

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー／持続性Ca拮抗薬配合剤

# ザクラス<sup>®</sup> 配合錠 LD ザクラス<sup>®</sup> 配合錠 HD

**ZACRAS<sup>®</sup> Combination Tablets LD & HD**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アジルサルタン 20mg 及び アムロジピンとして 2.5mg 又は 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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月23日 発売年月日：2014年6月18日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.takedamed.com/">http://www.takedamed.com/</a>

本 IF は 2017 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

### 2. IFとは

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

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

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月)

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 ..... 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

- 1. 販売名
  - 1-1 和名 ..... 2
  - 1-2 洋名 ..... 2
  - 1-3 名称の由来 ..... 2
- 2. 一般名
  - 2-1 和名(命名法) ..... 2
  - 2-2 洋名(命名法) ..... 2
  - 2-3 ステム(stem) ..... 2
- 3. 構造式又は示性式 ..... 2
- 4. 分子式及び分子量 ..... 2
- 5. 化学名(命名法) ..... 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
- 7. CAS登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質
  - 1-1 外観・性状 ..... 4
  - 1-2 溶解性 ..... 4
  - 1-3 吸湿性 ..... 4
  - 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
  - 1-5 酸塩基解離定数 ..... 4
  - 1-6 分配係数 ..... 5
  - 1-7 その他の主な示性値 ..... 5
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
- 3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
- 4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形
  - 1-1 剤形の区別、外観及び性状 ..... 6
  - 1-2 製剤の物性 ..... 6
  - 1-3 識別コード ..... 6
  - 1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 ..... 6
- 2. 製剤の組成
  - 2-1 有効成分(活性成分)の含量 ..... 6
  - 2-2 添加物 ..... 6
  - 2-3 その他 ..... 6
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7

5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) .....	7
7. 溶出性 .....	7
8. 生物学的試験法 .....	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7
11. 力価 .....	7
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	7
14. その他 .....	7
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果 .....	8
2. 用法及び用量 .....	8
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ .....	10
3-2 臨床効果 .....	10
3-3 臨床薬理試験 .....	10
3-4 探索的試験 .....	10
3-5 検証的試験 .....	11
3-6 治療的使用 .....	16
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	17
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序 .....	17
2-2 薬効を裏付ける試験成績 .....	18
2-3 作用発現時間・持続時間 .....	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度 .....	25
1-2 最高血中濃度到達時間 .....	25
1-3 臨床試験で確認された血中濃度 .....	25
1-4 中毒域 .....	27
1-5 食事・併用薬の影響 .....	28
1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 .....	28
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法 .....	28
2-2 吸収速度定数 .....	28
2-3 バイオアベイラビリティ .....	29
2-4 消失速度定数 .....	29
2-5 クリアランス .....	29
2-6 分布容積 .....	29
2-7 血漿蛋白結合率 .....	30
3. 吸収 .....	30

4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	31
4-2 血液-胎盤関門通過性	31
4-3 乳汁への移行性	32
4-4 髄液への移行性	32
4-5 その他の組織への移行性	33
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	34
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	36
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	36
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	36
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	36
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	37
6-2 排泄率	37
6-3 排泄速度	37
7. トランスポーターに関する情報	38
8. 透析等による除去率	38

## 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	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	40
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	40
5. 慎重投与内容とその理由	40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	44
7-2 併用注意とその理由	44
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	47
8-2 重大な副作用と初期症状	47
8-3 その他の副作用	49
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	51
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	52
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	52
9. 高齢者への投与	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53
11. 小児等への投与	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
13. 過量投与	54
14. 適用上の注意	54
15. その他の注意	54
16. その他	54

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	55
1-2 副次的薬理試験	55
1-3 安全性薬理試験	55
1-4 その他の薬理試験	55
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	55
2-2 反復投与毒性試験	55
2-3 生殖発生毒性試験	56
2-4 その他の特殊毒性	56

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	57
4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	57
4-3 調剤時の留意点について	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58

## XI. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60

## XIII. 備考

その他の関連資料	61
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

---

本剤は、アンジオテンシンⅡタイプ1(AT<sub>1</sub>)受容体拮抗薬(ARB)であるアジルサルタンとカルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)であるアムロジピンベシル酸塩との配合剤である。

アジルサルタンは、武田薬品工業株式会社において創出されたARBであり、AT<sub>1</sub>受容体に選択的かつ強力に結合し、レニン-アンジオテンシン系最終産物であるアンジオテンシンⅡの昇圧作用を受容体レベルで競合阻害することにより、血管平滑筋の収縮やアルドステロン分泌などを抑制して持続的な降圧作用を発現する。一方、アムロジピンベシル酸塩は作用持続時間の長いジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であり、膜電位依存性カルシウムチャンネルを選択的に阻害することで、血管平滑筋細胞へのCa流入を抑制し降圧効果を示す。

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」では降圧効果が不十分な場合には降圧剤の併用治療が推奨されており、ARBとCa拮抗薬の併用治療は個々の降圧効果を減じることがないとして、推奨される組合せのひとつに挙げられている。

本剤は、国内で広く使われているアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩を配合剤にすることにより、各製剤を併用投与している患者や各製剤単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得る薬剤として開発され、2014年3月に製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

---

(1) 強力な降圧効果を有するアジルサルタンとアムロジピンの配合剤である。

(2) 35.3 / 22.3mmHg (HD)<sup>\*</sup>、31.4/19.2mmHg (LD)<sup>\*</sup>、血圧を低下をさせた。

※第Ⅲ相臨床試験(対象:I度・Ⅱ度高血圧症患者)におけるザクラス配合錠投与8週後の降圧効果(平均値)

(3) 優れた降圧目標達成率を示した。

(4) 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、669例中78例(11.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

なお、重大な副作用として血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎不全、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、房室ブロックがあらわれることがある。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### 1-1 和名

ザクラス<sup>®</sup>配合錠LD

ザクラス<sup>®</sup>配合錠HD

#### 1-2 洋名

ZACRAS<sup>®</sup> Combination Tablets LD

ZACRAS<sup>®</sup> Combination Tablets HD

#### 1-3 名称の由来

aZilsartan / Amlodipine Combination is effective for reducing blood pressure and inhibiting Renin-Angiotensin-System.

### 2. 一般名

#### 2-1 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)

#### 2-2 洋名(命名法)

Azilsartan (JAN)、azilsartan (INN)

Amlodipine Besilate (JAN)、amlodipine (INN)

#### 2-3 ステム(stem)

アジルサルタン

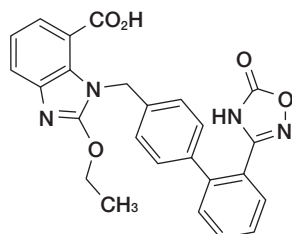
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

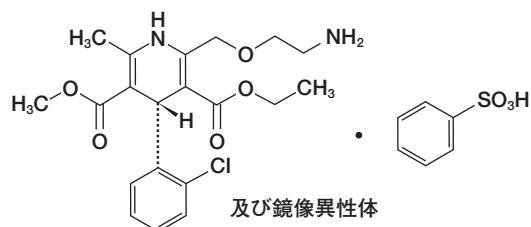
ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

### 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

	分子式	分子量
アジルサルタン	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	456.45
アムロジピンベシル酸塩	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	567.05

5. 化学名(命名法) \_\_\_\_\_

アジルサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 \_\_\_\_\_

開発コード : TAK-536CCB

7. CAS登録番号 \_\_\_\_\_

アジルサルタン 147403-03-0

アムロジピンベシル酸塩 111470-99-6

アムロジピン 88150-42-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

---

##### 1-1 外観・性状

---

###### アジルサルタン

本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(武田薬品・研究所)

###### アムロジピンベシル酸塩

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### 1-2 溶解性

---

###### アジルサルタン

本品は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(武田薬品・研究所)

###### アムロジピンベシル酸塩

本品は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。

(日本薬局方)

##### 1-3 吸湿性

---

###### アジルサルタン

なし(25℃/93% RHで7日間保存)

(武田薬品・研究所)

###### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

##### 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

---

###### アジルサルタン

融点：190℃

(武田薬品・研究所)

###### アムロジピンベシル酸塩

融点：約198℃(分解)

(日本薬局方)

##### 1-5 酸塩基解離定数

---

###### アジルサルタン

pKa：pKa1 = 2.7、pKa2 = 3.2、pKa3 = 5.2

(武田薬品・研究所)

###### アムロジピンベシル酸塩

pKa：8.85

(医療用医薬品品質情報集 オレンジブック No.27, 167 薬事日報社)

## 1-6 分配係数

### アジルサルタン

各種pH溶液における分配係数 (25℃)

pH	分配係数P*
3.0	3.8
7.0	-0.29

※：P=log<sub>10</sub> 1-オクタノール相中の濃度 / 水相中の濃度

(武田薬品・研究所)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 1-7 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

旋光性：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### アジルサルタン

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	36 ヶ月	変化なし

(武田薬品・研究所)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法

### アジルサルタン

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(武田薬品・研究所)

### アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

### アジルサルタン

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)







### アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1-1 剤形の区別、外観及び性状

	ザクラス配合錠LD			ザクラス配合錠HD		
剤形	フィルムコーティング錠			フィルムコーティング錠		
錠剤の色	微赤色			微黄色		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	8.2			8.2		
厚み(mm)	約4.7			約4.7		
質量(mg)	約239			約239		

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

配合錠LD：△274

配合錠HD：△275

#### 1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分(活性成分)の含量

配合錠LD：1錠中にアジルサルタン20mg及びアムロジピンとして2.5mg(アムロジピンベシル酸塩3.47mg)を含有する。

配合錠HD：1錠中にアジルサルタン20mg及びアムロジピンとして5mg(アムロジピンベシル酸塩6.93mg)を含有する。

#### 2-2 添加物

乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、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、マクロゴール6000、酸化チタン(以上、全製剤に含有)、三二酸化鉄(ザクラス配合錠LDにのみ含有)、黄色三二酸化鉄(ザクラス配合錠HDにのみ含有)

#### 2-3 その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

配合錠LD及び配合錠HDの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	PTP+内袋+紙箱 ポリエチレン瓶	36 ヲ月	変化なし
光安定性試験	25℃	60% RH	D65光源 (2,500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万lx・h	変化なし

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

溶出試験法・回転バスケット法

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

#### <解説>

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-3-5 検証的試験」の項(1)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-8-3 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、「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照。

過度な血圧低下を来しやすい患者については、「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(5)参照。

### 2. 用法及び用量

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意等を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

#### アジルサルタン

##### 用法・用量

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

##### 用法・用量に関連する使用上の注意

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

### アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

#### 用法・用量

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

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

#### <解説>

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。

アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」等を踏まえて、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-9 高齢者への投与」の項参照。



### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床データパッケージ

実施国	相	試験の種類	対象	試験デザイン
国内	I	食事の影響試験	健康成人男子(12例)	非盲検、単回投与、 2×2クロスオーバー
国内		アジルサルタン／アムロジピン配合錠と各単剤併用の生物学的同等性試験	健康成人男子(26例)	非盲検、単回投与、 2×2クロスオーバー
国内		アジルサルタンとアムロジピンの薬物間相互作用試験	健康成人男子(18例)	非盲検、単回投与、 3×3クロスオーバー
英国		アジルサルタン メドキシミル <sup>※</sup> とアムロジピンの薬物間相互作用試験	健康成人男子(24例)	非盲検、反復投与、 3×3クロスオーバー
国内	III	検証試験	I度・II度本態性高血圧症患者(603例)	多施設、二重盲検、 無作為割付
		長期投与試験	I度・II度本態性高血圧症患者(368例)	多施設、非盲検

上記試験はすべて評価資料。 ※アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

#### 3-2 臨床効果

##### (1) 二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

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。

##### (2) 長期投与試験<sup>2)</sup>

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配合錠を投与した長期投与試験(52週)でも、降圧効果は持続し、安定した血圧コントロールが得られている。

