

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

高親和性 AT₁ レセプターブロッカー

処方箋医薬品

オルメサルタン メドキシミル口腔内崩壊錠

オルメテック[®]OD錠 5mg

オルメテック[®]OD錠 10mg

オルメテック[®]OD錠 20mg

オルメテック[®]OD錠 40mg

OLMETEC[®] OD TABLETS

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）																				
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	オルメテック OD 錠 5mg : 1錠中にオルメサルタン メドキシミル（日局）5mg を含有 オルメテック OD 錠 10mg : 1錠中にオルメサルタン メドキシミル（日局）10mg を含有 オルメテック OD 錠 20mg : 1錠中にオルメサルタン メドキシミル（日局）20mg を含有 オルメテック OD 錠 40mg : 1錠中にオルメサルタン メドキシミル（日局）40mg を含有																				
一般名	和名：オルメサルタン メドキシミル（JAN） 洋名：Olmesartan Medoxomil（JAN）																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オルメテック OD 錠 5mg</td> <td>2017年 2月 15日</td> <td>2017年 6月 16日</td> <td>2017年 6月 16日</td> </tr> <tr> <td>オルメテック OD 錠 10mg</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>2015年 12月 11日</td> <td>2015年 12月 14日</td> </tr> <tr> <td>オルメテック OD 錠 20mg</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>2015年 12月 11日</td> <td>2015年 12月 14日</td> </tr> <tr> <td>オルメテック OD 錠 40mg</td> <td>2015年 8月 17日</td> <td>2015年 12月 11日</td> <td>2015年 12月 14日</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	オルメテック OD 錠 5mg	2017年 2月 15日	2017年 6月 16日	2017年 6月 16日	オルメテック OD 錠 10mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日	オルメテック OD 錠 20mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日	オルメテック OD 錠 40mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																		
オルメテック OD 錠 5mg	2017年 2月 15日	2017年 6月 16日	2017年 6月 16日																		
オルメテック OD 錠 10mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日																		
オルメテック OD 錠 20mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日																		
オルメテック OD 錠 40mg	2015年 8月 17日	2015年 12月 11日	2015年 12月 14日																		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社																				
医薬情報担当者の連絡先																					
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info																				

本IFはオルメテック OD 錠：2021年7月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081103116

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	2	12. その他	10
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	11
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	11
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	13
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	16
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	17
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	17
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	19
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	33
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	34
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	34
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	34
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	34
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	41
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	41
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	41
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	41
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	41
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス	41	(1) 臨床使用に基づく情報	73
(5) 分布容積	41	(2) 非臨床試験に基づく情報	73
(6) その他	41		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42	IX. 非臨床試験に関する項目	74
(1) 解析方法	42	1. 薬理試験	74
(2) パラメータ変動要因	42	(1) 薬効薬理試験	74
4. 吸収	42	(2) 安全性薬理試験	74
5. 分布	42	(3) その他の薬理試験	76
(1) 血液－脳関門通過性	42	2. 毒性試験	76
(2) 血液－胎盤関門通過性	43	(1) 単回投与毒性試験	76
(3) 乳汁への移行性	43	(2) 反復投与毒性試験	77
(4) 髄液への移行性	44	(3) 遺伝毒性試験	79
(5) その他の組織への移行性	44	(4) がん原性試験	79
(6) 血漿蛋白結合率	46	(5) 生殖発生毒性試験	80
6. 代謝	46	(6) 局所刺激性試験	81
(1) 代謝部位及び代謝経路	46	(7) その他の特殊毒性	81
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	47	X. 管理的事項に関する項目	82
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48	1. 規制区分	82
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	48	2. 有効期間	82
7. 排泄	48	3. 包装状態での貯法	82
8. トランスポーターに関する情報	51	4. 取扱い上の注意	82
9. 透析等による除去率	51	5. 患者向け資材	82
10. 特定の背景を有する患者	52	6. 同一成分・同効薬	82
11. その他	59	7. 国際誕生年月日	82
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	60	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
1. 警告内容とその理由	60	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	83
2. 禁忌内容とその理由	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60	11. 再審査期間	83
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60	12. 投薬期間制限に関する情報	83
5. 重要な基本的注意とその理由	61	13. 各種コード	83
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61	14. 保険給付上の注意	83
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61	XI. 文 献	84
(2) 腎機能障害患者	62	1. 引用文献	84
(3) 肝機能障害患者	63	2. その他の参考文献	85
(4) 生殖能を有する者	63	XII. 参考資料	86
(5) 妊婦	63	1. 主な外国での発売状況	86
(6) 授乳婦	63	2. 海外における臨床支援情報	90
(7) 小児等	64	XIII. 備 考	95
(8) 高齢者	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	95
7. 相互作用	64	(1) 粉碎	95
(1) 併用禁忌とその理由	64	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	95
(2) 併用注意とその理由	65	2. その他の関連資料	95
8. 副作用	66		
(1) 重大な副作用と初期症状	66		
(2) その他の副作用	67		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72		
10. 過量投与	72		
11. 適用上の注意	72		
12. その他の注意	73		

略語表

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

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は血圧調節や体液調節に重要な役割を果たしている。アンジオテンシンⅡ (AⅡ) の産生抑制に基づくアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬カプトプリルが米国スクイブ社によって高血圧症治療薬として世界で初めて市販に供されたのは1981年であり、また国内においては三共株式会社 (現: 第一三共株式会社) がカプトプリルの臨床試験に着手し、1982年に製造承認を取得した。ACE阻害薬には十分な降圧効果及び臓器保護効果などがあることから高血圧症の治療に汎用されている。

一方、AⅡ受容体拮抗薬研究の歴史は1970年代に遡るが、経口投与可能なイミダゾール環をもつ非ペプチド性AⅡ受容体拮抗薬の高血圧症治療薬としての開発が本格化したのは1980年代に入ってからであった。

三共株式会社 (現: 第一三共株式会社) では経口投与可能かつ効力の優れたAⅡ受容体拮抗薬を見い出すべく研究に着手し、ラットに静脈内投与したときの *in vivo* AⅡ昇圧作用に対する抑制の強さ、ウシ副腎皮質を用いたAⅡ受容体に対する結合阻害活性 (*in vitro* 試験) により評価を行い、さらに経口吸収性を考慮し、イミダゾール-5-カルボン酸誘導体を種々検討した結果、イミダゾール環カルボキシル基をエステル化してプロドラッグとした化合物 (CS-866、オルメサルタン メドキシミル) に強力な作用を見いだした。

非臨床試験成績に基づき臨床試験を実施し、「高血圧症」を効能・効果として2004年1月29日にオルメテック錠10mg及び錠20mg*について承認された。

本剤の医療現場での使用において、便宜性あるいは医療過誤防止の観点よりオルメテック錠5mg及び錠40mg*が必要との判断に至り、順次剤型追加申請を行い、オルメテック錠5mg*は2006年2月1日に、オルメテック錠40mg*は2009年10月27日にそれぞれ承認された。

高血圧症の治療において、降圧剤の治療を受けているにもかかわらず血圧コントロールが不良である患者は少なくない。その要因の一つに服薬アドヒアランスの不良が挙げられる。高血圧症などの慢性疾患では、服薬回数や併用薬の増加により服薬アドヒアランスが低下しやすい傾向にあるといわれている。また、慢性疾患患者では高齢者の占める割合が高く、高齢者患者の服薬アドヒアランス向上には口腔内崩壊錠が有用であると期待されている。そこで、高血圧症患者の服薬アドヒアランスの向上が期待でき、適切な血圧コントロールに有用な薬剤になると判断し、口腔内崩壊錠の剤形追加を順次申請し、オルメテックOD錠10mg、OD錠20mg、OD錠40mgは2015年8月に、オルメテックOD錠5mgは2017年2月に承認された。

*2017年に販売中止、2018年3月末日で経過措置期間が満了した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) AT₁受容体に対し、高い選択性と強い結合力を示す (*in vitro*) (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (2) 24時間にわたり降圧効果を示し、血圧を良好にコントロールする (「V.治療に関する項目」及び「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (3) 血圧日内変動の生体リズムを改善する (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (4) 薬物代謝酵素P450分子種の代謝活性阻害の影響を受けにくい薬剤である (*in vitro*) (「VII.薬物動態に関する項目」参照)。
- (5) 1日1回投与で、食事による影響をほとんど受けない (「VII.薬物動態に関する項目」参照)。

I. 概要に関する項目

(6) 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、横紋筋融解症、アナフィラキシー、重度の下痢、間質性肺炎があらわれることがある（「VII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

オルメテック OD 錠は水なしでも服用可能な剤形であり、オルメテック錠との生物学的同等性が確認されている（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

オルメテック®OD錠 5mg、オルメテック®OD錠 10mg、
オルメテック®OD錠 20mg、オルメテック®OD錠 40mg

(2)洋名

OLMETEC® OD TABLETS 5mg、OLMETEC® OD TABLETS 10mg、
OLMETEC® OD TABLETS 20mg、OLMETEC® OD TABLETS 40mg

(3)名称の由来

一般名 オルメサルタン (Olmesartan) メドキシミルの「オルメ (Olme)」と technology の「テック (tec)」との組み合わせより。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

オルメサルタン メドキシミル (JAN)

(2)洋名 (命名法)

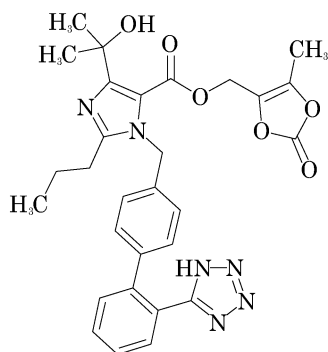
Olmesartan Medoxomil (JAN)

olmesartan medoxomil (INN)

(3)ステム

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬: -sartan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{29}H_{30}N_6O_6$

分子量: 558.59

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-866

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

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。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：177.6°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.3

[Britton Robinson 緩衝液 (20°C)、紫外可視吸光度測定法]

(6) 分配係数

分配係数 (log Pow)：1.0 (リン酸緩衝液 pH 7、25°C)

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)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

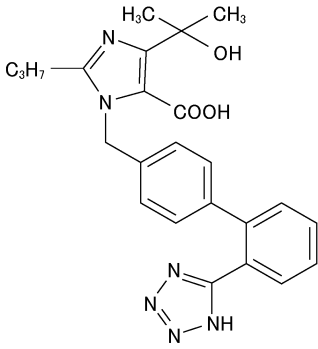
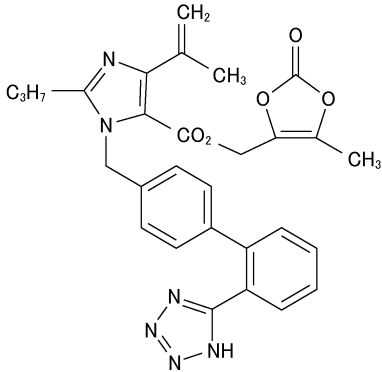
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験		25°C/60%RH	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋 (LDPE)、 鋼製ドラム缶	変化なし
		40°C/75%RH	6 ヶ月		
苛 酷 試 験	温 度	60°C	8 週間	無色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
		70°C	4 週間		
	湿 度	40°C/31%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし
		40°C/53%RH			
		40°C/75%RH			
	温 度 ・ 湿 度	70°C/75%RH	4 週間	ガラス製シャーレ (開放)	変化なし
光	D65 蛍光灯下	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニ リデン製フィルム覆い)	変化なし	

試験項目：性状、類縁物質、含量等

(2)主な分解生成物

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「オルメサルタン メドキシミル」による

定量法：日局「オルメサルタン メドキシミル」による













IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形 ^{注)}	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
オルメテック OD錠 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄白色			
			6.1	約 3.0	約 80
オルメテック OD錠 10mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	白色～ 微黄白色			
			6.1	約 3.0	約 80
オルメテック OD錠 20mg					
			7.6	約 3.8	約 160
オルメテック OD錠 40mg					
			9.6	約 4.7	約 320

注) においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
オルメテック OD錠 5mg	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 5mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、黄色三二酸化鉄
オルメテック OD錠 10mg	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 10mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料
オルメテック OD錠 20mg	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 20mg	
オルメテック OD錠 40mg	1錠中 オルメサルタン メドキシミル（日局） 40mg	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)主な分解生成物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期 保存 試験		25°C/60%RH	36 ヶ月	OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg・ OD錠 40mg:PTP、アルミ袋(乾燥剤入り)	変化なし
				OD錠 20mg: プラスチックボトル(乾燥剤入り)	
加速 試験		40°C/75%RH	6 ヶ月	OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg・ OD錠 40mg:PTP、アルミ袋(乾燥剤入り)	変化なし
				OD錠 20mg: プラスチックボトル(乾燥剤入り)	
苛 酷 試 験	温度・ 湿度	25°C/75%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ(開放)	硬度低下
		40°C/75%RH			
験	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	120 万 lx・h	ガラス製シャーレ(開放)	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量、硬度等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

「Ⅷ.11.適用上の注意」参照

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈オルメテック OD 錠 5mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100 錠 (10 錠×10)

〈オルメテック OD 錠 10mg〉

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

〈オルメテック OD 錠 20mg〉

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

(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り) 500 錠

〈オルメテック OD 錠 40mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 100 錠 (10 錠×10) 140 錠 (14 錠×10)
500 錠 (10 錠×50)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男性 27 例にオルメサルタン メドキシミル 4、8、16mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与した結果、自覚症状、臨床検査値異常変動、体温、呼吸数及び心電図のいずれの所見に関しても臨床上問題となる変化は認められず、安全性に問題はないと判断された。(社内資料)

健康成人男性 24 例にオルメサルタン メドキシミル 5、10、20、40mg を空腹時単回経口投与した結果、安全性に関して臨床上特に問題は認められず、全ての用量で忍容性は良好であることが確認された¹⁾。

2) 単回投与試験（食事の影響）

健康成人男性 6 例にオルメサルタン メドキシミル 8mg を空腹時あるいは朝食 30 分後、単回経口投与した結果、立ちくらみが 3 件認められたがいずれも軽度で、臨床検査値異常変動、体温、呼吸数及び心電図のいずれの所見に関しても臨床上問題となる変化は認められず、安全性に問題はないと判断された。

(社内資料)

健康成人男性 12 例にオルメサルタン メドキシミル 20mg を単回経口投与した時の食事の影響(朝食後 30 分投与)を検討した²⁾。空腹時、低脂肪食(総エネルギー 545kcal)摂取後及び高脂肪食(総エネルギー 1111kcal)摂取後の各投与条件いずれにおいても安全性に関して臨床上特に問題は認められなかった。

3) 反復投与試験

健康成人男性 10 例を対象に、オルメサルタン メドキシミル 16mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間、朝食後に反復経口投与した結果、臨床上問題となる変化は認められず、安全性に問題はないと判断された。

(社内資料)

健康成人男性 10 例を対象に、オルメサルタン メドキシミル 40mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間、反復経口投与した結果、臨床上問題となる変化は認められず、安全性に問題はないと判断された。（社内資料）

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3)用量反応探索的試験

1) プレパイロット試験³⁾

軽症・中等症本態性高血圧症入院患者 6 例に、オルメサルタン メドキシミル 5～20mg を増量間隔 3～5 日間で 1 日 1 回朝食後経口投与した。5mg を初回用量とし、降圧効果が不十分かつ患者の忍容性が良好な場合は 10mg に増量し最高 20mg まで、十分な降圧効果が得られるまで増量した結果、5～20mg の降圧率は 83.3% (5/6 例) であり、24 時間にわたり安定した降圧効果が持続することが示唆され、本試験の用量範囲において安全性に問題がないことが確認された。

2) パイロット試験⁴⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 43 例を対象に、オルメサルタン メドキシミル 5～20mg を 8 週間、1 日 1 回、朝食後経口投与した。

5mg を初回用量、降圧効果が不十分かつ患者の忍容性が良好な場合は 10mg に増量し、最高 20mg まで十分な降圧効果が得られるまで 2～4 週間間隔で増量した結果、投与量別累積降圧率は以下のとおりとなり、安全性にも問題がないことが示された。

最終投与量	累積降圧率(「下降」の割合)	
	判定不能を含む	判定不能を含まない
5mg/日	32.6% (14/43)	40.0% (14/35)
10mg/日	58.1% (25/43)	71.4% (25/35)
20mg/日	72.1% (31/43)	88.6% (31/35)

カッコ内の数字は例数を示す。

初回投与量としては 5～10mg、最高用量としては 20mg 前後の用量が必要であると推定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 125 例を対象としてオルメサルタン メドキシミル 5、10、20 及び 40mg を 12～16 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与して本薬の有効性及び安全性について検討し、臨床での至適用量幅を決定した。投与量は 5mg より開始し、4 週目以降に降圧効果不十分でかつ患者の忍容性が良好な場合は 10mg に増量し、十分な降圧効果が得られるまで増量間隔を 4 週間として、段階的に最高 40mg まで増量した。

投与量別累積降圧率は、5mg、10mg まで、20mg まで、及び 40mg までで以下のとおりであり、用量の増加に伴い高い降圧効果が得られることが示された。

判定時投与量	累積降圧率	
	判定不能を含む	判定不能を含まない
5mg	30.4% (38/125)	31.7% (38/120)
10mg	53.6% (67/125)	55.8% (67/120)
20mg	74.4% (93/125)	77.5% (93/120)
40mg	85.6% (107/125)	89.2% (107/120)

カッコ内の数字は例数を示す。

この結果より、臨床用量として 10～40mg が適当であると推定された。本薬は軽症・中等症本態性高血圧症患者に有効な降圧薬であり、用いた用量範囲内の安全性には問題がないことが確認され、忍容性は良好と考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

② 比較試験⁶⁾

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 299 例を対象にオルメサルタン メドキシミルの有効性、安全性及び有用性について、ACE 阻害薬を対照とした無作為化、漸増法による二重盲検比較試験にて検討した。本薬 (148 例) の 10～40mg、又は対照薬 (151 例) 5～20mg を 12 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与し、降圧効果、忍容性に応じて漸次増量した結果、本薬は対照薬と比較して降圧率については同等以上、血圧下降度については有意に優れた効果を示すことが確認され、また安全性は対照薬を上回ることが確認された。これらのことから本薬は臨床的に有用な降圧薬であることが確認された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

① 単独投与

(i) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 104 例を対象にオルメサルタン メドキシミル 5～40mg を 1 日 1 回、1 年間 (中央値 52 週間) 朝食後経口投与し、長期投与における降圧効果及び安全性を検討した。投与量別累積降圧率は 5mg、10mg まで、20mg まで、及び 40mg までで以下のとおりであり、降圧効果で 6 ヶ月時と 1 年時に大きな違いはなく、5～40mg の用量範囲において長期投与における本薬の安定した降圧効果が示された。また、用量の増加に伴い高い降圧効果が得られることが示された。

時期	判定時 投与量	累積降圧率	
		判定不能を含む	判定不能を含まない
6ヵ月時	5mg	26.0% (27/104)	27.3% (27/99)
	10mg	49.0% (51/104)	51.5% (51/99)
	20mg	71.2% (74/104)	74.7% (74/99)
	40mg	81.7% (85/104)	85.9% (85/99)
1年時	5mg	23.1% (24/104)	27.0% (24/89)
	10mg	41.3% (43/104)	48.3% (43/89)
	20mg	59.6% (62/104)	69.7% (62/89)
	40mg	78.8% (82/104)	92.1% (82/89)

カッコ内の数字は例数を示す。

安全性については、因果関係が否定できない自覚症状が7.7% (8/104例：立ちくらみ、軟便がそれぞれ2例、発疹、皮疹、めまい、下痢がそれぞれ1例ずつ)であり、これらは程度、経過、転帰等から臨床特上特に問題ないものと考えられた。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は27.2% [28/103例：2件以上発現したもの；赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、白血球数減少、尿酸上昇、K上昇、BUN上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、CK(CPK)上昇、尿蛋白陽性化]であった。

概括安全度については、「判定不能」を含む安全率は6ヵ月時で76.0% (79/104例)、1年時で60.6% (63/104例)、「判定不能」を含まない場合は6ヵ月時で82.3% (79/96例)、1年時で70.8% (63/89例)であり、長期投与 (1年間) においても安全で有用な治療薬であることが確認された。

- (ii) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者36例を対象にオルメサルタン メドキシミル 20mg 及び 40mg を1日1回1年間 (中央値51週間)、朝食後経口投与し、有効性及び安全性を検討した⁸⁾。

判定時投与量別の累積降圧率は以下のとおりであった。

時期	判定時 投与量	累積降圧率	
		判定不能を含む	判定不能を含まない
8週時	20mg	77.8% (28/36)	80.0% (28/35)
6ヵ月時	20mg	63.9% (23/36)	69.7% (23/33)
	40mg	88.9% (32/36)	97.0% (32/33)
1年時	20mg	66.7% (24/36)	75.0% (24/32)
	40mg	86.1% (31/36)	96.9% (31/32)

カッコ内の数字は例数を示す。

安全性については、因果関係が否定できない自覚症状が11.1% (4/36例：立ちくらみ2件、ふらつき1件、吐き気1件)であったが、いずれの症状も20mg投与時に発現し、投与継続中もしくは中止後に消失した。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は22.2% (8/36例)であり、その内訳はヘモグロビン減少4件、赤血球数減少、ヘマトクリット減少が3件ずつ、BUN上昇、K上昇が2件ずつ、血小板数減少、総蛋白低下、尿酸上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、CK(CPK)上昇が1件ずつであったが、ヘモグロビン減少1件以外は投与期間中もしくは追跡調査でほぼ投与前値に復しており、投与量との関係は特に認められなかった。

概括安全度については以下のとおりであり、安全性に特に大きな問題はなく、治療期を通じて安定した降圧効果が示された。

時期	安全率*	
	判定不能を含む	判定不能を含まない
8週時	88.9% (32/36)	88.9% (32/36)
6ヵ月時	77.8% (28/36)	80.0% (28/35)
1年時	66.7% (24/36)	75.0% (24/32)

*「全く問題がない」の割合 カッコ内の数字は例数を示す。

②併用投与⁹⁾

カルシウム拮抗薬もしくはサイアザイド系利尿薬（HCTZ；ヒドロクロチアジド）投与で十分な血圧コントロールが得られない本態性高血圧症外来患者（カルシウム拮抗薬群 22 例、HCTZ 群 27 例）を対象に、併用降圧薬の種類、用法・用量を変更せずにオルメサルタン メドキシミル 10～40mg を 1 日 1 回 1 年間併用投与（朝食後経口投与）したときの有効性及び安全性を検討した。

判定時投与量別累積降圧率は、6ヵ月経過時、1年時で、カルシウム拮抗薬群、HCTZ 群とも以下に示すとおりであった。脈拍数については全体的な経時推移に大きな変化は認められなかった。

投与群	時期	判定時 オルメサルタン メドキシミル 投与量	累積降圧率	
			判定不能を含む	判定不能を含まない
カルシウム 拮抗薬群	6ヵ月 経過時	10mg	28.6% (6/21)	31.6% (6/19)
		20mg	66.7% (14/21)	73.7% (14/19)
		40mg	81.0% (17/21)	89.5% (17/19)
	1年時	10mg	30.0% (6/20)	35.3% (6/17)
		20mg	55.0% (11/20)	64.7% (11/17)
		40mg	85.0% (17/20)	100.0% (17/17)
HCTZ 群	6ヵ月 経過時	10mg	40.9% (9/22)	52.9% (9/17)
		20mg	59.1% (13/22)	76.5% (13/17)
		40mg	63.6% (14/22)	82.4% (14/17)
	1年時	10mg	40.9% (9/22)	56.3% (9/16)
		20mg	54.5% (12/22)	75.0% (12/16)
		40mg	72.7% (16/22)	100.0% (16/16)

カッコ内の数字は例数を示す。

安全性については、因果関係が否定できない自他覚症状がカルシウム拮抗薬群で 4.5% (1/22 例：立ちくらみ)、HCTZ 群では 37.0% (10/27 例：主なものはめまい、立ちくらみ等で 7 例) であったが、本薬の用量に依存するものではなかった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動はカルシウム拮抗薬群において 4.5% (1/22 例) で、同一症例に発現した AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、TG 上昇の 5 件であった。HCTZ 群では 25.9% (7/27 例) であり、そのうち 2 件以上で認められたものは BUN 上昇、尿酸上昇の各 4 件であった。

概括安全度については、6ヵ月経過時、1年時で、カルシウム拮抗薬群、HCTZ 群とも以下に示すとおりであり、

投与群	時期	安全率	
		判定不能を含む	判定不能を含まない
カルシウム 拮抗薬群	6ヵ月経過時	86.4% (19/22)	95.0% (19/20)
	1年時	90.9% (20/22)	100.0% (20/20)
HCTZ 群	6ヵ月経過時	44.4% (12/27)	63.2% (12/19)
	1年時	55.6% (15/27)	83.3% (15/18)

