

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

持続性AT₁レセプターブロッカー/持続性Ca拮抗薬配合剤
劇薬、処方箋医薬品

アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠

ジルムロ[®]配合錠LD「トワ」ジルムロ[®]配合錠HD「トワ」

ZilMo Combination Tablets "TOWA"

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ジルムロ配合錠LD「トワ」： 1錠中アジルサルタン20mg及び「日局」アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg） ジルムロ配合錠HD「トワ」： 1錠中アジルサルタン20mg及び「日局」アムロジピンベシル酸塩6.93mg（アムロジピンとして5mg）
一般名	和名：アジルサルタン（JAN） アムロジピンベシル酸塩（JAN） 洋名：Azilsartan（JAN） Amlodipine Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年6月18日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.sk-net.com/

本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	18
2.	薬物速度論的パラメータ	20
3.	母集団（ポピュレーション）解析	21
4.	吸収	21
5.	分布	21
6.	代謝	21
7.	排泄	22
8.	トランスポーターに関する情報	22
9.	透析等による除去率	22
10.	特定の背景を有する患者	22
11.	その他	23
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1.	警告内容とその理由	24
2.	禁忌内容とその理由	24
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5.	重要な基本的注意とその理由	24
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	24
7.	相互作用	26
8.	副作用	28
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	29
10.	過量投与	29
11.	適用上の注意	30
12.	その他の注意	30
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	31
2.	毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	32
2.	有効期間	32
3.	包装状態での貯法	32
4.	取扱い上の注意	32
5.	患者向け資材	32
6.	同一成分・同効薬	32
7.	国際誕生年月日	32
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	32
9.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	32
11.	再審査期間	33
12.	投薬期間制限に関する情報	33
13.	各種コード	33
14.	保険給付上の注意	33

X I. 文献	
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	37
2. その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠は、持続性 AT₁ レセプターブロッカーであるアジルサルタンと持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩との配合剤である。

ジルムロ[®]配合錠 LD「トーフ」及びジルムロ[®]配合錠 HD「トーフ」は、東和薬品株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月 15 日に承認を取得し、2021 年 6 月 18 日より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 高血圧症の適応を有する、1 日 1 回服用の持続性 AT₁ レセプターブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤である。
- (2) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少及び房室ブロックがあらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジルムロ[®]配合錠 LD「トーフ」

ジルムロ[®]配合錠 HD「トーフ」

(2) 洋名

Zilmlo[®] Combination Tablets LD “TOWA”

Zilmlo[®] Combination Tablets HD “TOWA”

(3) 名称の由来

「ジルムロ[®]」 + 「配合錠」 + 「LD 又は HD」 + 「屋号」 に基づき命名

ジルムロ[®]：一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会保有商標

配合錠：2種類の薬剤の合剤であることの意味

LD：Low Dose

HD：High Dose

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アジルサルタン（JAN）

アムロジピンベシル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Azilsartan（JAN） azilsartan（INN）

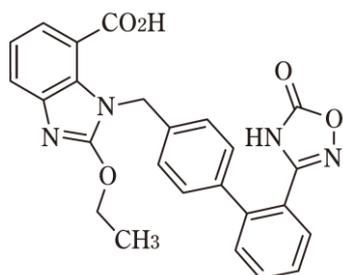
Amlodipine Besilate（JAN） amlodipine（INN）

(3) ステム（stem）

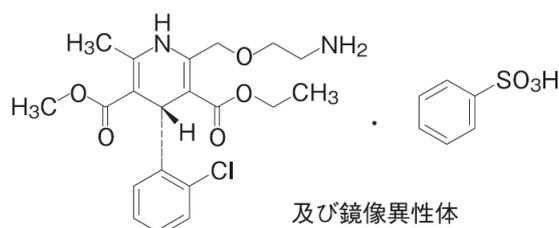
アジルサルタン：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 -sartan

アムロジピン：ニフェジピン系カルシウム拮抗薬 -dipine

3. 構造式又は示性式



アジルサルタン



及び鏡像異性体

アムロジピンベシル酸塩

4. 分子式及び分子量

分子式：

アジルサルタン : $C_{25}H_{20}N_4O_5$

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

分子量：

アジルサルタン : 456.45

アムロジピンベシル酸塩 : 567.05

5. 化学名（命名法）又は本質

アジルサルタン

2-Ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylic acid (IUPAC)

アムロジピンベシル酸塩

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アジルサルタン : 白色～帯黄白色の粉末である。

アムロジピンベシル酸塩 : 白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アジルサルタン

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
酢酸(100)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

アムロジピンベシル酸塩

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

アムロジピンベシル酸塩 融点 : 約 198℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩 : メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

- アジルサルタン : (1) 紫外可視吸光度測定法
(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- アムロジピンベシル酸塩 : 「日局」アムロジピンベシル酸塩の確認試験法に準拠する。
(1) 紫外可視吸光度測定法
(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
(3) 沈殿反応

定量法

- アジルサルタン : 電位差滴定法
- アムロジピンベシル酸塩 : 「日局」アムロジピンベシル酸塩の定量法に準拠する。
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジルムロ配合錠LD「トーワ」	ジルムロ配合錠HD「トーワ」
性状・剤形	微赤色の フィルムコーティング錠	微黄色の フィルムコーティング錠
本体 表示	表	ジルムロ LD トーワ
	裏	アジル 20 アムロジ 2.5
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	8.2	
厚さ(mm)	4.6	
質量(mg)	221	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

