

日本標準商品分類番号
872149

貯法	室温保存 開封後は湿気と避け、 遮光して保存すること。
使用期限	包装に表示の使用期限 内に使用すること。

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	22200AMX00244	22200AMX00245
薬価収載	2010年4月	2010年4月
販売開始	2010年4月	2010年4月
*再審査結果	2016年9月	2016年9月
国際誕生	2010年1月	

高親和性ARB/持続性Ca拮抗薬配合剤

処方箋医薬品\*

# レザルタス® 配合錠LD

# レザルタス® 配合錠HD

## REZALTAS® COMBINATION TABLETS

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン配合錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- \*\* 3. アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(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、ボリコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル含有製剤、サキナビル、インジナビル、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)、コピシスタット含有製剤、オムビタズビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
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)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「重要な基本的注意」の項参照)

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

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。

**【用法・用量】**

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・用量に関連する使用上の注意】**

1. 以下のオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

**オルメサルタン メドキシミル**

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。

**アゼルニジピン**

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。

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。
3. 原則として、増量は1つの有効成分ずつ行うこと。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (3) 重篤な腎機能障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがあるので、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]
  - (4) 肝機能障害のある患者[外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタン 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(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ1.1倍と1.7倍に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(「薬物動態」の項参照)。]
  - (5) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。]
  - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

**【組成・性状】**

**1. 組成**

1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
レザルタス配合錠LD	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	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. 製剤の性状**

販売名	剤形 <sup>注)</sup>	色	外形			識別コード
			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				DSC 372
			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				DSC 373
			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。

**【効能・効果】**

高血圧症



## 2. 重要な基本的注意

- (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(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (2) オルメサルタン メドキシミルで両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 高カリウム血症の患者においては、オルメサルタン メドキシミル投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。  
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - 1) 血液透析中の患者
  - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
  - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (5) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (6) 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。肝機能検査を実施するなど観察を十分にいき、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。
- (7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (8) 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。
- (9) 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し、観察を十分に行うこと。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。

## 3. 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(「薬物動態」の項参照)。

## \*\* (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(外用剤を除く) 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)	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)、サキナビル(インビラゼ)、インジナビル(クリキシバン)、ネルフィナビル(ピラセプト)、アタザナビル(レイアタッツ)、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、プレジコピックス) コビススタット含有製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコピックス	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。	リトナビルが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。

## (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。	併用によりオルメサルタン メドキシミルの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
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、血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者への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。	併用により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。	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。腎機能障害のある患者は特に注意すること。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。		シクロスポリン	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。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、又はこれらの薬剤を減量すること。	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。
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。	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。	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	併用により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、あるいはタンドスピロ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。
	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。	タンドスピロクエン酸塩	併用により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、あるいはタンドスピロ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。
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。	リファンピシン フェニトイン フェニバルビタール	併用により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。
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。	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。
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	併用により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。			

#### 4. 副作用

総症例998例中54例(5.4%)に自他覚症状の副作用が認められた。その主なものは、めまい(1.1%)、頭痛(0.6%)であった。臨床検査値異常変動の副作用は4.6%(46/994例)に認められ、その主なものはALT(GPT)上昇(1.3%)、 $\gamma$ -GTP上昇(0.9%)、CK(CPK)上昇(0.6%)、尿酸上昇(0.6%)であった。  
[承認時]

\*使用成績調査(観察期間：12週間)3,686例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は63例(1.7%)に認められ、引き続き実施された特定使用成績調査(観察期間：使用成績調査の観察期間を含む12ヵ月間)では108例(2.9%)に認められた。その主なものは、浮動性めまい(0.5%)、血圧低下(0.4%)、低血圧(0.4%)であった。  
[再審査終了時]

##### (1) 重大な副作用

1) 血管浮腫(頻度不明<sup>注1)</sup>)：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ので観察を十分に行うこと。

2) 腎不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。



- 3)高カリウム血症(頻度不明<sup>注1)</sup>):重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4)ショック(頻度不明<sup>注1)</sup>)、失神(0.1%未満)、意識消失(0.1%未満):ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5)肝機能障害(頻度不明<sup>注1)</sup>)、黄疸(頻度不明<sup>注1)</sup>):AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)血小板減少(頻度不明<sup>注1)</sup>):血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)低血糖(頻度不明<sup>注1)</sup>):低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、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。
- 8)房室ブロック(0.1%未満)、洞停止(頻度不明<sup>注1)</sup>)、徐脈(0.1%未満):房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、めまい、ふらつき等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)横紋筋融解症(頻度不明<sup>注1)</sup>):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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、観察を十分に行い、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。
- 10)アナフィラキシー(頻度不明<sup>注1)</sup>):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、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11)重度的下痢(頻度不明<sup>注1)</sup>):長期投与により、体重減少を伴う重度的下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

