

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

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

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・発売年月日	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 発売年月日：2010年4月16日
開発・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 https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2017 年 4 月改訂（第 12 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
1. 販売名	2	14. その他	9
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	10
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	12
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	15
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	15
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	15
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	15
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	16
III. 有効成分に関する項目	4	4) 患者・病態別試験	17
1. 物理化学的性質	4	(6) 治療的使用	18
(1) 外観・性状	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	18
(2) 溶解性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	18
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	19
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	19
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	26
3. 有効成分の確認試験法	6	VII. 薬物動態に関する項目	27
4. 有効成分の定量法	6	1. 血中濃度の推移・測定法	27
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	27
1. 剤 形	7	(2) 最高血中濃度到達時間	27
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	27
(2) 製剤の物性	7	(4) 中毒域	30
(3) 識別コード	7	(5) 食事・併用薬の影響	30
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	31
2. 製剤の組成	7	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	7	(1) 解析方法	31
(2) 添加物	7	(2) 吸収速度定数	31
(3) その他	7	(3) バイオアベイラビリティ	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 消失速度定数	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(5) クリアランス	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(6) 分布容積	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(7) 血漿蛋白結合率	32
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

3. 吸 収	33	13. 過量投与	55
4. 分 布	33	14. 適用上の注意	55
(1) 血液－脳関門通過性	33	15. その他の注意	55
(2) 血液－胎盤関門通過性	34	16. その他	56
(3) 乳汁への移行性	34		
(4) 髄液への移行性	34		
(5) その他の組織への移行性	34		
5. 代 謝	35	IX. 非臨床試験に関する項目	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	35	1. 薬理試験	57
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	37	(1) 薬効薬理試験	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	(2) 副次的薬理試験	57
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37	(3) 安全性薬理試験	57
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37	(4) その他の薬理試験	58
6. 排 泄	37	2. 毒性試験	58
(1) 排泄部位及び経路	37	(1) 単回投与毒性試験	58
(2) 排泄率	37	(2) 反復投与毒性試験	58
(3) 排泄速度	39	(3) 生殖発生毒性試験	59
7. トランスポーターに関する情報	39	(4) その他の特殊毒性	59
8. 透析等による除去率	39		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40	X. 管理的事項に関する項目	60
1. 警告内容とその理由	40	1. 規制区分	60
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	40	2. 有効期間又は使用期限	60
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	40	3. 貯法・保存条件	60
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	40	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
5. 慎重投与内容とその理由	41	5. 承認条件等	60
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42	6. 包 装	60
7. 相互作用	44	7. 容器の材質	60
(1) 併用禁忌とその理由	44	8. 同一成分・同効薬	61
(2) 併用注意とその理由	45	9. 国際誕生年月日	61
8. 副作用	48	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
(1) 副作用の概要	48	11. 薬価基準収載年月日	61
(2) 重大な副作用と初期症状	48	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	61
(3) その他の副作用	49	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	61
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	50	14. 再審査期間	61
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	53	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	53	16. 各種コード	61
9. 高齢者への投与	53	17. 保険給付上の注意	61
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54		
11. 小児等への投与	54	XI. 文 献	62
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54	1. 引用文献	62
		2. その他の参考文献	62
		XII. 参考資料	63
		1. 主な外国での発売状況	63
		2. 海外における臨床支援情報	63
		XIII. 備 考	71
		その他の関連資料	71

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チャン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（オルメテック錠）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（カルブロック錠）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（AT₁）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チャン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号イからハマ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・製剤学的特性

(1) 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。

(2) 強力な降圧効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。

(3) 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）。

(4) 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）。

(5) 国内臨床試験において総症例998例中54例（5.4%）に自他覚症状の副作用が認められ、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%）、 γ -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]

重大な副作用としては、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）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

レザルタス®配合錠 LD

レザルタス®配合錠 HD

(2)洋 名

REZALTAS® COMBINATION TABLETS LD

REZALTAS® 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)

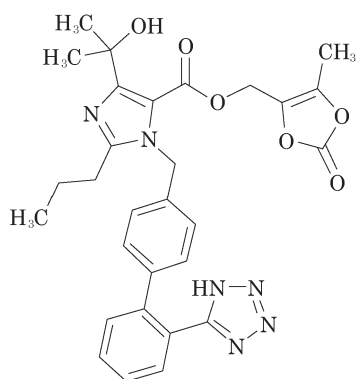
Azelnidipine (JAN)

(3)ステム

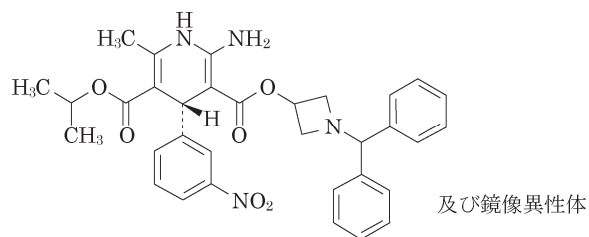
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : -sartan

カルシウム拮抗薬 : -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 : $C_{29}H_{30}N_6O_6$

分子量 : 558.59

アゼルニジピン：

分子式：C₃₃H₃₄N₄O₆

分子量：582.65

5. 化学名（命名法）

オルメサルタン メドキシミル：

(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 $\}$ -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

治験番号：CS-866AZ

7. CAS 登録番号

オルメサルタン メドキシミル：144689-63-4

アゼルニジピン：123524-52-7

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)、紫外可視吸収スペクトル法]

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。

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℃/60%RH	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、鋼製ドラム缶	経時変化は認められず安定であった。
		加速試験	40℃/75%RH		
苛 酷 試 験	温 度	60℃	8 週	無色ガラス瓶 (密栓)	経時変化は認められず安定であった。
		70℃	4 週		
	湿 度	40℃/31%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	経時変化は認められず安定であった。
		40℃/53%RH			
		40℃/75%RH			
	温度・ 湿度	70℃/75%RH	4 週	ガラス製シャーレ (開放)	類縁物質が若干増加した他は経時変化は認められず安定であった。
光	D ₆₅ 蛍光灯下	120 万 lx・hr	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルム覆い)	経時変化は認められず安定であった。	

アゼルニジピン :

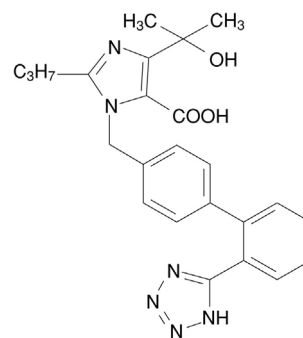
		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験		25℃/60%RH 暗所	39 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、 ファイバードラム	類縁物質が総量として極くわずかに増加した以外、ほとんど変化なし。
加速試験		40℃/75%RH 暗所	6 ヶ月		
苛 酷 試 験	温 度	50℃暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶 (密栓)	類縁物質の増加が認められた。
		60℃暗所	4 週		
		70℃暗所			
	湿 度	40℃/31%RH 暗所	6 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし
		40℃/53%RH 暗所			
		40℃/75%RH 暗所			
光	D ₆₅ 蛍光灯下	120 万 lx・hr	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	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 主な分解生成物

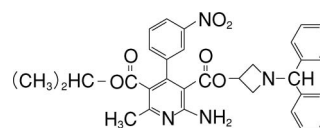
オルメサルタン メドキシミル :

4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl} methyl}-1*H*-imidazole-5-carboxylic acid
分子量: 446.50



アゼルニジピン :

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



3. 有効成分の確認試験法

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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	1錠中の有効成分	剤形 ^{注)}	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	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	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	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	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おいがある。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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	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		
	温 度・ 湿度	40°C/31%RH 暗所	4 週	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・hr	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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「X.4.薬剤取扱い上の注意点」参照

7. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

オルメサルタン メドキシミル：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

アゼルニジピン：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

オルメサルタン メドキシミル : 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー (内標準法)」による
アゼルニジピン : 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー (内標準法)」による

11. 力 価

該当しない

12. 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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度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。

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。

2. 用法及び用量

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。

解説：

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.3.(5)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.(5)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。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」には、各配合成分単剤での用法・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。

3. 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	—	◎	◎	含量が異なる配合製剤間の生物学的 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

