

## 審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レザルタス配合錠 LD 及び同配合錠 HD  
[一 般 名] オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 3 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 21 年 11 月 18 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD  
[一 般 名] オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 3 日  
[剤形・含量] 1 錠中、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンとして、それぞれ 10mg  
及び 8mg、又は 20mg 及び 16mg を含有するフィルムコート錠  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 21 年 11 月 18 日

[販 売 名] レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD  
[一 般 名] オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 3 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、レザルタス配合錠LD及び同配合錠HD（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及び20mg/16mg）の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、75歳以上の高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等における安全性等については、製造販売後調査等において情報収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

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

## 審査報告 (1)

平成 21 年 10 月 2 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD  
[ 一 般 名 ] オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン  
[ 申 請 者 名 ] 第一三共株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 20 年 12 月 3 日  
[ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 錠中、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンとして、それぞれ 10mg 及び 8mg、又は 20mg 及び 16mg を含有するフィルムコート錠  
[ 申 請 時 効 能 ・ 効 果 ] 高血圧症  
[ 申 請 時 用 法 ・ 用 量 ] 通常、成人にはオルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与する。  
[ 特 記 事 項 ] なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レザルタス配合錠（以下、本剤）は、アンジオテンシンⅡ（以下、AⅡ）受容体拮抗薬（以下、ARB）であるオルメサルタン メドキシミル（以下、OLM）とカルシウム（以下、Ca）拮抗薬（以下、CCB）であるアゼルニジピン（以下、AZ）を有効成分とする配合剤である。本邦において、OLM の製剤は2004年に、AZの製剤は2003年に承認され、それぞれ市販されている。

OLMは、経口投与後生体内で活性代謝物であるRNH-6270に変換される。RNH-6270は、AⅡ受容体サブタイプのうち血圧の上昇に関与するAⅡ受容体タイプ1（以下、AT<sub>1</sub>）に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、AT<sub>1</sub>を介した血管収縮反応を抑制することにより降圧作用を発現する。一方、AZは、L型Caチャンネルの特異的阻害に基づく細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入抑制により血管を拡張することで降圧作用を発現する。

血圧管理における併用療法の重要性は、2007 欧州高血圧学会/欧州心臓病学会 高血圧管理ガイドライン（*Eur Heart J.* 28: 1462-1536, 2007、以下、ESH/ESC2007）、高血圧治療ガイドライン 2004（日本高血圧学会発行、以下、JSH2004）等、各国の高血圧治療に関するガイドラインで説明され、併用の組合せの一つとして、ARB と CCB が推奨されている。ARB と CCB の配合剤である本剤は、高血圧症の複数の成因を同時に抑え、さらに服薬コンプライアンスの向上に寄与することで、確実な血圧コントロールに寄与すると考えられる。

本剤の開発は、三共株式会社（現、第一三共株式会社）及び宇部興産株式会社により2004年に開始され、今般、国内臨床試験成績を基に、原則として、ARB又はCCB単剤で十分な血圧のコントロールが得られない患者、及び中等症以上の高血圧症患者に投与する降圧薬として、O10/A8mg錠（OLM 10mg及びAZ 8mgを含有、以下同様）及びO20/A16mg錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、



で混合する（以下、）。に、  
及びを加えてで混合する（以下、）。

第四工程（工程）：、及び  
をで混合する（以下、）。

第五工程（工程）：を  
でする（以下、）。

第六工程（工程）：、  
及びを  
で混合する（以下、）。

第七工程（工程）：に  
を加え、  
でし、  
でする。で、  
でする（以下、）。

第八工程（工程）：に  
を加えて  
で混合する（以下、）。

第九工程（工程）：、及び  
を  
でする（以下、）。

第十工程（工程）：、  
及びを  
で混合する（以下、）。  
に  
させる（以下、）。  
に、  
を用いて  
をし、  
を行う。  
、  
で  
を実施する。

第十一工程（包装工程）：

①Press Through Pack (PTP) /ピロー包装工程： PTP 包装機を用いて、無延伸ポリプロピレンフィルムを加熱成型後、錠剤を充填し、アルミニウム箔を加熱シールする。裁断した PTP シートを結束用テープで集積し、乾燥剤及び脱酸素剤とともに AL ラミネートフィルム（以下、AL 袋）に入れ、加熱シールする。

②ガラス瓶包装工程： ガラス瓶に乾燥剤を入れ、錠剤を充填する。緩衝材としてポリシートを詰めた後、脱酸素剤を入れ、キャップを規定のトルク値で閉栓する。

なお、第工程（工程）、第工程（工程）、第工程（工程）、第工程（工程）、第工程（工程）及び第工程（工程）が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

#### 4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（外観、におい）、確認試験 [液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）-紫外吸収スペクトル]、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、溶出性 [溶出試験法（HPLC）]、含量（HPLC）が設定されている。

#### 5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットスケールで製造された O10/A8mg 錠及び O20/A16mg 錠を用いて下記の試験成績が提出された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、PTPシート＋乾燥剤＋脱酸素剤/AL袋、12ヵ月）
- ②長期保存試験（25℃/60%RH、乾燥剤＋脱酸素剤/瓶、12ヵ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、PTPシート＋乾燥剤＋脱酸素剤/AL袋、6ヵ月）
- ④加速試験（40℃/75%RH、乾燥剤＋脱酸素剤/瓶、6ヵ月）
- ⑤苛酷試験－温度に対する影響（50℃、無色ガラス瓶（密栓）、8週間）
- ⑥苛酷試験－温度に対する影響（60℃、無色ガラス瓶（密栓）、4週間）
- ⑦苛酷試験－温度・湿度に対する影響（40℃/31%RH、ガラス製シャーレ、4週間）
- ⑧苛酷試験－温度・湿度に対する影響（40℃/53%RH、ガラス製シャーレ、4週間）
- ⑨苛酷試験－温度・湿度に対する影響（40℃/75%RH、ガラス製シャーレ、4週間）
- ⑩苛酷試験－光に対する影響（ガラス製シャーレ（無包装））
- ⑪苛酷試験－光に対する影響（PTPシート）
- ⑫苛酷試験－光に対する影響（PTPシート＋乾燥剤＋脱酸素剤/AL袋）
- ⑬苛酷試験－光に対する影響（乾燥剤＋脱酸素剤/褐色ガラス瓶）

※⑩～⑬の条件： D<sub>65</sub>光源：総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー                      W・h/m<sup>2</sup>

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出試験、水分及び含量が、各試験の全測定時点で測定され、微生物限度試験が、①及び②の開始時及び12ヵ月保存時、③及び④の開始時及び6ヵ月保存時に実施された。

長期保存試験（①及び②）においては、物理的、化学的及び微生物学的な品質の変化はほとんど認められなかった。加速試験（③及び④）においては、OLM由来及びAZ由来の類縁物質の増加、OLMの溶出率の低下が認められたものの、明確な品質の変化は認められなかった。苛酷試験－温度に対する影響（⑤及び⑥）においては、OLM及びAZともに、類縁物質の増加、溶出率と含量の低下が認められ、性状においても、においに変化が認められた。苛酷試験－温度・湿度に対する影響（⑦、⑧及び⑨）においては、OLM及びAZともに、湿度に依存した類縁物質の増加と溶出率の低下、また、OLMについては含量の低下が認められ、さらに⑧及び⑨では、水分量の増加が認められた。苛酷試験－光に対する影響（⑩、⑪、⑫及び⑬）においては、OLMはいずれの検体においても変化は認められなかったが、AZは無包装（⑩）及びPTP包装（⑪）保存下で類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。また、⑩においては水分量の増加が認められた。しかしながら、販売時使用予定の容器施栓系（⑫及び⑬）においては、⑬においてわずかな水分量の減少が認められた他は、いずれの項目においても変化は認められなかった。以上の結果から、本剤は苛酷な温度及び湿度に対しては不安定であり、光に対しても無包装及びPTP包装保存下では不安定であるが、販売時使用予定の容器施栓系保存下では安定であると判断された。

以上の結果に基づき、本剤のPTP/AL袋包装品及びガラス瓶包装品の室温保存での有効期間は1年と設定された。なお、長期保存試験は48ヵ月まで継続される予定である。

#### <審査の概要>

## (1) 類縁物質の規格について

機構は、本剤の OLM 及び AZ 由来の類縁物質量が、既承認のオルメテック錠及びカルブロック錠と比較して高値を示した原因、及び各単剤の規格値を超える量の類縁物質が含まれた製剤が投与された場合の安全性について考察を求めるとともに、ロット分析及び長期保存試験の実測値に基づき、規格値を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。OLM 由来の類縁物質である A\* は OLM の [ ] により生成し、 [ ] 及び [ ] の条件下で生成が促進される。 [ ] が含まれることから、本剤は [ ] への OLM の [ ] で [ ] [ ] としたが、 [ ] 工程における OLM の [ ] ことはできず、 [ ] OLM の [ ] によりオルメテック錠に比べ A\* が増加したと考えられる。また、 [ ] 工程において一時的に高温高湿度下に曝されることも [ ] が促進される原因の一つと考えられる。一方、 A\* は生体内での OLM の [ ] であり、オルメテック錠に比べ本剤で高濃度に存在した場合であっても安全性に影響を及ぼすことはないと考えが、ロット分析及び長期保存試験の結果に基づき、 A\* の規格値は「 [ ] %以下」から「 [ ] %以下」へ修正し、OLM 由来の類縁物質の合計についても「 [ ] %以下」から「 [ ] %以下」へ修正する。

AZ 由来の類縁物質に関して、AZ は [ ] ことにより安定性が低下することが確認されている。また、 [ ] 工程において一時的に高温高湿度下に曝されることも類縁物質増加の一因と考えられる。AZ 由来の類縁物質である B\* については、毒性試験より安全性が確認されていることから、安全性上の問題はないと考えが、ロット分析及び長期保存試験の結果に基づき、規格値を「 [ ] %以下」から、カルブロック錠と同様に「 [ ] %以下」に修正し、AZ 由来の類縁物質の合計についても「 [ ] %以下」から「 [ ] %以下」へ修正する。

機構は、以上の回答を了承した。

## (2) 溶出試験における溶出率の算出方法について

機構は、本剤の溶出試験における各原薬の溶出率の算出に用いる測定値として、HPLC のクロマトグラムにおける各有効成分と類縁物質（ A\* 及び AZ 由来の分解物）のピーク面積の和を用いることの妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。溶出試験において類縁物質を含めて算出した溶出率と、類縁物質を除いて算出した溶出率の差は、純度試験において測定される類縁物質より高値であることから、溶出試験液において検出される類縁物質の大部分は、各原薬の溶出試験液中での分解により生じるものと考えられる。したがって、溶出率の算定に際して類縁物質のピーク面積を含めた測定値を用いることは妥当と考える。

機構は、溶出試験において検出される類縁物質の大部分が、溶出試験液中での原薬の分解により生じるものであることを考慮すれば、原薬の溶出率の算出に際して、HPLC のクロマトグラムにおける類縁物質のピーク面積を含めることは止むを得ないと考えるが、純度試験等から算出される製剤固有（溶出試験条件に起因しない）の類縁物質質量については差し引いて溶出率を算出することはできないか、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤固有の類縁物質質量を差し引いて正確な溶出率を算出するためには、純度試験で求めた製剤中の類縁物質質量に、当該類縁物質の製剤からの溶出率を掛け

合わせて算出する必要があるが、製剤からの類縁物質の溶出率を推定することは困難である。一方、製剤の溶出率は、試験時の溶出状態（ベッセル内における██████、崩壊状態等）、含量均一性試験の判定基準の範囲で変動する個々の製剤の主薬含量等により影響を受けると考えられ、長期保存試験では、1回の試験（6錠又は12錠）における個々の錠剤間の溶出率の差はOLMが最大███%、AZが最大███%であった。仮に、類縁物質が規格上限（A\*███%、AZ由来類縁物質総量███%）まで存在する製剤であっても、これらの溶出率の変動要因に比べ製剤中の類縁物質量が溶出率に及ぼす影響は十分に小さいと考えられたことから、製剤中の類縁物質量を差し引いて溶出率を算出する必要はないと判断した。

機構は、長期保存試験結果における個々の錠剤の溶出率のばらつきから、製剤中の類縁物質量が溶出率に及ぼす影響は小さいと判断し、申請者の回答を了承した。

### (3) 分割後及び二次包装から取り出した製剤の安定性について

機構は、本剤 O20/A16mg 錠に割線が付されていることから、フィルムコート錠である本剤の分割後の安定性について説明を求めるとともに、本剤の長期保存試験及び加速試験が、二次包装下で実施されていること、及び本剤の温度・湿度・光に対する安定性を踏まえ、二次包装から取り出した後の本剤の安定性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。分割後の製剤の安定性について、無包装状態での湿度に対する影響（25°C/75%RH、3ヵ月）及び光に対する影響（60万lx・h）を評価したところ、湿度及び光の影響により、性状、類縁物質、溶出性等に変化が認められたが、未分割無包装状態の製剤においても同様の変化が認められることから、これらの変化は、主として無包装状態に起因すると考える。未分割製剤及び分割製剤ともに無包装状態で1ヵ月までは規格を満たした。

二次包装（アルミピロー）から取り出した一次包装（PTPシート）の状態における安定性についても、湿度の影響（25°C/75%RH、6ヵ月）及び光の影響（120万lx・h）を評価したところ、湿度による影響では OLM 由来及び AZ 由来類縁物質の増加が認められたが、6ヵ月まで規格を満たした。光による影響では AZ 由来類縁物質の増加及び含量の低下が認められ、O10/A8mg 錠では AZ 由来類縁物質が 60 万 lx・h でわずかに規格を超えて増加したが、その他の項目及び O20/A16mg 錠では 60 万 lx・h まで規格を満たした。

