2023年5月改訂（第4版）　　日本標準商品分類番号：872149（2mg、4mg、8mg、12mg）
872179（2mg、4mg、8mg）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成（一部2013に準拠）

日本薬局方

カンデサルタン　シレキセチル錠

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

カンデサルタン錠2mg「武田テバ」
カンデサルタン錠4mg「武田テバ」
カンデサルタン錠8mg「武田テバ」
カンデサルタン錠12mg「武田テバ」

Candesartan Tab. 2mg・4mg・8mg・12mg "TAKEDA TEVA"

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中：カンデサルタン シレキセチル……2mg、4mg、8mg又は12mg含有
一般名	和名：カンデサルタン シレキセチル（JAN） 洋名：Candesartan Cilexetil（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年8月16日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2022年1月20日
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：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社　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2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

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

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

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

２．IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

４．利用に際しての留意点

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

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 2
3．製品の製剤学的特性 3
4．適正使用に関して周知すべき特性 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6．RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1．販売名 4
2．一般名 4
3．構造式又は示性式 4
4．分子式及び分子量 4
5．化学名（命名法）又は本質 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1．物理化学的性質 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、定量法 6
Ⅳ．製剤に関する項目 7
1．剤形 7
2．製剤の組成 8
3．添付溶解液の組成及び容量 8
4．力価 8
5．混入する可能性のある夾雑物 8
6．製剤の各種条件下における安定性 9
7．調製法及び溶解後の安定性 13
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 13
9．溶出性 13
10．容器・包装 13
11．別途提供される資材類 13
12．その他 13
Ⅴ．治療に関する項目 14
1．効能又は効果 14
2．効能又は効果に関連する注意 14
3．用法及び用量 14
4．用法及び用量に関連する注意 15
5．臨床成績 15
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 20
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 20
2．薬理作用 20
Ⅶ．薬物動態に関する項目 35
1．血中濃度の推移 35
2．薬物速度論的パラメータ 37
3．母集団（ポピュレーション）解析 38
4．吸収 38
5．分布 38
6．代謝 40
7．排泄 41
8．トランスポーターに関する情報 41
9．透析等による除去率 42
10．特定の背景を有する患者 42
11．その他 44
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 45
1．警告内容とその理由 45
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 45
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 45
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 45
5．慎重投与内容とその理由 45
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 46
7．相互作用 47
8．副作用 48
9．高齢者への投与 54
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 54
11．小児等への投与 55
12．臨床検査結果に及ぼす影響 55
13．過量投与 55
14．適用上の注意 55
15．その他の注意 55
16．その他 55
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 56
1．薬理試験 56
2．毒性試験 56
Ⅹ．管理的事項に関する項目 59
1．規制区分 59
2．有効期間 59
3．包装状態での貯法 59
4．取扱い上の注意 59
5．患者向け資材 59
6．同一成分・同効薬 59
7．国際誕生年月日 60
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 60
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 60
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 60
11．再審査期間 60
12．投薬期間制限に関する情報 60
13．各種コード 60
14．保険給付上の注意 60
Ⅺ．文献 61
1．引用文献 61
2．その他の参考文献 62
Ⅻ．参考資料 63
1．主な外国での発売状況 63
2．海外における臨床支援情報 63
XIII．備考 64
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 64
2．その他の関連資料 64

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

カンデサルタンは、7位にカルボキシル基を有し持続的で特異性の高いアンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗作用を示すベンズイミダゾール系化合物である。
AⅡ受容体拮抗作用を示す非ペプチド型拮抗剤の研究において、武田薬品工業株式会社が1970年代末にAⅡ受容体拮抗作用を示すベンジルイミダゾール酢酸誘導体を見出し、その後さらに優れた化合物の探索によりカンデサルタンが見出された。
カンデサルタン　シレキセチルは、経口投与時に生物学的利用率が低いカンデサルタンをプロドラッグ化したもので、持続的なAⅡ受容体拮抗作用を示す。
1991年より開始された二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験で、カンデサルタン　シレキセチルは1日1回の経口投与で血圧のコントロールが可能である事が示され、高血圧症、腎実質性高血圧症に対して有用性が認められ、ブロプレス錠2・4・8・12が1999年3月に承認された。
2005年10月に、ブロプレス錠2・4・8に、基礎治療の継続を原則として、慢性心不全[注)]に有用性が認められ、効能・効果が追加され、2009年12月（高血圧症、腎実質性高血圧症）及び2011年12月（慢性心不全）に再審査結果が公表され有用性が再確認されている。
その後、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カンデサルタン　シレキセチル（小児高血圧症）」に関する事前評価に基づく公知申請により、2019年5月「高血圧症」に対する小児用法・用量が承認された。
なお、ブロプレス錠2・4・8・12は、2017年6月に武田薬品工業株式会社から武田テバ薬品株式会社に製造販売承認が承継されている。

カンデサルタン錠2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」は、ブロプレス錠2・4・8・12の製造販売元である武田テバ薬品株式会社より許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic；AG）である。
本剤は、ブロプレス錠2・4・8・12と原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請を行い、2021年8月に承認を取得、2021年12月に薬価基準収載され、2022年1月に発売に至った。

注）慢性心不全（軽症～中等症）で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。

２．製品の治療学的特性

・持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である。

・アンジオテンシンⅡ（AⅡ）の AT_1 受容体と選択的に結合し、産生経路にかかわらずAⅡの生理作用をトータルに抑制する。

（「Ⅵ－２．薬理作用」の項参照）

・適応はブロプレス錠と同一であり、高血圧症、腎実質性高血圧症、軽症～中等症の慢性心不全[注1)]（12mg を除く）の適応を有している。

（「Ⅴ－１．効能又は効果」の項参照）

・１日１回投与により、軽症から重症までの高血圧症、腎実質性高血圧症に持続的で良好な血圧コントロールを示す。

・１日１回投与により、慢性心不全[注1)]患者の「心不全症状の明らかな悪化[注2)]」を抑制する。

（「Ⅴ－５．臨床成績」の項参照）

・重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖があらわれることがある。なお、慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

・ブロプレス錠の承認時及び再審査終了時の副作用（臨床検査値の異常を含む）の概要は以下の通りである。

高血圧症の場合：承認時までの試験では 928 例中 226 例（24.4%）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では 4,152 例中 215 例（5.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

慢性心不全の場合：承認時までの試験では 496 例中 239 例（48.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。ブロプレス錠あるいはプラセボを 24 週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、ブロプレス錠投与群において 58.9%、プラセボ投与群において 51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントがブロプレス錠群に 4 例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に 2 例（再狭窄部への PTCA 施行、脳梗塞）、重篤な副作用がブロプレス錠群で 2 例（急性腎障害、胃潰瘍）、プラセボ群で 1 例（十二指腸潰瘍）みられた。このうちブロプレス錠群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査（長期使用）では 1,087 例中 126 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（再審査終了時点）。

（「Ⅷ－８．副作用」の項参照）

注 1)：1）慢性心不全（軽症～中等症）で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
2）原則として、基礎治療は継続すること。
3）カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」には慢性心不全の効能・効果は承認されていない。

注 2)：心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは、心不全治療剤（強心剤、利尿剤、不整脈用剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤）の追加・増量処置を行い、約 2 週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

３．製品の製剤学的特性

・本剤は、ブロプレス錠 2・4・8・12 のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic；AG）である。
・原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業がブロプレス錠 2・4・8・12 と同一である。
・有効成分含量（2、4、8 又は 12）を錠剤に刻印している。

（「Ⅳ－１．剤形」の項参照）

・PTP シートは、識別性向上のためピッチコントロール印刷をしている。１錠毎に成分名・規格を表示し、2 錠ごと（ウィークリーシートは 7 錠ごと）に GS1 データバーを配置し、また薬効も表示している。
・バラ包装は、製品名・GS1 データバーを表示した切り取りラベル付ガラス瓶である。
・個装箱は、切り離し可能な情報伝達カード※付である。
※製品情報（製品名、含量、使用期限、製造番号、GS1 コード、包装単位）をまとめて表示している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

（2023 年 5 月時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」
カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」
カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」
カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」

(2)洋名

Candesartan Tab. 2mg・4mg・8mg・12mg“TAKEDA TEVA”

(3)名称の由来

主成分「カンデサルタン　シレキセチル」より命名

２．一般名

(1)和名（命名法）

カンデサルタン　シレキセチル（JAN）

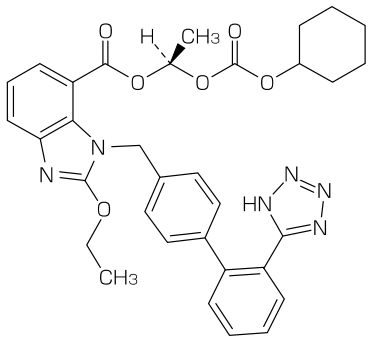
(2)洋名（命名法）

Candesartan Cilexetil（JAN）

(3)ステム（stem）

-sartan：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

３．構造式又は示性式



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{33}H_{34}N_6O_6$
分子量：610.66

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

◇各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	溶解性の表現
ジメチルスルホキシド	0.8～0.9	極めて溶けやすい
ベンジルアルコール	3.6～4.1	溶けやすい
アセトン	17～19	やや溶けやすい
酢酸（100）	13～14	やや溶けやすい
メタノール	63～71	やや溶けにくい
アセトニトリル	110～140	溶けにくい
エタノール（99.5）	83～100	溶けにくい
ジエチルエーテル	500	溶けにくい
水	＞10000	ほとんど溶けない

日局・通則による　　（社内資料）

◇各種 pH 溶液に対する溶解度（20℃）

pH	緩衝液	溶解度（μg/mL）
1.1	0.1 mol/L 塩酸・塩化ナトリウム	＜0.02
2.9	0.05mol/L クエン酸塩緩衝液	＜0.02
5.1	0.05mol/L 酢酸塩緩衝液	＜0.02
7.0	0.05mol/L リン酸塩緩衝液	0.03
8.1	0.05mol/L リン酸塩緩衝液	0.8
8.9	0.05mol/L ホウ酸塩緩衝液	3

（社内資料）

(3) 吸湿性

25℃･93%RH の状態で 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。

（社内資料）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 163℃（分解）

（社内資料）

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1＝2.1（ベンズイミダゾール環の-N＝基）

pKa_2＝4.6（テトラゾール環の-NH-基）

（社内資料）

(6) 分配係数

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℃）

溶媒 / pH	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

（社内資料）

(7) その他の主な示性値

旋光性：メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

結晶多形：結晶多形が認められる。

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験方法		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋（密閉）	36 ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	－	暗所	無色ガラスバイアル（密封）	6 ヵ月	変化なし
		50℃				3 ヵ月	変化なし
		60℃				2 ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	93%RH	暗所	無色ガラスバイアル（開栓）	6 ヵ月	変化なし
		40℃	75%RH				変化なし
		50℃	75%RH			3 ヵ月	変化なし
		60℃	75%RH			2 ヵ月	変化なし
	光	25℃	－	白色蛍光灯（1000lx）	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	50 日	変化なし
				キセノンランプ（80000lx）		15 時間	変化なし

（社内資料）

3．有効成分の確認試験法、定量法

＜確認試験法＞

日局「カンデサルタン　シレキセチル」確認試験法による

1）紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

2）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

＜定量法＞

日局「カンデサルタン　シレキセチル」の定量法による

電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」	白色～帯黄白色の素錠			
		直径：7.1mm、厚さ：2.6mm、重量：130mg		
カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」	白色～帯黄白色の割線入りの素錠			
		直径：7.1mm、厚さ：2.6mm、重量：130mg		
カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠			
		直径：7.1mm、厚さ：2.6mm、重量：130mg		
カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」	うすいだいだい色の割線入りの素錠			
		直径：7.1mm、厚さ：2.6mm、重量：130mg		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	カンデサルタン錠2mg「武田テバ」	カンデサルタン錠4mg「武田テバ」	カンデサルタン錠8mg「武田テバ」	カンデサルタン錠12mg「武田テバ」
組成	1錠中： カンデサルタンシレキセチル……2mg	1錠中： カンデサルタンシレキセチル……4mg	1錠中： カンデサルタンシレキセチル……8mg	1錠中： カンデサルタンシレキセチル……12mg
	＜添加物＞ 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、乳糖水和物		＜添加物＞ 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、乳糖水和物、黄色5号	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

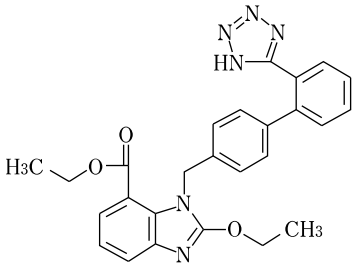
４．力価

該当しない

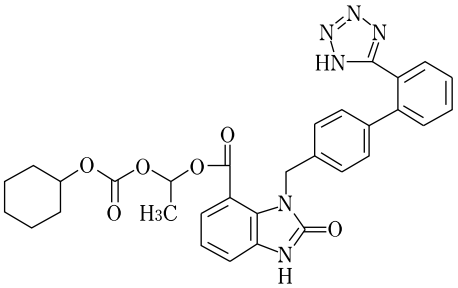
５．混入する可能性のある夾雑物

次の4種類の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

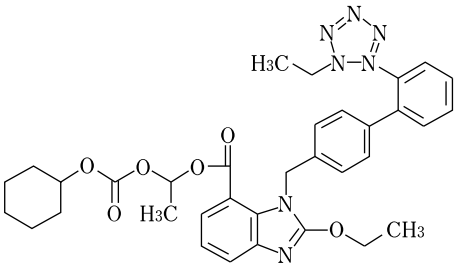
類縁物質－Ⅰ



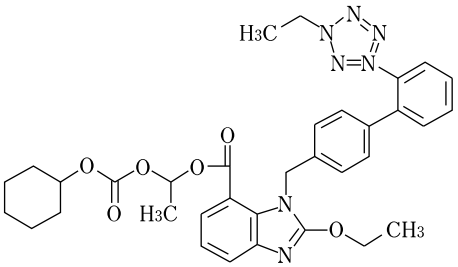
類縁物質－Ⅱ



類縁物質－Ⅴ



類縁物質－Ⅵ



６．製剤の各種条件下における安定性

○カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」[1)]

＜長期保存試験＞

試験条件

保存条件	包装形態	
25℃･60％RH、暗所	PTP	PTP＋内袋＋紙箱
	バラ	無色ガラス瓶＋紙箱

試験結果

包装形態	測定項目	開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
PTP	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.5	100.6	100.1
バラ	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.2	100.2	99.2

[3 ロット平均]

＜苛酷試験＞

温度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
50℃、暗所	無色ガラス瓶（密栓）	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	100.5	99.2	99.1

湿度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
25℃・93％RH、暗所	無色ガラス瓶（開栓）	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.6	102.2	101.7

光（蛍光灯）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	17 日	33 日	50 日
蛍光灯（1,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	102.0	101.5	101.5

光（キセノンランプ）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	5 時間	10 時間	15 時間
キセノンランプ（80,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率（%）	100	101.5	101.1	101.0

○カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」[2)]

＜長期保存試験＞

試験条件

保存条件	包装形態	
25℃･60%RH、暗所	PTP	PTP＋内袋＋紙箱
	バラ	無色ガラス瓶＋紙箱

試験結果

包装形態	測定項目	開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
PTP	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.6	99.7	99.7
バラ	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.1	99.5	99.4

[3 ロット平均]

＜苛酷試験＞

温度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
50℃、暗所	無色ガラス瓶（密栓）	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	100.7	100.0	99.3

湿度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
25℃・93%RH、暗所	無色ガラス瓶（開栓）	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.7	103.0	101.4

光（蛍光灯）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	17 日	33 日	50 日
蛍光灯（1,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.9	101.1	101.8

光（キセノンランプ）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	5 時間	10 時間	15 時間
キセノンランプ（80,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	100.8	101.0	101.0

○カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」[3)]

＜長期保存試験＞

試験条件

保存条件	包装形態	
25℃･60%RH、暗所	PTP	PTP＋内袋＋紙箱
	バラ	無色ガラス瓶＋紙箱

試験結果

包装形態	測定項目	開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
PTP	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	101.6	100.5	100.0
バラ	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.3	100.2	100.0

[3 ロット平均]

＜苛酷試験＞

温度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
50℃、暗所	無色ガラス瓶（密栓）	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.2	99.0	98.2

湿度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
25℃・93%RH、暗所	無色ガラス瓶（開栓）	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.3	102.0	101.5

光（蛍光灯）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	17 日	33 日	50 日
蛍光灯（1,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.3	101.0	101.3

光（キセノンランプ）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	5 時間	10 時間	15 時間
キセノンランプ（80,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.0	100.8	101.1

○カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」[4)]

＜長期保存試験＞

試験条件

保存条件	包装形態	
25℃･60%RH、暗所	PTP	PTP＋内袋＋紙箱
	バラ	無色ガラス瓶＋紙箱

試験結果

包装形態	測定項目	開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
PTP	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	101.3	99.8	99.5
バラ	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率（%）	100	100.2	99.6	99.7

[3 ロット平均]

＜苛酷試験＞

温度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
50℃、暗所	無色ガラス瓶（密栓）	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	100.7	98.8	99.4

湿度

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
25℃・93%RH、暗所	無色ガラス瓶（開栓）	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.5	101.8	100.9

