

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AT₁レセプターブロッカー/持続性Ca拮抗薬配合剤

ジルムロ[®] 配合錠 LD「サワイ」
ジルムロ[®] 配合錠 HD「サワイ」
ジルムロ[®] 配合 OD 錠 LD「サワイ」
ジルムロ[®] 配合 OD 錠 HD「サワイ」

ZILMLO[®] Combination Tablets, OD Tablets [SAWAI]

アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合製剤

剤形	配合錠LD/HD：フィルムコーティング錠 配合OD錠LD/HD：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※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠LD/配合OD錠LD：1錠中アジルサルタン20mg及び日局アムロジピンベシル酸塩3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)含有 配合錠HD/配合OD錠HD：1錠中アジルサルタン20mg及び日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)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・発売年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 発売年月日：2021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：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2021年3月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	44
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	44
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	44
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	44
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	45
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	49
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	49
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	50
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	50
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	50
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	50
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	51
2. 製剤の組成	8	1. 薬理試験	51
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	51
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	52
5. 調製法及び溶解後の安定性	21	1. 規制区分	52
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	22	2. 有効期間又は使用期限	52
7. 溶出性	22	3. 貯法・保存条件	52
8. 生物学的試験法	30	4. 薬剤取扱い上の注意点	52
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	30	5. 承認条件等	52
10. 製剤中の有効成分の定量法	31	6. 包装	52
11. 力価	31	7. 容器の材質	53
12. 混入する可能性のある夾雑物	31	8. 同一成分・同効薬	53
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	31	9. 国際誕生年月日	53
14. その他	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
V. 治療に関する項目	32	11. 薬価基準収載年月日	53
1. 効能又は効果	32	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	54
2. 用法及び用量	32	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
3. 臨床成績	32	14. 再審査期間	54
VI. 薬効薬理に関する項目	34	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	16. 各種コード	54
2. 薬理作用	34	17. 保険給付上の注意	54
VII. 薬物動態に関する項目	35	XI. 文献	55
1. 血中濃度の推移・測定法	35	1. 引用文献	55
2. 薬物速度論的パラメータ	40	2. その他の参考文献	55
3. 吸収	41	XII. 参考資料	56
4. 分布	41	1. 主な外国での発売状況	56
5. 代謝	42	2. 海外における臨床支援情報	56
6. 排泄	42	XIII. 備考	56
7. トランスポーターに関する情報	43	その他の関連資料	56
8. 透析等による除去率	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジルムロ配合錠LD/配合錠HD/配合OD錠LD/配合OD錠HD「サワイ」は、アジルサルタン及び日局アムロジピンベシル酸塩を含有する持続性AT₁レセプターブロッカー/持続性Ca拮抗薬配合剤である。

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプAT₁受容体の拮抗薬で高血圧症に用いられる。

アムロジピンベシル酸塩は強力かつ長時間活性を示すカルシウムチャネルブロッカーで、虚血性心疾患、高血圧症に対して優れた治療効果を示す。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2021年2月
上市	2021年6月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) ジルムロ配合剤には、普通錠、口腔内崩壊錠があり、個々の状況に応じた剤形選択が可能である。
- 2) 錠剤に「ジルムロ」、「規格(LDまたはHD)」を両面ストレート印字している。
- 3) PTPシートに1錠単位でGS1コードを表示している(裏面)。
- 4) 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。²⁾
- 5) アムロジピンは、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。³⁾
- 6) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロックが報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ジルムロ配合錠LD「サワイ」
ジルムロ配合錠HD「サワイ」
ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」
ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」

2) 洋名

ZILMLO® Combination Tablets, OD Tablets [SAWAI]

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(JAN)
アムロジピンベシル酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

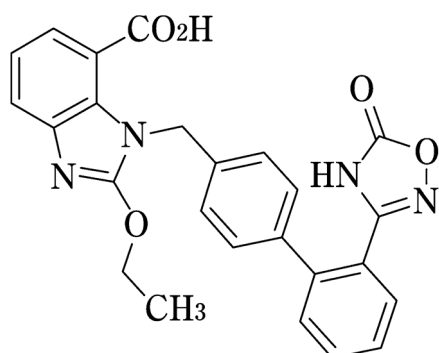
アジルサルタン
Azilsartan (JAN、INN)
アムロジピンベシル酸塩
Amlodipine Besilate(JAN)
Amlodipine (INN)

3) ステム

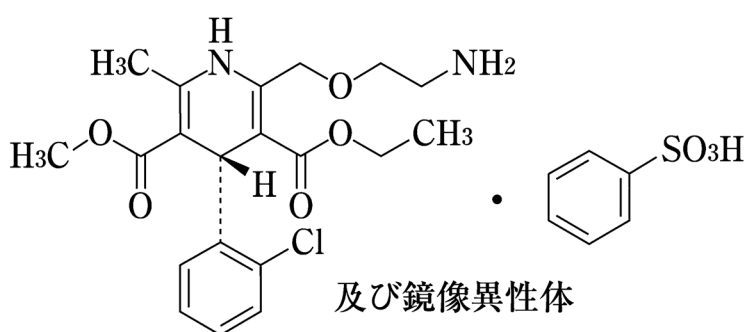
アジルサルタン
-sartan : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
アムロジピンベシル酸塩
-dipine : ニフェジピン系カルシウム拮抗薬

3. 構造式又は示性式

アジルサルタン



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：C₂₅H₂₀N₄O₅

分子量：456.45

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：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

アムロジピンベシル酸塩

別名：ベシル酸アムロジピン

II. 名称に関する項目

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 [Amlodipine Besilate]

88150-42-9 [Amlodipine]

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

白色の結晶又は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。¹⁾

2) 溶解性

アジルサルタン

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。

アムロジピンベシル酸塩

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。¹⁾

溶媒	本品 1gを溶解するための溶媒量
メタノール	約 7 mL
エタノール(99.5)	約15mL
水	約400mL

3) 吸湿性

アジルサルタン

水分：0.3%以下(0.5g、容量滴定法)

アムロジピンベシル酸塩

吸湿性は認められなかった。⁴⁾

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

融点：約198℃(分解)

5) 酸塩基解離定数

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

pKa：8.85(中和滴定法)⁴⁾

6) 分配係数

アジルサルタン

-0.29(1-オクタノール/水系、pH7.0)⁵⁾

アムロジピンベシル酸塩

26.1(1-オクタノール/水系、pH7)⁵⁾

Ⅲ. 有効成分に関する項目

7) その他の主な示性値

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。¹⁾

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (237nm) : 約342[本品の0.01mol/L塩酸・メタノール試液溶液(1→40000)]¹⁾

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

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

保存条件 : 遮光して保存する。密閉容器。¹⁾

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

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

4. 有効成分の定量法

アジルサルタン

電位差滴定法

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ジウムロ配合錠 LD「サワイ」	フィルム コーティング錠	 8.2	 約219	 4.7	微赤色
ジウムロ配合錠 HD「サワイ」	フィルム コーティング錠	 8.2	 約219	 4.7	微黄色
ジウムロ配合OD 錠LD「サワイ」	フィルム コーティング錠 (口腔内崩壊錠)	 8.6	 約235	 4.7	微赤色
ジウムロ配合OD 錠HD「サワイ」	フィルム コーティング錠 (口腔内崩壊錠)	 8.6	 約235	 4.7	微黄色

2) 製剤の物性

●ジウムロ配合錠LD/HD「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●ジウムロ配合OD錠LD/HD「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

- ジウムロ配合錠LD「サワイ」：ジウムロ LD サワイ
- ジウムロ配合錠HD「サワイ」：ジウムロ HD サワイ
- ジウムロ配合OD錠LD「サワイ」：ジウムロ OD LD サワイ
- ジウムロ配合OD錠HD「サワイ」：ジウムロ OD HD サワイ

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

●ジルムロ配合錠LD「サワイ」

1錠中にアジルサルタン20mg、日局アムロジピンベシル酸塩3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。

