

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2008に準拠して作成

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/利尿薬配合剤

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠

イカード®配合錠LD

イカード®配合錠HD

ECARD® Combination Tablets LD&HD

剤形	素錠
製剤の規制区分	注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中カンデサルタン シレキセチル4mg又は8mg及びヒドロクロロチアジド6.25mg含有
一般名	和名：カンデサルタン シレキセチル (JAN) ヒドロクロロチアジド (JAN) 洋名：Candesartan Cilexetil (JAN) Hydrochlorothiazide (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：2009年1月21日 薬価基準収載年月日：2009年3月13日 発売年月日：2009年3月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2017年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1

II：名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名	2
1-2 洋 名	2
1-3 名称の由来	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法)	2
2-2 洋 名 (命名法)	2
2-3 ス テ ム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3

III：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状	4
1-2 溶 解 性	4
1-3 吸 湿 性	4
1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5
1-5 酸塩基解離定数	5
1-6 分配係数	5
1-7 その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6

IV：製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	7
1-2 製剤の物性	7
1-3 識別コード	7
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	7
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	7
2-2 添加物	7
2-3 その他	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	9
3-2 臨床効果	9
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	10
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	10
3-5 検証的試験	10
3-6 治療的使用	11

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	12
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	12
2-2 薬効を裏付ける試験成績	13
2-3 作用発現時間・持続時間	21

Ⅶ：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	22
1-2 最高血中濃度到達時間	22
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	22
1-4 中毒域	25
1-5 食事・併用薬の影響	25
1-6 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	26
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	27
2-2 吸収速度定数	27
2-3 バイオアベイラビリティ	27
2-4 消失速度定数	27
2-5 クリアランス	27
2-6 分布容積	27
2-7 血漿蛋白結合率	27
3. 吸収	28
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	28
4-2 血液-胎盤関門通過性	28
4-3 乳汁への移行性	29
4-4 髄液への移行性	30
4-5 その他の組織への移行性	30
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	31
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	31
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	32
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	32
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	32

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	32
6-2 排 泄 率	32
6-3 排泄速度	33
7. 透析等による除去率	33

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	34
2. 禁忌内容とその理由	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	37
7-2 併用注意とその理由	37
8. 副 作 用	
8-1 副作用の概要	39
8-2 重大な副作用と初期症状	39
8-3 その他の副作用	40
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	41
8-5 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	43
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	43
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 過量投与	44
14. 適用上の注意	44
15. その他の注意	44
16. そ の 他	44

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）	45
1-2 副次的薬理試験	45
1-3 安全性薬理試験	45
1-4 その他の薬理試験	45

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	45
2-2 反復投与毒性試験	45
2-3 生殖発生毒性試験	46
2-4 その他の特殊毒性	46

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	47
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48

XI：文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50

XIII：備考

その他の関連資料	51
----------	----

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体拮抗薬 (ARB) であるカンデサルタン シレキセチルとチアジド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドとの配合剤である。

カンデサルタン シレキセチルは武田薬品工業株式会社により創出されたARBであり、日本では1999年3月に高血圧症及び腎実質性高血圧症の適応で承認を取得した薬剤である。カンデサルタン シレキセチルは、レニン-アンジオテンシン系 (RA系) 最終産物であるアンジオテンシンⅡの昇圧作用を受容体レベルで阻害することにより持続した降圧効果を示す。

ヒドロクロロチアジドは体内ナトリウムの尿中への排泄を増加して循環血液量を減少させることにより降圧作用を示すチアジド系利尿薬である。

本剤は、これら作用機序の異なる降圧薬を組み合わせることで、拡張期血圧及び収縮期血圧の両方に対して強い降圧効果を示し、カンデサルタン シレキセチル単剤では効果不十分な場合の新たな治療薬剤の選択肢となり得ると考えられ承認された。

2017年3月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2017年6月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤的特性

(1) カンデサルタン シレキセチルをベースにした利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) との配合剤である。

(2) カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mgはカンデサルタン シレキセチル 8mgよりも、「より早期から」「強力な」降圧効果が得られた。

(3) ヒドロクロロチアジドの承認最小用量である 25mg/日よりも、更に少ない 1/4用量 (6.25mg/日) の併用療法を可能にした薬剤である。

(4) 副作用

承認時までの本剤の試験では 458 例中 92 例 (20.1 %) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

製造販売後の特定使用成績調査 (長期使用) では、3,157 例中 283 例 (8.96 %) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (再審査終了時点)。

なお、上記の試験あるいはカンデサルタン シレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドの自発報告等で認められている重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎不全、高カリウム血症、低ナトリウム血症、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、肺水腫、全身性エリテマトーデスの悪化、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、間質性腎炎、急性近視、閉塞隅角緑内障がある。

II：名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

エカード®配合錠LD

エカード®配合錠HD

1-2 洋名

ECARD® Combination Tablets LD

ECARD® Combination Tablets HD

1-3 名称の由来

Effective (期待した効果が得られる) Candesartan (カンデサルタン) And Reduced (減らした) Diuretic (利尿薬) のそれぞれの頭文字をその由来とした。

2. 一般名

2-1 和名(命名法)

カンデサルタン シレキセチル (JAN)

ヒドロクロロチアジド (JAN)

2-2 洋名(命名法)

Candesartan Cilexetil (JAN)

Candesartan (INN)

Hydrochlorothiazide (JAN)

2-3 ステム

カンデサルタン シレキセチル

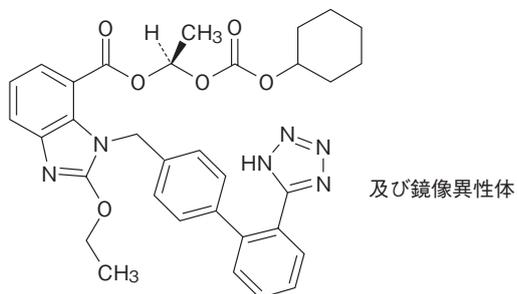
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

ヒドロクロロチアジド

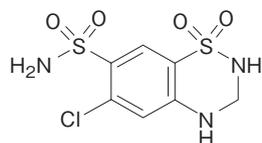
チアジド系利尿薬：-tiazide

3. 構造式又は示性式

カンデサルタン シレキセチル



ヒドロクロロチアジド



4. 分子式及び分子量

カンデサルタン シレキセチル：分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆ 分子量：610.66

ヒドロクロロチアジド：分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂ 分子量：297.74

5. 化学名 (命名法)

カンデサルタン シレキセチル：

(1*RS*)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate (IUPAC)

ヒドロクロロチアジド：

6-Chloro-3, 4-dihydro-2*H*-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TCV-116C

7. CAS登録番号

カンデサルタン シレキセチル：145040-37-5

カンデサルタン：139481-59-7

ヒドロクロロチアジド：58-93-5

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

カンデサルタン シレキセチル

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

ヒドロクロロチアジド

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(日本薬局方)

1-2 溶解性

カンデサルタン シレキセチル

本品は酢酸 (100) にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ヒドロクロロチアジド

本品はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(日本薬局方)

1-3 吸湿性

カンデサルタン シレキセチル

25℃・93% RHの状態でも7日間保存しても重量変化はなく、吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

1 - 4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

カンデサルタン シレキセチル：約163℃ (分解)

(武田薬品・研究所)

ヒドロクロロチアジド：約267℃ (分解)

(日本薬局方)

1 - 5 酸塩基解離定数

カンデサルタン シレキセチル

$pK_{a1}=2.1$ (ベンズイミダゾール環の-N=基)、 $pK_{a2}=4.6$ (テトラゾール環の-NH-基)

(武田薬品・研究所)

ヒドロクロロチアジド

$pK_a=7.9, 9.2$

(THE MERCK INDEX 14th Edition 2006, 827)

1 - 6 分配係数

カンデサルタン シレキセチル

有機層に分配され、水層への分配はほとんど認められなかった。

◇分配係数 (20℃)

pH \ 溶媒	オクタノール	ジエチルエーテル
1.1	>1000	>1000
6.9	>1000	>1000
8.9	>1000	141

(武田薬品・研究所)

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

1 - 7 その他の主な示性値

カンデサルタン シレキセチル

旋光性：本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

結晶多形：本品は結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

カンデサルタン シレキセチル

試験	温度	湿度	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	36ヵ月	ポリエチレン袋(密閉)	変化なし
苛酷試験(温度)	60℃	—	暗所	2ヵ月	無色ガラスバイアル(密封)	変化なし
苛酷試験(湿度)	25℃	93%RH	暗所	6ヵ月	無色ガラスバイアル(開栓)	変化なし
苛酷試験(光)	25℃	—	白色蛍光灯	120万lx・h	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	変化なし

(武田薬品・研究所)

ヒドロクロロチアジド

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

カンデサルタン シレキセチル

日局「カンデサルタン シレキセチル」確認試験による。

ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

カンデサルタン シレキセチル

日局「カンデサルタン シレキセチル」定量法による。

ヒドロクロロチアジド

日局「ヒドロクロロチアジド」定量法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

	エカード配合錠LD			エカード配合錠HD		
剤形	素錠					
錠剤の色	ごくうすい黄色			ごくうすい紅色		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
長径(mm)	8.6			8.6		
短径(mm)	5.1			5.1		
厚さ(mm)	約3.0			約3.0		
質量(mg)	130			130		

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

錠LD：⊕293

錠HD：⊕294

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域

該当資料なし

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

エカード配合錠LD及びHDは1錠中にそれぞれカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドを4mg/6.25mg、8mg/6.25mgを含有する。

2-2 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム（以上全製剤に含有）、黄色三二酸化鉄（エカード配合錠LDにのみ含有）、三二酸化鉄（エカード配合錠HDにのみ含有）

2-3 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

配合錠LD及び配合錠HDの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	温度	湿度	光	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	36ヵ月	PTP+内袋+紙箱 ガラス容器+紙箱	性状に変化なく、含量は規格内であった
苛酷試験(温度)	50℃	—	暗所	3ヵ月	褐色ガラス瓶(密栓)	性状に変化なく、含量は規格内であった
苛酷試験(湿度)	25℃	93%RH	暗所	6ヵ月	褐色ガラス瓶(開栓)	性状に変化なく、含量は規格内であった
苛酷試験(光)	25℃	—	D65光源	120万lx・h	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	性状に変化なく、含量は規格内であった

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」溶出性による。

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

日局「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」定量法による。

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

成人には1日1回1錠（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg又は8mg/6.25mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、カンデサルタン シレキセチル4mgで効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mgの投与を、カンデサルタン シレキセチル8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mgで効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド8mg/6.25mgの投与を検討すること。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

該当しない

3-2 臨床効果

1. 二重盲検比較（8週間投与）試験

本態性高血圧症患者を対象に、1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして8mg/6.25mg、4mg/6.25mg、8mg/0mg又は0mg/6.25mgを8週間投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりである。

トラフ時坐位拡張期血圧変化量については、8mg/6.25mg投与群は8mg/0mg投与群に比べ有意な差が認められている。トラフ時坐位収縮期血圧変化量については、8mg/6.25mg投与群及び4mg/6.25mg投与群ともに8mg/0mg投与群に比べ有意な差が認められている。

投与群	トラフ時坐位収縮期 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
8mg/6.25mg(n=148)	-20.74±12.359	-14.49±7.169
4mg/6.25mg(n=146)	-18.08±12.944	-12.60±8.172
8mg/0mg(n=148)	-14.80±12.352	-12.22±8.085
0mg/6.25mg(n=74)	-8.28±9.903	-6.95±8.101

(平均値±標準偏差)

2. 長期投与試験

本態性高血圧症患者152例を対象に、1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg又は8mg/6.25mgを52週間投与した臨床試験の結果は次表のとおりである。

トラフ時坐位収縮期 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
-18.20±13.200	-11.82±8.847

