

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性AT<sub>1</sub>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

**ジルムロ<sup>®</sup>配合錠LD「トーフ」**

**ジルムロ<sup>®</sup>配合錠HD「トーフ」**

《アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠》

**ZilMlo<sup>®</sup> Combination Tab. LD・HD “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	<p>ジルムロ配合錠LD「トーフ」:</p> <p>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）を含有</p> <p>ジルムロ配合錠HD「トーフ」:</p> <p>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）を含有</p>
一般名	<p>和名：アジルサルタン（JAN）</p> <p>アムロジピンベシル酸塩（JAN）</p> <p>洋名：Azilsartan（JAN）</p> <p>Amlodipine Besilate（JAN）</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<p>製造販売承認年月日：2021年2月15日</p> <p>薬価基準収載年月日：2021年6月18日</p> <p>発売年月日：2021年6月18日</p>
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	<p>製造販売元：東和薬品株式会社</p> <p>販売元：株式会社三和化学研究所</p>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター</p> <p>TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305</p> <p>医療関係者向けウェブサイト</p> <p><a href="https://med.skk-net.com/">https://med.skk-net.com/</a></p>

本IFは2021年6月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

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

## 2. I F とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は 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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [ I F の様式 ]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

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

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
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	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	13
11. 力価	13
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13
14. その他	13
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	14
3. 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	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	19

3.	吸収	19
4.	分布	19
5.	代謝	20
6.	排泄	20
7.	トランスポーターに関する情報	20
8.	透析等による除去率	20
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	21
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5.	慎重投与内容とその理由	21
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7.	相互作用	22
8.	副作用	24
9.	高齢者への投与	26
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	26
11.	小児等への投与	26
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	26
13.	過量投与	26
14.	適用上の注意	27
15.	その他の注意	27
16.	その他	27
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	28
2.	毒性試験	28
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	29
2.	有効期間又は使用期限	29
3.	貯法・保存条件	29
4.	薬剤取扱い上の注意点	29
5.	承認条件等	29
6.	包装	29
7.	容器の材質	29
8.	同一成分・同効薬	30
9.	国際誕生年月日	30
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	30
11.	薬価基準収載年月日	30
12.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	30
14.	再審査期間	30
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	30

16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
X I. 文献	
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考	
その他の関連資料	33

## 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 AT<sub>1</sub> 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<sup>®</sup>配合錠 LD「トーワ」及びジルムロ<sup>®</sup>配合錠 HD「トーワ」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・製剤学的特性

- (1) 高血圧症の適応を有する、1 日 1 回服用の持続性 AT<sub>1</sub> 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. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：ジルムロ<sup>®</sup>配合錠 LD「トーフ」

ジルムロ<sup>®</sup>配合錠 HD「トーフ」

(2) 洋名：Zilmlo<sup>®</sup> Combination Tab. LD “TOWA”

Zilmlo<sup>®</sup> Combination Tab. HD “TOWA”

(3) 名称の由来：「ジルムロ<sup>®</sup>」 + 「配合錠」 + 「LD 又は HD」 + 「屋号」 に基づき命名

ジルムロ<sup>®</sup>：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）

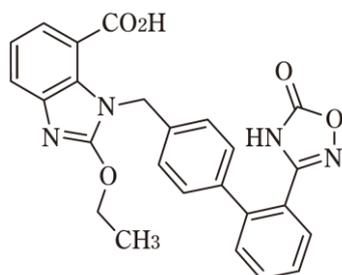
Amlodipine Besilate（JAN）、amlodipine（INN）

(3) ステム：

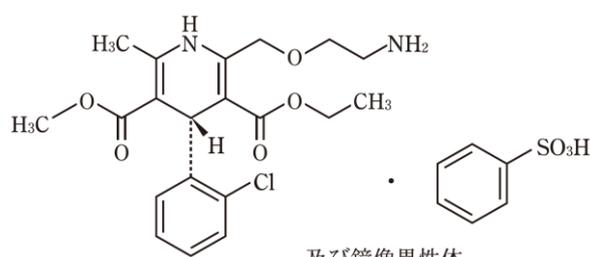
アジルサルタン：-sartan アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

