

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性 AT₁ レセプターブロッカー/持続性 Ca 拮抗薬配合剤
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[®]配合 OD 錠 LD 「日医工」
ジルムロ[®]配合 OD 錠 HD 「日医工」
ZiMlo[®] Combination OD Tablets

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中、以下の量を含有する。 LD：アジルサルタン 20mg、アムロジピンベシル酸塩 3.47mg （アムロジピンとして 2.5mg）含有 HD：アジルサルタン 20mg、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、アムロジピンベシル酸塩 洋名：Azilsartan、Amlodipine Besilate |
| 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：2021年8月16日 薬価基準収載：2021年12月10日 販売開始：2021年12月10日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/ |

本IFは2023年5月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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。

目 次

| | | | |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 32 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ... | 32 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 薬理作用..... | 32 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 1 | VII. 薬物動態に関する項目 | 33 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 1 | 1. 血中濃度の推移..... | 33 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 1 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 36 |
| 6. RMP の概要..... | 1 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 37 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 4. 吸収..... | 37 |
| 1. 販売名..... | 2 | 5. 分布..... | 37 |
| 2. 一般名..... | 2 | 6. 代謝..... | 37 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 2 | 7. 排泄..... | 37 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 2 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 38 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 2 | 9. 透析等による除去率..... | 38 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 2 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 38 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 11. その他..... | 38 |
| 1. 物理化学的性質..... | 3 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 39 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 3 | 1. 警告内容とその理由..... | 39 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 3 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 39 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ... | 40 |
| 1. 剤形..... | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ... | 40 |
| 2. 製剤の組成..... | 6 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 40 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 40 |
| 4. 力価..... | 6 | 7. 相互作用..... | 44 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 6 | 8. 副作用..... | 48 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 7 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 50 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 22 | 10. 過量投与..... | 51 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 22 | 11. 適用上の注意..... | 51 |
| 9. 溶出性..... | 22 | 12. その他の注意..... | 51 |
| 10. 容器・包装..... | 25 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 52 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 25 | 1. 薬理試験..... | 52 |
| 12. その他..... | 26 | 2. 毒性試験..... | 52 |
| V. 治療に関する項目 | 29 | X. 管理的事項に関する項目 | 53 |
| 1. 効能又は効果..... | 29 | 1. 規制区分..... | 53 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 29 | 2. 有効期間..... | 53 |
| 3. 用法及び用量..... | 29 | 3. 包装状態での貯法..... | 53 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 30 | 4. 取扱い上の注意点..... | 53 |
| 5. 臨床成績..... | 31 | 5. 患者向け資材..... | 53 |

略語表

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 6. | 同一成分・同効薬..... | 53 |
| 7. | 国際誕生年月日 | 53 |
| 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 |
| 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 |
| 10. | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容..... | 53 |
| 11. | 再審査期間 | 53 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報..... | 54 |
| 13. | 各種コード | 54 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 54 |
| X I. | 文献 | 55 |
| 1. | 引用文献 | 55 |
| 2. | その他の参考文献..... | 56 |
| X II. | 参考資料 | 57 |
| 1. | 主な外国での発売状況..... | 57 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 57 |
| X III. | 備考 | 58 |
| 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..... | 58 |
| 2. | その他の関連資料..... | 61 |

| 略語 | 略語内容 |
|-----------|--------------|
| T_{max} | 最高血中濃度到達時間 |
| C_{max} | 最高血中濃度 |
| $T_{1/2}$ | 消失半減期 |
| AUC | 血中濃度-時間曲線下面積 |
| RRT | 相対保持時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩を有効成分とする持続性 AT₁ レセプターブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬配合剤である。

「ジルムロ配合 OD 錠 LD「日医工」」及び「ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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8月16日に承認を取得、2021年12月10日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩を有効成分とする持続性 AT₁ レセプターブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬配合剤である。
- (2) 重大な副作用(頻度不明)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、房室ブロックが報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 香料としてストロベリーフレーバーを使用している。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤の表面に販売名、剤形、規格、社名を、裏面に配合成分名、含量、剤形をインクジェット印字した。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに規格、配合成分名、含量、薬効分類「高血圧症の薬」を、2錠ごとに GS1 データバーを表示した。また、剤形(OD)を PTP シート中央に表示した。
- (4) PTP シートの裏面にロット番号を印字した。
- (5) LD、HD の両規格とも、200錠のバラ包装がある。
- (6) バラ包装のボトルは環境に配慮し、植物由来の原料を使用した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」

ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」

(2) 洋名

ZilMlo Combination OD Tablets

(3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩（JAN）

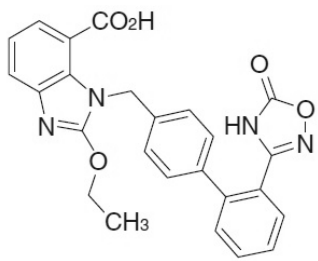
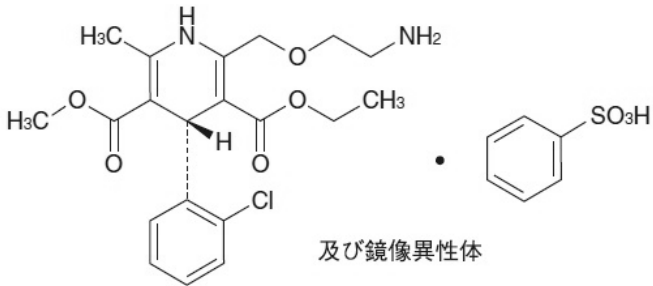
(2) 洋名（命名法）

Azilsartan、Amlodipine Besilate（JAN）

(3) ステム（stem）

| | |
|-------------|--|
| アジルサルタン | アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan |
| アムロジピンベシル酸塩 | ニフェジピン系のCa ²⁺ チャネル拮抗薬：-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 ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ | 分子量：456.45 |
| アムロジピンベシル酸塩 | 分子式：C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ ・C ₆ H ₆ O ₃ 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 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazole-7-carboxylic acid (IUPAC) |
| アムロジピンベシル酸塩 | 3-Ethyl 5-methyl(4 <i>RS</i>)-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

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 | 白色の結晶性の粉末である。 |
| 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。 (僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。) |

(2) 溶解性

| | |
|-------------|--|
| アジルサルタン | 1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンに溶解やすく、メタノール又はエタノール (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 | メタノールに溶解やすく、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 | 本品のメタノール溶液 (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

(1) 確認試験法

| | |
|---------|---|
| アジルサルタン | (1) 紫外可視吸光度測定法 本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルとアジルサルタン標準物質について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとアジルサルタン標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。 |
|---------|---|

| | |
|--------------------|---|
| <p>アムロジピンベシル酸塩</p> | <p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品の塩酸・メタノール試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 沈殿反応 本品に硝酸ナトリウム及び無水炭酸ナトリウムを加えて徐々に加熱する。冷後、残留物を希塩酸及び水に溶解し、塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。</p> |
|--------------------|---|

(2) 定量法

| | |
|--------------------|--|
| <p>アジルサルタン</p> | <p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相 A：アセトニトリル 移動相 B：リン酸二水素カリウム、水、リン酸混液</p> |
| <p>アムロジピンベシル酸塩</p> | <p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：メタノール、リン酸二水素カリウム溶液混液</p> |


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠（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 OD 錠 LD「日医工」 | | ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」 | |
| 剤形 | フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠） | | | |
| 色調 | 微赤色 | | 微黄色 | |
| 外形 | 表面 |  |  | |
| | 裏面 |  |  | |
| | 側面 |  |  | |
| 直径 (mm) | 8.3 | | | |
| 厚さ (mm) | 4.4 | | | |
| 質量 (mg) | 236 | | | |
| 本体表示 | ジルムロ OD LD 日医工 | アジルサルタン 20 OD 2.5 アムロジピン | ジルムロ OD HD 日医工 | アジルサルタン 20 OD 5 アムロジピン |

(3) 識別コード

〔IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状〕の項参照

(4) 製剤の物性

〔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

該当記載事項なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 | ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 |
|------|--|--|
| 有効成分 | 1錠中 アジルサルタン 20mg | 1錠中 アジルサルタン 20mg |
| | 1錠中 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) | 1錠中 ア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 | D-マンニトール、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、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、香料、デキストリン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、トウモロコシデンプン、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ | D-マンニトール、結晶セルロース、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、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、香料、デキストリン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、トウモロコシデンプン、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2019/5/16～2020/1/10

◇ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 加速試験 (40℃、75%RH) [最終包装形態 (PTP包装)]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | |
| 性状 n=3 <微赤色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.53～3.09 1.70～2.56 1.70～1.94 | — | — | 2.35～2.90 1.58～2.82 1.68～2.73 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.56～3.57 2.06～2.63 1.68～2.18 | — | — | 2.18～3.26 1.84～3.22 1.76～2.71 |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60秒以内> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 26～33 29～36 25～35 | 26～40 27～33 26～35 | 27～43 28～40 28～38 | 26～42 29～44 27～41 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15分、85%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 94.4～100.7 95.6～99.8 95.9～99.7 | 94.9～99.7 94.7～100.0 95.1～99.2 | 95.7～99.6 95.0～101.1 95.9～101.8 | 95.5～101.6 95.8～101.4 95.8～101.0 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15分、80%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 86.4～93.4 86.9～92.5 87.1～92.4 | 92.4～97.4 93.1～98.9 91.5～97.0 | 88.8～94.1 88.9～94.7 89.3～94.5 | 87.0～93.5 86.2～92.6 87.1～92.8 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.23～99.25 98.89～99.97 99.78～100.52 | 99.51～100.25 100.14～100.94 100.12～100.54 | 98.30～99.54 98.98～100.02 99.51～100.03 | 98.82～99.10 99.46～99.89 99.84～100.65 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.76～99.98 99.00～100.14 99.84～100.81 | 98.68～99.17 98.90～100.00 98.43～99.30 | 98.84～100.05 98.93～100.18 99.32～99.98 | 98.98～99.39 99.40～99.57 99.49～100.38 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

◇ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 加速試験 (40℃、75%RH) [最終包装形態 (バラ包装)]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | |
| 性状 n=3 <微赤色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製 剤 均 一 性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.53~3.09 1.70~2.56 1.70~1.94 | — | — | 3.10~3.40 2.47~2.53 2.25~2.54 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.56~3.57 2.06~2.63 1.68~2.18 | — | — | 3.38~3.97 2.83~3.51 3.14~3.68 |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 26~33 29~36 25~35 | 25~35 25~42 24~41 | 29~39 26~41 27~44 | 27~42 28~41 28~42 | |
| 溶 出 性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 94.4~100.7 95.6~99.8 95.9~99.7 | 94.3~98.8 95.2~100.5 95.7~100.7 | 94.9~100.0 94.7~100.2 95.1~101.2 | 96.7~100.2 96.8~101.9 96.9~102.7 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、80%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 86.4~93.4 86.9~92.5 87.1~92.4 | 91.2~97.2 93.1~98.3 92.6~98.3 | 86.8~91.9 88.3~92.7 87.7~92.8 | 87.7~91.5 88.8~93.2 86.2~93.4 |
| 含 量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.23~99.25 98.89~99.97 99.78~100.52 | 99.87~100.72 100.52~101.24 101.35~101.95 | 97.96~99.00 98.80~100.09 99.45~100.68 | 99.07~99.43 98.89~99.81 99.52~99.67 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.76~99.98 99.00~100.14 99.84~100.81 | 98.74~99.61 98.97~99.66 99.73~100.33 | 98.30~98.99 98.72~100.07 99.03~100.36 | 99.10~99.56 98.33~99.41 98.77~98.94 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2019/5/17～2019/12/17

