

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

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

ブロプレス[®]錠2・4・8・12

BLOPRESS[®] Tablets 2, 4, 8 & 12

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 素錠 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1錠中カンデサルタン シレキセチルとして2、4、8又は12mg含有 |
| 一般名 | 和名：カンデサルタン シレキセチル (JAN) 洋名：Candesartan Cilexetil (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年5月7日 販売開始年月日：1999年6月7日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com |

本IFは2024年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| (1) 承認条件 | 2 |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMP の概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| (1) 和名 | 3 |
| (2) 洋名 | 3 |
| (3) 名称の由来 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| (1) 和名 (命名法) | 3 |
| (2) 洋名 (命名法) | 3 |
| (3) ステム (stem) | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名 (命名法) 又は本質 | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

| | |
|--------------------------|---|
| 1. 剤形 | 8 |
| (1) 剤形の区別 | 8 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 8 |
| (3) 識別コード | 8 |
| (4) 製剤の物性 | 8 |
| (5) その他 | 8 |
| 2. 製剤の組成 | 9 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 | 9 |
| (2) 電解質等の濃度 | 9 |
| (3) 熱量 | 9 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 9 |
| 4. 力価 | 9 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 10 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 13 |
| 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) | 13 |
| 9. 溶出性 | 13 |
| 10. 容器・包装 | 13 |
| (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 13 |
| (2) 包装 | 13 |
| (3) 予備容量 | 14 |
| (4) 容器の材質 | 14 |
| 11. 別途提供される資材類 | 14 |
| 12. その他 | 14 |

V. 治療に関する項目

| | |
|--------------------|----|
| 1. 効能又は効果 | 15 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 15 |
| 3. 用法及び用量 | 15 |
| (1) 用法及び用量の解説 | 15 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 16 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 16 |
| 5. 臨床成績 | 16 |
| (1) 臨床データパッケージ | 16 |
| (2) 臨床薬理試験 | 16 |
| (3) 用量反応探索試験 | 17 |
| (4) 検証的試験 | 18 |
| (5) 患者・病態別試験 | 19 |
| (6) 治療的使用 | 21 |
| (7) その他 | 21 |

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|----------------------|----|
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 22 |
| 2. 薬理作用 | 22 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 22 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 23 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 45 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 | 46 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 46 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 46 |
| (3) 中毒域 | 48 |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 48 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 48 |
| (1) 解析方法 | 48 |
| (2) 吸収速度定数 | 48 |
| (3) 消失速度定数 | 48 |
| (4) クリアランス | 49 |
| (5) 分布容積 | 49 |
| (6) その他 | 49 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 49 |
| (1) 解析方法 | 49 |
| (2) パラメータ変動要因 | 49 |
| 4. 吸収 | 49 |
| 5. 分布 | 50 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 50 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 50 |
| (3) 乳汁への移行性 | 51 |
| (4) 髄液への移行性 | 51 |
| (5) その他の組織への移行性 | 51 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 52 |
| 6. 代謝 | 53 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 53 |
| (2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 | 53 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 54 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 54 |
| 7. 排泄 | 54 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 56 |
| 9. 透析等による除去率 | 56 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 57 |
| 11. その他 | 59 |

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 | 60 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 60 |
| 3. 効能又は効果に關連する注意とその理由 | 60 |
| 4. 用法及び用量に關連する注意とその理由 | 60 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 60 |
| 6. 特定の背景を有する患者に關する注意 | 60 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 60 |
| (2) 腎機能障害患者 | 62 |
| (3) 肝機能障害患者 | 62 |
| (4) 生殖能を有する者 | 63 |
| (5) 妊婦 | 63 |
| (6) 授乳婦 | 63 |
| (7) 小児等 | 64 |
| (8) 高齢者 | 64 |
| 7. 相互作用 | 64 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 64 |
| (2) 併用注意とその理由 | 65 |
| 8. 副作用 | 66 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 66 |
| (2) その他の副作用 | 67 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 72 |
| 10. 過量投与 | 72 |
| 11. 適用上の注意 | 72 |
| 12. その他の注意 | 72 |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 72 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 72 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | 73 |
| (1) 薬効薬理試験 | 73 |
| (2) 安全性薬理試験 | 73 |
| (3) その他の薬理試験 | 73 |
| 2. 毒性試験 | 73 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 73 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 74 |
| (3) 遺伝毒性試験 | 74 |
| (4) がん原性試験 | 74 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 75 |
| (6) 局所刺激性試験 | 75 |
| (7) その他の特殊毒性 | 75 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 76 |
| 2. 有効期間 | 76 |
| 3. 包装状態での貯法 | 76 |
| 4. 取扱い上の注意 | 76 |
| 5. 患者向け資材 | 76 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 76 |
| 7. 国際誕生年月日 | 76 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 76 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 77 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 77 |
| 11. 再審査期間 | 77 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 77 |
| 13. 各種コード | 78 |
| 14. 保険給付上の注意 | 78 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 79 |
| 2. その他の参考文献 | 80 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 81 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 81 |

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 | 84 |
| (1) 粉碎 | 84 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 84 |
| 2. その他の関連資料 | 84 |

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品工業株式会社においてアンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗作用を示す非ペプチド型拮抗剤の研究を進め、1970年代末にAⅡ受容体拮抗作用を示すベンズイミダゾール酢酸誘導体を世界に先駆けて見出した。さらに、優れた化合物の探索を行った結果、ベンズイミダゾール系化合物の中から、7位にカルボキシル基を有するカンデサルタンが持続的で特異性の高いAⅡ受容体拮抗作用を示すことを見出した。しかし、経口投与時のカンデサルタンは生物学的利用率が低く、プロドラッグ化したカンデサルタン シレキセチルが経口投与で持続的なAⅡ受容体拮抗作用を示すことが確認された。

以後、本化合物の合成法、基礎物性及び安定性の検討を進め、詳細な各種生物試験を実施し、1991年より開始した二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験の結果、カンデサルタン シレキセチルは1日1回の経口投与で血圧のコントロールが可能であり、高血圧症、腎実質性高血圧症に対して有用性が認められ、1999年3月に承認された。

2005年10月に、プロプレス錠2、4、8に、基礎治療の継続を原則として、慢性心不全^{注)}に有用性が認められ、効能・効果が追加された。

2009年12月（高血圧症、腎実質性高血圧症）及び2011年12月（慢性心不全）に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

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

また、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カンデサルタン シレキセチル（小児高血圧症）」に関する事前評価に基づく公知申請により、2019年5月「高血圧症」に対する小児用法・用量が承認された。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 武田薬品が開発した持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である。
- (2) アンジオテンシンⅡ（AⅡ）のAT₁受容体と選択的に結合し、産生経路にかかわらずAⅡの生理作用をトータルに抑制する。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 1日1回投与により、軽症から重症までの高血圧症、腎実質性高血圧症に持続的で良好な血圧コントロールを実現する。

（「V. 5. 臨床成績」「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (4) 1日1回投与により、慢性心不全^{注1)}患者の「心不全症状の明らかな悪化^{注2)}」を抑制する。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

- (5) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖が報告されている。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

注1) : 1) 慢性心不全（軽症～中等症）で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。

2) 原則として、基礎治療は継続すること。

3) プロプレス錠12に対して慢性心不全の効能・効果は承認されていない。

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

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2024年8月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

BLOPRESS[®] Tablets 2

BLOPRESS[®] Tablets 4

BLOPRESS[®] Tablets 8

BLOPRESS[®] Tablets 12

(3) 名称の由来

ブロ：ブロック (BLOCK)

ブロプレス：血圧 (BLOOD PRESSURE)

つまり、アンジオテンシンⅡ (AII) 受容体部位に作用し、AIIをブロックすることによって血圧を下降させる薬剤です。

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)

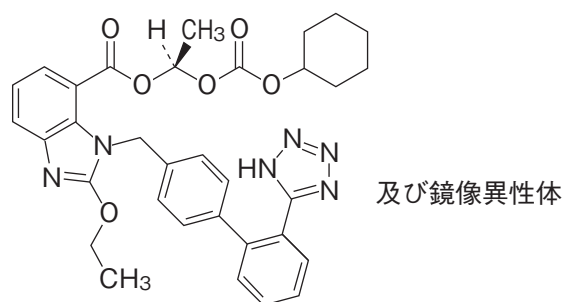
Candesartan Cilexetil (JAN)

Candesartan (INN)

(3) ステム (stem)

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



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量：610.66

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TCV-116

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。

(日本薬局方)

(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。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

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

日局・通則による

(武田薬品・研究所)

■各種pH溶液に対する溶解度 (20℃)

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

(武田薬品・研究所)

(3) 吸湿性

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

(武田薬品・研究所)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約163℃ (分解)

(武田薬品・研究所)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：2.1 (ベンズイミダゾール環の-N=基)

pKa₂：4.6 (テトラゾール環の-NH-基)

(武田薬品・研究所)

(6) 分配係数

有機層に分配され、水層への分配はほとんど認められなかった。

■分配係数 (20℃)

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

(武田薬品・研究所)

(7) その他の主な示性値

旋光性：メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

結晶多形：結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

■各種条件下における安定性

| 試験方法 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|------------------|-----|-------|-------|-----------------------|----------------------------------|------|------|
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | 暗所 | ポリエチレン袋(密閉) | 36カ月 | 変化なし | |
| 苛 酷 試 験 | 温 度 | 40℃ | 暗所 | 無色ガラスバイアル (密封) | 6 カ月 | 変化なし | |
| | | 50℃ | | | 3 カ月 | 変化なし | |
| | | 60℃ | | | 2 カ月 | 変化なし | |
| | 湿 度 | 25℃ | 93%RH | 暗所 | 無色ガラスバイアル (開栓) | 6 カ月 | 変化なし |
| | | 40℃ | 75%RH | | | 3 カ月 | 変化なし |
| | | 50℃ | 75%RH | | | 2 カ月 | 変化なし |
| | | 60℃ | 75%RH | | | 2 カ月 | 変化なし |
| | 光 | 25℃ | — | 白色蛍光灯 (1,000lx) | シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った) | 50日 | 変化なし |
| | | | | キセノンランプ (80,000lx) | | 15時間 | 変化なし |

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「カンデサルタン シレキセチル」確認試験による。

定量法

日局「カンデサルタン シレキセチル」定量法による。





IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | プロプレス錠2 | プロプレス錠4 | プロプレス錠8 | プロプレス錠12 |
|--------|---|---|--|---|
| 色・剤形 | 白色～帯黄白色の素錠 | 白色～帯黄白色の割線入りの素錠 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 |
| 形状 |  |  |  |  |
| 直径(mm) | 7.1 | 7.1 | 7.1 | 7.1 |
| 厚さ(mm) | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| 重量(mg) | 130 | 130 | 130 | 130 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | プロプレス錠 2 | プロプレス錠 4 | プロプレス錠 8 | プロプレス錠 12 |
|------|--|-------------------------------|---|--------------------------------|
| 有効成分 | 1錠中： カンデサルタン シレキセチル 2mg | 1錠中： カンデサルタン シレキセチル 4mg | 1錠中： カンデサルタン シレキセチル 8mg | 1錠中： カンデサルタン シレキセチル 12mg |
| 添加剤 | トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 | | トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、黄色 5 号 | |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

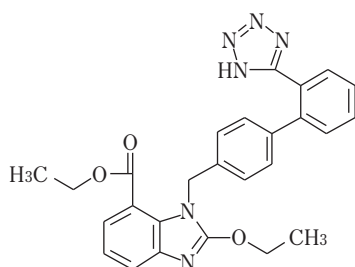
4. 力価

該当しない

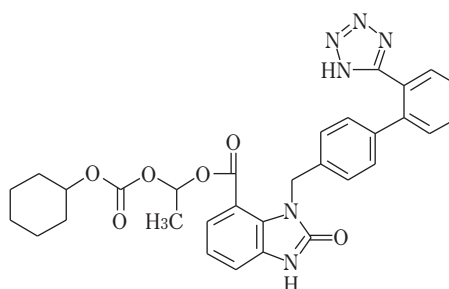
5. 混入する可能性のある夾雑物

次の4種類の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

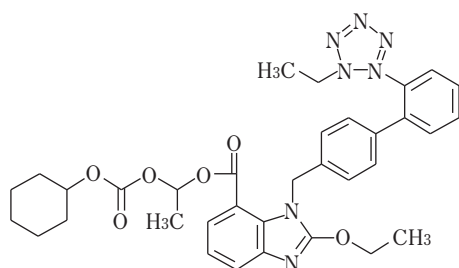
類縁物質－I



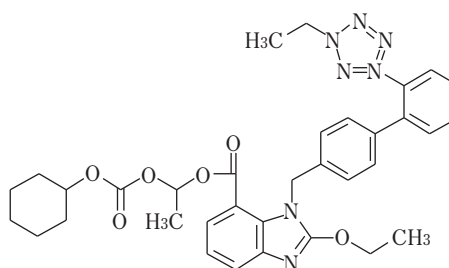
類縁物質－II



類縁物質－V



類縁物質－VI



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験〔保存条件：25℃・60% RH、暗所、3ロット平均〕

◇錠2〔保存形態：ガラス容器＋紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|-------|-------|-------|------|
| 外観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.2 | 100.2 | 99.2 |

◇錠4〔保存形態：ガラス容器＋紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|------------|-------|------|------|
| 外観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.1 | 99.5 | 99.4 |

◇錠8〔保存形態：ガラス容器＋紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| 外観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.3 | 100.2 | 100.0 |

◇錠12〔保存形態：ガラス容器＋紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|------------------|-------|------|------|
| 外観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.2 | 99.6 | 99.7 |

(武田薬品・研究所)

◇錠2〔保存形態：PTP+内袋+紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 外 観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.5 | 100.6 | 100.1 |

◇錠4〔保存形態：PTP+内袋+紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|------------|-------|------|------|
| 外 観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.6 | 99.7 | 99.7 |

◇錠8〔保存形態：PTP+内袋+紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| 外 観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.6 | 100.5 | 100.0 |

◇錠12〔保存形態：PTP+内袋+紙箱〕

| 測定項目 | イニシャル | 12カ月 | 24カ月 | 36カ月 |
|--------|------------------|-------|------|------|
| 外 観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.3 | 99.8 | 99.5 |

(武田薬品・研究所)

(2) 温度安定性〔保存形態：無色ガラス瓶（密栓）、保存条件：50℃、暗所〕

◇錠2

| 測定項目 | イニシャル | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|--------|-------|-------|------|------|
| 外 観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.5 | 99.2 | 99.1 |

◇錠4

| 測定項目 | イニシャル | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|--------|------------|-------|-------|------|
| 外 観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.7 | 100.0 | 99.3 |

◇錠8

| 測定項目 | イニシャル | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|--------|--------------------|-------|------|------|
| 外 観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.2 | 99.0 | 98.2 |

◇錠12

| 測定項目 | イニシャル | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|--------|------------------|-------|------|------|
| 外 観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.7 | 98.8 | 99.4 |

(武田薬品・研究所)

(3) 湿度安定性〔保存形態：無色ガラス瓶（開栓）、保存条件：25℃・93% RH、暗所〕

◇錠2

| 測定項目 | イニシャル | 2カ月 | 4カ月 | 6カ月 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 外観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.6 | 102.2 | 101.7 |

◇錠4

| 測定項目 | イニシャル | 2カ月 | 4カ月 | 6カ月 |
|--------|------------|-------|-------|-------|
| 外観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.7 | 103.0 | 101.4 |

◇錠8

| 測定項目 | イニシャル | 2カ月 | 4カ月 | 6カ月 |
|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| 外観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.3 | 102.0 | 101.5 |

◇錠12

| 測定項目 | イニシャル | 2カ月 | 4カ月 | 6カ月 |
|--------|------------------|-------|-------|-------|
| 外観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.5 | 101.8 | 100.9 |

(武田薬品・研究所)

(4) 光安定性〔保存形態：シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）〕

◇錠2〔保存条件：蛍光灯（1,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 17日 | 33日 | 50日 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 外観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 102.0 | 101.5 | 101.5 |

◇錠4〔保存条件：蛍光灯（1,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 17日 | 33日 | 50日 |
|--------|------------|-------|-------|-------|
| 外観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.9 | 101.1 | 101.8 |

◇錠8〔保存条件：蛍光灯（1,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 17日 | 33日 | 50日 |
|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| 外観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.3 | 101.0 | 101.3 |

