

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「ニプロ」

ジルムロ[®]配合錠HD「ニプロ」

ZiIMlo[®] COMBINATION TABLETS

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）		
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	販売名	ジルムロ配合錠LD 「ニプロ」	ジルムロ配合錠HD 「ニプロ」
	有効成分 (1錠中)	アジルサルタン 20mg	
		日本薬局方	アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして)
		3.47mg (2.5mg)	6.93mg (5mg)
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：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：ニプロ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/		

本IFは2021年2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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. I Fとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I Fの様式]

- ①規格は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。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

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

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

[I F の発行]

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

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器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があり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 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 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 10
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
7. 溶出性 11
8. 生物学的試験法 16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 16
10. 製剤中の有効成分の定量法 16
11. 力価 16
12. 混入する可能性のある夾雑物 17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 17
14. その他 17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 18
2. 用法及び用量 18
3. 臨床成績 18

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 20
2. 薬理作用 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 21
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 吸収 23
4. 分布 23
5. 代謝 24
6. 排泄 24
7. トランスポーターに関する情報 24
8. 透析等による除去率 24

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 25
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 25
5. 慎重投与内容とその理由 25
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 26
7. 相互作用 26
8. 副作用 29
9. 高齢者への投与 31
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 31
11. 小児等への投与 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
13. 過量投与 32
14. 適用上の注意 32
15. その他の注意 32
16. その他 33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 34
2. 毒性試験 34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	36
14. 再審査期間	36

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37

X I. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	40
2. その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アジルサルタンは、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬である。AⅡタイプ1（AT1）受容体に特異的に結合し、AⅡによる強力な血管収縮、体液貯留、交換神経活性を抑制することによって降圧作用を発揮する。¹⁾一方、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であり、膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。²⁾アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤としては、本邦では2014年に上市されている。

アジルサルタン20mgとアムロジピン2.5mgあるいは5mgとの配合剤であるジルムロ配合錠LD「ニプロ」と同錠HD「ニプロ」は、ニプロ(株)が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2021年2月に承認を取得、2021年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は、高血圧症治療薬である持続性AⅡ受容体拮抗薬のアジルサルタンと持続性カルシウム拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩の配合製剤である。
- アジルサルタンは、持続性AⅡ受容体拮抗薬である。AT1受容体に特異的に結合し、AⅡによる強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性を抑制することによって降圧作用を発揮する。¹⁾
- アムロジピンは、強力かつ長時間活性を示すカルシウムチャンネルブロッカーで、虚血性心疾患、高血圧症に対して優れた治療効果を示す。いくつかの塩のうちでもベシル酸塩は特に優れた利点を有する。²⁾
- 臨床的には、高血圧症に有用性が認められている。
- 錠剤の表には、「ジルムロ・規格・屋号」、裏には「各有効成分・含量」のインクジェット印字を施した。
- PTPシートの両面には、「各有効成分・含量」、裏面には薬効「高血圧症のお薬」を表示した。
- 重大な副作用としては、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（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

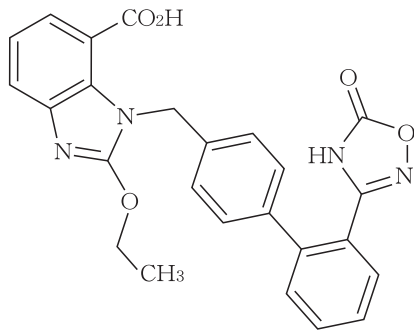
- (1) 和 名：ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」
ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」
- (2) 洋 名：ZilMlo COMBINATION TABLETS
- (3) 名称の由来：一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標である「ジルムロ」に剤形及び社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

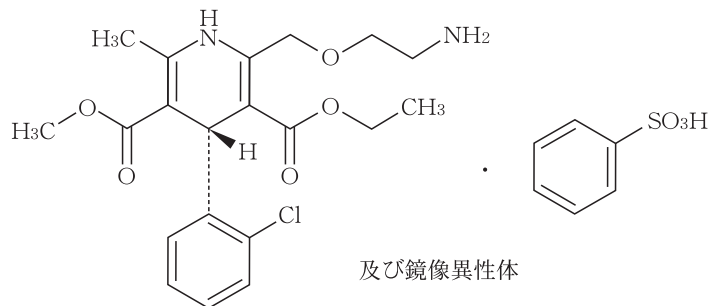
- (1) 和 名(命名法)：アジルサルタン (JAN)
アムロジピンベシル酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名(命名法)：Azilsartan (JAN)
Amlodipine Besilate (JAN)
- (3) ステム : アジルサルタン
angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive (non-peptidic) : -sartan
アムロジピンベシル酸塩
calcium channel blockers, nifedipine derivatives : -dipine

