

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ザクラス[®] 配合錠 LD ザクラス[®] 配合錠 HD

ZACRAS[®] 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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2014年6月18日
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) くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ (二次元コード) 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2025年9月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1)承認条件	2
(2)流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1)剤形の区別	8
(2)製剤の外観及び性状	8
(3)識別コード	8
(4)製剤の物性	8
(5)その他	8
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	8
(2)電解質等の濃度	8
(3)熱量	8

3.	添付溶解液の組成及び容量	9
4.	力価	9
5.	混入する可能性のある夾雑物	9
6.	製剤の各種条件下における安定性	9
7.	調製法及び溶解後の安定性	10
8.	他剤との配合変化(物理化学的变化)	11
9.	溶出性	11
10.	容器・包装	
	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11
	(2)包装	11
	(3)予備容量	11
	(4)容器の材質	11
11.	別途提供される資材類	11
12.	その他	11
V. 治療に関する項目		
1.	効能又は効果	12
2.	効能又は効果に関連する注意	12
3.	用法及び用量	
	(1)用法及び用量の解説	12
	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4.	用法及び用量に関連する注意	13
5.	臨床成績	
	(1)臨床データパッケージ	14
	(2)臨床薬理試験	14
	(3)用量反応探索試験	14
	(4)検証的試験	15
	(5)患者・病態別試験	27
	(6)治療的使用	27
	(7)その他	28
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	29
2.	薬理作用	
	(1)作用部位・作用機序	29
	(2)薬効を裏付ける試験成績	29
	(3)作用発現時間・持続時間	34
VII. 薬物動態に関する項目		
1.	血中濃度の推移	
	(1)治療上有効な血中濃度	35
	(2)臨床試験で確認された血中濃度	35
	(3)中毒域	37
	(4)食事・併用薬の影響	37
2.	薬物速度論的パラメータ	
	(1)解析方法	38
	(2)吸収速度定数	38
	(3)消失速度定数	38
	(4)クリアランス	38

(5)分布容積	38
(6)その他	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1)解析方法	39
(2)パラメータ変動要因	39
4. 吸収	39
5. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	40
(2)血液-胎盤関門通過性	40
(3)乳汁への移行性	41
(4)髄液への移行性	41
(5)その他の組織への移行性	42
(6)血漿蛋白結合率	43
6. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	43
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	45
(3)初回通過効果の有無及びその割合	45
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	45
7. 排泄	45
8. トランスポーターに関する情報	46
9. 透析等による除去率	47
10. 特定の背景を有する患者	47
11. その他	48

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	49
2. 禁忌内容とその理由	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
(1)合併症・既往歴等のある患者	51
(2)腎機能障害患者	52
(3)肝機能障害患者	53
(4)生殖能を有する者	53
(5)妊婦	54
(6)授乳婦	54
(7)小児等	54
(8)高齢者	55
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	55
(2)併用注意とその理由	56
8. 副作用	
(1)重大な副作用と初期症状	59
(2)その他の副作用	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
10. 過量投与	63
11. 適用上の注意	63

12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	63
(2) 非臨床試験に基づく情報	63
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	64
(2) 安全性薬理試験	64
(3) その他の薬理試験	64
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	64
(2) 反復投与毒性試験	64
(3) 遺伝毒性試験	65
(4) がん原性試験	65
(5) 生殖発生毒性試験	65
(6) 局所刺激性試験	65
(7) その他の特殊毒性	65
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	66
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	66
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報	67
13. 各種コード	67
14. 保険給付上の注意	67
XI. 文献	
1. 引用文献	68
2. その他の参考文献	68
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	69
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	70
(1) 粉碎	70
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	72
2. その他の関連資料	73

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 (AT₁)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、AT₁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. 製品の治療学的特性

(1)優れた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。

I度・II度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験(第Ⅲ相検証試験^{注)})において、以下の結果が示された。

主要評価項目(検証項目)であるトラフ時座位拡張期血圧の変化量はアジルサルタン20mg /アムロジピン5mg配合錠群はアジルサルタン20mg群及びアムロジピン5mg群に対して、アジルサルタン20mg /アムロジピン2.5mg配合錠群はアジルサルタン20mg群及びアムロジピン2.5mg群に対して、それぞれ優越性が検証された(検証的解析結果、 $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

アジルサルタン及びアジルサルタン/アムロジピン配合錠の降圧効果は、主要評価項目(検証項目)であるトラフ時座位拡張期血圧の変化量においてアジルサルタン20mg /アムロジピン5mg配合錠群はアジルサルタン20mg群に対して、アジルサルタン20mg /アムロジピン2.5mg配合錠群はアジルサルタン20mg群に対して、それぞれ優越性が検証された(検証的解析結果、 $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

アムロジピン及びアジルサルタン/アムロジピン配合錠の降圧効果は、主要評価項目(検証項目)であるトラフ時座位拡張期血圧の変化量においてアジルサルタン20mg /アムロジピン5mg配合錠群はアムロジピン5mg群に対して、アジルサルタン20mg /アムロジピン2.5mg配合錠群はアムロジピン2.5mg群に対して、それぞれ優越性が検証された(検証的解析結果、 $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。

(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

(2)35.3 / 22.3mmHg (HD)^{*}、31.4/19.2mmHg (LD)^{*}、血圧を低下をさせた。

(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

^{*}第Ⅲ相臨床試験^{注)}(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LOCF (Last observation carried forward)の収縮期血圧/拡張期血圧の降圧効果(平均値)

注)第Ⅲ相検証試験には、国内承認外のザクラス配合錠を第一選択薬として用いた症例が含まれている。

(3) 血圧正常化症例(130 / 85mmHg未満達成症例)^{*}の割合は、56.4% (アジルサルタン20mg / アムロジピン5mg配合錠)、41.7% (アジルサルタン20mg / アムロジピン2.5mg配合錠)であった。
 ※血圧正常化症例(130/85mmHg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。

- ・トラフ値座位収縮期血圧が130mmHg未満に低下
- ・トラフ値座位拡張期血圧が85mmHg未満に低下

(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

(4) 副作用

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、房室ブロックがあらわれることがある。

主な副作用は湿疹、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、頭痛、血中尿酸上昇、糖尿病、下痢、心窩部痛、便秘、口内炎、ALT、AST、ALP、 γ -GTPの上昇、ヘモグロビン減少、クレアチニン上昇、血中CK上昇、(連用により)歯肉肥厚(0.1～5%未満)であった。

(「VII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年9月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項のうち、「本剤の重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスクに関連する副作用」の特定使用成績調査での発現状況から、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、「重要な不足情報」に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、腎機能障害「あり」症例でみられた副作用、肝機能障害「あり」症例でみられた副作用、75歳以上の高齢者の症例における副作用発現割合及び発現事象の結果から、これらの対象における新たな安全性確保措置は不要と判断した。

■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要(平成30年4月提出)

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血圧関連事象 ・ 腎機能障害 ・ 高カリウム血症 ・ 肝機能障害 ・ 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 ・ 妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血管浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害患者 ・ 肝機能障害患者 ・ 高齢者(75歳以上)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における長期投与時の有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査「長期使用」
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査「長期使用」

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化計画
なし

医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザクラス[®] 配合錠LD

ザクラス[®] 配合錠HD

(2) 洋名

ZACRAS[®] Combination Tablets LD

ZACRAS[®] Combination Tablets HD

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アジルサルタン (JAN)

アムロジピンベシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Azilsartan (JAN)、azilsartan (INN)

Amlodipine Besilate (JAN)、amlodipine (INN)

(3) ステム (stem)

アジルサルタン

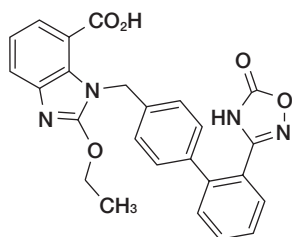
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：- sartan

アムロジピンベシル酸塩

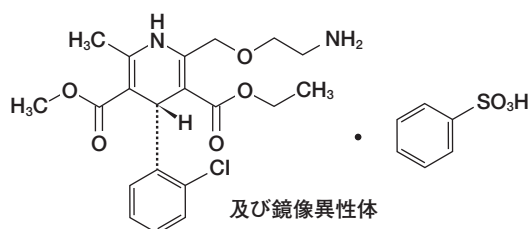
ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：- dipine

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

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)又は本質

アジルサルタン

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

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

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

(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・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

(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・ファーマシューティカルサイエンス)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(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・ファーマシューティカルサイエンス)

アムロジピンベシル酸塩

融点：約198℃(分解)

(日本薬局方)

(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・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

(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_{10} 1-オクタノール相中の濃度/水相中の濃度

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

アムロジピンベシル酸塩

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

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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、定量法

確認試験法

アジルサルタン

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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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。

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ザクラス配合錠LD			ザクラス配合錠HD		
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		
厚さ (mm)	約4.7			約4.7		
質量 (mg)	約239			約239		

(3) 識別コード

配合錠LD：⊕274

配合錠HD：⊕275

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1錠中の含量

販売名	ザクラス配合錠LD	ザクラス配合錠HD
有効成分	アジルサルタン 20mg アムロジピンベシル酸塩 3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）	アジルサルタン 20mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして5mg）
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、三二酸化鉄	乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 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	36 ヶ月	変化なし
				ポリエチレン瓶		
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・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

ザクラス配合錠LD及びHDを25℃ /75% RH、暗所、あるいは40℃ /75% RH、暗所の条件下で保存した場合、いずれも6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

ザクラス配合錠LD(Lot No.Z694703)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微赤色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.14	0.17	0.20	0.24
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.06	0.11	0.16	0.16
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.7 (100.0)	102.6 (100.9)	102.4 (100.7)	102.9 (101.2)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	99.5 (100.0)	99.9 (100.4)	99.7 (100.2)	99.4 (99.9)
乾燥減量 (%)	0.8	4.0	4.0	3.9
硬度(N)	122	74	74	77
溶出性(アジルサルタン)	適合	適合	適合	適合
溶出性(アムロジピン)	適合	適合	適合	適合

ザク拉斯配合錠HD(Lot No.Z694803)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.14	0.16	0.20	0.23
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.06	0.06	0.11	0.12
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.0 (100.0)	101.7 (100.7)	102.2 (101.2)	101.5 (100.5)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	99.7 (100.0)	100.9 (101.2)	100.9 (101.2)	101.0 (101.3)
乾燥減量 (%)	0.8	4.0	4.0	3.9
硬度 (N)	123	74	74	77
溶出性(アジルサルタン)	適合	適合	適合	適合
溶出性(アムロジピン)	適合	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

保存条件：40℃ /75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

ザク拉斯配合錠LD(Lot No.Z694703)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.14	0.23	0.39	0.59
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.06	0.34	0.63	1.22
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.7 (100.0)	102.2 (100.5)	102.1 (100.4)	102.4 (100.7)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	99.5 (100.0)	98.6 (99.1)	96.5 (97.0)	95.9 (96.4)
乾燥減量 (%)	0.8	3.8	3.9	3.9
硬度 (N)	122	77	76	76
溶出性(アジルサルタン)	適合	適合	適合	適合
溶出性(アムロジピン)	適合	適合	適合	適合

ザク拉斯配合錠HD(Lot No.Z694803)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.14	0.23	0.39	0.56
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.06	0.22	0.41	0.72
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.0 (100.0)	101.8 (100.8)	101.9 (100.9)	101.8 (100.8)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	99.7 (100.0)	98.9 (99.2)	98.0 (98.3)	98.3 (98.6)
乾燥減量 (%)	0.8	3.8	3.9	3.9
硬度 (N)	123	78	77	76
溶出性(アジルサルタン)	適合	適合	適合	適合
溶出性(アムロジピン)	適合	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法・回転バスケット法

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ザクラス配合錠LD〉

PTP 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈ザクラス配合錠HD〉

PTP 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

<解説>

5.1 本剤は降圧剤同士の配合剤であり、配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の各単剤と比較して強力な降圧効果を有するため、血圧低下関連副作用の発現リスクを増強させる可能性がある。そのため、「過度な血圧低下のおそれがある」旨について注意喚起することとした。

I度・II度本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果は「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照。また、本剤の国内臨床試験では、体位性めまい1.9%（13/669例）、浮動性めまい1.5%（10/669例）などの血圧低下に関連する副作用がみられた。詳細は「Ⅷ.8.(2)その他の副作用」の項参照。

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

過度な血圧低下を来しやすい患者については、「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照。

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

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

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

用量

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

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

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

安全性を評価した結果は、いずれの用量も安全性上懸念すべき問題はなかった。

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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法及び用量並びに用法及び用量に関連する注意等を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

〈アジルサルタン〉

用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意

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

〈アムロジピンベシル酸塩〉

・高血圧症

用法及び用量

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。

なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

〈解説〉

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

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

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

【高齢者】

高齢者ではアムロジピンの血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

「Ⅷ.6.(8) 高齢者」の項参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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 [※] 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)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験¹⁾

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	第Ⅲ相検証試験、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																
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																
例数	603例：20mg／0mg(151例)、20mg／2.5mg(151例)、20mg／5mg(150例)、0mg／2.5mg(76例)、0mg／5mg(75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;"> <tr> <td style="text-align: center;">観察期</td> <td style="text-align: center;">治療期</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-4</td> <td style="text-align: center;">-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8(週)</td> <td></td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center; vertical-align: middle;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">20mg/5mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20mg/0mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0mg/5mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0mg/2.5mg</td> </tr> </table> <small>投与量はアジルサルタン/アムロジピンとして表示</small>	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	検証項目：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) ・各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧 ・有効症例の割合 ・血圧正常化症例の割合 (2) 安全性																

