２０２３年５月改訂（第９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２０１３に準拠して作成

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

日本薬局方　カンデサルタン シレキセチル錠

カンデサルタン錠　2mg「NIG」
カンデサルタン錠　4mg「NIG」
カンデサルタン錠　8mg「NIG」
カンデサルタン錠 12mg「NIG」

Candesartan Tab.

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	錠　2mg：1錠中カンデサルタン シレキセチル 2.0mg 含有 錠　4mg：1錠中カンデサルタン シレキセチル 4.0mg 含有 錠　8mg：1錠中カンデサルタン シレキセチル 8.0mg 含有 錠 12mg：1錠中カンデサルタン シレキセチル 12.0mg 含有
一般名	和名：カンデサルタン シレキセチル 洋名：Candesartan Cilexetil
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日　：2014年　8月15日 薬価基準収載：2022年　4月20日 発売年月日　：2014年12月12日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	販　　売：武田薬品工業株式会社 発　売　元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本ＩＦは２０２３年５月改訂（第７版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ
https://www.pmda.go.jp/にてご確認下さい。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版のe-IFは，（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（https://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では，e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

２．IFとは

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

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

[IFの様式]

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

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2013」（以下，「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については,「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

３．IFの利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある。

また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

４．利用に際しての留意点

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

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

（2013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・製剤学的特性 ･････････ 1

Ⅱ．名称に関する項目 ･････････････････････ 3

１．販売名 ･････････････････････････････ 3
２．一般名 ･････････････････････････････ 3
３．構造式又は示性式 ･･･････････････････ 3
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 ･････････････････ 4

１．物理化学的性質 ･････････････････････ 4
２．有効成分の各種条件下における安定性 ････ 4
３．有効成分の確認試験法 ･･･････････････ 4
４．有効成分の定量法 ･･･････････････････ 4

Ⅳ．製剤に関する項目 ･････････････････････ 5

１．剤形 ･･･････････････････････････････ 5
２．製剤の組成 ･････････････････････････ 5
３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ･････ 5
４．製剤の各種条件下における安定性 ････････ 6
５．調製法及び溶解後の安定性 ･･････････････ 12
６．他剤との配合変化（物理化学的変化） ･･･ 12
７．溶出性 ･････････････････････････････ 13
８．生物学的試験法 ･････････････････････ 21
９．製剤中の有効成分の確認試験法 ･･････････ 21
10．製剤中の有効成分の定量法 ･･････････････ 21
11．力価 ･･･････････････････････････････ 21
12．混入する可能性のある夾雑物 ･････････････ 21
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報･････････････････････････ 21
14．その他 ･････････････････････････････ 21

Ⅴ．治療に関する項目 ･････････････････････ 22

１．効能又は効果 ･･･････････････････････ 22
２．用法及び用量 ･･･････････････････････ 22
３．臨床成績 ･･･････････････････････････ 23

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･････････････････ 29

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ．29
２．薬理作用 ･･･････････････････････････ 29

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･････････････････ 35

１．血中濃度の推移・測定法 ･････････････ 35
２．薬物速度論的パラメータ ･････････････ 41
３．吸収 ･･･････････････････････････････ 42
４．分布 ･･･････････････････････････････ 43
５．代謝 ･･･････････････････････････････ 44
６．排泄 ･･･････････････････････････････ 45
７．トランスポーターに関する情報 ･････････ 47
８．透析等による除去率 ･････････････････ 47

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目････ 48

１．警告内容とその理由 ･････････････････ 48
２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ．48
３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由･････････････････････････ 48
４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由･････････････････････････ 48
５．慎重投与内容とその理由 ･････････････ 48
６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 49
７．相互作用 ･･･････････････････････････ 50
８．副作用 ･････････････････････････････ 51
９．高齢者への投与 ･････････････････････ 58
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ･････････ 58
11．小児等への投与 ･････････････････････ 59
12．臨床検査結果に及ぼす影響 ･･･････････ 59
13．過量投与 ･･･････････････････････････ 59
14．適用上の注意 ･･･････････････････････ 59
15．その他の注意 ･･･････････････････････ 59
16．その他 ･････････････････････････････ 59

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ･･･････････････ 60

１．薬理試験 ･･･････････････････････････ 60
２．毒性試験 ･･･････････････････････････ 61

Ｘ．管理的事項に関する項目 ･････････････････ 64

１．規制区分 ･････････････････････････ 64
２．有効期間又は使用期限 ･････････････････ 64
３．貯法・保存条件 ･････････････････････ 64
４．薬剤取扱い上の注意点 ･････････････････ 64
５．承認条件等 ･････････････････････････ 64
６．包装 ･････････････････････････････ 64
７．容器の材質 ･････････････････････････ 64
８．同一成分・同効薬 ･････････････････････ 64
９．国際誕生年月日 ･････････････････････ 64
10．製造販売承認年月日及び承認番号 ･････････ 65
11．薬価基準収載年月日 ･････････････････ 65
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･････････････････ 65
13．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容･････････････････････････････ 66
14．再審査期間 ･････････････････････････ 66
15．投薬期間制限医薬品に関する情報 ･････････ 66
16．各種コード ･････････････････････････ 66
17．保険給付上の注意 ･････････････････････ 66

ＸＩ．文献･････････････････････････････････ 67

１．引用文献 ･････････････････････････ 67
２．その他の参考文献 ･････････････････････ 68

ＸⅡ．参考資料･････････････････････････････ 69

１．主な外国での発売状況 ･････････････････ 69
２．海外における臨床支援情報 ･････････････ 70

ＸⅢ．備考･････････････････････････････････ 71

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･････････････････････ 71
２．その他の関連資料 ･････････････････････ 77

カンデサルタン錠 2mg/4mg/8mg/12mg「NIG」は，ブロプレス錠 2/4/8/12 の後発医薬品である。本剤は使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査や有用性検討のための臨床試験等を実施していないが，参考資料としてブロプレス錠の調査結果及び試験成績等を武田テバ薬品株式会社（ブロプレス錠 製造販売元）の承諾を得て引用・転載を行っており，その部分については，引用番号を付記した。

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤はカンデサルタン シレキセチルを有効成分とする持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である。

「カンデサルタン錠 2mg/4mg/8mg/12mg「テバ」」は，武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し，規格及び試験方法を設定，安定性試験，生物学的同等性試験を実施し，2014 年 8 月 15 日に承認を取得し，2014 年 12 月 12 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

2016年11月22日，「カンデサルタン錠2mg/4mg/8mg「テバ」」は，「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）」の効能・効果が追加された。

2019年9月4日，「カンデサルタン錠2mg/4mg/8mg/12mg「テバ」」は，「高血圧症」に対する小児の用法・用量が追加された。

2022 年 4 月 1 日，武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され，その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。
2022 年 4 月 20 日に薬価収載され，日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

（１）本剤はカンデサルタン シレキセチルを有効成分とする持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である。
（２）PTP シートはピッチコントロールを行い，1 錠ごとに成分名，含量を表示した。
（３）PTP シートのウラ面に「高血圧症治療薬」を表記した。
（４）PTP 包装の個装箱は販売名，使用期限，製造番号，GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。
（５）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。）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，低血糖が報告されている。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の承認時及び再審査終了時において，以下のような副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められている[1)]。

高血圧症	（承認時までの試験）	： 928例中226例（24.4%）
	（再審査終了時点）	：4,152例中215例（ 5.2%）
慢性心不全	（承認時までの試験）	： 496例中239例（48.2%）
	（再審査終了時点）	：1,087例中126例（11.6%）

また，同剤の試験・調査あるいは自発報告等において，慢性心不全の場合についての，失神，意識消失及び急性腎障害の発現頻度は0.1～5%未満と報告されている[1)]。

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「NIG」

カンデサルタン錠 4mg「NIG」

カンデサルタン錠 8mg「NIG」

カンデサルタン錠 12mg「NIG」

（２）洋名

Candesartan Tab.

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

カンデサルタン シレキセチル（JAN）

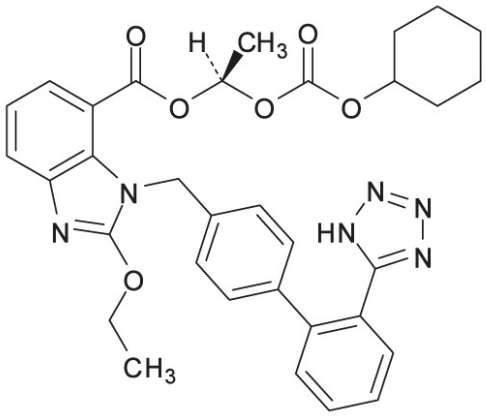
（２）洋名（命名法）

Candesartan Cilexetil（JAN）

（３）ステム

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

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）

(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

７．CAS 登録番号

145040-37-5

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。

結晶多形が認められる。

（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。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法

（１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき,両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

４．有効成分の定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし，過塩素酸で滴定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別，外観及び性状

販売名	カンデサルタン錠 2mg「NIG」	カンデサルタン錠 4mg「NIG」	カンデサルタン錠 8mg「NIG」	カンデサルタン錠 12mg「NIG」
性状	白色～帯黄白色の素錠	白色～帯黄白色の片面 1/2 割線入り素錠	ごくうすいだいだい色の片面 1/2 割線入り素錠	うすいだいだい色の片面 1/2 割線入り素錠
外形				
直径（mm） 厚さ（mm） 質量（mg）	7.1 2.6 127	7.1 2.7 130	7.1 2.7 130	7.1 2.7 130
識別コード（PTP）	TV CC1	TV CC2	TV CC3	TV CC4

（２）製剤の物性

（「Ⅳ．4．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照）

（４）pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量

販売名	カンデサルタン錠 2mg「NIG」	カンデサルタン錠 4mg「NIG」	カンデサルタン錠 8mg「NIG」	カンデサルタン錠 12mg「NIG」
有効成分（1 錠中）	カンデサルタンシレキセチル 2.0mg	カンデサルタンシレキセチル 4.0mg	カンデサルタンシレキセチル 8.0mg	カンデサルタンシレキセチル 12.0mg
添加物	カルメロースカルシウム，トウモロコシデンプン，乳糖水和物，ヒドロキシプロピルセルロース，フマル酸ステアリルナトリウム，その他 1 成分 （錠 8mg，錠 12mg）食用黄色 5 号			

（２）添加物

（「Ⅳ．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）

（３）その他

該当記載事項なし

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[2)]

（１）加速試験

加速試験（40℃，75%RH，6 ヵ月）の結果，カンデサルタン錠 2mg「NIG」，カンデサルタン錠 4mg「NIG」，カンデサルタン錠 8mg「NIG」及びカンデサルタン錠 12mg「NIG」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◇カンデサルタン錠 2mg「NIG」　加速試験［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～帯黄白色の素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	91～99	89～96
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.8±0.4※3	97.7±0.2※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　※3：平均値±標準偏差（SD）

◇カンデサルタン錠 4mg「NIG」　加速試験［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～帯黄白色の片面1/2割線入りの素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	92～101	89～98
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.3±0.3※3	99.2±0.4※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　※3：平均値±標準偏差（SD）