#### 3-3 臨床薬理試験

該当資料なし

#### 3-4 探索的試験

該当資料なし

### 3-5 検証的試験

#### (1) 二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象として、アジルサルタン／アムロジピン配合錠投与時の有効性及び安全性を、アジルサルタン又はアムロジピンベシル酸塩の単独投与時と比較検討する。																																								
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、群間比較																																								
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験																																								
対象	I度・II度本態性高血圧症患者																																								
主な選択基準	観察期の2時点(-2週及び0週の両時点)における座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧がいずれも下記の基準を満たす者 座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満 座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満 等																																								
主な除外基準	(1) 観察開始前4週間以内に3種類以上の降圧薬による併用治療を受けている者 (2) 過去にアジルサルタン／アムロジピン配合錠の臨床試験でアジルサルタン／アムロジピン配合錠の投与を受けたことがある者又は過去にアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用治療を受けていた者 (3) 二次性高血圧症、Ⅲ度高血圧症(座位収縮期血圧180mmHg以上又は座位拡張期血圧110mmHg以上)又は悪性高血圧症の者 (4) 観察期開始4週後(0週)の座位拡張期血圧が観察期開始2週後(-2週)の座位拡張期血圧に比べ8mmHg以上低下した者 (5) 下記のような循環器関連疾患・症状を有する者 ①心疾患：心筋梗塞(観察期開始前24週以内に発症)、冠動脈血行再建術(観察期開始前24週以内に施行)、弁狭窄、心房細動、薬物加療を要する以下の疾患：狭心症、うっ血性心不全、不整脈 ②脳血管障害：脳梗塞・脳出血(観察期開始前24週以内に発症)、一過性脳虚血発作(観察期開始前24週以内に発作) ③血管病：間欠性跛行などの症状を伴う閉塞性動脈硬化症 ④進行した高血圧性網膜症：出血又は滲出・乳頭浮腫(観察期開始前24週以内の所見) (6) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害のある者 等																																								
例数	603例																																								
投与方法	アジルサルタン／アムロジピン配合錠、アジルサルタン又はアムロジピンを1日1回、朝食前又は朝食後に8週間経口投与した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">観察期</th> <th colspan="4" style="text-align: center;">治療期</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">-4</th> <th style="text-align: center;">-2</th> <th style="text-align: center;">0</th> <th style="text-align: center;">2</th> <th style="text-align: center;">4</th> <th style="text-align: center;">6</th> <th style="text-align: center;">8(週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" rowspan="5" style="text-align: center; vertical-align: middle;">プラセボ</td> <td colspan="5" style="text-align: center;">20mg/5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">20mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">20mg/0mg</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">0mg/5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">0mg/2.5mg</td> </tr> </tbody> </table> 投与量はアジルサルタン/アムロジピンとして表示	観察期		治療期				-4	-2	0	2	4	6	8(週)	プラセボ		20mg/5mg					20mg/2.5mg					20mg/0mg					0mg/5mg					0mg/2.5mg				
観察期		治療期																																							
-4	-2	0	2	4	6	8(週)																																			
プラセボ		20mg/5mg																																							
		20mg/2.5mg																																							
		20mg/0mg																																							
		0mg/5mg																																							
		0mg/2.5mg																																							
主要評価項目	トラフ時座位拡張期血圧(治療期終了時点における観察期終了時点からの変化量)																																								
副次評価項目	(1) 有効性 ・トラフ時座位収縮期血圧(治療期終了時点における観察期終了時点からの変化量) ・トラフ時座位拡張期血圧及びトラフ時座位収縮期血圧の経時的推移 ・有効症例の割合 ・血圧正常化症例の割合 (2) 安全性																																								

### 1) トラフ時座位拡張期血圧の変化量

治療期終了時(8週LOCF<sup>※</sup>)における観察期終了時からのトラフ時座位拡張期血圧の変化量の平均値±標準偏差は、20mg / 5mg投与群、20mg / 2.5mg投与群、20mg / 0mg投与群、0mg / 5mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群でそれぞれ $-22.3 \pm 8.47$ mmHg、 $-19.2 \pm 8.78$ mmHg、 $-13.9 \pm 8.47$ mmHg、 $-15.5 \pm 7.97$ mmHg及び $-11.6 \pm 7.38$ mmHgであった。

20 / 5群と20 / 0群に有意差がみられ、かつ20 / 5群と0 / 5群に有意差がみられたことから、20mg / 5mg投与群の各単剤群(20mg / 0mg投与群及び0mg / 5mg投与群)に対する優越性が検証された。さらに、20mg / 2.5mg投与群と20mg / 0mg投与群に有意差がみられ、かつ20mg / 2.5mg投与群と0mg / 2.5mg投与群に有意差がみられたことから、20mg / 2.5mg投与群の各単剤群(20mg / 0mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群)に対する優越性が検証された(いずれも $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

また、20mg / 5mg投与群と20mg / 2.5mg投与群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値[両側95%信頼区間]は、 $-3.1 [-4.99 \sim -1.19]$  mmHgであり、有意差がみられた( $p = 0.0014$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

※LOCF : Last observation carried forward法

### 2) トラフ時座位収縮期血圧の変化量

治療期終了時(8週LOCF)における観察期終了時からのトラフ時座位収縮期血圧の変化量の平均値±標準偏差は、20mg / 5mg投与群、20mg / 2.5mg投与群、20mg / 0mg投与群、0mg / 5mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群でそれぞれ $-35.3 \pm 11.50$ mmHg、 $-31.4 \pm 13.26$ mmHg、 $-21.5 \pm 12.23$ mmHg、 $-26.4 \pm 10.07$ mmHg及び $-19.3 \pm 11.65$ mmHgであった。

20mg / 5mg投与群と20mg / 0mg投与群に有意差がみられ、かつ20mg / 5mg投与群と0mg / 5mg投与群に有意差がみられた。さらに、20mg / 2.5mg投与群と20mg / 0mg投与群に有意差がみられ、かつ20mg / 2.5mg投与群と0mg / 2.5mg投与群に有意差がみられた(いずれも $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

また、20mg / 5mg投与群と20mg / 2.5mg投与群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値[両側95%信頼区間]は、 $-4.0 [-6.69 \sim -1.24]$  mmHgであり、有意差がみられた( $p = 0.0044$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

### 3) トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の経時的推移

トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧は、いずれの投与群でも治療期2週から下降し、治療期8週まで降圧効果は持続した。各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の下降量は、20mg / 5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 5mg投与群と比べ、また20mg / 2.5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群と比べ、いずれの評価時点でも有意に大きかった(治療期2週の20mg / 5mg投与群と0mg / 5mg投与群の差は拡張期： $p = 0.0002$ 、収縮期： $p = 0.0008$ 。その他はいずれも $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

#### 4) 有効症例の割合

##### ■各評価時点における有効症例(140 / 90mmHg基準)<sup>\*</sup>の割合

治療期	投与群	例数	有効症例 (140 / 90mmHg基準) (%)	20mg / 5mg群との差 p値 <sup>a)</sup>	20mg / 2.5mg群との差 p値 <sup>a)</sup>
2週	20mg / 5mg群	149	110 (73.8)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	103 (68.7)	0.3245	—
	20mg / 0mg群	151	55 (36.4)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	75	42 (56.0)	0.007	—
	0mg / 2.5mg群	76	20 (26.3)	—	< 0.0001
4週	20mg / 5mg群	146	126 (86.3)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	115 (76.7)	0.0331	—
	20mg / 0mg群	144	63 (43.8)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	74	53 (71.6)	0.0082	—
	0mg / 2.5mg群	75	28 (37.3)	—	< 0.0001
6週	20mg / 5mg群	146	128 (87.7)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	117 (78.0)	0.0276	—
	20mg / 0mg群	144	77 (53.5)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	74	53 (71.6)	0.0032	—
	0mg / 2.5mg群	74	29 (39.2)	—	< 0.0001
8週	20mg / 5mg群	146	134 (91.8)	—	—
	20mg / 2.5mg群	147	122 (83.0)	0.0236	—
	20mg / 0mg群	145	77 (53.1)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	74	52 (70.3)	< 0.0001	—
	0mg / 2.5mg群	74	31 (41.9)	—	< 0.0001
8週 (LOCF)	20mg / 5mg群	149	137 (91.9)	—	—
	20mg / 2.5mg群	151	124 (82.1)	0.0114	—
	20mg / 0mg群	151	78 (51.7)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	75	52 (69.3)	< 0.0001	—
	0mg / 2.5mg群	76	32 (42.1)	—	< 0.0001

a) Pearsonのカイ二乗検定

治療期終了時(8週LOCF)における有効症例(140 / 90mmHg基準)の割合は、20mg / 5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 5mg投与群と比べ、20mg / 2.5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群と比べ、有意に高かった。また、20mg / 5mg投与群は20mg / 2.5mg投与群に比べ、有意に高かった。

※有効症例(140 / 90mmHg基準)とは、以下のいずれかの条件を満たす症例を指す。

- ・トラフ時座位収縮期血圧変化量が20mmHg以上低下かつトラフ時座位拡張期血圧変化量が10mmHg以上低下
- ・トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満に低下

## 5) 血圧正常化症例の割合

### ■各評価時点における血圧正常化症例(140 / 90mmHg未満達成症例)<sup>\*</sup>の割合

治療期	投与群	例数	140 / 90mmHg未満達成症例 (%)	20mg / 5mg群との差 p値 <sup>a)</sup>	20mg / 2.5mg群との差 p値 <sup>a)</sup>
2週	20mg / 5mg群	149	92 (61.7)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	82 (54.7)	0.2147	—
	20mg / 0mg群	151	41 (27.2)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	75	37 (49.3)	0.0761	—
	0mg / 2.5mg群	76	13 (17.1)	—	< 0.0001
4週	20mg / 5mg群	146	110 (75.3)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	88 (58.7)	0.0023	—
	20mg / 0mg群	144	56 (38.9)	< 0.0001	0.0007
	0mg / 5mg群	74	40 (54.1)	0.0014	—
	0mg / 2.5mg群	75	22 (29.3)	—	< 0.0001
6週	20mg / 5mg群	146	112 (76.7)	—	—
	20mg / 2.5mg群	150	101 (67.3)	0.0725	—
	20mg / 0mg群	144	62 (43.1)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	74	41 (55.4)	0.0012	—
	0mg / 2.5mg群	74	22 (29.7)	—	< 0.0001
8週	20mg / 5mg群	146	117 (80.1)	—	—
	20mg / 2.5mg群	147	105 (71.4)	0.082	—
	20mg / 0mg群	145	67 (46.2)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	74	41 (55.4)	0.0001	—
	0mg / 2.5mg群	74	26 (35.1)	—	< 0.0001
8週 (LOCF)	20mg / 5mg群	149	120 (80.5)	—	—
	20mg / 2.5mg群	151	106 (70.2)	0.0378	—
	20mg / 0mg群	151	68 (45.0)	< 0.0001	< 0.0001
	0mg / 5mg群	75	41 (54.7)	< 0.0001	—
	0mg / 2.5mg群	76	27 (35.5)	—	< 0.0001

a) Pearsonのカイ二乗検定

治療期終了時(8週LOCF)における140 / 90mmHg未満達成症例の割合は、20mg / 5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 5mg投与群と比べ、20mg / 2.5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群と比べ有意に高かった。また、20 / 5群は20 / 2.5群に比べ有意に高かった。

※血圧正常化症例(140 / 90mmHg未満達成症例)とは、以下のいずれの条件も満たす症例を指す。

- ・トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に低下
- ・トラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満に低下

## 6) 副作用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、20mg / 5mg投与群5.3% (8/150例)、20mg / 2.5mg投与群9.3% (14/151例)、20mg / 0mg投与群8.6% (13/151例)、0mg / 5mg投与群0.0% (0/75例) 及び0mg / 2.5mg投与群7.9% (6/76例)であった。このうち主な事象は、20mg / 5mg投与群で浮動性めまい2.7% (4/150例)、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例)であった。