◇錠12〔保存条件：蛍光灯（1,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 17日 | 33日 | 50日 |
|--------|------------------|-------|-------|-------|
| 外観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.1 | 100.8 | 100.8 |

(武田薬品・研究所)

◇錠2〔保存条件：キセノンランプ（80,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 5時間 | 10時間 | 15時間 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 外 観 | 白色の素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.5 | 101.1 | 101.0 |

◇錠4〔保存条件：キセノンランプ（80,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 5時間 | 10時間 | 15時間 |
|--------|------------|-------|-------|-------|
| 外 観 | 白色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 100.8 | 101.0 | 101.0 |

◇錠8〔保存条件：キセノンランプ（80,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 5時間 | 10時間 | 15時間 |
|--------|--------------------|-------|-------|-------|
| 外 観 | ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.0 | 100.8 | 101.1 |

◇錠12〔保存条件：キセノンランプ（80,000lx）、25℃〕

| 測定項目 | イニシャル | 5時間 | 10時間 | 15時間 |
|--------|------------------|-------|-------|-------|
| 外 観 | うすいだいだい色の割線入りの素錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 残存率(%) | 100 | 101.9 | 101.0 | 100.7 |

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「カンデサルタン シレキセチル錠」溶出性による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<プロプレス錠2>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<ブロプレス錠4>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、
500錠 [10錠 (PTP) ×50]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<ブロプレス錠8>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) ×10]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]、
500錠 [10錠 (PTP) ×50]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<ブロプレス錠12>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：PTP、内袋、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈プロプレス錠2、4、8、12〉

- 高血圧症
- 腎実質性高血圧症

〈プロプレス錠2、4、8〉

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合

- 慢性心不全（軽症～中等症）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性心不全〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈慢性心不全〉

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈高血圧症〉

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〉

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うこと。[9.1.3、9.1.4、9.1.7、9.1.8、9.2.1、9.2.2、10.2参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子30例を対象に、1～15mgの単回投与試験及び1日1回10mg、1週間の反復投与試験を実施し¹⁾、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²⁾。

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/日反復投与では本剤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。

1) 荻原俊男, 他: 臨床医薬 1993, 9: 1031

2) 荻原俊男, 他: 臨床医薬 1996, 12: 2015

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

(3) 用量反応探索試験

○高血圧症

軽症～中等症の本態性高血圧症外来患者109例を対象に、1日1回朝食後に2～12mgを漸増投与（8～12週間）し、降圧効果を検討した。

その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で25%、4mg/日で44%、8mg/日で61%、12mg/日で81%であった。自他覚的副作用は7例（6.4%）にみられ、その内容は「立ちくらみ」、「眼前暗黒感」、「冷汗」、「蕁麻疹」、「肩こり」、「倦怠感」等であった。臨床検査値の異常変動例は20例に認められた。また、新たな合併症は認められなかった。これらの成績から、本剤の通常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³⁾。

荒川規矩男，他：臨床医薬 1998，14：2765

○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（ $p\leq 0.05$ 、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（ $p\leq 0.05$ ）。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（ $p\leq 0.05$ 、対比検定）。自他覚的副作用は本剤投与群で8例に認められ、その主なものは「ふらつき（感）」、「立ちくらみ」、「低血圧」などであった。臨床検査値の異常変動は16例に認められた。

以上の成績から、本剤の臨床用量は8mg/日が妥当であると考えられた。

（承認時資料：2005年10月）

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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—⁴⁾

荒川規矩男, 他: 臨床医薬 1998, 14: 871

○慢性心不全 (国内第Ⅲ相試験)

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本剤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、本剤の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、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%)。なお、本試験では、ジギタリス製剤 (52%)、利尿剤 (83%) 等が併用されていた。

8mg/日群において58.9%、プラセボ群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。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/日群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。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが8mg/日群に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8mg/日群で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8mg/日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。

※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

(承認時資料: 2005年10月)

注) 本剤の慢性心不全に対する効能・効果は下記のとおりである。

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全 (軽症～中等症)

2) 安全性試験

長期投与試験

○高血圧症

軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者171例を対象に、1日1回朝食後に4～12mgの漸増法で、本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、治療途中で降圧薬の追加・変更を必要とした症例は、単独11例、併用6例であった。自他覚的副作用は21例(12.3%)に発現し、その主なものは「立ちくらみ」、「ふらつき」、「頭痛」等であった。副作用の発現を時期別にみると、大部分は6カ月未満での発現であり、6カ月以上で新たに発現した副作用は1例(「頭痛」)であった。臨床検査値の異常変動は33例に認められた。また、新たな合併症は5例に認められ、血圧コントロール不良例において重篤な合併症として、「急性心不全」による死亡例が認められた⁵⁾。

終山幸志郎, 他: 臨床医薬 1996, 12: 3229

○慢性心不全

慢性心不全患者126例を対象に、1日1回朝食後に4～8mg/日の範囲内で適宜増減しながら1年間投与し、臨床効果を検討した。

その結果、全般改善度の改善率(「改善」以上の%)は39.8%であった。また、駆出分画、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心胸郭比は、3カ月後より有意に改善し($p \leq 0.05$, 1標本t検定)、投与終了時までその効果は持続した。自他覚的副作用は44例(34.9%)に発現し、その主なものは「低血圧」、「立ちくらみ」、「ふらつき(感)」等であった。副作用の発現を時期別にみると、6カ月未満に34例、6カ月以降に10例であった。臨床検査値の異常変動は57例に認められた。

(承認時資料: 2005年10月)

注) 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、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全(軽症～中等症)

(5) 患者・病態別試験

○高血圧症

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⁶⁾。

荻原俊男, 他: 臨床医薬 1996, 12: 3211

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 ± 0.96 mg/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⁷⁾。

藤島正敏, 他: 臨床医薬 1996, 12: 2343

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⁸⁾。

飯村 攻, 他: 臨床医薬 1996, 12: 2323

4) 利尿降圧薬併用投与での検討

利尿降圧薬で効果不十分な軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者34例を対象に、利尿降圧薬と併用し、1日1回朝食後に2~12mgを漸増投与(8~12週間)し、降圧効果を検討した。

その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で40%、4mg/日で63%、8mg/日で67%、12mg/日で73%であった。自他覚的副作用は4例(11.8%)に発現し、その内容は「めまい・頭重感」、「めまい」、「ふらつき感」、「両下腿脛骨前面湿疹」であった。臨床検査値の異常変動は7例に認められた。また、新たな合併症は認められなかった⁹⁾。

荒川正昭, 他: 臨床医薬 1996, 12: 2267

5) カルシウム拮抗薬併用投与での検討

カルシウム拮抗薬で効果不十分な軽症ないし中等症の本態性高血圧症外来患者51例を対象に、カルシウム拮抗薬と併用し、1日1回朝食後に2～12mgを漸増投与（8～12週間）し、降圧効果を検討した。

その結果、判定不能例を除く用量別累積有効率は、2mg/日で41%、4mg/日で67%、8mg/日で74%、12mg/日で83%であった。自覚的副作用は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⁾。

猿田享男, 他: 臨床医薬 1996, 12: 2297

(6) 治療的使用

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

再審査結果公表年月日：2009年12月21日（高血圧症、腎実質性高血圧症）

2011年12月21日（慢性心不全）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

○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^{3)～16)}。

| 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（ ≥ 20 mmHg以上）及び拡張期血圧（ ≥ 10 mmHg以上）を満たす場合、平均血圧（ ≥ 13 mmHg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、本剤の有用性が認められている。

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

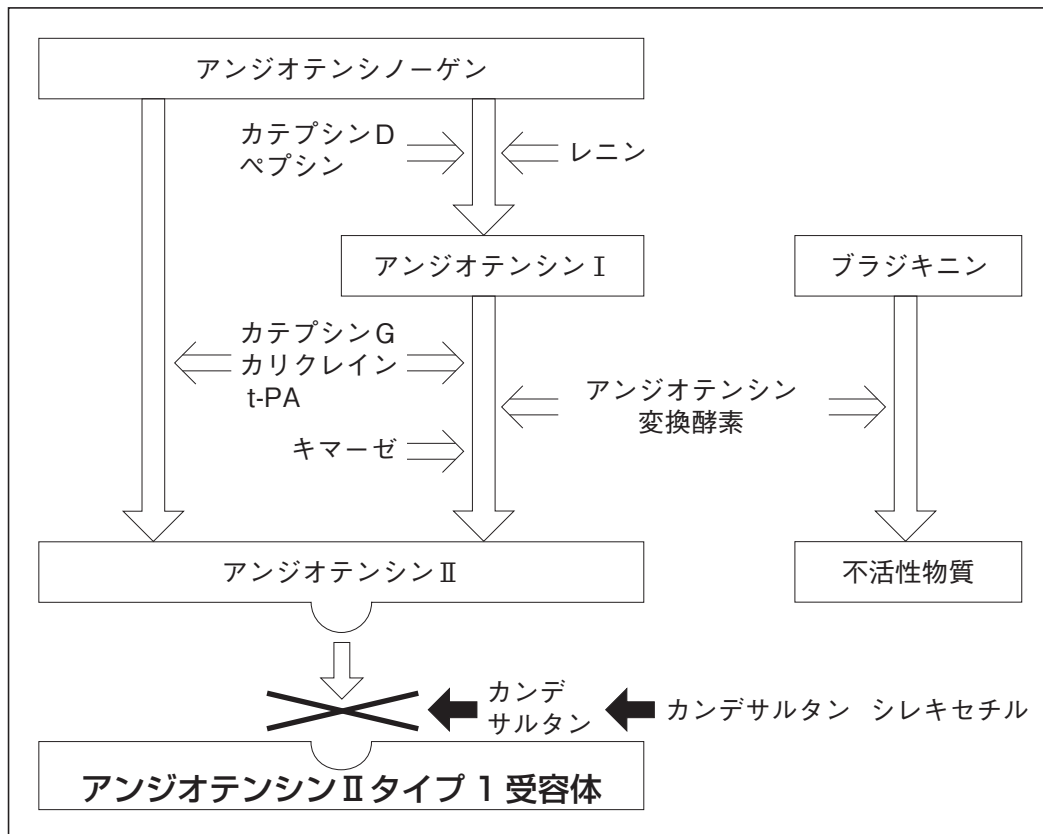
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体においてアンジオテンシンⅡと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生じる末梢血管抵抗の低下による。さらに、AT₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる^{17)~19)}。

■本剤の作用部位



(2) 薬効を裏付ける試験成績

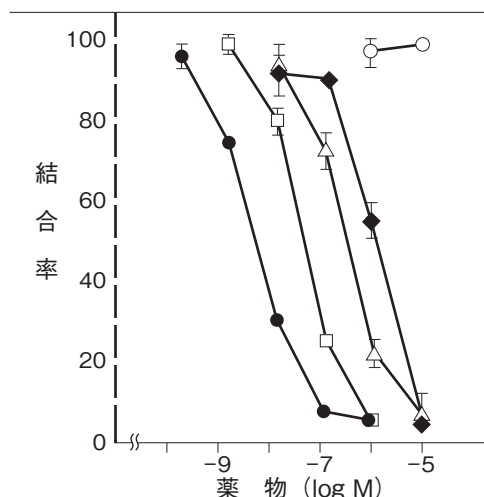
(1) アンジオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体拮抗作用

1) AⅡ受容体へのAⅡ結合に対する阻害作用 (in vitro)

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

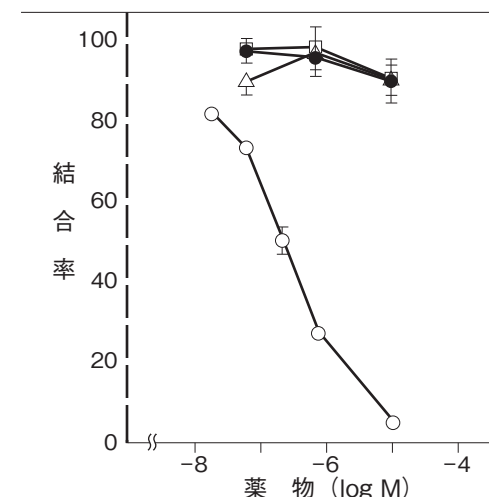
このことからカンデサルタンは、選択的にAT₁受容体においてAⅡと拮抗することが確認された¹⁷⁾。

■各種拮抗薬のAT₁受容体へのAⅡの特異的結合に及ぼす影響



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

■各種拮抗薬のAT₂受容体へのAⅡの特異的結合に及ぼす影響



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

■各種拮抗薬のAT₁受容体及びAT₂受容体への結合親和性定数

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

mean±SE, n=3~4, ND: 測定せず

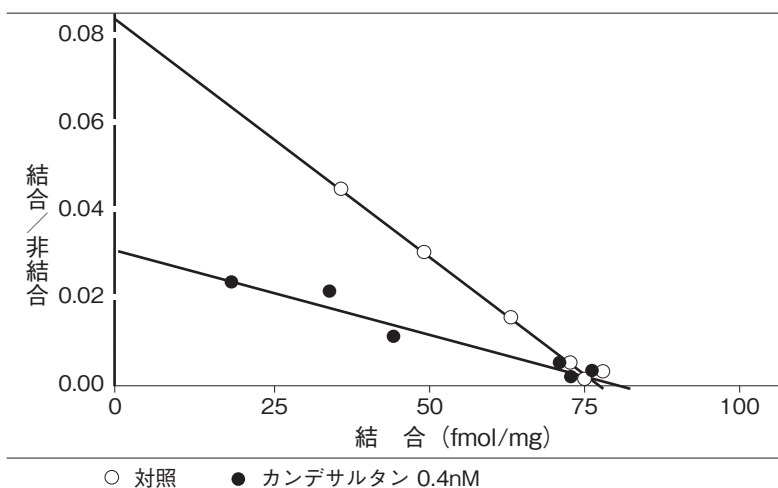
【試験方法】

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

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

ウサギ大動脈膜分画においてScatchard plotは直線となることから、A II の結合部位は1種類と考えられた。カンデサルタンは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¹⁷⁾。

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



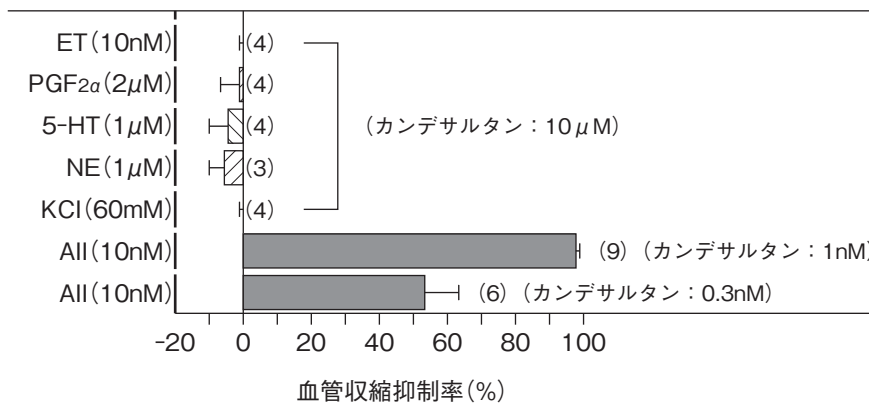
【試験方法】

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

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

カンデサルタンはウサギ摘出血管におけるA II による収縮を 3×10^{-10} Mより抑制したが、他の血管収縮物質による収縮は 10^{-5} Mでも抑制せず、A II に対して特異的な拮抗作用を示した¹⁸⁾。

■種々のアゴニストによるウサギ大動脈片標本の収縮に対する抑制作用



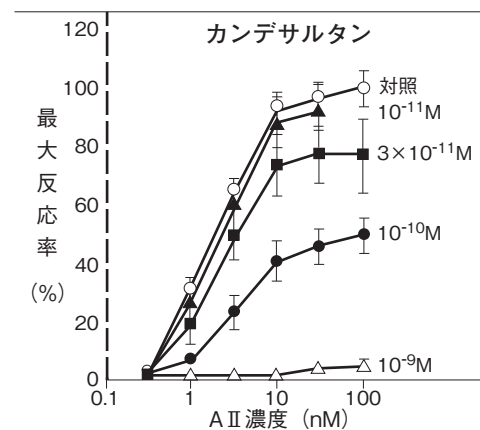
【試験方法】

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

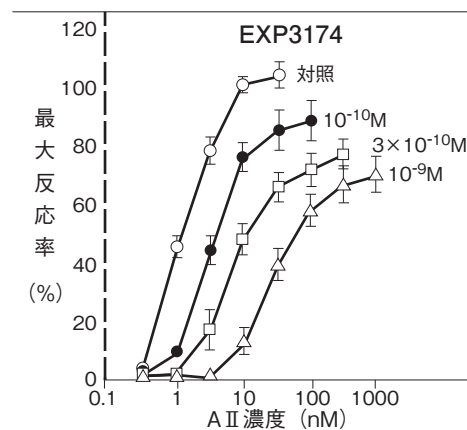
4) A II による血管収縮に対する抑制様式及びA II 受容体に対する結合及び解離速度 (*in vitro*)