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：アジルサルタン : $C_{25}H_{20}N_4O_5$
アムロジピンベシル酸塩 : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
分子量：アジルサルタン : 456.45
アムロジピンベシル酸塩 : 567.05

5. 化学名（命名法）

アジルサルタン

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

アムロジピンベシル酸塩

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

7. CAS 登録番号

アジルサルタン : 147403-03-0

アムロジピンベシル酸塩 : 111470-99-6

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～淡黄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。

僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。²⁾

(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。

(3) 吸湿性

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩³⁾

吸湿平衡測定法により各種相対湿度槽 (43～92%、25℃) に7日間保存した時の吸湿増量を測定した結果、吸湿性は認められなかった。

(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³⁾

pKa=8.85 (中和滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アジルサルタン

該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩

水分: 0.5%以下 (1g、容量滴定法、直接滴定)²⁾

強熱残分：0.2%以下（1g）²⁾

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

吸光度：本品の塩酸酸性メタノール溶液の237nmにおける $E_{1cm}^{1\%}$ は約342である。²⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

アジルサルタン

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

アムロジピンベシル酸塩²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アムロジピンベシル酸塩」確認試験法による。

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²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「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) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販 売 名		ジルムロ配合錠 LD 「ニプロ」	ジルムロ配合錠 HD 「ニプロ」
外 形			
形 状		微赤色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠
大 き さ	直径 (mm)	8.2	8.2
	厚さ (mm)	4.7	4.7
	重量 (mg)	221	221
本体表示		ジルムロ LD ニプロ /20 アジルサルタン アムロジピン 2.5	ジルムロ HD ニプロ /20 アジルサルタン アムロジピン 5

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

下記表に記載

(2) 添加物

下記表に記載

販 売 名	ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」	ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」
有 効 成 分 (1 錠 中)	アジルサルタン 20mg	
	日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして)	
	3.47mg (2.5mg)	6.93mg (5mg)
添 加 物	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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、ステアリン酸、アスコルビン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	
	三二酸化鉄	—

(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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔、アルミピロー（アルミニウム・ポリエチレン））

項目及び規格		試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（微赤色のフィルムコーティング錠）		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験（1）		適 合	—	—	適 合
確認試験（2）		適 合	—	—	適 合
純度試験 (類縁物質)	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性 試験	アジルサルタン	適 合	—	—	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	—	—	適 合

項目及び規格		試験 開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
溶出試験	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (95.0 ~105.0%)	アジルサルタン	99.6~ 99.7	99.0~ 99.2	98.2~ 98.8	99.0~ 99.4
	アムロジピンベシル酸塩	101.3~ 102.0	100.2~ 101.0	99.3~ 100.4	99.1~ 100.1

(n=3)

②ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」⁵⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔、アルミピロー（アルミニウム・ポリエチレン））

項目及び規格		試験 開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（微黄色のフィルムコーティング錠）		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験（1）		適 合	—	—	適 合
確認試験（2）		適 合	—	—	適 合
純度試験 （類縁物質）	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性 試験	アジルサルタン	適 合	—	—	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	—	—	適 合
溶出試験	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
含量 (95.0 ~105.0%)	アジルサルタン	99.9~ 100.9	99.6~ 100.4	98.4~ 99.7	98.9~ 100.4
	アムロジピンベシル酸塩	100.8~ 102.1	100.0~ 101.2	99.5~ 100.6	99.0~ 100.4

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレン蓋）

項目及び規格		試験 開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（微黄色のフィルムコーティング錠）		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験（1）		適 合	—	—	適 合
確認試験（2）		適 合	—	—	適 合
純度試験 （類縁物質）	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性 試験	アジルサルタン	適 合	—	—	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	—	—	適 合
溶出試験	アジルサルタン	適 合	適 合	適 合	適 合
	アムロジピンベシル酸塩	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0 ～105.0%）	アジルサルタン	99.9～ 100.9	99.2～ 100.9	98.8～ 100.3	99.0～ 100.2
	アムロジピンベシル酸塩	100.8～ 102.1	100.0～ 101.2	99.9～ 101.2	99.1～ 100.5

