

# 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

高親和性 ARB／持続性 Ca 拮抗薬配合剤

処方箋医薬品

オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン配合錠

## レザルタス<sup>®</sup> 配合錠 LD

## レザルタス<sup>®</sup> 配合錠 HD

### REZALTAS<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	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	レザルタス配合錠 LD：1錠中に オルメサルタン メドキシミル（日局）10mg アゼルニジピン（日局）8mg を含有 レザルタス配合錠 HD：1錠中に オルメサルタン メドキシミル（日局）20mg アゼルニジピン（日局）16mg を含有
一般名	和名：オルメサルタン メドキシミル（JAN）／アゼルニジピン（JAN） 洋名：Olmesartan Medoxomil（JAN）/Azelnidipine（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：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 3 版）の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。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081102300

# 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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	2	12. その他	10
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	13
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	17
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	18
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	19
(2) 溶解性	5	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	19
(3) 吸湿性	5	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	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	19
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
IV. 製剤に関する項目	8	(3) 作用発現時間・持続時間	27
1. 剤 形	8	VII. 薬物動態に関する項目	28
(1) 剤形の区別	8	1. 血中濃度の推移	28
(2) 製剤の外観及び性状	8	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(3) 識別コード	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(4) 製剤の物性	8	(3) 中毒域	30
(5) その他	8	(4) 食事・併用薬の影響	30
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	31
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	31
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	31
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	31
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	9		

(4) クリアランス .....	31	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	57
(5) 分布容積 .....	32	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	57
(6) その他 .....	32		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	32	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	58
(1) 解析方法 .....	32	1. 薬理試験 .....	58
(2) パラメータ変動要因 .....	32	(1) 薬効薬理試験 .....	58
4. 吸収 .....	32	(2) 安全性薬理試験 .....	58
5. 分布 .....	33	(3) その他の薬理試験 .....	59
(1) 血液－脳関門通過性 .....	33	2. 毒性試験 .....	59
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	33	(1) 単回投与毒性試験 .....	59
(3) 乳汁への移行性 .....	33	(2) 反復投与毒性試験 .....	59
(4) 髄液への移行性 .....	34	(3) 遺伝毒性試験 .....	60
(5) その他の組織への移行性 .....	34	(4) がん原性試験 .....	60
(6) 血漿蛋白結合率 .....	34	(5) 生殖発生毒性試験 .....	60
6. 代謝 .....	35	(6) 局所刺激性試験 .....	60
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	35	(7) その他の特殊毒性 .....	60
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	37	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	61
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	37	1. 規制区分 .....	61
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	37	2. 有効期間 .....	61
7. 排泄 .....	37	3. 包装状態での貯法 .....	61
8. トランスポーターに関する情報 .....	39	4. 取扱い上の注意 .....	61
9. 透析等による除去率 .....	39	5. 患者向け資材 .....	61
10. 特定の背景を有する患者 .....	39	6. 同一成分・同効薬 .....	61
11. その他 .....	40	7. 国際誕生年月日 .....	61
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	41	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 .....	61
1. 警告内容とその理由 .....	41	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 .....	61
2. 禁忌内容とその理由 .....	41	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	41	11. 再審査期間 .....	62
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	41	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	62
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	42	13. 各種コード .....	62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	43	14. 保険給付上の注意 .....	62
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	43	<b>XI. 文 献</b> .....	63
(2) 腎機能障害患者 .....	44	1. 引用文献 .....	63
(3) 肝機能障害患者 .....	44	2. その他の参考文献 .....	63
(4) 生殖能を有する者 .....	45	<b>XII. 参考資料</b> .....	64
(5) 妊婦 .....	45	1. 主な外国での発売状況 .....	64
(6) 授乳婦 .....	46	2. 海外における臨床支援情報 .....	64
(7) 小児等 .....	46	<b>XIII. 備 考</b> .....	70
(8) 高齢者 .....	46	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
7. 相互作用 .....	46	(1) 粉碎 .....	70
(1) 併用禁忌とその理由 .....	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	70
(2) 併用注意とその理由 .....	48	2. その他の関連資料 .....	70
8. 副作用 .....	51		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	51		
(2) その他の副作用 .....	52		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	56		
10. 過量投与 .....	56		
11. 適用上の注意 .....	56		
12. その他の注意 .....	57		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	AngiotensinII Receptor Blocker	アンジオテンシンII 受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
DBP	Diastolic blood pressure	収縮期血圧
FF	Filtration fraction	濾過率
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過値
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDR1	Multidrug resistance	—
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験
MRP2	Multidrug resistance associated protein 2	—
NAG	N-acetyl β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	—
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	—
OAT3	Organic anion transporter 3	—
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
PA I C	Plasma angiotensin I concentration	血漿アンジオテンシンI 濃度
PA II C	Plasma angiotensin II concentration	血漿アンジオテンシンII 濃度
PCA	Possible cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PRA	Plasma renin activity	血漿レニン活性
RBF	Renal blood flow	腎血流量
RPF	Renal plasma flow	腎血漿流量
RVR	Renal vascular resistance	腎血管抵抗
SANA	Systemic anaphylaxis	全身アナフィラキシー反応
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SHR	Spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット
T <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

高血圧症には複数の成因が存在することから、作用機序の異なる降圧薬を組み合わせた併用療法はより良好な血圧コントロールが可能となることが期待される。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）とカルシウム（Ca）拮抗薬の併用はレニン-アンジオテンシン（RA）系抑制作用並びに血管平滑筋における Ca チャネル拮抗作用により、高血圧症の複数の成因を同時に抑えることで、優れた降圧効果を示すことから、本邦ではこの組み合わせが繁用されている。一方で、併用療法では服薬アドヒアランスの低下により、治療効果が十分に発揮されないことが問題点として指摘されている。

こうした状況を踏まえ、併用される機会が最も多い ARB と Ca 拮抗薬を配合剤とすることで、患者の利便性、服薬アドヒアランスの向上に寄与し、より良好な血圧コントロールの達成に貢献できるものと考え、自社で開発した ARB オルメサルタン メドキシミルと宇部興産株式会社と共同で開発した持続性 Ca 拮抗薬のアゼルニジピンを配合したレザルタス配合錠の開発に着手した。

オルメサルタン メドキシミルはアンジオテンシンⅡタイプ 1（AT<sub>1</sub>）受容体に特異的な結合様式を示し、強力な降圧効果を発揮する。一方、アゼルニジピンは L 型 Ca チャネルの阻害及び高い血管組織親和性により持続的な降圧効果を発揮することが示されている。

以上より、レザルタス配合錠は、両薬の特徴を有し、高血圧治療においてより強力かつ持続的な降圧効果が得られ、さらに服薬アドヒアランスの向上に資するものと考え、開発を進め 2010 年 1 月に製造販売承認を取得した。また、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との再審査結果を 2016 年 9 月に得た。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 強力な降圧効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- (2) 24 時間にわたり安定かつ持続的な降圧効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- (3) それぞれを単独投与した場合と同様の薬物動態を示す（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (4) 重大な副作用として、血管浮腫、腎不全、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、肝機能障害、黄疸、血小板減少、低血糖、房室ブロック、洞停止、徐脈、横紋筋融解症、アナフィラキシー、重度の下痢、間質性肺炎があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

高親和性 ARB オルメサルタン メドキシミルと持続性 Ca 拮抗薬アゼルニジピンの配合錠である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

レザルタス<sup>®</sup>配合錠 LDレザルタス<sup>®</sup>配合錠 HD

## (2)洋名

REZALTAS<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS LDREZALTAS<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS HD

## (3)名称の由来

24 時間さらなる降圧を達成して治療に貢献するという「成果 (Results)」を期待し、  
「レザルタス : REZALTAS」と命名した。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

オルメサルタン メドキシミル (JAN)

アゼルニジピン (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

Olmesartan Medoxomil (JAN)

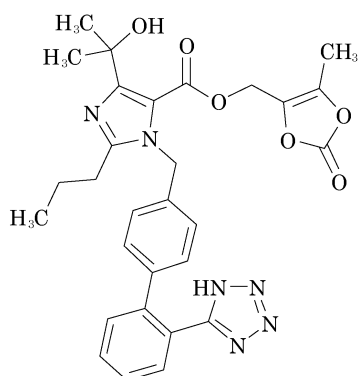
Azelnidipine (JAN)

## (3)ステム

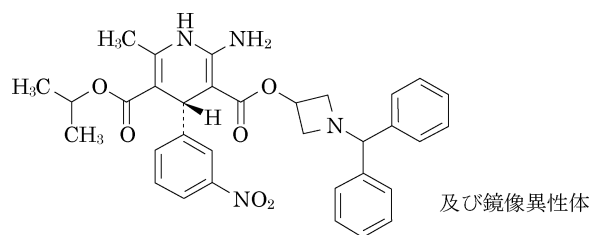
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan

カルシウム拮抗薬、ニフェジピン誘導体 : -dipine

## 3. 構造式又は示性式



オルメサルタン メドキシミル



アゼルニジピン

及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

オルメサルタン メドキシミル：

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

分子量：558.59

アゼルニジピン：

分子式：C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

分子量：582.65

5. 化学名（命名法）又は本質

オルメサルタン メドキシミル：

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl}methyl}-1*H*imidazole-5-carboxylate (IUPAC)

アゼルニジピン：

3-[1-(Diphenylmethyl)azetidin-3-yl]5-(1-methylethyl)(4*RS*)-2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-866AZ

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

オルメサルタン メドキシミル：

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

アゼルニジピン：

淡黄色～黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。

## (2) 溶解性

オルメサルタン メドキシミル：

アセトニトリル又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アゼルニジピン：

エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## (3) 吸湿性

オルメサルタン メドキシミル：

25°C/5%RH から 25°C/80%RH では全く吸湿性を示さず、25°C/92%RH でわずかに (0.1%/week) 吸湿した。

アゼルニジピン：

吸湿性なし (アゼルニジピンを 25°C、相対湿度 32～93% に保った環境下で 10 日間保存し、重量変化から吸湿量を求めた結果、吸湿性は認められなかった。)

## (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

オルメサルタン メドキシミル：融点：177.6°C

アゼルニジピン：融点：121～125°C

## (5) 酸塩基解離定数

オルメサルタン メドキシミル：pKa=4.3 [Britton Robinson 緩衝液 (20°C)、紫外可視吸光度測定法]

アゼルニジピン：pKa=7.89 [エタノール (99.5)/水混液 (エタノール濃度：70～90%) に溶解後、中和滴定法により解離定数を求め、エタノール濃度 0% (水中) へ外挿]

## (6) 分配係数

オルメサルタン メドキシミル：log Pow=1.0 (pH7)

Pow= (オクタノール相のオルメサルタン メドキシミル濃度/水相のオルメサルタン メドキシミル濃度)

アゼルニジピン：

アゼルニジピンの分配係数 (HPLC 法)

pH	9	10
分配係数 (log P)	4.43	4.42

## (7) その他の主な示性値

アゼルニジピン：

エタノール (99.5) 溶液 (1→100) は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 各種条件下における安定性

オルメサルタン メドキシミル：

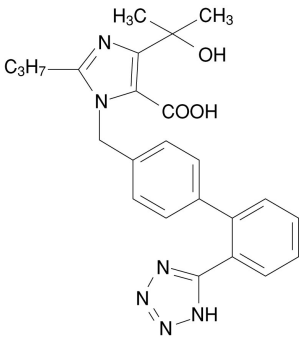
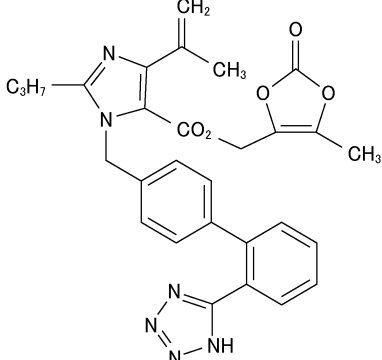
		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験		25°C/60%RH	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、鋼製ドラム缶	変化なし
		加速試験	40°C/75%RH		
苛 酷 試 験	温 度	60°C	8 週間	無色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
		70°C	4 週間		
	湿 度	40°C/31%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし
		40°C/53%RH			
		40°C/75%RH			
	温 度・ 湿 度	70°C/75%RH	4 週間	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし
光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ (ポリ塩化 ビニリデン製フィルム覆い)	変化なし	

アゼルニジピン：

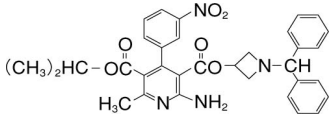
		保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
長期保存 試験		25°C/60%RH 暗所	39 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、 ファイバードラム	類縁物質が総量として極くわずかに 増加した以外、ほとんど変化なし。	
加速試験		40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月			
苛 酷 試 験	温 度	50°C暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶 (密栓)	類縁物質の増加が認められた。	
		60°C暗所	4 週間		ガラス製シャーレ (開放)	類縁物質の増加及びわずかな含量低 下が認められた。
		70°C暗所				
	湿 度	40°C/31%RH 暗所	6 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし	
		40°C/53%RH 暗所				
		40°C/75%RH 暗所			類縁物質の増加及びわずかな含量低 下が認められた。	
光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ (ポリ塩化 ビニリデン製フィルム覆い)	変化なし		

(2)主な分解生成物

オルメサルタン メドキシミル :

<p>4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-{{2'-(1<i>H</i>-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl} methyl}-1<i>H</i>-imidazole-5-carboxylic acid</p>	
<p>(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-isopropenyl-2-propyl-1-{{2'-(1<i>H</i>-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl} methyl}imidazole-5-carboxylate</p>	

アゼルニジピン :

<p>3-(1-diphenylmethylazetididin-3-yl) 5-isopropyl 2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate</p>	
---	--

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 :

オルメサルタン メドキシミル : 日局「オルメサルタン メドキシミル」による

アゼルニジピン : 日局「アゼルニジピン」による

定量法 :

オルメサルタン メドキシミル : 日局「オルメサルタン メドキシミル」による

アゼルニジピン : 日局「アゼルニジピン」による



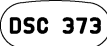
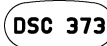
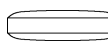
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

フィルムコート錠

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形 <sup>注)</sup>	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
レザルタス 配合錠 LD	円形 フィルム コート錠	片面：白色 片面：白色 ～帯黄白色			
			9.7(直径)	約 4.9	約 393
レザルタス 配合錠 HD	長円形 フィルム コート錠	片面：白色 片面：白色 ～帯黄白色			
			14.2(長径) 6.7(短径)	約 5.3	約 493

注) においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

## (3) 識別コード

レザルタス配合錠 LD : DSC372

レザルタス配合錠 HD : DSC373

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (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

販売名	有効成分	添加剤
レザルタス 配合錠 LD	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 10mg アゼルニジピン（日局） 8mg	D-マンニトール、ポリソルベート 80、メ タケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質 無水ケイ酸、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、 炭酸水素ナトリウム、ヒドロキシプロピ ルセルロース、タルク、ステアリン酸マ グネシウム、乳糖水和物、結晶セルロー ス、ポリビニルアルコール（部分けん化 物）、酸化チタン、マクロゴール 4000
レザルタス 配合錠 HD	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 20mg アゼルニジピン（日局） 16mg	

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)主な分解生成物」参照

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期 試験 保存		25°C/60%RH 暗所	36 ヶ月	PTP、アルミニウムラミネート袋（乾燥剤、脱酸素剤入り）	品質変化はほとんどなく安定であった。
				無色ガラス瓶（乾燥剤、脱酸素剤入り）（密栓）	
加速 試験		40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月	PTP、アルミニウムラミネート袋（乾燥剤、脱酸素剤入り）	品質変化はほとんどなく安定であった。
				無色ガラス瓶（乾燥剤、脱酸素剤入り）（密栓）	
苛 酷 試 験	温 度	50°C 暗所	8 週間	無色ガラス瓶（密栓）	類縁物質の増加が認められた。
		60°C 暗所	4 週間		
	温 度 ・ 湿 度	40°C/31%RH 暗所	4 週間	ガラス製シャーレ（開放）	湿度の上昇に従い、類縁物質の増加、溶出率の低下が認められた。
		40°C/53%RH 暗所			
		40°C/75%RH 暗所			
	光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ（開放）	類縁物質の増加が認められた。
PTP（1次包装）					
PTP、アルミニウムラミネート袋（乾燥剤、脱酸素剤入り）				品質変化はほとんどなく安定であった。	
褐色ガラス瓶（乾燥剤、脱酸素剤入り）（密栓）					

試験項目：外観、におい、溶出試験、類縁物質、含量

## 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）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤（オルメサルタン メドキシミル含有製剤）をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

「Ⅷ.11.適用上の注意」参照

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

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

〈レザルタス配合錠 LD〉

(PTP：乾燥剤、脱酸素剤入り) 100錠（10錠×10）  
140錠（14錠×10）  
500錠（10錠×50）  
700錠（14錠×50）

(瓶：バラ：乾燥剤、脱酸素剤入り) 500錠

〈レザルタス配合錠 HD〉

(PTP：乾燥剤、脱酸素剤入り) 100錠（10錠×10）  
140錠（14錠×10）  
500錠（10錠×50）  
700錠（14錠×50）

(瓶：バラ：乾燥剤、脱酸素剤入り) 500錠

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

瓶：ガラス（褐色）、金属キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高血圧症

### 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 過度の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。 [8.1 参照]

5.2 原則として、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピン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。 [8.1 参照]

解説：

降圧剤は低用量から開始し、効果不十分な場合には増量又は他剤併用という方法がとられるのが一般的であることから、本剤を高血圧治療の第一選択薬としない旨記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg）を朝食後経口投与する。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

国内臨床試験にて、オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg の投与により、安全性に臨床問題がなく、良好な降圧効果が得られた（「V.5.(4)検証的試験」参照）ことから、10mg/8mg 又は 20mg/16mg のいずれかを投与することが妥当と判断された。

従って、本剤の用量を「1 錠（オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg）」と設定した。

レザルタス配合錠（以下、本剤）の成分であるオルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンの用法は、ともに「1 日 1 回経口投与」である。また、アゼルニジピンは「朝食後投与」が適用されていることから、本剤の臨床試験は「1 日 1 回朝食後経口投与」で行い、有効性及び安全性を確認した。

また、本剤投与後の各有効成分の薬物動態を検討した結果、アゼルニジピンのみが食事の影響を受ける傾向にあることが確認され、本剤の食後投与を支持する結果が得られた（「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」参照）。

従って、本剤の用法を「1 日 1 回朝食後経口投与」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p>7.1 次のオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの用法及び用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。 [8.1 参照]</p> <p><b>〈オルメサルタン メドキシミル〉</b></p> <p>通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、1 日 5～10mg から投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg までとする。</p> <p><b>〈アゼルニジピン〉</b></p> <p>通常、成人にはアゼルニジピンとして 8～16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与する。なお、1 回 8mg あるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1 日最大 16mg までとする。</p> <p>7.2 原則として、増量は 1 つの有効成分ずつ行うこと。 [8.1 参照]</p>
---

