

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／持続性Ca拮抗薬配合剤

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩錠

ユニシア[®] 配合錠LD
ユニシア[®] 配合錠HD

UNISIA[®] Combination Tablets LD & HD

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 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 8mg 及び アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg 含有
一般名	和名：カンデサルタン シレキセチル (JAN) アムロジピンベシル酸塩 (JAN) 洋名：Candesartan Cilexetil (JAN) Amlodipine Besilate (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：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 発売年月日：2010年6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社	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 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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、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 4
 - 1-5 酸塩基解離定数 4
 - 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 5
- 3. 有効成分の確認試験法 5
- 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	7
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	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	11
3-2 臨床効果	11
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	11
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	11
3-5 検証的試験	12
3-6 治療的使用	14

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	15
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	15
2-2 薬効を裏付ける試験成績	16
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	23
1-5 食事・併用薬の影響	24
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変動要因	24
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	24
2-2 吸収速度定数	24
2-3 バイオアベイラビリティ	24
2-4 消失速度定数	25
2-5 クリアランス	25
2-6 分布容積	25
2-7 血漿蛋白結合率	25
3. 吸 収	25
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	26
4-2 血液-胎盤関門通過性	26
4-3 乳汁への移行性	27
4-4 髄液への移行性	27
4-5 その他の組織への移行性	27
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	29
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	31
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	31
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	31

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	31
6-2 排泄率	32
6-3 排泄速度	32
7. 透析等による除去率	32

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	35
7-2 併用注意とその理由	35
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	36
8-2 重大な副作用と初期症状	37
8-3 その他の副作用	38
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	38
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	41
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	41
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	42
14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	42
16. そ の 他	42

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)	43
1-2 副次的薬理試験	43
1-3 安全性薬理試験	43
1-4 その他薬理試験	43

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	43
2-2 反復投与毒性試験	44
2-3 生殖発生毒性試験	45
2-4 その他の特殊毒性	45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
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	46
4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	47
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47

XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

その他の関連資料	50
----------	----

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 シレキセチルとカルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)であるアムロジピンベシル酸塩との配合剤である。

カンデサルタン シレキセチルは武田薬品工業株式会社で創出されたARBであり、AT₁受容体を選択的に結合し、レニン-アンジオテンシン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、血管平滑筋の収縮や副腎皮質でのアルドステロン分泌などを抑制して持続的な降圧作用を発現する。一方、アムロジピンベシル酸塩は作用持続時間の長いジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であり、膜電位依存性カルシウムチャネルを選択的に遮断することで、主として血管平滑筋細胞へのCa流入を抑制し降圧効果を示す。

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009では降圧効果が不十分な場合には降圧薬の併用治療が推奨されており、ARBとCa拮抗薬の併用治療は個々の降圧効果を減じることがないとして、推奨される組み合わせのひとつに挙げられている。

本剤は、国内で広く使われているカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩を配合剤にすることにより、各製剤を併用投与している患者や各製剤単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得る薬剤として開発され、2010年4月に製造販売承認を得た。

2016年9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・製剤学的特性

(1)国内で汎用されているARB・カンデサルタン シレキセチルとCa拮抗薬・アムロジピンベシル酸塩の配合剤である。

(2)早期から強力な降圧効果が得られている。

(3)患者の背景要因別^{*}にみても良好な降圧効果が得られている。

^{*}性別、年齢、罹病期間、投与前拡張期血圧値、投与前収縮期血圧値、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、投与前降圧薬併用数、投与前脈拍数、投与前血漿レニン活性

(4)副作用

承認時までの本剤の試験では302例中35例(11.6%)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3,300例中85例(2.58%)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アムロジピンベシル酸塩の自発報告等で認められた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、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、血小板減少、房室ブロックがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和 名 _____

ユニシア[®] 配合錠LD

ユニシア[®] 配合錠HD

1-2 洋 名 _____

UNISIA[®] Combination Tablets LD

UNISIA[®] Combination Tablets HD

1-3 名称の由来 _____

和 名

「ユニシア」という名称には、「1剤(UNI)で、高血圧症患者さんにしあわせ(SIAWASE)を与えられる降圧剤」

英 名

「Uni(1剤)SuperIor(優れた)Anti-hypertensive(降圧剤)」のそれぞれの文字を由来とした。

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)

アムロジピンベシル酸塩(JAN)

2-2 洋 名(命名法) _____

Candesartan Cilexetil(JAN)、candesartan(INN)

Amlodipine Besilate(JAN)、amlodipine(INN)

2-3 ス テ ム _____

カンデサルタン シレキセチル

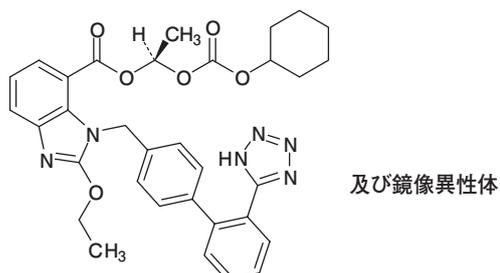
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

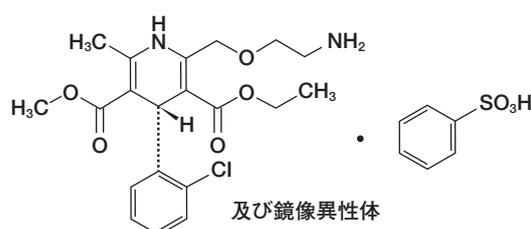
ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式 _____

カンデサルタン シレキセチル



アムロジピンベシル酸塩



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
カンデサルタン シレキセチル	: C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆	610.66
アムロジピンベシル酸塩	: C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ · C ₆ H ₆ O ₃ S	567.05

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)

アムロジピンベシル酸塩

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : TCV-116CCB

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

アムロジピンベシル酸塩 : 111470-99-6

アムロジピン : 88150-42-9

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。

アムロジピンベシル酸塩

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(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。

アムロジピンベシル酸塩

本品はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(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)

アムロジピンベシル酸塩

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)

アムロジピンベシル酸塩：約198℃(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

pKa₁：2.1(ベンズイミダゾール環の-N=基)

pKa₂：4.6(テトラゾール環の-NH-基)

(武田薬品・研究所)

アムロジピンベシル酸塩

pKa：8.85

(医療用医薬品品質情報集 オレンジブック No.27, 167 薬事日報社)

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)

アムロジピンベシル酸塩

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。

アムロジピンベシル酸塩

旋光性：本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

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 ヶ月	ポリエチレン袋(密閉)	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	2 ヶ月	無色ガラスバイアル(密封)	変化なし
	湿度	25℃	93% RH	暗所	6 ヶ月	無色ガラスバイアル(開栓)	変化なし
	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)

アムロジピンベシル酸塩

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。

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」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。

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」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

	ユニシア配合錠LD			ユニシア配合錠HD		
剤形	素錠					
錠剤の色	淡黄色			淡赤色		
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		
厚み(mm)	約3.0			約3.0		
質量(mg)	約130			約130		

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

配合錠LD：⊕272

配合錠HD：⊕273

1-4 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

2-1 有効成分(活性成分)の含量

配合錠LD：1錠中にカンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5mg
(アムロジピンベシル酸塩3.47mg)を含有する。

配合錠HD：1錠中にカンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして5mg
(アムロジピンベシル酸塩6.93mg)を含有する。