(2) 安全性試験

長期投与試験<sup>2)</sup>

試験の目的	I度・II度本態性高血圧症患者を対象として、アジルサルタン／アムロジピン配合錠の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。																																	
試験デザイン	多施設共同、非盲検																																	
試験の種類	第Ⅲ相、長期投与試験																																	
対象	I度・II度本態性高血圧症患者																																	
主な選択基準	<p>観察期の2時点（-2週及び0週の両時点）における座位収縮期血圧又は座位拡張期血圧が下記の基準を満たす者</p> <p>①観察期間中に降圧薬を服用していない者          座位収縮期血圧：150mmHg以上180mmHg未満          座位拡張期血圧：95mmHg以上110mmHg未満</p> <p>②観察期間中にアジルサルタン20mg又はアムロジピン2.5mg若しくは5mgのいずれかを単独で服用している者          座位収縮期血圧：140mmHg以上180mmHg未満          座位拡張期血圧：90mmHg以上110mmHg未満</p> <p style="text-align: right;">等</p>																																	
主な除外基準	<p>(1)過去にアジルサルタン／アムロジピン配合錠の臨床試験でアジルサルタン／アムロジピン配合錠の投与を受けたことがある者又は過去にアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用治療を受けていた者</p> <p>(2)二次性高血圧症、Ⅲ度高血圧症(座位収縮期血圧180mmHg以上又は座位拡張期血圧110mmHg以上)又は悪性高血圧症の者</p> <p>(3)心疾患、脳血管障害、血管病進行した高血圧性網膜症などの循環器関連疾患・症状を有する者</p> <p>(4)臨床的に明らかな肝障害又は腎障害のある者</p> <p style="text-align: right;">等</p>																																	
例数	368例																																	
投与方法	<p>観察期：観察期での治療内容は、降圧薬未治療、アジルサルタン20mg、アムロジピン5mg又は2.5mgのいずれかとした。アジルサルタン又はアムロジピンは1日1回、朝食前又は朝食後に4週間経口投与した。</p> <p>治療期：アジルサルタン／アムロジピン配合錠20mg／5mg又は20mg／2.5mgのいずれかを1日1回、朝食前又は朝食後に52週間経口投与した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;">観察期開始前</td> <td style="width: 15%;">観察期</td> <td style="width: 15%;">治療期第1期</td> <td style="width: 55%;">治療期第2期</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-4</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>8</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>52(週)</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">未治療</td> <td style="width: 15%;">配合錠 20mg/2.5mg</td> <td rowspan="4" style="width: 55%; vertical-align: middle;">配合錠 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg 1日1回1錠</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%; text-align: left;">日常診療においてアムロジピン服用なし*</td> <td>アジルサルタン 20mg</td> <td>配合錠 20mg/5mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>配合錠 20mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">日常診療においてアムロジピン服用あり*</td> <td>アムロジピン 5mg</td> <td>配合錠 20mg/5mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>アムロジピン 2.5mg</td> <td>配合錠 20mg/2.5mg</td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">他の降圧薬の併用禁止</p> <p style="text-align: right;">降圧目標**に達していない場合、他の降圧薬(利尿薬の少量投与など)の併用可 投与量はアジルサルタン/アムロジピンとして表示</p> <p>*：他剤の併用は問わない          **：降圧目標値：トラフ時座位収縮期血圧 130mmHg 未満、かつトラフ時座位拡張期血圧 85mmHg 未満</p> <p>治療期4週以降は、20mg／2.5mg投与例についてトラフ時血圧が降圧目標値に到達していない場合、忍容性を確認しながら20mg／5mgに増量することとした。</p>	観察期開始前	観察期	治療期第1期	治療期第2期		-4	0	4				8				52(週)		未治療	配合錠 20mg/2.5mg	配合錠 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg 1日1回1錠	日常診療においてアムロジピン服用なし*	アジルサルタン 20mg	配合錠 20mg/5mg			配合錠 20mg/2.5mg	日常診療においてアムロジピン服用あり*	アムロジピン 5mg	配合錠 20mg/5mg		アムロジピン 2.5mg	配合錠 20mg/2.5mg	
観察期開始前	観察期	治療期第1期	治療期第2期																															
	-4	0	4																															
			8																															
			52(週)																															
	未治療	配合錠 20mg/2.5mg	配合錠 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg 1日1回1錠																															
日常診療においてアムロジピン服用なし*	アジルサルタン 20mg	配合錠 20mg/5mg																																
		配合錠 20mg/2.5mg																																
日常診療においてアムロジピン服用あり*	アムロジピン 5mg	配合錠 20mg/5mg																																
	アムロジピン 2.5mg	配合錠 20mg/2.5mg																																
主要評価項目	安全性																																	
副次評価項目	<p>有効性：トラフ時座位拡張期血圧、トラフ時座位収縮期血圧</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療期第1期終了時点(8週LOCF)における観察期終了時点からの変化量</li> <li>・治療期終了時点(52週LOCF)における観察期終了時点からの変化量</li> <li>・治療期の各評価時点における観察期終了時からの変化量</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>																																	

### 1) トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化

トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧は、アジルサルタン／アムロジピン配合錠(20mg／5mg及び20mg／2.5mg)をベースとした治療により投与52週まで降圧効果の持続がみられた。

治療期終了時(52週LOCF)におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量の平均値±標準偏差は、全体で $-15.3 \pm 8.63$ mmHg、未治療→20mg／2.5mg投与群(観察期の治療内容→治療期の開始用量、以下同様)で $-20.9 \pm 8.27$ mmHg、アジルサルタン→20mg／2.5mg投与群で $-11.5 \pm 7.31$ mmHg、アジルサルタン→20mg／5mg投与群で $-15.1 \pm 10.93$ mmHg、アムロジピン2.5mg→20mg／2.5mg投与群で $-14.0 \pm 8.01$ mmHg、アムロジピン5mg→20mg／5mg投与群で $-13.6 \pm 7.39$ mmHgであり、いずれも観察期終了時に比べて有意に下降した(いずれも $p < 0.0001$ 、一標本t検定)。

治療期終了時(52週LOCF)におけるトラフ時座位収縮期血圧の変化量の平均値±標準偏差は、全体で $-24.8 \pm 13.80$ mmHg、未治療→20mg／2.5mg投与群で $-34.9 \pm 13.52$ mmHg、アジルサルタン→20mg／2.5mg投与群で $-20.1 \pm 11.33$ mmHg、アジルサルタン→20mg／5mg投与群で $-29.5 \pm 15.28$ mmHg、アムロジピン2.5mg→20mg／2.5mg投与群で $-23.4 \pm 12.18$ mmHg、アムロジピン5mg→20mg／5mg投与群で $-18.6 \pm 10.99$ mmHgであり、いずれも観察期終了時に比べて有意に下降した(いずれも $p < 0.0001$ 、一標本t検定)。

### 2) 副作用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、全体で15.2% (56/368例)、未治療→20mg／2.5mg投与群で14.7% (14/95例)、アジルサルタン→20mg／2.5mg投与群で10.3% (7/68例)、アジルサルタン→20mg／5mg投与群で11.8% (2/17例)、アムロジピン2.5mg→20mg／2.5mg投与群で14.1% (13/92例)、アムロジピン5mg→20mg／5mg投与群で20.8% (20/96例)であった。

このうち全体での主な事象は、体位性めまい3.0% (11/368例)、浮動性めまい1.6% (6/368例)、血中尿酸増加1.4% (5/368例)及び湿疹1.1% (4/368例)であった。

## 3-6 治療的使用

---

### (1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

### (2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## Ⅵ：薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

---

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

### 2. 薬理作用

---

#### 2-1 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(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。

##### アムロジピンベシル酸塩

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

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-284 廣川書店)



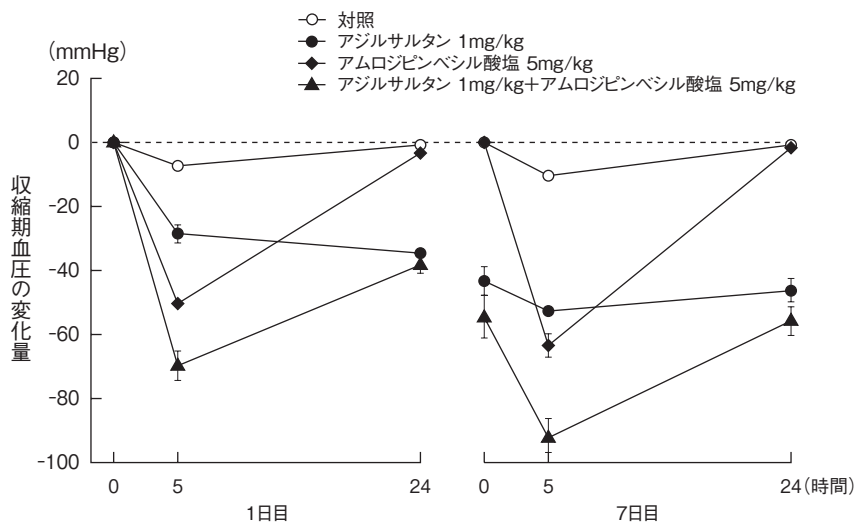
## 2-2 薬効を裏付ける試験成績

### アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩 併用

高血圧自然発症ラット (SHR) におけるアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の併用による降圧作用

アジルサルタン 1mg/kg、あるいはアムロジピンベシル酸塩 5mg/kg を 7 日間反復経口投与することにより、それぞれ単独で降圧作用が認められた。また、アジルサルタンの降圧作用はアムロジピンベシル酸塩との併用により相加的に増強した。

#### ■各単剤投与及び併用投与時の収縮期血圧



平均値±標準誤差 (n=5)

投薬 7 日目の 5 時間後において降圧作用の相加効果

(二元配置分散分析：アジルサルタン群 [P ≤ 0.001]、アムロジピンベシル酸塩群 [P ≤ 0.001]、併用群 [P ≥ 0.05])

投薬 7 日目の 24 時間後においてアジルサルタン群のみで有意な降圧作用

(二元配置分散分析：アジルサルタン群 [P ≤ 0.001])

いずれも Bonferroni による多重補正済

#### [試験方法]

雄性SHR (SHR / Izm、46週齢) にアジルサルタン (1mg/kg)、アムロジピンベシル酸塩 (5mg/kg) 又はアジルサルタン (1mg/kg) + アムロジピンベシル酸塩 (5mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。投与前、投与後 5 時間及び 24 時間の収縮期血圧を 1 日目及び 7 日目に tail-cuff 法を用いて非観血的に測定した。

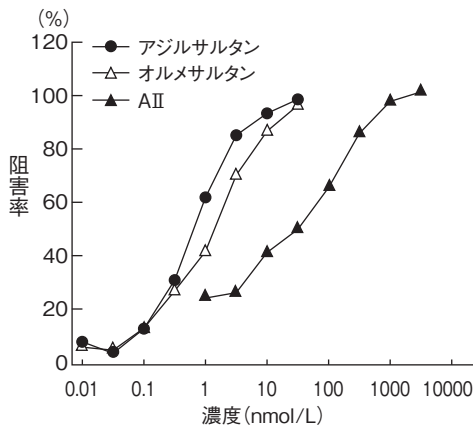
(承認時資料：2014 年 3 月)

## アジルサルタン 投与

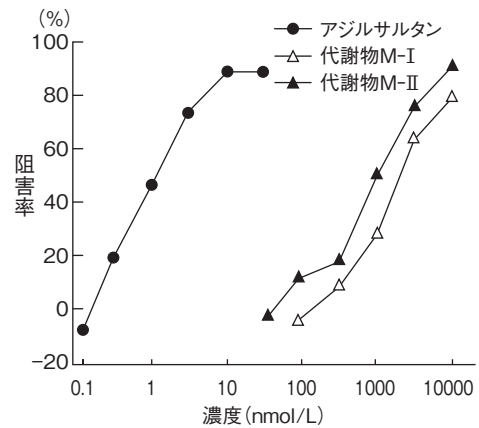
### (1) AT<sub>1</sub>受容体に対する阻害作用 (*in vitro*)

アジルサルタンは [<sup>125</sup>I]-Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>-A II のヒトAT<sub>1</sub>受容体への特異的結合を濃度依存的に抑制し、そのIC<sub>50</sub>値は0.62 ~ 1.3nmol/Lであった。なお、アジルサルタン代謝物M-I及びM-IIのA II受容体結合阻害作用のIC<sub>50</sub>値はそれぞれ2.3及び1.1 μmol/Lであり、アジルサルタンの約1 / 1000の阻害活性であった。

### ■ヒトAT<sub>1</sub>受容体に対する [<sup>125</sup>I]-Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>-A II の特異的競合に対する置換曲線



### ■ヒトAT<sub>1</sub>受容体への [<sup>125</sup>I]-Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>-A II の特異的競合に対する結合阻害作用



### [試験方法]

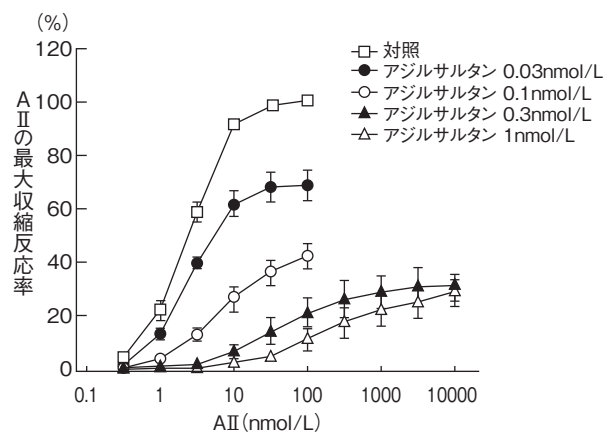
ヒトAT<sub>1</sub>受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は、well当たり1.6 ~ 2.3fmolesの受容体を含むヒトAT<sub>1</sub>受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒトAT<sub>1</sub>受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液(50mmol/L Tris-HCl, 5mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 1mmol/L EDTA, pH7.4)で室温にてインキュベートした。90分後に [<sup>125</sup>I]-Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>-A II (最終濃度0.6nmol/L)を添加し、さらに120分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は10 μmol/LのAII存在下での放射活性から求め、特異的結合は総放射活性から非特異的結合を差し引いて求めた。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

## (2) ウサギ大動脈標本のAII収縮に対する抑制作用 (*in vitro*)

アジルサルタン (0.03、0.1、0.3及び1nmol/L) は、濃度依存的にAIIの最大収縮反応を抑制した。また、アジルサルタンは10  $\mu$ mol/Lにおいても他の血管収縮物質 (KCl、NE、5-HT及びPGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) による収縮反応に対しては影響を及ぼさず、AII収縮に選択的な抑制作用を示すと考えられた。