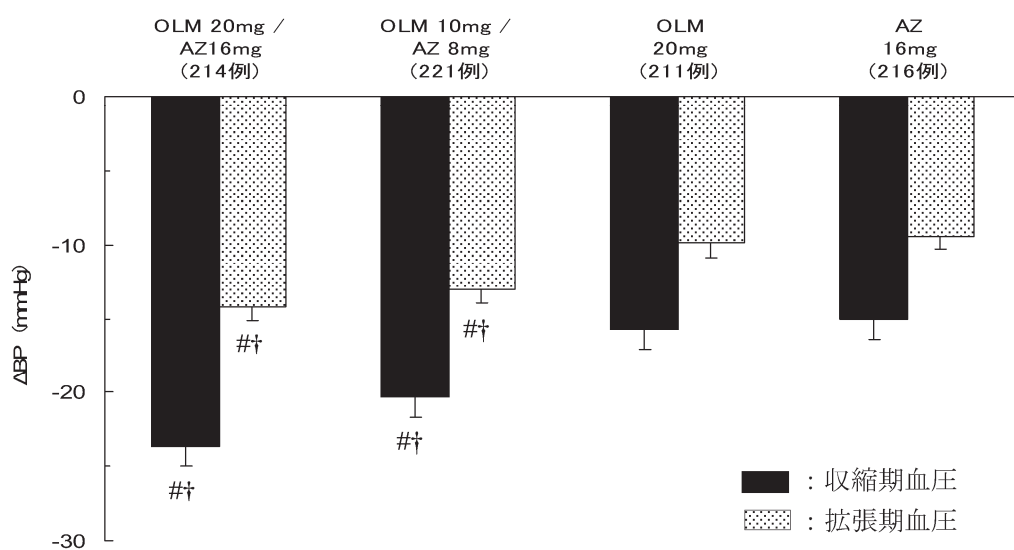
◎：評価項目 —：非検討項目

(2)臨床効果

1) 二重盲検比較試験【J301】

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 (OLM 20mg/AZ 16mg) 及びオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 投与 (OLM 10mg/AZ 8mg) は、オルメサルタン メドキシミル 20mg 投与 (OLM 20mg) 又はアゼルニジピン 16mg 投与 (AZ 16mg) 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、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 投与及びオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg 投与の副作用発現率は、オルメサルタン メドキシミル 20mg 投与及びアゼルニジピン 16mg 投与と同程度であった。



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 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 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【J302】

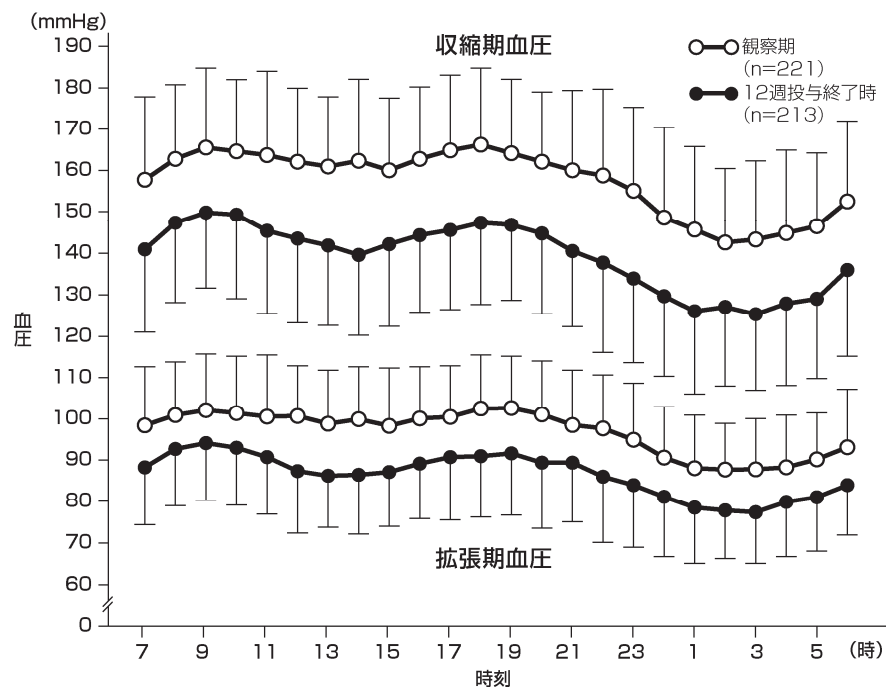
オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン投与にて血圧コントロール不十分な本態性高血圧症患者を対象に、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 又はオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg を 52 週間投与した結果、安定した長期の降圧効果が得られた。

3) 血圧日内変動【J301】

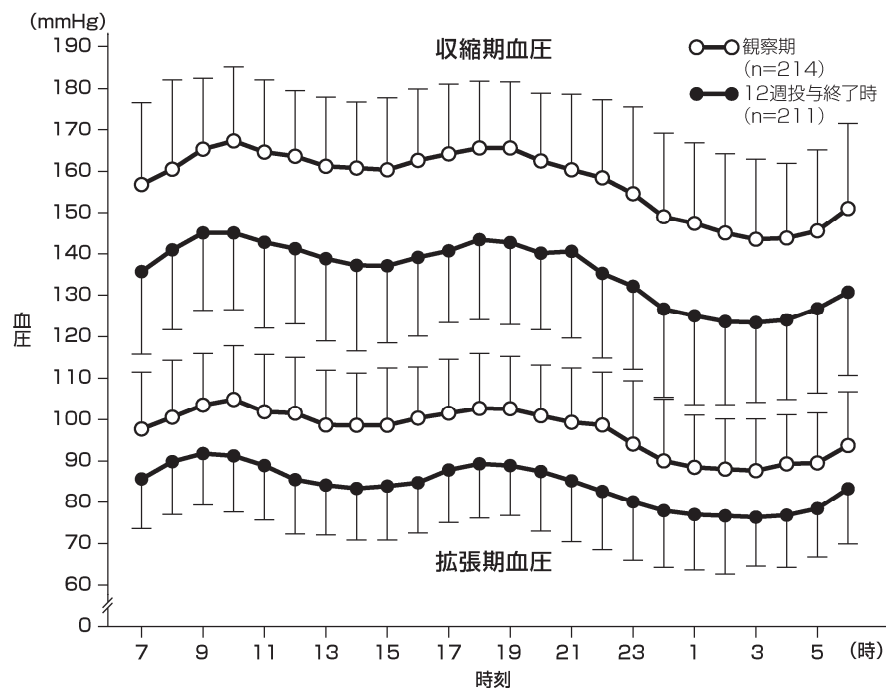
軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタン メドキシミル 20mg/アゼルニジピン 16mg 又はオルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg を 12 週間投与し、自由行動下血圧測定による 24 時間血圧日内変動を検討した結果、次頁のとおりオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用は 1 日 1 回投与において、血圧日内変動に影響を及ぼすことなく、また昼間・夜間・早朝の時間帯にかかわらず 24 時間持続した降圧効果を示すことが確認された。

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



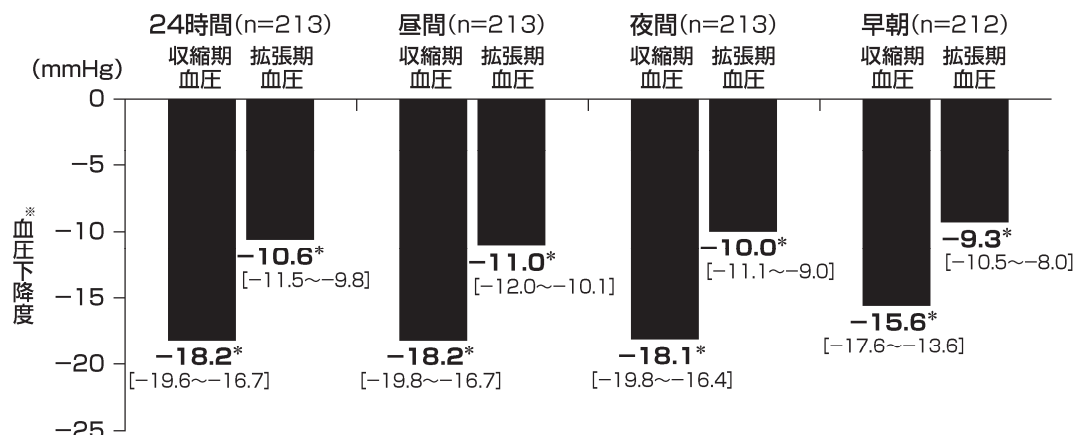
オルメサルタン メドキシミル20mg／アゼルニジピン16mgにおける24時間血圧の推移