◇ジilmロ配合 OD錠 HD「日医工」 加速試験（40℃、75%RH）[最終包装形態（PTP包装）]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | |
| 性状 n=3 ＜微黄色のフィルム コーティング錠＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収 スペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.17～2.06 1.65～4.13 1.77～3.62 | — | — | 1.53～2.89 2.42～3.26 1.15～3.02 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.27～2.32 1.70～4.46 1.75～3.72 | — | — | 2.11～3.64 3.17～3.68 1.22～3.41 |
| 崩壊性 (秒) n=18 ＜60 秒以内＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 27～32 28～32 28～35 | 29～38 28～35 28～36 | 28～40 29～43 26～43 | 28～44 29～43 27～39 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 ＜15 分、85%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 94.6～98.6 93.8～97.7 96.4～99.8 | 95.0～98.9 94.4～98.7 95.3～99.5 | 94.2～98.1 93.6～100.6 95.3～101.1 | 96.4～100.4 96.8～104.3 95.9～101.0 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 ＜15 分、75%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 86.7～91.6 86.0～90.5 89.6～93.8 | 88.5～93.5 88.7～93.4 89.9～94.5 | 87.1～91.2 87.2～93.3 88.3～95.0 | 91.0～95.1 91.8～96.3 91.1～96.5 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.02～99.04 98.23～98.84 98.18～98.78 | 99.78～100.54 99.93～101.59 100.16～101.39 | 98.46～99.23 99.23～100.21 99.23～99.75 | 99.85～100.04 99.13～100.25 99.52～100.09 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 99.13～99.83 99.49～100.47 99.93～100.41 | 98.92～100.31 98.94～99.57 99.40～100.20 | 98.50～99.54 99.14～101.34 99.24～99.62 | 100.06～100.19 99.23～100.36 99.62～100.25 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

◇ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 加速試験 (40℃、75%RH) [最終包装形態 (バラ包装)]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | |
| 性状 n=3 ＜微黄色のフィルム コーティング錠＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均 一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.17～2.06 1.65～4.13 1.77～3.62 | — | — | 1.58～2.87 2.38～3.52 2.04～2.47 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.27～2.32 1.70～4.46 1.75～3.72 | — | — | 2.35～3.93 3.18～3.74 2.26～3.60 |
| 崩壊性 (秒) n=18 ＜60 秒以内＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 27～32 28～32 28～35 | 24～36 26～36 26～35 | 26～42 26～45 27～43 | 25～38 27～42 26～44 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 ＜15 分、85%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 94.6～98.6 93.8～97.7 96.4～99.8 | 97.6～103.4 97.6～101.5 92.2～102.9 | 94.1～98.3 92.8～98.3 95.2～99.1 | 96.7～102.3 96.5～102.9 97.0～101.2 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 ＜15 分、75%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 86.7～91.6 86.0～90.5 89.6～93.8 | 91.7～97.5 88.4～94.6 86.0～96.5 | 87.6～92.0 85.7～92.1 86.0～89.6 | 91.3～96.4 91.6～97.5 91.7～96.1 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.02～99.04 98.23～98.84 98.18～98.78 | 98.78～99.83 100.01～100.29 100.17～100.88 | 99.24～99.29 98.99～99.56 100.08～101.23 | 98.92～100.62 99.74～99.99 99.96～100.69 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 99.13～99.83 99.49～100.47 99.93～100.41 | 98.73～99.57 99.15～99.44 99.70～99.89 | 99.24～99.29 99.09～99.46 99.84～100.69 | 99.19～100.45 99.64～99.85 99.99～100.32 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

(2) 長期保存試験

試験実施期間：2019/5/16～2021/1/27

◇ジウムロ配合 OD錠 LD「日医工」 長期保存試験 (25°C、60%RH) [最終包装形態 (PTP包装)]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | |
| 性状 n=3 <微赤色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.53～3.09 1.70～2.56 1.70～1.94 | — | — | — |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.56～3.57 2.06～2.63 1.68～2.18 | — | — | — |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 26～33 29～36 25～35 | 27～35 28～35 28～34 | 26～34 26～38 26～37 | 15～27 16～30 13～22 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 94.4～100.7 95.6～99.8 95.9～99.7 | 95.8～100.7 96.9～101.2 96.5～101.8 | 96.0～100.4 97.3～101.0 96.2～101.5 | 97.2～101.1 98.2～101.2 97.8～102.2 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、80%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 86.4～93.4 86.9～92.5 87.1～92.4 | 91.2～96.6 92.2～97.3 92.5～97.3 | 82.2～88.8 84.1～93.3 82.5～88.9 | 90.8～96.1 90.9～96.0 90.7～95.7 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.23～99.25 98.89～99.97 99.78～100.52 | 97.68～98.31 97.79～98.51 98.54～99.08 | 98.54～101.01 99.71～100.12 99.57～99.76 | 97.59～98.49 98.83～99.20 98.80～99.53 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.76～99.98 99.00～100.14 99.84～100.81 | 97.72～98.32 97.73～98.48 98.31～98.78 | 98.93～100.66 99.46～100.26 99.45～99.61 | 97.47～98.45 98.14～98.65 97.98～98.75 |

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--|---|
| | | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | |
| 性状 n=3 <微赤色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均 一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 2.59~3.02 1.68~3.28 1.36~2.08 | 1.60~1.77 2.95~4.20 1.68~3.43 | 2.15~3.87 3.33~4.51 2.84~3.90 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 2.73~3.04 2.13~3.07 1.41~2.28 | 1.56~2.13 2.97~4.05 2.11~3.43 | 2.51~4.35 3.71~5.34 3.62~4.90 |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 21~28 20~26 20~27 | 20~34 19~27 18~28 | 20~25 21~27 20~25 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 95.9~101.5 97.8~102.0 96.2~100.9 | 95.2~101.6 97.2~101.4 96.5~101.3 | 95.9~101.1 98.2~102.6 97.4~102.6 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、80%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 86.4~92.1 89.8~94.0 89.1~93.8 | 87.4~92.9 87.5~94.0 87.5~92.8 | 83.3~90.5 84.7~90.5 84.3~91.7 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.20~99.27 99.39~100.38 99.70~99.82 | 98.24~98.79 98.83~100.08 99.33~99.70 | 98.66~99.07 99.36~99.91 99.25~99.73 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.86~100.16 99.96~100.82 100.12~100.41 | 97.45~97.79 97.61~99.01 98.05~98.63 | 99.65~100.11 100.18~100.60 99.75~100.31 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

◇ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 長期保存試験 (25℃、60%RH) [最終包装形態 (バラ包装)]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|--|
| | | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | |
| 性状 n=3 ＜微赤色のフィルム コーティング錠＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製 剤 均 一 性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン ＜15.0%以下＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.53～3.09 1.70～2.56 1.70～1.94 | — | — | — |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 ＜15.0%以下＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 1.56～3.57 2.06～2.63 1.68～2.18 | — | — | — |
| 崩壊性 (秒) n=18 ＜60 秒以内＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 26～33 29～36 25～35 | 28～35 28～37 27～37 | 26～36 26～37 26～41 | 15～24 13～24 15～24 | |
| 溶 出 性 | アジルサルタン (%) n=18 ＜15 分、85%以上＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 94.4～100.7 95.6～99.8 95.9～99.7 | 95.8～100.4 95.8～100.4 96.0～100.3 | 96.5～101.8 95.8～101.1 98.1～102.4 | 97.4～100.6 96.5～101.7 96.8～101.5 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 ＜15 分、80%以上＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 86.4～93.4 86.9～92.5 87.1～92.4 | 87.8～92.8 88.4～92.7 89.3～94.2 | 84.9～89.3 86.3～91.4 86.5～92.4 | 89.6～94.4 89.4～95.3 87.4～91.9 |
| 含 量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.23～99.25 98.89～99.97 99.78～100.52 | 97.34～98.01 98.35～99.09 98.17～98.87 | 98.80～99.61 99.86～100.23 99.69～100.59 | 98.40～99.12 99.02～100.00 98.95～99.18 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.76～99.98 99.00～100.14 99.84～100.81 | 97.47～97.89 98.31～98.72 97.96～98.40 | 99.05～99.60 99.62～100.00 99.58～100.64 | 98.43～98.64 98.42～99.22 98.19～98.43 |

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|--|--|
| | | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | | |
| 性状 n=3 <微赤色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 製剤均 一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 2.44~3.78 1.58~3.57 2.68~3.43 | 1.89~2.83 1.34~3.09 1.34~2.85 | 1.63~3.28 1.63~2.18 2.01~3.26 | |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 2.52~3.97 1.53~3.81 3.09~3.62 | 2.37~3.09 1.58~3.19 1.53~2.95 | 1.53~3.38 2.01~2.64 2.06~3.31 | |
| | 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 20~28 20~28 20~28 | 19~28 23~32 25~32 | 20~28 19~28 21~28 | |
| | 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 95.0~100.8 95.3~100.2 96.3~101.0 | 95.5~101.7 96.4~101.3 97.2~102.3 | 97.9~101.1 97.9~101.3 97.0~101.9 |
| | | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、80%以上> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 89.4~94.2 89.1~93.4 89.8~94.3 | 86.7~94.8 88.1~93.7 88.9~94.6 | 84.1~91.0 87.1~96.0 86.8~97.0 |
| | | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 98.68~99.77 99.71~100.01 99.55~100.53 | 98.73~99.05 99.07~99.47 99.12~99.42 | 98.74~98.97 99.63~100.14 99.27~99.90 |
| 含量 | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML2.5ODC2-1 AZI20AML2.5ODC2-2 AZI20AML2.5ODC2-3 | 99.57~101.65 99.95~100.29 99.66~100.83 | 97.75~98.28 97.79~98.06 97.91~98.20 | 99.54~100.12 100.32~100.70 100.08~100.39 | |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2019/5/17～2021/2/13

◇ジウムロ配合 OD錠 HD「日医工」 長期保存試験 (25℃、60%RH) [最終包装形態 (PTP包装)]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| | | 開始時 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 9ヵ月 | |
| 性状 n=3 ＜微黄色のフィルム コーティング錠＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3＜※1＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.17～2.06 1.65～4.13 1.77～3.62 | — | — | — |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 ＜15.0%以下＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.27～2.32 1.70～4.46 1.75～3.72 | — | — | — |
| 崩壊性 (秒) n=18 ＜60 秒以内＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 27～32 28～32 28～35 | 30～37 26～39 27～36 | 26～38 25～39 26～38 | 29～35 29～35 26～36 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 ＜15 分、85%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 94.6～98.6 93.8～97.7 96.4～99.8 | 95.8～100.2 91.4～97.0 96.7～99.5 | 94.9～102.0 95.5～101.1 95.5～101.0 | 94.3～98.5 95.0～99.0 94.0～100.1 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 ＜15 分、75%以上＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 86.7～91.6 86.0～90.5 89.6～93.8 | 89.6～93.3 86.8～92.6 90.1～93.2 | 89.6～95.7 89.3～95.3 89.2～94.9 | 89.3～93.4 89.4～93.9 88.6～94.7 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.02～99.04 98.23～98.84 98.18～98.78 | 99.67～100.56 100.06～100.95 100.88～100.99 | 99.78～100.63 99.49～100.41 99.96～101.19 | 99.32～99.99 99.42～100.12 99.34～100.80 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 99.13～99.83 99.49～100.47 99.93～100.41 | 99.18～100.49 99.26～99.98 99.33～100.85 | 99.73～100.59 99.46～100.34 99.60～101.02 | 99.12～100.48 99.10～100.02 99.03～100.65 |