硬度 ジルムロ配合錠 LD「トーワ」 : 146N(14.9kg 重)

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」 : 167N(17.0kg 重)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジルムロ配合錠 LD「トーワ」	ジルムロ配合錠 HD「トーワ」
有効成分	1錠中 アジルサルタン 20mg/「日局」 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg)	1錠中 アジルサルタン 20mg/「日局」 アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg)
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄	乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験^{1,2)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				配合錠 LD	配合錠 HD
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP 包装※	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量

※：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装安定性試験^{3,4)}

試験項目	保存条件	保存期間	試験結果	
			配合錠 LD	配合錠 HD
無包装 安定性 試験	温度 40℃	3 カ月	規格内	規格内
	湿度 25℃、75%RH		硬度の低下が認められた（規格内）。	
	光 120 万 lx・h		規格内	規格内

測定項目：性状、硬度、定量、溶出性、類縁物質

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

■目的

ジウムロ配合錠 HD「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

ジウムロ配合錠 HD「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3時間後

(6) 測定回数

各試験1回(n=1)とした（定量のみ1回(n=3)）。

(7) 配合割合

ジウムロ配合錠 HD「トーワ」：1錠

服薬補助ゼリー：大きじ1（およそ15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点			
			配合前	配合直後	3時間後	
ジウムロ 配合錠 HD 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 微黄色のフ ィルムコー ティング錠	微黄白色の ゼリーに錠 剤が包まれ ていた	微黄白色の ゼリーに膨 潤した錠剤 が包まれて いた	
		におい		レモン様の におい	同左	
		アジルサ ルタン	含量(%)	試験製剤： 100.1	100.3	101.2
			残存率(%)		100.0	100.9
		アムロジ ピンベシ ル酸塩	含量(%)	試験製剤： 100.3	99.7	99.0
残存率(%)			100.0	99.3		

9. 溶出性

(1) ジルムロ配合錠 LD「トーワ」⁵⁾

○溶出挙動の同等性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ジルムロ配合錠 HD「トーワ」を標準製剤として実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（回転バスケット法、パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：100rpm

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH5.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

判定基準：全ての溶出試験条件において、以下の(1)及び(2)の基準に適合するとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

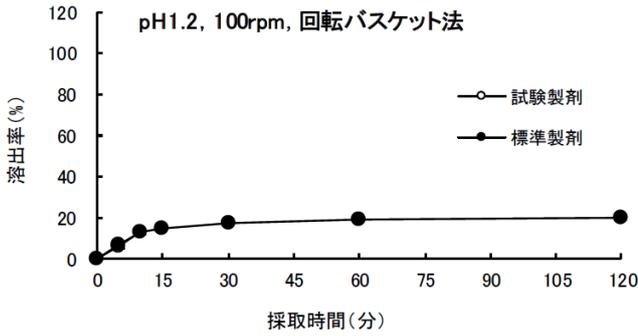
a. 標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

c. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

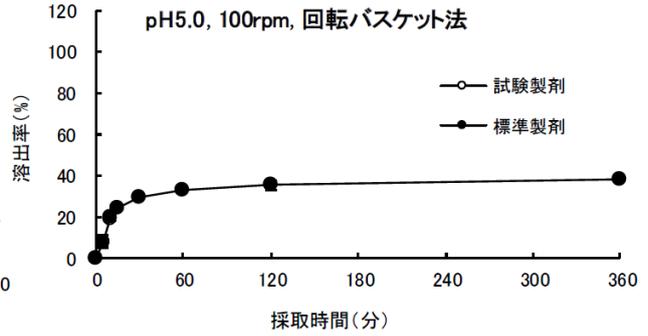
結果：溶出性は判定基準に適合した。

<アジルサルタン>

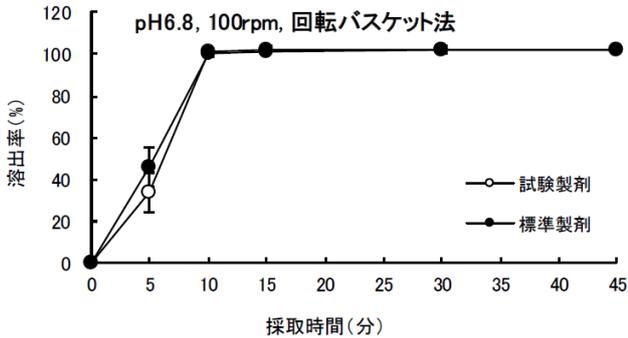
試験液：pH1.2(回転バスケット法) [判定基準：(1)③c(2)c]



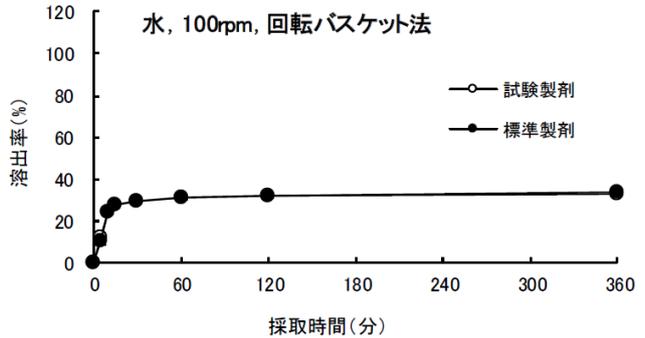
試験液：pH5.0(回転バスケット法) [[判定基準：(1)③c(2)c]