平均値±標準偏差

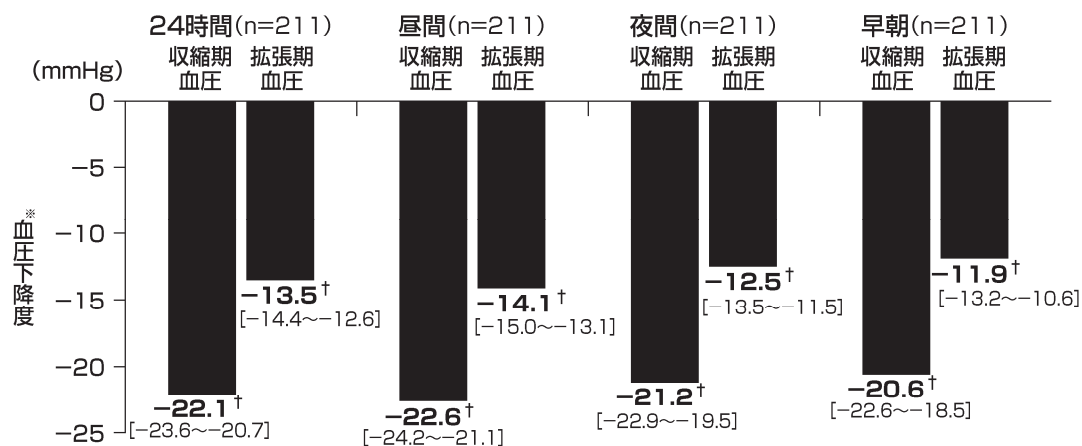
24 時間血圧の下降度（投与 12 週、ABPM による 24 時間血圧）

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] ※観察期と投与終了時の差
 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)

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] ※観察期と投与終了時の差
 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)

(3)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】¹⁾

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。

1) 長嶋 悟ほか：臨床医薬 2010;26(1):37-45

(4)探索的試験

該当資料なし

<参考>

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・用量は以下の通りである。

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。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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 メドキシミルとアゼルニジピン単剤投与との二重盲検比較試験【J301】²⁾

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 (Δ 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。
- ・ 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 Δ BP の差は、収縮期血圧が -3.3mmHg 、拡張期血圧が -1.2mmHg 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。

座位血圧の観察期と治療期終了時の差 (Δ BP)

	収縮期 ^{a)} (共分散分析 ^{b)} による推定値)		拡張期 ^{a)} (共分散分析 ^{b)} 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) Δ 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。
- ・ 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。
- ・ 因果関係を否定できない自覚症状・他覚所見の発現率は、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。併用投与での因果関係を否定できない有害事象の発現率は単剤投与と同程度であり、単剤と比較して特定の有害事象で発現率が上昇する傾向は認められなかった。

2) Ogihara T, et al. : Hypertens Res 2009;32(12):1148-1154

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

3) 安全性試験

「V.3.(5) 4)患者・病態別試験」参照

4) 患者・病態別試験

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】³⁾

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 ^{c)}		OLM10mg/AZ8mg 又は OLM20mg/AZ16mg ^{c)}	
例数 (12 週/52 週)	61/55		46/42		49/39		52/49	
観察期基準血圧 ^{a)}	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 ^{a)}	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 ^{a)}	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 ^{b)} 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 ^{b)} 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。
- ・ 因果関係を否定できない有害事象の発現率は、オルメサルタン メドキシミル 10mg/アゼルニジピン 8mg から投与開始した症例で 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 から投与した症例で 6.5% (7/107 例) であり、長期投与により副作用の発現率が著しく増加することはなかった。

3) 荻原俊男ほか：臨床医薬 2010;26(1):47-62

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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・用量に関連する使用上の注意 (抜粋) 3.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・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

①使用成績調査⁴⁾

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) に認められたが、特定の副作用への偏りは認められず、偶発症と考えられるものも含まれていた。

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 $151.0 \pm 19.4/83.2 \pm 13.4$ mmHg、73.6 \pm 11.0 回/分から、投与 12 週後 $136.8 \pm 16.0/75.8 \pm 11.0$ mmHg、71.1 \pm 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。

本調査の結果から、本剤の使用実態下における適正な使用に基づいた安全性及び有効性が確認された。

②特定使用成績調査 (長期使用)⁵⁾

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。本剤の長期使用に伴い、副作用全体及び過降圧に関連する副作用の発現頻度の増加傾向は認められなかった。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 $150.9 \pm 19.2/83.2 \pm 13.2$ mmHg、73.5 \pm 10.9 回/分から、投与 12 ヶ月後 (観察終了時) $134.9 \pm 15.2/75.0 \pm 11.0$ mmHg、71.1 \pm 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。

本調査の結果、本剤の使用実態下での長期使用における、適正な使用に基づいた安全性及び有効性が確認された。

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

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（AT₁）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）については以下の通りである。

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（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⁶⁾。

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⁷⁾。

(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

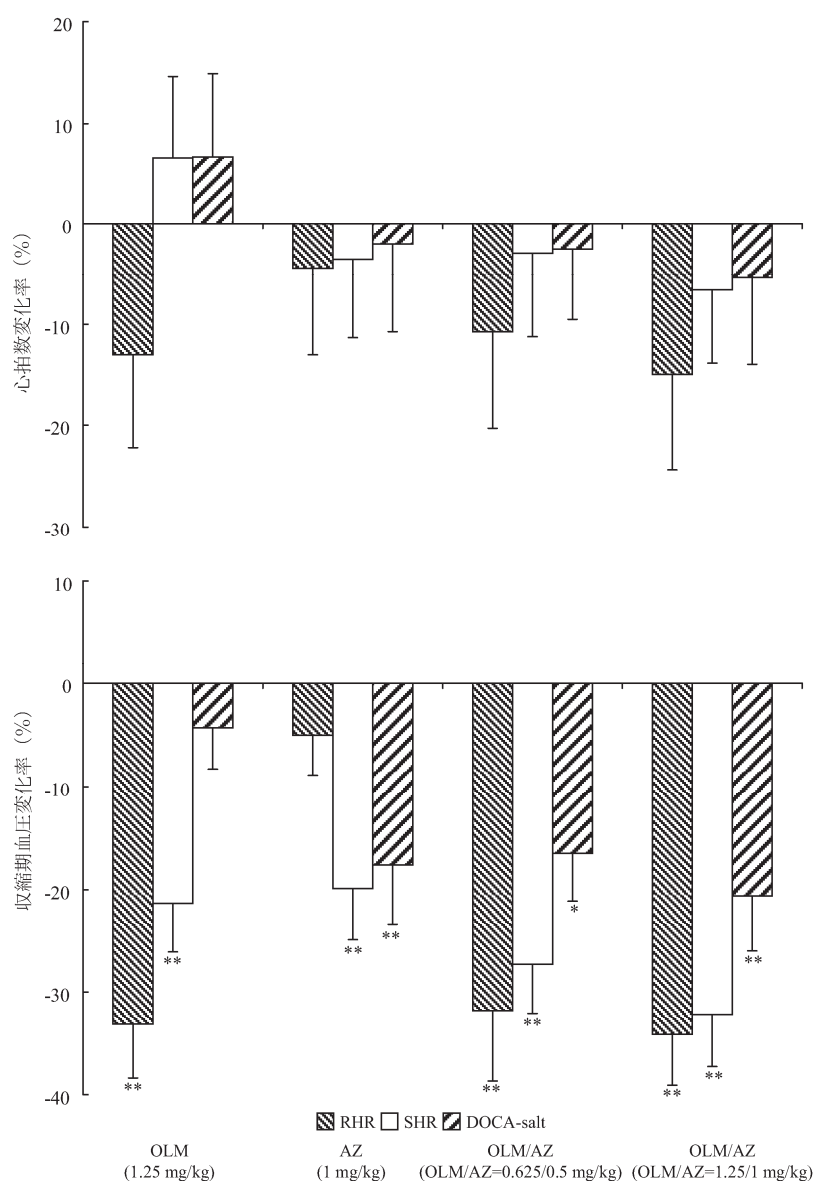
成因の異なる高血圧モデル動物を用いてオルメサルタン メドキシミル、アゼルニジピンを併用経口投与した際の降圧作用を検討した。

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⁸⁾。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⁸⁾。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