### ■ウサギ大静脈AII収縮反応曲線に対する抑制作用



平均値±標準誤差 (n=4)

### ■血管収縮物質に対する阻害率 (%)

	KCl (60mmol/L)	ノルエピネフリン (NE、1 $\mu$ mol/L)	セロトニン (5-HT、1 $\mu$ mol/L)	プロスタグランジンF <sub>2<math>\alpha</math></sub> (PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> 、2 $\mu$ mol/L)
アジルサルタン 10 $\mu$ mol/L	-0.2 ± 0.2	-1.2 ± 1.3	-3.9 ± 2.7	6.4 ± 0.6

#### [試験方法]

摘出したウサギ胸部大動脈の螺旋状標本を用いて、マグヌス法によりAII収縮の濃度反応曲線を得た。標本を繰り返し洗浄した後にアジルサルタンを添加して90分間インキュベートした後、薬物存在下でのAIIに対する収縮反応の濃度依存性を検討した。

アジルサルタンの選択性 (KCl、NE、5-HT、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) を検討する実験では、アジルサルタンを30分間処置し、血管作動性物質による収縮反応を測定し、アジルサルタンによる抑制作用を薬物投与前後の収縮反応より算出した。

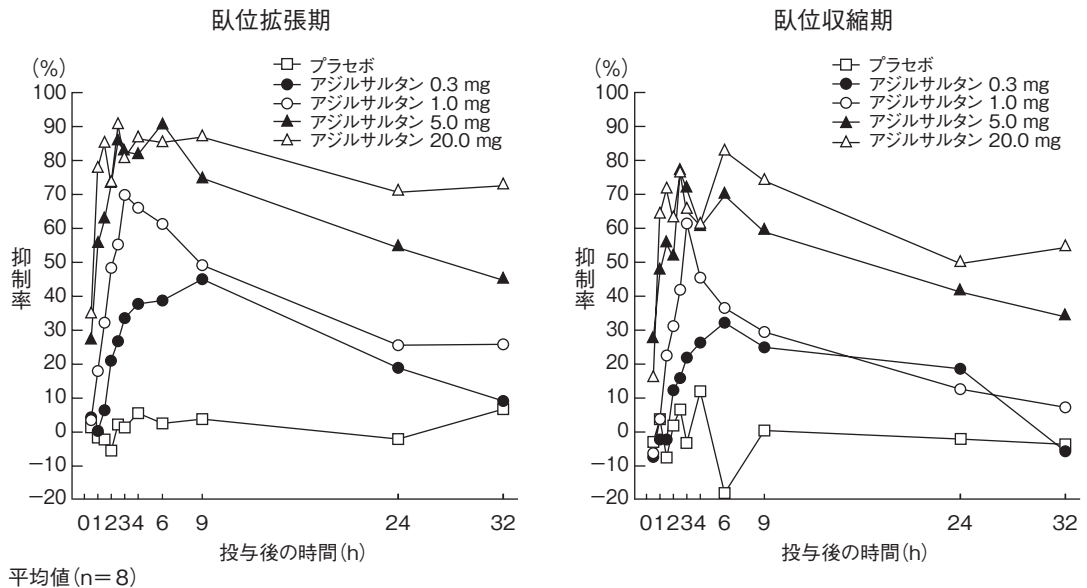
(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

### (3) A II 負荷による昇圧反応抑制作用

#### 1) 健康成人での検討 [外国人データ]

健康成人男子を対象にアンジオテンシン II 負荷条件下でアジルサルタン 0.3 ~ 20mg を単回投与したときの臥位拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応抑制率の推移を検討した。アジルサルタン 20mg 投与時の拡張期血圧及び収縮期血圧の昇圧反応に対する抑制率は、32 時間後でそれぞれ 74% 及び 55% であった。アンジオテンシン II 昇圧反応に対するアジルサルタンの抑制作用は投与量に応じて増強され、持続時間も延長した。

#### ■昇圧抑制率の推移



#### [試験方法]

対 象：健康成人男子 (8例)

試験方法：アジルサルタン 0.3mg、1mg、5mg、20mg 及びプラセボを単回漸増投与した。投与後 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、9、24 及び 32 時間後にアンジオテンシン II を静脈内投与した。  
(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

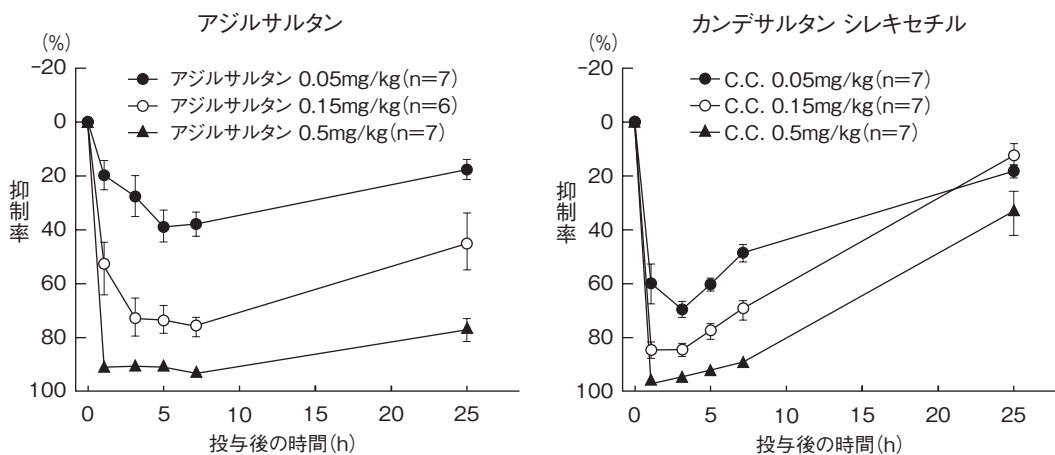
注意：本剤の用法・用量

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。

## 2) ラットでの検討

アジルサルタン (0.05、0.15 及び 0.5mg/kg) は用量に依存したAII 昇圧抑制作用を示した。

### ■ ラットにおけるAII 昇圧抑制作用 (単回経口投与)



平均値±標準誤差

#### [試験方法]

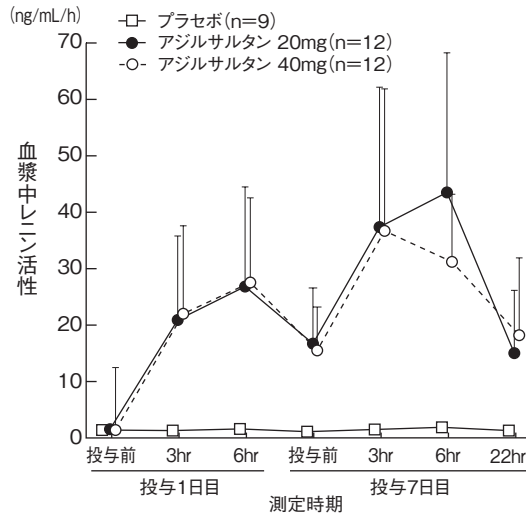
雄性ウイスターラット (11週齢) を使用し、ポリグラフに接続した大腿動脈カテーテルを介して血圧を測定した。薬物経口投与1、3、5、7及び24時間後にA II (100ng/kg) を静脈内より投与して血圧上昇を測定し、各時点で薬物投与前値からの抑制率を算出した。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

#### (4) レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響<sup>3)</sup>

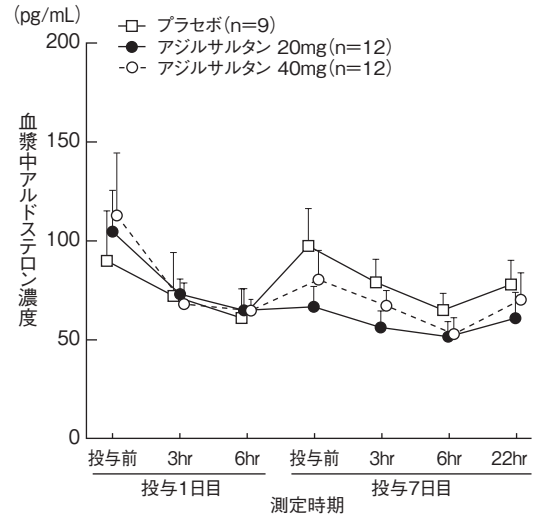
健康成人男子を対象にアジルサルタン 20mg又は40mgを反復投与したときのレニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響について検討した。血漿中レニン活性、血漿中アンジオテンシン I 濃度及び血漿中アンジオテンシン II 濃度は全ての投与量でプラセボと比べて大きく増加し、反復投与によりさらに増加した。血漿中アルドステロン濃度は投与3時間後からプラセボと比べて減少する傾向がみられた。いずれの変化にも用量依存性はみられなかった。

##### ■血漿中レニン活性推移



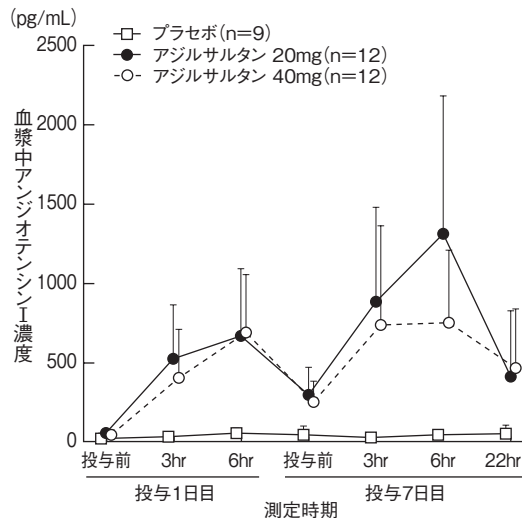
平均値±標準誤差

##### ■血漿中アルドステロン濃度推移



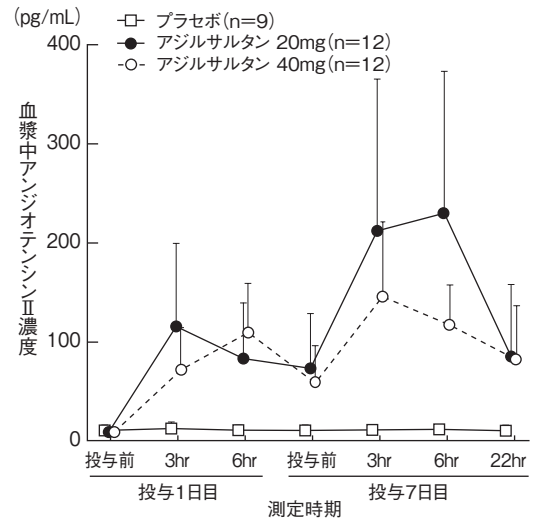
平均値±標準誤差

##### ■血漿中アンジオテンシン I 濃度推移



平均値±標準誤差

##### ■血漿中アンジオテンシン II 濃度推移



平均値±標準誤差

#### [試験方法]

対象：健康成人男子 (33例)