A II によるウサギ摘出血管の収縮に対するカンデサルタンの抑制作用は、見かけ上非競合的な拮抗様式を示した¹⁸⁾。この機序としてカンデサルタンはA II と比べ、その結合部位からの解離が遅いためと考えられた²⁰⁾。

■A II による血管収縮に対する抑制様式

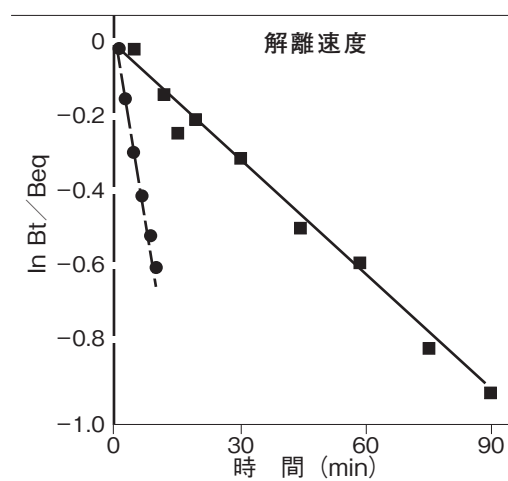
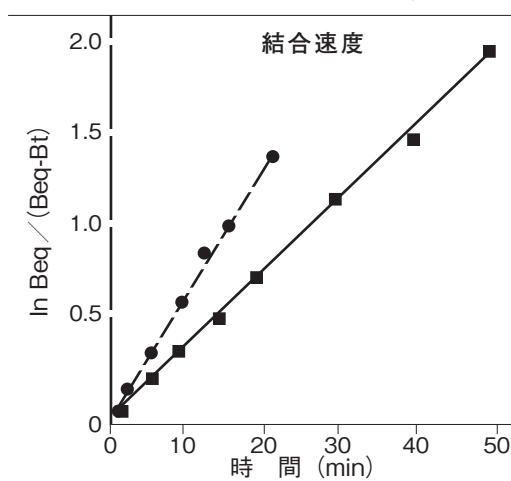


mean \pm SE, n=3~5



mean \pm SE, n=5

■A II 受容体への結合速度及び解離速度



●: アンジオテンシン II, ■: カンデサルタン, n=2~3

■ウシ副腎皮質膜分画におけるA II 受容体への結合及び解離速度定数

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

[試験方法]

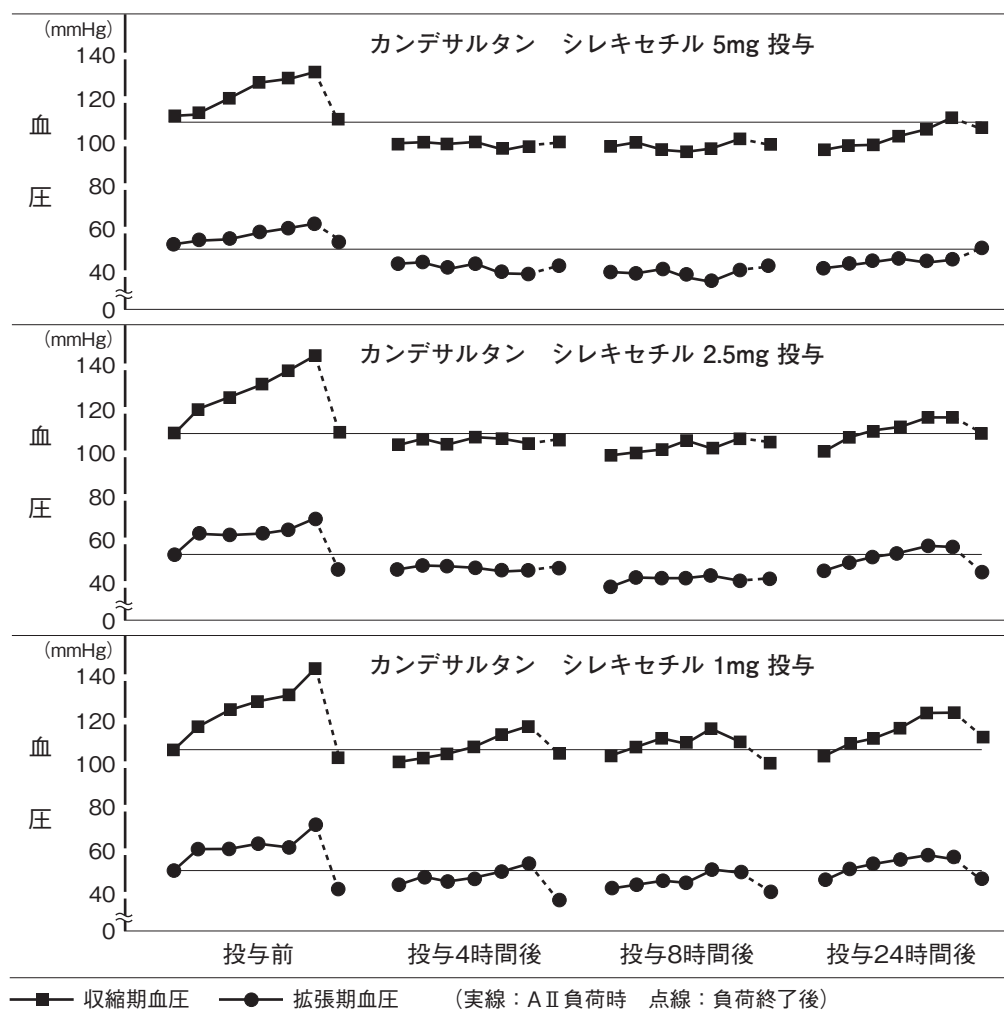
- ・摘出したウサギ大動脈標本を浴槽に懸垂し、2~3時間安定させた後にA II を累積的に添加し、収縮反応を記録した。洗浄後、薬物を適用し、その30分後にA II を累積的に添加し、薬物適用前の最大収縮反応に対する収縮率を計算した¹⁸⁾。
- ・ウシ副腎皮質膜分画において $[^3\text{H}]$ カンデサルタン及び $[^{125}\text{I}]$ A II を用いて結合及び解離試験を行い、カンデサルタン及びA II の結合速度定数及び解離速度定数を求めた²⁰⁾。

5) A II 負荷による昇圧反応抑制作用

①健康成人での検討

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

■A II 負荷昇圧反応に対するカンデサルタン シレキセチルの抑制作用



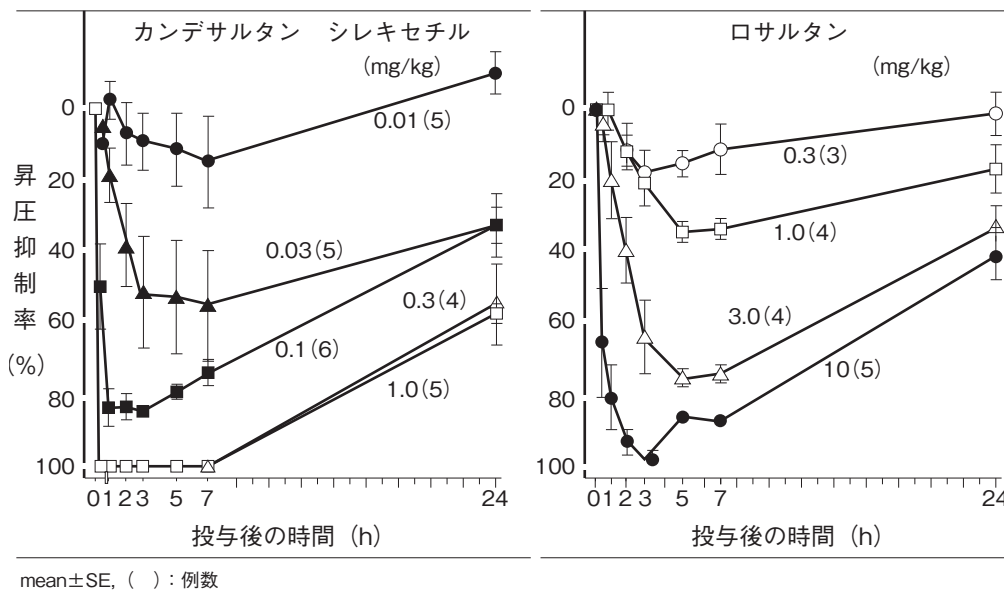
[試験方法]

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

②ラットでの検討

カンデサルタン シレキセチルは0.03～1mg/kgで用量に依存したA IIによる昇圧反応を抑制し、最小有効量は0.03mg/kgであり、0.3mg/kg以上では7時間後でもほぼ完全にAIIによる昇圧反応を抑制し、抑制作用は24時間後も持続した。ID₅₀値（投与0～24時間の間AII昇圧を50%抑制する用量）はカンデサルタン シレキセチルで0.07mg/kgであった¹⁸⁾。

■A II による昇圧反応に対する抑制作用



[試験方法]

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

6) レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響（健康成人）

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

■レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響

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

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

[試験方法]

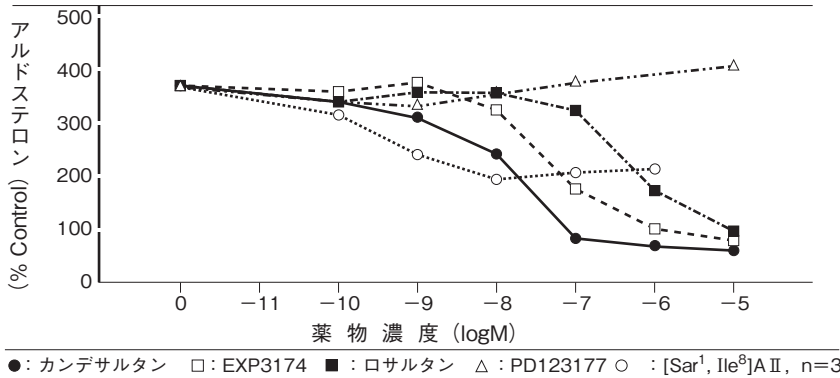
健康成人男子9例（年齢：38～54歳）を対象に、6例にカンデサルタン シレキセチル10mgを、3例にプラセボを1日1回経口投与、引き続き1日休薬後に6日間連続投与して、第1日目と第8日目に採血し、PRA、PAC、AI、AII及びARCはラジオイムノアッセイ法で、ACE活性は比色法で測定した。

(2) アルドステロン生成抑制作用

1) 副腎球状層細胞浮遊液での検討 (*in vitro*)

ウサギ副腎球状層細胞浮遊液にA II (10^{-10} M) を加えるとアルドステロン生成量は約4倍増加した。カンデサルタン及びEXP3174はこの上昇を濃度依存的に抑制し、カンデサルタンのIC₅₀値は6.24±2.75nMであった。AT₂受容体拮抗薬であるPD123177はアルドステロン生成に無影響であった¹⁹⁾。

■各種拮抗薬のAIIによるアルドステロン生成抑制作用



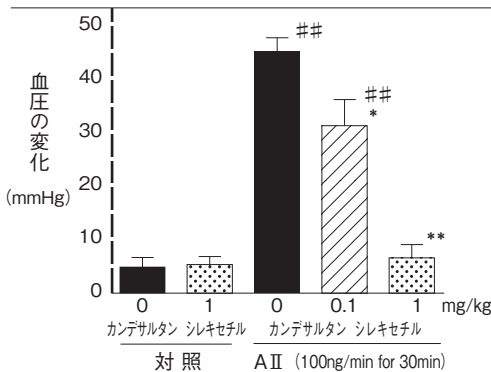
【試験方法】

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

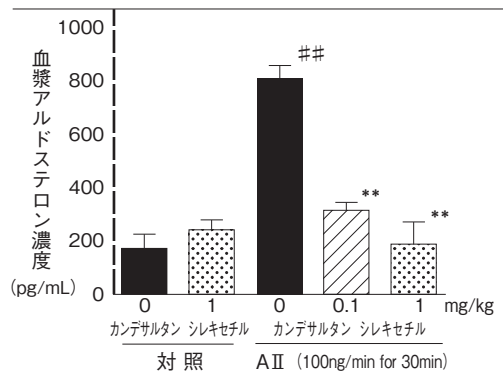
2) A II 注入ラットでの検討

ラットにA II 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A II 静注により上昇した血圧と血漿アルドステロン濃度を有意に低下した¹⁹⁾。

■血圧の変化



■血漿アルドステロンの変化



mean±SE, n=7~17, ##: p<0.01, Dunnett's t-test, 対照の比較
*: p<0.01, **: p<0.05, Dunnett's t-test, AII 静注ラットとの比較

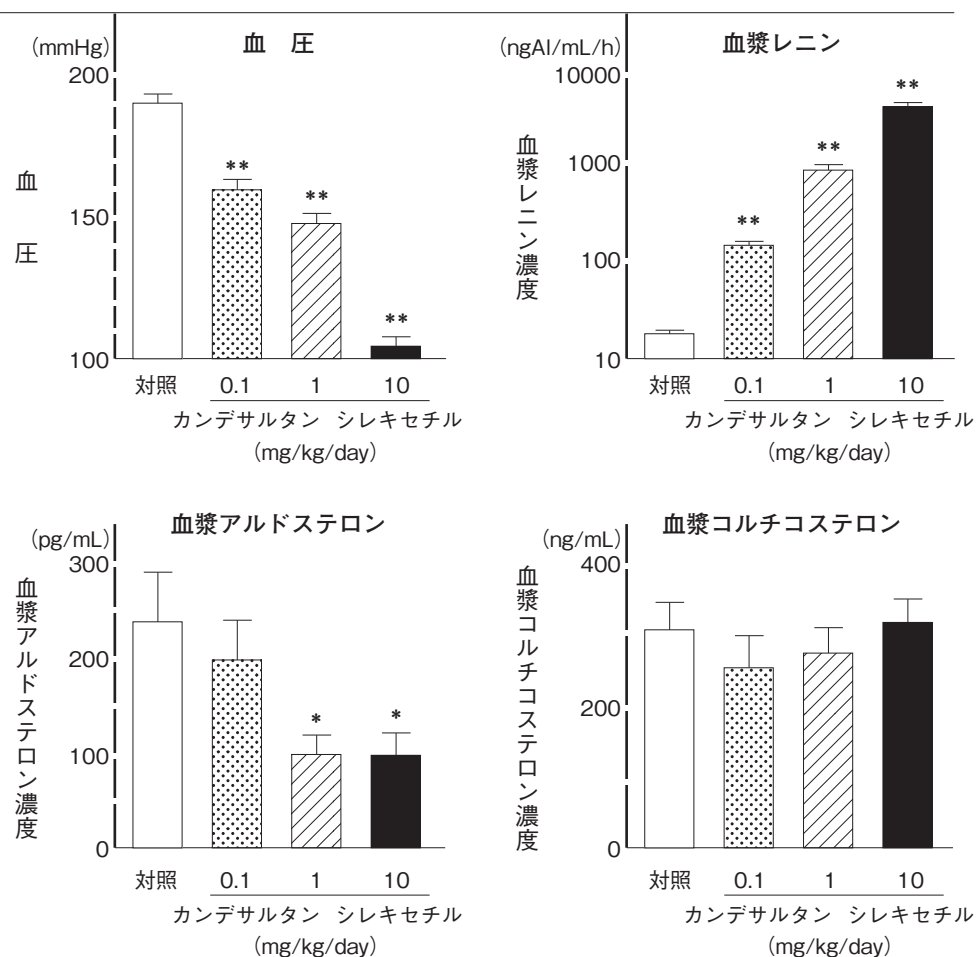
【試験方法】

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

3) 高血圧自然発症ラット (SHR) での検討

SHRにカンデサルタン シレキセチル0.1、1及び10mg/kgを2週間経口投与すると、用量に依存して血圧を下げ、血漿レニン濃度を上昇させた。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¹⁹⁾。