光（蛍光灯）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	17 日	33 日	50 日
蛍光灯（1,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.1	100.8	100.8

光（キセノンランプ）

保存条件	保存容器	測定項目	開始時	5 時間	10 時間	15 時間
キセノンランプ（80,000 lx）、25℃	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	外観	うすいだいだい色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
		残存率(%)	100	101.9	101.0	100.7

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日局「カンデサルタン　シレキセチル錠」溶出性による

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

○カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」
ＰＴＰ包装：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
バラ包装：500 錠

○カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」
ＰＴＰ包装：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、
140 錠（14 錠×10）
バラ包装：500 錠

○カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」
ＰＴＰ包装：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、
140 錠（14 錠×10）
バラ包装：500 錠

○カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」
ＰＴＰ包装：100 錠（10 錠×10）
バラ包装：500 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ＰＴＰ包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔（シート）
バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」

高血圧症

腎実質性高血圧症

○カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg「武田テバ」

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合

慢性心不全（軽症～中等症）

２．効能又は効果に関連する注意

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

慢性心不全の場合

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。

(2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

○カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」

高血圧症

成人

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。

小児

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン　シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン　シレキセチルとして 2～8mg 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、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8mg まで増量する。

腎実質性高血圧症

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 2mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。

○カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg「武田テバ」

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合

慢性心不全（軽症～中等症）

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 4mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

高血圧症の場合

小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。

慢性心不全の場合

投与開始時の収縮期血圧が 120mmHg 未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。

2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので 4 週間を超えて行わないこと。

本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び 4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

５．臨床成績

カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つブロプレス錠 2・4・8・12 と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ブロプレス錠 2・4・8・12 のインタビューフォームを参考に記載した。

○高血圧症

高血圧症、腎実質性高血圧症の各患者を対象に、1 日 1 回 2～12mg を一般臨床試験では 8～24 週間、二重盲検比較試験では 12 週間、長期投与試験では 24～52 週間、腎障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症における試験では 2～8 週間、経口投与した臨床試験において、降圧効果が評価された高血圧症のタイプ別有効率は次表のとおりである。

高血圧症のタイプ	有効率（「下降」※の率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症（軽・中等症）	72.6%（606/835）	78.1%（606/776）
重症高血圧症	77.5%（ 31/ 40）	83.8%（ 31/ 37）
腎障害を伴う高血圧症	63.4%（ 26/ 41）	72.2%（ 26/ 36）
腎実質性高血圧症	66.7%（ 22/ 33）	73.3%（ 22/ 30）
合　　計	72.4%（663/916）	78.1%（663/849）

※収縮期血圧（－20mmHg 以上）及び拡張期血圧（－10mmHg 以上）を満たす場合、平均血圧（－13mmHg 以上）を満たす場合、あるいは、下降傾向であっても 150/90mmHg 未満（ただし、腎障害を伴う高血圧症の入院患者では、140/85mmHg 未満）に降圧した場合

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、カンデサルタン　シレキセチル製剤の有用性が認められている。

○慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に、1 日 1 回 4mg を 2～4 週間投与し、その後 1 日 1 回 8mg を 24 週間投与した二重盲検比較試験（プラセボ対照）の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えてカンデサルタン　シレキセチル製剤又はプラセボを投与した場合の「心不全症状の明らかな悪化」※の発現はカンデサルタン　シレキセチル製剤投与群 4.6%（3/65 例）であり、プラセボ群 30.3%（23/76 例）に比べ有意に抑制され、本剤の有用性が認められている。なお、上記試験では、ジギタリス製剤（52%）、利尿剤（83%）等が併用されている。

※心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは、心不全治療剤（強心剤、利尿剤、不整脈用剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤）の追加・増量処置を行い、約 2 週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 30 例を対象に、1～15mg の単回投与試験及び 1 日 1 回 10mg、1 週間の反復投与試験を実施し[5]、さらに健康成人男子 12 例を対象として、20mg の単回投与試験及び 1 日 1 回 16mg、1 週間の反復投与試験を実施した[6]。その結果、単回投与では 1mg で「頭痛」、5mg で「BUN の上昇」、20mg で「ふらつき」が各 1 例に、10mg/日反復投与では「頭痛・ALT（GPT）の上昇」、「BUN の上昇」が各 1 例にみられた。これらの症状・所見は軽度かつ一過性で、重篤なものはなかった。16mg/日反復投与では投与との関連が否定しえない症状・所見はみられなかった。

注意：本剤の成人に対して承認された用法・用量は、1 日 1 回 2～12mg である。

(3) 用量反応探索試験

○高血圧症

軽症～中等症の本態性高血圧症外来患者 109 例を対象に、1 日 1 回朝食後に 2～12mg を漸増投与（8～12 週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で 25%、4mg/日で 44%、8mg/日で 61%、12mg/日で 81%であった。自他覚的副作用は 7 例（6.4%）にみられ、その内容は「立ちくらみ」、「眼前暗黒感」、「冷汗」、「蕁麻疹」、「肩こり」、「倦怠感」等であった。臨床検査値の異常変動例は 20 例に認められた。また、新たな合併症は認められなかった。これらの成績から、通常 1 日用量は 4～8mg であると判断され、12mg/日まで増量しても臨床的に問題のないことが確認された[7]。

○慢性心不全

慢性心不全患者 91 例を対象に、1 日 1 回朝食後にプラセボ、2mg/日、4mg/日あるいは 8mg/日投与の 4 群による二重盲検比較試験（低用量を 2～4 週間投与後、8 週間投与）を実施し、臨床用量を検討した。その結果、全般改善度の改善率（「改善」以上の%）は、プラセボ群 45.5%、2mg/日群 27.8%、4mg/日群 44.4%、8mg/日群 47.1%であり、用量反応性は確認できなかった（p＝0.3701、Cochran-Armitage 検定）。しかし、客観的指標である駆出分画（EF）、左室拡張末期径（LVDd）、左室収縮末期径（LVDs）及び心胸郭比（CTR）については、8mg 群において投与前後で有意な改善が認められ（p≦0.05、1 標本 t 検定）、直線回帰による検討（片側）によりいずれも用量反応性が確認された（p≦0.05）。さらに EF については 8mg/日群でプラセボ群に比して有意な改善が認められた（p≦0.05、対比検定）。自他覚的副作用はカンデサルタン　シレキセチル製剤投与群で 8 例に認められ、その主なものは「ふらつき（感）」、「立ちくらみ」、「低血圧」などであった。臨床検査値の異常変動は 16 例に認められた。

以上の成績から、カンデサルタン　シレキセチル製剤の臨床用量は 8mg/日が妥当であると考えられた。

（ブロプレス錠　承認時資料：2005 年 10 月）

注意：本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

○高血圧症

本態性高血圧症に対する TCV-116（Candesartan cilexetil）の臨床的有用性－マレイン酸エナラプリルを対照薬とした二重盲検群間比較試験－[8)]

○慢性心不全

慢性心不全患者 305 例を対象に、1 日 1 回朝食後にプラセボあるいはカンデサルタン　シレキセチル製剤 8mg/日投与による二重盲検比較試験（4mg/日を 2～4 週間投与後、24 週間投与）を実施し、「心不全症状の明らかな悪化」※のイベント発現率を主要評価指標として、臨床効果を検討した。

その結果、「心不全症状の明らかな悪化」の発現は 8mg/日群 7.4%（11/148 例）、プラセボ群 22.2%（32/144 例）であり、8mg/日群で有意に抑制された（p＝0.0004、2×2 分割表 χ^2 検定）。また、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の前投与の有無で層別解析した結果、「心不全症状の明らかな悪化」は、前投与ありの群では、8mg/日群で 4.6%（3/65 例）、プラセボ群 30.3%（23/76 例）であり、8mg/日群で有意であったが（点推定値-25.6%、95%信頼区間-37.2～-14.1%）、前投与なし群では 8mg/日群で 9.6%（8/83 例）、プラセボ群で 13.2%（9/68 例）であり、8mg/日群で低かったものの有意差は認められなかった（点推定値-3.6%、95%信頼区間-13.9～6.7%）。自他覚的副作用は 8mg/日群 31.1%であり、プラセボ群 21.1%に比して有意に高かった（p=0.0488、2×2 分割表 χ^2 検定）。8mg/日でプラセボ群より多かった副作用は、「ふらつき(感)」、「立ちくらみ」、「低血圧」であった。臨床検査値の異常変動は 8mg/日群 43.0%、プラセボ群 42.2%に認められた。

※心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは心不全治療剤（強心剤、利尿剤、不整脈用剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤）の追加・増量処置を行い、約 2 週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

（ブロプレス錠　承認時資料：2005 年 10 月）

注意：本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

2) 安全性試験

長期投与試験

○高血圧症

軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者 171 例を対象に、1 日 1 回朝食後に 4～12mg の漸増法で、カンデサルタン　シレキセチル製剤単独あるいは降圧薬併用により 24～52 週間長期投与し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、単独投与では 4mg/日で 34%、8mg/日で 58%、12mg/日で 73%、併用投与ではそれぞれ 54%、68%、76%であった。また、治療期途中で降圧薬の追加・変更を必要とした症例は、単独 11 例、併用 6 例であった。自他覚的副作用は 21 例（12.3%）に発現し、その主なものは「立ちくらみ」、「ふらつき」、「頭痛」等であった。副作用の発現を時期別にみると、大部分は 6 カ月未満での発現であり、6 カ月以上で新たに発現した副作用は 1 例（「頭痛」）であった。臨床検査値の異常変動は 33 例に認められた。また、新たな合併症は 5 例に認められ、血圧コントロール不良例において重篤な合併症として、「急性心不全」による死亡例が認められた[9)]。

○慢性心不全

慢性心不全患者 126 例を対象に、1 日 1 回朝食後に 4～8mg/日の範囲内で適宜増減しながら 1 年間投与し、臨床効果を検討した。その結果、全般改善度の改善率（「改善」以上の%）は 39.8%であった。また、駆出分画、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心胸郭比は、3 カ月後より有意に改善し（p≦0.05、1 標本 t 検定）、投与終了時までその効果は持続した。自他覚的副作用

は44例（34.9%）に発現し、その主なものは「低血圧」、「立ちくらみ」、「ふらつき（感）」等であった。副作用の発現を時期別にみると、6カ月未満に34例、6カ月以降に10例であった。臨床検査値の異常変動は57例に認められた。

（ブロプレス錠　承認時資料：2005年10月）

注意：本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

(5) 患者・病態別試験

1) 高齢高血圧症患者での検討

65歳以上の高齢高血圧症患者44例（年齢：65～87歳）を対象に、1日1回朝食後に2～12mgを漸増投与（8～12週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は2mg/日で22%、4mg/日で46%、8mg/日で68%、12mg/日で78%であった。自他覚的副作用は3例（6.8%）に発現し、その内容は「顔のほてり」、「入浴時ふらつき・心窩部痛」、「眠気」であった。臨床検査値の異常変動は8例に認められた。また、過度の降圧のため投与を中止した症例はみられず、新たな合併症は認められなかった[10)]。

2) 腎障害を伴う高血圧症患者での検討

腎障害を伴う高血圧症患者41例（血清クレアチニン値：1.89±0.96mg/dL）を対象に、1日1回朝食後に2～8mgを漸増投与（入院例：2～4週間、外来例：8週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で34%、4mg/日で50%、8mg/日で72%であった。また、腎実質性高血圧症患者33例のみを対象とした集計では、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で31%、4mg/日で50%、8mg/日で73%であった。自他覚的副作用は2例（4.9%）に発現し、その内容は「脱力感・夜間頻尿・不眠・食欲不振」、「めまい」であった。臨床検査値の異常変動は6例に認められたが、著しく腎機能の悪化した症例は認められなかった。また、新たな合併症として1例に「尿失禁」が認められた[11)]。

3) 重症高血圧症患者での検討

重症高血圧症患者40例を対象に、1日1回朝食後に4～12mgを漸増投与（入院例：2～4週間、外来例：4～8週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、4mg/日で30%、8mg/日で62%、12mg/日で84%であった。自他覚的副作用は3例（7.5%）に発現し、その内容は「片頭痛」、「頭痛」、「鼻出血」であった。臨床検査値の異常変動は11例に認められた。また、新たな合併症として1例に「日光過敏性皮膚炎の再発・悪化」が認められた[12)]。

4) 利尿降圧薬併用投与での検討

利尿降圧薬で効果不十分な軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者34例を対象に、利尿降圧薬と併用し、1日1回朝食後に2～12mgを漸増投与（8～12週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で40%、4mg/日で63%、8mg/日で67%、12mg/日で73%であった。自他覚的副作用は4例（11.8%）に発現し、その内容は「めまい・頭重感」、「めまい」、「ふらつき感」、「両下腿脛骨前面湿疹」であった。臨床検査値の異常変動は7例に認められた。また、新たな合併症は認められなかった[13)]。

5) カルシウム拮抗薬併用投与での検討

カルシウム拮抗薬で効果不十分な軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者51例を対象に、カルシウム拮抗薬と併用し、1日1回朝食後に2～12mgを漸増投与（8～12週間）し、降圧効果を検討した。その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で 41%、4mg/日で67%、8mg/日で74%、12mg/日で83%であった。自他覚的副作用は1例（2.0%）に発現し、その内容は「右大腿痛」であった。臨床検査値の異常変動は6例に認められた。また、新たな合併症は認められなかった[14)]。

(6)治療的使用

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

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ロサルタンカリウム、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキソミル、イルベサルタン、アジルサルタンなどのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2．薬理作用

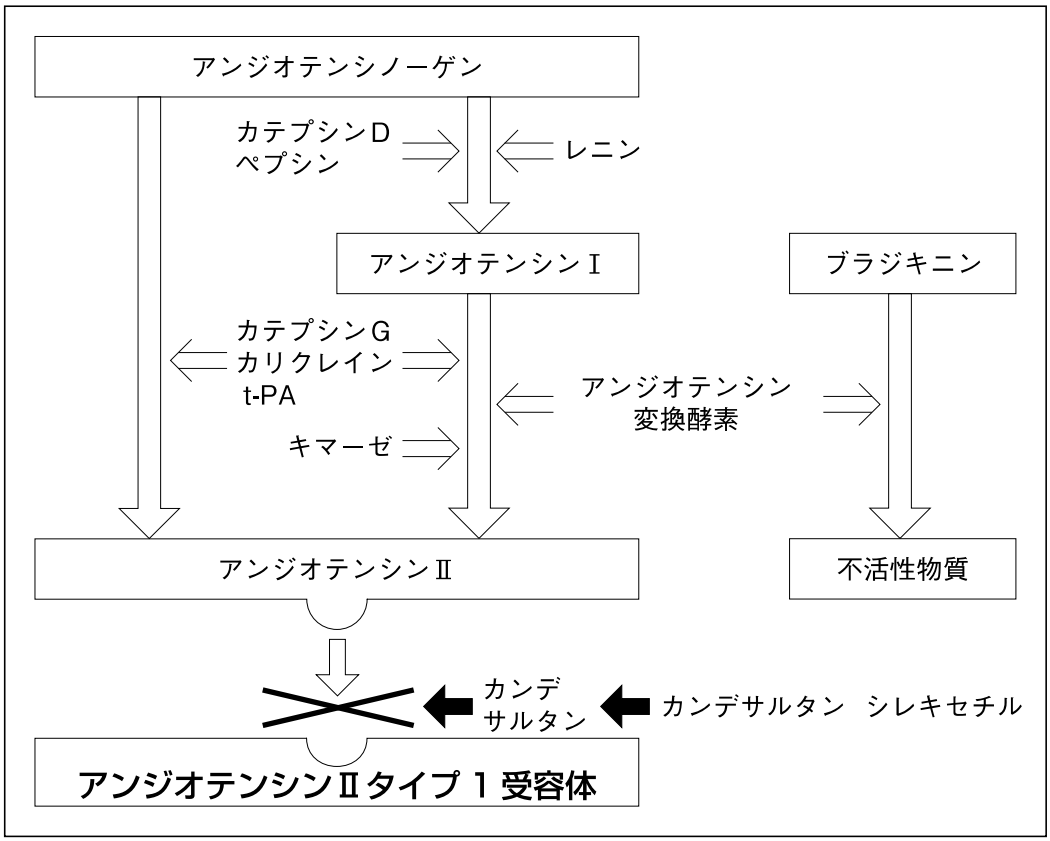
カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つブロプレス錠 2・4・8・12 と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ブロプレス錠 2・4・8・12 のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 作用部位・作用機序

カンデサルタン　シレキセチルの降圧作用は、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（AT_1）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、AT_1 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[15),16),17)]。

また、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、AT_1 受容体を選択的に阻害して、AⅡの心不全増悪因子を抑制するとともに、間接的に AT_2 受容体を刺激して、ACE 阻害薬にはない心血管保護効果を発揮し予後を改善する。ARB は ACE 阻害薬のようにブラジキニンの分解を阻害しないので、この機序による血管拡張効果はない[18)]。

■作用部位



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗作用

①AⅡ受容体へのAⅡ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AⅡタイプ1（AT_1）受容体に対するAⅡの結合を濃度依存的に阻害した。このときの、それぞれの結合親和性定数は、119、0.56、48、5.6nMであった。しかし、ウシ小脳膜分画AⅡタイプ2（AT_2）受容体に対するAⅡの結合には無影響であった。

