai; J-HOME Study Group, *Hypertens Res.*, **27**, 755 (2004).
- 6) 芦田 映直, 日本臨床, **64**, 29 (2006).
- 7) S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies and G. Dagenais, *N Engl J Med.*, **342**, 145 (2000).
- 8) B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw, W.F. Keane, W.E. Mitch, H.H. Parving, G. Remuzzi, S.M. Snapinn, Z. Zhang and S. Shahinfar; RENAAL Study Investigators, *N Engl J Med.*, **345**, 861 (2001).
- 9) E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke, T. Berl, M.A. Pohl, J.B. Lewis, E. Ritz, R.C. Atkins, R. Rohde and I. Raz; Collaborative Study Group, *N Engl J Med.*, **345**, 851 (2001).
- 10) J.A. Staessen, J.G. Wang and W.H. Birkenhäger, *Eur Heart J.*, **24**, 504 (2003).
- 11) B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter, H. Wedel, D.G. Beevers, M. Caulfield, R. Collins, S.E. Kjeldsen, A. Kristinsson, G.T. McInnes, J. Mehlsen, M. Nieminen, E. O'Brien and J. Ostergren; ASCOT Investigators, *Lancet*, **366**, 895 (2005).
- 12) A.K. Gupta, S. Arshad and N.R. Poulter, *Hypertension*, **55**, 399 (2010).
- 13) H.H. Parving, H. Lehnert, J. Bröchner-Mortensen, R. Gomis, S. Andersen and P. Arner; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group, *N Engl J Med.*, **345**, 870 (2001).
- 14) H. Scholz, *Cardiovasc Drugs Ther.*, **10**, 869 (1997).
- 15) B. Waeber, E.T. Borges, P. Christeler, M. Guillaume-Gentil, U. Hollenstein and M. Mannhart, *Cardiology*, **80**, 46 (1992).
- 16) S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Libby, P.D. Thompson, M. Ghali, D. Garza, L. Berman, H. Shi, E. Buebendorf and E.J. Topol; CAMELOT Investigators, *JAMA.*, **292**, 2217 (2004).
- 17) B. Jørgensen, S. Simonsen, K. Endresen, K. Forfang, K. Vatne, J. Hansen, J. Webb, C. Buller, G. Goulet, J. Erikssen and E. Thaulow, *J Am Coll Cardiol.*, **35**, 592 (2000).

- 18) C. Cazaubon, J. Gougat, F. Bousquet, P. Guiraudou, R. Gayraud, C. Lacour, A. Roccon, G. Galindo, G. Barthelemy, B. Gautret, C. Bernhart, P. Perreaut, J.C. Breliere, G.L. Fur and D. Nisato, *J Pharmacol Exp Ther*, **265**, 826 (1993).
- 19) C. Lacour, A. Roccon, C. Cazaubon, D. Segondy and D. Nisato, *J Hypertens.*, **11**, 1187 (1993).
- 20) T. Shimamura, M. Masui, M. Torii and M. Nakajima, *Clin Exp Hypertens.*, **26**, 27 (2004).
- 21) C. Lacour, F. Canals, G. Galindo, C. Cazaubon, D. Segondy and D. Nisato, *Eur J Pharmacol.*, **264**, 307 (1994).
- 22) F. Bonnet, M.E. Cooper, H. Kawachi, T.J. Allen, G. Boner and Z. Cao, *Diabetologia.*, **44**, 874 (2001).
- 23) 山中 教造, 鈴木 真, 宗蓮 司朗, 石河 醇一, 日本薬理学雑誌, **97**, 167 (1991).
- 24) 山中 教造, 鈴木 真, 宗蓮 司朗, 石河 醇一, 日本薬理学雑誌, **97**, 115 (1991).
- 25) 森 雅哉, 高橋 紫乃, 日本薬理学雑誌, **142**, 39 (2013).
- 26) 島田 和幸, 小室 一成, 松原 弘明, 村田 享成, 河内 健治, 血圧, **18**, 1231 (2011).
- 27) 島田 和幸, 小室 一成, 松原 弘明, 山本 直子, 河内 健治, 血圧, **19**, 1022 (2012).
- 28) アムロジン®錠添付文書

PROFILE



森 雅哉
Masaya MORI

大日本住友製薬株式会社
薬理研究所
主任研究員
(現所属：創薬開発研究所)



加藤 浩
Hiroshi KATO

大日本住友製薬株式会社
薬理研究所
グループマネージャー 医学博士
(現所属：創薬開発研究所)