●ジルムロ配合錠HD「サワイ」

1錠中にアジルサルタン20mg、日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。

●ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」

1錠中にアジルサルタン20mg、日局アムロジピンベシル酸塩3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。

●ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」

1錠中にアジルサルタン20mg、日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。

2) 添加物

●ジルムロ配合錠LD/配合錠HD「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール400、D-マンニトール、ラウロマクロゴールを含有する。

●ジルムロ配合OD錠LD/配合OD錠HD「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール400、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸Mg、ラウロマクロゴールを含有する。

3) その他

該当資料なし

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

●ジルムロ配合錠LD「サワイ」

1) 加速試験⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T1S0110、②762T1S0111、③762T1S0112
	バラ包装	④762T1S0110、⑤762T1S0111、⑥762T1S0112

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目							
性状		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		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		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		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

IV. 製剤に関する項目

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T1S0110	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf		アジルサルタン	アムロジピン	アジルサルタン	アムロジピン
イニシャル	(a)	131.4 [†] 139.8 [‡]	13.4 [†] 14.3 [‡]	適合	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 134.8	変化なし 13.7	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.0	変化なし 98.2
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 131.2	変化なし 13.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.7	変化なし 98.5
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 133.4	変化なし 13.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.0	変化なし 98.8
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし 130.6	変化なし 13.3	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.4	変化なし 98.1
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし 124.6	変化なし 12.7	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.8	変化あり (規格内) 96.9

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 微赤色のフィルムコーティング錠

†: 温度、湿度、室温条件のイニシャル

‡: 光条件のイニシャル

結論

温度・湿度・室温条件(3ヵ月)及び光条件(60万lx・hr、100W・hr/m²)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

光条件(120万lx・hr、200W・hr/m²)においてアムロジピンの含量低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T1S0112	室温	25℃/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf		アジルサルタン	アムロジピン	アジルサルタン	アムロジピン
イニシャル	(a)	130.2	13.3	適合	適合	適合	100.0	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 132.0	変化なし 13.5	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.3	変化なし 98.0

*: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 微赤色のフィルムコーティング錠

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

●ジルムロ配合錠HD「サワイ」

1) 加速試験⁹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1°C/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T2S0505、②762T2S0506、③762T2S0507
	バラ包装	④762T2S0505、⑤762T2S0506、⑥762T2S0507

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目	性状	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		
	確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		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		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T2S0506	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf		アジルサルタン	アムロジピン	アジルサルタン	アムロジピン
イニシャル	(a)	111.6 [†] 131.2 [‡]	11.4 [†] 13.4 [‡]	適合	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 116.4	変化なし 11.9	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.3	変化なし 100.8
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 129.6	変化なし 13.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.5	変化なし 100.2
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 117.2	変化なし 12.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.1	変化なし 100.7
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 113.4	変化なし 11.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.3	変化なし 97.9

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 微黄色のフィルムコーティング錠

†: 温度、湿度、室温条件のイニシャル

‡: 光条件のイニシャル

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹¹⁾**目的**

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T2S0506	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf		アシルサル タン	アムロジピ ン	アシルサル タン	アムロジピ ン
イニシャル	(a)	111.6	11.4	適合	適合	適合	100.0	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 119.6	変化なし 12.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.1	変化なし 99.7

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 微黄色のフィルムコーティング錠

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

●ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」**1) 加速試験¹²⁾****目的**

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1°C/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T3S0304、②762T3S0305、③762T3S0306
	バラ包装	④762T3S0304、⑤762T3S0305、⑥762T3S0306

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目		①			②		
性状		微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目		④			⑤		
性状		微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH	
保存期間	24ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T3S0304、②762T3S0305、③762T3S0306
	バラ包装	④762T3S0304、⑤762T3S0305、⑥762T3S0306

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			24ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目		①			②		
性状		微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			24ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目		④			⑤		
性状		微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

3) 無包装下の安定性試験¹³⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T3S0304	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf			アシルサルタン	アムロジピン	アシルサルタン	アムロジピン
イニシャル	(a)	63.2 [†] 72.6 [‡]	6.4 [†] 7.4 [‡]	適合	適合	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 66.6	変化なし 6.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.3	変化なし 99.4
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 55.8	変化なし 5.7	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.2	変化なし 98.6
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 61.0	変化なし 6.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.4	変化なし 99.5
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし 71.4	変化なし 7.3	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.8	変化なし 98.7
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし	変化なし 65.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.6	変化あり (規格内) 96.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠

†：温度、湿度、室温条件のイニシャル

‡：光条件のイニシャル

結論

温度・湿度・室温条件(3ヵ月)及び光条件(60万lx・hr、100W・hr/m²)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

光条件(120万lx・hr、200W・hr/m²)においてアムロジピンの含量低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁴⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T3S0304	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	保存条件	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・ 溶出試験・定量試験	室温	3回
	光	1回(イニシャル3回)
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	室温・光	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf			アシルサ ルタン	アムロジ ピン	アシルサ ルタン	アムロジ ピン
イニシャル	(a)	57.8 [†] 68.4 [‡]	5.9 [†] 7.0 [‡]	適合	適合	適合	適合	100.0 [§]	100.0 [§]
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 65.4	変化なし 6.7	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.8 [§]	変化なし 99.0 [§]
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし	変化なし 71.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.0	変化なし 98.1
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし	変化なし 69.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.0	変化あり (規格内) 96.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%) (§ : 平均値)

(a)：微赤色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠

†：室温条件のイニシャル

‡：光条件のイニシャル

結論

室温条件(6ヵ月)及び光条件(60万lx・hr、100W・hr/m²)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

光条件(120万lx・hr、200W・hr/m²)においてアムロジピンの含量低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

●ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」

1) 加速試験¹⁵⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T4S8111、②762T4S8112、③762T4S8113
	バラ包装	④762T4S8111、⑤762T4S8112、⑥762T4S8113

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
性状		微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
性状		微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁵⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH	
保存期間	24ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①762T4S8111、②762T4S8112、③762T4S8113
	バラ包装	④762T4S8111、⑤762T4S8112、⑥762T4S8113

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			24ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
性状		微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			24ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
性状		微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠			微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	アムロジピン	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	アジルサルタン	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

3) 無包装下の安定性試験¹⁶⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T4S8112	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf			アシルサルタン	アムロジピン	アシルサルタン	アムロジピン
イニシャル	(a)	65.2 [†] 69.2 [‡]	6.7 [†] 7.1 [‡]	適合	適合	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 65.2	変化なし 6.7	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.2	変化なし 99.4
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 56.8	変化なし 5.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.2	変化なし 99.1
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 61.6	変化なし 6.3	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.2	変化なし 99.5
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし 68.0	変化なし 6.9	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9	変化なし 97.8
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし 67.8	変化なし 6.9	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9	変化あり (規格内) 96.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠

†：温度、湿度、室温条件のイニシャル

‡：光条件のイニシャル

結論

温度・湿度・室温条件(3ヵ月)及び光条件(60万lx・hr、100W・hr/m²)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

光条件(120万lx・hr、200W・hr/m²)においてアムロジピンの含量低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁷⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
762T4S8112	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、 白色蛍光ランプ(約8700lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	保存条件	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・ 溶出試験・定量試験	室温	3回
	光	1回(イニシャル3回)
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	室温・光	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験		定量試験*	
		N	kgf			アジルサ ルタン	アムロジ ピン	アジルサ ルタン	アムロジ ピン
イニシャル	(a)	65.2 [†] 65.6 [‡]	6.7 [†] 6.7 [‡]	適合	適合	適合	適合	100.0 [§]	100.0 [§]
室温(6カ月)	変化なし	変化なし 64.4	変化なし 6.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9 [§]	変化なし 99.8 [§]
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 68.6	変化なし 7.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.7	変化なし 97.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%) (§ : 平均値)

(a)：微黄色のフィルムコートされた口腔内崩壊錠

†：室温条件のイニシャル

‡：光条件のイニシャル

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

5. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

該当資料なし

7. 溶出性.....