(平均値±標準偏差)

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人12例を対象に1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg及び8mg/6.25mgをクロスオーバー法で単回経口投与する試験を実施し、さらに健康成人10例を対象に8mg/6.25mgを1日1回15日間反復投与する試験を実施した。その結果、単回投与では「血中CK(CPK)上昇」が4mg/6.25mg、8mg/6.25mgに各々1例にみられたが、いずれも軽度で因果関係は否定された。また、反復投与では「頭痛」2例、「浮動性めまい」1例、「悪心」1例がみられ、いずれも因果関係は否定されなかったものの、軽度で無処置にて消失した。

(承認時資料)

3-4 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

3-5 検証的試験

(1) 二重盲検比較試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者518例を対象に、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド8mg/6.25mg錠、4mg/6.25mg錠、8mg/0mg錠又は0mg/6.25mg錠1錠を1日1回8週間経口投与し、その降圧効果及び安全性について検討する無作為化二重盲検比較試験を実施した。

トラフ時坐位拡張期血圧の下降量は、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/6.25mg群で8mg/0mg群、0mg/6.25mg群に比べて有意に大きく、4mg/6.25mg群でも0mg/6.25mg群に比べて有意に大きかった。

因果関係が否定できない有害事象発現率は、8mg/6.25mg群で18.2% (27/148例)、4mg/6.25mg群で16.9% (25/148例)、8mg/0mg群で14.2% (21/148例)、0mg/6.25mg群で20.3% (15/74例)であり、投与群間に有意な差はなかった(χ^2 検定)。尿酸値の上昇に関連する有害事象(血中尿酸増加又は高尿酸血症)は8mg/0mg群(2.7%、0%)に比べて0mg/6.25mg群(8.1%、2.7%)、8mg/6.25mg群(6.8%、

2.0%)及び4mg/6.25mg群(4.1%、2.0%)でやや高い頻度で認められたが、ヒドロクロロチアジド6.25mgを含む3群では発現率は同程度であった。

(承認時資料)

(2) 安全性試験(長期投与試験)

軽・中等症の本態性高血圧症患者152例を対象に、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mg錠又は8mg/6.25mg錠1錠を1日1回52週間経口投与する試験を実施した。

全被験者を対象としたトラフ時坐位拡張期血圧及びトラフ時坐位収縮期血圧の最終投与時における観察期終了時からの変化量は、それぞれ-11.82mmHg(95%信頼区間:-13.240~-10.405)及び-18.20mmHg(95%信頼区間:-20.319~-16.089)であった。

副作用の発現率は25.0%(38/152例)であり、その主なものは血中尿酸増加10例(6.6%)、高尿酸血症5例(3.3%)、頻尿4例(2.6%)であった。副作用発現率は、投与期間をとおして大きな違いはみられなかった。

(承認時資料)

3-6 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)

再審査結果公表年月日:2017年3月30日

内容:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

ヒドロクロロチアジド

降圧作用機序は明らかではない。投与初期には細胞外液量及び心拍出量を減少させる。しかし、長期投与時の持続的な降圧効果は血管抵抗の低下によるものであり、細胞外液量は幾分か減少したままではあるが、心拍出量は治療開始前値に戻る。わずかではあるが細胞外液量の減少を伴う体内Na⁺量減少、血管平滑筋細胞内Na⁺濃度減少により二次的に細胞内Ca²⁺濃度が低下し、血管収縮ホルモンに対する血管平滑筋細胞の反応性が減弱し、末梢血管抵抗が減少することによる機序が考えられる。

(Goodman & Gilman Pharmacology 10th edition.)

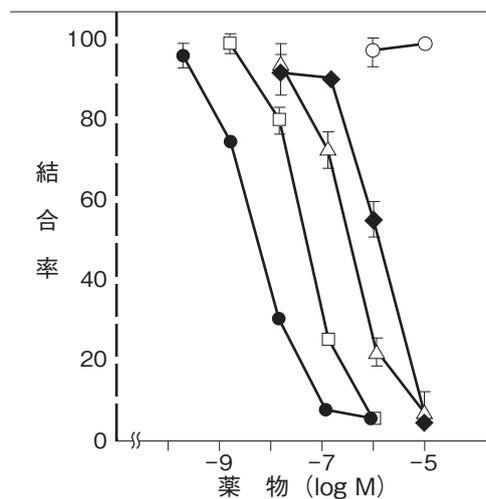
2-2 薬効を裏付ける試験成績

1. カンデサルタン シレキセチル

(1) A II 受容体への A II 結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

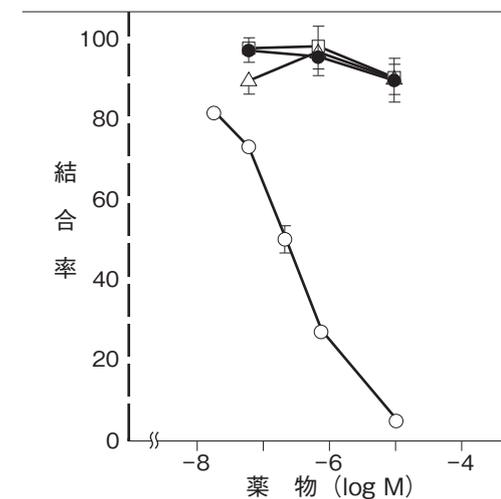
カンデサルタン シレキセチル、活性代謝物カンデサルタン、ロサルタン及びロサルタンの活性代謝物EXP3174はウサギ大動脈膜分画A II タイプ1 (AT₁) 受容体に対するA IIの結合を濃度依存的に阻害した。このときの、カンデサルタン及びカンデサルタンシレキセチルの結合親和性定数は、0.56及び119nMであった。しかし、ウシ小脳膜分画A II タイプ2 (AT₂) 受容体に対するA IIの結合には無影響で、PD123177は濃度依存的に結合を阻害した。このことからカンデサルタンは、選択的にAT₁受容体においてA IIと拮抗することが確認された¹⁾。

■各種拮抗薬のAT₁受容体へのA IIの特異的結合に及ぼす影響



●: カンデサルタン ◆: カンデサルタン シレキセチル
□: EXP3174 △: ロサルタン
○: PD123177
mean±SE, n=3~4

■各種拮抗薬のAT₂受容体へのA IIの特異的結合に及ぼす影響



●: カンデサルタン □: EXP3174
△: ロサルタン ○: PD123177
mean±SE, n=3

■各種拮抗薬のAT₁受容体及びAT₂受容体への親和性定数

	結合親和性定数 (M)	
	AT ₁ 受容体	AT ₂ 受容体
カンデサルタン	$5.6 \pm 0.7 \times 10^{-10}$	$> 10^{-5}$
カンデサルタン シレキセチル	$1.2 \pm 0.2 \times 10^{-7}$	ND
EXP3174	$5.6 \pm 0.9 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$
ロサルタン	$4.8 \pm 1.1 \times 10^{-8}$	$> 10^{-5}$
PD123177	$> 10^{-5}$	$2.8 \pm 0.4 \times 10^{-7}$

mean ± SE, n=3~4, ND: 測定せず

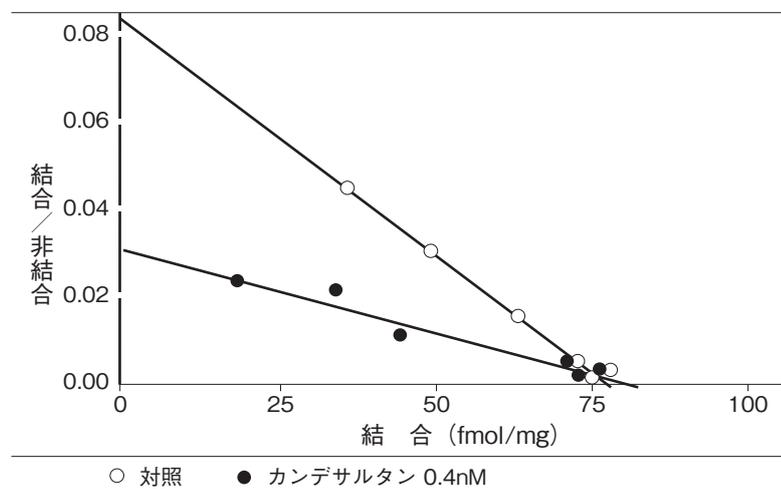
[試験方法]

各種拮抗薬の存在下に、ウサギ胸部大動脈膜分画に [¹²⁵I] A II (Sar¹, Ile⁸)、またはウシ小脳膜分画に [¹²⁵I] A IIを加えてインキュベートした後、限外ろ過し、膜分画に結合した放射活性を測定した。結合親和性定数を、各種拮抗薬のIC₅₀値(50%阻害に必要な薬物濃度)、放射性リガンド濃度及び平衡解離定数より計算した。

(2) A II受容体へのA II結合に対する阻害様式 (*in vitro*)

ウサギ大動脈膜分画においてScatchard plotは直線となることから、A IIの結合部位は1種類と考えられた。カンデサルタンはA IIの受容体に対する最大結合量に影響をあたえず、平衡解離定数を増加させることから、競合的拮抗薬であることが示唆された¹⁾。

■カンデサルタンのA II受容体へのA II結合に対する阻害様式 (Scatchard plot)



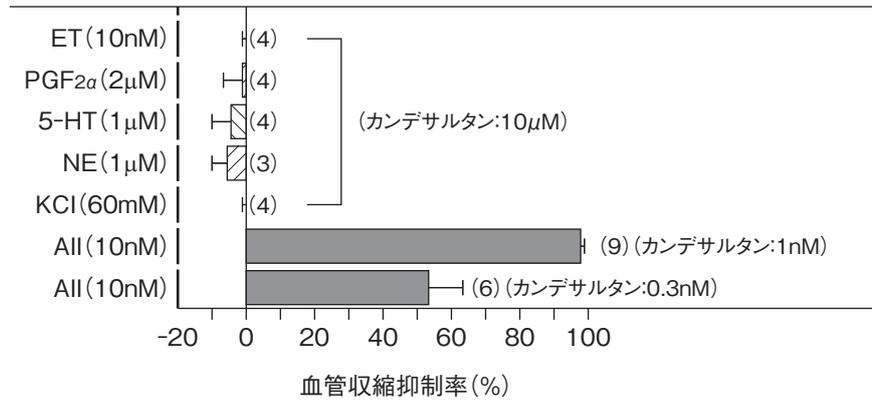
[試験方法]

ウサギ大動脈膜分画に [¹²⁵I] A II (Sar¹, Ile⁸) (0.1~3.0nM) 及びカンデサルタン (0.4nM) を加えてインキュベートした後、限外ろ過し、膜分画に結合した放射活性を測定した。計測値より Scatchard plot を求めた。

(3) 各種血管収縮物質による血管収縮反応に対する抑制作用 (*in vitro*)

カンデサルタンはウサギ摘出血管における A II による収縮を $3 \times 10^{-10}M$ より抑制したが、他の血管収縮物質による収縮は $10^{-5}M$ でも抑制せず、A II に対して特異的な拮抗作用を示した²⁾。

■種々のアゴニストによるウサギ大動脈片標本の収縮に対する抑制作用



[試験方法]

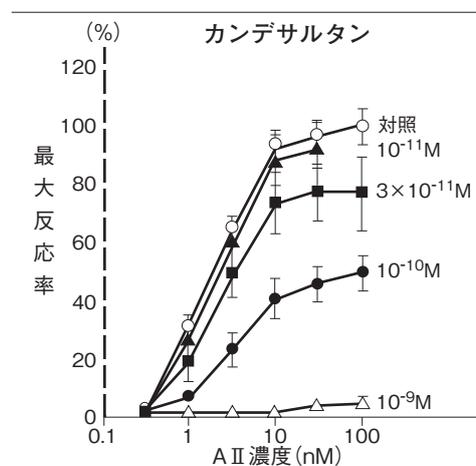
ウサギの胸部大動脈螺旋状片標本を作製し、マグヌス法により、各種血管収縮物質による収縮反応に対するカンデサルタンの抑制作用を調べた。