◇カンデサルタン錠 4mg「NIG」 加速試験［最終包装形態（バラ包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～帯黄白色の片面1/2割線入りの素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	92～101	91～97
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.3±0.3※3	99.2±0.8※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　※3：平均値±標準偏差（SD）

◇カンデサルタン錠 8mg「NIG」 加速試験［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜ごくうすいだいだい色の片面1/2割線入りの素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	95～100	91～97
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.3±0.4※3	99.5±0.5※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　※3：平均値±標準偏差（SD）

◇カンデサルタン錠 8mg「NIG」 加速試験［最終包装形態（バラ包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜ごくうすいだいだい色の片面1/2割線入りの素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	95～100	91～97
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.3±0.4※3	99.9±0.6※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　※3：平均値±標準偏差（SD）

◇カンデサルタン錠 12mg「NIG」 加速試験［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヵ月
性状　n=3 ＜うすいだいだい色の片面1/2割線入りの素錠＞	適合	適合
確認試験　n=3 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	適合	適合
含量均一性（%）n=3 ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性（%）n=3 ＜45 分，75%以上＞	90～96	89～96
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.1±0.4※3	100.1±0.5※3

3 ロット，各ロット n=3

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　※3：平均値±標準偏差（SD）

（２）無包装の安定性試験

◇カンデサルタン錠 2mg「NIG」　無包装　40℃［遮光，気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～帯黄白色の素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	91～99	91～94
残存率 （%）	100	100
（参考値） 硬度（kg）	3.5	3.9

◇カンデサルタン錠 2mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光，開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～帯黄白色の素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	91～99	94～96
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	3.5	2.8

◇カンデサルタン錠 2mg「NIG」　無包装　25℃，曝光［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜白色～帯黄白色の素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	91～99	92～94
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	3.5	3.6

◇カンデサルタン錠 4mg「NIG」　無包装　40℃［遮光，気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～帯黄白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～101	93～94
残存率 （%）	100	100
（参考値） 硬度（kg）	4.3	3.6

◇カンデサルタン錠 4mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光，開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜白色～帯黄白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～101	96～99
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	4.3	3.2

◇カンデサルタン錠 4mg「NIG」　無包装　25℃，曝光［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜白色～帯黄白色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	白色	白色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～101	94～96
残存率 （%）	100	100
（参考値） 硬度（kg）	4.3	3.6

◇カンデサルタン錠 8mg「NIG」　無包装　40℃［遮光，気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜ごくうすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	ごくうすいだいだい色	ごくうすいだいだい色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	95～100	94～95
残存率 （%）	100	100
（参考値） 硬度（kg）	4.8	3.9

◇カンデサルタン錠 8mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光，開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜ごくうすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	ごくうすいだいだい色	ごくうすいだいだい色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	95～100	95～97
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	4.8	3.4

◇カンデサルタン錠 8mg「NIG」　無包装　25℃，曝光［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜ごくうすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	ごくうすいだいだい色	ごくうすいだいだい色 わずかに退色した
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	95～100	95～96
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	4.8	3.8

◇カンデサルタン錠 12mg「NIG」　無包装　40℃［遮光，気密容器］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜うすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	うすいだいだい色	うすいだいだい色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～96	91～93
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	5.1	4.8

◇カンデサルタン錠 12mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光，開放］

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヵ月
性状 ＜うすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	うすいだいだい色	うすいだいだい色
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～96	92～95
残存率 （%）	100	102
（参考値） 硬度（kg）	5.1	3.5

◇カンデサルタン錠 12mg「NIG」　無包装　25℃，曝光［気密容器］

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx･hr
性状 ＜うすいだいだい色の片面 1/2 割線入りの素錠＞	うすいだいだい色	うすいだいだい色 わずかに退色した
溶出性（%） ＜45 分，75%以上＞	92～96	91～93
残存率 （%）	100	101
（参考値） 硬度（kg）	5.1	4.2

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（物理化学的変化）

該当しない

７．溶出性

（１）溶出規格

カンデサルタン錠 2mg/4mg/8mg/12mg「NIG」の溶出性は，日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

（試験液にポリソルベート 20　1g に水を加えて 100mL とした液 900mL を用い，パドル法により，50rpm で試験を行う）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg，4mg，8mg，12mg	45 分	75%以上

（２）溶出試験[3)]

＜カンデサルタン錠 8mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：　50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8，水）

50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

100rpm（pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，120 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH4.0（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・水（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH1.2（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

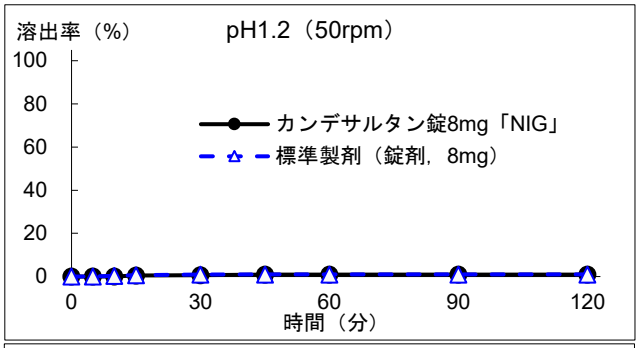
・pH4.0（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

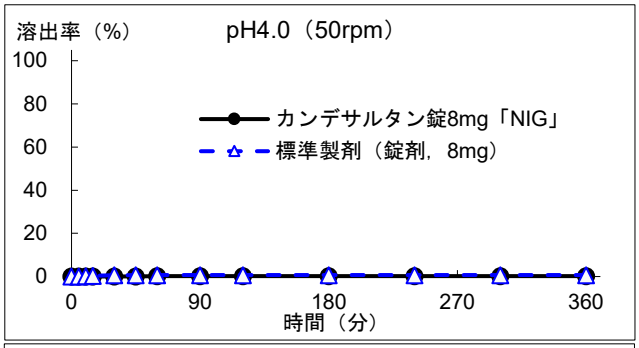
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

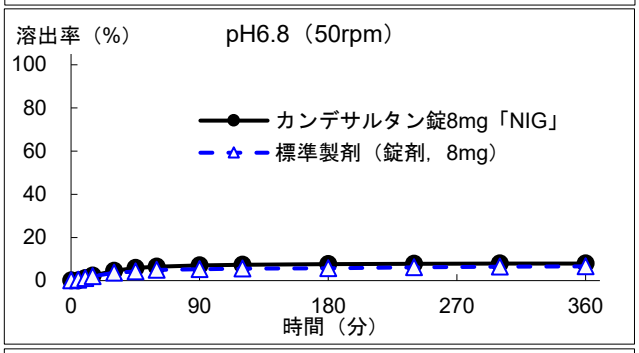
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，100rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

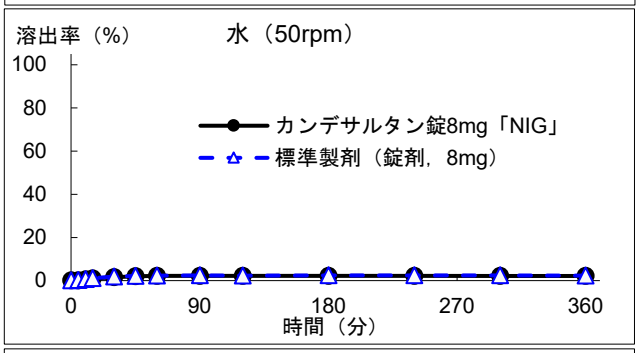
以上，本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果，全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

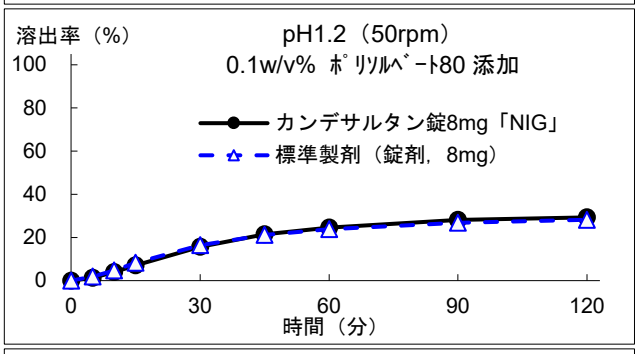
（溶出曲線）

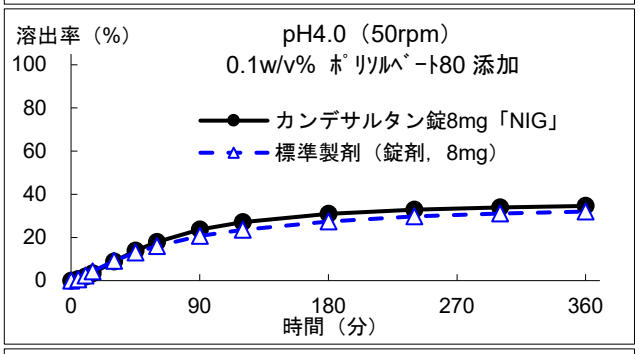

溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
30
60
90
120
時間（分）

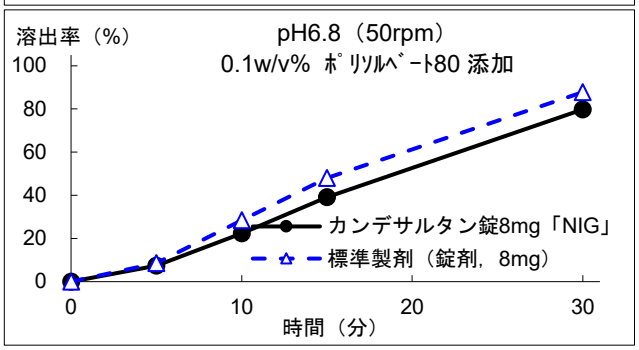

溶出率（%）
pH4.0（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
90
180
270
360
時間（分）

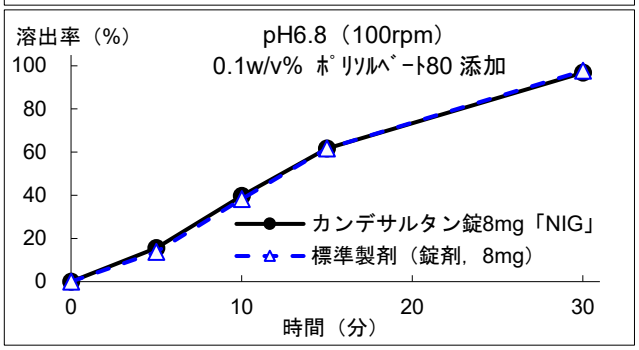

溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
水（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
30
60
90
120
時間（分）


溶出率（%）
pH4.0（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
10
20
30
時間（分）


溶出率（%）
pH6.8（100rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠8mg「NIG」
標準製剤（錠剤，8mg）
0
10
20
30
時間（分）

＜カンデサルタン錠 12mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：　50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8，水）

50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

100rpm（pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，120 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH4.0（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・水（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH1.2（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