解析計画	<p>主要評価項目</p> <p>主解析：一元配置分散分析モデルを用いて各投与群の調整済み平均値の点推定値と両側95%CIを算出し、以下の対比検定を行う。1) 20mg / 5mg 群の検証：20mg / 5mg 群と20mg / 0mg、20mg / 5mg 群と0mg / 5mg の対比検定がいずれも有意であった場合に20mg / 5mg 群は20mg / 0mg、0mg / 5mg に対する優越性が検証されたとする。2) 20mg / 2.5mg 群の検証：1) の2つの対比検定がいずれも有意であり、かつ、20mg / 2.5mg 群と20mg / 0mg、20mg / 2.5mg 群と0mg / 2.5mg の対比検定がいずれも有意であった場合に20mg / 2.5mg 群は20mg / 0mg、0mg / 2.5mg に対する優越性が検証されたとする。</p> <p>副解析：一元配置分散分析モデル (20mg / 5mg 群 vs と20mg / 2.5mg 群の群間差)</p> <p>副次評価項目</p> <p>①主要評価項目と同様の解析、②各評価時点における0週からの変化量：主要評価項目と同様の解析、③④投与群間の割合の差と両側95% CIを算出し、Pearsonのカイ二乗検定を実施する。</p> <p>有意水準：5% (両側)</p>
------	--

①トラフ時座位拡張期血圧の変化量(主要評価項目、検証項目)

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 ± 8.47 mmHg、 -19.2 ± 8.78 mmHg、 -13.9 ± 8.47 mmHg、 -15.5 ± 7.97 mmHg及び -11.6 ± 7.38 mmHgであった。

20mg / 5mg群と20mg / 0mg群に有意差がみられ、かつ20mg / 5mg群と0mg / 5mg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(検証的解析結果、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(名目上の p 値=0.0014、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定、副解析)。

※LOCF：Last observation carried forward法

②トラフ時座位収縮期血圧の変化量(副次評価項目)

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 ± 11.50 mmHg、 -31.4 ± 13.26 mmHg、 -21.5 ± 12.23 mmHg、 -26.4 ± 10.07 mmHg及び -19.3 ± 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(いずれも名目上の p 値 < 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(名目上の p 値=0.0044、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定、副解析)。

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。

③各評価時点におけるトラフ時座位収縮期血圧及び拡張期血圧(副次評価項目)

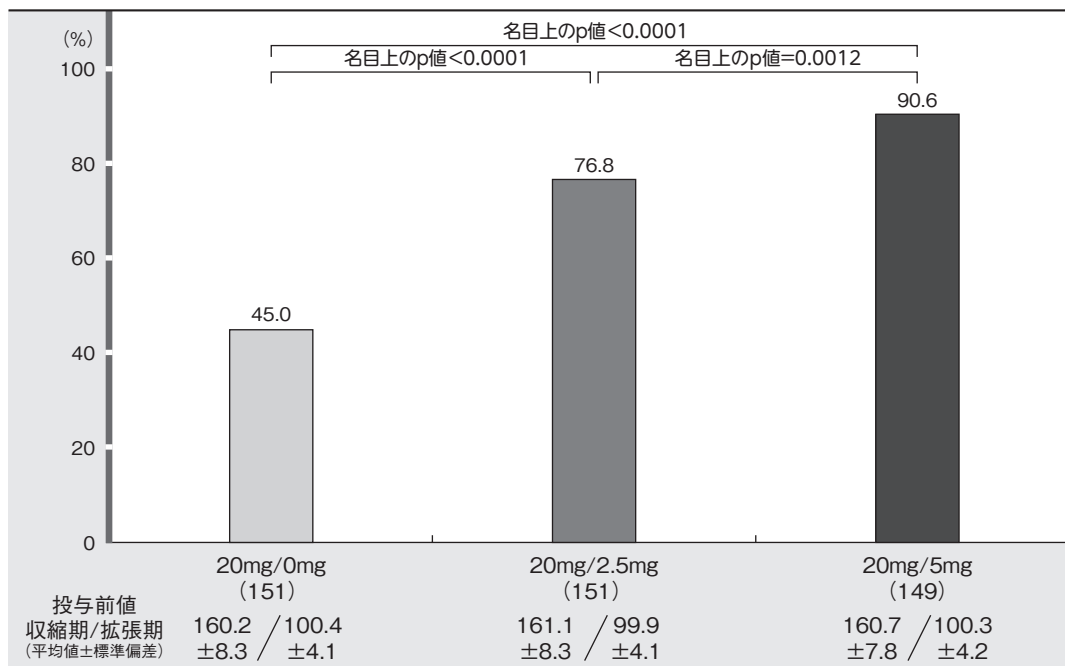
トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧は、いずれの投与群でも治療期2週から下降し、治療期8週まで降圧効果は持続した。各評価時点におけるトラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の下降量は、20mg / 5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 5mg投与群と比べ、また20mg / 2.5mg投与群は20mg / 0mg投与群及び0mg / 2.5mg投与群と比べ、いずれの評価時点でも有意に大きかった(治療期2週の20mg / 5mg投与群と0mg / 5mg投与群の差は拡張期:名目上のp値 = 0.0002、収縮期:名目上のp値 = 0.0008。その他はいずれも名目上のp値 < 0.0001、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

1) アジルサルタンとアジルサルタン／アムロジピン配合錠

有効症例(130/85mmHg基準)^{*1}の割合は、以下のとおりであった。

■有効症例の割合(130/85mmHg基準)



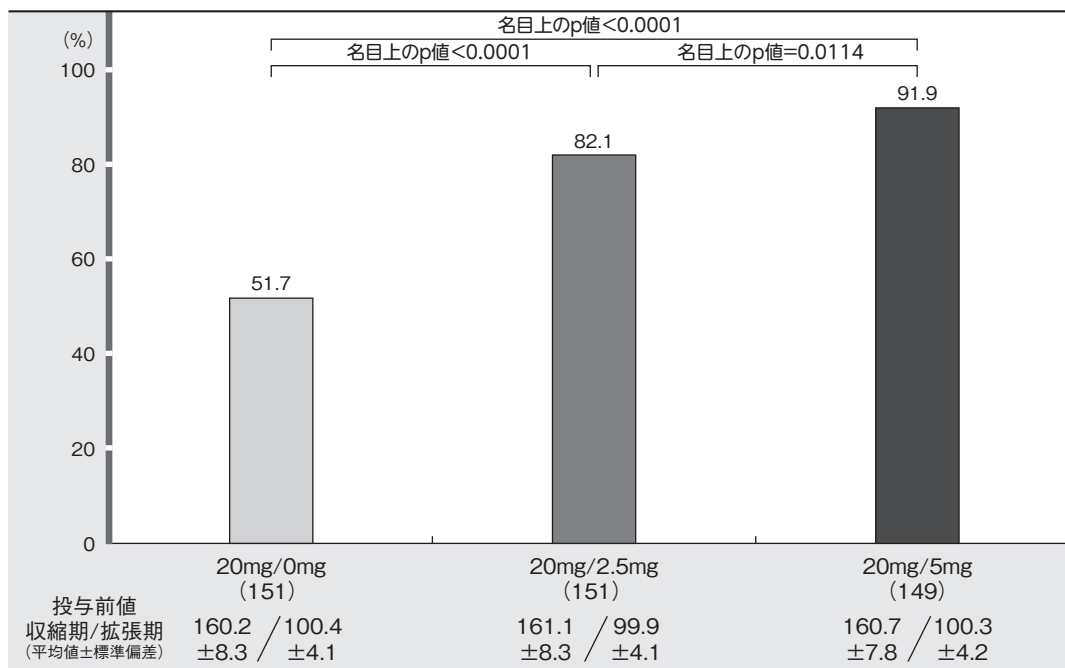
() は例数、8 週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 1：有効症例(130/85mmHg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130mmHg未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が85mmHg未満に低下

参考として算出した有効症例(140/90mmHg基準)^{*2}の割合は、以下のとおりであった。

■有効症例の割合(140/90mmHg基準)



() は例数、8 週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

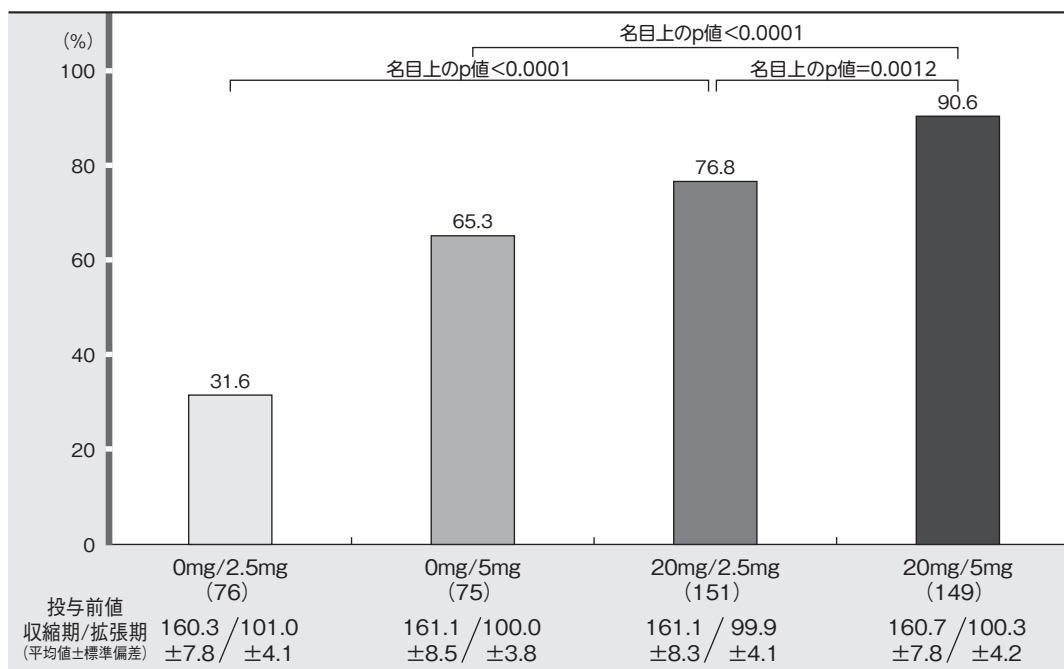
※ 2：有効症例(140/90mmHg基準)とは、以下のいずれかの条件を満たす症例を指す。

- ・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

2) アムロジピンとアジルサルタン／アムロジピン配合錠

有効症例(135/85mmHg基準)^{*1}の割合は、以下のとおりであった。

■有効症例の割合(135/85mmHg基準)



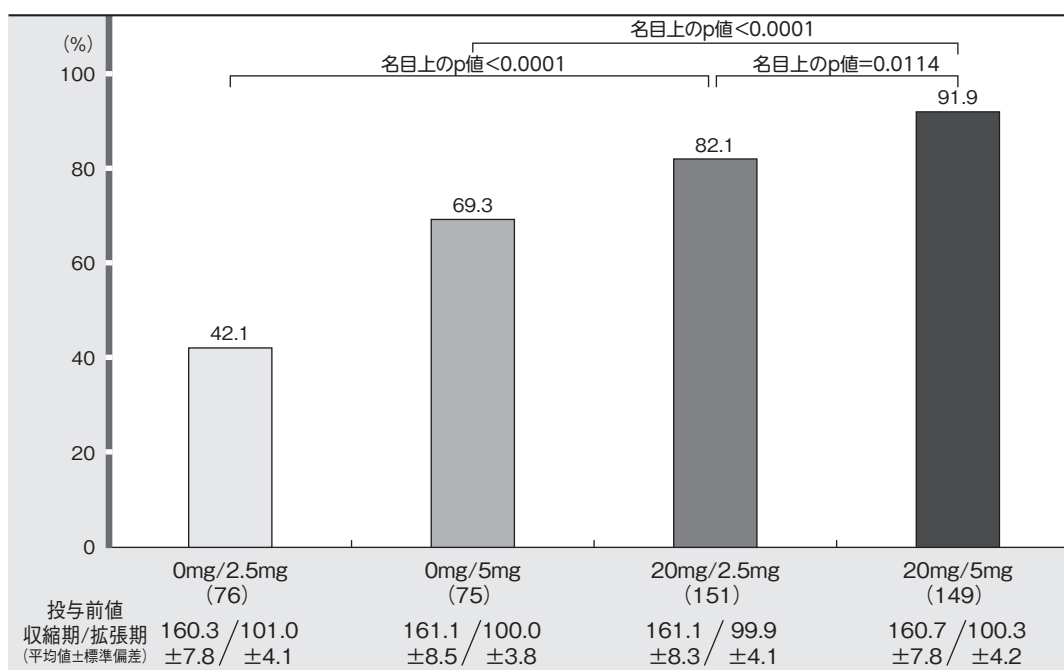
() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 1：有効症例(130/85mmHg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130mmHg未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が85mmHg未満に低下

参考として算出した有効症例(140/90mmHg基準)^{*2}の割合は、以下のとおりであった。

■有効症例の割合(140/90mmHg基準)



() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 2：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。