解説：

「用法及び用量に関連する注意」には、各配合成分単剤での用法及び用量を踏まえ用量を設定すること、及び本剤の使用方法として一般に推奨される投与方法を記載した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験番号	試験の区分	対 象	有効性	安全性	薬物動態	概 要
J101	臨床薬理試験 (第Ⅰ相)	健康成人男性	—	◎	◎	オルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピン併用投与時の薬物動態学的相互作用の検討
J104	バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性	—	◎	◎	食事の影響の検討
J102	生物学的同等性試験	健康成人男性	—	◎	◎	レザルタス配合錠 LD と単剤併用との生物学的同等性の検討
J103	生物学的同等性試験	健康成人男性	—	◎	◎	レザルタス配合錠 HD と単剤併用との生物学的同等性の検討
J105	生物学的同等性試験	健康成人男性	—	◎	◎	含量が異なる配合剤間の生物学的同等性の検討
J201	実薬対照試験 (第Ⅱ相)	軽症・中等症本態性高血圧症患者	◎	◎	—	オルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピン併用投与の有効性及び安全性の単剤投与との比較 (探索的試験)
J301	実薬対照試験 (第Ⅲ相)	軽症・中等症本態性高血圧症患者	◎	◎	—	オルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピン併用投与の有効性及び安全性の単剤投与との比較 (検証的試験)
J302	非対照試験 (第Ⅲ相)	本態性高血圧症患者	◎	◎	—	オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピンで効果不十分な患者を対象とした有効性及び長期投与時の安全性の検討
J303	非対照試験 (第Ⅲ相)	本態性高血圧症患者	◎	◎	—	ARB 又は Ca 拮抗薬で効果不十分な患者及び中等症本態性高血圧症患者を対象としたレザルタス配合錠投与による有効性及び安全性の検討

◎：評価項目      —：非検討項目

## (2)臨床薬理試験

オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピン併用投与時の薬物動態の検討【J101】<sup>1)</sup>

健康成人男性 20 例に、オルメサルタン メドキシミル 20mg とアゼルニジピン 16mg を併用投与した結果、因果関係を否定できない有害事象は中止例を含め、重度のものはなく、いずれも薬理作用又は生理的要因による変動として予測される範囲内であった。

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

## 軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピン併用投与時の有効性、安全性の探索的検討【J201】

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回朝食後にオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg の 4 週間併用投与の有効性及び安全性を、オルメサルタン メドキシミル 10mg、アゼルニジピン 8mg の単剤投与と探索的に比較検討した（多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験）。

その結果、併用投与によって、各単剤投与と比較して降圧効果の増強が認められ、臨床上問題となる因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg）を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験：軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン併用投与とオルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピン単剤投与との二重盲検比較試験【J301】<sup>2)</sup>

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 併用投与の降圧効果を、オルメサルタン メドキシミル 20mg 及びアゼルニジピン 16mg の単剤投与と比較し、優越性を検証した。また、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 併用投与とオルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 併用投与の用量と降圧効果の関係、並びに各投与による安全性を検討した。

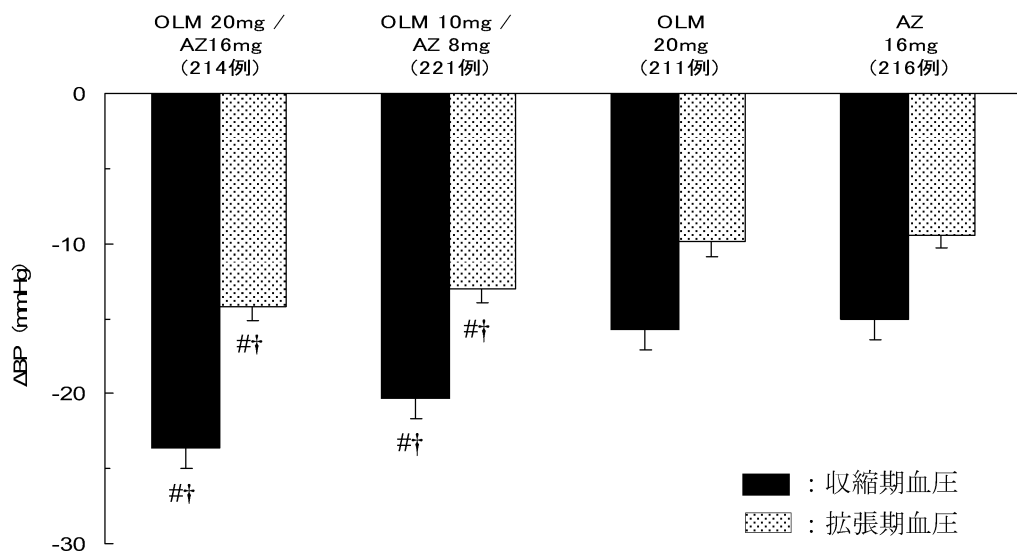
方法：概略を下表に示した。

項目	内容
試験の対象	軽症・中等症本態性高血圧症患者（20 歳以上の外来患者）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、4 群並行群間比較試験
群構成	OLM20mg/AZ16mg 群、OLM10mg/AZ8mg 群、OLM20mg 群、AZ16mg 群
目標症例数	760 例（190 例/群×4 群）
主な選択基準	・観察期終了時の座位血圧値：収縮期 140mmHg 以上 180mmHg 未満 かつ拡張期 90mmHg 以上 110mmHg 未満 ・観察期終了時の 24 時間平均血圧値：収縮期 135mmHg 以上かつ拡張期 80mmHg 以上
投与方法及び期間	観察期（4 週間）：プラセボ錠を 1 日 1 回朝食後経口投与 治療期（12 週間）：OLM、AZ、OLM/AZ 1 日 1 回朝食後経口投与
主要評価項目	座位血圧（収縮期・拡張期）の観察期終了時と投与終了時の差

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

結果：

- ・ オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群及びオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群の座位血圧の観察期と治療期終了時の差 ( $\Delta$ BP) は、ともにオルメサルタン メドキシミル 20mg 群及びアゼルニジピン 16mg 群に比べて有意に大きかった ( $p < 0.001$ )。
- ・ オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群とオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群の  $\Delta$ BP の差は、収縮期血圧が  $-3.3\text{mmHg}$ 、拡張期血圧が  $-1.2\text{mmHg}$  で、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群の降圧の程度がより大きかった。



調整済み平均値 (95%信頼区間)

OLM：オルメサルタン メドキシミル

AZ：アゼルニジピン

#  $p < 0.001$  vs OLM 20mg, †  $p < 0.001$  vs AZ 16mg：収縮期血圧及び拡張期血圧

それぞれの  $\Delta$ BP (調整済み平均値) の群間差について、観察期の血圧値、性別、体重を共変量とした共分散分析を実施

座位血圧の観察期と治療期終了時の差 ( $\Delta$ BP)

	収縮期 <sup>a)</sup> (共分散分析 <sup>b)</sup> による推定値)		拡張期 <sup>a)</sup> (共分散分析 <sup>b)</sup> による推定値)	
	調整済み平均値	95%信頼区間	調整済み平均値	95%信頼区間
OLM10mg/AZ8mg 群 (n=221)	-20.3	-21.7~19.0	-13.0	-13.9~12.0
OLM20mg/AZ16mg 群 (n=214)	-23.6	-25.0~22.2	-14.2	-15.1~13.2
OLM20mg 群 (n=211)	-15.7	-17.1~14.3	-9.9	-10.9~8.9
AZ16mg 群 (n=216)	-15.0	-16.4~13.6	-9.4	-10.3~8.4

OLM: オルメサルタン メドキシミル、AZ: アゼルニジピン

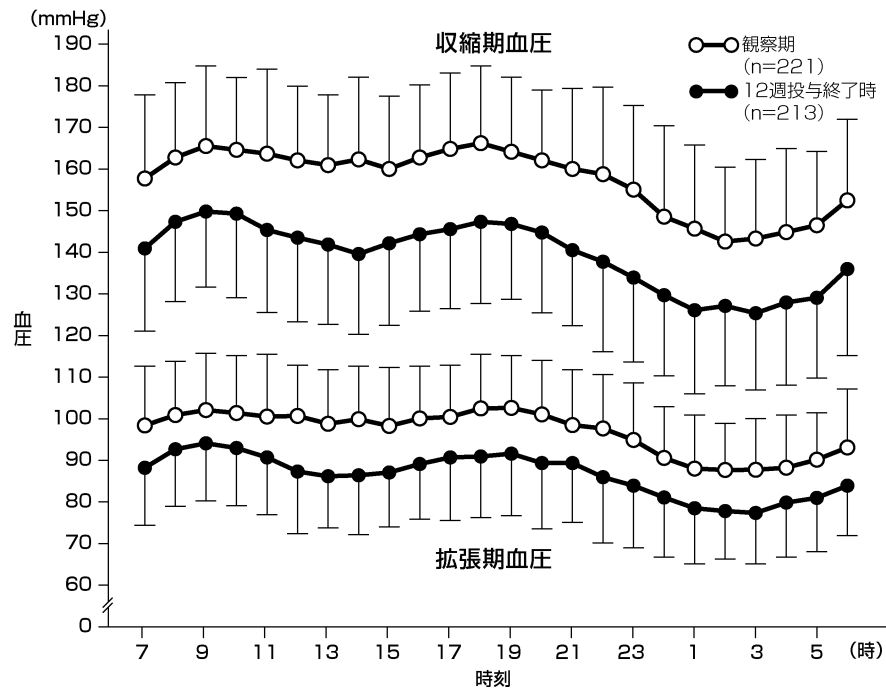
a)  $\Delta$ BP = 投与終了時血圧 - 観察期基準血圧

b) 観察期の値、性別、体重を共変量とした共分散分析

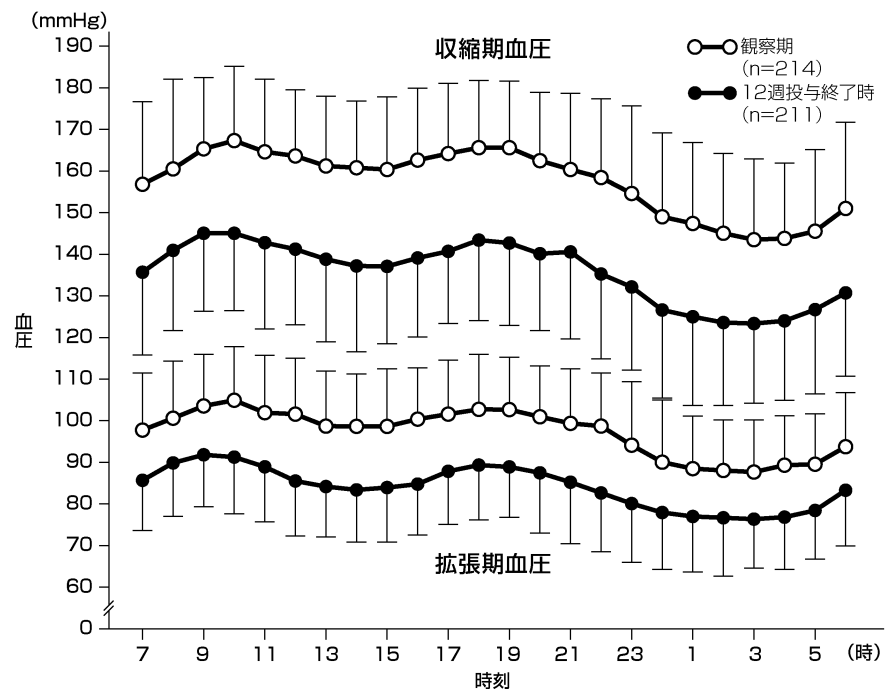
- ・ 自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) による投与後 24 時間にわたる血圧推移の検討では、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群及びオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群は、ともに血圧の日内変動には影響を及ぼさず、24 時間を通して安定した降圧効果を示した。

日内変動（投与 12 週、ABPM による 24 時間血圧）

オルメサルタン メドキシミル10mg／アゼルニジピン8mgにおける24時間血圧の推移



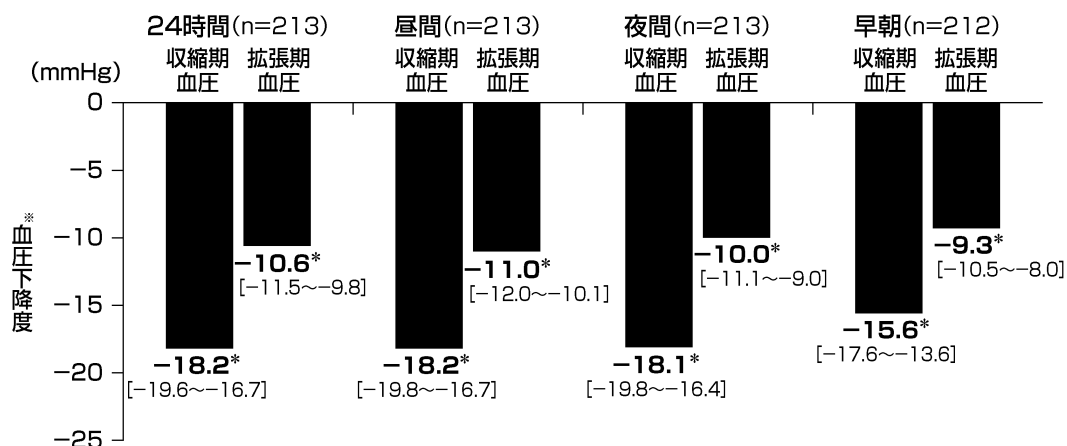
オルメサルタン メドキシミル20mg／アゼルニジピン16mgにおける24時間血圧の推移



平均値±標準偏差

24 時間血圧の下降度（投与 12 週、ABPM による 24 時間血圧）

オルメサルタン メドキシミル10mg／アゼルニジピン8mgにおける時間帯別血圧下降度



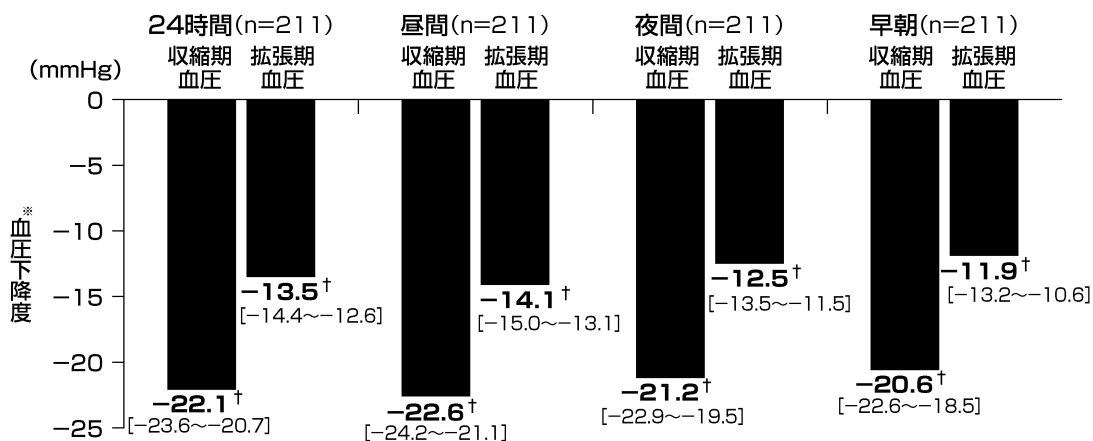
調整済み平均値 [95%信頼区間]

観察期の値、性別、体重を共変量とした共分散分析

\*: p<0.01 (vs オルメサルタン メドキシミル20mg、アゼルニジピン16mg)

※観察期と投与終了時の差

オルメサルタン メドキシミル20mg／アゼルニジピン16mgにおける時間帯別血圧下降度



調整済み平均値 [95%信頼区間]

観察期の値、性別、体重を共変量とした共分散分析

†: p<0.05 (vs オルメサルタン メドキシミル10mg／アゼルニジピン8mg、オルメサルタン メドキシミル20mg、アゼルニジピン16mg)

※観察期と投与終了時の差

- ・ オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群及びオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群は、ともに脈拍数への影響はほとんど認められず、降圧に伴う反射性の頻脈を引き起こす可能性は少ないと考えられた。
- ・ 自覚症状・他覚所見の副作用発現率は、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群 6.0% (13/215 例)、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群 2.7% (6/221 例)、オルメサルタン メドキシミル 20mg 群 4.2% (9/213 例)、アゼルニジピン 16mg 群 7.4% (16/217 例) であり、臨床検査値異常変動の副作用発現率はオルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群 5.1% (11/215 例)、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 併用投与群 4.1% (9/220 例)、オルメサルタン メドキシミル 20mg 群 7.1% (15/211 例)、アゼルニジピン 16mg 群 9.2% (20/217 例) であった。主な副作用は、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 群で $\gamma$ -GTP 上昇 1.4% (3/215 例)、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 群で ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇各 1.4% (3/220 例)、頭痛 1.4% (3/221 例)、オルメサルタン メドキシミル 20mg 群で ALT 上昇 2.8% (6/213 例)、AST 上昇 2.4% (5/213 例)、アゼルニジピン 16mg 群で ALT 上昇 2.3% (5/217 例)、浮動性めまい、 $\gamma$ -GTP 上昇各 1.8% (4/217 例)、CRP 上昇 1.4% (3/217 例) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には1日1回1錠(オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg 又は20mg/16mg)を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

## 2) 安全性試験

「V.5.(5)患者・病態別試験」参照

(5)患者・病態別試験

国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）：オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン単剤で効果不十分な患者を対象とした有効性及び長期投与時の安全性の検討【J302】<sup>3)</sup>

オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン単剤投与で効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンの 12 週間及び 52 週間併用投与時の降圧効果、安全性を検討した。

方法：概略を下表に示した。

項目	内容
試験の対象	OLM 又は AZ で効果不十分な本態性高血圧症患者（20 歳以上の外来患者）
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
目標症例数	180 例（治療期移行例として） 観察期の投与薬剤（OLM10mg・AZ8mg・OLM20mg・AZ16mg）ごとの治療期移行例として 45 例程度
主な選択基準	・観察期終了時の座位血圧値：収縮期 140mmHg 以上 180mmHg 未満 かつ拡張期 90mmHg 以上 110mmHg 未満 ・観察期終了時の 24 時間平均血圧値：収縮期 135mmHg 以上かつ拡張期 80mmHg 以上
投与方法	観察期：OLM10mg・AZ8mg・OLM20mg・AZ16mg のいずれかを 1 日 1 回朝食後経口投与 治療期：OLM10mg 又は AZ8mg で効果不十分な場合は OLM10mg/AZ8mg（必要に応じて OLM20mg/AZ16mg に増量）、OLM20mg 又は AZ16mg で効果不十分な場合は OLM20mg/AZ16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与
投与期間	観察期：6 週間 治療期：52 週間（Ⅰ期：治療期 12 週まで、Ⅱ期：治療期 12～52 週まで）
主要評価項目	座位血圧（収縮期・拡張期）の観察期と治療期 12 週時の差

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

結果：

- ・オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピンで効果不十分ないずれの投与群に対しても、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 又はオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg の併用投与により、併用投与 2 週時から降圧効果が認められ、52 週までの長期にわたり安定した降圧効果が認められた。