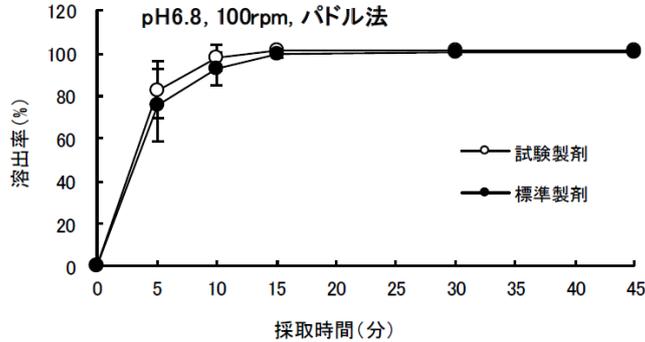
試験液：pH6.8(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



試験液：水(回転バスケット法) [[判定基準：(1)③c(2)c]

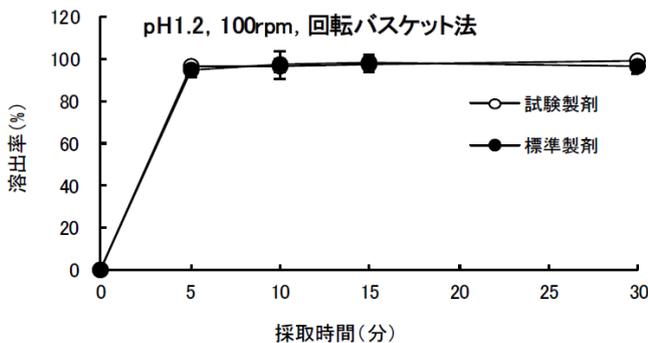


試験液：pH6.8(パドル法) [判定基準：(1)①(2)a]

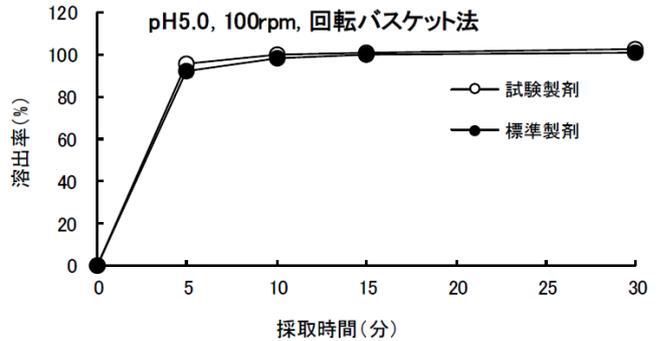


<アムロジピンベシル酸塩>

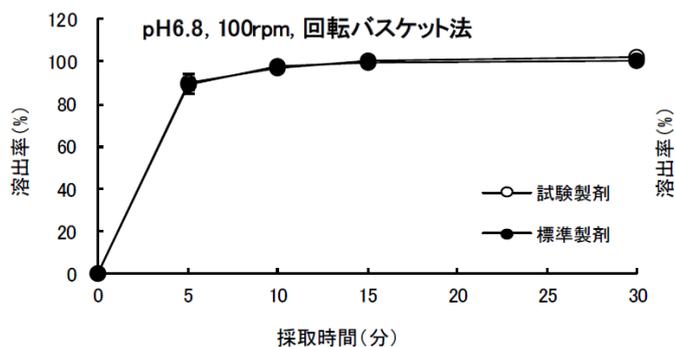
試験液：pH1.2(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



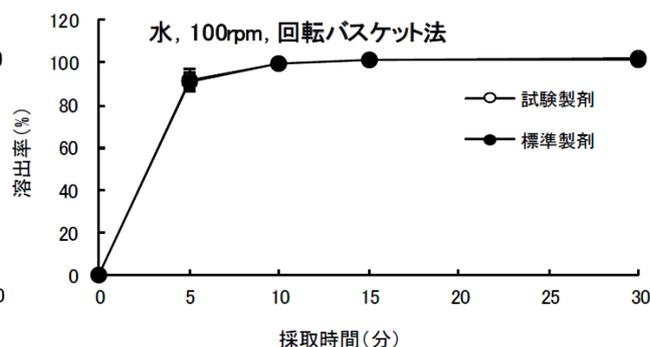
試験液：pH5.0(回転バスケット法) [[判定基準：(1)①(2)a]



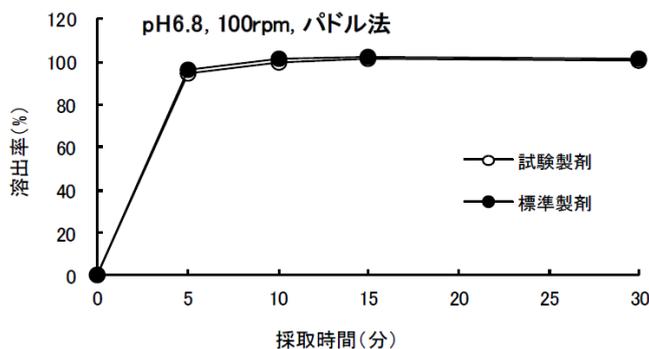
試験液：pH6.8(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



試験液：水(回転バスケット法) [[判定基準：(1)①(2)a]