<溶出挙動における同等性及び類似性>

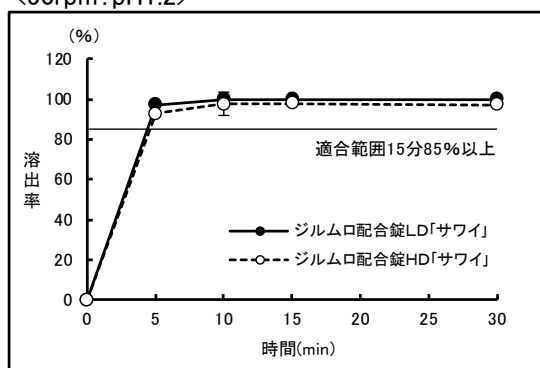
●ジルムロ配合錠LD「サワイ」¹⁸⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、アムロジピンについては「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)、アジルサルタンについては「経口固形製剤の処方変更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)に準じ、溶出試験を実施する。		
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
条件	回転数・試験液	アムロジピン	50rpm : pH1. 2、50rpm : pH4. 0、50rpm : pH6. 8、50rpm : 水
		アジルサルタン	50rpm : pH1. 2、50rpm : pH5. 0、50rpm : pH6. 8、50rpm : 水
	試験液量	900mL	
	液温度	37±0.5℃	
	試験数	12ベッセル	
検体	試験製剤	ジルムロ配合錠LD「サワイ」(ロット番号 : 762T1S0110)	
	標準製剤	ジルムロ配合錠HD「サワイ」(ロット番号 : 762T2S0507)	
結果	<p>アムロジピン</p> <p><50rpm : pH1. 2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH4. 0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>		

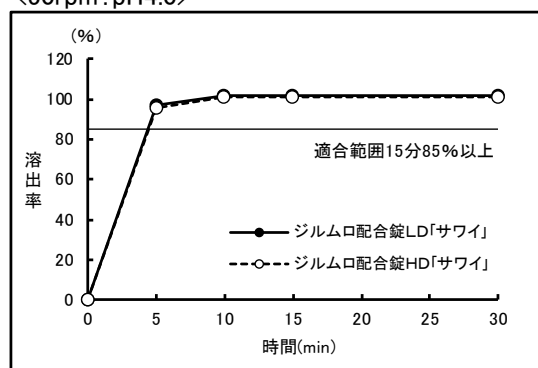
結果	<p>アジルサルタン</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p>
結論	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>

アムロジピン

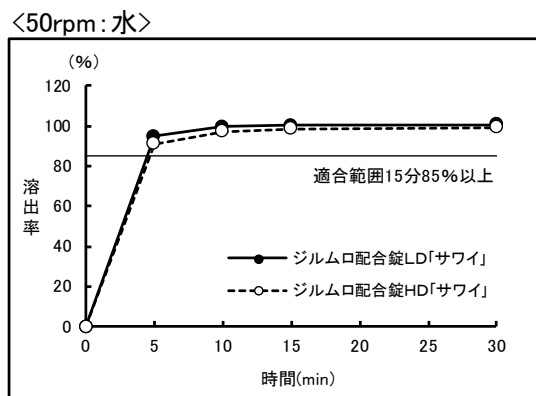
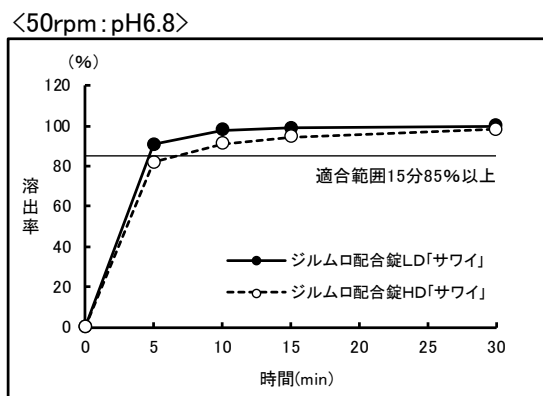
<50rpm : pH1.2>



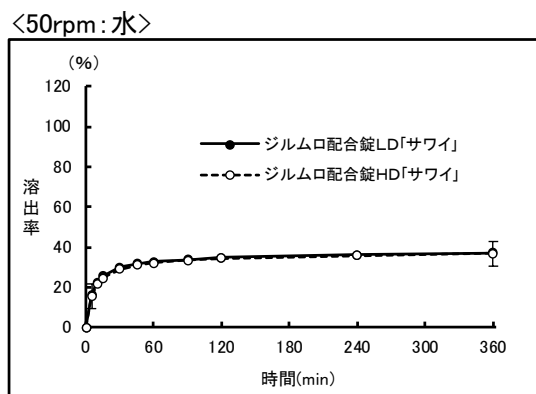
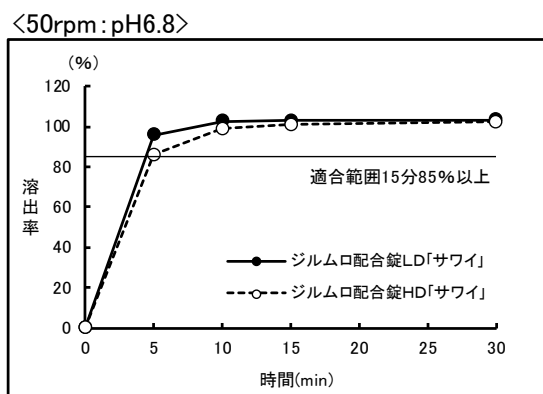
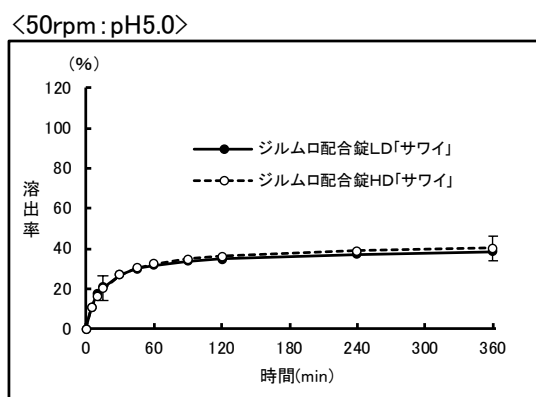
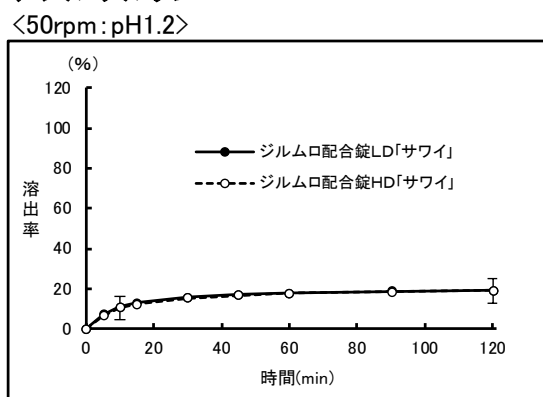
<50rpm : pH4.0>



IV. 製剤に関する項目



アジルサルタン



([] : 判定基準の適合範囲)

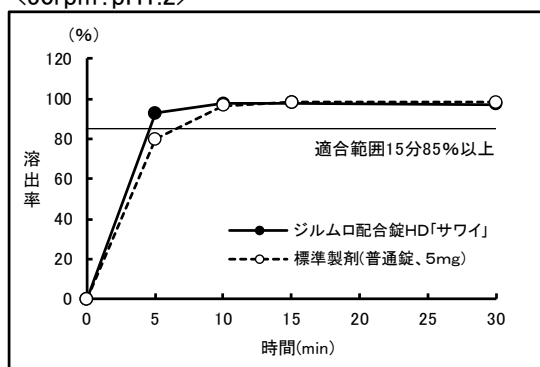
● ジルムロ配合錠HD「サワイ」¹⁹⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。		
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
条件	回転数・試験液	アムロジピン	50rpm: pH1.2、50rpm: pH5.0、50rpm: pH6.8、50rpm: 水
		アジルサルタン	50rpm: pH1.2、50rpm: pH5.0、50rpm: pH6.8、50rpm: 水
	試験液量	900mL	
	液温度	37±0.5℃	
	試験数	12ベッセル	

