

## 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 AT<sub>1</sub> レセプターブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤  
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<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口腔内崩壊錠

ジルムロ<sup>®</sup>配合 OD 錠 LD「トーフ」ジルムロ<sup>®</sup>配合 OD 錠 HD「トーフ」Ziimlo COMBINATION TABLETS LD "TOWA" / COMBINATION TABLETS HD "TOWA" /  
COMBINATION OD TABLETS LD "TOWA" / COMBINATION OD TABLETS HD "TOWA"

剤形	ジルムロ配合錠：フィルムコーティング錠 ジルムロ配合 OD 錠：口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠 LD、配合 OD 錠 LD：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 2.5 mg) 含有 配合錠 HD、配合 OD 錠 HD：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) 含有
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
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2026 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<http://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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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	9. 透析等による除去率	45
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	45
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	45
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	46
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	46
6. RMP の概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	46
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	48
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	50
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	51
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	51
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 薬理試験	52
IV. 製剤に関する項目	6	2. 毒性試験	52
1. 剤形	6	X. 管理的事項に関する項目	53
2. 製剤の組成	7	1. 規制区分	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 有効期間	53
4. 力価	7	3. 包装状態での貯法	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 取扱い上の注意	53
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 患者向け資材	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	19	6. 同一成分・同効薬	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	19	7. 国際誕生年月日	53
9. 溶出性	20	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	53
10. 容器・包装	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	53
11. 別途提供される資材類	32	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
12. その他	32	11. 再審査期間	54
V. 治療に関する項目	33	12. 投薬期間制限に関する情報	54
1. 効能又は効果	33	13. 各種コード	54
2. 効能又は効果に関連する注意	33	14. 保険給付上の注意	54
3. 用法及び用量	33	XI. 文献	55
4. 用法及び用量に関連する注意	33	1. 引用文献	55
5. 臨床成績	33	2. その他の参考文献	56
VI. 薬効薬理に関する項目	35	XII. 参考資料	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	35	1. 主な外国での発売状況	56
2. 薬理作用	35	2. 海外における臨床支援情報	56
VII. 薬物動態に関する項目	36	XIII. 備考	57
1. 血中濃度の推移	36	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	57
2. 薬物速度論的パラメータ	43	2. その他の関連資料	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	44		
4. 吸収	44		
5. 分布	44		
6. 代謝	44		
7. 排泄	45		
8. トランスポーターに関する情報	45		

# 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剤は持続性 AT<sub>1</sub> レセプターブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤であり、本邦では 2014 年（普通錠）から製造販売されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、ジルムロ配合錠 LD/HD・OD 錠 LD/HD 「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 6 月に発売した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩を有効成分とする持続性 AT<sub>1</sub> レセプターブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤であり「高血圧症」の効能又は効果を有する。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として血管性浮腫、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、房室ブロックが報告されている。（「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

ジルムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」

- ・アジルサルタン/アムロジピンの配合剤初の OD 錠
- ・東和薬品独自の OD 錠製造技術である RACTAB 技術を採用した、水なしでも服用できるペーパーミント風味の OD 錠
- ・2 色の製品名印刷を採用。

共通

- ・錠剤の表面に製品名と規格、裏面に成分名の略名（アジル アムロジ）と含量を印刷（「IV. 1. (2)剤形の区別、外観及び性状」の項参照）
- ・PTP シートに薬効 [高血圧の薬] を表示
- ・PTP シートに 1 錠単位で GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ること  
で、最新の電子添文等を参照可能

## 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材、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材	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」  
ジルムロ®配合 OD 錠 LD「トーフ」  
ジルムロ®配合 OD 錠 HD「トーフ」

#### (2) 洋 名

Zilmlō COMBINATION TABLETS LD “TOWA”  
Zilmlō COMBINATION TABLETS HD “TOWA”  
Zilmlō COMBINATION OD TABLETS LD “TOWA”  
Zilmlō COMBINATION OD TABLETS HD “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオンミラー学会が保有する登録商標「ジルムロ」を使用。

ジルムロ+配合錠+LD/HD\*+「屋号」

ジルムロ+配合 OD 錠+LD/HD\*+「屋号」

\*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

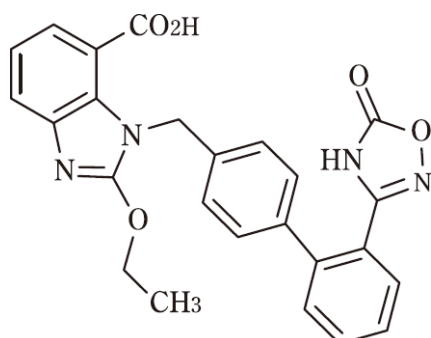
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

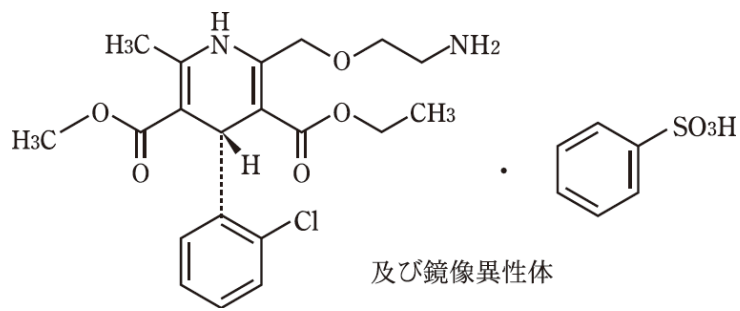
ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

### 3. 構造式又は示性式

アジルサルタン



アムロジピンベシル酸塩



4. 分子式及び分子量

アジルサルタン

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

分子量：456.45

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：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 (JAN)

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 (JAN)

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

メタノール又は酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

###### アムロジピンベシル酸塩

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

###### アジルサルタン

該当資料なし

###### アムロジピンベシル酸塩

融点：約 198℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

###### アジルサルタン

該当資料なし

###### アムロジピンベシル酸塩

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

---

3. 有効成分の確認試験法、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」の確認試験による

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」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目







### 1. 剤形





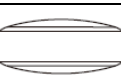

#### (1) 剤形の区別

ジルムロ配合錠 LD/HD 「トーワ」：フィルムコーティング錠

ジルムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」：口腔内崩壊錠

#### (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	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		
直径 (mm)		8.2	
厚さ (mm)		4.6	
質量 (mg)		221	

販売名		ジルムロ配合 OD 錠 LD 「トーワ」	ジルムロ配合 OD 錠 HD 「トーワ」
性状・剤形		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む 帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	
本体 表示	表	ジルムロ OD LD トーワ	ジルムロ OD 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		
直径 (mm)		8.5	9.5
厚さ (mm)		3.7	4.0
質量 (mg)		210	280

OD 錠：ペパーミント風味の製剤

- (3) 識別コード  
該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ジウムロ配合 OD 錠 LD「トーワ」	ジウムロ配合 OD 錠 HD「トーワ」
摩損度	0.02%	0.05%

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

- (5) その他  
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ジウムロ配合錠 LD「トーワ」	ジウムロ配合錠 HD「トーワ」
1錠中の有効成分	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)	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

販売名	ジウムロ配合 OD 錠 LD「トーワ」	ジウムロ配合 OD 錠 HD「トーワ」
有効成分	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)	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	部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン、スクラロース、香料、その他 3 成分	

- (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

ジウムロ配合錠 LD「トーワ」<sup>29)</sup>

### (1) 加速試験

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		微赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	100.3~107.0	99.2~102.7
	含量(%)	100.0~100.8	99.4~100.2
ベシル 酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	93.8~100.8	93.5~101.4
	含量(%)	99.3~100.3	99.1~99.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		微赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	100.3~107.0	99.4~102.0
	含量(%)	100.0~100.8	99.3~100.3
ベシル 酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	93.8~100.8	94.6~101.4
	含量(%)	99.3~100.3	99.1~99.8

最終包装製品を用いた加速試験の結果、ジウムロ配合錠 LD「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性<sup>30)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目		開始時	温度	湿度*1	光
			3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観		微赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度		規格内	変化なし	変化あり*2 (規格内)	変化なし
規格(参考値)： 20N以上		146N	155N	75N	121N
ア ジ ル サ ル タ ン	含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	規格：95.0~105.0%	101.4%	100.2%	100.4%	100.5%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
ア ム ロ ジ ピ ン 酸 塩	含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	規格：95.0~105.0%	98.6%	98.0%	97.5%	98.4%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

\*1：錠厚 4.55mm（開始時）→4.75mm（1箇月）→4.76mm（3箇月）

\*2：146N（開始時）→80N（1箇月）→75N（3箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

## 【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)未満の場合	

ジルムロ配合錠 HD「トーフ」

(1) 加速試験<sup>3D)</sup>

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		微黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
サル タン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	100.1~104.0	99.0~102.2
	含量(%)	99.4~100.6	99.1~100.2
ベ シ ル 酸 塩	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	95.8~102.3	95.8~100.6
	含量(%)	99.5~100.7	99.8~100.5