座位の観察期基準血圧と 12 週又は 52 週判定時の血圧の差（ΔBP）

	OLM 20mg 効果不十分例群		AZ 16mg 効果不十分例群		OLM 10mg 効果不十分例群		AZ 8mg 効果不十分例群	
	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期
投与量	OLM20mg/AZ16mg		OLM20mg/AZ16mg		OLM10mg/AZ8mg 又は OLM20mg/AZ16mg <sup>c)</sup>		OLM10mg/AZ8mg 又は OLM20mg/AZ16mg <sup>c)</sup>	
例数（12 週/52 週）	61/55		46/42		49/39		52/49	
観察期基準血圧 <sup>a)</sup>	156.6 ( 9.9)	96.1 (5.5)	153.7 ( 8.8)	94.1 (4.0)	150.0 (7.6)	93.8 (4.0)	153.2 ( 9.8)	94.5 (4.3)
12 週判定時血圧 <sup>a)</sup>	139.8 (11.1)	84.3 (6.7)	137.0 (12.0)	83.2 (8.2)	135.6 (8.5)	84.7 (5.8)	133.9 (10.8)	83.0 (7.0)
52 週判定時血圧 <sup>a)</sup>	137.6 (10.2)	82.8 (6.5)	135.3 (11.2)	81.8 (8.1)	132.2 (6.9)	81.7 (5.3)	131.7 ( 9.1)	81.1 (5.4)
12 週時 ΔBP <sup>b)</sup> 調整済み平均値	-15.7	-11.8	-16.6	-10.9	-15.7	-9.1	-19.3	-11.5
95%信頼区間	-18.0～-13.4	-13.2～-10.4	-19.2～-14.1	-12.4～-9.3	-18.2～-13.1	-10.6～-7.6	-21.8～-16.9	-13.0～-10.1
52 週時 ΔBP <sup>b)</sup> 調整済み平均値	-17.6	-13.0	-18.4	-12.5	-19.6	-12.7	-21.5	-13.4
95%信頼区間	-19.8～-15.3	-14.4～-11.5	-20.9～-15.8	-14.2～-10.8	-22.3～-16.9	-14.5～-11.0	-23.8～-19.1	-14.9～-11.8

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

a) 算術平均値（標準偏差）mmHg

b) ΔBP=12 又は 52 週判定時血圧－観察期基準血圧  
観察期の値を因子とした線形モデルによる推定値

c) OLM10mg/AZ8mg で効果不十分な場合 OLM20mg/AZ16mg に増量



- ABPMによる投与後24時間にわたる血圧推移の検討では、いずれの投与群においても血圧日内変動に影響を及ぼすことなく投与後24時間にわたり安定した降圧効果を示した。
- オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 併用投与、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 併用投与ともに脈拍数への影響はほとんど認められなかった。
- 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg で8.7%（9/103例）、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg で6.5%（7/107例）であった。主な副作用は、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg で浮動性めまい1.9%（2/103例）、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg で浮動性めまい、体位性めまい各1.9%（2/107例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には1日1回1錠（オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mg）を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

用法及び用量に関連する注意（抜粋） 7.2 原則として、増量は1つの有効成分ずつ行うこと。

## (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

#### ①使用成績調査<sup>4)</sup>

本剤の使用実態下における、安全性、有効性に関する情報の検出又は確認を目的として本調査を実施し、905施設3,741例の患者のうち、902施設3,732例の調査票を収集した。副作用発現症例率は1.71%（63例/3,691例）であり、主な副作用は、浮動性めまい、悪心、倦怠感、低血圧（血圧低下を含む）であった。重篤な副作用は4例5件（脳出血、意識消失、ラクナ梗塞、徐脈、転倒）に認められた。

有効性評価対象3,691例における血圧値（SBP/DBP）及び脈拍数は、本剤投与開始時151.0±19.4/83.2±13.4mmHg、73.6±11.0回/分から、投与12週後136.8±16.0/75.8±11.0mmHg、71.1±10.3回/分に有意に低下した（P<0.0001）。主治医による有効性判定に基づく有効率は95.2%（95%信頼区間：94.5%～95.9%、3,300例/3,465例）であった。

#### ②特定使用成績調査（長期使用）<sup>5)</sup>

本剤の使用実態下における、1年間長期使用時の安全性、有効性に関する情報の検出又は確認を目的として本調査を実施し、905施設3,741例の調査票を収集した。本調査は使用成績調査に登録された症例を対象に実施した。副作用発現症例率は2.93%（108例/3,691例）であり、主な副作用は、浮動性めまい、低血圧（血圧低下を含む）、高尿酸血症、体位性めまい、悪心、肝機能異常、倦怠感であった。

有効性評価対象3,328例における血圧値（SBP/DBP）及び脈拍数は、投与開始時150.9±19.2/83.2±13.2mmHg、73.5±10.9回/分から、投与12ヵ月後（観察終了時）134.9±15.2/75.0±11.0mmHg、71.1±10.2回/分に有意に低下した（P<0.0001）。主治医による有効性判定に基づく有効率は95.4%（95%信頼区間：94.7%～96.1%、3,083例/3,230例）であった。

### 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、ジヒドロピリジン系 Ca 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

作用部位：

オルメサルタン メドキシミル：アンジオテンシンⅡ（AⅡ）タイプ1（AT<sub>1</sub>）受容体

アゼルニジピン：L型Caチャネル

作用機序：

本剤は高レニン性の高血圧で著明な降圧作用を示すオルメサルタン メドキシミルと低レニン性の高血圧に強い降圧作用を示すアゼルニジピンとの配合剤であるため、高血圧の成因にかかわらず安定した降圧作用を示すと考えられる。

本剤の配合有効成分（個々の薬剤）については以下のとおりである。

**オルメサルタン メドキシミル：**

オルメサルタン メドキシミルは、プロドラッグであり、経口投与後、主に小腸上皮においてエステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。血漿中にはほとんどオルメサルタンとして存在し、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）タイプ1（AT<sub>1</sub>）受容体に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、昇圧系であるAⅡの薬理作用を強力に抑制することにより、持続的な降圧作用を示す。オルメサルタン メドキシミルは、レニン-アンジオテンシン系（RAS）が活性化されている高レニン性高血圧モデルにおいて著明な降圧作用を示し、逆に、RASの関与が少ない低レニン性高血圧モデルにおける降圧作用は弱いことが知られている<sup>6)</sup>。

**アゼルニジピン：**

アゼルニジピンはL型Caチャネル拮抗作用に基づき、血管を拡張させることにより降圧作用を発現する。肝初回通過効果の影響を受けにくく、降圧作用は緩徐で持続的である。アゼルニジピンは、オルメサルタン メドキシミルとは異なり、高レニン性高血圧モデルよりも低レニン性高血圧モデルにおいて強い降圧作用を示す<sup>7)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

非臨床試験

##### 1) *in vivo* 試験データ

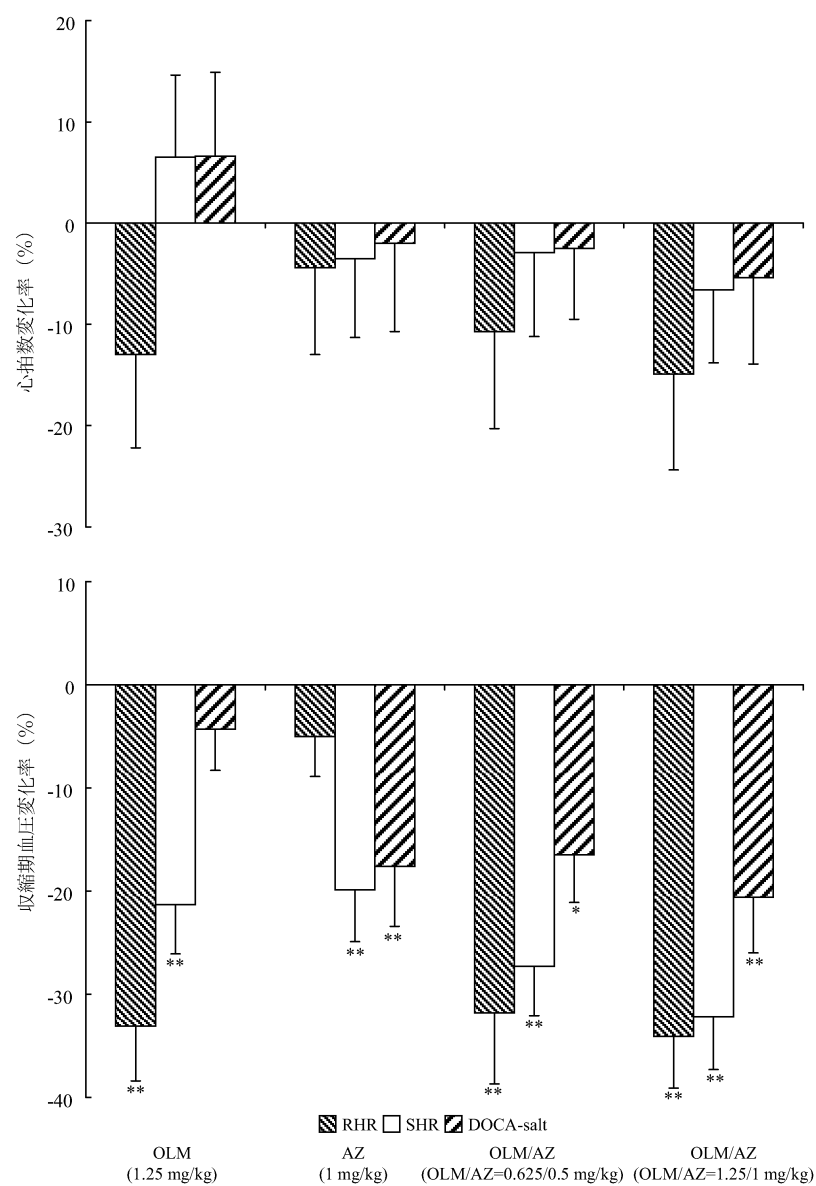
成因の異なる高血圧モデル動物を用いてオルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピンを併用経口投与した際の降圧作用を検討した。

高血圧モデル動物として、ヒトの本態性高血圧に類似した病態を示す高血圧自然発症ラット SHR（Spontaneously Hypertensive Rat）、高レニン性の高血圧を呈する腎性高血圧ラット RHR（Renal Hypertensive Rat）、及び低レニン性の高血圧を呈する DOCA（Deoxycorticosterone Acetate）食塩高血圧ラットを用いた。

## 高血圧モデル動物における降圧作用（まとめ）

3種類の高血圧モデルにおける試験（「VI.2.(2) 1) *in vivo* 試験データ」の① a)、②、③参照）における、4日間反復投与の血圧、心拍数データについて投与前値からの変化率（%）をまとめて下図に示す。

- 1) 高血圧自然発症ラットにオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンを併用経口投与することにより、各配合有効成分の単独投与に比較して降圧作用の増強が認められた<sup>8)</sup>。また、オルメサルタン メドキシミルあるいはアゼルニジピンの単独投与で十分な降圧作用が得られなかった高血圧モデル（腎性高血圧ラット・DOCA 食塩高血圧ラット）においても、併用投与により有意な降圧作用を示した<sup>8)</sup>。また、心拍数は、いずれの投与群においても有意な変化は認められなかった。本剤は、高血圧の成因にかかわらず安定した降圧作用が期待できると考えられる。
- 2) 反復経口投与の際、薬効の減弱は認められず休薬後も徐々に血圧が回復したことから、長期間にわたり安定した降圧作用を示すとともにリバウンド現象も生じにくいものと考えられた。



## 各種高血圧モデルラットにおける4日間反復投与後の収縮期血圧・心拍数の変化率

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン DOCA-salt:DOCA 食塩高血圧ラット

平均値±標準誤差、n=6

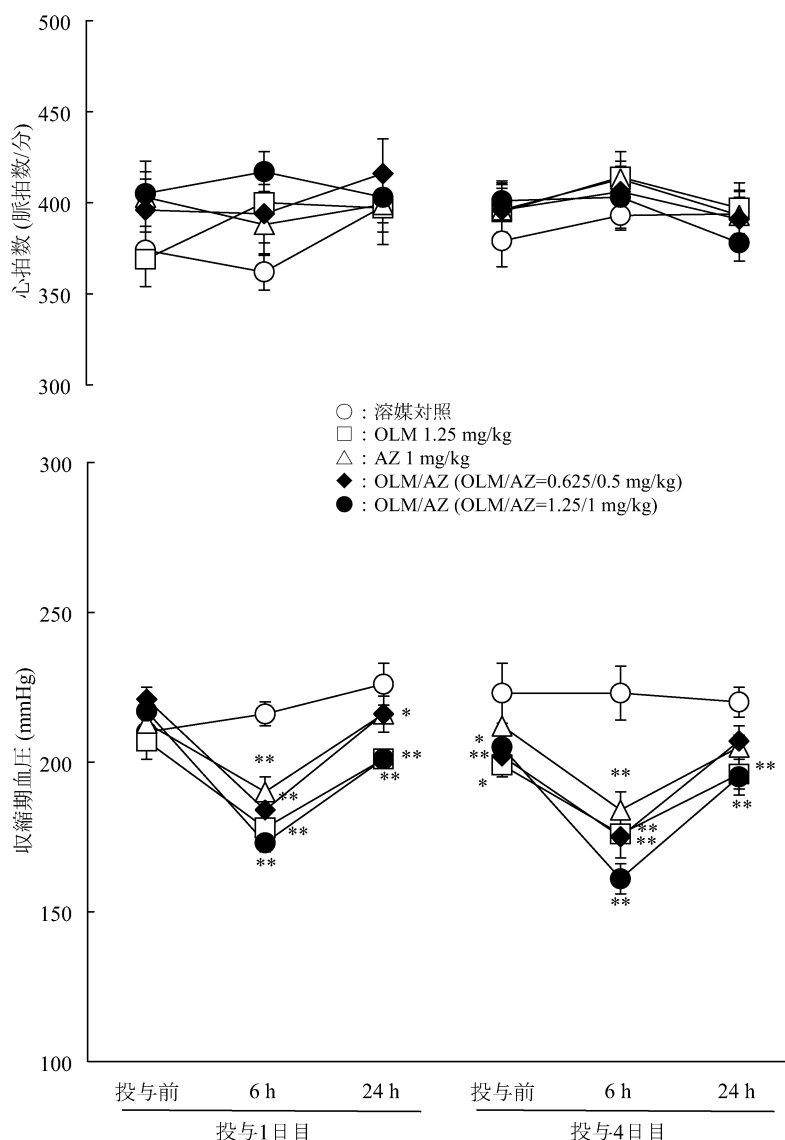
検定：溶媒対照群の変化率に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

①SHR における降圧作用

a) 4日間反復投与試験 (1日1回)

溶媒対照群 (以下対照群)、オルメサルタン メドキシミル (1.25mg/kg) 単独投与群、アゼルニジピン (1mg/kg) 単独投与群、オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン低用量 (OLM/AZ=0.625/0.5mg/kg) 及び高用量投与群 (OLM/AZ=1.25/1mg/kg) (各群 n=6) を設定し、SHR に1日1回4日間反復経口投与した。

下図のごとく4日目投与6時間後における血圧は、オルメサルタン メドキシミル単独投与群、アゼルニジピン単独投与群、高用量併用投与群及び低用量併用投与群とも対照群に比べ有意に低下した。また併用投与群では、オルメサルタン メドキシミル単独投与群及びアゼルニジピン単独投与群以上の降圧作用を示した。



SHR に反復経口投与後の収縮期血圧・心拍数の推移

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

平均値±標準誤差、n=6

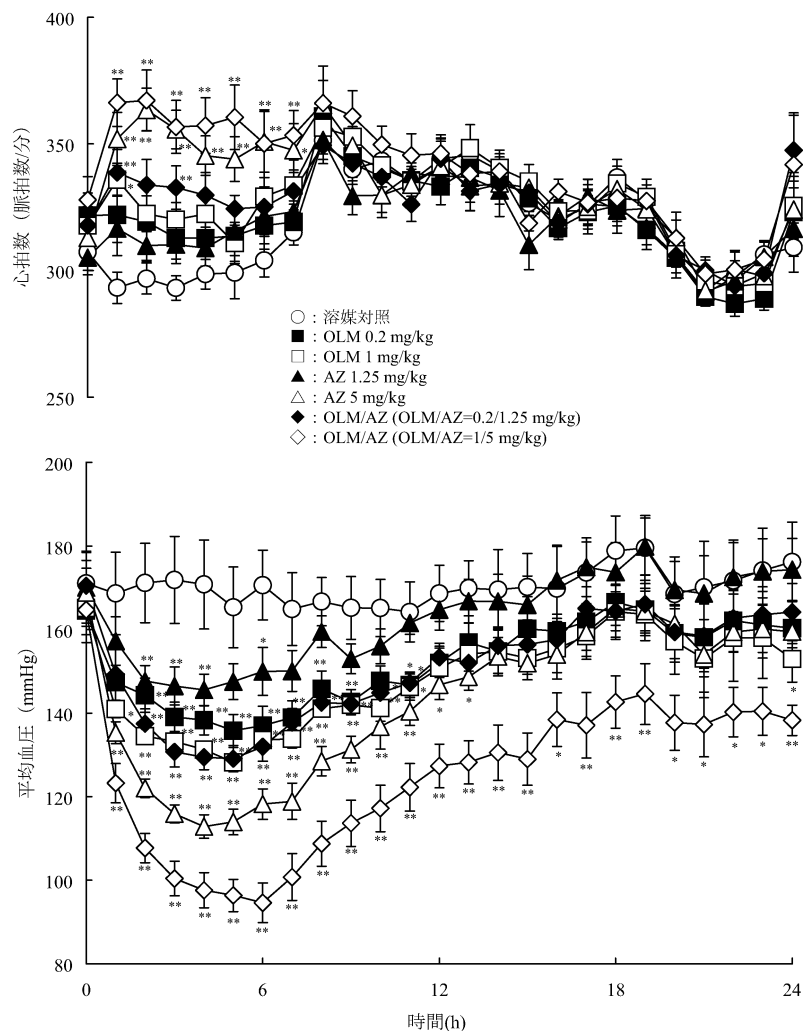
検定: 溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

## b) 14日間反復投与試験 (1日1回)

溶媒対照群 (以下対照群)、オルメサルタン メドキシミル低用量 (0.2mg/kg) 単独投与群、高用量 (1mg/kg) 単独投与群、アゼルニジピン低用量 (1.25mg/kg) 単独投与群、高用量 (5mg/kg) 単独投与群、オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン低用量 (OLM/AZ=0.2/1.25mg/kg) 併用投与群、高用量 (OLM/AZ=1/5mg/kg) 併用投与群の全7群 (各群 n=8) を設定し、SHR に1日1回14日間反復経口投与した。

単回投与、反復投与時の血圧、心拍数の推移を下図に示したが、降圧作用は24時間平均血圧値で比較すると、併用による降圧作用の増強が認められた。

休薬期間の24時間平均血圧は徐々に上昇し休薬3~4日目にはほぼ投与前の値に戻ったが、単剤併用高用量投与群では休薬5日目においても血圧の低下傾向が認められ、リバウンド現象は認められなかった。心拍数は、投与期間中の24時間平均心拍数で、オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン高用量併用投与群で投与1~3日目に対照群に比較し有意に上昇したが、軽度であり、その後は対照群と有意差は認められなかった。