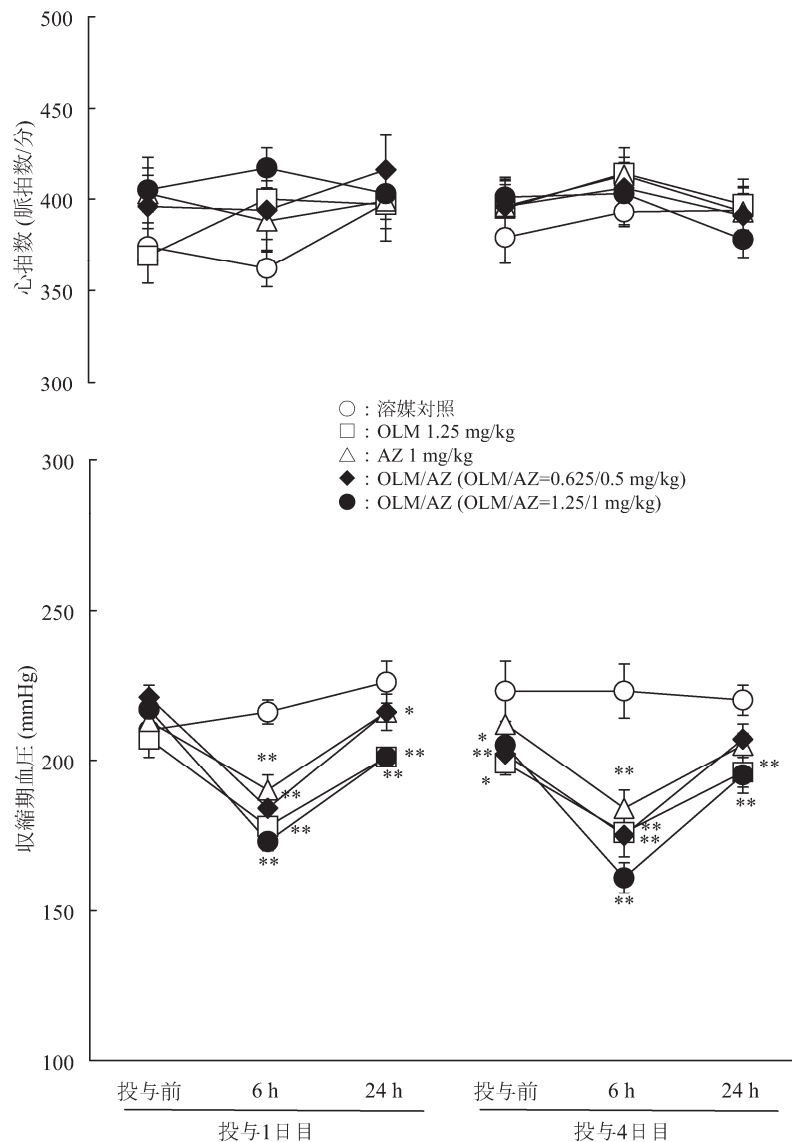
検定：溶媒対照群の変化率に対する Dunnett の多重比較検定 *p<0.05 **p<0.01

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

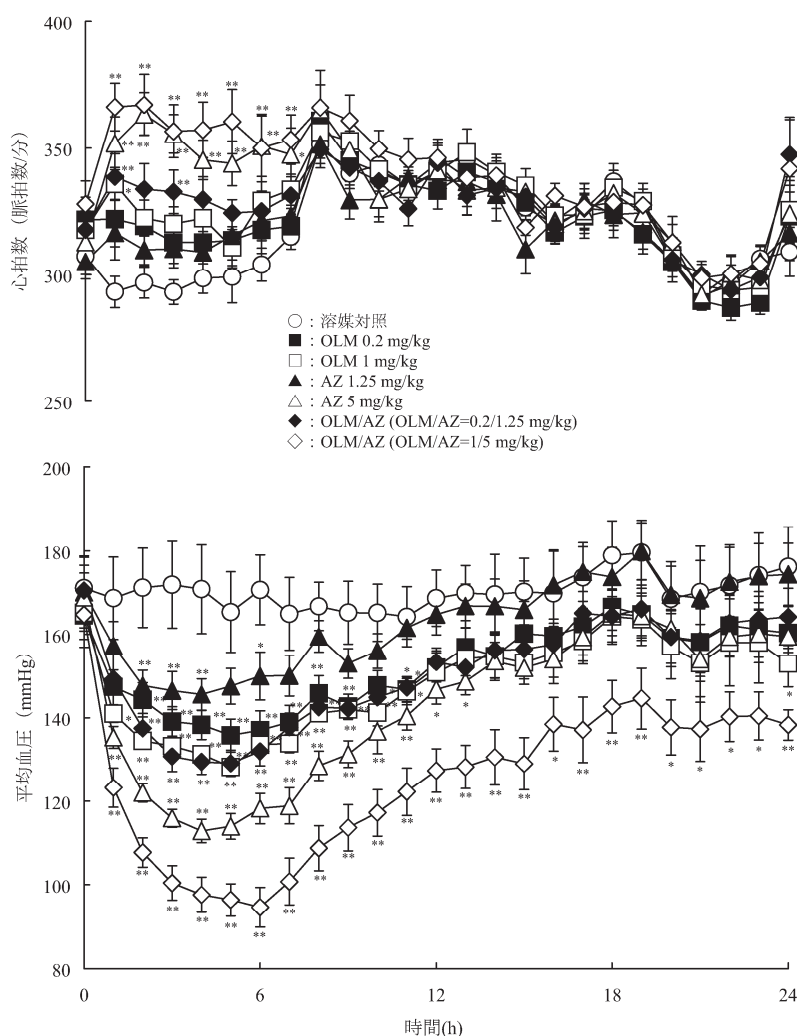
検定: 溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 *p<0.05 **p<0.01

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。

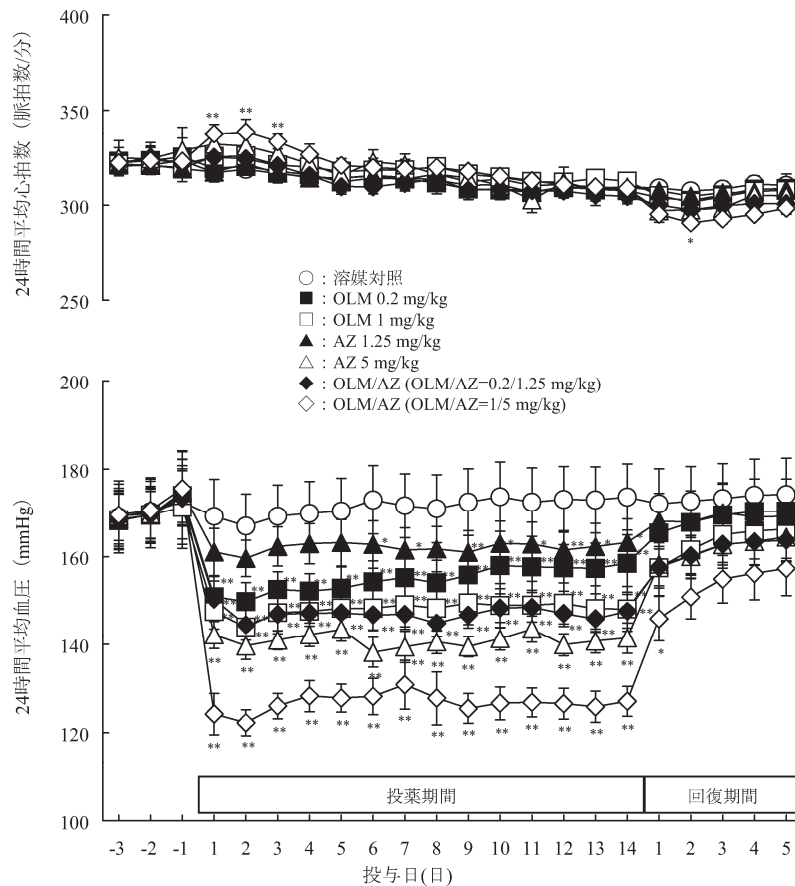


SHR に単回投与後の平均血圧・心拍数の時間推移

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

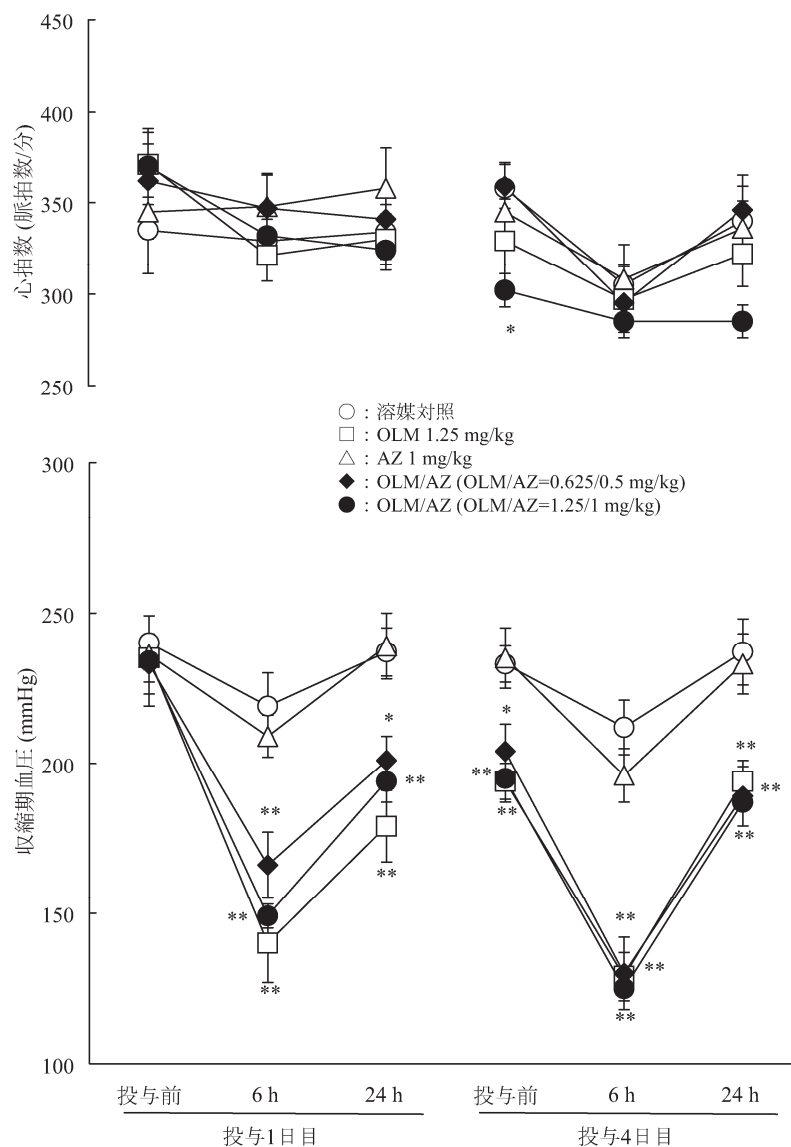
検定: 溶媒対照群に対するDunnettの多重比較検定 *p<0.05 **p<0.01

