

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

高親和性 AT₁レセプターブロッカー

処方箋医薬品

オルメサルタンOD錠5mg「DSEP」
オルメサルタンOD錠10mg「DSEP」
オルメサルタンOD錠20mg「DSEP」
オルメサルタンOD錠40mg「DSEP」
OLMESARTAN OD TABLETS「DSEP」
 オルメサルタン メドキシミル口腔内崩壊錠

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	オルメサルタン OD 錠 5mg「DSEP」： 1錠中にオルメサルタン メドキシミル(日局)5mg を含有 オルメサルタン OD 錠 10mg「DSEP」： 1錠中にオルメサルタン メドキシミル(日局)10mg を含有 オルメサルタン OD 錠 20mg「DSEP」： 1錠中にオルメサルタン メドキシミル(日局)20mg を含有 オルメサルタン OD 錠 40mg「DSEP」： 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：Olmесartan Medoxomil（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年9月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：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	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2017年9月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	14
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	18
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	18
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	19
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	19
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	19
(2) 製剤の物性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(3) 識別コード	6	(4) 中毒域	34
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	6	(5) 食事・併用薬の影響	34
2. 製剤の組成	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	34
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	34
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	34
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 消失速度定数	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) クリアランス	34
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		

(6) 分布容積.....	34	16. その他.....	49
(7) 血漿蛋白結合率.....	34		
3. 吸 収.....	35	IX. 非臨床試験に関する項目	50
4. 分 布.....	35	1. 薬理試験.....	50
(1) 血液－脳関門通過性.....	35	(1) 薬効薬理試験.....	50
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	35	(2) 副次的薬理試験.....	50
(3) 乳汁への移行性.....	36	(3) 安全性薬理試験.....	50
(4) 髄液への移行性.....	37	(4) その他の薬理試験.....	52
(5) その他の組織への移行性.....	37	2. 毒性試験.....	52
5. 代 謝.....	39	(1) 単回投与毒性試験.....	52
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	39	(2) 反復投与毒性試験.....	52
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	40	(3) 生殖発生毒性試験.....	55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	41	(4) その他の特殊毒性.....	56
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	41	X. 管理的事項に関する項目	58
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	41	1. 規制区分.....	58
6. 排 泄.....	41	2. 有効期間又は使用期限.....	58
(1) 排泄部位及び経路.....	41	3. 貯法・保存条件.....	58
(2) 排泄率.....	41	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	58
(3) 排泄速度.....	41	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	58
7. トランスポーターに関する情報.....	43	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	58
8. 透析等による除去率.....	43	(3) 調剤時の留意点について.....	58
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44	5. 承認条件等.....	58
1. 警告内容とその理由.....	44	6. 包 装.....	58
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	44	7. 容器の材質.....	59
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	44	8. 同一成分・同効薬.....	59
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	44	9. 国際誕生年月日.....	59
5. 慎重投与内容とその理由.....	44	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	59
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	45	11. 薬価基準収載年月日.....	59
7. 相互作用.....	45	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	59
(1) 併用禁忌とその理由.....	45	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	59
(2) 併用注意とその理由.....	46	14. 再審査期間.....	59
8. 副作用.....	46	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	59
(1) 副作用の概要.....	46	16. 各種コード.....	60
(2) 重大な副作用と初期症状.....	47	17. 保険給付上の注意.....	60
(3) その他の副作用.....	48	XI. 文 献	61
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	48	1. 引用文献.....	61
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	48	2. その他の参考文献.....	61
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	48	XII. 参考資料	62
9. 高齢者への投与.....	49	1. 主な外国での発売状況.....	62
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	49	2. 海外における臨床支援情報.....	62
11. 小児等への投与.....	49	XIII. 備 考	63
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	49	その他の関連資料.....	63
13. 過量投与.....	49		
14. 適用上の注意.....	49		
15. その他の注意.....	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オルメサルタン メドキシミルは、持続性のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であり、本邦では 2004 年に上市され、高血圧症の治療に汎用されている。

オルメサルタン OD 錠 5mg「DSEP」、オルメサルタン OD 錠 10mg「DSEP」、オルメサルタン OD 錠 20mg「DSEP」及びオルメサルタン OD 錠 40mg「DSEP」は、第一三共株式会社が製造販売しているオルメテック®OD 錠 5mg、オルメテック®OD 錠 10mg、オルメテック®OD 錠 20mg 及びオルメテック®OD 錠 40mg と原薬、添加物及び製造方法がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 9 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) オルメサルタン メドキシミルはプロドラッグであり、主に小腸上皮においてエステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。血漿中にはほとんどオルメサルタンとして存在し、その強力なアンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用により持続的な降圧作用を示す。
- (2) 本邦初のオルメサルタン メドキシミル製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (3) 原薬、添加物及び製造方法は、オルメテック®OD 錠と同一である。
- (4) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印字し、判別しやすくしている。
- (5) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (6) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (7) 重大な副作用として、血管浮腫、腎不全、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、肝機能障害、黄疸、血小板減少、低血糖、横紋筋融解症、アナフィラキシー、重度の下痢が報告されている。

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

144689-63-4 (Olmesartan Medoxomil)

144689-24-7 (Olmesartan)

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 pH7、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

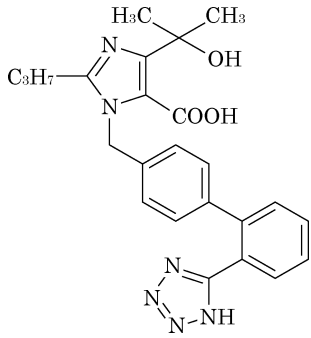
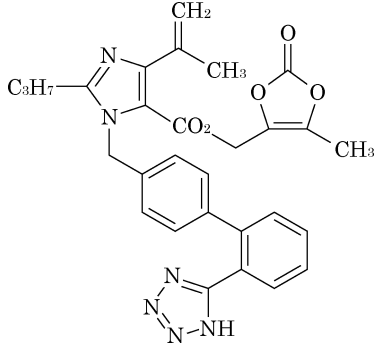
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(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
加速試験		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 Lux・hr	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルム覆い)	変化なし	

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

日本薬局方 オルメサルタン メドキシミルの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日本薬局方 オルメサルタン メドキシミルの定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	1錠中の有効成分	剤形 ^{注)}	色	外形				
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)		
オルメサルタン OD錠 5mg「DSEP」	オルメサルタン メドキシミル (日局) 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄白色					
				6.1	約 3.0	約 80		
オルメサルタン OD錠 10mg「DSEP」	オルメサルタン メドキシミル (日局) 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
オルメサルタン OD錠 20mg「DSEP」	オルメサルタン メドキシミル (日局) 20mg							
						7.6	約 3.8	約 160
オルメサルタン OD錠 40mg「DSEP」	オルメサルタン メドキシミル (日局) 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。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