カッコ内の数字は例数を示す。

オルメサルタン メドキシミル 10～40mg の用量範囲において、カルシウム拮抗薬との併用時には高い安全性が示されたが、HCTZ との併用時には注意が必要であることが示唆された。本薬は、他の降圧薬との併用下においても本態性高血圧症患者に対して有用な治療薬であることが確認された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(5)患者・病態別試験

①重症高血圧症を対象とする試験¹⁰⁾

基礎降圧薬として ACE 阻害薬及び AII 受容体拮抗薬以外の降圧薬により治療している重症高血圧症患者を対象にオルメサルタン メドキシミル 10～40mg を 1 日 1 回、外来例 (28 例) に 4～8 週間、入院例 (1 例) に 2 週間投与 (朝食後追加経口投与) して (中央値 8 週間)、有効性及び安全性を検討した。

降圧効果では、「判定不能」を含む投与量別累積降圧率は 10mg、20mg まで、及び 40mg までで、それぞれ 37.9% (11/29 例)、62.1% (18/29 例) 及び 86.2% (25/29 例) であり、「判定不能」を含まない場合はそれぞれ 40.7% (11/27 例)、66.7% (18/27 例) 及び 92.6% (25/27 例) であった。

外来例における血圧下降度及び脈拍数の変化は以下のとおりであり、観察期と比較して治療期 (判定時) の血圧はいずれも有意に低下していた。

		平均値 (標準偏差)	[95%信頼区間]	観察期との比較 (paired-t検定)
収縮期血圧 (mmHg)	観察期	170.9(15.4)	/	/
	治療期	142.8(16.9)		
	血圧下降度	-28.0(12.6)		
拡張期血圧 (mmHg)	観察期	112.8(3.3)	/	/
	治療期	89.5(11.4)		
	血圧下降度	-23.3(10.7)		
平均血圧 (mmHg)	観察期	132.0(6.4)	/	/
	治療期	107.2(12.3)		
	血圧下降度	-24.8(10.4)		
脈拍数 (拍/分)	観察期	72.8(8.9)	/	/
	治療期	70.8(6.8)		
	観察期との差	-2.0(7.1)		

治療期 2 週時までに、10～40mg の用量範囲において明らかな血圧の低下作用が認められ、以降も 8 週まで緩やかな低下が持続した。脈拍数については、観察期と治療期に有意差は認められなかった。

安全性については、因果関係が否定できない自他覚症状が 6.9% (2/29 例：眠気及び軟便が各 1 例ずつ) であったが、いずれの被験者も程度、経過、転帰等から臨床上特に問題はないものと考えられた。また、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 21.4% (6/28 例) であったが、いずれの被験者も追跡調査ではほぼ投与前値に復していることから、臨床上特に問題はないものと考えられた。

概括安全度については、「判定不能」を含む安全率は 72.4% (21/29 例)、「判定不能」を含まない場合は 75.0% (21/28 例) であり、本薬は重症高血圧症患者に対しても他の降圧薬との併用下で有用な治療薬であることが確認された。

②腎障害を伴う高血圧症を対象とする試験¹¹⁾

腎実質性高血圧症患者(腎生検や各種臨床検査から腎実質性疾患が確認され、血清クレアチニンが 3.0mg/dL 未満)、又は腎機能障害を伴う本態性高血圧症患者 (血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満) を対象にオルメサルタン メドキシミル 10～20mg を 1 日 1 回、外来例 (26 例) に 8 週間、入院例 (4 例)

に4週間朝食後経口投与して有効性及び安全性について検討した。

投与量別累積降圧率は以下のとおりであった。

判定時投与量	累積降圧率	
	判定不能を含む	判定不能を含まない
10mg	36.0% (9/25)	40.9% (9/22)
20mg	68.0% (17/25)	77.3% (17/22)

カッコ内の数字は例数を示す。

外来例における血圧下降度は、収縮期血圧/拡張期血圧の平均値で $-27.2/-12.9\text{mmHg}$ であり、治療期の血圧は観察期に比較して有意に低下 (paired-t 検定; いずれも $P<0.001$) し、治療期2週時には明らかな血圧の低下が認められ、以降8週時まで安定した血圧の低下が持続した。脈拍数には有意な変化は認められなかった。

安全性については、因果関係が否定できない自覚症状が10.0% [3/30例: 頭重(感)、低血圧、咳各1例]であったが、いずれの症状も程度は軽度であり、持続日数も短く、治験中止等の処置を要することなく消失した。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は20.7% [6/29例: K上昇・血清クレアチニン上昇・BUN上昇1例、K上昇2例、血清クレアチニン上昇2例、CK(CPK)上昇1例]であったが、これらはいずれも投与期間中あるいは追跡調査にてほぼ投与前値に復していた。

概括安全度では、「判定不能」を含む安全率は63.3% (19/30例)、「判定不能」を含まない場合は67.9% (19/28例)であり、腎機能障害を伴う高血圧症患者に対しても本薬10~20mgは有用であることが確認された。

(6)治療的使用

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

①使用成績調査¹²⁾

未知の副作用、使用実態下での副作用発現状況、安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因、及びその他の適正使用情報を早期に把握することを目的として使用成績調査を実施し、1,348施設6,477例の調査票が収集された。安全性評価対象6,327例における副作用発現率は3.86% (244例)であった。主な副作用は、浮動性めまい、血圧低下、体位性めまい、肝機能異常などであった。重篤な副作用は11例であったが、多くは以前から罹患していた疾患の自然経過、再発又は進展と考えられ、本剤との関連性は低いと考えられた。有効性については、投与2週後に有意な降圧効果を示し、その効果は12週にわたって継続した ($P<0.0001$)。

さらに、本調査結果について、本剤単独症例、他の降圧薬併用症例、他剤効果不十分による切替え例を中心に、投与開始早期における降圧効果を確認することを目的に検討を行った¹³⁾。本剤投与開始前及び投与開始1週間後の血圧値が得られた564例において、投与開始1週間より有意な降圧効果が確認された ($P<0.0001$)。また、本剤単独症例、他の降圧薬併用症例、他剤効果不十分による切替え例いずれにおいても、同様に投与開始1週間より有意な降圧効果が認められ ($P<0.0001$)、特に安全性で大きな問題は認めなかった。

②特定使用成績調査 (高齢者に対する調査)¹⁴⁾

高齢者における安全性、有効性に関する問題点、その他の適正使用情報を早期に把握することを目的とし、65歳以上の高齢者に対する日常の診療における本剤の使用実態下での追跡調査を実施し、65歳以上75歳未満の前期高齢者と75歳以上の後期高齢者のデータを比較・検討した。全国102の医療機関において登録が行われ、634例 (前期高齢者326例、後期高齢者308例)を安全性評価対象とした。副作用の発現率は全体として5.68% (36例)であり、前期高齢者では5.21%、後期高齢者では6.17%で、両者の間に有意な差を認めなかった。主な副作用は、浮動性めまい、頭痛、血中カリウム増加などであっ

た。有効性評価対象 629 例における本剤投与による血圧の推移は、前期高齢者、後期高齢者でそれぞれ 160.5/86.8mmHg、160.6/83.8mmHg から、投与 24 週後には 138.5/77.6mmHg、139.9/75.8mmHg へと有意に低下した ($P < 0.0001$)。以上より、本剤は前期高齢者、後期高齢者のいずれにおいても適正な使用のもとで安全かつ有効な降圧薬であると考えられた。

③特定使用成績調査（長期使用に関する調査）¹⁵⁾

2 年間の長期使用における安全性及び有効性等の適正使用情報を収集することを目的として調査を実施し、176 施設 657 例の調査票が収集された。安全性評価対象 621 例における副作用発現率は 6.12% (38 例) であった。副作用の多くは投与 6 ヶ月未満に発現し、長期使用に伴い副作用の発現頻度の増加傾向や特定の副作用の発現を認めなかった。65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の年齢別の副作用発現率に有意差を認めなかった。有効性については、投与開始 6 ヶ月後に有意な降圧効果を認め、その効果は 24 ヶ月にわたり持続した ($P < 0.0001$)。65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の年齢別に血圧推移を検討しても同様の結果であった。以上より本剤は、高血圧患者の長期使用において、高齢者、特に 75 歳以上の高齢者でも非高齢者と同様な安全性、降圧効果を示すことが確認された。

④特定使用成績調査（OMEGA study）¹⁶⁾

高血圧患者の到達血圧値、食習慣、メタボリックシンドローム (MetS) の有無と脳・心血管系疾患 (CVD) 発症との関係を検討することを目的とし、追跡期間 3 年の前向きコホート研究を実施した。2,219 施設から 15,313 例が登録され、14,721 例が解析対象となった。副作用発現症例率は 4.41% (649 例/14,721 例) であった。血圧は投与直前 157.4/88.8mmHg から投与後 36 ヶ月 134.0/76.1mmHg へ有意に低下した ($P < 0.0001$)。調査期間中の CVD は 281 例 (7.15/1000 人年) 発現した。到達血圧値を JSH2009 の重症度区分で層別すると、CVD のリスクは重症度依存的に有意に上昇し ($P < 0.0001$)、特に脳卒中のリスクにその関係が認められた。食習慣の検討では塩分摂取と脳卒中に有意な関係を認め、低塩分摂取と比較して高塩分摂取で脳卒中発症リスクが有意に高かった (ハザード比 1.897、95%信頼区間 1.003-3.590)。血圧は、MetS 患者と非 MetS 患者でともによくコントロールされ、両群間にイベント発生に有意な差を認めなかった。高血圧の重症度 (到達血圧) が CVD の発症に関係し、厳格な血圧コントロールおよび塩分制限が脳卒中予防に重要であることが示唆された。

⑤特定使用成績調査（HONEST study）¹⁷⁾

追跡期間中の家庭血圧 (早朝、就寝前)、診察室血圧と心血管系イベントの関連を検討することを主な目的とし、大規模前向き観察研究を実施した。解析対象は 21,591 例であり、女性 50.6%、平均年齢 64.9 歳、投与直前の血圧平均値 (収縮期血圧 (SBP) /拡張期血圧 (DBP)、平均±標準偏差) は、早朝家庭血圧 151.2±16.3/86.9±11.7mmHg、診察室血圧 153.6±19.0/87.1±13.3mmHg であった。平均 2.02 年追跡した結果、追跡期間中の血圧平均値は、早朝家庭血圧 135.2±10.8/79.0±8.4mmHg、診察室血圧 135.2±11.5/77.4±8.6mmHg であり、280 人に心血管系イベントが発症した (発症率 6.46/1000 人年)。Cox 比例ハザードモデルによる検討の結果、早朝家庭 SBP は、125mmHg 未満の参照区分 (リファレンス) に対して、145-155mmHg の区分 (ハザード比 1.83、95%信頼区間 1.12-2.99) および 155mmHg 以上の区分 (ハザード比 5.03、95%信頼区間 3.05-8.31)、診察室 SBP では、130mmHg 未満の参照区分に対して、150-160mmHg (ハザード比 1.69、95%信頼区間 1.10-2.60) および 160mmHg 以上の区分 (ハザード比 4.38、95%信頼区間 2.84-6.75) の心血管系イベントの発症リスクが有意に高かった。血圧値を連続量とした解析 (スプライン回帰) による検討では、追跡期間中の血圧平均値におけるイベント発症率を基準とした場合、早朝家庭 SBP 124mmHg の相対リスクが最も低く、また 144mmHg より心血管系イベント発症のリスク上昇が認められた。更に早朝家庭 SBP と診察室 SBP の組合せによる Cox 比例ハザードモデルによる検討の結果、早朝家庭 SBP 125mmHg 未満かつ診察室 SBP 130mmHg 未満を参照区分とすると、早朝家庭 SBP 145mmHg 以上かつ診察室 SBP 130mmHg 未満の

区分（ハザード比 2.47、95%信頼区間 1.20–5.08）のリスクが高いことが示された。以上より、診察室血圧がコントロールされていても、心血管イベントリスク低減のためのファーストステップとして早朝家庭血圧を 145mmHg 未満に管理することが重要であることが示された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

1) 国内臨床試験

本態性高血圧症患者を対象としたオルメサルタン メドキシミルの二重盲検比較試験を含む臨床試験^{注)}での「判定不能」を含む降圧率（下降例数*/評価例数）は 79.8%（364/456 例）、「判定不能」を含まない降圧率は 84.7%（364/430 例）であった。

なお、このうち軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験によって、本剤の有効性が確認された。

注) 承認時までの臨床試験成績の集計、146-004 試験、143-024 試験、143-026 試験、146-006 試験、146-007 試験、145-002 試験、146-010 試験、143-013 試験、142-022 試験を併合

疾患名	降圧率（下降例数*/評価例数）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	79.8%（364/456）	84.7%（364/430）

* 下 降：収縮期血圧（ ≥ 20 mmHg 以上）及び拡張期血圧（ ≥ 10 mmHg 以上）を満たす場合、平均血圧（ ≥ 13 mmHg 以上）を満たす場合、あるいは下降傾向**であっても 150/90mmHg 未満（ただし、入院患者では 140/85mmHg 未満）に降圧した場合

** 下降傾向：収縮期血圧（ ≥ 10 mmHg 以上）及び拡張期血圧（ ≥ 5 mmHg 以上）を満たす場合、あるいは平均血圧（ ≥ 7 mmHg 以上）を満たす場合

降圧効果はオルメサルタン メドキシミル投与後 1 週間で降圧効果が発現し、2 週間以内に有意な降圧を示した後、4～8 週間で最大効果に達することが確認された

2) 国内臨床試験（長期投与）

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12 ヶ月間オルメサルタン メドキシミルを単独又はカルシウム拮抗剤もしくはサイアザイド系利尿降圧剤を併用投与した結果、安定した降圧効果が得られた。「判定不能」を含む降圧率は 80.7%（134/166 例）、「判定不能」を含まない降圧率は 93.1%（134/144 例）であった^{注)}。

注) 承認時までの臨床試験成績の集計、143-024 試験、143-025 試験、143-026 試験、146-006 試験、146-007 試験を併合

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 (AII) 受容体拮抗薬 (カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン)

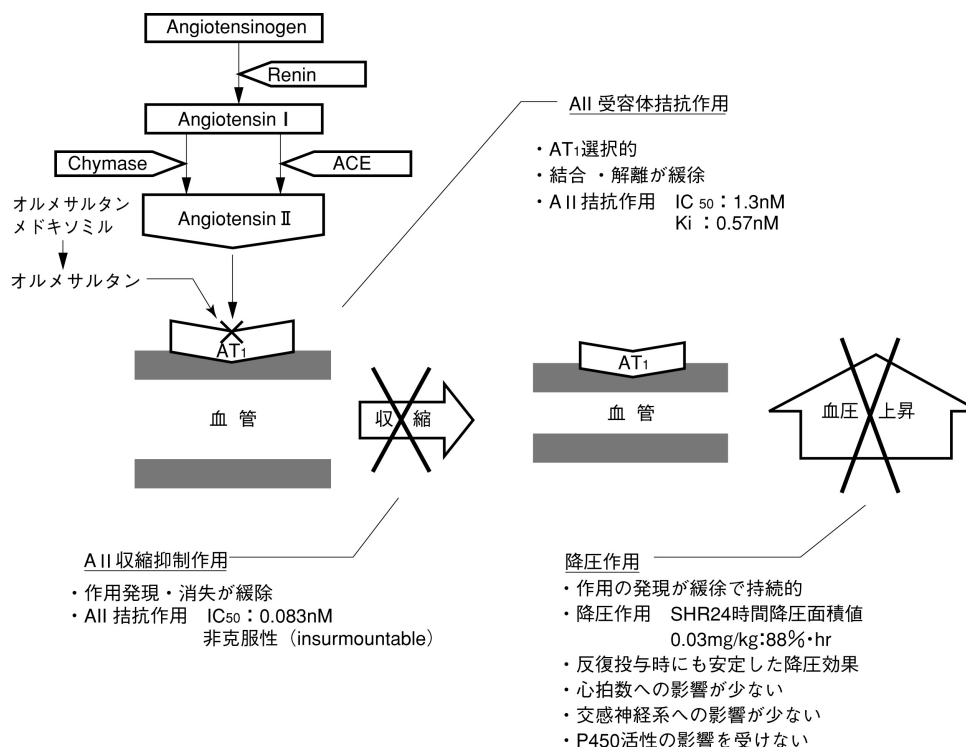
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

アンジオテンシン II (AII) はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によってアンジオテンシン I から生成される。AII はレニン-アンジオテンシン系の主な昇圧物質であり、血管を収縮させる、アルドステロンの合成を刺激・遊離する、ナトリウムイオンを腎臓から再吸収させるなどの効果を有している。

プロドラッグであるオルメサルタン メドキシミルは、経口投与後活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。オルメサルタンは血圧の上昇に関与する AT₁ (AII タイプ 1) 受容体に選択的に作用して AII の結合を競合的に阻害し、血管組織レベルにおいて AT₁ 受容体を介した AII の血管収縮反応を非克服性 (insurmountable) に抑制することにより降圧作用を発現する。

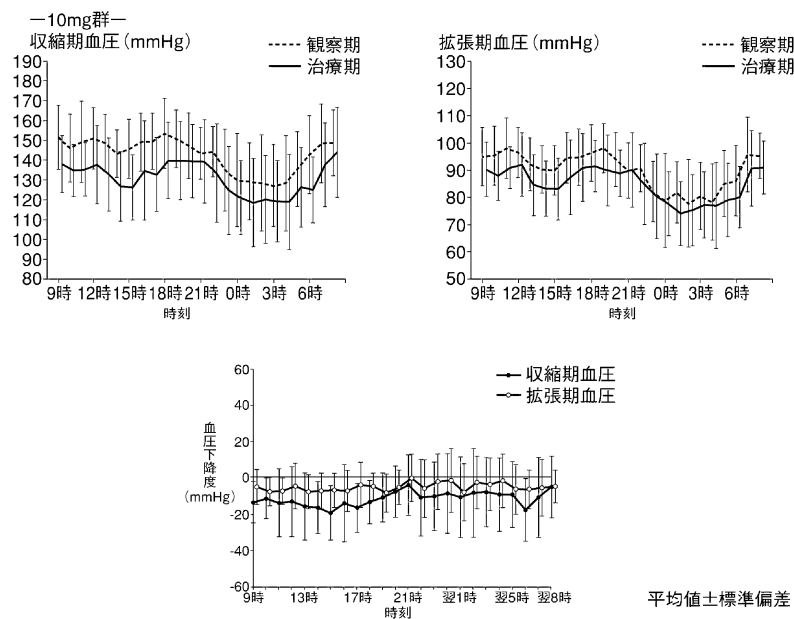


(2)薬効を裏付ける試験成績

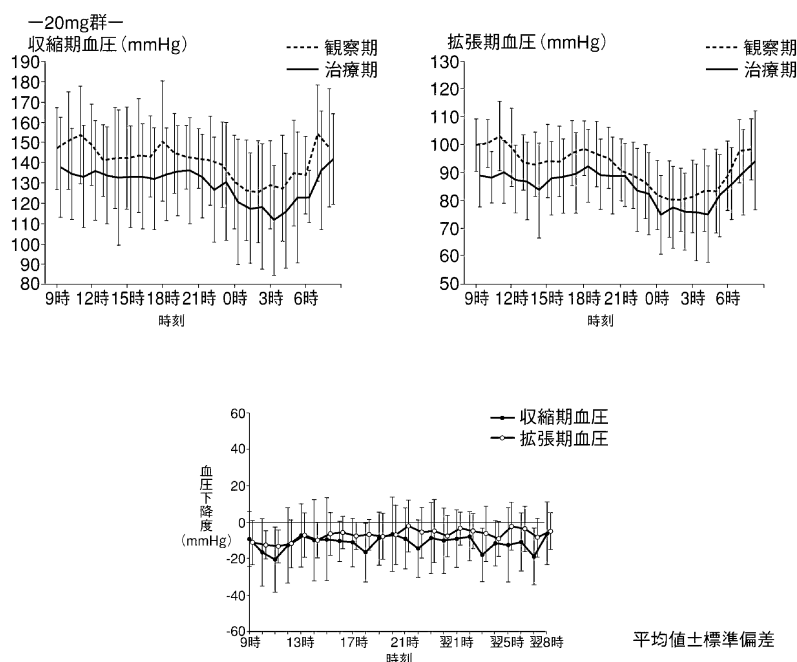
1) 臨床試験

①降圧効果：24 時間血圧

(i) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 39 例にオルメサルタン メドキシミル 10、20mg を1日1回朝食後 14 日間反復経口投与し、投与 14 日目における血圧及び脈拍数の 24 時間推移を自由行動下血圧測定 (ABPM) にて評価した¹⁸⁾ ところ、過度の降圧もなくほぼ一定の降圧度を維持しながら推移し、収縮期血圧及び拡張期血圧に関する昼間 (7:00~21:00)、夜間 (21:00~7:00) 及び 24 時間平均値は観察期に比較して低下した。脈拍数に関してはいずれの投与群においても観察期に比較して有意な変化は認められなかった (本試験での血中濃度は「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照)。



10mg 投与時における 24 時間血圧及び血圧下降度の推移

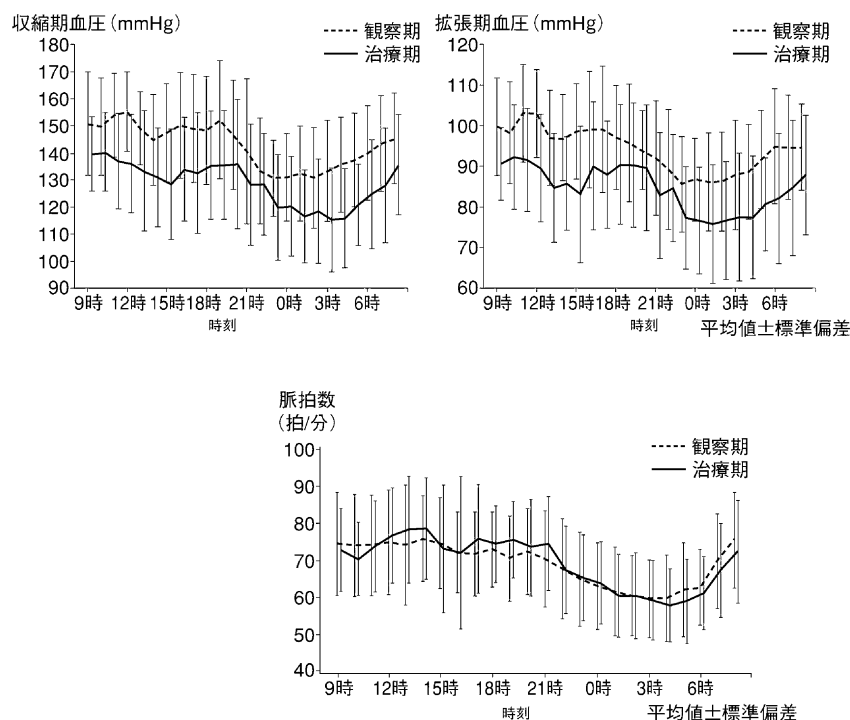


20mg 投与時における 24 時間血圧及び血圧下降度の推移

(ii) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 26 例に、オルメサルタン メドキシミル 5~40mg を 1 日 1 回、朝食後経口投与し、12~16 週時 ABPM にて 24 時間の血圧・脈拍数の測定を行った¹⁹⁾。

各測定時点での観察期と治療期との比較では、収縮期血圧は 22 時以外の各時点で、拡張期血圧は 10 時、19 時、20 時及び 22 時以外の各時点で有意に低下していた (paired-t 検定 ; いずれも $P < 0.05$)。脈拍数は 19 時に有意に増加し、翌日の 5 時に有意に減少したが、他のいずれの時点においても有意な変動は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の T/P (トラフ/ピーク) 比は、収縮期血圧で 0.51~0.78、拡張期血圧で 0.44~0.83 であった。



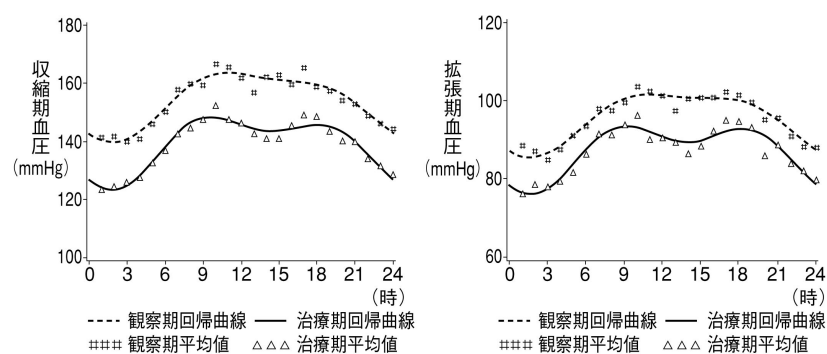
24 時間血圧及び脈拍数の推移

(iii) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 28 例に、オルメサルタン メドキシミル 10~40mg を 1 日 1 回朝食後 8~12 週間経口投与し、治療期終了時に血圧及び脈拍数を ABPM にて 25 時間以上連続して測定した。