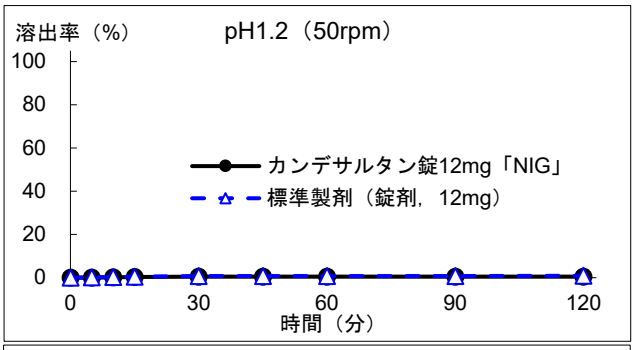
・pH4.0（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

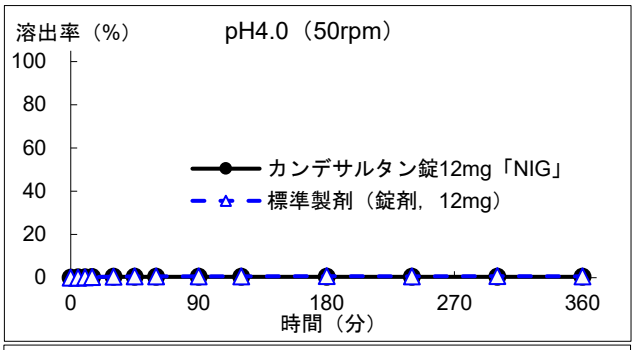
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

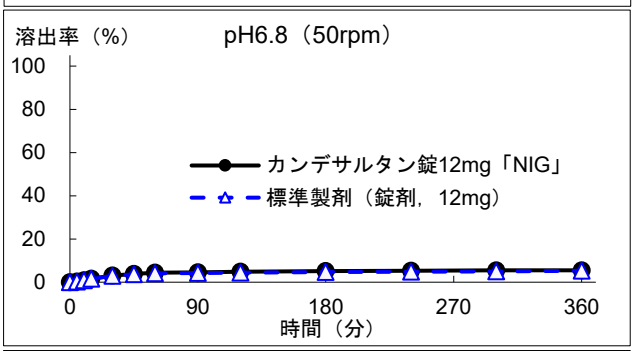
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，100rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

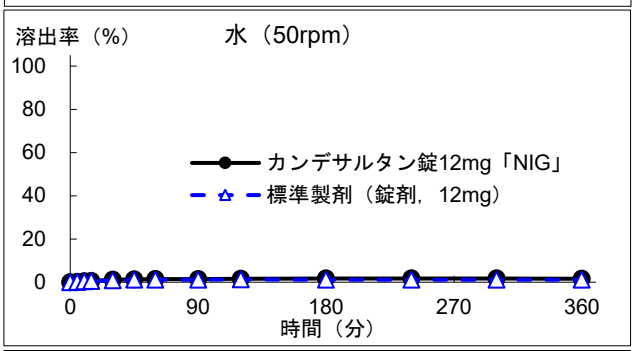
以上，本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果，全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

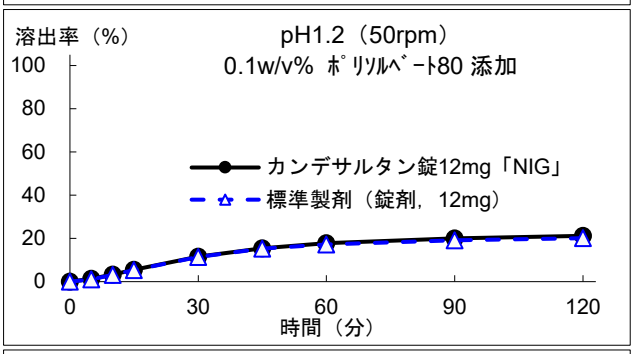
（溶出曲線）

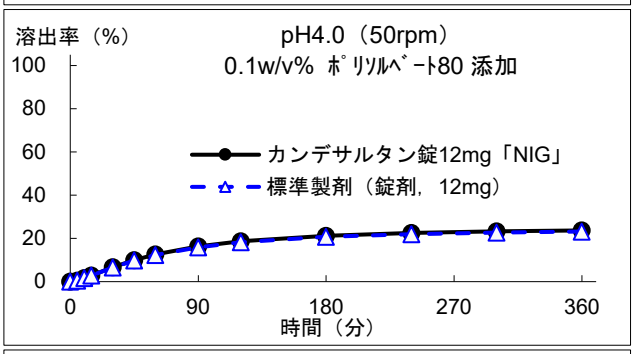

溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
30
60
90
120
時間（分）

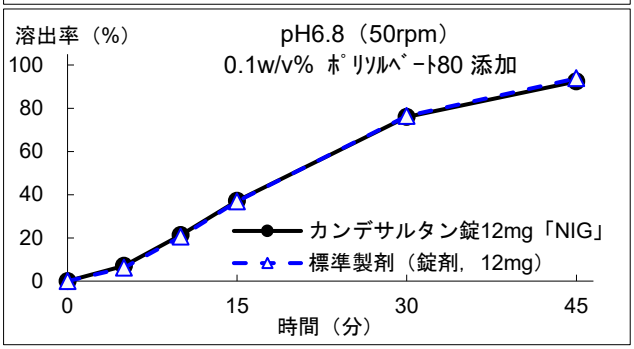

溶出率（%）
pH4.0（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
90
180
270
360
時間（分）

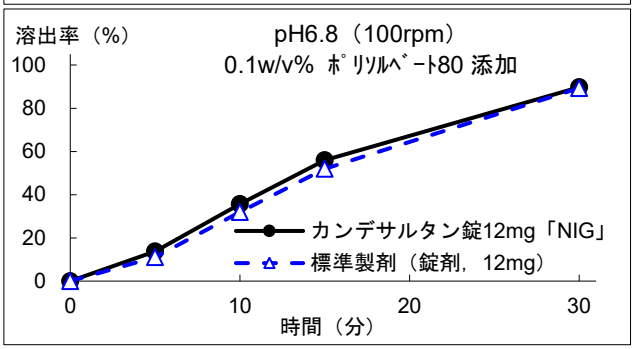

溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
水（50rpm）
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
30
60
90
120
時間（分）


溶出率（%）
pH4.0（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
90
180
270
360
時間（分）


溶出率（%）
pH6.8（50rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
15
30
45
時間（分）


溶出率（%）
pH6.8（100rpm）
0.1w/v% ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ80 添加
100
80
60
40
20
0
カンデサルタン錠12mg「NIG」
標準製剤（錠剤，12mg）
0
10
20
30
時間（分）

（３）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験[4)]

＜カンデサルタン錠 2mg「NIG」＞

カンデサルタン錠 2mg「NIG」は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき，カンデサルタン錠 8mg「NIG」を標準製剤としたとき，溶出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：　50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8，水）

50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

100rpm（pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，120 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(120 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH4.0（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH6.8（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・水（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH1.2（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(120 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

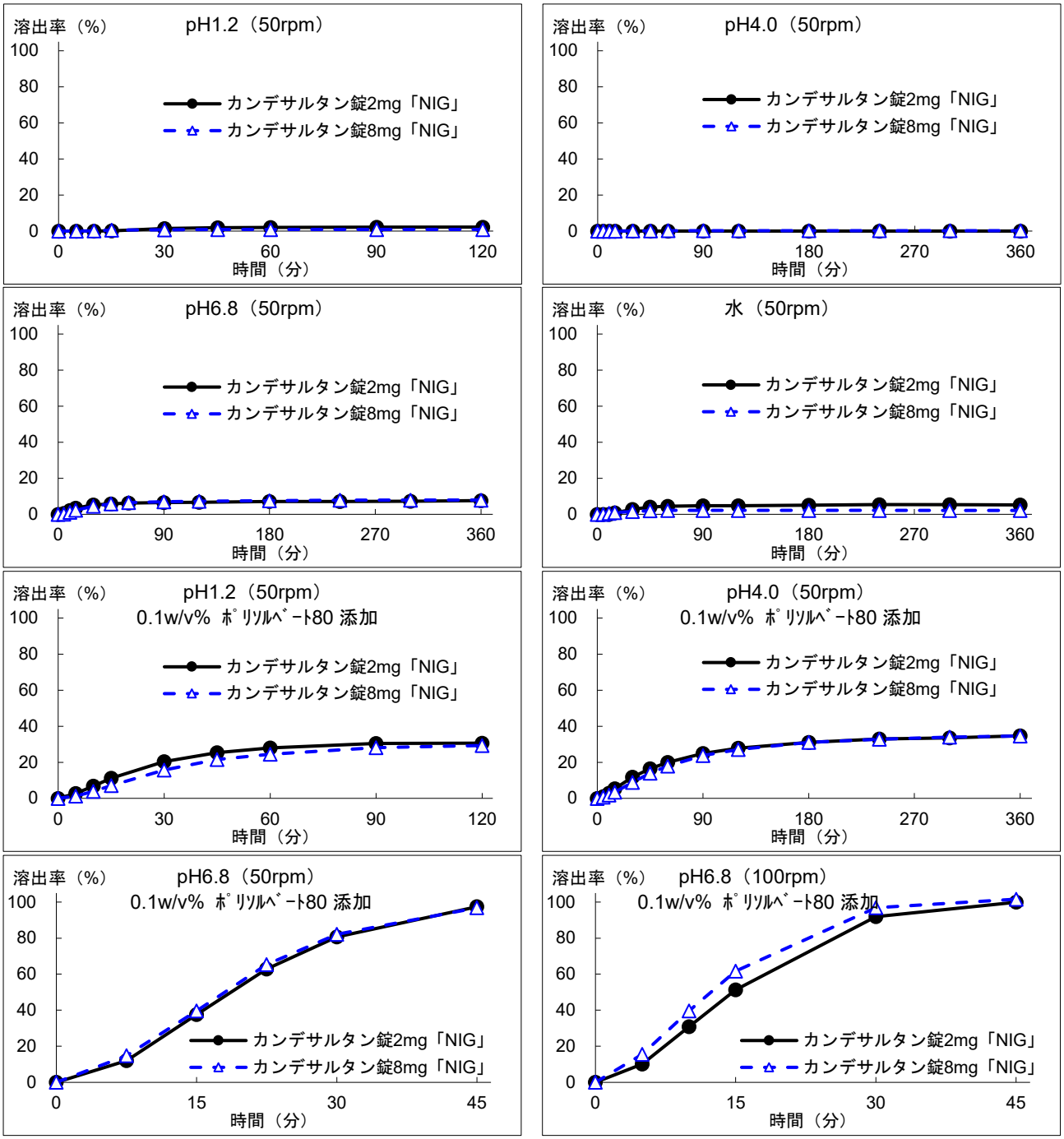
・pH4.0（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，　標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また，最終比較時点(30 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，100rpm）では，f2 関数の値は 50 以上であった。また，最終比較時点(45 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

以上，カンデサルタン錠2mg「NIG」の溶出挙動を標準製剤（カンデサルタン錠8mg「NIG」）と比較した結果，全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから，生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



＜カンデサルタン錠 4mg「NIG」＞

カンデサルタン錠 4mg「NIG」は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき，カンデサルタン錠 8mg「NIG」を標準製剤としたとき，溶出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：　50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8，水）