## (2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		蕁麻疹、発疹	そう痒
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、ふらつき感、頭痛、頭重感、立ちくらみ		眠気
消化器	嘔気・嘔吐	下痢、胃部不快感、便秘、腹痛	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	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、肝機能異常	総ビリルビン上昇、ALP上昇	LDH上昇
泌尿器		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿沈渣陽性	尿硝子円柱増加、頻尿

その他	尿酸上昇、CK(CPK)上昇、全身倦怠感、浮腫	カリウム上昇、CRP上昇、しびれ、咳嗽、脱力感、異常感(浮遊感、気分不良等)、総コレステロール上昇	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3)</sup> 、胸部不快感、味覚異常、脱毛
-----	-------------------------	---	--

注1)オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピンの自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また、アゼルニジピンの類薬では光線過敏症が報告されている。

注3)低アルブミン血症の患者で起こりやすい。

## 5.高齢者への投与

(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]

(2)65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。

## 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の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)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

## 7.小児等への投与

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

## 8.適用上の注意

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

## 9.その他の注意

(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。

(2)アゼルニジピンによりCAPD(持続的外来膜透析)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。

## 【薬物動態】

### 1.吸収

健康な成人男子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 <sub>1/2</sub> (hr)	5.9(8.1)	11.2(11.7)
AUC <sub>0-24</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)

本剤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は食後投与の57%であった。

## 2. 配合有効成分間の相互作用

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。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。

## 3. 生物学的同等性

健康な成人男子に本剤(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次表のとおりであった。

パラメータ	LD錠(n=24) (OLM10mg/AZ8mg)		単剤併用(n=24) (OLM10mg及びAZ8mg)	
	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 <sub>1/2</sub> (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)

パラメータ	HD錠(n=23) (OLM20mg/AZ16mg)		単剤併用(n=23) (OLM20mg及びAZ16mg)	
	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 <sup>注)</sup> (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)

OLM: オルメサルタン メドキシミル, AZ: アゼルニジピン

## 4. 血漿蛋白結合率(超遠心法)

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。

## 5. 代謝

オルメサルタン メドキシミルは、経口投与後、腸管及び肝臓あるいは血漿において加水分解され活性代謝物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。

## 6. 排泄

健康な成人男子6例に<sup>14</sup>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。(外国データ)

健康な成人男子4例に<sup>14</sup>C-アゼルニジピン 4 mg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26%、糞中が63%であった(投与後7日目まで)。(外国データ)

## 7. 高齢者における薬物動態

高齢高血圧症患者(75歳以上)18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>1)</sup>。(外国データ)

高齢高血圧症患者(65~84歳)5例にアゼルニジピン 8 mg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Cmaxは25.7ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>は242.8ng·hr/mLであり、投与1日目(Cmax: 15.8ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>: 107.0ng·hr/mL)に比べ有意に高かった。

## 8. 腎機能障害患者における薬物動態

重症度別に8~9例ずつ3群に分けた腎機能障害患者26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ころ、7日目のオルメサルタンのAUC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>1)</sup>。(外国データ)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 8 mg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Cmaxは17.1ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>は154.5ng·hr/mLであり、投与1日目(Cmax: 8.6ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>: 67.3ng·hr/mL)に比べ有意に高かった。

## 9. 肝機能障害患者における薬物動態

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ころ、肝機能正常者と比較してオルメサルタンのAUCはそれぞれ1.1倍、1.7倍であった<sup>1)</sup>。(外国データ)