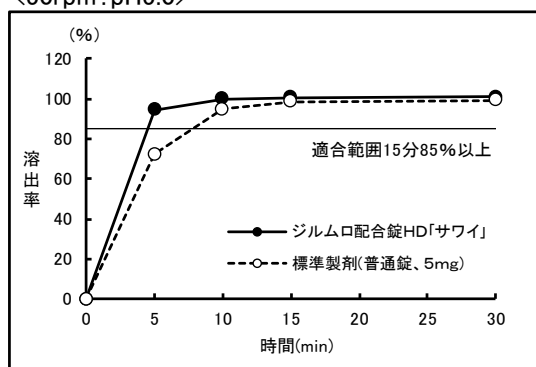
結果	<p>アムロジピン <50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p>
	<p>アジルサルタン <50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。</p>
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

アムロジピン

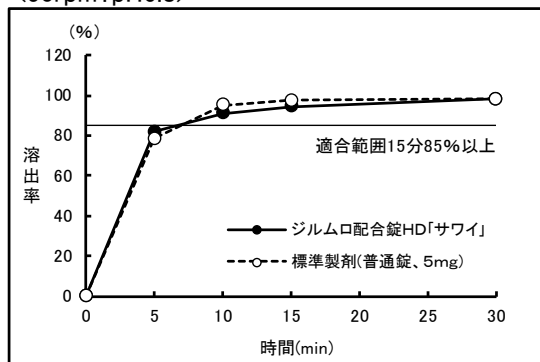
<50rpm : pH1.2>



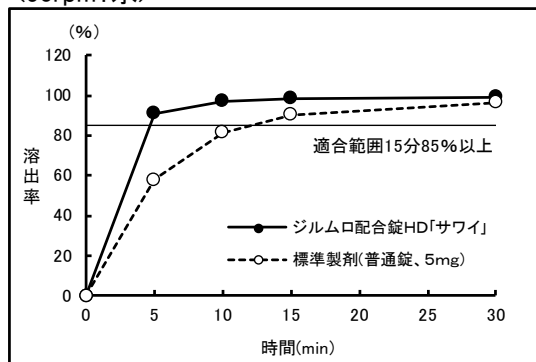
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



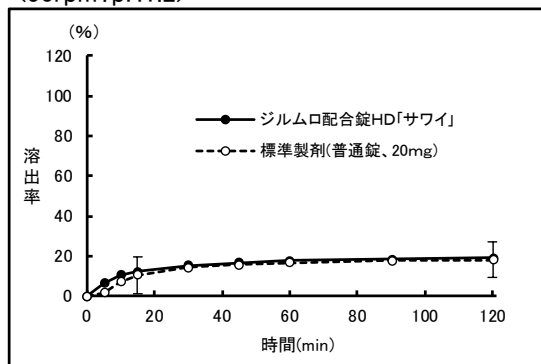
<50rpm : 水>



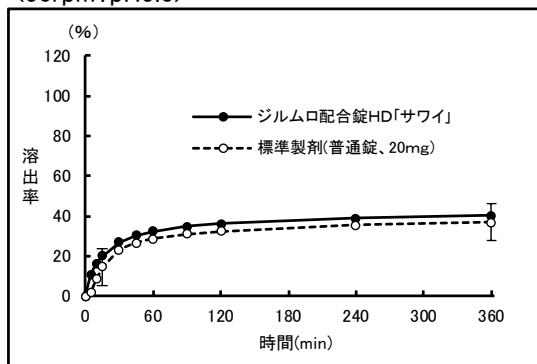
IV. 製剤に関する項目

アジルサルタン

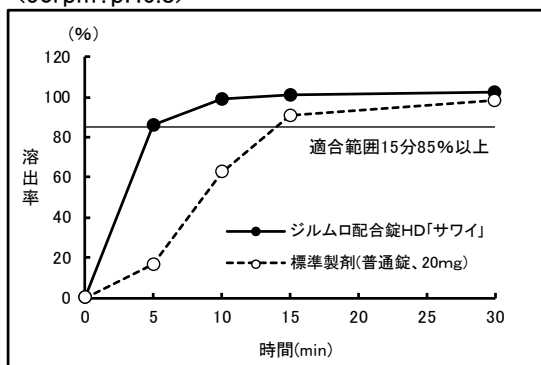
<50rpm : pH1.2>



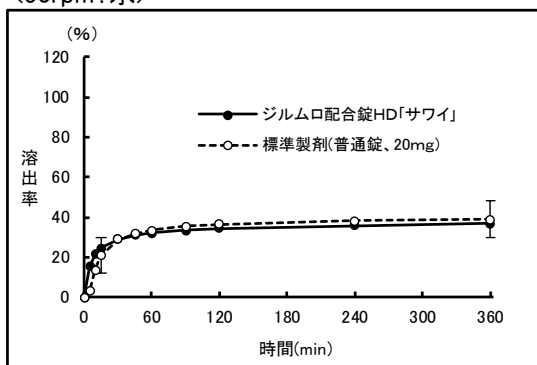
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

● ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」²⁰⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、アムロジピンについては「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)、アジルサルタンについては「経口固形製剤の処方変更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)に準じ、溶出試験を実施する。		
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
条件	回転数・試験液	アムロジピン	50rpm : pH1. 2、50rpm : pH4. 0、50rpm : pH6. 8、50rpm : 水
		アジルサルタン	50rpm : pH1. 2、50rpm : pH5. 0、50rpm : pH6. 8、50rpm : 水
	試験液量	900mL	
	液温度	37±0.5℃	
	試験数	12ベッセル	
検体	試験製剤	ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」(ロット番号 : 762T3S0304)	
	標準製剤	ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」(ロット番号 : 762T4S8112)	

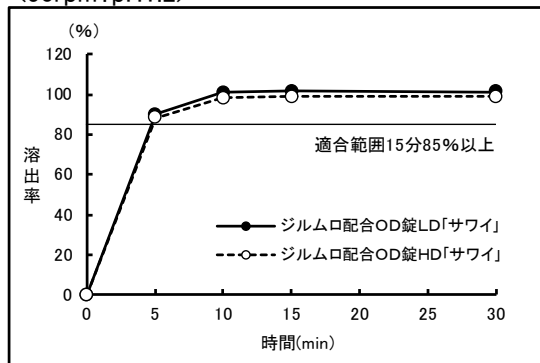
	<p>アムロジピン</p> <p><50rpm : pH1. 2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH4. 0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>
結果	<p>アジルサルタン</p> <p><50rpm : pH1. 2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤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。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5. 0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p>

IV. 製剤に関する項目

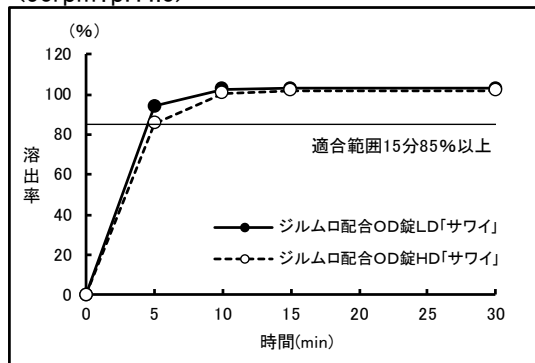
結論	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、 両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
----	--