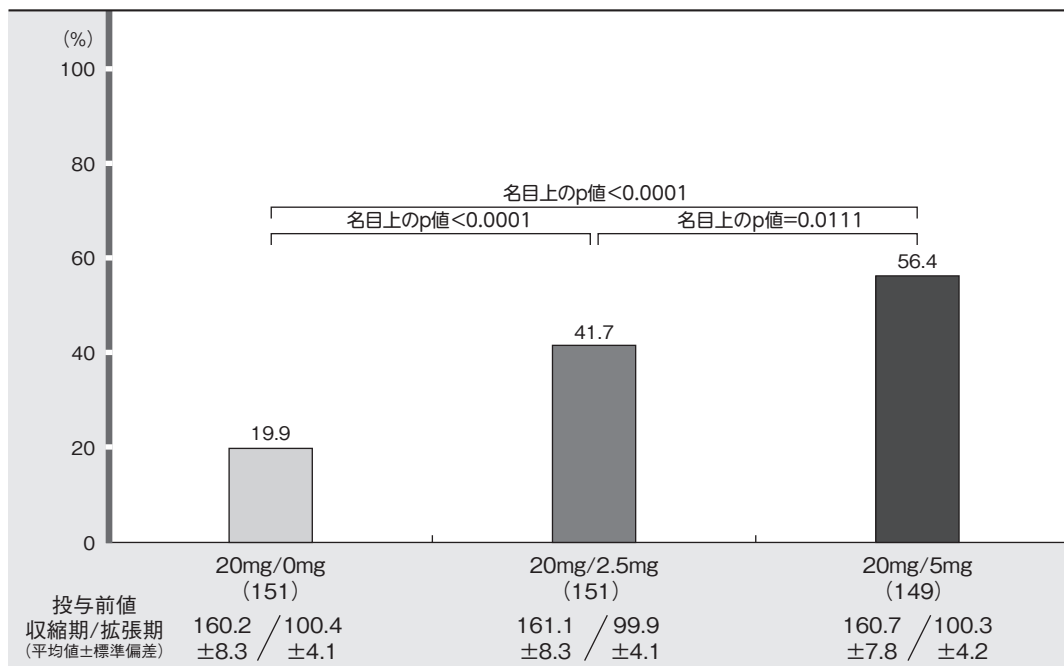
- ・トラフ時座位収縮期血圧変化量が20mmHg以上低下かつトラフ時座位拡張期血圧変化量が10mmHg以上低下
- ・トラフ時座位収縮期血圧が140mmHg未満に低下かつトラフ時座位拡張期血圧が90mmHg未満に低下

⑤ 血圧正常化症例の割合

1) アジルサルタンとアジルサルタン／アムロジピン配合錠

血圧正常化症例(130/85mmHg未満達成症例)^{*1}の割合は、以下のとおりであった。

■ 血圧正常化症例の割合(130/85mmHg未満達成症例)



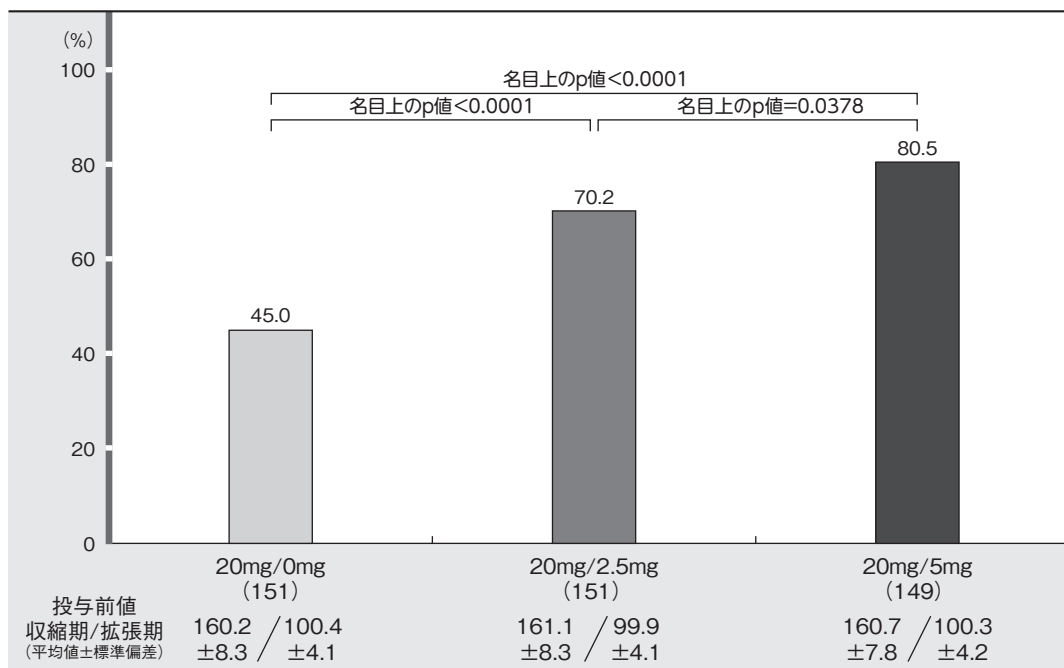
() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 1：血圧正常化症例(130/85mmHg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130mmHg未満に低下
- ・トラフ時座位拡張期血圧が85mmHg未満に低下

参考として算出した血圧正常化症例(140/90mmHg未満達成症例)^{*2}の割合は、以下のとおりであった。

■ 血圧正常化症例の割合(140/90mmHg未満達成症例)



() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

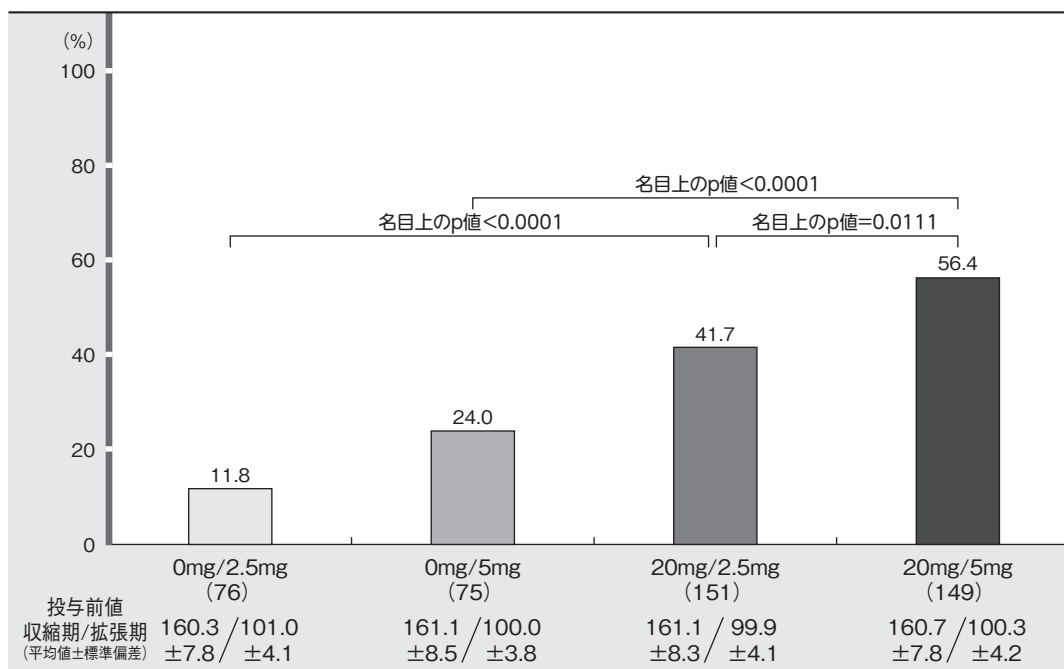
※ 2：血圧正常化症例(140/90mmHg未満達成症例)とは、以下のいずれの条件も満たす症例を指す。

- ・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

2) アムロジピンとアジルサルタン／アムロジピン配合錠

血圧正常化症例(130/85mmHg未満達成症例)^{*1}の割合は、以下のとおりであった。

■血圧正常化症例の割合(130/85mmHg未満達成症例)



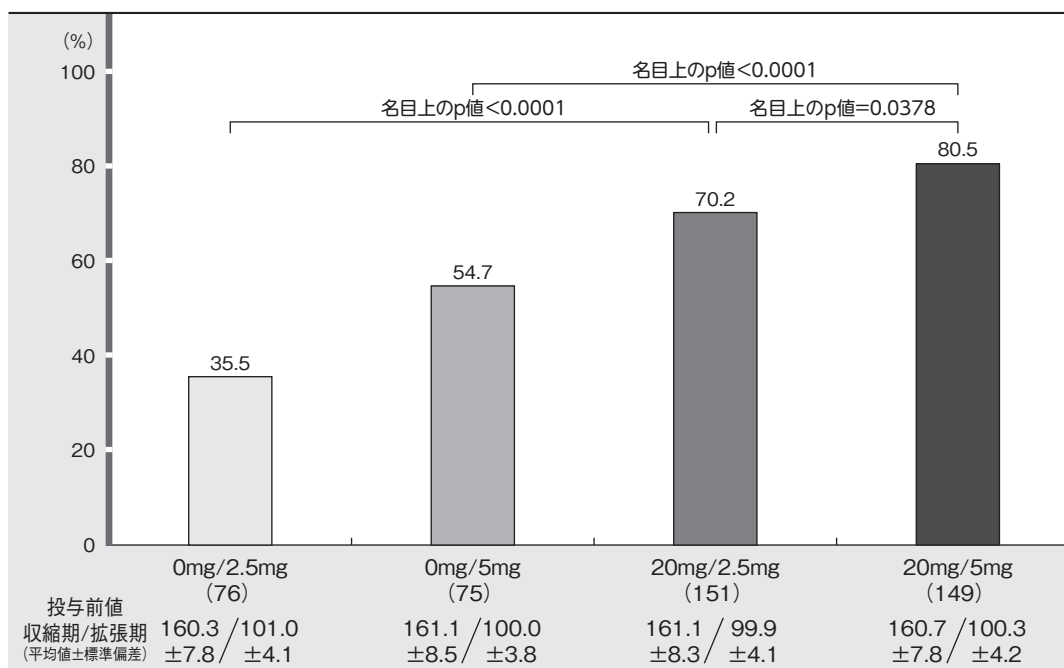
() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 1：血圧正常化症例(130/85mmHg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130mmHg未満に低下
- ・トラフ時座位拡張期血圧が85mmHg未満に低下

参考として算出した血圧正常化症例(140/90mmHg未満達成症例)^{*2}の割合は、以下のとおりであった。

■血圧正常化症例の割合(140/90mmHg未満達成症例)



() は例数、8週 LOCF、Pearson のカイ二乗検定

※ 2：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。このうち主な副作用(発現頻度2%以上)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)、20mg / 0mg投与群で肝機能検査異常2.6% (4/151例)であった。0mg / 2.5mg投与群では発現頻度2%以上の副作用はみられなかった。

死亡例はみられなかった。

重篤な副作用は、20mg / 0mg投与群では完全房室ブロック及び鼻出血が各1例にみられ、その他の群ではみられなかった。

投与中止に至った副作用は、20mg / 5mg投与群では血圧低下が1例、20mg / 0mg投与群では血圧低下、体位性めまい、口の感覚鈍麻、味覚異常、食欲減退及び鼻出血が各1例、0mg / 2.5mg投与群では発疹が1例にみられ、その他の群ではみられなかった。

2) 安全性試験
長期投与試験²⁾

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	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 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 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																																		
主な除外基準	(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 (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 (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 (4)臨床的に明らかな肝障害又は腎障害のある者																																		
例数	368例																																		
投与方法	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。 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。 <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>観察期開始前</td> <td>観察期</td> <td>治療期第1期</td> <td>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> <tr> <td>日常診療においてアムロジピン服用なし*</td> <td>未治療</td> <td>配合錠 20mg/2.5mg</td> <td rowspan="2">配合錠 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg 1日1回1錠</td> </tr> <tr> <td></td> <td>アジルサルタン 20mg</td> <td>配合錠 20mg/5mg 配合錠 20mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td>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> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>アムロジピン 2.5mg</td> <td>配合錠 20mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>他の降圧薬の併用禁止</td> <td>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</td> </tr> </table> <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)	日常診療においてアムロジピン服用なし*	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		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			他の降圧薬の併用禁止	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
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)																																
日常診療においてアムロジピン服用なし*	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																																
	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																																	
		他の降圧薬の併用禁止	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																																
主要評価項目	安全性																																		
副次評価項目	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について、全体及び観察期の治療開始用量別に検討する。 ・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 ・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 ・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 等																																		
解析計画	0週からの変化量に対する1標本t検定 有意水準：5%(両側)																																		

①トラフ時座位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化(副次評価項目)

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。

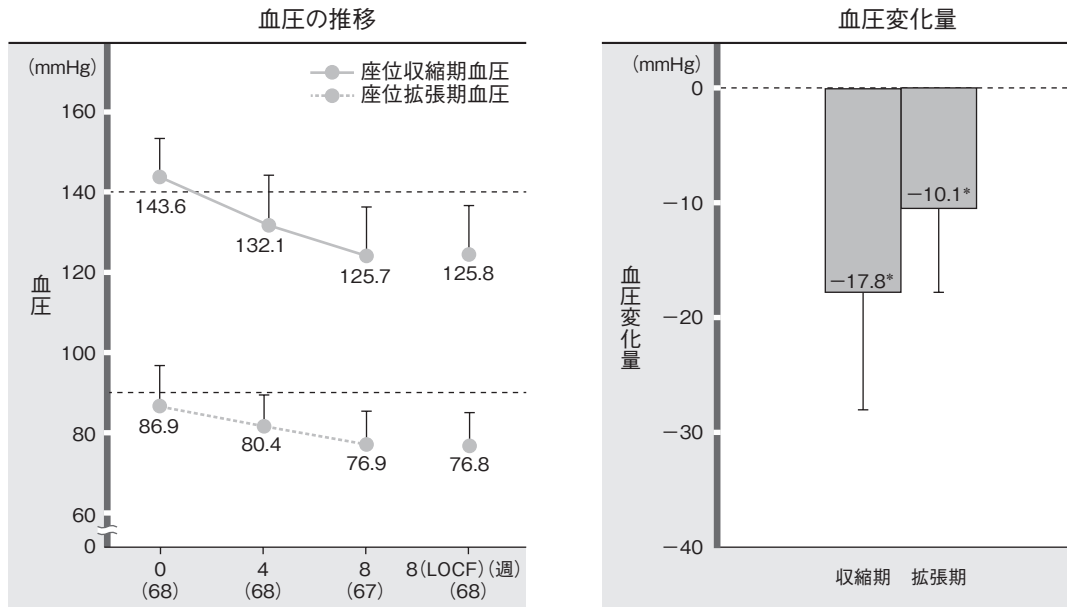
治療期終了時(52週LOCF)におけるトラフ時座位拡張期血圧の変化量の平均値±標準偏差は、全体で -15.3 ± 8.63 mmHg、未治療→20mg / 2.5mg投与群(観察期の治療内容→治療期の開始用量、以下同様)で -20.9 ± 8.27 mmHg、アジルサルタン→20mg / 2.5mg投与群で -11.5 ± 7.31 mmHg、アジルサルタン→20mg / 5mg投与群で -15.1 ± 10.93 mmHg、アムロジピン2.5mg→20mg / 2.5mg投与群で -14.0 ± 8.01 mmHg、アムロジピン5mg→20mg / 5mg投与群で -13.6 ± 7.39 mmHgであり、いずれも観察期終了時に比べて有意に下降した(いずれも名目上のp値 < 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 ± 13.80 mmHg、未治療→20mg / 2.5mg投与群で -34.9 ± 13.52 mmHg、アジルサルタン→20mg / 2.5mg投与群で -20.1 ± 11.33 mmHg、アジルサルタン→20mg / 5mg投与群で -29.5 ± 15.28 mmHg、アムロジピン2.5mg→20mg / 2.5mg投与群で -23.4 ± 12.18 mmHg、アムロジピン5mg→20mg / 5mg投与群で -18.6 ± 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(いずれも名目上のp値 < 0.0001 、一標本t検定)。