オルメサルタン OD錠 5mg「DSEP」 : オルメ EP OD5

オルメサルタン OD錠 10mg「DSEP」 : オルメ EP OD10

オルメサルタン OD錠 20mg「DSEP」 : オルメ EP OD20

オルメサルタン OD錠 40mg「DSEP」 : オルメ EP OD40

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

オルメサルタン OD錠 5mg「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方オルメサルタン メドキシミル 5mg を含有

オルメサルタン OD錠 10mg「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方オルメサルタン メドキシミル 10mg を含有

オルメサルタン OD錠 20mg「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方オルメサルタン メドキシミル 20mg を含有

オルメサルタン OD錠 40mg「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方オルメサルタン メドキシミル 40mg を含有

(2) 添加物

オルメサルタン OD錠 5mg 「DSEP」：

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、アセスルファミウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、黄色三酸化鉄

オルメサルタン OD錠 10mg 「DSEP」・OD錠 20mg 「DSEP」・OD錠 40mg 「DSEP」：

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、アセスルファミウム、ステアリン酸マグネシウム、香料

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いたオルメテック®OD錠 5mg の長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 ヶ月）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、オルメサルタン OD錠 5mg 「DSEP」は、通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された。

最終包装製品を用いたオルメテック®OD錠 10mg、20mg 及び 40mg の長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、オルメサルタン OD錠 10mg 「DSEP」、オルメサルタン OD錠 20mg 「DSEP」及びオルメサルタン OD錠 40mg 「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

オルメサルタン OD錠 5mg 「DSEP」・OD錠 10mg 「DSEP」・OD錠 20mg 「DSEP」・OD錠 40mg 「DSEP」

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	OD錠 5mg： 24 ヶ月（36 ヶ月） （ ）：現在継続中	OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg・OD錠 40mg： PTP、アルミ袋（乾燥剤入り）	OD錠 5mg： 24 ヶ月まで変化なし
			OD錠 10mg・OD錠 20mg・OD錠 40mg：36 ヶ月	OD錠 20mg： プラスチックボトル（乾燥剤入り）	OD錠 10mg・OD錠 20mg・OD錠 40mg： 変化なし
加速試験		40℃/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℃/75%RH	3 ヶ月	ガラス製シャーレ（開放）	硬度低下
		40℃/75%RH			
	光	2000Lux (D65 ランプ) 25℃60%RH	120 万 Lux・hr	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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「X.4.薬剤取り扱い上の注意点」の項を参照

7. 溶出性

日本薬局方一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方オルメサルタン メドキシミルの確認試験法による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方オルメサルタン メドキシミルの定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「III.2.(2)主な分解生成物」の項を参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

3. 臨床成績

オルメサルタン OD錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

1) 病態別累積降圧率

各種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成績は次の通りである。なお、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、本剤の有用性が確認された。

疾患名	降圧率（下降例数 ^{※1} /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）
腎機能障害を伴う高血圧症	68.0%（17/25）	77.3%（17/22）
重症高血圧症	86.2%（25/29）	92.6%（25/27）

※1 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^{※2}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

※2 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

2) 効果の発現

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。

3) 長期投与試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12ヵ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。

投与群	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
単独療法	80.7%（134/166）	93.1%（134/144）
カルシウム拮抗剤併用療法	85.0%（17/20）	100.0%（17/17）
利尿剤併用療法	72.7%（16/22）	100.0%（16/16）

4) 血圧日内変動

軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタン メドキシミルを12週間投与し、自由行動下血圧測定による24時間血圧日内変動を検討した結果、本剤は1日1回投与において、血圧推移のプロファイルに影響を及ぼすことなく、また夜間血圧を過度に低下させることなく24時間安定した降圧作用を示すことが確認された。

(3)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。

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。²⁾

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。

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³⁾。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。

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。

注）本剤の承認用法・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)探索的試験

1) プレパイロット試験⁴⁾

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⁵⁾

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) 本剤の承認用法・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) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁶⁾

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が不十分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) 本剤の承認用法・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⁷⁾

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) 本剤の承認用法・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) 安全性試験

i) 単独投与

①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⁸⁾。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ヵ月時と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、転帰等から臨床特に関心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。

②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⁹⁾。

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 ヶ月時	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他覚症状が 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 ヶ月時	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。

ii) 併用投与¹⁰⁾

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 ヶ月経過時、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 ヶ月 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 ヶ月 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 ヶ月経過時、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 ヶ月経過時	86.4% (19/22)	95.0% (19/20)
	1 年時	90.9% (20/22)	100.0% (20/20)
HCTZ 群	6 ヶ月経過時	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) 本剤の承認用法・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) 患者・病態別試験

i) 重症高血圧症を対象とする試験¹¹⁾

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)	[-33.1, -22.9]	P<0.001
	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)	[-27.7, -19.0]	P<0.001
	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)	[-29.0, -20.6]	P<0.001
	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)	[-4.9, 0.8]	P=0.155
	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、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。

ii) 腎障害を伴う高血圧症を対象とする試験¹²⁾

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ソミル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/-12.9mmHg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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

i) 使用成績調査¹³⁾

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¹⁴⁾。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。

ii) 特定使用成績調査 (高齢者に対する調査)¹⁵⁾

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 週間には 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。

iii) 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)¹⁶⁾

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ヵ月後に有意な降圧効果を認め、その効果は24ヵ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。

iv) 特定使用成績調査 (OMEGA study) ¹⁷⁾

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ヵ月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。

v) 特定使用成績調査 (HONEST study) ¹⁸⁾

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 SBP124mmHg 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 SBP125mmHg 未満かつ診察室 SBP130mmHg 未満を参照区分とすると、早朝家庭 SBP145mmHg 以上かつ診察室 SBP130mmHg 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試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ（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）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序¹⁹⁾

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、主に小腸上皮においてエステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。血漿中にはほとんどオルメサルタンとして存在し、その強力なアンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗作用により降圧作用を示す。

1) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用¹⁹⁾

オルメサルタンは、AⅡタイプ1（AT₁）受容体に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、昇圧系であるAⅡの薬理作用を抑制する。AT₁受容体拮抗作用をヒトAT₁受容体への¹²⁵I-AⅡ結合阻害で検討したところ、50%阻害濃度（IC₅₀値）は1.3nMであった。また、オルメサルタンはウサギ及びモルモットの摘出血管において、AⅡによる収縮反応を抑制し、その抑制作用は薬物除去後も持続的であった。ラット及びイヌにおいて、オルメサルタン メドキシミルは、経口投与によりAⅡによる昇圧反応を持続的に抑制した。

2) 降圧作用¹⁹⁾

- ①オルメサルタン メドキシミルは経口投与により、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、心拍数に影響を与えなかった。
- ②高血圧自然発症ラットに24週間反復経口投与すると、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、14日間反復経口投与後、休薬してもリバウンドは認められなかった。
- ③オルメサルタンを高血圧自然発症ラットに静脈内投与すると総末梢血管抵抗が減少し、腎血管抵抗の減少が認められた。血圧は下降したが、心拍数に変化はなく、心拍出量は増大した。従って、本剤の降圧作用は全身血管の拡張に基づく総末梢血管抵抗の減少によるものと考えられる。
- ④高血圧自然発症ラットに20週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに尿中蛋白排泄及びアルブミン排泄量の減少が認められ、腎臓の病理所見の改善も認められた。
- ⑤高血圧自然発症ラットに8週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに心重量の低下及び心筋線維径の減少が認められ、心肥大を抑制することが確認された。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

オルメサルタン OD 錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。

1. 血中濃度の推移・測定法

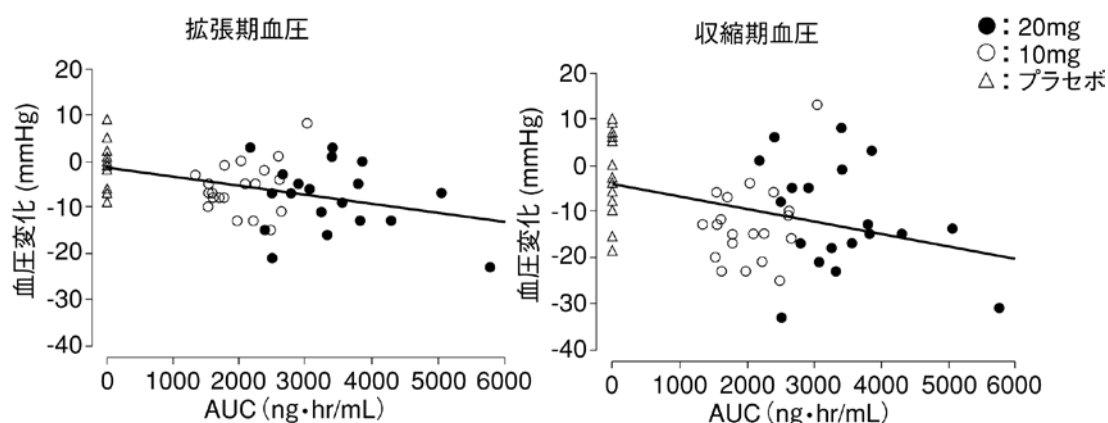
プロドラッグであるオルメサルタン メドキシミルは経口投与後、腸管及び肝臓あるいは血漿において加水分解され、活性代謝物オルメサルタンに変換される。オルメサルタン メドキシミル24mgを空腹時単回経口投与した健康成人男性2例から投与2時間後に採取した血漿について検討すると、未変化体オルメサルタン メドキシミルが1例に1ng/mL前後検出されるのみであった。従って、ヒトに経口投与した本薬はほとんどが活性代謝物オルメサルタンとして生体内に存在するものと考えられる。

(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²⁰⁾。



血圧下降度と AUC_{0-24h} との関係 ー昼間平均ー

図中回帰直線は Linear モデルによる

(2)最高血中濃度到達時間

健康成人男子に対し 1 錠を空腹時単回投与

	水で服用した場合	水なしで服用した場合
オルメサルタン OD 錠 5mg 「DSEP」	該当資料なし	該当資料なし
オルメサルタン OD 錠 10mg 「DSEP」	該当資料なし	該当資料なし
オルメサルタン OD 錠 20mg 「DSEP」	該当資料なし	該当資料なし
オルメサルタン OD 錠 40mg 「DSEP」	2.6 時間 (n=50)	2.5 時間 (n=51)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

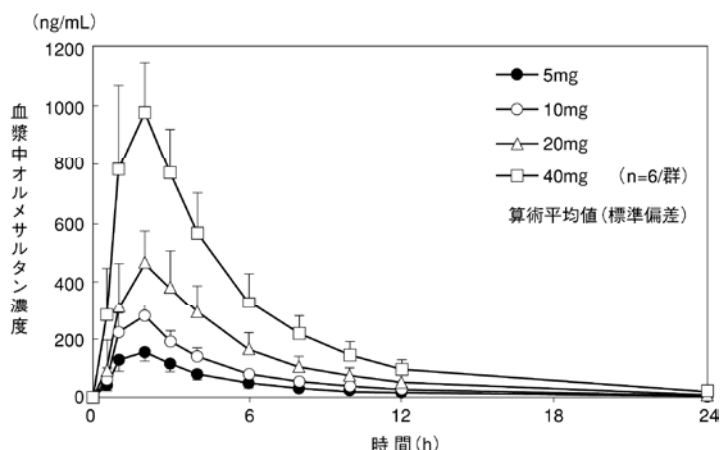
i) オルメサルタン メドキシミル錠

単回投与²⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

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。C_{max}（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
C _{max} (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
T _{max} (h)	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} (h)	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。

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 t_{1/2}：消失半減期

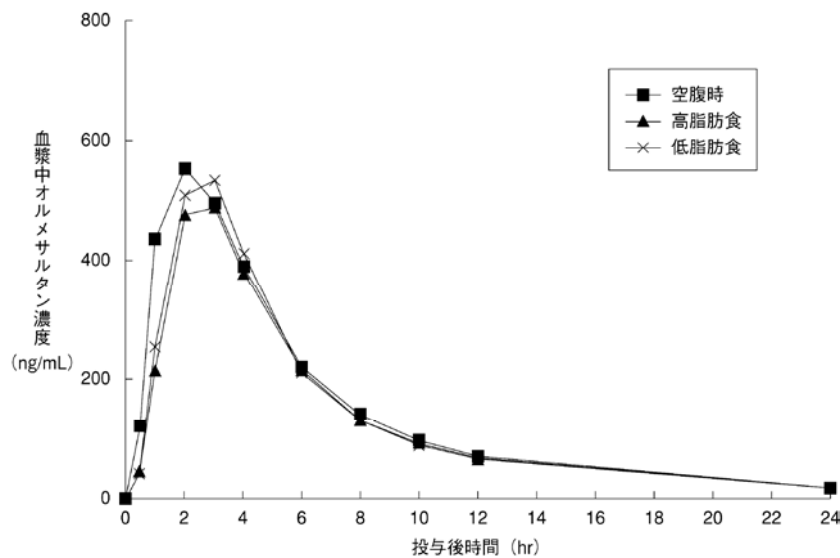
AUC 及び C_{max} の算術平均値と標準偏差

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
C _{max} (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）³⁾