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|
| | | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | |
| 性状 n=3 <微黄色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均 一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 2.01~2.73 1.75~3.60 1.84~2.13 | 1.84~3.57 1.41~2.92 2.01~2.49 | 1.48~2.37 1.29~2.88 2.42~3.60 |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.77~2.97 1.77~3.52 2.01~2.13 | 2.04~3.43 1.56~3.02 2.11~2.88 | 1.48~2.37 1.22~2.85 2.42~3.67 |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 22~33 22~33 21~31 | 26~33 22~35 26~35 | 20~26 22~29 20~30 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 92.9~99.8 95.2~101.8 94.4~100.7 | 96.1~100.1 95.0~100.0 96.8~101.3 | 94.5~101.0 95.0~101.3 94.6~101.6 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、75%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 87.7~93.6 89.1~95.4 87.4~94.3 | 89.0~95.2 88.5~94.0 90.5~96.1 | 88.3~94.9 89.1~94.5 88.7~94.8 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.90~99.11 98.85~99.09 99.10~99.36 | 98.20~98.98 98.92~99.74 98.90~99.71 | 99.25~99.93 99.51~99.93 100.02~100.54 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 99.21~99.44 99.08~99.42 99.13~99.38 | 98.29~98.57 98.93~99.77 98.93~99.61 | 99.05~99.89 99.01~99.36 99.68~100.42 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

◇ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 長期保存試験 (25℃、60%RH) [最終包装形態 (バラ包装)]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| | | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | |
| 性状 n=3 <微黄色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 製剤均一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.17~2.06 1.65~4.13 1.77~3.62 | — | — | — |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル 酸塩 <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 1.27~2.32 1.70~4.46 1.75~3.72 | — | — | — |
| 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 27~32 28~32 28~35 | 26~37 27~35 26~38 | 27~39 28~36 26~41 | 25~34 23~35 25~34 | |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 94.6~98.6 93.8~97.7 96.4~99.8 | 94.4~100.0 94.8~99.8 95.8~101.1 | 95.8~100.5 94.4~100.6 95.7~100.7 | 93.5~99.4 93.2~99.5 94.8~99.0 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) n=18 <15 分、75%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 86.7~91.6 86.0~90.5 89.6~93.8 | 85.5~92.2 86.1~91.6 89.2~94.7 | 89.9~95.2 88.7~94.2 89.6~95.2 | 86.9~93.7 87.3~92.8 88.0~93.7 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.02~99.04 98.23~98.84 98.18~98.78 | 99.77~100.50 99.80~100.20 100.69~100.86 | 99.20~100.09 99.18~99.86 100.23~100.44 | 99.45~100.33 99.42~99.82 99.89~100.32 |
| | アムロジピンベシル 酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 99.13~99.83 99.49~100.47 99.93~100.41 | 99.21~100.02 98.91~100.56 98.99~100.92 | 99.15~100.11 98.94~99.77 100.05~100.55 | 99.01~99.99 99.28~99.82 99.47~99.97 |

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | | |
| 性状 n=3 <微黄色のフィルム コーティング錠> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸収ス ペクトル) | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 適合 | 適合 | 適合 | | |
| 製剤均 一性 | 含量均一性試験 (%) n=3 アジルサルタン <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 2.30~3.43 1.82~2.37 1.63~3.24 | 2.18~2.28 2.11~3.24 1.77~2.32 | 1.53~2.42 2.13~3.09 1.56~2.85 | |
| | 含量均一性試験 (%) n=3 アムロジピンベシル酸 塩 <15.0%以下> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 2.61~3.77 2.18~2.37 1.44~3.50 | 2.18~2.47 2.20~3.36 1.99~2.59 | 1.72~2.68 1.94~3.31 1.75~2.95 | |
| | 崩壊性 (秒) n=18 <60 秒以内> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 22~29 22~30 22~31 | 27~42 27~41 26~31 | 19~30 21~28 20~30 | |
| | 溶出性 | アジルサルタン (%) n=18 <15 分、85%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 94.7~100.5 95.5~100.7 96.5~99.8 | 94.0~98.6 93.9~99.5 96.1~99.0 | 94.2~99.8 95.1~100.9 96.6~101.3 |
| | | アムロジピンベシル酸 塩 (%) n=18 <15 分、75%以上> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 89.5~94.5 89.7~94.0 90.2~94.2 | 88.2~92.7 87.9~93.0 89.8~94.1 | 88.5~94.2 89.3~93.8 89.8~94.7 |
| | 含 量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.43~99.07 98.82~99.64 99.18~99.53 | 98.25~98.86 98.68~99.37 99.17~99.61 | 99.55~99.92 99.41~100.37 99.50~100.24 |
| アムロジピンベシル酸 塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | | AZI20AML5ODC2-1 AZI20AML5ODC2-2 AZI20AML5ODC2-3 | 98.77~99.51 98.90~99.58 99.42~99.63 | 98.33~99.13 98.86~99.41 99.03~99.64 | 99.19~99.85 99.31~99.77 98.90~99.76 | |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

本製剤の安定性を PTP 包装、バラ包装で、安定性試験実施方法のガイドライン、長期保存試験の項に従い、試験を実施した。その結果、全ての項目で品質の低下は認められず、安定であった。また、いずれのロットにおいても安定性に差は認められなかった。また、加速安定性試験の 6 ヶ月経過時点までいずれの試験項目も規格を満たしており「明確な品質の変化」は認められず、長期保存試験では 24 ヶ月経過時まで純度試験に経時的な変化及び変動は認められなかった。従って、「安定性データの評価に関するガイドラインについて医薬審発第 0603004 号」より、本製剤は長期データがカバーする 24 ヶ月を超えて 12 ヶ月の外挿が可能であり、36 ヶ月までは安定であると考えられたため、本品の有効期限を 3 年とした。

(3) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2021/8/12～2021/12/2

◇ジウムロ配合 OD錠 LD「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------|--|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 開始時 | 2週 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 n=10 <微赤色のフィルムコーティング錠> | | GV0200 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0200 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内> | | GV0200 | 46～55 | 48～51 | 34～50 | 36～44 | 36～52 |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=6 <15分、85%以上> | GV0200 | 97.1～100.2 | 98.9～102.0 | 98.6～101.3 | 99.7～101.8 | 98.9～101.5 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15分、80%以上> | GV0200 | 91.3～95.5 | 96.7～99.0 | 92.7～95.7 | 95.5～97.0 | 94.8～97.6 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0200 | 99.60～99.92 | 97.40～99.15 | 97.42～100.29 | 99.12～102.14 | 98.01～99.11 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0200 | 100.33～100.72 | 98.34～100.02 | 97.26～99.38 | 99.16～101.69 | 98.59～98.78 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0200 | 73～80 | 71～78 | 66～73 | 71～81 | 72～86 |

※1：アジルサルタン・・・RRT約0.43の類縁物質：0.5%以下、RRT約1.74の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT約0.66の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジウムロ配合 OD錠 LD「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------|--|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 開始時 | 2週 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 n=10 <微赤色のフィルムコーティング錠> | | GV0200 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 | 微赤色のフィルムコーティング錠 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0200 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内> | | GV0200 | 46～55 | 35～44 | 32～34 | 30～37 | 30～36 |
| 溶出性 | アジルサルタン (%) n=6 <15分、85%以上> | GV0200 | 97.1～100.2 | 99.8～101.0 | 100.5～102.2 | 99.3～101.5 | 99.8～101.6 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15分、80%以上> | GV0200 | 91.3～95.5 | 96.6～98.6 | 94.1～97.1 | 94.7～96.9 | 94.5～97.4 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0200 | 99.60～99.92 | 101.46～101.77 | 100.30～100.83 | 99.72～100.51 | 99.22～100.51 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0200 | 100.33～100.72 | 101.90～102.42 | 100.24～101.31 | 99.07～99.47 | 99.54～100.28 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0200 | 73～80 | 41～47 | 39～41 | 39～44 | 39～43 |

※1：アジルサルタン・・・RRT約0.43の類縁物質：0.5%以下、RRT約1.74の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT約0.66の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジウムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャールをラップで覆う]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 総曝光量 | | | |
|------------------------------|--|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | 開始時 | 30 万 Lx・hr | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 n=10 <微赤色のフィルムコーティング錠> | | GV0200 | 微赤色の フィルム コーティング錠 | 微赤色の フィルム コーティング錠 | 微赤色の フィルム コーティング錠 | 微赤色の フィルム コーティング錠 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0200 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60 秒以内> | | GV0200 | 46~55 | 50~54 | 39~55 | 34~44 |
| 溶 出 性 | アジルサルタン (%) n=6 <15 分、85%以上> | GV0200 | 97.1~100.2 | 98.7~101.2 | 99.2~101.4 | 99.4~102.6 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15 分、80%以上> | GV0200 | 91.3~95.5 | 91.7~97.9 | 92.8~95.3 | 93.5~97.0 |
| 含 量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0200 | 99.60~99.92 | 96.27~100.53 | 98.67~100.30 | 99.08~100.51 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0200 | 100.33~100.72 | 97.87~100.53 | 98.00~99.86 | 98.64~99.86 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0200 | 73~80 | 56~64 | 61~68 | 56~63 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2021/8/12~2021/12/2

◇ジウムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------|--|-----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | 開始時 | 2 週 | 1 カ月 | 2 カ月 | 3 カ月 |
| 性状 n=10 <微黄色のフィルムコーティング錠> | | GV0300 | 微黄色のフ 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 | 微黄色のフ 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 | 微黄色のフ ィルムコー ティ ング錠 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0300 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60 秒以内> | | GV0300 | 39~49 | 46~48 | 34~49 | 38~42 | 28~46 |
| 溶 出 性 | アジルサルタン (%) n=6 <15 分、85%以上> | GV0300 | 97.5~100.9 | 98.9~100.5 | 97.8~99.9 | 93.3~99.2 | 97.2~100.5 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15 分、75%以上> | GV0300 | 92.3~96.0 | 95.0~96.7 | 92.7~94.4 | 88.2~94.1 | 93.4~96.2 |
| 含 量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 97.36~97.84 | 96.52~98.25 | 98.29~99.37 | 99.59~101.49 | 97.39~99.80 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 100.12~100.87 | 97.56~99.51 | 98.62~98.80 | 100.49~101.86 | 98.13~100.18 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0300 | 73~78 | 72~83 | 67~78 | 72~81 | 71~81 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下
アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジウムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光、開放]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|------------------------------|--|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 開始時 | 2 週 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 n=10 <微黄色のフィルムコーティング錠> | | GV0300 | 微黄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 | 微黄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 | 微黄色のフィルムコーティング錠 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0300 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60 秒以内> | | GV0300 | 39~49 | 34~37 | 36~42 | 25~37 | 27~41 |
| 溶性 | アジルサルタン (%) n=6 <15 分、85%以上> | GV0300 | 97.5~100.9 | 98.3~100.8 | 99.2~101.5 | 99.8~101.8 | 97.6~101.3 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15 分、75%以上> | GV0300 | 92.3~96.0 | 94.2~97.9 | 89.6~96.4 | 94.6~97.0 | 94.3~97.0 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 97.36~97.84 | 98.12~98.88 | 100.28~101.09 | 100.68~101.61 | 99.34~100.79 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 100.12~100.87 | 99.71~100.32 | 100.99~101.43 | 100.86~101.63 | 99.81~101.44 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0300 | 73~78 | 37~43 | 35~42 | 38~42 | 39~42 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジウムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャードをラップで覆う]

| 試験項目 <規格> | | ロット 番号 | 総曝光量 | | | |
|------------------------------|--|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 開始時 | 30 万 Lx・hr | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 n=10 <微黄色のフィルムコーティング錠> | | GV0300 | 微黄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 | 微黄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 |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | | GV0300 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (秒) n=6 <60 秒以内> | | GV0300 | 39~49 | 40~46 | 32~44 | 35~39 |
| 溶性 | アジルサルタン (%) n=6 <15 分、85%以上> | GV0300 | 97.5~100.9 | 97.1~99.3 | 98.6~100.5 | 97.6~99.5 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) n=6 <15 分、75%以上> | GV0300 | 92.3~96.0 | 91.4~95.1 | 93.1~95.0 | 91.6~93.7 |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 97.36~97.84 | 99.47~101.56 | 98.74~100.28 | 99.10~101.05 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | GV0300 | 100.12~100.87 | 99.27~101.10 | 99.59~100.11 | 99.53~100.32 |
| (参考値) 硬度 (N) n=10 | | GV0300 | 73~78 | 53~59 | 57~64 | 59~62 |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