以上より、本剤は無包装状態及び一次包装状態での品質変化が認められたことから、開封後は湿気及び光を避けて保管し、なるべく早く使用することが適切と考え、医療機関へ安定性の情報とともに、添付文書等で開封後の取扱いに関する情報の提供を行う。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（添付資料 4.2.1.1-1）

雄性高血圧自然発症ラット（Spontaneously Hypertensive Rat、以下、SHR）（24週齢、n=6）に、OLM 1.25mg/kg、AZ 1mg/kg、OLM と AZ の併用（0.625+0.5mg/kg（OLM、AZ の順、以下同様）及び 1.25+1mg/kg）又は溶媒を 1日1回4日間経口投与した。収縮期血圧（以下、SBP）

及び心拍数は、投与 1 及び 4 日目のそれぞれ投与前と投与 6 及び 24 時間後に測定した。投与 1 日目の投与 6 時間後では、全ての薬物投与群で有意な血圧の低下が認められ（溶媒群との比較、以下同様）、投与 24 時間後では、AZ 1mg/kg 群以外の薬物投与群で有意な血圧の低下が認められた。また、投与 4 日目において、投与 6 時間後では全ての薬物投与群で、投与 24 時間後では OLM 1.25mg/kg 群及び 1.25+1mg/kg 群で有意な血圧の低下が認められた。投与 1 日目の投与前値に対する投与 4 日目の 6 時間後の SBP の変化率はそれぞれ、OLM 1.25mg/kg 群 -14.9±2.7%（平均値±標準誤差、以下同様）、AZ 1mg/kg 群 -13.6±3.0%、0.625+0.5mg/kg 群 -20.9±2.8% 及び 1.25+1mg/kg 群 -25.8±3.1% であった。なお、各薬物投与群の心拍数は、溶媒群と同様に推移した。

## 2) 腎性高血圧ラットにおける降圧作用（添付資料 4.2.1.1-2）

雄性 Wistar Kyoto（以下、WKY）ラット（7 週齢、n=6）の左腎動脈をクリップで 7 週間狭窄することにより作製した 2 腎 1 クリップ型 Renal Hypertensive Rat（以下、RHR）に、OLM 1.25mg/kg、AZ 1mg/kg、OLM と AZ の併用（0.625+0.5 及び 1.25+1mg/kg）又は溶媒を 1 日 1 回 4 日間経口投与した。SBP 及び心拍数は、投与 1 及び 4 日目のそれぞれ投与前と投与 6 及び 24 時間後に測定した。投与 1 及び 4 日目ともに、投与 6 及び 24 時間後において AZ 1mg/kg 群以外の薬物投与群で、有意な血圧の低下が認められた。投与 1 日目の投与前値に対する投与 4 日目の 6 時間後の SBP の変化率は、OLM 1.25mg/kg 群 -44.5±4.1%、AZ 1mg/kg 群 -16.4±2.0%、0.625+0.5mg/kg 群 -43.2±6.1% 及び 1.25+1mg/kg 群 -45.5±3.7% であった。なお、1.25+1mg/kg 群において投与 4 日目の投与前に、溶媒群と比較して有意な心拍数の低下が認められたが、その他の時点ではいずれの薬物投与群においても有意な心拍数の変化は認められなかった。

## 3) Deoxycorticosterone Acetate 食塩高血圧ラットにおける降圧作用（添付資料 4.2.1.1-3）

雄性 WKY ラット（7 週齢、n=6）の左腎臓を摘出し、その 1 週間後から生理食塩水を摂取させるとともに Deoxycorticosterone Acetate（以下、DOCA）20mg/kg を週 1 回 6 週間皮下投与することにより作製した DOCA 食塩高血圧ラットに、OLM 1.25mg/kg、AZ 1mg/kg、OLM と AZ の併用（0.625+0.5mg/kg 及び 1.25+1mg/kg）又は溶媒を 1 日 1 回 4 日間経口投与した。SBP 及び心拍数は、投与 1 及び 4 日目のそれぞれ投与前と投与 6 及び 24 時間後に測定した。投与 1 及び 4 日目ともに、投与 6 時間後において、OLM 1.25mg/kg 群以外の薬物投与群で、有意な血圧の低下が認められたが、いずれの投与群も 24 時間後には降圧効果は消失した。投与 1 日目の投与前値に対する投与 4 日目の 6 時間後の SBP の変化率は、OLM 1.25mg/kg 群 -3.8±1.9%、AZ 1mg/kg 群 -17.2±4.6%、0.625+0.5mg/kg 群 -16.0±3.1% 及び 1.25+1mg/kg 群 -20.2±4.1% であった。なお、各薬物投与群の心拍数は、溶媒群と同様に推移した。

## 4) SHR における 14 日間反復経口投与時の降圧作用（添付資料 4.2.1.1-5）

雄性 SHR（25 週齢、n=8）に、OLM（0.2 及び 1mg/kg）、AZ（1.25 及び 5mg/kg）、OLM と AZ の併用（0.2+1.25\* 及び 1+5mg/kg）又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。投与 3 日前から投与終了後 5 日目までテレメトリー法により測定した腹部大動脈の平均血圧及び心

\* 試験計画時は 0.2+2mg/kg と設定されていたが、申請後、薬剤の調製間違いが明らかになり、0.2+1.25mg/kg に修正された。

拍数を連続測定し（5分毎に10秒間測定）、投与1、8及び14日目の1時間平均血圧及び1時間平均心拍数の日内推移、及び各投与日における24時間平均血圧及び24時間平均心拍数を算出した。

投与1日目の平均血圧の日内推移では、0.2+1.25mg/kg群及び1+5mg/kg群ともに投与5～6時間後に最大降圧を示した。0.2+1.25mg/kg群では投与2～11時間後、1+5mg/kg群では投与1～24時間後において、溶媒群と比較して平均血圧が有意に低かった。また、投与8及び14日目の平均血圧も同様の日内推移を示した。心拍数の投与1日目の日内推移は、0.2+1.25mg/kg群では投与1及び3時間後、1+5mg/kg群では投与1～7時間後において、それぞれ溶媒群と比較して心拍数が有意に多かったが、投与8及び14日目には、1日目で認められた溶媒群との差は小さくなった。

24時間平均血圧は、全ての薬物投与群において、投与1日目から低下し、AZ 1.25mg/kg群では投与8日目を除く投与日6～14日目、その他の薬物投与群では全ての投与日において、溶媒群と比較して有意に低かった。また、OLM 1mg/kg群及びAZ 5mg/kg群と比較して、1+5mg/kg群の降圧効果が大きい傾向が認められた。休薬期間の24時間平均血圧は徐々に上昇し、1+5mg/kg群以外の薬物投与群では休薬3～4日目にはほぼ投与前の血圧に戻ったが、1+5mg/kg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た。

24時間平均心拍数は、1+5mg/kg群の投与1～3日目において溶媒群と比較して有意に多かったが、その後は溶媒群と同程度の値で推移した。その他の薬物投与群は、溶媒群と同様に推移した。

## (2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料4.2.1.3-1）

雄性 F344/DuCrj ラット（7週齢、n=5）に、OLM と AZ の併用（1.25+1、12.5+10 及び 125+100mg/kg）又は溶媒を単回経口投与した結果、中枢神経系への影響を示唆する一般症状及び行動の変化は認められなかった。

### 2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響（添付資料4.2.1.3-2）

雄性イヌ（8ヵ月齢、n=4）に、OLM と AZ の併用（0.375+0.3、3.75+3 及び 37.5+30mg/kg）又は溶媒を1週間間隔で漸増単回経口投与し、投与1時間前、投与1、2、4、7及び24時間後に心電図（PR、QT、QTc 及びQRS）、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度を測定した。3.75+3 及び 37.5+30mg/kg 投与時に血圧が低下し、37.5+30mg/kg 投与時には心拍数も増加した。一方、心電図、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度に対する影響は認められなかった。

## (4) 薬力学的相互作用試験

### 1) AT<sub>1</sub>における相互作用（添付資料4.2.1.4-1）

<sup>125</sup>I-A II とヒト AT<sub>1</sub> 受容体との結合に対する RNH-6270（0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及

び 30nM) の阻害作用を、AZ (50 及び 500nM) 又は溶媒存在下で検討した。AZ 500nM は、RNH-6270 の <sup>125</sup>I-A II 結合に対する阻害作用に影響を及ぼさなかった。

## 2) L 型 Ca チャネルにおける相互作用 (添付資料 4.2.1.4-2 及び 4.2.1.4-3)

<sup>3</sup>H-PN200-110 (Ca チャネル拮抗薬) と L 型 Ca チャネルとの結合に対する AZ (0.3、1、3、10、30、100、300 及び 1,000nM) の阻害作用を、RNH-6270 (1.5 及び 15µM) 又は溶媒存在下で検討した。RNH-6270 15µM は、AZ の <sup>3</sup>H-PN200-110 結合に対する阻害作用に影響を及ぼさなかった。

申請者は、上記 1) 及び 2) の結果、並びに日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (J101 試験) において、OLM 20mg と AZ 16mg 併用時の OLM 及び AZ の最高血漿中濃度 (以下、C<sub>max</sub>) は、それぞれ 576.967ng/mL (約 1.3µM) 及び 21.617ng/mL (約 37nM) であったことを踏まえ、臨床用量投与時の血中濃度に相当する濃度では、AT<sub>1</sub> 受容体及び L 型 Ca チャネルにおいて相互作用は生じないと考察した。

### <審査の概要>

機構は、RHR を用いた薬効薬理試験において、OLM 1.25mg/kg 群と 1.25+1mg/kg 群の降圧効果にほとんど差が認められなかった理由を考察した上で、OLM 単剤を服用中の高レニン性高血圧症患者での本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。RHR は血漿中レニン活性の値が非常に高く (Okumura T et al., *Hypertens Res*, 25: 927-938, 2002)、血圧の大部分がレニン・アンジオテンシン (以下、RA) 系で調節されているため、OLM 単剤の降圧効果が強く発現し、AZ の併用による降圧効果の増強が認められなかったと考える。しかし、ヒトの高血圧症には様々な要因が複雑に関与していることから、AZ の併用効果がない RHR のように高血圧症の成因がほとんど RA 系に依存するような患者は稀と考えられ、RA 系抑制剤で効果不十分な患者では、降圧効果の増強が期待できると考える。

機構は、DOCA 食塩高血圧ラットを用いた薬効薬理試験において、AZ 1mg/kg 群と 1.25+1mg/kg 群の降圧効果にほとんど差が認められなかった理由を考察した上で、AZ 単剤を服用中の低レニン性高血圧症患者での本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DOCA 食塩高血圧ラットは血漿レニン活性の値が非常に低く (Okumura T et al., *Hypertens Res*, 25: 927-938, 2002)、血圧の調節にほとんど RA 系が関与していないと考えられていることから、OLM の併用による降圧効果の増強が認められなかったと考える。AZ を服用中の低レニン性高血圧症患者に OLM を追加投与したデータは得られていないが、①オルメテック錠及びカルブロック錠の製造販売後臨床試験において、血漿レニン活性の低い日本人高血圧症患者においても OLM 投与によって降圧効果が認められたこと (添付資料 4.3.1-1)、②低レニンの代表的な人種である黒人の高血圧症患者においても、アムロジピンと OLM の併用投与は、アムロジピン単剤よりも強い降圧効果が認められたこと (添付資料 4.3.1-2)、③OLM の併用効果がない DOCA 食塩高血圧ラットのように血圧の調節にほとんど RA 系が関与していない高血圧症患者は稀と考えられることから、CCB で効果不十分な高血圧症患者では、降圧効果の増強が期待できると考える。

機構は、各単剤の承認時に実施された一般薬理試験において、OLM と AZ に共通した標的臓器

が認められることを踏まえ、これらの臓器に対する薬理作用を OLM と AZ の併用で検討する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血圧に対する影響以外には、摘出回腸、子宮、胃液分泌及び水・電解質代謝に対する影響が、各単剤に共通して認められた。これらに関しては、各単剤の臨床用量を上回る高用量でのみ認められている事象であり、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、OLM と AZ の併用によって、上記標的臓器を含む、各単剤でみられた毒性所見の増強及び新たな毒性の発現はみられなかった（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照）。以上のことから、OLM と AZ を併用投与しても新たに有害な薬力学的作用が発現する可能性は低いと考えられ、併用による一般薬理試験は不要であると判断した。なお、臨床において、OLM と AZ の併用時に上記に関連する特徴的な有害事象等の増加は認められなかった。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の成績から、互いに異なる作用機序を有する両薬剤の併用により降圧効果がともに大きくなること、作用部位での相互作用が認められなかったこと、また、各単剤の薬理作用が同じ標的臓器で認められているものの、OLM と AZ の併用で実施された安全性薬理試験及び反復経口投与毒性試験において、臨床上特に問題となるような所見が認められていないこと（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照）から、薬理学的観点からは、OLM と AZ の併用による有用性は示唆されているものと判断した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) 吸収