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	算術平均値	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} (h)	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} (h)	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} (h)	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} : $[(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-tz}) / AUC_{0-\infty}]$

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²⁾

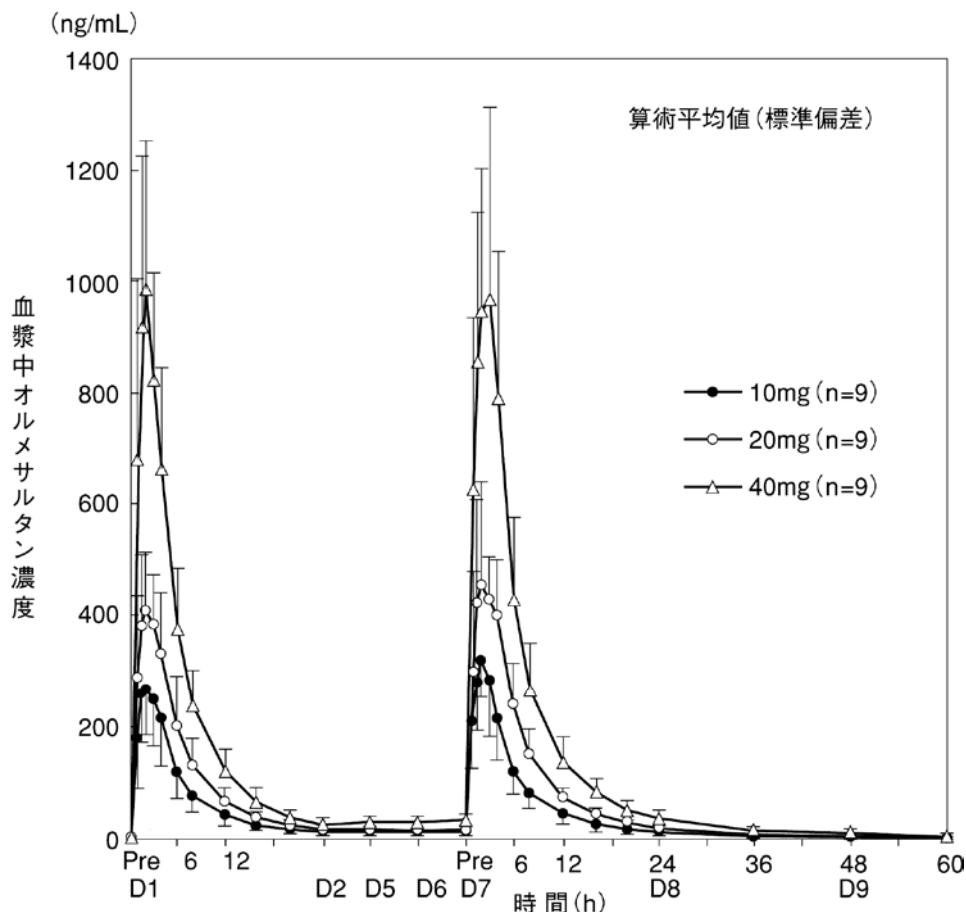
健康成人男性 27 例を対象にオルメサルタン メドキシミル 10、20 及び 40mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与 (第 1 回目及び第 7 回目投与は空腹時、第 2~6 回目投与時は朝食 1 時間前に投与) し、初回投与又は反復投与 7 日目は投与前及び投与後経時的に、また反復投与 2、5、6 回目は投与前に採血して血漿中オルメサルタン濃度を測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

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 (P=0.902)	15.7 (P=0.982)	26.0 (P=0.040)
5回目投与前	10.4 (P=0.775)	15.7 (P=0.987)	29.4 (P=0.664)
6回目投与前	9.2 (P=0.960)	15.6 (P=0.976)	28.2 (P=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} (h)	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)
$AUC_{0-\infty}$ (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)
$t_{1/2}$ (h)	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)

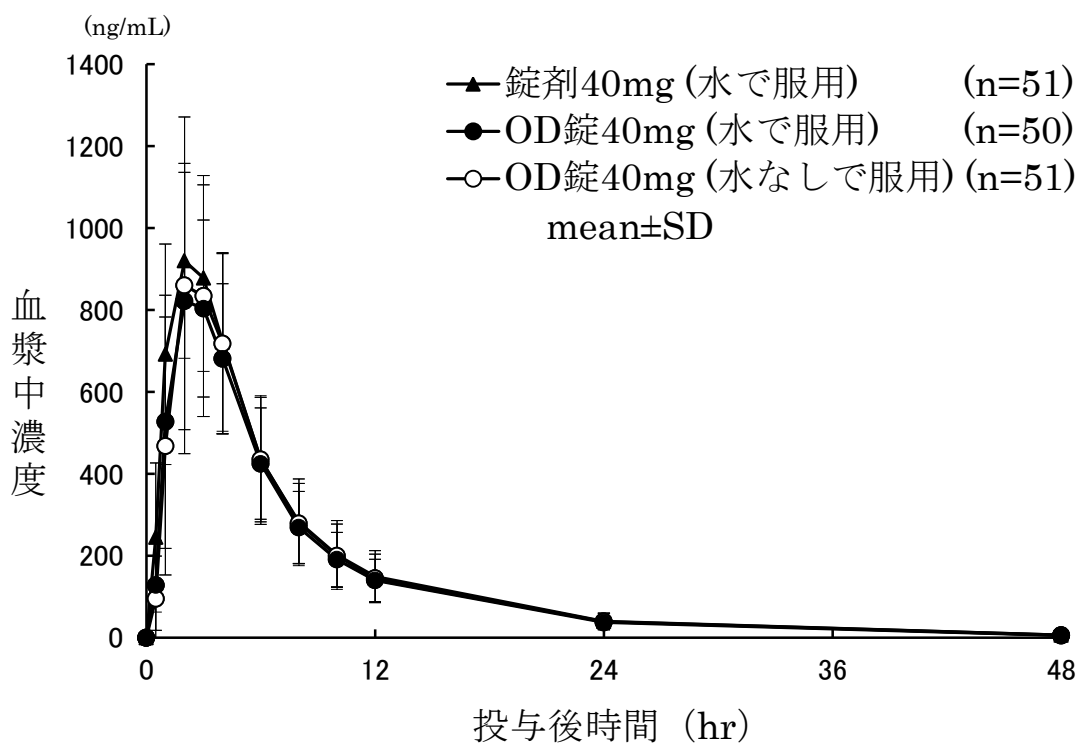
ii) オルメサルタン メドキシミル OD 錠

健康な成人男子 51 例にオルメサルタン メドキシミル OD 錠 40mg1 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 40mg1 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、オルメサルタン (活性代謝物) 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