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）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

<ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」>

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（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号）

（アジルサルタン）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

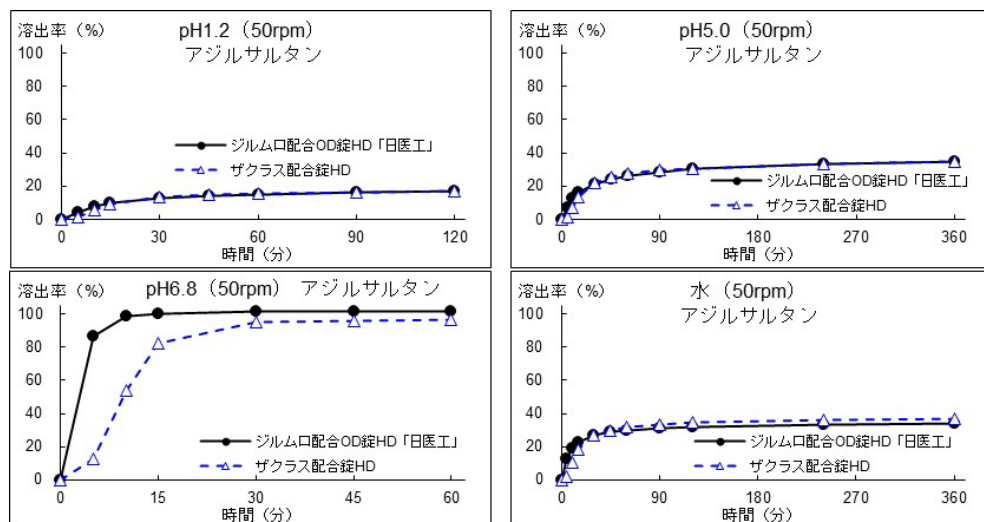
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤が 120 分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 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」の有効成分アジルサルタンについて、溶出挙動を標準製剤（ザクラ配合錠 HD）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

(アムロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

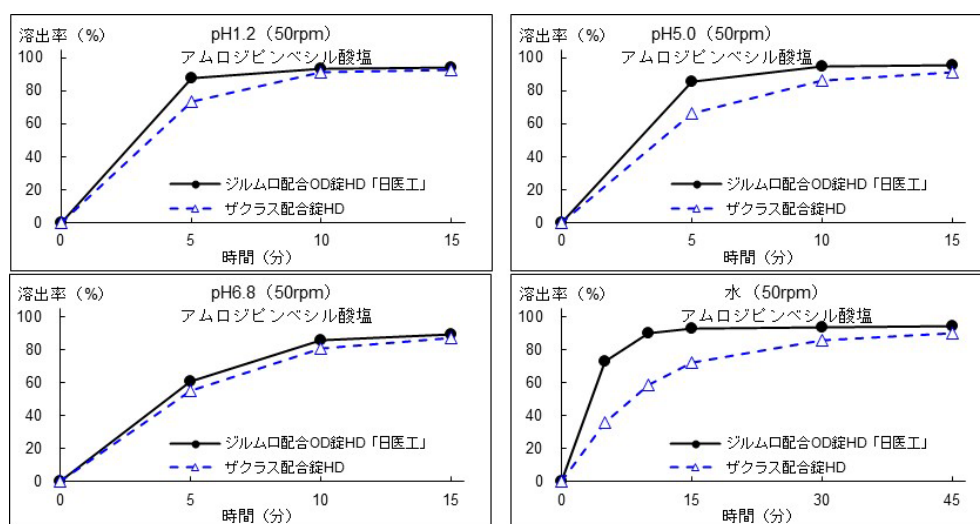
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、f2 関数の値は 42 以上であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」の有効成分アムロジピンについて、溶出挙動を標準製剤（ザクラス配合錠 HD）比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験³⁾

<ジルムロ配合 OD 錠 LD「日医工」>

ジルムロ配合 OD 錠 LD「日医工」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 OD 錠 HD「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

(アジルサルタン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

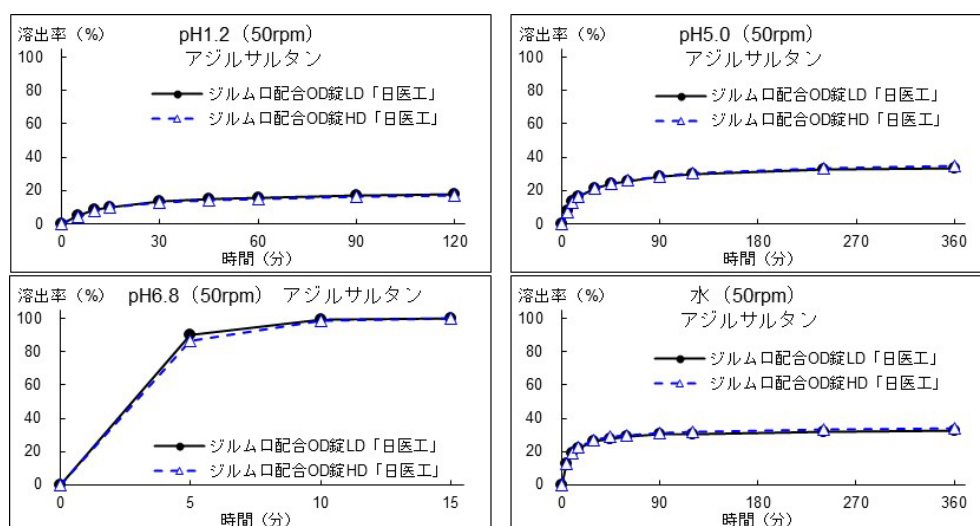
[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤が 120 分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 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また、最終比較時点 (120 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。

- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また、最終比較時点 (360 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また、最終比較時点 (360 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

ジウムロ配合 OD 錠 LD「日医工」の有効成分アジルサルタンについて、溶出挙動を標準製剤 (ジウムロ配合 OD 錠 HD「日医工」) と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(アムロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

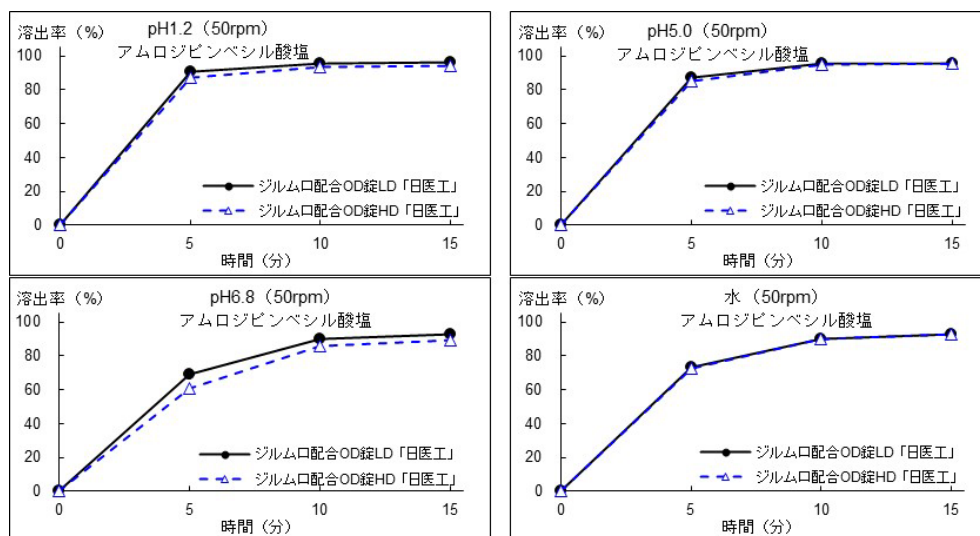
[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。

- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

ジウムロ配合 OD 錠 LD「日医工」の有効成分アムロジピンについて、溶出挙動を標準製剤 (ジウムロ配合 OD 錠 HD「日医工」) と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

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

| 販売名 | PTP 包装 | バラ包装 |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ジウムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」 | 100 錠 [10 錠×10 ; PTP : 乾燥剤入り] | 200 錠 [プラスチックボトル ; バラ : 乾燥剤入り] |
| ジウムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 | 100 錠 [10 錠×10 ; PTP : 乾燥剤入り] | 200 錠 [プラスチックボトル ; バラ : 乾燥剤入り] |

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| PTP 包装 | バラ包装 |
|---|---|
| ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム 乾燥剤 : 塩化カルシウム | ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ (乾燥剤 (シリカゲル) 付き) |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本資料の情報に関する注意

本資料には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、可否を示すものではない。

自動錠剤分包機における落下耐久性試験

ジルムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」

試験実施期間：2021/8/6～2021/9/14

1) 使用機器

全自動錠剤分包機 260PROUD (湯山製作所)

使用ローターカセット

標準製剤用ローターカセット 直径：8.2mm、錠剤厚み：4.7mm

2) 使用製剤

| 販売名 | Lot No. | 保存条件 |
|-------------------------|---------|---------------------------|
| ジルムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」 | GV0200 | 開始時：包装から取出した直後 |
| | | 加湿 4w：無包装、25℃・75%RH、4 週保存 |

3) 使用製剤の錠剤物性

| 保存条件 | 質量 (mg) | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 硬度 (kgf) | 摩損度(%) | | 崩壊時間 (s) |
|-------|------------|------------|------------|-------------|--------|--------|-------------|
| | | | | | 100 回転 | 250 回転 | |
| 開始時 | 235.7 | 4.32 | 8.24 | 69.5 | 0.03 | 0.03 | 53～65 |
| 加湿 4w | 240.4 | 4.46 | 8.34 | 35.6 | 0.00 | 0.00 | 43～55 |

4) 分包方法

①最上段・内輪側にカセットを設置し、1 錠ずつ 30 包及び 5 錠ずつ 30 包を分包。

②最下段・外輪側にカセット位置を移動し、1 錠ずつ 30 包及び 5 錠ずつ 30 包を分包。

カセット位置および一包あたりの錠剤数

| カセット位置 | | 1 錠包装/包 | 5 錠包装/包 |
|--------|-------|--------------|---------------|
| 高さ | 内輪/外輪 | | |
| 最上段 | 内輪 | 30 包 (=30 錠) | 30 包 (=150 錠) |
| 最下段 | 外輪 | 30 包 (=30 錠) | 30 包 (=150 錠) |

5) 割れ・欠けの判断基準

割れ：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

欠け：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

6) 試験結果

一包化試験結果

| 保存条件 | カセット | 錠数/包 | 割れ ^{※1} | 欠け ^{※2} | | 欠片混入 ^{※3} |
|-------|------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | | | 大きい欠け | 小さい欠け | |
| 開始時 | 上段 | 1錠 5錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 1錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 |
| | 下段 | 1錠 5錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 |
| 加湿 4w | 上段 | 1錠 5錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 |
| | 下段 | 1錠 5錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 | 0錠/30錠 0錠/150錠 |

※1 割れた錠剤の数 ※2 欠けた錠剤の数 ※3 錠剤の欠片が混入した数

一包化テスト後のローターカセットの状態

| 保存条件 | 使用後のローターカセットの状態 |
|-------|--------------------|
| 開始時 | 粉の付着はほとんど認められなかった。 |
| 加湿 4w | 粉の付着はほとんど認められなかった。 |