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

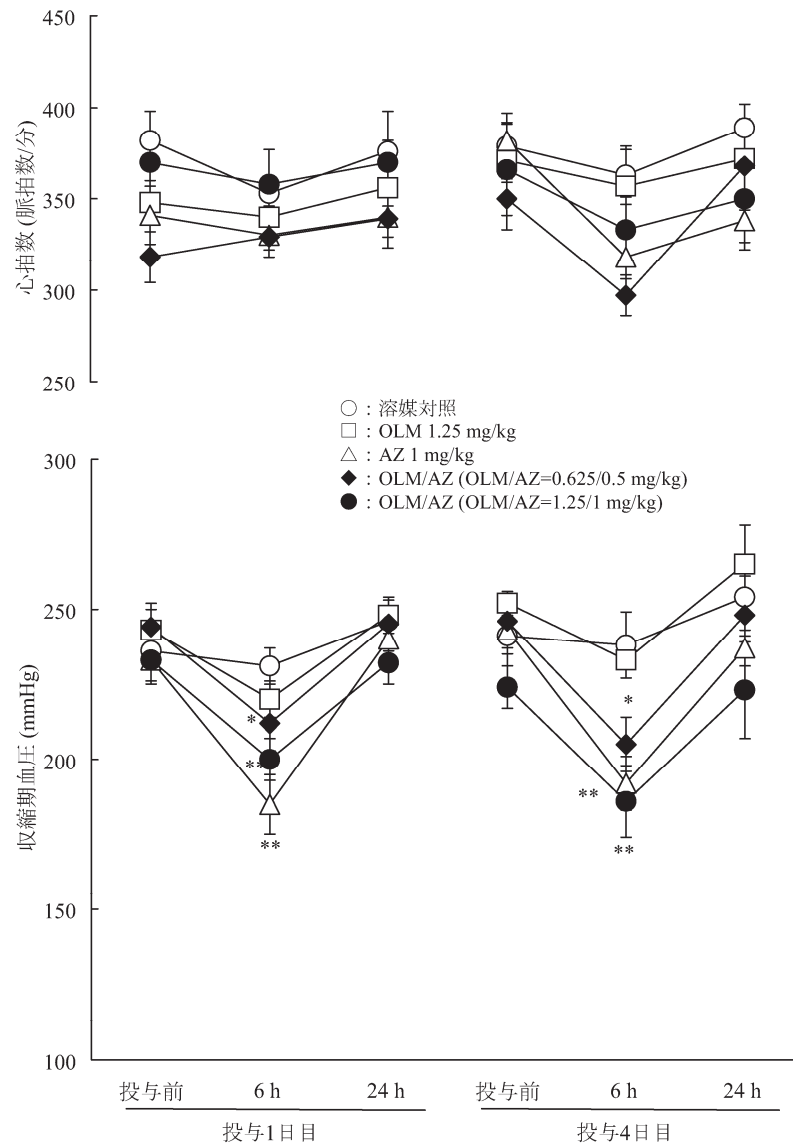
③DOCA 食塩高血圧ラットにおける降圧作用（4 日間反復投与、1 日 1 回）

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 AT₁ 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。

①AT₁ 受容体における相互作用 (ヒト AT₁ 受容体)

ヒト AT₁ 受容体を用いた結合実験において、AT₁ 受容体への ¹²⁵I-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子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 ¹²⁵I-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 AT₁ 受容体における活性代謝物オルメサルタンの ¹²⁵I-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 ₅₀ (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 チャン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 チャンネルへの ³H-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 μ 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子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 μ M)。その結果、オルメサルタンは 15 μ M の濃度まで、アゼルニジピンの ³H-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 チャンネルにおけるアゼルニジピンの ³H-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 ₅₀ (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 μ M	20.328 (10.722 ~ 38.541)	1.083 (0.370 ~ 3.166)
オルメサルタン 15 μ 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 AT₁ 受容体、L 型 Ca チャン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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 1) ①単回投与（食後投与）」参照

(3)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 ^{注)} (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 _{0-tz} (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_{0-tz}（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 ^{注)} (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 ₀₋₃₂ (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 _{1/2} (hr)	6.6 (11.5)	11.2 (14.8)	6.3 (12.6)	10.8 (10.2)
AUC ₀₋₃₂ (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 は影響を受けておらず、臨床的な影響はほとんどないと考えられた (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 _{1/2} (hr)	単独	7.0	0.7	-0.4 (-0.645~-0.059)	
	併用	6.6	0.6		
AUC _{0-tz} (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_{0-tz} 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

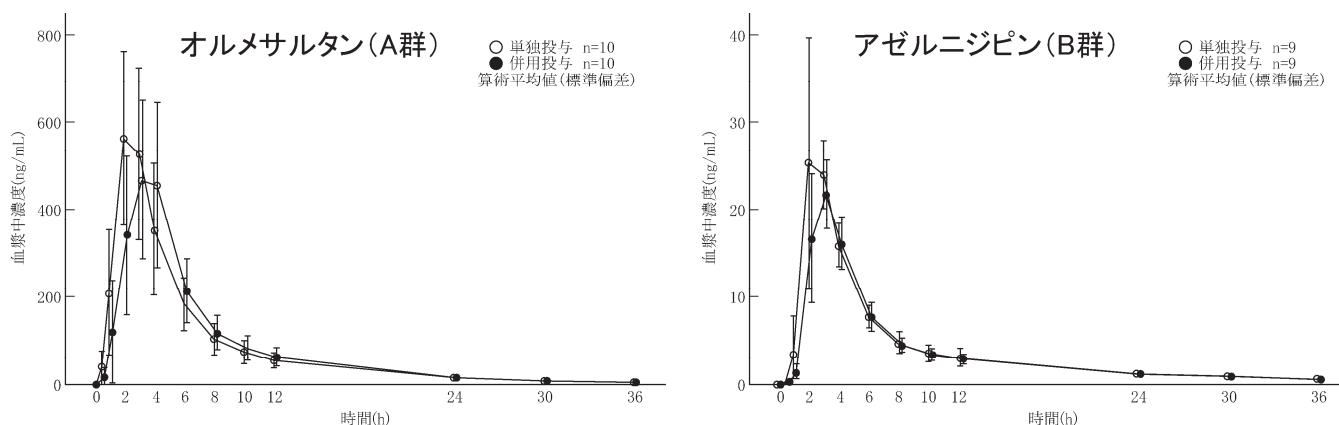
投与開始 2～6 日後：オルメサルタン メドキシミル (20mg) を 1 日 1 回 5 日間反復投与

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 ^{a)}	標準偏差 ^{a)}	差又は比 ^{a)} (90%信頼区間)
B群/9例 (アゼルニジピン)	C _{max} (ng/mL)	単独	27.6	0.4	0.782 (0.668～0.916)
		併用	21.6	0.2	
	T _{max} (hr)	単独	2.4	0.5	0.5 (0.118～0.771)
		併用	2.9	0.3	
t _{1/2} (hr)	単独	11.5	0.8	-0.4 (-0.975～0.228)	
	併用	11.1	0.9		
AUC _{0-tz} (ng・hr/mL)	単独	145.2	0.3	0.914 (0.815～1.026)	
	併用	132.7	0.2		

a) C_{max} 及び AUC_{0-tz} 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) 高齢者における薬物動態

該当資料なし

<参考：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) 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⁹⁾。

<参考：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_{max} は 25.7ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 242.8ng・hr/mL であり、投与 1 日目 (C_{max} : 15.8ng/mL、AUC₀₋₂₄ : 107.0ng・hr/mL) に比べ有意に高かったが、各投与日の投与後 24 時間の血漿中濃度は 7 日までにほぼ一定の値を示し定常状態に達した¹⁰⁾。