このことからカンデサルタンは、選択的にAT_1受容体においてAⅡと拮抗することが確認された[15)]。

［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［^{125}I］AⅡ（Sar^1、Ile^8）、又はウシ小脳膜分画に［^{125}I］AⅡ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IC_{50}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。

②AⅡ受容体へのAⅡ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、AⅡの結合部位は1種類と考えられた。カンデサルタンはAⅡの受容体に対する最大結合量に影響を与えず、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[15)]。

［試験方法］

ウサギ大動脈膜分画に［^{125}I］AⅡ（Sar^1、Ile^8）（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AⅡ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、AⅡに対して特異的な拮抗作用を示した[16)]。

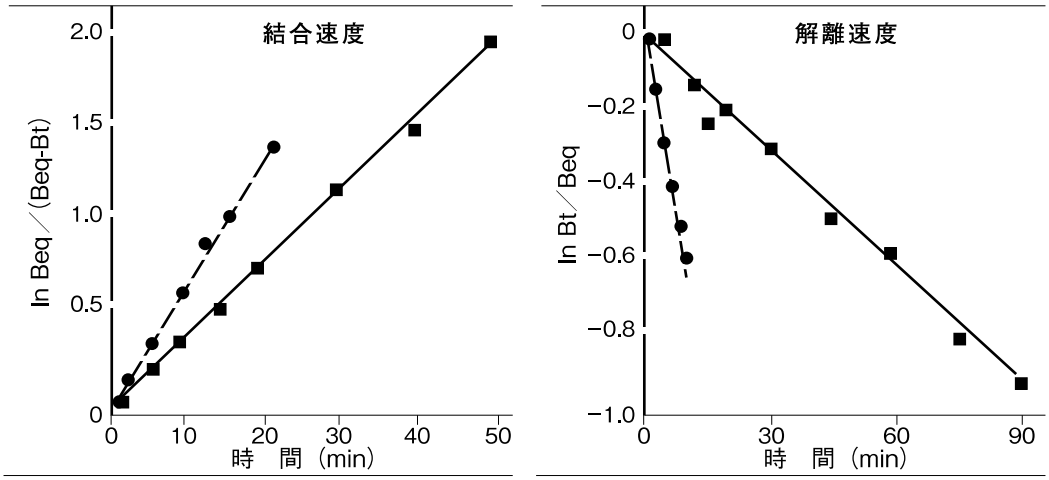
［試験方法］

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（AⅡ、KCl、NE、5-HT、$PGF_{2\alpha}$、ET）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。

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

AⅡ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[16]。この機序としてカンデサルタンはAⅡ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[19]。

■AⅡ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AⅡ受容体への結合及び解離速度定数

	結合速度定数（min^{-1} nM^{-1}）	解離速度定数（min^{-1}）
カンデサルタン	0.0059	0.0104
AⅡ	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AⅡ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AⅡ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[16]。

・ウシ副腎皮質膜分画において［^{3}H］カンデサルタン及び［^{125}I］AⅡを用いて結合及び解離試験を行い、カンデサルタン及びAⅡの結合速度定数及び解離速度定数を求めた[19]。

⑤AⅡ負荷による昇圧反応抑制作用

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AⅡ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)]。

［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AⅡ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。AⅡ負荷量は、5mg投与時は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。

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。ID_{50}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[16)]。

［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AⅡ100ng/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回朝絶食時に経口投与、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)]。

［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、AⅠ、AⅡ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)アルドステロン生成抑制作用

①副腎球状層細胞浮遊液での検討（*in vitro*）

ウサギ副腎球状層細胞浮遊液にAⅡ（10^{-10}M）を加えるとアルドステロン生成量は約4倍増加した。カンデサルタン及びEXP3174（ロサルタンの活性代謝物）はこの上昇を濃度依存的に抑制し、カンデサルタンの IC_{50} 値は 6.24±2.75nM であった。AT_2 受容体拮抗薬であるPD123177はアルドステロン生成に無影響であった[17]。

［試験方法］

ウサギより副腎を摘出し、コラゲナーゼを含むKrebs-Ringer重炭酸緩衝液を用い、副腎球状層細胞を調製した。副腎球状層細胞浮遊液にAⅡ（10^{-10}M）を加えたときのアルドステロン生成への薬物の影響を調べた。

②AⅡ注入ラットでの検討

ラットにAⅡを100ng/分で30分間静注すると、血圧及び血漿アルドステロン濃度は有意に上昇した。カンデサルタン　シレキセチルは0.1mg/kg及び1mg/kgの経口投与で用量依存的にAⅡ静注により上昇した血圧と血漿アルドステロン濃度を有意に低下した[17]。

［試験方法］

ラットに生理食塩液に溶かしたAⅡを100ng/分で30分間静注し、血圧及び血漿アルドステロン濃度を測定した。カンデサルタン　シレキセチル及びプラセボは静注1時間前に経口投与した。

③高血圧自然発症ラット（SHR）での検討

SHRにカンデサルタン　シレキセチル0.1、1及び10mg/kgを2週間経口投与すると、用量に依存して血圧を下げ、血漿レニン濃度を上昇させた（$p<0.01$、対照との比較）。1及び10mg/kgの用量で血漿アルドステロン濃度を有意に低下させたが（$p<0.05$、対照との比較）、血漿コルチコステロン濃度には影響をあたえなかった[17]。

［試験方法］

SHRにカンデサルタン　シレキセチル0.1、1、10mg/kgあるいは対照として水道水を2週間経口投与し、投与前後に血圧、血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度及び血漿コルチコステロン濃度を測定した。

3)降圧作用

①高血圧自然発症ラット（SHR）での検討

単回投与での降圧作用

カンデサルタン　シレキセチル（0.01～10mg/kg）は経口投与で用量依存性の降圧作用を示した。0.1mg/kg 以上の降圧作用は非常に顕著で、最大降圧反応は投与 5～10 時間後に認められた。降圧作用は 10mg/kg 投与で 24 時間後も持続した。平均血圧を 24 時間にわたって 25mmHg 以上低下させる投与量は、カンデサルタン　シレキセチルでは 0.68mg/kg であった。また、心拍数にほとんど影響をあたえなかった[20)]。

［試験方法］

20～23 週齢の SHR に大腿動脈から腹部大動脈内にカニューレを留置して血圧及び心拍数を測定した。

連続投与での検討

カンデサルタン　シレキセチル（0.1mg/kg/日以上の用量）は 1 日 1 回の反復投与で血圧を低下させ、1mg/kg/日以上の用量では降圧作用が 24 時間以上持続した。カンデサルタン シレキセチルの降圧作用の強さと持続は単回投与と比較して増強する傾向にあり、投与休止後徐々に降圧作用が消失し、リバウンド現象は認めなかった。また、心拍数にほとんど影響をあたえなかった[20)]。

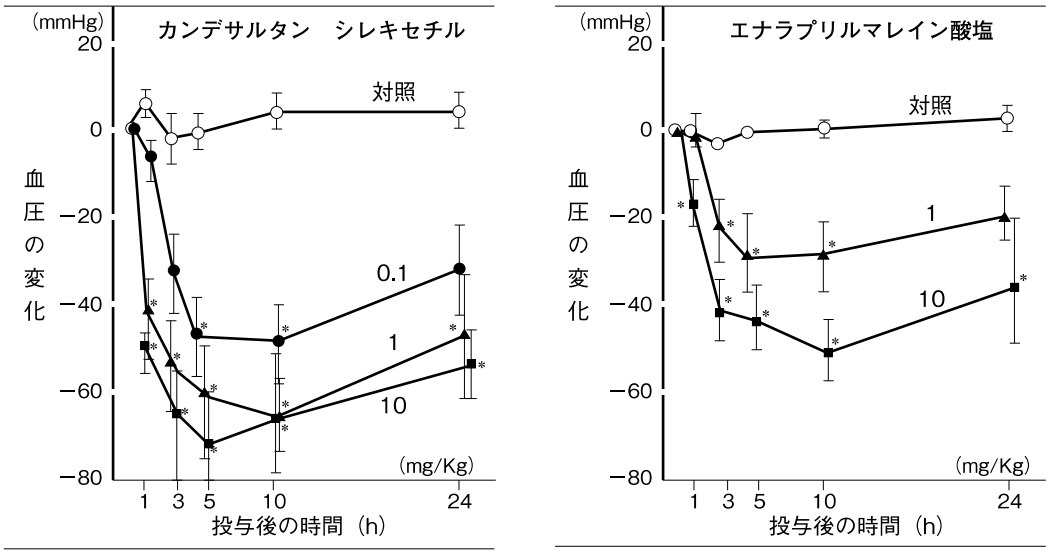
［試験方法］

20～22 週齢の SHR にカンデサルタン　シレキセチル 0.1、1、10mg/kg あるいはプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与した。血圧及び心拍数は尾-カフ法で測定した。

②腎性高血圧ラットでの検討

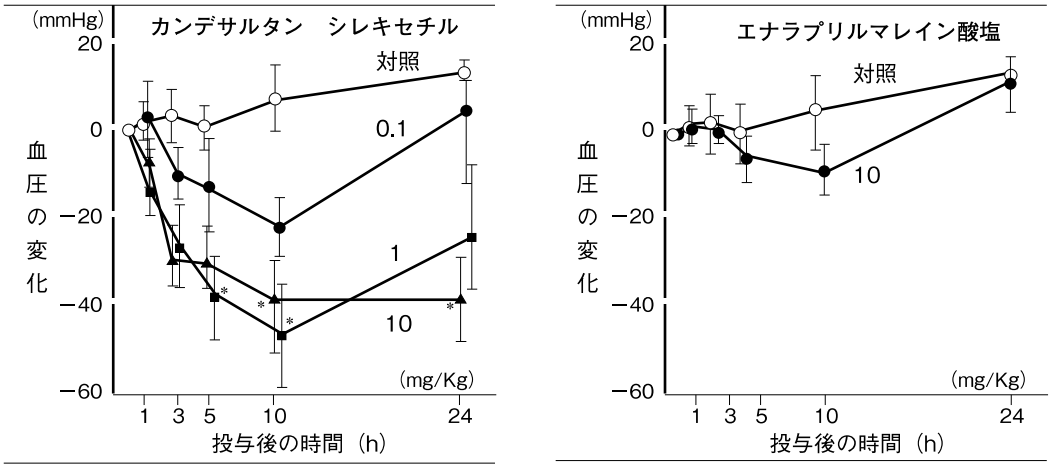
カンデサルタン　シレキセチルは 2 腎 1 クリップ型高血圧ラットにおいて 0.1mg/kg 以上の用量で、1 腎 1 クリップ型高血圧ラットにおいては 1mg/kg 以上の用量で有意な降圧作用を示した[21)]。

■2 腎 1 クリップ型高血圧ラットにおける血圧の変化の推移



mean±SE，n=3～8，＊：p<0.05，Dunnett's t-test

■1 腎 1 クリップ型高血圧ラットにおける血圧の変化の推移



mean±SE，n=3～8，＊：p<0.05，Dunnett's t-test

［試験方法］

ラットの一側腎動脈を狭窄して作製した 2 腎 1 クリップ型高血圧モデル及び一側腎動脈を狭窄するとともに対側腎を摘除した 1 腎 1 クリップ型高血圧モデルを用いた。血圧を測定するために大腿動脈から腹部大動脈にカニューレを留置し、その翌日に血圧を観血的に記録した。血圧が安定した時点で薬物を経口投与し、血圧の推移を測定した。

③腎性高血圧イヌでの検討

2 腎 1 クリップ型高血圧イヌにカンデサルタン　シレキセチル 0.3mg/kg を経口投与すると、投与後 30 分から収縮期血圧及び拡張期血圧とも有意に低下し、作用は投与後 5 時間まで持続した。1mg/kg を経口投与すると、降圧作用はさらに強くなり、作用は投与後 10 時間まで持続した。心拍数はいずれの投与量でも変化は認められなかった[22)]。

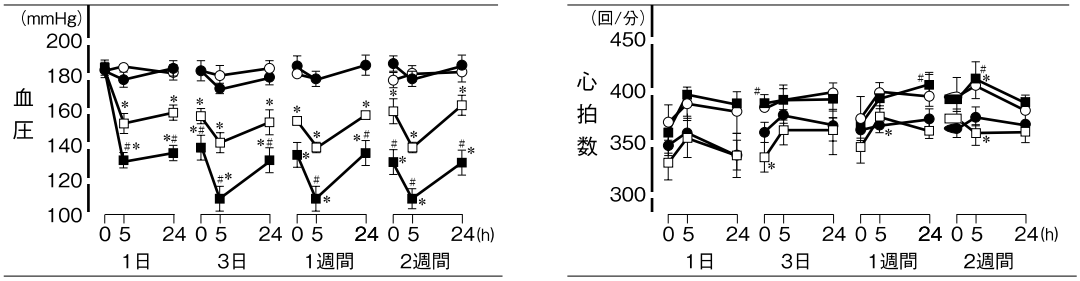
［試験方法］

雄性ビーグル犬を用い、腎動脈を銀製クリップで腎血流量が約 40%になるように狭窄し、2 腎 1 クリップ型高血圧イヌを作製した。手術 4～5 週間後に、カンデサルタン　シレキセチルあるいはロサルタンを経口投与し、マンシェット法を用いて非観血的に血圧及び心拍数を測定した。

④他降圧薬との併用による降圧効果の検討（SHR）

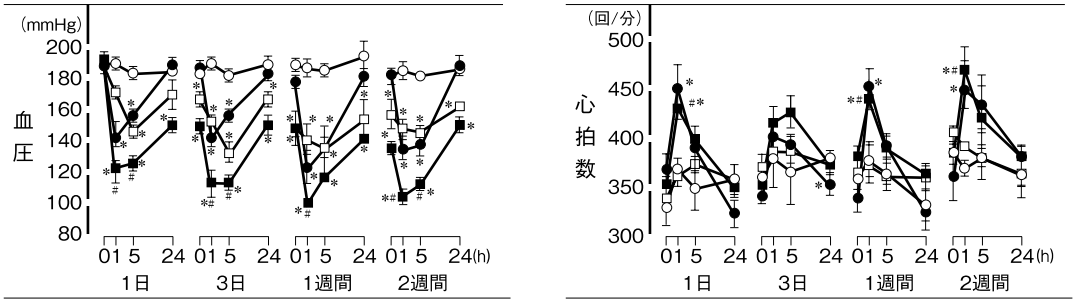
高血圧自然発症ラット（SHR）を用い、カンデサルタン　シレキセチルと利尿降圧薬（ヒドロクロロチアジド）あるいはカルシウム拮抗薬（マニジピン塩酸塩）との併用による降圧効果を検討した。カンデサルタン　シレキセチル 1mg/kg とヒドロクロロチアジド 10mg/kg は相乗的な、マニジピン塩酸塩 3mg/kg とは相加的な降圧効果の増強が認められた。心拍数はカンデサルタン　シレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドは無影響であったが、マニジピン塩酸塩は増加した。しかし、この増加はカンデサルタン　シレキセチルの併用により影響されなかった。カンデサルタン　シレキセチルは尿量及び尿中ナトリウム排泄量をわずかに増加させたが、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[23]。

■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



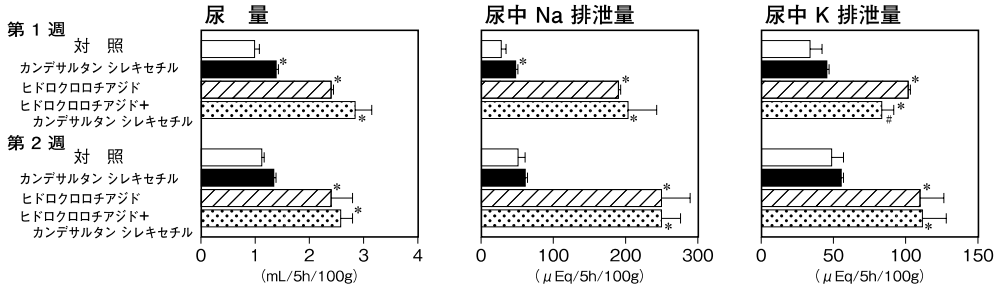
○：対照群　●：ヒドロクロロチアジド　□：カンデサルタン　シレキセチル　■：カンデサルタン　シレキセチル ＋ ヒドロクロロチアジド
mean±SE, n=4, ＊：p<0.05, Dunnett's test, 対照との比較, ＃：p<0.05, Dunnett's test, カンデサルタン　シレキセチルとの比較

■カンデサルタンシレキセチルとマニジピン塩酸塩の血圧及び心拍数に及ぼす影響



○：対照群　●：マニジピン　□：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 ＋ マニジピン
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 あるいはマニジピン塩酸塩 3mg/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 週間目と 2 週間目に 5 時間尿を採取して測定した。

4) 血圧日内変動に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤を 1 日 1 回朝食後に投与し、血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。投与後 24 時間の血圧はいずれの時点でも有意に低下して推移し、1 日内の血圧の標準偏差ならびに日内較差は、観察期と治療期の間で収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の全てにおいて有意な差が認められなかった。カンデサルタン　シレキセチル製剤は血圧の日内変動に有意な影響をあたえることなく、降圧効果を示した。また、投与による脈拍数の変動は認められなかった[24]。