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、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。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

『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）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度： [開始時] 94N [0.5 カ月] 48N [1 カ月] 62N [2 カ月] 64N [3 カ月] 60N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

②ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度： [開始時] 90N [0.5 カ月] 46N [1 カ月] 56N [2 カ月] 63N [3 カ月] 71N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

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）

該当資料なし

7. 溶出性

①ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」⁸⁾

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」及び「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12年2月14日 医薬審第64号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液
pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

回転数 : 50rpm

判定基準 : 溶出試験それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合：

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が61以上である。

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

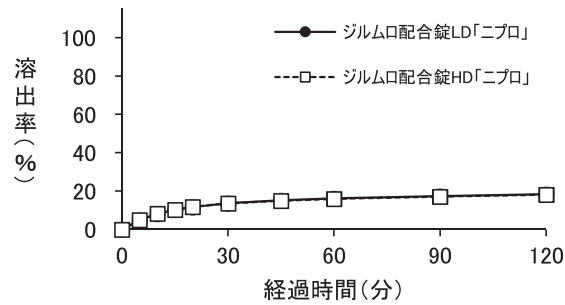
a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

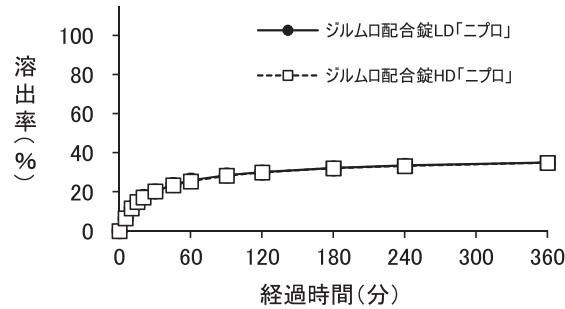
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってジウムロ配合錠 LD「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(1) アジルサルタン

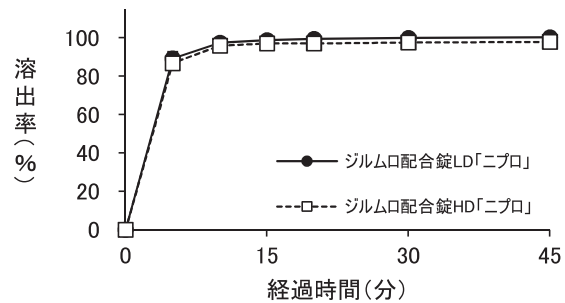
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



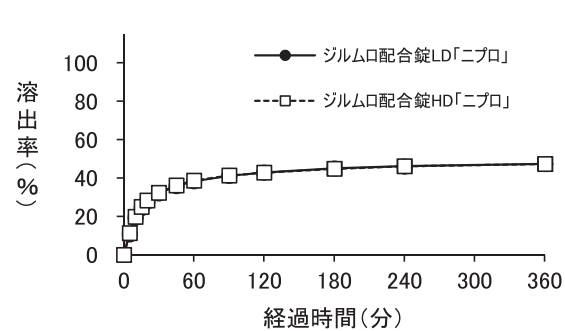
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