7) 結果概要

| 保存条件 | 結果概要 |
|-------|---|
| 開始時 | 上段の 5 錠分包において、小さい欠けが認められたが、注意深く観察してようやく確認できる程度であった。 |
| 加湿 4w | 上段の 1 錠分包および 5 錠分包、下段の 1 錠分包および 5 錠分包の全条件において割れ欠けは認められなかった。 |

ジウムロ配合 OD 錠 HD「日医工」

試験実施期間：2021/8/6～2021/9/14

1) 使用機器

全自動錠剤分包機 260PROUD (湯山製作所)

使用ローターカセット

標準製剤用ローターカセット 直径：8.2mm、錠剤厚み：4.7mm

2) 使用製剤

| 販売名 | Lot No. | 保存条件 |
|------------------------|---------|---------------------------|
| ジウムロ配合 OD 錠 HD「日医工」 | GV0300 | 開始時：包装から取出した直後 |
| | | 加湿 4w：無包装、25℃・75%RH、4 週保存 |

3) 使用製剤の錠剤物性

| 保存条件 | 質量 (mg) | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 硬度 (kgf) | 摩損度(%) | | 崩壊時間 (s) |
|-------|------------|------------|------------|-------------|--------|--------|-------------|
| | | | | | 100 回転 | 250 回転 | |
| 開始時 | 236.0 | 4.32 | 8.25 | 69.3 | 0.25 | 0.30 | 53～58 |
| 加湿 4w | 241.1 | 4.48 | 8.35 | 33.8 | 0.02 | 0.08 | 49～57 |

4) 分包方法

- ①最上段・内輪側にカセットを設置し、1錠ずつ30包及び5錠ずつ30包を分包。
 ②最下段・外輪側にカセット位置を移動し、1錠ずつ30包及び5錠ずつ30包を分包。

カセット位置および一包あたりの錠剤数

| カセット位置 | | 1錠包装/包 | 5錠包装/包 |
|--------|-------|------------|-------------|
| 高さ | 内輪/外輪 | | |
| 最上段 | 内輪 | 30包 (=30錠) | 30包 (=150錠) |
| 最下段 | 外輪 | 30包 (=30錠) | 30包 (=150錠) |

5) 割れ・欠けの判断基準

割れ：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

欠け：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

6) 試験結果

一包化試験結果

| 保存条件 | カセット | 錠数/包 | 割れ ^{*1} | 欠け ^{*2} | | 欠片混入 ^{*3} |
|-------|------|------|------------------|------------------|---------|--------------------|
| | | | | 大きい欠け | 小さい欠け | |
| 開始時 | 上段 | 1錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 |
| | | 5錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 |
| | 下段 | 1錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 |
| | | 5錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 |
| 加湿 4w | 上段 | 1錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 |
| | | 5錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 |
| | 下段 | 1錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 | 0錠/30錠 |
| | | 5錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 | 0錠/150錠 |

^{*1}割れた錠剤の数 ^{*2}欠けた錠剤の数 ^{*3}錠剤の欠片が混入した数

一包化テスト後のローターカセットの状態

| 保存条件 | 使用後のローターカセットの状態 |
|-------|--------------------|
| 開始時 | 粉の付着はほとんど認められなかった。 |
| 加湿 4w | 粉の付着はほとんど認められなかった。 |

7) 結果概要

| 保存条件 | 結果概要 |
|-------|---|
| 開始時 | 上段の1錠分包および5錠分包、下段の1錠分包および5錠分包の全条件において割れ欠けは認められなかった。 |
| 加湿 4w | 上段の1錠分包および5錠分包、下段の1錠分包および5錠分包の全条件において割れ欠けは認められなかった。 |

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 原則として、アジルサルタン 20mg 及びアムロジピンとして 2.5～5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

<解説>

5.1 本剤は降圧剤同士の配合剤であり、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の各単剤と比較して強力な降圧効果を有するため、血圧低下関連副作用の発現リスクを増強させる可能性がある。そのため、「過度な血圧低下のおそれがある」旨について注意喚起することとした。

I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果は「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照。また、本剤の国内臨床試験では、体位性めまい 1.9% (13/669 例)、浮動性めまい 1.5% (10/669 例) などの血圧低下に関連する副作用がみられた。詳細は「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照。

また、配合剤の適正使用の観点から、両単剤の併用治療もしくは各単剤からの切り替えが推奨されるため、「本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと」と注意喚起することとした。本剤の使用方法については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

過度な血圧低下を来しやすい患者については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

5.2 配合剤の適正使用の観点から、「原則として、アジルサルタン 20mg とアムロジピン 2.5～5mg の併用例、あるいはアジルサルタン 20mg 又はアムロジピン 2.5～5mg で血圧コントロール不十分な場合に本剤の投与を検討すること。」と注意喚起することとした。

本剤のアジルサルタン含有量は 20mg の 1 用量のみである。アジルサルタンとして 20mg の投与が適切であると考えられた場合に、本剤の投与を検討すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

成人には 1 日 1 回 1 錠（アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

本配合剤の配合成分間に薬物間相互作用がないことが確認されていること、かつ 1 日 1 回経口投与する用法で実施した 2 試験の結果より、本配合剤の十分な降圧効果が確認されていることから、本配合剤の用法は、各単剤の承認用法と同じ 1 日 1 回とすることが妥当と考えられた。また、食事の影響について検討した結果、本配合剤の薬物動態に及ぼす食事の影響はみられなかったことから、食事に対する用法の制限は不要と考えた。

用量

本配合剤の用量は、配合剤の主たる使用方法が両単剤の併用治療からの切替え又は各単剤で効果不十分例からの切替えであることから、臨床で使用頻度の高い通常用量の組合せとすることが妥当と考え、患者対象の検証試験及び長期投与試験での検討用量として、20mg/5mg 及び 20mg/2.5mg の 2 用量を設定した。

検証試験の結果より、20mg/5mg 及び 20mg/2.5mg の用量はいずれも各単剤と比較して強力な降圧効果を持ち、良好な血圧コントロールを可能とすること、20mg/5mg と 20mg/2.5mg の用量間で降圧効果の差があることが示された。

長期投与試験において、52 週までの結果より本配合剤 20mg/5mg 又は 20mg/2.5mg をベース治療として長期にわたり良好な血圧コントロールが可能であることが示された。また、治療期中の本配合剤の用量を治験責任医師又は分担医師により適宜増減可能とした結果、本配合剤の用量は個々の患者の病態及び血圧値に応じて選択されるため、20mg/5mg 及び 20mg/2.5mg の 2 用量が必要であると考えられた。

安全性を評価した結果は、いずれの用量も安全性上懸念すべき問題はなかった。

以上の 2 試験の成績より、本配合剤の申請用量として 20mg/5mg 及び 20mg/2.5mg の 2 用量を設定することは妥当であると判断した。

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。

<解説>

アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」等を踏まえて、患者毎に本剤の適用及び投与方法を決めること。特に下記のようなリスクの高い場合には、慎重に本剤の適用を検討すること。

【重篤な腎障害のある患者、血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者】

アジルサルタンでは、重篤な腎障害患者や急激な血圧低下を引き起こしやすい患者（血液透析中の患者、嚴重な減塩療法中の患者、利尿降圧剤投与中の患者）へは、低用量からの投与開始が推奨されている。アムロジピンベシル酸塩投与例で血圧コントロール不十分な場合には、アジルサルタン低用量の併用投与を検討し、また、アジルサルタン低用量を投与している場合には、20mg まで増量した後に本剤投与を検討するなど、個々の状況や患者の病態に応じて本剤の適用及び投与方法を決めること。

【高齢者】

高齢者ではアムロジピンの血中濃度が高く、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。

「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照。

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⁴⁾。

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。

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⁵⁾。

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⁵⁾。

(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受容体遮断薬 (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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〈アジルサルタン〉

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ 1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す⁶⁾。

〈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ネルに選択的に結合し、細胞内への Ca²⁺の流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。そのカルシウム拮抗作用は緩徐に発現するとともに持続性を示し、また心抑制作用が弱く血管選択性を示すことが認められている^{7)、8)}。

(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⁹⁾。

(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

16.1.1 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¹⁰⁾。

アジルサルタン及びアムロジピンの薬物動態学的パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

16.1.2 生物学的同等性試験

<ジルムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」 >³⁾

ジルムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」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 OD 錠 HD 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

<ジルムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 >¹¹⁾

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 (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

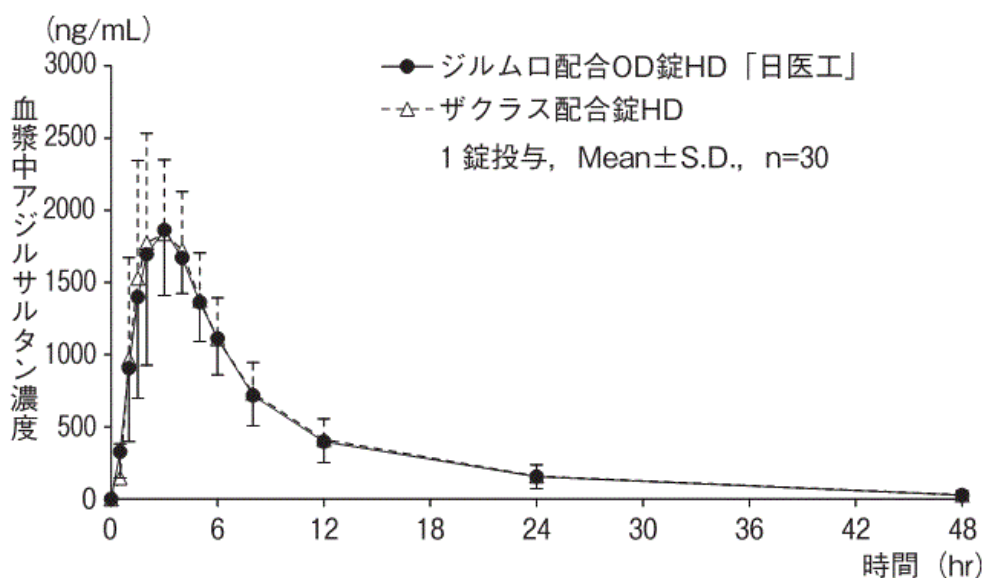
ジルムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」及びザクラス配合錠 HD を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (アジルサルタンとして 20mg 及びアムロジピンとして 5mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与 (水なしで服用*及び水で服用) して血漿中アジルサルタン濃度及びアムロジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、アジルサルタン及びアムロジピンともに log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(※水なし服用はジルムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」のみで、ザクラス配合錠 HD は水で服用)

薬物動態パラメータ (アジルサルタン・水なし)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _t (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ジルムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 | 17590±4159 | 2123±339 | 2.67±0.88 | 9.08±2.14 |
| ザクラス配合錠 HD | 17924±4619 | 2205±391 | 2.70±1.06 | 9.17±2.00 |

(1 錠投与、 Mean±S.D.、 n=30)