2-2 添加物

D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、
クロスカルメロースナトリウム、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(ユニシア配合錠LDにのみ含有)、三二酸化鉄(ユニシア配合錠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	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP+内袋	36 ヶ月	変化なし
				ガラス容器		
苛酷試験	—	—	D65光源 (2,500lx)	PTP	120 万lx・h	変化なし
				ガラス容器		
	25℃	75% RH	白色蛍光灯 (500lx)	PTP	120 万lx・h	類縁物質の増加を認めた
	25℃	75% RH	白色蛍光灯 (500lx)	PTP	100 日間	変化なし

(武田薬品・研究所)

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・アムロジピンベシル酸塩錠」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・アムロジピンベシル酸塩錠」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・アムロジピンベシル酸塩錠」定量法による。

11. 力 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/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)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>

(1)以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

カンデサルタン シレキセチル

・高血圧症

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

(2)原則として、カンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5～5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

下記の評価資料7試験(国内)をもとに承認された。

相	試験内容	対象	試験デザイン(盲検性)
第I相	薬物間相互作用試験	健康成人男性	単回・反復投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性 (製剤設計確認)	健康成人男性	クロスオーバー単回絶食下投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性	健康成人男性	クロスオーバー単回絶食下投与(非盲検)
第Ⅲ相	食事の影響検討試験	健康成人男性	クロスオーバー単回投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性	健康成人男性	クロスオーバー単回食後投与(非盲検)
第Ⅲ相	有効性及び安全性	軽・中等症本態性 高血圧症患者	多施設二重盲検無作為割付け プラセボ対照群間比較(二重盲検)
第Ⅲ相	有効性及び安全性	本態性高血圧症患者	多施設非盲検長期投与(非盲検)

3-2 臨床効果

本態性高血圧症患者を対象に1日1回、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンとして8mg/5mg、8mg/2.5mg、8mg/0mg、0mg/5mg又は0mg/0mgを12週間併用投与*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、トラフ時坐位収縮期血圧変化量ともに、8mg/5mg投与群は8mg/0mg投与群及び0mg/5mg投与群に比べ、又8mg/2.5mg投与群は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/5mg (n=101)	-26.77 ± 10.52	-16.18 ± 8.48
8mg/2.5mg (n=36)	-20.15 ± 9.56	-11.88 ± 5.55
8mg/0mg (n=100)	-13.91 ± 11.17	-7.79 ± 8.19
0mg/5mg (n=99)	-19.91 ± 10.71	-11.23 ± 7.06
0mg/0mg (n=36)	-6.22 ± 12.00	-3.00 ± 8.35

(平均値±標準偏差)

さらに、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩を併用投与*した長期投与試験(52週)でも、降圧効果は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血圧コントロールが得られている。

*食前・食後を規定せず1日1回投与(VII-1-3(2)生物学的同等性の項参照)

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

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

試験の目的	軽・中等症本態性高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチル又はアムロジピンベシル酸塩併用投与の有効性及び安全性を二重盲検比較法により検討する。
試験の種類	二重盲検無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照の多施設共同試験
主な登録基準	血圧値：対照観察期最終2時点（-2週及び0週）がいずれも 坐位拡張期血圧が90mmHg以上、110mmHg未満かつ 坐位収縮期血圧が140mmHg以上、180mmHg未満の者 等
主な除外基準	(1) 二次性高血圧症、重症高血圧症又は悪性高血圧症の者 (2) 対照観察期開始前4週以内に3種類以上の降圧薬による併用療法を受けている者 (3) 対照観察期開始前4週以内にカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩による併用療法を受けている者 等
投与方法	対照観察期(4週間)： カンデサルタン シレキセチルのプラセボ錠およびアムロジピンベシル酸塩のプラセボカプセルを1日1回1錠及び1カプセルを同時に経口投与 治療期(12週間)： カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg、8mg/2.5mg、8mg/0mg、4mg/5mg、4mg/2.5mg、0mg/5mg、0mg/0mgを1日1回1錠/1カプセルを同時に経口投与
主要評価項目	トラフ時坐位拡張期血圧 (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)
副次評価項目	トラフ時坐位収縮期血圧 (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)
結 果	トラフ時坐位拡張期血圧の変化量(V-3-2臨床効果を参照)は、8mg/5mg群(101例)で-16.18mmHg、8mg/2.5mg群(36例)で-11.88mmHg、8mg/0mg群(100例)で-7.79mmHg、0mg/5mg群(99例)で-11.23mmHgであった。一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/5mg群と8mg/0mg群、及び8mg/5mg群と0mg/5mg群で有意差がみられた(p<0.0001)。 トラフ時坐位収縮期血圧の変化量(V-3-2臨床効果を参照)は、8mg/5mg群(101例)で-26.77mmHg、8mg/2.5mg群(36例)で-20.15mmHg、8mg/0mg群(100例)で-13.91mmHg、0mg/5mg群(99例)で-19.91mmHgであった。一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/5mg群と8mg/0mg群、及び8mg/5mg群と0mg/5mg群で有意差がみられた(p<0.0001)。 因果関係が否定できない有害事象発現率は、8mg/5mg群で7.9%(8/101例)、8mg/2.5mg群で5.6%(2/36例)、8mg/0mg群で10.0%(10/100例)、0mg/5mgで7.0%(7/100例)であり、投与群間に有意な差はなかった(χ^2 検定)。

(承認時資料：2010年4月)

注意：本剤の用法・用量は「成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)を経口投与する」。である。

評価項目	有害事象、バイタルサイン、体重、安静時12誘導心電図、臨床検査 トラフ時坐位拡張期血圧、トラフ時坐位収縮期血圧 (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)
結 果	<p>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治療期52週までの最終評価時における観察期終了時からの変化量は、それぞれ$-14.02 \pm 8.933\text{mmHg}$ (95%信頼区間：$-15.397 \sim -12.651$) 及び$-22.30 \pm 13.048\text{mmHg}$ (95%信頼区間：$-24.303 \sim -20.291$)であった。</p> <p>有害事象発現率は87.9% (125/165例)であり、因果関係が否定できない有害事象は15.2% (25例/165例)に認められ、主なものは浮動性めまい7件、血圧低下及び体位性めまいが各3件であった。</p> <p>バイタルサイン、安静時12誘導心電図、体重、臨床検査項目のうち、因果関係が否定できない有害事象は、血圧低下3件、起立性低血圧及び右脚ブロックが各1件、臨床検査で認められた事象はγ-GTP増加、血中CPK増加、血中尿酸増加、ALT増加、血中リン増加、血中尿素増加が各1件であった。</p>

(承認時資料：2010年4月)

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：2016年9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

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受容体拮抗薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