アムロジピンベシル酸塩：-dipine ニフェジピン系カルシウム拮抗薬

### 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)

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

特になし

7. CAS 登録番号

アジルサルタン : 147403-03-0

アムロジピンベシル酸塩 : 111470-99-6

アムロジピン : 88150-42-9

### 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

- 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

### 4. 有効成分の定量法

- 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, 外観及び性状

1) 区別: フィルムコーティング錠

2) 外観:

		ジルムロ配合錠LD 「トーワ」	ジルムロ配合錠HD 「トーワ」
本体 表示	表	ジルムロ LD トーワ	ジルムロ HD トーワ
	裏	アジル 20 アムロジ 2.5	アジル 20 アムロジ 5
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)	8.2		
厚さ(mm)	4.6		
質量(mg)	221		

3) 性状: ジルムロ配合錠 LD「トーワ」は、微赤色のフィルムコーティング錠

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」は、微黄色のフィルムコーティング錠

#### (2) 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)

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

ジルムロ配合錠 LD「トーワ」: 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 2.5 mg)を含有する。

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」: 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 5 mg)を含有する。

#### (2) 添加物

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、ジルムロ配合錠 LD「トーワ」には三二酸化鉄、ジルムロ配合錠 HD「トーワ」には黄色三二酸化鉄を含有する。

### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 加速試験<sup>1,2)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				LD	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ヶ月）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<sup>3,4)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	試験結果	
			LD	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

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

#### ■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

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」：1錠

服薬補助ゼリー：大さじ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
ジルムロ 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

7. 溶出性

(1) ジルムロ配合錠 LD「トーワ」<sup>5)</sup>

○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、溶出挙動が同等であると判定する。

(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 $\pm 10\%$ 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は $f_2$ 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 $\pm 6\%$ 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。

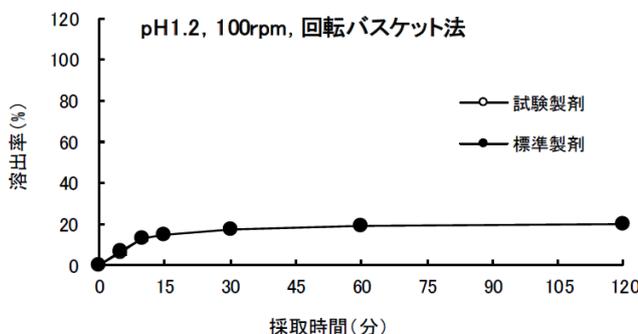
a. 標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

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 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

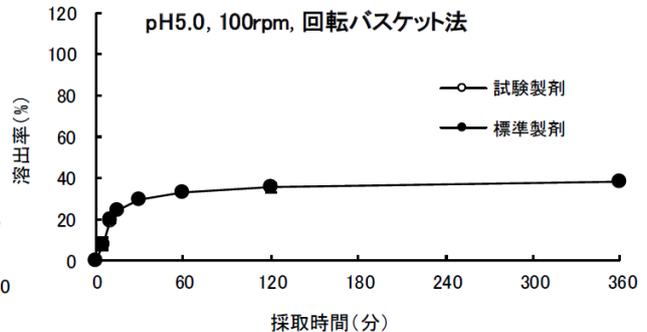
結果：溶出性は判定基準に適合した。

<アジルサルタン>

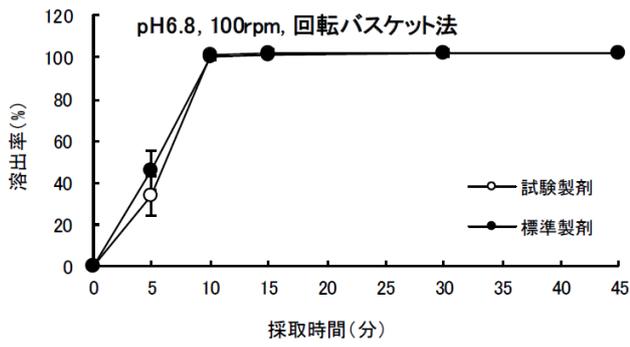
試験液：pH1.2(回転バスケット法) [判定基準：(1)③c(2)c]