［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者 28 例（年齢：31～74 歳）を対象に、1 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤を 1 日 1 回 1mg→2mg→4mg→8mg の漸増法で十分な降圧効果が得られるまで投与した。血圧は観察期終了日及び十分な降圧が得られた翌日に、投与前、投与後 1、3、5、7、9、11、13、24 時間の 9 時点で測定した。8mg に増量しても十分な降圧効果が得られない場合は、治療最終日に同様の 9 時点で測定した。

注意：本剤の成人に対して承認された用法・用量は、1 日 1 回 2～12mg である。

5) 24 時間血圧モニターを使用した試験成績（本態性高血圧症患者）

①入院患者での検討

軽症～中等症の本態性高血圧症患者にカンデサルタン　シレキセチル製剤 4～8mg を 1 日 1 回朝食後に 3～11 日間投与し、携帯型自動血圧計を用いて 24 時間の血圧変動を測定した。投与により 24 時間持続する降圧効果が認められたが、朝と夕方にピークを示し夜間に下降する血圧日内変動にも投与による変化はみられず、夜間の過降圧も認められなかった。また、脈拍数も有意な変化を示さなかった[25]。

［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者 5 例（年齢：57～78 歳）を対象に、1 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合は 8mg に増量した。血圧は観察期及び治療期終了日に、携帯型自動血圧計を用いて測定した。

②外来患者での検討

軽症～中等症の本態性高血圧症患者にカンデサルタン　シレキセチル製剤 4mg を 1 日 1 回朝食後に 3～6 週間投与し、携帯型自動血圧計を用いて 24 時間の血圧変動を測定した。
投与により 24 時間持続する降圧効果が認められたが、血圧日内変動の幅やプロフィール、脈拍数に変化はみられず、夜間の過降圧も認められなかった[26]。

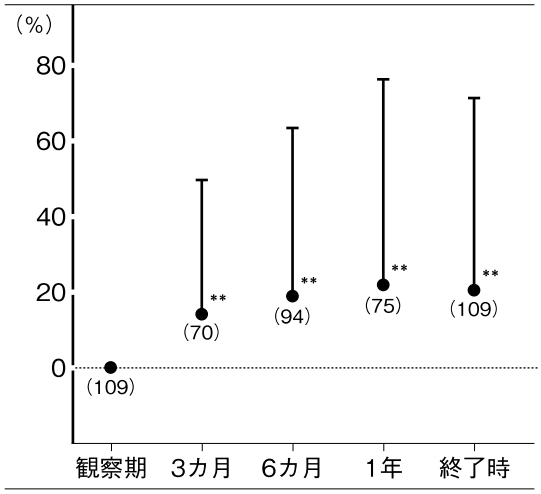
［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症外来患者 6 例（年齢：45～72 歳）を対象に、2～3 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg を 3～6 週間投与した。血圧は観察期 1 週目及び治療最終週に、携帯型自動血圧計を用いて測定した。

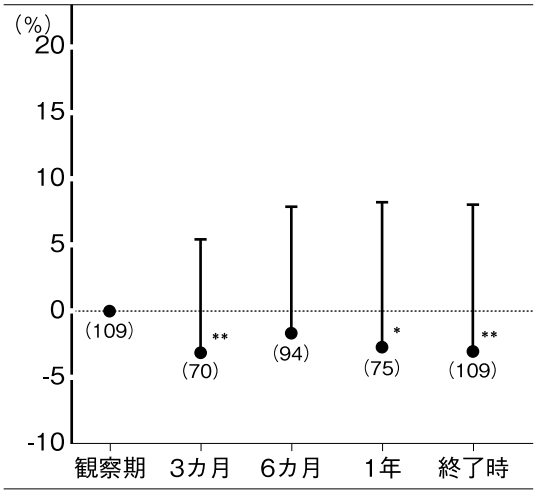
6)心血行動態改善作用（慢性心不全患者）

慢性心不全患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 4～8mg を 1 日 1 回朝食後に 1 年間経口投与し、心血行動態に及ぼす影響を検討した。カンデサルタン　シレキセチル製剤投与により、有意に駆出分画（EF）を増加させ、左室拡張末期径（LVDd）、左室収縮末期径（LVDs）、心胸郭比（CTR）を減少させた。

■EF の変化率の推移

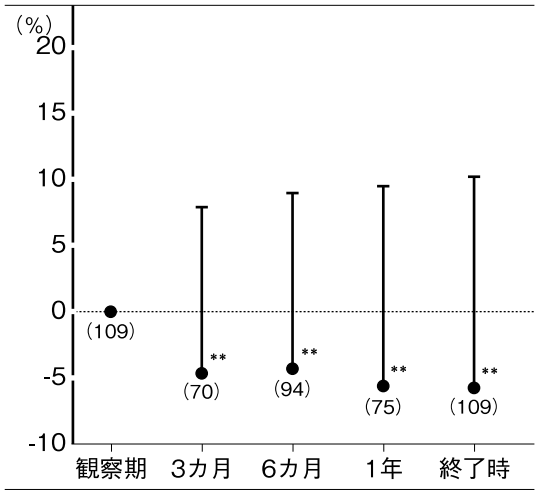


■LVDd の変化率の推移

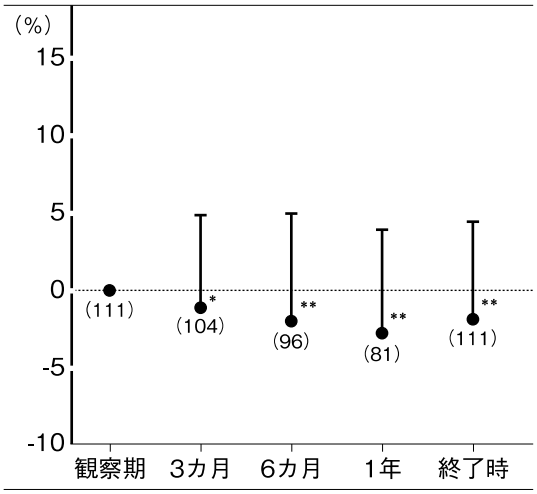


mean±SD、（　）：例数、＊＊：p≦0.01、＊：p≦0.05（投与前との比較、1標本t検定）

■LVDs の変化率の推移



■CTR の変化率の推移



mean±SD、（　）：例数、＊＊：p≦0.01、＊：p≦0.05（投与前との比較、1標本t検定）

［試験方法］

慢性心不全患者 126 例を対象に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 4mg から開始し、症状により 4mg/日あるいは 8mg/日の範囲内で適宜増減しながら 1 日 1 回 1 年間経口投与して、投与前、3 カ月、6 カ月、終了時に心エコー、胸部 X 線にて測定した。

（ブロプレス錠　承認時資料：2005 年 10 月）

注意：本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。
　　下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
　　慢性心不全（軽症～中等症）

7)その他の作用

①心血行動態に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 2～8mg を 1 日 1 回朝食後に 8～12 週間投与し、シネ MRI を用い心血行動態に及ぼす影響を検討した。

投与により血圧、末梢血管抵抗、左室心筋重量は有意に減少したが、左室収縮機能に有意な変化は認めなかった[27]。

■心血行動態に及ぼす影響（シネ MRI）

検査項目		観察期	治療期
収縮期血圧（SBP）	mmHg	165±10.5	143±16.7**
拡張期血圧（DBP）	mmHg	95±11.2	84±13.4**
心拍数（HR）	回/分	70±10.7	71± 9.9
1 回拍出量（SV）	mL	80±22.0	81±19.6
心拍出量（CO）	L/分	5.7± 2.02	5.8± 1.71
心係数（CI）	L/分/m^2	3.4± 1.01	3.4± 0.88
左室駆出分画（LVEF）	%	65± 6.4	66± 8.6
末梢血管抵抗（TPR）	dyne・sec・cm^{-5}	1848±635.6	1539±427.5**
左室心筋重量（LVM）	g	183±49.8	169±52.7*
左室心筋重量係数（LVMI）	g/m^2	111±31.2	103±32.0*
左室拡張末期容積（LVEDV）	mL	123±33.7	126±37.5
左室収縮末期容積（LVESV）	mL	43±14.8	44±21.6
収縮期 max dv/dt	mL/100ms	37.6±11.92	37.7± 9.18
拡張期 max dv/dt	mL/100ms	25.9± 8.34	27.1± 8.52

mean±SD、n=10、＊＊：p≦0.01、＊：p≦0.05、1 標本 t 検定

［試験方法］

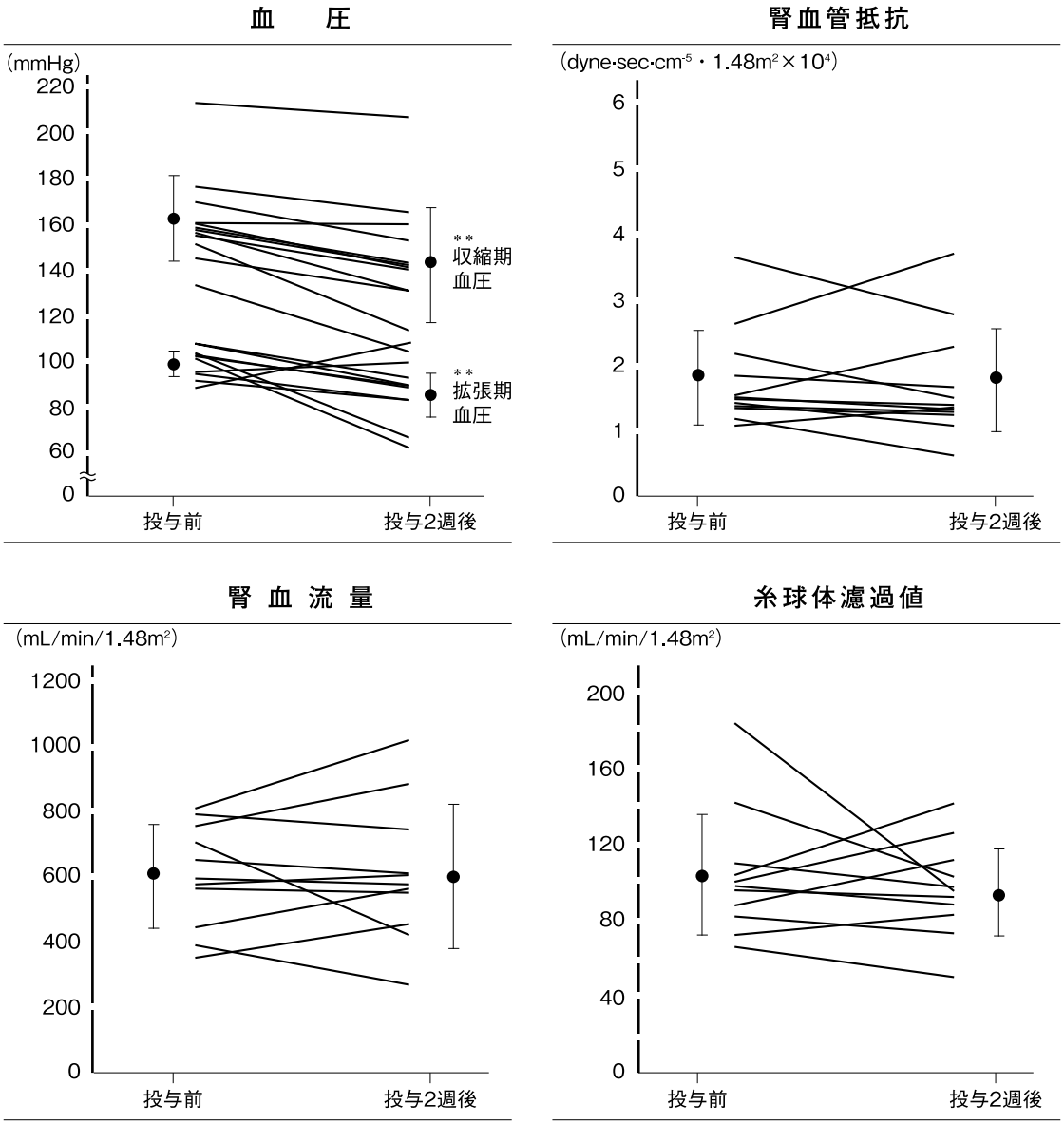
軽症～中等症の本態性高血圧症患者 17 例（年齢：30～74 歳）を対象に、4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 2mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、8～12 週間投与した。観察期及び投与終了時にシネ MRI を実施した。

②腎循環に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 2～8mg を 1 日 1 回朝食後に 2 週間投与し、腎循環に及ぼす影響を検討した。

投与により血圧は有意に下降したが、腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に有意な変動は認めなかった[28]。

■血圧及び腎循環の変化



mean±SD，n=11，＊＊：p≦0.01，対応のある t 検定

［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者 11 例（年齢：36～68 歳）を対象に、2 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回朝食後 4mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合は、8mg/日まで増量した。また、過度の降圧がみられた場合は減量または中止した。

観察期終了日及び投与 2 週後に腎クリアランス検査を実施し、糸球体濾過値は内因性クレアチニンクリアランス法により算出した。

③脳循環に及ぼす影響（脳血管障害を有する本態性高血圧症患者）

脳血管障害を有する本態性高血圧症患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 2～8mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間投与し、脳血流量に及ぼす影響を検討した。

投与により収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に下降したが、脳血流量に有意な変化は認めなかった[29)]。

［試験方法］

発症後 1 カ月以上経過した脳血管障害を有する本態性高血圧症患者 15 例(年齢:26～74 歳)を対象に、入院例は 2 週間、外来例は 4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回朝食後 2mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、8 週間投与した。脳血流量は ^{133}Xe 吸入法で測定した。

④インスリン感受性に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 2～8mg を 1 日 1 回朝食後に 2 週間投与し、インスリン感受性に及ぼす影響を検討した。

投与により血圧は有意に下降し、インスリン感受性の指標である M 値は平均 4.41±0.94mg/kg/min から 5.56±1.22mg/kg/min に有意に上昇した（$p<0.05$）[30)]。

［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 8 例（年齢：30～78 歳）を対象に、1 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回朝食後 2mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、2 週間投与した。観察期及び治療終了後にグルコース・クランプ法により M 値を測定した。

⑤脂質代謝に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 4～12mg を 1 日 1 回朝食後に 8～24 週間投与し、血清脂質に及ぼす影響を検討した。

投与により血圧は有意に下降したが、血清脂質及び体重に有意な変化は認めなかった[31)]。

［試験方法］

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 20 例（年齢：36～72 歳）を対象に、4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回朝食後 4mg から投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、8mg/日→12mg/日と増量し、8～24 週間投与した。

血清脂質検査項目

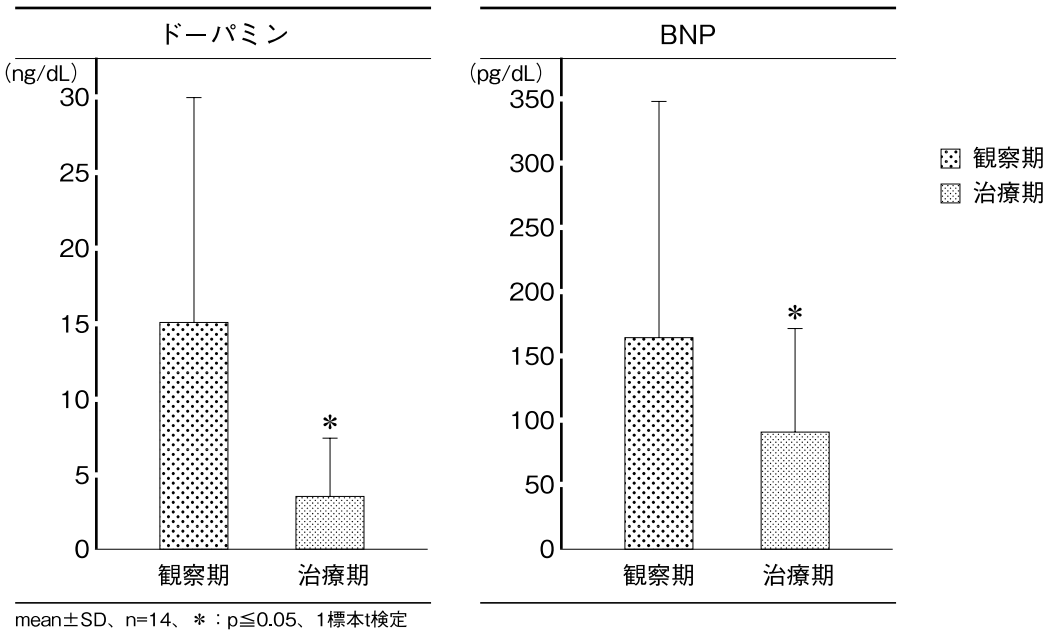
：総コレステロール、トリグリセライド、HDL－コレステロール、LDL－コレステロール、VLDL－コレステロール、HDL－トリグリセライド、LDL－トリグリセライド、VLDL－トリグリセライド、HDL_2－コレステロール、HDL_3－コレステロール、LCAT、アポ蛋白（A－Ⅰ、A－Ⅱ、B、C－Ⅱ、C－Ⅲ、E）

⑥ホルモンに及ぼす影響（慢性心不全患者）

慢性心不全患者に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 2～8mg を 1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与し、血中ホルモンに及ぼす影響を検討した。

投与により、ドーパミン及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の有意な減少が認められた。

■ホルモンに及ぼす影響



［試験方法］

慢性心不全患者 16 例を対象に、2 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回朝食後 2mg から投与を開始し、症状に応じて 2mg/日～8mg/日の範囲内で適宜増減し、12 週間投与した。