試験液：pH6.8(パドル法) [判定基準：(1)①(2)a]



○溶出挙動

ジルムロ配合錠 LD「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(2)ジルムロ配合錠 HD「トーワ」⁶⁾

○溶出挙動の類似性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH5.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

判定基準：全ての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②標準剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験剤

剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

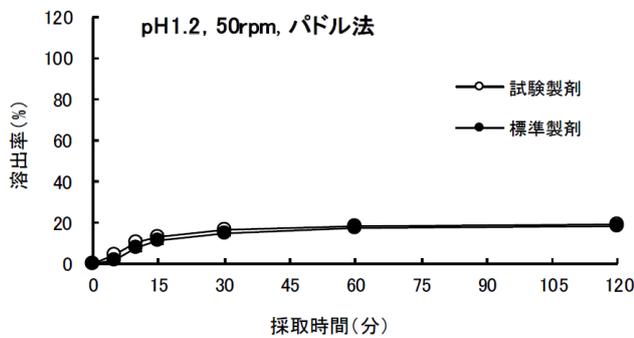
③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合以下のいずれかの基準に適合する。

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。

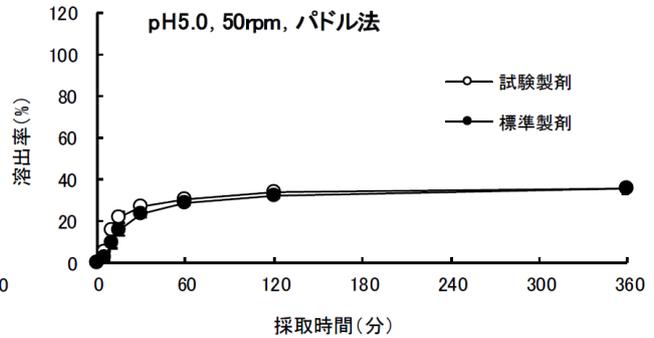
結果：溶出性は判定基準に適合した。

<アジルサルタン>

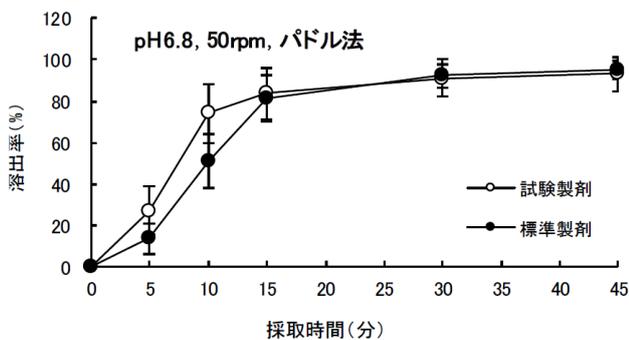
試験液：pH1.2 [判定基準：③c]



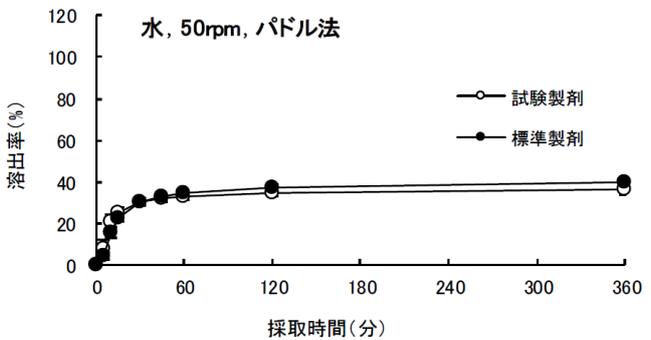
試験液：pH5.0 [判定基準：③c]



試験液：pH6.8 [判定基準：②]

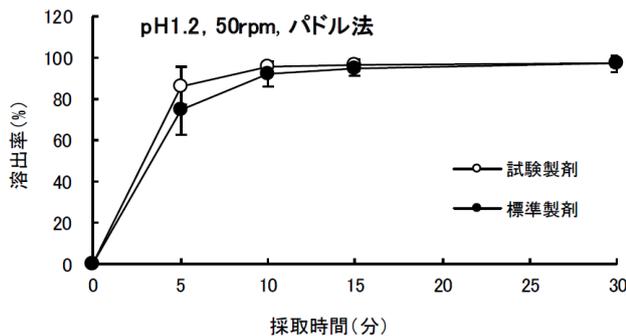


試験液：水 [判定基準：③c]