■血圧、血漿レニン、血漿アルドステロン及び血漿コルチコステロンの変化



mean±SE, n=9, **: p<0.01, *: p<0.05, Dunnett's t-test

[試験方法]

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

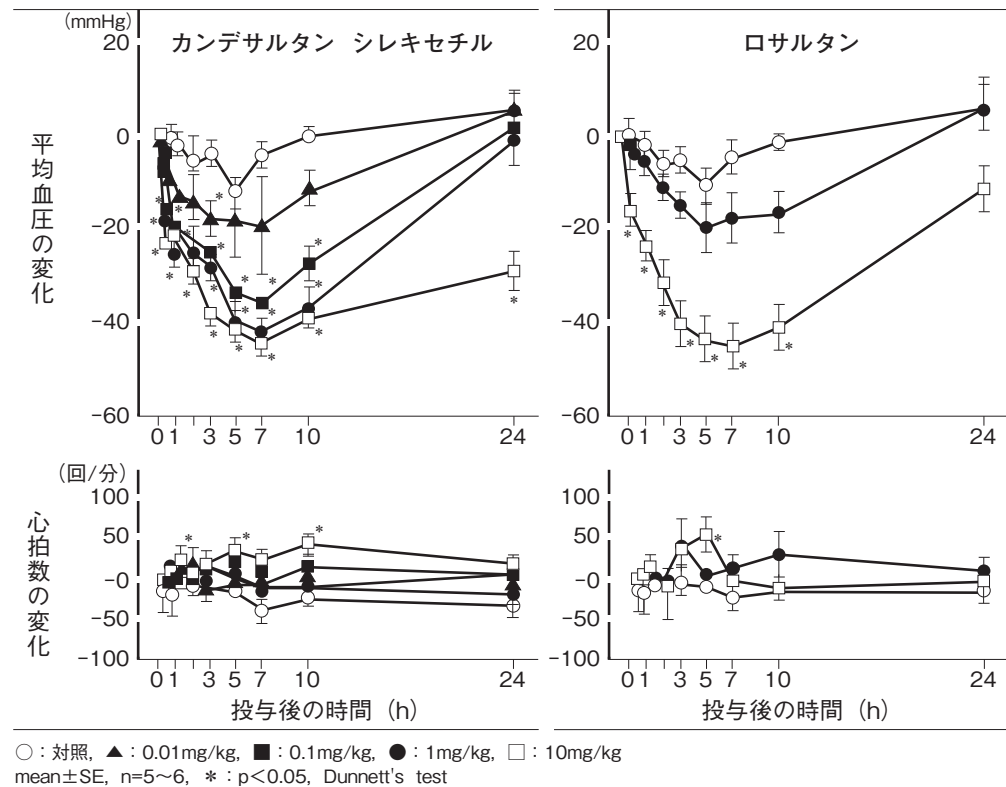
(3) 降圧作用

1) 高血圧自然発症ラット (SHR) での検討

①単回投与での降圧作用

カンデサルタン シレキセチル (0.01 ~ 10mg/kg) は経口投与で用量依存性の降圧作用を示した。0.1mg/kg以上の降圧作用は非常に顕著で、最大降圧反応は投与5 ~ 10時間後に認められた。降圧作用は10mg/kg投与で24時間後も持続した。平均血圧を24時間にわたって25mmHg以上低下させる投与量は、カンデサルタン シレキセチルでは0.68mg/kgであり、また心拍数にほとんど影響をあたえなかった²¹⁾。

■平均血圧及び心拍数の変化の推移



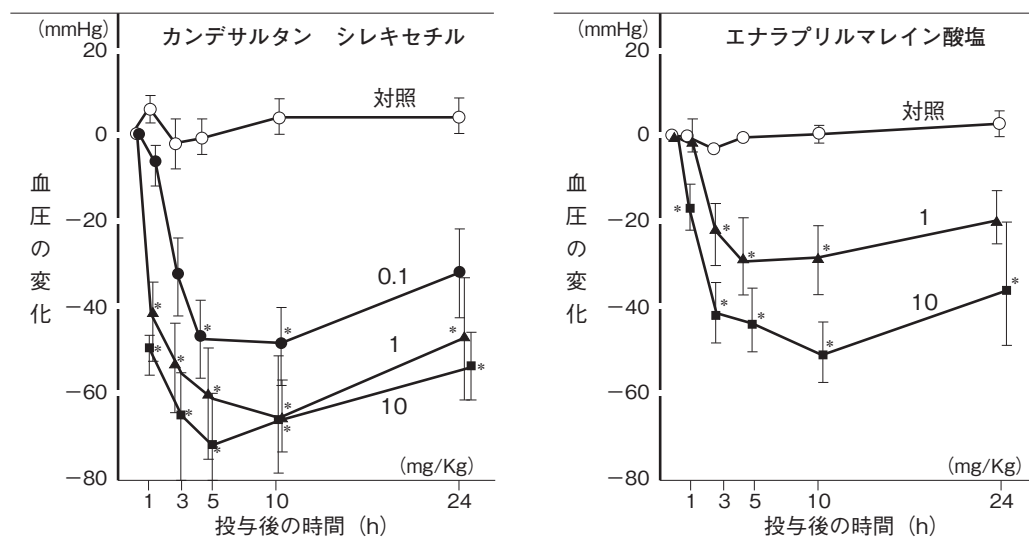
[試験方法]

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

2) 腎性高血圧ラットでの検討

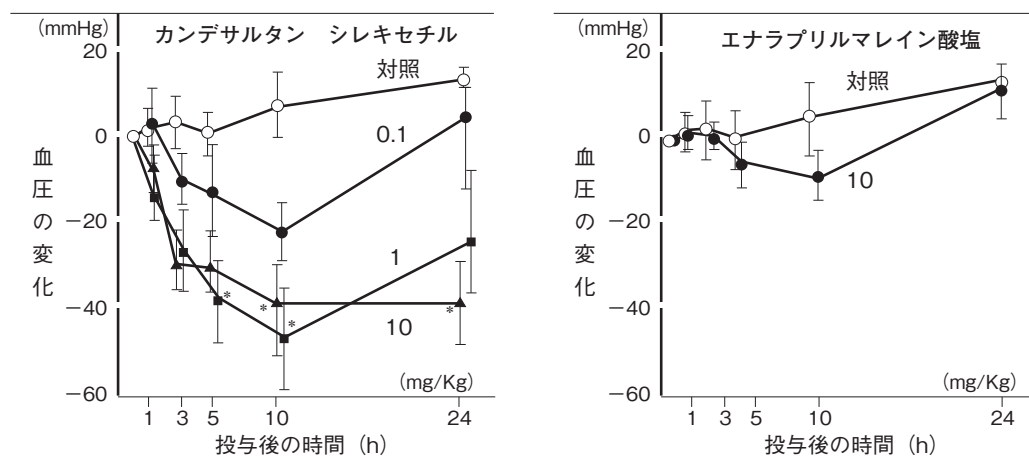
カンデサルタン シレキセチルは2腎1クリップ型高血圧ラットにおいて0.1mg/kg以上の用量で、1腎1クリップ型高血圧ラットにおいては1mg/kg以上の用量で有意な降圧作用を示した²²⁾。

■2腎1クリップ型高血圧ラットにおける血圧の変化の推移



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

■1腎1クリップ型高血圧ラットにおける血圧の変化の推移



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

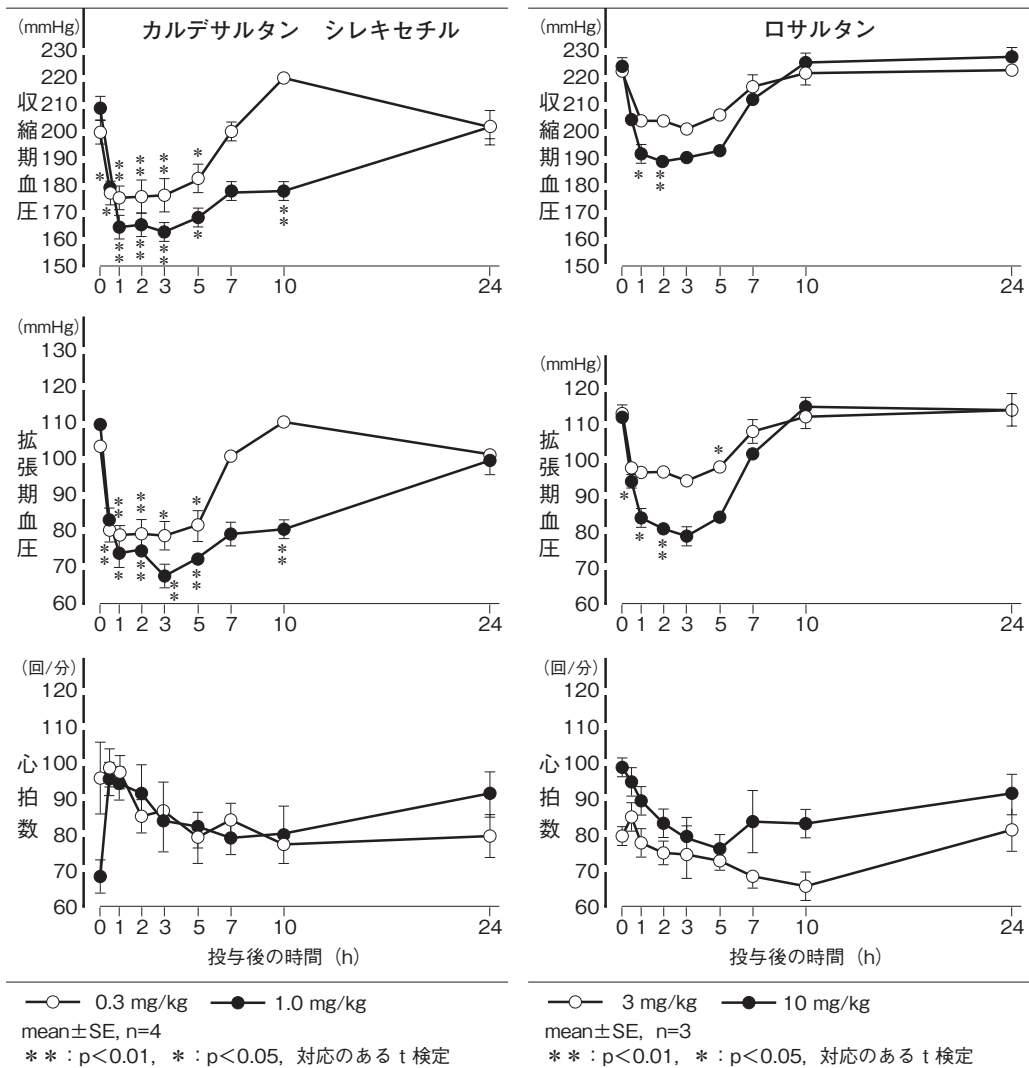
[試験方法]

ラットの一侧腎動脈を狭窄して作製した2腎1クリップ型高血圧モデル及び一侧腎動脈を狭窄するとともに対側腎を摘除した1腎1クリップ型高血圧モデルを用いた。血圧を測定するために大腿動脈から腹部大動脈にカニューレを留置し、その翌日に血圧を観血的に記録した。血圧が安定した時点で薬物を経口投与し、血圧の推移を測定した。

3) 腎性高血圧イヌでの検討

2腎1クリップ型高血圧イヌにカンデサルタン シレキセチル0.3mg/kgを経口投与すると、投与後30分から収縮期血圧及び拡張期血圧とも有意に低下し、作用は投与後5時間まで持続した。1mg/kgを経口投与すると、降圧作用はさらに強くなり、作用は投与後10時間まで持続した。心拍数はいずれの投与量でも変化は認められなかった²³⁾。

■2腎1クリップ型高血圧イヌにおける血圧及び脈拍数の推移



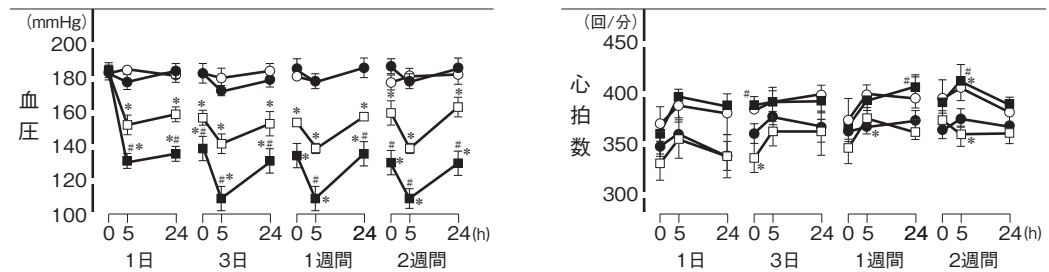
[試験方法]

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

4) 他降圧薬との併用による降圧効果の検討 (SHR)

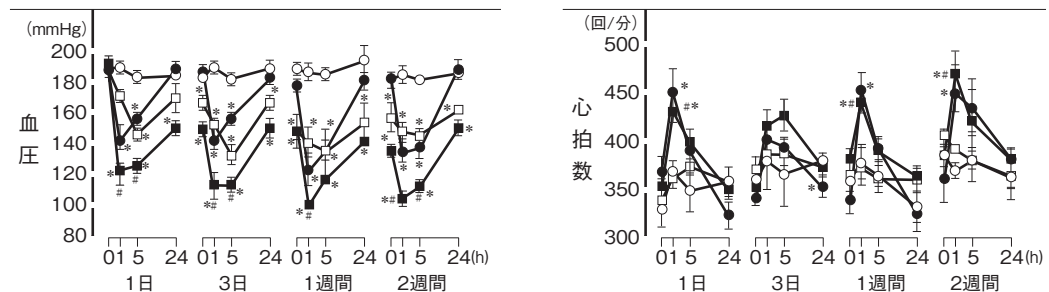
高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、カンデサルタン シレキセチルと利尿降圧薬 (ヒドロクロロチアジド) あるいはカルシウム拮抗薬 (マニジピン塩酸塩) との併用による降圧効果を検討した。カンデサルタン シレキセチル1mg/kgとヒドロクロロチアジド10mg/kgは相乗的な、マニジピン塩酸塩3mg/kgとは相加的な降圧効果の増強が認められた。心拍数はカンデサルタン シレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドは無影響であったが、マニジピン塩酸塩は増加した。しかし、この増加はカンデサルタン シレキセチルの併用により影響されなかった。カンデサルタン シレキセチルは尿量及び尿中ナトリウム排泄量をわずかに増加させたが、ヒドロクロロチアジドによる利尿作用にほとんど影響をあたえなかった²⁴⁾。

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



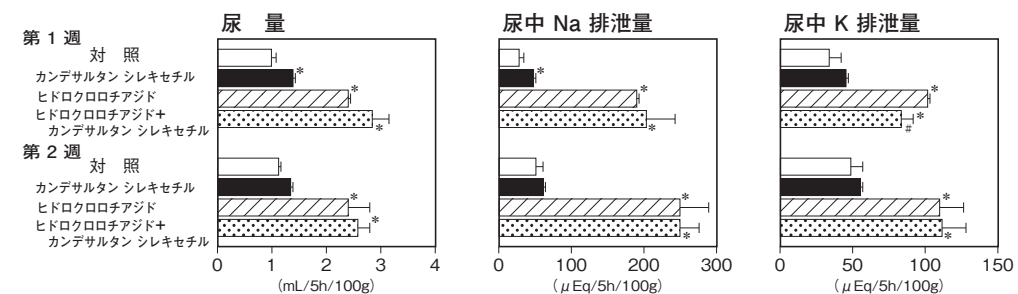
○: 対照群 ●: ヒドロクロロチアジド □: カンデサルタン シレキセチル ■: カンデサルタン シレキセチル + ヒドロクロロチアジド mean±SE, n=4, *: p<0.05, Dunnett's test, 対照との比較, #: p<0.05, Dunnett's test, カンデサルタン シレキセチルとの比較

■カンデサルタン シレキセチルとマニジピン塩酸塩の血圧及び心拍数に及ぼす影響



○: 対照群 ●: マニジピン □: カンデサルタン シレキセチル ■: カンデサルタン シレキセチル + マニジピン mean±SE, n=4, *: p<0.05, Dunnett's test, 対照との比較, #: p<0.05, Dunnett's test, カンデサルタン シレキセチルとの比較

■カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドの利尿作用



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

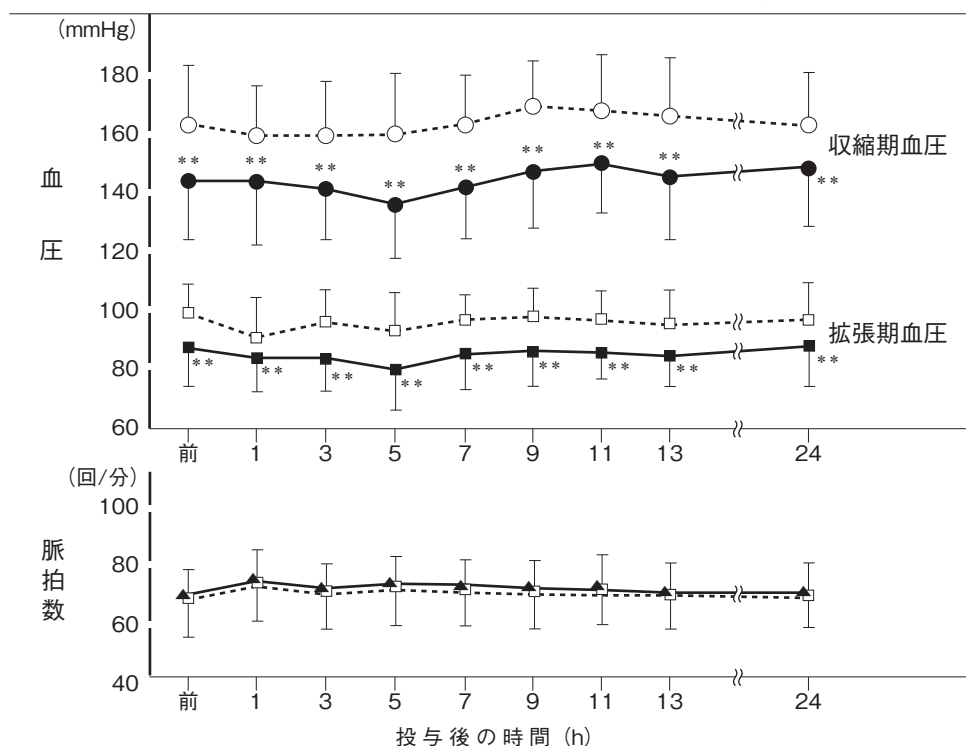
[試験方法]

SHRを用いカンデサルタン シレキセチル1mg/kgとヒドロクロロチアジド10mg/kgあるいはマニジピン塩酸塩3mg/kgを単独あるいは併用して1日1回、2週間経口投与して血圧及び心拍数を非観血的に測定した。また、ヒドロクロロチアジドとの併用による利尿作用を投与後1週間目と2週間目に5時間尿を採取して測定した。

(4) 血圧日内変動に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、プロプレスを一日内1回朝食後に投与し、血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。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の成績から、プロプレスは血圧の日内変動に有意な影響をあたえることなく、降圧効果を示した¹¹⁾。

■プロプレス1日1回投与による、24時間の血圧及び脈拍数の推移



----- : 観察期, ——— : 治療期, mean±SD, **: p≤0.01, 対応のある t 検定

■血圧の標準偏差

| 項目 | 測定時期 | mmHg (mean±SD) | 検定 |
|-------|------|----------------|----|
| 収縮期血圧 | 観察期 | 10.2±4.3 | NS |
| | 治療期 | 9.8±3.4 | |
| 拡張期血圧 | 観察期 | 7.0±2.7 | NS |
| | 治療期 | 6.7±2.6 | |
| 平均血圧 | 観察期 | 7.3±2.9 | NS |
| | 治療期 | 7.2±2.5 | |

■血圧の日内較差

| 項目 | 測定時期 | mmHg (mean±SD) | 検定 |
|-------|------|----------------|----|
| 収縮期血圧 | 観察期 | 30.6±14.6 | NS |
| | 治療期 | 30.1±10.8 | |
| 拡張期血圧 | 観察期 | 21.5± 9.4 | NS |
| | 治療期 | 21.0± 9.1 | |
| 平均血圧 | 観察期 | 21.9±10.4 | NS |
| | 治療期 | 22.2± 8.8 | |

NS : p>0.05, 対応のある t 検定

【試験方法】

軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者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、プロプレスを1日1回1mg→2mg→4mg→8mgの漸増法で十分な降圧効果が得られるまで投与した。血圧は観察期終了日及び十分な降圧が得られた翌日に、投与前、投与後1、3、5、7、9、11、13、24時間の9時点で測定した。8mgに増量しても十分な降圧効果が得られない場合は、治療最終日に同様の9時点で測定した。

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

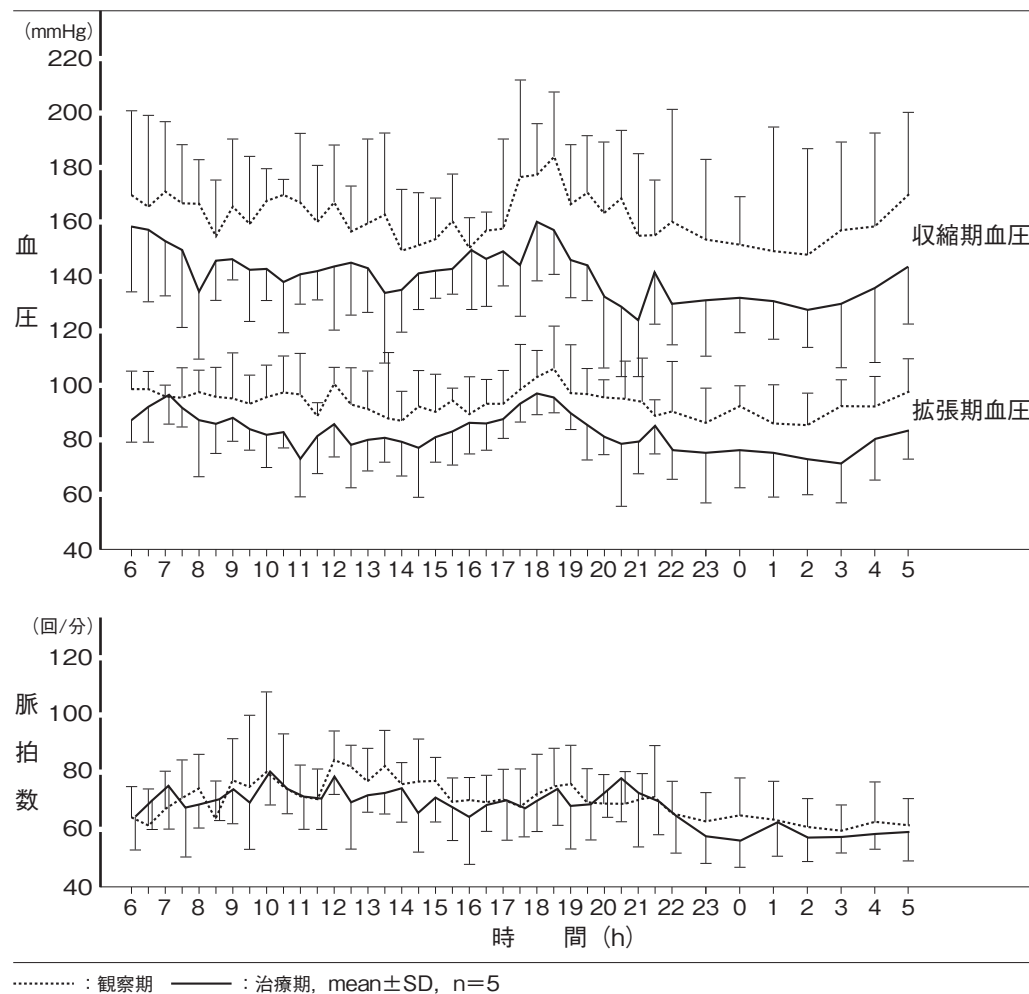
(5) 24時間血圧モニターを使用した試験成績（本態性高血圧症患者）

1) 入院患者での検討

軽症～中等症の本態性高血圧症患者にプロプレス4～8mgを1日1回朝食後に3～11日間投与し、携帯型自動血圧計を用いて24時間の血圧変動を測定した。

本剤投与により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²⁵⁾。

■血圧及び脈拍数の24時間測定値の推移



[試験方法]

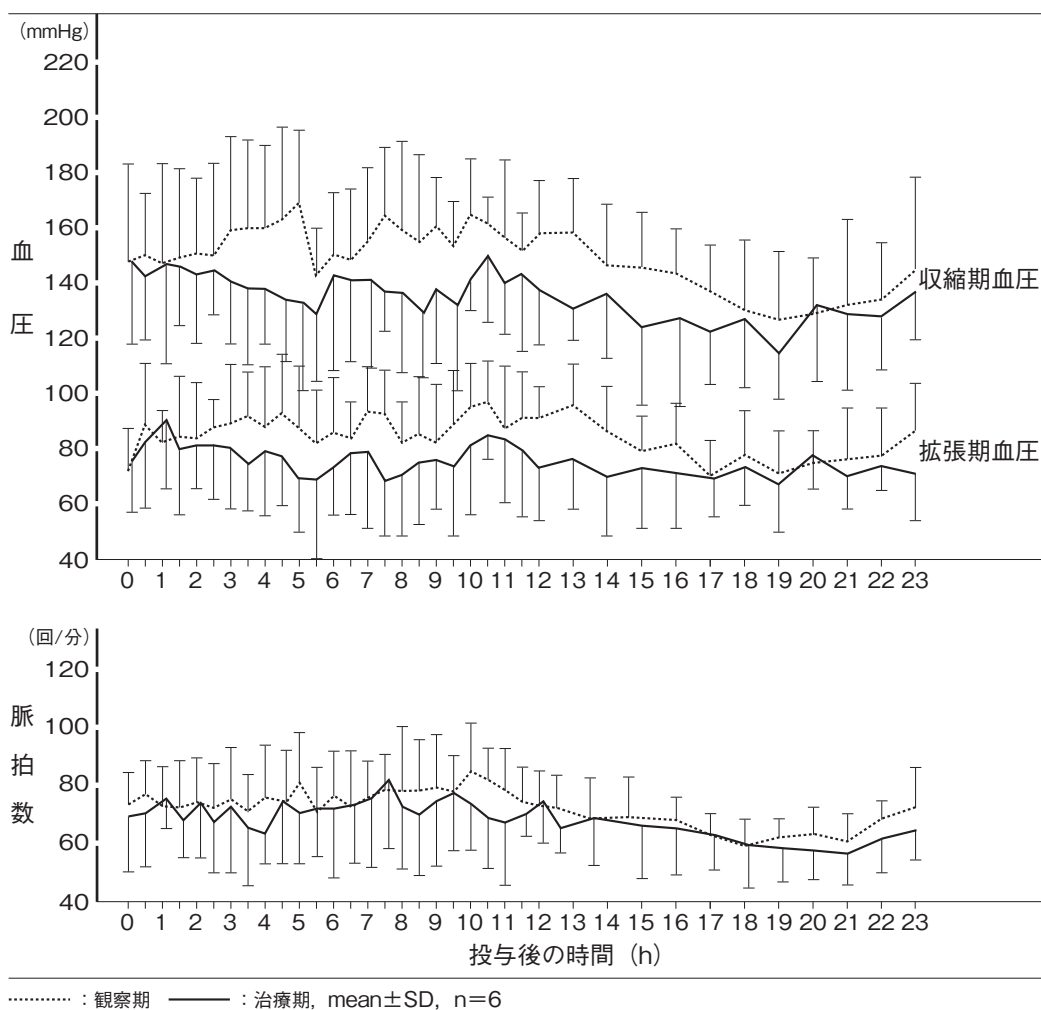
軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者5例（年齢:57～78歳）を対象に、1週間の観察期（プラセボ投与）の後、プロプレス1日1回4mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合は8mgに増量した。血圧は観察期及び治療期終了日に、携帯型自動血圧計を用いて測定した。

2) 外来患者での検討

軽症～中等症の本態性高血圧症患者にプロプレス4mgを1日1回朝食後に3～6週間投与し、携帯型自動血圧計を用いて24時間の血圧変動を測定した。

本剤投与により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²⁶⁾。

■血圧及び脈拍数の24時間測定値の推移



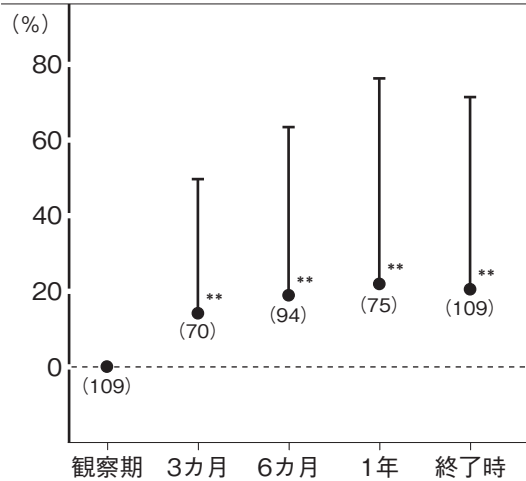
[試験方法]

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

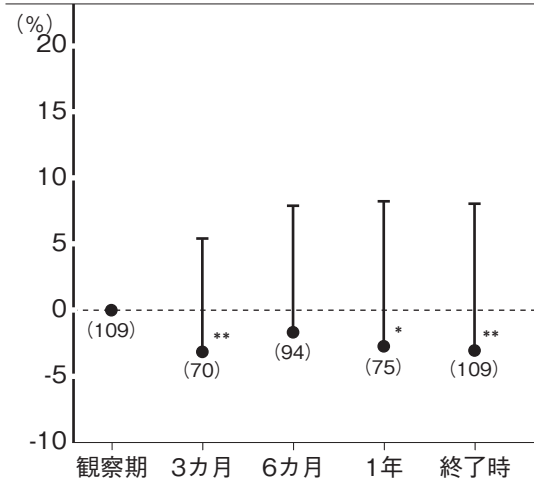
(6) 心行動態改善作用（慢性心不全患者）

慢性心不全患者に、プロプレス4～8mgを1日1回朝食後に1年間経口投与し、心行動態に及ぼす影響を検討した。プロプレス投与により、有意に駆出分画（EF）を増加させ、左室拡張末期径（LVDd）、左室収縮末期径（LVDs）、心胸郭比（CTR）を減少させた。

■EFの変化率の推移

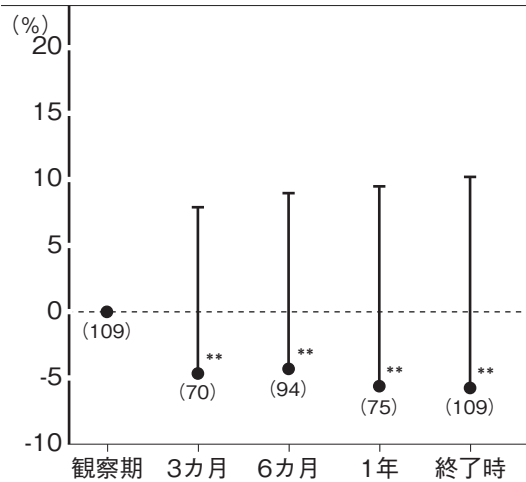


■LVDdの変化率の推移

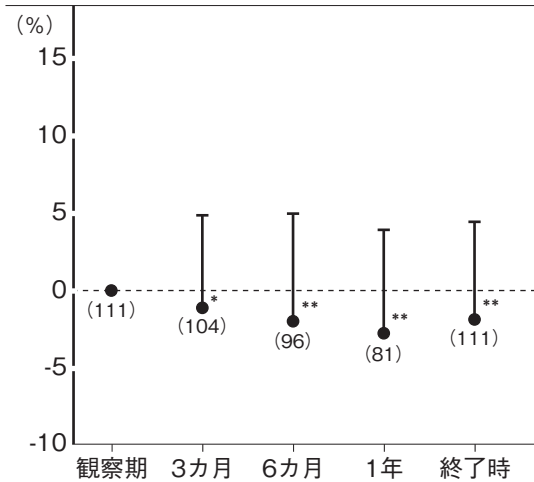


mean±SD、（ ）：例数、**：p≤0.01、*：p≤0.05（投与前との比較、1標本t検定）

■LVDsの変化率の推移



■CTRの変化率の推移



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

[試験方法]

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

（承認時資料：2005年10月）

注）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、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

(7) その他の作用

1) 心行動態に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、プロプレス2～8mgを1日1回朝食後に8～12週間投与し、シネMRIを用い心行動態に及ぼす影響を検討した。