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

オルメサルタン メドキシミル OD 錠 40mg (水なし又は水で服用) 及びオルメサルタン メドキシミル錠 40mg (水で服用) 単回経口投与時のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

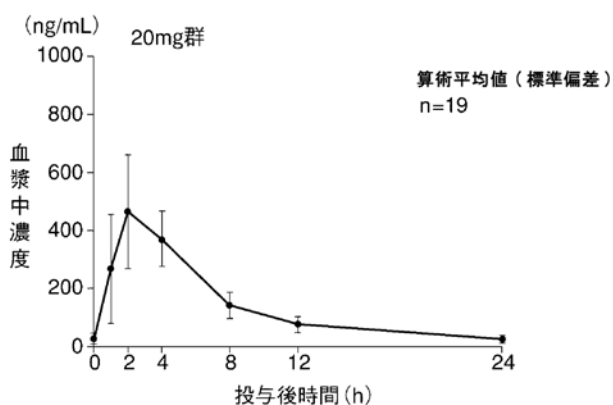
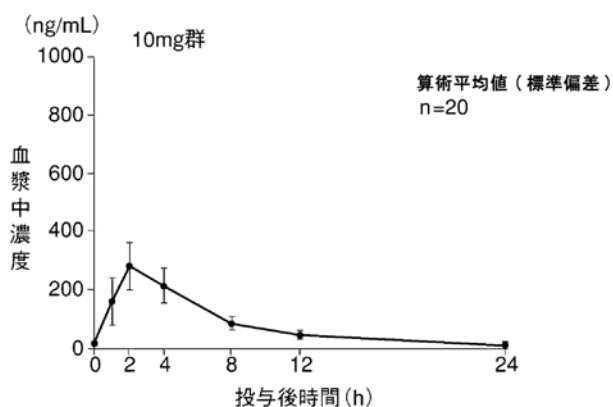
剤形	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng · hr/mL)
オルメサルタン OD 錠 40mg (水なしで服用)	51	978±331	2.5±0.8	7.5±1.2	6,770±2,180
オルメサルタン OD 錠 40mg (水で服用)	50	904±256	2.6±0.9	7.5±1.2	6,570±1,810
オルメサルタン錠 40mg (水で服用)	51	983±234	2.1±0.8	7.4±1.0	7,170±2,090

(Mean±S.D.)

2) 軽症・中等症本態性高血圧症患者²⁰⁾

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} (h)	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} (h)	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²²⁾

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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} (h)	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} (h)	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。

4-i) 腎機能低下患者 ²³⁾

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 C_{max}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
C _{max} (ng/mL)	180.0 (82.9)	185.0 (82.7)
T _{max} (h)	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} (h)	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)

4-ii) 腎機能低下患者 ²⁴⁾

<参考：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} = 40～59mL/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。

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} は腎機能正常者群と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} 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^{ss}_{max} 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^{ss}_{max} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ では差がみられなかった。

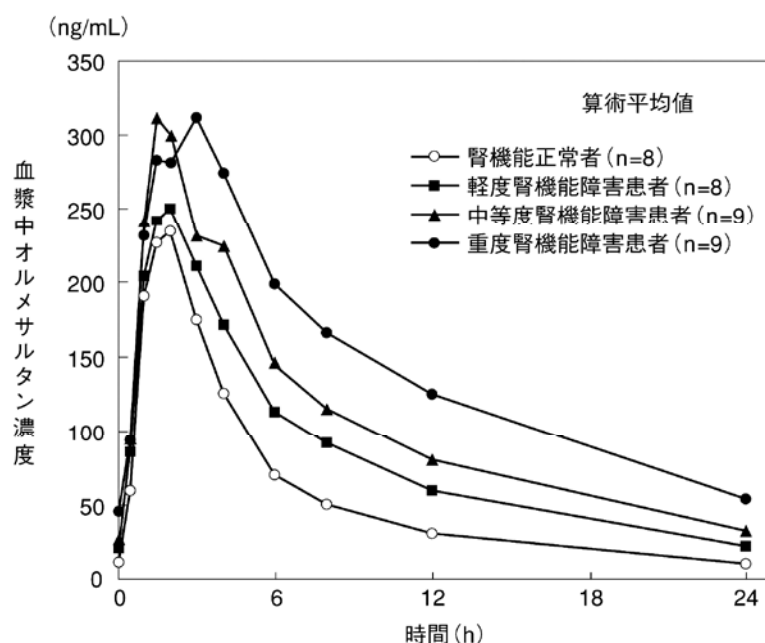
また、初回及び反復投与時のオルメサルタン尿中排泄率は腎機能障害の程度が重症であるほど低下した。したがって腎機能障害患者では腎クリアランスが低下した結果、 AUC が高値を示したと考えられた。血漿中半減期は腎機能障害の程度によって影響されなかった。

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：20~39 n=9	軽度：40~59 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} (h) ^{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} (h) ^{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} (h) ^{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/h) ^{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/h) ^{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）