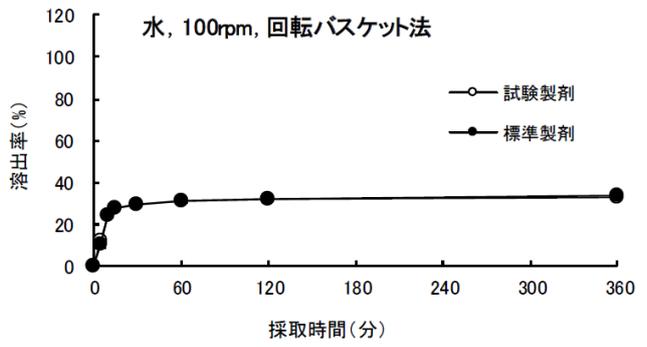
試験液：pH5.0(回転バスケット法) [[判定基準：(1)③c(2)c]



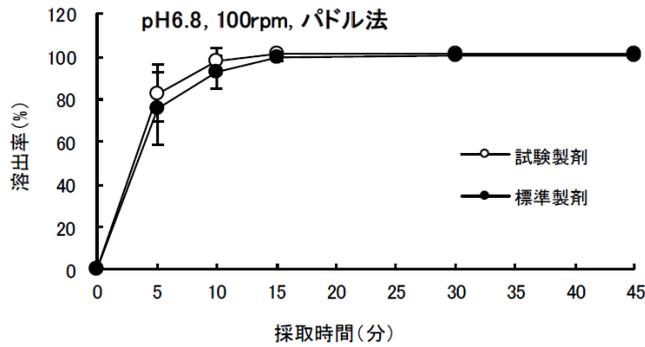
試験液：pH6.8(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



試験液：水(回転バスケット法) [[判定基準：(1)③c(2)c]

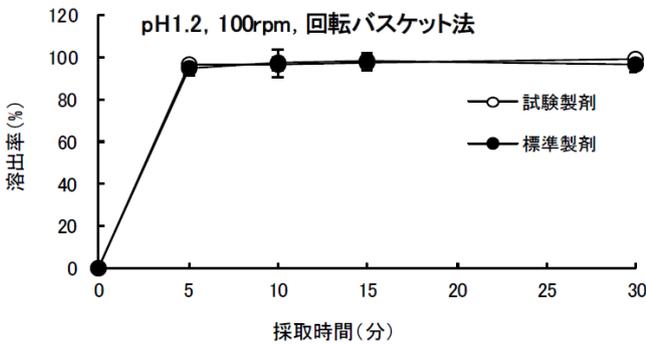


試験液：pH6.8(パドル法) [判定基準：(1)①(2)a]

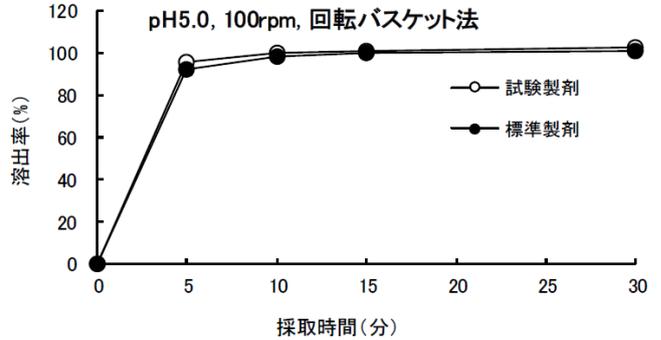


<アムロジピンベシル酸塩>

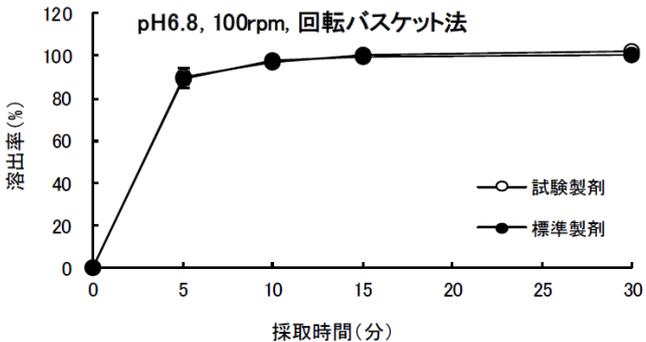
試験液：pH1.2(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