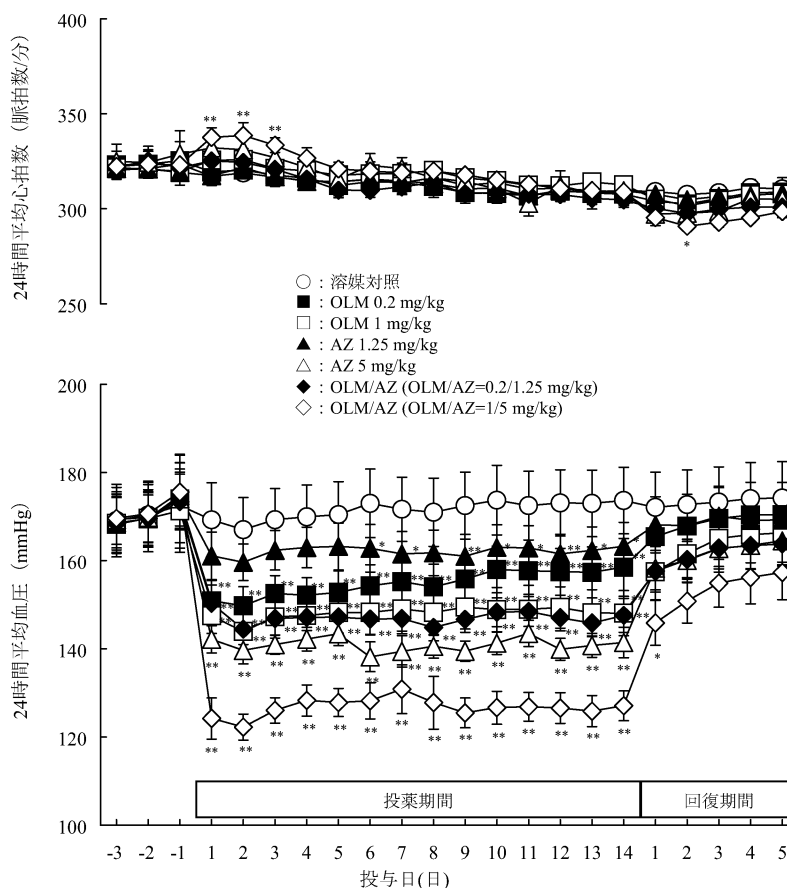


## SHR に単回投与後の平均血圧・心拍数の時間推移

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

平均値±標準誤差、n=8

検定: 溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01



SHR に 14 日間反復投与時の 24 時間平均血圧・心拍数の推移

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

平均値±標準誤差、n=8

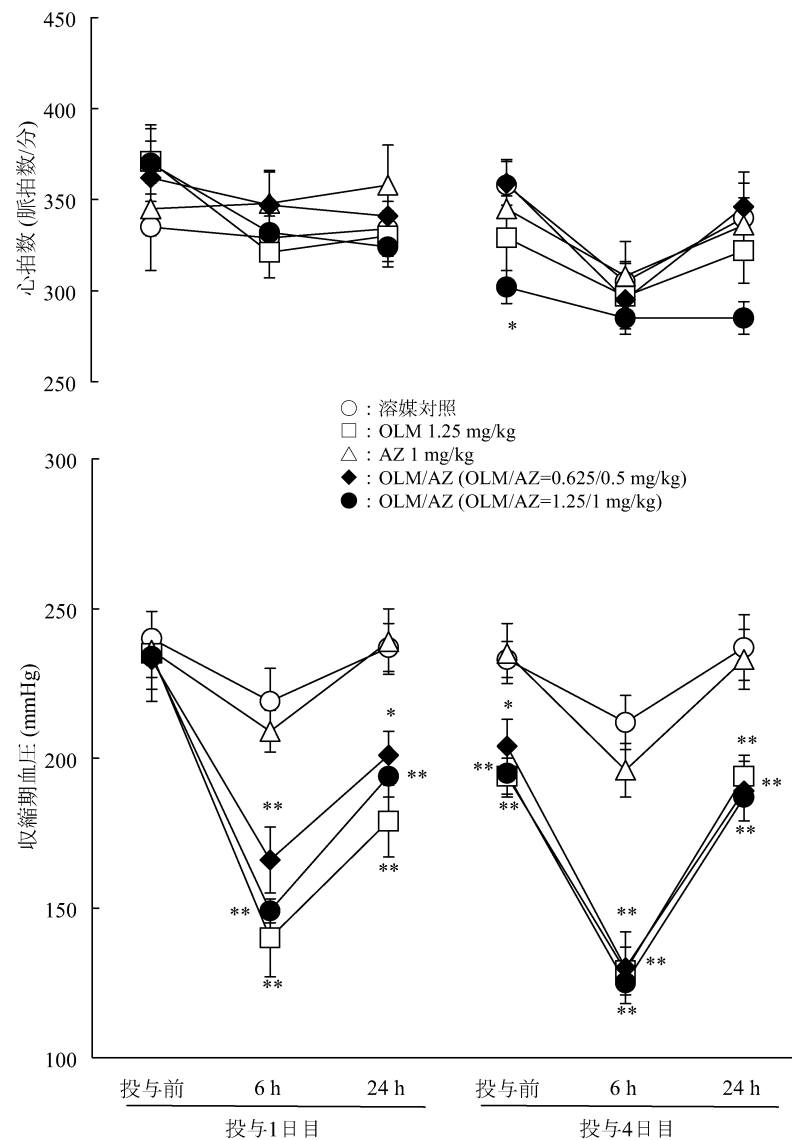
検定：溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

②RHR における降圧作用（4 日間反復投与、1 日 1 回）

雄性 Wistar Kyoto ラットの左腎動脈をクリップで狭窄し作製した 2 腎 1 クリップ型腎性高血圧ラットを用いた。

溶媒対照群（以下、対照群）、オルメサルタン メドキシミル（1.25mg/kg）単独投与群、アゼルニジピン（1mg/kg）単独投与群、オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン低用量（OLM/AZ=0.625/0.5mg/kg）併用投与群及び高用量（OLM/AZ=1.25/1mg/kg）併用投与群（各群 n=6）において、1 日 1 回 4 日間反復経口投与した。

次頁のごとく、投与 1、4 日目の投与 6、24 時間後において、オルメサルタン メドキシミル単独投与群、低用量併用投与群、高用量併用投与群で対照群と比べ血圧の有意な下降が認められたが、アゼルニジピン単独投与群では有意な変化は認められなかった。4 日目投与 6 時間後では、オルメサルタン メドキシミル単独投与群、低用量併用投与群、高用量併用投与群の降圧作用は同程度であった。



### RHR に 4 日間投与後の収縮期血圧・心拍数の推移

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

平均値±標準誤差、n=6

検定: 溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

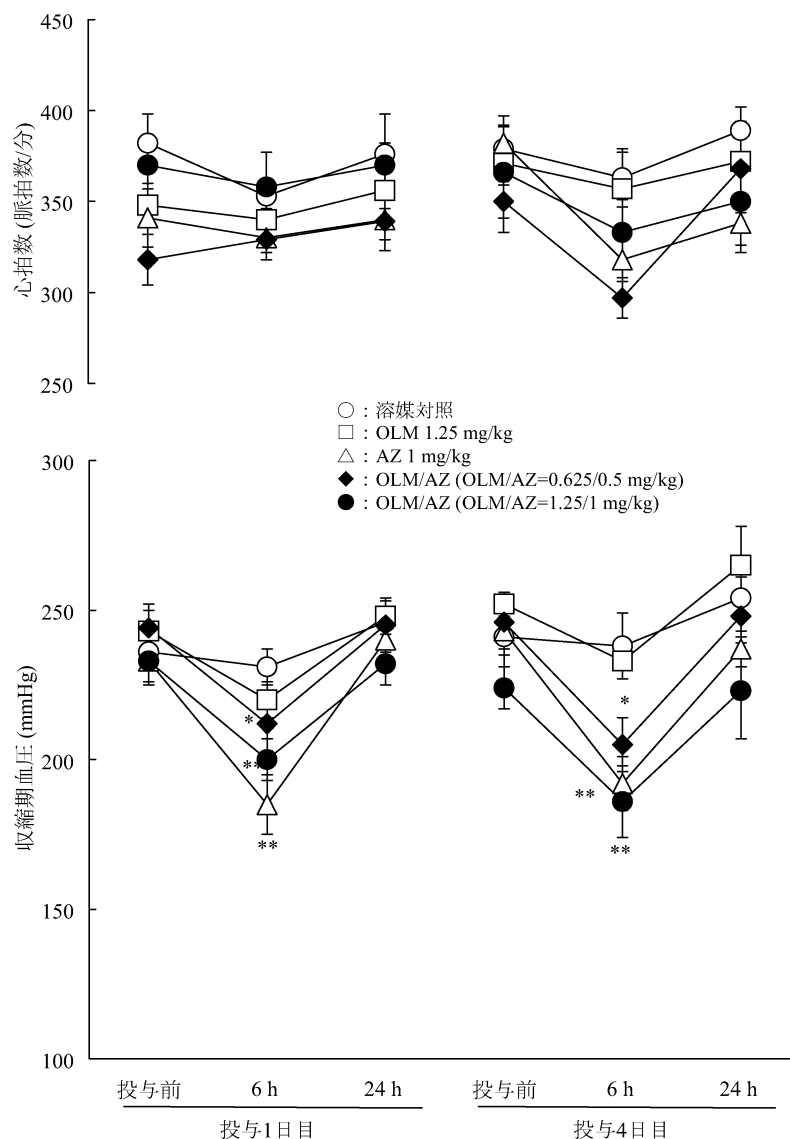
### ③DOCA 食塩高血圧ラットにおける降圧作用 (4 日間反復投与、1 日 1 回)

雄性 Wistar Kyoto ラットの左腎摘出 1 週間後より生理食塩水摂取とともに DOCA を週 1 回皮下投与 (20mg/kg) し作製した DOCA 食塩高血圧ラットを腎摘術 7 週間後に用いた。

溶媒対照群 (以下、対照群)、オルメサルタン メドキシミル (1.25mg/kg) 単独投与群、アゼルニジピン (1mg/kg) 単独投与群、オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン低用量 (OLM/AZ=0.625/0.5mg/kg) 併用投与群及び高用量 (OLM/AZ=1.25/1mg/kg) 併用投与群 (各群 n=6) を設定し、1 日 1 回 4 日間反復経口投与した。

次頁のごとく投与 1、4 日目とも、投与 6 時間後でアゼルニジピン単独投与群、低用量併用投与群、高用量併用投与群では対照群と比べ血圧の有意な下降が認められたが、オルメサルタン メドキシミル単独投与群では有意な変化は認められなかった。4 日目投与 6 時間後では、アゼルニジピン単独投与群、低用量併用投与群、高用量併用投与群の降圧作用は同程度であった。

心拍数は、いずれの群でも有意な変化は認められなかった。



DOCA 食塩高血圧ラットに 4 日間反復投与後の収縮期血圧・心拍数推移

OLM:オルメサルタン メドキシミル、AZ:アゼルニジピン

平均値±標準誤差、n=6

検定：溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 \*p<0.05 \*\*p<0.01

## 2) *in vitro* 試験データ

本剤の配合有効成分の作用部位における相互作用を検討するため、オルメサルタン メドキシミルの活性代謝物オルメサルタン及びアゼルニジピンの作用点である AT<sub>1</sub> 受容体及び L 型 Ca チャネルにおける相互作用を検討した。

### ①AT<sub>1</sub> 受容体における相互作用 (ヒト AT<sub>1</sub> 受容体)

ヒト AT<sub>1</sub> 受容体を用いた結合実験において、AT<sub>1</sub> 受容体への <sup>125</sup>I-A II 特異的結合に対するオルメサルタン (0.01~30nM) の阻害作用を、アゼルニジピン非存在下、50、500nM 存在下で検討した (オルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピンを健康成人男性に併用投与時のアゼルニジピンの最高血中濃度は約 37nM)。その結果、アゼルニジピンは 500nM の濃度まで、オルメサルタンの <sup>125</sup>I-A II 結合に対する阻害作用に影響を及ぼさないと考えられた。



ヒト AT<sub>1</sub> 受容体における活性代謝物オルメサルタンの <sup>125</sup>I-A II 結合阻害作用に対する  
アゼルニジピンの影響

処置群	IC <sub>50</sub> (nM)	対照群との比
溶媒対照	0.652 (0.319 ~ 1.334)	—
アゼルニジピン 50nM	0.658 (0.316 ~ 1.370)	1.009 (0.956 ~ 1.064)
アゼルニジピン 500nM	0.611 (0.292 ~ 1.279)	0.936 (0.828 ~ 1.058)

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=3

②L 型 Ca チャネルにおける相互作用 (ラット大脳皮質)

ラット大脳皮質を用いた結合実験において、L 型 Ca チャネルへの <sup>3</sup>H-PN200-110 特異的結合に対するアゼルニジピン (0.3~1000nM) の阻害作用を、オルメサルタン非存在下、1.5、15 $\mu$ M 存在下で検討した (オルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピンを健康成人男性に併用投与時の活性代謝物オルメサルタンの最高血中濃度は約 1.3 $\mu$ M)。その結果、オルメサルタンは 15 $\mu$ M の濃度まで、アゼルニジピンの <sup>3</sup>H-PN200-110 結合に対する阻害作用に影響を及ぼさないと考えられた。

L 型 Ca チャネルにおけるアゼルニジピンの <sup>3</sup>H-PN200-110 結合阻害作用に対する  
活性代謝物オルメサルタンの影響

処置群	IC <sub>50</sub> (nM)	対照群との比
溶媒対照	18.778 (10.613 ~ 33.226)	—
オルメサルタン 1.5 $\mu$ M	20.328 (10.722 ~ 38.541)	1.083 (0.370 ~ 3.166)
オルメサルタン 15 $\mu$ M	13.718 (6.486 ~ 29.015)	0.731 (0.390 ~ 1.368)

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=3

以上より、臨床用量における血中薬物濃度に相当する濃度においては、オルメサルタン、アゼルニジピンの作用点である AT<sub>1</sub> 受容体、L 型 Ca チャネルにおける相互作用は認められなかった。

(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

## 1) 健康成人

## ① 単回投与（食後投与）

健康な成人男性 12 例に本剤（オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg）を単回経口投与（食後投与）したとき、活性代謝物オルメサルタン及びアゼルニジピンは、それぞれ投与後 3.5 及び 3.0 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）5.9 及び 11.2 時間で消失した。

パラメータ	オルメサルタン	アゼルニジピン
Cmax (ng/mL)	842 (20)	26.8 (42)
Tmax <sup>注)</sup> (hr)	3.5 (2.0~6.0)	3.0 (2.0~6.0)
$t_{1/2}$ (hr)	5.9 (8.1)	11.2 (11.7)
AUC <sub>0-tz</sub> (ng・hr/mL)	4258 (16)	174 (28)

n=12、幾何平均（幾何 CV%）

注) 中央値（最小値～最大値）、AUC<sub>0-tz</sub>（定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積）

## ② 単回投与（生物学的同等性）

健康な成人男性に本剤（オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg）1 錠と、オルメサルタン メドキシミル錠（本剤と同量のオルメサルタン メドキシミルを含有）及びアゼルニジピン錠（本剤と同量のアゼルニジピンを含有）各 1 錠を空腹時単回経口投与した結果、オルメサルタン及びアゼルニジピンの血漿中濃度推移は本剤投与と併用投与で類似し、生物学的に同等であった。本剤投与時及び各単剤併用時のオルメサルタン及びアゼルニジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

## i) レザルタス配合錠 LD

パラメータ	LD 錠 (n=24) (オルメサルタン メドキシミル 10mg /アゼルニジピン 8mg)		単剤併用 (n=24) (オルメサルタン メドキシミル 10mg 及びアゼルニジピン 8mg)	
	オルメサルタン	アゼルニジピン	オルメサルタン	アゼルニジピン
Cmax (ng/mL)	339 (15)	4.6 (34)	324 (13)	4.5 (33)
Tmax <sup>注)</sup> (hr)	2.0 (1.0~4.0)	2.5 (2.0~4.0)	2.0 (1.0~4.0)	3.0 (2.0~6.0)
$t_{1/2}$ (hr)	6.3 (12.1)	11.2 (11.9)	6.4 (12.4)	11.0 (14.3)
AUC <sub>0-32</sub> (ng・hr/mL)	2109 (24)	35 (37)	1977 (21)	36 (37)

幾何平均（幾何 CV%）

注) 中央値（最小値～最大値）

## ii) レザルタス配合錠 HD

パラメータ	HD 錠 (n=23) (オルメサルタン メドキシミル 20mg /アゼルニジピン 16mg)		単剤併用 (n=23) (オルメサルタン メドキシミル 20mg 及びアゼルニジピン 16mg)	
	オルメサルタン	アゼルニジピン	オルメサルタン	アゼルニジピン
Cmax (ng/mL)	622 (20)	10.5 (39)	581 (23)	11.0 (41)
Tmax 注) (hr)	2.0 (1.0~4.0)	3.0 (2.0~6.0)	3.0 (1.0~6.0)	3.0 (2.0~10.0)
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.6 (11.5)	11.2 (14.8)	6.3 (12.6)	10.8 (10.2)
AUC <sub>0-32</sub> (ng・hr/mL)	4282 (20)	102 (42)	4274 (26)	102 (44)

幾何平均 (幾何 CV%)

注) 中央値 (最小値~最大値)

## 2) 配合有効成分間の相互作用

健康な成人男性 19 例に単独並びに併用投与時の血漿中薬物濃度を比較した。オルメサルタン メドキシミル 20mg 投与時のオルメサルタンの AUC 及び Cmax は、アゼルニジピン 16mg の併用投与により影響を受けなかった (A 群)。アゼルニジピン 16mg 投与時のアゼルニジピンの Cmax は、オルメサルタン メドキシミル 20mg の併用投与により単独投与と比較して 22%低下したが、AUC は影響を受けなかった (B 群)。

## オルメサルタン メドキシミルの薬物動態に及ぼすアゼルニジピンの影響 (A 群)

投与開始日：オルメサルタン メドキシミル (20mg) を単独投与後の血漿中オルメサルタン濃度を測定

投与開始 2~6 日後：アゼルニジピン (16mg) を 1 日 1 回 5 日間反復投与

投与開始 7 日後：オルメサルタン メドキシミル (20mg) 及びアゼルニジピン (16mg) を併用投与後の血漿中オルメサルタン濃度を測定

投与群/例数 (測定対象)	薬物動態パラメータ	投与方法	平均値 a)	標準偏差 a)	差又は比 a) (90%信頼区間)
A 群/10 例 (オルメサルタン)	Cmax (ng/mL)	単独	610.7	0.3	0.945 (0.846~1.055)
		併用	577.0	0.2	
	Tmax (hr)	単独	2.2	0.6	0.6 (0.195~1.005)
		併用	2.8	0.8	
t <sub>1/2</sub> (hr)	単独	7.0	0.7	-0.4 (-0.645~-0.059)	
	併用	6.6	0.6		
AUC <sub>0-tz</sub> (ng・hr/mL)		単独	2961.8	0.3	1.000 (0.917~1.092)
		併用	2962.9	0.3	

a) Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> は幾何平均値、対数変換後の標準偏差、幾何平均値の比 (併用/単独)、その他のパラメータは算術平均値、標準偏差、算術平均値の差 (併用-単独)

アゼルニジピンの薬物動態に及ぼすオルメサルタン メドキシミルの影響 (B群)

投与開始日：アゼルニジピン (16mg) を単独投与後の血漿中アゼルニジピン濃度を測定

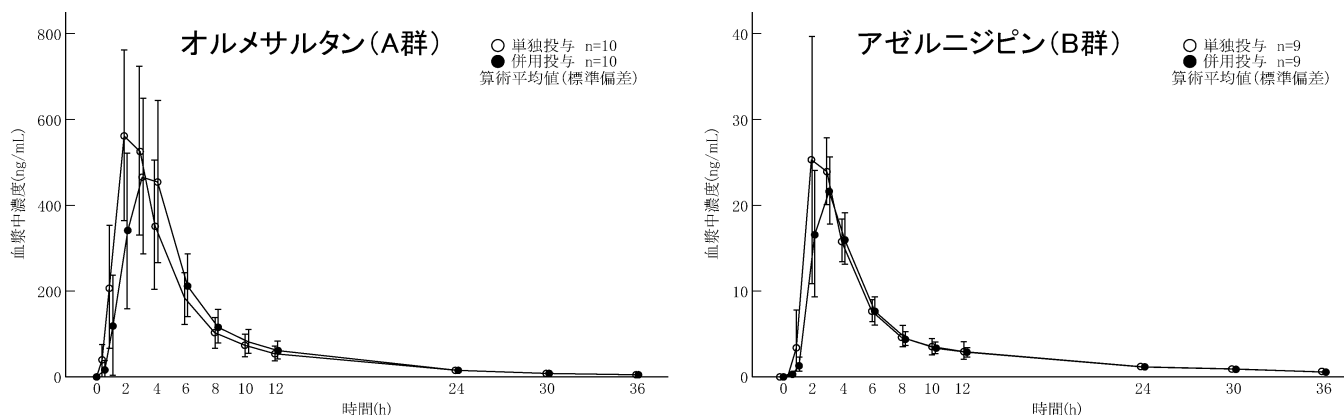
投与開始 2～6 日後：オルメサルタン メドキシミル (20mg) を 1 日 1 回 5 日間反復投与