(4) A II による血管収縮に対する抑制様式及び A II 受容体に対する結合及び解離速度 (*in vitro*)

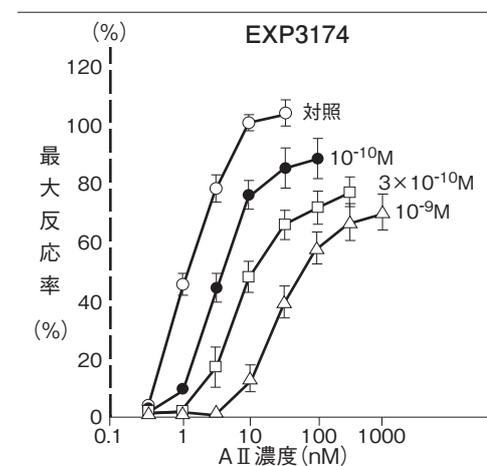
A II によるウサギ摘出血管の収縮に対するカンデサルタンの抑制作用は、見かけ上非競合的な拮抗様式を示した²⁾。

この機序としてカンデサルタンは A II と比べ、その結合部位からの解離が遅いためと考えられた⁴⁾。

■ A II による血管収縮に対する抑制様式

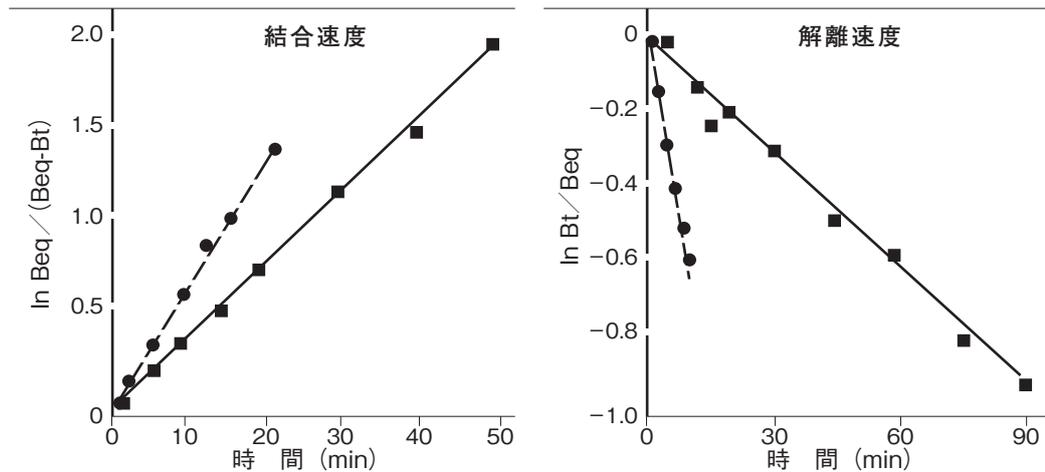


mean ± SE, n=3~5



mean ± SE, n=5

■ A II 受容体への結合速度及び解離速度



●: アンジオテンシン II, ■: カンデサルタン, n=2~3

■ ウシ副腎皮質膜分画における A II 受容体への結合及び解離速度定数

	結合速度定数 ($\text{min}^{-1} \text{ nM}^{-1}$)	解離速度定数 (min^{-1})
カンデサルタン	0.0059	0.0104
A II	0.0660	0.0571

[試験方法]

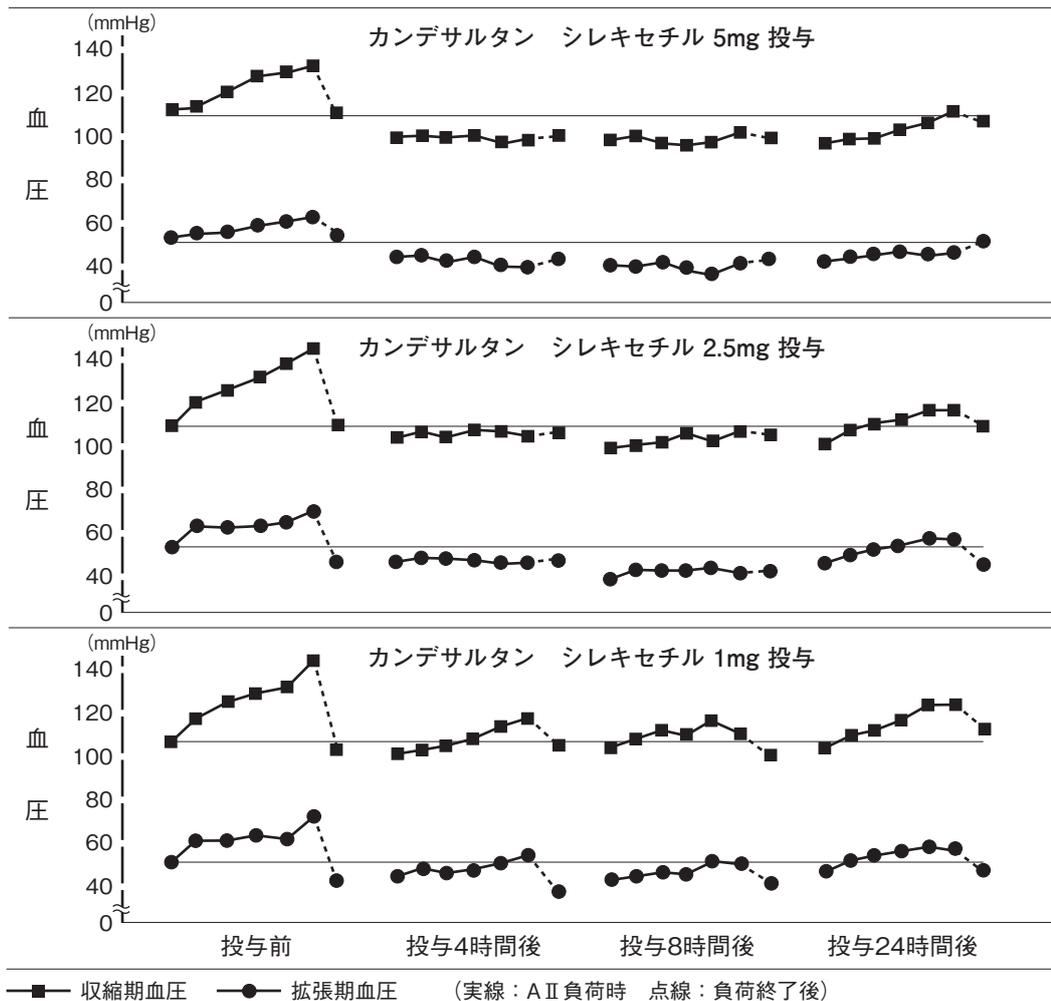
- ・ 摘出したウサギ大動脈標本を浴槽に懸垂し、2~3時間安定させた後に A II を累積的に添加し、収縮反応を記録した。洗浄後、薬物を適用し、その30分後に A II を累積的に添加し、薬物適用前の最大収縮反応に対する収縮率を計算した。
- ・ ウシ副腎皮質膜分画において ^3H カンデサルタン及び ^{125}I A II を用いて結合及び解離試験を行い、カンデサルタン及び A II の結合速度定数及び解離速度定数を求めた。

(5) A II 負荷による昇圧反応抑制作用

1) 健康成人での検討

カンデサルタン シレキセチルは1～5mgで用量に依存したA IIによる昇圧反応を抑制し、投与4時間後の抑制率は5mg投与群で約90%、2.5mg投与群で約80%、1mg投与群で約60%であった。投与24時間後の抑制率は、5mg投与群で約30%、2.5mg投与群で約20%、1mg投与群で約3%であり、2.5mg以上の投与群で抑制作用が認められた⁵⁾。

■ A II 負荷昇圧反応に対するカンデサルタン シレキセチルの抑制作用



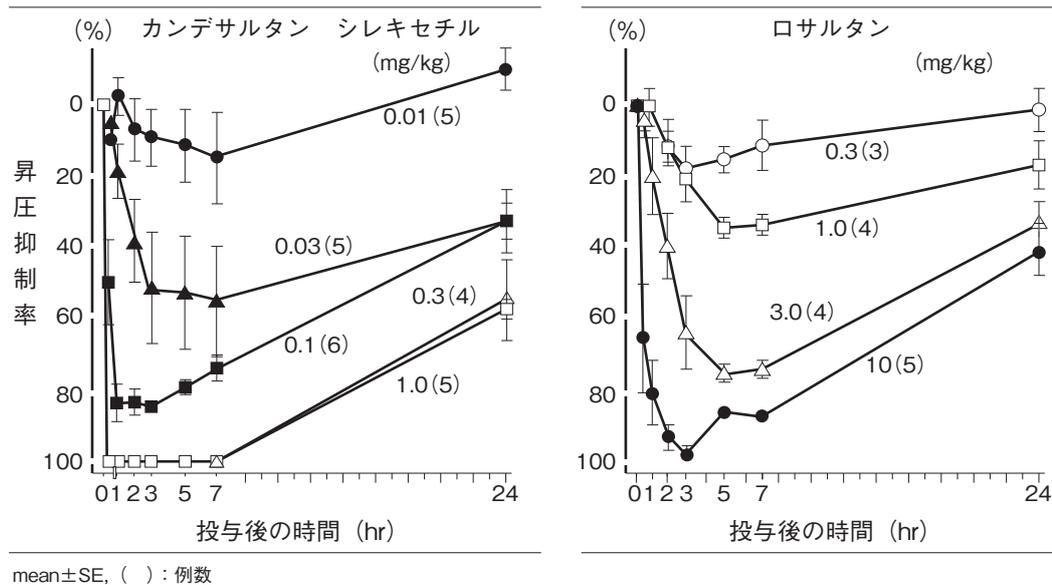
[試験方法]

健康成人5例(年齢: 21～24歳)を対象に、拡張期血圧で20mmHg以上の上昇あるいは収縮期血圧160mmHg又は拡張期血圧100mmHg以上に到達するまで5分間隔で段階的にA IIを負荷し、カンデサルタン シレキセチル5mg、2.5mg、1mgを1週間の間隔をあけて、各1回朝食後経口投与して、血圧を測定した。A II負荷量は、5mg投与群は2.5→5→10→15→20ng/kg/min、1、2.5mg投与時は5→10→20→30→40ng/kg/minと各負荷量5分間隔で増量した。

2) ラットでの検討

カンデサルタン シレキセチルは0.03～1mg/kgで用量に依存したA IIによる昇圧反応を抑制し、最小有効量は0.03mg/kgであり、0.3mg/kg以上では7時間後でもほぼ完全にA IIによる昇圧反応を抑制し、抑制作用は24時間後も持続した。ID₅₀値(投与0～24時間の間A II昇圧を50%抑制する用量)はカンデサルタン シレキセチルで0.07mg/kgであった²⁾。

■ A II による昇圧反応に対する抑制作用



【試験方法】

大腿動・静脈からそれぞれ腹部大動脈及び下大静脈内にカニューレを留置した無麻酔正常血圧ラットに、薬物の経口投与後の各点でA II 100ng/kgを静脈内投与し、昇圧反応を記録した。薬物投与前後の昇圧反応の比により、薬物のA II昇圧反応抑制率を算出した。

(6) レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響(健康成人)