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		微黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
サル タン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	100.1~104.0	99.1~102.9
	含量(%)	99.4~100.6	99.0~100.2
ベ シ ル 酸 塩	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	95.8~102.3	96.5~102.0
	含量(%)	99.5~100.7	99.6~100.4

最終包装製品を用いた加速試験の結果、ジルムロ配合錠 HD「トーフ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性<sup>32)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目		開始時	温度	湿度*1	光
			3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観		微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度		規格内	変化なし	変化あり*2 (規格内)	変化なし
規格(参考値)： 20N以上		167N	174N	95N	165N
ア ジ ル サ ル タ ン	含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	規格：95.0~105.0%	99.7%	99.7%	100.0%	100.3%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
ア ム ロ ジ ピ ン 酸 塩	含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	規格：95.0~105.0%	99.4%	99.4%	100.1%	100.8%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

\*1：錠厚4.50mm（開始時）→4.71mm（1箇月）→4.72mm（3箇月）

\*2：167N（開始時）→89N（1箇月）→95N（3箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

## 【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)未満の場合	

ジウムロ配合 OD錠 LD「トーフ」

(1) 加速試験<sup>33)</sup>

包装形態：PTPにアルミピロー包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6箇月
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		18～24	18～25
サル ア ジ ル タ ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	82.8～99.7	84.4～98.4
	含量(%)	97.6～99.5	98.6～101.0
ベ シ ル 酸 塩 ア ム ロ ジ ピ ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	83.2～95.8	83.2～96.0
	含量(%)	96.4～101.8	98.1～102.7

(2) 長期保存試験<sup>34)</sup>

包装形態：PTPにアルミピロー包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	3年
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		18～24	18～27
サル ア ジ ル タ ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	82.8～99.7	81.0～101.9
	含量(%)	97.6～99.5	97.7～98.9
ベ シ ル 酸 塩 ア ム ロ ジ ピ ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	83.2～95.8	83.6～99.3
	含量(%)	96.4～101.8	97.5～102.2

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、ジウムロ配合 OD錠 LD「トーフ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験<sup>35)</sup>

温度

保存形態：ガラス瓶（アルミピロー包装）

試験条件：60℃、1ロット(n=1\*1)

試験項目		開始時	1 箇月	3 箇月
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左	同左
崩壊時間(秒)		19~22	20~24	24~27
ア ジ ル サ ル タ ン	純度試験	規格内	同左	規格外
	溶出率(%)	93.7~98.6	91.2~94.5	87.7~92.2
	含量(%)	97.9~98.9	97.9~98.2	96.8~97.0
ア ム ロ ジ ピ ン ベ シ ル 酸 塩	純度試験	規格内	同左	同左
	溶出率(%)	85.4~89.1	84.5~88.8	82.5~85.4
	含量(%)	96.4~98.1	94.7~94.9*2	92.8~94.0*2

\*1：含量は n=3 で実施

\*2：規格外

苛酷試験の結果、ジウムロ配合 OD 錠 LD「トーワ」は上記試験条件において、類縁物質（アジルサルタン）が増加し含量（アムロジピンベシル酸塩）が低下した（規格外）。その他の項目は規格内であった。

(4) 無包装状態における安定性<sup>36)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度*1	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	規格内	変化なし	変化あり*2 (規格内)	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	69N	60N	25N	58N*3 60N*4
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
ア ジ ル サ ル タ ン *3	含量	規格内	変化なし	変化なし
	規格：95.0～105.0%	99.3%	98.0%	98.8%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし
ア ム ロ ジ ピ ン ベ シ ル 酸 塩 *4	含量	規格内	変化なし	変化なし
	規格：95.0～105.0%	99.8%	101.7%	100.4%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし

\*1：錠厚 3.69mm（開始時）→4.00mm（1 箇月）→4.02mm（3 箇月）

\*2：69N（開始時）→31N（1 箇月）→25N（3 箇月）

\*3：光条件では、アジルサルタン面に光照射した検体を使用

\*4：光条件では、アムロジピンベシル酸塩面に光照射した検体を使用

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	

ジルムロ配合 OD錠 HD「トーフ」

(1) 加速試験<sup>37)</sup>

包装形態：PTPにアルミピロー包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		19~26	19~25
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	84.6~99.1	86.2~100.0
	含量(%)	98.4~100.6	98.3~100.1
ベシル酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	79.9~92.2	87.4~96.1
	含量(%)	99.1~102.5	99.4~102.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		19~26	17~23
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	84.6~99.1	83.2~98.6
	含量(%)	98.4~100.6	97.4~99.7
ベシル酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	79.9~92.2	85.3~94.7
	含量(%)	99.1~102.5	98.3~101.9

(2) 長期保存試験<sup>38)</sup>

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	3年
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		19~26	18~25
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	84.6~99.1	81.6~98.6
	含量(%)	98.4~100.6	98.7~100.3
ベシル酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	79.9~92.2	84.3~93.1
	含量(%)	99.1~102.5	99.7~102.7

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	3年
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左
確認試験		規格内	同左
崩壊時間(秒)		19~26	16~26
サルタン アジル	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	84.6~99.1	85.7~101.9
	含量(%)	98.4~100.6	97.5~99.6
ベシル酸塩 アムロジピン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	79.9~92.2	86.5~94.4
	含量(%)	99.1~102.5	100.2~102.5

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、ジルムロ配合 OD 錠 HD「トローワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験<sup>39)</sup>

温度

保存形態：ガラス瓶（アルミピロー包装）

試験条件：60℃、1ロット(n=1\*)

試験項目		開始時	1箇月	3箇月
性状		帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	同左	同左
崩壊時間(秒)		22~24	21~24	24~27
ア ジ ル サ ル タ ン	純度試験	規格内	同左	規格外
	溶出率(%)	95.2~98.6	93.4~99.5	88.5~92.9
	含量(%)	100.1~100.6	99.4~99.7	97.4~98.5
ア ム ロ ジ ピ ン 酸 塩	純度試験	規格内	同左	同左
	溶出率(%)	85.5~90.7	85.3~88.9	84.5~91.4
	含量(%)	101.3~102.5	98.6~99.7	97.6~98.4

\*：含量は n=3 で実施

苛酷試験の結果、ジウムロ配合 OD 錠 HD「トーワ」は上記試験条件において、類縁物質（アジルサルタン）が増加した（規格外）。その他の項目は規格内であった。

(4) 無包装状態における安定性<sup>40)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度*1	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	規格内	変化なし	変化あり*2 (規格内)	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	76N	69N	30N	61N*3 61N*4
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
ア ジ ル サ ル タ ン * 3	含量	規格内	変化なし	変化なし
	規格：95.0～105.0%	100.0%	99.2%	98.6%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし
ア ム ロ ジ ピ ン ベ シ ル 酸 塩 * 4	含量	規格内	変化なし	変化なし
	規格：95.0～105.0%	99.3%	100.1%	99.3%
	溶出性	規格内	変化なし	変化なし
	純度試験	規格内	変化なし	変化なし

\*1：錠厚 3.97mm（開始時）→4.33mm（1 箇月）→4.34mm（3 箇月）

\*2：76N（開始時）→31N（1 箇月）→30N（3 箇月）

\*3：光条件では、アジルサルタン面に光照射した検体を使用

\*4：光条件では、アムロジピンベシル酸塩面に光照射した検体を使用

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	

## 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）

服薬補助ゼリーとの配合変化<sup>41)</sup>

ジウムロ配合錠 HD・OD 錠 HD「トーフ」

### ■方法

#### (1) 配合方法

ジウムロ配合錠 HD「トーフ」(1錠)と服薬補助ゼリー(大さじ1(約15mL))、ジウムロ配合 OD 錠 HD「トーフ」(5錠)と服薬補助ゼリー(大さじ5(約75mL))を配合した。

#### (2) 保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光

保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

### ■結果

販売名	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目		配合前	配合直後	3時間後
ジウムロ配合 錠 HD 「トーフ」	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
		アムロジピン ベシル酸塩		試験製剤：100.3	99.7	99.0
ジウムロ配合 OD 錠 HD 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観		試験製剤： 帯黄白色の層及び帯褐黄色の顆粒を含む帯褐黄白色の層からなる口腔内崩壊錠	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：98.7	99.1	98.6
		アムロジピン ベシル酸塩		試験製剤：97.9	98.8	98.5

---

## 9. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

#### ジウムロ配合錠 LD/HD「トーワ」

ジウムロ配合錠 LD/HD「トーワ」は設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

#### 1) アジルサルタン

方 法：日局溶出試験法(回転バスケット法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：100rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

#### 2) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(回転バスケット法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：100rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

#### ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD「トーワ」

ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD「トーワ」は設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

#### 1) アジルサルタン

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

#### 2) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする (配合 OD 錠 LD)。

15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする (配合 OD 錠 HD)。

## (2) 溶出挙動における同等性

### 16.8 その他

#### 〈ジルムロ配合錠 LD「トーワ」〉

ジルムロ配合錠 LD「トーワ」は、ジルムロ配合錠 HD「トーワ」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。<sup>21)</sup>

ジルムロ配合錠 LD「トーワ」について、「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたジルムロ配合錠 HD「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