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

■心行動態に及ぼす影響（シネMRI）

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

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

[試験方法]

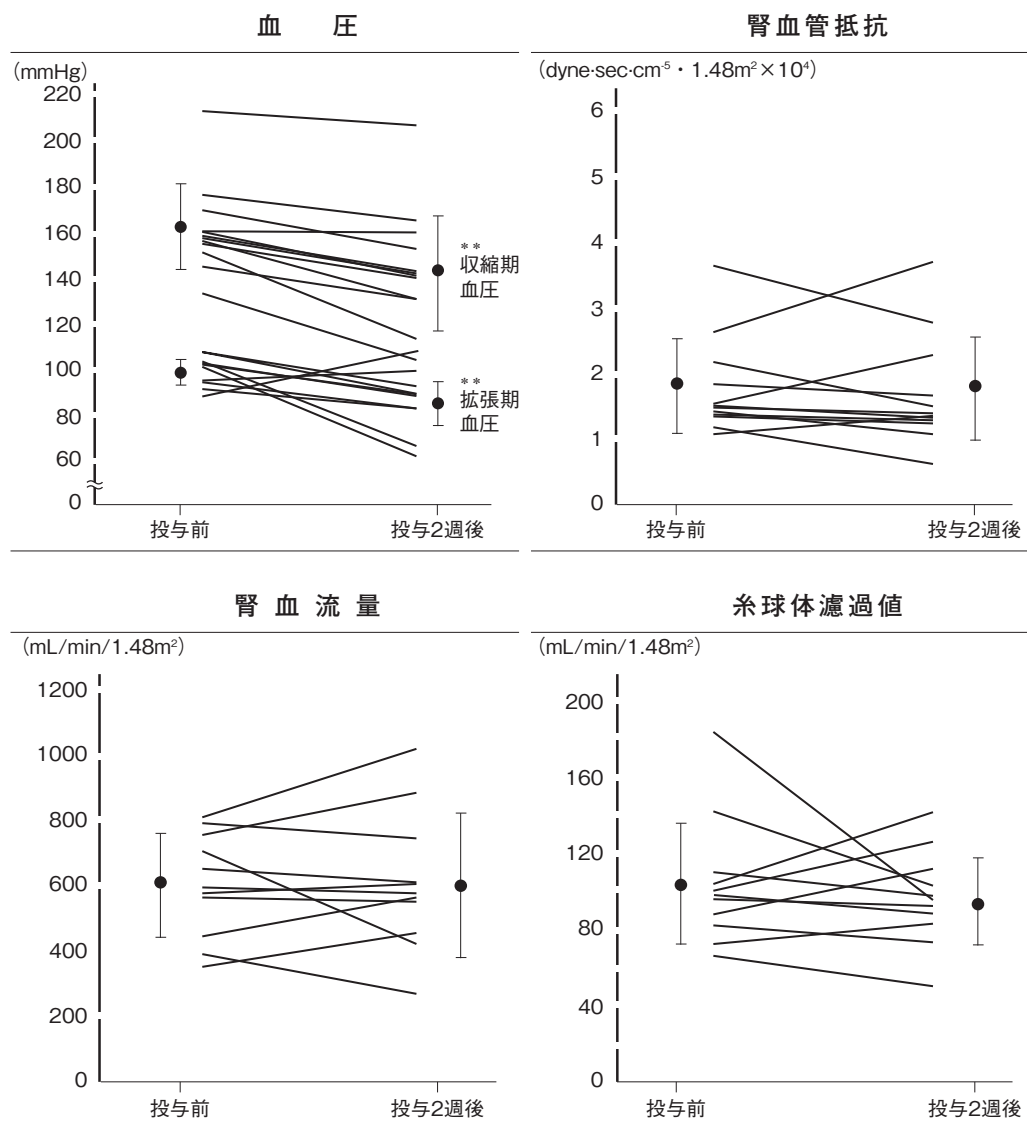
軽症～中等症の本態性高血圧症患者17例（年齢：30～74歳）を対象に、4週間の観察期（プラセボ投与）の後、プロプレス1日1回2mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、8～12週間投与した。観察期及び投与終了時にシネMRIを実施した。

2) 腎循環に及ぼす影響 (本態性高血圧症患者)

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、プロプレス2～8mgを1日1回朝食後に2週間投与し、腎循環に及ぼす影響を検討した。

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

■プロプレス投与前後の血圧及び腎循環の変化



mean±SD, n=11, **: $p \leq 0.01$, 対応のある t 検定

[試験方法]

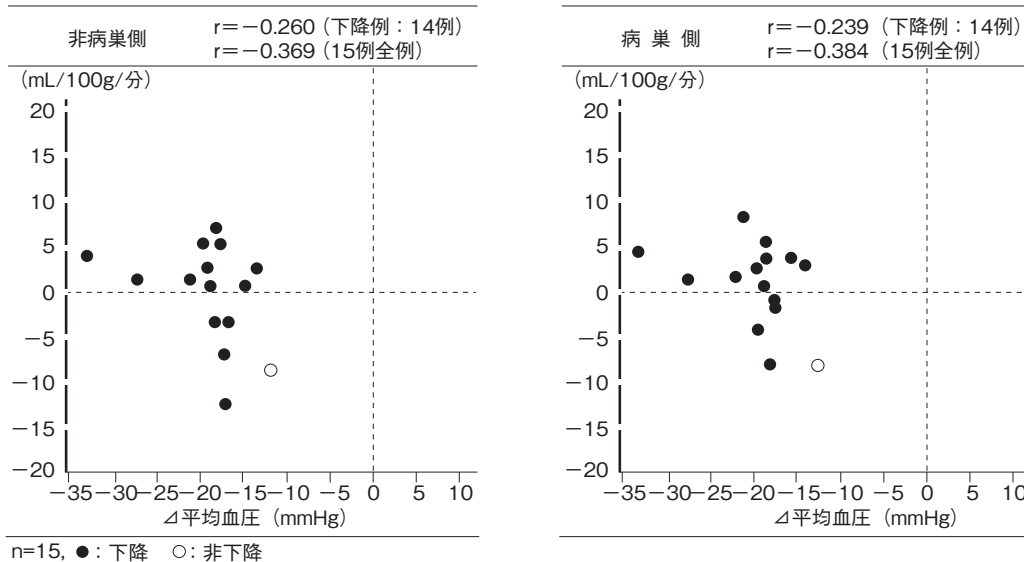
軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者11例 (年齢:36～68歳) を対象に、2週間の観察期 (プラセボ投与) の後、プロプレス1日1回朝食後4mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られない場合は、8mg/日まで増量した。また、過度の降圧がみられた場合は減量または中止した。観察期終了日及び投与2週後に腎クリアランス検査を実施し、糸球体濾過値は内因性クレアチニンクリアランス法により算出した。

3) 脳循環に及ぼす影響（脳血管障害を有する本態性高血圧症患者）

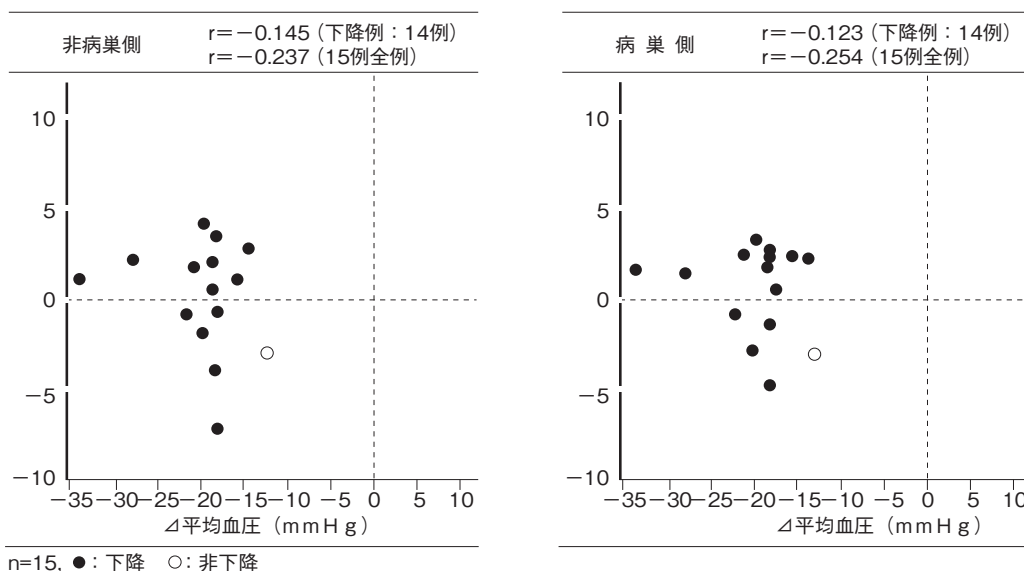
脳血管障害を有する本態性高血圧症患者に、プロプレス2～8mgを1日1回朝食後に8週間投与し、脳血流量に及ぼす影響を検討した。

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

■灰白質流量（F1）の変化量と降圧度との関係



■Initial Slope Index (ISI) の変化量と降圧度との関係



[試験方法]

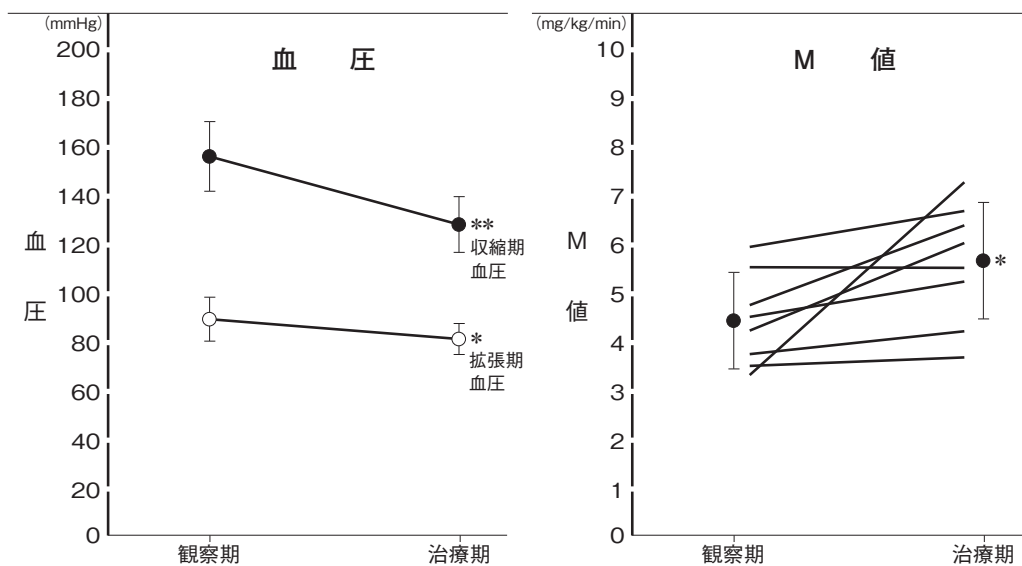
発症後1カ月以上経過した脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例（年齢：26～74歳）を対象に、入院例は2週間、外来例は4週間の観察期（プラセボ投与）の後、プロプレス1日1回朝食後2mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、8週間投与した。脳血流量は¹³³Xe吸入法で測定した。

4) インスリン感受性に及ぼす影響 (本態性高血圧症患者)

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、プロプレス2～8mgを1日1回朝食後に2週間投与し、インスリン感受性に及ぼす影響を検討した。

本剤投与により血圧は有意に下降し、M値は有意に上昇した³⁰⁾。

■血圧及びインスリン感受性に及ぼす影響



mean±SD, n=8, **: p<0.01, *: p<0.05, 1 標本 t 検定

[試験方法]

軽症～中等症の本態性高血圧症患者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、プロプレス1日1回朝食後2mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、4mg/日→8mg/日と増量し、2週間投与した。観察期及び治療終了後にグルコース・クランプ法によりM値を測定した。

5) 脂質代謝に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

軽症～中等症の本態性高血圧症患者に、プロプレス4～12mgを1日1回朝食後に8～24週間投与し、血清脂質に及ぼす影響を検討した。

本剤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¹²⁾。

■血清脂質及び体重に及ぼす影響

| 検査項目 | | 症例数 | 観察期 | 治療期 8～12週時 | 検 ²⁾ 定 | 症例数 | 観察期 | 治療期 20～24週時 | 検 ²⁾ 定 | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------|----------|---------------|----------------------|-----|----------|----------------|----------------------|-----------|----|
| 総コレステロール (mg/dL) | | 19 ¹⁾ | 203±40 | 202±49 | NS | 12 | 187±23 | 189±25 | NS | | |
| トリグリセライド (mg/dL) | | | 137±60 | 136±76 | NS | | 114±28 | 132±105 | NS | | |
| リ ポ 蛋 白 脂 質 分 画 | HDL-コレステロール (mg/dL) | | 51±11 | 54±13 | NS | | 54±10 | 57±12 | NS | | |
| | LDL-コレステロール (mg/dL) | | 127±33 | 127±37 | NS | | 111±19 | 113±28 | NS | | |
| | VLDL-コレステロール (mg/dL) | | 26±14 | 22±17 | NS | | 21±14 | 19±13 | NS | | |
| | HDL-トリグリセライド (mg/dL) | | 12± 3 | 12± 3 | NS | | 12± 2 | 12± 3 | NS | | |
| | LDL-トリグリセライド (mg/dL) | | 30± 9 | 30± 8 | NS | | 25± 3 | 26± 6 | NS | | |
| | VLDL-トリグリセライド (mg/dL) | | 95±53 | 93±69 | NS | | 77±29 | 94±103 | NS | | |
| | HDL ₂ -コレステロール (mg/dL) | | 31± 8 | 33± 9 | NS | | 34± 8 | 35±10 | NS | | |
| HDL ₃ -コレステロール (mg/dL) | 20± 4 | | 21± 6 | NS | 21± 4 | | 22± 3 | NS | | | |
| LCAT (nmol/mL/h) | | | 91±24 | 84±28 | NS | | 91±22 | 87±16 | NS | | |
| ア ポ 蛋 白 | A-I (mg/dL) | | 151±26 | 149±29 | NS | | 158±30 | 155±22 | NS | | |
| | A-II (mg/dL) | | 39± 5 | 38± 6 | NS | | 39± 4 | 39± 7 | NS | | |
| | B (mg/dL) | | 115±37 | 109±30 | NS | | 100±23 | 102±27 | NS | | |
| | C-II (mg/dL) | | 5.3± 2.2 | 5.4± 3.1 | NS | | 5.0± 2.0 | 5.6± 2.7 | NS | | |
| | C-III (mg/dL) | | 15± 6 | 15± 8 | NS | | 14± 4 | 15± 6 | NS | | |
| | E (mg/dL) | | 6.8± 2.5 | 6.9± 3.0 | NS | | 6.1± 1.4 | 6.7± 3.2 | NS | | |
| 体 重 (kg) | | | 3 | 64.0±12.8 | 64.0±12.8 | | NS | 13 | 61.1± 6.2 | 61.5± 6.0 | NS |

mean±SD

1) 観察期および治療期20～24週時のみ実施の1例を除く

2) NS : p>0.05、対応のある t 検定

【試験方法】

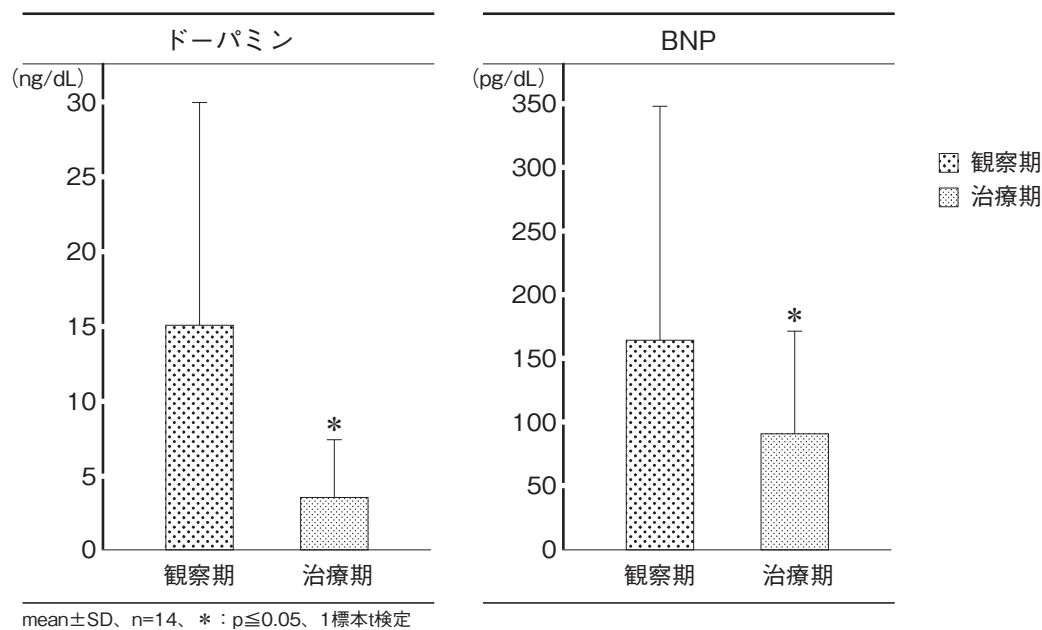
軽症～中等症の本態性高血圧症患者20例（年齢：36～72歳）を対象に、4週間の観察期（プラセボ投与）の後、プロプレス1日1回朝食後4mgから投与を開始し、十分な降圧効果が得られるまで、8mg/日→12mg/日と増量し、8～24週間投与した。