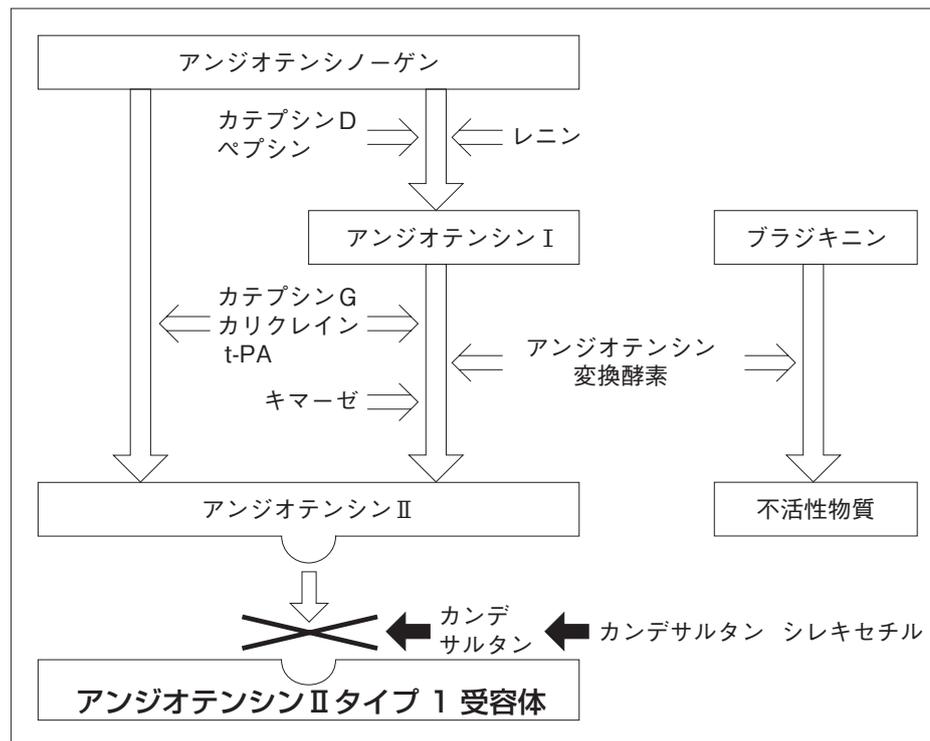
2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

カンデサルタン シレキセチル

本薬の降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1(AT₁)受容体においてアンジオテンシンⅡと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生じる末梢血管抵抗の低下による。さらに、AT₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。^{1~3)}

■作用部位



アムロジピンベシル酸塩

アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬として作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-284 廣川書店)

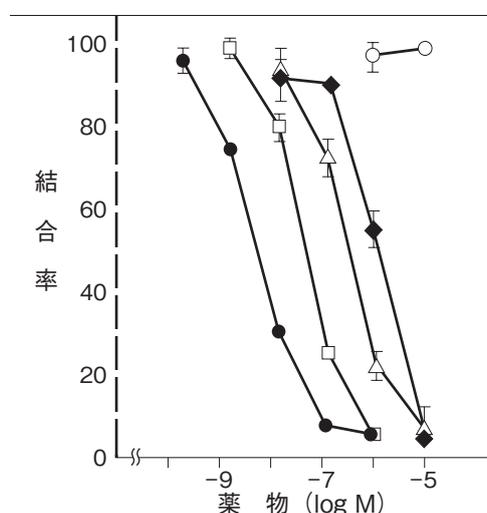
2-2 薬効を裏付ける試験成績

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*)

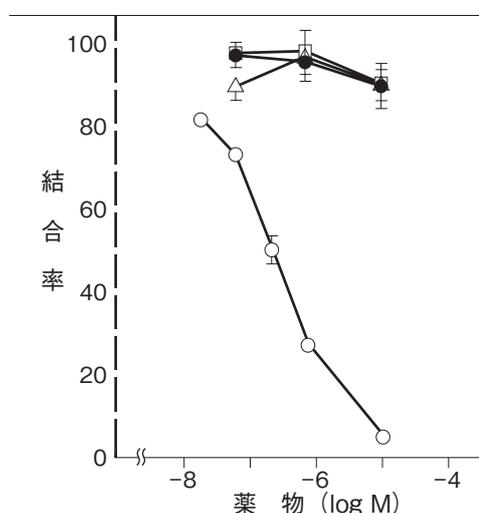
カンデサルタン シレキセチル、活性代謝物カンデサルタン、ロサルタン及びロサルタンの活性代謝物EXP3174はウサギ大動脈膜分画A II タイプ1 (AT₁) 受容体に対するA IIの結合を濃度依存的に阻害した。このときの、カンデサルタン及びカンデサルタン シレキセチルの結合親和性定数は、0.56及び119nMであった。しかし、ウシ小脳膜分画A II タイプ2 (AT₂) 受容体に対するA IIの結合には無影響で、PD123177は濃度依存的に結合を阻害した。このことからカンデサルタンは、選択的にAT₁受容体においてA IIと拮抗することが確認された。¹⁾

■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

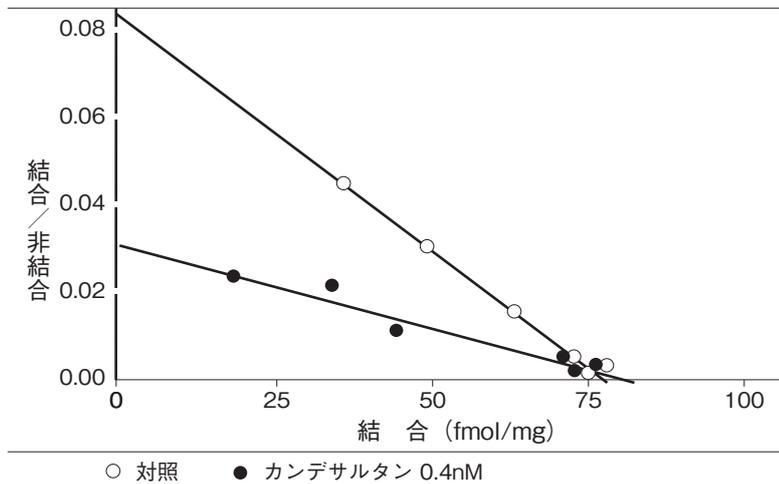
[試験方法]

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)、又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)



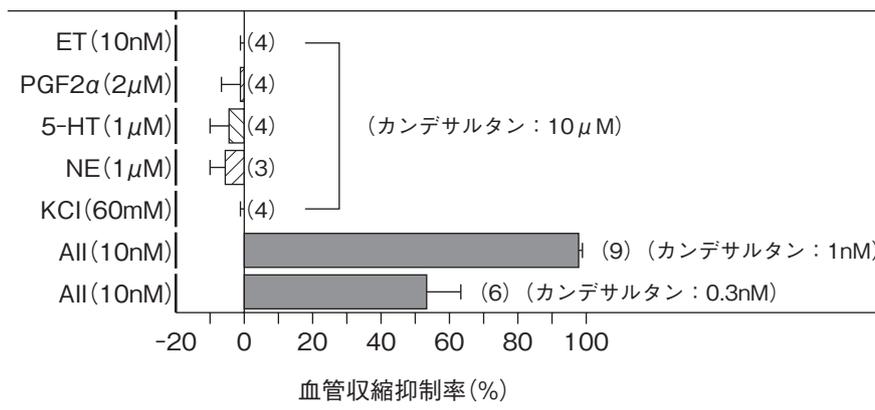
[試験方法]

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 3×10^{-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]

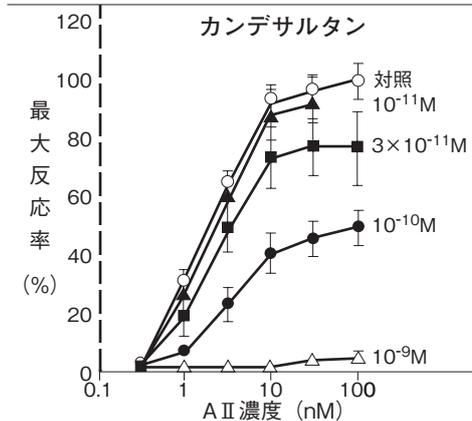
ウサギの胸部大動脈螺旋状片標本を作製し、マグヌス法により、各種血管収縮物質による収縮反応に対するカンデサルタンの抑制作用を調べた。