投与開始 7 日後：オルメサルタン メドキシミル (20mg) 及びアゼルニジピン (16mg) を併用投与後の血漿中アゼルニジピン濃度を測定

投与群/例数 (測定対象)	薬物動態パラメータ	投与方法	平均値 <sup>a)</sup>	標準偏差 <sup>a)</sup>	差又は比 <sup>a)</sup> (90%信頼区間)
B群/9例 (アゼルニジピン)	Cmax (ng/mL)	単独	27.6	0.4	0.782 (0.668～0.916)
		併用	21.6	0.2	
	Tmax (hr)	単独	2.4	0.5	0.5 (0.118～0.771)
		併用	2.9	0.3	
t <sub>1/2</sub> (hr)	単独	11.5	0.8	-0.4 (-0.975～0.228)	
	併用	11.1	0.9		
AUC <sub>0-tz</sub> (ng・hr/mL)	単独	145.2	0.3	0.914 (0.815～1.026)	
	併用	132.7	0.2		

a) Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> は幾何平均値、対数変換後の標準偏差、幾何平均値の比 (併用/単独)、その他のパラメータは算術平均値、標準偏差、算術平均値の差 (併用-単独)

オルメサルタン及びアゼルニジピンの平均血漿中濃度推移



(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

レザルタス配合錠 HD を空腹時に投与したとき、オルメサルタンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は食後投与と差がなく、アゼルニジピンの AUC<sub>0-tz</sub> は食後投与の 57%であった。薬物動態パラメータを以下に示した。

## 活性代謝物オルメサルタン及びアゼルニジピンの薬物動態に対する食事の影響

	薬物動態パラメータ	食後投与	空腹時投与	差又は比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup>
オルメサルタン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	841.6 (20.1)	719.4 (22.5)	1.170 (1.028~1.331)
	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	3.50 (2.0~6.0)	2.50 (1.0~4.0)	0.75 (-0.12~1.62)
	t <sub>1/2</sub> (hr)	5.9 (8.1)	6.3 (15.0)	0.936 (0.822~0.993)
	AUC <sub>0-tz</sub> (ng·hr/mL)	4258.1 (16.4)	4232.7 (25.5)	1.006 (0.936~1.081)
アゼルニジピン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.8 (41.9)	11.7 (52.4)	2.302 (1.875~2.826)
	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	3.00 (2.0~6.0)	3.50 (2.0~6.0)	0.00 (-0.78~0.78)
	t <sub>1/2</sub> (hr)	11.2 (11.7)	11.1 (13.5)	1.010 (0.956~1.067)
	AUC <sub>0-tz</sub> (ng·hr/mL)	174.1 (27.9)	99.4 (52.6)	1.752 (1.423~2.157)

n=12、幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 食後投与/空腹時投与、T<sub>max</sub> は算術平均値の差 (食後投与-空腹時投与) 及び差の 90%信頼区間

b) 中央値 (最小値~最大値)

## 2) 併用薬の影響

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」、及び「Ⅷ.7.相互作用」参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)消失速度定数

	食後投与	空腹時投与	比 (90%信頼区間) <sup>a)</sup>
オルメサルタン	0.11764 (8.1)	0.11014 (15.0)	1.068 (1.006~1.134)
アゼルニジピン	0.06199 (11.7)	0.06259 (13.5)	0.990 (0.938~1.046)

n=12、幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 食後投与/空腹時投与

## (4)クリアランス

&lt;オルメサルタン メドキシミル 外国人データ&gt;

オルメサルタン全身クリアランス: 1.31 (0.25) L/h [算術平均値 (標準偏差)]

(オルメサルタン メドキシミル錠 20mg を健康男性被験者 20~23 例に経口投与)

&lt;アゼルニジピン&gt;

全身クリアランス: 2998.4±494.4mL/min

(健康成人男性 8 例にアゼルニジピン 8mg を空腹時単回経口投与)

(5)分布容積

＜オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

オルメサルタン

34.92 (20.71) L [算術平均値 (標準偏差)]

(オルメサルタン メドキシミル錠 20mg を健康男性被験者 20～23 例に経口投与)

(6)その他

該当しない

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

＜オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

<sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミル (非標識体で希釈) 約 20mg を健康な成人 6 例に経口投与した場合、投与後速やかに血中及び血漿中に放射能が出現し、投与後 0.5～2 時間以内に最高濃度 (400.0～733.6ng eq.オルメサルタン/mL) に達した。

オルメサルタン絶対バイオアベイラビリティ

25.6 (3.86) % [算術平均値 (標準偏差)]

(オルメサルタン メドキシミル錠 20mg を健康男性被験者 20～23 例に経口投与)

(1)吸収部位

消化管

＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ (ラット)＞

ラット経口投与では十二指腸から小腸中部にかけて吸収されるものと考えられた。

[ラットの消化管を胃 (11)、十二指腸 (47)、小腸上部 (44)・中部 (39)・下部 (23) の 5 部位に分けて消化管結紮ループを作製し、各ループに 0.25mg の <sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミルを投与 (カッコ内は吸収率%) ]

＜アゼルニジピン 動物データ (ラット)＞

ラットでの十二指腸及び小腸からの吸収率は 36～51%であり、消化管全体から広い範囲で吸収される (ラット消化管結紮ループ法による)。

(2)吸収率

＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ (ラット)＞

ラットに <sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミルを単回経口及び静脈内投与後の胆汁中総放射能排泄率の比から算出した経口吸収率は 53.03%であった。腸肝循環が示唆されている。

＜アゼルニジピン 動物データ (ラット、イヌ)＞

ラットに <sup>14</sup>C-アゼルニジピンを絶食下に 1mg/kg 単回経口投与して AUC<sub>0-inf</sub> から算出した吸収率は 22.9%であり、イヌに <sup>14</sup>C-アゼルニジピンを絶食下に 2mg/kg 単回経口投与して AUC<sub>0-inf</sub> から算出した吸収率は 55.5%であった。

## (3)胆汁中再排泄率

## ＜アゼルニジピン 動物データ（ラット）＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピンを  $5\text{mg/kg}$  十二指腸内投与して得られた胆汁を別のラットに  $1\text{mL/body}$  で十二指腸内投与して求めた投与後 24 時間までの胆汁中再排泄率は 24%であった。

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

## ＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ（ラット）＞

ラットへの  $^{14}\text{C}$ -オルメサルタン メドキシミル  $5\text{mg/kg}$  単回経口投与、及び 1 日 1 回 21 日間反復経口投与において脳への放射能の分布はほとんど認められない。

## ＜アゼルニジピン 動物データ（ラット）＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピンを  $1\text{mg/kg}$  単回経口投与し、96 時間まで経時的に組織を採取して組織内放射能を測定した。肝臓、副腎、腎臓及び褐色脂肪において血漿中濃度に比較し高い濃度が認められたが、脳においては低い濃度であった（「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照）。また、ラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピンを  $1\text{mg/kg}$ 、1 日 1 回反復経口投与し、投与 21 日の投与後 6、24 及び 96 時間に全身オートラジオグラムを作成した。投与 6 時間では消化管内容物、胆汁及び膀胱内尿に、24 時間では消化管内容物、肝臓、脂肪、副腎及び腎臓等に高い放射能が認められ、96 時間では脂肪、肝臓、副腎及び腎臓等に低い放射能が認められたが、いずれの時間にも脳に放射能はほとんど認められなかった。

## (2)血液－胎盤関門通過性

## ＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ（ラット）＞

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目）に  $^{14}\text{C}$ -オルメサルタン メドキシミルを単回経口投与（ $5\text{mg/kg}$ ）1 時間後の子宮、卵巣、及び胎盤には母体血漿の 10～20%前後の放射能が認められ、胎児では 1%以下であった。妊娠 13 日目のラットでは投与 1 時間後以降は放射能が消失に向かったが、妊娠 18 日目のラット胎児では投与 24 時間後以降に放射能濃度が最高値を示し、周産期において胎盤通過性が高く、胎児からの消失も遅かった。

## ＜アゼルニジピン 動物データ（ラット）＞

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピンを  $1\text{mg/kg}$  単回経口投与し、投与後 1、6、及び 24 時間目に組織を採取して組織内放射能を測定した。妊娠 13 日目及び 18 日目ラットともに胎児の放射能はわずかに認められた程度で、羊水にはほとんど放射能は認められなかった。妊娠 18 日目ラットの胎児では、各時点で母体の血漿中濃度を上回る濃度分布を示した組織はほとんどなかった。また、妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピンを  $1\text{mg/kg}$  単回経口投与し、投与後 1、6、及び 24 時間目に全身オートラジオグラムを作成した結果、投与後 6 時間では胎児にも低い放射能が認められたが、投与後 24 時間には減少した。

## (3)乳汁への移行性

## ＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ（ラット）＞

分娩後 10 日前後の哺育中ラットに  $^{14}\text{C}$ -オルメサルタン メドキシミル  $5\text{mg/kg}$  を非絶食下单回経口投与し、投与後 24 時間まで経時的に乳汁及び血液を採取して総放射能濃度を求めた結果、乳汁中への放射能の移行が認められたが、血漿中放射能濃度よりも低く、投与 24 時間後には検出限界未満に低下した。

## ＜アゼルニジピン 動物データ（ラット）＞

分娩後 11 日目の哺育中のラットに  $^{14}\text{C}$ -アゼルニジピン  $1\text{mg/kg}$  を非絶食下で単回経口投与した後、経時的に乳汁及び血漿を採取して放射能を測定した結果、乳汁中濃度は投与後 6 時間に最高値となり、血漿中濃度の約 10 倍を示したが、その後減少し投与後 48 時間には検出限界以下になった。

(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

＜オルメサルタン メドキシミル 動物データ（ラット）＞

1) ラット単回経口投与

ラットへの<sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミルの単回経口投与（5mg/kg）では、主に肝臓及び腎臓に高い濃度で分布したが、消失は速やかであり蓄積性はないものと考えられた。肝臓への高い分布は本薬の主排泄経路が胆汁であることが要因と考えられ、腎臓への高い分布はAT<sub>1</sub>受容体の分布密度が高いことに関連するものと考えられた。

2) ラット反復経口投与

ラットへの<sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミルの1日1回21日間反復経口投与（5mg/kg）では、単回投与と同様肝臓及び腎臓に高い分布を示し、反復投与による組織への蓄積及び分布パターンの変化は認められなかった。

3) 血管への分布

<sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミル 1mg/kg を経口投与した SHR（高血圧自然発症ラット）、WKY（Wistar-Kyoto）ラットの動脈及び静脈における総放射能濃度の K<sub>p</sub> 値（組織/血漿中濃度比）は標的臓器ではない骨格筋よりも高く、高い血管親和性を有する可能性が示唆された。また、<sup>3</sup>H-オルメサルタンを静脈内投与した SHR の大動脈では主に外膜及び中膜への分布が認められ、AT<sub>1</sub> 受容体の分布にほぼ一致した分布を示した。

＜アゼルニジピン 動物データ（ラット）＞

1) ラット単回経口投与

ラットに<sup>14</sup>C-アゼルニジピンを 1mg/kg 単回経口投与し、96 時間まで経時的に組織を採取して組織内放射能を測定した。多くの組織が投与後、4 ないし 6 時間に最高濃度を示し、特に肝臓、副腎、腎臓及び褐色脂肪において血漿中濃度に比較して高い濃度が認められた。

2) ラット反復経口投与

ラットに<sup>14</sup>C-アゼルニジピン 1mg/kg を1日1回21日間反復経口投与し、投与1、7、14及び21日目に組織を採取して組織内放射能を測定した。投与1日の投与後6時間では肝臓、小腸、副腎、大腸、褐色脂肪、腎臓及び膵臓が、投与後24時間では肝臓、ハーダー腺、褐色脂肪及び白色脂肪が高濃度であった。投与後96時間では約半数の組織が検出限界以下となったが、白色脂肪及び肝臓が高濃度であった。投与7、14及び21日目の各投与後24時間の組織内濃度は、多くの組織で投与回数に伴った増加を示し、血液、白色脂肪、皮膚、骨格筋、骨髄及び副腎で増加の程度が大きかった。投与21日目の投与後96時間では白色脂肪、褐色脂肪及び肝臓が高濃度であり、投与後168時間以降はすべての組織内濃度が最高濃度のほぼ半分以下となった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にアゼルニジピン（終濃度：1μM）及び種々の濃度のオルメサルタン（終濃度：0, 3, 10, 30μM）を添加し、超遠心法によりアゼルニジピンの蛋白結合率を求めた。また、オルメサルタン（終濃度：10μM）及び種々の濃度のアゼルニジピン（終濃度：0, 1, 3, 10μM）を添加し、同様にしてオルメサルタンの蛋白結合率を求めた。

アゼルニジピンの血漿蛋白結合率は、オルメサルタン添加最高濃度 30μM まで非添加時に比較し変化しなかった。オルメサルタンの血漿蛋白結合率は、10μM のアゼルニジピンの添加において非添加時に比較し有意に低い値を示したが、その差は 0.2% と小さく、また阻害が認められた濃度は、臨床用量のアゼルニジピンを投与した時の C<sub>max</sub> に比較し高濃度であった。



### 活性代謝物オルメサルタン及びアゼルニジピン共存下におけるヒト血漿蛋白結合率

被験薬（終濃度）	共存薬及び終濃度	蛋白結合率 %
アゼルニジピン（1 $\mu$ M）	オルメサルタン 0 $\mu$ M	93.2（1.6）
	3 $\mu$ M	93.7（1.1）
	10 $\mu$ M	93.6（0.4）
	30 $\mu$ M	93.5（1.0）
オルメサルタン（10 $\mu$ M）	アゼルニジピン 0 $\mu$ M	99.2（0.1）
	1 $\mu$ M	99.1（0.1）
	3 $\mu$ M	99.0（0.1）
	10 $\mu$ M	99.0（0.1）*

平均値（標準偏差）、n=3

検定：共存薬 0 $\mu$ M に対する Dunnett の多重比較検定 \* p<0.05

以上、ヒト血漿蛋白結合率はオルメサルタンが 99%であり、アゼルニジピンが 93%であった（超遠心法）。なお、オルメサルタンは血清中でアルブミンに大部分が結合する（結合部位：ワルファリンサイト）と考えられ、またアゼルニジピンは主に血漿中でリポ蛋白に非特異的に結合する。

## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

オルメサルタン メドキシミルは、経口投与後、主に小腸上皮、肝臓又は血漿においてエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物のオルメサルタンに代謝される。

アゼルニジピンは、経口投与後、主に小腸及び肝臓で代謝され、CYP3A4 によりジヒドロピリジン環が酸化される。

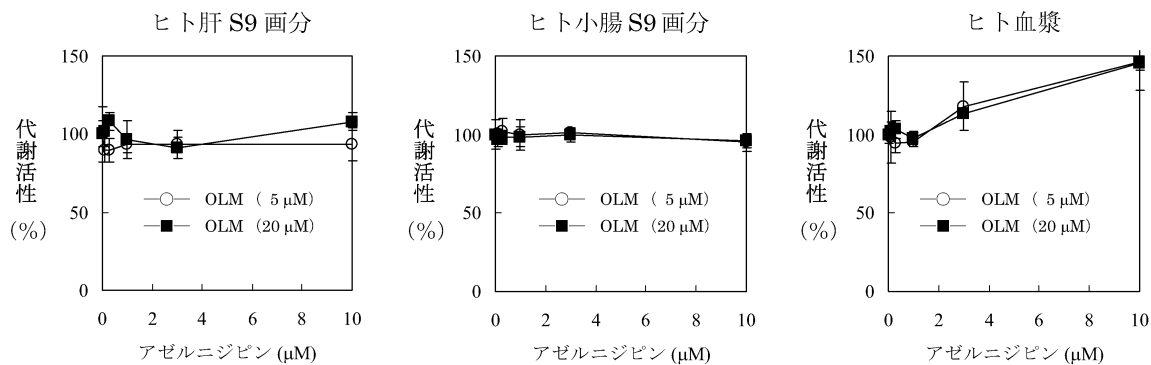
<参考>

#### 1) オルメサルタン メドキシミルの加水分解に及ぼすアゼルニジピンの影響

ヒト肝及び小腸 S9 画分、並びにヒト血漿に、それぞれアゼルニジピン（終濃度：0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 $\mu$ M）を添加してプレインキュベートし、オルメサルタン メドキシミル（終濃度：5, 20 $\mu$ M）を添加して加水分解反応を開始させた。アセトニトリルを加えて反応を停止した後試料を遠心分離し、上清中の活性代謝物オルメサルタン濃度を測定した。

その結果、ヒト肝及び小腸 S9 画分におけるオルメサルタン メドキシミルの加水分解は、アゼルニジピン添加最高濃度 10 $\mu$ M まで影響を受けなかった。一方、ヒト血漿において 1 $\mu$ M まではアゼルニジピンの影響はみられなかったが、3 $\mu$ M 以上のアゼルニジピンの添加によりオルメサルタン メドキシミルの加水分解活性が上昇する傾向を示した。しかしながら、臨床用量のアゼルニジピンを投与した時の C<sub>max</sub> に比較して高濃度での変化であった。

オルメサルタン メドキシミルの *in vitro* 代謝に及ぼすアゼルニジピンの影響

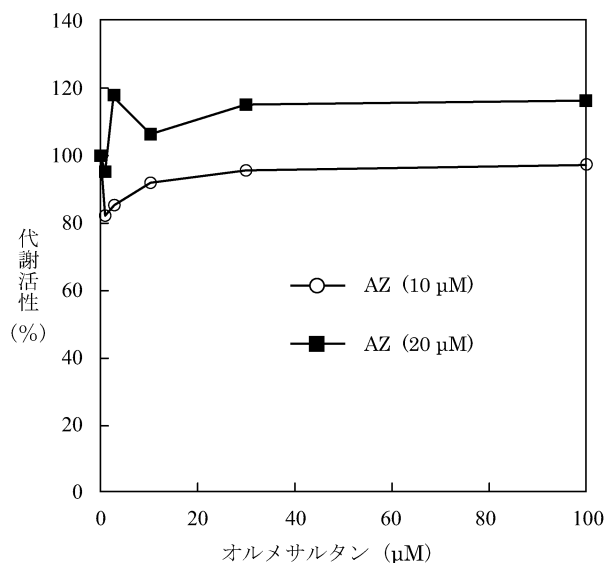


OLM : オルメサルタン メドキシミル (平均値±標準偏差、n=3)

2) アゼルニジピンの酸化的代謝に及ぼす活性代謝物オルメサルタンの影響

ヒト肝ミクロソーム画分に、アゼルニジピン (終濃度 : 10, 20μM) を添加してプレインキュベートし、活性代謝物オルメサルタン (終濃度 : 0, 1, 3, 10, 30, 100μM) 及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADPH) 生成系を添加して代謝反応を開始させた。メタノールを加えて反応を停止した後試料を遠心分離し、上清中のアゼルニジピン酸化体 (M-1) 濃度を測定した。その結果アゼルニジピンの酸化的代謝は、活性代謝物オルメサルタン添加の影響を受けなかった。