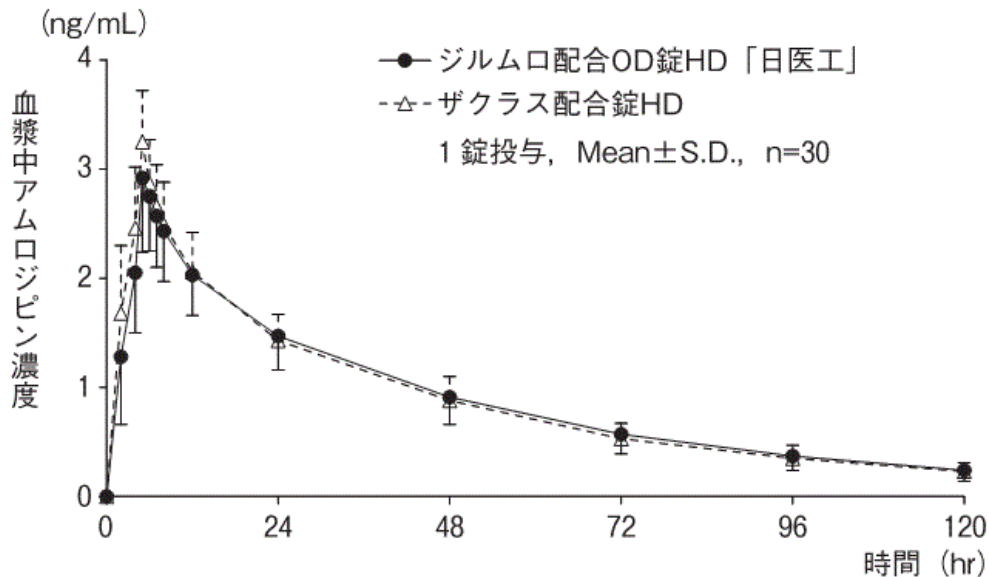


血漿中薬物濃度推移 (アジルサルタン・水なし)

薬物動態パラメータ (アムロジピン・水なし)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _t (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ジルムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 | 109.74±25.49 | 3.01±0.65 | 5.50±0.73 | 37.4±6.6 |
| ザクラス配合錠 HD | 109.00±20.60 | 3.27±0.45 | 5.17±0.70 | 37.2±6.2 |

(1錠投与、Mean±S.D.、n=30)

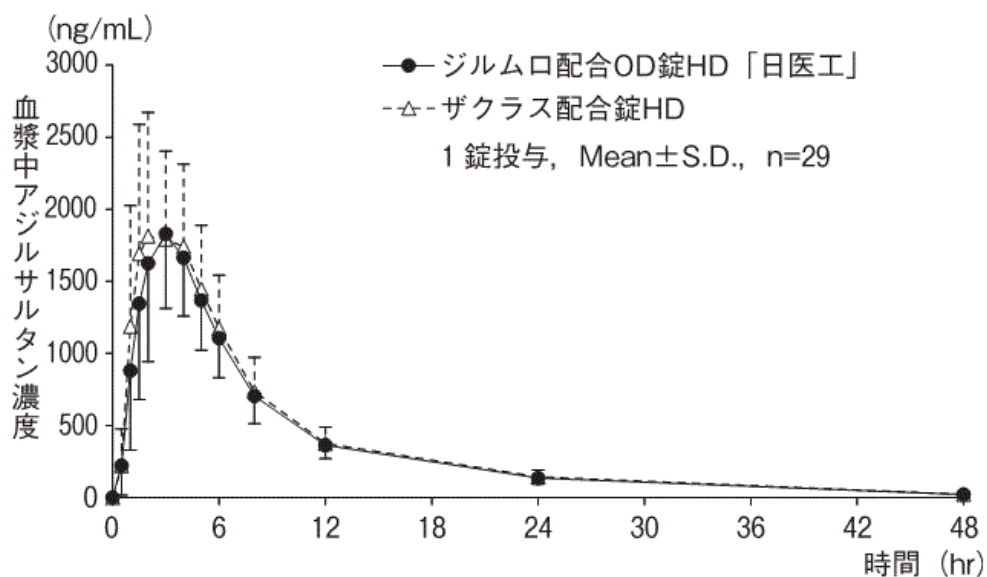


血漿中薬物濃度推移 (アムロジピン・水なし)

薬物動態パラメータ (アジルサルタン・水あり)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _t (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 | 16669±3326 | 2065±401 | 2.72±0.98 | 8.89±1.81 |
| ザクラス配合錠 HD | 17701±4262 | 2304±559 | 2.72±1.23 | 8.81±1.75 |

(1錠投与、 Mean±S.D.、 n=29)

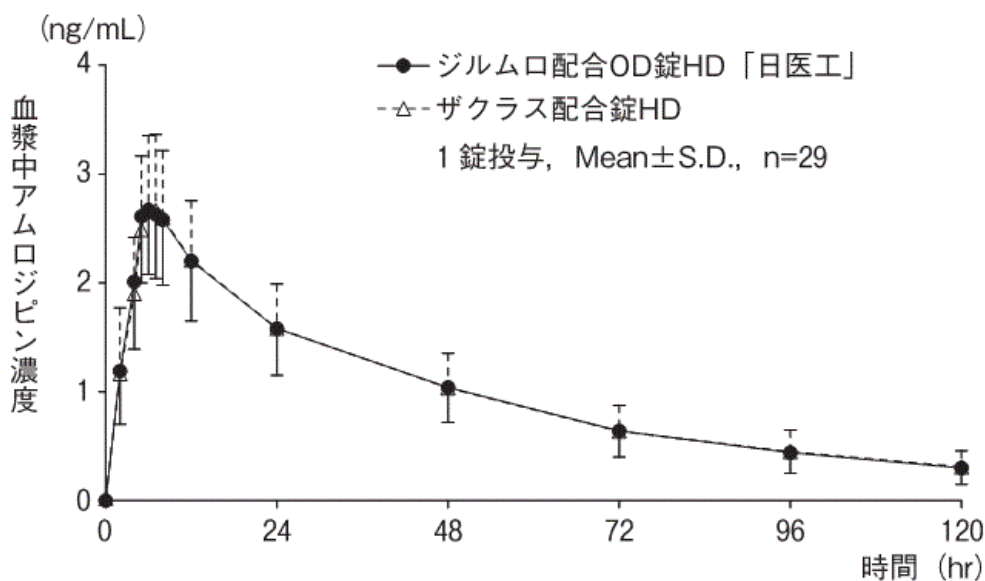


血漿中薬物濃度推移 (アジルサルタン・水あり)

薬物動態パラメータ (アムロジピン・水あり)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _t (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 | 120.24±34.65 | 2.79±0.59 | 6.07±0.88 | 41.4±10.3 |
| ザクラス配合錠 HD | 118.55±34.72 | 2.80±0.72 | 6.69±1.07 | 41.7±9.3 |

(1錠投与、 Mean±S.D.、 n=29)



血漿中薬物濃度推移 (アムロジピン・水あり)

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・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^{註2)}、アジルサルタン、アムロジピンの C_{max}、AUC に併用投与による影響はみられなかった¹²⁾。

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^{註2)}、アジルサルタンの C_{max}、AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 14.1%、42.1%増加した¹³⁾ (外国人データ)。

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。
(「VII. 4. 吸収」、「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

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

該当資料なし

(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

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¹⁴⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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_1 受容体の阻害作用は未変化体の約 1/1,000 であった (*in vitro*)^{15)・16)}。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*)¹⁵⁾。

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¹⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

（「Ⅶ. 6. (2) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

7. 排泄

健康成人（12例）にアジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/5mg 配合錠を絶食下で単回経口投与した時、投与 120 時間までの累積尿中排泄率はアジルサルタンは 16.6%、アムロジピンは 6.6%であった¹⁴⁾。

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

該当資料なし

10. 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^{注1)}が15～30未満の重度腎機能障害者4例、30～60未満の中等度腎機能障害者10例、60以上の正常～軽度腎機能障害者8例）にアジルサルタン20mgを1日1回7日間反復経口投与した時^{注2)}、正常～軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ8.9%、39.3%増加した¹⁸⁾。また、腎機能障害を伴う高血圧症患者にアジルサルタン10～40mg（10mgより開始）を1日1回10週間投与した時^{注2)}、中等度腎機能障害者（22例）と比較して重度腎機能障害者（19例）のトラフ時血漿中薬物濃度は35.1～61.3%増加し、重篤な腎機能障害者（eGFR^{注1)}が15未満（4例）のトラフ時血漿中薬物濃度は51.0～91.9%増加した¹⁹⁾。[9.2.1 参照]

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

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

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^{注3)}スコアが5～6の軽度肝機能障害者8例、7～9の中等度肝機能障害者8例、計16例）及び健康成人（16例）にアジルサルタンメドキシミル^{注4)}として40mgを5日間反復経口投与した時^{注2)}、健康成人と比較して軽度肝機能障害者のC_{max}は7.7%減少、AUCは27.9%増加、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ17.9%、64.4%増加した²⁰⁾（外国人データ）。

肝硬変患者（Child分類A、B、計5例）にアムロジピンとして2.5mgを単回投与した時^{注2)}、健康成人と比較して投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、T_{1/2}、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった²¹⁾。[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^{注2)}、高齢者のC_{max}、AUC（初回投与から8日目）は、非高齢者と比較してそれぞれ15.6%、9.0%減少した²²⁾（外国人データ）。

高齢高血圧症患者（平均年齢79.7歳、6例）にアムロジピンとして5mgを単回投与、及び1日1回8日間反復経口投与した時^{注2)}、若年健康者（平均年齢22.3歳、6例）と比較して単回投与時のC_{max}、AUC、反復投与最終時のC_{max}はいずれも有意に高値を示したが、T_{1/2}に有意差は認められなかった。反復投与時の高齢高血圧症患者の血清中アムロジピン濃度は、若年健康者よりも高く推移したが、そのパターンは若年健康者に類似しており、高齢高血圧症患者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった²³⁾。[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]

<解説>

2.1 一般的注意事項である。本剤の配合成分であるアジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩及び添加物あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対して過敏症状を呈した患者では、本剤の投与により再び過敏症状を呈するおそれがあるので投与しないこと。

2.2 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の「使用上の注意」に準じて設定している。また、本項はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）共通の注意事項である。妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照。妊娠中に ARB に曝露された患者に羊水過少症が、また胎児・新生児の死亡、腎不全及び羊水過少症によると推測される四肢、頭蓋顔面の変形、肺の低形成などがあらわれたとの報告がある。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤が妊娠初期に使用された場合に、胎児の奇形発生リスクが上昇するとの報告²⁴⁾があるが、妊娠初期における ARB の安全性については現時点では不明である。しかしながら、妊娠の時期を問わず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。本剤の使用に際しては、特に下記の点を厳守すること。

- ・ 妊娠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

妊娠中の ACE 阻害剤及び ARB 使用による胎児への影響

胎児の低血圧は、腎血流量を低下させ、結果的に糸球体ろ過量（GFR）が低下する。通常であればアンジオテンシンⅡ（AⅡ）による輸出細動脈の収縮により GFR は維持されるが、ACE 阻害剤はレニン-アンジオテンシン（RA）系を抑制するので、GFR は低下し、腎不全に至る。羊水は主に胎児の尿などからなるので、胎児の尿量減少は羊水過少症を招き、四肢拘縮、頭蓋顔面の変形（ポッター顔貌）、肺の低形成、子宮内発育遅延などを引き起こす。ARB も ACE 阻害剤と同様に RA 系を抑制することから、同様の作用をもたらすと考えられている²⁵⁾。

アムロジピンベシル酸塩について

ラットを用いたアムロジピンベシル酸塩の周産期及び授乳期投与試験において、高用量投与群で、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められたとの報告がある。出生児の成長、発育、行動および生殖能力には薬物の影響は認めなかった。これらの変化は、他のカルシウム拮抗剤でも報告されており、分娩時間の延長は、アムロジピンの薬理作用である平滑筋収縮抑制により子宮の収縮運動が抑制されるためと推察される²⁶⁾。

2.3 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象とした ALTITUDE 試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、ACE 阻害剤又は ARB を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩（直接的レニン阻害剤）を上乗せ投与した場合、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が高まる可能性が示唆された²⁷⁾。