(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*)

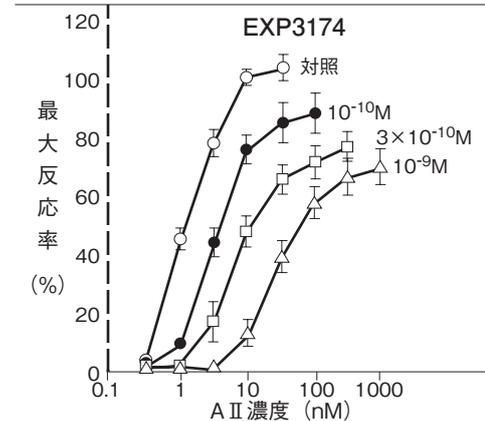
A II によるウサギ摘出血管の収縮に対するカンデサルタンの抑制作用は、見かけ上非競合的な拮抗様式を示した。²⁾

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

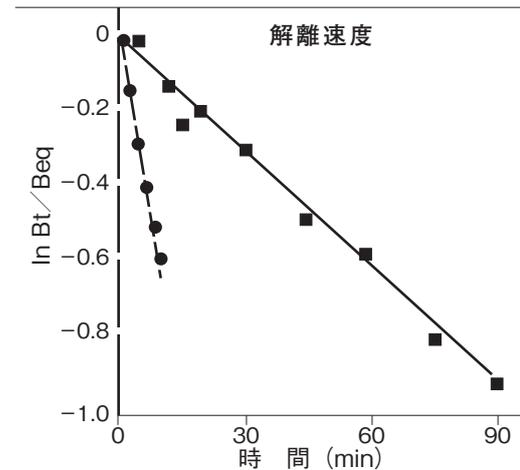
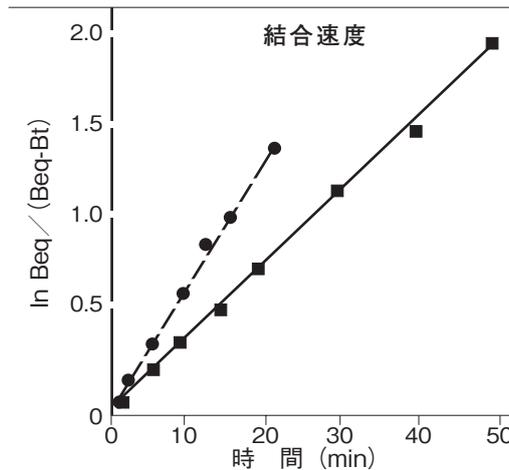


mean ± SE, n=3~5



mean ± SE, n=5

■ A II 受容体に対する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。²⁾

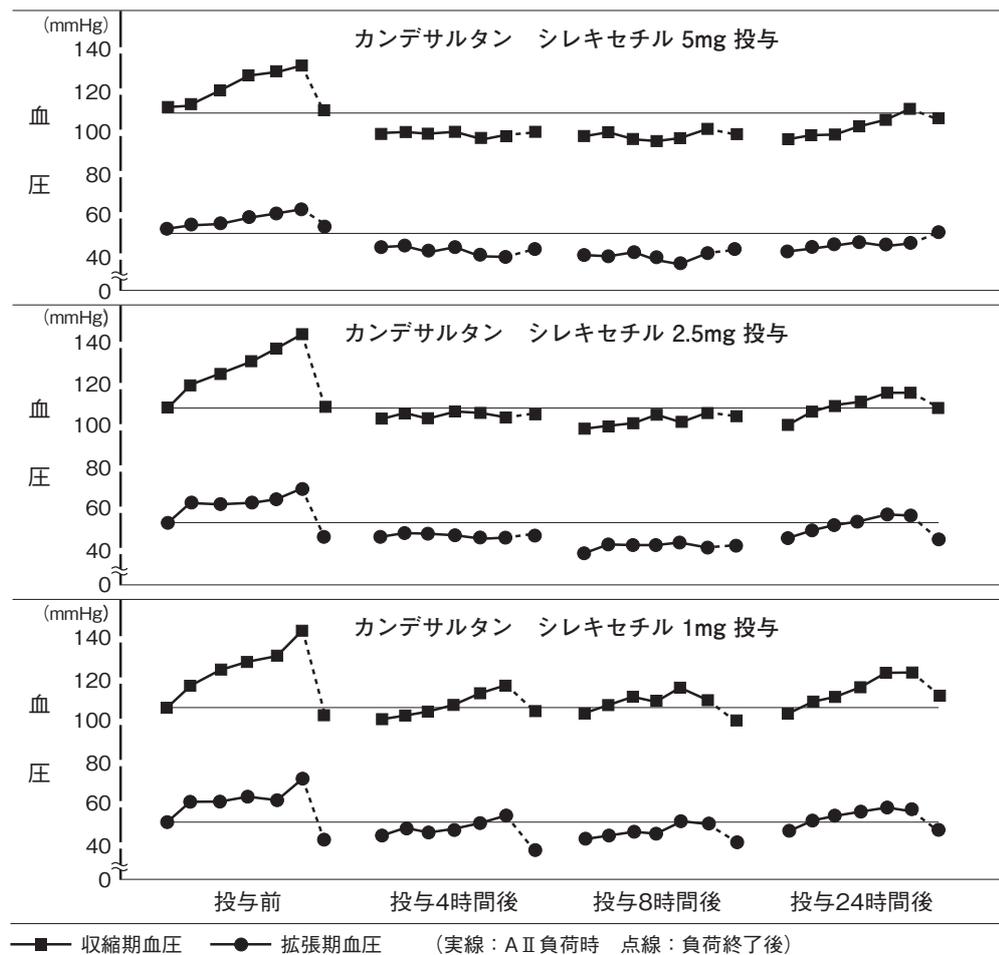
・ウシ副腎皮質膜分画において $[^3\text{H}]$ カンデサルタン及び $[^{125}\text{I}]$ A II を用いて結合及び解離試験を行い、カンデサルタン及び A II の結合速度定数及び解離速度定数を求めた。⁴⁾

(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



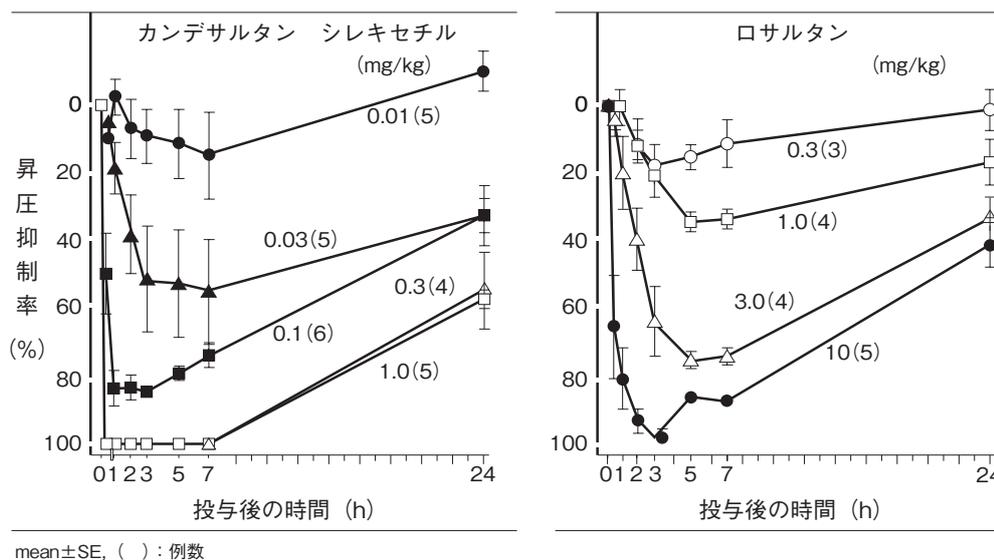
[試験方法]