アゼルニジピンの *in vitro* 代謝に及ぼすオルメサルタンの影響



AZ : アゼルニジピン (平均値、n=2)

## (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

## &lt;オルメサルタン メドキシミル&gt;

## 代謝酵素 (P450) 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて検討した活性代謝物オルメサルタンによる各 P450 分子種の代謝活性に対する阻害率は弱く、P450 分子種の代謝活性阻害に基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

## &lt;アゼルニジピン&gt;

ヒトにおけるアゼルニジピンの代謝には CYP3A4 が関与し、代謝の第一段階はジヒドロピリジン環の酸化 (M1 の生成) と考えられる。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

## &lt;アゼルニジピン 動物データ (イヌ) &gt;

イヌにアゼルニジピン 10mg/body を投与 (静脈内及び門脈内) した後の血漿中濃度から得られた  $AUC_{0-inf}$  をもとに初回通過効果を算出した結果、8.2%と求められた。

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

オルメサルタン メドキシミルは経口投与後、主に小腸上皮、肝臓又は血漿においてエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物オルメサルタンに代謝される。

高血圧自然発症ラットを用いた検討から、アゼルニジピンの代謝物 M1 は降圧作用を有していないことが示された。

## 7. 排 泄

## (1)排泄部位及び経路

## &lt;オルメサルタン メドキシミル 外国人データ&gt;

主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄である。

$^{14}C$ -オルメサルタン メドキシミル (非標識体で希釈) 約 20mg を健康な成人男性 6 例に単回経口投与した場合、放射能の尿中排泄率 (240 時間後まで) は投与量の 9.9~16.3% (平均 12.6%) であり、大部分は投与後 12 時間以内に排泄された。また、放射能の糞中排泄率 (312 時間後まで) は投与量の 64.6~89.6% (平均 77.2%) であり、これら排泄された放射能のほとんどは活性代謝物オルメサルタンであった。

## &lt;アゼルニジピン 動物データ (ラット、イヌ) &gt;

ラット及びイヌにおける検討から、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄と考えられる。

## (2)排泄率

## &lt;オルメサルタン メドキシミル&gt;

## 1) 健康成人

## 単回投与 (外国人データ)

健康な成人男性 6 例に  $^{14}C$ -オルメサルタン メドキシミル 20mg を単回経口投与したところ、総投与放射能排泄率は、尿中が 12.6% (240 時間後まで)、糞中が 77.2% (312 時間後まで) であった。

## 反復投与

健康な成人男性 27 例を対象にオルメサルタン メドキシミル 10、20 及び 40mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与 (第 1 回目及び第 7 回目投与は空腹時、第 2~6 回目投与時は朝食 1 時間前に投与) し、初回投与又は反復投与 7 日目に 24 時間まで蓄尿して尿中オルメサルタン (活性代謝物) 濃度を測定した<sup>9)</sup>。

投与後 24 時間尿中排泄量は投与量に伴い増加したが、第 1 回目と第 7 回目の比較ではいずれの投与量においても有意差は認められず、尿中排泄率は 11.9~15.5% の範囲であり、投与量の増加に伴う変動は小さくほぼ一定であった。

2-i) 腎機能低下患者<sup>10)</sup>

反復投与

腎機能低下（血清クレアチニン：1.55～3.64mg/dL）を伴う高血圧症患者 8 例（30～66 歳）にオルメサルタン メドキシミル 5mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に反復経口投与し、初回投与又は投与 7 日目の投与直後から 24 時間にわたり採尿して尿中オルメサルタン濃度を測定した。

初回投与と 7 日目のオルメサルタン尿中平均排泄率〔算術平均値（標準偏差）〕は 3.80（3.27）%及び 5.15（2.01）%と両日間でほとんど差は認められなかった。

2-ii) 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>11)</sup>

反復投与

腎機能障害患者 26 例（26～72 歳）と腎機能正常者 8 例（41～47 歳）にオルメサルタン メドキシミル 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、初回投与後 24 時間又は投与 7 日目の最終投与後 96 時間にわたり尿検体を採取して尿中オルメサルタン濃度を測定した。

腎機能障害患者はクレアチニンクリアランス（CL<sub>CR</sub>）に基づいて腎機能障害の程度を軽度〔CL<sub>CR</sub>=40～59mL/min、8 例（男性 6 例、女性 2 例）〕、中等度〔CL<sub>CR</sub>=20～39mL/min、9 例（男性 2 例、女性 7 例）〕及び重度〔CL<sub>CR</sub><20mL/min、9 例（男性 4 例、女性 5 例）〕の 3 群に分類した。

初回及び反復投与時のオルメサルタン尿中排泄率は腎機能障害の程度が重症であるほど低下した。

3) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>11)</sup>

単回投与

肝機能障害（肝硬変）患者 12 例〔45～65 歳：修正版 Child-Pugh スコアに基づき肝機能障害の程度を軽度（スコア 5～6、4 例）又は中等度（スコア 7～9、8 例）に分類〕及び肝機能正常者 12 例（44～65 歳）にオルメサルタン メドキシミル 10mg を空腹時単回経口投与し、96 時間まで尿検体を採取して尿中オルメサルタン濃度を測定した。

すべての被験者群において、尿中オルメサルタンの大部分が投与後 8 時間までに回収され、また投与後 96 時間までの尿中排泄率は肝機能障害患者で増大した（「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照）。

4) 高齢高血圧患者（外国人データ）<sup>11)</sup>

反復投与

高齢（65～73 歳）及び非高齢（22～44 歳）高血圧症患者それぞれ 12 例にオルメサルタン メドキシミル 80mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、初回投与後 24 時間及び最終投与後 48 時間まで採尿して尿中オルメサルタン濃度を測定した。

初回投与後の尿中排泄量及び尿中排泄率に関しては両年齢群間に有意な差が認められたが（t 検定；いずれも P=0.005）、投与 10 日目の投与後 48 時間までのオルメサルタン尿中排泄率に群間差は認められなかった。

<アゼルニジピン>

1) 健康成人

単回投与

健康な成人男性 4 例に <sup>14</sup>C-アゼルニジピン 4mg を単回経口投与したところ、総投与放射能排泄率は、投与後 7 日目までに尿中が 26%、糞中が 63%であった（外国人データ）。

また、健康な成人男性 4 例にアゼルニジピン 0.5～20mg を空腹時単回経口投与し、以後 24 時間まで分画蓄尿し、GC/MS 法にて尿中アゼルニジピン濃度を測定した結果、尿中の未変化体の排泄はわずかであった（0.1%以下）<sup>12)</sup>。

## 2) 腎機能障害患者

## 反復投与

血清クレアチニン値 1.5～5.3mg/dL、クレアチニンクリアランス 14～64mL/min を示す腎機能低下を伴う高血圧症患者 6 例（23 歳～72 歳、体重 46～70kg）にアゼルニジピン 8mg 錠を 7 日間連続で 1 日 1 回 1 錠朝食後経口投与した。投与 1 日目及び 7 日目に 0～6 時間まで、6～12 時間まで、12～24 時間までの蓄尿を行い、GC/NICI-MS 法（測定限界 0.63ng/mL）にてアゼルニジピン濃度を測定した結果、未変化体の尿中排泄は投与 1 日目、7 日目とも 24 時間を通じて検出限界以下であった<sup>13)</sup>。

注）本剤の承認用量はオルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg である。

## (3)排泄速度

「VII.7.排泄率」参照

## 8. トランスポーターに関する情報

## オルメサルタン メドキシミル

オルメサルタンの肝取り込みは OATP1B1 及び OATP1B3 が、胆汁排泄には MRP2 が、腎排泄には OAT3 が関与することが示されている。また、オルメサルタン メドキシミルは MDR1、MRP2、BCRP の基質であることが示されている<sup>14)</sup>。

なお、本剤と OAT3、OATP1B1 の基質となる薬剤（プラバスタチン）との併用による臨床試験で相互作用が認められなかったことから、OAT3、OATP1B1 を阻害しないと考えられる。（社内資料）

また、*in vitro* 試験（calcein uptake assay）でオルメサルタン及びオルメサルタン メドキシミルは、P-gp 阻害能を示さなかった<sup>15)</sup>。

## アゼルニジピン

P-糖蛋白の基質であるジゴキシシンと本剤の併用投与によりジゴキシシンの血漿中濃度上昇が認められたことから、本剤は P-糖蛋白を阻害する可能性がある（「VIII.7.(2)併用注意とその理由 ジゴキシシン」参照）。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

## (1)腎機能障害患者

## ＜オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

健康な成人男性 8 例と、腎機能障害患者 26 例を重症度別に 8～9 例ずつ 3 群に分けた計 34 例に対し、オルメサルタン メドキシミル 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 7 日目の定常状態における血漿中オルメサルタンの AUC の幾何平均値は、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 1.6 倍、1.8 倍、2.8 倍であった<sup>11)</sup>。

## ＜アゼルニジピン＞

腎機能低下を伴う高血圧症患者 6 例（血清クレアチニン 1.5～5.3mg/dL）にアゼルニジピン 8mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与したところ、投与 7 日目の C<sub>max</sub> は 17.1ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は 154.5ng・hr/mL であり、投与 1 日目（C<sub>max</sub> : 8.6ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> : 67.3ng・hr/mL）に比べ有意に高かった<sup>13)</sup>。

(2)肝機能障害患者

＜オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

軽度及び中等度の肝機能障害患者 12 例にオルメサルタン メドキシミル 10mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して血漿中オルメサルタンの AUC の幾何平均値はそれぞれ 1.1 倍、1.7 倍であった<sup>11)</sup>。

＜アゼルニジピン 外国人データ＞

軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康人各 8 例にアゼルニジピン 8mg を単回経口投与したところ、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示した<sup>16)</sup>。

(3)高齢健康者<sup>17)</sup>

＜オルメサルタン メドキシミル＞

単回投与

健康な高齢者（65～78 歳）6 例及び非高齢者（21～31 歳）6 例にオルメサルタン メドキシミル 10mg を朝食 30 分後単回経口投与したところ AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は、高齢者／非高齢者の幾何平均値の比がそれぞれ 1.03 及び 0.94 であり、年齢間の差は小さかった。T<sub>max</sub> は高齢者で延長した。腎クリアランスに関しては両群間に差は認められなかった。高齢者、非高齢者において薬物動態に大きな違いはないことが確認された。

(4)高齢高血圧患者

＜オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

高齢高血圧症患者（75 歳以上）17 例にオルメサルタン メドキシミル 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したところ、非高齢患者に比較し AUC が 1.4 倍高値を示したが、蓄積性はほとんど認められなかった<sup>11)</sup>。

＜アゼルニジピン＞

高齢高血圧症患者（65～84 歳）5 例にアゼルニジピン 8mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与したところ、投与 7 日目の C<sub>max</sub> は 25.7ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は 242.8ng・hr/mL であり、投与 1 日目（C<sub>max</sub> : 15.8ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> : 107.0ng・hr/mL）に比べ有意に高かった<sup>18)</sup>。

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 本剤の成分に対し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 アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤）（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル含有製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビル含有製剤）、コビスタット含有製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 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 本剤の成分あるいは添加物による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。また、アゼルニジピンを用いたウサギ抗原性試験におけるアジュバント併用免疫群で遅延型皮膚反応陽性が認められている。
- 2.2 妊娠に伴う高血圧症の場合、ACE 阻害剤やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の使用により、新生児に腎不全を引き起こし、動物で胎児死亡が観察されることが報告されていることから、高血圧症に対する各種診断と治療のガイドラインにおいても、これら薬剤の使用を避け、他の降圧剤を使用するように記載されている。動物実験（ラット）においてオルメサルタン メドキシミルでは妊娠中期以降の投与において胎児及び新生児の低体重、生後分化の遅延が確認されている。一方、アゼルニジピンではラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で着床前及び着床後胚死亡率の有意な増加、出生児の体重低下、ラット周産期及び授乳期投与試験で妊娠期間及び分娩時間の延長等が認められている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用を禁忌とした（「VIII.6.(5)妊婦」参照）。
- 2.3 アゼルニジピンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。*in vitro* 代謝実験において CYP3A4 代謝阻害物質であるイトラコナゾール、リトナビルはアゼルニジピンの代謝を阻害した（イトラコナゾール： $K_i=4.2\text{nM}$ 、リトナビル： $K_i=6.8\text{nM}$ ）。また、臨床試験においてイトラコナゾールとの併用によりアゼルニジピンの AUC が 2.8 倍（1.7～5.4 倍）に上昇することが報告されている（「VIII.7.相互作用」参照）。
- 2.4 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<sup>19)</sup>の中間結果に基づいて既に注意喚起されているアリスキレンフマル酸塩の「使用上の注意」との整合性を図り設定した。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.3.用法及び用量」参照

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 本剤はオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの配合剤であり、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。[5.1、5.2、7.1、7.2 参照]
- 8.2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]
- 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 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。
- 8.5 カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量すること。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

解説：

- 8.1 本剤は配合剤であるため、配合有効成分であるオルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンの双方の副作用が発現する可能性を考慮して設定した。
- 8.2 国内のオルメサルタン メドキシミルの臨床試験において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として AST (GOT)、ALT (GPT) 及び LDH の上昇が 1 例認められている。オルメサルタン メドキシミルを含む他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤においても重篤な肝機能障害が報告されていることから、本剤を投与する場合には肝機能検査を実施する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するなど適切な処置を行うことが必要と考えられる。
- 8.3 手術時には失血や麻酔剤の使用等により血圧の低下が認められるが、通常はレニン-アンジオテンシン系の賦活作用等により代償的に血圧が維持される。本剤を手術前に使用した場合には、その代償機能が作働せず、血圧低下の助長が原因で過度の低血圧を起こす可能性がある。また、ARB により手術当日まで血圧をコントロールしていた患者では、手術前日に投与を中止した患者と比較し、麻酔導入時の低血圧を来しやすいとの報告がある<sup>20)</sup>。降圧剤は手術当日まで服用するのが原則であるが、手術前 24 時間は本剤の投与を行わないことが望ましいと考えられる。
- 8.4 降圧剤の一般的な注意事項であり、本剤の投与後、降圧作用に基づく「めまい」、「ふらつき」等が認められていること〔「Ⅷ.8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照〕から、高所作業、自動車の運転又は重機器類の操作等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要である。
- 8.5 カルシウム拮抗剤についての一般的な注意事項である。カルシウム拮抗剤の投与を急に中止すると、症状が悪化するおそれがある。血圧が安定している等の理由により休薬する場合には、徐々に減量すること。本剤の服薬により血圧が安定していても、患者が勝手に服薬を中止すると、再び血圧が上昇し、症状が悪化することがあるので、医師の指示なしに服薬を中止しないように患者に注意をすること。また、過度の降圧（症状）や副作用が発現した場合等で服薬中止が必要となることがあるので、何か異常があれば医師に相談するよう患者に依頼すること。



## 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。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。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惹起し、病態を悪化させるおそれがある。

## 9.1.4 厳重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

## 解説：

- 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に対しレニン-アンジオテンシン系を抑制する降圧剤を投与した場合には、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。したがって、これら患者に対しては治療上やむを得ないと判断される場合を除き本剤の使用は避けることが望ましい。
- 9.1.2 レニン-アンジオテンシン系を抑制する降圧剤を投与した場合には、アルドステロン分泌抑制に基づくカリウム貯留作用に伴い、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者に対しては治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けることが望ましい。さらに、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ため、血清カリウム値の推移には特に注意が必要である。
- 9.1.3 脳血管障害のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、これに伴う脳循環不全症状（めまい、頭重感、意欲の低下等）を悪化させるおそれがあることより、脳血管障害のある患者には、本剤を慎重に投与する必要がある。
- 9.1.4 厳重な減塩療法中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧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には低用量から開始し、増量する場合には患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う必要がある。

(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（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上）のある患者

これらの患者を対象とした有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。腎機能を悪化させるおそれがある。 [16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。 [11.1.4 参照]

解説：

9.2.1 外国で実施したオルメサルタン メドキシミルの腎機能障害患者薬物動態試験において、軽度及び中等度腎機能障害患者に本剤を投与したときの AUC は、腎機能正常者に比べそれぞれ約 1.6 倍及び約 1.8 倍高く、重度腎機能障害患者においても約 2.8 倍と高値であり、腎機能の低下に伴い AUC が増加することが示唆された<sup>11)</sup> [「VII.10.(1)腎機能障害患者」参照]。軽度・中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者では有効性、安全性には問題のないことが確認されているが<sup>21)</sup>、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の患者を対象とした有効性、安全性についての検討は行っていない。

また、アゼルニジピンで腎機能低下例を対象とした 7 日間連続投与での薬物動態の検討から、投与 7 日目の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub> が 1 日目に比し有意に高値を示すが、投与後 24 時間の血漿中濃度は 6 日目以降ほぼ一定の値を示し定常状態に達しており<sup>13)</sup>、有効性及び安全性に特に問題は認められていない。

しかしながら、一般的に重篤な腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が悪化する可能性がある。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では慎重に投与する必要がある。

9.2.2 血液透析中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧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には低用量から開始し、増量する場合には患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う必要がある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：5～9）でオルメサルタン メドキシミル単独投与時のオルメサルタンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。また、アゼルニジピンは肝臓で代謝される。 [16.6.2 参照]

解説：

9.3 外国で実施したオルメサルタン メドキシミルの肝機能障害患者薬物動態試験において、軽度及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：5～9）における AUC は肝機能正常者と比べそれぞれ約 1.1 及び約 1.7 倍増加することが確認されている<sup>11)</sup> [「VII.10.(2)肝機能障害患者」参照]。肝機能障害患者を対象に有効性、安全性を検討した試験は行っていないが、肝機能障害患者では有害事象発現率が高くなる可能性も考えられることから慎重に投与する必要がある。また、アゼルニジピンは肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では慎重に投与する必要がある。

## (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<sup>22,23)</sup>。

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：

9.4.1 妊娠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受容体拮抗剤等の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が報告されたことから<sup>22,23)</sup>、妊娠する可能性のある女性は注意が必要である。

## (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、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。

アゼルニジピンでは動物実験(ラット)で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。また、妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。[2.2、9.4.1 参照]

## 解説：

9.5 「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は「禁忌」として注意喚起している。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において胎児・新生児の死亡等が報告されている。一方、アゼルニジピンも妊娠末期の投与において、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。以上のことから、十分な注意が必要である。

## (6)授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

オルメサルタン メドキシミルでは動物実験（ラット）の 5mg/kg/日 で乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット周産期及び授乳期経口投与）の 200mg/kg/日 で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日 で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。

アゼルニジピンでは動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

解説：

9.6 本剤の各配合成分であるオルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンいずれも、ラット経口投与後に乳汁中への移行が認められており、曝露量等から授乳中の児への影響が懸念されるため、授乳中の女性への投与を避けることが望ましい。

## (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：

9.7 国内では、本剤及び各配合成分について低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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。

解説：

9.8 一般に高齢者では生理機能が低下していることから過度の降圧が起こる可能性があることを考慮し、高齢者に対しては、患者の状態を観察しながら適宜用量を調節するなどの注意喚起が必要である。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

アゼルニジピンは、主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝される。 [16.4 参照]

解説：

10. アゼルニジピンは主として CYP3A4 により代謝を受け、またその CYP3A4 に対する Ki 値は 5.8µM と求められている（*in vitro*）。