（ブロプレス錠　承認時資料：2005 年 10 月）

注意：本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。
　　下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
　　慢性心不全（軽症～中等症）

(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

カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つブロプレス錠 2・4・8・12 と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ブロプレス錠 2・4・8・12 のインタビューフォームを参考に記載した。

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

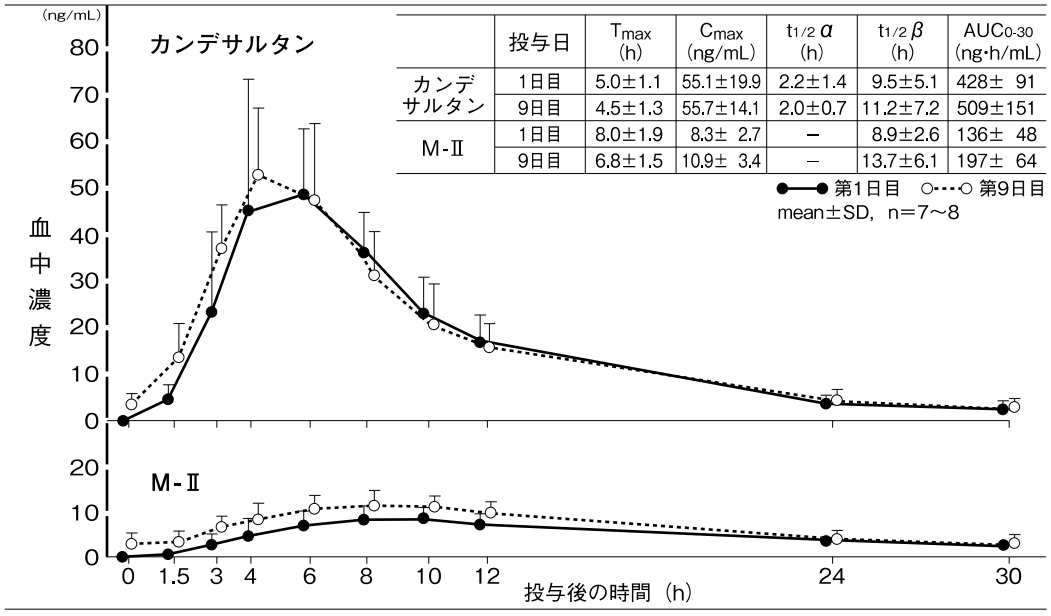
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 本態性高血圧症患者での検討

腎機能正常の本態性高血圧症患者 8 例（年齢：38～68 歳）にカンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg を朝食後に経口投与、引き続き 1 日休薬後に 7 日間連続投与したときの血中濃度を検討した。血中には活性代謝物カンデサルタン及び非活性代謝物 M-Ⅱが検出され、カンデサルタン　シレキセチルはほとんど検出されなかった。カンデサルタンの血中濃度は第 1 日目は投与 6 時間後に、第 9 日目は投与 4 時間後にピークに達した後、投与 24 時間後には第 1 日目で 4.7ng/mL、第 9 日目で 5.2ng/mL に低下した。M-Ⅱの血中濃度は第 1 日目では投与 8 時間後に、第 9 日目では投与 6 時間後にピークに達した後、投与 24 時間後には第 1 日目で 3.6ng/mL、第 9 日目で 4.3ng/mL に低下した[32]。

■カンデサルタン及び M-Ⅱの血中濃度の推移

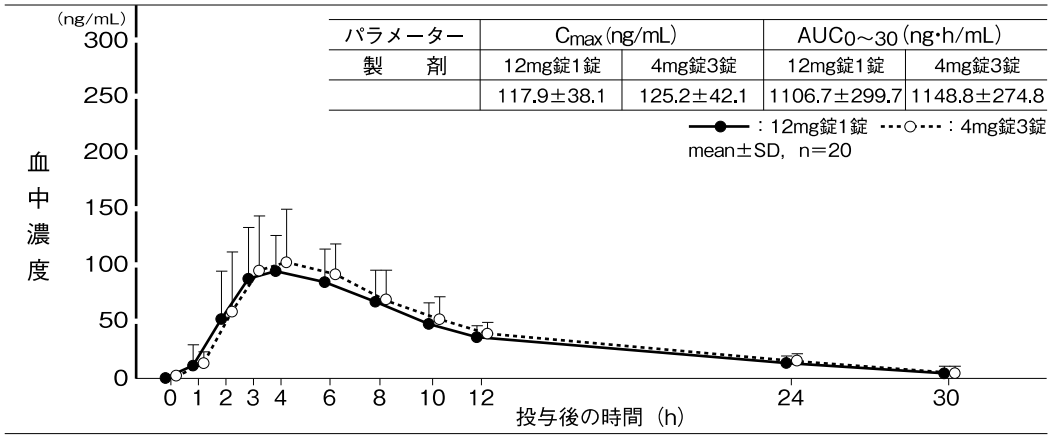


	投与日	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2α (h)	t1/2β (h)	AUC0-30 (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	5.0±1.1	55.1±19.9	2.2±1.4	9.5±5.1	428± 91
	9日目	4.5±1.3	55.7±14.1	2.0±0.7	11.2±7.2	509±151
M-Ⅱ	1日目	8.0±1.9	8.3± 2.7	–	8.9±2.6	136± 48
	9日目	6.8±1.5	10.9± 3.4	–	13.7±6.1	197± 64

2)各製剤の生物学的同等性の検討（健康成人）

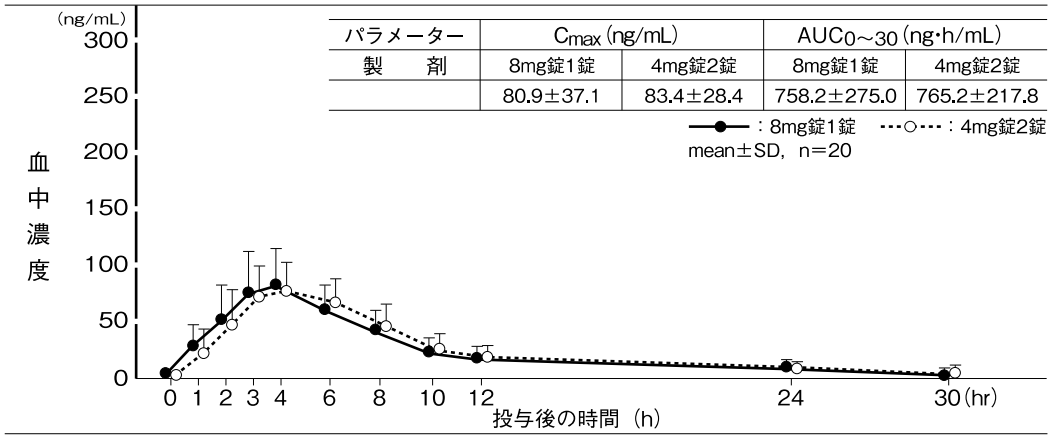
健康成人 39 例を対象にカンデサルタン　シレキセチル製剤 4mg 錠を対照製剤に、12mg 錠、8mg 錠及び 2mg 錠の生物学的同等性をクロスオーバー法により検討した。朝絶食下に水 100mL で経口投与して血中カンデサルタン濃度を測定した結果、血中濃度のピークはいずれの試験でも 4 時間後にあり、濃度推移はほぼ同様のパターンを示した[33]。

■カンデサルタンの血中濃度の推移（12mg 錠 1 錠と 4mg 錠 3 錠の比較）



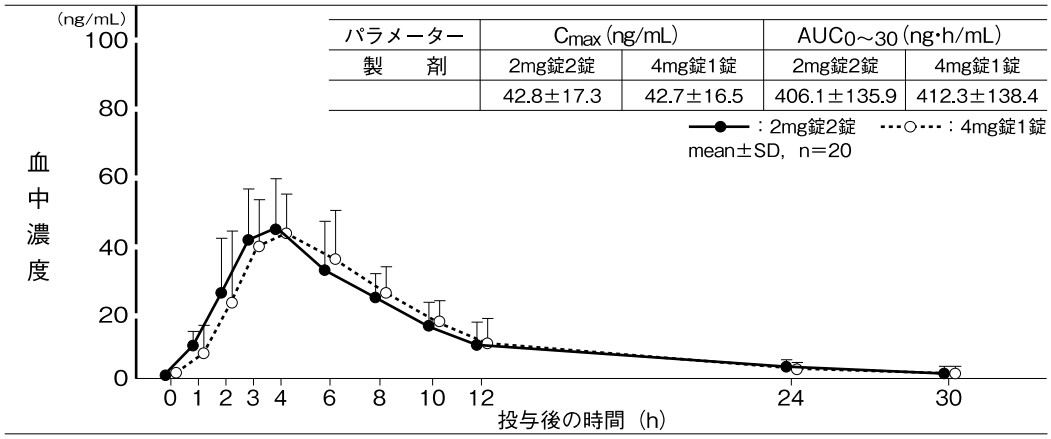
パラメーター	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\sim30}$ (ng·h/mL)	
製　剤	12mg錠1錠	4mg錠3錠	12mg錠1錠	4mg錠3錠
	117.9±38.1	125.2±42.1	1106.7±299.7	1148.8±274.8

■カンデサルタンの血中濃度の推移（8mg 錠 1 錠と 4mg 錠 2 錠の比較）



パラメーター	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\sim30}$ (ng·h/mL)	
製　剤	8mg錠1錠	4mg錠2錠	8mg錠1錠	4mg錠2錠
	80.9±37.1	83.4±28.4	758.2±275.0	765.2±217.8

■カンデサルタンの血中濃度の推移（2mg 錠 2 錠と 4mg 錠 1 錠の比較）



パラメーター	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\sim30}$ (ng·h/mL)	
製　剤	2mg錠2錠	4mg錠1錠	2mg錠2錠	4mg錠1錠
	42.8±17.3	42.7±16.5	406.1±135.9	412.3±138.4

(3) 中毒域

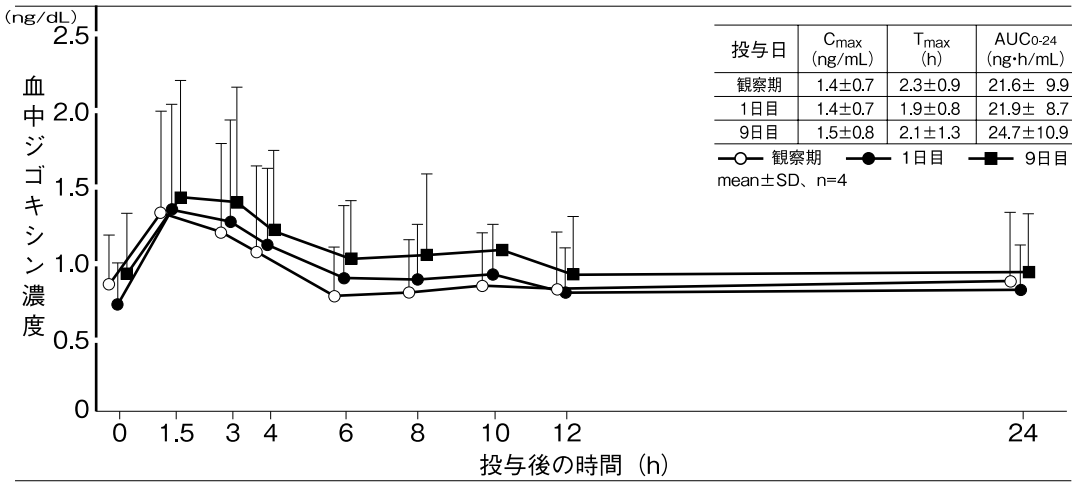
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響

メチルジゴキシン及びフロセミド服用中の慢性心不全患者 5 例（NYHA 心機能分類：Ⅱ度又はⅢ度、年齢：54～74 歳）を対象に、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg を朝食後に経口投与、引き続き 1 日休薬後 7 日間連続投与したときの血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響を検討した。血中ジゴキシン濃度は、カンデサルタン併用によりほとんど変化を認めなかった。なお、メチルジゴキシン併用による血中カンデサルタン濃度の増加についても認められなかった[34]。

■ジゴキシンの血中濃度の推移



投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
観察期	1.4±0.7	2.3±0.9	21.6± 9.9
1日目	1.4±0.7	1.9±0.8	21.9± 8.7
9日目	1.5±0.8	2.1±1.3	24.7±10.9

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

224 例から得られた 2,886 時点の血中カンデサルタン濃度を NONMEM にて解析した[35]。

(2) 吸収速度定数

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一次吸収速度定数は 0.452（h^{-1}）であった[35]。

(3) 消失速度定数

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消失速度定数は 0.100（h^{-1}）であった。

（ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

(4) クリアランス

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[35]。

(5) 分布容積

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[35]。

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

224 例から得られた 2,886 時点の血中カンデサルタン濃度を NONMEM にて解析した[35]。

(2)パラメータ変動要因

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[35]。

４．吸収

◇バイオアベイラビリティ

〔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[36]。

＜参考データ＞

〔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、ラットで 19～28%、イヌで 5%であった[37]。

◇吸収率

＜参考データ＞

〔ラット〕

［^{14}C］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、^{14}C の血漿中濃度を測定した結果、主に小腸から吸収された。

［^{14}C］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 ^{14}C の大部分（76%）はカンデサルタンで、未変化体は総 ^{14}C の 3%だった。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、^{14}C の胸管リンパ液からの回収率は、24 時間で投与量の 1.8%だった。

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[37]。

５．分布

(1)血液－脳関門通過性

＜参考データ＞

〔ラット〕

ラットでは通過しにくい[37]。「Ⅷ-５.(5)その他の組織への移行性」の項参照

(2)血液－胎盤関門通過性

＜参考データ＞

〔ラット〕

妊娠 19 日目のラットに［^{14}C］カンデサルタン　シレキセチル 1mg/kg を経口投与すると、母体血漿中の ^{14}C 濃度は、投与 3 時間後にピークである 0.511±0.092μg/mL となり、その後は徐々に低下した。胎児血漿中の ^{14}C 濃度は、投与 24 時間以後に 0.159±0.023μg/mL となり、母体血

漿中の 0.063±0.004μg/mL を上回り、投与 32 時間後にピークである 0.185±0.053μg/mL に達した後、徐々に低下した。
また、^{14}C は胎児の組織にも移行し、投与 32 時間後にピークである 0.062±0.017μg/g に達した。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。^{14}C は羊水中にも検出されたが、投与 32 時間後の濃度は胎盤中の 0.032±0.005μg/g に対して、羊水では 0.024±0.005μg/mL と低く、48 時間後にピークである 0.045±0.012μg/mL に達したことから、胎児へは主に胎盤を介して移行すると推察された[37]。

(3) 乳汁への移行性

＜参考データ＞

〔ラット〕

出産 14 日目のラットに［^{14}C］カンデサルタン　シレキセチル 1mg/kg を経口投与すると、血漿中の ^{14}C は 3 時間後にピークである 0.714±0.109μg/mL に達した後、徐々に低下した。乳汁、乳腺中の ^{14}C は血漿に比べ低い濃度で推移し、3 時間後にピークである 0.151±0.061μg/mL、0.118±0.041μg/g に達した後、徐々に低下した。また、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が、その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[37]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

＜参考データ＞

〔ラット〕

ラットに［^{14}C］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 ^{14}C は胃壁の 0.806±0.330μg/g を最大として、各組織に広く分布しており、多くの組織での ^{14}C 濃度は投与 2 時間後もしくは 4 時間後に最高となった。2 時間後における濃度は血漿で 0.374±0.057μg/mL と最も高く、ついで胃壁 0.323±0.056μg/g、肝臓 0.271±0.047μg/g、腎臓 0.232±0.029μg/g、腸壁 0.215±0.043μg/g、肺 0.076±0.016μg/g、下垂体 0.066±0.009μg/g、副腎 0.053±0.005μg/g、心臓 0.043±0.008μg/g の順であり、脳 0.004±0.001μg/g、脊髄 0.004±0.001μg/g で最も低かった。投与 30 分から 72 時間にかけて ^{14}C 濃度は、ほとんどの組織で血漿中濃度より低いことから、カンデサルタン　シレキセチル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。^{14}C は本化合物の作用部位である血管壁中（動脈壁：4 時間後 0.025±0.002μg/g）にも移行していた。各組織中の ^{14}C 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[37]。

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考データ＞

〔*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、10μg/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、10μg/mL）したときの蛋白結合率は、いずれも 99%以上であった[37]。

〔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%以上と 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は高い結合率を示した[37]。