50rpm（pH1.2，pH4.0，pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

100rpm（pH6.8：0.1w/v%ポリソルベート 80 添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，120 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(120 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH4.0（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH6.8（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・水（50rpm）では，360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

・pH1.2（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，f2 関数の値は 61 以上であった。また，最終比較時点(60 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

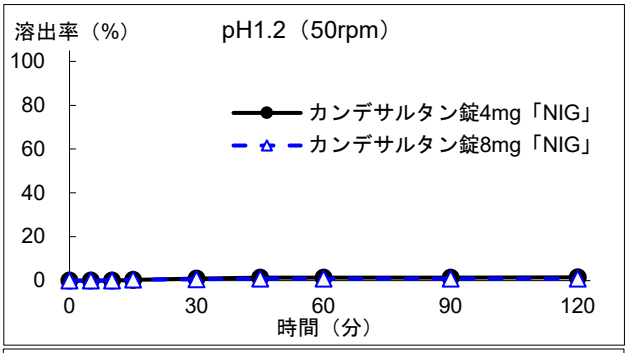
・pH4.0（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。また，最終比較時点(360 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±9%の範囲を超えるものはなかった。

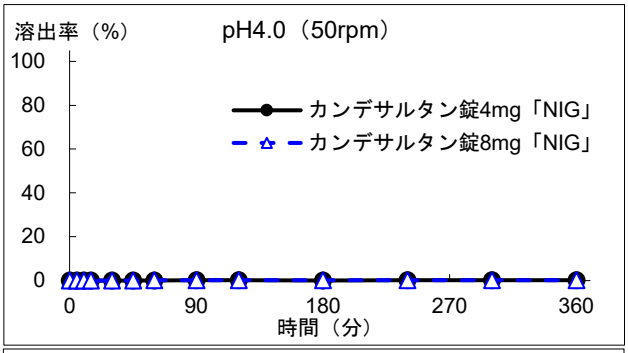
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，50rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また，最終比較時点(30 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

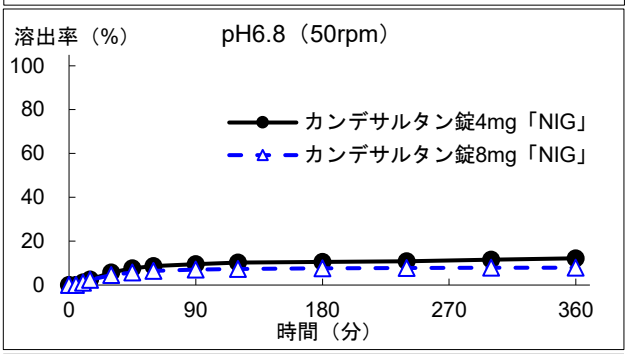
・pH6.8（0.1w/v%ポリソルベート 80 添加，100rpm）では，標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において，本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また，最終比較時点(30 分)における本品の個々の溶出率は，本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

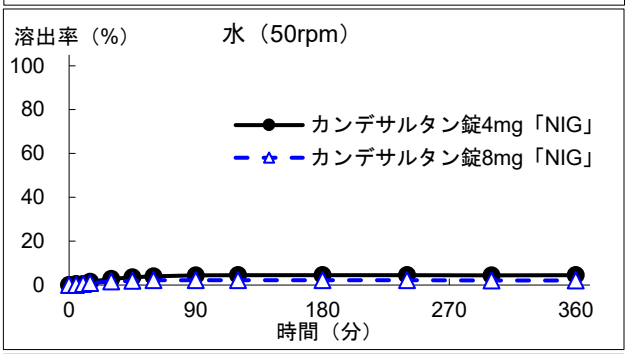
以上，カンデサルタン錠4mg「NIG」の溶出挙動を標準製剤（カンデサルタン錠8mg「NIG」）と比較した結果，全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから，生物学的に同等とみなされた。

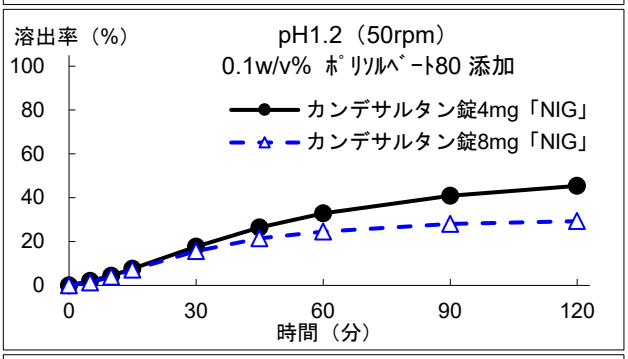
（溶出曲線）

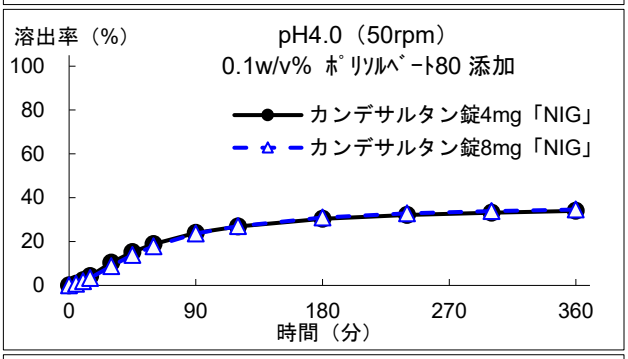


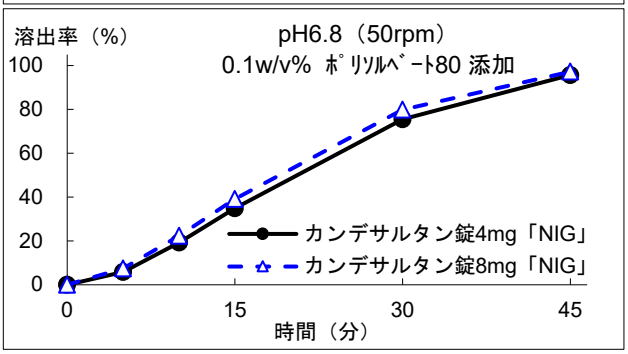


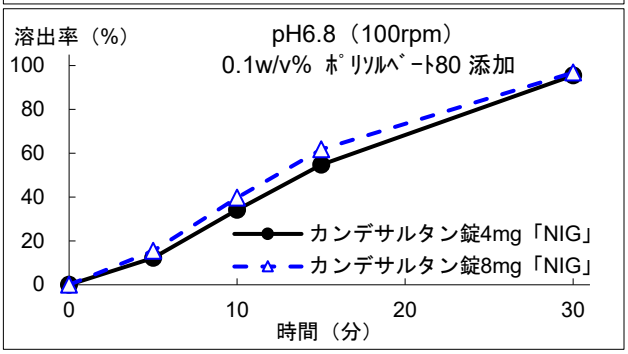












８．生物学的試験法

該当資料なし

９．製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

本品を粉末とし，メタノールを加えて激しく撹拌後，ろ過する。ろ液につき吸収スペクトルを測定するとき，波長 252～256nm 及び 302～307nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：アセトニトリル，水，酢酸混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

記載事項なし

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「NIG」

●カンデサルタン錠 4mg「NIG」

●カンデサルタン錠 8mg「NIG」

高血圧症，腎実質性高血圧症

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）

●カンデサルタン錠 12mg「NIG」

高血圧症，腎実質性高血圧症

＜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。

２．用法及び用量

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 0.05～0.3mg/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。

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（錠 2mg，錠 4mg 及び 8mg）

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。

＜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。

３．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床効果[5)～18)]

該当資料なし（本剤は臨床効果に関する試験を実施していない）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の承認時及び再審査終了時において，以下のような臨床効果についての報告がある[1)]。

１）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。

２）慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に，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，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。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

（３）臨床薬理試験

該当資料なし（本剤は臨床薬理に関する試験を実施していない）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような忍容性試験の成績が報告されている[1)]。

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[19)]し，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[20)]。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。

（４）探索的試験

該当資料なし（本剤は探索的試験を実施していない）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような用量反応探索試験の成績が報告されている[1)]。

１）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[9)]。

２）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，臨床用量は8mg/日が妥当であると考えられた[1)]。

（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）検証的試験

１）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

２）比較試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において以下のような比較試験の成績が報告されている[1)]。

①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− [15)]

②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[1)]。

※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）

３）安全性試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において以下のような長期投与試験の成績が報告されている[1)]。

①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ヵ月未満での発現であり，6ヵ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[18)]。

②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ヵ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ヵ月未満に34例，6ヵ月以降に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[1)]。

（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）患者・病態別試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において以下のような患者・病態別試験の成績が報告されている[1)]。

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[17)]。

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[12)]。

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[11)]。

④ 利尿降圧薬併用投与での検討

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[7)]。

⑤ カルシウム拮抗薬併用投与での検討

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[10)]。

（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）

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

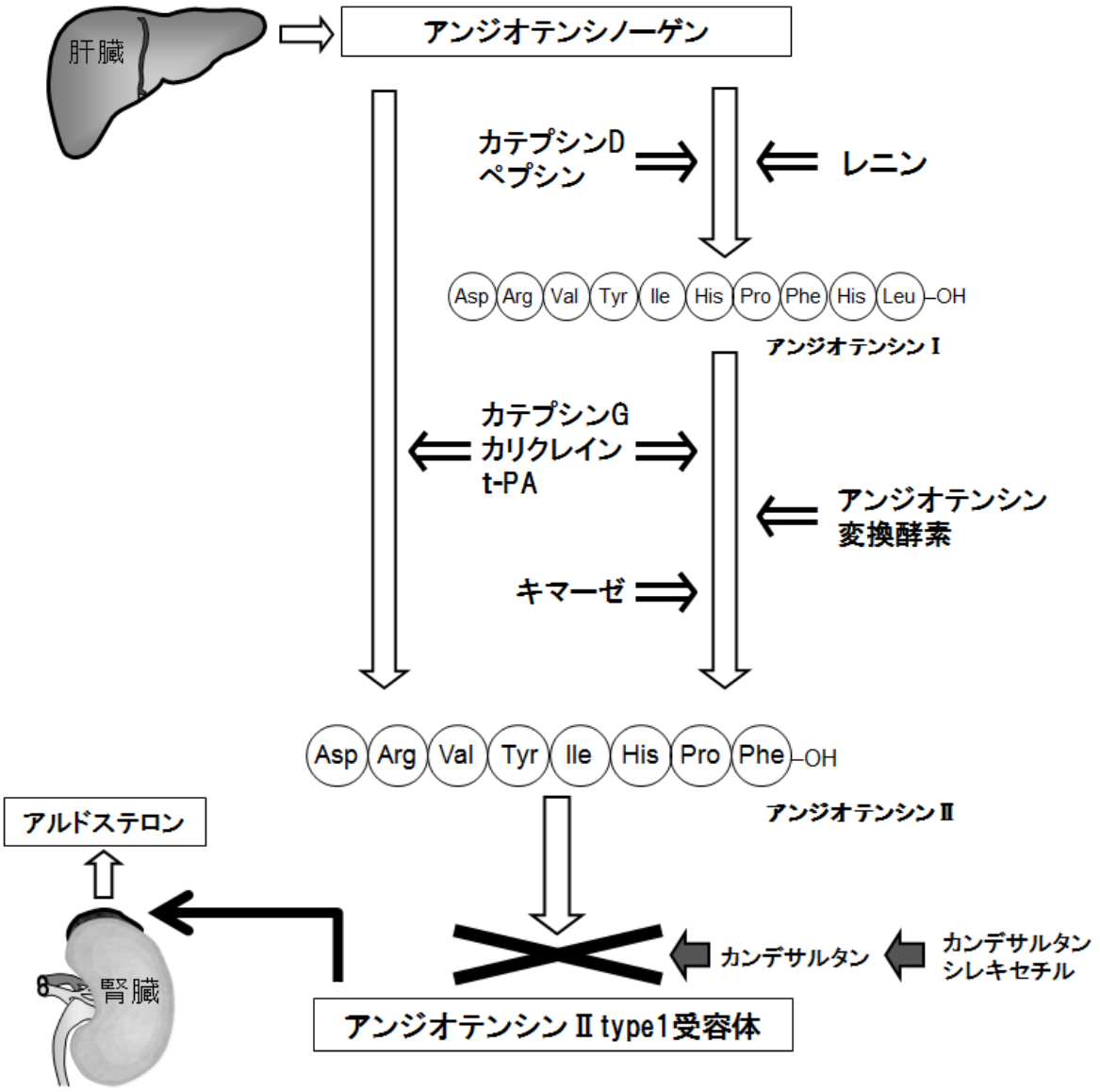
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム，バルサルタン等）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩等）