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投与群は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AⅡ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AⅡ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AⅡ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⁾

■AⅡによる昇圧反応に対する抑制作用



mean±SE, (): 例数

[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AⅡ 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AⅡ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(AⅠ)、血漿アンジオテンシンⅡ濃度(AⅡ)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、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。

アムロジピンベシル酸塩

(1) 受容体に対する結合性(非臨床)

該当資料なし

(2) 降圧作用(非臨床)

該当資料なし

(3) 降圧作用(臨床)

該当資料なし

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

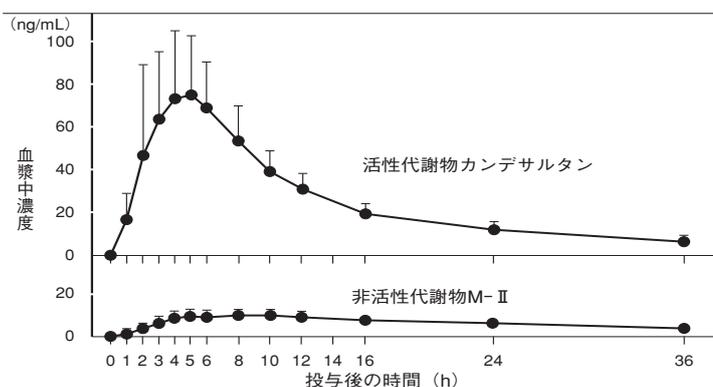
「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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)

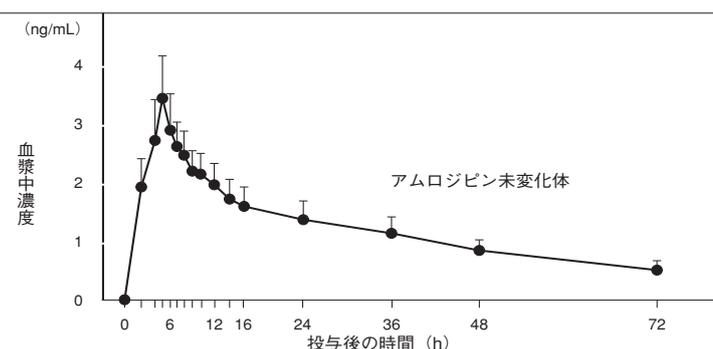
健康成人男子12例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を単回投与した時、血中には活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-II及びアムロジピン未変化体が検出され、血漿中濃度の推移は下記のとおりである。

■活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-IIの血漿中濃度の推移



mean±SD、n=12

■アムロジピン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD、n=12

■薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
活性代謝物カンデサルタン	78.9 ± 29.6	4.8 ± 0.8	1117.1 ± 205.7	16.3 ± 9.2
非活性代謝物M-II	10.3 ± 3.3	8.3 ± 3.1	346.3 ± 103.1	19.2 ± 7.5
アムロジピン未変化体	3.5 ± 0.7	4.9 ± 0.3	120.3 ± 28.5	37.3 ± 6.3

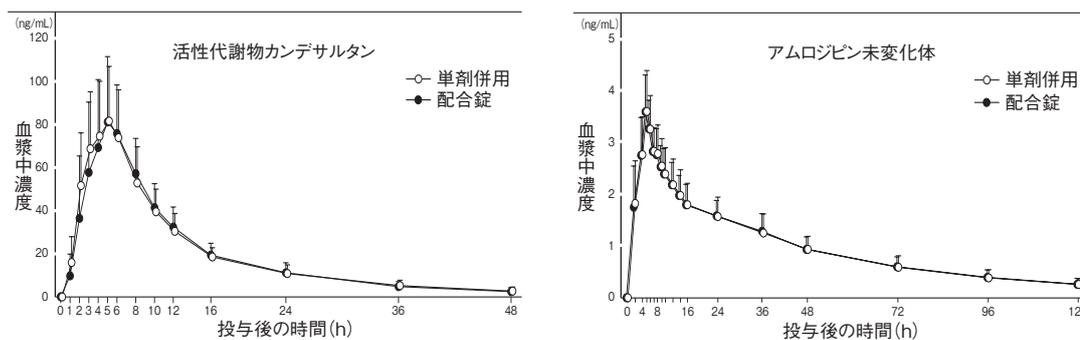
mean±SD、n=12

(承認時資料：2010年4月)

(2) 生物学的同等性

健康成人男子に絶食下(27例)又は食後(18例)にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠単回投与、又はカンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして5mg併用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り、配合剤投与は単剤投与に対し絶食下及び食後のいずれの投与条件下でも生物学的同等性が認められた。

■絶食下投与時の血漿中濃度の推移



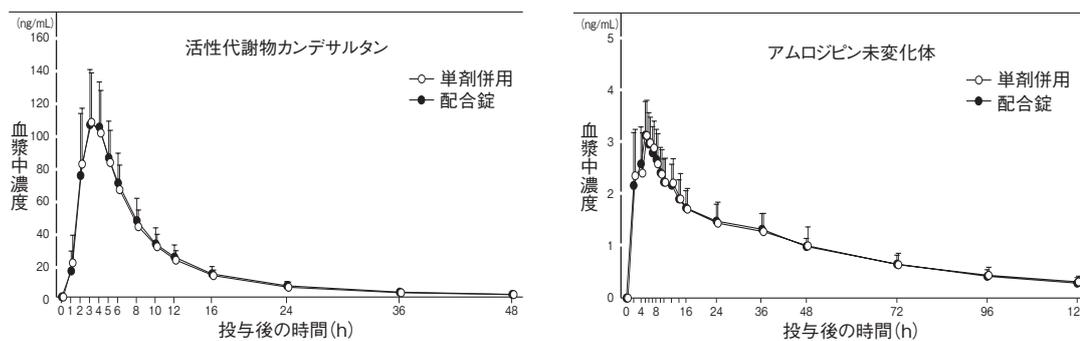
mean±SD, n=27

■絶食下投与時の薬物動態パラメータ

	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
単剤併用	85.4 ± 25.0	1033.9 ± 243.5	3.6 ± 0.8	131.5 ± 41.0
配合錠	86.0 ± 31.3	1012.1 ± 260.6	3.6 ± 0.7	131.2 ± 38.1

mean±SD, n = 27

■食後投与時の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=18

■食後投与時の薬物動態パラメータ

	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
単剤併用	111.5 ± 26.5	922.4 ± 209.8	3.3 ± 0.5	135.8 ± 46.3
配合錠	112.1 ± 31.9	950.7 ± 231.6	3.3 ± 0.7	134.3 ± 33.6

mean±SD, n = 18

(承認時資料：2010年4月)

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/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を食後投与した時、活性代謝物カンデサルタンの C_{max} は絶食下投与と比較して約2.1倍に、AUCは約1.2倍に上昇した。アムロジピン未変化体の C_{max} 及びAUCは変化を認めなかった。

■薬物動態パラメータ

	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
絶食下	78.9 ± 29.6	1117.1 ± 205.7	3.5 ± 0.7	120.3 ± 28.5
食後	160.0 ± 36.6	1286.7 ± 214.9	3.1 ± 0.6	122.6 ± 30.4

mean ± SD、n = 12

(承認時資料：2010年4月)