5) 肝機能障害患者 ²⁴⁾

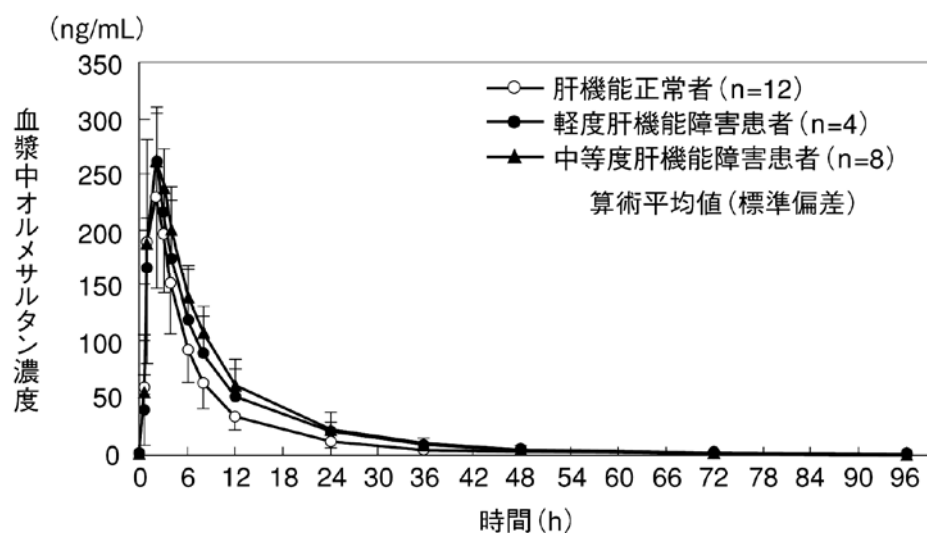
<参考：外国人データ>

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} (h) ^{b)}	2.00	2.00	2.00	2.00
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^{a)}	2525.2 (352.9)	2227.0 (1019.55)	2425.8 (619.9)	1708.1 (458.4)
$t_{1/2}$ (h) ^{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/h) ^{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%)

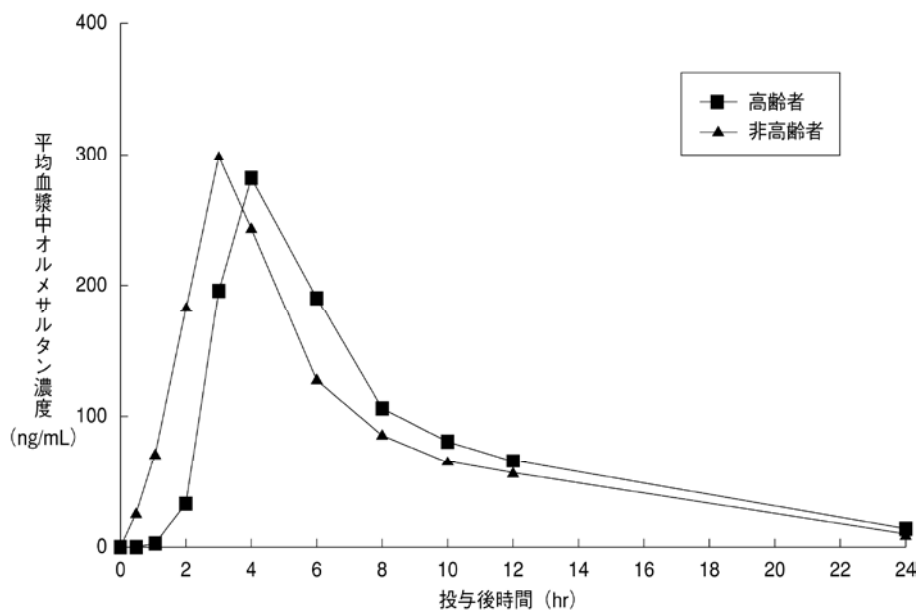
6-i) 高齢健康者 ²⁵⁾

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。

VII. 薬物動態に関する項目



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} (h)	4.50 (1.22) 3.00–6.00	2.83 (0.98) 1.00–4.00	1.67	[0.24, 3.10]
AUC_{0-24} (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]
$t_{1/2}$ (h)	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/h)	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。

6-ii) 高齢高血圧症患者²⁴⁾

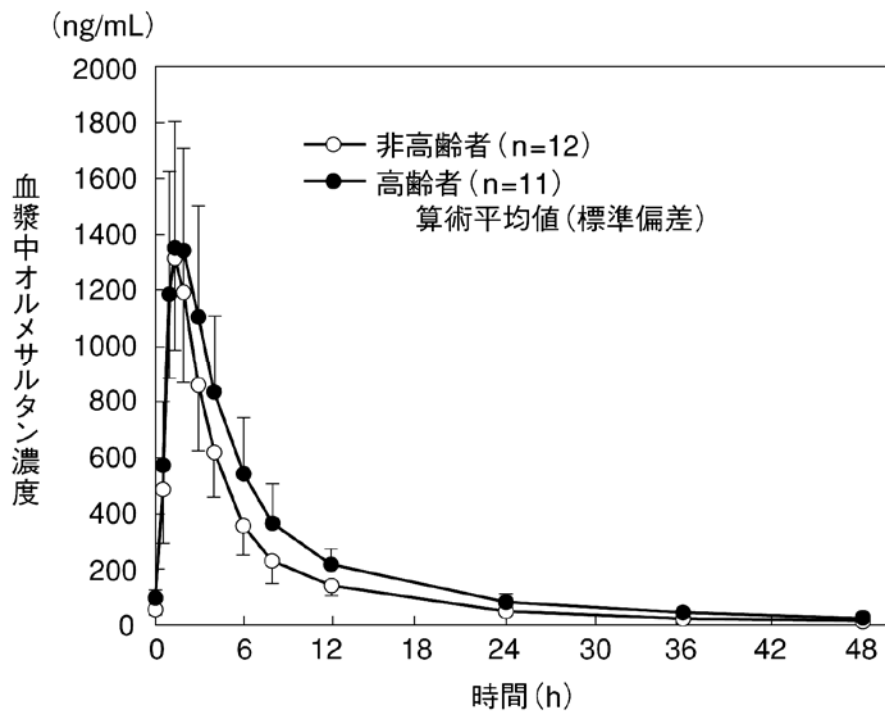
<参考：外国人データ>

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_{ssT} 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	
	Day1 (n=12)	Day10 (n=12)	値Day1 (n=12)	Day10 (n=11) ^{d)}
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	1310 (21.8)	1313 (22.2)	1288 (21.1)	1436 (29.5)
T _{max} (h) ^{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 ₀₋₂₄ (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} (h) ^{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)