収縮期血圧及び拡張期血圧は 24 時間、昼間 (7:00~21:59) 及び夜間 (22:00~6:59) のいずれにおいても観察期と比較して治療期で有意に低下していた²⁰⁾。

また、時間生物学的な要因を考慮した林らの理論²¹⁾に基づき、周期共分散分析を用いて血圧サーカディアンリズムに及ぼす影響について検討したところ、収縮期血圧において、観察期では一峰性曲線であったのに対し、治療期では健康人の周期回帰曲線の標準パターンである二峰性曲線を示し、日内変動の生体リズムの観点から好ましい変化であると考えられた。観察期、治療期それぞれの周期回帰曲線から求めた収縮期血圧及び拡張期血圧の T/P 比は、収縮期血圧で 0.71、拡張期血圧で 0.55 であった。

(林 博史ほか：社内資料)



血圧平均値の推移及び周期回帰曲線

24 時間・昼間・夜間の血圧及び脈拍数の変化

項目		例数	24時間	昼間	夜間
収縮期 血圧 (mmHg)	観察期	27	154.0(13.2)	160.0(12.9)	144.3(17.7)
	治療期	27	138.9(18.2)	144.8(18.4)	129.4(19.7)
	観察期との比較 ^{a)}		$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
拡張期 血圧 (mmHg)	観察期	27	95.6(10.6)	99.7(10.2)	88.7(12.6)
	治療期	27	87.2(11.3)	91.2(12.1)	80.6(11.0)
	観察期との比較 ^{a)}		$P < 0.001$	$P = 0.001$	$P < 0.001$
脈拍数 (拍/分)	観察期	27	71.7(8.6)	76.9(8.8)	64.0(8.8)
	治療期	27	72.0(8.5)	77.7(9.2)	63.6(8.3)
	観察期との比較 ^{a)}		$P = 0.777$	$P = 0.582$	$P = 0.775$

a) paired-t 検定

周期回帰曲線から求めた T/P 比

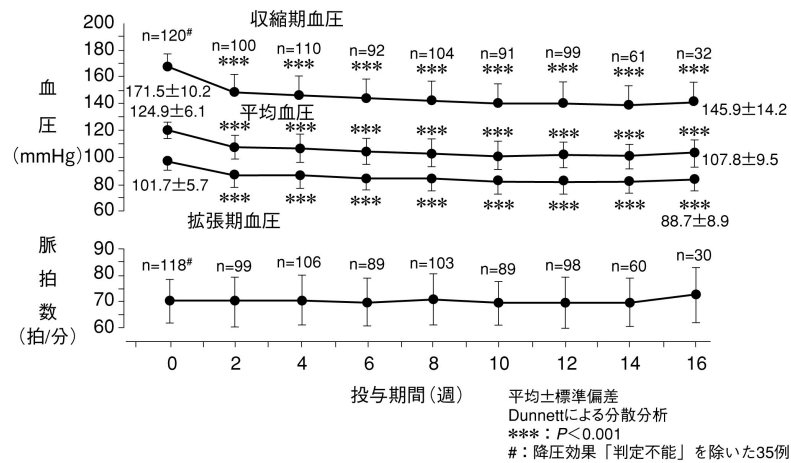
項目		血圧下降度 (mmHg)	T/P比
収縮期血圧	peak	-18.1	0.71
	trough	-12.8	
拡張期血圧	peak	-11.4	0.55
	trough	-6.3	

②降圧効果：長期投与例

(i) 単独投与

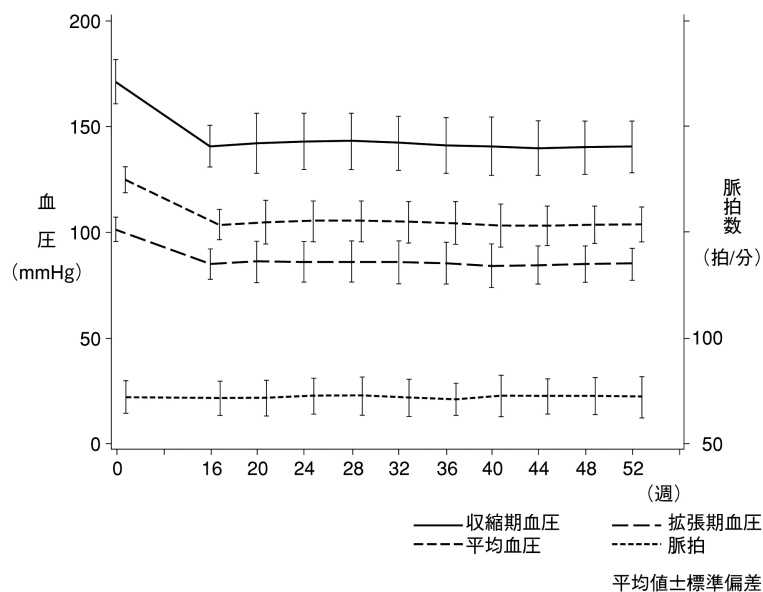
軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 125 例にオルメサルタン メドキシミル 5~40mg を 12~16 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与した 5)。

血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与 2 週後には観察期に比較して統計学的に有意な下降を示し (Dunnett 型の多重比較法; $P < 0.001$)、以後安定した降圧が持続した。脈拍数は治療期の各測定時点のいずれにおいても観察期基準値と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。



引き続き、104 例に 1 日 1 回、1 年間 (中央値 52 週間) 継続投与した 7)。

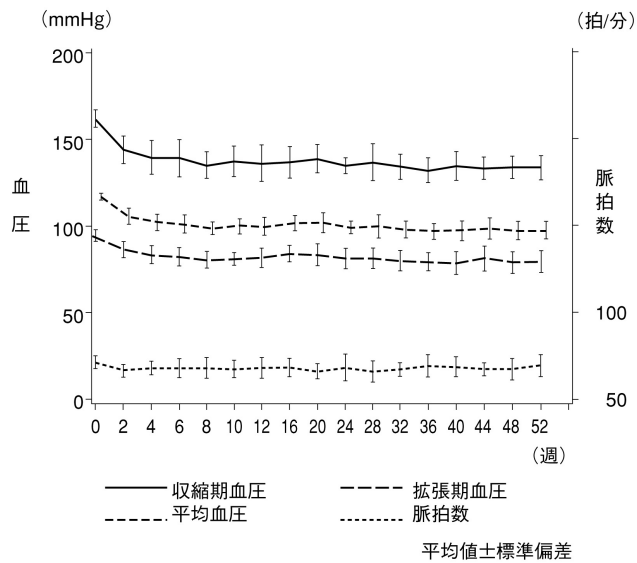
血圧は 5~40mg の用量範囲において治療期を通じてほぼ同程度に維持され、観察期基準血圧と比較して統計学的に有意に低下していた (Dunnett 型の多重比較法; $P < 0.001$)。判定不能を除いた被験者の血圧下降度は収縮期血圧/拡張期血圧の平均値で、6 ヶ月時では -28.6/-15.5mmHg、1 年時では -31.9/-16.8mmHg であり、判定時血圧は観察期と比較していずれも有意に低下していた (いずれも paired-t 検定; $P < 0.001$)。脈拍数は観察期基準値と長期試験移行後の各測定時点との間で有意差は認められなかった。



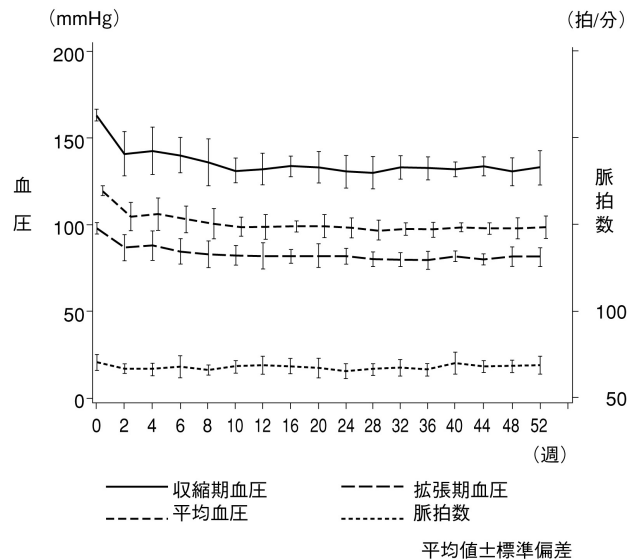
(ii) 併用投与

カルシウム拮抗薬もしくはサイアザイド系利尿薬（HCTZ；ヒドロクロチアジド）投与で十分な血圧コントロールが得られない本態性高血圧症外来患者（カルシウム拮抗薬群 22 例、HCTZ 群 27 例）に、オルメサルタン メドキシミル 10～40mg を 1 日 1 回 1 年間（52 週間）、朝食後経口投与（追加投与）した⁹⁾。

収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は、治療期 2 週時にはカルシウム拮抗薬、HCTZ 併用群ともに観察期と比較して統計学的に有意な低下（Dunnett 型の多重比較法； $P<0.001$ ）が認められ、これ以降も安定した血圧低下作用が持続していた。脈拍数については全体的な経時推移に大きな変化は認められなかった。



<カルシウム拮抗薬群>



<HCTZ群>

③内分泌指標・血清脂質・耐糖能・腎循環動態

(i) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 26 例に、オルメサルタン メドキシミル 5~40mg を 1 日 1 回朝食後 1 年間経口投与した^{19,22)}。

血漿レニン活性は 6 ヶ月時以降有意に上昇していた (paired-t 検定; $P < 0.05$)。アンジオテンシン I は 12~16 週時及び 6 ヶ月時で平均値の上昇が認められた後、1 年時では有意に減少しており (paired-t 検定; $P = 0.001$)、アンジオテンシン II は 1 年時において有意に低下していた (paired-t 検定; $P < 0.001$)。血漿アルドステロンは観察期と比較して 12~16 週時以降平均値の低下が認められ、6 ヶ月時において有意に低下していた (paired-t 検定; $P = 0.014$)。

血清脂質の観察期と 1 年時の比較では、HDL-コレステロールの有意な上昇が、LDL-コレステロールの有意な減少が認められた (paired-t 検定; いずれも $P < 0.05$) が、それ以外の項目ではいずれの測定時点においても有意な変動は認められなかった。

耐糖能に関しては血糖 (BS) 及びインスリン (IRI; 免疫学的活性インスリン) のいずれも有意な変動は認められなかった。

内分泌指標の推移

項目	時期	12~16週時		6ヵ月時		1年時	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
血漿レニン活性 (ng/mL/hr)	観察期	22	1.2(1.7)	21	1.3(1.7)	23	1.2(1.6)
	治療期		1.9(1.8)		3.0(3.8)		2.9(3.4)
	観察期との比較 ^{a)}		$P = 0.078$		$P = 0.007$		$P = 0.014$
アンジオテンシン I (pg/mL)	観察期	18	132.2(98.9)	17	132.1(98.4)	19	131.6(96.1)
	治療期		140.7(119.2)		222.4(443.1)		61.5(49.1)
	観察期との比較 ^{a)}		$P = 0.704$		$P = 0.322$		$P = 0.001$
アンジオテンシン II (pg/mL)	観察期	18	19.1(14.7)	17	20.0(14.3)	19	20.1(13.5)
	治療期		18.1(13.0)		12.7(18.9)		6.8(7.7)
	観察期との比較 ^{a)}		$P = 0.740$		$P = 0.083$		$P < 0.001$
血漿アルドステロン (ng/dL)	観察期	18	11.6(4.9)	17	11.2(4.5)	19	10.6(4.6)
	治療期		9.8(6.0)		8.2(6.1)		7.9(5.2)
	観察期との比較 ^{a)}		$P = 0.091$		$P = 0.014$		$P = 0.056$

a) paired-t 検定

血清脂質の推移

項目	時期	12~16週時			6ヵ月時			1年時				
		例数	平均値(標準偏差)		例数	平均値(標準偏差)		例数	平均値(標準偏差)		観察期との比較 ^{a)}	
			観察期	12~16週時		観察期との比較 ^{a)}	観察期		6ヵ月時	観察期との比較 ^{a)}		観察期
総コレステロール (mg/dL)	25	212.5 (38.3)	208.5 (34.9)	$P = 0.311$	23	211.7 (39.9)	207.3 (39.7)	$P = 0.464$	23	211.7 (39.9)	202.4 (29.0)	$P = 0.122$
トリグリセリド (mg/dL)	25	122.6 (62.6)	123.2 (63.9)	$P = 0.956$	23	117.4 (62.4)	116.0 (45.4)	$P = 0.892$	23	117.4 (62.4)	135.4 (69.8)	$P = 0.119$
HDL-コレステロール (mg/dL)	24	51.1 (11.0)	52.5 (11.0)	$P = 0.274$	23	51.7 (10.9)	53.4 (12.4)	$P = 0.272$	23	51.7 (10.9)	54.2 (10.6)	$P = 0.048$
LDL-コレステロール (mg/dL)	24	136.7 (38.3)	130.6 (31.7)	$P = 0.089$	23	136.5 (39.2)	130.7 (38.7)	$P = 0.246$	23	136.5 (39.2)	121.1 (31.2)	$P = 0.001$

a) paired-t 検定

75g 経口ブドウ糖負荷試験時の血糖値及びインスリン濃度への影響

項目	例数	観察期	治療期	観察期との比較 paired-t検定
		平均数(標準偏差)	平均数(標準偏差)	
ΣBS (mg/dL)	23	6525.7(3828.4)	5994.1(3725.2)	$P=0.388$
ΣIRI (μ U/mL)	20	5561.3(3400.9)	5064.5(2545.2)	$P=0.262$

(ii) 軽症・中等症本態性高血圧症外来患者を対象に、オルメサルタン メドキシミル 10、20、40mg を 1 日 1 回、朝食後 10～16 週間経口投与し、腎循環動態検査値〔腎血漿流量 (RPF)、糸球体濾過値 (GFR)、濾過率 (FF)、腎血流量 (RBF)、腎血管抵抗 (RVR)] について検討した²³⁾ 結果、いずれの値も観察期からの有意な変化を認めなかった。内分泌指標検査値〔血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC)、血漿アンジオテンシン I 濃度 (PAIC)、血漿アンジオテンシン II 濃度 (PAIIC)、血漿ノルアドレナリン濃度、血漿アドレナリン濃度〕については、PRA、PAIC、PAIIC について軽度な上昇、PAC について軽度な低下を認めたが、いずれの値も観察期からの有意な変化は認められなかった。

腎循環動態検査値の推移

項目	例数	観察期	治療期	観察期との比較 paired-t 検定
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	
RPF (mL/min)	9	447.8(318.1)	343.7(61.2)	$P=0.274$
GFR (mL/min)	9	80.9(25.8)	81.7(14.4)	$P=0.901$
FF (%)	9	22.1(10.3)	24.3(5.8)	$P=0.307$
RBF (mL/min)	9	802.5(628.5)	598.4(140.9)	$P=0.256$
RVR (mmHg/mL/min)	9	0.19(0.08)	0.17(0.03)	$P=0.275$

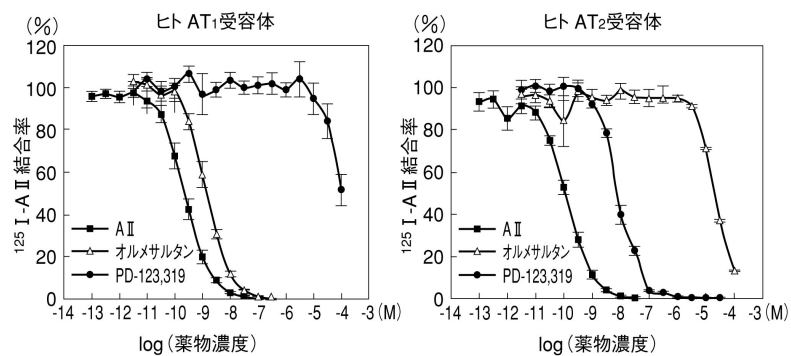
内分泌指標検査値の推移

項目	例数	観察期	治療期	観察期との比較 paired-t 検定
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	
PRA (ng/mL/hr)	9	1.3(1.4)	4.5(6.2)	$P=0.091$
PAC (ng/mL)	9	13.6(7.2)	8.8(2.9)	$P=0.062$
PAIC (pg/mL)	9	50.9(55.7)	537.6(836.6)	$P=0.106$
PAIIC (pg/mL)	9	5.7(5.2)	20.4(31.4)	$P=0.132$
血漿ノルアドレナリン濃度 (ng/mL)	9	0.28(0.12)	0.30(0.16)	$P=0.685$
血漿アドレナリン濃度 (ng/mL)	9	0.03(0.02)	0.03(0.02)	$P=1.000$

2) 非臨床試験

①アンジオテンシン II 受容体拮抗作用²⁴⁾

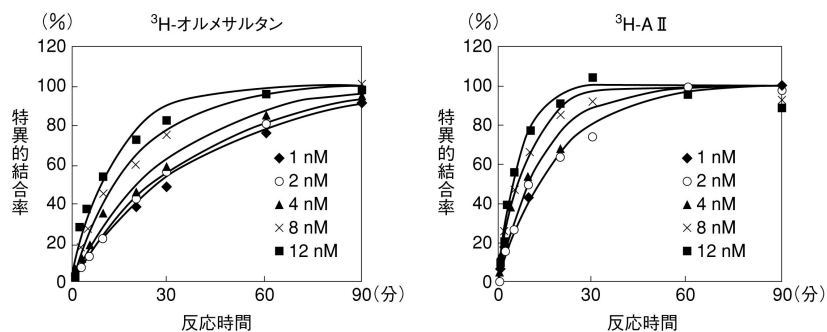
(i) 活性代謝物オルメサルタンのアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗作用を、ヒト AT₁ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)、あるいはヒト AT₂ 受容体を発現させたヒト子宮がん由来 Hela 細胞の膜分画への¹²⁵I-AII 結合阻害で検討したところ、AII の AT₁ 受容体結合に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 1.3nM であったが、AT₂ 受容体に関しては 20,000nM であり、AT₁ 受容体に選択的な拮抗作用が示された (*in vitro*)。



ヒト AT₁ 及び AT₂ 受容体への ¹²⁵I-A II の結合に対する
オルメサルタン濃度－阻害曲線

平均値±標準誤差、n=3. PD-123,319:AT₂ 選択的拮抗薬

A II の AT₁ 受容体結合に対するオルメサルタンの拮抗様式は競合的、阻害活性 (K_i 値) は 0.57nM であり、オルメサルタンの AT₁ 受容体への結合及び AT₁ からの解離はともに A II よりも遅いことから、AT₁ 受容体に対して徐々に結合し、徐々に解離するものと考えられた (*in vitro*)。



³H-オルメサルタンのヒト AT₁ 受容体への特異的結合率の時間推移

平均値、n=3 最大結合に対する相対値 (%)

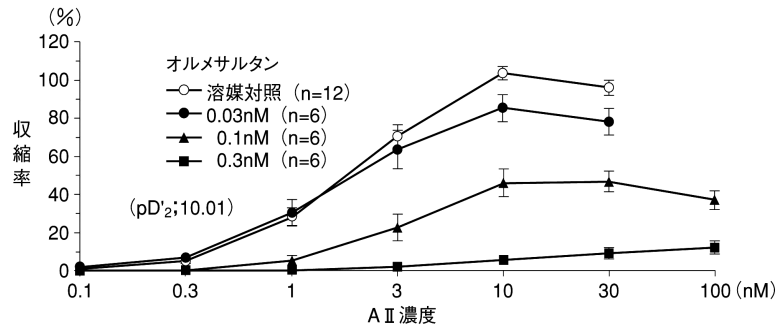
ヒト AT₁ 受容体に対する ³H-オルメサルタン及び ³H-A II の結合速度定数
及び解離速度定数

パラメータ	³ H-A II	³ H-オルメサルタン
結合速度定数 (nM ⁻¹ ・min ⁻¹)	0.0093±0.0021	0.0046±0.0003
解離速度定数 (min ⁻¹)	0.039±0.006	0.018±0.001

平均値±標準誤差、n=3

(ii) ウサギ摘出大動脈標本及びモルモット摘出大動脈標本を用いてオルメサルタンの A II 収縮抑制作用を検討した (*in vitro*)。

オルメサルタンはウサギ摘出大動脈標本において、A II 収縮の用量-反応曲線を高濃度側に平行移動させずに最大収縮を濃度依存的に抑制し、いわゆる非克服性 (insurmountable) の抑制作用を示した。また、10nM A II 収縮に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 0.083nM であった。

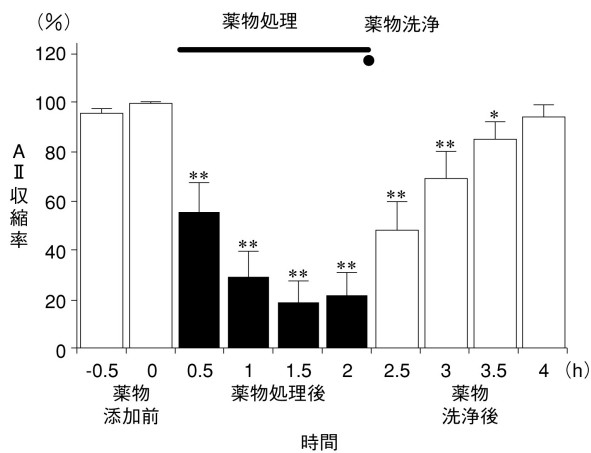


ウサギ摘出血管における A II 収縮の用量-反応曲線に対する オルメサルタンの影響

平均値±標準誤差

pD'₂: 用量-反応曲線最大収縮を 50% 抑制するために要する薬物の逆対数濃度

この A II 収縮抑制作用は類薬に比較して緩徐に発現し、オルメサルタン処理 90 分後に最大抑制を示した。また、その抑制作用は薬物除去後も持続的であり、オルメサルタン除去 90 分後まで有意な抑制作用が認められた。



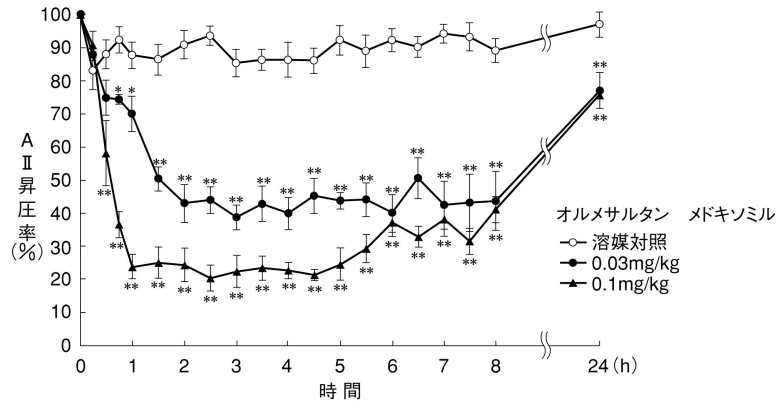
モルモット摘出血管におけるオルメサルタンの A II 収縮抑制作用

平均値±標準誤差、n=5 検定: 溶媒対照に対する Dunnett の多重比較検定

*P<0.05, **P<0.01

オルメサルタン濃度: 0.3nM、A II 濃度: 10nM

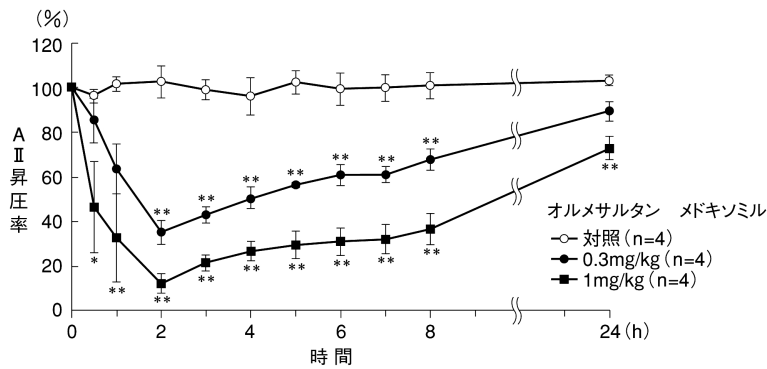
(iii) ラットへの AII 静脈内投与 (50ng/kg) による昇圧反応に対して、オルメサルタン メドキシミルの経口投与 (0.03、0.1mg/kg) は用量依存的に AII 昇圧反応を抑制し、0.03mg/kg 群では投与 3 時間後、0.1mg/kg 群では投与 2.5 時間後に最大抑制を示した後、8 時間までその効果が持続し、24 時間後においても有意な抑制が認められた。



ラットへのオルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の AII 昇圧反応推移

平均値±標準誤差、n=4 (溶媒対照は n=7) AII (50ng/kg) 静脈内投与
 検定: 溶媒対照に対する Dunnett の多重比較検定 *P<0.05, **P<0.01

イヌにおいても、オルメサルタン メドキシミルの経口投与 (0.3、1mg/kg) により AII 静脈内投与 (200ng/kg) による昇圧反応が抑制され、投与 2 時間後に最大抑制を示した後、0.3mg/kg 群では投与後 8 時間まで、1mg/kg 群では投与後 24 時間まで有意な抑制が持続した。



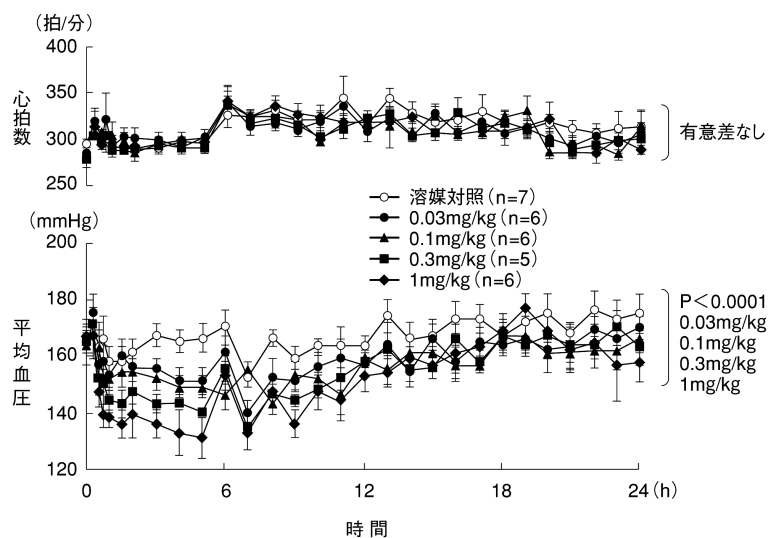
イヌへのオルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の AII 昇圧反応推移

平均値±標準誤差 AII (200ng/kg) 静脈内投与
 検定: 対照群に対する Dunnett の多重比較検定 *P<0.05, **P<0.01

②降圧作用（ラット）²⁴⁾

(i) 高血圧自然発症ラット（SHR）にオルメサルタン メドキシミル 0.03、0.1、0.3、1mg/kg を単回経口投与すると、血圧は徐々に下降し、5～7時間後に最大降圧（投与前値との差 0.03mg/kg：-25mmHg、0.1mg/kg：-21mmHg、0.3mg/kg：-30mmHg、1mg/kg：-36mmHg）となった後、徐々に作用が減弱した。24時間降圧面積値は 0.03mg/kg で 88%・hr、0.1mg/kg で 101%・hr、0.3mg/kg で 145%・hr、1mg/kg で 221%・hr であり、用量依存的に増大した。心拍数はすべての用量群で有意な変化は認められなかった。

降圧効果は腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、正常血圧ラットの順に強い降圧作用を示したが、いずれも心拍数に影響を与えなかった。

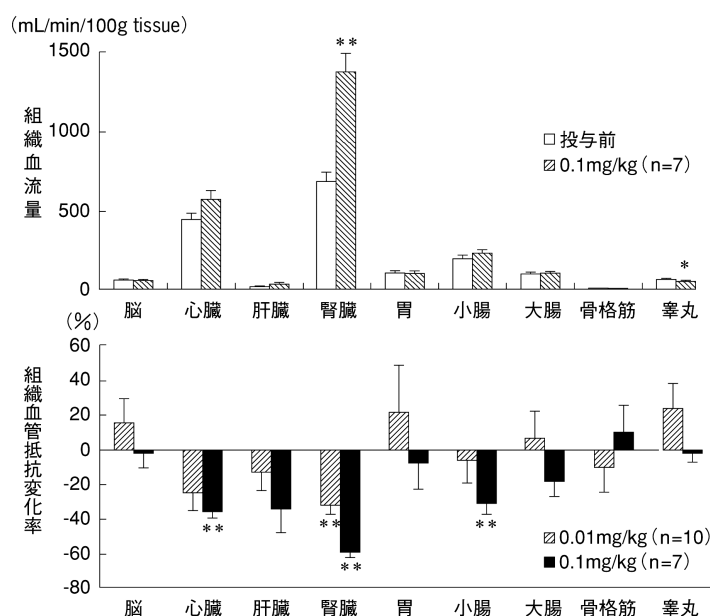


SHR へのオルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の平均血圧及び心拍数の推移

平均値±標準誤差、検定：投与前値を共変量とした反復測定分散分析及び溶媒対照群に対する Dunnett の多重比較検定 ($P < 0.05$)

(ii) オルメサルタン メドキシミルを SHR に 24 週間反復経口投与 (1 及び 10mg/kg、n=10) すると、耐性を生じることなく安定した降圧作用を示し、反射性の頻脈も認められなかった。また、オルメサルタン メドキシミルを 14 日間反復経口投与 (0.3 及び 1mg/kg、n=6) 後、休薬してもリバウンドは認められなかった。

(iii) 活性代謝物オルメサルタンを SHR に静脈内投与 (0.01 及び 0.1mg/kg) すると、血圧の低下が認められ、特に腎臓での血流量が顕著に増加した。血圧の低下に伴い心拍出量の増加及び総末梢血管抵抗の減少が認められたことから、血圧の低下は総末梢血管抵抗の低下に基づくものと考えられ、心拍出量の増加は後負荷の減少によるものと考えられた。また、腎臓での顕著な血流量の増加及び血管抵抗の減少が認められたことから、総末梢血管抵抗低下に腎臓における血管拡張の関与が大きいと考えられた。



SHR にオルメサルタンを単回静脈内投与した後の主要臓器における組織血流量及び組織血管抵抗変化率

平均値±標準誤差

検定: 投与前後の paired-t 検定 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

SHR にオルメサルタンを単回静脈内投与した後の平均血圧、心拍数、心拍出量及び総末梢血管抵抗変化

パラメータ	0.01 mg/kg (n=10)		0.1 mg/kg (n=7)	
	投与前	投与後	投与前	投与後
平均血圧 (mmHg)	208 ± 4	184 ± 4**	209 ± 5	170 ± 6**
心拍数 (拍/分)	306 ± 9	301 ± 7	315 ± 14	308 ± 11
心拍出量 (mL/min·kg)	214 ± 14	292 ± 34	223 ± 18	324 ± 24**
総末梢血管抵抗 (mmHg·kg·min/mL)	1.008 ± 0.067	0.712 ± 0.084*	0.975 ± 0.081	0.535 ± 0.026**

平均値±標準誤差

検定: 投与前後の paired-t 検定 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

(iv) SHR にオルメサルタン メドキシミルを 1 日 1 回 20 週間反復経口投与 (3、10mg/kg) すると、投与期間中の血圧は有意に下降し、尿中蛋白排泄量及び血液尿素窒素 (BUN) はほぼ全測定時点で、尿中アルブミン排泄量及び尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) 活性は数時点で溶媒対照群よりも有意な低値を示し、投与終了後の腎臓の組織学的検討において薬物投与群で糸球体硬化及び尿細管障害の軽減が認められ、腎臓の機能的変化及び器質的变化の抑制が示された。

また、SHR にオルメサルタン メドキシミルを 1 日 1 回 8 週間反復経口投与 (1、3mg/kg) すると、用量に依存して血圧が下降し、左心室重量は溶媒対照に対し 90%前後、心筋線維径は 80~90%前後の有意な低値が認められ、心肥大を抑制することが確認された。

(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

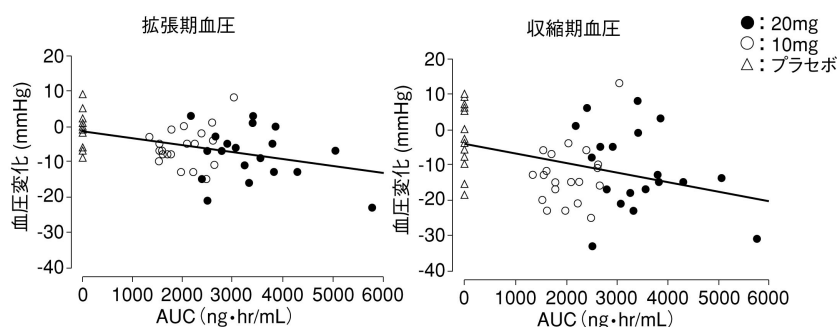
プロドラッグであるオルメサルタン メドキシミルは経口投与後、腸管及び肝臓あるいは血漿において加水分解され、活性代謝物オルメサルタンに変換される。オルメサルタン メドキシミル 24mg を空腹時単回経口投与した健康成人男性 2 例から投与 2 時間後に採取した血漿について検討すると、未変化体オルメサルタン メドキシミルが 1 例に 1ng/mL 前後検出されるのみであった。従って、ヒトに経口投与した本薬はほとんどが活性代謝物オルメサルタンとして生体内に存在するものと考えられる。

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>

本剤の降圧効果は活性代謝物オルメサルタン血漿中濃度の日内推移によらず 24 時間安定している。AUC_{0-24h} (AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積) は投与量に応じて増加し、また AUC_{0-24h} と血圧下降度については AUC_{0-24h} の増加に伴い血圧下降度も増加することが示されている¹⁸⁾。



血圧下降度と AUC_{0-24h} との関係 一昼間平均一

図中の回帰直線は Linear モデルによる

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

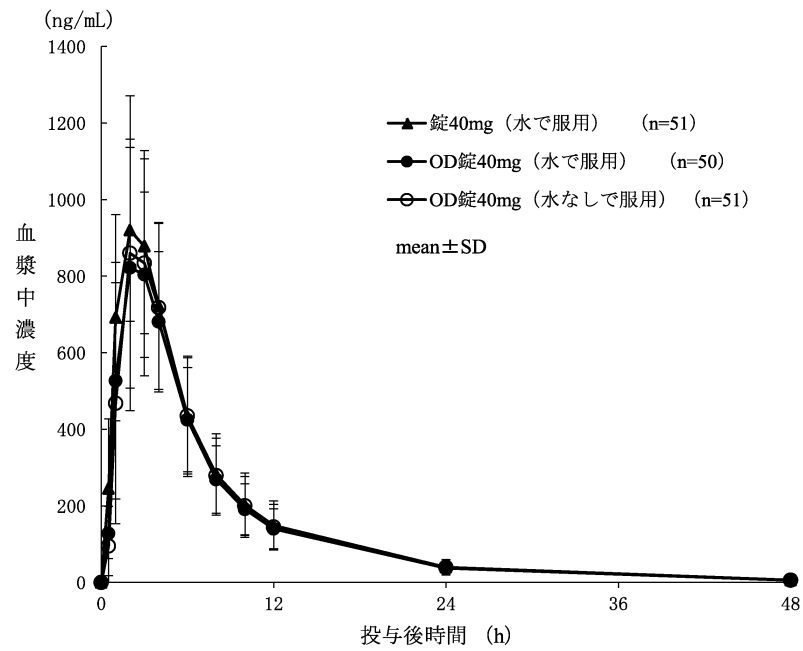
生物学的同等性試験²⁵⁾

健康成人男性 51 例にオルメサルタン メドキシミル OD 錠 40mg 1 錠 (水なし又は水で服用) 又はオルメサルタン メドキシミル錠 40mg 1 錠 (水で服用) を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して、活性代謝物のオルメサルタンの薬物動態パラメータを比較した。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比の両側 90% 信頼区間は、いずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された^{*1)}。

オルメサルタン メドキシミル OD 錠 5mg、OD 錠 10mg 及び OD 錠 20mg は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」^{*2)}に基づき、標準製剤をオルメサルタン メドキシミル OD 錠 40mg としたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

*1: 生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 4 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施した。

*2: 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン



血漿中オルメサルタン濃度推移

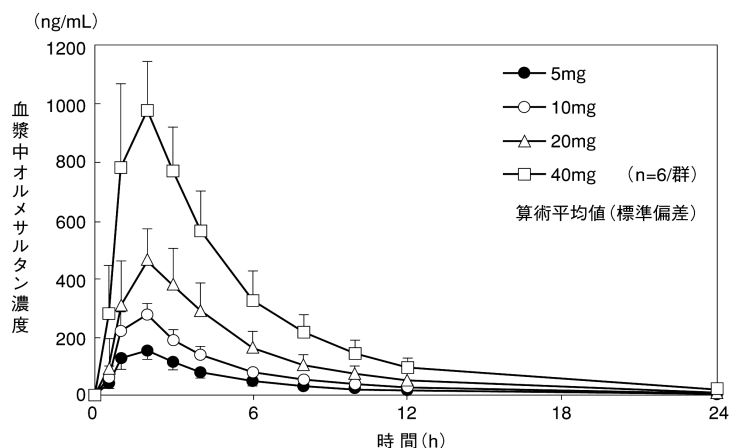
オルメサルタンの薬物動態パラメータ

剤形	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·h/mL)
OD錠 40mg (水なしで服用)	51	978±331	2.5±0.8	7.5±1.2	6770±2180
OD錠 40mg (水で服用)	50	904±256	2.6±0.9	7.5±1.2	6570±1810
錠 40mg (水で服用)	51	983±234	2.1±0.8	7.4±1.0	7170±2090

mean±SD

単回投与¹⁾

健康成人男性 24 例 (20~28 歳) にオルメサルタン メドキシミル 5mg、10mg、20mg、40mg を空腹時単回経口投与し、以後 72 時間まで経時的に採血して血漿中オルメサルタン (活性代謝物) 濃度を測定した。本薬経口投与後、血漿中に活性代謝物オルメサルタンが発現し、その濃度は投与後 1.7~2.2 時間に最高値を示し、以後半減期 8.7~11.0 時間で減衰した。Cmax (最高血漿中濃度) 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例し、線形性を示した。



オルメサルタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	オルメサルタン メドキシミル投与量			
	5mg	10mg	20mg	40mg
Cmax (ng/mL) ^{a)}	149.0(0.21) 116.1-197.4	273.5(0.17) 214.9-330.5	469.7(0.23) 379.5-658.1	996.3(0.15) 836.2-1248.0
Tmax (hr)	1.83(0.41) 1 - 2	1.67(0.52) 1 - 2	2.17(0.41) 2 - 3	1.67(0.52) 1 - 2
AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)}	875.2(0.21) 675.1-1157.6	1561.3(0.15) 1301.0-2023.4	2796.0(0.29) 2226.8-4284.8	5699.5(0.22) 3862.7-6677.0
t _{1/2} (hr)	8.66(1.22) 7.50-10.2	10.2(1.75) 8.22-13.3	11.0(3.76) 7.01-16.0	10.6(4.72) 6.61-20.0
尿中排泄率 _{0-48h} (%)	14.63(2.26) 12.35-17.81	12.35(2.20) 9.39-15.10	11.63(2.47) 8.23-15.11	12.15(2.08) 9.87-14.93

算術平均値 (標準偏差) 及び最小値-最大値を示す。 (n=6)

a) 幾何平均値 (対数変換後の標準偏差) 及び最小値-最大値を示す。

Tmax: 最高血漿中濃度到達時間 t_{1/2}: 消失半減期

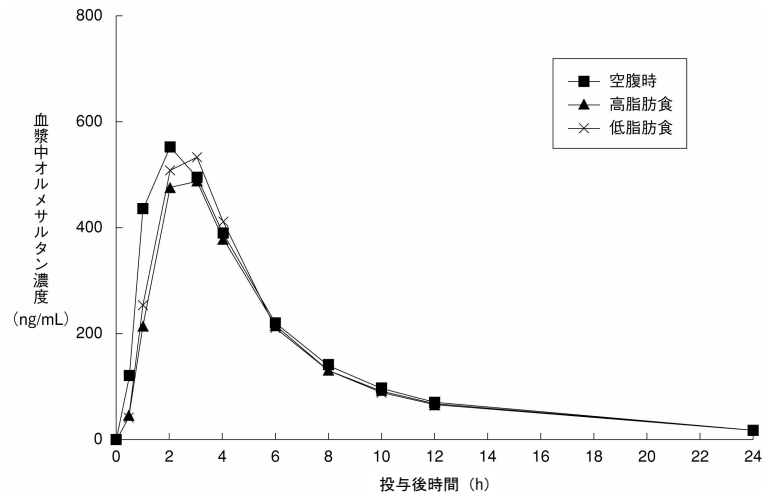
AUC 及び Cmax の算術平均値と標準偏差

パラメータ	オルメサルタン メドキシミル投与量	例数	算術平均値	標準偏差
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	5mg	6	891.73	190.76
	10mg	6	1575.96	244.29
	20mg	6	2903.28	914.65
	40mg	6	5806.77	1142.18
Cmax (ng/mL)	5mg	6	151.68	31.45
	10mg	6	276.85	45.93
	20mg	6	480.70	116.98
	40mg	6	1005.58	152.17

単回投与（食事の影響）²⁾

健康成人男性 10 例にオルメサルタン メドキシミル 20mg を朝食後 30 分あるいは空腹時（朝食なし）単回経口投与して経時的に採血し、血漿中オルメサルタン濃度を測定して食事の影響を検討した。

空腹時、低脂肪食（総エネルギー545kcal）摂取後及び高脂肪食（総エネルギー1111kcal）摂取後の各投与条件の比較において、薬物動態に及ぼす食事の影響はないものと推定された。



平均血漿中オルメサルタン濃度推移

オルメサルタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与条件	例数	算術平均	標準偏差	[95%信頼区間]
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	空腹時	10	3552.9	674.17	[3070.6, 4035.2]
	低脂肪食	10	3319.7	618.56	[2877.2, 3762.2]
	高脂肪食	10	3163.2	463.18	[2831.8, 3494.5]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	空腹時	10	3719.4	717.05	[3206.4, 4232.3]
	低脂肪食	10	3480.9	670.46	[3001.3, 3960.5]
	高脂肪食	10	3292.4	479.67	[2949.2, 3635.5]
AUC _{%extr} (%)	空腹時	10	4.4	1.13	[3.6, 5.2]
	低脂肪食	10	4.5	1.14	[3.7, 5.3]
	高脂肪食	10	3.9	0.63	[3.5, 4.4]
C _{max} (ng/mL)	空腹時	10	603.9	71.63	[552.7, 655.1]
	低脂肪食	10	624.8	112.56	[544.3, 705.3]
	高脂肪食	10	603.2	149.97	[495.9, 710.5]
T _{max} (hr)	空腹時	10	2.3	0.82	[1.7, 2.9]
	低脂肪食	10	2.2	0.63	[1.7, 2.7]
	高脂肪食	10	2.5	0.85	[1.9, 3.1]
t _{1/2} (hr)	空腹時	10	6.0	0.55	[5.6, 6.4]
	低脂肪食	10	6.1	0.47	[5.7, 6.4]
	高脂肪食	10	5.6	0.52	[5.2, 6.0]
MRT _{0-24h} (hr)	空腹時	10	5.9	0.50	[5.5, 6.2]
	低脂肪食	10	6.0	0.56	[5.6, 6.4]
	高脂肪食	10	6.1	0.80	[5.6, 6.7]

$$AUC_{\%extr} = [(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t_z}) / AUC_{0-\infty}]$$

AUC_{0-tz}: 最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

MRT: 平均滞留時間

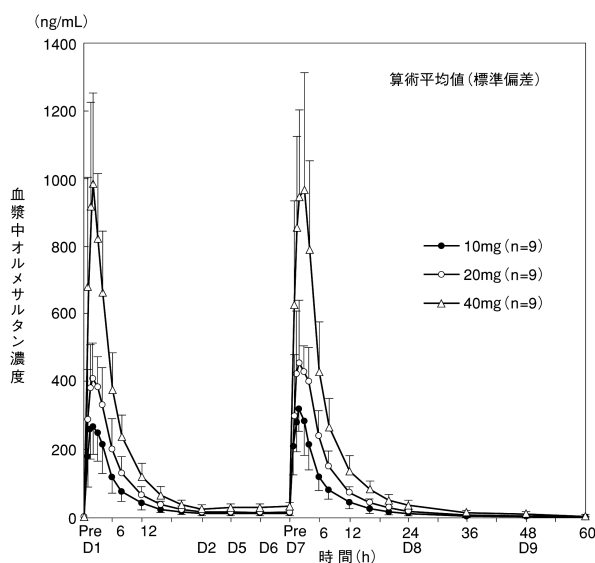
反復投与²⁶⁾

健康成人男性 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 日目は投与前及び投与後経時的に、また反復投与 2、5、6 回目は投与前に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

血漿中濃度は 10 及び 20mg 群では第 2 回目投与前に、40mg 群では第 5 回目投与前までに定常状態に達し、また 10～40mg の投与量の範囲で AUC_{0-24h} 及び C_{max} は投与量に比例し直線的に増加した。

第 1 回目と第 7 回目の薬物動態学的パラメータの比較において、各投与群の t_{1/2} は有意に（paired-t 検定；*P* < 0.05）延長したが、T_{max}、尿中排泄率、腎クリアランスについては有意な差は認められなかった。

反復投与後に観察された蓄積係数は 1.06～1.19 と小さく、また単回投与から予測された蓄積係数と同等であり、反復投与による問題はないことが推定された。



投与量別トラフ時血漿中オルメサルタン濃度

採血時期	オルメサルタン メドキシミル投与量		
	10mg	20mg	40mg
2 回目 投与前	9.0 (<i>P</i> =0.902)	15.7 (<i>P</i> =0.982)	26.0 (<i>P</i> =0.040)
5 回目 投与前	10.4 (<i>P</i> =0.775)	15.7 (<i>P</i> =0.987)	29.4 (<i>P</i> =0.664)
6 回目 投与前	9.2 (<i>P</i> =0.960)	15.6 (<i>P</i> =0.976)	28.2 (<i>P</i> =0.303)
7 回目 投与前	9.6	16.1	31.4

(n=9) (ng/mL)

最小二乗平均値 (Dunnett-Hsu 法による投与 7 日目投与前に対する検定の *P* 値)

第1回目及び第7回目投与後のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量	第1回目	第7回目
C _{max} (ng/mL)	10mg	319.2 (78.0)	347.2 (64.7)
	20mg	468.6 (72.4)	546.4 (108.2)
	40mg	1016.7 (247.0)	1117.1 (317.1)
T _{max} (hr)	10mg	2.4 (1.0)	2.1 (0.7)
	20mg	2.4 (0.9)	2.5 (1.1)
	40mg	2.1 (0.4)	2.1 (0.5)
AUC _{0-24h} (ng•h/mL)	10mg	1794.5 (463.7)	1982.0 (533.5)
	20mg	2896.5 (687.5)	3346.2 (546.8)
	40mg	5908.2 (1431.8)	6574.9 (1787.3)
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	10mg	1860.6 (490.2)	2095.6 (622.2)
	20mg	3010.6 (716.6)	3533.8 (558.1)
	40mg	6092.2 (1510.4)	6928.2 (1962.2)
t _{1/2} (hr)	10mg	4.9 (0.7)	6.4 (0.9)
	20mg	5.0 (0.7)	6.7 (1.4)
	40mg	4.7 (0.6)	6.4 (1.1)
尿中排泄率 _{0-24h} (%)	10mg	15.06 (3.18)	15.47 (2.83)
	20mg	12.13 (2.63)	13.28 (3.58)
	40mg	11.86 (2.99)	13.61 (2.28)
腎クリアランス _{0-24h} (mL/min)	10mg	11.5 (2.5)	10.8 (2.3)
	20mg	11.4 (2.0)	10.9 (3.6)
	40mg	11.3 (4.2)	11.5 (2.9)

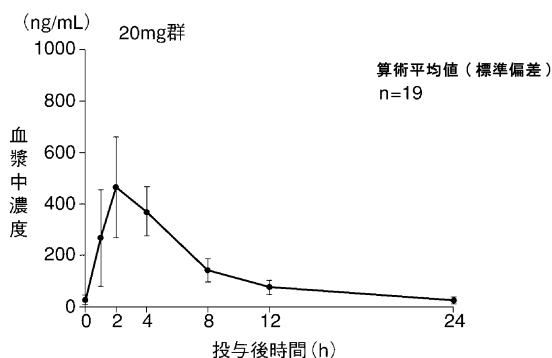
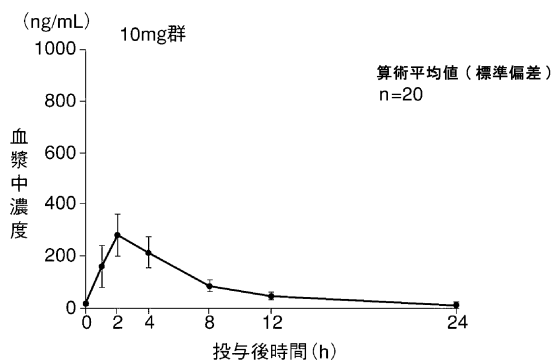
算術平均値(標準偏差)