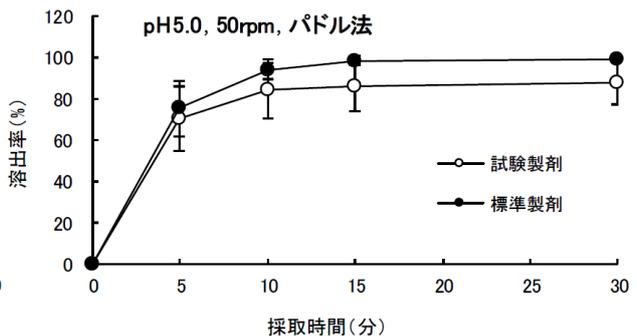


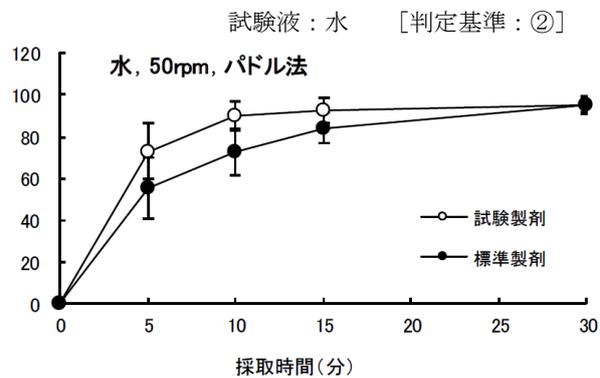
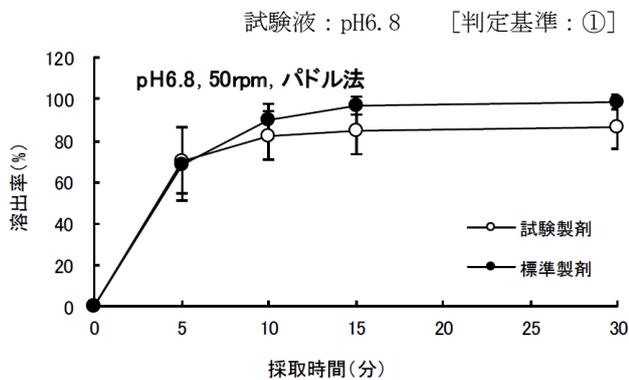
<アムロジピンベシル酸塩>

試験液：pH1.2 [判定基準：①]



試験液：pH5.0 [判定基準：①]





○溶出挙動

ジウムロ配合錠 HD「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジウムロ配合錠LD「トーワ」：100錠 (PTP10錠×10)

ジウムロ配合錠HD「トーワ」：100錠 (PTP10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

5.2 原則として、アジルサルタン 20mg 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

成人には1日1回1錠（アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法及び用量並びに用法及び用量に関連する注意等を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

〈アジルサルタン〉

用法及び用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20mg 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 40mg とする。

用法及び用量に関連する注意

アジルサルタンの降圧効果を考慮し、アジルサルタン適用の可否を慎重に判断するとともに、20mg より低用量からの開始も考慮すること。

〈アムロジピンベシル酸塩〉

・高血圧症

用法及び用量

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相検証試験

I度又はII度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタン/アムロジピン（例数）として20mg/0mg（151例）、20mg/2.5mg（151例）、20mg/5mg（150例）、0mg/2.5mg（76例）又は0mg/5mg（75例）を1日1回8週間投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

治療期終了時のトラフ時座位拡張期/収縮期血圧変化量（mmHg：平均値±標準偏差）は、20mg/0mg 投与群は-13.9±8.47/-21.5±12.23、20mg/2.5mg 投与群は-19.2±8.78/-31.4±13.26、20mg/5mg 投与群は-22.3±8.47/-35.3±11.50、0mg/2.5mg 投与群は-11.6±7.38/-19.3±11.65及び0mg/5mg 投与群は-15.5±7.97/-26.4±10.07であった。

また、トラフ時座位拡張期血圧変化量は20mg/2.5mg 投与群は20mg/0mg 投与群及び0mg/2.5mg 投与群に比べ、又20mg/5mg 投与群は20mg/0mg 投与群及び0mg/5mg 投与群に比べ有意な差が認められ、トラフ時座位収縮期血圧変化量も同様の有意な差がみられた（全て $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定）。

なお、投与前のトラフ時座位拡張期/収縮期血圧（mmHg：平均値）は99.9～101.0/160.2～161.1であった。

副作用発現頻度は、20mg/2.5mg 投与群で9.3%（14/151）、20mg/5mg 投与群で5.3%（8/150）であり、主な副作用は、20mg/2.5mg 投与群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加3.3%（5/151）、20mg/5mg 投与群で浮動性めまい2.7%（4/150）であった⁷⁾。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験

I度又はII度本態性高血圧症患者（368例）を対象に、アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mg配合錠を1日1回52週間投与した時、降圧効果は持続し、安定した血圧コントロールが得られた。

副作用発現頻度は、15.2%（56/368）であり、主な副作用は、体位性めまい3.0%（11/368）、浮動性めまい1.6%（6/368）及び血中尿酸増加1.4%（5/368）であった⁸⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシ
ミル、イルベサルタン、アジルサルタン

1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニカルジピン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アジルサルタン

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す⁹⁾。

アムロジピン

細胞膜の電位依存性カルシウムチャン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。そのカルシウム拮抗作用は緩徐に発現するとともに持続性を示し、また心抑制作用が弱く血管選択性を示すことが認められている^{10,11)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響

健康成人 (12 例) にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間投与した時、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及びアンジオテンシンⅡ濃度の増加が認められた¹²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人（26例）にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg/5mg配合錠又はアジルサルタン20mg及びアムロジピンとして5mg（単剤併用）を絶食下で単回経口投与した時、アジルサルタンとアムロジピンのそれぞれの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた¹³⁾。

アジルサルタン及びアムロジピンの薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与方法	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
アジルサルタン	配合錠 投与	1,963.1±270.3	2.00 (1.5-5.0)	15,987.4±4,216.7	10.4±1.2
	単剤併用 投与	1,939.9±226.8	2.00 (1.5-3.0)	15,374.4±4,042.3	10.5±1.6
アムロジピン	配合錠 投与	3.5±0.5	5.0(4-6)	130.2±33.6	38.8±6.3
	単剤併用 投与	3.7±0.7	5.0(5-5)	138.9±38.1	41.6±7.5