②治療期 1 期(8週)におけるアジルサルタン／アムロジピン配合錠単独投与によるトラフ時座位収縮期血圧及びトラフ時座位拡張期血圧(副次評価項目)

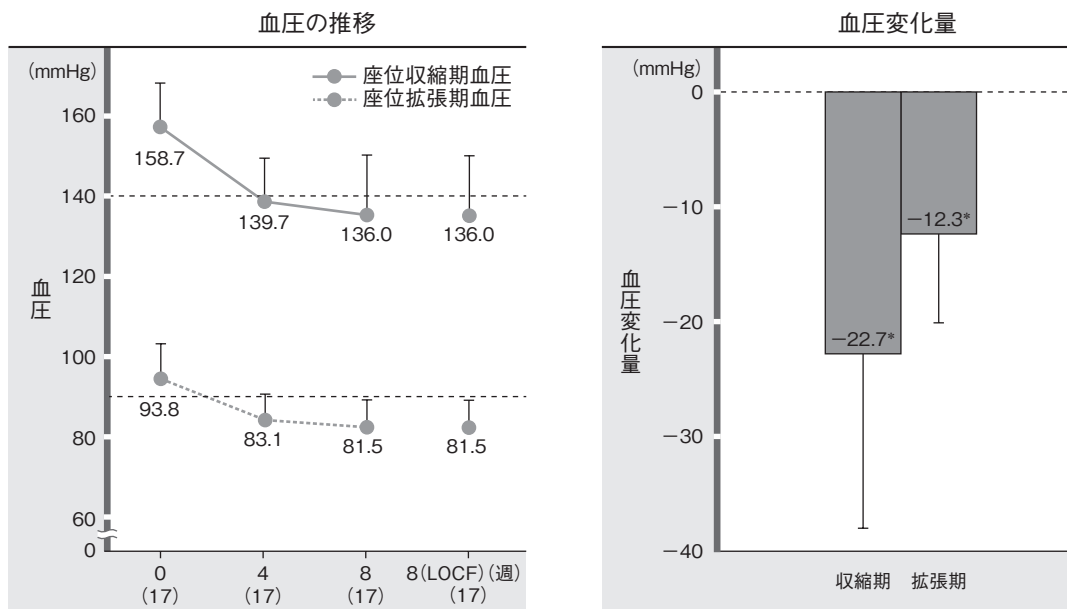
アジルサルタン又はアムロジピン単独投与例(観察期)にアジルサルタン／アムロジピン配合錠を投与した際の降圧効果は以下のとおりであった。

■アジルサルタン 20mg からアジルサルタン 20mg / アムロジピン 2.5mg 配合錠への変更成績 (n=68)



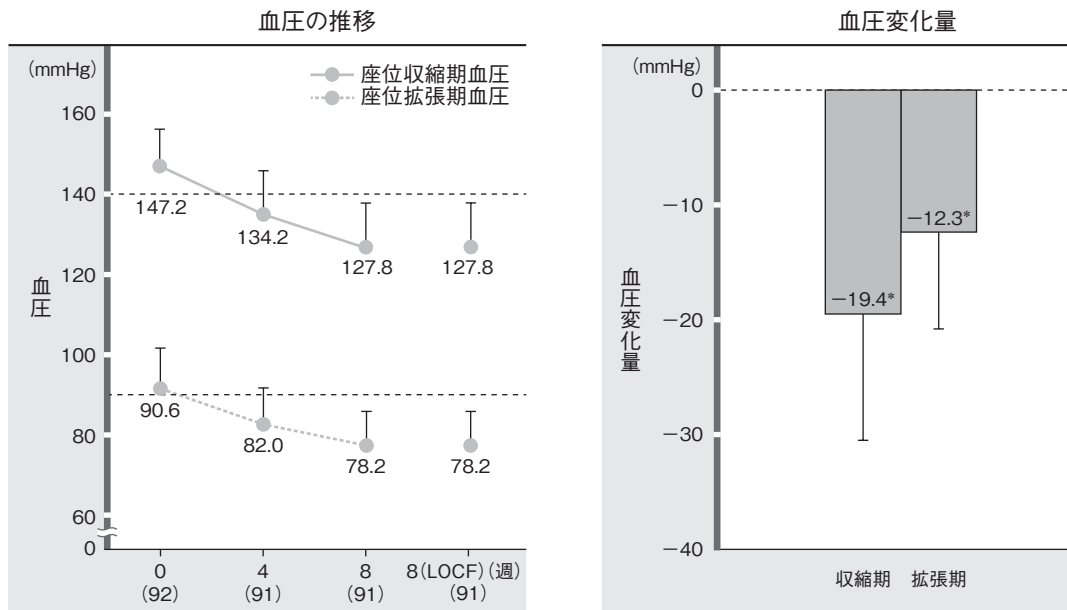
平均値±標準偏差、() は例数、* : 名目上の p 値 < 0.0001 (0 週からの変化量に対する 1 標本 t 検定)
血圧変化量は 8 週 LOCF

■アジルサルタン 20mg からアジルサルタン 20mg / アムロジピン 5mg 配合錠への変更成績 (n=17)



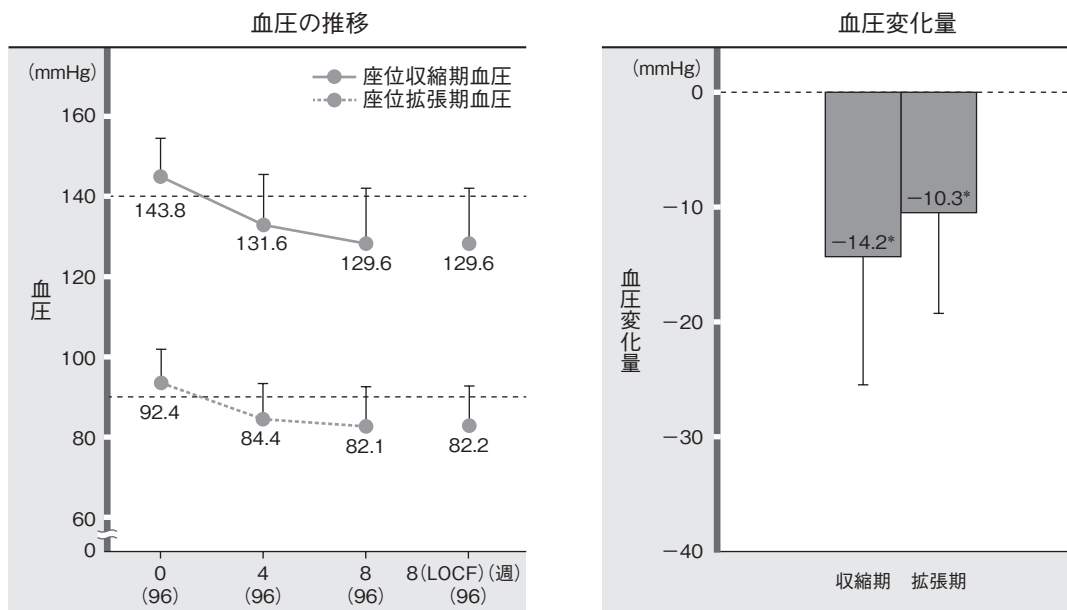
平均値±標準偏差、() は例数、* : 名目上の p 値 < 0.0001 (0 週からの変化量に対する 1 標本 t 検定)
血圧変化量は 8 週 LOCF

■アムロジピン2.5mgからアジルサルタン20mg / アムロジピン2.5mg 配合錠への変更成績 (n=92)



平均値±標準偏差、() は例数、* : 名目上の p 値 <0.0001 (0 週からの変化量に対する 1 標本 t 検定)
 血圧変化量は 8 週 LOCF

■アムロジピン5mgからアジルサルタン20mg / アムロジピン5mg 配合錠への変更成績 (n=96)



平均値±標準偏差、() は例数、* : 名目上の p 値 <0.0001 (0 週からの変化量に対する 1 標本 t 検定)
 血圧変化量は 8 週 LOCF

③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。全体での主な副作用は、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。

各投与群ごとの主な副作用^{注)}は、未治療→20mg / 2.5mg投与群で体位性めまい5.3% (5/95例)及び肝機能検査異常2.1% (2/95例)、アジルサルタン→20mg / 2.5mg投与群では貧血、上室性期外収縮、回転性めまい、便秘、転倒、意識消失、肝機能検査異常1.5% (各1/68例)、アジルサルタン→20mg / 5mg投与群で血中尿酸増加5.9% (1/17例)及び結腸ポリープ5.9% (1/17例)、アムロジピン2.5mg→20mg / 2.5mg投与群で浮動性めまい3.3% (3/92例)及び体位性めまい2.2% (2/92例)、アムロジピン5mg→20mg / 5mg投与群で、体位性めまい4.2% (4/96例)、血中尿酸増加3.1% (3/96例)、動悸2.1% (2/96例)、浮動性めまい2.1% (2/96例)、高尿酸血症2.1% (2/96例)及び湿疹2.1% (2/96例)であった。

死亡例はみられなかった。

重篤な副作用は、アジルサルタン→20mg / 2.5mg投与群で結腸ポリープが1例みられ、その他の群ではみられなかった。

投与中止に至った副作用は、アジルサルタン→20mg / 5mg投与群で肝機能検査異常が1例、アムロジピン2.5mg→20mg / 5mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹部圧痛、浮動性めまい、体位性めまい、湿疹が各1例、アムロジピン5mg→20mg / 2.5mg投与群で歯肉増殖、歯肉肥厚、湿疹が各1例で、その他の群ではみられなかった。

注)主な副作用は、アジルサルタン→20mg / 2.5mg投与群では各1例のみ(1.5%)、その他の群では2%以上の副作用を記載。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

日常診療の使用実態下での高血圧症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的に、平成26年6月～平成29年1月までの間に中央登録方式にて特定使用成績調査を実施し、256施設から1,052例を収集した。調査結果の概要を以下に示す。

<安全性>

安全性解析対象1,031例のうち、30例に41件の副作用が認められ、発現した副作用は、浮動性めまい及び血圧低下各5例、低血圧4例等であった。本調査における副作用発現割合は2.9% (30/1,031例)であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合11.7% (78/669例)に比べて高くなかった。再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は55例67件、予測できない重篤な副作用は49例52件、予測できない非重篤な副作用は259例296件であった。感染症報告はなかった。再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で重篤2件以上又は総数5件以上収集されたいずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例は集積していない。

<有効性>

有効性解析対象1,031例のうち、各評価時点の測定値が得られた症例における診察室血圧の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに投与前を基準とした血圧変化量は表(アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例)及び表(アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例以外)のとおりであった。アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例及びそれ以外の症例のいずれに關しても、収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与1ヵ月後から12ヵ月後までのいずれの評価時期においても本剤投与前と比べて低下が認められ、本剤の長期投与時の有効性に新たな問題は認められなかった。

■血圧値及び血圧変化量(アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例)

評価時点		1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時
対象症例数		63	55	54	49	45	75
収縮期血圧 (mmHg)	測定値	134.8 ± 13.1	136.3 ± 13.9	131.3 ± 11.2	130.7 ± 11.4	133.1 ± 12.8	132.5 ± 13.7
	変化量	-4.0 ± 14.4	-1.4 ± 15.4	-7.7 ± 16.2	-6.8 ± 18.2	-6.0 ± 15.2	-6.0 ± 15.1
拡張期血圧 (mmHg)	測定値	74.6 ± 9.8	76.9 ± 9.5	73.9 ± 8.1	73.8 ± 7.2	74.4 ± 9.5	74.4 ± 9.8
	変化量	-2.8 ± 11.1	0.7 ± 8.6	-3.5 ± 8.9	-3.0 ± 9.6	-2.7 ± 8.0	-2.8 ± 9.3

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

■血圧値及び血圧変化量(アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例以外)

評価時点		1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時
対象症例数		770	673	649	589	559	933
収縮期血圧 (mmHg)	測定値	137.3 ± 14.8	135.4 ± 14.8	134.1 ± 14.1	133.1 ± 14.1	132.0 ± 11.8	133.1 ± 14.2
	変化量	-14.1 ± 18.3	-15.6 ± 19.6	-16.6 ± 19.4	-17.6 ± 19.8	-18.0 ± 18.7	-17.3 ± 19.9
拡張期血圧 (mmHg)	測定値	77.6 ± 11.4	76.1 ± 10.7	75.6 ± 10.6	75.0 ± 10.3	74.2 ± 9.8	75.1 ± 11.0
	変化量	-6.8 ± 11.7	-7.7 ± 12.4	-8.3 ± 12.5	-8.6 ± 13.2	-9.0 ± 12.1	-8.7 ± 12.7