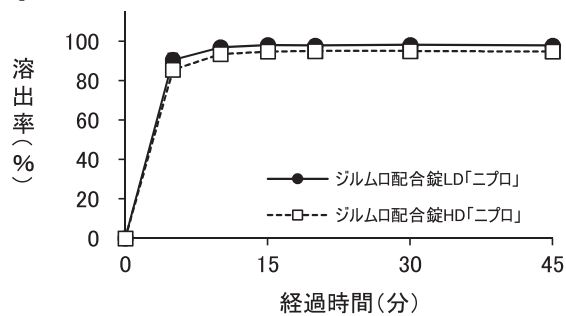


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

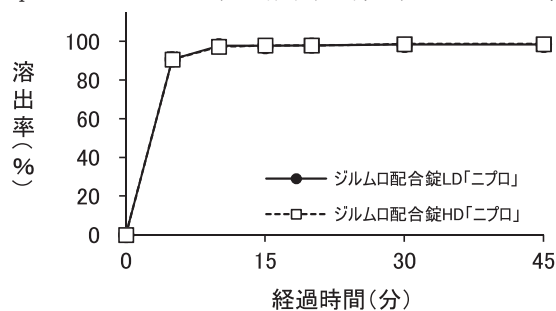


(2) アムロジピン

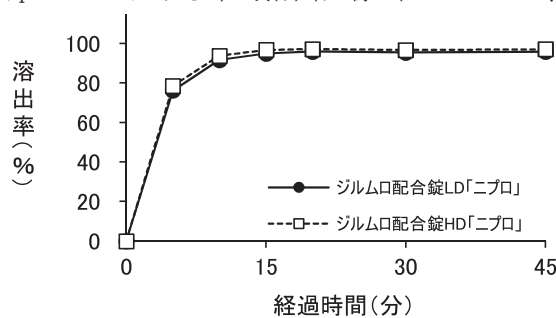
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



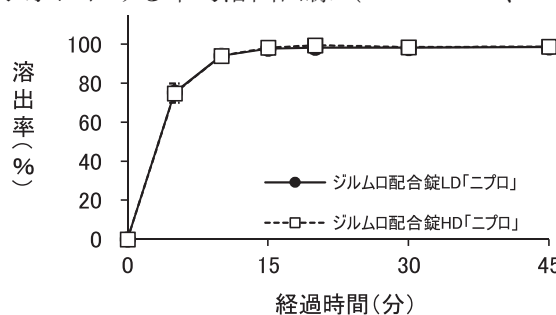
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



②ジウムロ配合錠 HD「ニプロ」⁹⁾

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液
pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液
水

回転数 : 50rpm

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

②標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合 :

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

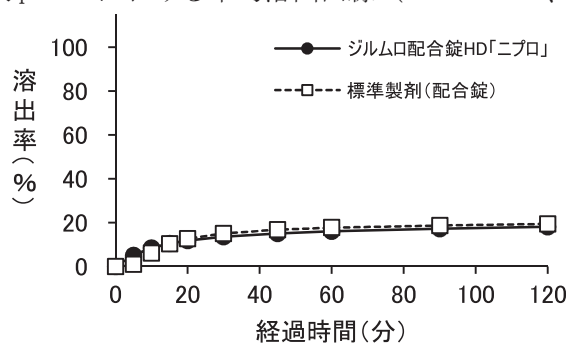
③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 :

規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。

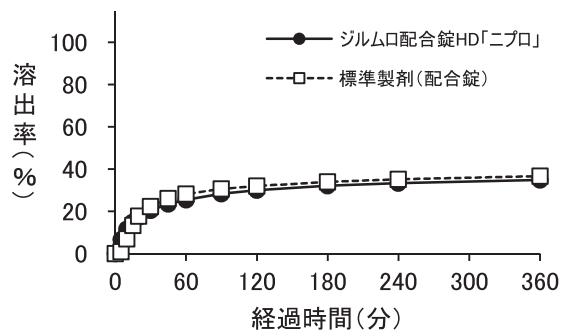
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってジルムロ配合錠 HD「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(1) アジルサルタン

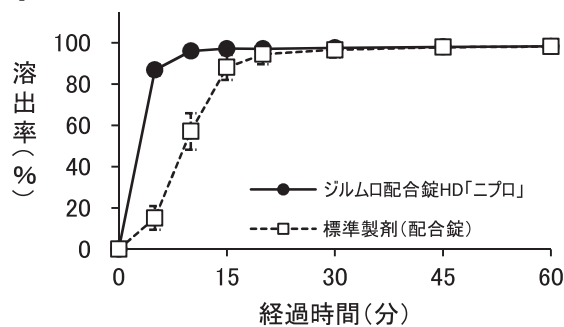
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



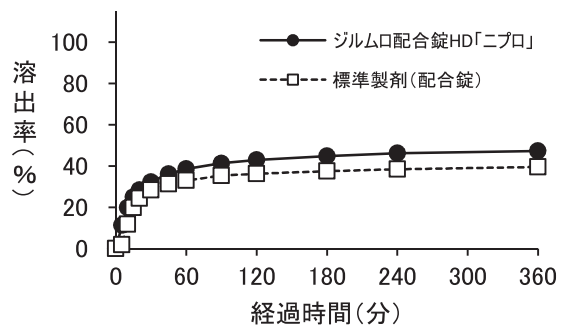
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