試験方法：アジルサルタン 20mg、40mg又はプラセボを朝食後に1日1回、7日間反復投与した。

注意：本剤の用法・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。

### 2-3 作用発現時間・持続時間

---

該当資料なし

## VII：薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 1-3 臨床試験で確認された血中濃度

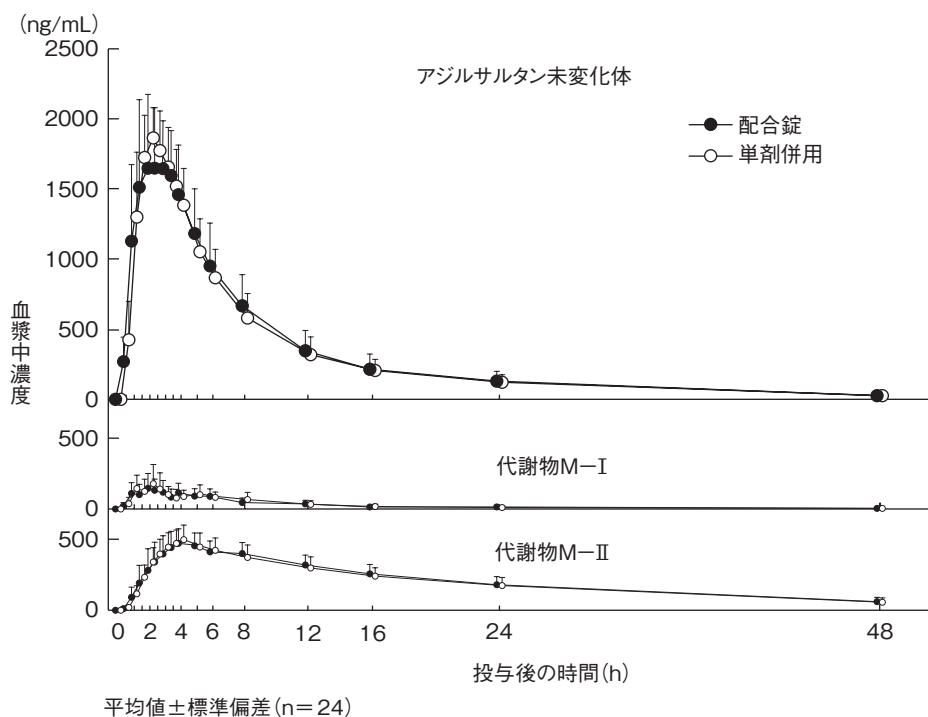
##### (1) 単回投与での検討(健康成人)<sup>5)</sup>

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)をクロスオーバー法で絶食下に単回投与した。

##### 1) 血漿中濃度

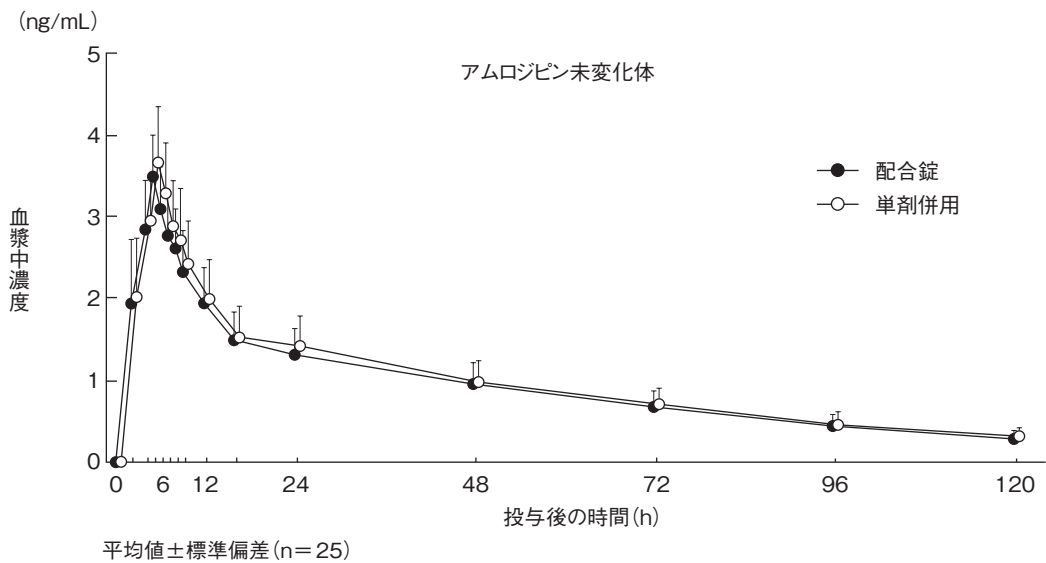
アジルサルタン未変化体、代謝物M-I、代謝物M-II及びアムロジピン未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

##### ■アジルサルタン未変化体、代謝物M-I、代謝物M-IIの血漿中濃度の推移





## ■アムロジピン未変化体の血漿中濃度の推移



## ■配合錠投与時の薬物動態学的パラメータ

		n	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	未変化体	24	1,963.1 ± 270.3	2.5 ± 0.9	15,987.4 ± 4,216.7	10.4 ± 1.2
	代謝物 M-I	24	213.3 ± 88.4	2.9 ± 1.4	1,302.8 ± 452.7	9.6 ± 1.8
	代謝物 M-II	24	490.2 ± 92.4	4.5 ± 1.0	11,195.2 ± 3,288.4	14.6 ± 4.2
アムロジピン未変化体		25	3.5 ± 0.5	5.1 ± 0.4	130.2 ± 33.6	38.8 ± 6.3

平均値±標準偏差

## 2) 生物学的同等性

アジルサルタン、アムロジピンのいずれにおいても、AUC及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比(配合錠/単剤併用)の両側90%信頼区間は、生物学的同等性基準(80~125%)の範囲内であり、配合錠投与と単剤併用投与は生物学的に同等であることが示された。

## ■配合錠及び単剤併用投与時の薬物動態学的パラメータ

	n	パラメータ	配合錠	単剤併用	比×100% (配合錠/単剤併用) [両側90%信頼区間]
アジルサルタン未変化体	24	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	15,116.2	14,546.8	103.9 [101.9, 106.0]
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,944.5	1,927.1	100.9 [97.7, 104.2]
アムロジピン未変化体	25	AUC <sub>0-120</sub> (ng·h/mL)	110.9	115.8	95.8 [93.4, 98.2]
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.5	3.6	96.6 [92.9, 100.5]

幾何平均値

## (2) 高齢者での検討

### アジルサルタン 投与 [外国人データ]<sup>6)</sup>

健康な高齢者24例(65歳以上85歳以下)及び非高齢者24例(18歳以上45歳以下)にアジルサルタン40mgを1日1回5日間反復投与した時、高齢者のC<sub>max</sub>、AUC(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。

### アムロジピン 投与<sup>7)</sup>

高齢高血圧症患者6例(平均年齢79.7歳)にアムロジピンとして5mgを単回投与及び1日1回8日間反復投与した時、若年健康者6例(平均年齢22.3歳)と比較して単回投与時の $C_{max}$ 、AUC、反復投与最終時の $C_{max}$ のいずれも有意に高値を示したが、 $T_{max}$ 及び $T_{1/2}$ に有意差は認められなかった。

### (3) 腎機能障害時の検討

#### アジルサルタン 投与

腎機能障害の程度が異なる高血圧症患者( $eGFR^{**}$ 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日間反復投与した時、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。<sup>8)</sup>

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、中等度腎機能障害者と比較して重度腎機能障害者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( $eGFR^{**}$ が15未満)のトラフ時血漿中薬物濃度は51.0～91.9%増加した。<sup>9)</sup>

※男性： $eGFR(mL/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$

女性： $eGFR(mL/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$

### (4) 肝機能障害時の検討

#### アジルサルタン 投与[外国人データ]<sup>10)</sup>

軽度～中等度肝機能障害者(Child-Pugh<sup>※</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>※※</sup>として40mgを5日間反復投与した時、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。

※ 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

※※アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

### アムロジピン 投与<sup>11)</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、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、 $T_{1/2}$ は若干延長し、AUCはやや高値を示したが、いずれも有意差は認められなかった。

注意：本剤の用法・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。

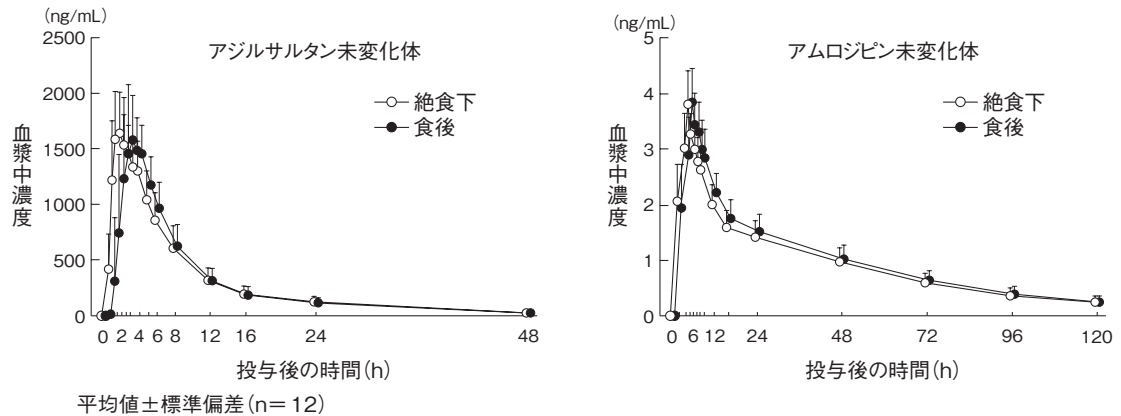
## 1-4 中毒域

該当資料なし

### 1-5 食事・併用薬の影響

健康成人男子12例に絶食下又は朝食後にアジルサルタン／アムロジピンとして20mg／5mg配合錠をクロスオーバー法で単回投与したときのアジルサルタン未変化体、アムロジピン未変化体の血漿中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、食事による影響はみられなかった。<sup>12)</sup>

#### ■絶食下及び食後投与時の血漿中濃度の推移



#### ■絶食下及び食後投与時の薬物動態学的パラメータ

		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
アジルサルタン 未変化体	絶食下	1,763.8 ± 280.5	2.25 ± 1.1	14,934.8 ± 3,466.3	11.4 ± 1.1
	食後	1,774.2 ± 287.9	3.08 ± 1.0	13,981.8 ± 3,276.1	11.0 ± 1.3
アムロジピン 未変化体	絶食下	3.8 ± 0.6	5.0 ± 0.0	131.6 ± 33.8	38.4 ± 7.7
	食後	3.9 ± 0.6	5.0 ± 0.0	137.4 ± 32.4	36.0 ± 6.7

平均値±標準偏差 (n = 12)

### 1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### 2-1 解析方法

アジルサルタン

コンパートメントモデルによらない解析(ノンコンパートメントモデル)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### 2-2 吸収速度定数

該当資料なし

## 2-3 バイオアベイラビリティ

---

### アジルサルタン

[外国人データ]

健康成人男女24例を対象にアジルサルタン40mgを経口投与及びアジルサルタン10mgを静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ(F)の算術平均値は0.75(75%)であった。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 2-4 消失速度定数

---

### アジルサルタン<sup>13)</sup>

健康成人男子18例を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを絶食下に経口投与したときの消失速度定数( $\lambda_z$ )はそれぞれ $0.0532 \pm 0.00556\text{h}^{-1}$ 、 $0.0548 \pm 0.00657\text{h}^{-1}$ であった(平均値±標準偏差)。

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 2-5 クリアランス

---

### アジルサルタン<sup>13)</sup>

健康成人男子18例を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを絶食下に経口投与したときの見かけの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ $1.39 \pm 0.355\text{L/h}$ 、 $1.24 \pm 0.364\text{L/h}$ であった(平均値±標準偏差)。

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 2-6 分布容積

---

### アジルサルタン

[外国人データ]

健康成人男女22例を対象にアジルサルタン40mgを絶食下に経口投与したときの見かけの分布容積( $V_z/F$ )は $21.203 \pm 4.67277\text{L}$ であった(平均値±標準偏差)。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法・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。

## 2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [*in vitro*]

アムロジピン存在下における [<sup>14</sup>C] アジルサルタンの非結合型薬物濃度は、併用薬物非存在下に対して102.6%であった。アジルサルタン存在下における [<sup>14</sup>C] アムロジピンの非結合型薬物濃度は、併用薬物非存在下に対して102.9%であった。したがって、アジルサルタン及びアムロジピンは互いのヒト血漿たん白結合に対して影響を与えないと考えられた。

### ■アジルサルタン及びアムロジピンが互いのヒト血漿たん白結合に及ぼす影響

化合物	併用薬物	非結合型濃度* (ng equiv./mL)	相対濃度 (%)
[ <sup>14</sup> C] アジルサルタン	—	11.7	100.0
	アムロジピン	12.0	102.6
[ <sup>14</sup> C] アムロジピン	—	3.5	100.0
	アジルサルタン	3.6	102.9

3回測定の平均値、—：併用薬物非添加

化合物濃度：[<sup>14</sup>C] アジルサルタン 3 μg/mL、[<sup>14</sup>C] アムロジピン 0.1 μg/mL

併用薬物濃度：アジルサルタン 10 μg/mL、アムロジピン 0.03 μg/mL

※：アジルサルタン又はアムロジピンの非結合型濃度

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

## 3. 吸収

### アジルサルタン

#### ■吸収率

(参考) [ラット、イヌ]

アジルサルタン 1mg/kg を経口及びアジルサルタン 0.2mg/kg を静脈内投与したときのAUC比から算出したバイオアベイラビリティはラットで14.2%、イヌで21.6%であった。

また、[<sup>14</sup>C] アジルサルタンを経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能のAUC比から算出した吸収率は、ラットで14.0%、イヌで28.3%であった。

#### ■吸収部位・吸収経路

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] アジルサルタン 1mg/kg を消化管ループ形成ラットにループ内投与した。血漿中放射能のAUC<sub>0-4</sub>は空腸ループ内投与群で最も高く、22.809 μg·h/mLであった。次いで十二指腸、大腸、胃、回腸ループ内投与群の順に減少し、AUC<sub>0-4</sub>はそれぞれ10.690、4.977、2.363、1.203 μg·h/mLであった。投与後4時間に消化管ループ内容物及びループ壁に残存していた放射能量は空腸ループ内投与群で最も少なく、投与量の31.5%であり、次いで十二指腸(54.6%)、大腸(78.4%)、胃(88.0%)、回腸(89.0%)の順に増加した。以上の結果から、ラットにおいてアジルサルタンは空腸及び十二指腸から吸収されると考えられた。