健康成人男子に、カンデサルタン シレキセチル10mgあるいはプラセボを1日1回朝食時に経口投与、引き続き1日休薬後に6日間連続投与して、レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響を検討した。血漿レニン活性(PRA)、活性型レニン濃度(ARC)、血漿アンジオテンシンI濃度(A I)、血漿アンジオテンシンII濃度(A II)は、プラセボ投与群に比べカンデサルタン シレキセチル投与群で有意に上昇し、その程度は連続投与により増強された。血漿アルドステロン濃度(PAC)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性はプラセボ投与群に比し有意な変化を認めなかった⁵⁾。

■ レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響

測定項目	時間(h)	第1日		第8日	
		プラセボ投与群	10mg投与群	プラセボ投与群	10mg投与群
PRA (ng/mL/h)	0	1.03± 0.57	1.87± 0.58	2.93± 1.21	20.93± 5.91**
	4	1.40± 0.95	15.85± 7.46**	3.63± 1.14	52.68± 19.91**
	6	2.20± 1.15	27.93± 10.68**	6.27± 1.63	77.17± 8.19**
	24	2.43± 0.40	12.58± 3.10**	3.00± 0.79	32.10± 8.43**
	48	2.43± 0.81	8.85± 1.72**	—	—
PAC (ng/dL)	0	4.53± 0.21	6.70± 2.93	10.50± 0.89	10.13± 1.73
	4	3.70± 0.70	4.60± 2.16	8.20± 0.35	6.92± 2.38
	6	5.47± 1.30	5.25± 1.33	8.77± 3.33	6.75± 2.03
	24	8.57± 2.21	9.62± 3.58	13.43± 1.88	14.62± 2.27
	48	7.47± 0.50	12.75± 4.88*	—	—
A I (pg/mL)	0	15.7± 9.7	38.3 ± 17.2*	37.0±11.8	400.3 ±120.3**
	4	19.7±20.6	352.2 ±188.2**	47.7± 9.1	963.3 ±368.0**
	6	44.0±32.4	725.0 ±302.0**	77.0±28.8	4525.8 ±2163.0**
	24	43.3± 5.1	403.2 ±177.0**	81.7± 7.2	746.0 ± 74.1**
	48	51.7± 9.3	237.3 ± 68.2**	—	—
A II (pg/mL)	0	10.3± 6.8	9.2 ± 3.8	10.0± 3.5	63.8 ± 18.4**
	4	9.7± 7.4	50.2 ± 23.7**	12.3± 3.5	185.0 ± 81.7**
	6	15.0± 6.0	82.7 ± 35.2**	23.7± 7.6	274.8 ± 51.5**
	24	12.3± 4.5	37.5 ± 15.5*	8.7± 3.8	73.3 ± 34.5**
	48	8.3± 4.0	23.7 ± 10.2*	—	—
ACE活性 (U/mL)	0	19.43± 2.32	19.85± 3.66	20.77± 4.28	20.80± 3.44
	4	18.00± 3.65	19.63± 3.52	20.03± 5.19	21.75± 2.61
	6	17.17± 3.50	18.82± 3.29	17.43± 3.95	18.87± 3.49
	24	19.23± 4.52	20.53± 4.97	16.90± 3.66	19.97± 6.01
	48	16.57± 3.94	18.75± 3.23	—	—
ARC (pg/mL)	0	9.73± 0.38	11.97± 3.36	18.50±10.98	262.90±119.01**
	6	17.87± 7.51	138.07± 61.27**	37.00± 9.17	1579.83±635.61**
	24	14.87± 4.95	89.63± 27.70**	18.03± 4.11	402.67±161.58**

mean±SD、—：未測定、**：p<0.01、*：p<0.05、対応のない t 検定

[試験方法]

健康成人男子9例(年齢：38～54歳)を対象に、6例にカンデサルタン シレキセチル10mgを、3例にプラセボを1日1回経口投与、引き続き1日休薬後に6日間連続投与して、第1日目と第8日目に採血し、PRA、PAC、A I、A II及びARCはラジオイムノアッセイ法で、ACE活性は比色法で測定した。

2. ヒドロクロロチアジド

(1) 血管収縮物質による血管収縮反応に対する抑制作用 (モルモット)

ヒドロクロロチアジドはノルアドレナリン、アンジオテンシンⅡによる血管収縮反応を抑制した⁶⁾。

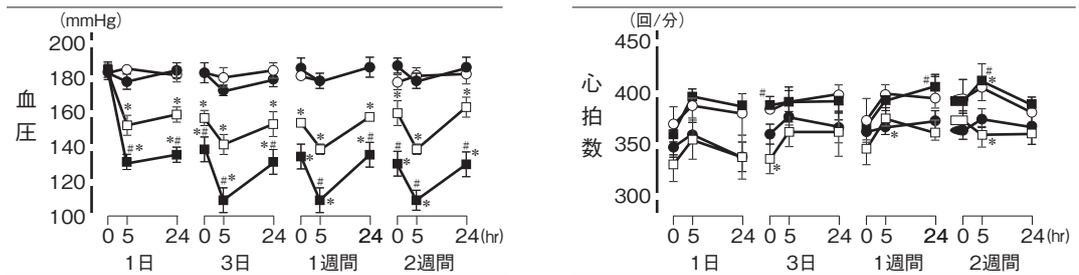
(2) 降圧作用

高血圧症患者11例にヒドロクロロチアジド50mgを1日2回8週間経口投与したところ、48時間後には心拍出量、循環血漿量、細胞外液量の低下が認められた。投与6週後及び8週間後では、循環血漿量及び細胞外液量の低下が認められ、末梢血管抵抗は減少したが、心拍出量は正常状態に回復していた。これは自己調節機能が働くためと考えられている⁷⁾。

3. 併用による降圧効果の検討 (ラット)

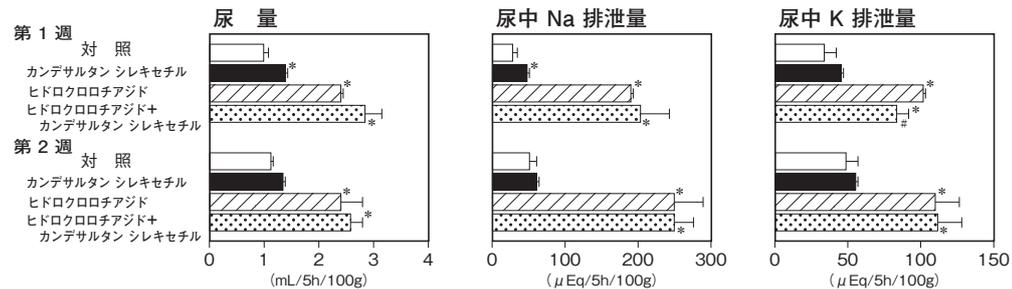
高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドの併用による降圧効果を検討した。カンデサルタン シレキセチル 1mg/kg とヒドロクロロチアジド 10mg/kg は相乗的な降圧効果の増強が認められたが、心拍数は無影響であった。カンデサルタン シレキセチルは尿量及び尿中ナトリウム排泄量をわずかに増加させたが、ヒドロクロロチアジドによる利尿作用にほとんど影響をあたえなかった⁸⁾。

■カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドの血圧及び心拍数に及ぼす影響



○: 対照群 ●: ヒドロクロロチアジド □: カンデサルタン シレキセチル ■: カンデサルタン シレキセチル + ヒドロクロロチアジド
mean±SE, n=4, *: p<0.05, Dunnett's test, 対照との比較, #: p<0.05, Dunnett's test, カンデサルタン シレキセチルとの比較

■カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドの利尿作用



mean±SE, n=4, *: p<0.05, Dunnett's test, 対照との比較, #: p<0.05, Dunnett's test, ヒドロクロロチアジドとの比較

[試験方法]

SHR を用いカンデサルタン シレキセチル 1mg/kg とヒドロクロロチアジド 10mg/kg を単独あるいは併用して 1 日 1 回、2 週間経口投与して血圧及び心拍数を非観血的に測定した。またヒドロクロロチアジドとの併用による利尿作用を投与後 1 週目と 2 週目に 5 時間尿を採取して測定した。

2-3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

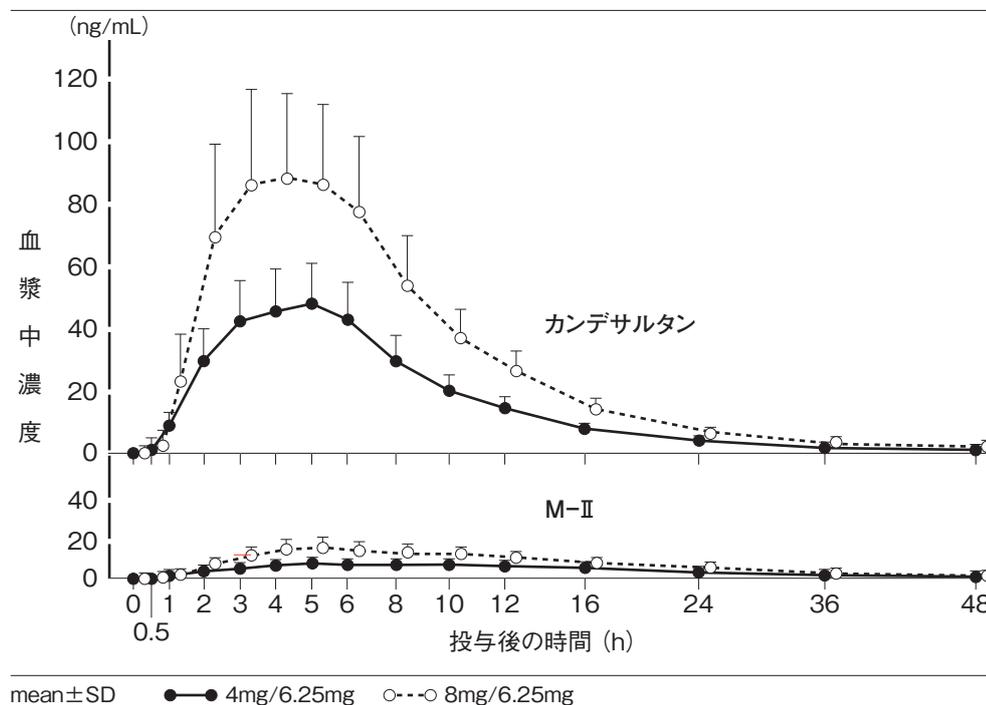
1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 単回投与での検討（健康成人）

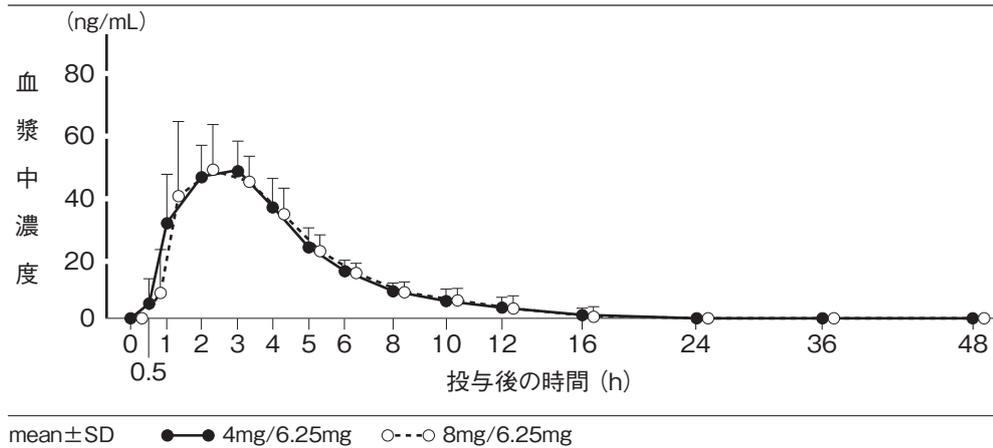
健康成人男子 11 例にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg 及び 8mg/6.25mg をクロスオーバー法で朝空腹時に単回投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物 M-II の AUC_{0-48} と C_{max} はカンデサルタン シレキセチルの含有量にほぼ比例して上昇したが、 T_{max} と $t_{1/2}$ に差は認められなかった。