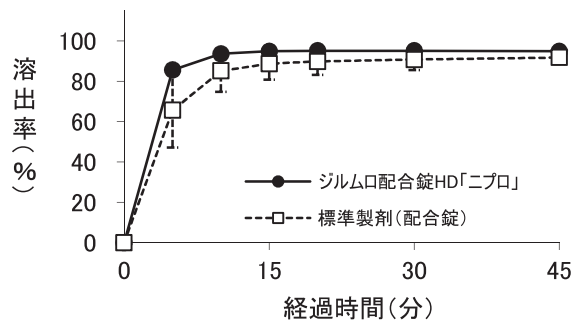


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

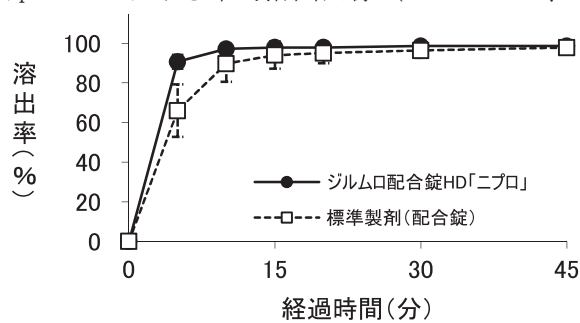


(2) アムロジピン

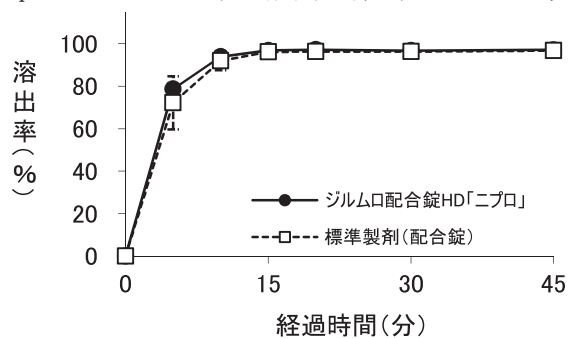
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



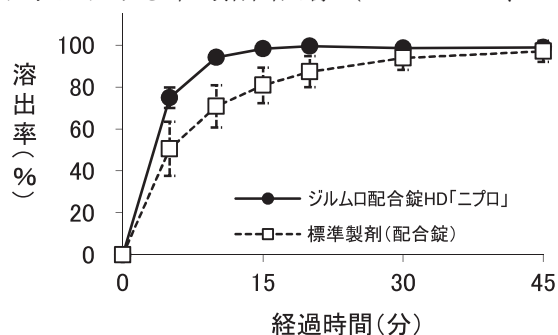
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

自動分包機への適合性確認試験¹⁰⁾

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

〈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。

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 配合剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. アジルサルタン¹⁾

アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬である。AⅡタイプ1（AT1）受容体に特異的に結合し、AⅡによる強力な血管収縮、体液貯留、交換神経活性を抑制することによって降圧作用を発揮する。

2. アムロジピンベシル酸塩²⁾

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

健康成人男子に、ジルムロ配合錠HD「ニプロ」を1錠（アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg、n=23）絶食時経口投与した時のアジルサルタンのT_{max}は約2.98時間、アムロジピンのT_{max}は約5.00時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

①ジルムロ配合錠LD「ニプロ」⁸⁾

（「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」）

ジルムロ配合錠LD「ニプロ」は、ジルムロ配合錠HD「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

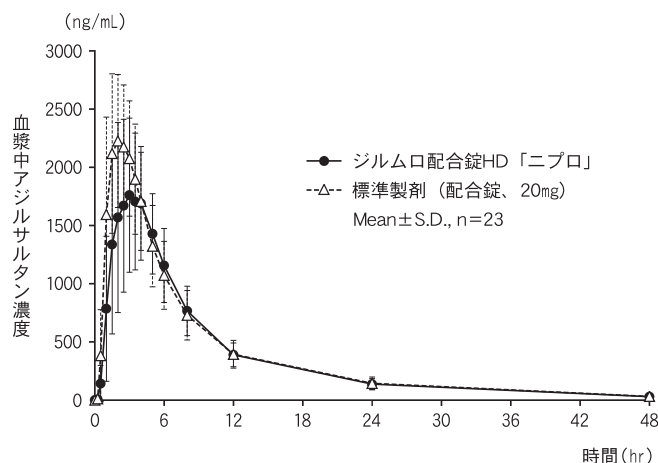
「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