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序[21)～23)]

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ず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。



図はブロプレス錠2/4/8/12インタビューフォームより改編して引用

（２）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし（本剤は，薬効を裏付ける試験等を実施していない）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような薬効を裏付ける試験等の成績が報告されている[1)]。

１）*in vitro*及び動物等を用いた試験[1)]

① ウサギ胸部大動脈膜分画AⅡタイプ1（AT_1）受容体及びウシ小脳膜分画AⅡタイプ2（AT_2）受容体を用いた試験において，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[21)]。

② ウサギ大動脈膜分画を用いた試験において，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[21)]。

③ ウサギの胸部大動脈螺旋状片を用いた試験において，カンデサルタンはAⅡによる収縮を抑制したが，他の血管収縮物質による収縮は抑制せず，AⅡに対して特異的な拮抗作用を示した[22)]。

④ ウサギ摘出大動脈を用いた収縮反応及びウシ副腎皮質膜分画を用いたAⅡの結合及び解離試験においてカンデサルタンは見かけ上非競合的な拮抗様式を示した[32)]。
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[24)]。

⑤ 無麻酔正常血圧ラットにおいて，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た。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0.07mg/kgであった[22)]。

⑥ 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倍増加したが，カンデサルタンはこの上昇を濃度依存的に抑制し，IC_{50}値は6.24±2.75nMであった[23)]。

⑦ 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させた[23)]。

⑧ 高血圧自然発症ラット（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。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，血漿コルチコステロン濃度には影響をあたえなかった[23)]。

⑨ 高血圧自然発症ラット（SHR）において，カンデサルタン シレキセチル（0.01～10mg/kg）は単回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であり，心拍数にほとんど影響をあたえなかった[25)]。

⑩ 高血圧自然発症ラット（SHR）において，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[25)]。

⑪ 腎性高血圧ラット（2腎1クリップ型及び1腎1クリップ型）に対し，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[26)]。

⑫ 腎性高血圧イヌ（2腎1クリップ型高血圧雄性ビーグル犬）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[27)]。

⑬ 高血圧自然発症ラット（SHR）にカンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドあるいはマニジピン塩酸塩を単独あるいは併用して1日1回，2週間経口投与したところ，カンデサルタン シレキセチル1mg/kgとヒドロクロロチアジド10mg/kgは相乗的な降圧効果の増強，カンデサルタン シレキセチル1mg/kgとマニジピン塩酸塩3mg/kgで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[28)]。

２）健常成人及び臨床における試験

① AⅡ負荷による昇圧反応抑制作用（健康成人）[1)]

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を負荷した健康成人5例（年齢：21～24歳）に，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，血圧を測定した。

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[19)]。

② レニン−アンジオテンシン系に及ぼす影響（健康成人）[1)]

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，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），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）活性を測定した。

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は，PRA，ＡＩ，ＡⅡで，ACE活性が第1日目と第8日目　とも有意に上昇し，その程度は連続投与により増強されたが，PAC及びARCは有意な変化を認めなかった[19]。

③ 血圧日内変動に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）[1]

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，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時点で血圧を測定した。

カンデサルタン シレキセチル製剤は，24時間の血圧推移，1日内の血圧の標準偏差ならびに日内較差において収縮期血圧および拡張期血圧，平均血圧ともに有意差はなく，血圧の日内変動に有意な影響をあたえることがない降圧効果を示した[29]。

④ 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]

i）入院患者での検討

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に増量して3～11日間投与し，観察期及び治療期終了日に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。

カンデサルタン シレキセチル製剤4～8mgを1日1回投与により24時間持続する降圧効果が認められたが，夜間の過降圧は認められなかった[30]

ii）外来患者での検討

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回朝食後4mgを3～6週間投与し，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時間の血圧変動を測定した。

カンデサルタン シレキセチル製剤4mgを1日1回投与により24時間持続する降圧効果が認められたが，夜間の過降圧は認められなかった[31]。

⑤ 心血行動態改善作用（慢性心不全患者）[1]

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ヵ月，6ヵ月，終了時に心エコー，胸部X線にて駆出分画（EF），左室拡張末期径（LVDd），左室収縮末期径（LVDs），心胸郭比（CTR）を測定し，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4～8mgを1日1回投与により，有意にEFは増加し，LVDd，LVDs，CTRは減少した。

（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）

⑥ 心血行動態に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）[1)]

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，観察期及び投与終了時にシネMRIを用い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2～8mgを1日1回投与により血圧，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[32)]。

⑦ 腎循環に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）[1)]

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，過度の降圧がみられた場合は2mg/日に減量もしくは中止し，2週間投与後に腎循環に及ぼす影響を検討した。なお，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。

カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回朝食後2～8mg/日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[33)]。

⑧ 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）[1)]

発症後1ヵ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，脳血流量に及ぼす影響を検討した。なお，脳血流量は^{133}Xe吸入法で測定した。

カンデサルタン シレキセチル製剤2～8mg1日1回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，脳血流に有意な変化は認めなかった[34)]。

⑨ インスリン感受性に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）[1)]

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/日と増量して，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。なお，インスリン感受性は観察期及び治療終了後にグルコース・クランプ法によるM値の測定を行った。

カンデサルタン シレキセチル製剤2～8mgを1日1回投与により血圧は有意に下降し，M値は有意に上昇した[35)]。

⑩ 脂質代謝に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）[1)]

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/日と増量して8～24週間投与し，血清脂質及び体重に及ぼす影響を検討した。

なお，血清脂質は観察期及び治療期8～12週時，治療期20～24週時に総コレステロール，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，リポ蛋白脂質分画（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），アポ蛋白（A-Ⅰ，A-Ⅱ，B，C-Ⅱ，C-Ⅲ，E）の測定を行った。

カンデサルタン シレキセチル製剤4～12mgを1日1回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[36)]。

⑪ ホルモンに及ぼす影響（慢性心不全患者）[1)]

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て，12週間投与し，血中ホルモンに及ぼす影響を検討した。なお，慢性心不全に関連するホルモンとして観察期と治療期終了時にドーパミン及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）を測定した。

カンデサルタン シレキセチル製剤2～8mgを1日1回投与により，ドーパミン及び脳性ナトリBNPの有意な減少が認められた。

（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）

（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）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

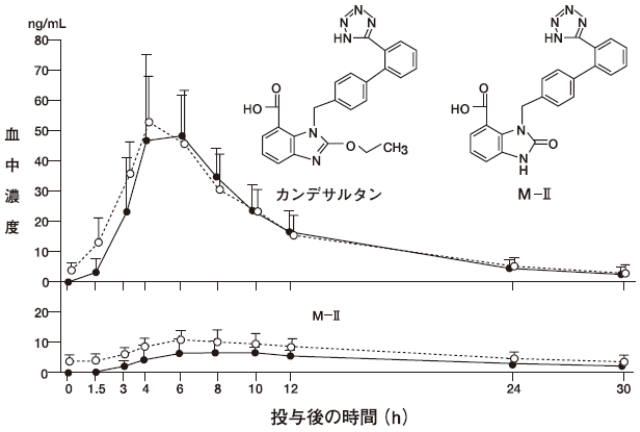
（２）最高血中濃度到達時間

（「Ⅶ．１．(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（３）臨床試験で確認された血中濃度

１）血中濃度[37)～40)]（参考）

本態性高血圧症患者 8 例（38～68 歳）に，1 日 1 回 4mg を朝食後に初回投与し，さらに 1 日休薬後連日 7 日間反復投与した時，いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物 M-Ⅱが検出されるが，未変化体はほとんど検出されない。1 日目（初回投与後）及び 9 日目（7 日間反復投与後）のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで，投与 4～6 時間後にピークに達した後，徐々に低下する。



測定物質	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}30h}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}\alpha$ (h)	$T_{1/2}\beta$ (h)
カンデサルタン	●—● 1 日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91[b)]	2.2±1.4	9.5±5.1
	○—○ 9 日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-Ⅱ	●—● 1 日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48[b)]	—	8.9±2.6[a)]
	○—○ 9 日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1[a)]

a）コンパートメントモデルより推定した。 b) n=7 （Mean±S.D.，n=8）

高齢本態性高血圧症患者（65～70 歳）6 例に 1 日 1 回 4mg を朝食後に初回投与し，さらに 1 日休薬後連日 7 日間反復投与した時においても，血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また，腎障害（血清クレアチニン：0.6～3.6mg/dL）を伴う高血圧症患者 18 例及び肝障害（ICGR15：15.0～28.0%）を伴う高血圧症患者 8 例に 1 日 1 回 4mg を同様に投与した場合においても，血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

［血中カンデサルタン濃度測定値を用いた Population Pharmacokinetics（PPK）解析］

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。

２）生物学的同等性試験

＜カンデサルタン錠 2mg「NIG」＞[4)]

カンデサルタン錠 2mg「NIG」は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき，カンデサルタン錠 8mg「NIG」を標準製剤としたとき，溶出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。