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。

アムロジピンベシル酸塩

細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し、細胞内への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⁾。

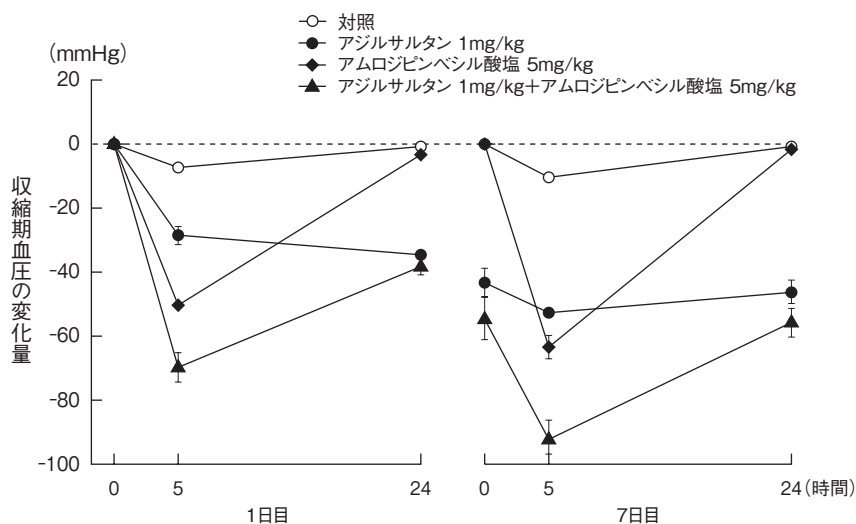
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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)

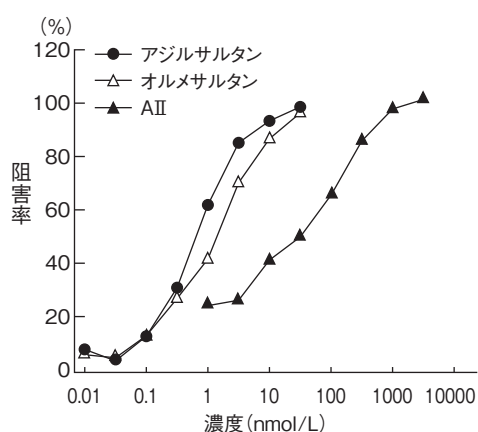
アジルサルタン 投与

1) AT₁ 受容体に対する阻害作用 (in vitro)

アジルサルタンは^[125I]-Sar¹-Ile⁸-A IIのヒトAT₁受容体への特異的結合を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀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IC₅₀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。

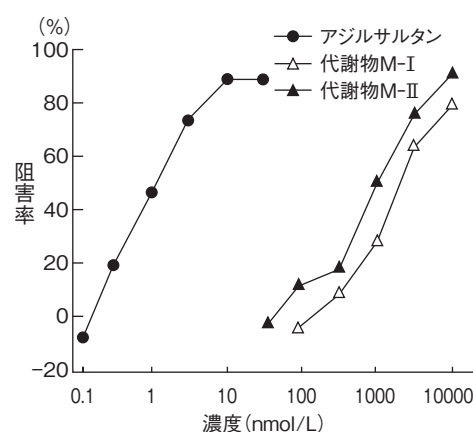
■ヒトAT₁受容体に対する^[125I]-Sar¹-Ile⁸-A II

の特異的競合に対する置換曲線



■ヒトAT₁受容体への^[125I]-Sar¹-Ile⁸-A II

の特異的競合に対する結合阻害作用



[試験方法]

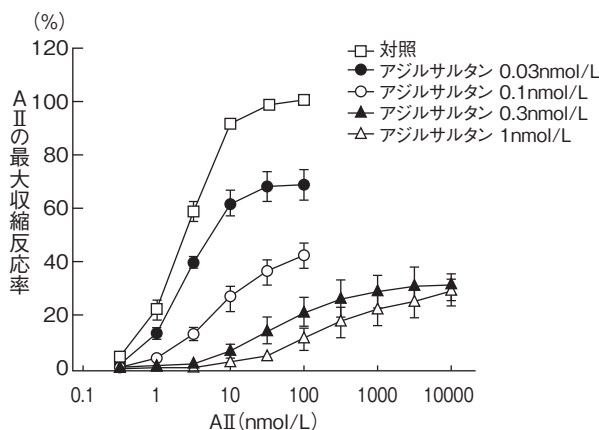
ヒトAT₁受容体に対するアジルサルタンの阻害作用は、well当たり1.6 ~ 2.3fmolesの受容体を含むヒトAT₁受容体発現細胞膜をコーティングしたマイクロプレートを用いて行った。ヒトAT₁受容体発現細胞膜は種々の濃度の薬物を含むアッセイ緩衝液(50mmol/L Tris - HCl, 5mmol/L MgCl₂, 1mmol/L EDTA, pH7.4)で室温にてインキュベートした。90分後に^[125I]-Sar¹-Ile⁸-A II (最終濃度0.6nmol/L)を添加し、さらに120分間室温でインキュベートした。細胞膜に結合した放射活性はマイクロプレート用シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は10 μmol/LのA II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 A II 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A IIの最大収縮反応を抑制した。また、アジルサルタンは10 μ mol/Lにおいても他の血管収縮物質(KCl、NE、5-HT及びPGF_{2 α})による収縮反応に対しては影響を及ぼさず、A II収縮に選択的な抑制作用を示すと考えられた。

■ウサギ大動脈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 μ mol/L)	セロトニン (5-HT、1 μ mol/L)	プロスタグランジンF _{2α} (PGF _{2α} 、2 μ mol/L)
アジルサルタン 10 μ 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A II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A II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_{2 α})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。

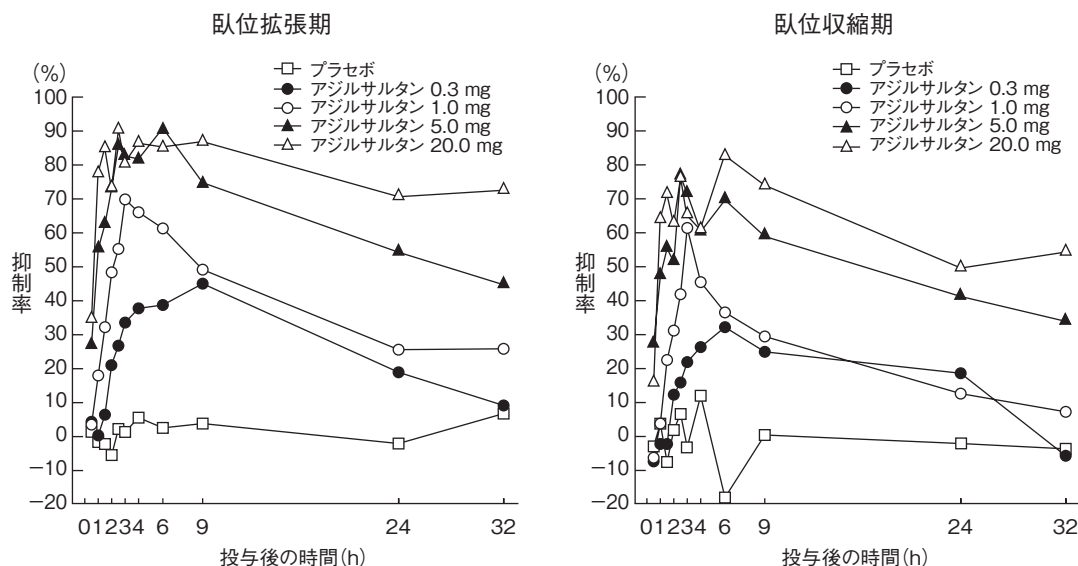
(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

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



平均値 (n=8)

[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)

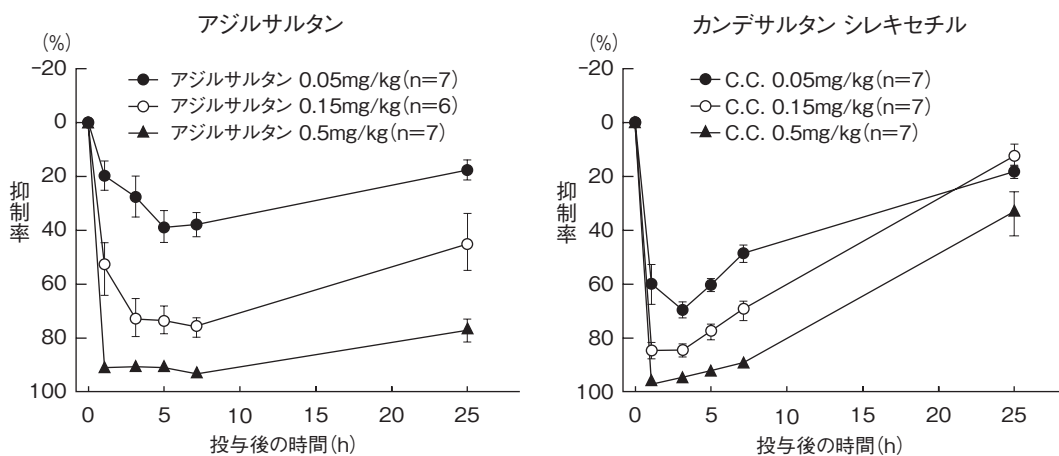
注意：本剤の用法及び用量

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。

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 A II 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]

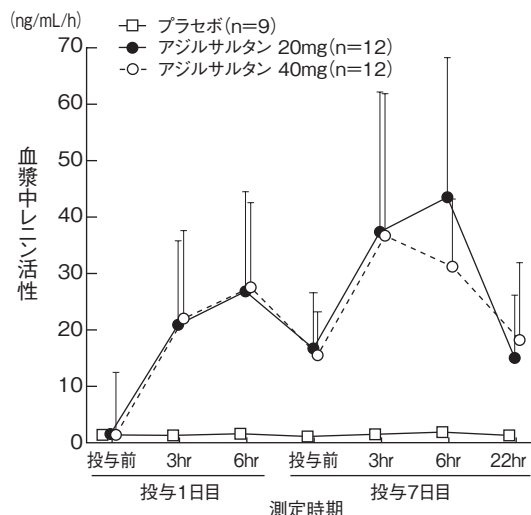
雄性ウィスターラット (11 週齢) を使用し、ポリグラフに接続した大腿動脈カテーテルを介して血圧を測定した。薬物経口投与 1、3、5、7 及び 24 時間後に A II (100ng/kg) を静脈内より投与して血圧上昇を測定し、各時点で薬物投与前値からの抑制率を算出した。

(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⁴⁾

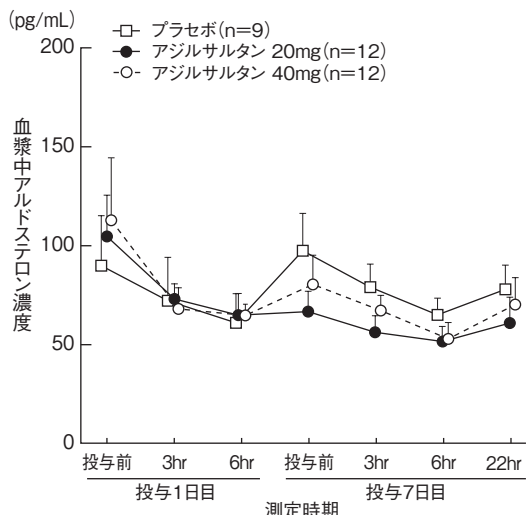
健康成人男子を対象にアジルサルタン20mg又は40mgを反復投与したときのレニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響について検討した。血漿中レニン活性、血漿中アンジオテンシン I 濃度及び血漿中アンジオテンシン II 濃度は全ての投与量でプラセボと比べて大きく増加し、反復投与によりさらに増加した。血漿中アルドステロン濃度は投与3時間後からプラセボと比べて減少する傾向がみられた。いずれの変化にも用量依存性はみられなかった。

■血漿中レニン活性推移



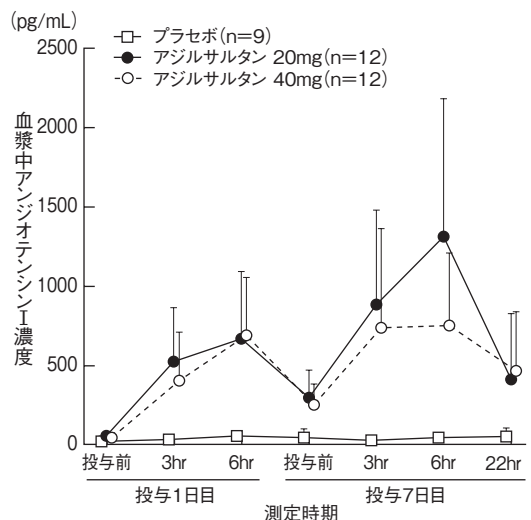
平均値±標準誤差

■血漿中アルドステロン濃度推移



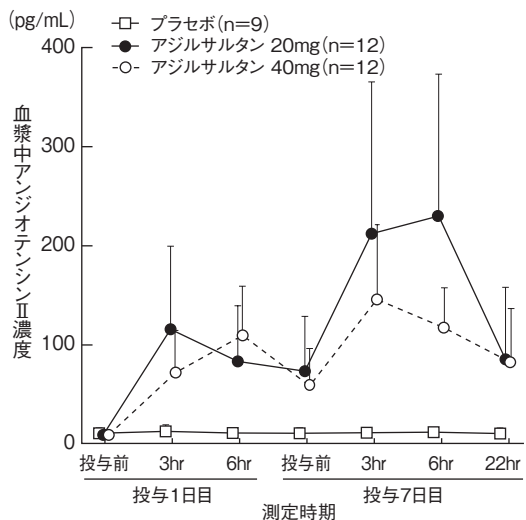
平均値±標準誤差

■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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