②ジルムロ配合錠HD「ニプロ」⁹⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」）

ジルムロ配合錠HD「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1錠（アジルサルタンとして20mg、アムロジピンとして5mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与してLC/MS/MS法にて血漿中アジルサルタン濃度及び血漿中アムロジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→48}又は_{120hr}、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

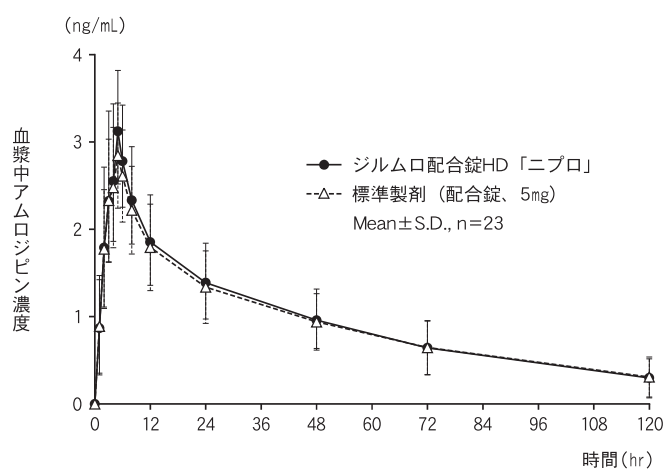
1) アジルサルタン濃度



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」	17150.615± 3830.431	2122.964± 423.816	2.98± 1.06	9.78± 0.80
標準製剤 (配合錠、20mg)	18722.191± 4498.963	2452.566± 535.449	2.11± 0.69	9.90± 0.89

(Mean±S.D.、n=23)

2) アムロジピン濃度



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→120hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」	114.851± 42.191	3.207± 0.712	5.00± 0.90	41.85± 10.42
標準製剤 (配合錠、5mg)	112.418± 38.836	2.941± 0.569	4.78± 0.74	43.41± 14.04

(Mean±S.D.、n=23)

生物学的同値性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	アジルサルタン [20mg×1錠、n=23]	アムロジピン [5mg×1錠、n=23]
kel (/hr)	0.0714±0.0058	0.0174±0.0036

(Mean±S. D.)

(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：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：97.1%²⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

アジルサルタン：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(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：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：主に肝臓

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

アジルサルタン：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：主として薬物代謝酵素 CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

アジルサルタン：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：あり¹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

アジルサルタン：該当資料なし

アムロジピンベシル酸塩：尿中未変化体排泄率は8%である。²⁾

(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

透析による除去は有効ではない。

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。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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」を参照すること。

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。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 2) 高カリウム血症の患者〔アジルサルタンは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- 4) 肝機能障害のある患者〔(1)外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度（AUC）は、健康成人と比較して64%上昇することが報告されている。(2)アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度（AUC）が増大することがある。〕
- 5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- 7) 高齢者（「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 20 mgとアムロジピンとして 2.5 mgあるいは 5 mgとの配合剤であり、アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) アジルサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、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。
アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン ・トリアムテレン ・エプレレノン 等 カリウム補給剤 ・塩化カリウム 等	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	アジルサルタンのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	アジルサルタンとの併用において、リチウム中毒が起こるおそれがあるので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	アジルサルタンにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX - 2 選択的阻害剤 ・インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX - 2 選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX - 2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 80 mg（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、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

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。

(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)、 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。

(3) その他の副作用

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

種類\頻度	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 の上昇、LDH 上昇、腹水

種類\頻度	頻度不明
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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「5. 慎重投与内容とその理由」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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。¹²⁾]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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

薬剤交付時

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

15. その他の注意

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

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
〈参考〉
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。
- (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

製 剤：ジルムロ配合錠 LD 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ジルムロ配合錠 HD 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：アジルサルタン	処方箋医薬品 ^{注)}
日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩	毒薬、処方箋医薬品 ^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）
（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り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）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（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 「ニプロ」：100 錠（PTP）

ジルムロ配合錠 HD 「ニプロ」：100 錠（PTP）

500 錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレン

バラ包装

瓶：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ザクラス配合錠 LD、同 HD（武田薬品工業） 他

同 効 薬：カンデサルタン シレキセチル/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、イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩、バルサルタン/シルニジピン 等

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

製造販売承認年月日：2021年2月15日

承認番号：ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」：30300AMX00158000

ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」：30300AMX00159000

11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（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
ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」	128662501	2149121F1102	622866201
ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」	128663201	2149121F2109	622866301