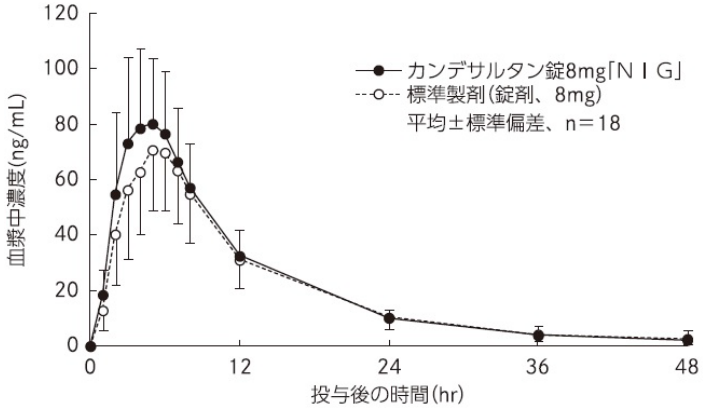
＜カンデサルタン錠 4mg「NIG」＞[4)]

カンデサルタン錠 4mg「NIG」は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき，カンデサルタン錠 8mg「NIG」を標準製剤としたとき，溶出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。

＜カンデサルタン錠 8mg「NIG」＞[41)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

カンデサルタン錠 8mg「NIG」と標準製剤を，クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチルとして 8mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物（カンデサルタン）濃度を測定し，得られた薬物動態パラメータ（AUC，Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果，log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，両剤の生物学的同等性が確認された。



［薬物動態パラメータ］

	投与量 (mg)	AUCt (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
カンデサルタン 8mg「NIG」	8	1033.0±264.4	87.7±26.7	5±1	8.7±2.8
標準製剤 （錠剤，8mg）	8	952.4±219.0	77.5±21.6	5±1	10.0±4.4

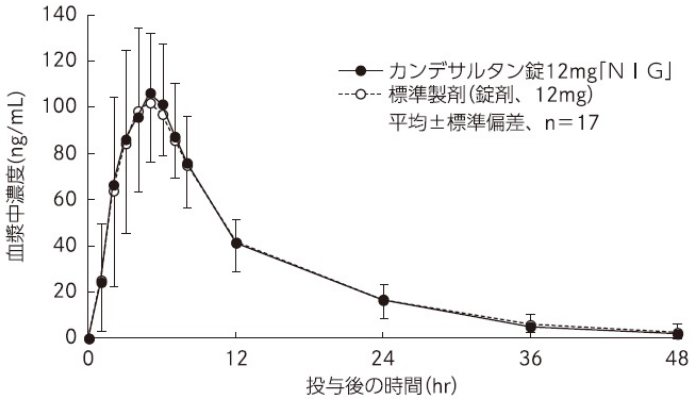
（Mean±S.D.，n=18）

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

＜カンデサルタン錠 12mg「NIG」＞[41)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

カンデサルタン錠 12mg「NIG」と標準製剤を，クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチルとして 12mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中カンデサルタン濃度を測定し，得られた薬物動態パラメータ（AUC，Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果，log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，両剤の生物学的同等性が確認された。



［薬物動態パラメータ］

	投与量 (mg)	AUCt (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
カンデサルタン 12mg「NIG」	12	1359±268	114±31	5±1	9.3±3.5
標準製剤 （錠剤，12mg）	12	1366±257	112±33	5±1	9.4±4.8

（Mean±S.D.，n=17）

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

参考：

本態性高血圧症患者8例（38～68歳）に，1日1回4mgを朝食後に初回投与，更に1日休薬後連日7日間反復投与したとき，いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-Ⅱが検出されるが，未変化体はほとんど検出されない。

1日目（初回投与後）及び9日目（7日間反復投与後）のカンデサルタンの血中濃度は，投与4～6時間後にピークに達した後，徐々に低下する。

カンデサルタン1日目，9日目及びM-Ⅱ1日目，9日目において，それぞれ最高血中濃度（ng/mL）55.1，57.7，8.3，10.9，最高血中濃度到達時間（hr）5.0，4.5，8.0，6.8，$AUC_{0\text{-}30h}$（ng･hr/mL）428，509，136，197，半減期（α相）（hr）2.2，2.0，-，-，半減期（β相）（hr）9.5，11.2，8.9，13.7であった[42)]。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような本態性高血圧症患者，高齢高血圧症患者，腎障害を有する高血圧症患者，肝障害を伴う高血圧症患者に投与した際の血中濃度に関する成績が報告されている[1)]。

1）本態性高血圧症患者での検討[1)]

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。カンデサルタンの薬物速度論的パラメータは，第1日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）が5.0±1.1hr，最高血中濃度（Cmax）は55.1±19.9ng/mLで，$AUC_{0\text{-}30}$は428±91ng･h/mL，半減期（$t_{1/2}\alpha$，$t_{1/2}\beta$）は，2.2±1.4hr，9.5±5.1hrであった。同様に第9日目のTmaxは4.5±1.3hr，Cmaxは55.7±14.1ng/mLであり，$AUC_{0\text{-}30}$は509±151ng･h/mL，$t_{1/2}\alpha$，$t_{1/2}\beta$は，2.0±0.7hr，11.2±7.2hrであった。

それに対し，M-Ⅱの薬物速度論的パラメータは第1日目のTmaxが8.0±1.9hr，Cmaxは8.3±2.7ng/mLで$AUC_{0\text{-}30}$は136±48ng･h/mL, $t_{1/2}\beta$は, 8.9±2.6hr, 第9日目のTmaxは6.8±1.5hr, Cmaxは10.9±3.4ng/mLで，$AUC_{0\text{-}30}$は197±64ng･h/mL，$t_{1/2}\beta$は，13.7±6.1hrであった。[37)]。

2）高齢高血圧症患者での検討[1)]

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。カンデサルタンの薬物速度論的パラメータは第1日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）が4.33±0.82hr, 最高血中濃度（Cmax）は57.7±12.2ng/mLで$AUC_{0\text{-}48}$は557.0±132.9ng･h/mL, 第9日目のTmaxが3.67±0.52hr，Cmaxは59.3±18.4ng/mLで$AUC_{0\text{-}48}$は682.1±170.1ng･h/mLであった。

それに対し，M-Ⅱの血中濃度は第1日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）が9.00±1.10hr，最高血中濃度（Cmax）は6.4±3.3ng/mLで$AUC_{0\text{-}48}$は148.3±81.8ng･h/mL，第9日目のTmaxは8.67±2.42hr，Cmaxは8.5±5.1ng/mLで$AUC_{0\text{-}48}$は219.5±143.9ng･h/mLであった。

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[38)]。

3）腎障害を有する高血圧症患者での検討[1)]

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（年齢：26～66歳），中等度障害（s-Cr値:1.5～3.0mg/dL未満）7例（年齢：27～66歳），高度障害（s-Cr値:3.0mg/dL以上）3例（年齢：51～80歳）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。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。

カンデサルタンの薬物速度論的パラメータでは，第 1 日目および第 9 日目の最高血中濃度（Cmax）は，腎機能正常で 49.5±20.4ng/mL，57.3±17.5ng/mL，中等度障害で 50.7±19.4ng/mL，56.6±16.4ng/mL，高度障害 55.4±31.1ng/mL，65.8±28.9ng/mL，同じく第 1 日目および第 9 日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）は腎機能正常で 3.6±1.3hr，3.8±1.0hr，中等度障害で 5.1±1.5hr，4.0±1.4hr，高度障害 3.3±0.6hr，3.3±0.6hr と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。同じく M-Ⅱの Cmax は，腎機能正常で 6.5±3.8ng/mL，9.1±3.1ng/mL，中等度障害で 9.8±5.3ng/mL，21.0±12.1ng/mL，高度障害 7.5±4.0ng/mL，20.3±11.2ng/mL，Tmax は腎機能正常で 6.8±2.1hr，6.0±1.5hr，中等度障害で 12.0±5.4hr，8.0±2.8hr，高度障害 9.3±3.1hr，8.0±2.0hr であった[39]。

4）肝障害を伴う高血圧症患者での検討[1)]

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，57～72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。

カンデサルタンの薬物速度論的パラメータでは，第1日目および第9日目の最高血中濃度（Cmax）は，57.5±23.7ng/mL，61.7±19.5ng/mL，最高血中濃度到達時間（Tmax）は4.1±0.8hr，4.3±1.5hrで，投与4～6時間にピークに達した。同じくM-ⅡではCmaxは，6.5±3.6ng/mL，10.1±4.7ng/mL，Tmaxは8.8±2.6hr，8.0±2.4hrと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]。

注：Ⅶ.薬物動態　1.血中濃度の推移・測定法　（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因　に関連情報有り

5）慢性心不全患者での検討[1)]

メチルジゴキシンおよびフロセミドが投与されているNYHA心機能分類ⅡまたはⅢの慢性心不全患者5例（平均年齢67.6歳）にカンデサルタン シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に追加で経口投与，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。

カンデサルタンの薬物速度論的パラメータでは，第1日目および第9日目の最高血中濃度（Cmax）は，56.7±21.9ng/mL，56.8±16.1ng/mL，同じく第1日目および第9日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）は3.6±0.6hr，4.3±1.9hrであり，M-ⅡのCmaxは，7.5±4.5ng/mL，12.5±7.2ng/mL，Tmaxは10.0±1.4hr，7.2±4.6hrと第1日目および第9日目で顕著な変化を認めなかった[43]。

（4）中毒域

該当資料なし

（５）食事・併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

○血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響[1)]

メチルジゴキシンおよびフロセミドが投与されているNYHA心機能分類ⅡまたはⅢの慢性心不全患者5例（平均年齢67.6歳）にカンデサルタン シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に追加で経口投与，引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響を検討した。ジゴキシンの薬物速度論的パラメータでは，観察期および第1日目，第9日目の最高血中濃度（Cmax）は，1.4±0.7ng/mL，1.4±0.7ng/mL，1.5±0.8ng/mL，同じく観察期および第1日目，第9日目の最高血中濃度到達時間（Tmax）は2.3±0.9hr，1.9±0.8hr，2.1±1.3hrと観察期に比べ，投与第1日目，第9日目でやや増加傾向が認められたが，$AUC_{0\sim24}$は観察期21.6±9.9ng･hr/mLに対して第1日目21.9±8.7ng･hr/mL，第9日目24.7±10.9ng･hr/mLで統計学的には有意な増加を認めなかった[43)]

（６）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

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[44)]。

注：Ⅶ.薬物動態　1.血中濃度の推移・測定法　（3）臨床試験で確認された血中濃度　4）肝障害を伴う高血圧症患者での検討　に関連情報有り

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験報告は，224例から得られた2,866時点の血中カンデサルタン濃度をNONMEMにて解析したものである[1)]。

（２）吸収速度定数

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

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[44)]。

（３）バイオアベイラビリティ

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔外国人データ〕[1)]

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[45)]。

〔ラット，イヌ〕[1)]

非絶食のラット，イヌに［^{14}C］カンデサルタン シレキセチルを投与したとき，カンデサルタンのバイオアベイラビリティは，それぞれ19～28%，5%であった[46)]。

（４）消失速度定数

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある。

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[1)]。

（ブロプレス錠 承認時資料：1999年3月）

（５）クリアランス

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

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[44)]。

（6）分布容積

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

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[44)]。

（7）血漿蛋白結合率

カンデサルタンをヒトの血清，4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときのたん白結合率は，ともに 99%以上である[42)]。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある。

〔*in vitro*〕[1)]

［^{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[46)]。

〔ラット，イヌ〕[1)]