##### 1) ラット単回経口投与時の血漿中薬物濃度推移（添付資料 4.2.2.2-1）

雄性ラット（n=5~6）に OLM（1 及び 3mg/kg）及び AZ（0.8 及び 2.4mg/kg）を単独又は併用（1+0.8mg/kg 及び 3+2.4mg/kg）で絶食下单回経口投与し、血漿中の RNH-6270（OLM の活性本体）及び AZ 濃度を測定した。OLM 1mg/kg 群及び 1+0.8mg/kg 群における RNH-6270 の  $C_{max}$  は、120.7±53.9（平均値±標準偏差、以下同様）及び 139.6±30.4ng/mL、投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-24h}$ ）は 367±116 及び 439±100ng·h/mL、半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）は 4.0±3.2 及び 4.0±2.5 時間であった。また、OLM 3mg/kg 群及び 3+2.4mg/kg 群における RNH-6270 の  $C_{max}$  は 280.1±27.9 及び 277.2±45.1ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は 1,026±170 及び 1,123±175ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 7.2±4.4 及び 5.8±1.9 時間であった。一方、AZ 0.8mg/kg 群及び 1+0.8mg/kg 群における AZ の  $C_{max}$  は 21.9±8.7 及び 24.5±7.8ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は 163±56 及び 171±73ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 6.1±1.8 及び 4.6±0.9 時間であった。また、AZ 2.4mg/kg 群及び 3+2.4mg/kg 群における AZ の  $C_{max}$  は 67.6±22.4 及び 77.8±26.0ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は 695±210 及び 729±271ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 5.4±0.5 及び 4.9±0.4 時間であった。

##### 2) イヌ単回経口投与時の血漿中薬物濃度推移（添付資料 4.2.2.2-2）

雄性イヌをテトラガストリン処置（胃内 pH 酸性）及びラニチジン処置（胃内 pH 弱酸性～中性）群の 2 群（n=6）に分け、OLM 20mg 錠（1 錠）及び AZ 16mg 錠（1 錠）をそれぞれ単

独又は併用で絶食下单回経口投与する3期クロスオーバー試験を実施し、血漿中のRNH-6270及びAZ濃度を測定した。テトラガストリン処置群において、OLM単独及び併用投与時におけるRNH-6270の $C_{max}$ は $251.3\pm 104.1$ 及び $181.4\pm 90.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$ は $396\pm 118$ 及び $318\pm 132\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $3.9\pm 2.5$ 及び $4.1\pm 1.8$ 時間であり、ラニチジン処置群においては、 $C_{max}$ は $117.8\pm 40.6$ 及び $206.6\pm 84.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$ は $257\pm 63$ 及び $355\pm 104\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $4.7\pm 4.9$ 及び $3.4\pm 1.6$ 時間であった。一方、テトラガストリン処置群において、AZ単独及び併用投与時におけるAZの $C_{max}$ は $35.4\pm 13.3$ 及び $43.4\pm 13.1\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$ は $242\pm 109$ 及び $283\pm 89\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $6.3\pm 0.6$ 及び $8.0\pm 2.7$ 時間であり、ラニチジン処置群においては、 $C_{max}$ は $60.5\pm 40.0$ 及び $48.0\pm 13.0\text{ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$ は $443\pm 354$ 及び $354\pm 130\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $7.9\pm 2.9$ 及び $10.0\pm 7.7$ 時間であった。ラニチジン処置群では、RNH-6270の $C_{max}$ が単独投与に比べて併用投与で有意に高かった。

## (2) 分布

新たな資料は提出されていない（ヒト生体試料を用いた検討については、「4. (ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

## (3) 代謝

新たな資料は提出されていない（ヒト生体試料を用いた検討については、「4. (ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

## (4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

### <審査の概要>

本剤の分布、代謝及び排泄に関し、申請者は以下のように説明した。分布については、ラットに $^{14}\text{C}$ 標識OLM、又は $^{14}\text{C}$ 標識AZを単回経口投与したときの組織分布試験の結果、OLMは比較的高い濃度で肝臓に分布するが、他の組織への移行性は低いこと、また、AZは肝臓、副腎、腎臓及び褐色脂肪をはじめとした様々な組織に高い濃度で分布することが確認されている（既承認時資料）。代謝については、OLMは経口投与後、消化管、肝臓、血漿において速やかに加水分解を受け、ほぼ完全に活性代謝物のRNH-6270に変換されて循環血中に移行し、ラットでは一部グルクロン酸抱合を受けるものの、イヌ及びヒトではさらに代謝を受けることなく排泄される。一方、AZはCYP3Aにより代謝された後、さらに様々な代謝を受ける。排泄については、ラット及びイヌを用いた各単剤投与時の排泄試験（既承認時資料）において、OLM及びAZの代謝物は、ともにラットにおいて大部分が胆汁を介し糞中に排泄され、イヌにおいても主に糞中排泄されることが示されている。以上のように、各単剤は異なる薬物動態学的特性を有し、さらにラットを用いたOLM及びAZ併用投与試験（「(1) 1) ラット単回経口投与時の血漿中薬物濃度推移」参照）において、RNH-6270及びAZの血漿中濃度推移は各成分の単独投与時と同様であったことから、分布、代謝及び排泄過程における薬物動態学的相互作用は生じないものと考えられた。

機構は、以下のように考える。OLM及びAZ併用時の分布、代謝及び排泄のプロファイルについては、非臨床試験成績により明らかにされていないものの、ヒト血漿を用いたRNH-6270及び

AZ 共存下における *in vitro* 蛋白結合率は、RNH-6270 及び AZ をそれぞれ単独投与した場合とほとんど変わらないこと、OLM と AZ は代謝経路が異なり、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において、OLM の加水分解に AZ が、AZ の酸化的代謝に OLM が影響しないこと（「4. (ii) (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」参照）、並びに薬物相互作用については、非臨床及び臨床試験（「4. (ii) (2) 配合成分間の薬物動態学的相互作用試験」参照）において検討されていること等から、分布、代謝及び排泄に関して新たな非臨床試験を実施しなくとも各単剤の非臨床試験成績を参考にすることで臨床で大きな問題になる可能性は低いと判断した。

なお、ラニチジン処置（胃内 pH 弱酸性～中性）したイヌにおいて、RNH-6270 の  $C_{max}$  が単独投与に比べて併用投与で有意に高かったことを踏まえ、食後投与時の薬物動態学的相互作用については、臨床試験成績に基づき、引き続き検討したい（「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

毒性試験は、OLM と AZ の併用（用量比 5:4）により、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) ラット単回経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1）

ラットに、OLM 100mg/kg と AZ 80mg/kg の併用 [180mg/kg (100+80mg/kg)、以下同様]、540mg/kg (300+240mg/kg)、及び 1,800mg/kg (1,000+800mg/kg) が経口投与された。死亡例は認められず、180mg/kg 以上の群で軟便・下痢、1,800mg/kg 群で活動性低下・腹臥位姿勢が認められたが、下痢・軟便は投与 2 日目、活動性の低下・腹臥位姿勢は投与 3 時間後に回復した。最小致死量は 1,800mg/kg より大きいと判断された。

##### 2) イヌ単回経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-3）

イヌに、180mg/kg (100+80mg/kg)、及び 1,800mg/kg (1,000+800mg/kg) が経口投与された。全投与群で投与に起因した嘔吐が観察された。死亡は認められず、最小致死量は 1,800mg/kg より大きいと判断された。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1 及び 2）

ラットに、0mg/kg、6.75mg/kg (3.75+3mg/kg)、22.5mg/kg (12.5+10mg/kg) 及び 67.5mg/kg (37.5+30mg/kg) が反復経口投与された。死亡及び一般状態の変化は認められなかった。22.5mg/kg 以上の群で体重増加率の軽度な抑制（雄のみ）、及び尿たん白の減少が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、67.5mg/kg 群で赤血球（以下、RBC）、ヘモグロビン（以下、Hb）及びヘマトクリット（以下、HCT）の軽度減少、血中尿素窒素（以下、BUN）及びカリウム（以下、K）の上昇、22.5mg/kg 以上の群で Ca 及びリン（以下、P）の低下、全投与群でナトリウム（以下、Na）の軽度低下が認められた。これらの変化はいずれも薬理作用に関連した変化と考えられ、無毒性量は 67.5mg/kg と判断された。血漿中薬物濃度については、RNH-6270 及び AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は投与量に伴って増加し、明らかな性差は認められな

かった。

## 2) ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3 及び 4)

ラットに、0mg/kg、6.75mg/kg (3.75+3mg/kg)、22.5mg/kg (12.5+10mg/kg) 及び 67.5mg/kg (37.5+30mg/kg)、並びに OLM 37.5mg/kg 及び AZ 30mg/kg がそれぞれ反復経口投与された。死亡及び一般状態の変化は認められず、67.5mg/kg 群で摂水量及び尿量の増加、尿浸透圧の低下がみられた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、67.5mg/kg 群で BUN の上昇、P の低下、22.5mg/kg 以上の群で RBC、Hb 及び HCT の軽度減少、K の上昇、Na 及び Ca の低下が認められた。器官重量は、6.75mg/kg 以上の群で心臓重量の減少及び腎臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査では、22.5mg/kg 以上の群で腎臓の輸入細動脈及び葉間動脈壁の軽微な肥厚、67.5mg/kg 群で軽度な再生尿細管が認められた。これらの変化は OLM あるいは AZ 単独投与でも認められている変化であり、無毒性量は、腎臓における再生尿細管の出現に基づき 22.5mg/kg と判断された。また、併用投与により単剤でそれぞれ認められた変化の増強はなく、質的に異なる新たな変化の発現もないと判断された。血漿中薬物濃度については、RNH-6270 及び AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は投与量に伴って増加し、明らかな性差は認められなかった。RNH-6270 の曝露量は、67.5mg/kg 群 (OLM として 37.5mg/kg 投与) では、OLM 37.5mg/kg 群に比べて高値 ( $C_{max}$  で 1.8~3.3 倍、 $AUC_{0-24h}$  で 3.2~4.8 倍) だった。この曝露量の上昇については、AZ の薬理作用による腸管平滑筋弛緩が薬物懸濁液の消化管内貯留をもたらし、消化管からの OLM の吸収を増加させたためと考えられたが、イヌの反復投与毒性試験や本剤の臨床試験では認められておらず、臨床への外挿性のない事象と判断された。

## 3) イヌ28日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-5 及び 6)、及びイヌ9ヵ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

28日間及び9ヵ月間反復経口投与毒性試験の両試験において、イヌに、0mg/kg、0.675mg/kg (0.375+0.3mg/kg)、2.25mg/kg (1.25+1mg/kg) 及び 6.75mg/kg (3.75+3mg/kg) が反復経口投与され、9ヵ月間反復経口投与毒性試験では、さらに OLM 3.75mg/kg 及び AZ 3mg/kg が反復経口投与された。両試験において、死亡及び一般状態の変化は認められず、血液学的検査、病理組織学的検査を含む実施された全ての検査においても、投与に起因した変化は認められなかった。無毒性量はともに 6.75mg/kg と判断された。血漿中薬物濃度については、RNH-6270 及び AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は投与量に伴って増加し、明らかな性差は認められなかった。また、本試験では、ラット6ヵ月反復経口投与毒性試験 (「2) ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験」参照) で認められた、RNH-6270 の曝露量の上昇は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる遺伝子突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3-1)、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (添付資料 4.2.3.3-2)、及びげっ歯類を用いる小核試験 (添付資料 4.2.3.3-3) が実施され、遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

新たな資料は提出されていない。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) ラット胚・胎児発生への影響に関する試験 (添付資料 4.2.3.5-1)

ラットに、0mg/kg、6.75mg/kg (3.75+3mg/kg)、22.5mg/kg (12.5+10mg/kg) 及び 67.5mg/kg (37.5+30mg/kg) が、妊娠 7~17 日まで 11 日間反復経口投与された。母動物では、67.5mg/kg 群の 1/20 例が妊娠 20 日に一般状態の悪化を伴い死亡した。また、同群で体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、妊娠 20 日の剖検において胎児体重の変化及び胚・胎児に対する致死作用、投与に起因した異常は認められなかった。以上より、本剤はラットに対して催奇形性作用はなく、無毒性量は母動物に対して 22.5mg/kg、次世代に対して 67.5mg/kg と判断された。

### 2) マウス胚・胎児発生への影響に関する試験 (添付資料 4.2.3.5-3)

マウスに、0mg/kg、67.5mg/kg (37.5+30mg/kg)、225mg/kg (125+100mg/kg) 及び 675mg/kg (375+300mg/kg) が、妊娠 6~15 日まで 10 日間反復経口投与された。母動物では、投与に起因する死亡例、一般状態及び体重の変化は認められなかったが、675mg/kg 群で摂餌量の低下が認められた。胚・胎児では、妊娠 18 日の剖検において胎児体重の変化及び胚・胎児に対する致死作用、投与に起因した異常は認められなかった。本剤はマウスに対して催奇形性作用はなく、無毒性量は母動物に対して 225mg/kg、次世代に対して 675mg/kg と判断された。

## <審査の概要>

機構は、ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験の併用投与時に認められた、RNH-6270 の曝露量の上昇がヒトでは認められないと判断した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラットで認められた RNH-6270 の曝露量の上昇は、ヒトにおいて食事の影響を検討した臨床薬理試験 (J104 試験) での食後投与における AZ の曝露量に比べ、 $C_{max}$  で約 33 倍、AUC で約 67 倍の高曝露条件下で認められた事象であることから (「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 食事の影響試験」参照)、申請用量をヒトに投与した際には、AZ 併用による RNH-6270 の曝露量の上昇は認められないと判断した。実際に、OLM と AZ を併用投与した臨床薬理試験 (J101 試験) における OLM 単剤投与時と AZ の 5 日間反復投与後の併用投与時の RNH-6270 の曝露量を比較したところ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  ともに単剤投与時と併用投与時で差は認められなかった (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 配合成分間の薬物動態学的相互作用試験」参照)。

機構は、ラットにおける高曝露条件下でのみ RNH-6270 の曝露量の上昇が認められていることより、臨床用量では問題ないと判断した。また、実施された毒性試験において、OLM 及び AZ 単剤投与時の毒性を上回る毒性が併用群で認められなかったことから、併用による新たな毒性及び毒性学的に問題となる相互作用が現れる可能性は低いと判断した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 製剤間での BE