６．代謝

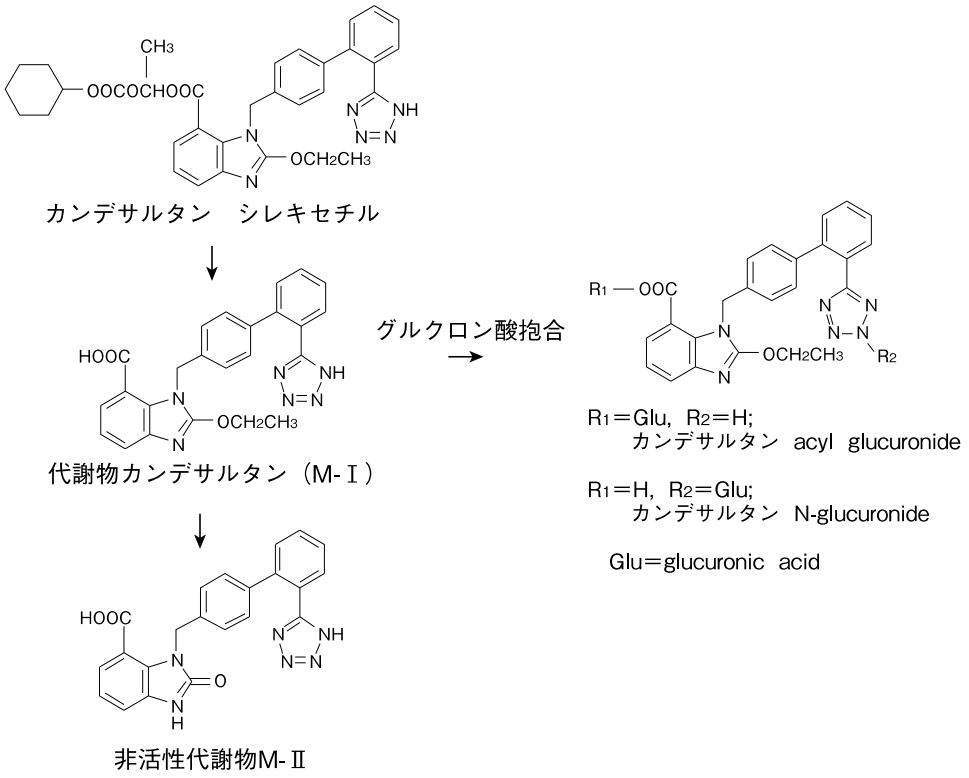
(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考データ＞

〔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-アシルグルクロニドとカンデサルタン-*N*-グルクロニドに代謝され、一部が肝臓で非活性代謝物 M-Ⅱに代謝される[37]。

■ラット、イヌでの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

＜参考データ＞

〔*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。

（ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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．(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

（ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

７．排泄

◇排泄部位及び経路

＜参考データ＞

〔ラット、イヌ〕

主な排泄経路は糞であった[37]。

◇排泄率

(1)本態性高血圧症患者の尿中排泄率

腎機能正常の本態性高血圧症患者8例（年齢：38～68歳）にカンデサルタン　シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。尿中にはカンデサルタン及びM-Ⅱが検出され、カンデサルタン　シレキセチルは検出されなかった。投与24時間後までの累積尿中排泄率はカンデサルタンが1日目は8.4%、9日目は8.8%、M-Ⅱが1日目は2.8%、9日目は3.5%で、総排泄率は1日目は11.3%、9日目は12.3%であり、反復投与前後で差はなかった[32]。

(2)腎障害を有する高血圧症患者の尿中排泄率

腎障害を有する高血圧症患者18例を対象に血清クレアチニン（s-Cr）値を指標として、腎機能正常（s-Cr値：1.5mg/dL未満）8例、中等度障害（s-Cr値：1.5～3.0mg/dL未満）7例、高度障害（s-Cr値：3.0mg/dL以上）3例に分けて、カンデサルタン　シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。尿中にはカンデサルタン及びM-Ⅱが検出され、カンデサルタン　シレキセチルは検出されなかった。第1日目の腎機能高度障害例で投与48時間後までの累積尿中排泄率はカンデサルタンが1.0%、M-Ⅱが0.4%、総排泄率が1.4%で正常例（それぞれ5.9%、1.6%、7.5%）に比して有意に低かった[38]。

(3)慢性心不全患者の尿中排泄率

慢性心不全患者5例を対象に、カンデサルタン　シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。投与24時間後までの累積尿中排泄率はカンデサルタンが約4%、M-Ⅱが1～2%、総排泄率は5～7%で、反復投与による変動はなかった[34]。

＜参考データ＞

〔ラット、イヌ〕

[^{14}C] カンデサルタン　シレキセチル1mg/kgを経口投与したとき、ラットにおける^{14}Cの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した^{14}Cの95.6%が糞に、0.9%が尿に排泄され、呼気への排泄は24時間で投与量の0.1%以下であった。

イヌにおける排泄は48時間でほぼ終了し、糞、尿への排泄率はそれぞれ99.7%と0.4%であった。

[^{14}C] カンデサルタン　シレキセチルを胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与すると24時間で投与した^{14}Cの33.5%が胆汁に、1.1%が尿に排泄された。この放射性胆汁（10mL/kg）を別の胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与すると、24時間で投与した^{14}Cの12.2%が胆汁に、0.2%が尿に排泄されたため、胆汁に排泄された^{14}Cの一部は腸肝循環を行うと考えられた[37]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

＜参考データ＞

〔*in vitro*〕

[^{14}C] 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、[^{14}C] 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。

（ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

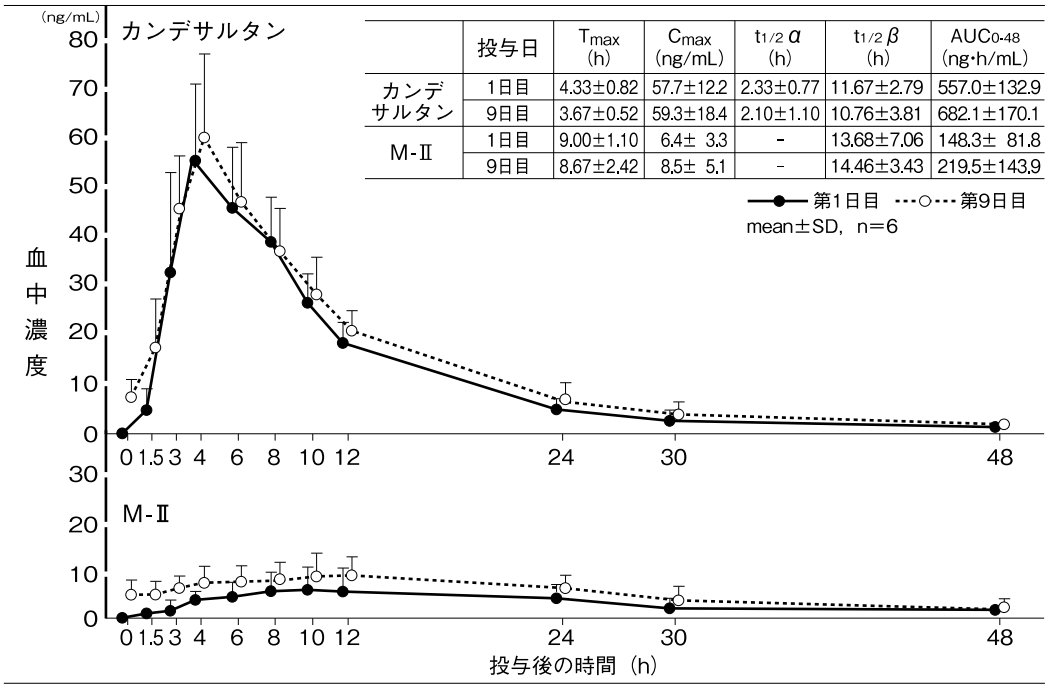
10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢高血圧症患者

高齢本態性高血圧症患者 6 例（年齢：65～70 歳）にカンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg を朝食後に経口投与、引き続き 1 日休薬後に 7 日間連続投与したときの血中濃度を検討した。血中にはカンデサルタン及び M-Ⅱが検出され、カンデサルタン　シレキセチルは検出されなかった。

血中カンデサルタン濃度はいずれも投与 4 時間後にピークに達した後、M-Ⅱ濃度は投与 4～12 時間にかけてプラトーに達した後、徐々に低下した。カンデサルタン及び M-Ⅱの血中濃度は第 1 日目と第 9 日目ではほとんど変化を認めなかった[39]。

■カンデサルタン及び M-Ⅱの血中濃度の推移

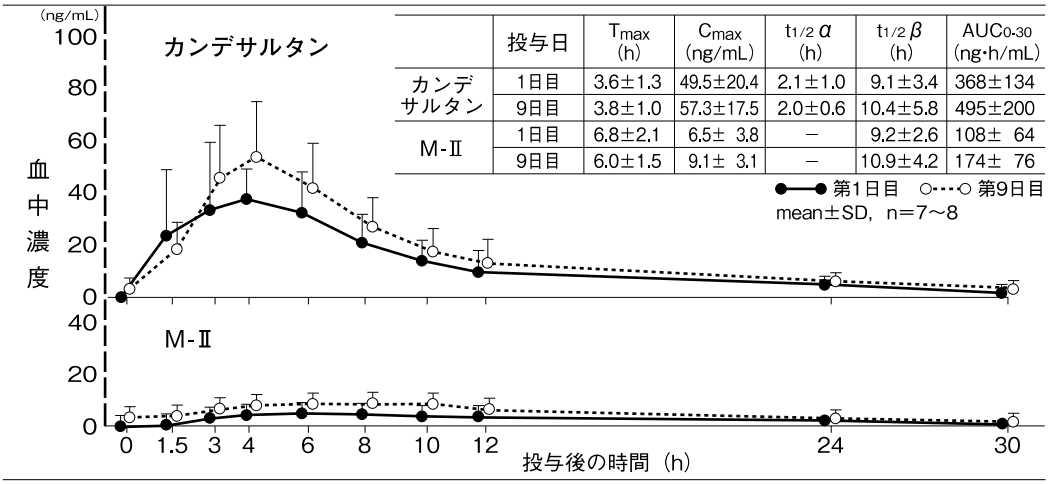


	投与日	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	4.33±0.82	57.7±12.2	2.33±0.77	11.67±2.79	557.0±132.9
	9日目	3.67±0.52	59.3±18.4	2.10±1.10	10.76±3.81	682.1±170.1
M-Ⅱ	1日目	9.00±1.10	6.4± 3.3	-	13.68±7.06	148.3± 81.8
	9日目	8.67±2.42	8.5± 5.1	-	14.46±3.43	219.5±143.9

(2) 腎障害を有する高血圧症患者

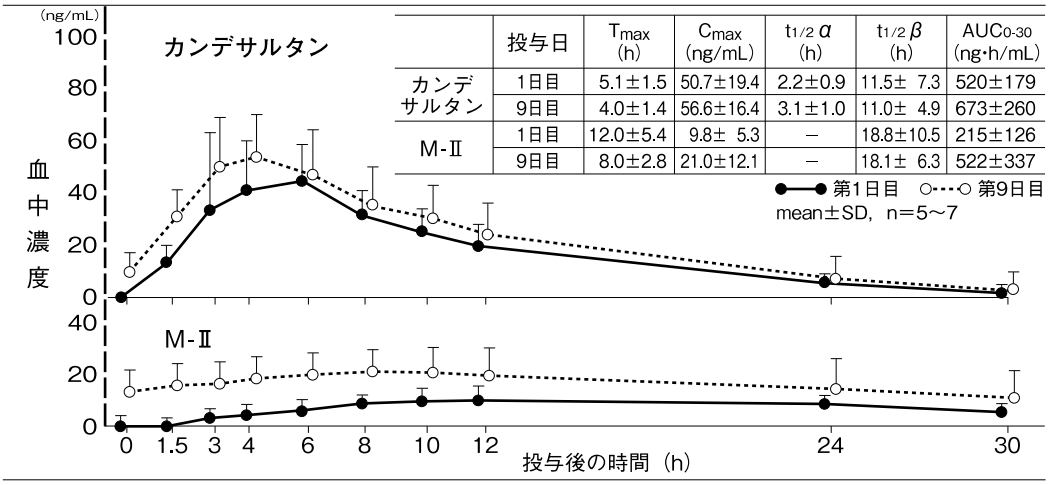
腎障害を有する高血圧症患者 18 例を対象に血清クレアチニン（s-Cr）値を指標として、腎機能正常（s-Cr 値:1.5mg/dL 未満）8 例、中等度障害（s-Cr 値:1.5～3.0mg/dL 未満）7 例、高度障害（s-Cr 値:3.0mg/dL 以上）3 例に分けて、カンデサルタン　シレキセチル製剤 1 日 1 回 4mg を朝食後に経口投与、引き続き 1 日休薬後に 7 日間連続投与したときの血中濃度を検討した。カンデサルタンの血中濃度は腎障害の程度に関係なく、投与 3～6 時間後にピークに達した。ピーク時の血中濃度は、第 1 日目では腎機能正常例で 37.4ng/mL、中等度障害例で 43.0ng/mL、高度障害例で 54.1ng/mL と腎機能正常例でやや低かったが、その差は第 9 日目には小さくなった。血中 M-Ⅱ濃度は明らかなピークを示さず、プラトーに達した後徐々に消失した[38]。

■腎機能正常例でのカンデサルタン及びM-Ⅱの血中濃度の推移



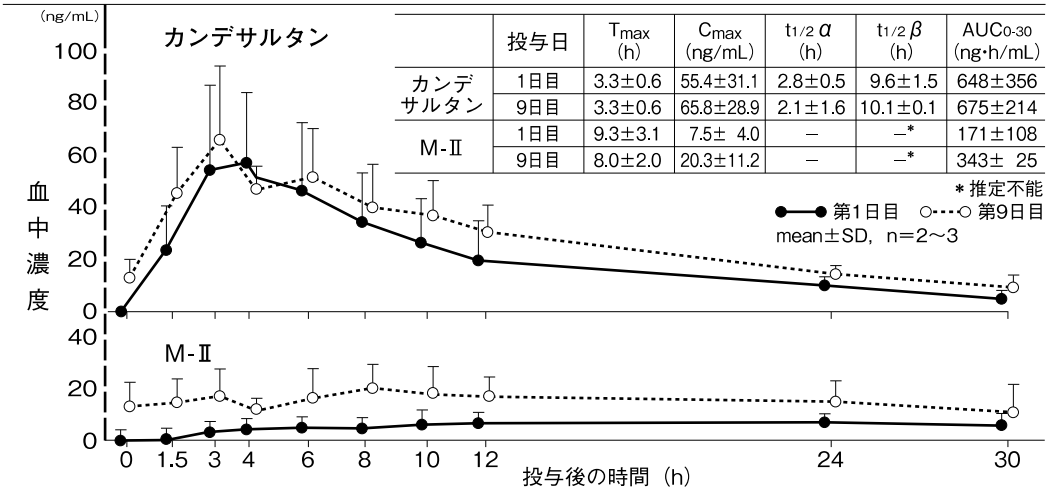
	投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\text{-}30}$ (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	3.6±1.3	49.5±20.4	2.1±1.0	9.1±3.4	368±134
	9日目	3.8±1.0	57.3±17.5	2.0±0.6	10.4±5.8	495±200
M-Ⅱ	1日目	6.8±2.1	6.5± 3.8	–	9.2±2.6	108± 64
	9日目	6.0±1.5	9.1± 3.1	–	10.9±4.2	174± 76

■腎機能中等度障害例でのカンデサルタン及びM-Ⅱの血中濃度の推移



	投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\text{-}30}$ (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	5.1±1.5	50.7±19.4	2.2±0.9	11.5± 7.3	520±179
	9日目	4.0±1.4	56.6±16.4	3.1±1.0	11.0± 4.9	673±260
M-Ⅱ	1日目	12.0±5.4	9.8± 5.3	–	18.8±10.5	215±126
	9日目	8.0±2.8	21.0±12.1	–	18.1± 6.3	522±337

■腎機能高度障害例でのカンデサルタン及びM-Ⅱの血中濃度の推移



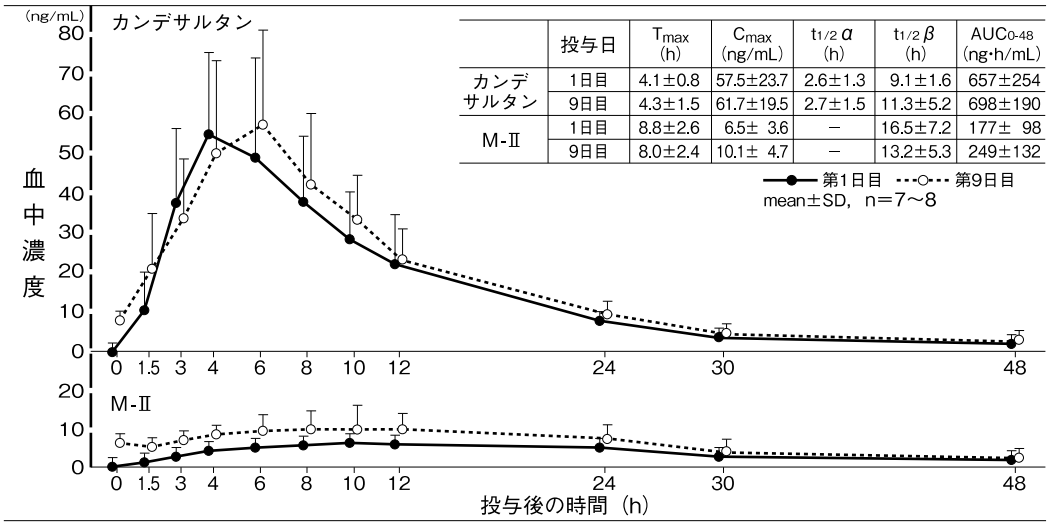
	投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\text{-}30}$ (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	3.3±0.6	55.4±31.1	2.8±0.5	9.6±1.5	648±356
	9日目	3.3±0.6	65.8±28.9	2.1±1.6	10.1±0.1	675±214
M-Ⅱ	1日目	9.3±3.1	7.5± 4.0	–	–*	171±108
	9日目	8.0±2.0	20.3±11.2	–	–*	343± 25