## (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
アゾール系抗真菌剤（経口剤、注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール）、ミコナゾール（フロリード）、フルコナゾール（ジフルカン）、ホスフルコナゾール（プロジフ）、ポリコナゾール（ブイフェンド） [2.3 参照]	イトラコナゾールとの併用によりアゼルニジピンの AUC が 2.8 倍に上昇することが報告されている。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害し、アゼルニジピンのクリアランスが低下すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）、ネルフィナビル（ビラセプト）、アタザナビル（レイアタツ）、ホスアンブレナビル（レクシヴァ）、ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス） コビスタット含有製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス [2.3 参照]	アゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。	
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。） [2.4 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：

## アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）

イトラコナゾールとの相互作用

*in vitro* 代謝実験において CYP3A4 代謝阻害物質であるイトラコナゾールはアゼルニジピンの代謝を阻害し、その  $K_i$  値は 4.2nM と求められている。

薬物動態：アゼルニジピンの血漿中濃度に及ぼすイトラコナゾールの影響について、アゼルニジピン 8mg 及びイトラコナゾール 50mg を健康成人男性 8 例（20～29 歳、体重 56～75kg）に併用投与することにより検討したところ、併用投与時の薬物動態学的パラメータは単独投与時と比較して  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-tz}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 1.6 倍、2.8 倍、2.8 倍に増加した。

投与法	$C_{max}$ <sup>注)</sup> (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-tz}$ <sup>注)</sup> (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ <sup>注)</sup> (ng・hr/mL)
アゼルニジピン単独	12.3(0.4)	2.9±0.6	8.7±1.9	61.0(0.4)	73.8(0.3)
イトラコナゾール併用	19.7(0.2)	3.6±1.3	10.0±1.6	170.9(0.2)	208.2(0.2)

n=8、Mean±SD、<sup>注)</sup> 幾何平均（対数変換後の標準偏差）

## HIV プロテアーゼ阻害剤

リトナビルは CYP3A4 代謝阻害物質であり、*in vitro* 代謝実験においてアゼルニジピンの代謝を阻害し、その  $K_i$  値は 6.8nM と求められている。CYP3A4 阻害活性がイトラコナゾールと同様に著しく強く、併用によりアゼルニジピンの血漿中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。

## アリスキレンフマル酸塩

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 2.4 参照。

## (2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	オルメサルタン メドキシミルとの併用により、血清カリウム値が上昇することがある。	オルメサルタン メドキシミル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おそれがある。 危険因子：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 [11.1.4 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	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、本剤が奏効しやすい。
リチウム製剤 炭酸リチウム	オルメサルタン メドキシミルとの併用により、リチウム中毒が起こるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、オルメサルタン メドキシミルがナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
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 <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのオルメサルタン メドキシミルと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。	オルメサルタン メドキシミルのレニン-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。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	オルメサルタン メドキシミルの降圧作用が減弱するおそれがある。	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阻害作用により、オルメサルタン メドキシミルの降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの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る。
他の降圧剤	過度の降圧が起こるおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用メカニズムの異なる降圧剤の併用により薬理作用が増強される。
ジゴキシン	アゼルニジピンとの併用によりジゴキシンの C <sub>max</sub> が 1.5 倍、AUC が 1.3 倍に上昇することが報告されている。必要があればジゴキシンを減量すること。	ジゴキシンの腎排泄（尿細管分泌）及び腎外からの排泄を阻害するためと考えられる。
シメチジン イマチニブメシル酸塩 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン等	アゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方に切り替えること、あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害し、アゼルニジピンのクリアランスが低下すると考えられる。

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	アゼルニジピンとの併用によりシンバスタチンのAUCが2.0倍に上昇することが報告されている。必要があれば本剤又はシンバスタチンの投与を中止すること。	アゼルニジピンとこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
シクロスポリン	アゼルニジピン又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方に変更すること、又はこれらの薬剤を減量すること。	腎機能障害のある患者は特に注意すること。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム、ミダゾラム、 トリアゾラム等 経口黄体・卵胞ホルモン 経口避妊薬等	アゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方に変更すること、あるいはタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止すること。	アゼルニジピンとこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
タンドスピロンクエン酸塩	アゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方に変更すること、あるいはタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止すること。	セロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用が降圧作用を増強する。
リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール	アゼルニジピンの作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アゼルニジピンのクリアランスが上昇すると考えられる。
グレープフルーツジュース	アゼルニジピンの血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4によるアゼルニジピンの代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。

解説：

#### カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

ARBはアルドステロンの分泌を抑制する。従って、本剤との併用によりカリウム貯留作用が増強し、血清カリウム値が上昇するおそれがあり、腎機能障害のある患者では特に注意することが望ましいと考えられる。

#### 利尿降圧剤

利尿降圧剤投与中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧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には、低用量から開始し、増量する場合には患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う必要があると考えられる。

#### リチウム製剤

オルメサルタン メドキシミルとリチウム製剤との併用により、血中リチウム濃度が増加したとの報告があり、リチウム中毒を起こすおそれがあるので、本剤との併用にも注意すること。

#### アリスキレンフマル酸塩

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説2.4参照。

#### アンジオテンシン変換酵素阻害剤<sup>24)</sup>

無作為化試験のメタ解析の結果、アンジオテンシンII受容体拮抗剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤の併用を含むレニン-アンジオテンシン系の二重遮断療法により、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスクが増加したと報告されている。

#### 非ステロイド性消炎鎮痛剤<sup>25~28)</sup>

ACE阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、降圧作用の減弱や、腎機能の悪化がみられたとの外国文献が報告されている。

#### 他の降圧剤

他の降圧剤との併用時には過度の降圧や副作用に注意が必要である。場合により他の降圧剤あるいは本剤を減量すること。アゼルニジピンは動物実験（ラット）においてβ遮断薬アテノロールとの併用投与により相加的な降圧作用の増強が認められている。

**ジゴキシシン**

健康成人男性 16 例（22～41 歳）にアゼルニジピン 8mg 及びジゴキシシン 0.25mg を併用投与したところ、血漿中ジゴキシシンの Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> は単独投与に比較してそれぞれ 1.5 倍（0.8～3.1 倍）、1.3 倍（0.6～2.3 倍）に増加した。

投与法	Cmax <sup>注)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	CLR* (L/hr)	AUC <sub>0-tz</sub> <sup>注)</sup> (ng・hr/mL)
ジゴキシシン単独	1.1(0.4)	1.7±0.6	14.6±6.4	5.7(0.6)
アゼルニジピン併用	1.6(0.4)	1.1±0.7	12.2±8.5	7.4(0.7)

n=15 (\*n=14)、Mean±SD、<sup>注)</sup> 幾何平均（対数変換後の標準偏差）

**シメチジン、イマチニブメシル酸塩、マクロライド系抗生物質**

アゼルニジピンでの相互作用の臨床試験あるいは実験データはないが、本剤と CYP3A4 を阻害するこれらの薬剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。

**シンバスタチン**

健康成人男性 8 例（22～34 歳、体重 55～72kg）を 2 群各 4 例に分け、クロスオーバー法にてアゼルニジピン 8mg 及びシンバスタチン 10mg を 1 日目、7 日目に 1 日 1 回経口投与してアゼルニジピン及びシンバスタチンとその活性代謝物である β-ヒドロキシシンバスタチンの血中濃度推移並びに薬物動態学的パラメータを求めた。その結果、単独及び併用投与時におけるアゼルニジピンの薬物動態学的パラメータには有意差は認められなかったが、シンバスタチンのそれでは Cmax、AUC<sub>0-tz</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 1.9 倍、2.0 倍及び 1.9 倍に増加した。また、β-ヒドロキシシンバスタチン（活性代謝物）では、同様に 1.4 倍、1.3 倍及び 1.2 倍であり、Cmax 及び AUC<sub>0-tz</sub> に有意差が認められたが、AUC<sub>0-∞</sub> に有意差は認められなかった。

**シクロスポリン、ベンゾジアゼピン系薬剤、経口黄体・卵胞ホルモン**

アゼルニジピンと CYP3A4 を競合的に阻害するこれらの薬剤との併用により、アゼルニジピン又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがあるので、併用時には過度の降圧や副作用に注意が必要である。また、シクロスポリンとの併用については、腎機能障害のある患者には特に注意が必要である。

**タンドスピロンクエン酸塩**

タンドスピロンクエン酸塩のセロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用により、本剤の作用が増強されるおそれがあるので、併用時には過度の降圧や副作用に注意を要する。必要があればタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止、あるいは本剤の成分であるアゼルニジピンの減量を行うこと。

**リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール**

相互作用の臨床試験あるいは基礎実験データはないが、本剤と CYP3A4 を誘導するこれらの薬剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるので、本剤との併用時には注意すること。

**グレープフルーツジュース<sup>29,30)</sup>**

アゼルニジピンをグレープフルーツジュースで服用した場合、アゼルニジピンの血中濃度が上昇することが報告されている<sup>29)</sup>。また、グレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害作用は 3 日以上持続する<sup>30)</sup>ので、時間をずらしてアゼルニジピンとグレープフルーツジュースを服用しても、アゼルニジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。従って、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。



## 8. 副作用

## 11. 副作用

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

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

## 11.1.2 腎不全（頻度不明）

## 11.1.3 高カリウム血症（頻度不明）

## 11.1.4 ショック（頻度不明）、失神（頻度不明）、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]

## 11.1.5 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]

## 11.1.6 血小板減少（頻度不明）

## 11.1.7 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害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。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

## 11.1.8 房室ブロック（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、徐脈（頻度不明）

めまい、ふらつき等の症状があらわれることがある。

## 11.1.9 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を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 11.1.10 アナフィラキシー（頻度不明）

そう痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、アナフィラキシーショックを起こしたとの報告もある。

## 11.1.11 重度の下痢（頻度不明）

長期投与により、体重減少を伴う重度の下痢があらわれることがある。生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

## 11.1.12 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

解説：11.1.1 血管浮腫、11.1.2 腎不全、11.1.3 高カリウム血症、11.1.4 ショック、失神、意識消失、11.1.5 肝機能障害、黄疸、11.1.6 血小板減少、11.1.7 低血糖、11.1.9 横紋筋融解症、11.1.10 アナフィラキシー、11.1.12 間質性肺炎についてはオルメサルタン メドキシミルの、また11.1.5 肝機能障害、黄疸、11.1.8 房室ブロック、洞停止、徐脈についてはアゼルニジピンの重大な副作用に準じてそれぞれ設定した。11.1.11 主に米国において、オルメサルタン含有製剤との因果関係が否定できない重度の下痢を症状とするスプルー様腸疾患が報告されたため、米国添付文書が改訂された。国内においても、同様の報告がある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、発疹	そう痒、光線過敏性反応
血液		好酸球増多、白血球数増加	貧血、血小板数減少
精神神経系	めまい、頭痛	立ちくらみ	眠気、ふらつき感、頭重感
消化器		下痢、胃部不快感、便秘、腹痛、嘔気・嘔吐	口渇、歯肉肥厚、口内炎
循環器		ほてり、動悸、顔面潮紅、胸痛	心房細動
肝臓	ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	総ビリルビン上昇、AST 上昇、肝機能異常	LDH 上昇、ALP 上昇
泌尿器		BUN 上昇、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、尿硝子円柱増加、頻尿、尿沈渣陽性
その他	尿酸上昇、CK 上昇	CRP 上昇、全身倦怠感、カリウム上昇、総コレステロール上昇、しびれ、浮腫	咳嗽、脱力感、異常感（浮遊感、気分不良等）、カリウム低下、トリグリセリド上昇、筋肉痛、疲労、乳び腹水 <sup>注)</sup> 、胸部不快感、味覚異常、脱毛

注) 低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

解説：

11.2 承認時までの臨床試験成績に基づき設定し、臨床試験で認められなかったもののオルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンで記載されている副作用を頻度不明の欄に記載した。

その後、再審査申請に伴い、「その他の副作用」の項の副作用頻度に長期使用に関する特定使用成績調査の結果を反映した。

「乳び腹水」については、多くの症例でアゼルニジピン投与前の血清アルブミンが低値であったため、注釈に「低アルブミン血症の患者で起こりやすい。」を記載した。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 副作用発現状況一覧表

時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	60	898	955
調査症例数	998	3,686	4,684
副作用等の発現症例数	54	63	117
副作用等の発現件数	60	81	141
副作用等の発現症例率（%）	5.41	1.71	2.50

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
<b>血液及びリンパ系障害</b>	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
貧血	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
<b>代謝及び栄養障害</b>	1（ 0.10）	7（ 0.19）	8（ 0.17）
高カリウム血症	—	2（ 0.05）	2（ 0.04）
高尿酸血症	1（ 0.10）	3（ 0.08）	4（ 0.09）
脂質代謝障害	—	2（ 0.05）	2（ 0.04）
<b>精神障害</b>	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
無為	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
<b>神経系障害</b>	27（ 2.71）	15（ 0.41）	42（ 0.90）
脳循環不全	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
脳出血	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
浮動性めまい	11（ 1.10）	9（ 0.24）	20（ 0.43）
体位性めまい	5（ 0.50）	—	5（ 0.11）
頭痛	6（ 0.60）	3（ 0.08）	9（ 0.19）
感覚鈍麻	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
意識消失	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
片頭痛	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
くも膜下出血	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
振戦	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
ラクナ梗塞	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
<b>耳及び迷路障害</b>	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
耳管狭窄	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
<b>心臓障害</b>	4（ 0.40）	7（ 0.19）	11（ 0.23）
不整脈	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
徐脈	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
右脚ブロック	1（ 0.10）	—	1（ 0.02）
動悸	1（ 0.10）	2（ 0.05）	3（ 0.06）
洞性徐脈	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
上室性期外収縮	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
頻脈	—	1（ 0.03）	1（ 0.02）
心室性期外収縮	1（ 0.10）	1（ 0.03）	2（ 0.04）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
<b>血管障害</b>	6 ( 0.60)	5 ( 0.14)	11 ( 0.23)
大動脈解離	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
潮紅	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
低血圧	1 ( 0.10)	2 ( 0.05)	3 ( 0.06)
起立性低血圧	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
ほてり	2 ( 0.20)	3 ( 0.08)	5 ( 0.11)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	1 ( 0.10)	1 ( 0.03)	2 ( 0.04)
喘息	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
咳嗽	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
<b>胃腸障害</b>	8 ( 0.80)	6 ( 0.16)	14 ( 0.30)
腹部不快感	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
上腹部痛	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
便秘	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
下痢	3 ( 0.30)	1 ( 0.03)	4 ( 0.09)
消化不良	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
胃潰瘍	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
胃食道逆流性疾患	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
悪心	1 ( 0.10)	4 ( 0.11)	5 ( 0.11)
心窩部不快感	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
<b>肝胆道系障害</b>	1 ( 0.10)	3 ( 0.08)	4 ( 0.09)
肝機能異常	1 ( 0.10)	3 ( 0.08)	4 ( 0.09)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	4 ( 0.40)	4 ( 0.11)	8 ( 0.17)
冷汗	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
薬疹	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
紅斑	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
蕁麻疹	3 ( 0.30)	1 ( 0.03)	4 ( 0.09)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	1 ( 0.10)	1 ( 0.03)	2 ( 0.04)
筋痙縮	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
四肢痛	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
<b>腎及び尿路障害</b>	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
腎障害	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
勃起不全	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	5 ( 0.50)	8 ( 0.22)	13 ( 0.28)
無力症	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
胸痛	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
異常感	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
全身性浮腫	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
倦怠感	2 ( 0.20)	4 ( 0.11)	6 ( 0.13)
末梢性浮腫	1 ( 0.10)	1 ( 0.03)	2 ( 0.04)
発熱	1 ( 0.10)	—	1 ( 0.02)
異物感	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
<b>臨床検査</b>	—	14 ( 0.38)	14 ( 0.30)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
血中クレアチニン増加	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
血圧低下	—	4 ( 0.11)	4 ( 0.09)
血圧上昇	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中尿酸増加	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
心拍数増加	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
白血球数増加	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
転倒	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)

## MedDRA/J ver16.1

注) 本剤は開発時、副作用・感染症は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の評価例数が自覚症状・他覚所見による副作用・感染症例の評価数と異なるため、承認時迄の臨床検査値異常変動は本表に含めず別表に集計した。

SOC（器官別大分類）は発現症例数、PT（基本語）は発現件数（PT 毎の発現症例数）を集計した。

## 承認時迄の臨床検査値異常変動

項目	評価例数	異常発現例（件）数（%）
<b>臨床検査</b>	994	46 ( 4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	993	13 ( 1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	993	3 ( 0.3)
血中ビリルビン増加	990	4 ( 0.4)
血中コレステロール増加	993	1 ( 0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	991	6 ( 0.6)
血中カリウム増加	992	1 ( 0.1)
血中尿素増加	993	4 ( 0.4)
血中尿酸増加	993	6 ( 0.6)
C-反応性蛋白増加	992	4 ( 0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	993	9 ( 0.9)
尿中ブドウ糖陽性	991	1 ( 0.1)
白血球数減少	993	2 ( 0.2)
白血球数増加	993	1 ( 0.1)
尿中白血球陽性	991	1 ( 0.1)
血沈亢進	1	1 (100.0)
好酸球百分率増加	991	2 ( 0.2)
尿中蛋白陽性	991	1 ( 0.1)

## MedDRA/J ver16.1

本剤は開発時、副作用・感染症は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の評価例数が自覚症状・他覚所見による副作用・感染症例の評価数と異なる。承認時迄の臨床検査値異常変動を本表に示した。

## 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

設定されていない

<参考：オルメサルタン メドキシミル>

### 【過量投与時の臨床症状】

臨床的に重要なものを以下に記す。括弧内は具体的な徴候と症状。

- 副交感神経（迷走神経）刺激が起きた場合、徐脈（胸痛又は不快感；ふらふら感；めまい又は失神、息切れ；緩徐もしくは不規則な拍動；異常な疲労）が生じる可能性がある。
- 低血圧（かすみ目；錯乱；起立性のめまい、失神又はふらふら感；発汗；異常な疲労又は虚弱）
- 頻脈（速い、強い、又は不規則な鼓動・脈拍）

### 【過量投与時の対処法】

オルメサルタンに特有の解毒剤はない。

処置は一般的な対症療法、支持療法である。

- 消失を促進するために

オルメサルタンの透析性は不明である。

蛋白結合率が高い（99%）ので透析による除去は期待できない。

- モニタリング

血圧を観察する。

- 支持療法

処置は一般的な対症療法、支持療法である。

症候性の低血圧を是正する。

意図的な過量投与をおこした疑いのある患者は精神科医に紹介すべきである。

[USP DI 27th ed. Drug Information for the Health Care Professional Volume I 2007:2164-2167, Thomson Micromedex]

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤（オルメサルタン メドキシミル含有製剤）をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

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。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は明らかではないが、アゼルニジピンによる治療中に心筋梗塞、心不全や不整脈（心房細動等）がみられたとの報告がある。

15.1.2 アゼルニジピンにより CAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されているので、腹膜炎等との鑑別に留意すること。

## 解説：

15.1.1 アゼルニジピンの承認時までの臨床試験において、因果関係は否定されているが、心筋梗塞、心不全、不整脈（心房細動等）が報告されている。高血圧症患者では、心疾患発症のリスクが高くなっており、注意すべき事象として記載した。

15.1.2 アゼルニジピンを含むカルシウム拮抗剤の一部において、CAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されている。本剤の投与中に CAPD 排液が白濁した場合は、腹膜炎等との鑑別に留意が必要である。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 一般薬理試験

本剤を用いた一般薬理試験は実施しなかった。各有効成分の初回申請時の一般薬理試験成績より、両成分の配合により生じることが懸念された薬理作用について以下の考察を行った。