(平均値±標準偏差)

T_{max}は中央値(最小値-最大値)

2) 生物学的同等性試験

① ジルムロ配合錠 HD「トーワ」¹⁴⁾

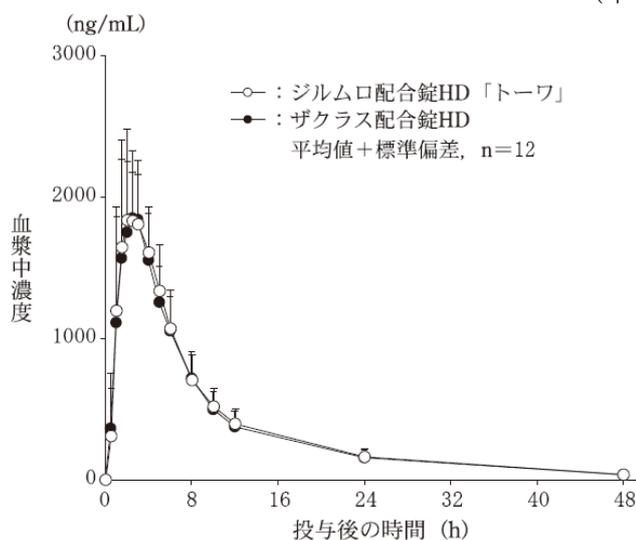
平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施。ジルムロ配合錠 HD「トーワ」とザクラス配合錠 HDを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg）健康成人男子に水150mLとともに絶食単回経口投与してアジルサルタン及びアムロジピンの血漿中未変化体濃度をLC/MS/MS法にて測定した。

<アジルサルタン>

得られたアジルサルタンの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUC₀₋₄₈及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.9769)～log(1.0788)及びlog(0.8727)～log(1.0654)であり、log(0.80)～log(1.25)の範囲内にあることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
ジルムロ配合錠 HD「トーワ」	17872±3058	2059±306	2.46±1.16	10.33±1.24
ザク拉斯配合錠 HD	17409±2929	2153±406	2.42±1.04	10.53±1.36

(平均値±標準偏差, n=12)



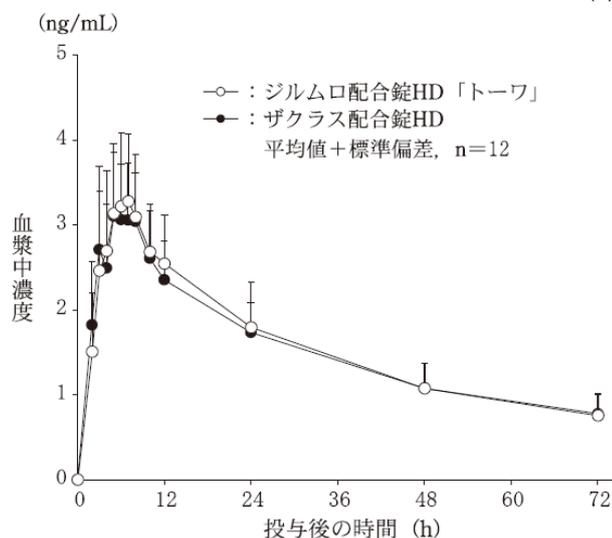
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<アムロジピン>

得られたアムロジピンの薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUC₀₋₇₂及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ log(0.9650) ~ log(1.0579) 及び log(0.9641) ~ log(1.0897) であり、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
ジルムロ配合錠 HD「トーワ」	111.9±29.4	3.511±0.744	5.7±1.4	37.06±6.38
ザク拉斯配合錠 HD	109.8±24.5	3.428±0.731	5.6±1.7	39.59±6.69

(平均値±標準偏差, n=12)



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

②ジルムロ配合錠 LD「トーフ」

ジルムロ配合錠 LD「トーフ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に基づき、ジルムロ配合錠 HD「トーフ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁵⁾。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響

健康成人（12例）にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg/5mg配合錠を絶食下又は朝食後に単回経口投与した時、アジルサルタン、アムロジピンの C_{max} 、AUCに食事による影響はみられなかった¹⁶⁾。

2)併用薬の影響

①アジルサルタンとアムロジピン

健康成人（18例）にアジルサルタン40mg及びアムロジピンとして5mgを単回単独投与及び単回併用投与した時^{注2)}、アジルサルタン、アムロジピンの C_{max} 、AUCに併用投与による影響はみられなかった¹⁷⁾。

②アジルサルタンとフルコナゾール

健康成人（18例）にフルコナゾール（CYP2C9阻害剤）200mgを1日1回7日間反復投与及びアジルサルタン40mgを単回経口併用投与（フルコナゾール投与7日目）した時^{注2)}、アジルサルタンの C_{max} 、AUCは、単独投与時と比較してそれぞれ14.1%、42.1%増加した（外国人データ）¹⁸⁾。

注2) 国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mgである。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

ジルムロ配合錠 HD「トーフ」

アジルサルタン： $ke1=0.06796\pm0.00769$ (h^{-1}) (Mean±S.D. n=12)