#### 1. アジルサルタン

〈測定条件〉

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

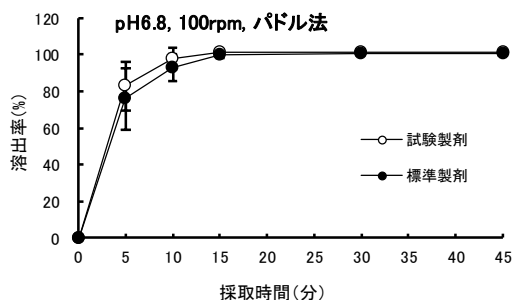
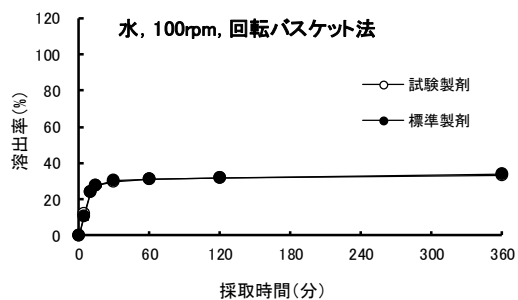
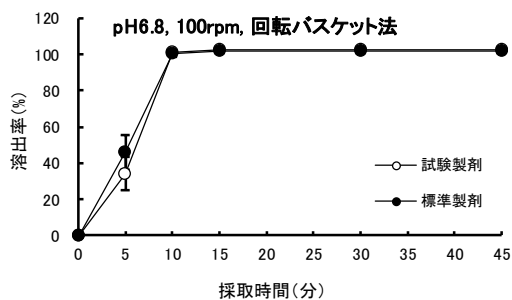
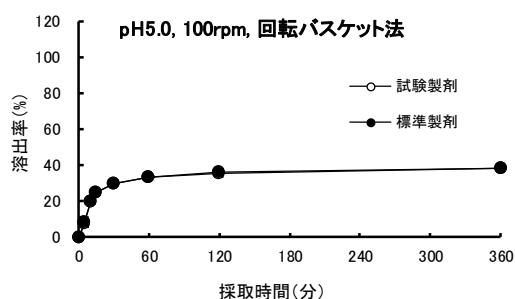
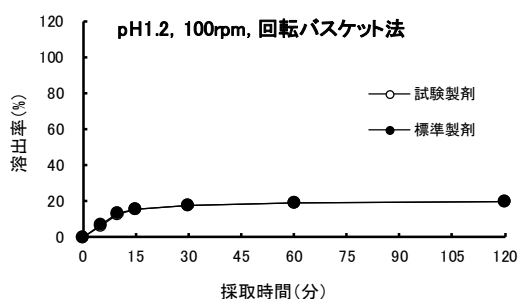
回転数 : 100rpm

試験製剤 : ジルムロ配合錠 LD「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : 回転バスケット法、パドル法

標準製剤 : ジルムロ配合錠 HD「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
回転 バスケット法 100rpm	pH1.2	15	15.4	15.3	0.1	標準製剤の平均溶出率 の±6%以内	適
		120	19.8	19.8	0.0		適
	pH5.0	15	24.8	24.5	0.3	15分以内に平均85%以上 溶出	適
		360	38.5	38.5	0.0		適
	pH6.8	15	102.5	101.6	0.0	標準製剤の平均溶出率 の±6%以内	適
	水	15	27.6	27.6	0.0		適
360		33.2	33.7	-0.5	15分以内に平均85%以上 溶出	適	
パドル法 100rpm	pH6.8	15	101.0	100.0	15分以内に平均85%以上 溶出	適	

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±9%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転 バスケット法 100rpm	pH1.2	120	19.5～20.0	10.8～28.8	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 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	適
	pH5.0	360	37.9～39.1	29.5～47.5	0		適
	水	360	32.3～34.2	24.2～42.2	0		適

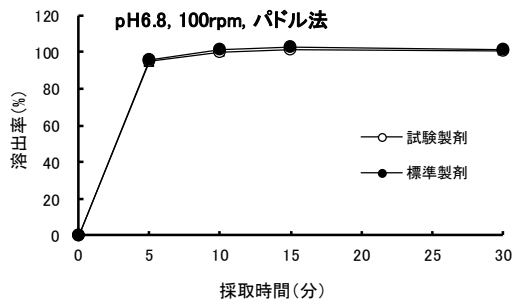
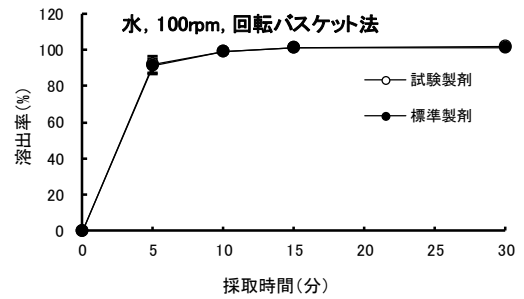
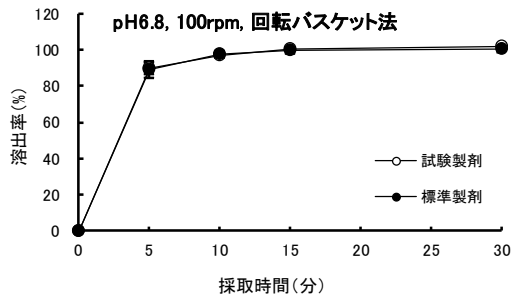
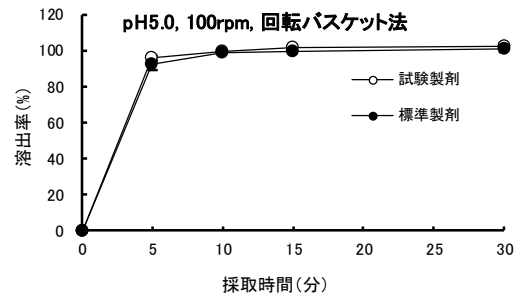
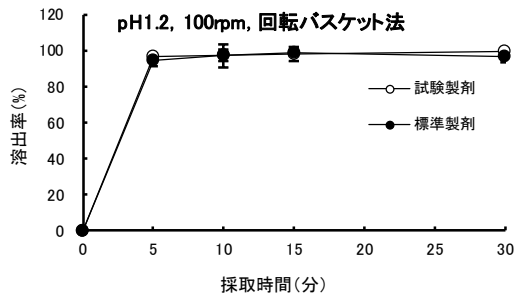
試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転 バスケット法 100rpm	pH6.8	15	101.4～104.4	87.5～117.5	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 試験製剤の平均溶出率 ±15%の範囲を超えるもの が12個中1個以下で、 ±25%の範囲を超えるもの がない	適
パドル法 100rpm	pH6.8	15	99.6～102.3	86.0～116.0	0		適

## 2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
回転数 : 100rpm  
試験製剤 : ジルムロ配合錠LD「トーワ」

検体数 : n=12  
試験法 : 回転バスケット法、パドル法  
標準製剤 : ジルムロ配合錠HD「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
回転 バスケット法 100rpm	pH1.2	15	97.9	98.5	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	101.5	99.9		適
	pH6.8	15	100.5	99.4		適
	水	15	101.2	101.1		適
パドル法 100rpm	pH6.8	15	101.3	102.6		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a)	(b)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の 判定基準	判定
			最小値～ 最大値(%)	平均溶出率 ±15%の 範囲(%)			
回転 バスケット法 100rpm	pH1.2	15	90.3～101.7	82.9～112.9	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 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	適
	pH5.0	15	99.2～104.1	86.5～116.5	0		適
	pH6.8	15	98.8～101.7	85.5～115.5	0		適
	水	15	99.3～103.6	86.2～116.2	0		適
パドル法 100rpm	pH6.8	15	99.7～102.6	86.3～116.3	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、ジルムロ配合錠 LD「トーワ」と、標準製剤（ジルムロ配合錠 HD「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

ジルムロ配合錠 HD「トーフ」<sup>42)</sup>

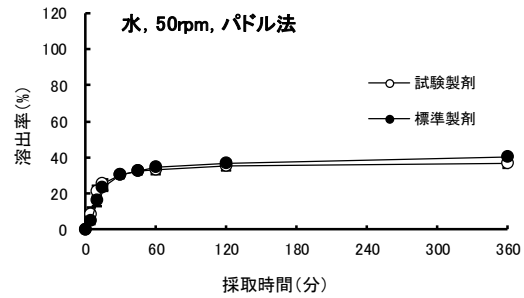
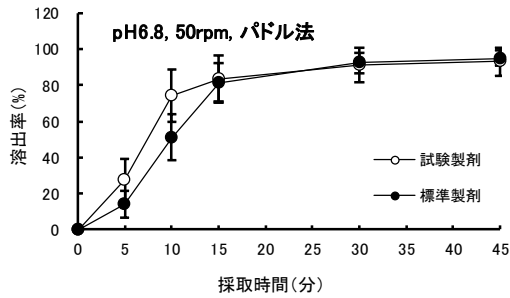
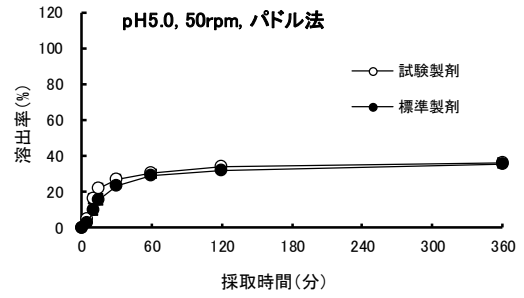
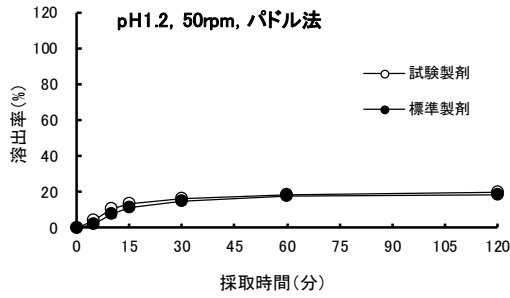
ジルムロ配合錠 HD「トーフ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