6-iii) 75 歳以上の高齢高血圧症患者²⁴⁾

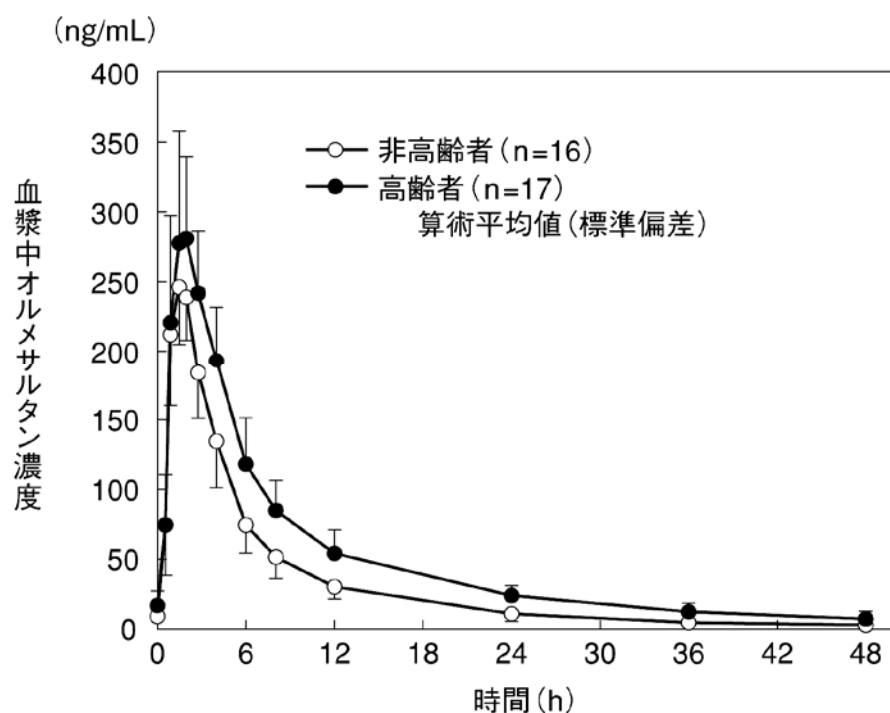
<参考：外国人データ>

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 メドキシソミル 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	
	Day1 (n=16) ^{d)}	Day14 (n=16) ^{d)}	Day1 (n=17) ^{e)}	Day14 (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} (h) ^{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_{0-24} (ng·h/mL) ^{a)}	1218.25 (26.64)	—	1796.82 (26.36)	—
$AUC_{ss\tau}$ (ng·h/mL) ^{a)}	—	1411.1 (17.4)	—	2035.4 (23.2)
$t_{1/2}$ (h) ^{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 $_{ss\tau}$ (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 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)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」、「VIII.7.相互作用」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞オルメサルタン絶対バイオアベイラビリティ
25.6 (3.86) % [算術平均値 (標準偏差)]

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

(4)消失速度定数

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞オルメサルタン

朝食後投与：0.0606 (0.0139) h⁻¹

空腹時投与：0.0635 (0.0155) h⁻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)

(5)クリアランス

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞オルメサルタン全身クリアランス

1.31 (0.25) L/h [算術平均値 (標準偏差)]

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

(6)分布容積

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞オルメサルタン

34.92 (20.71) L [算術平均値 (標準偏差)]

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

(7)血漿蛋白結合率

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 : 1.6×10⁷M⁻¹)

ヒト α₁-酸性糖蛋白 ; 約 96% (結合定数 : 1.3×10⁵M⁻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。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：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。

<参考：動物データ>

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。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

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

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 0.5h 後	投与 1h 後	投与 2h 後	投与 4h 後	投与 8h 後	投与 24h 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 24h 後	投与 24h 後	投与 24h 後	投与 24h 後	投与 72h 後	投与 168h 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

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目）に ¹⁴C-オルメサルタン メドキシミルを単回経口投与（5mg/kg）1

VII. 薬物動態に関する項目

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 ¹⁴C-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 1h 後	投与 24h 後	投与 48h 後	投与 1h 後	投与 24h 後	投与 48h 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

該当資料なし

<参考：動物データ>

分娩後 10 日前後の哺育中ラットに ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 (h)	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

該当資料なし

<参考：動物データ>

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} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)
	投与 0.5h 後	投与 1h 後	投与 2h 後	投与 4h 後	投与 8h 後	投与 24h 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)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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24h後	投与24h後	投与24h後	投与24h後	投与72h後	投与168h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

(各測定時点 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 $\mu\text{g eq./g or mL}$ (組織/血漿中濃度比)			
	SHR		WKY ラット	
	投与 1h 後	投与 6h 後	投与 1h 後	投与 6h 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)

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

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たと考えられた。

ラット肝及び小腸のホモジネート 9000×g 上清（S9 画分）及びミ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シルエステラーゼによっても加水分解された。

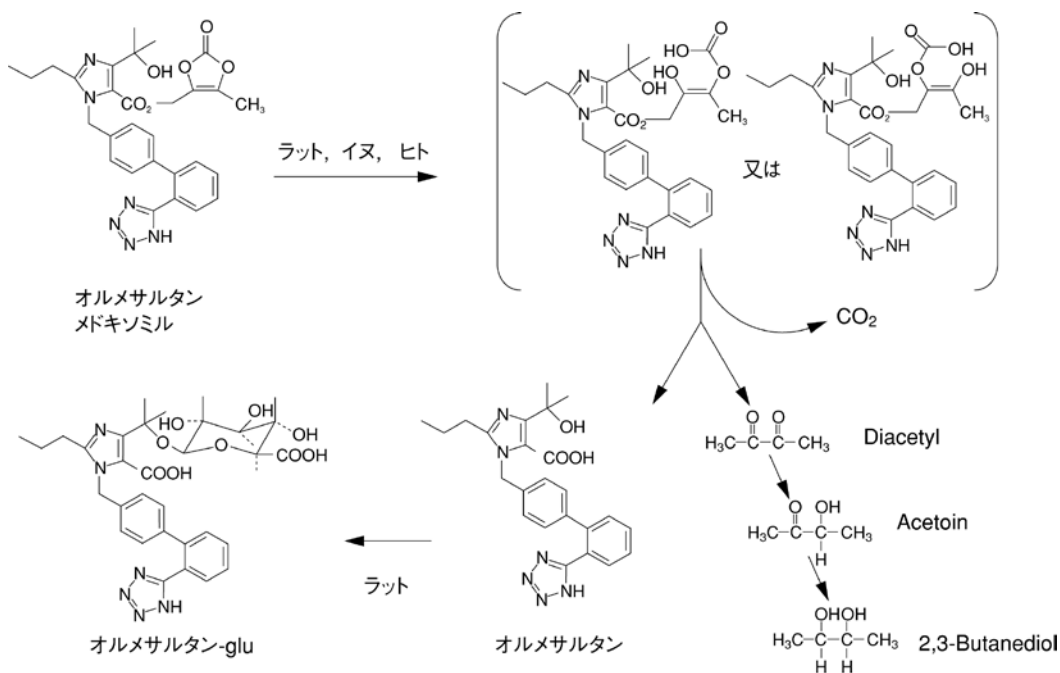
代謝経路

^{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(CYP450 等)の分子種

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 (μ M)	阻害率 (%)						
	P450 分子種						
	7-エトキシレゾ 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