アムロジピン

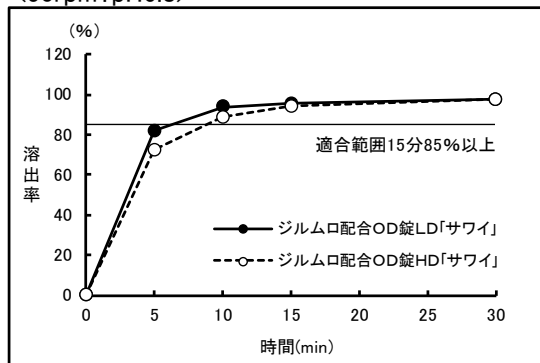
<50rpm: pH1.2>



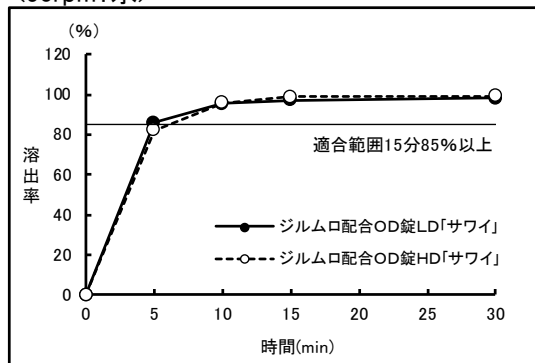
<50rpm: pH4.0>



<50rpm: pH6.8>

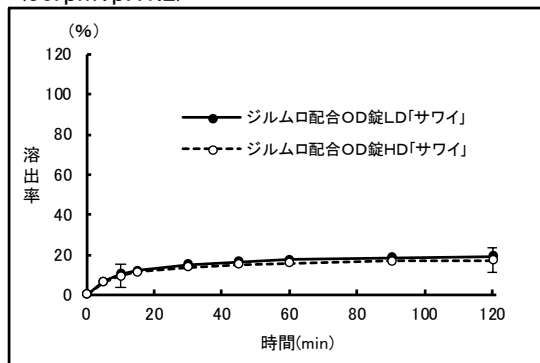


<50rpm: 水>

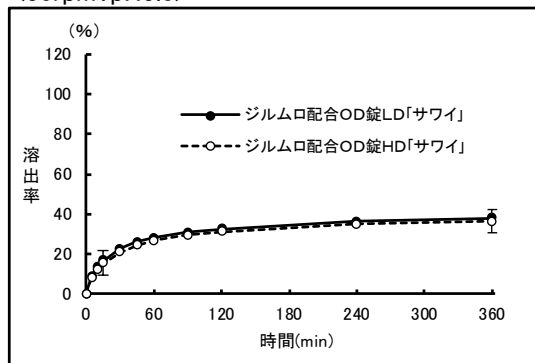


アジルサルタン

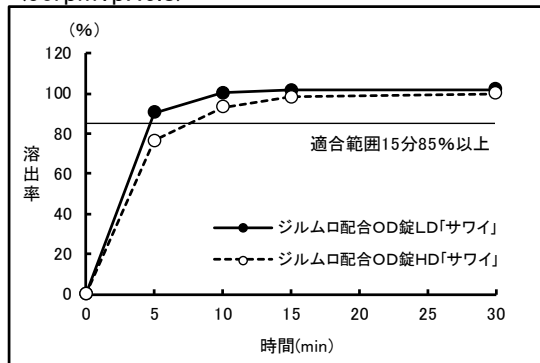
<50rpm: pH1.2>



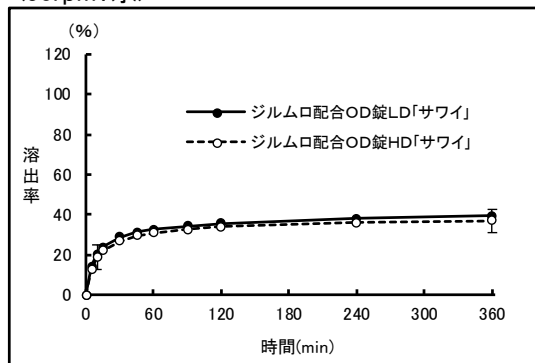
<50rpm: pH5.0>



<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



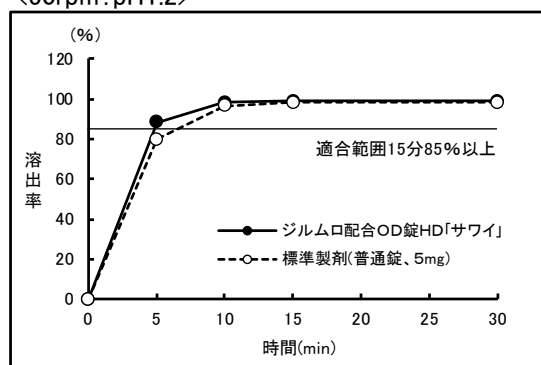
(I : 判定基準の適合範囲)

● ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」²¹⁾

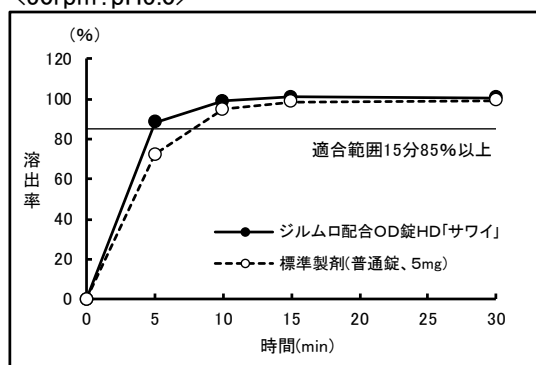
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。		
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
条件	回転数・試験液	アムロジピン	50rpm:pH1.2、50rpm:pH5.0、50rpm:pH6.8、50rpm:水
		アジルサルタン	50rpm:pH1.2、50rpm:pH5.0、50rpm:pH6.8、50rpm:水
	試験液量	900mL	
	液温度	37±0.5℃	
	試験数	12ベッセル	
結果	アムロジピン <50rpm:pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm:pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm:pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm:水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。		
	アジルサルタン <50rpm:pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤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。 <50rpm:pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。 <50rpm:pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm:水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。		
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。		