＊推定不能

(3) 肝障害を有する高血圧症患者

肝障害を有する高血圧症患者8例(indocyanine green血中濃度15分停滞率:15.0～28.0%、AST (GOT) : 39～100IU、ALT (GPT) : 41～151IU) にカンデサルタン　シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後7日間連続投与したときの血中濃度を検討した。カンデサルタンの血中濃度は投与4～6時間にピークに達した後、M-Ⅱの血中濃度は6～12時間にわたって定常状態で推移した後、徐々に血中より消失した。血中カンデサルタン及びM-Ⅱ濃度は第1日目と第9日目ではほとんど変化を認めなかった[40]。

■肝障害患者でのカンデサルタン及びM-Ⅱの血中濃度の推移



	投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}\alpha$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)
カンデサルタン	1日目	4.1±0.8	57.5±23.7	2.6±1.3	9.1±1.6	657±254
	9日目	4.3±1.5	61.7±19.5	2.7±1.5	11.3±5.2	698±190
M-Ⅱ	1日目	8.8±2.6	6.5± 3.6	−	16.5±7.2	177± 98
	9日目	8.0±2.4	10.1± 4.7	−	13.2±5.3	249±132

11. その他

該当しない

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

本項目については、日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成している。

１．警告内容とその理由

該当しない

２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）**】**

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「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。］（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

５．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
(3) 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り、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1 日 1 回 2mg から投与を開始するなど慎重に投与すること。］（「小児等への投与」の項参照）
(4) 肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。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。］（「Ⅶ－10．特定の背景を有する患者」の項参照）
(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

高血圧症及び慢性心不全共通

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(3) 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/1.73m^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。

(4) 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) 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）。

高血圧症の場合

(1) 本剤の投与により、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、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徐々に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳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. 心不全の患者

慢性心不全の場合

(1) 通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。

(2) NYHA 心機能分類Ⅳの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない（使用経験が少ない）。

(3) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

(4) 本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血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、血圧、腎機能、貧血の指標（ヘモグロビン等）及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳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. 低血圧の患者
キ. NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

7．相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 **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。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 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、本剤が奏効しやすい。
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。
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。
次の薬剤により併用治療されている場合 (1)アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2)ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照
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。

８．副作用

(1)副作用の概要

（試験結果、頻度はブロプレス錠の添付文書より引用）

高血圧症の場合：承認時までの試験では 928 例中 226 例（24.4%）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では 4,152 例中 215 例（5.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

慢性心不全の場合：承認時までの試験では 496 例中 239 例（48.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを 24 週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において 58.9%、プラセボ投与群において 51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に 4 例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に 2 例（再狭窄部への PTCA 施行、脳梗塞）、重篤な副作用が本剤群で 2 例（急性腎障害、胃潰瘍）、プラセボ群で 1 例（十二指腸潰瘍）みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査（長期使用）では 1,087 例中 126 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（再審査終了時点）。

以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(2)重大な副作用と初期症状

重大な副作用（いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は、失神、意識消失及び急性腎障害は 0.1～5%未満。）

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、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では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徐々に行うこと。
3) **急性腎障害**：急性腎障害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) **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。
6) **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。
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。
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。

(3) その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注1)	**発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症**		
循環器	**めまい**注2)、**ふらつき**注2)、**立ちくらみ**注2)、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動	
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	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇		
血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少		
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中CK（CPK）上昇、CRP上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛	耳鳴

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。

慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症注1)		**発疹、そう痒**
循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり
精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感
消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感
肝臓	γ-GTP上昇	ALT（GPT）、AST（GOT）、LDH、Al-Pの上昇
血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿
その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中CK（CPK）上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少

注1）このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の副作用発現頻度は、ブロプレス錠2・4・8・12のインタビューフォームより引用した。

高血圧症の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　　計
調査施設数	199	1,201	1,337
調査症例数	928	4,152	5,080
副作用発現症例数	226	215	441
副作用発現件数	424	374	798
副作用発現症例率（%）	24.4	5.2	8.7

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
感染及び寄生虫症	1（0.11）	0	1（0.02）
気管支炎	1（0.11）	0	1（0.02）
良性及び悪性新生物	1（0.11）	0	1（0.02）
子宮新生物	1（0.11）	0	1（0.02）
血液及びリンパ系障害	23（2.48）	8（0.19）	31（0.61）
貧　血	0	6（0.14）	6（0.12）
正色素性正球性貧血	0	1（0.02）	1（0.02）
血小板減少症	2（0.22）	0	2（0.04）
赤血球減少症	0	1（0.02）	1（0.02）
赤血球増加症	1（0.11）	0	1（0.02）
好酸球増加症	4（0.43）	0	4（0.08）
白血球増加症	6（0.65）	0	6（0.12）
白血球減少症	5（0.54）	0	5（0.10）
リンパ球増加症	1（0.11）	0	1（0.02）
リンパ球減少症	2（0.22）	0	2（0.04）
単球増加症	3（0.32）	0	3（0.06）
好中球減少症	1（0.11）	0	1（0.02）
好中球増加症	3（0.32）	0	3（0.06）
免疫系障害	0	1（0.02）	1（0.02）
過敏症	0	1（0.02）	1（0.02）
代謝及び栄養障害	4（0.43）	6（0.14）	10（0.20）
食欲不振	2（0.22）	2（0.05）	4（0.08）
食欲減退	0	1（0.02）	1（0.02）
高カリウム血症	0	3（0.07）	3（0.06）
糖尿病	1（0.11）	0	1（0.02）
痛　風	1（0.11）	0	1（0.02）
精神障害	4（0.43）	2（0.05）	6（0.12）
抑うつ気分	0	1（0.02）	1（0.02）
気分動揺	1（0.11）	0	1（0.02）
不眠症	3（0.32）	0	3（0.06）
中期不眠症	0	1（0.02）	1（0.02）
神経系障害	40（4.31）	35（0.84）	75（1.48）
小脳出血	0	1（0.02）	1（0.02）
脳梗塞	1（0.11）	2（0.05）	3（0.06）
頭痛	7（0.75）	7（0.17）	14（0.28）
片頭痛	1（0.11）	0	1（0.02）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
意識レベルの低下	1（0.11）	0	1（0.02）
浮動性めまい	15（1.62）	28（0.67）	43（0.85）
体位性めまい	15（1.62）	3（0.07）	18（0.35）
味覚異常	0	1（0.02）	1（0.02）
感覚減退	0	1（0.02）	1（0.02）
傾眠	3（0.32）	0	3（0.06）
眼障害	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
網膜症	1（0.11）	0	1（0.02）
霧　視	0	1（0.02）	1（0.02）
心臓障害	4（0.43）	8（0.19）	12（0.24）
上室性不整脈	0	1（0.02）	1（0.02）
心房細動	0	2（0.05）	2（0.04）
頻　脈	0	1（0.02）	1（0.02）
心室性期外収縮	0	1（0.02）	1（0.02）
動　悸	2（0.22）	4（0.10）	6（0.12）
狭心症	1（0.11）	0	1（0.02）
急性心不全	1（0.11）	0	1（0.02）
血管障害	2（0.22）	10（0.24）	12（0.24）
末梢冷感	0	1（0.02）	1（0.02）
低血圧	0	3（0.07）	3（0.06）
潮紅	0	1（0.02）	1（0.02）
ほてり	2（0.22）	5（0.12）	7（0.14）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6（0.65）	14（0.34）	20（0.39）
息詰まり感	1（0.11）	0	1（0.02）
咳　嗽	3（0.32）	11（0.26）	14（0.28）
呼吸困難	0	1（0.02）	1（0.02）
咽頭不快感	0	1（0.02）	1（0.02）
鼻出血	2（0.22）	1（0.02）	3（0.06）
胃腸障害	11（1.19）	13（0.31）	24（0.47）
胃　炎	1（0.11）	0	1（0.02）
便　秘	0	1（0.02）	1（0.02）
下　痢	1（0.11）	0	1（0.02）
腹部膨満	0	1（0.02）	1（0.02）
腹　痛	1（0.11）	0	1（0.02）
上腹部痛	1（0.11）	2（0.05）	3（0.06）
消化不良	1（0.11）	0	1（0.02）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
軟　便	1（0.11）	0	1（0.02）
悪　心	1（0.11）	6（0.14）	7（0.14）
胃不快感	1（0.11）	2（0.05）	3（0.06）
嘔　吐	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
胃潰瘍	1（0.11）	0	1（0.02）
口腔内不快感	1（0.11）	0	1（0.02）
口内炎	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
口唇水疱	0	1（0.02）	1（0.02）
口の感覚麻痺	1（0.11）	0	1（0.02）
肝・胆道系障害	1（0.11）	21（0.51）	22（0.43）
肝機能異常	0	20（0.48）	20（0.39）
慢性持続性肝炎	1（0.11）	0	1（0.02）
肝障害	0	1（0.02）	1（0.02）
皮膚及び皮下組織障害	10（1.08）	24（0.58）	34（0.67）
顔面浮腫	0	1（0.02）	1（0.02）
蕁麻疹	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
湿　疹	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
紅　斑	0	1（0.02）	1（0.02）
光線過敏性反応	1（0.11）	0	1（0.02）
瘙痒症	2（0.22）	12（0.29）	14（0.28）
発　疹	7（0.75）	13（0.31）	20（0.39）
全身性皮疹	0	2（0.05）	2（0.04）
全身性瘙痒症	0	1（0.02）	1（0.02）
冷　汗	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
筋骨格系及び結合組織障害	3（0.32）	1（0.02）	4（0.08）
筋痙攣	1（0.11）	0	1（0.02）
四肢痛	1（0.11）	0	1（0.02）
筋骨格硬直	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
腎及び尿路障害	3（0.32）	7（0.17）	10（0.20）
腎機能障害	0	6（0.14）	6（0.12）
夜間頻尿	1（0.11）	0	1（0.02）
頻　尿	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
尿失禁	1（0.11）	0	1（0.02）
全身障害及び投与局所様態	12（1.29）	19（0.46）	31（0.61）
無力症	2（0.22）	0	2（0.04）
胸　痛	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
疲　労	3（0.32）	0	3（0.06）
異常感	4（0.43）	8（0.19）	12（0.24）
倦怠感	3（0.32）	4（0.10）	7（0.14）
浮　腫	1（0.11）	1（0.02）	2（0.04）
末梢性浮腫	0	5（0.12）	5（0.10）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
口　渇	0	1（0.02）	1（0.02）
臨床検査	153(16.49)	111（2.67）	264（5.20）
血圧低下	0	4（0.10）	4（0.08）
心拍数不整	1（0.11）	0	1（0.02）
血中 CK 増加	20（2.16）	0	20（0.39）
血中 LDH 増加	19（2.05）	23（0.55）	42（0.83）
血中 ALP 増加	6（0.65）	12（0.29）	18（0.35）
血中アミラーゼ増加	0	1（0.02）	1（0.02）
ヘマトクリット減少	15（1.62）	3（0.07）	18（0.35）
ヘモグロビン減少	16（1.72）	11（0.26）	27（0.53）
赤血球数減少	16（1.72）	9（0.22）	25（0.49）
赤血球数増加	0	1（0.02）	1（0.02）
ALT（GPT）増加	39（4.20）	29（0.70）	68（1.34）
AST（GOT）増加	25（2.69）	33（0.79）	58（1.14）
血中ビリルビン増加	0	6（0.14）	6（0.12）
γ-GTP 増加	0	6（0.14）	6（0.12）
CRP 増加	7（0.75）	0	7（0.14）
抗核抗体陽性	2（0.22）	0	2（0.04）
血中コレステロール減少	2（0.22）	0	2（0.04）
血中コレステロール増加	18（1.94）	0	18（0.35）
血中ブドウ糖増加	1（0.11）	0	1（0.02）
血中尿酸減少	1（0.11）	0	1（0.02）
血中尿酸増加	16（1.72）	2（0.05）	18（0.35）
血中アルブミン減少	6（0.65）	0	6（0.12）
総蛋白減少	5（0.54）	0	5（0.10）
総蛋白増加	2（0.22）	0	2（0.04）
血中クレアチニン増加	10（1.08）	21（0.51）	31（0.61）
BUN 増加	14（1.51）	19（0.46）	33（0.65）
尿中ブドウ糖陽性	2（0.22）	0	2（0.04）
尿沈渣陽性	9（0.97）	0	9（0.18）
尿中蛋白陽性	6（0.65）	1（0.02）	7（0.14）
血中カルシウム減少	4（0.43）	0	4（0.08）
血中カルシウム増加	0	1（0.02）	1（0.02）
血中クロール減少	1（0.11）	0	1（0.02）
血中クロール増加	1（0.11）	0	1（0.02）
血中鉄減少	0	1（0.02）	1（0.02）
血中カリウム減少	4（0.43）	0	4（0.08）
血中カリウム増加	8（0.86）	0	8（0.16）
血中リン減少	4（0.43）	0	4（0.08）
血中リン増加	2（0.22）	0	2（0.04）
体重増加	1（0.11）	0	1（0.02）

副作用名は MedDRA（Ver.7.1）により PT［基本語］にて記載した。

（ブロプレス錠　承認時集計：1999 年 3 月）
（ブロプレス錠　製造販売後の調査集計：2004 年 12 月）

慢性心不全の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　　計
調査施設数	123	134	236
調査症例数	496	1,087	1,583
副作用発現症例数	239	126	365
副作用発現件数	734	176	910
副作用発現症例率（%）	48.2	11.6	23.1