［^{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が高い結合率を示した[46)]。

３．吸収

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔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あり，未変化体は総^{14}C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^{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%にすぎなかった。これらの結果から，ラットに経口投与したカンデサルタン シレキセチルは吸収過程で大部分がカンデサルタンに代謝された後，小腸から門脈を介して吸収されることが示された[46)]。

４．分布

（１）血液−脳関門通過性

該当資料なし

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔ラット〕

ラットでは通過しにくい[46)]。

（２）血液−胎盤関門通過性

（「Ⅷ．10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔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[46)]。

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔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[46)]。

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔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[46)]。

５．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

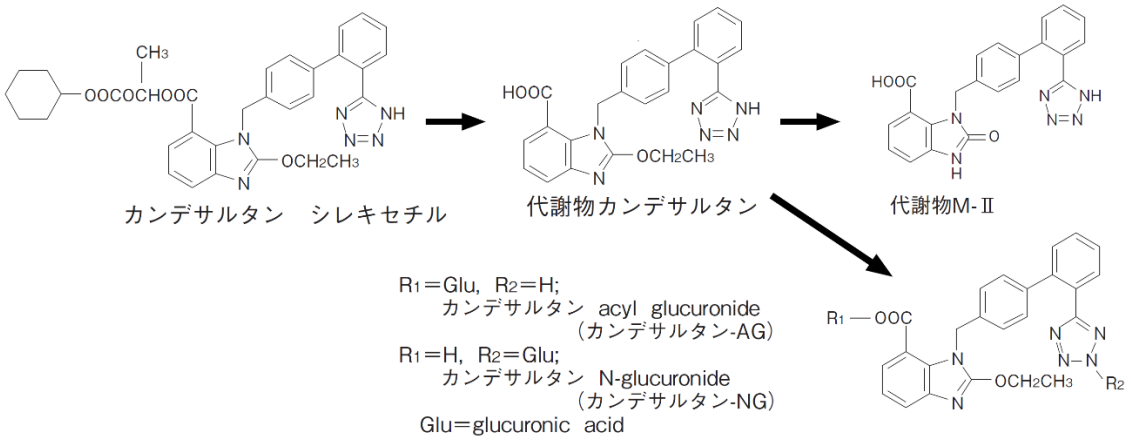
参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

〔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[46)]。

■ラット，イヌでの推定代謝経路



（２）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種[42)]

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され，さらに一部が CYP2C9 により非活性代謝物 M-Ⅱに代謝されるが，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投与したときの M-Ⅱの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く，CYP2C9 の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

カンデサルタンは CYP1A1，1A2，2A6，2B6，2C8，2C9 - Arg，2C19，2D6，2E1，3A4 の代謝活性を阻害しない（*in vitro*）[47)]。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある[1)]。

代謝物カンデサルタン（M-Ⅰ）は活性を示す[1)]。
代謝物M-Ⅱは活性を示さない※。

（※ブロプレス錠 承認時資料：1999 年 3 月）

（５）活性代謝物の速度論的パラメータ

（「Ⅶ．1．(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

６．排泄

（１）排泄部位及び経路

カンデサルタンの血漿からの消失は腎排泄（33%）と胆汁中排泄（67%）による[48)]。

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある。

〔ラット，イヌ〕主な排泄経路は糞であった[46)]。

（２）排泄率

尿中には未変化体は検出されず，活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物 M-Ⅱが排泄される。投与 24 時間までの尿中カンデサルタン及び M-Ⅱの総排泄率は本態性高血圧症患者で 11～12%，高齢本態性高血圧症患者及び肝障害を伴う高血圧症患者でほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は，血清クレアチニン 3.0mg/dL 以上の患者では 1 日目 1.1%，9 日目 1.8%で，血清クレアチニン 1.5mg/dL 未満の腎機能正常例では 1 日目 6.8%，9 日目 9.3%であった[42)]。

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある。

1）本態性高血圧症患者の尿中排泄率[1)]

腎機能正常の本態性高血圧症患者8例にカンデサルタン 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。

カンデサルタンの投与第1日目の24時間後までおよび48時間後までの累積尿中排泄率は8.4±2.6%，9.8±2.9%，第9日目の24時間後までおよび48時間後までの累積尿中排泄率は8.8±3.2%，10.0±3.8%であった。投与第1日目および第9日目の24時間後までの累積尿中排泄率はM-Ⅱが2.8±1.4%，3.5±1.6%，総排泄率は11.3±3.2%，12.3±4.2%であった[37)]。

2）腎障害を有する高血圧症患者の尿中排泄率[1)]

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（年齢：26～66歳），中等度障害（s-Cr値:1.5～3.0mg/dL未満）7例（年齢：27～66歳），高度障害（s-Cr値:3.0mg/dL以上）3例（年齢：51～80歳）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。

カンデサルタンとM-Ⅱの24時間までと48時間までの総累積尿中排泄率は，腎機能正常では第1日目で6.8±3.0%，7.5±3.3%，第9日目は9.3±5.1%，10.7±5.7%，中等度障害では第1日目で4.3±2.5%，5.5±3.0%，第9日目は5.6±2.7%，8.0±3.6%，高度障害では第1日目で1.1±0.6%，1.4±1.0%，第9日目は1.8±0.7%，2.4±0.8%であり，第1日目の腎機能高度障害例で累積尿中排泄率は正常例に比して有意に低かった[43)]。

3）慢性心不全患者の尿中排泄率[1)]

慢性心不全患者5例（平均年齢67.6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。

カンデサルタンおよびM-Ⅱの24時間までと48時間までの総累積尿中排泄率は，第1日目で5.3±2.5%，7.1±4.1%，第9日目は6.5±4.8%，8.1±6.1%であった[42)]。

〔ラット，イヌ〕[1)]

［^{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%が尿に排泄された。呼気への排泄率は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。したがって，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[46)]。

（３）排泄速度

該当資料なし

７．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

８．透析等による除去率

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の試験において，以下のような報告がある。

〔*in vitro*〕[1)]

［^{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）

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

該当記載事項なし

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」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）

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）

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」の項参照）

（２）高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）

（３）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。］

（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/1.73m² 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。

（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）

１）**血液透析中の患者**
２）**厳重な減塩療法中の患者**
３）**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）
４）**低ナトリウム血症の患者**
５）**腎障害のある患者**
６）**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。

続き

（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）

1）**血液透析中の患者**

2）**厳重な減塩療法中の患者**

3）**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）

4）**低ナトリウム血症の患者**

5）**腎障害のある患者**

6）**低血圧の患者**

7）**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

該当記載事項なし

（2）併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン， トリアムテレン　等 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 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/1.73m²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。	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。

続き

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
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カンデサルタン製剤を併用すると，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」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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

高血圧症の場合：カンデサルタン シレキセチル製剤の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（カンデサルタン シレキセチル製剤再審査終了時点）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:カンデサルタン シレキセチル製剤の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。カンデサルタン シレキセチル製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，カンデサルタン シレキセチル製剤投与群において 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カンデサルタン シレキセチル製剤群に 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），重篤な副作用がカンデサルタン シレキセチル製剤群で 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。このうちカンデサルタン シレキセチル製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（カンデサルタン シレキセチル製剤再審査終了時点）。

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。

続き

（２）重大な副作用と初期症状（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。

続き

（３）その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
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

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	ALT（GPT），AST（GOT），LDH，AL‐Pの上昇
血　　液	貧血上昇	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

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の承認時及び製造販売後の調査において，以下のような副作用発現状況の報告がある[1)]。

○高血圧症の場合

■副作用の発現状況[1)]

	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[1)]

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）
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[1)]

	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[1)]

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）
急性腎不全	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 CPK 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 ALP 増加	16（3.23）	0	16（1.01）
血中 CPK 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）
ALT（GPT）増加	21（4.23）	0	21（1.33）
AST（GOT）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-GTP 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.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：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

１）**禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

２）**慎重投与**：薬剤過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

３）**重大な副作用**：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。

４）**その他の副作用**：過敏症（発疹，湿疹，蕁麻疹，そう痒，光線過敏症）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[49),50)]］

続き

（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カンデサルタン　シレキセチル製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。[51]なお，ラットの妊娠末期のみ，あるいは授乳期のみにカンデサルタン　シレキセチル製剤を投与した場合，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」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

該当記載事項なし

13. 過量投与

該当記載事項なし

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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

該当記載事項なし

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）薬効薬理試験（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

（２）副次的薬理試験

該当資料なし

（３）安全性薬理試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような安全性薬理試験の報告がある[1)]。

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[52)，53)]。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）

（４）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような単回投与毒性試験の報告がある[1)]。

LD_{50}，mg/kg[54)]

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

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような反復投与毒性試験の報告がある[1)]。

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[55)，56)]	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）[57)]	4 週間	経　口	20，100，300	20
ラット[58)]	26 週間	経　口	1，10，100，1000	10
イヌ※	26 週間	経　口	4，20，100	20
イヌ[59)]	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カンデサルタン シレキセチルのレニン–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[60)]及びイヌ[61)]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）生殖発生毒性試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような生殖発生毒性試験の報告がある[1)]。

	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[51)]。

（４）その他の特殊毒性

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤において，以下のような変異原性及びがん原性等についての試験の報告がある[1)]。

１）変異原性試験[1)]

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[62)]。

２）がん原性試験[1)]

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[63)]。

3）その他[1)]

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	カンデサルタン錠 2mg「NIG」 カンデサルタン錠 4mg「NIG」 カンデサルタン錠 8mg「NIG」 カンデサルタン錠 12mg「NIG」	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	カンデサルタン シレキセチル	該当しない

２．有効期間又は使用期限

外装に表示の使用期限内に使用すること。（3 年：安定性試験結果に基づく）

３．貯法・保存条件

室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

（１）薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」の項参照）

（２）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照）

（３）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

５．承認条件等

該当しない

６．包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
カンデサルタン錠 2mg「NIG」	100 錠（10 錠×10）	—
カンデサルタン錠 4mg「NIG」	100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10） 500 錠（10 錠×50）	500 錠
カンデサルタン錠 8mg「NIG」	100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10） 500 錠（10 錠×50）	500 錠
カンデサルタン錠 12mg「NIG」	100 錠（10 錠×10）	—

７．容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

（ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）

バラ包装：ポリエチレン製容器，ポリプロピレン製キャップ

８．同一成分・同効薬

同一成分：ブロプレス錠 2，ブロプレス錠 4，ブロプレス錠 8，ブロプレス錠 12

９．国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
カンデサルタン錠 2mg「NIG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01254000
カンデサルタン錠 4mg「NIG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01255000
カンデサルタン錠 8mg「NIG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01256000
カンデサルタン錠 12mg「NIG」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01257000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
カンデサルタン錠 2mg「テバ」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01254000
カンデサルタン錠 4mg「テバ」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01255000
カンデサルタン錠 8mg「テバ」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01256000
カンデサルタン錠 12mg「テバ」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01257000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
カンデサルタン錠 2mg「NIG」	2022 年 4 月 20 日
カンデサルタン錠 4mg「NIG」	2022 年 4 月 20 日
カンデサルタン錠 8mg「NIG」	2022 年 4 月 20 日
カンデサルタン錠 12mg「NIG」	2022 年 4 月 20 日