アムロジピン

<50rpm:pH1.2>

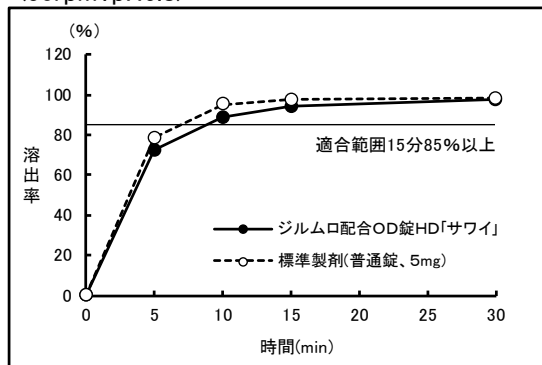


<50rpm:pH5.0>

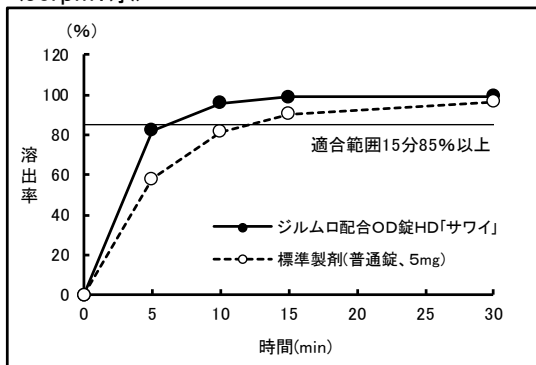


IV. 製剤に関する項目

<50rpm: pH6.8>

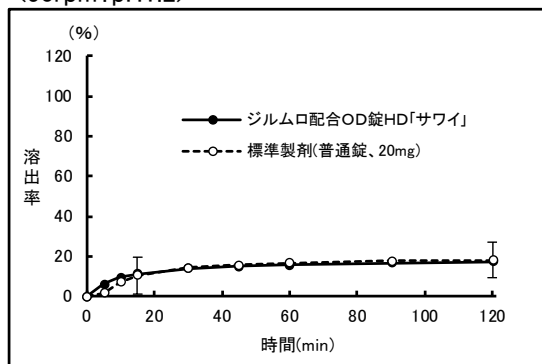


<50rpm: 水>

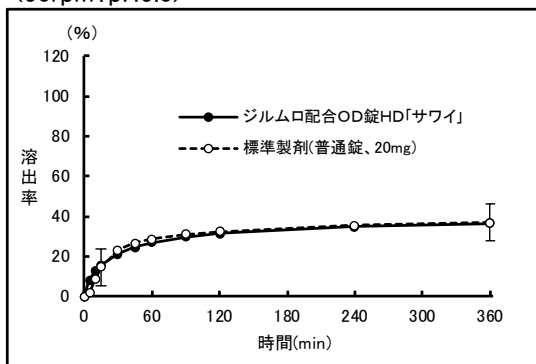


アジルサルタン

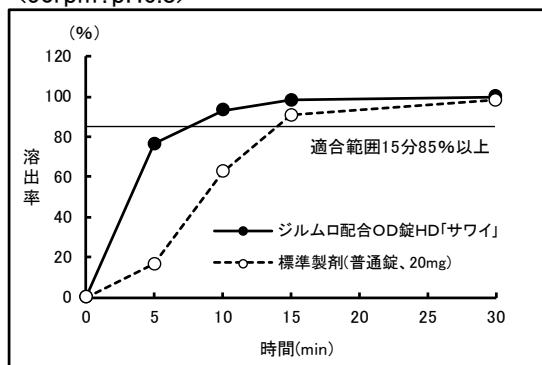
<50rpm: pH1.2>



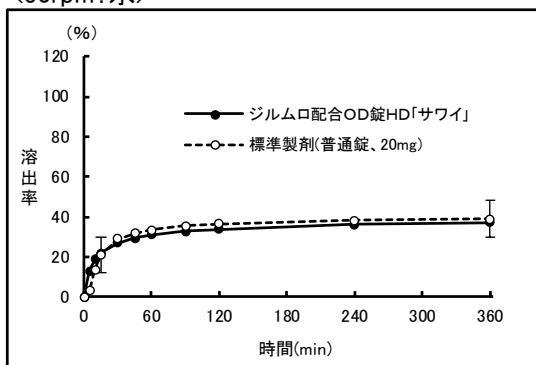
<50rpm: pH5.0>



<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

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

アジルサルタン

液体クロマトグラフィー

アムロジピンベシル酸塩

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法
アジルサルタン
液体クロマトグラフィー
アムロジピンベシル酸塩
液体クロマトグラフィー
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし
14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

アジルサルタン

用法・用量

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

用法・用量に関連する使用上の注意

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

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

用法・用量

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

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

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アジルサルタン

AT₁受容体拮抗薬：ロサルタン カリウム、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン等²⁾

アムロジピンベシル酸塩

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、シルニジピン等²⁾

2. 薬理作用

アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

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。²⁾

アムロジピン

アムロジピンは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。³⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

● ジルムロ配合錠LD「サワイ」¹⁸⁾

ジルムロ配合錠LD「サワイ」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日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、ジルムロ配合錠HD「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

(IV. -7. 参照)

● ジルムロ配合錠HD「サワイ」^{23, 24)}

目的

ジルムロ配合錠HD「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、ジルムロ配合錠HD「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中アジルサルタン及びアムロジピン濃度を測定する。

採血時点	<アジルサルタン> 0、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48hr <アムロジピン> 0、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、120hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ジルムロ配合錠HD「サワイ」(ロット番号:762T2S0507)
標準製剤	ザクラス配合錠HD(ロット番号:HV1764)

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

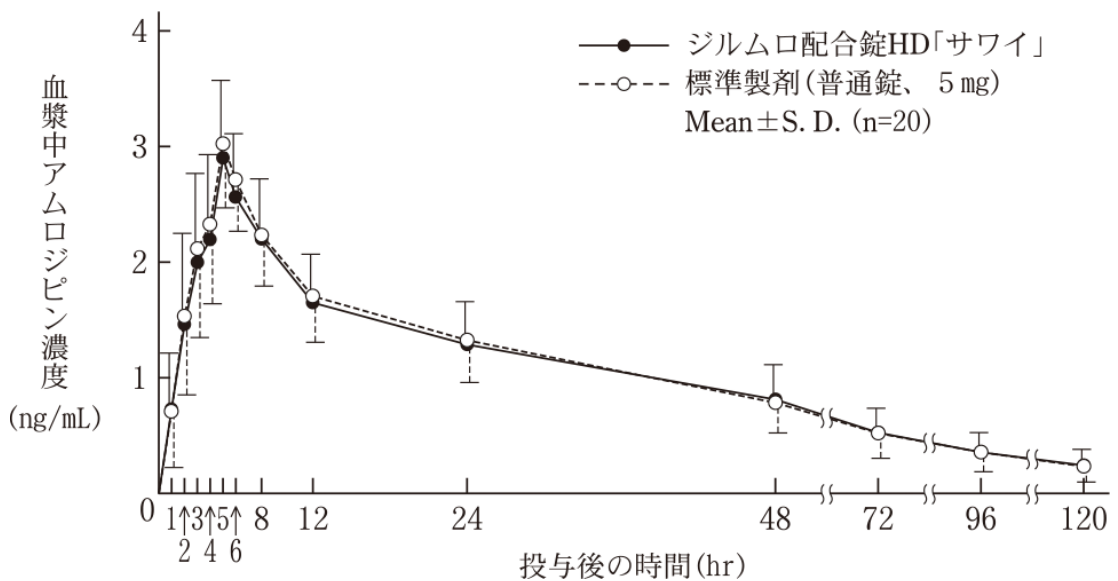
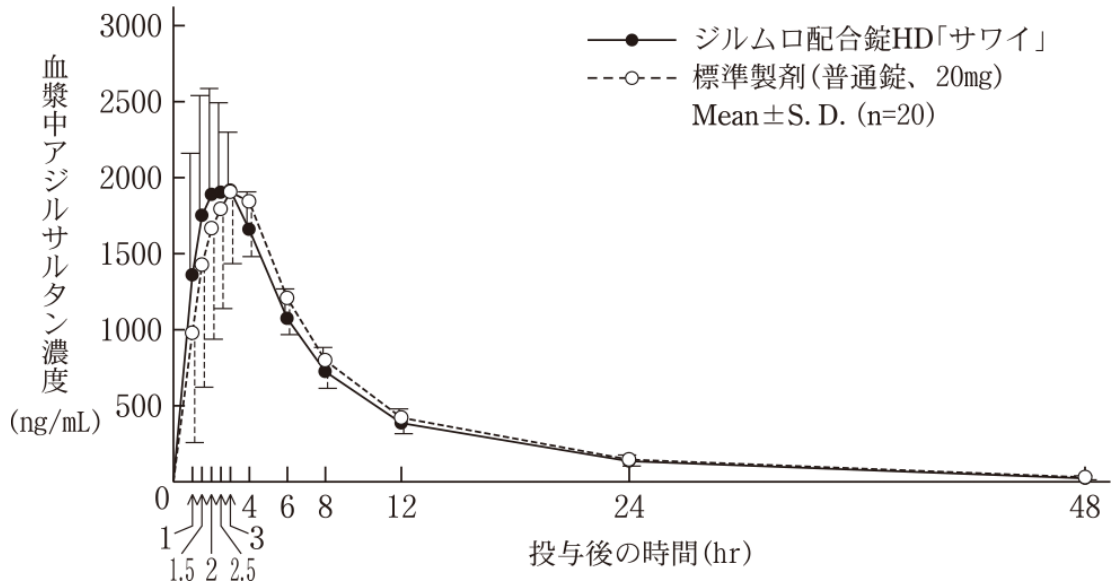
VII. 薬物動態に関する項目

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC* (ng・hr/mL)
アジルサルタン	ジルムロ配合錠HD 「サワイ」	2239±432	2.5±1.0	8.9±1.7	17823±2979
	標準製剤 (普通錠、20mg)	2235±387	2.7±0.9	9.2±1.6	18505±2776
アムロジピン	ジルムロ配合錠HD 「サワイ」	2.96±0.65	5.0±0.5	41.9±8.1	100.1±31.5
	標準製剤 (普通錠、5mg)	3.07±0.51	5.1±0.3	40.2±7.3	100.8±29.5