4) 腎機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

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（定常状態）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⁹⁾。

＜参考：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_{max} は 17.1ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 154.5ng・hr/mL であり、投与 1 日目（C_{max} : 8.6ng/mL、AUC₀₋₂₄ : 67.3ng・hr/mL）に比べ有意に高かった¹¹⁾。

5) 肝機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

＜参考：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⁹⁾。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ており、肝機能障害により減少した肝クリアランスを腎臓が代償していることが示唆された。軽度及び中等度の肝機能障害患者のいずれにおいても投与量の調整は必要ないと考えられた。

＜参考：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。

6) 高齢健康者における薬物動態¹²⁾

該当資料なし

＜参考：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 AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} 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_{max} 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)中毒域

該当資料なし

(5)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_{0-tz} 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) ^{a)}
オルメサルタン	Cmax (ng/mL)	841.6 (20.1)	719.4 (22.5)	1.170 (1.028~1.331)
	Tmax ^{b)} (hr)	3.50 (2.0~6.0)	2.50 (1.0~4.0)	0.75 (-0.12~1.62)
	t _{1/2} (hr)	5.9 (8.1)	6.3 (15.0)	0.936 (0.822~0.993)
	AUC _{0-tz} (ng·hr/mL)	4258.1 (16.4)	4232.7 (25.5)	1.006 (0.936~1.081)
アゼルニジピン	Cmax (ng/mL)	26.8 (41.9)	11.7 (52.4)	2.302 (1.875~2.826)
	Tmax ^{b)} (hr)	3.00 (2.0~6.0)	3.50 (2.0~6.0)	0.00 (-0.78~0.78)
	t _{1/2} (hr)	11.2 (11.7)	11.1 (13.5)	1.010 (0.956~1.067)
	AUC _{0-tz} (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、Tmax 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 (原則禁忌を含む)」、及び「Ⅷ.7.相互作用」参照

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考: 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)

(4)消失速度定数

	食後投与	空腹時投与	比 (90%信頼区間) ^{a)}
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

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考：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)

<参考：アゼルニジピン>

全身クリアランス：2998.4±494.4mL/min

(健康成人男子 8 例にアゼルニジピン 8mg を空腹時単回経口投与)

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考：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)

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にアゼルニジピン (終濃度：1 μ M) 及び種々の濃度のオルメサルタン (終濃度：0, 3, 10, 30 μ M) 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：10 μ M) 及び種々の濃度のアゼルニジピン (終濃度：0, 1, 3, 10 μ M) 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 30 μ M 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、10 μ M 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_{max} 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 μ M)	オルメサルタン 0 μ M	93.2 (1.6)
	3 μ M	93.7 (1.1)
	10 μ M	93.6 (0.4)
	30 μ M	93.5 (1.0)
オルメサルタン (10 μ M)	アゼルニジピン 0 μ M	99.2 (0.1)
	1 μ M	99.1 (0.1)
	3 μ M	99.0 (0.1)
	10 μ M	99.0 (0.1) *

平均値 (標準偏差)、n=3

検定：共存薬 0 μ 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。

3. 吸 収

(1)吸収部位

消化管

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

¹⁴C-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。

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

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 ¹⁴C-オルメサルタン メドキシミルを投与（カッコ内は吸収率%）〕

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

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

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

ラットに ¹⁴C-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。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

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

(3)胆汁中再排泄率

該当資料なし

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

ラットに ¹⁴C-アゼルニジピンを 5mg/kg 十二指腸内投与して得られた胆汁を別のラットに 1mL/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。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

ラットへの ¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル 5mg/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。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

ラットに ¹⁴C-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。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.4.(5)その他の組織への移行性」参照）。また、ラットに ¹⁴C-アゼルニジピンを 1mg/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

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目）に ^{14}C -オルメサルタン メドキシミルを単回経口投与（5mg/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。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -アゼルニジピンを 1mg/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}C -アゼルニジピンを 1mg/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

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

分娩後 10 日前後の哺育中ラットに ^{14}C -オルメサルタン メドキシミル 5mg/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。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

分娩後 11 日目の哺育中のラットに ^{14}C -アゼルニジピン 1mg/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

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 動物データ＞

1) ラット単回経口投与

ラットへの ^{14}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_1 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 ^{14}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

¹⁴C-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_p 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、³H-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、AT₁受容体の分布にほぼ一致した分布を示した。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

1) ラット単回経口投与

ラットに ¹⁴C-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 ¹⁴C-アゼルニジピンの 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、ハーパー腺、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。

5. 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、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。

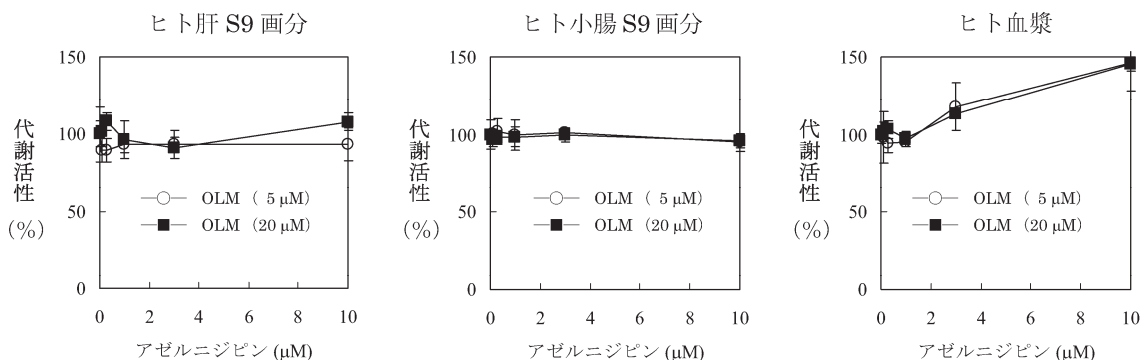
＜参考＞

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, 10µM）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, 20µM）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 10µM まで影響を受けなかった。一方、ヒト血漿において 1µM まではアゼルニジピンの影響はみられなかったが、3µM 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_{max} 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



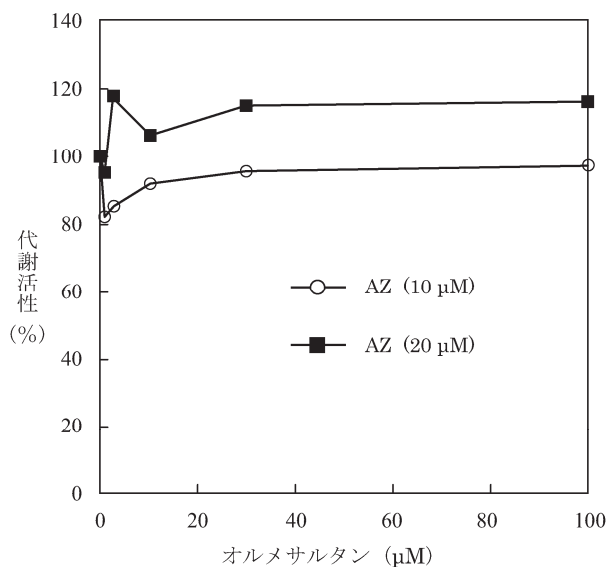
OLM : オルメサルタン メドキシミル (平均値±標準偏差, n=3)

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（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル＞

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。

＜参考：アゼルニジピン＞

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

該当資料なし

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

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比率

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。

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。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

＜オルメサルタン メドキシミル＞

オルメサルタン

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

＜アゼルニジピン＞

該当しない

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル 外国人データ＞

主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄である。

¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル（非標識体で希釈）約 20mg を健康な成人男子 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。

＜参考：アゼルニジピン 動物データ＞

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

該当資料なし

＜参考：オルメサルタン メドキシミル＞

1) 健康成人

単回投与（外国人データ）

健康な成人男子 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¹³⁾。

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 回目で第 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¹⁴⁾

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）%と両日間では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）⁹⁾

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_{CR} ）に基づいて腎機能障害の程度を軽度 [$\text{CL}_{\text{CR}}=40\sim59\text{mL}/\text{min}$ 、8 例（男性 6 例、女性 2 例）]、中等度 [$\text{CL}_{\text{CR}}=20\sim39\text{mL}/\text{min}$ 、9 例（男性 2 例、女性 7 例）] 及び重度 [$\text{CL}_{\text{CR}}<20\text{mL}/\text{min}$ 、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）⁹⁾

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.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照）。

4) 高齢患者（外国人データ）⁹⁾

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。

<参考：アゼルニジピン>

1) 健康成人

単回投与

健康な成人男子4例に¹⁴C-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、健康な成人男子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)¹⁵⁾。