■カンデサルタンと M-II の血漿中濃度の推移



■ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度の推移



■単回投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
カンデサルタン	4mg/6.25mg	49.7±13.6	4.6±0.9	489.6±117.5	10.6±2.6
	8mg/6.25mg	95.4±32.6	4.0±1.1	920.8±225.7	10.7±2.7
M-II	4mg/6.25mg	8.0± 2.2	5.6±1.5	163.1± 32.2	13.1±1.3
	8mg/6.25mg	16.7± 6.0	5.6±2.2	318.4± 89.9	12.6±2.1
ヒドロクロロチアジド	4mg/6.25mg	53.6± 9.8	2.4±0.8	245.1± 54.1	3.7±2.1
	8mg/6.25mg	58.0±16.5	2.0±0.8	245.4± 48.5	3.1±1.0

mean ± SD

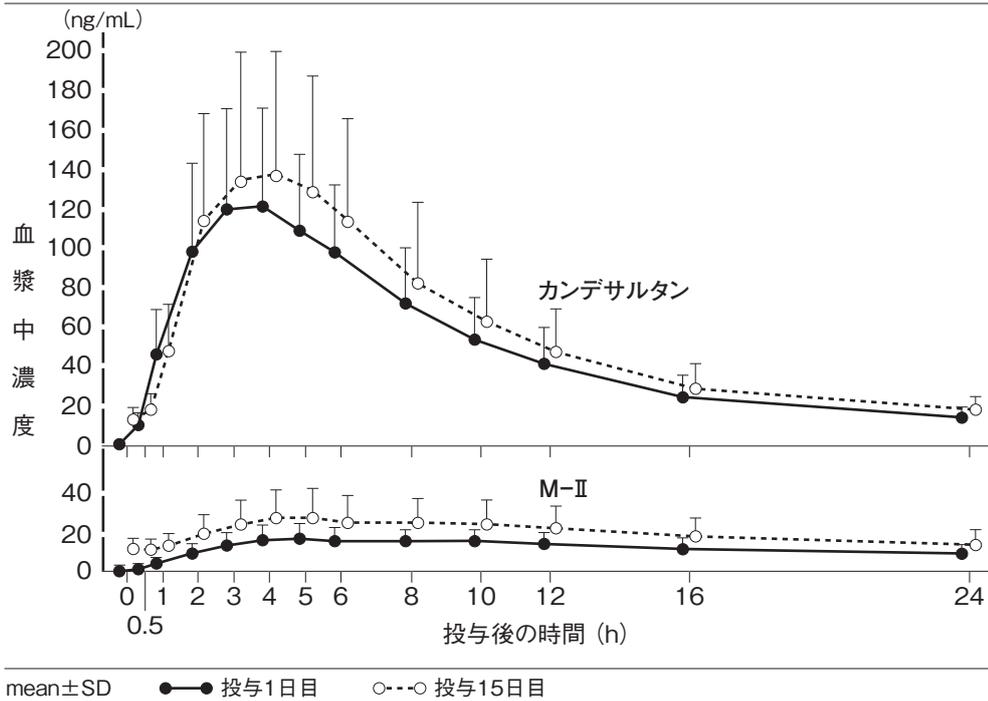
(承認時資料)

(2) 反復投与での検討 (本態性高血圧症患者)

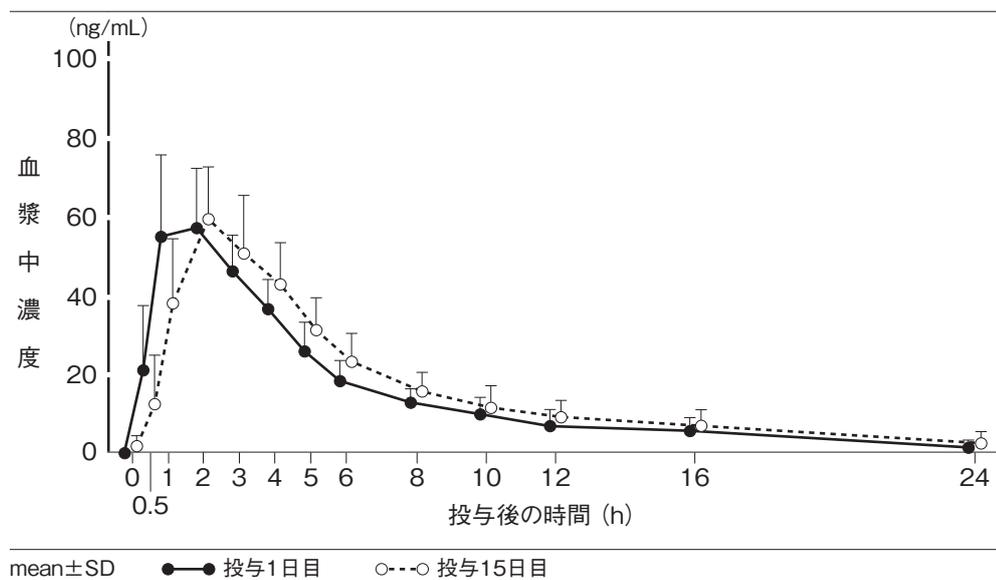
本態性高血圧症患者8例に1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mgを15日間反復投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-II及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は投与1日目と15日目で差は認められなかった。

■カンデサルタンとM-IIの血漿中濃度の推移



■ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度の推移



■反復投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
カンデサルタン	1日目	131.4±47.2	4.0±1.2	1186.9±425.8	5.6±0.9
	15日目	142.9±63.5	3.8±0.7	1390.4±631.0	6.9±1.5
M-II	1日目	18.3± 7.2	6.6±2.8	294.4±120.7	17.6±7.3
	15日目	28.0±14.5	5.1±2.1	478.4±245.0	15.7±4.2
ヒドロクロロチ アジド	1日目	62.3±16.4	1.8±0.7	338.6± 96.1	6.0±3.1
	15日目	61.0±14.6	2.0±0.5	377.4±119.7	7.9±3.9

mean ± SD

(承認時資料)

1-4 中毒域

該当資料なし

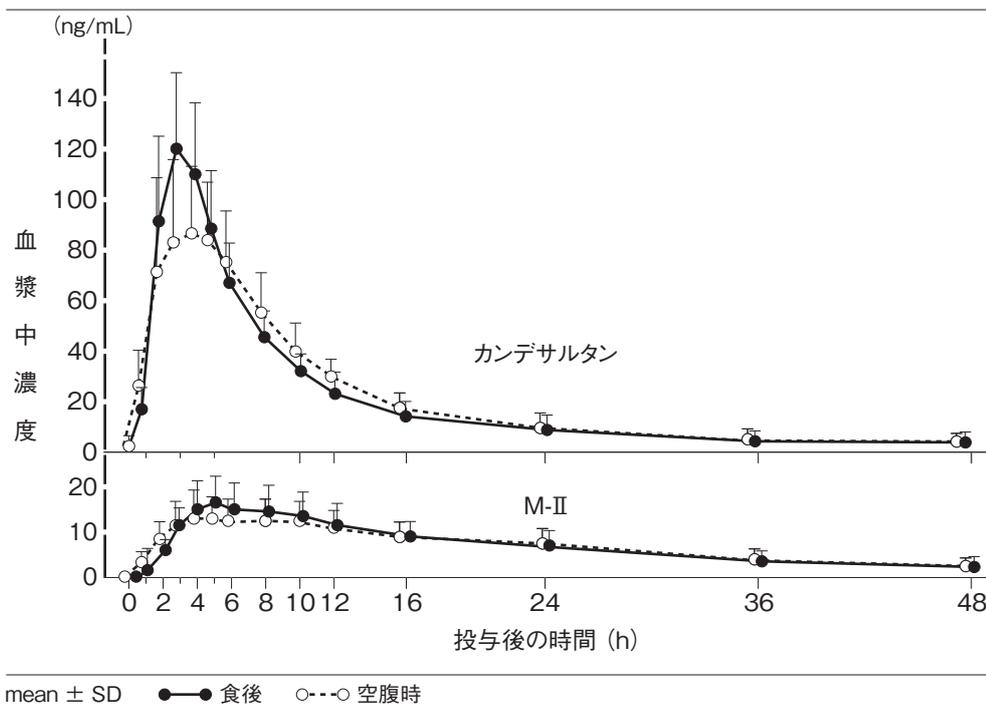
1-5 食事・併用薬の影響

食事の影響

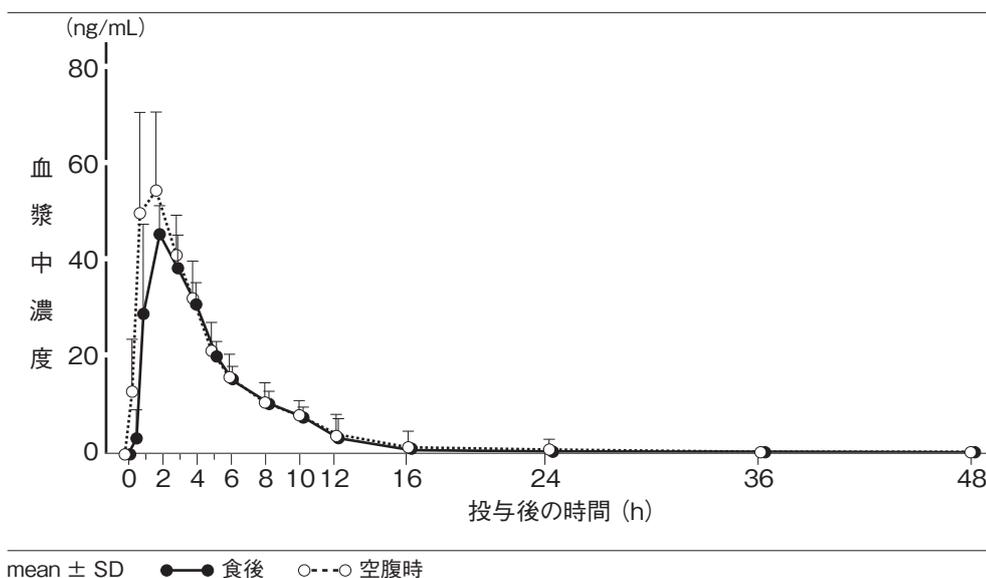
健康成人男子 12 例にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg をクロスオーバー法で朝空腹時及び朝食後に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

朝食後投与で空腹時投与よりカンデサルタンの C_{max} がやや高くなったが、AUC₀₋₄₈ には大きな差は認められなかった。

■カンデサルタンと M-II の血漿中濃度の推移



■ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度の推移



■朝空腹時あるいは朝食後投与での薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
カンデサルタン	朝空腹時	94.4±31.0	3.8±1.3	976.8±253.2	9.2±1.3
	朝食後	123.2±31.7	2.9±0.8	937.7±192.0	10.0±1.8
M-II	朝空腹時	14.6± 6.1	6.2±2.4	324.2±110.3	14.1±2.3
	朝食後	16.4± 6.1	4.8±0.6	327.6±129.7	12.9±2.0
ヒドロクロロチアジド	朝空腹時	62.8±16.8	1.9±0.9	281.3± 61.3	4.6±3.3
	朝食後	47.2± 6.7	2.0±0.6	288.7± 30.4	3.8±1.4

mean ± SD

(承認時資料)

1-6 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

カンデサルタン シレキセチルを投与した健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標 (AST (GOT)、ALT (GPT))、腎機能指標 (血清クレアチニン、BUN)、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者 (AST (GOT) 値> 40又はALT (GPT) 値> 35) におけるクリアランスが45%低下することが推定されている¹²⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 コンパートメントモデル