<参考：動物データ>

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 CYP1A2、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比率

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

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

6. 排泄

(1)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。

<参考：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、放射能の尿中排泄率（240 時間後まで）は投与量の 9.9~16.3%（平均 12.6%）であり、大部分は投与後 12 時間以内に排泄された。また、放射能の糞中排泄率（312 時間後まで）は投与量の 64.6~89.6%（平均 77.2%）であり、これら排泄された放射能のほとんどは活性代謝物オルメサルタンであった。

<参考：動物データ>

胆管カニュレーションを施したラットに ¹⁴C-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。

(2)排泄率

上記「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

1) 健康成人

単回投与²⁾

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} (μ g)	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²⁰⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

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} (μ g)	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²³⁾

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) 腎機能低下患者²⁴⁾

<参考：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²⁴⁾

<参考：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.(3)臨床試験で確認された血中濃度」を参照）。

4) 高齢高血圧症患者²⁴⁾

＜参考：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	
	Day1 (n=12)	Day10 (n=12)	Day1 (n=12)	Day10 (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。

7. 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²⁶⁾。

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。

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²⁷⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンの血漿中濃度（AUC）が、健康な成人と比較してそれぞれ 1.1 倍と 1.7 倍に上昇することが報告されている。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) 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。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。
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
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 スピロノラクトン、 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。	併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
リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用
本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1)重大な副作用

- 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ので観察を十分に行うこと。
- 2) **腎不全**（0.1%未満）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **高カリウム血症**（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **ショック**（頻度不明）、**失神**（頻度不明）、**意識消失**（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) **肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

(3)その他の副作用

4. 副作用			
(2) その他の副作用			
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	そう痒、発疹		
血液	貧血、血小板数減少	白血球数増加	
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	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（GPT）上昇、AST（GOT）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（CPK）上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、全身倦怠感、咳嗽	浮腫、CRP 上昇、トリグリセリド上昇、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
注) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用	
(1) 重大な副作用（頻度不明）	
9) アナフィラキシー：そう痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

4. 副作用			
(2) その他の副作用			
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	そう痒、発疹		
注) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、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。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕
- (2) 65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）の5mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット周産期及び授乳期経口投与）の200mg/kg/日で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日で出生児に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。〕

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 服用時：
 - 1) OD錠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。
 - 2) OD錠は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

オルメサルタン OD 錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

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 AII 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 AII 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	
体性神経に 及ぼす影響	横隔神経－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	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	影響なし 影響なし 影響なし 100 μ g/mL で収縮 を軽度抑制	
	AII (0.1 μ g/mL) 収縮				0.001, 0.01, 0.1 μ g/mL	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 23~32g	10	経口	30, 100, 300	影響なし
水及び電解質に及ぼす影響	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 μ g/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 μ g/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。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

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	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/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)

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 160mg/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	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓の傍糸球体細胞顆粒の増加（病理組織学的検査） 	<ul style="list-style-type: none"> 傍糸球体細胞の過形成（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) 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）ならびに妊娠 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

IX. 非臨床試験に関する項目

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。

(4)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。

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.5.(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)

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。

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。

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. 有効期間又は使用期限

オルメサルタン OD 錠 5mg 「DSEP」

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

オルメサルタン OD 錠 10mg 「DSEP」、OD 錠 20mg 「DSEP」、OD 錠 40mg 「DSEP」

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

【取り扱い上の注意】

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：なし

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

オルメサルタン OD 錠 5mg 「DSEP」	： (PTP)	100 錠
オルメサルタン OD 錠 10mg 「DSEP」	： (PTP)	100 錠
		140 錠 (14 錠×10)
		500 錠
		700 錠 (14 錠×50)
オルメサルタン OD 錠 20mg 「DSEP」	： (PTP)	100 錠
		140 錠 (14 錠×10)
		500 錠
		700 錠 (14 錠×50)

X. 管理的事項に関する項目

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
オルメサルタン OD錠 5mg「DSEP」	125711301	2149044F8037	622571101
オルメサルタン OD錠 10mg「DSEP」	125712001	2149044F5038	622571201
オルメサルタン OD錠 20mg「DSEP」	125713701	2149044F6034	622571301
オルメサルタン OD錠 40mg「DSEP」	125714401	2149044F7030	622571401

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1131-1142
- 3) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1283-1295
- 4) 荻原俊男、市川秀一：臨床医薬 2003;19(9):969-981
- 5) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(9):983-1000
- 6) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(9):1001-1028
- 7) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2004;20(2):115-159
- 8) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2003;19(10):1097-1130
- 9) 越田英夫ほか：臨床医薬 2004;20(2):189-211
- 10) 平井愛山、伊藤公道：臨床医薬 2004;20(2):161-187
- 11) 荒川規矩男ほか：臨床医薬 2004;20(1):61-80
- 12) 阿部圭志ほか：臨床医薬 2004;20(2):213-235
- 13) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2006;22(10):873-893
- 14) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2007;23(7):695-705
- 15) 久代登志男ほか：臨床医薬 2006;22(8):699-714
- 16) 齊藤郁夫ほか：臨床医薬 2009;25(2):141-164
- 17) Teramoto T, et al. : Hypertens Res 2012;35 (12):1136-1144
- 18) Kario K, et al. : Hypertension 2014;64 (5):989-996
- 19) 小池博之ほか：三共研究所年報 2003;55:1-91
- 20) 中島光好ほか：臨床医薬 2003;19(12):1397-1420
- 21) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(10):1143-1156
- 22) 金田重人：臨床医薬 2003;19(11):1271-1282
- 23) 曾根正好、二瓶 宏：臨床医薬 2004;20(2):237-257
- 24) von Bergmann K, et al. : J Hypertens 2001;19(S1):S33-S40
- 25) 田中孝典ほか：臨床医薬 2003;19(11):1297-1306
- 26) Yamada A, et al. : Drug Metab Dispos 2007;35(12):2166-2176
- 27) Weiss J, et al. : Biopharm Drug Dispos 2010;31(2-3):150-161

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601