1. アジルサルタン

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm  
 試験製剤 : ジルムロ配合錠HD「トーフ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ザクラス配合錠HD



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

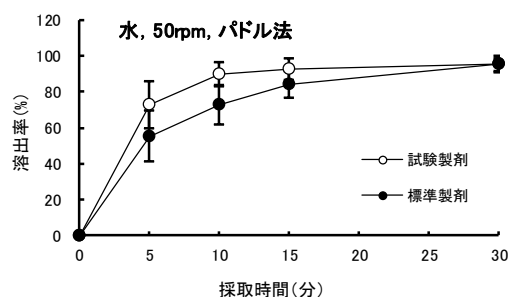
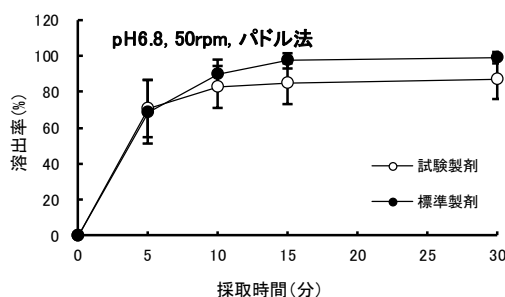
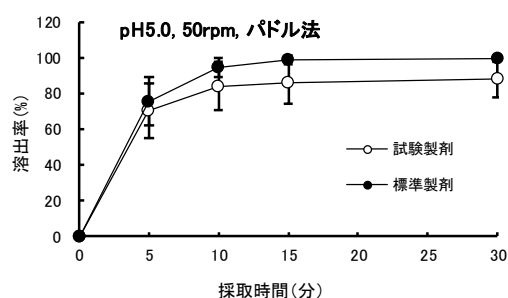
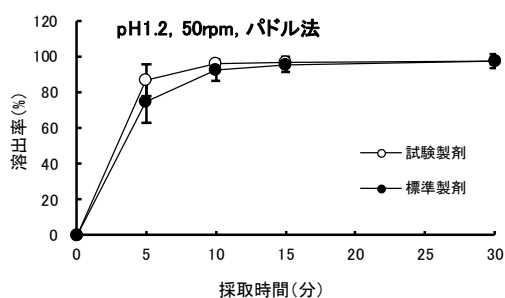
試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f <sub>2</sub> 値	類似性の判定基準	判定		
		試験製剤	標準製剤						
パドル法 50rpm	pH1.2	15	13.3	11.1	2.2	標準製剤の平均溶出率の±9%	適		
		120	19.7	18.8	0.9				
	pH5.0	15	21.7	15.5	6.2			標準製剤の平均溶出率の±15%	適
		360	36.0	35.5	0.5				
	pH6.8	15	83.6	81.4	2.2	f <sub>2</sub> 値が 53 以上	適		
		水	15	25.3	23.1			89.3	
			30	30.5	30.5				
			45	32.3	32.7				
60	33.1	34.4							

## 2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm  
 試験製剤 : ジルムロ配合錠HD「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ザクラス配合錠HD



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	96.9	95.2	/	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	86.2	98.8			適
	pH6.8	15	84.5	97.2			適
	水	15	92.4	84.3	8.1	標準製剤の平均溶出率の±15%	適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ジルムロ配合錠HD「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ジルムロ配合錠HD「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

## 16.8 その他

### 〈ジウムロ配合 OD錠 LD「トーワ」〉

ジウムロ配合 OD錠 LD「トーワ」は、ジウムロ配合 OD錠 HD「トーワ」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。<sup>22)</sup>

ジウムロ配合 OD錠 LD「トーワ」について、「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) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたジウムロ配合 OD錠 HD「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

#### 1. アジルサルタン

〈測定条件〉

試験液 : pH1.2、pH5.5、pH7.5、水

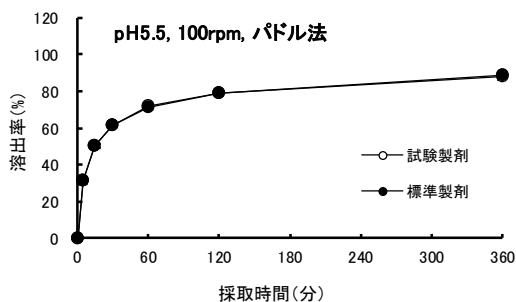
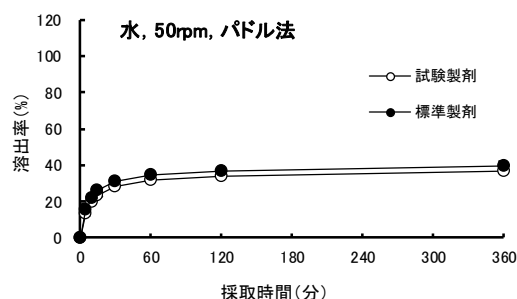
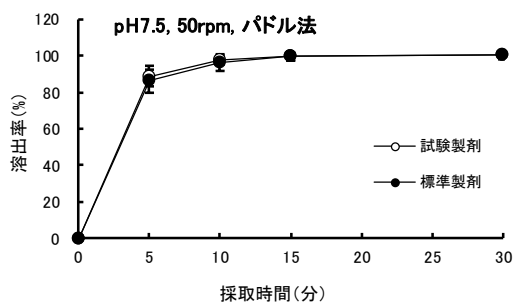
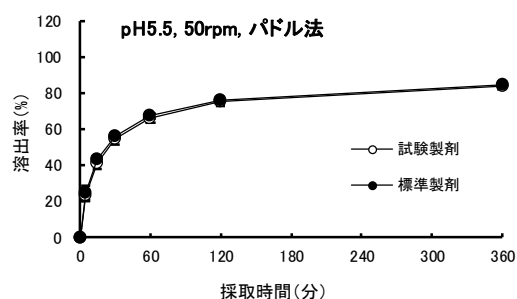
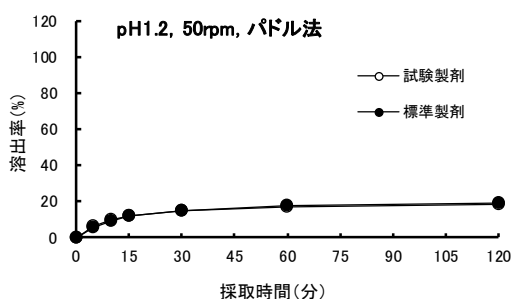
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : ジウムロ配合 OD錠 LD「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : ジウムロ配合 OD錠 HD「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	11.9	11.9	0.0	標準製剤の平均溶出率 の±6%以内	適
		120	18.7	19.0	-0.3		
	pH5.5	15	41.1	43.0	-1.9	標準製剤の平均溶出率 の±10%以内	適
		360	84.2	84.7	-0.5		
	pH7.5	15	99.6	99.5		15分以内に平均85%以上溶出	適
	水	15	23.6	26.2	-2.6	標準製剤の平均溶出率 の±6%以内	適
360		36.9	39.5	-2.6			
パドル法 100rpm	pH5.5	15	50.1	50.2	-0.1	標準製剤の平均溶出率 の±10%以内	適
		360	87.7	88.5	-0.8		

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±9%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	18.6～19.0	9.7～27.7	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 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	適
	水	360	36.4～37.5	27.9～45.9	0		適

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH5.5	360	80.5～86.1	69.2～99.2	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 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	適
	pH7.5	15	95.0～102.9	84.6～114.6	0		適
パドル法 100rpm	pH5.5	360	85.9～89.8	72.7～102.7	0	適	