(n=9)

2) 軽症・中等症本態性高血圧症患者¹⁸⁾

反復投与

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 39 例を対象に、オルメサルタン メドキシミル 10、20mg を 1 日 1 回朝食後 14 日間反復経口投与し、投与 14 日目に経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。血漿中オルメサルタン濃度は約 2 時間後に最大となり、以後半減期 6.3~6.5 時間で減衰した。AUC_{0-24h} 及び C_{max} は 10、20mg 群でほぼ用量依存的に増加し、T_{max} 及び t_{1/2} は投与量に関わらずほぼ一定であった。



項目	群	例数	幾何平均値	対数変換後の標準偏差	[95%信頼区間]
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	10mg	20	1981.2	0.234	[1775.8, 2210.4]
	20mg	19	3288.9	0.254	[2909.4, 3717.9]
C _{max} (ng/mL)	10mg	20	285.1	0.253	[253.3, 321.0]
	20mg	19	496.0	0.300	[429.2, 573.2]

項目	群	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	最大値	[95%信頼区間]
T _{max} (hr)	10mg	20	2.2	0.8	1.0	4.0	[1.8, 2.6]
	20mg	19	2.5	1.1	1.0	4.0	[1.9, 3.0]
t _{1/2} (hr)	10mg	20	6.5	0.9	5.3	8.1	[6.0, 6.9]
	20mg	19	6.3	0.8	4.6	8.0	[5.8, 6.7]

3) 本態性高血圧症患者²⁷⁾

反復投与

本態性高血圧症患者 10 例 (41~64 歳) にオルメサルタン メドキシミル 40mg (20mg 錠×2 錠) を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与し、投与 7 日目に経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。血漿中オルメサルタン濃度は投与約 2 時間後に最大に達した後、半減期約 6 時間で減衰し、24 時間後には 7 回目投与前のレベルまで減少した。本試験における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は健康成人を対象とした 40mg、1 日 1 回 7 日間反復経口投与試験結果とほぼ同様のプロファイルを示すものと考えられ、また t_{1/2} 及び T_{max} は軽症・中等症本態性高血圧症患者における 10、20mg 反復投与試験の結果とほぼ同様の結果であった。

パラメータ	7 日目	[95%信頼区間]
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	1008.5 (0.267) 589-1440	[833.2, 1220.7]
T _{max} (hr)	2.6 (1.0) 2-4	[1.9, 3.3]
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{a)}	7848.0 (0.301) 4670-11900	[6329.4, 9731.0]
t _{1/2} (hr)	6.0 (1.0) 4.83-7.54	[5.3, 6.7]

算術平均値 (標準偏差) 及び最小値-最大値を示す。 (n=10)

a) 幾何平均値 (対数変換後の標準偏差) 及び最小値-最大値を示す。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」、 「VIII.7.相互作用」 参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

<外国人データ>オルメサルタン

朝食後投与 : 0.0606 (0.0139) hr⁻¹

空腹時投与 : 0.0635 (0.0155) hr⁻¹ [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 24 例に経口投与)

(4)クリアランス

<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/hr [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)

(5)分布容積

<外国人データ>オルメサルタン

34.92 (20.71) L [算術平均値 (標準偏差)]

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

(6)その他

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

<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 を健康成人 6 例に経口投与した場合、投与後速やかに血中及び血漿中に放射能が出現し、投与後 0.5～2 時間以内に最高濃度（400.0～733.6ng eq.オルメサルタン/mL）に達した。

オルメサルタン絶対バイオアベイラビリティ

25.6（3.86）% [算術平均値（標準偏差）]

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

<動物データ（ラット）>

吸収部位

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%）]

吸収率

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。

5. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

<動物データ（ラット）>

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。

ラットに ¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の脳内放射能濃度

濃度 $\mu\text{g eq./g}$ （組織/血漿中濃度比）					
投与 0.5hr 後	投与 1hr 後	投与 2hr 後	投与 4hr 後	投与 8hr 後	投与 24hr 後
0.029 (0.01)	0.047 (0.01)	0.030 (0.01)	0.019 (0.01)	0.010 (0.04)	0.001 (0.02)

(各時点 n=4)

ラットに ¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル反復経口投与後の脳内放射能濃度

組織・臓器	濃度 $\mu\text{g eq./g}$ （組織/血漿中濃度比）					
	投与1日目	投与7日目	投与15日目	投与21日目		
	投与 24hr 後	投与 24hr 後	投与 24hr 後	投与 24hr 後	投与 72hr 後	投与 168hr 後
大 脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
小 脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: 検出限界未満

(各時点 n=3)

(2)血液-胎盤関門通過性

＜動物データ（ラット）＞

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目）に ^{14}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。

妊娠 13 日目及び 18 日目ラットへの ^{14}C -オルメサルタン メドキシミル
単回経口投与後の主要臓器及び胎児における総放射能濃度

組織・臓器	濃度 $\mu\text{g eq./g or mL}$ (総放射能濃度/投与量比%)					
	妊娠 13 日目ラット			妊娠 18 日目ラット		
	投与 1hr 後	投与 24hr 後	投与 48hr 後	投与 1hr 後	投与 24hr 後	投与 48hr 後
母体						
血漿	3.406	0.014	N.D.	4.283	0.029	N.D.
大脳	0.029(0.00)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)	0.036(0.00)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)
心臓	0.415(0.02)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)	0.459(0.02)	0.005(0.00)	N.D. (0.00)
肺	0.526(0.04)	0.015(0.00)	0.009(0.00)	0.715(0.04)	0.032(0.00)	0.012(0.00)
肝臓	5.014(3.78)	0.041(0.03)	0.029(0.02)	5.985(4.97)	0.070(0.06)	0.016(0.01)
腎臓	2.330(0.31)	0.020(0.00)	0.015(0.00)	3.332(0.39)	0.053(0.00)	0.013(0.00)
副腎	0.471(0.00)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)	0.420(0.00)	0.014(0.00)	N.D. (0.00)
子宮	0.752(0.08)	0.014(0.00)	0.006(0.00)	0.916(0.18)	0.046(0.01)	0.015(0.00)
卵巣	0.683(0.01)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)	0.668(0.01)	0.012(0.00)	N.D. (0.00)
乳腺	0.360	N.D.	N.D.	0.381	0.007	N.D.
胎盤	0.507	0.015	N.D.	0.735	0.084	0.037
胎膜	0.335	0.020	0.010	0.060	0.095	0.120
羊水	—	—	—	0.018	0.045	0.171
胎児	0.008(0.00)	N.D. (0.00)	N.D. (0.00)	0.008(0.00)	0.150(0.02)	0.141(0.03)
大脳	—	—	—	N.D.	0.016	0.012
心臓	—	—	—	N.D.	0.072	0.048
肺	—	—	—	0.006	0.082	0.063
肝臓	—	—	—	0.013	0.094	0.102
腎臓	—	—	—	0.011	0.114	0.076
消化管	—	—	—	0.006	0.141	0.574

平均値

(各測定時点 n=3)

N.D.: 検出限界未満

— : 未検討

(3)乳汁への移行性

＜動物データ（ラット）＞

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。

哺育中ラットへの ^{14}C -オルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の乳汁及び
血漿中総放射能濃度

時間 (hr)	0.5	1	2	4	8	24	C_{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)
濃度: ($\mu\text{g eq./mL}$)								
乳汁	N.D.	0.071	0.148	0.198	0.104	N.D.	0.198	1.78
血漿	4.683	2.174	0.749	0.264	0.122	0.038	4.683	7.83
乳汁/血漿	N.C.	0.03	0.20	0.75	0.85	N.C.	0.04	0.23

平均値

(各測定時点 n=3)

N.D.: 検出限界未満

N.C.: 計算不可

(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

<動物データ (ラット)>

ラット単回経口投与

ラットへの¹⁴C-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 AT₁ 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。

ラットへの¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の組織中総放射能濃度

組織・臓器	濃度 $\mu\text{g eq. /g or mL}$ (組織/血漿中濃度比)						$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)
	投与 0.5 hr 後	投与 1 hr 後	投与 2 hr 後	投与 4 hr 後	投与 8 hr 後	投与 24 hr 後		
血液	1.493 (0.60)	2.940 (0.62)	1.334 (0.59)	0.864 (0.58)	0.161 (0.61)	0.037 (0.84)	6.61	9.46
血漿	2.481 (1.00)	4.721 (1.00)	2.280 (1.00)	1.502 (1.00)	0.264 (1.00)	0.044 (1.00)	5.58	15.84
肝臓	5.227 (2.11)	10.305 (2.18)	11.379 (4.99)	4.994 (3.32)	0.783 (2.97)	0.044 (1.00)	3.65	48.35
腎臓	1.384 (0.56)	2.452 (0.52)	1.233 (0.54)	0.621 (0.41)	0.156 (0.59)	0.034 (0.77)	7.35	7.87
脾臓	0.257 (0.10)	0.416 (0.09)	0.240 (0.11)	0.154 (0.10)	0.044 (0.17)	0.007 (0.16)	5.59	1.77
心臓	0.335 (0.14)	0.705 (0.15)	0.341 (0.15)	0.223 (0.15)	0.042 (0.16)	0.005 (0.11)	4.79	2.39
肺	0.373 (0.15)	0.747 (0.16)	0.474 (0.21)	0.343 (0.23)	0.096 (0.36)	0.021 (0.48)	6.72	3.66
胸腺	0.078 (0.03)	0.167 (0.04)	0.114 (0.05)	0.118 (0.08)	0.026 (0.10)	0.005 (0.11)	6.36	0.97
脳	0.029 (0.01)	0.047 (0.01)	0.030 (0.01)	0.019 (0.01)	0.010 (0.04)	0.001 (0.02)	5.17	0.26
白色脂肪	0.363 (0.15)	0.198 (0.04)	0.126 (0.06)	0.072 (0.05)	0.020 (0.08)	0.004 (0.09)	6.25	1.03
睾丸	0.064 (0.03)	0.260 (0.06)	0.241 (0.11)	0.228 (0.15)	0.047 (0.18)	0.006 (0.14)	4.82	1.92
骨格筋	0.112 (0.05)	0.220 (0.05)	0.150 (0.07)	0.107 (0.07)	0.020 (0.08)	0.006 (0.14)	7.39	1.06
脾臓	0.162 (0.07)	0.320 (0.07)	0.171 (0.08)	0.123 (0.08)	0.032 (0.12)	0.009 (0.20)	7.66	1.37
副腎	0.326 (0.13)	0.542 (0.11)	0.287 (0.13)	0.203 (0.14)	0.062 (0.23)	0.014 (0.32)	7.59	2.62
褐色脂肪	0.228 (0.09)	0.470 (0.10)	0.282 (0.12)	0.215 (0.14)	0.045 (0.17)	0.011 (0.25)	7.13	2.12
精囊	0.444 (0.18)	0.913 (0.19)	0.292 (0.13)	0.294 (0.20)	0.067 (0.25)	0.008 (0.18)	4.85	2.80
顎下腺	0.371 (0.15)	0.745 (0.16)	0.343 (0.15)	0.219 (0.15)	0.051 (0.19)	0.009 (0.20)	5.95	2.50
甲状腺	0.361 (0.15)	0.747 (0.16)	0.394 (0.17)	0.214 (0.14)	0.065 (0.25)	0.006 (0.14)	4.45	2.80
リンパ節	0.286 (0.12)	0.406 (0.09)	0.281 (0.12)	0.259 (0.17)	0.058 (0.22)	0.016 (0.36)	7.60	2.34
眼球	0.054 (0.02)	0.144 (0.03)	0.102 (0.04)	0.072 (0.05)	0.029 (0.11)	0.006 (0.14)	7.06	0.87

平均値

(各時点 n=4)

ラット反復経口投与

ラットへの¹⁴C-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。

ラットへの¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル 21日間反復経口投与後の組織中総放射能濃度

組織・臓器	濃度 $\mu\text{g eq./g}$ or mL(組織/血漿中濃度比)					
	投与1日目	投与7日目	投与15日目	投与21日目		
	投与24hr後	投与24hr後	投与24hr後	投与24hr後	投与72hr後	投与168hr後
血漿	0.037 (1.00)	0.043 (1.00)	0.039 (1.00)	0.042 (1.00)	N.D.	N.D.
血液	0.022 (0.59)	0.032 (0.74)	0.021 (0.54)	0.029 (0.69)	N.D.	N.D.
大脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	N.D.	0.005 (0.12)	N.D.	0.006 (0.14)	N.D.	N.D.
ハーダー腺	0.009 (0.24)	0.013 (0.30)	0.020 (0.51)*	0.017 (0.40)	0.011 (N.C.)	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
気管	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	0.008 (0.22)	0.009 (0.21)	0.009 (0.23)	0.011 (0.26)	0.006 (N.C.)	N.D.
胸腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	0.005 (0.14)	0.008 (0.19)	0.010 (0.26)	0.008 (0.19)	N.D.	N.D.
肺	0.023 (0.62)	0.028 (0.65)	0.026 (0.67)	0.026 (0.62)	0.013 (N.C.)	0.005 (N.C.)
肝臓	0.036 (0.97)	0.045 (1.05)	0.048 (1.23)	0.050 (1.19)	0.014 (N.C.)	N.D.
腎臓	0.025 (0.68)	0.039 (0.91)	0.048 (1.23)*	0.050 (1.19)*	0.022 (N.C.)	0.012 (N.C.)
副腎	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	0.006 (0.16)	0.013 (0.30)	0.011 (0.28)	0.010 (0.24)	0.007 (N.C.)	N.D.
膵臓	N.D.	0.007 (0.16)	0.007 (0.18)	0.009 (0.21)	0.006 (N.C.)	N.D.
脂肪	N.D.	0.006 (0.14)	0.009 (0.23)	0.010 (0.24)	0.014 (N.C.)	0.012 (N.C.)
褐色脂肪	N.D.	0.013 (0.30)	0.018 (0.46)	0.018 (0.43)	0.016 (N.C.)	0.011 (N.C.)
骨格筋	N.D.	N.D.	0.006 (0.15)	0.006 (0.14)	0.005 (N.C.)	N.D.
皮膚	0.009 (0.24)	0.014 (0.33)	0.014 (0.36)	0.016 (0.38)	0.011 (N.C.)	0.007 (N.C.)
骨髄	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
動脈	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
腸間膜リンパ節	0.010 (0.27)	0.013 (0.30)	0.011 (0.28)	0.012 (0.29)	N.D.	N.D.
睾丸	0.005 (0.14)	0.007 (0.16)	0.009 (0.23)	0.008 (0.19)	N.D.	N.D.
精巣上体	0.013 (0.35)	0.018 (0.42)	0.014 (0.36)	0.014 (0.33)	0.007 (N.C.)	N.D.
前立腺	N.D.	0.008 (0.19)	0.007 (0.18)	0.009 (0.21)	N.D.	N.D.
胃	0.125 (3.38)	0.201 (4.67)	0.109 (2.79)	0.089 (2.12)	0.007 (N.C.)	N.D.
空腸	0.009 (0.24)	0.016 (0.37)	0.016 (0.41)	0.024 (0.57)	0.006 (N.C.)	N.D.
回腸	0.075 (2.03)	0.347 (8.07)	0.238 (6.10)	0.212 (5.05)	0.008 (N.C.)	N.D.
盲腸	0.154 (4.16)	0.369 (8.58)	0.383 (9.82)	0.760 (18.10)	0.014 (N.C.)	N.D.
結腸	0.175 (4.73)	0.353 (8.21)	0.261 (6.69)	0.151 (3.60)	0.010 (N.C.)	0.006 (N.C.)
膀胱	N.D.	0.025 (0.58)	0.016 (0.41)	N.D.	N.D.	N.D.

平均値

(各時点 n=3)

N.D.:検出限界未満

N.C.:計算不可

検定:投与1日目に対するDunnettの多重比較検定 * $P<0.05$

血管への分布

^{14}C -オルメサルタン メドキシミル 1mg/kg を経口投与した SHR（高血圧自然発症ラット）、WKY（Wistar-Kyoto）ラットの動脈及び静脈における総放射能濃度の K_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、 AT_1 受容体の分布にほぼ一致した分布を示した。

SHR、WKY ラットへの ^{14}C -オルメサルタン メドキシミル単回経口投与後の
動脈、静脈、主要臓器中総放射能濃度

組織・臓器	濃度 ng eq. /g or mL(組織/血漿中濃度比)			
	SHR		WKY ラット	
	投与 1hr 後	投与 6hr 後	投与 1hr 後	投与 6hr 後
血漿	253.42 (1.00)	29.48 (1.00)	360.09 (1.00)	90.78 (1.00)
血液	101.15 (0.40)	11.98 (0.37)	179.91 (0.50)	39.14 (0.44)
腎臓	299.43 (1.19)	67.23 (2.58)	483.30 (1.40)	82.23 (0.89)
腹部大動脈	69.52 (0.30)	11.16 (0.49)	82.75 (0.24)	33.31 (0.37)
腹部大静脈	168.66 (0.46)	24.59 (0.71)	141.50 (0.41)	41.17 (0.45)
心臓	21.20 (0.10)	4.67 (0.17)	64.82 (0.18)	12.25 (0.14)
肝臓	1410.07 (8.47)	311.93 (17.73)	1667.84 (4.58)	709.63 (8.21)
骨格筋	8.55 (0.04)	2.56 (0.13)	13.43 (0.04)	4.52 (0.05)

平均値

(各時点 n=4)

(6)血漿蛋白結合率

オルメサルタン血清蛋白結合率

in vivo : 99.6%

[健康成人男性にオルメサルタン メドキシミル 8mg を空腹時経口投与し、2 時間後のオルメサルタン血清中総濃度及び遊離体濃度を測定 (n=6)]

in vitro : 約 99% (限外濾過法)ヒト血清アルブミン ; 約 99% (結合定数 : $1.6 \times 10^7 \text{M}^{-1}$)ヒト α_1 -酸性糖蛋白 ; 約 96% (結合定数 : $1.3 \times 10^5 \text{M}^{-1}$)

ヒト血清においては高い結合率を示した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) と考えられる。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<動物データ (ラット)>

代謝部位

吸収から循環血に至る消化管、血液 (門脈血) 及び肝臓において加水分解され、活性代謝物オルメサルタンへ変換されることが考えられた。

ラット肝及び小腸のホモジネート 9000×g 上清 (S9 画分) 及びマイクロソーム画分を用いた *in vitro* 試験、ラット反転小腸を用いた灌流実験において活性代謝物オルメサルタンが認められ、 ^{14}C -オルメサルタン メドキシミルを経口投与したラット門脈血及び小腸組織中においても活性代謝物が認められた。また、ヒト血漿中のアルブミン及びアрилエステラーゼによっても加水分解された。

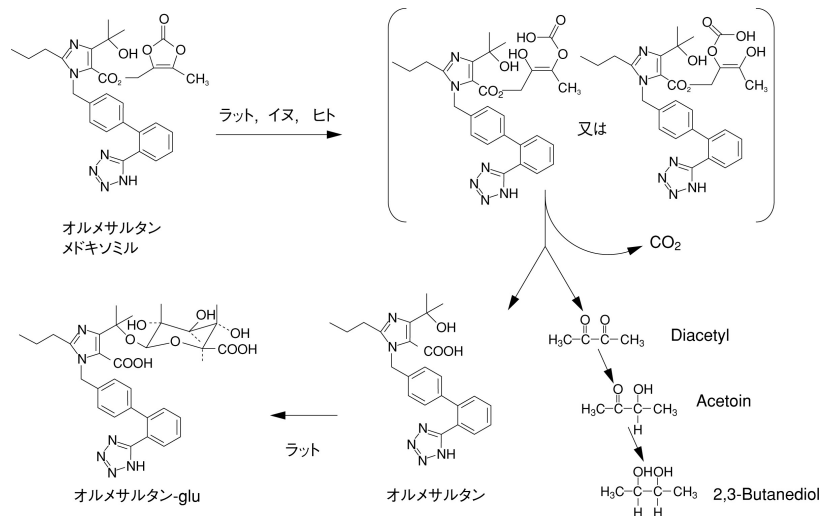
代謝経路

^{14}C -オルメサルタン メドキシミルを単回経口投与（1又は5mg/kg）したラットの血漿、尿、糞、胆汁、肝臓及び腎臓中に未変化体はほとんど認められず、活性代謝物及びそのグルクロン酸抱合体（オルメサルタン-glu）が大部分を占めた。

また、イヌに単回経口投与（5mg/kg）又は静脈内投与（1mg/kg）した時の血漿、尿及び糞中で活性代謝物が大部分を占めたがグルクロン酸抱合体は検出されず、グルクロン酸抱合体はラットに特異的な代謝経路であると考えられた。

側鎖エステル部分は *in vitro* 試験ではマウス、ラット、ヒトの肝及び小腸 S9 画分で代謝された。

健康成人男性 2 例にオルメサルタン メドキシミル 24mg を空腹時単回経口投与した血液（投与 2 時間後採取）及び尿（投与後 4 時間毎に 24 時間まで蓄尿）中には大部分が活性代謝物として検出され、未変化体は 1ng/mL 前後、グルクロン酸抱合体は 10ng/mL 未満であった。



オルメサルタン メドキシミルの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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。

ヒト肝ミクロソームにおける各種 P450 代謝酵素活性に及ぼす影響

オルメサルタン濃度 (μM)	阻害率 (%)						
	P450 分子種						
	7-エトキシシ ゾルフィン (CYP1A1&2)	クマリン (CYP2A6)	S-メフェ ニトイン (CYP2C19)	トルブタミ ド (CYP2C8&9)	ブフラロ ール (CYP2D6)	クロルゾ キサゾン (CYP2E1)	ニフェジ ピン (CYP3A4)
0							
1	0.95	7.27	3.78	6.00	-0.10	9.51	-6.73
10	0.87	-1.04	0.00	6.52	-5.48	20.13	-3.17
25	0.24	-6.76	8.87	16.97	-4.65	18.81	-5.30
50	0.95	-2.20	3.78	14.62	2.27	1.55	-6.06
75	6.35	0.65	12.66	15.92	-0.72	23.30	-7.17
100	4.93	-2.63	3.78	4.96	2.07	9.59	-11.12
250	7.22	-1.55	34.19	19.32	0.41	15.19	3.65
500	9.82	3.97	30.36	41.51	10.02	8.41	2.97

酵素誘導

<動物データ（ラット）>

オルメサルタン メドキシミル 50 及び 100mg/kg をラットに 7 日間反復経口投与した肝ミクロソームにおいて、アニリン水酸化酵素活性の増加が認められたが、P450 分子種の誘導は認められず、またヒト培養肝細胞を用いた検討（オルメサルタン メドキシミル 100 μ M、48 時間処理）では CYP 1A2、2E1 及び 3A4 の代謝活性亢進並びに酵素蛋白の誘導は認められなかった。したがって、本薬が肝薬物代謝酵素に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

オルメサルタン メドキシミルは経口投与後、主に小腸上皮、肝臓又は血漿においてエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物オルメサルタンに代謝される。血漿中にはオルメサルタンのみが認められ、その他の代謝物は存在しない。

7. 排 泄

排泄部位及び経路

主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄である。

<外国人データ>

14 C-オルメサルタン メドキシミル（非標識体で希釈）約 20mg を健康成人男性 6 例に経口投与した場合、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。

<動物データ（ラット）>

胆管カニューレーションを施したラットに 14 C-オルメサルタン メドキシミル 5mg/kg を絶食下单回経口又は静脈内投与した時の胆汁中排泄率は、経口投与では投与後 3 時間までが 27.9%、24 時間までが 49.9%であり、静脈内投与では投与後 3 時間までが 83.0%、24 時間までが 94.1%であった。

排泄率

上記「VII.7.排泄部位及び経路」参照

排泄速度

1) 健康成人

単回投与¹⁾

健康成人男性 24 例 (20~28 歳) にオルメサルタン メドキシミル 5mg、10mg、20mg、40mg を空腹時単回経口投与し、以後 48 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。

投与後 48 時間尿中排泄量は投与量の増加とともに増加したが、尿中排泄率は 11.6~14.6% 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。

パラメータ	オルメサルタン メドキシミル投与量	例 数	算術平均値	標準偏差
尿中排泄量 _{0-48h} (μg)	5mg	6	584.95	90.30
	10mg	6	987.48	175.75
	20mg	6	1860.13	395.19
	40mg	6	3884.94	666.13
尿中排泄率 _{0-48h} (%)	5mg	6	14.63	2.26
	10mg	6	12.35	2.20
	20mg	6	11.63	2.47
	40mg	6	12.15	2.08