6) ホルモンに及ぼす影響 (慢性心不全患者)

慢性心不全患者に、プロプレス2～8mgを1日1回朝食後に12週間経口投与し、血中ホルモンに及ぼす影響を検討した。

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

■ホルモンに及ぼす影響



[試験方法]

慢性心不全患者16例を対象に、2週間の観察期 (プラセボ投与) の後、プロプレス1日1回朝食後2mgから投与を開始し、症状に応じて2mg/日～8mg/日の範囲内で適宜増減し、12週間投与した。

(承認時資料：2005年10月)

注) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 本態性高血圧症患者での検討

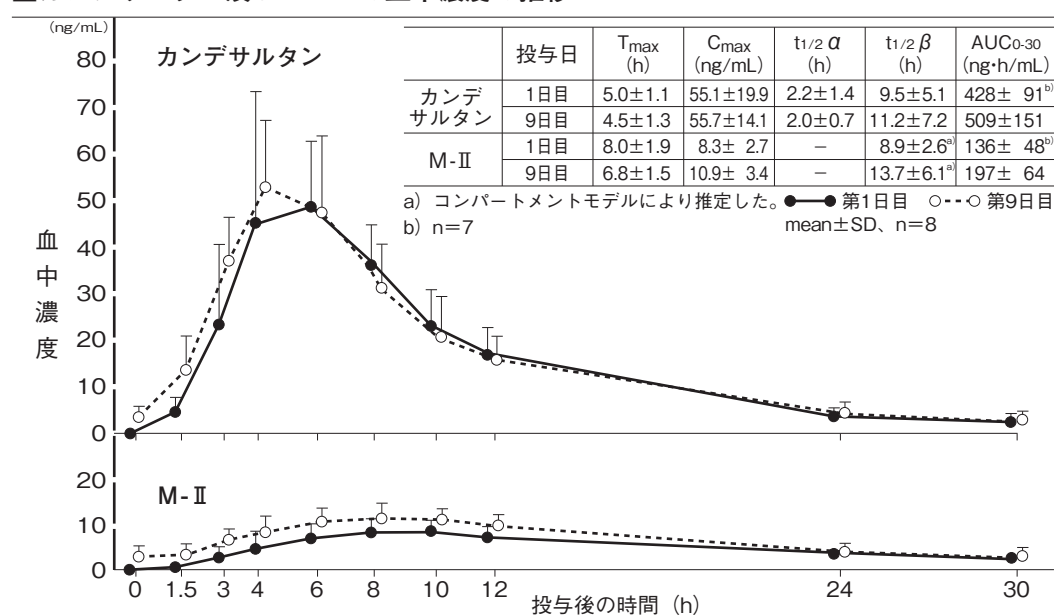
腎機能正常の本態性高血圧症患者8例（年齢：38～68歳）にプロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの血中濃度を検討した。

血中には活性代謝物カンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが検出され、カンデサルタンシレキセチルはほとんど検出されなかった。

カンデサルタンの血中濃度は第1日目は投与6時間後に、第9日目は投与4時間後にピークに達した後、投与24時間後には第1日目で4.7ng/mL、第9日目で5.1ng/mLに低下した。

M-IIの血中濃度は第1日目では投与8時間後に、第9日目では投与6時間後にピークに達した後、投与24時間後には第1日目で3.6ng/mL、第9日目で4.3ng/mLに低下した³¹⁾。

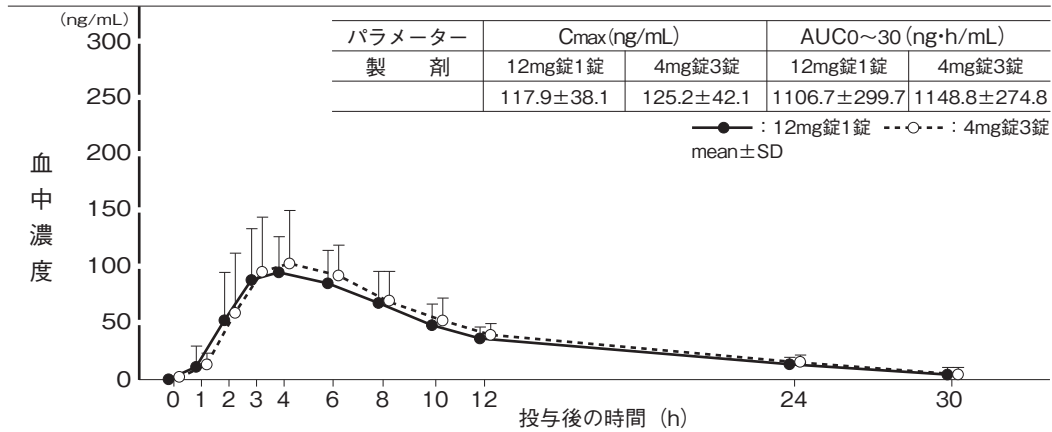
■カンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移



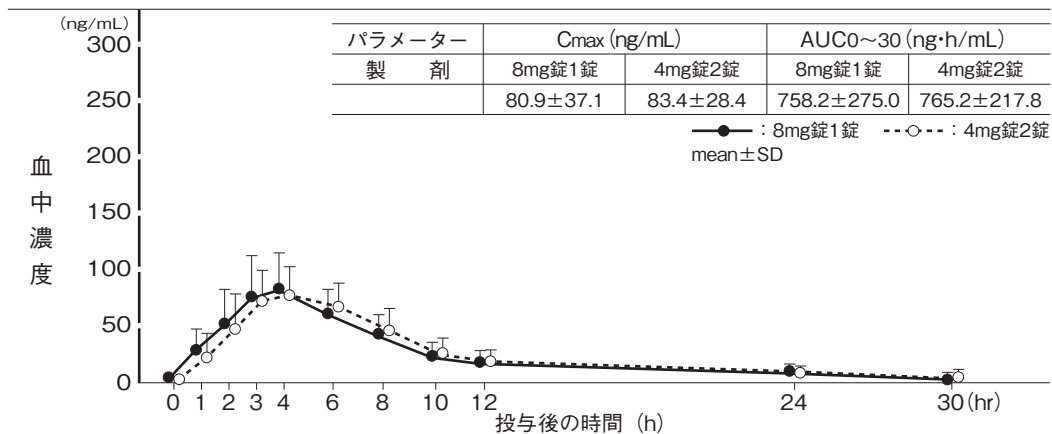
(2) 各製剤の生物学的同等性の検討 (健康成人)

健康成人39例を対象にプロプレス4mg錠を対照製剤に、12mg錠、8mg錠及び2mg錠の生物学的同等性をクロスオーバー法により検討した。朝絶食下に水100mLで経口投与して血中カンデサルタン濃度を測定した結果、血中濃度のピークはいずれの試験でも4時間後にあり、濃度推移はほぼ同様のパターンを示した³²⁾。

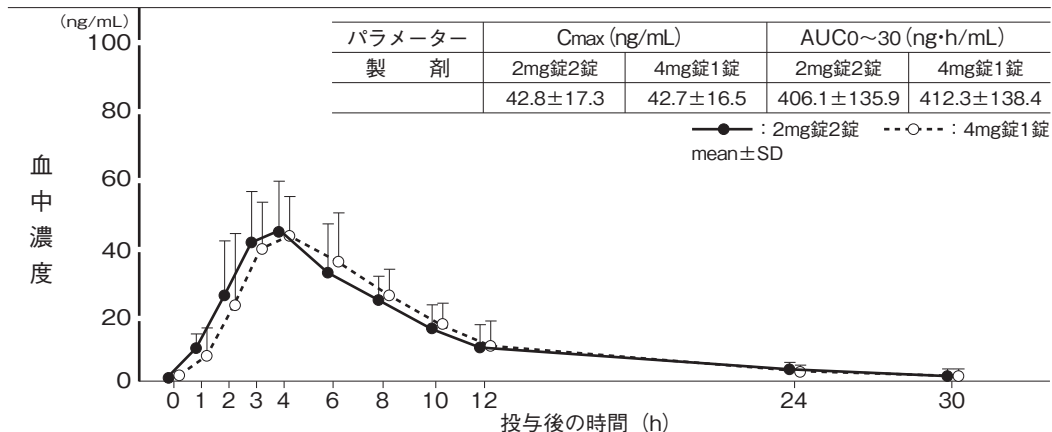
■カンデサルタンの血中濃度の推移 (12mg錠1錠と4mg錠3錠の比較)



■カンデサルタンの血中濃度の推移 (8mg錠1錠と4mg錠2錠の比較)



■カンデサルタンの血中濃度の推移 (2mg錠2錠と4mg錠1錠の比較)



(3) 中毒域

該当資料なし

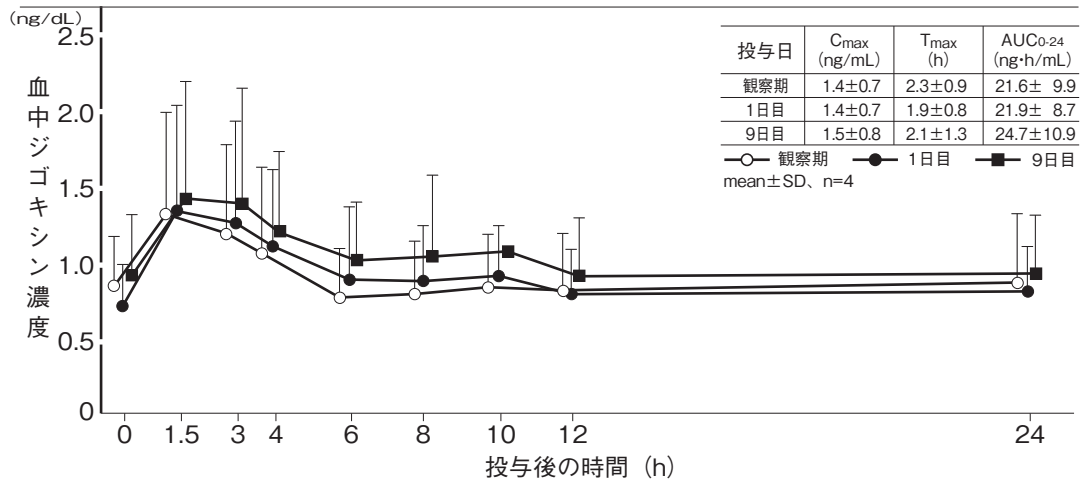
(4) 食事・併用薬の影響

血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響

メチルジゴキシン服用中の慢性心不全患者5例（年齢：54～74歳）を対象に、プロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後7日間連続投与したときの血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響を検討した。

血中ジゴキシン濃度は、本剤非投与時に比較して増加は認められなかった。また、カンデサルタンの血中濃度は本態性高血圧症患者に本剤を単独投与した場合とほとんど差は認められなかった³³⁾。

■ジゴキシンの血中濃度の推移



2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度をNONMEMにて解析した³⁴⁾。

(2) 吸収速度定数

標準的な本態性高血圧症患者（65歳未満、男性、肝機能正常）におけるカンデサルタンの一次吸収速度定数は0.452 (h⁻¹) であった³⁴⁾。

(3) 消失速度定数

標準的な本態性高血圧症患者（65歳未満、男性、肝機能正常）におけるカンデサルタンの消失速度定数は0.100 (h⁻¹) であった。

(承認時資料：1999年3月)

(4) クリアランス

標準的な本態性高血圧症患者（65歳未満、男性、肝機能正常）におけるカンデサルタンのクリアランスは0.129（L/h/kg）であった³⁴⁾。

(5) 分布容積

標準的な本態性高血圧症患者（65歳未満、男性、肝機能正常）におけるカンデサルタンの見かけの分布容積は1.29（L/kg）であった³⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度をNONMEMにて解析した³⁴⁾。

(2) パラメータ変動要因

健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標（AST、ALT）、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値>40又はALT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³⁴⁾。

4. 吸収

◇バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人男子8例に [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル8mgをアルコールに溶かして経口投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは42.3（34.3～55.6）%であった³⁵⁾。

(参考) [ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルを投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは、ラットで19～28%、イヌで5%であった³⁶⁾。

◇吸収部位

(参考) [ラット]

[¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルを胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸部分を結紮（腸

管は各6cm) したラットの各結紮部位に投与して、¹⁴Cの血漿中濃度を測定した結果、主に小腸から吸収された。

[¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルを空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2時間で投与放射能の11%が門脈経由で吸収され、残りは腸管と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血漿中の¹⁴Cの大部分(76%)はカンデサルタンであり、未変化体は総¹⁴Cの3%だった。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したときの¹⁴Cの胸管リンパ液からの回収率は、24時間で投与量の1.8%だった。

これらの結果から、ラットに経口投与したカンデサルタン シレキセチルは吸収過程で大部分がカンデサルタンに代謝された後、小腸から門脈を介して吸収されることが示された³⁶⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい³⁶⁾。濃度は「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠19日目のラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、胎児血漿中の¹⁴C濃度は、投与24時間以後では母体血漿中よりも高く、投与32時間後にピークに達し、その後は徐々に低下した。また¹⁴Cは胎児の組織にも移行した。胎児血漿中には未変化体は検出されず、主成分はカンデサルタンであった。¹⁴Cは羊水中にも検出されたが、投与32時間後までの濃度は胎盤中より低いことから、胎児へは主に胎盤を介して移行すると推察された³⁶⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの胎児への移行性

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

mean±SD, n=3

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産14日目のラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、乳汁、乳腺中の¹⁴Cは血漿に比べ低い濃度で推移し、3時間でピークを示した後、徐々に低下した。乳汁、乳腺中に未変化体は認められず、カンデサルタンが主成分であった。乳汁、乳腺中のカンデサルタン濃度も血漿に比べて低く、投与24時間後には0.001 μg/mL (or μg/g) 以下まで低下した³⁶⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの乳汁及び乳腺中への移行性

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

mean±SD, n=3

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [¹⁴C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、投与30分後には¹⁴Cは各組織に広く分布しており、多くの組織での¹⁴C濃度は投与2時間後に最高となった。この時点における濃度は血漿で最も高く、ついで胃壁、肝臓、腎臓、腸壁、肺、下垂体、副腎、心臓の順であり、脳、脊髄で最も低かった。投与30分から72時間にかけて¹⁴C濃度は、ほとんどの組織で血漿中濃度より低いことから、本薬及びその代謝物は組織に比較的移行しにくいと考えられた。¹⁴Cは本化合物の作用部位である血管壁中にも移行していた。各組織中の¹⁴Cは24時間からほぼ排泄が終了する72時間までに極めて低い濃度になった³⁶⁾。

■カンデサルタン シレキセチルの各組織への移行性

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

mean±SD, n=3

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

[¹⁴C] カンデサルタンをラット、イヌの血漿、ヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に *in vitro* で添加 (0.01、0.1、1、10 μg/mL) したときの蛋白結合率は、それぞれ99、96、99、99%以上であり、いずれも高い結合率を示した。また、[¹⁴C] M-IIをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に *in vitro* で添加 (0.01、0.1、1、10 μg/mL) したときの蛋白結合率は、いずれも99%以上であった³⁶⁾。

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] カンデサルタン シレキセチルをラット、イヌに経口投与したときの¹⁴Cの血漿蛋白結合率は、それぞれ99%以上と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³⁶⁾。