## 2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

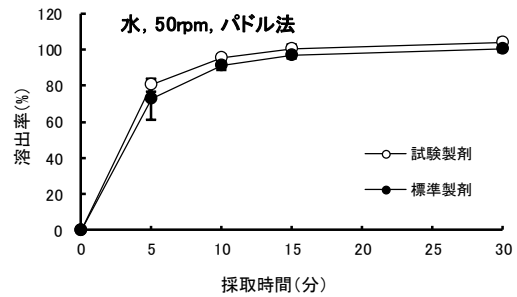
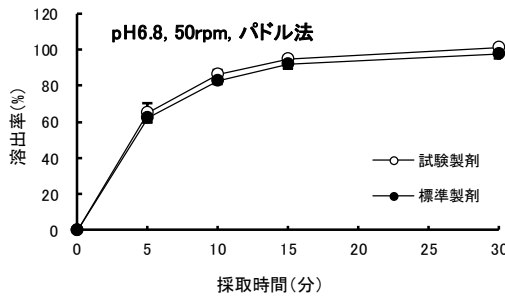
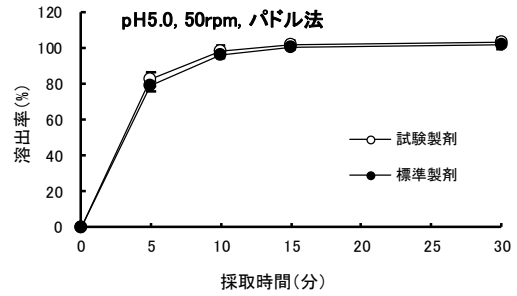
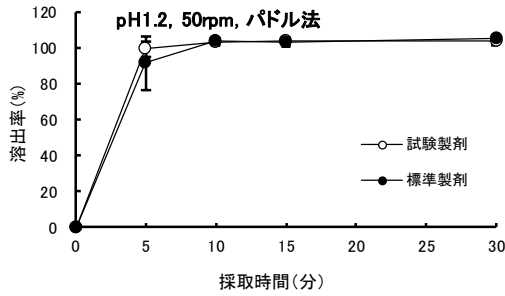
回転数 : 50rpm

試験製剤 : ジルムロ配合OD錠LD「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

### ①同等性の判定基準及び判定結果 (平均溶出率)

試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2	15	103.5	103.2	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	101.5	100.6		適
	pH6.8	15	94.5	91.6		適
	水	15	100.5	96.9		適

### ②同等性の判定基準及び判定結果 (試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	101.0～107.8	88.5～118.5	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH5.0	15	97.6～105.1	86.5～116.5	0		適
	pH6.8	15	90.4～97.8	79.5～109.5	0		適
	水	15	97.4～105.1	85.5～115.5	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、ジルムロ配合OD錠LD「トーワ」と、標準製剤(ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」)は、生物学的に同等とみなされた。

ジルムロ配合 OD錠 HD「トーワ」<sup>43)</sup>

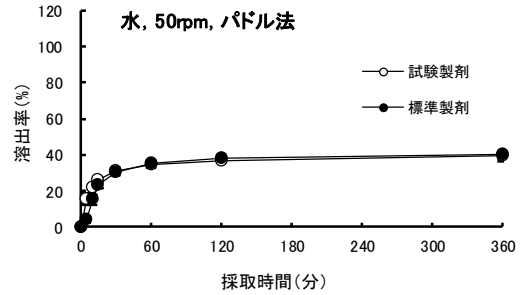
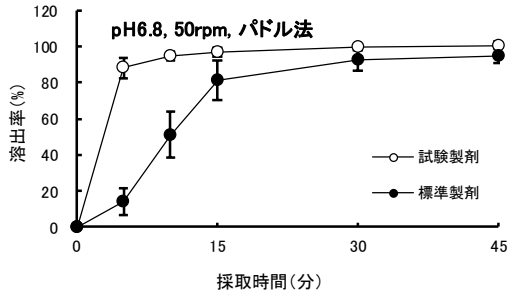
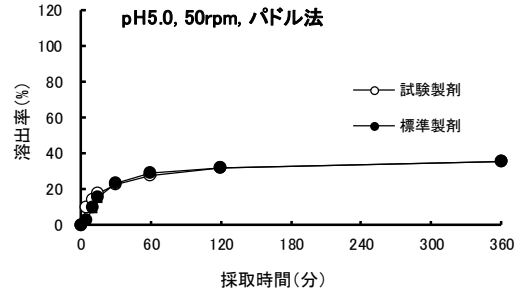
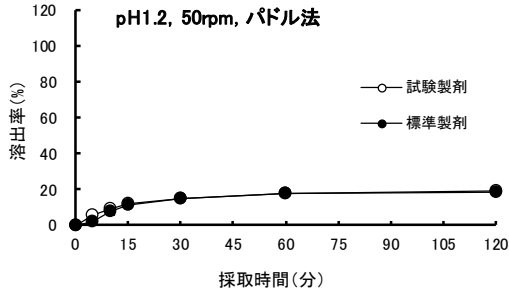
ジルムロ配合 OD錠 HD「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

1. アジルサルタン

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm  
 試験製剤 : ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ザクラス配合錠HD



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

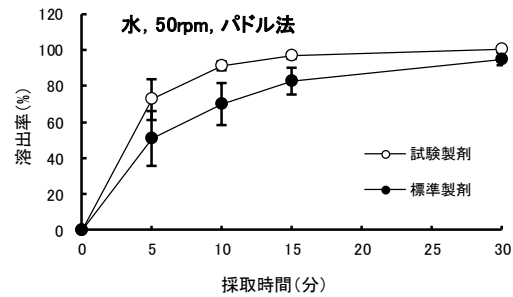
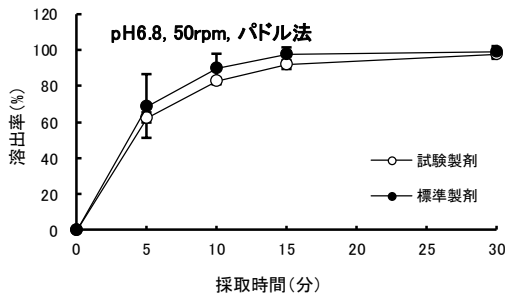
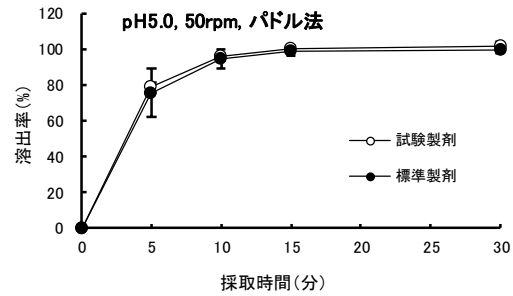
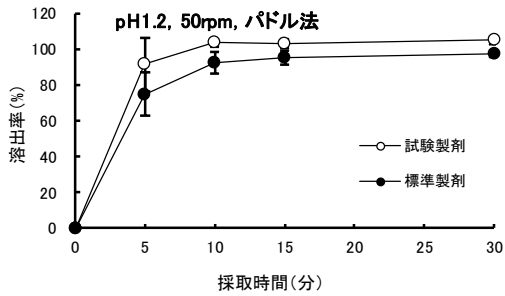
試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f <sub>2</sub> 値	類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤					
パドル法 50rpm	pH1.2	15	11.9	11.1	0.8	標準製剤の平均溶出率の±9%	適	
		120	19.0	18.8	0.2			
	pH5.0	15	17.6	15.5	2.1		適	
		360	35.8	35.5	0.3			
	pH6.8	15	96.9	81.4	48.9		f <sub>2</sub> 値が 42 以上	適
		30	99.8	92.4				
		45	100.7	94.9				
	水	15	26.2	23.3	2.9		標準製剤の平均溶出率の±9%	適
360		39.5	40.0	-0.5				

## 2. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水  
 回転数 : 50rpm  
 試験製剤 : ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」

検体数 : n=12  
 試験法 : パドル法  
 標準製剤 : ザクラス配合錠HD



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	103.2	95.2	/	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	100.6	98.8			適
	pH6.8	15	91.6	97.2			適
	水	15	96.9	82.7	14.2	標準製剤の平均溶出率の±15%	適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ジルムロ配合 OD 錠 HD「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ジルムロ配合 OD 錠 HD「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

## 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ilm口配合錠 LD「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

100錠 [バラ]

〈ジilm口配合錠 HD「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

100錠 [バラ]

〈ジilm口配合 OD錠 LD「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

〈ジilm口配合 OD錠 HD「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

100錠 [バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
ジilm口配合錠 LD/HD 「トーフ」	PTP包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋：ポリエチレン
ジilm口配合 OD錠 LD 「トーフ」	PTP包装	PTP：ポリプロピレン、アルミニウム ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋：ポリエチレン
ジilm口配合 OD錠 HD 「トーフ」	PTP包装	PTP：ポリプロピレン、アルミニウム ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋：ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

#### 6. 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。

#### (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

###### 17.1.1 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。<sup>23)</sup>

##### 2) 安全性試験

###### 17.1.2 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。<sup>24)</sup>

#### (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（ARB）、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬  
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

##### 18.1 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（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。<sup>25)</sup>

###### 〈アムロジピンベシル酸塩〉

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Ca<sup>2+</sup>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。<sup>26),27)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 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。<sup>28)</sup>

#### (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

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 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。<sup>7)</sup>

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (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)