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。⁶⁾

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67例を対象に1コンパートメントモデルで解析した。

2-2 吸収速度定数

該当資料なし

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¹⁴C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。⁷⁾

(参考) [ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに¹⁴C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。⁸⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2-4 消失速度定数

健康成人67例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠を単回投与したとき、みかけの消失相の消失速度定数は、活性代謝物カンデサルタンで 0.07 ± 0.02 (h^{-1})、アムロジピン未変化体で 0.02 ± 0.00 (h^{-1})であった。

(承認時資料：2010年4月)

2-5 クリアランス

カンデサルタン シレキセチル

標準的な本態性高血圧症患者(65歳未満、男性、肝機能正常)におけるカンデサルタンのクリアランスは 0.129 (L/h/kg)であった。⁶⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2-6 分布容積

カンデサルタン シレキセチル

標準的な本態性高血圧症患者(65歳未満、男性、肝機能正常)におけるカンデサルタンの見かけの分布容積は 1.29 (L/kg)であった。⁶⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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*]

[¹⁴C]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 μ 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、[¹⁴C]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 μ g/mL)したときの蛋白結合率は、いずれも99%以上であった。⁸⁾

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C]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¹⁴C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。⁸⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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%が門脈経路で吸収され、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唆された。⁸⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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。⁸⁾ 濃度は「VII-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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。⁸⁾

■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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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0.001 μg/mL (or μg/g) 以下まで低下した。⁸⁾

■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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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。⁸⁾

■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 ($\mu\text{g/g}$ 、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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

5. 代 謝

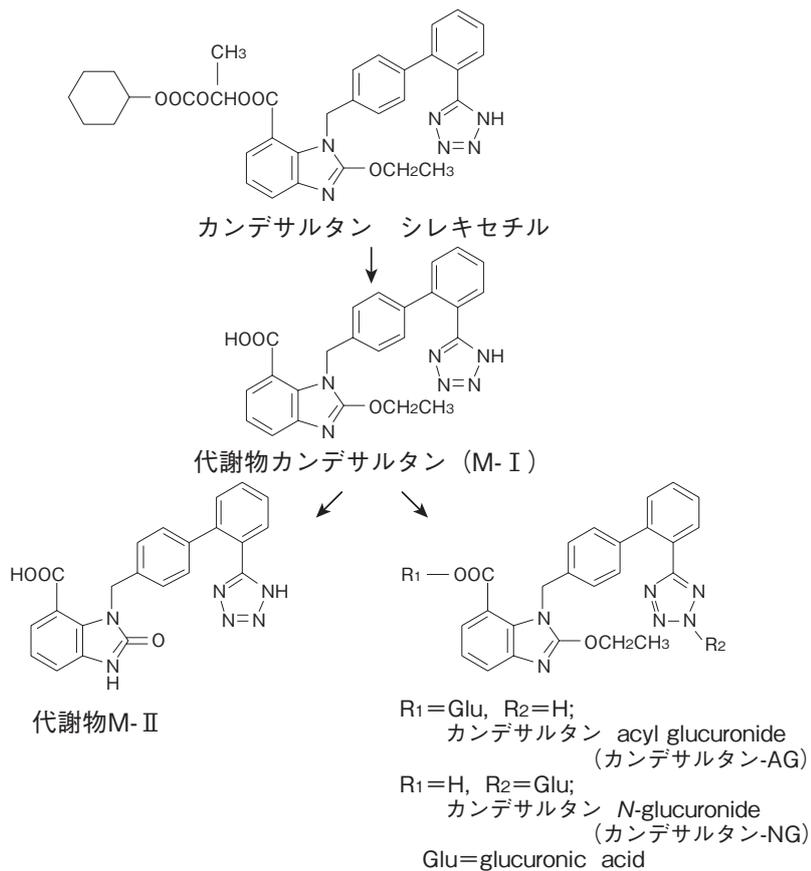
5-1 代謝部位及び代謝経路

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。⁸⁾

■ラット及びイヌでの推定代謝経路

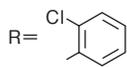
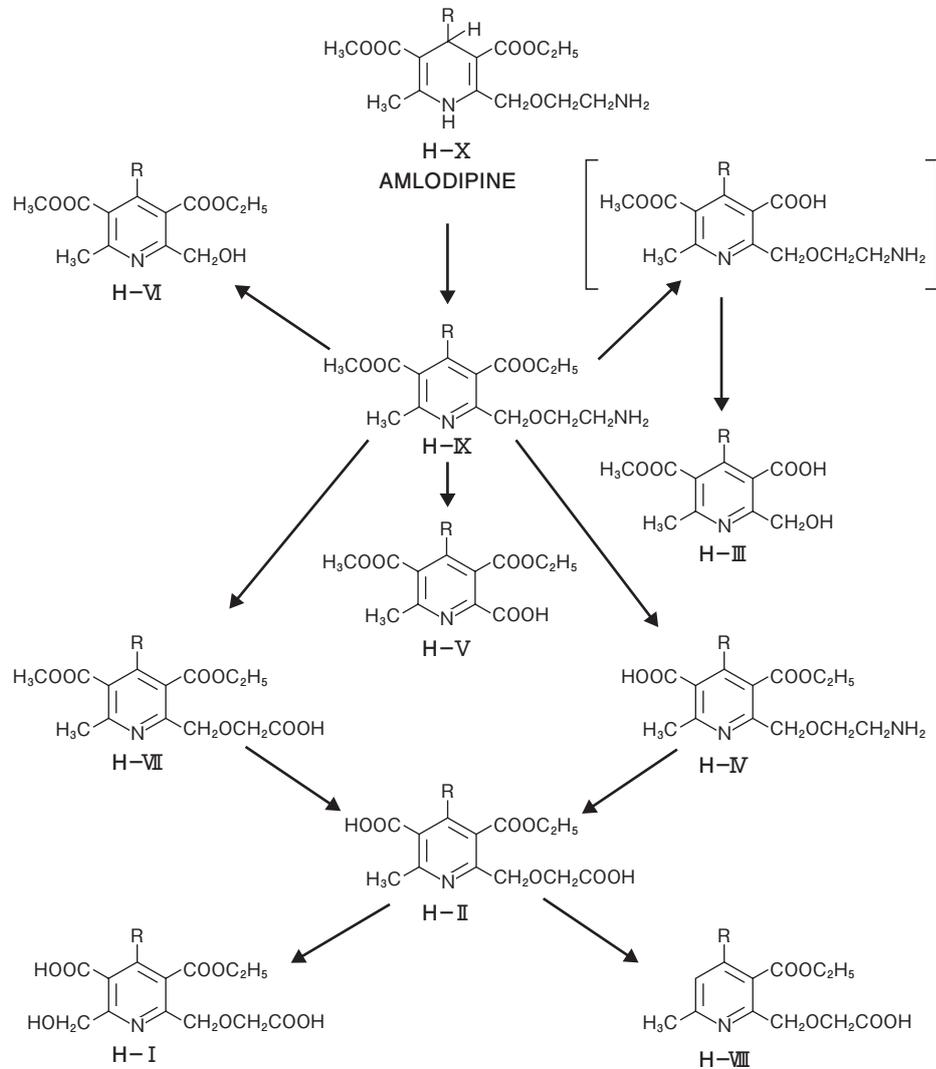


アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

健康成人男子2名にアムロジピンを単回経口投与(15mg)又は静注(5mg)したとき、アムロジピンの投与72時間までの尿中には未変化体のほか9種類の代謝物が認められた。⁹⁾

■ヒトでの尿中代謝物



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：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

アムロジピンは主にCYP3A4により代謝される。⁹⁾

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 薬効を裏付ける試験成績」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：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

カンデサルタン シレキセチル

「VII-2 薬物速度論的パラメータ」の項参照

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

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]

主な排泄経路は糞であった。⁸⁾

アムロジピンベシル酸塩

「VII-6-2 排泄率」の項参照

6-2 排泄率

健康成人男子12例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を単回投与したとき、尿中には未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されず、活性代謝物であるカンデサルタン、非活性代謝物M-II及びアムロジピン未変化体が排泄された。

■単回投与における累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)			
	0～12時間	0～24時間	0～48時間	0～120時間
活性代謝物 カンデサルタン	5.958 ± 1.7641	8.094 ± 1.9401	9.748 ± 1.6354	—
非活性代謝物 M-II	0.765 ± 0.3167	1.490 ± 0.4903	2.157 ± 0.6857	—
合計(総排泄率)	6.723 ± 2.0247	9.583 ± 2.3187	11.905 ± 2.1112	—
アムロジピン 未変化体	1.630 ± 0.3141	2.988 ± 0.4995	4.761 ± 0.8752	6.707 ± 1.3646

mean ± SD、n = 12

(承認時資料：2010年4月)

6-3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」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、2 μg/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：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

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ジヒドロピリジン系薬剤に対する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

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

- (1) 以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。
カンデサルタン シレキセチル
・高血圧症
通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。
アムロジピンベシル酸塩
・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
- (2) 原則として、カンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5～5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

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 [カンデサルタン シレキセチルは腎機能を悪化させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 腎障害のある患者 [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) 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。 (【薬物動態】の項参照) ②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。]
- (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (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

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル 8mg とアムロジピンとして 2.5mg あるいは 5mg との配合剤であり、カンデサルタン シレキセチル とアムロジピンベシル酸塩 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) 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。
- (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) 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ため、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- ア. 血液透析中の患者
- イ. 嚴重な減塩療法中の患者
- ウ. 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)
- エ. 低ナトリウム血症の患者
- オ. 腎障害のある患者
- カ. 心不全を合併する患者
- (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。
- (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい (アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある)。

(8) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

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
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤、 ニトログリセリン、 シルденаフィル等	降圧作用が増強するおそれがある。 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。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 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、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。
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。
炭酸リチウム	カンデサルタン シレキセチルとの併用において、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。	カンデサルタン シレキセチルにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。

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。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	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。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン、 ジルチアゼム、 リトナビル、 イトラコナゾール等	アムロジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。 エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性があると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性があると考えられる。
グレープフルーツジュース	降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性があると考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg(国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性があると考えられる。

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302例中35例(11.6%)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3,300例中85例(2.58%)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アムロジピンベシル酸塩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。特に血液透析中、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、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。
- (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) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、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) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白血球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) **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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (8) **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。
- (9) **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。
- (10) **血小板減少**：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。
- (11) **房室ブロック**：房室ブロック(初期症状：徐脈、めまい等)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。

8-3 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満 ^{注3)}	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}		湿疹	発疹、蕁麻疹、掻痒、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
2) 循環器	めまい ^{注2)} 、ほてり(熱感、顔面紅潮等)、血圧低下	動悸、徐脈、頻脈	ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、胸痛、期外収縮、心房細動、洞房ブロック、洞停止
3) 精神神経系		頭痛、眠気、舌のしびれ感	頭重感、不眠、四肢のしびれ感、気分動揺、末梢神経障害、振戦、錐体外路症状
4) 消化器	胃部不快感、腹部膨満、下痢	悪心、食欲不振、口渇	嘔吐、心窩部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、消化不良、胃腸炎、膵炎
5) 肝臓	ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇	AST(GOT)の上昇	AL-P、LDHの上昇、腹水
6) 血液	白血球増多、好酸球増多	貧血	白血球減少、赤血球減少、紫斑
7) 腎臓	BUNの上昇、クレアチニンの上昇 ^{注3)}		蛋白尿
8) その他	咳、耳鳴、血中CK(CPK)上昇、血中尿酸上昇、尿管結石	血中カリウム上昇、血中カリウム減少、筋肉痛	倦怠感、脱力感、疲労、鼻出血、頻尿、夜間頻尿、尿潜血陽性、浮腫、総コレステロール上昇、CRP上昇、血清総タンパク減少、低ナトリウム血症、腰背部痛、関節痛、筋痙攣、筋緊張亢進、勃起障害、排尿障害、(連用により)歯肉肥厚、女性化乳房、脱毛、多汗、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性

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

■副作用の発現状況

	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	302	3,300
副作用等の発現症例数	35	85
副作用等の発現件数	42	104
副作用等の発現症例率 (%)	11.59%	2.58%

■種類別副作用発現頻度

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)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.03)
歯肉炎	0 (0.00)	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 (0.00)	2 (0.06)
胆管癌	0 (0.00)	1 (0.03)
乳癌	0 (0.00)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	2 (0.06)
貧血	0 (0.00)	2 (0.06)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	7 (0.21)
痛風	0 (0.00)	1 (0.03)
高カリウム血症	0 (0.00)	2 (0.06)
低血糖症	0 (0.00)	1 (0.03)
低カリウム血症	0 (0.00)	2 (0.06)
食欲減退	0 (0.00)	1 (0.03)
神経系障害	12 (3.97)	18 (0.55)
意識変容状態	0 (0.00)	1 (0.03)
浮動性めまい	8 (2.65)	10 (0.30)
体位性めまい	4 (1.32)	3 (0.09)
頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
頭痛	0 (0.00)	3 (0.09)
傾眠	0 (0.00)	1 (0.03)
眼障害	1 (0.33)	0 (0.00)
白内障	1 (0.33)	0 (0.00)
耳および迷路障害	3 (0.99)	0 (0.00)
耳鳴	2 (0.66)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.33)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.33)	5 (0.15)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.03)
徐脈	0 (0.00)	1 (0.03)
右脚ブロック	1 (0.33)	0 (0.00)
動悸	0 (0.00)	1 (0.03)
頻脈	0 (0.00)	2 (0.06)
血管障害	2 (0.66)	8 (0.24)
低血圧	0 (0.00)	5 (0.15)
起立性低血圧	1 (0.33)	3 (0.09)
ほてり	1 (0.33)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.33)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.33)	0 (0.00)
胃腸障害	4 (1.32)	9 (0.27)
腹部不快感	1 (0.33)	2 (0.06)
腹部膨満	1 (0.33)	0 (0.00)
下痢	2 (0.66)	0 (0.00)