##### <参考：オルメサルタン メドキシミル及びその活性代謝物>

オルメサルタン メドキシミル及びその活性代謝物（オルメサルタン）を用いた一般薬理試験の結果、モルモット摘出回腸における BaCl<sub>2</sub> 収縮及び AII 収縮の抑制、ラット妊娠子宮の収縮振幅の減少、麻酔犬における血圧低下、呼吸数の増加及び頸動脈血流量の減少並びに頸動脈閉塞昇圧反応の抑制、モルモット摘出心房における拍動数の低下、ラット胃液分泌における総胃液酸度の低下及び胃液分泌量の減少、ラットにおける尿量減少及び尿中電解質排泄の減少が認められたが、薬効に基づく AII 収縮の抑制以外はいずれも軽度であった。また、薬効量を大幅に上回る高用量で認められたことから、臨床において問題となる影響はないものと考えられた。

##### <参考：アゼルニジピン>

アゼルニジピンを用いた一般薬理試験の結果、マウス及びラットにおける鎮静作用、マウスにおける自発運動量の減少及び麻酔時間の延長、ラット自発脳波における覚醒時間の延長及び逆説睡眠時間の減少、麻酔犬における血圧の下降、心拍出量の増加及びノルアドレナリン昇圧の抑制、モルモット摘出回腸におけるヒスタミン及び BaCl<sub>2</sub> 収縮の抑制、ウサギ回腸における自動運動の抑制、ラット妊娠及び非妊娠子宮における自動運動の抑制、マウスにおける腸管内輸送能の遅延、ラットにおける胃液分泌の増加あるいは減少、ラットにおける尿量及び尿中電解質排泄量の減少、ラットにおける血糖値の上昇が認められたが、いずれも薬効に基づく作用であり、また薬効量を上回る高用量で認められたことから、臨床において問題となる影響はないものと考えられた。

以上、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンの各有効成分を用いた一般薬理試験の結果より、循環器系への影響を除いて、各種一般薬理作用は薬効量を大幅に上回る高用量で認められたことから、本剤で臨床上特に問題になると予想される影響はないものと考えられた。

##### 2) 安全性薬理試験

###### ① ラット中枢神経系に及ぼす影響

ラット（F344、雄性 7 週齢、n=5）に本薬（単剤併用）を 0、2.25（O/A=1.25/1mg/kg）mg/kg\*、22.5（O/A= 12.5/10mg/kg）mg/kg、及び 225（O/A=125/100mg/kg）mg/kg の投与量で絶食下单回経口投与し、投与 0.5、1、2、7、及び 24 時間後に観察及び検査（Irwin の方法）を行った。

その結果、いずれの投与量においても、下痢、軟便以外特記すべき一般症状及び行動は観察されなかったことから、本薬は 225mg/kg まで中枢神経系に対して影響しないと考えられた。

\*以下、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用投与の場合を「本薬」という。また、投与量は、オルメサルタン メドキシミル 1.25mg/kg + アゼルニジピン 1mg/kg の場合、2.25（O/A=1.25/1mg/kg）mg/kg として記載する。



## ②イヌ心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

イヌ（ビーグル、雄性、8ヵ月齢、n=4）に本薬を0、0.675（O/A=0.375/0.3mg/kg）mg/kg、6.75（O/A=3.75/3mg/kg）mg/kg、及び67.5（O/A=37.5/30mg/kg）mg/kgの投与量で1週間間隔にて漸増単回経口投与し、投与前、投与1、2、4、7、及び24時間後にテレメトリーシステムを用いて心電図（PR、QT、QTc、QRS）、血圧（収縮期、拡張期、平均）、心拍数、及び呼吸数を測定した。また、各時点でヘモグロビン酸素飽和度を測定した。

その結果、本薬は6.75及び67.5mg/kgの投与量で血圧を低下させた。また、67.5mg/kgの投与量で、血圧低下に関連した心拍数の増加が認められたが、PR、QRS、及びQTcには影響を及ぼさなかった。したがって、本薬は無麻酔イヌの心電図に対して67.5mg/kgまで重篤な影響を及ぼさないものと判断された。また、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度については、67.5mg/kgまで影響が認められなかった。

したがって、本薬は無麻酔イヌの呼吸器系に対して67.5mg/kgまで影響を及ぼさないものと考えられた。

## (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

ラット（F344、7週齢、1群雌雄各5例）に本薬を180（O/A=80/100mg/kg）、540（O/A=240/300mg/kg）及び1,800（O/A=800/1,000mg/kg）mg/kgの投与量で単回経口投与した試験では、軟便・下痢や活動性の低下・腹臥位姿勢などの一般状態の変化や体重増加抑制傾向が観察されたが、投与に起因した死亡例はなく、最小致死量は雌雄とも1,800mg/kgより大きいと考えられた。

イヌ（ビーグル、9～10ヵ月齢、1群雌雄各1例）に本薬を180（O/A=80/100mg/kg）、及び1,800（O/A=800/1,000mg/kg）mg/kgの投与量で単回経口投与した試験では、投与に起因すると考えられる嘔吐が認められたが、死亡例はなく、最小致死量は1,800mg/kgより大きいと考えられた。また、ラット及びイヌで認められた変化は、オルメサルタンメドキシミルあるいはアゼルニジピン単剤で認められている変化と質的に同じと考えられた。

## (2)反復投与毒性試験

ラット（F344、7週齢、1群雌雄各10例）に本薬を0、6.75（O/A=3.75/3mg/kg）、22.5（O/A=12.5/10mg/kg）及び67.5（O/A=37.5/30mg/kg）mg/kgの投与量で28日間反復経口投与した試験では、一般状態の変化は観察されず、投与に起因した死亡例も認められなかった。一方、オルメサルタンメドキシミルの薬理作用に関連すると思われる二次的変化として、尿蛋白、赤血球系パラメータ、BUN及び電解質、心臓・腎臓重量の軽度な変化が観察された。オルメサルタンメドキシミルあるいはアゼルニジピンの単独投与群を併設した6ヵ月間反復経口投与試験では、これらの変化に加え、摂水量及び尿量の増加、尿浸透圧の低下、軽度の尿細管再生などの変化が観察されたが、休薬によりそれらは回復することが確認された。

ラット（F344、6週齢、1群雌雄各15例）に本薬を0、6.75（O/A=3.75/3mg/kg）、22.5（O/A=12.5/10mg/kg）及び67.5（O/A=37.5/30mg/kg）mg/kgの投与量で6ヵ月間反復経口投与した試験の無毒性量は、22.5mg/kgと考えられた。比較のために設けたオルメサルタンメドキシミルあるいはアゼルニジピン単独投与群でも同質の変化が観察され、ラットにおける本薬の毒性プロファイルはオルメサルタンメドキシミルあるいはアゼルニジピンの単独投与により発現する変化と質的に同じであり、オルメサルタンメドキシミルとアゼルニジピンの併用により毒性の増強や新たな毒性の発現はないと結論した。

イヌ（ビーグル、8～9ヵ月齢、1群雌雄各3例）に本薬を0、0.675（O/A=0.375/0.3mg/kg）、2.25（O/A=1.25/1mg/kg）及び6.75（O/A=3.75/3mg/kg）mg/kgの投与量で28日間及び9ヵ月間反復経口投与した試験では、本薬群あるいは単剤群のいずれにおいても一般状態の変化は観察されず、投与に起因した死亡例も認

められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、血圧、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理解剖学的及び病理組織学的検査においても投与に起因した変化は認められず、本薬のイヌ 9 ヶ月間反復経口投与試験の無毒性量は最高用量である 6.75mg/kg と考えられた。また、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用投与による毒性の増強や新たな毒性の発現はないと結論した。

以上より、本薬のラット及びイヌ反復投与試験では、オルメサルタン メドキシミルあるいはアゼルニジピンの単独投与時に観察されている所見以外の毒性学的な異常は発現しないと判断され、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用投与による毒性の質的变化及び増強が起こる可能性は低いと考えられた。また、トキシコキネティクスデータより、毒性の質的变化及び増強を起こさない用量でのラットの活性代謝物オルメサルタンの曝露並びにラット及びイヌのアゼルニジピンの曝露は、臨床におけるこれら化合物の曝露と同等あるいはそれ以上であることが示された。

### (3)遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性の有無を検索する目的で、*in vitro* 試験として細菌を用いる遺伝子突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を、*in vivo* 試験としてマウス小核試験を実施した。その結果、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、及びマウス小核試験のいずれにおいても陰性であったことから、本薬には遺伝毒性はないと結論した。

### (4)がん原性試験

該当しない

### (5)生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、67.5mg/kg 投与群で、母動物に対する影響として体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められたが、本薬の投与に起因した胎児の外表異常、内臓異常、及び骨格異常は認められず、本薬のラットに対する催奇形性は認められなかった。次世代に対する無毒性量は 67.5mg/kg であった。なお、本薬投与による母動物の死亡例については、アゼルニジピン単剤のラット器官形成期投与試験においても同用量で死亡例が認められていることから、オルメサルタン メドキシミルとの併用による毒性の増強ではないと結論した。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験においては、675mg/kg 投与群で、母動物に対する影響として摂餌量の減少が認められたが、本薬の投与に起因した胎児の外表異常、内臓異常、及び骨格異常は認められず、本薬のマウスに対する催奇形性は認められなかった。次世代に対する無毒性量は 675mg/kg であった。

以上より、本薬には、オルメサルタン メドキシミルあるいはアゼルニジピン単剤同様に、催奇形性はないものと考えられた。

### (6)局所刺激性試験

該当しない

### (7)その他の特殊毒性

#### 心血管系への影響

アゼルニジピンのラット及びイヌ反復投与毒性試験では心臓への影響が認められていることから、オルメサルタン メドキシミル投与量比を増加させ併用した際にアゼルニジピンによる心血管系への影響に変化があるか否かを検討するため、テレメトリー送信器を埋め込んだイヌを用い本薬を 4 日間反復投与した。その結果、臨床における活性代謝物オルメサルタンの曝露を上回るオルメサルタン メドキシミル用量においても、薬理作用である血圧低下以外の心血管系への影響は認められず、オルメサルタン メドキシミルを併用投与してもアゼルニジピンによる心血管系への影響には変化がないものと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：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：オルメサルタン メドキシミル：該当しない

アゼルニジピン：該当しない

## 2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

アルミピロー又は瓶開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他患者向け資材：「**XIII.2.その他の関連資料**」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

## 6. 同一成分・同効薬

単剤製品名：オルメテック OD錠、カルブロック錠

## 7. 国際誕生年月日

2010年1月20日（日本）

## 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

製造販売承認年月日：2010年1月20日

承認番号：レザルタス配合錠 LD 22200AMX00244

レザルタス配合錠 HD 22200AMX00245

薬価基準収載年月日：2010年4月16日

販売開始年月日：2010年4月16日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2016年9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

イからハマまでのいずれにも該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11.再審査期間

4年（2010年1月20日～2014年1月19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	HOT（13桁）番号	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）	レセプト電算 処理システム用 コード
レザルタス 配合錠 LD	1197457010101（PTP100錠） 1197457010201（PTP140錠） 1197457010102（PTP500錠） 1197457010202（PTP700錠） 1197457010301（瓶500錠）	2149115F1026	2149115F1026	621974501
レザルタス 配合錠 HD	1197464010101（PTP100錠） 1197464010201（PTP140錠） 1197464010102（PTP500錠） 1197464010202（PTP700錠） 1197464010301（瓶500錠）	2149115F2022	2149115F2022	621974601

### 14.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 長嶋 悟ほか：臨床医薬 2010;26(1):37-45
- 2) Ogihara T, et al. : Hypertens Res 2009; 32(12):1148-1154 (PMID : 19816505)
- 3) 荻原俊男ほか：臨床医薬 2010;26(1):47-62
- 4) 齋藤郁夫ほか：臨床医薬 2013;29(11):967-987
- 5) 久代登志男ほか：臨床医薬 2013;29(11):989-1004
- 6) Koike H, et al. : J Hypertens 2001;19(S1):S3-S14 (PMID : 11451212)
- 7) Oizumi K, et al. : Jpn J Pharmacol 1989;51(1):57-64 (PMID : 2810942)
- 8) 社内資料：各種高血圧モデルにおける降圧作用の検討（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）
- 9) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1143-1156
- 10) 曾根正好、二瓶 宏：臨床医薬 2004;20(2):237-257
- 11) von Bergmann K, et al. : J Hypertens 2001;19(S1):S33-S40 (PMID : 11451213)
- 12) 中島光好ほか：臨床医薬 2000;16(2):163-177
- 13) 小口寿夫ほか：臨床医薬 1999;15(5):765-777
- 14) Yamada A, et al. : Drug Metab Dispos 2007;35(12):2166-2176 (PMID : 17823233)
- 15) Weiss J, et al. : Biopharm Drug Dispos 2010;31(2-3):150-161 (PMID : 20222053)
- 16) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（カルブロック錠 2003年1月31日承認、申請資料概要 へ-III-1）
- 17) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1297-1306
- 18) 桑島 巖ほか：臨床医薬 2000;16(3):375-387
- 19) Parving HH, et al. : N Engl J Med 2012;367(23):2204-2213 (PMID : 23121378)
- 20) Bertrand M, et al. : Anesth Analg 2001;92(1):26-30 (PMID : 11133595)
- 21) 阿部圭志ほか：臨床医薬 2004;20(2):213-235
- 22) 阿部真也ほか：周産期医学 2017;47(10):1353-1355
- 23) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021;29:49-54
- 24) Makani H, et al. : BMJ 2013;346:f360. doi: 10.1136 (PMID : 23358488)
- 25) Savage R : Drugs Aging 2005;22(3):185-200 (PMID : 15813652)
- 26) Gómez-Moreno G, et al. : Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009 Feb 1;14(2):E81-89 (PMID : 19179955)
- 27) Elliott WJ : J Clin Hypertens 2006;8(10):731-737 (PMID : 17028488)
- 28) Fogari R, et al. : J Hypertens 2002;20(5):1007-1014 (PMID : 12011663)
- 29) Hirashima H, et al. : 臨床薬理 2006;37(3):127-133
- 30) Takanaga H, et al. : Clin Pharmacol Ther 2000;67(3):201-214 (PMID : 10741622)

## 2. その他の参考文献

USP DI 27th ed. Drug Information for the Health Care Professional Volume I 2007, Thomson Micromedex  
第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない。

(2023年6月現在)

<参考>

オルメサルタン メドキシミルは米国、欧州等、海外で広く販売されている。

アゼルニジピンは海外では販売していない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

<参考：オルメサルタン メドキシミル>

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D [2022年8月 OLMETEC, Organon Pharma Pty Ltd]	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月 BENICAR - olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;"><b>WARNING: FETAL TOXICITY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible (5.1, 8.1).</li> <li>• Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus (5.1, 8.1).</li> </ul> </div> <p><b>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.1 Fetal Toxicity</b></p> <p>Benicar can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system (RAS) during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible [see <i>Use in specific Populations (8.1)</i>].</p>

## 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Benicar can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. In animal reproduction studies, Benicar treatment during organogenesis resulted in increased embryofetal toxicity in rats at doses lower than maternally toxic doses.

When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible. Consider alternative antihypertensive therapy during pregnancy.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*

Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.

##### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death.

In patients taking Benicar during pregnancy, perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury.

Closely observe infants with histories of *in utero* exposure to Benicar for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of *in utero* exposure to Benicar, if oliguria or hypotension occurs, utilize measures to maintain adequate blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and supporting renal function.

	<p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>No teratogenic effects were observed when olmesartan medoxomil was administered to pregnant rats at oral doses up to 1000 mg/kg/day (240 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m<sup>2</sup> basis) or pregnant rabbits at oral doses up to 1 mg/kg/day (half the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis; higher doses could not be evaluated for effects on fetal development as they were lethal to the does). In rats, significant decreases in pup birth weight and weight gain were observed at doses <math>\geq 1.6</math> mg/kg/day, and delays in developmental milestones (delayed separation of ear auricula, eruption of lower incisors, appearance of abdominal hair, descent of testes, and separation of eyelids) and dose-dependent increases in the incidence of dilation of the renal pelvis were observed at doses <math>\geq 8</math> mg/kg/day. The no observed effect dose for developmental toxicity in rats is 0.3 mg/kg/day, about one-tenth the MRHD of 40 mg/day.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of olmesartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Olmesartan is secreted at low concentration in the milk of lactating rats (<i>see Data</i>). Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Presence of olmesartan in milk was observed after a single oral administration of 5 mg/kg [<sup>14</sup>C] olmesartan medoxomil to lactating rats.</p>
<p>英国の SPC (2022 年 3 月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.4 and 4.6).</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><b>Pregnancy:</b></p> <p>Angiotensin II antagonists should not be initiated during pregnancy. Unless continued angiotensin II antagonists therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).</p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p>



	<p>The use of angiotensin II antagonists is not recommended during the first trimester of pregnancy (see section 4.4). The use of angiotensin II antagonists is contra-indicated during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy (see sections 4.3 and 4.4).</p> <p>Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. <i>Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with angiotensin II antagonists, similar risks may exist for this class of drugs.</i> Unless continued angiotensin receptor blocker therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.</p> <p>Angiotensin II antagonists therapy exposure during the second and third trimesters is known to induce human fetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia). (See also 5.3 “Preclinical Safety Data”.)</p> <p>Should exposure to angiotensin II antagonists have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken angiotensin II antagonists should be closely observed for hypotension (see also sections 4.3 and 4.4).</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>Olmesartan is excreted in the milk of lactating rats but it is not known whether olmesartan is excreted in human milk. Because no information is available regarding the use of Olmetec during breast-feeding, Olmetec is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「2.禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

## 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<sup>22,23</sup>。

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。

### 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、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。 [2.2、9.4.1 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

オルメサルタン メドキシミルでは動物実験（ラット）の 5mg/kg/日 で乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット周産期及び授乳期経口投与）の 200mg/kg/日 で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日 で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。

### 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月 BENICAR - olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<p><b>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.2 Morbidity in Infants</b></p> <p>Use of Benicar in children &lt;1 year of age is not recommended. Drugs that act directly on the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) can have effects on the development of immature kidneys [see <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p> <p><b>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The antihypertensive effects of Benicar were evaluated in one randomized, double-blind clinical study in pediatric patients 1 to 16 years of age [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. The pharmacokinetics of Benicar were evaluated in pediatric patients 1 to 16 years of age [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Benicar was generally well tolerated in pediatric patients, and the adverse experience profile was similar to that described for adults.</p> <p>Benicar has not been shown to be effective for hypertension in children &lt;6 years of age.</p> <p>Use of Benicar in children &lt;1 year of age is not recommended [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a critical role in kidney development. RAAS blockade has been shown to lead to abnormal kidney development in very young mice. Administering drugs that act directly on the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) can alter normal renal development.</p>

<p>英国の SPC (2022 年 3 月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><b><u>Posology</u></b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Children and adolescents from 6 to less than 18 years of age:</p> <p>The recommended starting dose of olmesartan medoxomil in children from 6 to less than 18 years of age is 10 mg olmesartan medoxomil once daily. In children whose blood pressure is not adequately controlled at this dose, the dose of olmesartan medoxomil may be increased to 20 mg once daily. If additional blood pressure reduction is required, in children who weigh <math>\geq 35</math> kg, the olmesartan medoxomil dose may be increased to a maximum of 40 mg. In children who weigh <math>&lt; 35</math> kg, the daily dose should not exceed 20 mg.</p> <p>Other paediatric population:</p> <p>The safety and efficacy of olmesartan medoxomil in children aged 1 to 5 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>Olmесartan medoxomil should not be used in children below 1 years of age because of safety concerns and lack of data in this age group.</p>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**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。

## 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

#### (1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

### 2. その他の関連資料

- ・その他患者向け資材：

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132