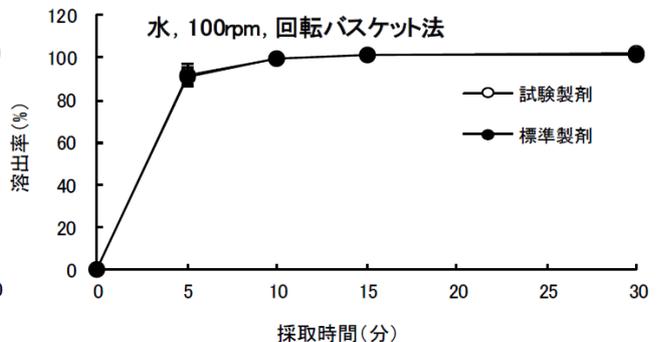
試験液：pH5.0(回転バスケット法) [[判定基準：(1)①(2)a]



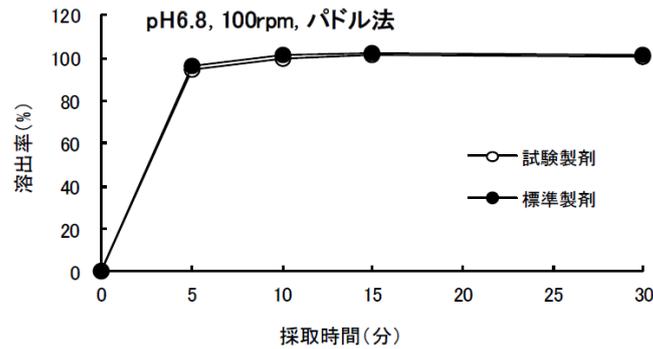
試験液：pH6.8(回転バスケット法) [判定基準：(1)①(2)a]



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]



## (2) ジルムロ配合錠 HD「トーワ」<sup>6)</sup>

### ○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：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

#### 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±15%の範囲にある。

#### ②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

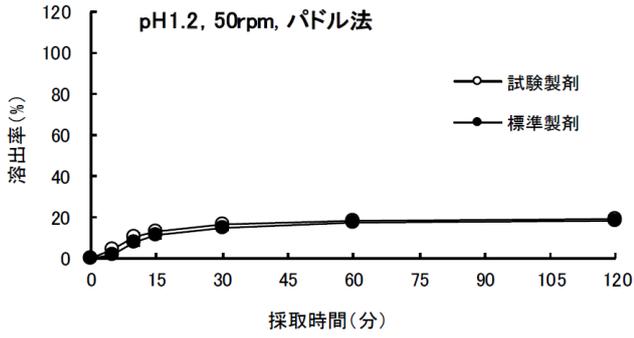
#### ③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合以下のいずれかの基準に適合する。

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±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±9%の範囲にある。

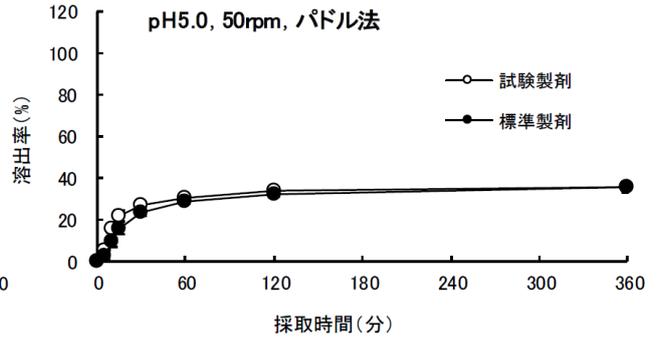
結果：溶出性は判定基準に適合した。

<アジルサルタン>

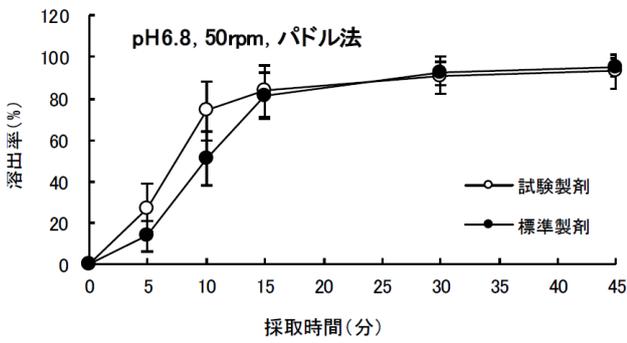
試験液：pH1.2 [判定基準：③c]