旧販売名	薬価基準収載年月日
カンデサルタン錠 2mg「テバ」	2014 年 12 月 12 日
カンデサルタン錠 4mg「テバ」	2014 年 12 月 12 日
カンデサルタン錠 8mg「テバ」	2014 年 12 月 12 日
カンデサルタン錠 12mg「テバ」	2014 年 12 月 12 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

＜カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg「テバ」＞

効能・効果及び用法・用量追加年月日：2016 年 11 月 22 日

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。

＜カンデサルタン錠 2mg・4mg・8mg・12mg「テバ」＞

効能・効果及び用法・用量追加年月日：2019 年 9 月 4 日

高血圧症

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 0.05～0.3mg/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。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬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	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9 桁)コード
カンデサルタン錠 2mg「NIG」	2149040F1018（統一収載コード）	622385003	123850103
カンデサルタン錠 4mg「NIG」	2149040F2014（統一収載コード）	622385103	123851803
カンデサルタン錠 8mg「NIG」	2149040F3010（統一収載コード）	622394203	123942303
カンデサルタン錠 12mg「NIG」	2149040F4017（統一収載コード）	622394303	123943003

旧販売名	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9 桁)コード
カンデサルタン錠 2mg「テバ」	2149040F1018（統一収載コード）	622385001	123850102
カンデサルタン錠 4mg「テバ」	2149040F2014（統一収載コード）	622385101	123851802
カンデサルタン錠 8mg「テバ」	2149040F3010（統一収載コード）	622394201	123942302
カンデサルタン錠 12mg「テバ」	2149040F4017（統一収載コード）	622394301	123943002

17. 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）武田テバ薬品株式会社　ブロプレス錠 2/4/8/12　インタビューフォーム
２）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（安定性試験）
３）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（溶出試験）
４）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（生物学的同等性試験；2mg，4mg）
５）藤原久義　他：臨床医薬，12，3281，1996
６）荒川規矩男他：臨床医薬，12，2195，1996
７）荒川正昭　他：臨床医薬，12，2267，1996
８）荒川規矩男他：臨床医薬，12，2213，1996
９）荒川規矩男他：臨床医薬，14，2765，1998
10）猿田享男　他：臨床医薬，12，2297，1996
11）飯村　攻　他：臨床医薬，12，2323，1996
12）藤島正敏　他：臨床医薬，12，2343，1996
13）阿部圭志　他：臨床医薬，12，2373，1996
14）阿部圭志　他：臨床医薬，12，2393，1996
15）荒川規矩男他：臨床医薬，14，871，1998
16）梶山梧朗　他：臨床医薬，12，3299，1996
17）荻原俊男　他：臨床医薬，12，3211，1996
18）柊山幸志郎他：臨床医薬，12，3229，1996
19）荻原俊男　他：臨床医薬，9，103，1993
20）荻原俊男　他：臨床医薬,12，2015，1996
21）野田昌邦　他：薬理と治療，24，2215，1996
22）柴生田由美子他：薬理と治療，24，2207，1996
23）Wada, T. et al.：Eur. J. Pharmacol.，253，27，1994
24）Ojima M., et al.：Eur. J. Pharmacol.，319，137，1997
25）Inada Y.，　et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther.，268，1540，1994
26）Wada T.，　et al.：Hypertens. Res. Clin. Exp.，19，75，1996
27）伊藤勝彦　他：薬理と治療，24，2227，1996
28）Wada T.，　et al.：Hypertens. Res. Clin. Exp. ，19，247，1996
29）荒川規矩男他：臨床医薬，12，2195，1996
30）小原克彦　他：臨床医薬，12，3381，1996
31）松原弘明　他：臨床医薬，12，3395，1996
32）三ツ浪健一他：新薬と臨牀，45，1655，1996
33）伊勢拓之　他：臨床医薬，12，3265，1996
34）田川皓一　他：臨床医薬，12，3319，1996
35）島本利明　他：臨床医薬，12，25，1996
36）梶山梧朗　他：臨床医薬，12，329，1996
37）鈴木　伸　他：臨床医薬，12，2413，1996
38）青井　渉　　：臨床医薬，12，2429，1996

39）藤島正敏　他：臨床医薬，12，3333，1996
40）梶原英二　他：臨床医薬，12，3353，1996
41）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（生物学的同等性試験；8mg，12mg）
42）第十七改正日本薬局方解説書　C-1368，廣川書店，東京（2016）
43）安保泰宏　他：新薬と臨牀，45，1662，1996
44）谷川原祐介他：臨床薬理，29，317，1998
45）Lier J. J., et al.：　J. Hum. Hypertens.,11（Suppl.2），S27，1997
46）近藤孝浩　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S915，1996
47）武田テバ薬品株式会社　ブロプレス錠 2/4/8/12　添付文書
48）グッドマン・ギルマン薬理書 - 薬物治療の基礎と臨床 - 第 12 版，廣川書店（2013）
49）阿部真也 他：周産期医学，47，1353，2017
50）齊藤大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌，29，49，2021
51）大島洋次郎他：薬理と治療，24（Suppl.6），S875，1996
52）Kito G., et al.　：　Arzneim-Forsch. Drug. Res.，46，572，1996
53）Kito G., et al.　：　Arzneim-Forsch. Drug. Res.，46，681，1996
54）今井良悦，　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S781，1996
55）佐藤恵一朗他：薬理と治療，24（Suppl.6），S787，1996
56）苗代一郎　他：薬理と治療，25，25，1997
57）石村美祐　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S805，1996
58）西田信之　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S825，1996
59）佐倉康文　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S845，1996
60）茶谷文雄　他：薬理と治療，25：51，1997
61）西田信之　他：薬理と治療，25：67，1997
62）山本好一　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S889，1996
63）野々山孝　他：薬理と治療，24（Suppl.6），S899，1996

２．その他の参考文献

なし

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果	用法・用量
●カンデサルタン錠 2mg「NIG」 ●カンデサルタン錠 4mg「NIG」 ●カンデサルタン錠 8mg「NIG」 高血圧症，腎実質性高血圧症 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） ●カンデサルタン錠 12mg「NIG」 高血圧症，腎実質性高血圧症	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0.05～0.3mg/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。 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（錠2mg，錠4mg及び8mg） 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。

＜DailyMed（USA），2023 年 5 月検索＞

国　名	米国
会社名	Mylan Pharmaceuticals Inc.
販売名	CANDESARTAN CILEXETIL- candesartan cilexetil tablet
剤形・規格	Tablets 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg

INDICATIONS AND USAGE

Candesartan cilexetil tablets are an angiotensin II receptor blocker (ARB) indicated for:

- Treatment of hypertension in adults and children 1 to < 17 years of age, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions (1.1).
- Treatment of heart failure (NYHA class II-IV); candesartan cilexetil tablets reduce cardiovascular death and heart failure hospitalization (1.2).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

	Starting Dose	Target Dose
Adult Hypertension (2.1)	16 mg tablet once daily	8 – 32 mg tablet total daily dose
Pediatric Hypertension (1 to < 6 years) (2.2)	0.20 mg/kg oral suspension once daily	0.05 – 0.4 mg/kg oral suspension once daily or consider divided dose
Pediatric Hypertension (6 to < 17 years) (2.2)	< 50 kg 4 – 8 mg tablet once daily	< 50 kg 4 – 16 mg tablet once daily or consider divided dose
	> 50 kg 8 – 16 mg tablet once daily	> 50 kg 4 – 32 mg tablet once daily or consider divided dose
Adult Heart Failure (2.3)	4 mg tablet once daily	32 mg tablet once daily*

* The target dose is 32 mg once daily, which is achieved by doubling the dose at approximately 2-week intervals, as tolerated by patient.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	candesartan cilexetil	D

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており，あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり，加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

カンデサルタン錠 2mg「NIG」

カンデサルタン錠 2mg「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH，曝光下の保存条件で検討した結果，性状は白色の粉末であり，純度試験，含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光，開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	BP2511	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2511	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2511	99.14～99.44	98.55～98.99

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	BP2511	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2511	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2511	99.14～99.44	97.36～97.43

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

カンデサルタン錠 4mg「NIG」

カンデサルタン錠 4mg「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH，曝光下の保存条件で検討した結果，性状は白色の粉末であり，純度試験，含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	BP2521	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2521	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2521	98.91～99.31	97.60～97.87

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	BP2521	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2521	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2521	98.91～99.31	96.93～97.95

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

カンデサルタン錠 8mg「NIG」

カンデサルタン錠 8mg「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH，曝光下の保存条件で検討した結果，性状はごくうすいだいだい色の粉末であり，純度試験，含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光，開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	BP2531	ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2531	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2531	100.04～100.40	98.89～99.81

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	BP2531	ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2531	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2531	100.04～100.40	97.44～99.15

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

カンデサルタン錠 12mg「NIG」

カンデサルタン錠 12mg「NIG」の粉砕物安定性を，曝光下の保存条件で検討した結果，性状は開始時にはうすいだいだい色の粉末であり，総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後わずかに退色した。25℃・75%RH の保存条件で検討した結果，性状はうすいだいだい色の粉末であり，純度試験，含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光，開放］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間	
		開始時	4 週
性状	BP2543	うすいだいだい色の粉末	うすいだいだい色の粉末
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2543	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2543	98.54～99.11	97.66～98.41

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］　（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状	BP2543	うすいだいだい色の粉末	うすいだいだい色の粉末 わずかに退色した
純度試験（HPLC） ＜※1＞	BP2543	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	BP2543	98.54～99.11	97.05～97.38

※1：RRT 約 0.5 の類縁物質：1.5%以下，RRT 約 0.8，約 1.1，約 1.5 の類縁物質：0.5%以下，RRT 約 2.0 の類縁物質：1.0%以下，RRT 約 0.4 及び上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：4.0%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

カンデサルタン錠 2mg「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し，約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後，ディスペンサーを手で 15 往復横転し，崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は，更に 5 分間放置後，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は，検体１個を分包し，上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し，約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし，注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：BP2511

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カンデサルタン錠 2mg「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は，「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

カンデサルタン錠 4mg「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し，約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後，ディスペンサーを手で 15 往復横転し，崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は，更に 5 分間放置後，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は，検体１個を分包し，上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し，約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし，注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：BP2521

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カンデサルタン錠 4mg「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は，「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

カンデサルタン錠 8mg「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し，約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後，ディスペンサーを手で 15 往復横転し，崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は，更に 5 分間放置後，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は，検体 1 個を分包し，上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し，約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし，注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：BP2531

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カンデサルタン錠 8mg「NIG」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：小さな塊が残存

本試験は，「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

カンデサルタン錠 12mg「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し，約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後，ディスペンサーを手で 15 往復横転し，崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は，更に 5 分間放置後，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は，検体 1 個を分包し，上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し，約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし，注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：BP2543

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
カンデサルタン錠 12mg「NIG」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：小さな塊が残存

本試験は，「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

なし