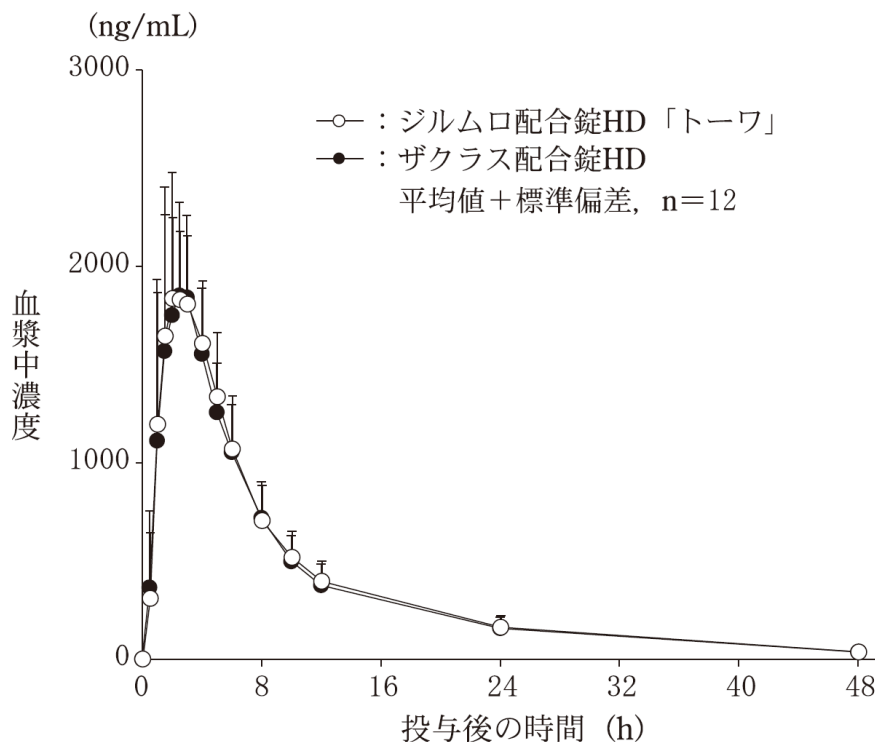
T<sub>max</sub> は中央値(最小値-最大値)

### 16.1.2 生物学的同等性試験

#### 〈ジルムロ配合錠 HD「トーワ」〉

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測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>8)</sup>

#### (1) アジルサルタン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合錠HD「トーワ」	17872 ± 3058	2059 ± 306	2.46 ± 1.16	10.33 ± 1.24
ザクラス配合錠 HD	17409 ± 2929	2153 ± 406	2.42 ± 1.04	10.53 ± 1.36

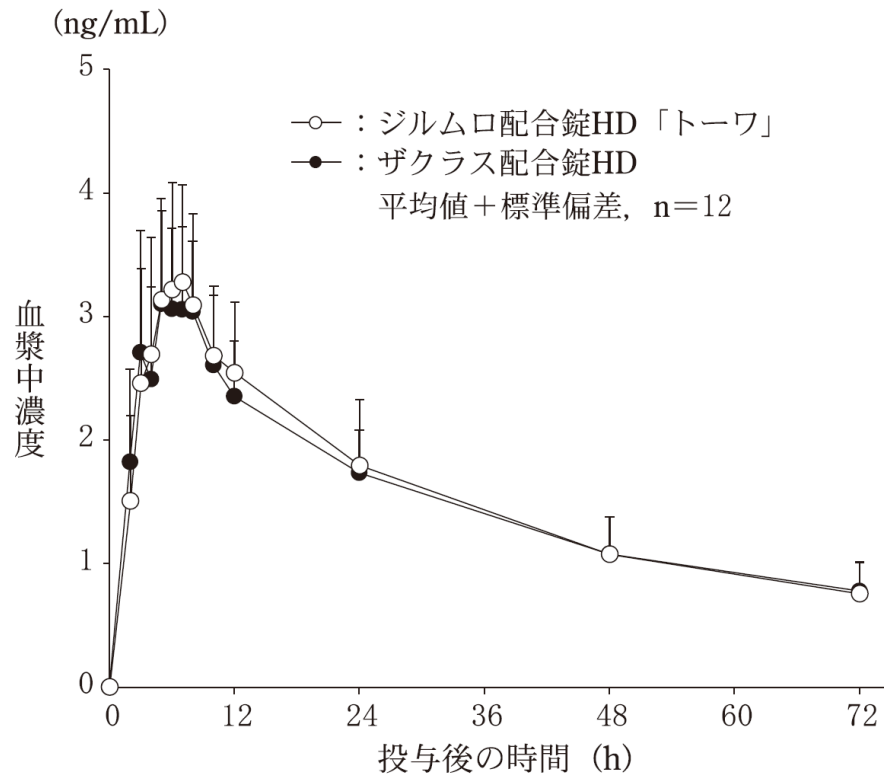
(平均値 ± 標準偏差, n=12)

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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-48</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	$\log(1.0266)$	$\log(0.9642)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9769) \sim \log(1.0788)$	$\log(0.8727) \sim \log(1.0654)$

(2) アムロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合錠HD「トーフ」	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<sub>max</sub> 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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

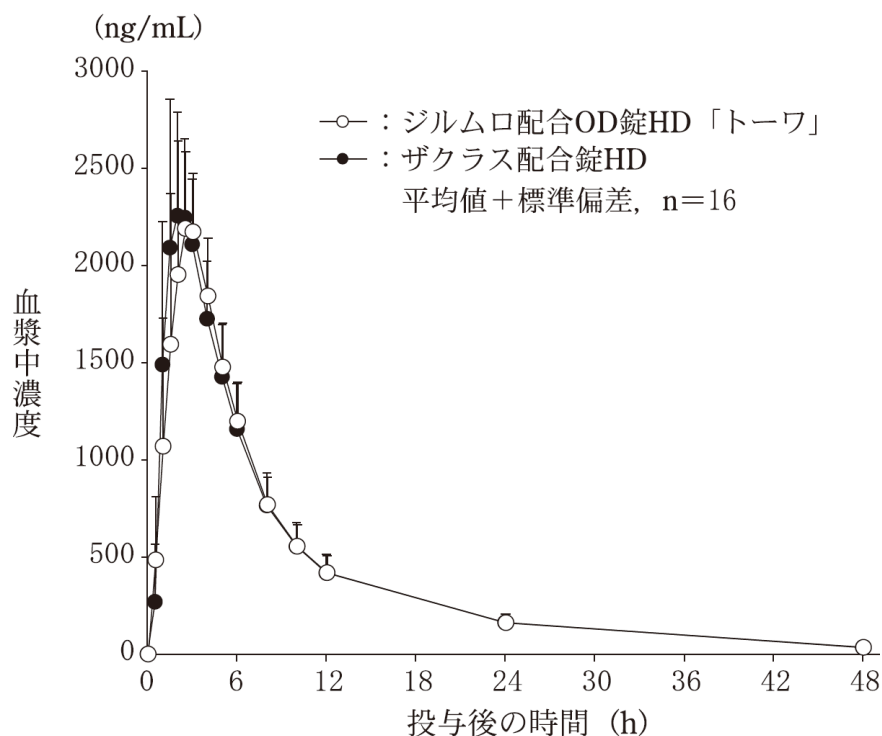
パラメータ	AUC <sub>0-72</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(1.0104)	log(1.0250)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9650) ~ log(1.0579)	log(0.9641) ~ log(1.0897)

〈ジルムロ配合 OD錠 HD「トーワ」〉

ジルムロ配合 OD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）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）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測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、いずれも  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>9)</sup>

(1) アジルサルタン

①水なしで服用（ザクラス配合錠 HD は水で服用）



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
ジルムロ配合 OD錠 HD「トーワ」	19286 ± 3087	2355 ± 403	2.47 ± 0.56	10.04 ± 0.83
ザクラス配合錠 HD	19542 ± 3134	2476 ± 337	2.19 ± 0.95	9.95 ± 0.77

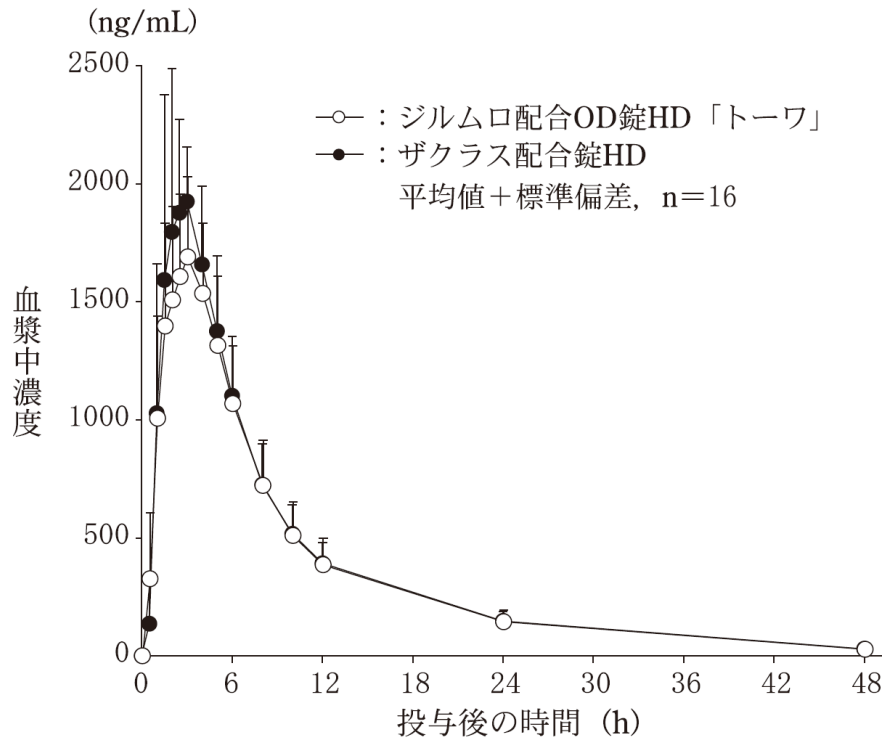
(平均値 ± 標準偏差, n=16)