アムロジピン： $ke1=0.01914\pm0.00287$ (h^{-1}) (Mean±S.D. n=12)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アジルサルタンは脱炭酸により代謝物 M-I に、また、CYP2C9 により代謝物 M-II に代謝される。なお、M-I 及び M-II の AT1 受容体の阻害作用は未変化体の約 1/1,000 であった (*in vitro*)。アジルサルタンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害せず、CYP3A を誘導しなかった (*in vitro*)^{19,20)}。カルシウム拮抗薬のアムロジピンは主に CYP3A4 により代謝される²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

健康成人 (12 例) にアジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/5mg 配合錠を絶食下で単回経口投与した時、投与 120 時間までの累積尿中排泄率はアジルサルタンは 16.6%、アムロジピンは 6.6% であった¹⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩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。(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能の程度が異なる高血圧症患者 (eGFR^{注1)} が 15~30 未満の重度腎機能障害者 4 例、30~60 未満の中等度腎機能障害者 10 例、60 以上の正常~軽度腎機能障害者 8 例) にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時^{注2)}、正常~軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 8.9%、39.3%増加した。また、腎機能障害を伴う高血圧症患者にアジルサルタン 10~40mg (10mg より開始) を 1 日 1 回 10 週間投与した時^{注2)}、中等度腎機能障害者 (22 例) と比較して重度腎機能障害者 (19 例) のトラフ時血漿中薬物濃度は 35.1~61.3%増加し、重篤な腎機能障害者 (eGFR^{注1)} が 15 未満 (4 例) のトラフ時血漿中薬物濃度は 51.0~91.9%増加した^{22,23)}。

(「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

注 1) 男性の eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性の eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

注 2) 国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg である。

(2) 肝機能障害患者

軽度~中等度肝機能障害者 (Child-Pugh^{注3)} スコアが 5~6 の軽度肝機能障害者 8 例、7~9 の中等度肝機能障害者 8 例、計 16 例) 及び健康成人 (16 例) にアジルサルタンメドキシミル^{注4)} として 40mg を 5 日間反復経口投与した時^{注2)}、健康成人と比較して軽度肝機能障害者の C_{max} は 7.7%減少、AUC は 27.9%増加、中等度肝機能障害者の C_{max}、AUC はそれぞれ 17.9%、64.4%増加した (外国人データ)²⁴⁾。

肝硬変患者（Child 分類 A、B、計 5 例）にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した時^{注2)}、健康成人と比較して投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $T_{1/2}$ 、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった²⁵⁾。（「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

注 2) 国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg である。

注 3) ビリルビン、アルブミン、PT 又は INR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

注 4) アジルサルタンのプロドラッグ体（国内未承認）

(3) 高齢者

健康な高齢者（65 歳以上 85 歳以下、24 例）及び非高齢者（18 歳以上 45 歳以下、24 例）にアジルサルタン 40mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時^{注2)}、高齢者の C_{max} 、AUC（初回投与から 8 日目）は、非高齢者と比較してそれぞれ 15.6%、9.0%減少した（外国人データ²⁶⁾）。

高齢高血圧症患者（平均年齢 79.7 歳、6 例）にアムロジピンとして 5mg を単回投与、及び 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した時^{注2)}、若年健康者（平均年齢 22.3 歳、6 例）と比較して単回投与時の C_{max} 、AUC、反復投与最終時の C_{max} はいずれも有意に高値を示したが、 $T_{1/2}$ に有意差は認められなかった。反復投与時の高齢高血圧症患者の血清中アムロジピン濃度は、若年健康者よりも高く推移したが、そのパターンは若年健康者に類似しており、高齢高血圧症患者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった²⁷⁾。（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

注 2) 国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg である。

1 1. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分あるいは他の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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はアジルサルタン 20mg 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、アジルサルタン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。

8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 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。

8.4 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慎重に投与すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。アジルサルタンは、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。アジルサルタンは、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 重度な減塩療法中の患者

アジルサルタンの投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満) のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。アジルサルタンの血中濃度の上昇が認められた。

[16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

アジルサルタンの投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類スコア : 7~9) でアジルサルタンの血中濃度の上昇が報告されている。臨床試験では、高度な肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類スコア : 10 以上) は除外されていた。また、アムロジピンベシル酸塩は主として肝臓で代謝されるため、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。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響 (腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等) が認められた例が報告されている^{28,29)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、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³⁰⁾。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。また、アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている³¹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

次の点に注意し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

- ・一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。
- ・アムロジピンベシル酸塩は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²⁷⁾。[16.6.3 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。 ただし、他の降圧治療を行ってもなお なお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	アジル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ことによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2 参照]	アジルサルタンを初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、アジルサルタンが奏功しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
リチウム	アジルサルタンとの併用において、リチウム中毒が起こるおそれがある。	アジルサルタンにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
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、アムロジピンベシル酸塩の血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンベシル酸塩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	アムロジピンベシル酸塩の血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンベシル酸塩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	アムロジピンベシル酸塩の降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンベシル酸塩とタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。

11.1.2 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（頻度不明）

11.1.8 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.5～1%未満	頻度不明
過敏症	湿疹	発疹、そう痒、じん麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
循環器	めまい、ふらつき、浮腫、心房細動、徐脈、動悸、血圧低下、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、期外収縮	胸痛、洞房又は房室ブロック、洞停止、頻脈
精神神経系	頭痛	頭重、眠気、振戦、末梢神経障害、気分動揺、不眠、錐体外路症状
代謝異常	血中尿酸上昇、糖尿病	血中カリウム上昇、血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
消化器	下痢、心窩部痛、便秘、口内炎	軟便、嘔気、嘔吐、口渇、消化不良、排便回数増加、腹部膨満、胃腸炎、膵炎
肝臓	ALT、AST、AL-P、 γ -GTP の上昇	LDH 上昇、腹水
血液	ヘモグロビン減少	赤血球減少、白血球増加、紫斑
腎臓	クレアチニン上昇	BUN 上昇、頻尿、夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
その他	血中CK 上昇、(連用により) 歯肉肥厚	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、しびれ、脱力感、耳鳴、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、女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩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、アムロジピンベシル酸塩の AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩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³²⁾。