※アジルサルタン：AUC_{0-48hr}、アムロジピン：AUC_{0-120hr}
(Mean±S.D., n=20)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
アジルサルタン	AUC _{0-48hr}	log(0.96)	log(0.92)～log(1.00)
	Cmax	log(1.00)	log(0.94)～log(1.06)
アムロジピン	AUC _{0-120hr}	log(0.99)	log(0.94)～log(1.04)
	Cmax	log(0.95)	log(0.90)～log(1.02)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

● **ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」²⁰⁾**

ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」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日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

● **ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」^{25,26)}**

目的

ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用、標準製剤は水で服用)し、血漿中アジルサルタン及びアムロジピン濃度を測定する。

採血時点	水なし	<アジルサルタン> 0、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48hr <アムロジピン> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、12、24、48、72、96、120hr
	水あり	<アジルサルタン> 0、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48hr <アムロジピン> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、12、24、48、72、96、120hr
休薬期間	14日間	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」(ロット番号:762T4S8112)	
標準製剤	ザクラス配合錠HD(ロット番号:HV1764)	

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

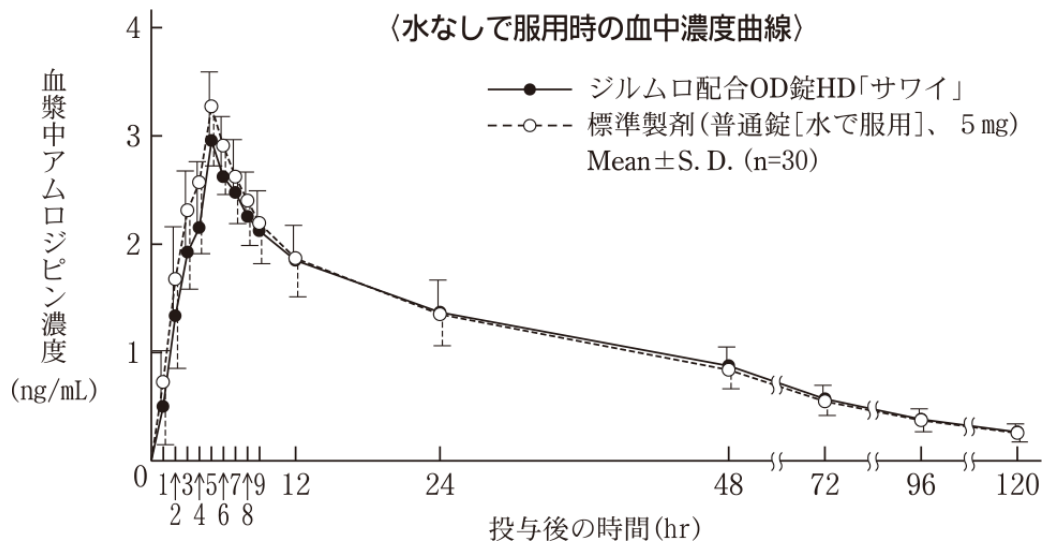
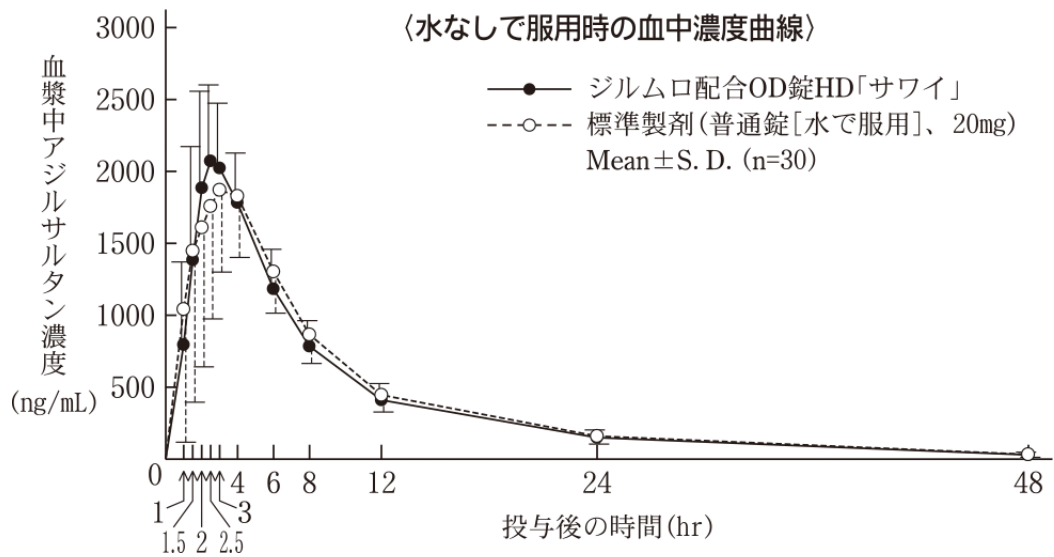
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

結果

水なしで服用（標準製剤は水で服用）
各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC* (ng・hr/mL)
ア ジ ル サ ル タ ン	ジルムロ配合OD錠HD 「サワイ」	2264±386	2.7±0.9	9.2±1.8	18532±3485
	標準製剤 (普通錠、20mg)	2311±538	3.0±1.3	9.4±1.6	19363±3733
ピ ン ア ム ロ ジ ピ ン	ジルムロ配合OD錠HD 「サワイ」	3.00±0.69	5.0±0.6	42.1±6.5	106.1±20.3
	標準製剤 (普通錠、5mg)	3.30±0.54	4.9±0.4	41.5±6.6	106.4±20.4

※アジルサルタン：AUC_{0-48hr}、アムロジピン：AUC_{0-120hr}
(Mean±S.D., n=30)