[<sup>14</sup>C] アジルサルタン 1mg/kg を空腸ループ形成ラットにループ内投与した。投与後2時間までに門脈血液中に投与量の21.4%の放射能が回収され、投与後2時間におけるループ内容物及びループ壁からはそれぞれ70.0%及び9.4%の放射能が回収された。門脈血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。空腸ループ内容物及びループ壁内にはアジルサルタンに加えてM-Iが多く認められた。以上の結果からラットにおいて経口投与されたアジルサルタンは、主に未変化体として門脈経路で吸収されると考えられた。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### 4. 分布

##### 4-1 血液-脳関門通過性

###### アジルサルタン

「VII-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

###### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

##### 4-2 血液-胎盤関門通過性

###### アジルサルタン

(参考) [ラット]

妊娠18日目のラットに [<sup>14</sup>C] アジルサルタン 1mg/kgを経口投与したとき、母体血漿中及び胎盤内放射能濃度は投与後2時間でピークに達し、その後は低下した。胎児血漿中及び胎児内放射能濃度は投与後24時間でピークに達し、投与後48時間には低下した。母体及び胎児血漿中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行した。

###### ■胎児への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL、アジルサルタン換算値)				
		0.5時間	2時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.716 ± 0.163 (100.0)	1.700 ± 0.333 (100.0)	0.639 ± 0.167 (100.0)	0.153 ± 0.028 (100.0)	0.019 ± 0.003 (100.0)
	アジルサルタン	0.685 ± 0.154 (95.7)	1.671 ± 0.333 (98.3)	0.621 ± 0.164 (97.2)	0.147 ± 0.028 (96.1)	0.015 ± 0.003 (78.9)
	M- I	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.001 ± 0.000 (0.1)	0.001 ± 0.001 (0.2)	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.000 (0.0)
	M- II	0.002 ± 0.001 (0.3)	0.006 ± 0.001 (0.4)	0.005 ± 0.002 (0.8)	0.001 ± 0.000 (0.7)	0.000 ± 0.001 (0.0)
	その他	0.029 ± 0.008 (4.0)	0.022 ± 0.001 (1.2)	0.012 ± 0.001 (1.8)	0.005 ± 0.001 (3.2)	0.003 ± 0.002 (21.1)
胎盤*	総放射能	0.104 ± 0.027	0.359 ± 0.102	0.220 ± 0.083	0.080 ± 0.013	0.029 ± 0.004
羊水	総放射能	<LOQ	<LOQ	0.003 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.049 ± 0.008
胎児血漿	総放射能	0.003 ± 0.001	0.039 ± 0.025 (100.0)	0.243 ± 0.091 (100.0)	0.320 ± 0.049 (100.0)	0.178 ± 0.022 (100.0)
	アジルサルタン	—	0.035 ± 0.025 (89.7)	0.234 ± 0.090 (96.3)	0.308 ± 0.048 (96.3)	0.166 ± 0.020 (93.3)
	M- I	—	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.001 ± 0.000 (0.3)	0.001 ± 0.001 (0.6)
	M- II	—	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.002 ± 0.001 (0.8)	0.003 ± 0.000 (0.9)	0.003 ± 0.001 (1.7)
	その他	—	0.004 ± 0.001 (10.3)	0.007 ± 0.001 (2.9)	0.008 ± 0.001 (2.5)	0.007 ± 0.001 (4.4)
胎児*	総放射能	<LOQ	0.004 ± 0.002	0.060 ± 0.024	0.138 ± 0.015	0.080 ± 0.005

平均値±標準偏差 (n=3)、<LOQ: 定量下限未満、—: 測定せず、\* μg/g、( )内は総放射能に対する%

(アジルバ錠承認時資料: 2012年1月)

###### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### 4-3 乳汁への移行性

#### アジルサルタン

(参考) [ラット]

出産後14日目のラットに<sup>14</sup>Cアジルサルタン1mg/kgを経口投与したとき、血漿及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与後2及び8時間でピークに達し、その後放射能濃度は速やかに低下した。血漿及び乳汁中放射能の多くはアジルサルタンであった。

ラットにおいてアジルサルタン及びその由来成分の一部は乳汁中に移行した。

#### ■乳汁への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL、アジルサルタン換算値)				
		2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	総放射能	2.123 ± 0.320 (100.0)	1.286 ± 0.301 (100.0)	0.727 ± 0.232 (100.0)	0.105 ± 0.059 (100.0)	0.011 ± 0.005
	アジルサルタン	2.091 ± 0.316 (98.5)	1.268 ± 0.297 (98.6)	0.716 ± 0.230 (98.5)	0.102 ± 0.058 (97.1)	—
	M-I	0.001 ± 0.001 (0.0)	0.001 ± 0.001 (0.1)	0.001 ± 0.001 (0.1)	0.000 ± 0.000 (0.0)	—
	M-II	0.006 ± 0.002 (0.3)	0.004 ± 0.001 (0.3)	0.003 ± 0.001 (0.4)	0.001 ± 0.001 (1.0)	—
	その他	0.025 ± 0.002 (1.2)	0.014 ± 0.003 (1.0)	0.007 ± 0.001 (1.0)	0.003 ± 0.001 (1.9)	—
乳汁	総放射能	0.043 ± 0.010 (100.0)	0.094 ± 0.012 (100.0)	0.116 ± 0.012 (100.0)	0.017 ± 0.008 (100.0)	0.005 ± 0.004
	アジルサルタン	0.039 ± 0.009 (90.7)	0.091 ± 0.012 (96.8)	0.112 ± 0.012 (96.6)	0.015 ± 0.008 (88.2)	—
	M-I	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.000 (0.0)	—
	M-II	0.000 ± 0.000 (0.0)	0.000 ± 0.001 (0.0)	0.001 ± 0.000 (0.9)	0.000 ± 0.000 (0.0)	—
	その他	0.004 ± 0.001 (9.3)	0.002 ± 0.001 (3.2)	0.003 ± 0.001 (2.5)	0.001 ± 0.001 (11.8)	—

平均値±標準偏差(n=3)、—：測定せず、( )内は総放射能に対する%

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

#### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### 4-4 髄液への移行性

該当資料なし

#### 4-5 その他の組織への移行性

##### アジルサルタン

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>14</sup>C]アジルサルタン1mg/kgを経口投与したとき、放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織においてその濃度は血漿中と同様に投与後2時間でC<sub>max</sub>に達した。投与後2時間における放射能の血漿中濃度はいずれの組織よりも高く、0.967 μg/mLであった。血漿を除く投与後2時間における放射能の組織内濃度は、腸壁において最も高く、次いで血液、肝臓、胃壁、腎臓、肺、下垂体、動脈壁、心臓、静脈壁、副腎、顎下腺、甲状腺、骨髄、膵臓、精巣、脾臓、ハーダー腺、皮膚、胸腺、骨格筋、白色脂肪、眼球、脊髄、脳の順であった。

##### ■各組織への移行性

組 織	放射能濃度 (μg/g、アジルサルタン換算値)					
	30分	2時間	8時間	24時間	72時間	168時間
血 液 <sup>*</sup>	0.196 ± 0.058	0.607 ± 0.243	0.273 ± 0.034	0.053 ± 0.010	0.002 ± 0.001	0.000 ± 0.000
血 漿 <sup>*</sup>	0.300 ± 0.083	0.967 ± 0.384	0.439 ± 0.063	0.086 ± 0.016	0.002 ± 0.001	0.000 ± 0.001
脳	0.003 ± 0.001	0.008 ± 0.004	0.004 ± 0.000	0.001 ± 0.000	<LOQ	<LOQ
脊 髄	0.003 ± 0.001	0.011 ± 0.004	0.008 ± 0.001	0.002 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
下 垂 体	0.055 ± 0.012	0.182 ± 0.073	0.087 ± 0.010	0.022 ± 0.003	<LOQ	<LOQ
眼 球	0.003 ± 0.001	0.014 ± 0.004	0.012 ± 0.002	0.003 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
ハーダー腺	0.009 ± 0.003	0.058 ± 0.026	0.035 ± 0.005	0.007 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
顎 下 腺	0.023 ± 0.010	0.091 ± 0.033	0.045 ± 0.004	0.010 ± 0.002	0.000 ± 0.001	<LOQ
甲 状 腺	0.028 ± 0.009	0.089 ± 0.036	0.050 ± 0.006	0.019 ± 0.002	<LOQ	<LOQ
胸 腺	0.004 ± 0.002	0.025 ± 0.009	0.022 ± 0.003	0.005 ± 0.001	0.000 ± 0.000	<LOQ
心 臓	0.027 ± 0.008	0.133 ± 0.050	0.065 ± 0.008	0.012 ± 0.002	0.000 ± 0.000	<LOQ
肺	0.046 ± 0.026	0.183 ± 0.065	0.115 ± 0.011	0.032 ± 0.004	0.003 ± 0.001	0.000 ± 0.000
肝 臓	0.088 ± 0.028	0.593 ± 0.277	0.698 ± 0.190	0.138 ± 0.030	0.005 ± 0.001	0.000 ± 0.001
脾 臓	0.021 ± 0.006	0.061 ± 0.021	0.031 ± 0.005	0.009 ± 0.001	0.001 ± 0.000	<LOQ
膵 臓	0.024 ± 0.006	0.079 ± 0.031	0.038 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.000 ± 0.001	<LOQ
副 腎	0.041 ± 0.011	0.118 ± 0.047	0.066 ± 0.008	0.020 ± 0.002	<LOQ	<LOQ
腎 臓	0.091 ± 0.019	0.274 ± 0.091	0.139 ± 0.023	0.046 ± 0.006	0.015 ± 0.005	0.003 ± 0.001
精 巣	0.006 ± 0.002	0.077 ± 0.028	0.053 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.000 ± 0.000	<LOQ
骨 格 筋	0.003 ± 0.001	0.018 ± 0.003	0.027 ± 0.007	0.006 ± 0.001	0.000 ± 0.000	<LOQ
皮 膚	0.005 ± 0.001	0.048 ± 0.019	0.085 ± 0.015	0.025 ± 0.005	0.001 ± 0.000	<LOQ
白色脂肪	0.002 ± 0.002	0.015 ± 0.005	0.030 ± 0.012	0.007 ± 0.005	<LOQ	<LOQ
骨 髄	0.027 ± 0.008	0.084 ± 0.027	0.043 ± 0.012	0.009 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
動 脈 壁	0.031 ± 0.014	0.160 ± 0.115	0.114 ± 0.027	0.017 ± 0.019	<LOQ	<LOQ
静 脈 壁	0.036 ± 0.015	0.131 ± 0.050	0.107 ± 0.047	0.013 ± 0.013	<LOQ	<LOQ
胃 壁	0.538 ± 0.086	0.358 ± 0.095	0.117 ± 0.026	0.025 ± 0.001	0.001 ± 0.000	<LOQ
腸 壁	0.607 ± 0.085	0.802 ± 0.206	0.316 ± 0.145	0.030 ± 0.009	0.001 ± 0.001	<LOQ

平均値±標準偏差(n=3)、<LOQ：定量下限未滿、\* μg/mL

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

##### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし



## 5. 代謝

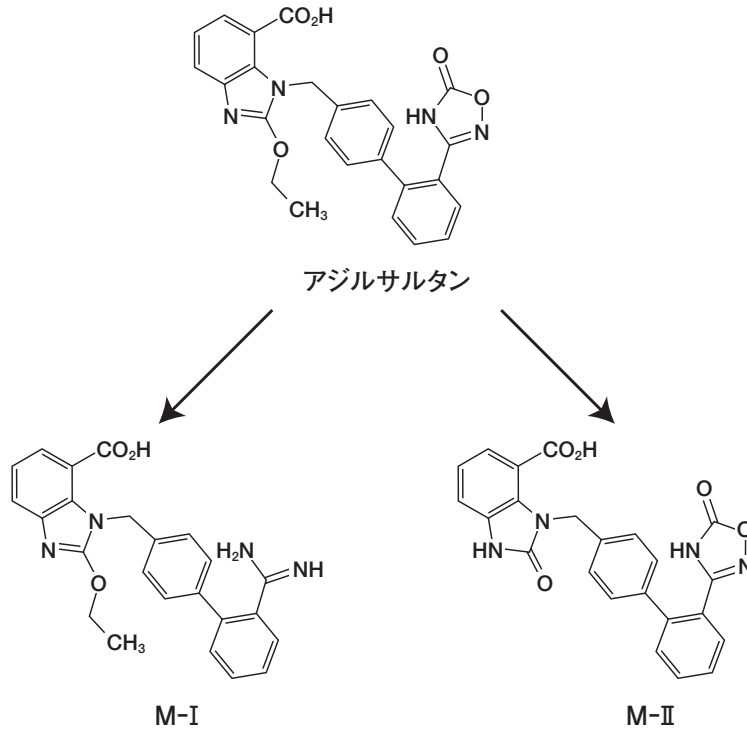
### 5-1 代謝部位及び代謝経路

#### アジルサルタン

(参考) [*in vitro*]