健康成人19例を対象に2-コンパートメントモデルで解析した。

2-2 吸収速度定数

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル 8mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mgを併用したときの吸収速度定数はカンデサルタンで $0.543 \pm 0.165\text{h}^{-1}$ 、ヒドロクロロチアジドで $1.678 \pm 0.731\text{h}^{-1}$ であった (mean \pm SD)。

(承認時資料)

2-3 バイオアベイラビリティ

カンデサルタン シレキセチル

[外国人データ]

健康成人男子8例に [^{14}C] カンデサルタン シレキセチル 8mgをアルコールに溶かして経口投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは42.3 (34.3～55.6) %であった⁹⁾。

(参考) [ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに [^{14}C] カンデサルタン シレキセチルを投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは、それぞれ19～28 %、5 %であった¹⁰⁾。

2-4 消失速度定数

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル 8mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mgを併用したときの消失速度定数はカンデサルタンで $0.177 \pm 0.053\text{h}^{-1}$ 、ヒドロクロロチアジドで $0.288 \pm 0.076\text{h}^{-1}$ であった (mean \pm SD)。

(承認時資料)

2-5 クリアランス

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル 8mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mgを併用したときのクリアランスはカンデサルタンで $10.15 \pm 2.03\text{L/h}$ 、ヒドロクロロチアジドで $28.29 \pm 4.81\text{L/h}$ であった (mean \pm SD)。

(承認時資料)

2-6 分布容積

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル 8mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mgを併用したときの定常状態の分布容積はカンデサルタンで $104.92 \pm 49.15\text{L}$ 、ヒドロクロロチアジド $155.61 \pm 29.81\text{L}$ であった (mean \pm SD)。

(承認時資料)

2-7 血漿蛋白結合率

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [in vitro]

[^{14}C] カンデサルタンをラット、イヌの血漿、ヒトの血清、4 %ヒト血清アルブミン溶液に in vitroで添加 (0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/mL}$) したときの蛋白結合率は、それぞれ99、96、99、99 %以上であり、いずれも高い結合率を示した。また、 [^{14}C] M-IIをヒトの血清、4 %ヒト血清アルブミン溶液に in vitroで添加 (0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/mL}$) したときの蛋白結合率は、いずれも99 %以上であった¹⁰⁾。

(参考) [ラット、イヌ]

[^{14}C] カンデサルタン シレキセチルをラット、イヌに経口投与したときの ^{14}C の血漿蛋白結合率は、それぞれ99 %以上、96 %以上であり、いずれの動物においてもカンデサルタン及びその他の代謝物と血漿蛋白が高い結合率を示した¹⁰⁾。

ヒドロクロロチアジド

(参考) [in vitro]

ヒト血漿蛋白結合率は20.8～24.0%であった。

(承認時資料)

3. 吸 収

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

[¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルを胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸部分を結紮(腸管は各6cm)したラットの各結紮部位に投与して、¹⁴Cの血漿中濃度を測定した結果、主に小腸から吸収された。

[¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルを空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2時間で投与放射能の11%が門脈経由で吸収され、残りは腸管と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血漿中の¹⁴Cの大部分(76%)はカンデサルタンであり、未変化体は総¹⁴Cの3%にすぎなかった。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したときの¹⁴Cの胸管リンパ液からの回収率は、24時間で投与量の1.8%にすぎなかった。これらの結果から、ラットに経口投与したカンデサルタン シレキセチルは吸収過程で大部分がカンデサルタンに代謝された後、小腸から門脈を介して吸収されることが示された¹⁰⁾。

ヒドロクロロチアジド

[外国人データ]

主に小腸上部で吸収される。

吸収率は約70%である¹¹⁾。

4. 分 布

4-1 血液—脳関門通過性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい¹⁰⁾。濃度はVII-4-5の項参照

4-2 血液—胎盤関門通過性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

妊娠19日目のラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、胎児血漿中の¹⁴C濃度は、投与24時間以後では母体血漿中よりも高く、投与32時間後にピークに達し、その後は徐々に低下した。また¹⁴Cは胎児の組織にも移行した。胎児血漿中には未変化体は検出されず、主成分はカンデサルタンであった。¹⁴Cは羊水中にも検出されたが、投与32時間後までの濃度は胎盤中より低いことから、胎児へは主に胎盤を介して移行すると推察された¹⁰⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの胎児への移行性

試料	化合物	放射能濃度 (μg/mL or g、カンデサルタン換算値)					
		30分	3時間	8時間	24時間	32時間	48時間
母体 血漿	総 ¹⁴ C	0.447±0.149	0.511±0.092	0.291±0.062	0.063±0.004	0.036±0.009	0.027±0.007
	カンデサルタン	0.391±0.156	0.328±0.065	0.146±0.035	0.005±0.006	0.002±0.001	<0.001
	その他の代謝物	0.056±0.016	0.183±0.038	0.145±0.034	0.058±0.003	0.034±0.010	0.026±0.008
胎盤	総 ¹⁴ C	0.071±0.028	0.116±0.023	0.095±0.021	0.039±0.004	0.032±0.005	0.026±0.004
羊水	総 ¹⁴ C	<0.001	<0.001	0.002±0.001	0.023±0.003	0.024±0.005	0.045±0.012
胎児 血漿	総 ¹⁴ C	0.001±0.000	0.053±0.007	0.126±0.009	0.159±0.023	0.185±0.053	0.133±0.022
	カンデサルタン	0.001±0.000	0.045±0.002	0.117±0.008	0.142±0.021	0.169±0.050	0.121±0.020
	その他の代謝物	<0.001	0.008±0.008	0.009±0.001	0.017±0.003	0.016±0.004	0.012±0.002
胎児 組織	総 ¹⁴ C	<0.001	0.006±0.001	0.023±0.002	0.051±0.005	0.062±0.017	0.054±0.009

mean±SD, n=3

4-3 乳汁への移行性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

出産14日目のラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル 1mg/kg を経口投与すると、乳汁、乳腺中の¹⁴Cは血漿に比べ低い濃度で推移し、3時間でピークを示した後、徐々に低下した。乳汁、乳腺中に未変化体は認められず、カンデサルタンが主成分であった。乳汁、乳腺中のカンデサルタン濃度も血漿に比べて低く、投与24時間後には0.001μg/mL (or μg/g) 以下まで低下した¹⁰⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの乳汁及び乳腺中への移行性

試料	化合物	放射能濃度 (μg/mL or g、カンデサルタン換算値)			
		30分	3時間	8時間	24時間
血漿	総 ¹⁴ C	0.440±0.267	0.714±0.109	0.232±0.031	0.093±0.009
	カンデサルタン	0.354±0.213	0.451±0.137	0.061±0.014	0.001±0.000
	その他の代謝物	0.086±0.066	0.264±0.079	0.171±0.018	0.092±0.009
乳汁	総 ¹⁴ C	0.003±0.002	0.151±0.061	0.080±0.004	0.021±0.001
	カンデサルタン	0.003±0.002	0.124±0.059	0.038±0.005	<0.001
	その他の代謝物	0.001±0.001	0.027±0.011	0.042±0.006	0.021±0.001
乳腺	総 ¹⁴ C	0.055±0.039	0.118±0.041	0.052±0.007	0.016±0.005
	カンデサルタン	0.047±0.032	0.083±0.032	0.018±0.002	0.001±0.000
	その他の代謝物	0.008±0.007	0.035±0.020	0.034±0.006	0.015±0.005

mean±SD, n=3

4 - 4 髄液への移行性

該当資料なし

4 - 5 その他の組織への移行性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

ラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル 1mg/kg を経口投与すると、投与 30 分後には ¹⁴C は各組織に広く分布しており、多くの組織での ¹⁴C 濃度は投与 2 時間後に最高となった。この時点における濃度は血漿で最も高く、ついで胃壁、肝臓、腎臓、腸壁、肺、下垂体、副腎、心臓の順であり、脳、脊髄で最も低かった。投与 30 分から 72 時間にかけて ¹⁴C 濃度は、ほとんどの組織で血漿中濃度より低いことから、本薬及びその代謝物は組織に比較的移行しにくいと考えられた。¹⁴C は本化合物の作用部位である血管壁中にも移行していた。各組織中の ¹⁴C は 24 時間からほぼ排泄が終了する 72 時間までに極めて低い濃度になった¹⁰⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの各組織への移行性

組 織	放射能濃度 (µg/g、カンデサルタン換算値)					
	30分	2時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血 漿	0.230±0.009	0.374±0.057	0.326±0.024	0.216±0.028	0.078±0.024	0.039±0.012
脳	0.002±0.000	0.004±0.001	0.003±0.000	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.001
脊 髄	0.002±0.001	0.004±0.001	0.004±0.001	0.003±0.000	0.001±0.001	0.001±0.000
下垂体	0.042±0.005	0.066±0.009	0.057±0.012	0.039±0.006	0.019±0.004	0.012±0.004
眼 球	0.003±0.000	0.008±0.001	0.010±0.001	0.006±0.001	0.003±0.001	0.001±0.001
ハーダー腺	0.011±0.001	0.022±0.004	0.020±0.002	0.014±0.003	0.007±0.003	0.003±0.001
顎下腺	0.021±0.002	0.037±0.005	0.031±0.003	0.019±0.002	0.009±0.003	0.004±0.001
甲状腺	0.020±0.003	0.036±0.008	0.039±0.007	0.023±0.006	0.015±0.004	0.008±0.002
胸 腺	0.005±0.001	0.011±0.002	0.012±0.003	0.009±0.002	0.004±0.001	0.002±0.001
心 臓	0.022±0.001	0.043±0.008	0.036±0.004	0.025±0.003	0.010±0.003	0.005±0.002
肺	0.039±0.007	0.076±0.016	0.065±0.007	0.048±0.007	0.018±0.005	0.012±0.003
肝 臓	0.159±0.029	0.271±0.047	0.220±0.021	0.176±0.050	0.016±0.000	0.006±0.002
脾 臓	0.019±0.002	0.030±0.005	0.027±0.003	0.018±0.001	0.007±0.002	0.003±0.001
膵 臓	0.017±0.001	0.028±0.003	0.025±0.001	0.017±0.002	0.007±0.002	0.003±0.001
副 腎	0.038±0.003	0.053±0.005	0.051±0.002	0.034±0.003	0.015±0.002	0.007±0.003
腎 臓	0.120±0.008	0.232±0.029	0.174±0.025	0.116±0.041	0.018±0.004	0.009±0.001
精 巢	0.006±0.001	0.030±0.004	0.035±0.003	0.029±0.004	0.009±0.003	0.005±0.002
骨格筋	0.004±0.000	0.012±0.002	0.012±0.001	0.009±0.002	0.005±0.002	0.002±0.001
皮 膚	0.007±0.001	0.038±0.006	0.041±0.003	0.037±0.010	0.017±0.005	0.010±0.003
脂肪組織	0.003±0.000	0.010±0.004	0.016±0.003	0.014±0.004	0.006±0.001	0.003±0.002
動脈壁	0.007±0.001	0.020±0.007	0.025±0.002	0.016±0.003	0.006±0.002	0.005±0.001
静脈壁	0.018±0.006	0.036±0.007	0.037±0.009	0.029±0.007	0.012±0.004	0.009±0.002
骨 髄	0.020±0.001	0.034±0.005	0.030±0.004	0.018±0.002	0.008±0.005	0.003±0.001
胃 壁	0.806±0.330	0.323±0.056	0.414±0.105	0.154±0.047	0.031±0.007	0.005±0.000
腸 壁	0.265±0.191	0.215±0.043	0.248±0.040	0.160±0.028	0.011±0.001	0.003±0.001