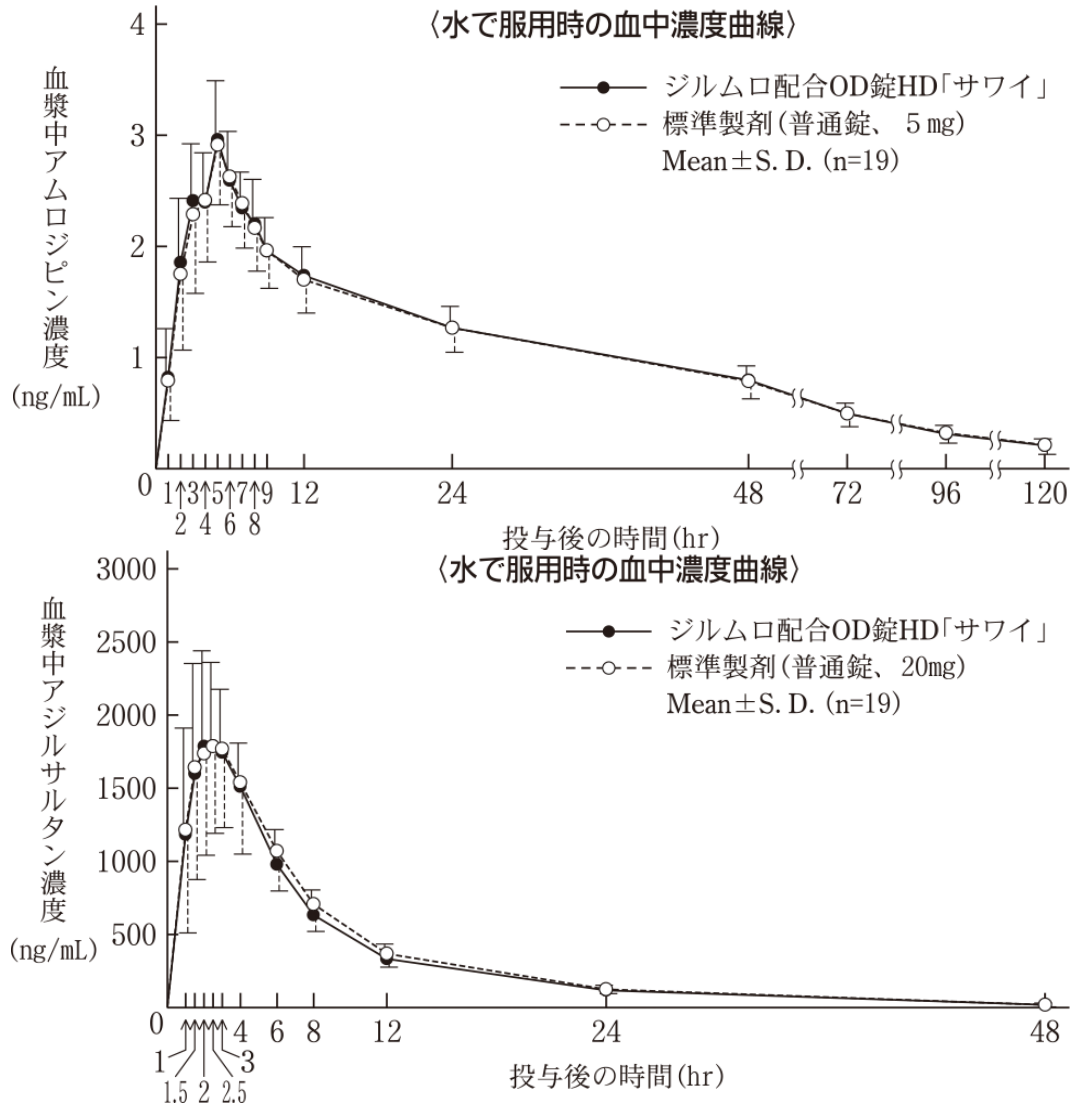


結果

水で服用
剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC* (ng·hr/mL)
ア ジ ル サ ル タ ン	ジルムロ配合OD錠HD 「サワイ」	2041±414	2.4±0.8	8.5±1.7	15854±3201
	標準製剤 (普通錠、20mg)	2115±492	2.7±1.4	8.4±1.6	16821±2912
ピ ン ア ム ロ ジ ピ ン	ジルムロ配合OD錠HD 「サワイ」	2.97±0.53	4.8±0.7	38.4±6.6	98.3±15.0
	標準製剤 (普通錠、5mg)	2.96±0.53	5.0±0.8	38.2±6.8	97.8±17.4

※アジルサルタン：AUC_{0-48hr}、アムロジピン：AUC_{0-120hr}
(Mean±S.D., n=19)



VII. 薬物動態に関する項目

			対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
水なし	アジルサルタン	AUC _{0-48hr}	log(0.96)	log(0.91)～log(1.01)
		Cmax	log(0.99)	log(0.93)～log(1.06)
	アムロジピン	AUC _{0-120hr}	log(1.00)	log(0.96)～log(1.04)
		Cmax	log(0.90)	log(0.85)～log(0.94)
水あり	アジルサルタン	AUC _{0-48hr}	log(0.94)	log(0.89)～log(0.99)
		Cmax	log(0.97)	log(0.89)～log(1.07)
	アムロジピン	AUC _{0-120hr}	log(1.01)	log(0.99)～log(1.03)
		Cmax	log(1.00)	log(0.96)～log(1.05)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

● ジルムロ配合錠HD「サワイ」を健康成人男子に1錠(アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{23, 24)}

アジルサルタン : 0.081 ± 0.019hr⁻¹

アムロジピン : 0.017 ± 0.003hr⁻¹

- ジルムロ配合OD錠HD「サイ」を健康成人男子に1錠(アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{25,26)}

[水なし]

アジルサルタン : $0.079 \pm 0.020 \text{hr}^{-1}$

アムロジピン : $0.017 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

[水あり]

アジルサルタン : $0.085 \pm 0.019 \text{hr}^{-1}$

アムロジピン : $0.019 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

アジルサルタン

99.5%⁵⁾

アムロジピンベシル酸塩

97.1%⁵⁾

3. 吸収

VII. -1. -3) 参照

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

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。

<参考>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。

3) 乳汁への移行性

<参考>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。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。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

アジルサルタン

CYP2C9により代謝される。⁵⁾

アムロジピンベシル酸塩

主に肝で代謝される。⁵⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

アジルサルタン

VII. -5. -1) 参照

アムロジピンベシル酸塩

主としてCYP3A4が関与していると考えられている。⁵⁾

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

アジルサルタン

尿中未変化体排泄率は15%である(経口、168hrまで)⁵⁾

アムロジピンベシル酸塩

主な消失経路は代謝であり、尿中未変化体排泄率は10%以下である。⁵⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

アジルサルタン

透析により除去されない。⁵⁾

アムロジピンベシル酸塩

透析により除去されない。⁵⁾

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【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
- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「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)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -1. 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. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由……………

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 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)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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/1.73m²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。
 - (1) 血液透析中の患者
 - (2) 嚴重な減塩療法中の患者
 - (3) 利尿降圧剤投与中の患者
- 6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある)。
- 8) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

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

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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。	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。

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

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

3) その他の副作用

2) その他の副作用

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

	頻度不明
過 敏 症	湿疹、発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
循 環 器	めまい、ふらつき、浮腫、心房細動、徐脈、動悸、血圧低下、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、期外収縮、胸痛、洞房又は房室ブロック、洞停止、頻脈
精 神 神 経 系	頭痛、頭重、眠気、振戦、末梢神経障害、気分動揺、不眠、錐体外路症状
代 謝 異 常	血中尿酸上昇、糖尿病、血中カリウム上昇、血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
消 化 器	下痢、心窩部痛、便秘、口内炎、軟便、嘔気、嘔吐、口渇、消化不良、排便回数増加、腹部膨満、胃腸炎、膵炎
肝 臓	ALT(GPT)、AST(GOT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇、腹水
血 液	ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、紫斑
腎 臓	クレアチニン上昇、BUN上昇、頻尿、夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
そ の 他	血中CK(CPK)上昇、(連用により)歯肉肥厚、筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、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

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

2) その他の副作用

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

	頻度不明
過 敏 症	湿疹、発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- 2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔①ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上で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。²⁷⁾〕

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与

- 1) 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。
- 2) 処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

14. 適用上の注意

- 1) 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)
- 2) 服用時(OD錠のみ)：
 - (1) OD錠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。
 - (2) OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
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

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

● ジルムロ配合錠LD「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

● ジルムロ配合錠HD「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

●**ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」**

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

●**ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」**

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミニウム袋

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ザクラス配合錠LD/HD

同効薬：AT₁受容体拮抗薬

ロサルタン カリウム、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン、アジルサルタン等²²⁾

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、シルニジピン等²²⁾

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●**ジルムロ配合錠LD「サワイ」**

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00146000

●**ジルムロ配合錠HD「サワイ」**

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00145000

●**ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」**

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00148000

●**ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」**

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00150000

11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………
 該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………
 該当しない

14. 再審査期間……………
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………
 本剤は、投薬(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……………

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ジルムロ配合錠LD 「サワイ」	128588801	2149121F1064	622858801
ジルムロ配合錠HD 「サワイ」	128589501	2149121F2060	622858901
ジルムロ配合OD錠LD 「サワイ」	128590101	2149121F3024	622859001
ジルムロ配合OD錠HD 「サワイ」	128591801	2149121F4020	622859101

17. 保険給付上の注意……………
 本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-284-C-289.
- 2) 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)
- 3) 山中教造他, 日薬理誌, 97, 167 (1991)
- 4) 日本薬剤師研修センター編, 第十七改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016, じほう, 2016, p. 47-48.
- 5) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 436-437, 446-447
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験]ジルムロ配合錠LD「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]ジルムロ配合錠LD「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験]ジルムロ配合錠LD「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験]ジルムロ配合錠HD「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]ジルムロ配合錠HD「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験]ジルムロ配合錠HD「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験]ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験]ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]ジルムロ配合錠LD「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]ジルムロ配合錠HD「サワイ」
- 20) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]ジルムロ配合OD錠LD「サワイ」
- 21) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」
- 22) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2020/12/7 アクセス)
- 23) 田中孝典他, 診療と新薬, 58(4), 241(2021).
- 24) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]ジルムロ配合錠HD「サワイ」
- 25) 田中孝典他, 診療と新薬, 58(4), 249(2021).
- 26) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]ジルムロ配合OD錠HD「サワイ」
- 27) Naito, T. et al., J. Hum. Lact., 31(2), 301(2015).

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