### 1) 本剤 O10/A8mg 錠と OLM 10mg 錠及び AZ 8mg 錠併用の BE 試験 (J102 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

健康成人男性 24 例を対象に、OLM 10mg 錠及び AZ 8mg 錠を各 1 錠 (単剤併用、以下、O10mg+A8mg)、又は本剤 O10/A8mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に O10/A8mg 錠と O10mg+A8mg の BE を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。

O10mg+A8mg 投与時に対する本剤 O10/A8mg 投与時の RNH-6270 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、1.046 (90%信頼区間：1.001～1.094、以下同様) 及び 1.067 (1.001～1.137) であり、O10mg+A8mg 投与時に対する本剤 O10/A8mg 投与時の AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、1.015 (0.894～1.153) 及び 0.974 (0.879～1.079) であった。いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号、以下、BE ガイドライン) で規定された BE の判断基準の範囲内 (比の 90%信頼区間が 0.80～1.25) にあったことから、本剤 O10/A8mg 錠と O10mg+A8mg は生物学的に同等であると判断された。

### 2) 本剤 O20/A16mg 錠と O20mg+A16mg の BE 試験 (J103 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

健康成人男性 23 例を対象に、O20mg+A16mg 又は本剤 O20/A16mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に O20/A16mg 錠と O20mg+A16mg の BE を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。

O20mg+A16mg 投与時に対する本剤 O20/A16mg 投与時の RNH-6270 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、1.066 (1.003～1.132) 及び 0.998 (0.959～1.039) であり、O20mg+A16mg 投与時に対する本剤 O20/A16mg 投与時の AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、0.962 (0.829～1.115) 及び 1.008 (0.883～1.150) であった。いずれも BE の判断基準の範囲内にあったことから、本剤 O20/A16mg 錠と O20mg+A16mg は生物学的に同等であると判断された。

### 3) 本剤 O10/A8mg 錠と O20/A16mg 錠の BE 試験 (J105 試験、添付資料 5.3.1.2-3)

健康成人男性 23 例を対象に、本剤 O10/A8mg 錠 2 錠、及び本剤 O20/A16mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に O10/A8mg 錠と O20/A16mg 錠の BE を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。

本剤 O20/A16mg 錠 1 錠の投与に対する本剤 O10/A8mg 錠 2 錠投与時の RNH-6270 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、1.060 (1.004～1.119) 及び 1.023 (0.965～1.084) であり、本剤 O20/A16mg 錠 1 錠の投与に対する本剤 O10/A8mg 錠 2 錠投与時の AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-32h}$  の幾何平均値の比は、1.036 (0.854～1.257) 及び 0.985 (0.823～1.178) であった。AZ の  $C_{max}$  については BE の判断基準の範囲を逸脱したが、幾何平均値の比が 0.90～1.11 の範囲にあること、総被験者数は 20 例以上であること、及び両製剤の溶出挙動は「類似」していることが示されており、O10/A8mg 錠と O20/A16mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

### (2) 食事の影響試験 (J104 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

健康成人男性 12 例を対象に、本剤 O20/A16mg 錠を空腹時及び朝食後 30 分に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。

RNH-6270 の空腹時及び食後の  $C_{max}$  は、736.5±174.7 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 856.6±165.4ng/mL、 $AUC_{0-tz}$  は 4,353.0±1,051.8 及び 4,307.1±638.2ng·h/mL、最高血漿中濃度到達時間 (以下  $t_{max}$ ) の中央値は 2.50 (最小値～最大値: 1.0～4.0、以下同様) 及び 3.50 (2.0～6.0) 時間であった。一方、AZ の空腹時及び食後の  $C_{max}$  は 13.1±6.7 及び 29.0±12.8ng/mL、 $AUC_{0-tz}$  は 111.0±55.2 及び 180.7±55.8ng·h/mL、 $t_{max}$  は 3.50 (2.0～6.0) 及び 3.00 (2.0～6.0) 時間であった。

#### <審査の概要>

機構は、本剤と各単剤の併用の BE 試験成績及び食事の影響試験成績は適切に評価されており、特段の問題はないと判断した。

#### (ii) 臨床薬理の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 1) RNH-6270 及び AZ 共存下における血漿蛋白結合 (添付資料 5.3.2.1-1)

ヒト血漿に AZ (1µM) 及び RNH-6270 (0、3、10 及び 30µM) を同時に添加した場合の AZ のヒト血漿蛋白結合率は、93.2～93.7%であった。また、RNH-6270 (10µM) 及び AZ (0、1、3 及び 10µM) を添加した場合の RNH-6270 のヒト血漿蛋白結合率は、99.0～99.2%であった。

##### 2) OLM の加水分解に及ぼす AZ の影響 (添付資料 5.3.2.2-1)

ヒト肝及び小腸 S9 画分、並びにヒト血漿に AZ (0、0.1、0.3、1、3 及び 10µM) を添加してプレインキュベートし、OLM (5 及び 20µM) を添加して上清中の RNH-6270 濃度を測定した。ヒト肝及び小腸の S9 画分における OLM の加水分解は、AZ 10µM まで影響を受けなかった。一方、AZ (0.1、0.3、1、3 及び 10µM) 存在下でのヒト血漿における OLM 5µM の加水分解活性は、AZ 非存在下の活性を 100.0 とした場合、98.4、94.7、95.1、117.8 及び 146.5%、OLM 20µM では 102.3、103.2、97.6、113.1 及び 145.6%であった。

##### 3) AZ の酸化的代謝に及ぼす RNH-6270 の影響 (添付資料 5.3.2.2-2)

ヒト肝ミクロソーム画分に AZ (10 及び 20µM) を添加し、AZ の酸化的代謝に及ぼす RNH-6270 の影響を検討した。RNH-6270 (1、3、10、30 及び 100µM) 存在下での AZ 10µM の代謝活性は、RNH-6270 非存在下における活性を 100.0 とした場合、82.5、85.4、91.9、95.3 及び 97.3%、AZ 20µM では 95.5、117.3、106.5、115.6 及び 116.2%であった。

##### (2) 配合成分間の薬物動態学的相互作用試験 (J101 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

健康成人男性 10 例 (A 群) に、OLM 20mg 錠 1 錠を単回投与、AZ 16mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 5 日間反復投与 (投与開始 2～6 日後)、O20mg+A16mg を単回投与 (投与開始 7 日後) し、OLM 20mg 単回投与時及び O20mg+A16mg 単回投与時の血漿中 RNH-6270 濃度を測定した (いずれも朝食後投与)。また、健康成人男性 9 例 (B 群) に、AZ 16mg 錠 1 錠を単回投与、OLM 20mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 5 日間反復投与 (投与開始 2～6 日後)、O20mg+A16mg を単回投与 (投与開始 7 日後) し、AZ 16mg 単回投与時及び O20mg+A16mg 単回投与時の血漿中 AZ 濃度を測定した (いずれも朝食後投与)。その結果、単独投与時に対する併用投与時の RNH-6270 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の幾

何平均値の比は 0.945 (90%信頼区間 : 0.846~1.055、以下同様) 及び 1.000 (0.917~1.092) であり、AZ の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の幾何平均値の比は 0.782 (0.668~0.916) 及び 0.914 (0.815~1.026) であった。

#### < 審査の概要 >

機構は、J101 試験において、OLM 及び AZ 併用投与時の AZ の  $C_{max}$  が単独投与時と比較し低下傾向を示した理由、及び  $C_{max}$  の低下が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。OLM 及び AZ 併用投与時に AZ の  $AUC_{0-tz}$  及び  $AUC_{inf}$  には有意な変化が認められなかったが、 $C_{max}$  は低下し、 $t_{max}$  は単独投与時 (2.44 時間) と比較して併用投与時 (2.89 時間) では遅延傾向が認められた。以上より、OLM との併用投与によって、AZ の吸収速度が低下した可能性が考えられたが、機序は明確ではない。なお、各被験者の AZ の  $C_{max}$  は単独投与時が 16.58~47.30ng/mL を示したのに対して、併用投与時は 18.33~29.75ng/mL であり、併用投与時の AZ の  $C_{max}$  は単独投与時の被験者間のばらつきの範囲内であった。AZ は作用発現が緩徐であり、1 日 1 回投与で持続した降圧作用を示す薬剤であることを考慮すると、OLM との併用が AZ の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の投与条件である食後投与で実施した J101 試験においては、OLM 単独投与時と AZ との併用投与時の RNH-6270 の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は、BE ガイドラインの同等性の基準を参考にすると、同程度と考えられ、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い。一方、OLM の同時投与による AZ の薬物動態への影響については、J101 試験の結果からは、AZ の  $t_{max}$  までの吸収量に差はなく、AZ 単独投与時の  $C_{max}$  の被験者間の変動よりも OLM 併用時の変動の方が小さいことが示唆されたこと、J301 及び J201 試験において、OLM 及び AZ の各単剤投与時と比較して、併用投与時の有効性が示され、 $C_{max}$  低下による安全性の問題も特段ないと考えられることから、本剤投与時に OLM が AZ の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないが、有効性及び安全性の観点から、臨床的に大きな問題は生じないと判断した。

### (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

#### < 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内で実施されたバイオアベイラビリティ試験 1 試験、BE 試験 3 試験、臨床薬物動態試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 3 試験の計 9 試験の成績が提出された。(BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照)

#### (1) BE 試験

##### 1) 本剤 O10/A8mg 錠と O10mg+A8mg の BE 試験 (J102 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月 月)

健康成人男性 24 例を対象として、O10mg+A8mg 又は本剤 O10/A8mg を 2 群 2 期クロスオーバー法にて単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に BE を検討する非盲検試験が実施された (休薬期間 : 5~7 日間)。

有害事象として、眼瞼浮腫が 1 例 (併用投与 8 時間後) 認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。臨床検査値異常変動として、好酸球百分率増加が 1 例 (配合剤投与 7 日後) に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止例はなかった。

**2) 本剤 O20/A16mg 錠と O20mg+A16mg の BE 試験 (J103 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20■■年■■月～■■月)**

健康成人男性 24 例を対象として、O20mg+A16mg 又は本剤 O20/A16mg を 2 群 2 期クロスオーバー法にて単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に BE を検討する非盲検試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。なお、1 例が、配合剤投与期の投与前に同意撤回のため中止された。

有害事象として、血圧低下が 1 例 (併用投与 4 時間後及び配合剤投与 4 時間後)、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、CK) 増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 増加 (配合剤投与 7 日後)・筋痛 (配合剤投与 6 日後) が 1 例、血中 CK 増加・血中乳酸脱水素酵素増加 (単剤併用投与 6 日後) が 1 例で認められた。治験薬との因果関係は、血圧低下のみ「関連あり」とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

**3) 本剤 O10/A8mg 錠と O20/A16mg 錠の BE 試験 (J105 試験、添付資料 5.3.1.2-3、実施期間 20■■年■■月～■■月)**

健康成人男性 24 例を対象として、本剤 O20/A16mg 錠 1 錠又は O10/A8mg 錠 2 錠を 2 群 2 期クロスオーバー法にて単回経口投与し、血漿中 RNH-6270 及び AZ の薬物動態を指標に BE を検討する非盲検試験が実施された (休薬期間：5～7 日間)。

有害事象として、頭痛・熱感・発熱、感染性腸炎、白血球数増加・好中球百分率増加・リンパ球百分率減少、血中 CK 増加、血中トリグリセリド増加、C-反応性蛋白 (以下、CRP) 増加が各 1 例に認められた。治験薬との因果関係は、O20/A16mg 錠投与の当日から翌日にかけて頭痛・熱感・発熱を認めた 1 例のみ「関連あり」と判断された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例が 1 例認められ、O10/A8mg 錠投与 6 日後に感染性腸炎を発現し、O20/A16mg 錠は投与されなかったが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

**(2) 第 I 相臨床薬理試験 (J101 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■■年■■月～■■月)**

健康成人男性を対象として、A 群 (10 例) においては、AZ 16mg 反復投与による OLM 20mg 投与時の薬物動態への影響を、B 群 (10 例) においては、OLM 20mg 反復投与による AZ 16mg 投与時の薬物動態への影響を検討する非盲検試験が実施された。投与開始日に、A 群では OLM 20mg、B 群では AZ 16mg、投与開始 2 日後から 6 日後に、A 群では AZ 16mg、B 群では OLM 20mg、投与開始 7 日後に、両群とも O20mg+A16mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与された。

有害事象 (自覚症状・他覚所見) は、A 群で 3/10 例 (洞性徐脈 2 例、心室性期外収縮 1 例)、B 群で 1/10 例 (浮動性めまい・胸痛・血圧低下・呼吸困難) に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、B 群の症例で反復投与 2 回目の投与 2 時間後に発現した胸痛、血圧低下及び呼吸困難であり、症状は臥位下肢挙上により回復した。当該症例では、それ以降の治験薬投与が中止された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、A 群で 1/10 例に発現し、反復投与 24 時間後、併用投与前に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加が認められたが、処置を要することなく回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 第Ⅱ相パイロット試験 (J201 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20■■年■■月～■■月)

本態性高血圧症患者 (目標症例数 99 例: 1 群 33 例、3 群) を対象に、OLM 及び AZ 併用投与時と OLM 及び AZ の単独投与時の降圧効果及び安全性について探索的に比較検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 2 施設で実施された。4 週間のプラセボ観察期の後、4 週間の二重盲検治療期が設定され、OLM 10mg、AZ 8mg 及び O10mg+A8mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与された。

主な選択基準は、観察期中に実施した自由行動下血圧測定 (以下、ABPM) による 24 時間血圧が平均 SBP135mmHg 以上かつ平均拡張期血圧 (以下、DBP) 80mmHg 以上、観察期中に測定した 3 回以上の坐位血圧値のうち最終 2 回の血圧値が安定\*し、かつ最終 2 回の血圧の平均値 (観察期基準血圧) が SBP140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ DBP90mmHg 以上 110mmHg 未満の本態性高血圧症外来患者 (同意取得時 20 歳以上) とされた。