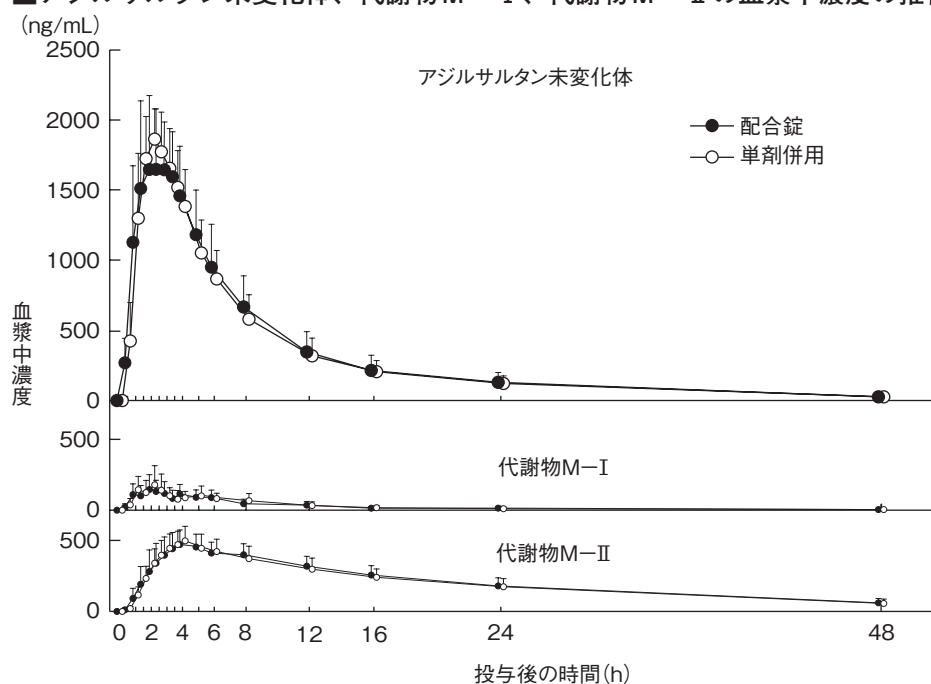
単回投与での検討⁵⁾

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

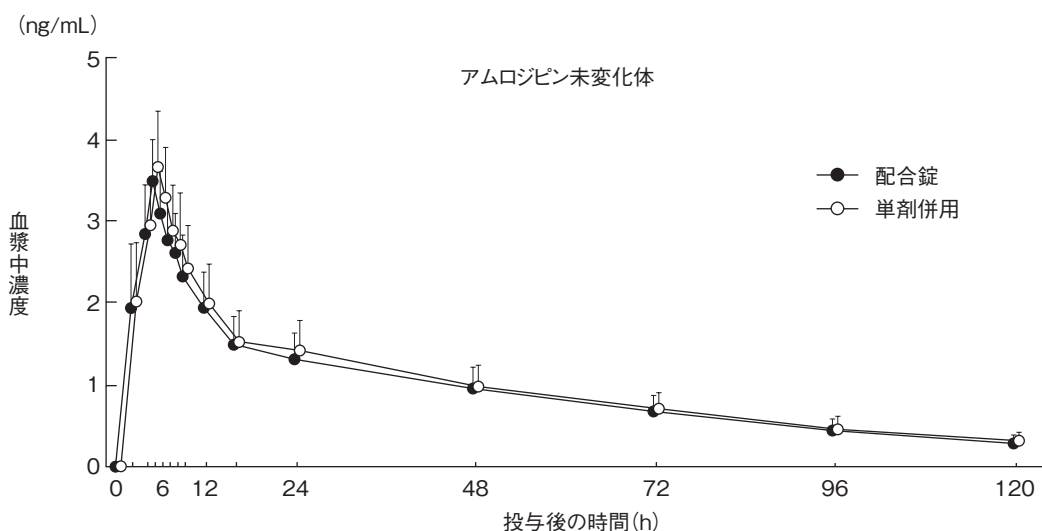
アジルサルタン未変化体、代謝物M-I、代謝物M-II及びアムロジピン未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■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



平均値±標準偏差 (n = 24)

■アムロジピン未変化体の血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差 (n=25)

■配合錠投与時の薬物動態学的パラメータ

		n	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	24	1,963.1 ± 270.3	2.00 (1.5-5.0) *	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	5.0 (4-6) *	130.2 ± 33.6	38.8 ± 6.3

平均値±標準偏差

* 中央値 (最小値-最大値)

■単剤併用投与時の薬物動態学的パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アジルサルタン	24	1,939.9 ± 226.8	2.00 (1.5-3.0) *	15,374.4 ± 4,042.3	10.5 ± 1.6
アムロジピン	25	3.7 ± 0.7	5.0 (5-5) *	138.9 ± 38.1	41.6 ± 7.5

平均値±標準偏差

* 中央値 (最小値-最大値)

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_{max}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 ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	15,116.2	14,546.8	103.9 [101.9, 106.0]
		C _{max} (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 ₀₋₁₂₀ (ng·h/mL)	110.9	115.8	95.8 [93.4, 98.2]
		C _{max} (ng/mL)	3.5	3.6	96.6 [92.9, 100.5]

幾何平均値

(3) 中毒域

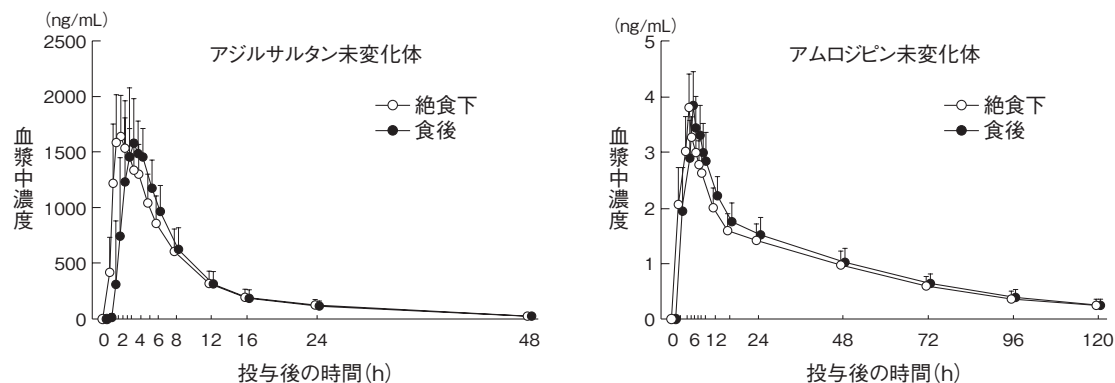
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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。⁶⁾

■絶食下及び食後投与時の血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差 (n=12)

■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)

2) 薬物間相互作用

アジルサルタン及びアムロジピン⁷⁾

健康成人(18例)にアジルサルタン40mg及びアムロジピンとして5mgを単回単独投与及び単回併用投与した時、アジルサルタン、アムロジピンの C_{max} 、AUCに併用投与による影響はみられなかった。

注意：本剤の用法及び用量

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。

アジルサルタン及びフルコナゾール(外国人データ)⁸⁾

健康成人(18例)にフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)200mgを1日1回7日間反復投与及びアジルサルタン40mgを単回併用投与(フルコナゾール投与7日目)した時、アジルサルタンの C_{max} 、AUCは、単独投与時と比較してそれぞれ14.1%、42.1%増加した。

注意：本剤の用法及び用量

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(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) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

アジルサルタン⁹⁾

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(λ_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 \pm 標準偏差)。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法及び用量

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。

(4) クリアランス

アジルサルタン⁹⁾

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 \pm 標準偏差)。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法及び用量

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。

(5) 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 \pm 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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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、 ^{14}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]

^{14}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_{0-4} は空腸ループ内投与群で最も高く、 $22,809 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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_{0-4} はそれぞれ10,690、4,977、2,363、 $1,203 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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エネルギー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。

^{14}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%の放射エネルギーが回収され、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%の放射エネルギーが回収された。門脈血漿中放射エネルギー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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

アジルサルタン

「Ⅶ.5.(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

(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¹⁴C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

(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 ^{14}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 ($\mu\text{g/mL}$ 、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 \pm 0.320 (100.0)	1.286 \pm 0.301 (100.0)	0.727 \pm 0.232 (100.0)	0.105 \pm 0.059 (100.0)	0.011 \pm 0.005
	アジルサルタン	2.091 \pm 0.316 (98.5)	1.268 \pm 0.297 (98.6)	0.716 \pm 0.230 (98.5)	0.102 \pm 0.058 (97.1)	—
	M- I	0.001 \pm 0.001 (0.0)	0.001 \pm 0.001 (0.1)	0.001 \pm 0.001 (0.1)	0.000 \pm 0.000 (0.0)	—
	M- II	0.006 \pm 0.002 (0.3)	0.004 \pm 0.001 (0.3)	0.003 \pm 0.001 (0.4)	0.001 \pm 0.001 (1.0)	—
	その他	0.025 \pm 0.002 (1.2)	0.014 \pm 0.003 (1.0)	0.007 \pm 0.001 (1.0)	0.003 \pm 0.001 (1.9)	—
乳汁	総放射能	0.043 \pm 0.010 (100.0)	0.094 \pm 0.012 (100.0)	0.116 \pm 0.012 (100.0)	0.017 \pm 0.008 (100.0)	0.005 \pm 0.004
	アジルサルタン	0.039 \pm 0.009 (90.7)	0.091 \pm 0.012 (96.8)	0.112 \pm 0.012 (96.6)	0.015 \pm 0.008 (88.2)	—
	M- I	0.000 \pm 0.001 (0.0)	0.000 \pm 0.000 (0.0)	0.000 \pm 0.000 (0.0)	0.000 \pm 0.000 (0.0)	—
	M- II	0.000 \pm 0.000 (0.0)	0.000 \pm 0.001 (0.0)	0.001 \pm 0.000 (0.9)	0.000 \pm 0.000 (0.0)	—
	その他	0.004 \pm 0.001 (9.3)	0.002 \pm 0.001 (3.2)	0.003 \pm 0.001 (2.5)	0.001 \pm 0.001 (11.8)	—

平均値 \pm 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) 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

アジルサルタン

(参考) [ラット]

ラットに¹⁴C]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_{max}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*	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*	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: 定量下限未満、* 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

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

アムロジピン存在下における¹⁴C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¹⁴C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 (%)
[¹⁴ C] アジルサルタン	—	11.7	100.0
	アムロジピン	12.0	102.6
[¹⁴ 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：[¹⁴C]アジルサルタン3 μg/mL、[¹⁴C]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)