2) 腎機能低下患者

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を示す高血圧症を伴う腎機能低下患者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¹¹⁾。

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」参照

7. 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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

アゼルニジピン

P-糖蛋白の基質であるジゴキシンと本剤の併用投与によりジゴキ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 ジゴキシン」参照)。

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分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）、コビシスタット含有製剤、オムビタスビル・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）

解説：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. 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婦人に対しては使用を禁忌とした（「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）。

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：Ki=4.2nM、リトナビル：Ki=6.8nM）。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）。

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¹⁸⁾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使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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）

解説：(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。

(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。

(3) 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⁹⁾〔「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」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¹⁰⁾、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_{max}、AUC₀₋₂₄ 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 日目に降ほぼ一定の値を示し定常状態に達しており¹¹⁾、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。

(4) 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⁹⁾〔「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」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。

(5) 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。

(6) 「VIII.9.高齢者への投与」参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (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。
- (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。

解説：(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。

(2) 「VIII.5.慎重投与内容とその理由(1)」参照。

(3) 「VIII.5.慎重投与内容とその理由(2)」参照。

(4) 血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者及び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。

(5) 「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 4 参照。

- (6) 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。
- (7) 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²⁰⁾。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) 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」等が認められていること〔「VIII.8.(4)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。
- (9) 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。

7. 相互作用

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）。

解説：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

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（インビラーゼ）、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	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。	
オムピタスビル・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。

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 Ki 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 を健康成人男子 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 Cmax、AUC_{0-tz} 及び AUC_{0-∞} がそれぞれ 1.6 倍、2.8 倍、2.8 倍に増加した。

投与法	Cmax ^{注)} (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-tz} ^{注)} (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} ^{注)} (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、^{注)} 幾何平均（対数変換後の標準偏差）

HIV プロテアーゼ阻害剤

オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル

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。

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

(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 ² 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。
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。	
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。
	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_{max} 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	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。

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	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。	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	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。
タンドスピロンクエン酸塩	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 フェントイン フェノバルビタール	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。
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。

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4参照。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤²¹⁾

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^{22~25)}

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

健康成人男子 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 C_{max} 及び AUC_{0-tz} 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	C _{max} ^{注)} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL _R [*] (L/hr)	AUC _{0-tz} ^{注)} (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、^{注)} 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

健康成人男子 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 C_{max}、AUC_{0-tz} 及び AUC_{0-∞} 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、C_{max} 及び AUC_{0-tz} に有意差が認められたが、AUC_{0-∞} 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^{26,27)}

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²⁶⁾。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²⁷⁾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

(1)副作用の概要

<p>4. 副作用</p> <p>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%）、γ-GTP 上昇（0.9%）、CK（CPK）上昇（0.6%）、尿酸上昇（0.6%）であった。 [承認時]</p> <p>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 ヶ月間）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]</p>
--

(2)重大な副作用と初期症状

<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 血管浮腫（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>2) 腎不全（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>3) 高カリウム血症（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>4) ショック（頻度不明^{注1)}）、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。</p> <p>5) 肝機能障害（頻度不明^{注1)}）、黄疸（頻度不明^{注1)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-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。</p> <p>6) 血小板減少（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>7) 低血糖（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>8) 房室ブロック（0.1%未満）、洞停止（頻度不明^{注1)}）、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。</p> <p>9) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>10) アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：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。</p>
--

11) **重度の下痢**（頻度不明^{注1)}）：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。

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。

解説：1) 血管浮腫、2) 腎不全、3) 高カリウム血症、4) ショック、失神、意識消失、5) 肝機能障害、黄疸、6) 血小板減少、7) 低血糖、9) 横紋筋融解症、10) アナフィラキシーについてはオルメサルタン メドキシミルの、また 5) 肝機能障害、黄疸、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) 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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(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 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		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、γ-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 ^{注3)} 、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。

解説：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の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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(4)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
血液及びリンパ系障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
貧血	—	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝及び栄養障害	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)
精神障害	1 (0.10)	—	1 (0.02)
無為	1 (0.10)	—	1 (0.02)
神経系障害	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)
耳及び迷路障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
耳管狭窄	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心臓障害	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)

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
血管障害	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)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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)
胃腸障害	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)
肝胆道系障害	1 (0.10)	3 (0.08)	4 (0.09)
肝機能異常	1 (0.10)	3 (0.08)	4 (0.09)
皮膚及び皮下組織障害	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)
筋骨格系及び結合組織障害	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)
腎及び尿路障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
腎障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
生殖系及び乳房障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
勃起不全	—	1 (0.03)	1 (0.02)
一般・全身障害及び投与部位の状態	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)

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
臨床検査	—	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)
傷害、中毒及び処置合併症	—	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（％）
臨床検査	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。

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1)重大な副作用

- 1) 血管浮腫（頻度不明^{注1)}）：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。
- 4) ショック（頻度不明^{注1)}）、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。
- 10) アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：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。

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。

4. 副作用

(2)その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		蕁麻疹、発疹	そう痒

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。

9. 高齢者への投与

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。

解説：(1)(2) 第Ⅲ相比較試験において、65歳未満（非高齢者）と65歳以上（高齢者）で有害事象の発現率を比較すると、本剤投与群での有害事象発現率は65歳未満で53.7%（181/337例）、65歳以上で58.6%（58/99例）、因果関係を否定できない有害事象の発現率は65歳未満で9.2%（31/337例）、65歳以上で6.1%（6/99例）であり、各単剤群と同様、65歳未満と65歳以上で明確な差は認められなかった。また、安全性評価の対象とした全試験を併合した結果においても、有害事象の発現率及び内容について65歳未満と65歳以上で明確な違いは認められなかった。しかし、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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 メドキシソミルでは動物実験（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：(1) オルメサルタン メドキシソミルを含む ARB は、以下のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤と同様の作用をもつと考えられており、また、国内において、ARB の妊婦への投与による胎児への影響が疑われる症例が報告されている。

ACE 阻害剤は子宮の血流量を減少させ、胎盤を通過して直接胎児に影響を及ぼす。子宮血流量減少及び胎児低血圧の結果、胎児の腎血流量が減少し、その結果として糸球体ろ過率（GFR）が低下する。GFR 低下に対する正常な逆調節反応は、AⅡ媒介の糸球体輸出細動脈収縮であるが、ACE 阻害剤はこれを抑制するため、GFR 低下が激化し、腎機能が重度に損傷され、尿細管発育不全をきたす。羊水は主に胎児の尿から産生されるので、胎児の尿量が減少すると羊水過少症が引き起こされる。その結果、四肢拘縮、頭蓋骨の発育遅延、肺の低形成及び子宮内胎児発育遅延等が引き起こされ、この作用は ARB も同様と考えられている²⁸⁾。

一方、アゼルニジピンもラット妊娠前～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、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められており、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。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌であり、また、本剤投与中に妊娠が判明した場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。

- (2) 本剤の各配合成分であるオルメサルタン メドキシソ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、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる必要がある。

11. 小児等への投与

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）。

解説：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臨床試験を行っていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

<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]

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

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：(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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。

16.その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

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 BaCl₂ 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 BaCl₂ 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、本剤で臨床特に関心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。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

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变化として、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)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。

(4)その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

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。

2) 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。

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：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

9. 国際誕生年月日

2010年1月20日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：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

11. 薬価基準収載年月日

2010年4月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

4年（2010年1月20日～2014年1月19日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
レザルタス配合錠 LD	1197457010101（PTP100錠）	2149115F1026	621974501
	1197457010201（PTP140錠）		
	1197457010102（PTP500錠）		
	1197457010202（PTP700錠）		
	1197457010301（瓶500錠）		
レザルタス配合錠 HD	1197464010101（PTP100錠）	2149115F2022	621974601
	1197464010201（PTP140錠）		
	1197464010102（PTP500錠）		
	1197464010202（PTP700錠）		
	1197464010301（瓶500錠）		

17. 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
- 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
- 7) Oizumi K, et al. : Jpn J Pharmacol 1989;51(1):57-64
- 8) 社内資料：各種高血圧モデルにおける降圧作用の検討
- 9) von Bergmann K, et al. : J Hypertens 2001;19(S1):S33-S40
- 10) 桑島 巖ほか：臨床医薬 2000;16(3):375-387
- 11) 小口寿夫ほか：臨床医薬 1999;15(5):765-777
- 12) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1297-1306
- 13) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1143-1156
- 14) 曾根正好、二瓶 宏：臨床医薬 2004;20(2):237-257
- 15) 中島光好ほか：臨床医薬 2000;16(2):163-177
- 16) Yamada A, et al. : Drug Metab Dispos 2007;35(12):2166-2176
- 17) Weiss J, et al. : Biopharm Drug Dispos 2010;31(2-3):150-161
- 18) Parving HH, et al. : N Engl J Med 2012;367(23):2204-2213
- 19) 阿部圭志ほか：臨床医薬 2004;20(2):213-235
- 20) Bertrand M, et al. : Anesth Analg 2001;92(1):26-30
- 21) Makani H, et al. : BMJ 2013;346:f360. doi: 10.1136
- 22) Savage R : Drugs Aging 2005;22(3):185-200
- 23) Gómez-Moreno G, et al. : Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009 Feb 1;14(2):E81-89
- 24) Elliott WJ : J Clin Hypertens 2006;8(10):731-737
- 25) Fogari R, et al. : J Hypertens 2002;20(5):1007-1014
- 26) Hirashima H, et al. : 臨床薬理 2006;37(3):127-133
- 27) Takanaga H, et al. : Clin Pharmacol Ther 2000;67(1):201-213
- 28) Branch RL, et al. : Adverse Drug React Bull 2007;(246):943-946