アジルサルタンは脱炭酸によりM-Iに、O-脱エチル化によりM-IIに代謝された。

#### ■推定代謝経路



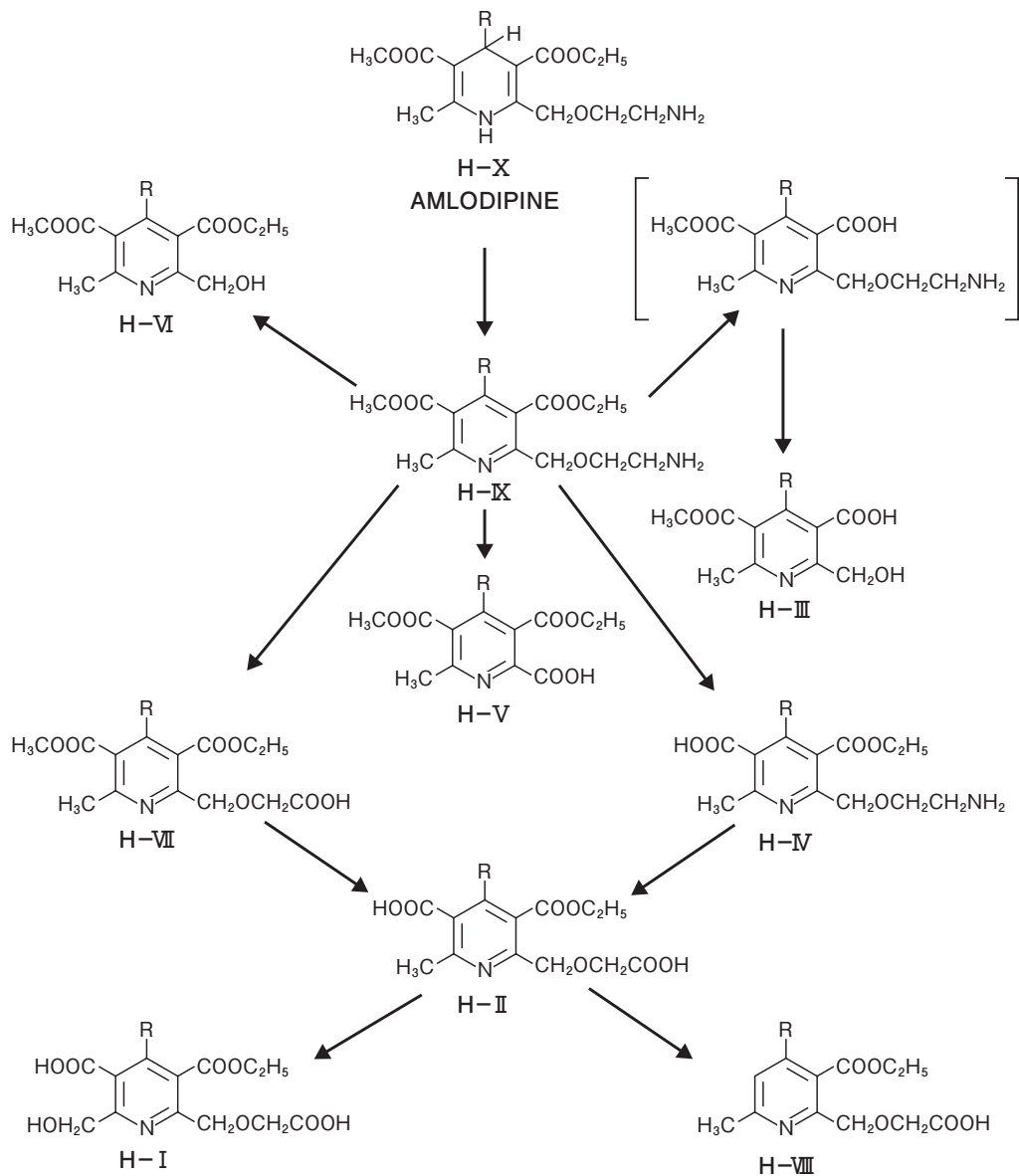
(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

## アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

健康成人男子2名にアムロジピンを単回経口投与(15mg)又は静注(5mg)したとき、アムロジピンの投与72時間までの尿中には未変化体のほか9種類の代謝物が認められた。<sup>14)</sup>

### ■ヒトでの尿中代謝物



## 5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

---

### アジルサルタン

(参考) [*in vitro*]

[<sup>14</sup>C] アジルサルタン 10 μmol/LをヒトCYP分子種発現マイクロソーム(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)と反応させた結果、アジルサルタンは主にCYP2C9によりM-IIへと代謝された。他のCYP分子種マイクロソームではほとんど代謝されなかった。M-IはいずれのCYP分子種マイクロソームでもほとんど生成しなかった。

また、個体別ヒト肝マイクロソームを用いて10 μmol/Lの [<sup>14</sup>C] アジルサルタンを代謝させ、アジルサルタンの代謝速度とCYP各分子種の標準基質に対する代謝速度の相関を調べた結果、アジルサルタンの消失速度定数及びM-IIの生成速度はジクロフェナク4'-水酸化活性(CYP2C9活性)と最も強く相関を示した。M-Iの生成速度はいずれのCYP分子種特異性活性とも相関が弱かった。

以上の結果から、アジルサルタンからM-IIの代謝には主にCYP2C9が関与することが示唆された。

### アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

アムロジピンは主にCYP3A4により代謝される。<sup>14)</sup>

## 5-3 初回通過効果の有無及びその割合

---

該当資料なし

## 5-4 代謝物の活性の有無及び比率

---

### アジルサルタン

(参考) [*in vitro*]<sup>15)</sup>

代謝物M-I及びM-IIのAT<sub>1</sub>受容体結合阻害作用はいずれも未変化体の約1 / 1000であった。

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

---

該当資料なし

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位及び経路

#### アジルサルタン

[外国人データ]

健康成人男子8例を対象に $^{14}\text{C}$ アジルサルタン40mgを単回経口投与したとき、 $^{14}\text{C}$ アジルサルタン由来放射能は、主に糞便中に排泄された。投与312時間後までの平均累積放射能の回収率は、尿+糞便中81.9% (糞便中52.6%、尿中29.3%)であった。

(アジルパ錠承認時資料：2012年1月)

#### アムロジピンベシル酸塩

「VII-6-2 排泄率」の項参照

### 6-2 排泄率

健康成人男子12例に絶食下にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg / 5mg配合錠単回投与したときの累積尿中排泄率は以下のとおりであった。<sup>12)</sup>

#### ■単回投与時の累積尿中排泄率

測定物質		累積尿中排泄率(投与量に対する%)			
		0～12時間	0～24時間	0～48時間	0～120時間
アジルサルタン	未変化体	13.15 ± 3.56	14.97 ± 3.87	16.22 ± 4.43	16.58 ± 4.66
	代謝物M-I	0.06 ± 0.13	0.07 ± 0.16	0.07 ± 0.16	0.07 ± 0.16
	代謝物M-II	8.12 ± 1.91	13.14 ± 2.31	17.62 ± 2.56	19.58 ± 2.83
	合計	21.32 ± 4.65	28.18 ± 5.02	33.92 ± 5.77	36.23 ± 6.23
アムロジピン未変化体		1.31 ± 0.40	2.69 ± 0.53	4.49 ± 0.84	6.63 ± 1.22

平均値±標準偏差(n=12)

### 6-3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

(参考) [in vitro]

[<sup>14</sup>C] アジルサルタン (30 μmol/L) のCaco-2細胞透過に及ぼすアムロジピンの影響を調べた。アムロジピンを0、1、3、10及び30 μmol/Lの濃度で添加したとき、アジルサルタンのApica側→Basal側方向及びBasal側→Apica側方向のPapp並びに排出比は、アムロジピン濃度に依存せずほぼ一定であり、アムロジピンはアジルサルタンのCaco-2細胞透過に影響を与えなかった。アムロジピンについては、Caco-2細胞において透過に方向性がみられず、P-gpの基質ではないことが報告されている。<sup>16)</sup>

したがって、アジルサルタンとアムロジピンの間にP-gp等排出トランスポーターを介した薬物相互作用は生じないと考えられた。

### ■Caco-2細胞の [<sup>14</sup>C] アジルサルタン輸送に及ぼすアムロジピンの阻害効果

被験物質		Papp (× 10 <sup>-6</sup> cm/sec)		Papp比
化合物	濃度 (μmol/L)	Apica側からBasal側	Basal側からApica側	
コントロール	0	0.0526 ± 0.0066	0.213 ± 0.024	4.0
アムロジピン	1	0.0510 ± 0.0056	0.214 ± 0.009	4.2
	3	0.0606 ± 0.0022	0.248 ± 0.044	4.1
	10	0.0597 ± 0.0061	0.218 ± 0.016	3.7
	30	0.0500 ± 0.0031	0.180 ± 0.011	3.6
GF120918	10	0.0584 ± 0.0064	0.115 ± 0.007	2.0

[<sup>14</sup>C] アジルサルタン濃度：30 μmol/L、平均値±標準偏差 (n=3)

Caco-2細胞は37℃でインキュベート

(承認時資料：2014年3月)

## 8. 透析等による除去率

### 血液透析

#### アジルサルタン

[外国人データ]

透析治療中の末期腎機能障害者6例を対象にアジルサルタン メドキシミル<sup>®</sup>として40mgを単回投与したとき、ダイアライザーからアジルサルタン及び代謝物M-IIはほとんど検出されず、動脈及び静脈の血漿サンプルにおけるアジルサルタン及び代謝物M-IIの平均濃度は同程度であった。

これらより、血液透析によりアジルサルタン及び代謝物M-IIは除去されないと考えられた。

※アジルサルタンのプロドラッグ体(国内未承認)

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

#### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法・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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

- (1) 本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。] (「重要な基本的注意」の項参照)

#### <解説>

(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) 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婦人への投与は【禁忌】であり、また、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で注意喚起している。「Ⅷ-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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<sup>17)</sup>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婦人への投与は【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。

- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。<sup>18)</sup>

#### 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。<sup>19)</sup>

(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。<sup>20)</sup>

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 [アジルサルタンは腎機能を悪化させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者 [アジルサルタンは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (4) 肝機能障害のある患者 [①外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度(AUC)は、健康成人と比較して64%上昇することが報告されている。②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度(AUC)が増大することがある。] (【薬物動態】の項参照)
- (5) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

#### <解説>

(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AⅡ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。<sup>21)</sup>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。「VIII-6 重要な基本的注意」の項(2)参照。

(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。<sup>22)</sup>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。「VIII-6 重要な基本的注意」の項(3)参照

- (3)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。<sup>23,24)</sup>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A II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A IIに大きく依存することになる。このような状況でA II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。

- (4)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。<sup>11)</sup>

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。

- (5)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。<sup>25)</sup>

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。

(6)【禁忌】の項に準じて設定した一般的な注意事項

(7)「Ⅷ-9 高齢者への投与」の項参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)本剤は、アジルサルタン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。
- (2)アジルサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3)アジルサルタンは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4)アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<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。
- (5)アジルサルタンの投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
  - ア. 血液透析中の患者
  - イ. 嚴重な減塩療法中の患者
  - ウ. 利尿降圧剤投与中の患者
- (6)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (7)手術前24時間は投与しないことが望ましい(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある)。
- (8)アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

- (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。
- (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。

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AⅡ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GFRが低下することにより、病態が悪化するおそれがある。<sup>21)</sup>したがって、このような患者に対しては、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。
- (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。

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。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、本剤の使用は避けること。

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。<sup>22)</sup>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。
- (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。

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ケ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。<sup>20)</sup>
- (5) 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。

A～ウに示す患者においては、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。
- (6) 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。
- (7) 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ので、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。<sup>26)</sup>

(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。

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。

## 7. 相互作用

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

### 7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

### 7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム 等	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	アジルサルタンのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロル メチアジド 等	利尿降圧剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、アジルサルタンが奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	アジルサルタンとの併用において、リチウム中毒が起こるおそれがあるので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	アジルサルタンにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。  腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。  非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>CYP3A4阻害剤</b> エリスロマイシン、 ジルチアゼム、 リトナビル、 イトラコナゾール 等	エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
<b>CYP3A4誘導剤</b> リファンピシン 等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン 80mg (国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

<解説>

(1) 降圧作用を有する他の薬剤

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) アルドステロン拮抗剤・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(スピロラクトン、トリウムテレン、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。<sup>22)</sup>

(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。<sup>27)</sup>

(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。<sup>20)</sup>

#### (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、併用療法では単独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。<sup>33)</sup> 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単独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。<sup>34)</sup>