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
感染症および寄生虫症	3（0.60）	2（0.18）	5（0.32）
膀胱炎	0	1（0.09）	1（0.06）
鼻咽頭炎	1（0.20）	0	1（0.06）
膿胸	0	1（0.09）	1（0.06）
肺結核	1（0.20）	0	1（0.06）
帯状疱疹	1（0.20）	0	1（0.06）
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	1（0.09）	1（0.06）
直腸癌	0	1（0.09）	1（0.06）
血液およびリンパ系障害	4（0.81）	21（1.93）	25（1.58）
貧血	4（0.81）	16（1.47）	20（1.26）
大球性貧血	0	1（0.09）	1（0.06）
低色素性貧血	0	1（0.09）	1（0.06）
鉄欠乏性貧血	0	2（0.18）	2（0.13）
無顆粒球症	0	1（0.09）	1（0.06）
代謝および栄養障害	7（1.41）	15（1.38）	22（1.39）
食欲不振	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
食欲減退	0	1（0.09）	1（0.06）
高脂血症	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
脱水	1（0.20）	3（0.28）	4（0.25）
高カリウム血症	0	7（0.64）	7（0.44）
糖尿病	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
高血糖	2（0.40）	0	2（0.13）
高尿酸血症	0	1（0.09）	1（0.06）
精神障害	5（1.01）	2（0.18）	7（0.44）
無感情	1（0.20）	0	1（0.06）
不眠症	4（0.81）	1（0.09）	5（0.32）
自殺企図	0	1（0.09）	1（0.06）
神経系障害	75(15.12)	18（1.66）	93（5.87）
脳出血	0	2（0.18）	2（0.13）
脳梗塞	0	2（0.18）	2（0.13）
血栓性脳卒中	0	1（0.09）	1（0.06）
一過性脳虚血発作	0	1（0.09）	1（0.06）
頚動脈閉塞	0	1（0.09）	1（0.06）
血栓性脳梗塞	0	1（0.09）	1（0.06）
頭痛	8（1.61）	1（0.09）	9（0.57）
意識変容状態	1（0.20）	0	1（0.06）
浮動性めまい	34（6.85）	3（0.28）	37（2.34）
体位性めまい	27（5.44）	4（0.37）	31（1.96）
異常感覚	1（0.20）	0	1（0.06）
構語障害	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
味覚異常	2（0.40）	0	2（0.13）
感覚鈍麻	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
意識消失	2（0.40）	0	2（0.13）
傾眠	5（1.01）	0	5（0.32）
認知症	0	1（0.09）	1（0.06）
眼障害	1（0.20）	0	1（0.06）
視力障害	1（0.20）	0	1（0.06）
耳および迷路障害	1（0.20）	0	1（0.06）
難聴	1（0.20）	0	1（0.06）
心臓障害	8（1.61）	14（1.29）	22（1.39）
心房粗動	0	1（0.09）	1（0.06）
徐脈	3（0.60）	0	3（0.19）
心停止	0	1（0.09）	1（0.06）
心室性期外収縮	1（0.20）	0	1（0.06）
心室細動	1（0.20）	0	1（0.06）
心室性頻脈	1（0.20）	0	1（0.06）
動悸	2（0.40）	0	2（0.13）
狭心症	1（0.20）	0	1（0.06）
心筋梗塞	1（0.20）	0	1（0.06）
心不全	1（0.20）	8（0.74）	9（0.57）
慢性心不全	0	2（0.18）	2（0.13）
うっ血性心不全	0	2（0.18）	2（0.13）
血管障害	27（5.44）	13（1.20）	40（2.53）
閉塞性動脈硬化症	0	1（0.09）	1（0.06）
低血圧	23（4.64）	11（1.01）	34（2.15）
起立性低血圧	2（0.40）	0	2（0.13）
ほてり	1（0.20）	0	1（0.06）
高血圧	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4（0.81）	3（0.28）	7（0.44）
気管支狭窄	0	1（0.09）	1（0.06）
肺うっ血	1（0.20）	0	1（0.06）
胸水	1（0.20）	0	1（0.06）
咳嗽	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
起坐呼吸	1（0.20）	0	1（0.06）
あくび	1（0.20）	0	1（0.06）
口腔咽頭不快感	0	1（0.09）	1（0.06）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
胃腸障害	15（3.02）	2（0.18）	17（1.07）
胃腸出血	0	1（0.09）	1（0.06）
胃炎	1（0.20）	0	1（0.06）
便秘	3（0.60）	0	3（0.19）
下痢	0	1（0.09）	1（0.06）
腹痛	2（0.40）	0	2（0.13）
上腹部痛	1（0.20）	0	1（0.06）
消化不良	1（0.20）	0	1（0.06）
悪心	6（1.21）	0	6（0.38）
嘔吐	1（0.20）	0	1（0.06）
心窩部不快感	1（0.20）	0	1（0.06）
胃潰瘍	2（0.40）	0	2（0.13）
肝胆道系障害	2（0.40）	2（0.18）	4（0.25）
肝機能異常	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
肝障害	0	1（0.09）	1（0.06）
皮膚および皮下組織障害	12（2.42）	3（0.28）	15（0.95）
蕁麻疹	0	1（0.09）	1（0.06）
薬疹	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
瘙痒症	5（1.01）	1（0.09）	6（0.38）
発疹	5（1.01）	0	5（0.32）
冷汗	1（0.20）	0	1（0.06）
多汗症	1（0.20）	0	1（0.06）
筋骨格系および結合組織障害	2（0.40）	3（0.28）	5（0.32）
筋力低下	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
横紋筋融解	0	2（0.18）	2（0.13）
腎および尿路障害	17（3.43）	17（1.56）	34（2.15）
腎障害	0	1（0.09）	1（0.06）
腎不全	0	1（0.09）	1（0.06）
急性腎障害	1（0.20）	2（0.18）	3（0.19）
慢性腎不全	0	1（0.09）	1（0.06）
腎機能障害	5（1.01）	12（1.10）	17（1.07）
ヘモグロビン尿	9（1.81）	0	9（0.57）
多尿	1（0.20）	0	1（0.06）
尿閉	1（0.20）	0	1（0.06）
尿管結石	1（0.20）	0	1（0.06）
生殖系および乳房障害	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
女性化乳房	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
全身障害および投与局所様態	13（2.62）	8（0.74）	21（1.33）
無力症	0	1（0.09）	1（0.06）
胸部不快感	2（0.40）	0	2（0.13）
顔面浮腫	0	1（0.09）	1（0.06）
異常感	0	1（0.09）	1（0.06）
倦怠感	9（1.81）	1（0.09）	10（0.63）
浮腫	1（0.20）	0	1（0.06）
末梢性浮腫	0	1（0.09）	1（0.06）
口渇	2（0.40）	0	2（0.13）
突然死	0	3（0.28）	3（0.19）
臨床検査	174（35.08）	36（3.31）	210（13.27）
血圧低下	0	14（1.29）	14（0.88）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合　計
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24（4.84）	0	24（1.52）
血中乳酸脱水素酵素減少	1（0.20）	0	1（0.06）
血中乳酸脱水素酵素増加	17（3.43）	0	17（1.07）
血中アルカリホスファターゼ増加	16（3.23）	0	16（1.01）
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1（0.20）	0	1（0.06）
好塩基球数減少	1（0.20）	0	1（0.06）
好塩基球数増加	1（0.20）	0	1（0.06）
好酸球数減少	2（0.40）	0	2（0.13）
好酸球数増加	10（2.02）	0	10（0.63）
ヘマトクリット減少	33（6.65）	3（0.28）	36（2.27）
ヘマトクリット増加	2（0.40）	0	2（0.13）
ヘモグロビン減少	36（7.26）	5（0.46）	41（2.59）
ヘモグロビン増加	2（0.40）	1（0.09）	3（0.19）
リンパ球数減少	9（1.81）	0	9（0.57）
リンパ球数増加	3（0.60）	0	3（0.19）
単球数減少	1（0.20）	0	1（0.06）
単球数増加	6（1.21）	0	6（0.38）
好中球数増加	8（1.61）	0	8（0.51）
血小板数減少	5（1.01）	0	5（0.32）
赤血球数減少	41（8.27）	5（0.46）	46（2.91）
赤血球数増加	0	1（0.09）	1（0.06）
白血球数減少	10（2.02）	0	10（0.63）
白血球数増加	8（1.61）	0	8（0.51）
血小板数増加	1（0.20）	0	1（0.06）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21（4.23）	0	21（1.33）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20（4.03）	0	20（1.26）
血中ビリルビン増加	9（1.81）	0	9（0.57）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25（5.04）	0	25（1.58）
肝酵素上昇	0	1（0.09）	1（0.06）
血中コレステロール減少	1（0.20）	0	1（0.06）
血中コレステロール増加	14（2.82）	0	14（0.88）
血中トリグリセリド増加	1（0.20）	0	1（0.06）
血中尿酸増加	26（5.24）	0	26（1.64）
総蛋白減少	3（0.60）	0	3（0.19）
総蛋白増加	3（0.60）	0	3（0.19）
血中クレアチニン増加	36（7.26）	7（0.64）	43（2.72）
血中尿素増加	51（10.28）	5（0.46）	56（3.54）
尿中ブドウ糖陽性	5（1.01）	0	5（0.32）
尿中蛋白陽性	6（1.21）	0	6（0.38）
血中クロール減少	11（2.22）	0	11（0.69）
血中クロール増加	3（0.60）	0	3（0.19）
血中カリウム減少	5（1.01）	1（0.09）	6（0.38）
血中カリウム増加	27（5.44）	5（0.46）	32（2.02）
血中ナトリウム減少	8（1.61）	0	8（0.51）
血中ナトリウム増加	3（0.60）	0	3（0.19）
体重増加	0	1（0.09）	1（0.06）
傷害、中毒および処置合併症	1（0.20）	1（0.09）	2（0.13）
脊椎圧迫骨折	0	1（0.09）	1（0.06）
転倒・転落	1（0.20）	0	1（0.06）

副作用名はMedDRA（Ver.12.0）によりPT［基本語］にて記載した。

（ブロプレス錠　承認時集計：2005年9月）
（ブロプレス錠　製造販売後の調査集計：2011年12月）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

Ⅷ－２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)

Ⅷ－５．慎重投与内容とその理由(5)

Ⅷ－８．(3)その他の副作用：過敏症

９．高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。］

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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者で羊水過少症、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) 妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。

1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。

・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。

・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

［妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている[41)42)]。］

(3) 授乳中の女性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。［ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日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[43)]。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみに本剤を投与した場合、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。］

11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児又は乳児（1 歳未満）に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない）。
(2) 糸球体ろ過量(GFR)が 30mL/min/1.73m^{2}未満の小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
(3) 小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。(「慎重投与内容とその理由」の項(3)及び「相互作用」の項参照)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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

該当資料なし

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つブロプレス錠 2・4・8・12 と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造企業が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ブロプレス錠 2・4・8・12 のインタビューフォームを参考に記載した。

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

カンデサルタン　シレキセチルの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。カンデサルタン　シレキセチルは 1000mg/kg（経口）の用量でマウスの一般症状において極めて軽度な筋緊張の低下を示したが、300mg/kg の用量でも、中枢神経系の各種試験において作用を示さなかった。カンデサルタン　シレキセチルは麻酔イヌの循環器系に対しては、3mg/kg（十二指腸内）以上で顕著な腎動脈血流量の増加を示した。しかしイヌの心機能（麻酔開胸、無麻酔）及び呼吸器系に対しては作用を示さなかった。モルモットの摘出灌流心標本及び摘出心房標本に対しても作用を示さなかった。麻酔ネコの自律神経系に対して、カンデサルタン　シレキセチルは高用量で、洞反射による昇圧反応を軽度抑制した。しかしモルモット回腸における各 agonist の用量−反応曲線に対しては作用を示さなかった。ラットの腎機能、消化器系、各種摘出平滑筋標本及びラットのカラゲニン後肢浮腫に対しても作用を示さなかった。

以上、カンデサルタン　シレキセチルは、薬効に由来する末梢血流量の増加などの循環器系における作用を示したが、高用量においても中枢神経系及び体性神経系、自律神経系、腎機能、消化器系及び平滑筋機能に対して明らかな急性の薬理作用を示さなかった[44)45)]。

一方代謝物 M-Ⅱは、10 及び 30mg/kg（静脈内）で、マウスにおいて、軽度な鎮静症状、抗痙攣作用及びペントバルビタール睡眠時間延長作用を示し、ラットにおいて尿中のＫ排泄を減少させた。しかしこれらの作用はいずれも高用量によるものであった※。

（※ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50}、mg/kg [46)]

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※。

（※ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

(2) 反復投与毒性試験

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[47),48)]	4 週間	経　口	1、3、10、30、100、300、1000、3000	300
イヌ（6 ヵ月齢）※	4 週間	経　口	2.4、12、60、300	12
イヌ（10 ヵ月齢）[49)]	4 週間	経　口	20、100、300	20
ラット[50)]	26 週間	経　口	1、10、100、1000	10
イヌ※	26 週間	経　口	4、20、100	20
イヌ[51)]	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[52)]及びイヌ[53)]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。

（※ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月）

(3) 遺伝毒性試験

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[54)]。

(4) 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[55)]。

(5) 生殖発生毒性試験

	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/日以上の群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に経口投与した場合、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[43)]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

類縁物質及び代謝物 M-Ⅱについての急性毒性及び亜急性毒性試験では特記すべき異常はみられない。変異原性試験ではM-Ⅱの培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験において細胞毒性に由来したと考えられる染色体異常の増加がみられるが、遺伝子突然変異試験及び復帰変異試験ではいずれも陰性である。また、利尿薬ヒドロクロロチアジド (HCTZ) とカンデサルタン　シレキセチルの併用投与によるラット及びイヌの 4 週間試験では、HCTZ との併用で貧血傾向、心臓重量の低値、尿素窒素の高値、腎臓又は副腎の病理組織学的変化などのカンデサルタン　シレキセチル起因の変化は増強傾向を示すが、毒性の質的変化はみられていない。

(ブロプレス錠　承認時資料：1999 年 3 月)

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

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

2．有効期間

使用期限：3 年（安定性試験結果（長期保存）に基づく）
（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．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

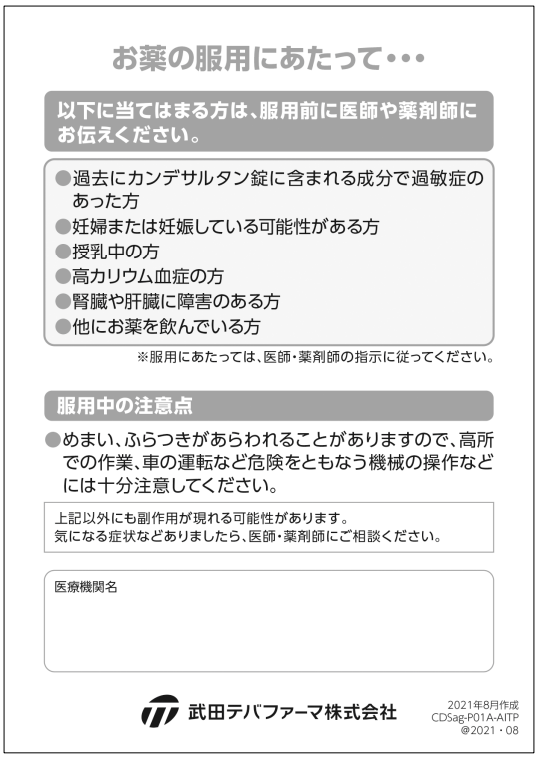
該当しない

5．患者向け資材

・患者向医薬品ガイド　：有り
・くすりのしおり　　：有り
・患者向指導箋　　：有り

（おもて）

（うら）



※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト（https://www.med.takeda-teva.com）をご参照ください。

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：ブロプレス錠 2・4・8・12
同　効　薬：ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン メドキソシル、イルベサルタン、アジルサルタン

７．国際誕生年月日

該当しない

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00327000	2021 年 12 月 10 日	2022 年 1 月 20 日
カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」		30300AMX00328000		
カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」		30300AMX00329000		
カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」		30300AMX00330000		

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード（YJ コード）	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
カンデサルタン錠 2mg「武田テバ」	2149040F1018 (2149040F1379)	128766001	622876601
カンデサルタン錠 4mg「武田テバ」	2149040F2014 (2149040F2375)	128767701	622876701
カンデサルタン錠 8mg「武田テバ」	2149040F3010 (2149040F3371)	128768401	622876801
カンデサルタン錠 12mg「武田テバ」	2149040F4017 (2149040F4378)	128769101	622876901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1．引用文献

1) 武田テバファーマ(株)社内資料（安定性試験：2mg）
2) 武田テバファーマ(株)社内資料（安定性試験：4mg）
3) 武田テバファーマ(株)社内資料（安定性試験：8mg）
4) 武田テバファーマ(株)社内資料（安定性試験：12mg）
5) 荻原　俊男，　他：臨床医薬　1993,**9**：1031-1063
6) 荻原　俊男，　他：臨床医薬　1996,**12**：2015-2037
7) 荒川規矩男，　他：臨床医薬　1998,**14**：2765-2800
8) 荒川規矩男，　他：臨床医薬　1998,**14**：871-918
9) 柊山幸志郎，　他：臨床医薬　1996,**12**：3229-3264
10) 荻原　俊男，　他：臨床医薬　1996,**12**：3211-3228
11) 藤島　正敏，　他：臨床医薬　1996,**12**：2343-2371
12) 飯村　　攻，　他：臨床医薬　1996,**12**：2323-2341
13) 荒川　正昭，　他：臨床医薬　1996,**12**：2267-2296
14) 猿田　享男，　他：臨床医薬　1996,**12**：2297-2322
15) 野田　昌邦，　他：薬理と治療　1996,**24**：2215-2220
16) 柴生田由美子，　他：薬理と治療　1996,**24**：2207-2213
17) Wada T.，et al.：Eur. J. Pharmacol.　1994,**253**：27-34（PMID：8013547）
18) 田中千賀子，　他：NEW 薬理学(改訂第 7 版).(株)南江堂；2017：390
19) Ojima M.，et al.：Eur. J. Pharmacol.　1997,**319**：137-146（PMID：9030909）
20) Inada Y.，et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther.　1994,**268**：1540-1547（PMID：8138966）
21) Wada T.，et al.：Hypertens. Res. Clin. Exp.　1996,**19**：75-81（PMID：10968199）
22) 伊藤　勝彦，　他：薬理と治療　1996,**24**：2227-2233
23) Wada T.，　et al.：Hypertens. Res. Clin. Exp.　1996,**19**：247-254（PMID：8986455）
24) 荒川規矩男，　他：臨床医薬　1996,**12**：2195-2211
25) 小原　克彦，　他：臨床医薬　1996,**12**：3381-3394
26) 松原　弘明，　他：臨床医薬　1996,**12**：3395-3409
27) 三ツ浪健一，　他：新薬と臨牀　1996,**45**：1655-1661
28) 伊勢　拓之，　他：臨床医薬　1996,**12**：3265-3280
29) 田川　皓一，　他：臨床医薬　1996,**12**：3319-3331
30) 島本　利明，　他：臨床医薬　1996,**12**：25-32
31) 梶山　梧朗，　他：臨床医薬　1996,**12**：3299-3317
32) 鈴木　　伸，　他：臨床医薬　1996,**12**：2413-2428
33) 東　　純一　　：臨床医薬　1996,**12**：2039-2052
34) 安保　泰宏，　他：新薬と臨牀　1996,**45**：1662-1668
35) 谷川原祐介，　他：臨床薬理　1998,**29**：317-318
36) Lier J. J.，et al.：J. Hum. Hypertens. 1997,**11**(Suppl.2)：S27-28
37) 近藤　孝浩，　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S915-943
38) 藤島　正敏，　他：臨床医薬　1996,**12**：3333-3352
39) 青井　　渉　　：臨床医薬　1996,**12**：2429-2441
40) 梶原　英二，　他：臨床医薬　1996,**12**：3353-3368
41) 阿部真也，　他：周産期医学　2017,**47**：1353-1355
42) 齊藤大祐，　他：鹿児島産科婦人科学会雑誌　2021,**29**：49-54
43) 大島洋次郎，　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S875-888
44) Kito G.，et al.：Arzneim-Forsch. Drug. Res.　1996,**46**：572-579（PMID：8767346）
45) Kito G.，et al.：Arzneim-Forsch. Drug. Res.　1996,**46**：681-686（PMID：8842337）
46) 今井　良悦，　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S781-786
47) 佐藤恵一朗，　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S787-804

48) 苗代　一郎,　他：薬理と治療　1997,**25**：25-49
49) 石村　美祐,　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S805-823
50) 西田　信之,　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S825-844
51) 佐倉　康文,　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S845-874
52) 茶谷　文雄,　他：薬理と治療　1997,**25**：51-66
53) 西田　信之,　他：薬理と治療　1997,**25**：67-91
54) 山本　好一,　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S889-898
55) 野々山　孝,　他：薬理と治療　1996,**24**(Suppl.6)：S899-913

２．その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

１．主な外国での発売状況

該当しない

＜参考＞

カンデサルタン　シレキセチルは米国、英国等で発売されている（2017 年 1 月時点）。

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

２．その他の関連資料

特になし