二重盲検治療期に割り付けられた 109 例 (OLM 10mg 群 36 例、AZ 8mg 群 37 例、O10mg+A8mg 群 36 例) 全てが安全性解析対象とされ、そのうち、投与期間が 22 日未満、血圧測定の不備等の 16 例を除く 93 例 (OLM 10mg 群 33 例、AZ 8mg 群 30 例、O10mg+A8mg 群 30 例) が有効性解析対象とされた。なお、治療期中止例は 12 例 (OLM 10mg 群 3 例、AZ 8mg 群 5 例、O10mg+A8mg 群 4 例) であり、主な中止理由は、選択基準違反・除外基準抵触の判明 (5 例)、その他の被験者側の理由 (2 例)、その他、治験責任医師等の判断 (2 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である、ABPM による 24 時間血圧 (SBP、DBP、平均血圧) の平均値の観察期と投与終了時の差 (以下、血圧下降度: 投与終了時血圧-観察期血圧) は、表 1 のとおりであった。

表 1: ABPM による 24 時間血圧の血圧下降度 (mmHg)

	SBP	DBP	平均血圧
OLM 10mg 群 (n=33)	-9.6±7.9	-6.0±5.5	-7.2±5.7
AZ 8mg 群 (n=30)	-8.4±9.3	-4.7±6.5	-5.8±7.2
O10mg+A8mg 群 (n=30)	-15.3±12.1	-8.6±7.3	-11.0±8.5

n: 症例数、算術平均値±標準偏差

また、各単剤群と併用群との血圧下降度の差は、表 2 のとおりであった。

表 2: 各単剤群と併用群の血圧下降度の差 (mmHg)

	SBP	DBP	平均血圧
O10mg+A8mg 群-O10mg 群	-5.6 <sup>a</sup> (-10.2~-1.0) <sup>b</sup>	-2.8 (-5.9~0.3)	-3.9 (-7.3~-0.4)
O10mg+A8mg 群-AZ 8mg 群	-7.8(-12.5~-3.0)	-4.4 (-7.6~-1.3)	-5.8 (-9.3~-2.3)

<sup>a</sup> 観察期血圧を共変量とした共分散分析モデルより求めた調整済み平均値の差、<sup>b</sup>95%信頼区間

有害事象 (自覚症状・他覚所見) 発現割合は、OLM 10mg 群で 8.3% (3/36 例)、AZ 8mg 群で 5.4% (2/37 例) 及び O10mg+A8mg 群で 16.7% (6/36 例) であり (以下同順)、いずれかの群で発現割合が 5% 以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 [2.8% (1/36 例)、2.7% (1/37 例) 及び 5.6%

\* 選択基準における血圧の「安定」は、変動の幅が SBP30mmHg 以内かつ DBP15mmHg 以内とする

(2/36例) ] 及び頭痛 [0.0% (0/36例)、0.0% (0/37例) 及び5.6% (2/36例) ] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動の発現割合は、14.3% (5/35例)、22.2% (8/36例) 及び22.9% (8/35例) であり、いずれかの群で発現割合が5%以上であった事象は、血中CK増加 [0.0% (0/34例)、2.9% (1/35例) 及び6.1% (2/33例) ] 及び血中トリグリセリド増加 [2.9% (1/35例)、5.6% (2/36例) 及び5.9% (2/34例) ] であった。

#### (4) 第Ⅲ相比較試験 (J301 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

本態性高血圧症患者 (目標症例数 760 例 : 1 群 190 例、4 群) を対象に、OLM 20mg 及び AZ 16mg の単独投与に対する O20mg+A16mg の降圧効果の優越性を検証するとともに、O10mg+A8mg と O20mg+A16mg の用量と降圧効果の関係、並びに各投与群の安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 38 施設で実施された。4 週間のプラセボ観察期の後、12 週間の二重盲検治療期が設定され、OLM 20mg、AZ 16mg、O10mg+A8mg 及び O20mg+A16mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与された。

主な選択基準は、観察期 21 日目以降に測定した観察期の最終 2 点の坐位血圧値 (ABPM 測定終了日の測定値を除く) が安定し、平均値 (観察期基準血圧) が SBP140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ DBP90mmHg 以上 110mmHg 未満であり、観察期 21 日目以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP135mmHg 以上かつ DBP80mmHg 以上の本態性高血圧症外来患者 (同意取得時 20 歳以上) とされた。

二重盲検治療期に割り付けられた 867 例 (OLM 20mg 群 213 例、AZ 16mg 群 217 例、O10mg+A8mg 群 222 例、O20mg+A16mg 群 215 例) のうち、O10mg+A8mg 群の 1 例 (治療期間中の治験薬服用なし) を除く 866 例が安全性解析対象とされ、また、5 例 (無作為化後、利用可能な坐位血圧なし 4 例、治療期間中の治験薬服用なし 1 例、利用可能な観察期 ABPM 測定値なし 1 例、重複あり) を除く、862 例 (OLM 20mg 群 211 例、AZ 16mg 群 216 例、O10mg+A8mg 群 221 例、O20mg+A16mg 群 214 例) が有効性解析対象とされた。治療期中止例は 29 例 (OLM 20mg 群 8 例、AZ 16mg 群 9 例、O10mg+A8mg 群 10 例、O20mg+A16mg 群 2 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現 (10 例)、同意撤回 (6 例)、その他、治験責任医師等の判断 (6 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である坐位血圧 (SBP 及び DBP) の観察期と投与終了時の差 (以下、血圧下降度 : 投与終了時血圧 - 観察期基準血圧) は表 3 のとおりであった。

表 3 : 血圧下降度 (mmHg)

	SBP	DBP
OLM 20mg 群 (n=211)	-15.7 <sup>a</sup> (-17.1~-14.3) <sup>b</sup>	-9.9 (-10.9~-8.9)
AZ 16mg 群 (n=216)	-15.0 (-16.4~-13.6)	-9.4 (-10.3~-8.4)
O10mg+A8mg 群 (n=221)	-20.3 (-21.7~-19.0)	-13.0 (-13.9~-12.0)
O20mg+A16mg 群 (n=214)	-23.6 (-25.0~-22.2)	-14.2 (-15.1~-13.2)

n : 症例数

<sup>a</sup> 観察期基準血圧を共変量とし、性別及び体重を要因とした共分散分析モデルより求めた調整済み平均値

<sup>b</sup> 95%信頼区間

O20mg+A16mg 群と OLM 20mg 群及び AZ 16mg 群との血圧下降度の差は表4のとおりであり、O20mg+A16mg 群の降圧効果は、OLM 20mg 群及び AZ 16mg 群よりも有意に大きかった。また、O20mg+A16mg 群と O10mg+A8mg 群の血圧下降度の差は表4のとおりであった。

表4：O20mg+A16mg 群と OLM 20mg 群及び AZ 16mg 群との間の血圧下降度の差 (mmHg)

	SBP	DBP
O20mg+A16mg 群－OLM 20mg 群	-7.9 <sup>a</sup> (-9.9～-6.0) <sup>b</sup>	-4.3 (-5.6～-3.0)
O20mg+A16mg 群－AZ 16mg 群	-8.6 (-10.6～-6.7)	-4.8 (-6.1～-3.5)
O20mg+A16mg 群－O10mg+A8mg 群	-3.3 (-5.2～-1.4)	-1.2 (-2.5～0.1)

<sup>a</sup> 観察期基準血圧を共変量とし、性別及び体重を要因とした共分散分析モデルより求めた調整済み平均値の差  
<sup>b</sup> 95%信頼区間

有害事象（自覚症状・他覚所見）の総発現割合及びいずれかの群で発現割合が3%以上であった有害事象を表5に示す。

表5：いずれかの群で発現割合が3%以上であった有害事象

	OLM 20mg N=213	AZ 16mg N=217	O10mg+A8mg N=221	O20mg+A16mg N=215
総発現割合	55.4 (118)	49.3 (107)	45.2 (100)	53.0 (114)
鼻咽頭炎	20.7 (44)	17.5 (38)	20.8 (46)	22.3 (48)
胃腸炎	0.9 (2)	0.9 (2)	0.5 (1)	3.3 (7)
頭痛	4.7 (10)	1.8 (4)	2.3 (5)	2.3 (5)
上気道の炎症	4.7 (10)	3.2 (7)	1.8 (4)	2.3 (5)
下痢	2.3 (5)	2.8 (6)	3.2 (7)	1.9 (4)
浮動性めまい	2.8 (6)	3.2 (7)	2.3 (5)	1.4 (3)
背部痛	0.9 (2)	3.2 (7)	1.8 (4)	1.4 (3)

% (例数)

重篤な有害事象は10例に認められ、OLM 20mg 群2例（意識消失、硬膜下血腫）、AZ 16mg 群4例（脳新生物、鎖骨骨折、胆管炎・急性膵炎、浮動性めまい・悪心・嘔吐）、O10mg+A8mg 群3例（くも膜下出血、挫傷・頸部損傷、脳挫傷）、O20mg+A16mg 群1例（リンパ節症）であった。くも膜下出血の1例のみ、治験薬との因果関係ありと判断された。この症例は、57歳男性で、O10mg+A8mg 投与開始44日後に、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の診断で入院し、治験薬投与を中止した。転帰は未回復であった。死亡例はなかった。

有害事象発現による中止は9例認められ、OLM 20mg 群2例（意識消失、浮動性めまい）、AZ 16mg 群5例（鎖骨骨折、胆管炎・急性膵炎、浮動性めまい・悪心・嘔吐、悪心、副鼻腔炎）、O10mg+A8mg 群2例（くも膜下出血、脳挫傷）であった。

臨床検査値異常変動の発現割合は、OLM 20mg 群13.7% (29/211例)、AZ 16mg 群20.3% (44/217例)、O10mg+A8mg 群14.5% (32/220例) 及び O20mg+A16mg 群14.0% (30/215例) であった（以下同順）。全ての群で2例以上測定された項目のうち、いずれかの群で発現割合が3%以上であった事象は、CRP 増加 [2.8% (6/211例)、4.1% (9/217例)、1.4% (3/220例) 及び 3.7% (8/215例)]、ALT 増加 [2.8% (6/211例)、3.7% (8/217例)、2.7% (6/220例) 及び 2.3% (5/215例)] であった。

(5) 第Ⅲ相 Add-on 長期投与試験 (J302 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2006 年 7 月～2008 年 3 月)

OLM 又は AZ の治療にて効果不十分な本態性高血圧症患者 (目標症例数 180 例) を対象に、OLM と AZ の 12 週間併用投与時の有効性及び安全性、並びに OLM と AZ の 1 年間併用投与時の安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 16 施設で実施された。単剤投与期 6 週間には OLM 10mg、AZ 8mg、OLM 20mg 及び AZ 16mg が、併用投与期 52 週間には O10mg+A8mg 又は O20mg+A16mg が、1 日 1 回朝食後に経口投与された。単剤投与期に OLM 10mg 又は AZ 8mg で効果不十分の場合は O10mg+A8mg が、OLM 20mg 又は AZ 16mg で効果不十分の場合は、O20mg+A16mg が投与され、さらに併用投与期 6～8 週に、O10mg+A8mg の投与で坐位血圧が目標血圧に到達しない場合は、忍容性及び安全性を考慮した上で O20mg+A16mg が投与された。併用投与期は、12 週時までが I 期、12 週時から 52 週時までが II 期とされた。併用投与期 II 期は、I 期と同様の処方とされたが、O10mg+A8mg の投与で坐位血圧が目標血圧に到達しない場合は、忍容性及び安全性を考慮した上で O20mg+A16mg が投与された。

主な選択基準は、単剤投与期については、単剤投与期開始前に 4 週間以上降圧薬を服薬している本態性高血圧症患者 (同意取得時 20 歳以上) とされ、併用投与期については、単剤投与期 28 日目以降に測定した単剤投与期の最終 2 点の坐位血圧値 (ABPM 測定終了日の測定値を除く) が安定し、平均値 (単剤投与期基準血圧) が SBP140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ DBP90mmHg 以上 110mmHg 未満であり、単剤投与期 28 日目以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP135mmHg 以上かつ DBP80mmHg 以上とされた。

単剤投与期の治験薬服薬症例数は 364 例であり、併用投与期移行例は 210 例 (併用投与期移行時に O10mg+A8mg が投与された症例 103 例 (以下、L 群)、O20mg+A16mg が投与された症例 107 例 (以下、H 群)) であり、全てが安全性解析対象とされた。安全性解析対象のうち、選択基準に合致しなかった 2 例を除く 208 例 (L 群 101 例、H 群 107 例) が有効性解析対象とされた。併用投与期中止となった 25 例 (L 群 15 例、H 群 10 例) の主な中止理由は、有害事象の発現 (5 例)、併用投与期 I 期終了時に降圧効果が認められない (3 例)、その他治験責任医師の判断 (11 例) 等であった。併用投与期に O10mg+A8mg から O20mg+A16mg に増量された症例は 46 例、O20mg+A16mg から O10mg+A8mg に減量されたのは 1 例であった。降圧薬の併用については、併用投与期 II 期において、O20mg+A16mg 投与時に過度の昇圧が認められ、治験責任医師等が治験の継続が困難であると判断した場合に限り、CCB、ARB、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬以外の降圧薬が投与可能とされた。

有効性の主要評価項目である、坐位血圧 (SBP 及び DBP) の併用投与期 I 期 (12 週時) の判定時血圧と単剤投与期基準血圧との差 (以下、血圧下降度: 判定時血圧 - 単剤投与期基準血圧)、及び副次評価項目である、坐位血圧 (SBP 及び DBP) の併用投与期 II 期 (28 週時及び 52 週時) における血圧下降度は、表 6 のとおりであった。