反復投与²⁶⁾

健康成人男性 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。

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

パラメータ	投与群	第 1 回目 平均値 (標準偏差)	第 7 回目 平均値 (標準偏差)	第 1 回目と 第 7 回目の 差	paired-t 検定
尿中排泄量 _{0~24h} (μg)	10mg	1204.2(254.5)	1236.4(226.5)	32.2	$P=0.704$
	20mg	1940.0(420.1)	2123.0(572.6)	183.0	$P=0.409$
	40mg	3792.1(956.5)	4353.4(727.5)	561.3	$P=0.113$
尿中排泄率 _{0~24h} (%)	10mg	15.06(3.18)	15.47(2.83)		
	20mg	12.13(2.63)	13.28(3.58)		
	40mg	11.86(2.99)	13.61(2.28)		

2-i) 腎機能低下患者²⁸⁾

反復投与

腎機能低下 (血清クレアチニン : 1.55~3.64mg/dL) を伴う高血圧症入院患者 8 例 (30~66 歳) に対してオルメサルタン 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²⁹⁾

<外国人データ>

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 [CL_{CR}=40～59mL/min、8 例 (男性 6 例、女性 2 例)]、中等度 [CL_{CR}=20～39mL/min、9 例 (男性 2 例、女性 7 例)] 及び重度 [CL_{CR}<20mL/min、9 例 (男性 4 例、女性 5 例)] の 3 群に分類した。

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

パラメータ	腎機能障害患者:CL _{CR} (mL/min)			腎機能正常者 CL _{CR} ≥60 (mL/min) n=8
	重度:<20 n=9	中等度: 20～39 n=9	軽度:40～59 n=8	
尿中排泄率 _{0-24h} , 単回投与 ^{a)} (%)	1.93 0.35 - 3.23	3.05 2.07 - 5.19	6.71 4.38 - 10.24	8.56 4.01 - 13.32
尿中排泄率 _{0-24h} , 定常状態 ^{a)} (%)	2.96 0.57 - 5.78	3.91 2.36 - 7.10	7.61 4.10 - 12.65	9.63 4.20 - 17.31
尿中排泄率 _{0-96h} , 定常状態 ^{a)} (%)	3.96 0.80 - 8.76	4.58 2.76 - 8.52	9.74 5.28 - 14.59	11.03 4.89 - 19.30

a) 算術平均値及び範囲

3) 肝機能障害患者²⁹⁾

<外国人データ>

単回投与

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

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

4) 高齢高血圧症患者²⁹⁾

＜外国人データ＞

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。

パラメータ ^{a)}	非高齢者群		高齢者群	
	Day 1 (n=12)	Day 10 (n=12)	Day 1 (n=12)	Day 10 (n=11) ^{b)}
尿中排泄量 _{0-24h} (μg)	5059 (1378)	4970 (1004)	3587 (877.0)	4863 (2096)
尿中排泄量 _{0-48h} (μg)		5403 (957.5)		5348 (2175)
尿中排泄率 _{0-24h} (%)	7.9(2.2)	7.8(1.6)	5.6(1.4)	7.6(3.3)
尿中排泄率 _{0-48h} (%)		8.5(1.5)		8.4(3.4)

a) 算術平均値(標準偏差)

b) 高齢者群1例に関しては定常状態における結果が得られなかった。

8. トランスポーターに関する情報

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³⁰⁾。

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³¹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1-i) 腎機能低下患者²⁸⁾

反復投与

腎機能低下（血清クレアチニン：155～3.64mg/dL）を伴う高血圧症入院患者 8 例（30～66 歳）に対して、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 日目の投与前、及び投与後に経時的に、さらに投与 2～6 日目の投与前に採血して血漿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各血漿中薬物動態学的パラメータの平均値間には統計学的な有意差は認められず、24 時間までの尿中平均排泄率に関してもそれぞれ 3.80% 及び 5.15% と、両日間でほとんど差は認められなかった。また、各被験者の血清クレアチニン濃度が高いほど Cmax 及び AUC_{0-24h} が高値となる傾向が認められた。

蓄積係数は 1.00～1.11 と小さく、反復投与による蓄積性は小さいと考えられた。従って、腎機能低下患者（血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上 4.0mg/dL 未満）に本剤を反復投与した時の安全性に問題はないものと考えられた。

投与 1 日目及び 7 日目投与後のオルメサルタン薬物動態パラメータ

パラメータ	投与 1 日目	投与 7 日目
Cmax (ng/mL)	180.0 (82.9)	185.0 (82.7)
Tmax (hr)	3.8 (0.7)	2.9 (1.2)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1449.3 (594.6)	1749.8 (681.5)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1613.5 (691.3)	—
t _{1/2} (hr)	7.0 (1.0)	8.2 (1.9)
尿中排泄率 _{0-24h} (%)	3.80 (3.27)	5.15 (2.01)

算術平均値 (標準偏差)

(n=8)

(1-ii) 腎機能障害患者²⁹⁾

＜外国人データ＞

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、初回投与又は投与 7 日目に経時的に、さらに投与 3～6 日目の投与前に採血して血漿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 [$CL_{CR}=40\sim 59\text{mL/min}$ 、8 例（男性 6 例、女性 2 例）]、中等度 [$CL_{CR}=20\sim 39\text{mL/min}$ 、9 例（男性 2 例、女性 7 例）] 及び重度 [$CL_{CR}<20\text{mL/min}$ 、9 例（男性 4 例、女性 5 例）] の 3 群に分類した。

血漿中オルメサルタン濃度はいずれの患者においても投与 6 回目までに定常状態に到達していたと考えられた。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者群における初回投与後の AUC_{0-24h} は腎機能正常者群に比較してそれぞれ約 1.5 倍、1.6 倍及び 2.0 倍と高い値を示し、投与 7 日目定常状態時の $AUC_{ss\tau}$ も腎機能正常者群と比較してそれぞれ約 1.6 倍、1.8 倍及び 2.8 倍と高値であった。定常状態時の C_{ssmax} についても腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して増加が認められたが、 C_{max} 、定常状態時の T_{ssmax} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ では差がみられなかった。

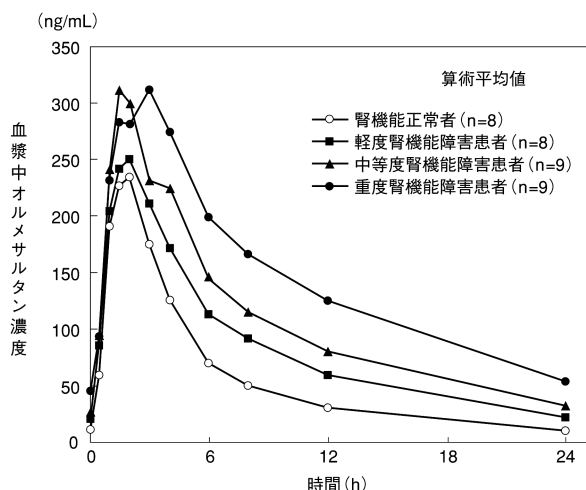
また、初回及び反復投与時のオルメサルタン尿中排泄率は腎機能障害の程度が重症であるほど低下した。したがって腎機能障害患者では腎クリアランスが低下した結果、 AUC が高値を示したと考えられた。血漿中半減期は腎機能障害の程度によって影響されなかった。

腎機能障害程度別トラフ時血漿中オルメサルタン濃度

投与時期	腎機能障害患者： CL_{CR} (mL/min)			腎機能正常者 $CL_{CR}\geq 60$ (mL/min) n=8
	重度： <20 n=9	中等度： $20\sim 39$ n=9	軽度： $40\sim 59$ n=8	
2 回目 投与前	43.3(30.6)	21.5(8.6)	21.5(10.6)	9.4(1.7)
3 回目 投与前	56.0(40.3)	23.1(9.0)	23.5(13.8)	10.9(2.5)
4 回目 投与前	58.2(42.6)	24.5(8.8)	20.7(11.8)	10.7(1.8)
5 回目 投与前	62.4(42.2)	24.8(10.0)	21.7(13.2)	11.1(3.1)
6 回目 投与前	65.3(49.0)	23.4(8.5)	21.3(11.1)	9.5(1.7)
7 回目 投与前	68.2(54.0)	24.0(7.3)	22.3(11.6)	11.3(2.6)

算術平均値(標準偏差)

(ng/mL)



投与7日目における血漿中オルメサルタン濃度推移

初回投与後及び第7回目投与後定常状態時におけるオルメサルタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害患者: CL _{CR} (mL/min)			腎機能正常者 CL _{CR} ≥ 60 (mL/min) n=8
	重度: < 20 n=9	中等度: 20~39 n=9	軽度: 40~59 n=8	
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	270.0 (35.4) 145.3-440.9	294.0 (28.7) 208.3-451.5	260.5 (35.0) 169.9-430.7	228.2 (29.7) 158.3-380.6
C ^{ss} _{max} (ng/mL) ^{a)}	360.2 (32.2) 273.1-662.9	319.8 (30.9) 208.9-496.8	293.8 (40.0) 198.1-548.2	230.9 (28.0) 131.3-321.9
T _{max} (hr) ^{b)}	2.0 1.5-6.0	1.5 1.0-2.0	1.8 1.5-4.0	2.0 1.5-4.0
T ^{ss} _{max} (hr) ^{b)}	3.0 1.5-4.0	1.5 1.0-2.0	2.0 1.0-2.0	1.8 1.5-2.0
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{a)}	2565.8 (36.9) 1389.7-4164.3	2064.0 (32.5) 1355.0-3325.0	1928.3 (32.1) 1231.7-3390.2	1310.7 (17.2) 1089.5-1737.3
AUC ^{ss} _τ (ng·h/mL) ^{a)}	3779.0 (40.5) 2386.8-7208.7	2468.1 (32.9) 1523.1-3798.5	2196.5 (37.4) 1402.4-4568.5	1355.0 (18.1) 1035.1-1664.5
t _{1/2} (hr) ^{a)}	18.0 (30.5) 13.5-34.2	18.9 (42.8) 10.8-44.8	19.3 (47.6) 12.1-49.0	18.7 (37.1) 13.0-40.9
尿中排泄率 _{0~24h} , 単回投与 ^{c)} (%)	1.93 0.35-3.23	3.05 2.07-5.19	6.71 4.38-10.24	8.56 4.01-13.32
尿中排泄率 _{0~96h} , 定常状態 ^{c)} (%)	3.96 0.80-8.76	4.58 2.76-8.52	9.74 5.28-14.59	11.03 4.89-19.30
腎クリアランス _{0~24h} , 単回投与 (L/hr) ^{a)}	0.05 (62.92) 0.02-0.10	0.11 (44.96) 0.07-0.28	0.27 (54.66) 0.12-0.58	0.48 (39.50) 0.29-0.77
腎クリアランス _{0~96h} , 定常状態 (L/hr) ^{a)}	0.05 (127.99) 0.01-0.13	0.12 (41.62) 0.07-0.26	0.26 (70.74) 0.07-0.62	0.51 (42.63) 0.31-0.82

a) 幾何平均値(幾何変動係数%)及び最小値-最大値

b) 中央値(最小値-最大値)

c) 算術平均値 及び最小値-最大値

ss: steady state (定常状態)

(2)肝機能障害患者²⁹⁾

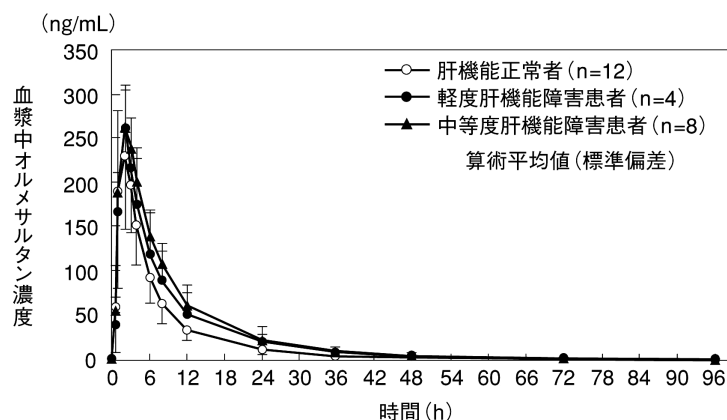
＜外国人データ＞

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、経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

肝機能障害患者群での血漿中オルメサルタン濃度の平均値は各測定時点で肝機能正常者群よりも高かったが、C_{max} の増加はほとんど認められなかった。軽度及び中等度肝機能障害患者群における AUC_{0-∞} は肝機能正常者群に比較してそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍大きかった。AUC_{0-∞} の比較を肝機能障害者とマッチングした肝機能正常者群とで行うと、中等度肝機能障害患者群と肝機能正常者群間の差は約 1.7 倍であったが、軽度肝機能障害患者群と肝機能正常者群間では約 1.1 倍であった。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ており、肝機能障害により減少した肝クリアランスの低下を腎臓が代償していることが示唆された。

軽度及び中等度肝障害患者の何れにおいても投与量の調整は必要ないと考えられた。



パラメータ	肝機能障害患者			肝機能正常者 (n=12)
	中等度 (n=8)	軽度 (n=4)	中等度又は 軽度 (n=12)	
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	270.90 (52.35)	260.35 (43.79)	267.38 (47.89)	256.26 (67.24)
T _{max} (hr) ^{b)}	2.00	2.00	2.00	2.00
AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)}	2525.2 (352.9)	2227.0 (1019.55)	2425.8 (619.9)	1708.1 (458.4)
t _{1/2} (hr) ^{a)}	15.62 (5.80)	14.43 (1.53)	15.23 (4.73)	16.27 (4.36)
尿中排泄率 _{0-96h} (%) ^{c)}	18.9 (17.3)	15.1 (31.3)	17.6 (22.9)	11.5 (24.9)
腎クリアランス (L/hr) ^{c)}	0.61 (24.6)	0.58 (28.7)	0.60 (24.8)	0.55 (17.7)

a) 算術平均値(標準偏差)

b) 中央値

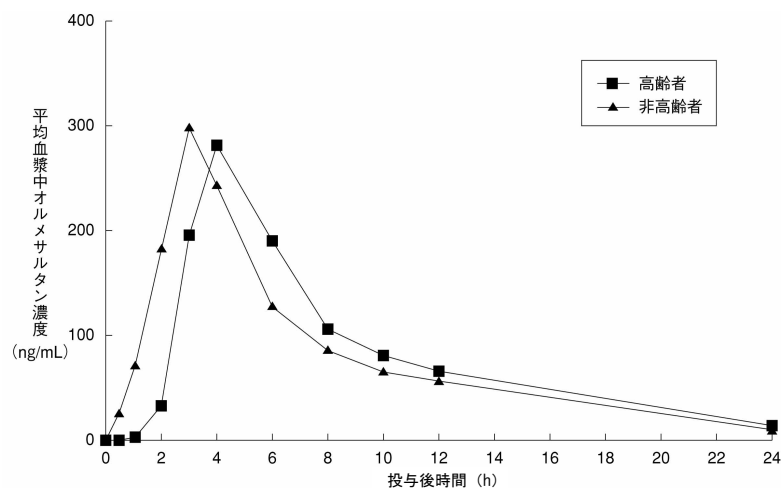
c) 算術平均値(変動係数%)

(3-i) 高齢健康者³²⁾

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、経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

AUC_{0-24h} 及び C_{max} については、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 (CL_R) 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。



平均血漿中オルメサルタン濃度推移

パラメータ	基本統計量		差 ^{a)} (又は比)	
	高齢者	非高齢者	値	[95%信頼区間]
C _{max} (ng/mL) ^{b)}	292.6 (0.35) 213.8–572.7	310.3 (0.10) 268.2–364.7	0.94	[0.68, 1.31]
T _{max} (hr)	4.50 (1.22) 3.00–6.00	2.83 (0.98) 1.00–4.00	1.67	[0.24, 3.10]
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{b)}	1712.4 (0.31) 1270.0–2957.3	1660.5 (0.14) 1410.6–1938.6	1.03	[0.76, 1.41]
t _{1/2} (hr)	6.12 (0.49) 5.63–7.00	5.65 (0.57) 4.54–6.19	0.47	[–0.22, 1.16]
尿中排泄率 _{0-24h} (%)	10.54 (1.26) 9.23–12.93	13.22 (2.50) 9.85–15.86	–2.68	[–5.23, –0.14]
CL _R (L/hr)	0.52 (0.18) 0.27–0.81	0.63 (0.08) 0.54–0.75	–0.11	[–0.29, 0.07]

算術平均値(標準偏差)

(n=6)

a) 差=高齢者–非高齢者

b) 幾何平均値(対数変換後の標準偏差)及び最小値–最大値を示す。幾何平均値の比(高齢者/非高齢者)を算出し、95%信頼区間を求めた。

(3-ii) 高齢高血圧症患者²⁹⁾

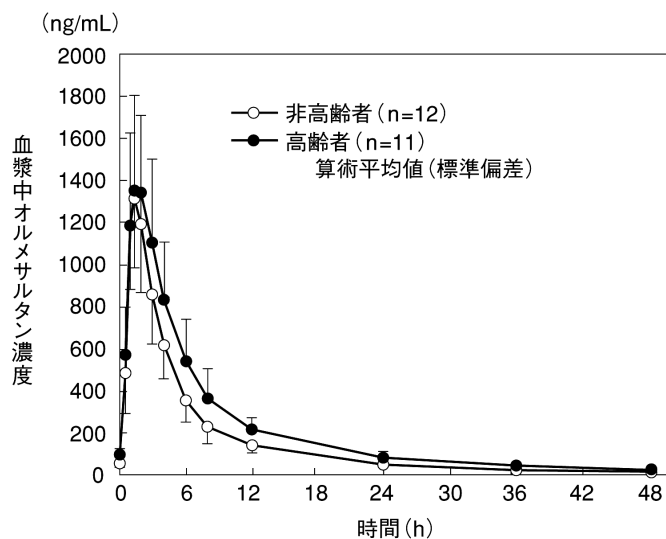
＜外国人データ＞

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、初回投与又は反復投与10日目の投与前、及び投与後に経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

初回投与後のC_{max}、AUC_{0-24h}及びT_{max}には両群間に統計学的に有意な差は認められなかったが、尿中排泄量、尿中排泄率並びに腎クリアランスに関しては両群間に有意な差が認められた（t検定；いずれもP=0.005）。投与10日目のC_{max}、T_{max}及びt_{1/2}に関しては両群間に統計学的に有意な差は認められず、また投与後24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。しかしながら、投与10日目における高齢者群での定常状態時のAUC_{ssτ}及び腎クリアランスは非高齢者群の約1.3及び約0.7倍と両群間に有意差が認められ（paired-t検定：それぞれP=0.006、P=0.0003）、高齢者群における腎排泄速度は非高齢者群より遅いことが示唆された。

反復投与後に高齢者群で観察された蓄積係数は1.10～1.19であり、反復投与後の薬物の蓄積は認められなかった。



投与10日目における血漿中オルメサルタン濃度推移

パラメータ	非高齢者群		高齢者群	
	Day 1 (n=12)	Day 10 (n=12)	Day 1 (n=12)	Day 10 (n=11) ^{d)}
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	1310 (21.8)	1313 (22.2)	1288 (21.1)	1436 (29.5)
T _{max} (hr) ^{b)}	2.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.5-3.0)	1.5 (1.0-3.0)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{a)}	7161 (23.2)	—	7772 (17.5)	—
AUC _{ssτ} (ng·h/mL) ^{a)}	—	6807 (22.6)	—	9078 (22.6)
t _{1/2} (hr) ^{a)}	—	10.58(23.6)	—	12.85(40.2)
尿中排泄量 _{0-24h} (μg) ^{c)}	5059 (1378)	4970 (1004)	3587 (877.0)	4863 (2096)
尿中排泄率 _{0-24h} (%) ^{c)}	7.9 (2.2)	7.8 (1.6)	5.6 (1.4)	7.6 (3.3)
腎クリアランス (mL/min) ^{a)}	11.4 (19.6)	11.9 (19.4)	7.5 (27.6)	8.3 (20.1)

a) 幾何平均値(幾何変動係数%) b) 中央値(最小値-最大値) c) 算術平均値(標準偏差)

d) 高齢者群1例に関しては定常状態における結果が得られなかった。

—:測定せず ss:steady state(定常状態)

(3-iii) 75 歳以上の高齢高血圧症患者²⁹⁾

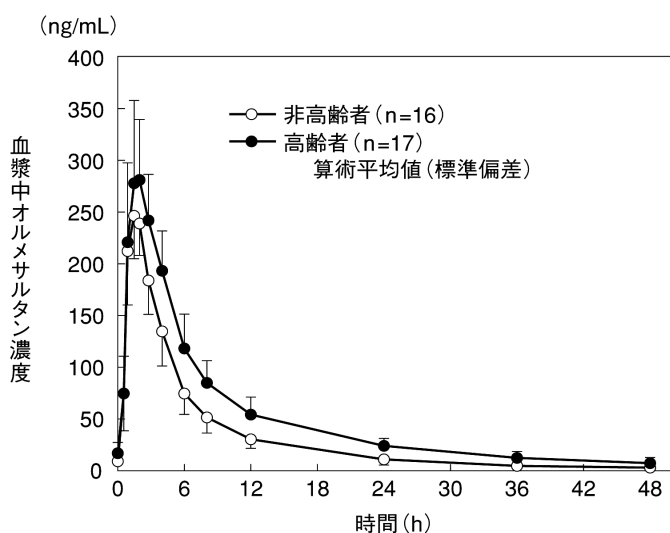
＜外国人データ＞

反復投与

高齢（75～81 歳、17 例）及び非高齢（18～45 歳、16 例）高血圧症患者にオルメサルタン メドキシミル 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、初回投与又は反復投与 14 日目の投与前、及び投与後に経時的に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

両群において T_{max} に基づく吸収速度は類似しており、両群とも吸収は速やかであった。高齢者（75 歳以上）群の AUC は非高齢者群より大きく、高齢者（75 歳以上）群と非高齢者群の AUC 比は初回 1 日目投与、反復投与 14 日目でそれぞれ 1.47、1.44 であった（paired-t 検定：いずれも $P < 0.001$ ）。同様に高齢者（75 歳以上）群の C_{max} は初回 1 日目投与、反復投与 14 日目いずれにおいても非高齢者群より有意に大きかった [1 日目：比率 1.29 ($P = 0.003$)、14 日目：比率 1.14 ($P = 0.030$)]。 $t_{1/2}$ は高齢者（75 歳以上）群のほうが長く ($P = 0.027$)、高齢者（75 歳以上）群におけるクリアランス速度の遅延には、少なくとも部分的に高齢者（75 歳以上）群における腎クリアランスの低下が関係していると考えられた。

反復投与後に高齢者（75 歳以上）群で観察された蓄積係数は 1.05～1.15 と小さかった。



投与 14 日目における血漿中オルメサルタン濃度推移

パラメータ	非高齢者群		高齢者(75歳以上)群	
	Day 1 (n=16) ^{d)}	Day 14 (n=16) ^{d)}	Day 1 (n=17) ^{e)}	Day 14 (n=17) ^{e)}
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	216.58 (17.71)	254.53 (14.38)	279.95 (29.39)	289.50 (18.02)
T _{max} (hr) ^{b)}	2.0 (1.5–3.0)	1.5 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–4.0)	1.5 (1.5–3.0)
AUC _{0–24h} (ng·h/mL) ^{a)}	1218.25 (26.64)	—	1796.82 (26.36)	—
AUC ^{ss} _τ (ng·h/mL) ^{a)}	—	1411.1 (17.4)	—	2035.4 (23.2)
t _{1/2} (hr) ^{a)}	—	12.30 (23.10)	—	16.49 (47.56)
尿中排泄量 _{0–24h} (mg) ^{c)}	0.86 (0.29)	—	0.80 (0.19)	—
尿中排泄量 ^{ss} _τ (mg) ^{c)}	—	1.05 (0.27)	—	0.89 (0.21)
尿中排泄率 _{0–24h} (%) ^{c)}	10.82 (3.66)	13.25 (3.45)	10.07 (2.33)	11.16 (2.58)
腎クリアランス (mL/min) ^{a)}	10.96 (42.41)	12.12 (27.41)	7.21 (30.78)	7.09 (28.44)

a) 幾何平均値(幾何変動係数) b) 中央値(最小値–最大値) c) 算術平均値(標準偏差)

d) 治験薬を投与した 18 例のうち、2 例は採血不能と効果不十分のため投与を中止した。

e) 治験薬を投与した 18 例のうち、1 例は同意の撤回により投与を中止した。

—:測定せず ss : steady state (定常状態)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

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

解説：

2.1 本剤あるいは本剤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。

2.2 妊婦又は授乳婦に対する本剤投与の経験はないが、動物実験（ラット）で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。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。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用を禁忌とした。

- ・ 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group :J Hypertens 2003;21(11):1983-1992

- ・ The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. :JAMA 2003;289(19):2560-2572

- ・ 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2019:156-163, ライフサイエンス出版

2.3 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³³⁾の中間結果に基づいて既に注意喚起されているアリスキレンフマル酸塩の「使用上の注意」との整合性を図り設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]
- 8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。
- 8.3 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。