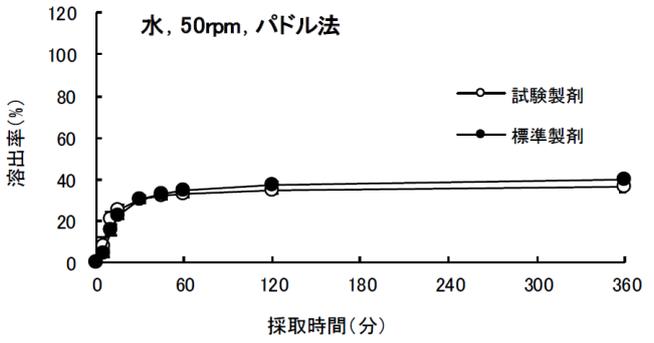
試験液：pH5.0 [判定基準：③c]



試験液：pH6.8 [判定基準：②]

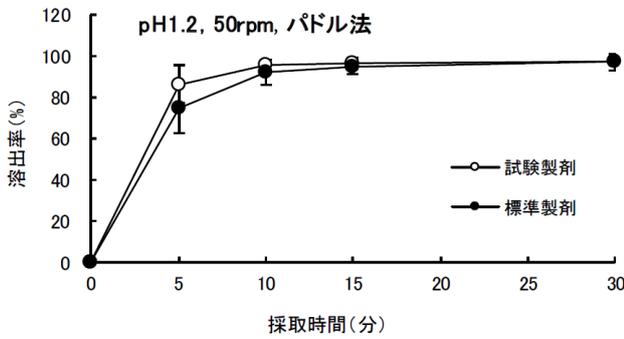


試験液：水 [判定基準：③c]

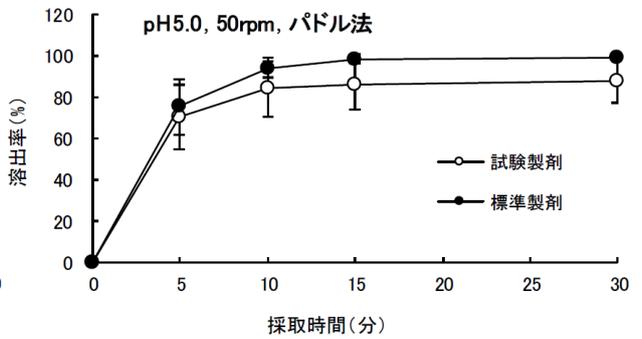


<アムロジピンベシル酸塩>

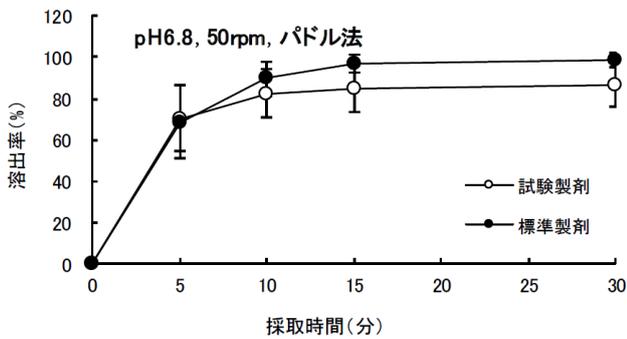
試験液：pH1.2 [判定基準：①]