1 1. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1 2. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかではないが、アムロジピン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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジルムロ配合錠 LD「トーワ」、ジルムロ配合錠 HD「トーワ」

劇薬、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アジルサルタン 該当しない

アムロジピンベシル酸塩 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ARBを服用する女性の患者さんへ
（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ザクラス配合錠 LD、ザクラス配合錠 HD

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジルムロ配合錠 LD 「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00067000	2021年6月18日	2021年6月18日
ジルムロ配合錠 HD 「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00068000	2021年6月18日	2021年6月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

1 1. 再審査期間

該当しない

1 2. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

1 3. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジルムロ配合錠LD 「トーワ」	2149121F1099	2149121F1099	128507903	622850701
ジルムロ配合錠HD 「トーワ」	2149121F2095	2149121F2095	128508603	622850801

1 4. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ジルムロ配合錠LD「トーワ」加速試験
- 2) 社内資料：ジルムロ配合錠HD「トーワ」加速試験
- 3) 社内資料：ジルムロ配合錠LD「トーワ」無包装安定性試験
- 4) 社内資料：ジルムロ配合錠HD「トーワ」無包装安定性試験
- 5) 社内資料：ジルムロ配合錠LD「トーワ」溶出試験
- 6) 社内資料：ジルムロ配合錠HD「トーワ」溶出試験
- 7) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の臨床試験成績①（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.7)
- 8) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の臨床試験成績②（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.8)
- 9) アジルサルタンの薬理作用（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.1)
- 10) 山中教造 他：日本薬理学雑誌. 1991；97(3)：167-178.
- 11) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021；C-306-311
- 12) アジルサルタンの薬物動態試験成績②（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 13) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の薬物動態試験成績①（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験（ジルムロ配合錠HD「トーワ」)
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験（ジルムロ配合錠LD「トーワ」)
- 16) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の薬物動態試験成績②（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 17) アジルサルタンとアムロジピンの薬物相互作用試験成績（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 18) アジルサルタンとフルコナゾールとの薬物相互作用試験成績（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.18)
- 19) アジルサルタンの代謝に関する検討①（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.6.4.1)
- 20) アジルサルタンの代謝に関する検討②（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.6.2.1)
- 21) アムロジピンの代謝に関する検討（ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、審査報告書)
- 22) アジルサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 23) アジルサルタンの臨床試験成績①（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 24) アジルサルタンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 25) 足立幸彦 他：薬理と治療. 1991；19(7)：2923-2932.
- 26) アジルサルタンの薬物動態試験成績①（アジルバ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.15)
- 27) 桑島巖 他：老年医学. 1991；29(6)：899-902.

- 28) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355.
- 29) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.
- 30) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991 ; 42(2) : 167-176.
- 31) Naito T. et al. : J. Hum. Lact. 2015 ; 31(2) : 301-306. (PMID:25447596)
- 32) Laine K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 43 : 29-33. (PMID:9056049)
- 33) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database
<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2025/5/13アクセス)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）³³⁾

本邦における電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5妊婦」「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、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³⁰⁾。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。また、アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている³¹⁾。

	分類
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	アムロジピン：C (2025年3月現在)

参考：分類の概要

<オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

[その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者用使用説明書

「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ARB を服用する女性の患者さんへ」(A6版、1冊10枚綴り、2023年5月作成)

The image shows two pages of a patient leaflet. The left page is the front cover with a red header and yellow callout boxes. The right page is the main content with a list of medications and a QR code.

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ARB[®]を服用する女性の患者さんへ
※該当するお薬は裏面をご参照ください

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、医師に相談してください。

- 妊娠中に使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼす可能性があります。
- 妊娠が判明した場合又は疑われる場合（月経遅延、つわり症状、基礎体温を測定している場合は高温期の持続など）は、医師に相談してください。
- 妊娠を計画する場合は、医師に相談してください。

医師は、このお薬を患者さんに必要と判断して処方しています。医師に相談なくお薬の使用を中止することのないようにお願いします。

妊娠中や妊娠希望の方のお薬に関する相談窓口として「**妊娠と薬情報センター**」があります。
妊娠と薬情報センターはこちら ▶

株式会社 三和化学研究所

以下のお薬を服用される方で**妊婦又は妊娠している可能性のある女性**、あるいは**妊娠を計画されている女性**は、医師に相談してください。

該当するお薬

- アジルサルタン錠「トーワ」
- イルアミクス配合錠 LD/HD「三和」
- イルベサルタン錠「トーワ」
- オルメサルタン錠「三和」
- カンデサルタン錠「三和」
- ジルムロ配合錠 LD/HD「トーワ」
- テルミサルタン錠「三和」
- ロサルタンカリウム錠「DK」
- ロサルヒド配合錠 LD/HD「三和」

2023年5月作成
GET-121 A01368 WK0523