解説：

- 8.1 国内の臨床試験において、本剤投与により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例に認められている。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あらわれたとの報告が添付文書中に記載されていることから、本剤を投与する場合には肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要と考えられる。
- 8.2 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³⁴⁾。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。
- 8.3 本剤の投与後、降圧作用に基づく「めまい」、「ふらつき」等があらわれることがあり〔「VIII.8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照〕、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

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

解説：

- 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者に対しレニン-アンジオテンシン系降圧剤を投与した場合には、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。したがって、これら患者に対しては治療上やむを得ないと判断される場合を除き本剤の使用は避けることが望ましい。
- 9.1.2 レニン-アンジオテンシン系を抑制する降圧剤を投与した場合、アルドステロン分泌抑制に基づくカリウム貯留作用に伴い、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者に対しては治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けることが望ましい。さらに、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値の推移には特に注意が必要である。
- 9.1.3 脳血管障害のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、これに伴う脳循環不全症状（めまい、頭重感、意欲の低下等）を悪化させるおそれがあることより、脳血管障害のある患者には、本剤を慎重に投与する必要がある。
- 9.1.4 嚴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と考えられる。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上）のある患者

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

9.2.2 血液透析中の患者

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

解説：

- 9.2.1 腎臓は高血圧の発症、維持に密接に関連しており、本態性高血圧による腎硬化症や腎実質性疾患に伴う高血圧など、高血圧症患者においては腎機能障害を伴う患者の割合が高く、また腎機能の低下は高齢者でも多く見受けられる。外国で実施した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²⁹⁾ [「VII.10.(1-ii) 腎機能障害患者」参照]。軽度・中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者では有効性、安全性には問題のないことが確認されているが、血清クレアチニンが 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。このような重篤な腎機能障害を有する患者では腎機能が悪化する可能性があり、投与量を減らすなど慎重に投与する必要がある。
- 9.2.2 血液透析中の患者では、体液量の減少等によりレニン活性が亢進しているため、レニン-アンジオテンシン系降圧剤により急激な血圧低下を起こすおそれがある。このような患者に本剤を投与する場合には、低用量から開始し、増量する場合には患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う必要があると考えられる。

(3)肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者**

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：5～9）でオルメサルタンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.2 参照]

解説：

9.3 外国で実施した肝機能障害患者薬物動態試験において、軽度及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類スコア：5～9）における AUC は肝機能正常者と比べそれぞれ約 1.1 及び約 1.7 倍増加することが確認されている²⁹⁾ [「VII.10.(2)肝機能障害患者」参照]。肝機能障害患者を対象に有効性、安全性を検討した試験は行っていないが、肝機能障害患者では有害事象発現率が高くなる可能性も考えられることから慎重に投与する必要がある。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦**9.5 妊婦**

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

妊娠中期及び末期にアンジオテンシン II 受容体拮抗剤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。[2.2 参照]

解説：

9.5 「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は「禁忌」として注意喚起している。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン II 受容体拮抗剤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において胎児・新生児の死亡等が報告されていることから、十分な注意が必要である。

(6)授乳婦**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。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。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。

解説：

9.6 本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められており、曝露量等から授乳中の児への影響が懸念されるため、授乳中の女性への投与を避けることが望ましい。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

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

(8)高齢者

9.8 高齢者

開始用量を遵守し、慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

解説：

9.8 腎機能低下など薬物動態に影響を及ぼす他の因子が重複した場合には有害事象が発現する可能性があること、さらに一般に高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られていることから、高齢患者に対しては、開始用量を遵守し、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要である。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

解説：

10.1 「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 2.3 参照。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等 [11.1.4 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFR が60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤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。

解説：

カリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤

カリウム保持性利尿剤及びカリウム補給剤に関しては本剤との併用投与の経験はないが、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、腎機能障害患者では特に注意することが望ましいと考えられる。

利尿降圧剤

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

リチウム製剤

本剤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。

なお、外国で実施したワルファリン、ジゴキシン、制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤）、プラバスタチン、アトルバスタチン、アムロジピン、アテノロールとの相互作用検討試験結果より、これら薬剤との併用による薬物動態の変化については、臨床的意義は小さいと考えられた。

アリスキレンフマル酸塩

「VIII.2.禁忌内容とその理由」解説 2.3 参照。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤³⁵⁾

無作為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^{36~39)}

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。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

11.1.2 腎不全（頻度不明）

11.1.3 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.4 ショック（頻度不明）、失神（頻度不明）、意識消失（頻度不明）

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

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

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

11.1.10 重度の下痢（頻度不明）

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

11.1.11 間質性肺炎（頻度不明）

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

解説：

11.1.10 主に米国において、オルメサルタン含有製剤との因果関係が否定できない重度の下痢を症状とするスプルー様腸疾患が報告されたため、米国添付文書が改訂された。国内においても、同様の報告がある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒
血液	赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	白血球数増加、血小板数減少	貧血
精神神経系	めまい、立ちくらみ、ふらつき感	頭痛、頭重感、眠気	
消化器		軟便	下痢、嘔気・嘔吐、口渇、口内炎、胃部不快感、便秘、腹痛
循環器			心房細動、動悸、ほてり、胸痛
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ALP 上昇	
泌尿器	BUN 上昇	血清クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿沈渣陽性	頻尿
その他	CK 上昇、CRP 上昇、トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇	全身倦怠感、咳嗽	浮腫、異常感（浮遊感、気分不良等）、胸部不快感、筋肉痛、脱力感、疲労、しびれ、味覚異常、脱毛

解説：

11.2 承認時までの試験及び国内・海外の副作用報告で報告された副作用のうち、主な自他覚症状及び検査値異常変動に基づき記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

オルメテック錠の副作用発現状況一覧表

	承認時迄 の状況 ^{注1)}	使用成績調査	合 計
調査施設数	93	1,348	1,426
調査症例数	569	6,327	6,896
副作用等の発現症例数	65	244	309
副作用等の発現件数	86	329	415
副作用等の発現症例率(%)	11.42	3.86	4.48

副作用等の種類 ^{注2)}	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	合 計
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (0.18)	—	1 (0.01)
直腸癌	1 (0.18)	—	1 (0.01)
血液及びリンパ系障害	—	6 (0.09)	6 (0.09)
貧血	—	5 (0.08)	5 (0.07)
腎性貧血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
免疫系障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
過敏症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
代謝及び栄養障害	—	14 (0.22)	14 (0.20)
糖尿病	—	1 (0.02)	1 (0.01)
高カリウム血症	—	6 (0.09)	6 (0.09)
高尿酸血症	—	3 (0.05)	3 (0.04)
低カリウム血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
低蛋白血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
食欲減退	—	1 (0.02)	1 (0.01)
高脂血症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
精神障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
不眠症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
統合失調症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
神経系障害	36 (6.33)	52 (0.82)	88 (1.28)
脳梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.01)
浮動性めまい	17 (2.99)	25 (0.40)	42 (0.61)
体位性めまい	12 (2.11)	15 (0.24)	27 (0.39)
頭痛	5 (0.88)	14 (0.22)	19 (0.28)
意識消失	—	1 (0.02)	1 (0.01)
片頭痛	1 (0.18)	—	1 (0.01)
傾眠	4 (0.70)	1 (0.02)	5 (0.07)
くも膜下出血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
失神	1 (0.18)	—	1 (0.01)
眼障害	1 (0.18)	2 (0.03)	3 (0.04)
眼の異常感	1 (0.18)	—	1 (0.01)
結膜出血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
光視症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
耳及び迷路障害	1 (0.18)	—	1 (0.01)
耳鳴	1 (0.18)	—	1 (0.01)
心臓障害	2 (0.35)	13 (0.21)	15 (0.22)
急性心筋梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.01)
不整脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心房細動	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心不全	—	1 (0.02)	1 (0.01)
動悸	2 (0.35)	3 (0.05)	5 (0.07)
洞性頻脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
上室性期外収縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)
頻脈	—	4 (0.06)	4 (0.06)
心室性期外収縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)

副作用等の種類 ^{注2)}	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	合 計
血管障害	2 (0.35)	20 (0.32)	22 (0.32)
潮紅	—	3 (0.05)	3 (0.04)
低血圧	1 (0.18)	11 (0.17)	12 (0.17)
起立性低血圧	—	1 (0.02)	1 (0.01)
蒼白	—	1 (0.02)	1 (0.01)
末梢冷感	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
四肢壊死	—	1 (0.02)	1 (0.01)
ほてり	—	2 (0.03)	2 (0.03)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (0.70)	5 (0.08)	9 (0.13)
喘息	—	1 (0.02)	1 (0.01)
咳嗽	3 (0.53)	4 (0.06)	7 (0.10)
呼吸困難	1 (0.18)	—	1 (0.01)
胃腸障害	10 (1.76)	19 (0.30)	29 (0.42)
腹部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口唇炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
便秘	—	3 (0.05)	3 (0.04)
下痢	5 (0.88)	5 (0.08)	10 (0.15)
消化不良	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃炎	1 (0.18)	—	1 (0.01)
胃食道逆流性疾患	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血便排泄	1 (0.18)	—	1 (0.01)
悪心	1 (0.18)	4 (0.06)	5 (0.07)
急性膵炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口内炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
嘔吐	1 (0.18)	—	1 (0.01)
頬粘膜のあれ	—	1 (0.02)	1 (0.01)
食道不快感	1 (0.18)	—	1 (0.01)
口の感覚鈍麻	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口の錯感覚	1 (0.18)	—	1 (0.01)
肝胆道系障害	—	20 (0.32)	20 (0.29)
肝機能異常	—	15 (0.24)	15 (0.22)
急性肝炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
高ビリルビン血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝障害	—	3 (0.05)	3 (0.04)
皮膚及び皮下組織障害	6 (1.05)	17 (0.27)	23 (0.33)
薬疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
そう痒症	2 (0.35)	7 (0.11)	9 (0.13)
発疹	4 (0.70)	7 (0.11)	11 (0.16)
そう痒性皮疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
蕁麻疹	—	3 (0.05)	3 (0.04)
持続性隆起性紅斑	1 (0.18)	—	1 (0.01)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.18)	2 (0.03)	3 (0.04)
頸部痛	—	2 (0.03)	2 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.18)	—	1 (0.01)
腎及び尿路障害	2 (0.35)	17 (0.27)	19 (0.28)
頻尿	2 (0.35)	2 (0.03)	4 (0.06)
蛋白尿	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腎障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.01)
急性腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腎機能障害	—	11 (0.17)	11 (0.16)
生殖系及び乳房障害	1 (0.18)	—	1 (0.01)
勃起不全	1 (0.18)	—	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 ^{注2)}	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	合計
一般・全身障害及び投与部位の状態	10 (1.76)	12 (0.19)	22 (0.32)
無力症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胸部不快感	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.04)
不快感	1 (0.18)	—	1 (0.01)
異常感	—	5 (0.08)	5 (0.07)
倦怠感	6 (1.05)	2 (0.03)	8 (0.12)
浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.01)
末梢性浮腫	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.03)
口渇	1 (0.18)	2 (0.03)	3 (0.04)
異物感	1 (0.18)	—	1 (0.01)
臨床検査	1 (0.18)	81 (1.28)	82 (1.19)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	11 (0.17)	11 (0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	14 (0.22)	14 (0.20)
血中ビリルビン増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中コレステロール増加	—	3 (0.05)	3 (0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	6 (0.09)	6 (0.09)
血中クレアチニン増加	—	10 (0.16)	10 (0.15)
血中ブドウ糖増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	5 (0.08)	5 (0.07)
血中カリウム減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中カリウム増加	—	4 (0.06)	4 (0.06)
血圧低下	—	16 (0.25)	16 (0.23)
血中トリグリセリド増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中尿素増加	—	7 (0.11)	7 (0.10)
血中尿酸増加	—	11 (0.17)	11 (0.16)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	6 (0.09)	6 (0.09)
グリコヘモグロビン増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
ヘマトクリット減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
尿中血陽性	—	1 (0.02)	1 (0.01)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
高比重リポ蛋白減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板数減少	—	4 (0.06)	4 (0.06)
赤血球数減少	—	3 (0.05)	3 (0.04)
白血球数減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
白血球数増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	2 (0.03)	2 (0.03)
尿量増加*	1 (0.18)	—	1 (0.01)

注 1) 承認時までの臨床試験成績の集計、146-019 試験、146-004 試験、142-013 試験、146-005 試験、146-009 試験、142-022 試験、145-002 試験、146-010 試験、143-024 試験、143-025 試験、143-026 試験、146-006 試験、146-007 試験を併合

注 2) MedDRA/J Version 14.1

承認時迄の副作用は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の安全性評価対象例数が自覚症状・他覚所見の安全性評価対象例数と異なるため、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。

* 承認時迄の副作用「尿量増加」は自覚症状・他見所見として扱っていたが、MedDRA コードへ変換したため臨床検査項目に含めた。

オルメテック錠の承認時迄の臨床検査値異常変動

項目	評価例数	異常発現例数	異常発現例数 /評価例数
臨床検査	563	87	15.45%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	555	15	2.70%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	555	12	2.16%
血中アルブミン減少	536	1	0.19%
血中ビリルビン増加	526	1	0.19%
血中カルシウム減少	244	1	0.41%
血中コレステロール増加	554	2	0.36%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	528	9	1.70%
血中クレアチニン増加	557	3	0.54%
血中乳酸脱水素酵素増加	552	6	1.09%
血中カリウム減少	557	2	0.36%
血中カリウム増加	557	16	2.87%
血中トリグリセリド増加	39	1	2.56%
血中尿素増加	554	13	2.35%
血中尿酸増加	553	17	3.07%
C-反応性蛋白増加	473	5	1.06%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	1	3.70%
ヘマトクリット減少	554	6	1.08%
ヘモグロビン減少	554	8	1.44%
好中球数増加	526	1	0.19%
血小板数減少	553	3	0.54%
総蛋白減少	555	2	0.36%
赤血球数減少	555	7	1.26%
白血球数減少	555	2	0.36%
白血球数増加	555	3	0.54%
血中リン減少	227	1	0.44%
尿沈渣陽性	508	3	0.59%
好酸球百分率増加	525	1	0.19%
好中球百分率減少	526	1	0.19%
リンパ球百分率減少	526	1	0.19%
尿中蛋白陽性	543	3	0.55%
血中アルカリホスファターゼ増加	545	4	0.73%

注) MedDRA/J Version 14.1

承認時迄の副作用は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の安全性評価対象例数が自覚症状・他覚所見の安全性評価対象例数と異なるため、承認時迄の臨床検査値異常変動は上記の通り別表に集計した。

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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

【過量投与時の臨床症状】

臨床的に重要なものを以下に記す。括弧内は具体的な徴候と症状。

○副交感神経（迷走神経）刺激が起きた場合、徐脈（胸痛又は不快感；ふらふら感；めまい又は失神、息切れ；緩徐もしくは不規則な拍動；異常な疲労）が生じる可能性がある。

○低血圧（かすみ目；錯乱；起立性のめまい、失神又はふらふら感；発汗；異常な疲労又は虚弱）

○頻脈（速い、強い、又は不規則な鼓動・脈拍）

【過量投与時の対処法】

オルメサルタンに特有の解毒剤はない。

処置は一般的な対症療法、支持療法である。

○消失を促進するために

オルメサルタンの透析性は不明である。

蛋白結合率が高い（99%）ので透析による除去は期待できない。

○モニタリング

血圧を観察する。

○支持療法

処置は一般的な対症療法、支持療法である。

症候性の低血圧を是正する。

意図的な過量投与をおこした疑いのある患者は精神科医に紹介すべきである。

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

一般薬理試験

モルモット摘出回腸における BaCl₂収縮の抑制 (100 µg/mL) 及び A II 収縮の抑制 (0.001 µg/mL 以上)、ラット妊娠子宮の収縮振幅の抑制 (10 µg/mL 以上)、麻酔イヌにおける血圧低下、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 (300mg/kg、i.d.)、モルモット摘出心房における拍動数の抑制 (100 µg/mL)、ラット胃液分泌における総胃液酸度の低下 (100mg/kg 以上、i.d.) 及び胃液分泌量の減少 (300mg/kg、i.d.)、ラットにおける尿量減少及び尿中電解質排泄の抑制 (各 300mg/kg、p.o.) が認められたが、薬効に基づく A II 収縮の抑制以外はいずれも軽度であった。その他の項目に影響は認められなかった。

試験項目 (試験方法等)	動物 系統・性 体重	一 群 例 数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般活動及び行動に及ぼす影響 (Irwin の行動観察表)	マウス ddY・雄 30～34g	5	経口	30, 100, 300, 1000	変化なし	
	ラット SD・雄 204～226g	5	経口	30, 100, 300, 1000	変化なし	
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動量 (小動物運動解析装置)	マウス ddY・雄 27～34g	8	経口	30, 100, 300	影響なし
	チオペンタール麻酔 (チオペンタールナトリウム 30mg/kg iv)	マウス ddY・雄 27～32g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	電撃痙攣 (電撃刺激痙攣装置: 20mA, 22mA, 25mA, 3.5msec)	マウス ddY・雄 27～35g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	ペンチレンテトラゾール痙攣 (ペンチレンテトラゾール 50, 60, 100mg/kg sc)	マウス ddY・雄 27～34g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	疼痛反応 (酢酸 writhing 法)	マウス ddY・雄 27～34g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	正常体温 (直腸温)	ラット SD・雄 172～193g	5	経口	30, 100, 300	影響なし
	協調運動 (Rota-rod 法)	マウス ddY・雄 28～33g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	自発脳波	ラット Wistar・雄 277～318g	5	経口	30, 100, 300	影響なし

試験項目 (試験方法等)		動物 系統・性 体重	一 群 例 数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
体性神経系に及ぼす影響	横隔神経一筋標本 (Bülbring の方法)	ラット SD・雄 179~210g	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	影響なし	
	局所麻酔及び眼粘膜刺激	モルモット Hartley・雄 357~414g	5	点眼	10, 100 μ g/mL	作用なし	
平滑筋及び自律神経系に及ぼす影響	摘出回腸の自動運動	ウサギ 日本白色種・雄 3.1~3.5kg 摘出回腸	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	影響なし	
	摘出回腸の各種アゴニストによる収縮反応 アセチルコリン(0.1 μ g/mL) 収縮 ヒスタミン(0.1 μ g/mL) 収縮 セロトニン(0.5 μ g/mL) 収縮 BaCl ₂ (100 μ g/mL) 収縮 A II (0.1 μ g/mL) 収縮	モルモット Hartley・雄 392~419g 摘出回腸	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL 1, 10, 100 μ g/mL 1, 10, 100 μ g/mL 1, 10, 100 μ g/mL 0.001, 0.01, 0.1 μ g/mL	影響なし 影響なし 影響なし 100 μ g/mLで収縮を軽度抑制 0.001 μ g/mLより収縮抑制	
	摘出気管	モルモット Hartley・雄 364~442g 摘出気管	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	影響なし	
	摘出子宮	非妊娠子宮	ラット SD・雌 172~194g 摘出子宮	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	影響なし
		妊娠子宮	ラット SD・雌 262~336g 摘出子宮	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	10 μ g/mLより収縮振幅を軽度抑制
	呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸数 血圧 血流量(頸動脈) 心拍数 心電図 血圧反応	ビーグル犬 雄 9~13kg	4	十二指腸内	10, 30, 100, 300 10, 30, 100, 300 10, 30, 100, 300 10, 30, 100, 300 10, 30, 100, 300 10, 30, 100, 300	300mg/kg で増加 300mg/kg で下降 300mg/kg で減少 影響なし 影響なし 300mg/kgで頸動脈閉塞昇圧抑制
摘出心房		モルモット Hartley・雄 377~444g 摘出右心房	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 μ g/mL	100 μ g/mL で拍動数を軽度抑制	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目 (試験方法等)		動物 系統・性 体重	一 群 例 数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
消化器系に及ぼす影響	胃液分泌	ラット SD・雄 156~179g	5	十二指腸 内	30, 100, 300	100mg/kg より総胃 液酸度低下 300mg/kg で胃液 分泌量減少
	腸管内輸送能	マウス ddY・雄 23~28g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
	胃内容物排出能	マウス ddY・雄 23~28g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿量、尿中電解質排泄量、尿浸透圧	ラット SD・雄 211~257g	6	経口	10, 30, 100, 300	300mg/kg で尿量 減少 300mg/kg で尿中 電解質排泄抑制
	クレアチニンクリアランス					影響なし
血液系に及ぼす影響	血糖	ラット SD・雄 184~215g	5	経口	30, 100, 300	影響なし
	血液凝固時間	ラット SD・雄 173~196g	5	経口	30, 100, 300	影響なし
	血小板凝集 (ADP、コラーゲン)	ウサギ血液 日本白色種・雄 3.1~3.5kg	5	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	影響なし

心臓に及ぼす影響

モルモット摘出心筋活動電位波形に対する活性代謝物オルメサルタン (1、10、100 µg/mL) の影響は認められず、イヌにオルメサルタン メドキシミルを単回経口投与 (10、30、100mg/kg) した後の心電図にも影響は認められなかった。したがって、オルメサルタン メドキシミルは心筋活動電位に対し影響を及ぼさず、不整脈を誘発する可能性は低いものと考えられた。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

経口投与では雌雄のマウス、ラット及びイヌともに死亡例は認められず、最小致死量はいずれも雌雄ともに 2000mg/kg より大きいと判断された。静脈内投与ではマウスが 2000 及び 1850mg/kg において、ラットが 1700mg/kg においてそれぞれ死亡例が認められ、最小致死量はマウスが雌雄ともに 1700~1850mg/kg の間、ラットが雌雄ともに 1550~1700mg/kg の間と判断された。

動物種/ 系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス RFVL	経口	500 1000 2000	雄 雌	概略のLD ₅₀ 値: >2000	死亡例なし 特記すべき所見なし
マウス CD-1	静脈内	1700 1850 2000	雄 雌	最小致死量: 1700~1850	一般状態:呼吸不整、自発運動抑制、歩行不能、ふらつき歩行、痙攣
ラット F344	経口	500 1000 2000	雄 雌	概略のLD ₅₀ 値: >2000	死亡例なし 特記すべき所見なし
ラット F344	静脈内	1400 1550 1700	雄 雌	最小致死量: 1550~1700	一般状態:呼吸不整、自発運動抑制、側臥、痙攣、血尿、ふらつき歩行 剖検:死亡例全例に膀胱内赤褐色尿の貯留。生存例は異常なし。
イヌ ビーグル	経口	1000 2000	雄 雌	>2000	死亡例なし 1000 雄:一過性の摂餌量減少 ≥1000 雌:白色便及び一過性の摂餌量減少

(2)反復投与毒性試験

ラット 28 日間投与試験並びに 28 日間回復性試験

(ラット 100、300、1000mg/kg/日 28 日間 1 日 1 回反復経口投与)

投与過誤による死亡が 1 例(雄 1000mg/kg、投与 17 日目)認められた以外、死亡例は認められなかった。観察された以下の変化は 28 日間の休薬により回復あるいは回復傾向を示し、1000mg/kg での変化以外はいずれも軽度であった。これらの変化は他の AII 受容体拮抗薬や ACE 阻害薬でも認められており、レニン-アンジオテンシン (RA) 系に作用する薬剤に共通する薬理作用に関連した変化と考え、毒性学的な変化ではないと判断された。

本試験では投与に起因した毒性は認められず、無毒性量は 1000mg/kg と判断された。

	100mg/kg 以上	300mg/kg 以上	1000mg/kg
観察された 変化	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 赤血球系検査項目(RBC、Hb、HCT)の低値 カリウムの高値、ナトリウムの低値(血液生化学的検査) 心臓重量の低値 	<ul style="list-style-type: none"> 尿蛋白の低下傾向 BUN、クレアチニンの有意な高値(雄) 腎臓重量(比体重値)の高値 	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓の傍糸球体細胞顆粒指数の増加(病理組織学的検査)

ラット 6 ヶ月間投与試験

(ラット 30、100、300、1000mg/kg/日 6 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

投与過誤による死亡が 1 例(雄 1000mg/kg、投与 115 日目)認められた以外、死亡例は認められなかった。以下の変化のうち、尿細管上皮の再生(300mg/kg 以上)は上皮細胞障害を示唆する病変であり毒性と判断されたが、それ以外は薬理作用に関連した変化と考えられた。