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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-48</sub>	$C_{max}$
平均値の差	$\log(0.9877)$	$\log(0.9466)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9482)\sim\log(1.0289)$	$\log(0.8990)\sim\log(0.9968)$

②水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合 OD 錠HD「トーフ」	16750 ± 3213	1852 ± 234	2.78 ± 1.06	9.54 ± 0.77
ザクラス配合錠 HD	17591 ± 2974	2170 ± 325	2.34 ± 0.70	9.61 ± 0.75

(平均値 ± 標準偏差, n=16)

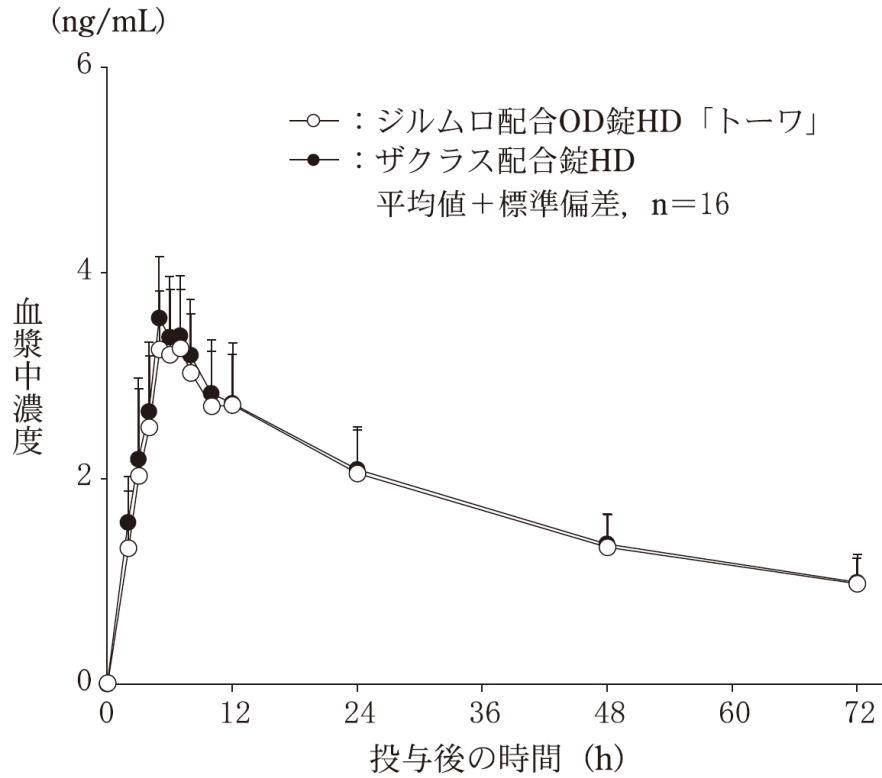
血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-48</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(0.9507)	log(0.8560)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9101) ~ log(0.9932)	log(0.8161) ~ log(0.8979)

(2) アムロジピン

①水なしで服用 (ザクラス配合錠 HD は水で服用)



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合 OD 錠HD「トーフ」	125.7 ± 27.3	3.476 ± 0.549	6.2 ± 0.8	43.72 ± 9.14
ザクラス配合錠 HD	129.3 ± 22.6	3.663 ± 0.611	5.6 ± 1.0	44.95 ± 8.41

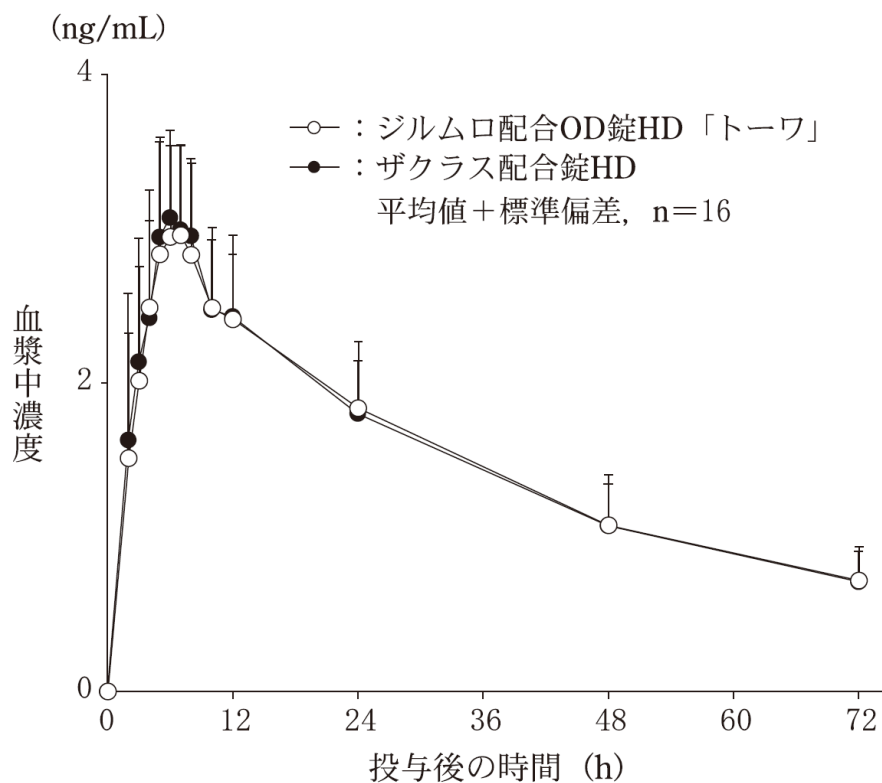
(平均値 ± 標準偏差, n=16)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-72</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(0.9644)	log(0.9499)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9204) ~ log(1.0106)	log(0.8999) ~ log(1.0028)

②水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」	109.1 ± 25.3	3.097 ± 0.610	6.3 ± 1.1	35.52 ± 6.86
ザク拉斯配合錠HD	109.1 ± 20.9	3.250 ± 0.532	5.8 ± 1.3	35.98 ± 5.64

(平均値 ± 標準偏差, n=16)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-72</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(0.9917)	log(0.9483)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9449) ~ log(1.0408)	log(0.9007) ~ log(0.9984)

(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

16.2 吸収

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。<sup>10)</sup>

2) 併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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<sup>注2)</sup>、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。<sup>19)</sup>

16.7.2 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<sup>注2)</sup>、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）。<sup>20)</sup>

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「トーワ」<sup>8)</sup>

1) アジルサルタン

kel :  $0.06796 \pm 0.00769 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2) アムロジピン

kel :  $0.01914 \pm 0.00287 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与)

ジルムロ配合OD錠HD「トーワ」<sup>9)</sup>

1) アジルサルタン

kel :  $0.06951 \pm 0.00562 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与、水なしで服用)

kel :  $0.07311 \pm 0.00617 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与、水で服用)

2) アムロジピン

kel :  $0.01645 \pm 0.00316 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与、水なしで服用)

kel :  $0.02016 \pm 0.00366 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与、水で服用)

(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  
該当資料なし

(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

##### 16.4 代謝

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 AT<sub>1</sub> 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*)。<sup>11), 12)</sup> 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。<sup>13)</sup>

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率  
「Ⅷ. 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  
「Ⅷ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

## 7. 排泄

### 16.5 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。<sup>10)</sup>

## 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

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度が異なる高血圧症患者（eGFR<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>、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<sub>max</sub>、AUC はそれぞれ 17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者の C<sub>max</sub>、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<sup>注2)</sup>、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<sup>注1)</sup>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。<sup>14)、15)</sup> [9.2.1 参照]

注 1) 男性の eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup>

女性の eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup> × 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。

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度～中等度肝機能障害者（Child-Pugh<sup>注3)</sup>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<sup>注4)</sup>として 40mg を 5 日間反復経口投与した時<sup>注2)</sup>、健康成人と比較して軽度肝機能障害者の C<sub>max</sub> は 7.7%減少、AUC は 27.9%増加、中等度肝機能障害者の C<sub>max</sub>、AUC はそれぞれ 17.9%、64.4%増加した（外国人データ）。<sup>16)</sup>

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<sup>注2)</sup>、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<sub>1/2</sub>、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。<sup>17)</sup> [9.3 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）

#### 16.6.3 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<sup>注2)</sup>、高齢者の C<sub>max</sub>、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）。<sup>18)</sup>

