

1	販 売 名	原体：オルメテック 製剤：オルメテック錠 10mg オルメテック錠 20mg
2	一 般 名	オルメサルタン メドキシミル
3	申 請 者 名	三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	原体：オルメサルタン メドキシミル オルメテック錠 10mg： 1錠中にオルメサルタン メドキシミルとして 10mg 含有 オルメテック錠 20mg： 1錠中にオルメサルタン メドキシミルとして 20mg 含有
5	用 法 ・ 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。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	取り扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬である。

貯法
室温保存 開封後は湿気を避けて保存すること。
使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー

指定医薬品  
要指示医薬品：注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

	錠10mg	錠20mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		

# オルメテック<sup>®</sup>錠 10mg

# オルメテック<sup>®</sup>錠 20mg

OLMETEC<sup>®</sup>

オルメサルタン メドキシミル錠

【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

【組成・性状】

## 1. 組成

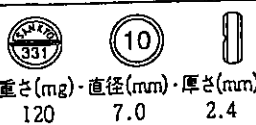
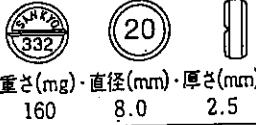
1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
オルメテック錠 10mg	オルメサルタン メドキシミル 10mg	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
オルメテック錠 20mg	オルメサルタン メドキシミル 20mg	

## 2. 製剤の性状

オルメテック錠10mg：片面に割線の入った白色の錠で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

オルメテック錠20mg：片面に割線の入った白色の錠で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

販売名	識別コード	外形等
オルメテック錠 10mg	SANKYO 331	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 120 7.0 2.4
オルメテック錠 20mg	SANKYO 332	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 160 8.0 2.5

【効能又は効果】

高血圧症

【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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照
  - (2) 高カリウム血症の患者〔重要な基本的注意〕の項参照
  - (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれ

がある。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

## 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過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、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ため、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ため、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ため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
  - 1) 血液透析中の患者
  - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
  - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (4) 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。
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) 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ため、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。

## 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、 トリウムテレン等 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

4. 副作用

総症例569例中65例(11.4%)に自覚症状の副作用が認められた。その主なものは、立ちくらみ(1.9%)、ふらつき感(1.6%)、めまい(1.4%)であった。臨床検査値異常変動の副作用は15.5%(87/563例)に認められ、その主なものはγ-GTP上昇(3.7% 1/27例)、尿酸上昇(3.1% 17/553例)、血清カリウム上昇(2.9% 16/557例)、ALT(GPT)上昇(2.7% 15/555例)、トリグリセリド上昇(2.6% 1/39例)、BUN上昇(2.3% 13/554例)、AST(GOT)上昇(2.2% 12/555例)、ヘモグロビン減少(1.4% 8/554例)、赤血球減少(1.3% 7/555例)、ヘマトクリット減少(1.1% 6/554例)であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫(頻度不明<sup>注1)</sup>)：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) 腎不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)
- 3) 高カリウム血症(頻度不明<sup>注1)</sup>)：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) 失神(0.18%)、意識消失(頻度不明<sup>注1)</sup>)：過度の血圧低下に伴う失神、一過性の意識消失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、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害(0.18%)、黄疸(頻度不明<sup>注1)</sup>)：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。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	1～5%未満	1%未満
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹
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
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
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 尿沈渣
その他	CK(CPK)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

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること【脳梗塞等が起こるおそれがある。】。
- (2) 75歳以上の高齢者の使用経験は限られているので、患者の状態を十分に観察し、開始用量を5mgとするなど考慮すること。
- (3) 65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと[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、生後分化の遅延が報告されている。]。
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[動物実験(ラット)で乳汁への移行が認められている。]。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。)

【薬物動態】

1. 吸収

- (1) 健康な成人男子6例にオルメサルタン メドキシミル10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、活性代謝物オルメサルタンの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与1.7～2.2時間後に最高に達した。C<sub>max</sub>及びAUCは投与量に従い増加した。

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
10mg	277±46	1.7±0.5	10.2±1.8	1,576±244
20mg	481±117	2.2±0.4	11.0±3.8	2,903±915
40mg	1,006±152	1.7±0.5	10.6±4.7	5,807±1,142

n=6, Mean±S.D.