#### (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。<sup>28)</sup> 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)・COX-2選択的阻害剤

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。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤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。<sup>29)</sup>

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・COX-2選択的阻害剤を使用すると、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

### 8-1 副作用の概要

承認時までの国内の臨床試験では、669例中78例(11.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

### 8-2 重大な副作用と初期症状

(いずれも頻度不明)

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- 3) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

- 5) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 7) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **房室ブロック**：房室ブロック(初期症状：徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### <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。  
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。<sup>30)</sup>
- (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。
- (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を保持させています。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。<sup>11)</sup>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。
- (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。<sup>22)</sup>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。

- (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(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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。
- (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。
- (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。<sup>31)</sup>  
 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。<sup>32)</sup>  
 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。
- (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。

### 8-3 その他の副作用

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

	0.1～5%未満	頻度不明
1)過敏症	湿疹	発疹、掻痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
2)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
3)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
4)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
5)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、膣炎
6)肝臓	ALT(GPT)、AST(GOT)、AL-P、 $\gamma$ -GTPの上昇	LDHの上昇、腹水
7)血液	ヘモグロビン減少	赤血球減少、白血球増加、紫斑
8)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
9)その他	血中CK(CPK)上昇、(連用により)歯肉肥厚	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、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。下記に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及び第Ⅲ相長期投与試験での血圧低下関連の副作用発現状況を示した。

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。

■低血圧関連の副作用の発現頻度(二重盲検比較試験)

副作用の種類	20/5 群 (n = 150)	20/2.5 群 (n = 151)	20/0 群 (n = 151)	0/5 群 (n = 75)	0/2.5 群 (n = 76)
副作用発現例数 (%)	5 (3.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

数値：例数 (%)

■低血圧関連の副作用の発現頻度(長期投与試験)

副作用の種類	全体 (n=368)
副作用発現例数 (%)	19 (5.2)
耳および迷路障害	2 (0.5)
回転性めまい	2 (0.5)
神経系障害	16 (4.3)
体位性めまい	11 (3.0)
浮動性めまい	6 (1.6)
意識消失	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
起立性低血圧	1 (0.3)

数値：例数 (%)

## 8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

### ■副作用の発現状況

調査症例数	669
副作用発現症例数	78
副作用発現件数	102
副作用発現症例率(%)	11.7

### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現症例数 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	2 (0.3)
歯周炎	2 (0.3)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	5 (0.7)
高尿酸血症	4 (0.6)
糖尿病	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	23 (3.4)
体位性めまい	13 (1.9)
浮動性めまい	10 (1.5)
頭痛	2 (0.3)
意識消失	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
<b>眼障害</b>	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	2 (0.3)
回転性めまい	2 (0.3)
<b>心臓障害</b>	6 (0.9)
動悸	2 (0.3)
心房細動	1 (0.1)
徐脈	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	2 (0.3)
ほてり	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	11 (1.6)
便秘	2 (0.3)
胃炎	2 (0.3)
上腹部痛	1 (0.1)
腹部圧痛	1 (0.1)
結腸ポリープ	1 (0.1)

副作用の種類	発現症例数 (%)
下痢	1 (0.1)
歯肉増殖	1 (0.1)
歯肉肥厚	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	2 (0.3)
肝機能異常	2 (0.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	4 (0.6)
湿疹	4 (0.6)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	3 (0.4)
胸部不快感	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
<b>臨床検査</b>	28 (4.2)
血中尿酸増加	7 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.9)
血中クレアチニン増加	3 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
血圧低下	2 (0.3)
血小板数減少	2 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
心電図T波逆転	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.1)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	1 (0.1)
転倒	1 (0.1)

本表はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

(承認時集計: 2014年3月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者

**慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)

(6) 薬剤過敏症の既往歴のある患者

**重大な副作用**

(2) ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

**その他の副作用**

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

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 過敏症	湿疹	発疹、瘙痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) アムロジピンベシル酸塩は高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

(1) 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。

(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。<sup>7)</sup> 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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[①妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。]
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[①ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上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。②アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている。<sup>35)</sup>]

### <解説>

- (1)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婦人への投与は【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」の項参照。

- (2)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。

授乳中の婦人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。

授乳中の婦人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。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### <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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

**症状**：本剤を過量に服用した場合、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

**処置**：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

### <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。

## 14. 適用上の注意

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

### <解説>

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添付文書の「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。

## 15. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

### <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。

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### 1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### 1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

#### 1-3 安全性薬理試験

アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内での組み合わせであり、それぞれ単剤での安全性／一般薬理試験成績が報告されていることから、アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の併用投与での安全性薬理試験は実施しなかった。

#### 1-4 その他薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### 2-1 単回投与毒性試験

アジルサルタン

動物種	概略の致死量 (mg/kg)			
	経口		静脈内	
	雄	雌	雄	雌
マウス	> 3,000	> 3,000	—	—
ラット	> 3,000	> 3,000	> 10	> 10

イヌでは漸増経口投与の1,000及び2,000mg/kgで雄に血漿中尿素窒素やクレアチニンの高値(腎毒性)がみられた。

(アジルパ錠承認時資料：2012年1月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### 2-2 反復投与毒性試験

ラット13週間併用投与毒性試験では、3剤併用の高用量群(アジルサルタンのプロドラッグ体であるアジルサルタンメドキシミルーカリウム塩／アジルサルタンの代謝物M-II／アムロジピンベシル酸塩：160／2000／20mg/kg/日)で、2剤併用群(アジルサルタンメドキシミルーカリウム塩／アジルサルタン代謝物M-II：160／2000mg/kg/日)に比べ体重増加抑制及び腺胃のびらんの程度がわずかに増強されたが、アムロジピンベシル酸塩併用投与による新たな毒性発現はなかった。また、2剤及び3剤併用群ではアジルサルタンの薬理作用に起因すると考えられる赤血球系パラメータの低値、尿素窒素の高値、心重量の低値、腎臓傍糸球体細胞の肥大及び動脈壁の中膜肥厚、副腎球状帯の萎縮などがみられた。アムロジピンベシル酸塩併用投与により赤血球数の低値及び尿素窒素の高値など一部の所見の程度に増強がみられたが、いずれも軽度な変化であり、新たな所見はなかった。

(承認時資料：2014年3月)

### 2-3 生殖発生毒性試験

---

ラット胚・胎児発生試験の3剤併用群(アジルサルタンメドキシミルーカリウム塩/アジルサルタン代謝物M-II/アムロジピンベシル酸塩：80 / 2000 / 10mg/kg/日)では、2剤併用群(アジルサルタンメドキシミルーカリウム塩/ M-II：80 / 2000mg/kg/日)及びアムロジピンベシル酸塩単独群に比ベ体重増加抑制及び摂餌量の低値の程度がわずかに増強されたが、いずれの群においても催奇形性はみられず、アムロジピンベシル酸塩併用投与により胚・胎児の発生及び発育に対する毒性の増強や新たな毒性の発現はなかった。

(承認時資料：2014年3月)

### 2-4 その他の特殊毒性

---

#### アジルサルタン

##### (1) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、2種類の遺伝子突然変異試験(CHO、MLA)、*in vitro*染色体異常試験(CHL)、マウス・ラット小核試験及びラット肝UDS試験を実施した。*in vitro*染色体異常試験では染色体異常の増加がみられたが、他の試験ではいずれも陰性であった

##### (2) がん原性試験

マウス及びラットで2年間混餌経口投与試験(マウス：0、10、30、100mg/kg/日、ラット：0、10、30、100、300mg/kg/日)を実施した。マウスの投与各群で慢性腎症の程度増加、乳頭部における微小結石の頻度増加がみられたが、マウス及びラットのいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

##### (3) 局所刺激性試験

ヒト血液・血漿適合性、ウサギ静脈及び静脈周囲刺激性に問題はなかった。

##### (4) 抗原性試験

モルモット能動的全身アナフィラキシー反応、モルモット受身皮膚アナフィラキシー反応、ラット異種受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であった。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

#### アムロジピンベシル酸塩

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：ザクラ配合錠LD・HD 劇薬、注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：アジルサルタン 該当しない  
          アムロジピンベシル酸塩 毒薬
2. 有効期間又は使用期限 \_\_\_\_\_  
3年(外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)
3. 貯法・保存条件 \_\_\_\_\_  
室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 \_\_\_\_\_
  - 4-1 薬局での取扱い上の留意点について \_\_\_\_\_  
該当しない
  - 4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) \_\_\_\_\_
    - (1) 「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(6)参照
    - (2) 「Ⅷ-14 適用上の注意」の項参照
  - 4-3 調剤時の留意点について \_\_\_\_\_  
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
5. 承認条件等 \_\_\_\_\_  
該当しない
6. 包装 \_\_\_\_\_  
配合錠LD PTP包装：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、  
                  700錠(14錠×50)  
                  バラ包装：500錠  
配合錠HD PTP包装：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、  
                  700錠(14錠×50)  
                  バラ包装：500錠
7. 容器の材質 \_\_\_\_\_  
PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱  
バラ包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱



8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩

テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩

カンデサルタン シレキセチル／アムロジピンベシル酸塩

オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン

バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ザクラス配合錠LD	2014年3月24日	22600AMX00542
ザクラス配合錠HD		22600AMX00543

11. 薬価基準収載年月日

2014年5月23日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

アジルバ錠20mg・40mgの再審査期間の残余期間：2014年3月24日～2020年1月17日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ザクラス配合錠LD	123418301	2149121F1021	622341801
ザクラス配合錠HD	123417601	2149121F2028	622341701

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

---

- 1) アジルサルタン／アムロジピン配合錠の臨床試験成績①(二重盲検比較試験) (社内資料) [HB14E738]
- 2) アジルサルタン／アムロジピン配合錠の臨床試験成績②(長期投与試験) (社内資料) [HB14E739]
- 3) アジルサルタンの薬物動態試験成績②(反復投与) (社内資料) [HB12C125]
- 4) アジルサルタンの臨床試験成績③(第Ⅲ相 検証試験) (社内資料) [HB12C135]
- 5) 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(単回投与) (社内資料) [HB14E735]
- 6) アジルサルタンの薬物動態試験成績④(年齢、性別及び人種の検討) (社内資料) [HB12C132]
- 7) 桑島巖：Geriat Med. 1991；**29** (6)：899 [HB14B269]
- 8) 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 [HB12C129]
- 9) アジルサルタンの臨床試験成績①(腎障害患者を対象とした一般臨床試験) (社内資料) [HB12C130]
- 10) 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(社内資料) [HB12C131]
- 11) 足立幸彦,他：薬理と治療. 1991；**19** (7)：2923 [HB14B268]
- 12) 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(食事の影響の検討) (社内資料) [HB14E736]
- 13) アジルサルタンの薬物動態試験成績①(単回投与) (社内資料) [HB12C124]
- 14) Beresford AP, et al.：Xenobiotica. 1988；**18** (2)：245 [HB10B189]
- 15) アジルサルタンの代謝に関する検討 (社内資料) [HB12C128]
- 16) Rausl, et al.：J Pharma Phatmacol. 2006；**58** (6)：827 [HB14B270]
- 17) Cooper WO, et al.：N Engl J Med. 2006；**354** (23)：2443 [HB06F221]
- 18) Branch RL, et al.：Adverse Drug React Bull. 2007；**246**：943 [HB08F027]
- 19) 堀本政夫,他：応用薬理. 1991；**42** (2)：167 [HB14C888]
- 20) Parving HH, et al.：N Engl J Med. 2012；**367** (23)：2204 [HB14C887]
- 21) Johansen TL, et al.：BMJ Nephrol. 2001；**2**：1 [HB04F076]
- 22) Palmer BF：N Engl J Med. 2004；**351** (6)：585 [HB14C886]
- 23) Mangrum AJ, et al.：Semin Nephrol. 2004；**24** (2)：168 [HB14C885]
- 24) Schoolwerth AC, et al.：Circulation. 2001；**104** (16)：1985 [HB01K002]
- 25) 松村潔,他：日本内科学会雑誌. 2007；**96** (1)：73 [HB14C884]
- 26) Bertrand M, et al.：Anesth Analg. 2001；**92** (1)：26 [HB01B455]
- 27) Alderman CP：Ann Pharmacother. 1996；**30** (1)：55 [HB97A150]
- 28) Zwanzger P, et al.：J Clin Psychiatry. 2001；**62** (3)：208 [HB01F332]
- 29) Conlin PR, et al.：Hypertension. 2000；**36** (3)：461 [HB14C883]
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Makani H, et al.：BMJ. 2013；**346**：f360 [HB13B120]
- 34) Fried LF, et al.：N Engl J Med. 2013；**369** (20)：1892 [HB14E742]
- 35) Naito T, et al.：J Hum Lact. 2015；**31** (2)：301

### 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

---

海外では発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

---

該当しない

## XIII. 備考

その他の関連資料

---

該当しない