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<sup>注2)</sup>、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<sub>max</sub>、AUC、反復投与最終時の C<sub>max</sub>はいずれも有意に高値を示したが、T<sub>1/2</sub>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。<sup>5)</sup> [9.8 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。

## 11. 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 厳重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/1.73m<sup>2</sup>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<sup>1),2)</sup>。

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。

#### (解説)

9.4.1 PMDA は妊娠中のレニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品（ACE 阻害薬、ARB 等）の曝露による児への影響が疑われる症例（児の副作用関連症例）の集積状況を評価した。妊娠中の調査対象医薬品の曝露による児の副作用関連症例が複数例報告されており、その中には妊娠したことが把握されず対象医薬品の曝露に至った症例も認められた。使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、妊娠中の対象医薬品の曝露による児への影響が疑われる症例の集積状況を踏まえ、添付文書で妊婦に投与しないよう注意喚起しているにもかかわらず症例の報告が継続しており、妊娠する可能性のある女性への使用に関する注意が必要であることから、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

（令和 5 年 5 月 9 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

## (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<sup>3)</sup>。[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<sup>4)</sup>。

## (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<sup>5)</sup>。[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。	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

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。 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。	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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。  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。  非ステロイド性消炎鎮痛剤の 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。
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。
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ベシル酸 塩の代謝を阻害し、アムロジ ピンベシル酸塩の血中濃度が 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 血管性浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管性浮腫があらわれることがある。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性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、 $\gamma$ -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

	0.1～5%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、 $\gamma$ -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 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<sup>6)</sup>。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。

〈OD 錠〉

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかでないが、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：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 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

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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

・ACE阻害剤またはARBを使用する女性の患者さんへ  
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ザクラス配合錠 LD/HD

アムロジピン : アムロジン錠 2.5mg/5mg/10mg・OD錠 2.5mg/5mg/10mg、  
ノルバスク錠 2.5mg/5mg/10mg・OD錠 2.5mg/5mg/10mg

アジルサルタン：アジルバ錠 10mg/20mg/40mg・顆粒 1%

### 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
ジウムロ配合錠 LD「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00067000	2021年6月18日	2021年6月18日
ジウムロ配合錠 HD「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00068000	2021年6月18日	2021年6月18日
ジウムロ配合OD錠 LD「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00075000	2021年6月18日	2021年6月18日
ジウムロ配合OD錠 HD「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00076000	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

---

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 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	128507901	622850701
ジルムロ配合錠 HD「トーワ」	2149121F2095	2149121F2095	128508601	622850801
ジルムロ配合OD錠 LD「トーワ」	2149121F3032	2149121F3032	128521501	622852101
ジルムロ配合OD錠 HD「トーワ」	2149121F4039	2149121F4039	128522201	622852201

14. 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

#### 電子添文の主要文献

- 1) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355.
- 2) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.
- 3) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991 ; 42(2) : 167-176.
- 4) Naito T.et al. : J.Hum.Lact. 2015 ; 31(2) : 301-306.
- 5) 桑島巖 他：老年医学. 1991 ; 29(6) : 899-902.
- 6) Laine K.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1997 ; 43 : 29-33.
- 7) 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)
- 8) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (配合錠 HD)
- 9) 早田浩一朗 他：診療と新薬. 2021 ; 58(3) : 169-182
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 足立幸彦 他：薬理と治療. 1991 ; 19(7) : 2923-2932.
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (配合錠 LD)
- 22) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (配合 OD 錠 LD)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 山中教造 他：日本薬理学雑誌. 1991 ; 97(3) : 167-178.
- 27) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021 ; C-306-311
- 28) 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)

#### その他の引用文献

- 29) 社内資料 : 加速試験 (配合錠 LD)
- 30) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験 (配合錠 LD)
- 31) 社内資料 : 加速試験 (配合錠 HD)
- 32) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験 (配合錠 HD)
- 33) 社内資料 : 加速試験 (配合 OD 錠 LD)

- 
- 34) 社内資料：長期保存試験（配合 OD 錠 LD）
  - 35) 社内資料：苛酷試験（配合 OD 錠 LD）
  - 36) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合 OD 錠 LD）
  - 37) 社内資料：加速試験（配合 OD 錠 HD）
  - 38) 社内資料：長期保存試験（配合 OD 錠 HD）
  - 39) 社内資料：苛酷試験（配合 OD 錠 HD）
  - 40) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合 OD 錠 HD）
  - 41) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）（配合錠 HD・配合 OD 錠 HD）
  - 42) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 HD）
  - 43) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合 OD 錠 HD）
  - 44) 社内資料：粉碎後の安定性試験（配合錠 LD/HD・配合 OD 錠 HD）
  - 45) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
  - 46) 社内資料：自動分包機落下試験(タカゾノ製)（配合 OD 錠 LD/HD）
  - 47) 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製)（配合 OD 錠 LD/HD）

## 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

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その 3)」  
(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉砕<sup>44)</sup>

ジルムロ配合錠 LD/HD・OD 錠 HD「トーワ」

##### ■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

##### ・散光

条件：25℃、60%RH、1000 lx（白色）

（累積照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、2 箇月時点で 80 万 lx・hr 以上、  
3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

（累積照度に到達後は、遮光状態で保存した。）

##### ・遮光（ジルムロ配合錠 LD/HD「トーワ」のみ）

条件：25℃、60%RH、遮光

保存形態：シャーレ（ラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う）

##### ■ 結果

販売名	保存条件	試験項目		粉砕直後	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
ジルムロ配合錠 LD「トーワ」	散光	外観		白色の粉末*1	表層：帯褐色の粉末*1 内層：白色の粉末*1	同左	同左
		アジルサルタン	含量(%)	96.5	100.4	102.4	101.7
		アムロジピンベシル酸塩	含量(%)	98.6	94.9	91.8	90.2
	遮光	外観		白色の粉末*1	同左	同左	同左
		アジルサルタン	含量(%)	96.5	99.5	101.5	102.4
		アムロジピンベシル酸塩	含量(%)	98.6	99.0	99.9	99.7
ジルムロ配合錠 HD「トーワ」	散光	外観		白色の粉末*1	表層：帯褐色の粉末*1 内層：白色の粉末*1	同左	同左
		アジルサルタン	含量(%)	101.5	100.8	101.6	101.6
		アムロジピンベシル酸塩	含量(%)	99.9	96.5	94.8	91.8
	遮光	外観		白色の粉末*1	同左	同左	同左
		アジルサルタン	含量(%)	101.5	100.1	101.8	101.6
		アムロジピンベシル酸塩	含量(%)	99.9	99.4	100.0	100.6

\*1：微赤色のフィルムコーティング片が混在

販売名	保存条件	試験項目		粉碎直後	1 箇月後	3 箇月後
ジルムロ配合 OD 錠 HD「トーフ」	散光	外観		帯褐黄白色の粉末	同左	同左
		アジルサルタン	含量(%)	101.0	103.3	104.2
		アムロジピンベシル酸塩	含量(%)	100.0	98.2	96.4

### ジルムロ配合 OD 錠 LD「トーフ」

有効成分及び添加剤の組成比が同一であるジルムロ配合 OD 錠 HD「トーフ」の結果を参照。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>45)</sup>

### ■ 方法

- ① シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃又は 60℃）あるいは室温水を 20mL 吸い取る。
- ② 5 分間放置後、シリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
- ③ 崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
- ④ チューブに取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

### ■ 試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル（長さ：120cm）

シリンジ：ネオフィードシリンジ 30mL サイズ

### ■ 結果

販売名	試験項目	水(55℃)	水(60℃)
ジルムロ配合錠 LD「トーフ」	崩壊性	10 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	ほとんどなかった	
	懸濁液 pH	pH 6.32	pH 6.33
ジルムロ配合錠 HD「トーフ」	崩壊性	10 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）	
	残存	ほとんどなかった	
	懸濁液 pH	pH 6.15	pH 6.21

販売名	試験項目	水(55℃)	水(60℃)	室温水
ジルムロ配合 OD 錠 LD「トーフ」	崩壊性	5 分で崩壊した		
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）		
	残存	ほとんどなかった		
	懸濁液 pH	pH 6.26	pH 6.21	pH 6.34
ジルムロ配合 OD 錠 HD「トーフ」	崩壊性	5 分で崩壊した		
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）		
	残存	ほとんどなかった		
	懸濁液 pH	pH 6.46	pH 6.40	pH 6.25

## 2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

## 自動分包機落下試験

### 1) タカゾノ製 全自動錠剤分包機(ESER 128HS-GP) <sup>46)</sup>

検 体：ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」

Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットを一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷がかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

ジウムロ配合 OD 錠 LD 「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
ジウムロ配合 OD 錠 HD 「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

### 2) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II) <sup>47)</sup>

検 体：ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」

Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットを一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷がかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

ジウムロ配合 OD 錠 LD 「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
ジウムロ配合 OD 錠 HD 「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

ジウムロ配合 OD 錠 LD/HD 「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

### 各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられないため、定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられる。落下の衝撃を少なくするためローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号