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。

<解説>

- 8.1** 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双方の副作用が発現するおそれがあることから設定している。患者の病態や治療内容などに合わせて適切に本剤の使用を検討すること。
- 8.2** 降圧剤に共通の注意事項である。高所作業、自動車の運転などの危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- 8.3** 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。手術時には、失血や麻酔剤の使用などによる血圧低下に対して RA 系が代償性に賦活するなどして血圧が維持されるが、術前にアジルサルタンを投与するとこの代償機転が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがあるため、少なくとも手術前 24 時間は本剤を投与しないことが望ましい。
- ARB を服用中の手術対象患者を、手術当日の麻酔前に ARB を投与する群 (19 例) と投与しない群 (18 例) に無作為に割り付け、麻酔導入後の血圧を観察したところ、投与群の方が非投与群に比べて、低血圧の発現頻度が高く (19/19 vs 12/18 : $p < 0.01$) かつ持続時間が長く (8±7 分 vs 3±4 分 : $p < 0.01$)、また血管収縮剤投与の必要性が高かったとの報告がある²⁸⁾。
- 8.4** 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。アムロジピンの血中濃度半減期は長く、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場合は、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。

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

<解説>

9.1.1 本項は ARB 共通の注意事項であり、本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、腎への血流量が低下しているため、輸入細動脈壁の傍糸球体細胞からのレニン分泌が亢進し、産生された A II が輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過圧を維持している。このような患者に、レニン-アンジオテンシン (RA) 系を抑制するアジルサルタンを投与すると輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧の低下に伴い糸球体ろ過量 (GFR) が低下することにより、病態が悪化するおそれがある²⁹⁾。したがって、このような患者への使用は、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。

9.1.2 本項は ARB 共通の注意事項であり、本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

アジルサルタンを投与すると副腎からのアルドステロンの分泌が抑制され、尿中へのカリウム排泄が低下することから、血中のカリウムを増加させる方向に働く³⁰⁾。したがって、高カリウム血症の患者では、病態をさらに悪化させるおそれがあるので、このような患者には、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、腎機能障害やコントロール不良の糖尿病は、高カリウム血症発現の危険因子とされている。腎機能障害のある患者では GFR が低下し尿中へのカリウム排泄能が低下している。また、コントロール不良の糖尿病のある患者では血中のインスリン欠乏により細胞内へのカリウムの移行が抑制される³⁰⁾。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には高カリウム血症の発現に注意すること。

9.1.3 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

脳には全身の血圧が変化しても脳血流を一定に保とうとする機構、すなわち脳血流自動調節能 (autoregulation) が存在する。脳血流を一定に保持可能な血圧の範囲、すなわち自動調節域は、正常者では平均血圧で約 60~150mmHg であるとされている。この自動調節域を超えて血圧が上昇すれば脳血流は直線的に増加し、逆に血圧が低下すれば脳血流は直線的に低下する。未治療の高血圧者では正常血圧者に比し、自動調節下限域が高い血圧へ偏位していることが知られており、血圧の低下に対して正常血圧者よりも高い血圧値で脳血流の低下をきたしやすいとされている。さらに、脳血管障害を合併した場合には、この自動調節下限域が高い血圧へ偏位するだけでなく脳血流の全般的な低下も伴っており、血圧の低下により容易に脳血流が低下することになる³¹⁾。

したがって、脳血管障害のある患者においては、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。めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性があるので、本剤投与中は患者の状態をよく観察すること。

9.1.4 循環血漿量の減少や心不全による心拍出量の低下などによりレニン活性が亢進している場合があるため、RA 系を抑制するアジルサルタンの投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者に本剤を投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。

9.1.5 電子添文 2.1 の項に準じて設定した一般的な注意事項

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

腎機能を悪化させるおそれがある。アジルサルタンの血中濃度の上昇が認められた。[16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

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

<解説>

9.2.1 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の「使用上の注意」に準じて設定している。

重篤な腎機能障害患者においては、過度の降圧や急激な降圧は、腎血流量の減少により腎機能を悪化させるおそれがあり、慎重に降圧治療を開始する等の注意が必要である。

また、ARB には腎保護作用があるとされているが、腎障害のある患者にこれら RA 系を抑制する薬剤を投与すると、腎機能が悪化することがあると報告されている^{32,33}。何らかの原因で腎灌流圧が低下すると、糸球体輸入細動脈が拡張して糸球体血流量と GFR が維持される。さらに腎灌流圧が低下すると輸出細動脈が収縮して糸球体ろ過に必要な糸球体内圧を保とうと働く。この輸出細動脈収縮の大部分は AII の作用によることから、腎灌流圧の低下を来す病態では GFR は AII に大きく依存することになる。このような状況で AII の作用がアジルサルタンによって阻害されると GFR は急激に低下することが予想される。臨床的には、両側の腎動脈狭窄、片腎患者における健側腎の腎動脈狭窄が代表的であるが、強い腎硬化症のため葉間動脈など腎臓内の中～細動脈に広範な狭窄がみられるときにも同様の現象がみられる。本項において、腎障害の判断基準の目安は、個々の病態などを総合的に踏まえた臨床上的判断が最優先されるため特に設けていないが、腎機能が低下していると考えられる患者に対しては、本剤投与中は血圧モニタリングを行うとともに腎機能や電解質などに注意し、観察を十分に行うこと。

9.2.2 循環血漿量の減少や心不全による心拍出量の低下などによりレニン活性が亢進している場合があるため、RA 系を抑制するアジルサルタンの投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがある。このような患者に本剤を投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。

(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]

<解説>

①本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

外国臨床試験において、中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類スコア : 7~9) 8 名を対象に、アジルサルタン メドキシミル (アジルサルタンのプロドラッグ体、国内未承認) として 40mg を 1 日 1 回 5 日間経口反復投与したときの薬物動態を、健康成人 8 人と比較したところ、アジルサルタンの AUC が約 64%、Cmax が約 18%高い結果となった。

② 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。

アムロジピンベシル酸塩を Child-Pugh 分類 A（軽度）及び B（中等度）の肝硬変患者に単回投与した結果、健常成人に比べて、血中濃度半減期および AUC が有意差は認められなかったものの、やや高値を示した³⁴⁾。

以上のことから、肝機能障害を合併する患者においては、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

(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^{35)・36)}。

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>

レニン-アンジオテンシン系阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する投与は禁忌であり、電子添文の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項において注意喚起している。しかしながら、国内において、妊娠が把握されずレニン-アンジオテンシン系阻害剤の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に報告されている。このような状況を踏まえ、レニン-アンジオテンシン系阻害剤共通で「9.4 生殖能を有する者」の項を設定し、妊娠する可能性のある女性に対する注意事項を記載した。

(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²⁶⁾。[2.2、9.4.1 参照]

<解説>

アジルサルタン（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤）及びアムロジピンベシル酸塩は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。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。

詳細は「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照。

(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/日以上以上の群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³⁷⁾。

<解説>

ラットの周産期及び授乳期間投与試験において、アジルサルタン 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日をラットに強制経口投与したところ、0.3mg/kg/日以上以上の群で出生時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。腎盂拡張（水腎症）は他の ARB や ACE 阻害剤でも認められていることから、ラットの周産期及び授乳期における AII の作用の抑制に起因しているものと考えられる。

授乳中の女性に本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

また、アムロジピンベシル酸塩を妊娠高血圧を有する授乳婦に投与したところ、ヒト母乳中への移行が認められたとの報告がある。

授乳中の女性に本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

(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。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(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²³⁾。[16.6.3 参照]

<解説>

- ・ 高齢者への降圧剤療法にあたっての一般的な注意事項である。

高齢者では一般に生理機能の低下がみられ、副作用が発現し易くなる可能性が考えられるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

高齢者高血圧の血行動態の特徴は、動脈硬化と血管の弾性低下、圧受容器反射能の低下、左室壁肥大と拡張能低下、体液量調節障害などが挙げられる。これらの結果、脳循環、冠循環、腎血流などの主要臓器血流量や予備能が低下し、さらに標的臓器の血流自動調節能（autoregulation）は障害され、血圧下限値が高血圧側に偏位する。そのため、短時間かつ急激に降圧した場合、これら臓器の血流障害をもたらす可能性がある。

- ・ 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。

アムロジピンベシル酸塩は、高齢者での体内動態試験において、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²³⁾。高齢者に本剤を投与する場合は、低用量（アムロジピンとして 2.5mg/日）から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。 |

<解説>

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

腎障害又は腎機能低下を伴った 2 型糖尿病患者を対象とした ALTITUDE 試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、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 受容体拮抗剤を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した場合、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が高まる可能性が示唆された²⁾。

(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 ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 | レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 | |
| リチウム | アジルサルタンとの併用において、リチウム中毒が起こるおそれがある。 | アジルサルタンにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等 | 降圧作用が減弱することがある。 | 非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。 |
| | 腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。 | 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン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。 |

<解説>

(1) 降圧作用を有する薬剤

作用機序の異なる降圧剤との併用により、過度の血圧低下があらわれるおそれがあるので、降圧剤の用量を調節するなど、注意しながら投与すること。

(2) カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。RA系を抑制するアジルサルタンはアルドステロンの分泌を抑制し、腎からのカリウム排泄を低下させることから、血中にカリウムを貯留させる傾向にある。このため、アルドステロン拮抗作用を有す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、エプレレノンなど）やあるいはカリウム補給剤がさらに加わることによって、血中のカリウムが上昇するおそれがある。特に腎機能障害のある患者では、GFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下しているため、より影響が出やすいと考えられる³⁰⁾。

(3) 利尿降圧剤

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。利尿剤投与中は、体液量の減少などによりレニン活性が亢進していることが多く、本剤を初めて投与する場合、RA系を抑制することにより急激に血圧が低下するおそれがあるので、慎重に投与すること³⁸⁾。

(4) アリスキレンフマル酸塩

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者を対象としたALTTITUDE試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、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受容体拮抗剤を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した場合、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が高まる可能性が示唆された²⁷⁾。

(5) アンジオテンシン変換酵素阻害剤

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。レニン-アンジオテンシン系薬剤（ARB、ACE阻害剤、及び直接的レニン阻害剤）のいずれかの2つのクラスの併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討した臨床試験（33試験）のメタアナリシスにおいて、併用療法では単剤療法と比べて腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まることが報告されている³⁹⁾。また、本メタアナリシスと別の研究では、腎症を伴う2型糖尿病患者を対象としてARBとACE阻害剤との併用療法とARB単剤療法が比較検討された結果、併用療法において高カリウム血症及び急性腎障害のリスクが高まることが報告されている⁴⁰⁾。

(6) リチウム

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。リチウムは主に躁うつ病の治療に用いられているが、その有効量と中毒量が近接しておりさまざまな要因で中毒を引き起こすことが知られている。リチウムはそのほとんどが腎臓から排泄され、糸球体でろ過されたリチウムの多くは近位尿細管で再吸収される。この再吸収はナトリウムと競合する。アジルサルタンは腎尿細管でナトリウムの排泄を促進することから、代償的にリチウムの再吸収が促進され、血中リチウム濃度が上昇すると考えられている⁴¹⁾。リチウム製剤と本剤との併用中は、血中リチウム濃度に注意し、振戦などの中枢神経症状や悪心・嘔吐などの消化器症状がみられた場合には、リチウム中毒の発現を疑い、適切な処置をすること。

(7) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) はプロスタグランジンの合成を阻害することで水・ナトリウムの貯留と血管拡張作用の抑制を来すことから、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。ARBとインドメタシンを併用し、降圧作用が減弱したとの報告がある⁴²⁾。腎障害により腎血流量が低下している病態では、その代償としてAⅡ及びプロスタグランジンの活性が増加しているが、そこにRA系を抑制するARBやプロスタグランジンの合成を抑制するNSAIDsを使用すると、急激にGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがある。

(8) CYP3A4 阻害剤

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。エリスロマイシン又はジルチアゼムとアムロジピンベシル酸塩の併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告があり、またリトナビルやイトラコナゾールは、強力なCYP3A4阻害作用を有する薬剤であることが知られており、これらの薬剤はアムロジピンの代謝を競合的に阻害することが考えられる。したがって、アムロジピンの血中濃度を上昇させるおそれがあるので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