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)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	1 (0.03)
歯肉腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
口唇腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
悪心	0 (0.00)	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (0.06)
肝胆道系障害	1 (0.33)	4 (0.12)
肝機能異常	1 (0.33)	4 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (0.09)
薬疹	0 (0.00)	2 (0.06)
湿疹	0 (0.00)	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	2 (0.06)
関節炎	0 (0.00)	1 (0.03)
筋肉痛	0 (0.00)	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.33)	2 (0.06)
尿管結石	1 (0.33)	0 (0.00)
腎機能障害	0 (0.00)	2 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	6 (0.18)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)
異常感	0 (0.00)	2 (0.06)
末梢性浮腫	0 (0.00)	2 (0.06)
口渇	0 (0.00)	1 (0.03)
臨床検査	13 (4.30)	32 (0.97)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.33)	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.06)
血中カルシウム減少	1 (0.33)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.99)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	4 (0.12)
血中カリウム増加	0 (0.00)	1 (0.03)
血圧低下	3 (0.99)	19 (0.58)
血圧上昇	0 (0.00)	1 (0.03)
血中尿素増加	1 (0.33)	3 (0.09)
血中尿酸増加	2 (0.66)	0 (0.00)
好酸球数増加	1 (0.33)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.33)	1 (0.03)
糸球体濾過率減少	0 (0.00)	1 (0.03)
白血球数増加	1 (0.33)	0 (0.00)
血中リン増加	1 (0.33)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.33)	0 (0.00)
過量投与	1 (0.33)	0 (0.00)

本頻度表はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version16.1) に記載されている用語 (Preferred Term:基本語) で表示しています。

(承認時集計：2010年4月、再審査資料集計：2016年9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ジヒドロピリジン系薬剤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

○その他の副作用

発疹、湿疹、蕁麻疹、掻痒、光線過敏症、多形紅斑、血管炎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) アムロジピンベシル酸塩は高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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アムロジピンベシル酸塩は動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。]
- (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/日以上以上の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アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている。¹⁰⁾

11. 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

症状：本剤を過量に服用した場合、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤の配合成分であるカンデサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

14. 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

因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

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 シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内での組み合わせであり、それぞれの単剤の非臨床試験成績が報告されていること、両剤とも既に併用により医療現場で広く使用され患者での有効性が認識されていること、薬効用量においてカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の併用における安全性について大きな問題は報告されていないこと等から、本剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

1-4 その他薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

カンデサルタン シレキセチル

LD₅₀、mg/kg¹¹⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>2000	>2000	>2000	>2000

イヌに2000mg/kg を経口投与した場合も症状変化や死亡はなかった*。

(※プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2-2 反復投与毒性試験

カンデサルタン シレキセチル

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット ^{12, 13)}	4週間	経口	1、3、10、30、100、 300、1000、3000	300
イヌ(6カ月齢) [*]	4週間	経口	2.4、12、60、300	12
イヌ(10カ月齢) ¹⁴⁾	4週間	経口	20、100、300	20
ラット ¹⁵⁾	26週間	経口	1、10、100、1000	10
イヌ [*]	26週間	経口	4、20、100	20
イヌ ¹⁶⁾	52週間	経口	4、20、100、300	20

ラットにおける4及び26週間経口投与試験、イヌにおける4、26及び52週間経口投与試験の無毒性量は表のとおりである。主な毒性所見はラット、イヌともに腎臓における尿細管の好塩基性化又は再生像であり、ラットでは投与期間の長期化に伴って変化の程度が増強する。このほか、貧血傾向、心臓重量の低値、尿素窒素及びクレアチニンの高値、腎臓旁糸球体細胞の肥大と小葉間動脈の内膜増殖及び副腎球状帯の萎縮がみられる。これらの変化はいずれも本薬のレニン-アンジオテンシン系に対する薬理作用が過度に発現した結果と考えられる。尿細管の変化を含め、これらの変化はいずれも休薬により回復する。また、活性代謝物カンデサルタンについてラット¹⁷⁾及びイヌ¹⁸⁾を用いた4週間の静脈内投与試験を行い、同様の変化が発現することが確認されている。

(※プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2-3 生殖発生毒性試験

カンデサルタン シレキセチル

	動物種	投与経路・時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				親	胎児・ 出生児
妊娠前及び妊娠 初期投与試験	ラット	経口(♂交配前9週から15週) (♀交配前2週から妊娠7日)	10、50、300	< 10	≥ 300
器官形成期 投与試験	ラット	経口・12日(妊娠6～17日)	10、30、100、300	10	100
	ウサギ	経口・13日(妊娠6～18日)	0.3、1、3	1	≥ 3
	マウス	経口・10日(妊娠6～15日)	10、100、1000	≥ 1000	≥ 1000
周産期及び 授乳期投与試験	ラット	経口・約4週 (妊娠15～分娩後21日)	0.4、2、10、50、 300	2	0.4

ラット妊娠前投与試験及び器官形成期投与試験において異常はみられない。ラット周産期及び授乳期投与試験において10mg/kg/日以上の子で出生児に水腎症がみられる。また、ラットの妊娠末期のみあるいは授乳期のみ経口投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加がみられる。なお、ウサギ器官形成期投与試験において母動物に比較的強い毒性がみられ、胎児に対する影響が十分に評価できなかったため、マウス器官形成期投与試験を追加し催奇形性のないことを確認している。ラットにおける水腎症の発現及びウサギの高感受性はACE阻害薬に対するそれと共通するものである。¹⁹⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

2-4 その他の特殊毒性

カンデサルタン シレキセチル

(1) 変異原性試験

本薬の活性代謝物カンデサルタンの培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験において、染色体異常を示す細胞の出現頻度の増加がみられるが、細胞分裂頻度の低値(細胞毒性)を伴い、かつ異常の大半が切断型であることから、本変化は細胞毒性を介して二次的に発現したものと考えられる。その他の変異原性試験、即ちカンデサルタン シレキセチル及び活性代謝物であるカンデサルタンの細菌を用いた復帰変異試験、マウス小核試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、カンデサルタン シレキセチルのラット肝細胞不定期DNA合成(UDS)試験、カンデサルタンの培養細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験では、いずれも陰性である。²⁰⁾

(2) がん原性試験

マウス及びラットのいずれにおいても腫瘍発生の増加はみられず、がん原性はないと判断される。²¹⁾

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ユニシア配合錠LD・HD 劇薬、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

アムロジピンベシル酸塩 毒薬

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)

○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。

○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。

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：褐色ガラス瓶、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：バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン配合錠

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	承認番号
ユニシア配合錠LD	2010年4月16日	22200AMX00315
ユニシア配合錠HD		22200AMX00314

11. 薬価基準収載年月日 _____

2010年6月11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：2016年9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 _____

4年：2010年4月16日～2014年4月15日

15. 投与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
ユニシア配合錠LD	119865201	2149116F1020	621986501
ユニシア配合錠HD	119866901	2149116F2027	621986601

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**(10) : 2215
- 2)柴生田 由美子 他：薬理と治療 1996, **24**(10) : 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**(5) : 1031
- 6)谷川原 祐介 他：臨床薬理 1998, **29**(1, 2) : 317
- 7)Lier J. J. et al. : J. Hum. Hypertens. 1997, **11** (Suppl.2) : S27
- 8)近藤 孝浩 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S915
- 9)Beresford A. P. et al. : Xenobiotica 1988, **18**(2) : 245
- 10)Naito, T. et al. : J. Hum. Lact. 2015, **31**(2) : 301
- 11)今井 良悦 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S781
- 12)佐藤 恵一朗 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S787
- 13)苗代 一郎 他：薬理と治療 1997, **25**(1) : 25
- 14)石村 美祐 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S805
- 15)西田 信之 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S825
- 16)佐倉 康文 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S845
- 17)茶谷 文雄 他：薬理と治療 1997, **25**(1) : 51
- 18)西田 信之 他：薬理と治療 1997, **25**(1) : 67
- 19)大島 洋次郎 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S875
- 20)山本 好一 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S889
- 21)野々山 孝 他：薬理と治療 1996, **24**(Suppl.6) : S899

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

フィリピン等で販売されている(2017年1月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