mean±SD, n=3

5. 代 謝

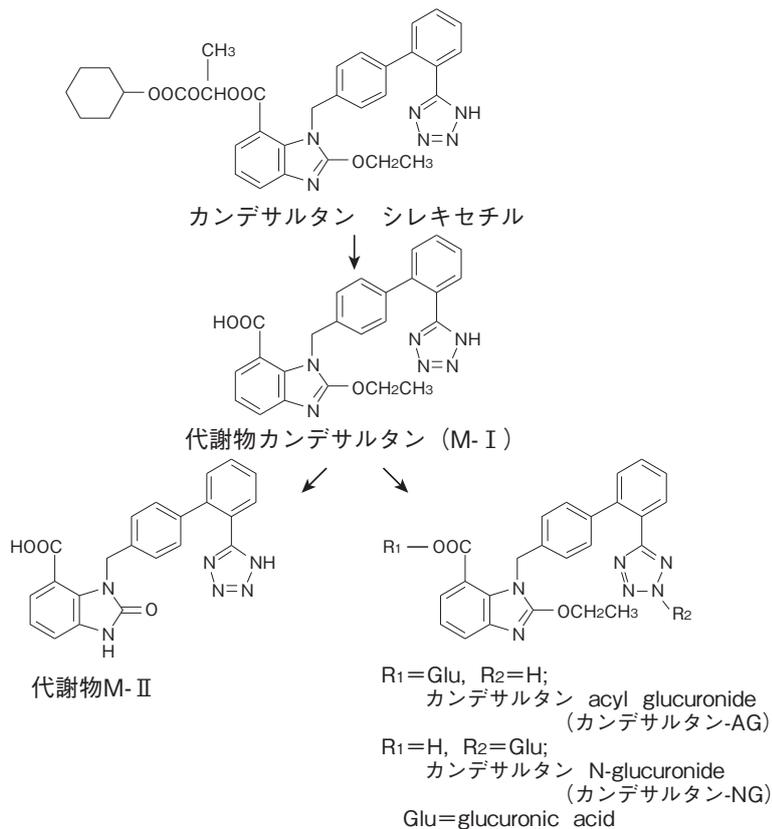
5 - 1 代謝部位及び代謝経路

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット、イヌ]

カンデサルタン シレキセチルは小腸での吸収過程で活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がグルクロン酸抱合によりカンデサルタン-AGとカンデサルタン-NGに代謝され、一部が肝臓で非活性代謝物M-IIに代謝される¹⁰⁾。

■ラット、イヌでの推定代謝経路



ヒドロクロロチアジド

ヒトにおいてヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されない。

5 - 2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [*in vitro*]

カンデサルタン シレキセチルは小腸カルボキシルエステラーゼによってカンデサルタンに代謝され、カンデサルタンは肝臓でCYP2C9によりM-IIに代謝される。

(プロプレス承認時資料)

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

カンデサルタン シレキセチル

代謝物カンデサルタン (M-I) は活性を示す (VI-2-2の項参照)。

代謝物 M-II は活性を示さない*。

比率は「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(* : プロプレス承認時資料)

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-2 薬物速度論的パラメータ」の項参照

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット、イヌ]

主な排泄部位は糞であった¹⁰⁾。

6-2 排泄率

(1) 単回投与での尿中排泄率

健康成人男子 11 例にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25 及び 8mg/6.25mg をクロスオーバー法にて朝空腹時に単回経口投与したとき、尿中にはカンデサルタン シレキセチル未変化体は検出されず、カンデサルタン、M-II 及びヒドロクロロチアジドが排泄された。

■カンデサルタン、M-II 及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)					
	4mg/6.25mg投与群			8mg/6.25mg投与群		
	0-12時間	0-24時間	0-48時間	0-12時間	0-24時間	0-48時間
カンデサルタン	7.3±1.8	9.2±2.3	10.3±2.5	6.1±2.1	7.7±2.4	8.5±2.7
M-II	1.1±0.4	2.0±0.6	2.8±0.7	1.1±0.5	1.9±0.8	2.5±1.0
合計(総排泄率)	8.5±2.1	11.2±2.6	13.1±2.9	7.2±2.5	9.5±3.2	11.1±3.6
ヒドロクロロチアジド	67.4±7.5	76.1±8.4	81.2±9.0	56.4±14.0	64.3±14.9	69.0±15.9

mean ± SD

(承認時資料)

(2) 反復投与での尿中排泄率

本態性高血圧症患者10例に1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mgを15日間反復投与したときの尿中排泄は、1日目と15日目では大きな差はみられなかった。

■カンデサルタン、M-II及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)			
	1日目		15日目	
	0-12時間	0-24時間	0-12時間	0-24時間
カンデサルタン	7.9±2.0	10.2±2.4	9.2±2.9	12.0±3.6
M-II	1.2±0.3	2.2±0.6	2.2±0.9	3.8±1.5
合計(総排泄率)	9.0±2.2	12.3±2.8	11.5±3.7	15.8±4.9
ヒドロクロロチアジド	61.1±8.9	71.1±8.3	67.1±6.3	80.4±4.1

mean ± SD

(承認時資料)

6 - 3 排泄速度

VII-6-2の項参照

7. 透析等による除去率

血液透析

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [*in vitro*]

[¹⁴C] カンデサルタンをヒト血清に *in vitro* で添加 (0.2、2µg/mL) して、透析膜の透過性を調べると、[¹⁴C] カンデサルタンの大部分は透析内液に残存して、膜を透過しにくかった。したがって、透析中の患者にカンデサルタン シレキセチルを投与してもカンデサルタンが透析膜を透過して体外へ流出する割合は少なく、透析による血中濃度の変化はほとんどないと考えられた。

(プロプレス承認時資料)

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

- (1) 本剤の成分あるいは他のチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 無尿の患者又は血液透析中の患者〔ヒドロクロロチアジドの効果が期待できない。〕
- (3) 急性腎不全の患者〔ヒドロクロロチアジドは腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔ヒドロクロロチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 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）
- (6) 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

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

原則として、カンデサルタン シレキセチル 4mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg の投与を検討すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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) 腎障害のある患者〔ヒドロクロロチアジド又はカンデサルタン シレキセチルによる腎血流量の低下あるいは過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。〕

- (3) 高カリウム血症の患者 [カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 [ヒドロクロロチアジドにより高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。]
- (5) 肝障害のある患者 [①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照) ②ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を起こすおそれがある。]
- (6) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 [ヒドロクロロチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- (7) 下痢、嘔吐のある患者 [ヒドロクロロチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。]
- (8) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者 [ヒドロクロロチアジドは血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- (9) 減塩療法中の患者 [ヒドロクロロチアジドにより低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- (10) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者 (「相互作用」の項参照)
- (11) 交感神経切除後の患者 [ヒドロクロロチアジドの降圧作用が増強される。]
- (12) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (13) 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

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル4mgあるいは8mgとヒドロクロロチアジド6.25mgとの配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) カンデサルタン シレキセチルは、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。
- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、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。
- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるため、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

- (5) ヒドロクロチアジドは低カリウム血症あるいは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (6) カンデサルタン シレキセチルは、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。
- (7) ヒドロクロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、**電解質失調、脱水に十分注意**すること。
- (8) 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。
- (9) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- ア. 嚴重な減塩療法中の患者
 - イ. 利尿剤投与中の患者 (特に最近利尿剤投与を開始した患者)
 - ウ. 低ナトリウム血症の患者
 - エ. 腎障害のある患者
 - オ. 心不全を合併する患者
- (10) 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。
- (11) 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)。
- (12) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

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 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチル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ことによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿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、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強することがある。	左記薬剤の中枢抑制作用と本剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強する可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用が減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	チアジド系薬剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用が増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、左記薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤、ニトログリセリン等	降圧作用が増強するおそれがある。 降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。

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	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。	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。
ジギタリス剤 ジゴキシン、 ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用が増強し、不整脈等が起こることがある。 血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症が増強することがある。	ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド及び左記薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	左記薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、ヒドロクロロチアジドとの併用により、低カリウム血症を増強させる可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤、 インスリン	糖尿病用剤の作用が著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により、膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	左記薬剤の吸着作用によりチアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。 腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤はプロスタグランジンの合成を阻害することから、血管拡張抑制等をきたし、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。 非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン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ている。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

承認時までの本剤の試験では458例中92例(20.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

製造販売後の特定使用成績調査(長期使用)では、3,157例中283例(8.96%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(再審査終了時点)。

以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタン シレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドの自発報告等で認められたものである。このような副作用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。

8-2 重大な副作用と初期症状

いずれも頻度不明

- (1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫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) **ショック、失神、意識消失**：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。特に嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少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行うこと。
- (3) **急性腎不全**：急性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。
- (4) **高カリウム血症**：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。
- (5) **低ナトリウム血症**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある(高齢者であらわれやすい)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、直ちに適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照)
- (6) **肝機能障害、黄疸**：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。
- (7) **無顆粒球症**：無顆粒球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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) **横紋筋融解症**：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) **間質性肺炎**：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。
- (10) **低血糖**：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。
- (11) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

- (12) 壊死性血管炎：壊死性血管炎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投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- (13) 肺水腫：肺水腫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、直ちに適切な処置を行うこと。
- (14) 全身性エリテマトーデスの悪化：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるので、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。
- (15) アナフィラキシー：アナフィラキシー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。
- (16) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)：中毒性表皮壊死融解症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (17) 間質性腎炎：間質性腎炎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (18) 急性近視、閉塞隅角緑内障：急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

8 - 3 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満 ^{注3)}	頻度不明
(1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、痒疹 ^{注3)} 、光線過敏症	湿疹、蕁麻疹	呼吸困難、顔面紅潮
(2) 循環器		めまい ^{注2)} 、起立性低血圧 ^{注3)} 、動悸、ほてり、期外収縮、心房細動 ^{注3)}		ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)}
(3) 精神神経系		頭痛		頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感、知覚異常
(4) 代謝異常	血中尿酸上昇(7%)	血中カリウム上昇、低カリウム血症 ^{注3)} 、血清脂質上昇、総コレステロール上昇、高血糖症		低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清総タンパク減少
(5) 消化器		悪心、口内炎、味覚異常、便秘、口渇	腹部不快感	嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、腹部疝痛、膵炎、唾液腺炎
(6) 肝臓		ALT(GPT)、LDH、AL-P、 γ -GTP の上昇		AST(GOT)の上昇
(7) 皮膚				皮膚エリテマトーデス
(8) 血液		白血球増多、貧血		白血球減少、好酸球増多、血小板減少、紫斑
(9) 腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
(10) その他		倦怠感、頻尿、浮腫、咳、血中CK(CPK)上昇、CRP 上昇、勃起不全、視力異常(霧視等)	鼻出血	脱力感、腰背部痛、筋肉痛、筋痙攣、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、鼻閉、黄視症

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発現頻度は製造販売後調査の結果に基づく。

8 - 4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用発現状況

	承認時までの試験	製造販売後 特定使用成績調査 (長期使用)
調査症例数	458	3,157
副作用発現症例数	92	283
副作用発現件数	120	360
副作用発現症例率(%)	20.09%	8.96%