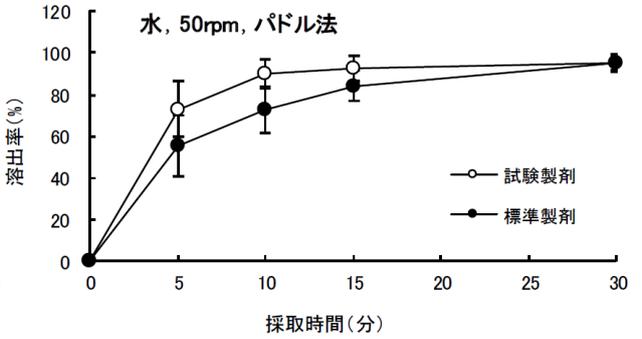
試験液：pH5.0 [判定基準：①]



試験液：pH6.8 [判定基準：①]



試験液：水 [判定基準：②]



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

### 2. 用法及び用量

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。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

1) 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・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意等を踏まえ、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・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・用量に関連する使用上の注意

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・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。

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. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

## 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 (ARB)

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) アジルサルタン<sup>7)</sup>

アンジオテンシンⅡタイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主に、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用を抑制することによって降圧作用を示すと考えられる。

##### 2) アムロジピンベシル酸塩<sup>8)</sup>

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>9)</sup>

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」

アジルサルタン：2.46±1.16(h) (Mean±S.D., n=12)

アムロジピン：5.7±1.4(h) (Mean±S.D., n=12)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) ジルムロ配合錠 HD「トーワ」<sup>9)</sup>

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。

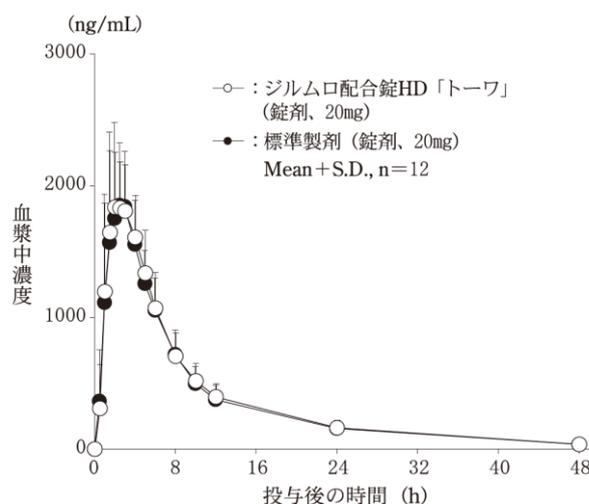
ジルムロ配合錠HD「トーワ」と標準製剤それぞれ1錠（アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg）を健康成人男子（n=12）に水150mLとともに絶食単回経口投与してアジルサルタン及びアムロジピンの血漿中未変化体濃度をLC/MS/MS法にて測定した。

<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、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUC<sub>0-48</sub>及びCmax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 <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合錠 HD「トーワ」 (錠剤、20mg)	17872±3058	2059±306	2.46±1.16	10.33±1.24
標準製剤 (錠剤、20mg)	17409±2929	2153±406	2.42±1.04	10.53±1.36

(Mean±S.D. n=12)



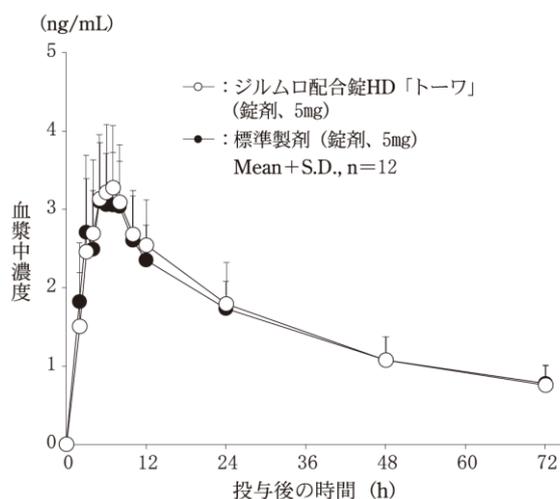
血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### <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、 $AUC_{0-72}$ 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  $\log(0.9650) \sim \log(1.0579)$  及び  $\log(0.9641) \sim \log(1.0897)$  であり、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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「トーフ」 (錠剤、5mg)	111.9±29.4	3.511±0.744	5.7±1.4	37.06±6.38
標準製剤 (錠剤、5mg)	109.8±24.5	3.428±0.731	5.6±1.7	39.59±6.69