6. 代謝

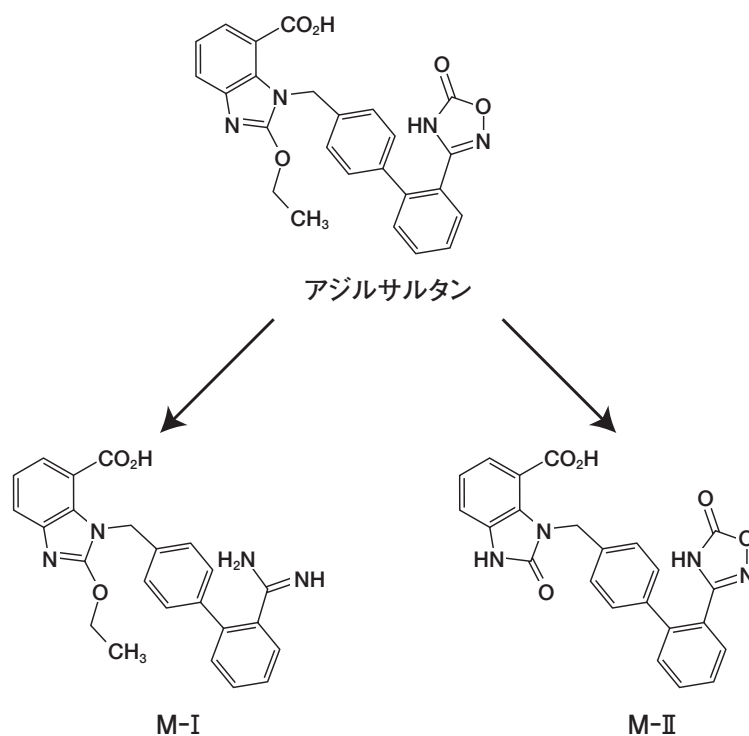
(1) 代謝部位及び代謝経路

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



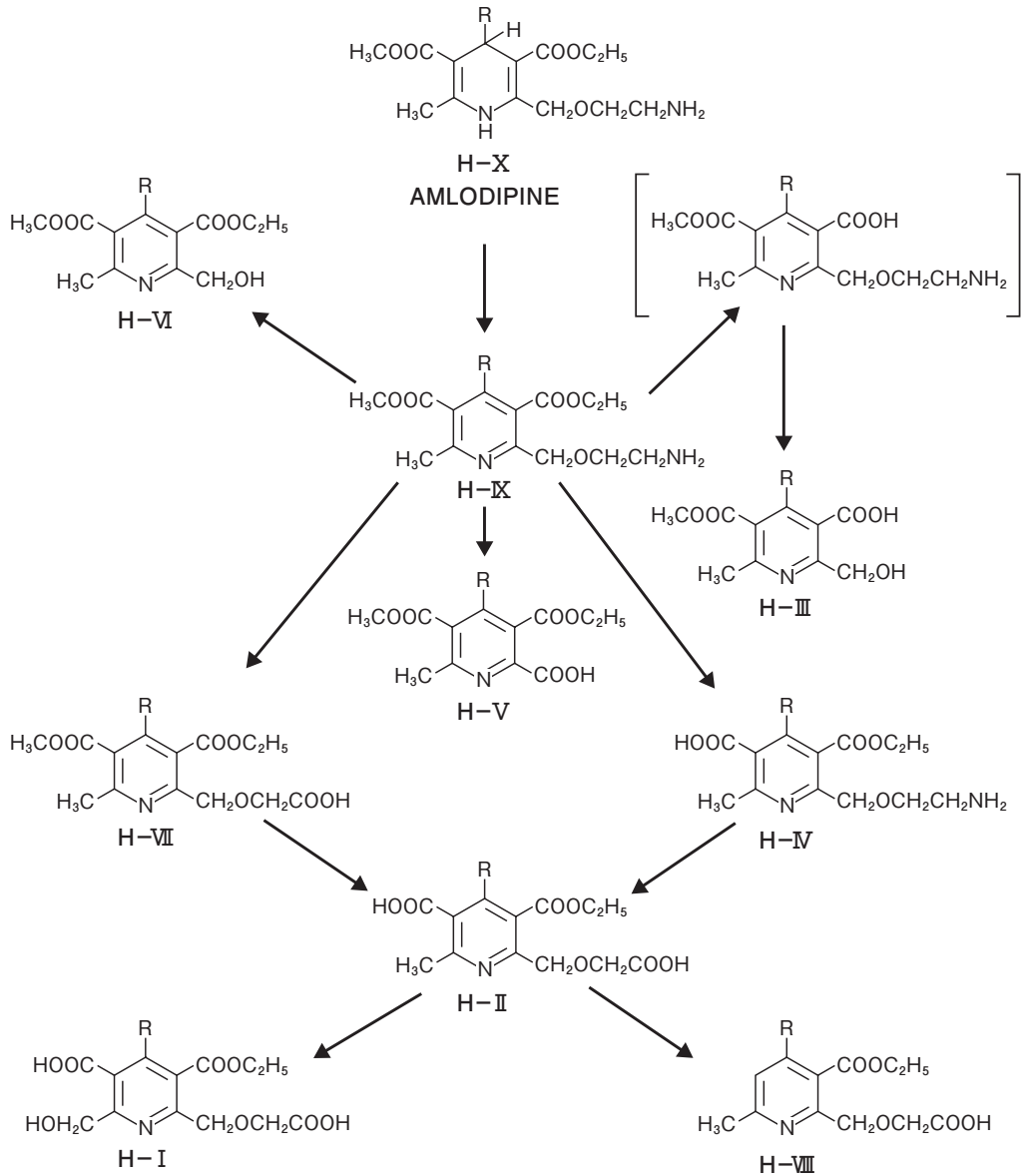
(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

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。¹⁰⁾

■ヒトでの尿中代謝物



注意：本剤の用法及び用量

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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

アジルサルタン

(参考) [in vitro]

アジルサルタンはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4を阻害せず、CYP3Aを誘導しなかった(*in vitro*)¹¹⁾。

[¹⁴C]アジルサルタン10 μmol/LをヒトCYP分子種発現ミクロソーム(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分子種ミ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分子種ミクロソームでもほとんど生成しなかった。

また、個別別ヒト肝ミクロソームを用いて10 μmol/Lの[¹⁴C]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。¹⁰⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アジルサルタン

(参考) [in vitro]^{11,12)}

代謝物M-I及びM-IIのAT₁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

7. 排泄

(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[¹⁴C]アジルサルタン40mgを単回経口投与したとき、[¹⁴C]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。

(アジルバ錠承認時資料：2012年1月)

アムロジピンベシル酸塩

〔Ⅶ.7.排泄(2)〕の項参照

注意：本剤の用法及び用量

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。

(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。⁶⁾

■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)

8. トランスポーターに関する情報

(参考) [in vitro]

[¹⁴C]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。¹³⁾

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[¹⁴C]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 ⁻⁶ 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

[¹⁴C]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)

9. 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[※]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。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾

※男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}

女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

注意：本剤の用法及び用量

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。

(2) 肝機能障害時の検討

アジルサルタン 投与[外国人データ]¹⁶⁾

軽度～中等度肝機能障害者(Child - Pugh^{*}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^{**}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¹⁷⁾

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(p<0.05、Studentのt検定、名目上のp値)、T_{1/2}、AUCはやや高値を示したが有意差は認められなかった。

注意：本剤の用法及び用量

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。

(3) 高齢者での検討

アジルサルタン 投与[外国人データ]¹⁸⁾

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_{max}、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¹⁹⁾

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。反復投与時の高齢高血圧症患者の血清中アムロジピン濃度は、若年健康者よりも高く推移したが、そのパターンは若年健康者に類似しており、高齢高血圧症患者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった。

注意：本剤の用法及び用量

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。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系化合物に対する過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [10.1参照]

<解説>

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

2.2 本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。また、本項はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)共通の注意事項である。妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項参照。妊娠中にARBに曝露された患者に羊水過少症が、また胎児・新生児の死亡、腎不全及び羊水過少症によると推測される四肢、頭蓋顔面の変形、肺の低形成などがあらわれたとの報告がある。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤が妊娠初期に使用された場合に、胎児の奇形発生リスクが上昇するとの報告²⁰⁾があるが、妊娠初期におけるARBの安全性については現時点では不明である。しかしながら、妊娠の時期を問わず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

本剤の使用に際しては、特に下記の点を厳守すること。

- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと
- ・ 投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること

妊娠中の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。²¹⁾

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。²²⁾

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

腎機能低下を伴った2型糖尿病患者を対象としたALTITUDE試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、ACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩(直接的レニン阻害剤)を上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。²³⁾

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、アジルサルタン20mgとアムロジピンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.4 アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

<解説>

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。アジルサルタンは、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。アジルサルタンは、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

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

9.1.5 薬剤過敏症の既往歴のある患者

<解説>

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

両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、腎への血流量が低下しているため、輸入細動脈壁の傍糸球体細胞からのレニン分泌が亢進し、産生されたA IIが輸出細動脈を収縮させて糸球体ろ過圧を維持している。このような患者に、レニン-アンジオテンシン(RA)系を抑制するアジルサルタンを投与すると輸出細動脈が拡張し、糸球体ろ過圧の低下に伴い糸球体ろ過量(GFR)が低下することにより、病態が悪化するおそれがある。²⁵⁾したがって、このような患者への使用は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

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

アジルサルタンを投与すると副腎からのアルドステロンの分泌が抑制され、尿中へのカリウム排泄が低下することから、血中のカリウムを増加させる方向に働く。²⁶⁾したがって、高カリウム血症の患者では、病態をさらに悪化させるおそれがあるので、このような患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害やコントロール不良の糖尿病は、高カリウム血症発現の危険因子とされている。腎機能障害のある患者ではGFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下している。また、コントロール不良の糖尿病のある患者では血中のインスリン欠乏により細胞内へのカリウムの移行が抑制される。²⁶⁾したがって、このような患者に本剤を投与する場合には高カリウム血症の発現に注意すること。

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

脳には全身の血圧が変化しても脳血流を一定に保とうとする機構、すなわち脳血流自動調節能(auto regulation)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。²⁷⁾

したがって、脳血管障害のある患者においては、過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性があるので、本剤投与中は患者の状態をよく観察すること。

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

9.1.5 電子添文2.1の項に準じて設定した一般的な注意事項

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

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

9.2.2 血液透析中の患者

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

<解説>

9.2.1 本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。

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

また、ARBには腎保護作用があるとされているが、腎障害のある患者にこれらRA系を抑制する薬剤を投与すると、腎機能が悪化することがあると報告されている。^{28,29)}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。

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア：7～9)でアジルサルタンの血中濃度の上昇が報告されている。臨床試験では、高度な肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア：10以上)は除外されていた。また、アムロジピンベシル酸塩は主として肝臓で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。[16.6.2参照]

<解説>

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

外国臨床試験において、中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア：7～9) 8名を対象に、アジルサルタン メドキシミル(アジルサルタンのプロドラッグ体、国内未承認)として40mgを1日1回5日間経口反復投与したときの薬物動態を、健康成人8人と比較したところ、アジルサルタンのAUCが約64%、 C_{max} 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、健康成人に比べて、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。¹⁷⁾

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている^{30,31)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5参照]

(1)本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2)次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

<解説>

レニン－アンジオテンシン系阻害剤の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対する投与は禁忌であり、電子添文の「2. 禁忌」及び「9.5 妊婦」の項において注意喚起している。しかしながら、国内において、妊娠が把握されずレニン－アンジオテンシン系阻害剤の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に報告されている。

このような状況を踏まえ、レニン－アンジオテンシン系阻害剤共通で「9.4 生殖能を有する者」の項を設定し、妊娠する可能性のある女性に対する注意事項を記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。また、アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている²²⁾。[2.2、9.4.1 参照]

<解説>

アジルサルタン(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤)及びアムロジピンベシル酸塩は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

詳細は「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上以上の群で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。また、アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている³²⁾。

<解説>

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

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

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

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

次の点に注意し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

- ・一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。
- ・アムロジピンベシル酸塩は体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている¹⁹⁾。[16.6.3参照]

<解説>

- ・高齢者への降圧剤療法にあたっての一般的な注意事項である。
高齢者では一般に生理機能の低下がみられ、副作用が発現し易くなる可能性が考えられるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
高齢者高血圧の血行動態の特徴は、動脈硬化と血管の弾性低下、圧受容器反射能の低下、左室壁肥大と拡張能低下、体液量調節障害などが挙げられる。これらの結果、脳循環、冠循環、腎血流などの主要臓器血流量や予備能が低下し、さらに標的臓器の血流自動調節能(auto regulation)は障害され、血圧下限値が高血圧側に偏位する。そのため、短時間かつ急激に降圧した場合、これら臓器の血流障害をもたらす可能性がある。
- ・本剤の配合成分であるアムロジピンベシル酸塩の「使用上の注意」に準じて設定している。
アムロジピンベシル酸塩は、高齢者での体内動態試験において、血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められている。¹⁹⁾高齢者に本剤を投与する場合は、低用量(アムロジピンとして2.5mg/日)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.3参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

<解説>

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。
腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者を対象としたALTITUDE試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。²³⁾

(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
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン、 エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	アジルサルタンのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.2参照]	アジルサルタンを初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがある。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、アジルサルタンが奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	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。	アジルサルタンにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs) インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。 腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性がある。 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン、 ジルチアゼム、 リトナビル、 イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンベシル酸塩の血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンベシル酸塩の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンベシル酸塩の血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンベシル酸塩の代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンベシル酸塩の降圧作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンベシル酸塩の代謝を阻害し、アムロジピンベシル酸塩の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。

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80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンベシル酸塩とタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

<解説>

(1) 降圧作用を有する薬剤

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

(2) カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

RA系を抑制するアジルサルタンはアルドステロンの分泌を抑制し、腎からのカリウム排泄を低下させることから、血中にカリウムを貯留させる傾向にある。このため、アルドステロン拮抗作用を有するカリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン、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ので、より影響が出やすいと考えられる。²⁶⁾

(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。³³⁾

(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ALTITUDE試験の中間結果にて、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を含む十分な標準治療にアリスキレンフマル酸塩を上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。²³⁾

(5) アンジオテンシン変換酵素阻害剤

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

レニン-アンジオテンシン系薬剤（ARB、ACE阻害剤、及び直接的レニン阻害剤）のいずれかの2つのクラスの併用療法と単剤療法の長期有効性及び安全性を比較検討した臨床試験（33試験）のメタアナリシスにおいて、併用療法では単剤療法と比べて腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まることが報告されている。³⁴⁾ 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。³⁵⁾

(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。³⁶⁾ リチウム製剤と本剤との併用中は、血中リチウム濃度に注意し、振戦などの中枢神経症状や悪心・嘔吐などの消化器症状がみられた場合には、リチウム中毒の発現を疑い、適切な処置をすること。

(7) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

本剤の配合成分であるアジルサルタンの「使用上の注意」に準じて設定している。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)はプロスタグランジンの合成を阻害することで水・ナトリウムの貯留と血管拡張作用の抑制を来すことから、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。ARBとインドメタシンを併用し、降圧作用が減弱したとの報告がある。³⁷⁾

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A II及びプロスタグランジンの活性が増加しているが、そこにRA系を抑制するARBやプロスタグランジンの合成を抑制するNSAIDsを使用すると、急激にGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがある。

(8) CYP3A4 阻害剤

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

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

(9) CYP3A4 誘導剤

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

リファンピシンは一般的に強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがあるので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

(10) グレープフルーツジュース

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

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

(11) シンバスタチン

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

アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg (国内未承認の高用量)との併用によりシンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告があり、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。

(12) タクロリムス

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

アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管性浮腫(頻度不明)

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

11.1.2 ショック、失神、意識消失(頻度不明)

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

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

11.1.4 高カリウム血症(頻度不明)

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

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

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.1.8 房室ブロック(頻度不明)

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

<解説>

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

浮腫が上気道に生じると気道閉塞に陥り致命的となることもあるので、観察を十分に行い、顔面、口唇、舌、咽・喉頭などの腫脹が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて気道を確保するなどの適切な処置を行うこと。³⁸⁾

本剤と同様の作用機序を有するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)との因果関係が否定できない「腸管血管性浮腫」に関連した副作用を発現した症例の集積が認められていることから、腸管血管性浮腫に関する注意事項を記載した。

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

本剤の投与により血圧が急激に低下し、ショック、失神、意識消失に至るおそれがあるため、本剤投与中は観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失などがあらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、レニン活性が亢進しているため、アジルサルタンのようなRA系を抑制する薬剤が