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)		副作用等の種類	発現例数(%)	
	承認時までの試験	製造販売後特定使用成績調査(長期使用)		承認時までの試験	製造販売後特定使用成績調査(長期使用)
感染症および寄生虫症	0	1(0.03)	末梢性ニューロパチー	1(0.22)	0
感染性皮膚炎	0	1(0.03)	失 神	0	1(0.03)
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	2(0.06)	一過性脳虚血発作	0	1(0.03)
結腸癌	0	1(0.03)	嗅覚減退	1(0.22)	0
胃 癌	0	1(0.03)	眼障害	2(0.44)	0
血液およびリンパ系障害	3(0.66)	2(0.06)	視力障害	1(0.22)	0
貧 血	3(0.66)	1(0.03)	硝子体浮遊物	1(0.22)	0
鉄欠乏性貧血	0	1(0.03)	耳および迷路障害	1(0.22)	0
代謝および栄養障害	13(2.84)	96(3.04)	回転性めまい	1(0.22)	0
脱 水	1(0.22)	3(0.10)	心臓障害	5(1.09)	7(0.22)
糖尿病	1(0.22)	1(0.03)	心房細動	0	3(0.10)
耐糖能障害	0	1(0.03)	左脚ブロック	1(0.22)	0
痛 風	0	3(0.10)	心不全	0	1(0.03)
高コレステロール血症	0	1(0.03)	動 悸	2(0.44)	1(0.03)
高カリウム血症	0	4(0.13)	洞性不整脈	0	1(0.03)
高尿酸血症	9(1.97)	71(2.25)	上室性期外収縮	2(0.44)	0
低アルブミン血症	1(0.22)	0	頻 脈	1(0.22)	1(0.03)
低カリウム血症	0	11(0.35)	血管障害	1(0.22)	18(0.57)
低ナトリウム血症	0	3(0.10)	高血圧	0	2(0.06)
高脂血症	1(0.22)	0	低血圧	0	12(0.38)
高クレアチニン血症	0	1(0.03)	起立性低血圧	0	3(0.10)
精神障害	0	1(0.03)	末梢冷感	0	1(0.03)
自殺既遂	0	1(0.03)	ほてり	1(0.22)	0
神経系障害	10(2.18)	30(0.95)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.44)	1(0.03)
脳出血	0	1(0.03)	咳 嗽	1(0.22)	0
脳梗塞	0	2(0.06)	発声障害	1(0.22)	0
痙 攣	0	1(0.03)	鼻出血	0	1(0.03)
浮動性めまい	4(0.87)	13(0.41)	胃腸障害	4(0.87)	6(0.19)
体位性めまい	3(0.66)	5(0.16)	腹部不快感	0	1(0.03)
味覚異常	0	1(0.03)	便 秘	1(0.22)	1(0.03)
頭 痛	2(0.44)	2(0.06)	胃潰瘍	0	1(0.03)
筋緊張亢進	0	1(0.03)	出血性胃潰瘍	0	1(0.03)
感覚鈍麻	0	1(0.03)	胃 炎	1(0.22)	0
味覚減退	1(0.22)	0	出血性胃炎	0	1(0.03)
意識消失	0	1(0.03)	メレナ	0	1(0.03)
神経痛	0	1(0.03)	悪 心	1(0.22)	0
			口内炎	1(0.22)	0

副作用等の種類	発現例数 (%)		副作用等の種類	発現例数 (%)	
	承認時までの試験	製造販売後特定使用成績調査(長期使用)		承認時までの試験	製造販売後特定使用成績調査(長期使用)
肝胆道系障害	0	3(0.10)	浮腫	0	2(0.06)
肝機能異常	0	3(0.10)	末梢性浮腫	1(0.22)	0
皮膚および皮下組織障害	6(1.31)	24(0.76)	突然死	0	2(0.06)
薬疹	0	2(0.06)	口渇	2(0.44)	0
湿疹	0	2(0.06)	臨床検査	41(8.95)	104(3.29)
光線過敏性反応	1(0.22)	12(0.38)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.22)	1(0.03)
痒痒症	0	4(0.13)	血中コレステロール増加	1(0.22)	0
発疹	1(0.22)	2(0.06)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.31)	0
日光皮膚炎	3(0.66)	1(0.03)	血中クレアチニン増加	2(0.44)	22(0.70)
蕁麻疹	0	1(0.03)	血中ブドウ糖増加	0	3(0.10)
中毒性皮疹	1(0.22)	0	血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.22)	0
筋骨格系および結合組織障害	1(0.22)	0	血中カリウム減少	0	6(0.19)
四肢痛	1(0.22)	0	血中カリウム増加	1(0.22)	3(0.10)
腎および尿路障害	10(2.18)	26(0.82)	血圧低下	0	12(0.38)
高窒素血症	0	1(0.03)	血圧上昇	0	4(0.13)
膀胱結石	1(0.22)	0	血中トリグリセリド増加	0	1(0.03)
夜間頻尿	0	1(0.03)	血中尿素増加	4(0.87)	25(0.79)
頻尿	5(1.09)	10(0.32)	血中尿酸増加	24(5.24)	51(1.62)
多尿	0	1(0.03)	C-反応性蛋白増加	4(0.87)	0
蛋白尿	4(0.87)	0	心電図QT延長	1(0.22)	0
腎障害	0	2(0.06)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.44)	0
急性腎不全	0	1(0.03)	グリコヘモグロビン増加	0	1(0.03)
慢性腎不全	0	1(0.03)	単球数増加	1(0.22)	0
糖尿病性腎症	0	2(0.06)	体重減少	1(0.22)	0
腎機能障害	0	7(0.22)	白血球数増加	1(0.22)	0
生殖系および乳房障害	1(0.22)	0	血中リン増加	1(0.22)	0
勃起不全	1(0.22)	0	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.22)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6(1.31)	8(0.25)	傷害、中毒および処置合併症	0	2(0.06)
胸部不快感	0	1(0.03)	転倒	0	1(0.03)
胸痛	1(0.22)	0	熱中症	0	1(0.03)
疲労	1(0.22)	0			
異常感	1(0.22)	0			
倦怠感	0	3(0.10)			

本頻度表はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version16.0) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

(承認時集計：2009年1月、再審査資料集計：2017年3月)

8 - 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

8 - 6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 _____

○ 禁忌

本剤の成分あるいは他のチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

○ 慎重投与

薬剤過敏症の既往歴のある患者

○ 重大な副作用

(1) 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。

特に嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少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行うこと。

(2) アナフィラキシー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。

○ その他の副作用

発疹、痒疹、光線過敏症、湿疹、蕁麻疹、呼吸困難、顔面紅潮があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与 _____

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (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（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
- (2) 高齢者では、ヒドロクロロチアジドによる急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (3) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では、ヒドロクロロチアジドによる急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (4) 高齢者ではヒドロクロロチアジドによる低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 _____

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にカンデ

サルタン シレキセチルを含むアンジオテンシン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、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。②ヒドロクロロチアジドは母乳中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等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

ヒドロクロロチアジドは甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上注意

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

15. その他の注意

ヒドロクロロチアジドの含有量が本剤の承認用量の倍量である12.5mgを用いたカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合剤の国内臨床試験において、血中尿酸上昇が146例中16例(11%)に認められている。

16. その他

該当しない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられ、本剤の安全性・一般薬理作用は実施しなかった。

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

動物	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	
		カンデサルタン 単独投与	カンデサルタン シレキセチル/ ヒドロクロロチアジド併用投与
ラット	経口	2000以上	2000/1000以上
イヌ	経口	2000以上	

斜線：実施せず

2-2 反復投与毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 (C.C./HCTZ [*] mg/kg/日)	試験結果
ラット	4週間	経口	0/0,0/10,300/0,3/10, 30/10,300/10	無毒性量:30mg/10mg/kg/日 300mg/10mg/kg/日で好塩基性尿細管
ラット	13週間 (試験Ⅰ)	経口	0/0,1/10,10/10,100/10	無毒性量:1mg/10mg/kg/日 10mg/10mg/kg/日以上で好塩基性尿細管、 腎乳糖石灰沈着など
ラット	13週間 (試験Ⅱ)	経口	0/0,0/30,100/0,100/30	100mg/30mg/kg/日以上でも試験Ⅰの 100mg/10mg/kg/日より毒性増強なし
イヌ	4週間	経口	0/0,0/10,4/0,20/0, 100/0,4/10 20/10,100/10	無毒性量:4mg/10mg/kg/日 20mg/10mg/kg/日以上で尿細管再生・拡張、 100mg/10mg/kg/日以上で死亡例
イヌ	13週間	経口	0/0,0.8/10,4/10,20/10	無毒性量:4mg/10mg/kg/日 20mg/10mg/kg/日以上で切迫屠殺例
イヌ	13週間	経口	0/0,0/30,4/0,4/30	いずれの群でも毒性変化なし

* C.C.：カンデサルタン シレキセチル、HCTZ：ヒドロクロロチアジド

(承認時資料)

2 - 3 生殖発生毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 (C.C./HCTZ [*] mg/kg/日)	試験結果
マウス	10日 妊娠6～15日	経口	0/0,0/10,10/10,100/10 1000/10	無毒性量:親 \geq 1000mg/10mg/kg/日、胎児 \geq 1000mg/10mg/kg/日。 投与群の胎児に毒性変化なし
ラット	12日 妊娠6～17日	経口	0/0,0/10,10/10,30/10 100/10	無毒性量:親 $<$ 10mg/10mg/kg/日、胎児 $<$ 10mg/10mg/kg/日。 30mg/10mg/kg/日以上で仙骨仙尾椎数の低値、100mg/10mg/kg/日以上で胎児体重の低値。
ウサギ	13日 妊娠6～18日	経口	0/0,0/10,0.3/10,1/10 3/10	無毒性量:親 0.3mg/10mg/kg/日、胎児 1mg/10mg/kg/日。 投与群の胎児に毒性変化なし (3mg/10mg/kg/日以上では胎児観察母体数が少なく評価不能)。

※C.C.：カンデサルタン シレキセチル、HCTZ：ヒドロクロロチアジド

(承認時資料)

2 - 4 その他の特殊毒性

変異原性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス小核試験、ラット肝細胞不定期DNA合成試験において、カンデサルタン シレキセチル単独投与、カンデサルタン シレキセチル及びヒドロクロロチアジド併用投与においていずれも陰性である。

(承認時資料)

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エカード配合錠LD・HD 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：カンデサルタン シレキセチル 該当しない
 ヒドロクロロチアジド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

3年
(外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

4－1 薬局での取り扱いについて

該当しない

4－2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

○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。
○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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

配合錠LD：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、
 700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）
配合錠HD：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、
 700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）

7. 容器の材質

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱
バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド配合錠

バルサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009年1月21日

承認番号：配合錠LD：22100AMX00403

配合錠HD：22100AMX00404

11. 薬価基準収載年月日

2009年3月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年：2009年1月21日～2015年1月20日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT(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
エカード配合錠LD	118953701	2149111F1028	620009091
エカード配合錠HD	118954401	2149111F2024	620009090

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI：文 献

1. 引用文献

- 1) 野田 昌邦, 他 : 薬理と治療 1996, **24** : 2215
- 2) 柴生田由美子, 他 : 薬理と治療 1996, **24** : 2207
- 3) Wada T., et al. : Eur.J.Pharmacol. 1994, **253** : 27
- 4) Ojima M., et al. : Eur.J.Pharmacol. 1997, **319** : 137
- 5) 荻原 俊男, 他 : 臨床医薬 1993, **9** : 1031
- 6) Davila D., et al. : Pharmacology 1981, **22** : 108
- 7) Shah S., et al. : Am.Heart J. 1978, **95** : 611
- 8) Wada T., et al. : Hypertens.Res.Clin.Exp. 1996, **19** : 247
- 9) Lier J. J., et al. : J.Hum.Hypertens. 1997, **11** (Suppl. 2) : 27
- 10) 近藤 孝浩, 他 : 薬理と治療 1996, **24** (Suppl. 6) : 915
- 11) Beermann B., et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 1976, **19** : 531
- 12) 谷川原祐介, 他 : 臨床薬理 1998, **29** : 317

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

配合処方異なるが、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドの配合剤は米国、英国で販売されている (2017年1月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

	分類
FDAの分類：Pregnancy Category D	D (2016年2月)

参考：分類の概要

FDAの分類

D：There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

本邦での使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦への投与」は下記のとおりである。

- (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。[①妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチルを含むアンジオテンシン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、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。②ヒドロクロロチアジドは母乳中に移行することが報告されている。]

XIII：備 考

その他の関連資料

該当しない