- (2) 健康な成人男子12例にオルメサルタン メドキシミル20mgを空腹時、低脂肪食摂取30分後あるいは高脂肪食摂取30分後に単回経口投与したとき、それぞれのオルメサルタンのC<sub>max</sub>及びAUCにはほとんど差はなく、食事の影響は認められなかった。
- (3) 健康な成人男子24例にオルメサルタン メドキシミル20mgを空腹時単回経口投与、又はオルメサルタン16.2mgを静脈内に単回投与し、絶対バイオアベイラビリティを求めた結果、25.6%であった。(外国データ)
- (4) 本態性高血圧症患者にオルメサルタン メドキシミル10mg(20例)及び20mg(19例)を14日間、また、40mg(10例)を7日間反復経口投与したところ、最終日の薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。

投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
10mg <sup>1)</sup>	20	294.3±78.7	2.2±0.8	6.5±0.9	2,033.5±478.5
20mg <sup>1)</sup>	19	516.9±150.6	2.5±1.1	6.3±0.8	3,394.7±917.3
40mg <sup>2)</sup>	10	1,039.0±250.6	2.6±1.0	6.0±1.0	8,162.0±2,345.0

1) 14日間投与、2) 7日間投与 Mean±S.D.

2. 血清蛋白結合率(限外濾過法)

オルメサルタンの血清蛋白結合率は99%と高く、主にアルブミンのワルファリンサイトに結合するが、ワルファリンとの併用試験でワルファリンの薬物動態に影響がなく血液凝固系に影響を及ぼさなかった。(外国データ)

3. 代謝

オルメサルタン メドキシミルは、経口投与後、腸管及び肝臓あるいは血漿において加水分解され活性代謝物オルメサルタンに代謝される。ヒト肝ミクロソームを用い、チトクロームP450分子種7種類(1A1&2, 2A6, 2C19, 2C8&9, 2D6, 2E1, 3A4)の活性について、オルメサルタンによる阻害率を検討したところ、臨床用量で想定される血漿中濃度ではいずれの分

子種もほとんど阻害しなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、オルメサルタン メドキシミルによるチトクロームP450の誘導は認められなかった。

#### 4. 排泄

(1) 健康な成人男子6例に<sup>14</sup>C-オルメサルタン メドキシミル 20mgを単回経口投与したところ、血漿中には活性代謝物のオルメサルタンのみ認められ、投与した総放射能の12.6% (240時間後まで)が尿中に、77.2% (312時間後まで)が糞中に排泄された。(外国データ)

(2) 健康な成人男子6例にオルメサルタン メドキシミル10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、投与48時間までに尿中にオルメサルタンが11.7~12.4%排泄された。

#### 5. 反復投与時の蓄積性

健康な成人男子27例にオルメサルタン メドキシミル10mg、20mg及び40mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中オルメサルタン濃度を検討したところ、速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった。

#### 6. 高齢者における薬物動態

健康な高齢者(65歳以上)6例にオルメサルタン メドキシミル10mgを単回経口投与し、健康な非高齢者とオルメサルタンのAUCを比較したところ、ほとんど差は認められなかった。

また、超高齢高血圧症患者(75歳以上)18例にオルメサルタン メドキシミル10mgを1日1回14日間反復経口投与したところ、非高齢患者に比較しAUCが1.4倍高値を示したが、蓄積性はほとんど認められなかった<sup>1)</sup>。(外国データ)

#### 7. 腎機能障害患者における薬物動態

健康な成人男子8例と、腎機能障害患者26例を重症度別に8~9例ずつ3群に分けた計34例に対し、オルメサルタン メドキシミル10mgを1日1回7日間反復経口投与したときの7日目の定常状態における血漿中オルメサルタンのAUCは、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.6倍、1.8倍、2.8倍であった<sup>1)</sup>。(外国データ)

#### 8. 肝機能障害患者における薬物動態

軽度及び中等度肝機能障害患者12例にオルメサルタン メドキシミル10mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して血漿中オルメサルタンのAUCはそれぞれ1.1倍、1.7倍であった<sup>1)</sup>。(外国データ)

### 臨床成績

#### 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*/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)

\* 下降：収縮期血圧(-20mmHg以上)及び拡張期血圧(-10mmHg以上)を満たす場合、平均血圧(-13mmHg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(-10mmHg以上)及び拡張期血圧(-5mmHg以上)を満たす場合、あるいは平均血圧(-7mmHg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カ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。

### 【薬効薬理】

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

オルメサルタンは、AⅡタイプ1(AT<sub>1</sub>)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。AT<sub>1</sub>受容体拮抗作用をヒトAT<sub>1</sub>受容体への<sup>125</sup>I-AⅡ結合阻害で検討したところ、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オルメサルタン メドキシミル(Olmesartan Medoxomil)  
 化学名：(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate

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

分子量：558.59