本試験における無毒性量は雄が 100mg/kg、雌が 1000mg/kg と判断された。

IX. 非臨床試験に関する項目

投与群	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
観察された変化	<ul style="list-style-type: none"> ・尿検査蛋白の低下傾向 ・赤血球系検査項目(RBC、Hb、HCT)の低値 ・心臓重量の低値 ・腎臓重量の高値 ・腎臓の傍糸球体細胞顆粒指数の増加あるいは増加傾向(病理組織学的検査) ・小葉間動脈から輸入動脈にかけて血管壁の肥厚 			
	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量抑制 ・摂水量、尿量の増加あるいは増加傾向 ・尿比重、浸透圧の低下傾向及び有意な低下(雄) ・BUN、カリウムの高値並びにナトリウムの低値(血液生化学的検査) 			
	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中ナトリウム排泄量の増加傾向(雄) ・基底膜の肥厚を伴う尿細管上皮の再生(病理組織学的検査、雄) 			
	<ul style="list-style-type: none"> ・クレアチニンの有意な高値(血液生化学的検査、雄) 			

イヌ 3 ヶ月間投与試験-1

(イヌ 125、250、500mg/kg/日 3 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

500mg/kg 群の雄 1 例が、投与 34 日目に瀕死のため途中剖検された。瀕死の原因は、血液生化学的検査で BUN、クレアチニン及び無機リンの増加、尿検査で潜血反応及び尿円柱が観察され、病理組織学的検査で尿細管の拡張や尿細管上皮の再生像が顕著に認められたことから、投与に起因した腎障害と考えられた。

生存例での観察された変化のうち、腎臓の傍糸球体細胞の過形成及び傍糸球体細胞顆粒の増加は RA 系に作用する薬剤に共通する薬理作用に関連した変化と考えられた。

本試験における 125mg/kg は毒性量、500mg/kg は致死量と判断された。

	125mg/kg	250mg/kg	500mg/kg
観察された変化	<ul style="list-style-type: none"> ・BUNの軽度上昇(血液生化学的検査) ・腎臓における尿細管上皮の再生像、尿細管の拡張(病理組織学的検査) ・腎傍糸球体細胞の過形成及び傍糸球体細胞顆粒の増加 		

イヌ 3 ヶ月間投与試験-2

(イヌ 30、60mg/kg/日 3 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

30mg/kg 群の雌 1 例が投与 83 日目に死亡したが、腎障害は認められず、一般状態、尿検査及び血液生化学検査にも異常は認められなかった。250mg/kg の 3 ヶ月投与例でも死亡が認められなかったことなどから、死亡例は本薬に直接起因した死亡ではないと判断された。生存例では病理組織学的検査において腎臓の傍糸球体細胞顆粒の増加が各投与群に認められたが、尿細管の変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は 60mg/kg と判断された。

イヌ 12 ヶ月間投与試験

(イヌ 10、40、160mg/kg/日 12 ヶ月間 1 日 1 回反復経口投与)

死亡例は認められなかった。以下の所見のうち、腎臓の傍糸球体細胞の過形成及び傍糸球体細胞顆粒の増加は薬理作用に関連した変化と考えられた。BUN 上昇が 160 mg/kg の 1 例で認められたが、毒性の指標である尿細管の変化は認められなかった。

本試験での無毒性量は 160mg/kg と判断された。

	40mg/kg 以上	160mg/kg
観察された変化	・腎臓の傍系球体細胞顆粒の増加(病理組織学的検査)	・傍系球体細胞の過形成(病理組織学的検査) ・1/4例(24~48週)でBUNの上昇(血液生化学的検査。病理組織学的検査で尿細管の変化は認められず)

(3)遺伝毒性試験

オルメサルタン メドキシミル、活性代謝物オルメサルタン及び側鎖エステル部位由来の代謝物である Diacetyl について以下の *in vitro* 試験、*in vivo* 試験を実施した (Diacetyl については、「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照)。

オルメサルタン メドキシミルは、*in vitro* 試験では染色体異常試験及び MLA において陽性応答を示した。染色体異常試験ではオルメサルタンが有する過度の細胞毒性に起因する染色体異常誘発性及び Diacetyl の染色体異常誘発性が、MLA では Diacetyl がその原因と推察された。しかしながら、いずれの応答も生体内での遺伝毒性誘発を示唆するものではないことに加え、*in vivo* 試験ではオルメサルタン メドキシミル投与による陽性応答が認められなかったことから、オルメサルタン メドキシミルは生体内では遺伝毒性を発現しないものと判断された。

試験名	オルメサルタン メドキシミル	活性代謝物 オルメサルタン	Diacetyl
<i>in vitro</i>			
細菌を用いた復帰突然変異試験 ^{a)}	-/-	-/-	-/+
哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 ^{a)}	+/-	+/+	+/+
マウスリンフォーマ遺伝子突然変異試験 (MLA) ^{a)}	+/+	+/-	+/+
シリアンハムスター胚細胞形質転換試験	-	-	
<i>in vivo</i>			
マウス小核試験(骨髄)	-		
ラット肝臓不定期 DNA 合成試験	-		
Tg マウス遺伝子突然変異試験 (小腸・肝臓・腎臓)	-		
コメットアッセイ(腎臓)	-		

-:陰性、+:陽性 空欄は未実施

a) S9(ラット肝ミクロソーム分画)非添加(直接法)/S9 添加(代謝活性化法)

(4)がん原性試験

ラット 24 ヶ月間がん原性試験

(ラット 200、600、2000mg/kg/日の摂取量になるよう飼料にオルメサルタン メドキシミルを混合 24 ヶ月間混餌投与)

各投与群において投与に起因した一般状態の変化は認められなかった。代謝部位である消化管及び肝臓並びに毒性標的臓器の腎臓を含め、検査を行ったいずれの臓器・組織においても投与に起因した腫瘍性病変の有意な増加は認められず、ラットに対して催腫瘍性を示さないものと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウス 26 週間がん原性代替試験

[p53 (+/-) C57BL/6 マウス 100、300、1000mg/kg/日 26 週間 1 日 1 回反復経口投与]

一般状態、体重及び摂餌量、並びに血液学的検査において投与に起因した変化は認められなかった。病理組織学的に自然発生腫瘍以外の腫瘍性病変は認められず、オルメサルタン メドキシミルはがん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスに対して催腫瘍性を示さないものと考えられた。

ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス 26 週間がん原性代替試験

(CB6F₁-TgHras2 マウス 1000mg/kg/日 26 週間混餌投与)

一般状態、体重及び摂餌量、血液学的検査並びに血液生化学的検査において毒性所見は認められなかった。病理組織学的検査で投与に起因した腫瘍性病変の有意な増加は認められず、ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウスに対して催腫瘍性を示さないものと考えられた。

(5)生殖発生毒性試験

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験

[ラット 40、200、1000mg/kg/日 雄：交配前 9 週間及び交配期間 (2 週間)、雌：交配前 2 週間及び交配期間 (交尾成立まで最長 2 週間) 並びに妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復経口投与]

親動物に対する影響で体重増加抑制、摂餌量減少が 40mg/kg 以上の投与群に認められた。交尾率、妊娠率、胎児への影響は認められなかった。本試験における親動物に対する一般毒性的な無毒性量は 40mg/kg より小さく、次世代の発生及び生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg より大きいと判断された。

ラット器官形成期投与試験

(ラット 40、200、1000mg/kg/日 妊娠 7~17 日まで 11 日間 1 日 1 回反復経口投与)

本試験での親動物に対する一般毒性的及び生殖あるいは次世代の発生に対する無毒性量は 40mg/kg と判断された。

投与群	200mg/kg 以上	1000mg/kg
親動物	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量の減少、体重増加抑制(妊娠期間) 自発運動量の減少、呼吸不整(妊娠末期、1/13 例) 一般状態の悪化及び母性行動の不良(出産後、2/13例) 	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量の減少、呼吸不整(妊娠末期、5/13 例) 出産時まで4/13例死亡 一般状態の悪化及び母性行動の不良(出産後、1/9例)
胚・胎児		<ul style="list-style-type: none"> 生存胎児の平均体重の有意な減少及び尾椎化骨核数の有意な減少(妊娠20日に剖検)
出生児	<ul style="list-style-type: none"> 離乳以降の平均体重の有意な減少及び生後分化の抑制 母性行動不良の場合、発育不全により全例死亡 	
次世代交配試験		<ul style="list-style-type: none"> 出生児数の有意な減少

ウサギ器官形成期投与試験

(ウサギ 0.3、1、3mg/kg/日 妊娠 6~18 日まで 13 日間 1 日 1 回反復経口投与)

母体に対する影響で死亡例が観察されたが、ウサギは AII 受容体拮抗薬あるいは ACE 阻害薬に対し感受性が高いことが知られており、そのためラットよりも毒性が強くあらわれたものと考えられた。胚・胎児に対する影響では投与に起因した変化は認められなかった。本試験における親動物に対する一般毒性的な無毒性量は 0.3mg/kg、親動物の生殖並びに次世代の発生に対する無毒性量は 1mg/kg よりも大きいと判断された。

投与群	1mg/kg	3mg/kg
親動物	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠14~20日に死亡(7/25例:摂餌量減少、体重増加抑制、一般状態悪化、胃潰瘍) 	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠12~17日に死亡(8/9例:摂餌量減少、体重増加抑制、一般状態悪化、胃潰瘍)

ラット周産期及び授乳期投与試験-1

(ラット 8、40、200mg/kg/日 妊娠 17 日～出産 21 日まで 1 日 1 回反復経口投与)

観察された変化のうち、母体に対する影響での体重増加抑制及び摂餌量減少は妊娠の維持あるいは次世代に対する影響を考慮し、毒性所見と判断されたため、本試験における親動物に対する一般毒性的無毒性量は 8mg/kg、生殖に対する無毒性量は 40mg/kg と判断され、次世代の発生に対する無毒性量は 8mg/kg 未満と判断された。

投与群	8mg/kg	40mg/kg	200mg/kg
親動物	・授乳行動の不良 (1/22 例:投薬に起因せず)	・摂餌量の減少(妊娠末期～授乳期間)	・体重増加抑制(授乳期間) ・一般状態の悪化(授乳期間、2/24例:胃底腺部の潰瘍及び出血)
出生児	・体重増加抑制、生後分化の遅延	・一般状態の悪化(離乳前後)	・腎盂拡張を伴う死亡、出生児の体重減少

ラット周産期及び授乳期投与試験-2

(ラット 0.3、1.6mg/kg/日 妊娠 17 日～出産 21 日まで 1 日 1 回反復経口投与)

母体に対する影響はいずれの投与群においても認められず、出生児に対する影響は育成期間中の体重増加抑制が 1.6mg/kg 群に認められた。

本試験における次世代の発生に対する無毒性量は 0.3mg/kg と判断された。

これら 2 試験より、ラット周産期及び授乳期投与試験における親動物に対する一般毒性的無毒性量は 8mg/kg、生殖に対する無毒性量は 40mg/kg、次世代の発生に対する無毒性量は 0.3mg/kg と判断された。

(6)局所刺激性試験

該当しない

(7)その他の特殊毒性

抗原性試験

マウス抗原性試験：オルメサルタン メドキシミル 0.02、0.2mg/body の単独免疫群（週 5 回で 3 週間連続計 15 回経口投与）及びアジュバント（水酸化アルミニウム）併用免疫群（1 週間隔で 3 回腹腔内投与）から得られた被検血清で受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験を行い血清中の PCA 抗体価を検出した結果、抗原性を示さないものと判断された。

モルモット抗原性試験：オルメサルタン メドキシミル 0.1、1mg/body の単独免疫群（週 5 回で 4 週間連続計 20 回経口投与）及びアジュバント（Freund's complete adjuvant）併用免疫群（10 日間隔で 3 回皮下投与）から得られた被検血清で受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験、全身アナフィラキシー反応（SANA）試験を行った。PCA 試験において 0.1mg/body のアジュバント併用群 1/6 例に 10 倍の PCA 抗体価が認められた以外はすべての例で 5 倍より低い PCA 抗体価を示したのに対し、陽性対照群（2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 3mg/body）で 6 例中 1 例が 320 倍、5 例が 1280 倍を示した。SANA 試験では陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

アルミピロー又はプラスチックボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」参照

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

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

2002年4月25日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オルメテック OD錠5mg	2017年2月15日	22900AMX00158	2017年6月16日	2017年6月16日
オルメテック OD錠10mg	2015年8月17日	22700AMX00765	2015年12月11日	2015年12月14日
オルメテック OD錠20mg	2015年8月17日	22700AMX00766	2015年12月11日	2015年12月14日
オルメテック OD錠40mg	2015年8月17日	22700AMX00767	2015年12月11日	2015年12月14日

<参考>

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
オルメテック錠5mg*	2006年2月1日	21800AMZ10037
オルメテック錠10mg*	2004年1月29日	21600AMZ00031
オルメテック錠20mg*	2004年1月29日	21600AMZ00032
オルメテック錠40mg*	2009年10月27日	22100AMX02274

*2017年に販売中止、2018年3月末日で経過措置期間が満了した。

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

<参考>

オルメテック錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・錠 40mg*

再審査結果公表年月日：2013年12月19日

内容：薬事法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない。

*2017年に販売中止、2018年3月末日で経過措置期間が満了した。

11. 再審査期間

該当しない

<参考>

オルメテック錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・錠 40mg*

8年（2004年1月29日～2012年1月28日：終了）

*2017年に販売中止、2018年3月末日で経過措置期間が満了した。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	レセプト電算 処理システム用 コード
オルメテック OD錠 5mg	1254006010101 (PTP100錠)	2149044F8029	2149044F8029	622540001
オルメテック OD錠 10mg	1245288010101 (PTP100錠) 1245288010201 (PTP140錠) 1245288010102 (PTP500錠) 1245288010202 (PTP700錠)	2149044F5020	2149044F5020	622452801
オルメテック OD錠 20mg	1245295010101 (PTP100錠) 1245295010201 (PTP140錠) 1245295010102 (PTP500錠) 1245295010202 (PTP700錠) 1245295010301 (プラスチックボトル 500錠)	2149044F6026	2149044F6026	622452901
オルメテック OD錠 40mg	1245424010101 (PTP100錠) 1245424010201 (PTP140錠) 1245424010102 (PTP500錠)	2149044F7022	2149044F7022	622454201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1131-1142
- 2) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1283-1295
- 3) 荻原俊男、市川秀一：臨床医薬 2003;19(9): 969-981
- 4) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(9):983-1000
- 5) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(9):1001-1028
- 6) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2004;20(2):115-159
- 7) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(10):1097-1130
- 8) 越田英夫ほか：臨床医薬 2004;20(2):189-211
- 9) 平井愛山、伊藤公道：臨床医薬 2004;20(2):161-187
- 10) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2004;20(1):61-80
- 11) 阿部圭志ほか：臨床医薬 2004;20(2):213-235
- 12) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2006;22(10):873-893
- 13) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2007;23(7):695-705
- 14) 久代登志男ほか：臨床医薬 2006;22(8):699-714
- 15) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2009;25(2):141-164
- 16) Teramoto T, et al. : Hypertens Res 2012;35(12):1136-1144 (PMID : 22763478)
- 17) Kario K, et al. : Hypertension 2014;64(5):989-996 (PMID : 25156169)
- 18) 中島光好ほか：臨床医薬 2003;19(12):1397-1420
- 19) 市川秀一ほか：臨床医薬 2004;20(1):33-60
- 20) 林 博史ほか：臨床医薬 2004;20(3):303-321
- 21) Hayashi H, et al. : Hypertens Res 1992;15(3・4):127-135
- 22) Ichikawa S and Takayama Y : Hypertens Res 2001;24(6):641-646 (PMID : 11768722)
- 23) 曾根正好ほか：臨床医薬 2004;20(3):323-349
- 24) 小池博之ほか：三共研究所年報 2003;55:1-91
- 25) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたオルメテック錠 40mg と口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 26) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1143-1156
- 27) 金田重人：臨床医薬 2003;19(11):1271-1282
- 28) 曾根正好、二瓶 宏：臨床医薬 2004;20(2):237-257
- 29) von Bergmann K, et al. : J Hypertens 2001;19(S1):S33-S40 (PMID : 11451213)
- 30) Yamada A, et al. : Drug Metab Dispos 2007;35(12):2166-2176 (PMID : 17823233)
- 31) Weiss J, et al. : Biopharm Drug Dispos 2010;31(2-3):150-161 (PMID : 20222053)
- 32) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1297-1306
- 33) Parving HH, et al. : N Engl J Med 2012;367(23):2204-2213 (PMID : 23121378)
- 34) Bertrand M, et al. : Anesth Analg 2001;92(1):26-30 (PMID : 11133595)
- 35) Makani H, et al. : BMJ 2013;346:f360. doi: 10.1136 (PMID : 23358488)
- 36) Savage R : Drugs Aging 2005;22(3):185-200 (PMID : 15813652)
- 37) Gómez-Moreno G, et al. : Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009 Feb 1;14(2):E81-89 (PMID : 19179955)
- 38) Elliott WJ : J Clin Hypertens 2006;8(10):731-737 (PMID : 17028488)

39) Fogari R, et al. : J Hypertens 2002;20(5):1007-1014 (PMID : 12011663)

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

オルメサルタン メドキシミルは 2002 年 4 月 25 日に高血圧症治療での適応で最初に承認を取得した。

現在、100 カ国で承認を取得し、88 カ国で販売されている。

主な販売国又は地域を以下の通り示す。

カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、スイス、英国、米国等

OD 錠は、海外で販売していない。

(2020 年 10 月現在)

<参考：オルメサルタン メドキシミル錠>

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 10 月 BENICAR – olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Benicar is indicated for the treatment of hypertension in adults and children six years of age and older, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including the class to which this drug principally belongs. There are no controlled trials demonstrating risk reduction with Benicar.</p> <p>Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program’s Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).</p> <p>Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.</p> <p>Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.</p> <p>Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as</p>

monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adult Hypertension

Dosage must be individualized. The usual recommended starting dose of Benicar is 20 mg once daily when used as monotherapy in patients who are not volume-contracted. For patients requiring further reduction in blood pressure after 2 weeks of therapy, the dose of Benicar may be increased to 40 mg. Doses above 40 mg do not appear to have greater effect. Twice-daily dosing offers no advantage over the same total dose given once daily.

For patients with possible depletion of intravascular volume (e.g., patients treated with diuretics, particularly those with impaired renal function), initiate Benicar under close medical supervision and give consideration to use of a lower starting dose [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

2.2 Pediatric Hypertension (6 Years of Age and Older)

Dosage must be individualized. For children who can swallow tablets, the usual recommended starting dose of Benicar is 10 mg once daily for patients who weigh 20 to <35 kg (44 to 77 lb), or 20 mg once daily for patients who weigh ≥ 35 kg. For patients requiring further reduction in blood pressure after 2 weeks of therapy, the dose of Benicar may be increased to a maximum of 20 mg once daily for patients who weigh <35 kg or 40 mg once daily for patients who weigh ≥ 35 kg.

Use of Benicar in children <1 year of age is not recommended [*see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.4)*].

For children who cannot swallow tablets, the same dose can be given using an extemporaneous suspension as described below [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Follow the suspension preparation instructions below to administer Benicar as a suspension.

Preparation of Suspension (for 200 mL of a 2 mg/mL suspension)

Add 50 mL of Purified Water to an amber polyethylene terephthalate (PET) bottle containing twenty Benicar 20 mg tablets and allow to stand for a minimum of 5 minutes. Shake the container for at least 1 minute and allow the suspension to stand for at least 1 minute. Repeat 1-minute shaking and 1-minute standing for four additional times. Add 100 mL of Ora-Sweet® and 50 mL of Ora-Plus®¹ to the suspension and shake well for at least 1 minute. The suspension should be refrigerated at 2-8°C (36-46°F) and can be stored for up to 4 weeks. Shake the suspension well before each use and return promptly to the refrigerator.

¹ Ora-Sweet® and Ora-Plus® are registered trademarks of Paddock Laboratories, Inc.

<p>英国の SPC (2020 年 9 月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Treatment of essential hypertension in adults.</p> <p>Treatment of hypertension in children and adolescents from 6 to less than 18 years of age.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults</i></p> <p>The recommended starting dose of olmesartan medoxomil is 10 mg once daily. In patients whose blood pressure is not adequately controlled at this dose, the dose of olmesartan medoxomil may be increased to 20 mg once daily as the optimal dose. If additional blood pressure reduction is required, olmesartan medoxomil dose may be increased to a maximum of 40 mg daily or hydrochlorothiazide therapy may be added.</p> <p>The antihypertensive effect of olmesartan medoxomil is substantially present within 2 weeks of initiating therapy and is maximal by about 8 weeks after initiating therapy. This should be borne in mind when considering changing the dose regimen for any patient.</p> <p><i>Elderly (65 years or over)</i></p> <p>No adjustment of dosage is generally required in elderly people (see below for dose recommendations in patients with renal impairment). If up-titration to the maximum dose of 40 mg daily is required, blood pressure should be closely monitored.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>The maximum dose in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance of 20 – 60 mL/min) is 20 mg olmesartan medoxomil once daily, owing to limited experience of higher dosages in this patient group. The use of olmesartan medoxomil in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 20 mL/min) is not recommended, since there is only limited experience in this patient group (see sections 4.4, 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No adjustment of dosage recommendations is required for patients with mild hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, an initial dose of 10 mg olmesartan medoxomil once daily is recommended and the maximum dose should not exceed 20 mg once daily. Close monitoring of blood pressure and renal function is advised in hepatically-impaired patients who are already receiving diuretics and/or other antihypertensive agents. There is no experience of olmesartan medoxomil in patients with severe hepatic impairment, therefore use is not recommended in this patient group (see sections 4.4 and 5.2). Olmesartan medoxomil should not be used in patients with biliary obstruction (see section 4.3).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Children and adolescents from 6 to less than 18 years of age:</p> <p>The recommended starting dose of olmesartan medoxomil in children from 6</p>
--	--

	<p>to less than 18 years of age is 10 mg olmesartan medoxomil once daily. In children whose blood pressure is not adequately controlled at this dose, the dose of olmesartan medoxomil may be increased to 20 mg once daily. If additional blood pressure reduction is required, in children who weigh ≥ 35 kg, the olmesartan medoxomil dose may be increased to a maximum of 40 mg. In children who weigh < 35 kg, the daily dose should not exceed 20 mg.</p> <p>Other paediatric population:</p> <p>The safety and efficacy of olmesartan medoxomil in children aged 1 to 5 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>Olmесartan medoxomil should not be used in children below 1 years of age because of safety concerns and lack of data in this age group.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>In order to assist compliance, it is recommended that Olmetec tablets be taken at about the same time each day, with or without food, for example at breakfast time. The tablet should be swallowed with a sufficient amount of fluid (e.g. one glass of water). The tablet should not be chewed.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果 高血圧症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはオルメサルタン メドキシソミルとして 10~20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、1 日 5~10mg から投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg までとする。</p>

2. 海外における臨床支援情報

<参考：オルメサルタン メドキシミル錠>

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分 類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D [2021年1月 OLMETEC, Organon Pharma Pty Ltd]	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月 BENICAR – olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">WARNING: FETAL TOXICITY</p> <ul style="list-style-type: none"> • When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible (5.1, 8.1). • Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus (5.1, 8.1). </div> <p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Fetal Toxicity</p> <p>Benicar can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system (RAS) during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible [see <i>Use in specific Populations (8.1)</i>].</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Benicar can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. In animal reproduction studies, Benicar treatment during organogenesis resulted in increased embryofetal toxicity in rats at doses lower than maternally toxic doses.</p> <p>When pregnancy is detected, discontinue Benicar as soon as possible. Consider alternative antihypertensive therapy during pregnancy.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for</p>

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

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

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

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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

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

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

Data

Animal Data

No teratogenic effects were observed when olmesartan medoxomil was administered to pregnant rats at oral doses up to 1000 mg/kg/day (240 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/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 \geq 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 \geq 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>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of olmesartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Olmesartan is secreted at low concentration in the milk of lactating rats (<i>see Data</i>). Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Presence of olmesartan in milk was observed after a single oral administration of 5 mg/kg [¹⁴C] olmesartan medoxomil to lactating rats.</p>
<p>英国の SPC (2020 年 9 月 OLMETEC film-coated tablets, Daiichi Sankyo UK Limited)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.3 Contraindications 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><u>Pregnancy</u></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 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</p>

	<p>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><u>Breast-feeding</u></p> <p>Olmesartan is excreted in the milk of lactating rats but it is not known whether olmesartan is excreted in human milk. Because no information is available regarding the use of Olmetec during breast-feeding, Olmetec is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.</p>
--	--

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.5 妊婦

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

妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。 [2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。動物実験（ラット周産期及び授乳期経口投与）の 200mg/kg/日 で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日 で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月) BENICR – olmesartan medoxomil tablet, film coated, Daiichi Sankyo, Inc.)	<p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Morbidity in Infants</p> <p>Use of Benicar in children <1 year of age is not recommended. Drugs that act directly on the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) can have effects on the development of immature kidneys [see <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>].</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</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>Use of Benicar in children <1 year of age is not recommended [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a critical role in kidney development. RAAS blockade has been shown to lead to abnormal kidney development in very young mice. Administering drugs that act directly on the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) can alter normal renal development.</p>

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

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>

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