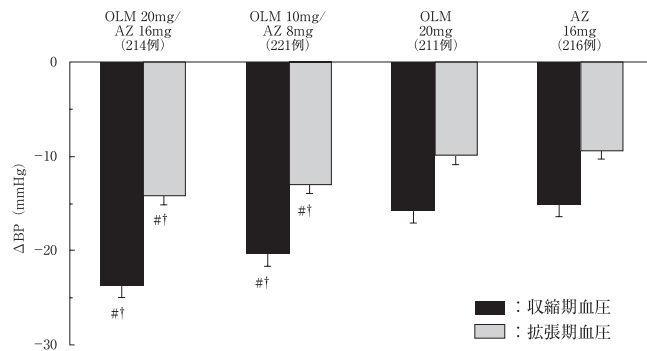
軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康人各8例にアゼルニジピン 8 mgを単回経口投与したところ、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示した。(外国データ)

## 【臨床成績】

### 1. 二重盲検比較試験

軽症・中等症高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オルメサルタン メドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg投与(高用量群: OLM20mg/AZ16mg)及びオルメサルタン メドキシミル10mg/アゼルニジピン 8 mg投与(低用量群: OLM10mg/AZ8mg)は、オルメサルタン メドキシミル20mg投与(OLM単独群: OLM20mg)又はアゼルニジピン16mg投与(AZ単独群: AZ16mg)よりも有意に優れた降圧効果が認められた(P<0.001)。投与12週時におけるトラフ時座位血圧の血圧下降度(投与終了時血圧と観察期基準血圧の差: ΔBP)は下図のとおりであった。

また、高用量群及び低用量群の副作用発現率は、OLM単独群及びAZ単独群と同程度であった。



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 OLM20mg, †P<0.001 vs AZ16mg: 収縮期血圧及び拡張期血圧それぞれのΔBP(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

### 2. 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投与にて血圧コントロール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 8 mgを52週間投与した結果、安定した長期の降圧効果が得られた。

### 3. 血圧日内変動

軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタン メドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg又はオルメサルタン メドキシミル10mg/アゼルニジピン 8 mgを12週間投与し、自由行動下血圧測定による24時間血圧日内変動を検討した結果、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用は1日1回投与において、血圧日内変動に影響を及ぼすことなく、また昼間・夜間・早朝の時間帯にかかわらず24時間持続した降圧効果を示すことが確認された。

## 【薬効薬理】

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 (AT1) 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>2)</sup>。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。アゼルニジピンは、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>3)</sup>。

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。

### 降圧作用<sup>4)</sup>

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、単独投与に比較して降圧作用の増強が認められた。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、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り有意な降圧作用を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### 1. オルメサルタン メドキシミル

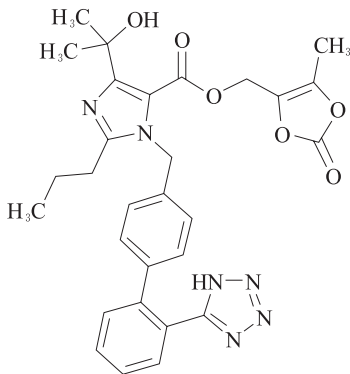
一般名：オルメサルタン メドキシミル (Olmesartan Medoxomil)

化学名：(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate

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

分子量：558.59

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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。

分配係数：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)

### 2. アゼルニジピン

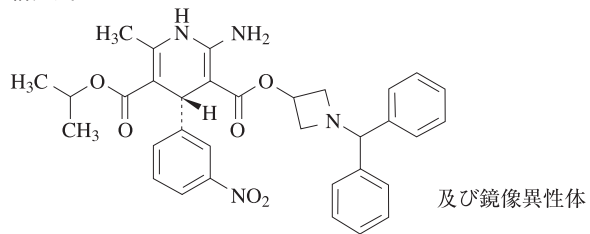
一般名：アゼルニジピン (Azelnidipine)

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

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

分子量：582.65

構造式：



性状：淡黄色～黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。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。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。

分配係数：

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

## 【取扱い上の注意】

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。

## 【包装】

レザルタス配合錠LD

(PTP)100錠 140錠 500錠 700錠  
(14錠×10) (14錠×50)

(瓶) 500錠

レザルタス配合錠HD

(PTP)100錠 140錠 500錠 700錠  
(14錠×10) (14錠×50)

(瓶) 500錠

## 【主要文献】

- 1) von Bergmann K, et al. : J Hypertens. 2001 ; 19(S1) : S33-S40
- 2) Koike H, et al. : J Hypertens. 2001 ; 19(S1) : S3-S14
- 3) Oizumi K, et al. : Jpn J Pharmacol. 1989 ; 51(1) : 57-64
- 4) 社内資料：各種高血圧モデルにおける降圧作用の検討

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1