奏効し血圧が急激に低下することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。

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

急性腎不全は、腎機能の急激な低下であり、一般に血清クレアチニンの上昇によってあらわれ、乏尿、食欲不振、嘔吐、下痢、倦怠感、発熱、浮腫などがみられる。全身の血圧低下、高度な腎動脈狭窄、細胞外液量減少(脱水)や慢性心不全などの腎血流量が低下している病態では、一般にレニン分泌やAⅡ産生が亢進し、AⅡが輸出細動脈を収縮させることにより、腎血流量の低下にもかかわらず、糸球体内圧及びGFRを保持させている。このような状況下でRA系を抑制するアジルサルタンを投与すると、輸出細動脈が拡張傾向となり、GFRが急激に低下する可能性がある。¹⁷⁾本剤投与中は、血清クレアチニン値などの観察を十分に行い、異常がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

アジルサルタンは副腎からのアルドステロンの分泌を抑制することで血中のカリウムを増加させる方向に働くので、本剤投与中は高カリウム血症の発現に注意する必要がある。²³⁾重篤なものでは不整脈から心停止に至ることもあるので、本剤投与中は血清カリウム値に十分注意すること。

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

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

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

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

血小板減少の主な症状は、四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿などである。本剤投与中は出血傾向の出現に注意し、症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。³⁹⁾

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。⁴⁰⁾

また、アムロジピンベシル酸塩含有製剤において無顆粒球症の症例が報告されている。

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

本剤投与中は、房室ブロックの初期症状である徐脈、めまいなどの出現に留意し、心電図等により確定診断がなされた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
1)過敏症	湿疹	発疹、そう痒、じん麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
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、膵炎
6)肝臓	ALT、AST、AL-P、 γ -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)	副作用の種類	全体 (n=368)
副作用発現例数 (%)	19 (5.2)	浮動性めまい	6 (1.6)
耳および迷路障害	2 (0.5)	意識消失	1 (0.3)
回転性めまい	2 (0.5)	失神	1 (0.3)
神経系障害	16 (4.3)	血管障害	1 (0.3)
体位性めまい	11 (3.0)	起立性低血圧	1 (0.3)

数値：例数(%)

■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 (%)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)
歯周炎	2 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	5 (0.7)
高尿酸血症	4 (0.6)
糖尿病	1 (0.1)
神経系障害	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)
眼障害	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
耳および迷路障害	2 (0.3)
回転性めまい	2 (0.3)
心臓障害	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)
血管障害	2 (0.3)
ほてり	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)
胃腸障害	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)
肝胆道系障害	2 (0.3)
肝機能異常	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.6)
湿疹	4 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	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)
臨床検査	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)
傷害、中毒および処置合併症	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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンベシル酸塩のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁴¹⁾。

<解説>

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

アジルサルタンに関しては、蛋白結合率が高く透析による除去は有効でない旨を記載している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

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

<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電子添文の「適用上の注意」欄に上記のとおり記載することが、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として取り決められた。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アジルサルタン

投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
	経口		静脈内	
動物種	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) 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カーリウム塩／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カーリウム塩／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粘膜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、血漿尿素窒素の高値、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)

(3) 遺伝毒性試験

アジルサルタン

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。

(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) がん原性試験

アジルサルタン

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。

(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) 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／アジルサルタン代謝物M-II：80／2000mg/kg/日)及びアムロジピンベシル酸塩単独群に比べ母動物の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)

(6) 局所刺激性試験

アジルサルタン

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。

(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

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

アジルサルタン

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：ザクラス配合錠LD・HD

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)

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ザクラス配合錠LD	2014年3月24日	22600AMX00542	2014年5月23日	2014年6月18日
ザクラス配合錠HD		22600AMX00543		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2021年6月30日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 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：終了

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザクラス配合錠LD	2149121F1021	2149121F1021	123418301	622341801
ザクラス配合錠HD	2149121F2028	2149121F2028	123417601	622341701

14. 保険給付上の注意

該当資料なし

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(2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.7)
- 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(2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.8)
- 3) 山中教造 他: 日薬理誌. 1991 ; 97 : 167-178.
- 4) アジルサルタンの薬物動態試験成績②(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.5)
- 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(2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.3)
- 6) 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(2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.1)
- 7) アジルサルタンとアムロジピンの薬物相互作用試験成績(2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.5)
- 8) アジルサルタンとフルコナゾールとの薬物相互作用試験成績(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.18)
- 9) アジルサルタンの薬物動態試験成績③(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.3)
- 10) Beresford AP. et al.: Xenobiotica. 1988 ; 18 (2) : 245-254. (PMID: 2967593)
- 11) アジルサルタンの代謝に関する検討①(2012年1月18日承認、CTD 2.6.4.1)
- 12) アジルサルタンの代謝に関する検討②(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.1)
- 13) Rausl D. et al.: J. Pharma. Phatmacol. 2006 ; 58 (6) : 827-836. (PMID: 16734984)
- 14) アジルサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(2012年1月18日承認、CTD 2.7.2.2)
- 15) アジルサルタンの臨床試験成績①(2012年1月18日承認、CTD 2.7.2.2)
- 16) アジルサルタンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.17)
- 17) 足立幸彦 他: 薬理と治療. 1991 ; 19 (7) : 2923-2932.
- 18) アジルサルタンの薬物動態試験成績①(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.15)
- 19) 桑島巖 他: 老年医学. 1991 ; 29 (6) : 899-902.
- 20) Cooper WO. et al.: N. Engl. J. Med. 2006 ; 354 (23) : 2443-2451. (PMID: 16760444)
- 21) Branch RL. et al.: Adverse Drug React. Bull. 2007 ; 246 : 943.
- 22) 堀本政夫 他: 応用薬理. 1991 ; 42 (2) : 167-176.
- 23) Parving HH. et al.: N. Engl. J. Med. 2012 ; 367 (23) : 2204-2213. (PMID: 23121378)
- 24) Bertrand M. et al.: Anesth. Analg. 2001 ; 92 (1) : 26-30. (PMID: 11133595)
- 25) Johansen TL. et al.: BMJ Nephrol. 2001 ; 2 : 1.
- 26) Palmer BF.: N. Engl. J. Med. 2004 ; 351 (6) : 585-592. (PMID: 15295051)
- 27) 松村潔 他: 日本内科学会雑誌. 2007 ; 96 (1) : 73-78.
- 28) Mangrum AJ. et al.: Semin. Nephrol. 2004 ; 24 (2) : 168-175. (PMID: 15017529)
- 29) Schoolwerth AC. et al.: Circulation. 2001 ; 104 (16) : 1985-1991. (PMID: 11602506)
- 30) 阿部真也 他: 周産期医学. 2017 ; 47 (10) : 1353-1355.
- 31) 齊藤大祐 他: 鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54.
- 32) Naito T. et al.: J. Hum. Lact. 2015 ; 31 (2) : 301-306. (PMID: 25447596)
- 33) Alderman CP.: Ann. Pharmacother. 1996 ; 30 (1) : 55-61. (PMID: 8773167)
- 34) Makani H. et al.: BMJ. 2013 ; 346 : f360. (PMID: 23358488)
- 35) Fried LF. et al.: N. Engl. J. Med. 2013 ; 369 (20) : 1892-1903. (PMID: 24206457)
- 36) Zwanzger P. et al.: J. Clin. Psychiatry. 2001 ; 62 (3) : 208-209. (PMID: 11305712)
- 37) Conlin PR. et al.: Hypertension. 2000 ; 36 (3) : 461-465. (PMID: 10988282)
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) Laine K. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 43 : 29-33. (PMID: 9056049)

2. その他の参考文献

該当しない

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

1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

ザクラス配合錠LD及びHDの粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件：40℃、暗所(褐色メスフラスコ、密栓)

ザクラス配合錠LD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.23	0.52	0.71	1.05
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.30	1.02	1.81	3.24*
類縁物質(アムロジピン由来・その他) (%)	0.07	0.75*	1.27*	1.94*
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.4 (100.0)	101.2 (99.8)	99.9 (98.5)	97.4 (96.1)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	94.6 (96.3)	93.5* (95.2)	87.5* (89.1)
乾燥減量(%)	1.3	1.5	1.8	2.1

* 不適

ザクラス配合錠HD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.23	0.49	0.69	1.00
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.14	0.68	1.15	2.08
類縁物質(アムロジピン由来・その他) (%)	0.05	0.48*	0.82*	1.26*
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	104.9 (100.0)	100.7 (96.0)	102.6 (97.8)	95.1 (90.7)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	101.7 (100.0)	97.7 (96.1)	99.8 (98.1)	88.7* (87.2)
乾燥減量(%)	1.2	1.5	1.8	2.2

* 不適

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx×24h＝12000lx・h/日) (白色メスフラスコ、開栓)

ザクラス配合錠LD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	1週	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.23	0.25	0.28	0.28	0.30	0.34
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.30	1.08	1.82	3.33*	2.94*	5.89*
類縁物質(アムロジピン由来・0C36-HD) (%)	0.13	0.55	1.04*	1.96*	1.81*	3.08*
類縁物質(アムロジピン由来・その他) (%)	0.07	0.38	0.51*	1.00*	0.76*	2.04*
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.4 (100.0)	101.1 (99.7)	101.0 (99.6)	101.2 (99.8)	99.3 (97.9)	98.6 (97.2)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	98.2 (100.0)	96.4 (98.2)	95.2 (96.9)	92.8* (94.5)	92.5* (94.2)	85.8* (87.4)
乾燥減量(%)	1.3	3.5	4.0	3.8	3.9	4.0

*不適

ザクラス配合錠HD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	1週	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.23	0.24	0.25	0.26	0.28	0.33
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.14	0.60	1.26	1.58	2.56*	3.92*
類縁物質(アムロジピン由来・0C36-HD) (%)	0.09	0.35	0.88*	1.01*	1.74*	2.50*
類縁物質(アムロジピン由来・その他) (%)	0.05	0.14	0.25	0.30	0.58*	1.03*
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	104.9 (100.0)	101.5 (96.8)	101.6 (96.9)	102.6 (97.8)	103.0 (98.2)	95.1 (90.7)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	101.7 (100.0)	98.7 (97.1)	97.5 (95.9)	97.1 (95.5)	96.6 (95.0)	86.5* (85.1)
乾燥減量(%)	1.2	3.6	4.1	3.8	3.9	3.9

*不適

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■保存条件：25℃ /75% RH、暗所（試験用容器、開栓+アルミホイルで覆った）

ザクラス配合錠LD（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観（色調・形状）	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（アジルサルタン由来・総量）（%）	0.23	0.33	0.39	0.44	0.46
類縁物質（アムロジピン由来・総量）（%）	0.30	0.54	0.66	0.87	0.90
含量（アジルサルタン）（%） 〔（ ）内は残存率〕	100.2 (100.0)	99.5 (99.3)	100.0 (99.8)	99.7 (99.5)	100.4 (100.2)
含量（アムロジピン）（%） 〔（ ）内は残存率〕	96.8 (100.0)	95.8 (99.0)	95.4 (98.6)	94.5 (97.6)	96.6 (99.8)
乾燥減量（%）	1.3	3.6	3.9	3.5	3.5

ザクラス配合錠HD（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観（色調・形状）	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（アジルサルタン由来・総量）（%）	0.23	0.32	0.40	0.43	0.43
類縁物質（アムロジピン由来・総量）（%）	0.14	0.29	0.36	0.41	0.46
含量（アジルサルタン）（%） 〔（ ）内は残存率〕	100.0 (100.0)	99.9 (99.9)	100.1 (100.1)	99.5 (99.5)	99.2 (99.2)
含量（アムロジピン）（%） 〔（ ）内は残存率〕	97.0 (100.0)	97.1 (100.1)	96.6 (99.6)	96.0 (99.0)	96.8 (99.8)
乾燥減量（%）	1.2	3.8	3.9	3.5	3.5

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件：ザクラス配合錠LD及びHD1錠に55℃の水20mLを加えて室温で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結果：いずれも10分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

ザクラス配合錠LD（Lot No.003）及びザクラス配合錠HD（Lot No.003）

	測定項目	5分後	10分後	試験結果
ザクラス配合錠LD	経鼻チューブ(8Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した
ザクラス配合錠HD	経鼻チューブ(8Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した
ザクラス配合錠LD	胃瘻チューブ及び ガストロボタン(18Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した
ザクラス配合錠HD	胃瘻チューブ及び ガストロボタン(18Fr.)	小さな塊がいくつか残った	完全に崩壊した	通過した

コーティング破壊操作なしの場合、経鼻チューブの経管通過性において、10分後に塊が残ったため、試験は実施しなかった。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

2) 懸濁液の安定性

懸濁条件：ザクラス配合錠LD及びHD1錠に55℃の水20mLを加えて37℃で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

結果：いずれも、4時間後においても含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

ザクラス配合錠LD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.23	0.23	0.22	0.22	0.23
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.19	0.39	0.52	0.84	0.80
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	101.5 (100.0)	99.6 (98.1)	100.9 (99.4)	100.3 (98.8)	102.3 (100.8)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	97.2 (100.0)	95.7 (98.5)	98.1 (100.9)	95.7 (98.5)	98.2 (101.0)

ザクラス配合錠HD (Lot No.003)

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(アジルサルタン由来・総量) (%)	0.21	0.23	0.22	0.22	0.22
類縁物質(アムロジピン由来・総量) (%)	0.25	0.14	0.12	0.18	0.34
含量(アジルサルタン) (%) [()内は残存率]	98.7 (100.0)	99.8 (101.1)	99.7 (101.0)	99.0 (100.3)	102.0 (103.3)
含量(アムロジピン) (%) [()内は残存率]	98.5 (100.0)	98.6 (100.1)	100.6 (102.1)	97.2 (98.7)	98.2 (99.7)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. その他の関連資料

該当資料なし