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
 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 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。

(2017年5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 (FDA 分類)

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 (FDA 分類、オーストラリア分類)

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	D (2016年11月 BENICAR - olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo Inc)	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
オーストラリア分類基準	D [2016年11月 OLMETEC, Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited]	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、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年11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;">WARNING: FETAL TOXICITY</p> <ul style="list-style-type: none"> • When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible (5.1). • Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus (5.1). </div> <p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Fetal toxicity</p> <p>Pregnancy Category D</p> <p>Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and</p>

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 *Use in specific Populations (8.1)*].

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D

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. 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. These adverse outcomes are usually associated with use of these drugs in the second and third trimester of pregnancy. 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. Appropriate management of maternal hypertension during pregnancy is important to optimize outcomes for both mother and fetus.

In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue Benicar, unless it is considered lifesaving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. 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 [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether olmesartan is excreted in human milk, but olmesartan is secreted at low concentration in the milk of lactating rats. 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.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.3 Pharmacokinetics

Distribution

Olmesartan passed across the placental barrier in rats and was distributed to the fetus. Olmesartan was distributed to milk at low levels in rats.

	<p>13. NONCLINICAL TOXICOLOGY</p> <p>13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology</p> <p>Reproductive Toxicology Studies</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] of olmesartan medoxomil on a mg/m² basis) or pregnant rabbits at oral doses up to 1 mg/kg/day (half the MRHD on a mg/m² 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 ≥1.6 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 ≥8 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>英国の SPC (2016 年 2 月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.4 and 4.6).</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Pregnancy:</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>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <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> </div> <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</p>

	<p>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>Breast-feeding</p> <p>Olmесartan 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> <p>5. Pharmacological properties</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>In reproductive studies in rats, olmesartan medoxomil did not affect fertility and there was no evidence of a teratogenic effect. In common with other angiotensin II antagonists, survival of offspring was reduced following exposure to olmesartan medoxomil and pelvic dilatation of the kidney was seen after exposure of the dams in late pregnancy and lactation. In common with other antihypertensive agents, olmesartan medoxomil was shown to be more toxic to pregnant rabbits than to pregnant rats, however, there was no indication of a fetotoxic effect.</p>
--	---

本邦における使用上の注意「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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）

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔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。〕
- (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。〔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 (2016年11月) BENICAR - olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Morbidity in Infants</p> <p>Children <1 year of age must not receive Benicar for hypertension. 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>6. ADVERSE REACTIONS</p> <p>6.1 Clinical Trials Experience</p> <p>Pediatric Hypertension</p> <p>No relevant differences were identified between the adverse experience profile for pediatric patients aged 1 to 16 years and that previously reported for adult patients.</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Neonates with a history of in utero exposure to Benicar: If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.</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 <6 years of age.</p> <p>Children <1 year of age must not receive Benicar for hypertension [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>12. CLINICAL PHARMACOLOGY</p> <p>12.3 Pharmacokinetics</p> <p>Pediatric</p> <p>The pharmacokinetics of olmesartan were studied in pediatric hypertensive patients aged 1 to 16 years. The clearance of olmesartan in pediatric patients was similar to that in adult patients when adjusted by the body weight [see <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p>

	<p>Olmesartan pharmacokinetics have not been investigated in pediatric patients less than 1 year of age [see <i>Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p> <p>14. CLINICAL STUDIES</p> <p>14.2 Pediatric Hypertension</p> <p>The antihypertensive effects of Benicar in the pediatric population were evaluated in a randomized, double-blind study involving 302 hypertensive patients aged 6 to 16 years. The study population consisted of an all black cohort of 112 patients and a mixed racial cohort of 190 patients, including 38 blacks. The etiology of the hypertension was predominantly essential hypertension (87% of the black cohort and 67% of the mixed cohort). Patients who weighed 20 to <35 kg were randomized to 2.5 or 20 mg of Benicar once daily and patients who weighed ≥ 35 kg were randomized to 5 or 40 mg of Benicar once daily. At the end of 3 weeks, patients were re-randomized to continuing Benicar or to taking placebo for up to 2 weeks. During the initial dose-response phase, Benicar significantly reduced both systolic and diastolic blood pressure in a weight-adjusted dose-dependent manner. Overall, the two dose levels of Benicar (low and high) significantly reduced systolic blood pressure by 6.6 and 11.9 mmHg from the baseline, respectively. These reductions in systolic blood pressure included both drug and placebo effect. During the randomized withdrawal to placebo phase, mean systolic blood pressure at trough was 3.2 mmHg lower and mean diastolic blood pressure at trough was 2.8 mmHg lower in patients continuing Benicar than in patients withdrawn to placebo. These differences were statistically different. As observed in adult populations, the blood pressure reductions were smaller in black patients.</p> <p>In the same study, 59 patients aged 1 to 5 years who weighed ≥ 5 kg received 0.3 mg/kg of Benicar once daily for three weeks in an open label phase and then were randomized to receiving Benicar or placebo in a double-blind phase. At the end of the second week of withdrawal, the mean systolic/diastolic blood pressure at trough was 3/3 mmHg lower in the group randomized to Benicar; this difference in blood pressure was not statistically significant (95% C.I. -2 to 7/-1 to 7).</p>
<p>英国の SPC (2016年2月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of olmesartan medoxomil in children and adolescents below 18 years has not been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. Olmesartan 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> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Additional information on special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety of olmesartan medoxomil was monitored in 361 children and</p>

adolescents, aged 1-17 years old during 2 clinical trials. Whilst the nature and severity of the adverse events are similar to that of the adults, the frequency of the following is higher in the children:

- Epistaxis is a common adverse event in children (i.e. $\geq 1/100$ to $< 1/10$) that has not been reported in adults.
- During the 3 weeks of double blind study, the incidence of treatment emergent dizziness and headache nearly doubled in children 6-17 years of age in the high olmesartan medoxomil dose group.

The overall safety profile for olmesartan medoxomil in paediatric patients does not differ significantly from the safety profile in adults.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The antihypertensive effects of Olmetec in the paediatric population were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 302 hypertensive patients aged 6 to 17 years. The study population consisted of an all black cohort of 112 patients and a mixed racial cohort of 190 patients, including 38 blacks. The etiology of the hypertension was predominantly essential hypertension (87% of the black cohort and 67% of the mixed cohort). Patients who weighed 20 to <35 kg were randomized to 2.5 mg (low dose) or 20 mg (high dose) of Olmetec once daily and patients who weighed ≥ 35 kg were randomized to 5 mg (low dose) or 40 mg (high dose) of Olmetec once daily. Olmetec significantly reduced both systolic and diastolic blood pressure in a weight-adjusted dose-dependent manner. Olmetec at both low and high doses significantly reduced systolic blood pressure by 6.6 and 11.9 mmHg from the baseline, respectively. This effect was also observed during the 2 weeks randomized withdrawal phase, whereby both mean systolic and diastolic blood pressures demonstrated a statistically significant rebound in the placebo group compared to Olmetec group. The treatment was effective in both, paediatric patients with primary and secondary hypertension. As observed in adult populations, the blood pressure reductions were smaller in black patients.

In the same study, 59 patients aged 1 to 5 years who weighed ≥ 5 kg received 0.3 mg/kg of Olmetec once daily for three weeks in an open label phase and then were randomized to receiving Olmetec or placebo in a double-blind phase. At the end of the second week of withdrawal, the mean systolic/diastolic blood pressure at trough was 3/3 mmHg lower in the group randomized to Olmetec; this difference in blood pressure was not statistically significant (95% C.I. -2 to 7/-1 to 7).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics in special populations

Paediatric population:

The pharmacokinetics of olmesartan was studied in paediatric hypertensive patients aged 1 to 16 years. The clearance of olmesartan in paediatric patients was similar to that in adult patients when adjusted by the body weight.

There is no pharmacokinetic information available in renally impaired paediatric subjects.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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）。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
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