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高血圧治療ガイドライン 2019 : p82
- 2) 第十八改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-306 (2021)
- 3) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方 医薬品情報 2021 (じほう) 46 (2021)
- 4) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (加速) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (加速) 試験
- 6) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 7) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (無包装状態での安定性) 試験
- 8) ニプロ(株)社内資料 : 生物学的同等性 (溶出) 試験
- 9) ニプロ(株)社内資料 : 生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 10) ニプロ(株)社内資料 : 自動分包機への適合性確認試験
- 11) 高折修二 他監訳 : グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第 11 版 : p. 1042、
2007、廣川書店
- 12) Naito, T. et al : J. Hum. Lact. , 31 (2) , 301 (2015)
- 13) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (粉碎後の安定性) 試験
- 14) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (粉碎後の安定性) 試験
- 15) ニプロ(株)社内資料 : 簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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。¹²⁾]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	アムロジピン：C (2021年) アジルサルタン：該当資料なし

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

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

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

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)、純度試験 類縁物質

①ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」¹³⁾

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	2カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観		微赤色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	アジルサルタン	100.0	99.4	98.8	99.1	99.3
			アムロジピン	100.0	99.1	98.3	98.5	97.8
		純度試験 類縁物質		適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観		微赤色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	アジルサルタン	100.0	99.4	99.4	98.9	98.7
			アムロジピン	100.0	98.8	98.7	97.9	97.4
		純度試験 類縁物質		適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観		微赤色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	アジルサルタン	100.0	99.5	99.6
			アムロジピン	100.0	94.7	92.1
		純度試験 類縁物質		適合	不適	不適

②ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」¹⁴⁾

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	0.5カ 月後	1カ 月後	2カ 月後	3カ 月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観		微黄色のフィ ルムコーティ ング片を含む 白色の粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	アジルサ ルタン	100.0	99.4	98.9	99.9	100.0
			アムロジ ピン	100.0	100.0	99.1	99.3	99.0
		純度試験 類縁物質		適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観		微黄色のフィ ルムコーティ ング片を含む 白色の粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 残存率 (%)	アジルサ ルタン	100.0	99.9	99.9	99.7	99.7
			アムロジ ピン	100.0	99.4	99.3	98.9	98.7
		純度試験 類縁物質		適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目		開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観		微黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	アジルサルタン	100.0	100.5	100.1
			アムロジピン	100.0	96.4	94.1
		純度試験 類縁物質		適合	不適	不適

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁵⁾

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、水（約55℃）20mLを吸い取り、5分間放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

得られた懸濁液を経管栄養用チューブ（8Fr.チューブ）の注入端より、約2～3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

繰り返し数は1回とした。

また、参考値として懸濁液のpHの測定を行った。

試験条件：

【水（約55℃）】

錠剤1個を水（約55℃）20mLに入れ、5分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

◎：投与可能（適否判定参照）。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

【亀裂→水（約55℃）】

錠剤1個に亀裂を入れてから水（約55℃）20mLに入れ、5分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。

○：完全崩壊またはシリンジに吸い取り可能。

◎：完全崩壊またはシリンジに吸い取り可能（適否判定参照）。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

判定方法：

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適2：錠剤のコーティングを亀裂、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適3：投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。

条1：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条2：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能。

条3：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果

①ジルムロ配合錠 LD「ニプロ」

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5分	崩壊・懸濁した。 【参考】崩壊後 pH5. 83	○	適1

②ジルムロ配合錠 HD「ニプロ」

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5分	崩壊・懸濁した。 【参考】崩壊後 pH5. 85	○	適1

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第4版(株)じほう」、「簡易懸濁法マニュアル(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

患者向け資料

○ジルムロ配合錠「ニプロ」を服用される患者さんへ

ジルムロ[®]配合錠「ニプロ」
を服用される患者さんへ

ジルムロ配合錠LD「ニプロ」
アジルサルタン 20mg
アムロジピン 2.5mg

錠剤写真 (拡大 130%)

ジルムロ配合錠HD「ニプロ」
アジルサルタン 20mg
アムロジピン 5mg

錠剤写真 (拡大 130%)

このお薬の作用

アジルサルタン
血圧を上昇させる物質の働きを抑える

×

アムロジピン
血管を拡張する

2つの有効成分で血圧を下げるお薬です

医療関係者向け情報 医薬品情報 <http://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号