(9) CYP3A4 誘導剤

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。リファンピシンは一般的に強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがあるので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

(10) グレープフルーツジュース

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。グレープフルーツジュースとアムロジピンベシル酸塩の同時服用によりアムロジピンの血中濃度が上昇し、アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。また、国内でアムロジピンとグレープフルーツとの相互作用による症例が報告されていることから、同時服用をしないよう患者に説明すること。

(11) シンバスタチン

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。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り、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

(12) タクロリムス

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。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

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

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

11.1.2 ショック、失神、意識消失（頻度不明）

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

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（頻度不明）

11.1.8 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。浮腫が上気道に生じると気道閉塞に陥り致命的となることもあるので、観察を十分に行い、顔面、口唇、舌、咽・喉頭などの腫脹が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて気道を確保するなどの適切な処置を行うこと⁴³⁾。

11.1.2 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。本剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、意識消失に至るおそれがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失などがあらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、レニン活性が亢進しているため、アジルサルタンのような RA 系を抑制する薬剤が奏効し血圧が急激に低下することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。

11.1.3 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。急性腎不全は、腎機能の急激な低下であり、一般に血清クレアチニンの上昇によってあらわれ、乏尿、食欲不振、嘔吐、下痢、倦怠感、発熱、浮腫などがみられる。全身の血圧低下、高度な腎動脈狭窄、細胞外液量減少（脱水）や慢性心不全などの腎血流量が低下している病態では、一般にレニン分泌や AII 産生が亢進し、AII が輸出細動脈を収縮させることにより、腎血流量の低下にもかかわらず、糸球体内圧及び GFR を保持させている。このような状況下で RA 系を抑制するアジルサルタンを投与すると、輸出細動脈が拡張傾向となり、GFR が急激に低下する可能性がある³⁵⁾。本剤投与中は、血清クレアチニン値などの観察を十分に行い、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。アジルサルタンは副腎からのアルドステロンの分泌を抑制することで血中のカリウムを増加させる方向に働くので、本剤投与中は高カリウム血症の発現に注意する必要がある²⁸⁾。重篤なものでは不整脈から心停止に至ることもあるので、本剤投与中は血清カリウム値に十分注意すること。

11.1.5 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。本剤投与中は、AST、ALT、 γ -GTP の上昇などの肝機能障害あるいは黄疸の発現に留意し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、アムロジピンベシル酸塩含有製剤において劇症肝炎の症例が報告されている。

11.1.6 アジルサルタン含有製剤及びアムロジピンベシル酸塩含有製剤において横紋筋融解症の症例が報告されている。

11.1.7 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。血小板減少の主な症状は、四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿などである。本剤投与中は出血傾向の出現に注意し、症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと⁴⁴⁾。白血球減少の典型的な症状は、発熱、悪寒、咽頭痛などの感染症症状であるが、血液検査で判明するまで無症状の場合もある。白血球減少がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと⁴⁵⁾。また、アムロジピンベシル酸塩含有製剤において無顆粒球症の症例が報告されている。

11.1.8 本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。本剤投与中は、房室ブロックの初期症状である徐脈、めまいなどの出現に留意し、心電図等により確定診断がなされた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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、 γ -GTPの上昇 | LDH上昇、腹水 |
| 血液 | ヘモグロビン減少 | 赤血球減少、白血球増加、紫斑 |
| 腎臓 | クレアチニン上昇 | BUN上昇、頻尿、夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害 |
| その他 | 血中CK上昇、（連用により）歯肉肥厚 | 筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少、女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色 |

<解説>

本剤の国内臨床試験結果に基づき、またアジルサルタン「使用上の注意」及びアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定した。本剤の国内臨床試験では、体位性めまい1.9%（13/669例）や浮動性めまい1.5%（10/669例）などの血圧低下に関連する副作用が最も多くみられた。

本剤は降圧剤同士の配合剤であり、各配合成分でみられる副作用のほか、血圧低下関連副作用の発現リスクを増強させる可能性がある。

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⁴⁶⁾。

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。アジルサルタンに関しては、蛋白結合率が高く透析による除去は有効でない旨を記載している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

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。

<解説>

14.1.1 PTP シートを用いる薬剤共通の注意事項である。

患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割した PTP シートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が増加したことから、その対策として、PTP シートの最小分割を食道異物になりにくい大きさにするためにスリット、ミシンを削減する、ケアマークを PTP シートの裏面に表示するとともに電子添文の「適用上の注意」欄に上記のとおり記載することが、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として取り決められた。

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 | ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| | ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 | 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 | なし |
| | アムロジピンベシル酸塩 | 毒薬 [*] |

※：1錠中 amlodipine besilate として 13.87mg 以下を含有するものは劇薬である。

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 アルミピロー開封後は、湿気を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル開栓後は、蓋をしっかりと閉めて保存すること。

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（「XⅢ. 2. その他関連の資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ザクラス配合錠 LD、ザクラス配合錠 HD、アジルバ錠 10mg、アジルバ錠 20mg、アジルバ錠 40mg、アムロジン錠 2.5mg、アムロジン錠 5mg、アムロジン OD錠 2.5mg、アムロジン OD錠 5mg、ノルバスク錠 2.5mg、ノルバスク錠 5mg、ノルバスク OD錠 2.5mg、ノルバスク OD錠 5mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|--------------------|------------|------------------|-------------|-------------|
| ジルムロ配合 OD錠 LD「日医工」 | 2021年8月16日 | 30300AMX00342000 | 2021年12月10日 | 2021年12月10日 |
| ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 | 2021年8月16日 | 30300AMX00343000 | 2021年12月10日 | 2021年12月10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 OD錠 LD「日医工」 | 2149121F3040 | 2149121F3040 | 128803201 | 622880301 |
| ジルムロ配合 OD錠 HD「日医工」 | 2149121F4047 | 2149121F4047 | 128804901 | 622880401 |

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

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験 (OD錠HD)
- 3) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠LD)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) アジルサルタンの作用機序 (ザクラス配合錠：2014年3月24日承認、申請資料概要 2.6.1)
- 7) 山中教造 他：日薬理誌. 1991；97：167-178
- 8) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C306-C311
- 9) 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)
- 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)
- 11) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠HD)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 足立幸彦 他：薬理と治療. 1991；19 (7)：2923-2932
- 22) 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)
- 23) 桑島巖 他：老年医学. 1991；29 (6)：899-902
- 24) Cooper WO. et al.: N. Engl. J. Med. 2006；354 (23)：2443-2451. (PMID: 16760444)
- 25) Branch RL. et al.: Adverse Drug React. Bull. 2007；246：943.
- 26) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991；42 (2)：167-176.
- 27) Parving HH. et al.: N. Engl. J. Med. 2012；367 (23)：2204-2213. (PMID: 23121378)
- 28) Bertrand M. et al.: Anesth. Analg. 2001；92 (1)：26-30. (PMID: 11133595)
- 29) Johansen TL. et al.: BMJ Nephrol. 2001；2：1. (PMID: 11388887)
- 30) Palmer BF.: N. Engl. J. Med. 2004；351 (6)：585-592. (PMID: 15295051)
- 31) 松村潔 他：日本内科学会雑誌. 2007；96 (1)：73-78.
- 32) Mangrum AJ. et al.: Semin. Nephrol. 2004；24 (2)：168-175. (PMID: 15017529)
- 33) Schoolwerth AC. et al.: Circulation. 2001；104 (16)：1985-1991. (PMID: 11602506)
- 34) 足立幸彦 他：薬理と治療. 1991；19 (7)：2923-2932.

- 35) 阿部真也 他：周産期医学. 2017 ; 47 (10) : 1353-1355
- 36) 齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 37) Naito T., et al. : J. Hum. Lact. 2015 ; 31 (2) : 301-306 (PMID: 25447596)
- 38) Alderman CP.: Ann. Pharmacother. 1996 ; 30 (1) : 55-61. (PMID: 8773167)
- 39) Makani H. et al.: BMJ. 2013 ; 346 : f360. (PMID: 23358488)
- 40) Fried LF. et al.: N. Engl. J. Med. 2013 ; 369 (20) : 1892-1903. (PMID: 24206457)
- 41) Zwanzger P. et al.: J. Clin. Psychiatry. 2001 ; 62 (3) : 208-209. (PMID: 11305712)
- 42) Conlin PR. et al.: Hypertension. 2000 ; 36 (3) : 461-465. (PMID: 10988282)
- 43)重篤副作用疾患別対応マニュアル（血管性浮腫）平成 20 年 3 月 厚生労働省
- 44)重篤副作用疾患別対応マニュアル（血小板減少症）平成 19 年 6 月 厚生労働省
- 45)重篤副作用疾患別対応マニュアル（無顆粒球症）平成 19 年 6 月 厚生労働省
- 46) Laine K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 43 : 29-33 (PMID: 9056049)

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

なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

| | Drug Name | Category |
|------------|------------|----------|
| オーストラリアの分類 | amlodipine | C |

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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. Accompanying texts should be consulted for further details.

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。

(1) 粉砕

ジルムロ配合 OD 錠 LD「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は微赤色の混ざった白い粉末であり、2 週間には色に変化はないが、吸湿により小さな塊が見られた。純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2021/8/12～2021/12/2

- 粉砕物 25°C・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | | |
|-------------------------|---|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | |
| 性状 n=10 | GV0200 | 微赤色の混ざった白い粉末 | 吸湿により小さな塊が見られた(色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた(色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた(色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた(色に変化なし) | |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | GV0200 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0~105.0> | GV0200 | 99.60~99.92 | 99.71~100.80 | 99.21~101.13 | 99.07~99.66 | 99.16~100.44 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0> | GV0200 | 100.33~100.72 | 100.53~101.41 | 98.67~100.67 | 97.76~98.33 | 97.79~99.67 |
| (参考値) 重量変化 (%) | GV0200 | — | +2.3 | +2.2 | +2.2 | +2.2 | |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

ジルムロ配合 OD 錠 HD「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は微黄色の混ざった白い粉末であり、2 週間には色に変化はないが、吸湿により小さな塊が見られた。純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2021/8/12～2021/12/2

- 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | | |
|-------------------------|--|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | |
| 性状 n=10 | GV0300 | 微黄色の混ざった白い粉末 | 吸湿により小さな塊が見られた (色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた (色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた (色に変化なし) | 吸湿により小さな塊が見られた (色に変化なし) | |
| 純度試験 n=3 (HPLC) <※1> | GV0300 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | |
| 含量 | アジルサルタン (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0300 | 97.36～ 97.84 | 97.77～ 98.77 | 99.33～ 99.57 | 100.19～ 100.76 | 97.45～ 99.78 |
| | アムロジピンベシル酸塩 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | GV0300 | 100.12～ 100.87 | 98.65～ 99.85 | 98.63～ 99.09 | 99.12～ 100.10 | 97.22～ 99.90 |
| (参考値) 重量変化 (%) | GV0300 | — | +2.3 | +2.2 | +2.2 | +2.3 | |

※1：アジルサルタン・・・RRT 約 0.43 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 1.74 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

アムロジピンベシル酸塩・・・RRT 約 0.66 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ジルムロ配合 OD 錠 LD「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/9/10~2021/9/14

ロット番号：GV0200

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|-------------------------|----------------|----------------|
| ジルムロ配合 OD 錠 LD 「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

ジウムロ配合 OD 錠 HD「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3分の2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/9/10~2021/9/14

ロット番号：GV0300

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|-------------------------|----------------|----------------|
| ジウムロ配合 OD 錠 HD 「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け資料

レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する降圧薬を使用される女性の患者さんへ

**レニン-アンジオテンシン系阻害作用を有する
降圧薬を使用する
女性の患者さんへ**


妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、医師に相談してください。

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

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

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

妊娠と薬情報センターはこちら



日医工株式会社
N202300060
2023年5月作成 N202300060