表 6：併用投与期 I 期（12 週時）及び II 期（28 週時及び 52 週時）の各判定時における血圧下降度（mmHg）

	判定時	SBP	DBP
L 群	併用投与期 12 週 (n=101)	-17.6 <sup>a</sup> (-19.4~-15.8) <sup>b</sup>	-10.3 (-11.4~-9.3)
	併用投与期 28 週 (n=93)	-19.8 (-21.7~-17.9)	-12.1 (-13.3~-10.9)
	併用投与期 52 週 (n=88)	-20.7 (-22.4~-18.9)	-13.1 (-14.2~-11.9)
H 群	併用投与期 12 週 (n=107)	-16.1 (-17.8~-14.4)	-11.4 (-12.4~-10.4)
	併用投与期 28 週 (n=101)	-18.0 (-19.8~-16.2)	-13.0 (-14.1~-11.8)
	併用投与期 52 週 (n=97)	-17.9 (-19.6~-16.2)	-12.8 (-13.9~-11.7)

n：症例数

<sup>a</sup> 単剤投与期基準血圧を因子とした線形モデルより求めた調整済み平均値、<sup>b</sup> 95%信頼区間

有害事象（自覚症状・他覚所見）の総発現割合及びいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 7 に示す。

表 7：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	L 群 N=103	H 群 N=107
総発現割合	86.4 (89)	83.2 (89)
鼻咽頭炎	51.5 (53)	45.8 (49)
浮動性めまい	7.8 (8)	1.9 (2)
湿疹	6.8 (7)	3.7 (4)
上気道の炎症	5.8 (6)	6.5 (7)
胃腸炎	5.8 (6)	4.7 (5)
背部痛	5.8 (6)	3.7 (4)

% (例数)

重篤な有害事象は 7 例に認められ、L 群では 4 例（結腸癌、白内障手術、小脳出血、虫垂炎）、H 群では 3 例（前庭神経炎、直腸癌、出血性胃潰瘍）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち小脳出血を発現した L 群の 1 例は 71 歳男性で、単剤投与期には OLM 10mg を内服し、併用投与を開始して約 5 ヶ月後に意識消失し、救急搬送された。画像診断により小脳出血と診断され加療されたが、同日死亡した。

有害事象発現による中止は 5 例認められ、L 群 4 例（小脳出血、結腸癌、網膜出血、不整脈）、H 群 1 例（喘息）であった。

臨床検査値異常変動について、いずれの群でも 2 例以上測定された項目のうち、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった事象は、CRP 増加 [L 群：7.8% (8/103 例)、H 群：9.3% (10/107 例)] 及び血中 CK 増加 [L 群：2.9% (3/103 例)、H 群：5.6% (6/107 例)] であった。

#### (6) 第 III 相配合剤使用試験 (J303 試験、添付資料 5.3.5.2-2、実施期間 2007 年 8 月～2008 年 2 月)

ARB 又は CCB 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、並びに中等症本態性高血圧症患者（目標症例数 175 例、各群 35 例）を対象に、本剤を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 17 施設で実施された。観察期の 4 週間は、治験担当医師の判断により、①ARB 又は CCB を投与する場合と②降圧薬を投与しない場合に分けられた。①は OLM を除く ARB、もしくは AZ を除く CCB が、用法・用量を変更せずに 1 日 1 回

朝食後に投与された。観察期の後の12週間の治療期は、①はARB又はCCBが低用量の場合はO10/A8mgが、高用量の場合はO20/A16mgが投与され、②はO10/A8mgが投与された。なお、治療期にO10/A8mgが投与され、目標血圧に到達していない場合、忍容性及び安全性を考慮した上でO20/A16mgが投与された。

主な選択基準は、ARB又はCCB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の場合は、観察期に降圧薬としてARB単剤（OLM以外）又はCCB単剤（AZ以外）を服用している状態で、観察期14日目以降に測定した観察期の最終2点の坐位血圧値が安定し、平均値（観察期基準血圧）がSBP140mmHg以上180mmHg未満かつDBP90mmHg以上110mmHg未満である患者（同意取得時20歳以上）とされた。また、中等症本態性高血圧症患者の場合は、観察期に降圧薬を服用していない状態で観察期基準血圧が安定し、SBP140mmHg以上180mmHg未満かつDBP90mmHg以上110mmHg未満を満たし、さらに、SBP160mmHg以上、DBP100mmHg以上のいずれか又は両方を満たす患者（同意取得時20歳以上）とされた。

治療期に移行した316例（ARB高用量群65例、CCB高用量群63例、ARB低用量群56例、CCB低用量群77例、中等症高血圧症患者群（以下、無治療群）55例）が安全性評価対象とされ、選択基準に合致しなかった1例を除く315例（ARB高用量群65例、CCB高用量群62例、ARB低用量群56例、CCB低用量群77例、無治療群55例）が、有効性解析対象とされた。治療期中止例は13例（ARB高用量群4例、CCB高用量群6例、ARB低用量群1例、CCB低用量群2例、無治療群0例）であり、主な中止理由は、その他治験責任医師の判断（6例）、その他の被験者側の理由（3例）、及び有害事象の発現（2例）等であった。

有効性の主要評価項目である坐位血圧（SBP及びDBP）の観察期と投与終了時の差（以下、血圧下降度：投与終了時血圧－観察期基準血圧）は、表8のとおりであった。

表8：血圧下降度（mmHg）

	SBP	DBP
ARB高用量群（n=65）	-15.9 <sup>a</sup> （-18.4～-13.5） <sup>b</sup>	-12.4（-14.0～-10.7）
CCB高用量群（n=62）	-10.9（-13.4～-8.4）	-9.0（-10.6～-7.3）
ARB低用量群（n=56）	-16.8（-19.5～-14.2）	-11.4（-13.1～-9.6）
CCB低用量群（n=77）	-17.4（-19.7～-15.2）	-12.0（-13.5～-10.5）
無治療群（n=55）	-23.0（-25.8～-20.3）	-16.0（-17.8～-14.1）

n：症例数

<sup>a</sup>観察期基準血圧を因子とした線形モデルより求めた調整済み平均値、<sup>b</sup>95%信頼区間

有害事象の発現割合を発現時の投与量別にみると、単剤効果不十分の症例については、O10/A8mgで33.6%（45/134例）、O20/A16mgで43.8%（89/203例）であった（以下同順）。いずれかの投与量で発現割合が3%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎[14.2%（19/134例）及び19.2%（39/203例）]、咽頭炎[3.7%（5/134例）及び2.5%（5/203例）]、上気道の炎症[0.7%（1/134例）及び3.4%（7/203例）]、浮動性めまい[0.0%（0/134例）及び3.4%（7/203例）]及び気管支炎[3.0%（4/134）及び0.5%（1/203例）]であった。無治療群については、O10/A8mgで30.9%（17/55例）、O20/A16mgで42.3%（11/26例）であり、いずれかの投与量で発現割合が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎[12.7%（7/55例）及び19.2%（5/26例）]及び上気道の炎症[5.5%（3/55例）及び3.8%（1/26例）]であった。

重篤な有害事象は2例に認められ、1例は治療期にO20/A16mgが投与された6歳男性で、投与約11週後に突然倒れ、緊急搬送先で大動脈解離と診断され、同日死亡した。治験薬との因果関係は完全には否定できないとされた。もう1例は6歳男性で、治験薬投与約10週間後に飲酒による転倒で挫傷をきたし、治験を中止した症例であり、治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止例は、この2例のみであった。

臨床検査値異常変動の発現割合は、単剤効果不十分の症例については、O10/A8mgで8.6% (5/58例)、O20/A16mgで15.9% (32/201例)であり、いずれの投与量においても2例以上で評価された項目のうち発現割合が5%以上であった事象は、血中CK増加[5.2% (3/58例)及び2.5% (5/200例)]であった。無治療群については、O10/A8mgで10.0% (3/30例)、O20/A16mgで20.0% (5/25例)であり、いずれかの投与量で2例以上発現した事象は、ALT増加[3.3% (1/30例)及び8.0% (2/25例)]及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ(以下、γ-GT)増加[6.7% (2/30例)及び0.0% (0/25例)]であった。

## <審査の概要>

### (1) 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について以下のように説明した。高血圧症は、心血管系疾患の重要なリスクファクターであり、厳格な血圧コントロールが重要であることがJSH2004でも強調されているが、高血圧症患者の多くで、未だ十分な血圧コントロールが達成されていない。血圧管理における併用療法の重要性は、ESH/ESC2007及びJSH2004等、各国の高血圧治療に関するガイドラインでも記載され、異なる作用機序の降圧薬を併用する組合せの一つとしてARBとCCBが推奨されている。この組合せは、ARBによるRA系抑制作用に加え、CCBによる血管平滑筋におけるCaチャンネル拮抗作用及び二次的なNa排泄作用によって高血圧症の複数の成因を同時に抑え、より確実な降圧効果が期待できる。実際、本邦の高血圧治療の現場においては、2種の降圧薬の組合せとして、ARBとCCBの併用治療が高い割合を占めている(データ20年及び20年)。また、配合剤が服薬コンプライアンスの向上に寄与し、その結果として血圧コントロールの向上に寄与すると考えられる。なお、OLM及びAZは自社製品であり、開発段階から市販後までの豊富な安全性情報を有していること、両薬剤間では薬力学的相互作用及び臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用が認められないことを総合的に判断し、これら2成分を配合成分として選択した。

機構は、以下のように考える。ARBとCCBの併用投与は、JSH2004の改訂版であるJSH2009及びESH/ESC2007においても、推奨される選択肢の一つであり、十分な血圧管理を行うために、作用機序の異なるARBとCCBを併用することに、一定の臨床的意義はあると考える。また、臨床試験において、OLM及びAZの併用投与時に各単剤を上回る降圧効果が示されていること、両剤の併用により安全性の懸念が大きく増加することを示すデータはないことから(「4. (iii) <提出された資料の概略>」参照)、併用療法の選択肢として本剤を臨床現場に提供することに科学的合理性はあるものとする。

### (2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、OLM又はAZ各単剤の通常用量範囲内の組合せのうち、O10/A8mg及びO20/A16mgのみを臨床現場に提供することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の各有効成分の用量の組合せに関しては、高血圧症治療における処方実態、本剤の臨床試験成績、及び高血圧症治療ガイドラインを踏まえた上で、配合剤の組合せの種類を多くすることが医療現場での本剤の処方を複雑にする可能性も考慮し、配合剤として臨床上的意義が高いと考える O10/A8mg 及び O20/A16mg の 2 製剤を選択した。

O10/A8mg については、現状では、OLM 10mg と AZ 8mg の併用の処方頻度は低く、また、OLM 10mg 又は AZ 8mg で効果不十分な場合は、服薬錠数を増やさずに治療が可能な OLM 20mg 又は AZ 16mg への増量を行うことが多いと考えられるが、O10/A8mg を現場に提供することにより、国内外の高血圧治療ガイドラインで推奨されている異なる種類の降圧薬の少量併用投与を、服薬錠数を増やすことなく実現することが可能となるため、O10/A8mg は新たな治療の選択肢として、臨床上的意義が高いと考える。さらに、JSH2009 では、中等症（以下、II 度）以上（SBP160mmHg 以上又は DBP100mmHg 以上）の高血圧症の場合、初期治療の段階より 2 剤の少量併用からの治療開始を推奨していることから、O10/A8mg はこのような初期治療に対する選択肢としても意義があると考ええる。

O20/A16mg については、20 年のデータベースから OLM と AZ の併用投与の投与量別処方件数を集計した結果、OLM 20mg と AZ 16mg の併用の組合せが 56.0% と最も多く処方されており、オルメテック錠特定使用成績調査においても、OLM 20mg と AZ 16mg の併用の組合せが 61.8% と最も多かった。したがって、患者の利便性向上の観点から、O20/A16mg を臨床現場に提供することは妥当と考える。なお、O20/A16mg は、OLM 20mg 又は AZ 16mg 単剤で効果不十分な場合、OLM 以外の ARB 高用量又は AZ 以外の CCB 高用量単剤で効果不十分な場合、並びに O10/A8mg で効果不十分な場合等、高血圧症の 2 次治療薬として使用されることを想定している。さらに、OLM と AZ の併用治療からの切り替えに限らず、他の ARB と CCB の併用治療からの切り替え、ARB と利尿薬の配合剤からの切り替え等にも使用される場合があると考える。

機構は、O10/A8mg を II 度以上の高血圧症患者に対する第一選択薬と位置付けることに関して、個別の症例における至適薬剤及び至適用法・用量が各単剤の併用投与により判明する前に配合剤を用いることのメリットが、デメリットを上回ると判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。II 度以上の高血圧症患者では、心血管イベントの発症リスクが高くなっていることから早期に目標血圧に降圧することが重要であり、JSH2009 では初期治療の段階から通常用量の単剤治療とともに 2 剤の少量併用治療が推奨されている。このような場合に単剤併用でなく、配合剤で初期治療を開始することのメリットは、治療開始時点から服薬剤数を減らすことで服薬コンプライアンスを向上させ、より厳格かつ効率的な血圧コントロールを初期からもたらすことと考える。至適薬剤及び至適用法・用量が判明するまでの治療方法については、降圧薬の処方の際に、医師は患者の病態や背景情報及び前治療の内容等から目標血圧を設定した上で、適切な降圧薬の種類と用量、及びそれらの組合せを推定し、それが配合剤の有効成分や用量と同じである場合に、配合剤が降圧薬治療の処方の選択肢となる。したがって、OLM と AZ の本剤に相当する用量による併用治療からの開始が適切と考えられた患者において、本剤を使用することと各単剤の併用治療を行うことでは、上記の配合剤のメリット以外の点において違いはない。また、本剤での治療開始後に副作用の発現や、更なる降圧等のために用量調節が必要となった場合には、各患者の病態に応じ、O10/A8mg と O20/A16mg 間での用量調節が可能であるが、それ以外にも適宜いずれかの有効成分の単剤治療又は各単剤の併用治療に切り替えるこ