(Mean±S.D. 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」<sup>10)</sup>

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。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」

アジルサルタン :  $k_{el} = 0.06796 \pm 0.00769$  ( $h^{-1}$ ) (Mean  $\pm$  S. D. n=12)

アムロジピン :  $k_{el} = 0.01914 \pm 0.00287$  ( $h^{-1}$ ) (Mean  $\pm$  S. D. n=12)

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

「Ⅷ. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

「VIII. 13. 過量投与」の項参照

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「Ⅷ. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (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）〔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。（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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〔アジルサルタンは腎機能を悪化させるおそれがある。（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）〕
- (2) 高カリウム血症の患者〔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。（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）〕
- (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。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔①外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度（AUC）は、健康成人と比較して64%上昇することが報告されている。②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度（AUC）が増大することがある。〕
- (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) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (7) 高齢者（「Ⅷ. 9. 高齢者への投与」の項参照）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、アジルサルタン 20 mg とアムロジピンとして 2.5 mg あるいは 5 mg 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。
- (2) アジルサルタンは、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ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

- (3) アジルサルタンは、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。  
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) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73 m<sup>2</sup>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。
- (5) 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しながら慎重に投与すること。
- ア. 血液透析中の患者  
イ. 嚴重な減塩療法中の患者  
ウ. 利尿降圧剤投与中の患者
- (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。(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) 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。

## 7. 相互作用

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

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
アルドステロン拮抗剤・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 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ので注意すること。	アジルサルタンのアルドステロン分泌抑制作用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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等	利尿降圧剤で治療を受けている患者に本剤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ので注意すること。	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効しやすい。
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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 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。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
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ので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	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。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害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と考えられている。
	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・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン 等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	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

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **血管浮腫**：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) **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、厳重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の

患者では、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

- 3) **急性腎障害**：急性腎障害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。
- 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。
- 5) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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。
- 6) **横紋筋融解症**：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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 7) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **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。

### (3) その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症	湿疹、発疹、そう痒、蕁麻疹、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(GPT)、AST(GOT)、Al-P、 $\gamma$ -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(CPK)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、全身けん怠感、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

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」の項参照

### 9. 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。

### 10. 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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシン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試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) 授乳中の女性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アジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上の子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。②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<sup>11)</sup>。〕

### 11. 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)

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 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アジル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。

#### 14. 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。]

#### 15. 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。

#### 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：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－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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外箱に記載）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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。]

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ジルムロ配合錠 LD「トーワ」：100 錠（PTP10 錠×10）

ジルムロ配合錠 HD「トーワ」：100 錠（PTP10 錠×10）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

個装箱：紙

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ザクラス配合錠 LD/HD、ジルムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」

同 効 薬：イルベサルタン/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

カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン

バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2021年2月15日

承認番号

ジルムロ配合錠 LD 「トーワ」：30300AMX00067000

ジルムロ配合錠 HD 「トーワ」：30300AMX00068000

## 11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18日

## 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

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

## 17. 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) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 LD 「トーフ」 加速試験)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 HD 「トーフ」 加速試験)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 LD 「トーフ」 無包装安定性試験)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 HD 「トーフ」 無包装安定性試験)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 LD 「トーフ」 溶出試験)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 HD 「トーフ」 溶出試験)
- 7) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 : 935, 2013
- 8) 第十七改正日本薬局方解説書, C-284, 2016
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 HD 「トーフ」 生物学的同等性試験)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料 (ジルムロ配合錠 LD 「トーフ」 生物学的同等性試験)
- 11) Naito T, et al. : J.Hum.Lact. 31(2) : 301, 2015
- 12) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database  
<<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2021/06/09 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）<sup>12)</sup>

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」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。

<使用上の注意>「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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシン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試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) 授乳中の女性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。②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<sup>11)</sup>。〕

	分類
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	アムロジピンベシル酸塩：C（2021年6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

その他の関連資料

該当資料なし