とができ、これは各単剤の併用治療後に行う用量調整と違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。O10/A8mg をⅡ度以上の高血圧症患者に対する第一選択薬として使用することについては、降圧薬の初期投与時は、各患者に対する至適用量を探索している段階であり、さらなる用量調節が必要となる可能性が特に高い時期であるとの認識から、配合剤の使用は、処方を変えて複雑化する可能性が高く、併用でなく配合剤を使用することによって得られるメリットが特に高いとは言い難い。また、JSH2009 で提言されている「Ⅱ度以上（160/100mmHg 以上）の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の 2 剤併用から開始してよい」については、各有効成分の各用量を含有する製剤は既に上市されており、併用による高血圧症治療を開始することにより実施可能であることから、配合剤を使用しないことが実質的に患者に不利益をもたらすものではない。

O10/A8mg で効果不十分な患者に対し O20/A16mg を投与することについては、申請者は、J302 試験及び J303 試験において O10/A8mg (O10mg+A8mg) から O20/A16mg (O20mg+A16mg) への増量を検討し、増量後にさらなる降圧効果が認められ、降圧に伴う副作用（体位性めまい、浮動性めまい及び低血圧）が増加する傾向はなく、増量後 2 週以内に認められた降圧に伴う副作用は、2/147 例の浮動性めまいのみであったこと等から、O10/A8mg 投与で血圧コントロールが不十分な場合は、O20/A16mg に増量することも可能と考察しているが、増量された症例には、O10/A8mg (O10mg+A8mg) の継続によっても治療可能であった症例や、一方の成分のみを増量することでも治療可能であった症例も含まれている可能性もある。また、2 つの降圧薬の用量を同時に増量することは、併用療法時にも、患者の病態に併せて行なわれることがあり得ることは認識しており、そのような処方行為を否定するものではないが、臨床現場において広く一般に推奨されている投与方法とはいえず、当該試験成績をもって、O10/A8mg で効果不十分であった症例に対して、O20/A16mg への増量を一律に推奨することはできないと考える。

さらに、OLM 以外の ARB 又は AZ 以外の CCB による治療で効果不十分な患者を本剤の投与対象にすることについても、2 成分の同時増量と同様に、2 種類の降圧薬を同時に変更することが一般的な投与方法とはいえない。

以上の検討に加え、O10/A8mg 錠と O20/A16mg 錠は、対応する各単剤併用との BE が示されていること、J301 試験においては、O20mg+A16mg 群の血圧下降度が OLM 20mg 群及び AZ 16mg 群の成績よりも有意に大きく、また、J201 試験においては、O10mg+A8mg 群の血圧下降度が OLM 10mg 群及び AZ 8mg 群の成績を上回っていたこと等を踏まえると、機構は、本剤の処方に際しては、OLM と AZ の併用で治療効果が安定した時点での併用療法からの切り替え、及び既に OLM と AZ の一方又は両方を内服している患者における降圧療法強化のための処方変更において使用されることが基本であると考え。また、用法・用量及びそれに関連する使用上の注意においては、通常の単剤併用で行なわれる範囲を超えた新たな処方変更の方法や特殊な状況下で選択される方法を、積極的に推奨するような誤解を与える記載は控えるべきと考え、機構は、以下の用法・用量を提案した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはオルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与する。なお、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・用量に基づき、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ①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、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- ②原則として、2 つの有効成分の追加又は増量を同時に行わないこと。

申請者は、以下のように回答した。「用法・用量」については機構案に合意する。「用法・用量に関連する使用上の注意」については、①に関して、臨床現場で想定される使用方法をすべて記載することは現実的でないため、原則として本剤の使用を推奨する範囲を示すという方針には合意するが、安全性の観点からは、初期治療に配合剤と単剤併用を用いた場合、二つの有効成分を同時に初めて追加するという点で同じであり、初期治療開始後に副作用が発現した場合、いずれの成分に起因するものか特定し難いという点で両治療間に違いはなく、上述したように配合剤を用いることに特段のデメリットはないことから、本剤の使用を推奨する範囲として「未治療のⅡ度以上の高血圧症」も検討すべき対象と考える。また、②に関して、機構案は、原則として推奨しない使用方法について明記しているが、使用する場合に考慮すべき注意を具体的に記載する方が処方医に慎重な投与を促す機会を与え、より安全対策に繋がるのではないかと考え、以下に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の修正案を示す。

- ①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、あるいはいずれか一方を使用している場合、並びに未治療のⅡ度以上の高血圧症の場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者、及び未治療の患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- ②原則として、2 つの有効成分を同時に追加又は増量する場合には、過度の血圧低下の恐れ等があるため、患者の状態を十分に考慮した上で慎重に投与すること。~~を同時に行わないこと。~~

下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分

機構は、以下のように考える。上述したように、基本的に、本剤の使用が推奨されるのは、OLM と AZ の併用で治療効果が安定した時点での併用療法からの切り替え、及び OLM と AZ の一方又は両方を内服している患者における降圧治療の強化のための処方変更を用いる場合であると考えており、本剤の使用を推奨する対象に「未治療のⅡ度以上の高血圧症」を含めるとの申請者の主張は受け入れ難い。初期治療開始後に副作用が発現した場合、いずれの成分に起因するものか特定し難い点で併用療法と配合剤のリスクは変わらないとしている申請者の主張については、副作用が発現した場合、より疑わしい薬剤を先に中止することが一般的であり、O10/A8mg を第一選択薬とすることを推奨する理由として適切とは言い難い。さらに、同時に 2 剤の用量を増量することについても、特殊な状況下で選択される方法であることに変わりはなく、当該用法を積極的に推奨するような誤解を与える記載は避けるべきである。

以上の本剤の臨床的位置付けに関する検討を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を「高血圧症」とすることは妥当と考えるが、本剤の投与対象、並びに「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### (3) 安全性について

#### 1) 低血圧について

申請者は、降圧に伴う有害事象として、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧、低血圧の発現状況について、以下のように説明した。J301試験におけるOLM 20mg群、AZ 16mg群、O10/A8mg群及びO20/A16mg群の発現割合は、起立性低血圧が0.0% (0/213例)、0.0% (0/217例)、0.0% (0/221例) 及び0.5% (1/215例)、浮動性めまいが2.8% (6/213例)、3.2% (7/217例)、2.3% (5/221例) 及び1.4% (3/215例)、体位性めまいが0.5% (1/213例)、0.5% (1/217例)、0.5% (1/221例) 及び0.9% (2/215例) であった。J201試験では、該当する有害事象は認められず、長期投与試験であるJ302試験では、低血圧0.5% (1/210例)、浮動性めまい4.8% (10/210例)、体位性めまい1.0% (2/210例) であった。したがって、各単剤投与時と比較して、配合剤(又は併用)により降圧に伴う有害事象の発現頻度・程度が増悪する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の低血圧関連有害事象の発現割合は配合する各単剤と比較し、特に増加するとの臨床試験成績は得られておらず、本剤による過度な降圧が各単剤と比較して、特に懸念されるような結果ではないと判断される。したがって、機構が考える用法・用量で使用される場合においては、本剤の添付文書(案)における血圧低下に関連する事象についての注意喚起は、各単剤の添付文書の記載に準じたものとするに大きな問題はないと考える。最終的な用法・用量を踏まえ、注意喚起の内容については、専門協議で議論したい。

#### 2) その他、各単剤で認められる有害事象について

機構は、各単剤で既に認められている有害事象(腎機能障害、高 K 血症、貧血、浮腫、及びその他の血管拡張作用に関連する事象等)に関して、配合剤として服薬することによりリスクが上昇する可能性がないか、考察を求めた。

申請者は、腎機能障害、高 K 血症、貧血、浮腫、血管拡張作用に関連する事象のリスクについて、以下のように説明した。各事象に関連する臨床検査値異常変動も含めて、本剤群と各単剤群の成績を比較検討した結果、いずれの事象に関しても、本剤群で発現割合が増加する傾

向及び重篤度が悪化する傾向はなく、また、J302 試験では OLM 及び AZ の長期併用投与により、これらの有害事象が増加する傾向は認められなかった。したがって、OLM 及び AZ を配合することによって、副作用リスクが増強する可能性は低く、現時点では各単剤の添付文書と同様の注意喚起が妥当であると判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

### 3) 腎機能障害患者に対する投与について

腎機能障害を合併した高血圧症患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、J201 試験及び J301 試験では、血清クレアチニン（以下、Cr）値 1.6mg/dL 以上の患者、J302 試験及び J303 試験では、血清 Cr 値 2.0mg/dL 以上の患者は除外された。OLM 及び AZ のいずれについても、重篤な腎機能障害のある患者は慎重投与とされており、OLM は特に血清 Cr 値 3.0mg/dL 以上の患者についての十分な使用経験はない旨が添付文書に付記されている。機構は、患者を対象とした臨床試験（J201、J301、J302 及び J303 試験）に組み入れられた患者の腎機能の程度及び腎機能別の有害事象の発現状況を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。患者対象の臨床試験に組み入れられた患者の血清Cr値は 0.38～1.68mg/dL、糸球体濾過量推算値（以下、eGFR）の最小値は32.7mL/minであった。eGFR について、eGFR30mL/min未満、30mL/min以上60mL/min未満、60mL/min以上90mL/min未満、90mL/min以上に分けて、各臨床試験成績を検討した結果、腎機能関連の有害事象（自他覚所見、臨床検査値異常変動）の発現頻度及び重篤度（臨床検査値異常変動については変動の程度）に、本剤（又は併用）投与群と単剤群で明確な違いは認められなかった。また、本剤（又は併用）投与群においてeGFR区分別での有害事象発現頻度に一定の傾向はなかったことから、本剤投与時の腎機能別での有害事象発現状況に明確な違いはないと考える。さらに、腎機能障害患者にOLM及びAZの各単剤を投与した場合、RNH-6270及びAZの曝露量が増加する可能性があるため、本剤を投与した場合においても、RNH-6270及びAZの曝露量が増加する可能性はあるが、OLMとAZの消失機序は異なるため、併用投与による薬物相互作用を生じる可能性は低く、その程度は単剤投与時と同様であると考え。さらに、オルメテック錠及びカルブロック錠の製造販売後調査におけるOLM及びAZ併用時の成績を、腎機能障害の有無別（合併症に腎疾患又は糖尿病性腎症がありとされた症例を腎機能障害ありと定義）に腎機能関連の有害事象の発現頻度を検討したところ、腎機能障害患者において高くなる傾向は認めなかった。以上より、腎機能障害患者に対して、各単剤投与時と比較して本剤投与によりリスクが高まる可能性は低く、現時点では各単剤の添付文書と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた腎機能障害を伴う高血圧症患者の腎機能障害の程度は限られているが、単剤投与時と比較し、本剤（又は併用）投与時に新たな安全性の問題は生じておらず、また、各単剤の消失機序が異なるため、腎機能障害患者において OLM 及び AZ の併用投与によるそれぞれの薬物動態への影響は少ないと考えられることから、単剤と同様の注意喚起を行なうという申請者の見解は受入れ可能である。なお、臨床試験に組み入れられた患者よりも重篤な腎機能障害患者における有効性及び安全性に関する情報は、製造販売後に収集する必要がある。

### 4) 肝機能障害患者に対する投与について

機構は、肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。今回、安全性評価の対象とした臨床試験では、肝機能障害のある患者は除外していたため、各試験において、観察期のAST又はALTが施設基準値上限を超える場合を「肝機能低下傾向」と定義し、安全性を検討した。J301試験において、併用群の有害事象発現割合は、肝機能低下傾向なしの症例で52.4%（194/370例）、肝機能低下傾向ありの症例で68.2%（45/66例）であり、低下傾向ありの症例で高い傾向を示した。肝機能低下傾向「あり」又は「なし」の症例で5%以上に発現した事象の発現割合は、肝機能低下傾向「あり」及び「なし」でそれぞれ、鼻咽頭炎が20.5%（76/370例）及び27.3%（18/66例）、上気道の炎症が1.4%（5/370例）及び6.1%（4/66例）、ALT増加が1.1%（4/369例）及び10.6%（7/66例）、AST増加が0.3%（1/369例）及び6.1%（4/66例）であった。また、本剤の肝機能障害患者に対する投与時の薬物動態を検討した試験成績はないものの、OLMとAZの消失機序は異なるため、併用投与による薬物相互作用を生じる可能性は低く、その程度は単剤投与時と同様と考えられる。さらに、オルメテック錠及びカルブロック錠の製造販売後調査におけるOLM及びAZ併用時の肝機能障害の有無別の有害事象発現頻度を検討したところ、肝機能障害患者において高くなる傾向は認めなかった。以上より、肝機能障害患者に対して、各単剤投与時と比較して本剤投与によりリスクが高まる可能性は低く、現時点では各単剤の添付文書と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

機構は、提出された臨床試験には肝機能障害患者が組み入れられていないものの、上記の検討結果から、本剤投与が肝機能障害患者に対して、単剤投与時と比較して特に高いリスクをもたらすとは考えにくいことから、現時点では、肝機能障害患者についても各単剤と同様の注意喚起を行い、製造販売後の副作用発現状況により対応を検討することで差し支えないと考える。

## 5) 高齢者に対する投与について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明した。J301試験における65歳未満及び65歳以上での有害事象発現割合は、O10/A8mg群で51.5%（86/167例）及び53.7%（29/54例）、O20/A16mg群で55.9%（95/170例）及び64.4%（29/45例）であった。臨床検査値異常変動の発現割合は、O10/A8mg群で15.7%（26/166例）及び11.1%（6/54例）、O20/A16mg群で14.7%（25/170例）及び11.1%（5/45例）であった。65歳未満又は65歳以上の症例で3%以上に発現した事象の発現割合は、65歳未満及び65歳以上でそれぞれ、鼻咽頭炎が21.6%（36/167例）及び18.5%（10/54例）、浮動性めまいが1.2%（2/167例）及び5.6%（3/54例）、下痢が3.0%（5/167例）及び3.7%（2/54例）、背部痛が1.2%（2/167例）及び3.7%（2/54例）、関節痛が0.6%（1/167例）及び3.7%（2/54例）、咽頭炎が3.0%（5/167例）及び0.0%（0/54例）、血中トリグリセリド増加が2.4%（4/166例）及び3.7%（2/54例）、尿中白血球陽性が1.2%（2/166例）及び3.7%（2/54例）、ALT増加が3.6%（6/166例）及び0.0%（0/54例）、 $\gamma$ -GT増加が3.6%（6/166例）及び0.0%（0/54例）であった。また、O20/A16mg群では、鼻咽頭炎が20.6%（35/170例）及び28.9%（13/45例）、下痢が0.6%（1/170例）及び6.7%（3/45例）、頭痛が1.8%（3/170例）及び4.4%（2/45例）、胃腸炎が4.1%（7/170例）及び0.0%（0/45例）、CRP増加が4.1%（7/170例）及び2.2%（1/45例）であり、事象別にみた有害事象の発現頻度に年齢による明確な違いは認められなかった。なお、この傾向は、単剤群（OLM 20mg群又はAZ 16mg群）における有害事象発現割合と大きく異ならなかった。J301試験における75歳以上の被験者は、OLM 20mg群15例、AZ

16mg群6例、O10/A8mg群6例、O20/A16mg群3例であり、少数例の検討ではあるものの、75歳以上の本剤投与例で、特定の有害事象のリスクが増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、65歳以上の高齢者に対して、本剤投与による明らかな危険性の増大は認めず、さらに、75歳以上の高齢者についての限られた例数での検討ではあるものの、特段の安全性の懸念は見いだされなかった。申請者は、添付文書(案)において各単剤と同様に高齢者を「慎重投与」としており、過度の降圧に対する一般的な注意喚起もなされていることから、現時点では、高齢者に対する注意喚起は概ね妥当なものと考えられるが、上述のように、高齢者、特に75歳以上の高齢者に対する投与経験は限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

#### (4) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の開発時に実施した非臨床試験及び臨床試験から得られた情報、並びに有効成分である OLM 及び AZ の各単剤の情報に基づき、不足している情報を整理した上で、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者を含む本剤の使用実態下での安全性及び有効性、及び長期使用例での安全性及び有効性に関する問題点の確認又は検出を行うため、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。さらに、未治療のⅡ度以上の高血圧症患者の安全性については、使用成績調査における抽出例の調査に加え、別途未治療のⅡ度以上の高血圧症患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、安全性を確認するとともに、当該調査において2成分を同時に増量した症例を抽出し、特に増量直後の過度な降圧に着目し安全性を確認する。

機構は、以下のように考える。臨床試験においては、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者(特に75歳以上の高齢者)への投与経験が限られていたことから、これらの患者を含め、本剤長期投与時の安全性を製造販売後調査で情報収集することは重要と考える。一方、本剤の投与が推奨されない患者(「(2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」参照)を対象とした調査を実施することの意義には疑問があり、本剤の臨床的位置付けに関する議論も踏まえ、実施すべき製造販売後調査の計画の詳細については、専門協議で最終的に判断したい。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、本剤の有効性について、各単剤を上回る降圧効果が示さ

れ、安全性に関しても単剤投与時のリスクを明らかに上回るような問題点は認められていないことから、配合意義に科学的合理性が認められると考えられ、適切に本剤の投与対象が選択され、使用上の注意等が遵守されれば、本剤は高血圧症治療薬の選択肢の一つとなると判断した。以上の判断及び本剤の投与対象の妥当性、並びに製造販売後調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

## 審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名] レザルタス配合錠 LD、レザルタス配合錠 HD  
[一 般 名] オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 3 日

### II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1. 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

OLM と AZ を配合する意義に関して、両剤の併用により、OLM 及び AZ 各単剤より高い降圧効果が期待できること、一方、安全性の懸念が大幅に増加することを示すデータはないことから、両剤を同時投与することに科学的合理性はあり、併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することには意義があるという機構の判断は、専門委員より支持された。

本剤の臨床的位置付けに関して、①OLM と AZ の併用で治療効果が安定した患者での併用療法からの切り替え、及び②既に OLM 又は AZ の一方を内服している患者における降圧療法強化のための処方変更で使用されることが、一般に推奨される用法と考えられるという機構の判断は、専門委員に支持された。また、③O10/A8mg をⅡ度以上の高血圧症患者に対する第一選択薬とすることについては、降圧薬の初期投与時は、各患者に対する至適用量を探索している段階であり、用量調節が必要となる可能性が特に高い時期であることから、配合剤の使用は、処方を変えて複雑化する可能性が高く、併用でなく配合剤を使用することによって得られるメリットが特に高いとは言い難いこと、また、各有効成分の各用量を含有する製剤は既に上市されており、併用による高血圧症治療が可能であり、配合剤を使用しないことが実質的に患者に不利益をもたらすものではないことから、一般的な本剤の用法ではないとする機構の判断も、専門委員に支持された。なお、専門委員より、現時点で機構の判断は妥当と考えるが、海外ではⅡ度以上の高血圧症に第一選択薬として用いることも可能とされている配合剤もあることから、将来的には本剤や他の配合剤をⅡ度以上の高血圧症患者に対する第一選択薬として用いることができるように見直しを検討すべきであるとの意見も出された。④O10/A8mg で効果不十分な場合に O20/A16mg を投与することについては、併用療法時にも患者の病態に合わせて行われることがあり得るため、2 つの降圧薬の用量を同時に増量する処方否定するものではないが、臨床現場において広く一般に推奨されている投与方法とはいえ、O10/A8mg で効果不十分であった症例に対して、O20/A16mg への増量を一律に推奨することはできないという機構の判断について、専門協議で議論された。専門委員より、臨床試験成績から、

O10/A8mg で効果不十分な患者への O20/A16mg の投与は、OLM20mg 単剤あるいは AZ16mg 単剤で効果不十分な患者に O20/A16mg を投与した場合に比し、予測を超える降圧の懸念は小さく、かつ安全性で劣る可能性は低いとの意見、O10/A8mg で効果不十分な場合に配合剤から各単剤の併用に切り替えることは却って煩雑であることから、原則として禁止する必要はなく、慎重投与でよいとの意見等が出された。一方、O20/A16mg への増量後、仮に過度の降圧がみられた場合、どちらの薬剤に因るものか分からなくなるため、通常、増量は 1 剤ずつ行うべきであるとの意見、O10/A8mg で効果不十分な患者への O20/A16mg の投与は行われる可能性はあるが、その増量方法が一般に推奨されるものではないことは理解できるとの意見等が出された。機構は、医師の裁量により O10/A8mg で効果不十分な患者へ O20/A16mg を投与することを否定するものではないが、あくまで広く一般に推奨される投与方法ではない旨説明し、「原則として、2 つの有効成分の追加又は増量を同時に行わない」とする機構の判断は最終的に専門委員に支持された。⑤OLM 以外の ARB 各単剤及び AZ 以外の CCB 各単剤で降圧効果が不十分な患者、⑥その他の降圧薬で降圧効果が不十分な患者における本剤への切り替えについては、専門委員より、OLM と AZ 以外の ARB や CCB が使用されている患者に本剤を使用する臨床試験（J303 試験）が実施され、有効性及び安全性が確認されており、本剤へ切り替えることは問題ないとの意見が出されたものの、臨床現場では ARB と CCB は各単剤の特徴も考慮した上での使い分けもなされており、他の ARB や CCB から切り替えることで同様の有効性及び安全性が得られるとは一概に言えないとの意見、機構の判断のとおり、OLM 以外の ARB 各単剤及び AZ 以外の CCB 各単剤で降圧効果が不十分な患者、その他の降圧薬で降圧効果が不十分な患者における本剤への切り替えを、広く一般に推奨する投与方法として位置付けることは適切でないとの意見が出され、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

## 2. 本剤の用法・用量について

「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載について、上記「1. 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて」の項での結論も踏まえ、専門協議で議論された。

本剤を高血圧治療の第一選択薬としない旨の注意喚起について、専門委員より、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載することが適切ではないかとの意見が出されたが、既承認の降圧配合剤で「用法・用量」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」で第一選択薬にしない旨記載されていることと差を付けるべきではないとのことで最終的に専門委員の意見は一致した。

また、審査報告（1）で示した用法・用量（案）では、OLM 及び AZ 各単剤の用法・用量を「用法・用量」の項に記載していたが、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載することが適切とする機構の提案、本剤の使用を検討すべき患者について、具体的に記載すべきとの専門委員からの意見等が出され、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のようにすることで、専門委員の意見は一致した。

なお、本剤 O20/A16mg 錠には割線が付されていたが、配合剤は 1 錠で 2 成分が確実に投与できることがメリットの一つであるため、割線の必要性について専門委員に意見を求めたところ、配合剤は 2 成分が確実に投与できることが重要であるという機構の判断に同意できるとの意見、本剤はフィルムコート錠であり、正確に半錠に割れない可能性もあるとの意見等が出され、割線は必要ないということで専門委員の意見は一致した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

オルメサルタン メドキシミル

通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

アゼルニジピン

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

②原則として、オルメサルタン メドキシミル及びアゼルニジピンを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

③原則として、増量は1つの有効成分ずつ行うこと。

<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。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を修正すること、及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新たに設け、上記のとおり注意喚起することを申請者に求めたところ、申請者は同意する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

また、本剤O20/A16mg錠の割線については、申請者より「用法・用量」において1日1回1錠と明記することとしたことから非割線錠として発売する旨申し出がなされ、機構はこれを了承した。

### 3. 安全性について

臨床試験成績を踏まえ、現時点では、低血圧やその他、OLM及びAZ各単剤で認められる有害事象、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者に対する本剤投与時の注意喚起について、各単剤の添付文書と同様とすることで差し支えないとする機構の判断は、専門委員により支持された。

### 4. 製造販売後の調査等について

臨床試験において、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者（特に75歳以上の高齢者）への投与経験が限られていたことから、これらの患者を含め、本剤長期投与時の安全性の情報を収集するために製造販売後調査を実施することは重要であるが、未治療のⅡ度以上の高血圧症患者や2成分を同時に増量した症例の安全性に関しては、使用実態下で収集された情報を否定するものではな

いものの、原則として、製造販売後調査は承認効能・効果、用法・用量の範囲内で実施するものであり、当該患者を対象とした調査を別途実施する必要はないという機構の判断は、上記「1. 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて」及び「2. 本剤の用法・用量について」の項での結論も踏まえ、専門委員に支持された。

機構は、上記の内容が適切に情報収集できるような製造販売後調査実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の製造販売後調査実施計画を再検討し、以下のように変更する。本剤の長期使用時における安全性及び有効性等の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間 12 ヶ月、目標症例数 3,000 例）を実施することとする。なお、腎機能障害患者、肝機能障害患者、及び高齢者に対する本剤の長期使用時における安全性及び有効性等については当該特定使用成績調査の結果をサブグループ解析することにより検討する。オルメテック錠及びカルブロック錠の長期使用に関する特定使用成績調査においてオルメテック錠及びカルブロック錠を併用していた患者 194 例のうち、75 歳以上の高齢者、肝疾患及び腎疾患患者の割合はそれぞれ 31.4% (61/194 例)、9.8% (19/194 例)、8.8% (17/194 例) であったことを踏まえ、最も割合の低かった腎疾患患者が 200 例確保できる症例数として 2,273 例を見積もり、これに脱落を見込んだ 3,000 例を当該特定使用成績調査における目標症例数として設定した。

また、上記特定使用成績調査の最初の 12 週間を使用成績調査と位置付け、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。当該使用成績調査においても、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者に関するサブグループ解析を実施する。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査実施計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

## 5. その他について

専門委員より、本剤投与時と OLM 及び AZ 各単剤併用時の薬物動態に関する情報を添付文書に記載することは、本剤を使用する上で有用な情報となるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、適切に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「薬物動態」の項に本剤投与時と各単剤併用時の薬物動態パラメータを記載する旨回答したことから、機構は申請者の回答を了承した。

## 6. 製剤の有効期間について

機構は、本剤の有効期間を 12 ヶ月と設定することが妥当であると判断したが（審査報告 (1) 「II. 2. (2) 5 製剤の安定性」参照）、その後申請者より、本剤の PTP/AL 袋包装品及びガラス瓶包装品の 24 ヶ月までの長期保存試験成績が追加提出され、当該データに基づき本剤の有効期間の設定を 24 ヶ月に延長したいとの申し出がなされた。

追加提出された安定性試験成績について審査を行った結果、24 ヶ月までの長期保存試験成績に問題はなく、24 ヶ月まで安定と推定されたことから、機構は申請者の主張を了承した。

## 7. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
17	33	C <sub>max</sub> については BE の判断基準の範囲を逸脱したが、幾何平均値	C <sub>max</sub> については幾何平均値の比の90%信頼区間が BE の判断基準の範囲を逸脱したが、当該判断基準に適合しない場合に適用される判断基準である、幾何平均値
32	36	注意喚起を行なう	注意喚起を行う
33	28	65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ	O10/A8mg 群の 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 高血圧症

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