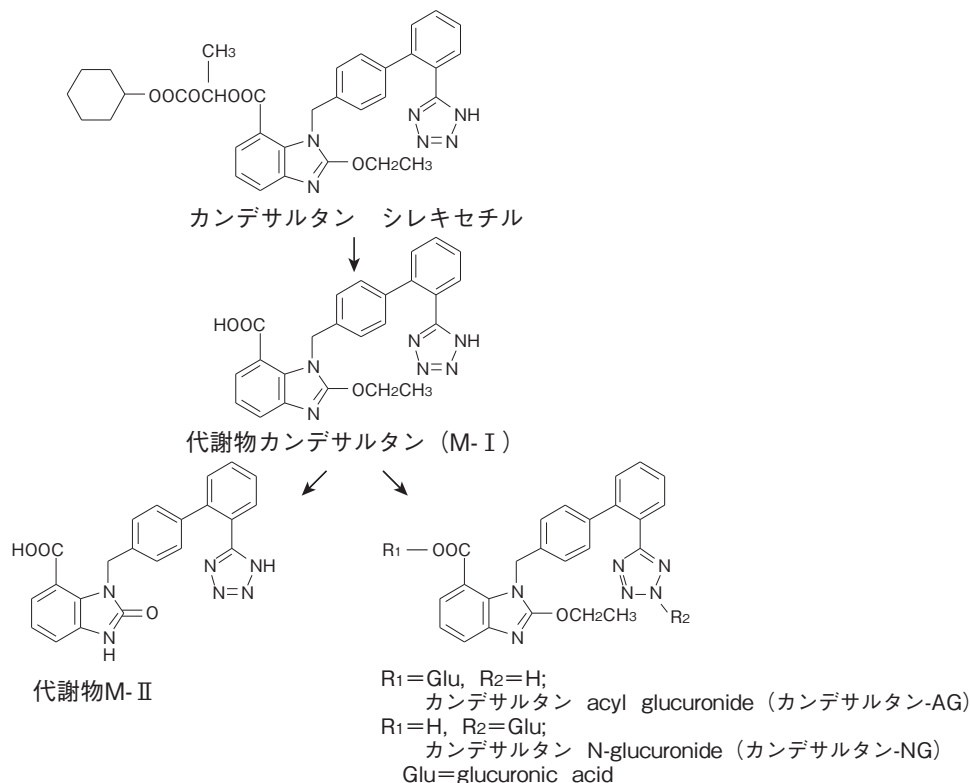
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

カンデサルタン シレキセチルは小腸での吸収過程で活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がグルクロン酸抱合によりカンデサルタン-AGとカンデサルタン-NGに代謝され、一部が肝臓で非活性代謝物M-IIに代謝される³⁶⁾。

■ラット、イヌでの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

(参考) [*in vitro*]

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

また、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。

(承認時資料：1999年3月)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物カンデサルタン (M-I) は活性を示す (「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)。

代謝物M-II は活性を示さない*。

比率は「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(※承認時資料：1999年3月)

7. 排泄

◇排泄部位及び経路

(参考) [ラット、イヌ]

主な排泄経路は糞であった³⁶⁾。

◇排泄率

(1) 本態性高血圧症患者の尿中排泄率

腎機能正常の本態性高血圧症患者8例 (年齢：38～68歳) にプロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。

尿中にはカンデサルタン及びM-II が検出され、カンデサルタン シレキセチルは検出されなかった。投与24時間後までの累積尿中排泄率はカンデサルタンが8～9%、M-II が3～4%、総排泄率は11～12%であった³¹⁾。

■カンデサルタン及びM-II の累積尿中排泄率

| 測定物質 | 累積尿中排泄率 (各回投与量に対する%) | | | | | |
|---------|----------------------|----------|----------|---------|----------|----------|
| | 第1日目 | | | 第9日目 | | |
| | 0～12時間 | 0～24時間 | 0～48時間 | 0～12時間 | 0～24時間 | 0～48時間 |
| カンデサルタン | 5.6±3.2 | 8.4±2.6 | 9.8±2.9 | 6.9±2.4 | 8.8±3.2 | 10.0±3.8 |
| M-II | 1.2±0.6 | 2.8±1.4 | 4.2±1.5 | 2.0±0.6 | 3.5±1.6 | 4.6±2.0 |
| 合計 | 6.8±3.6 | 11.3±3.2 | 14.0±3.1 | 9.0±2.8 | 12.3±4.2 | 14.7±5.2 |

mean±SD

(2) 腎障害を有する高血圧症患者の尿中排泄率

腎障害を有する高血圧症患者18例を対象に血清クレアチニン (s-Cr) 値を指標として、腎機能正常 (s-Cr値：1.5mg/dL未満) 8例、中等度障害 (s-Cr値：1.5～3.0mg/dL未満) 7例、高度障害 (s-Cr値：3.0mg/dL以上) 3例に分けて、プロプレス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。第1日目の腎機能高度障害例でカンデサルタンの累積尿中排泄率は正常例に比して有意に低かった³⁷⁾。

■カンデサルタン及びM-Ⅱの累積尿中排泄率

| | 投与後時間 | 累積尿中排泄率（各回投与量に対する％） | | | | | |
|--------------|--------|---------------------|----------|-----------|----------|-----------------------|---------|
| | | 腎機能正常例 | | 腎機能中等度障害例 | | 腎機能高度障害例 | |
| | | 第1日目 | 第9日目 | 第1日目 | 第9日目 | 第1日目 | 第9日目 |
| カンデサルタン | 0～12時間 | 4.4±1.9 | 5.0±2.6 | 1.2±1.3 | 2.0±1.1 | 0.6±0.4 | 0.7±0.2 |
| | 0～24時間 | 5.5±2.3 | 7.1±4.0 | 2.1±2.0 | 3.3±1.7 | 0.8±0.4 | 1.1±0.2 |
| | 0～48時間 | 5.9±2.4 | 7.8±4.4 | 2.7±2.1 | 4.5±2.0 | 1.0±0.6 ^{##} | 1.4±0.1 |
| M-Ⅱ | 0～12時間 | 0.8±0.5 | 1.2±0.7 | 1.2±1.1 | 2.3±1.6 | 0.1±0.1 | 0.3±0.3 |
| | 0～24時間 | 1.3±0.8 | 2.2±1.3* | 2.1±1.2 | 2.8±1.7 | 0.2±0.2 | 0.6±0.5 |
| | 0～48時間 | 1.6±1.1 | 2.8±1.7* | 2.7±1.6 | 4.0±2.8* | 0.4±0.4 [#] | 1.0±0.8 |
| 合計 (総排泄率) | 0～12時間 | 5.2±2.3 | 6.2±3.1 | 2.4±1.5 | 4.1±1.8 | 0.7±0.4 | 1.1±0.5 |
| | 0～24時間 | 6.8±3.0 | 9.3±5.1 | 4.3±2.5 | 5.6±2.7 | 1.1±0.6 | 1.8±0.7 |
| | 0～48時間 | 7.5±3.3 | 10.7±5.7 | 5.5±3.0 | 8.0±3.6* | 1.4±1.0 ^{##} | 2.4±0.8 |

mean±SD

: p≤0.01, # : p≤0.05, 第1日目における腎機能正常例と腎機能障害例との2標本 t 検定

* : p≤0.05, 第1日目との対応のある t 検定

(3) 慢性心不全患者の尿中排泄率

慢性心不全患者5例を対象に、プロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。投与24時間後までの累積尿中排泄率はカンデサルタンが約4%、M-Ⅱが1～2%、総排泄率は5～7%であった³³⁾。

■カンデサルタン及びM-Ⅱの累積尿中排泄率

| 測定物質 | 累積尿中排泄率（各回投与量に対する％） | | | | | |
|---------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 第1日目 | | | 第9日目 | | |
| | 0～12時間 | 0～24時間 | 0～48時間 | 0～12時間 | 0～24時間 | 0～48時間 |
| カンデサルタン | 2.6±1.1 | 4.1±1.7 | 4.8±2.1 | 3.0±2.2 | 4.2±2.8 | 4.9±2.9 |
| M-Ⅱ | 0.6±0.9 | 1.2±1.3 | 2.3±2.8 | 1.5±1.7 | 2.3±2.3 | 3.2±3.6 |
| 合計 | 3.3±1.4 | 5.3±2.5 | 7.1±4.1 | 4.5±3.7 | 6.5±4.8 | 8.1±6.1 |

mean±SD

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] 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¹⁴Cの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した¹⁴Cの95.6%が糞に、0.9%が尿に排泄された。呼吸への排泄率は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。

[¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁴C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¹⁴Cの一部は腸肝循環を行うと考えられた³⁶⁾。

■ラットとイヌにおける排泄率

| 動物種 | 時間 (h) | 排泄率 (%) | | | |
|----------------------------|-----------|---------|-------------------------|----------|------------|
| | | 尿 | 糞 | 胆汁 | 総排泄率 |
| ラット (n=3) | 4 | 0.2±0.1 | NE | NE | NE |
| | 8 | 0.3±0.1 | NE | NE | NE |
| | 24 | 0.8±0.4 | 76.5±10.8 | NE | 77.3±11.0 |
| | 48 | 0.9±0.4 | 94.4± 0.8 | NE | 95.2± 1.0 |
| | 72 | 0.9±0.4 | 95.6± 0.7 | NE | 96.4± 0.8 |
| | 96 | 0.9±0.4 | 95.8± 0.7 | NE | 96.6± 0.8 |
| ラット ¹⁾ (n=4) | 4 | 0.8±0.7 | NE | 18.0±8.7 | NE |
| | 8 | 0.9±0.9 | NE | 28.2±7.0 | NE |
| | 24 | 1.1±1.0 | 61.4± 4.9 ²⁾ | 33.5±6.1 | 96.0± 0.6 |
| イヌ (n=3) | 8 | 0.3±0.1 | NE | NE | NE |
| | 24 | 0.4±0.1 | 83.6±14.4 | NE | 84.0±14.4 |
| | 48 | 0.4±0.1 | 99.7± 3.0 | NE | 100.1± 3.1 |
| | 72 | 0.4±0.1 | 99.9± 2.9 | NE | 100.3± 2.9 |

mean±SD, NE : 測定せず、1) 胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与、2) 消化管内容物を含む

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

(参考) [in vitro]

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

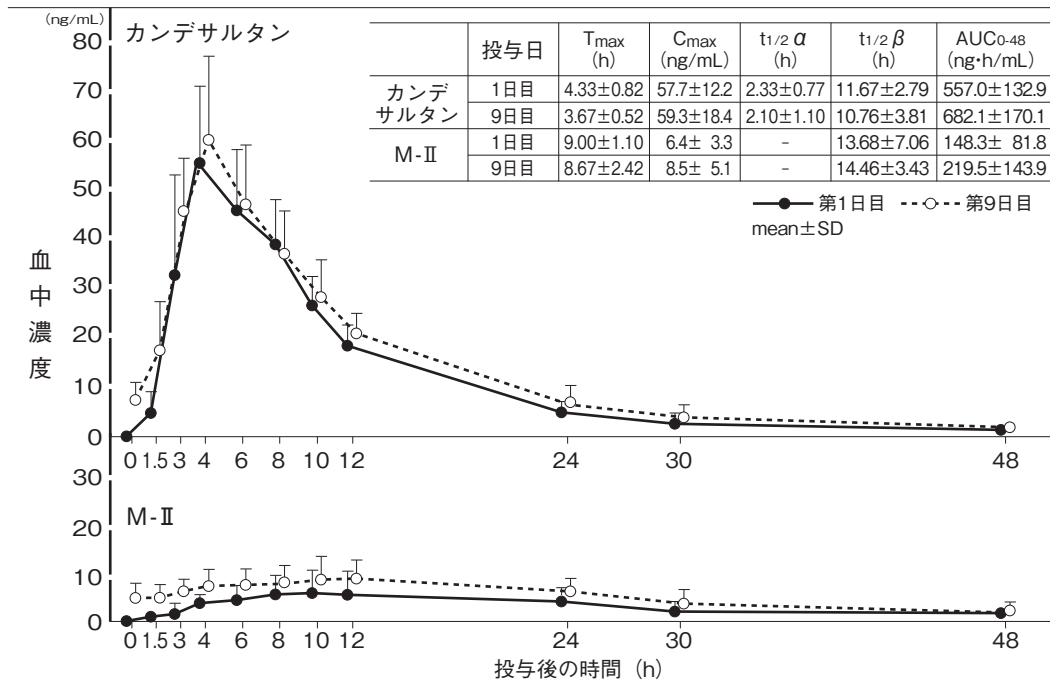
(承認時資料 : 1999 年3 月)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢高血圧症患者での検討

高齢本態性高血圧症患者6例（年齢：65～70歳）にプロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの血中濃度を検討した。血中にはカンデサルタン及びM-IIが検出され、カンデサルタン シレキセチルは検出されなかった。血中カンデサルタン濃度はいずれも投与4時間後にピークに達した後、M-II濃度は投与4～12時間にかけてプラトーに達した後、徐々に低下した。カンデサルタン及びM-IIの血中濃度は第1日目と第9日目ではほとんど変化を認めなかった³⁸⁾。

■カンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移

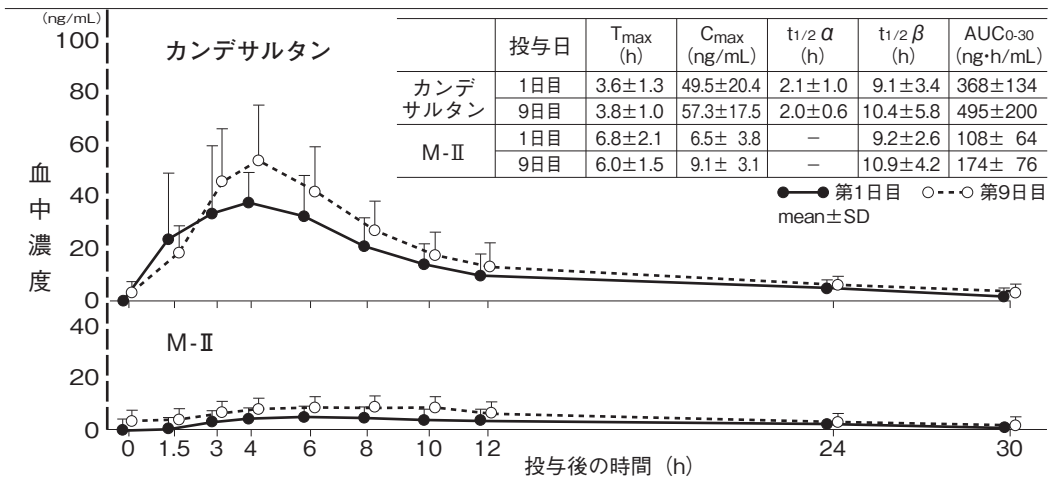


(2) 腎障害を有する高血圧症患者での検討

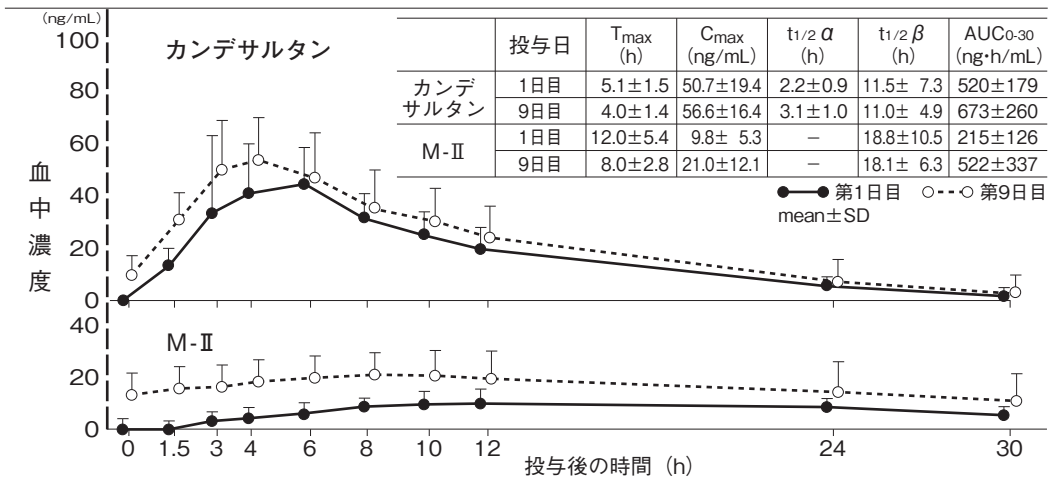
腎障害を有する高血圧症患者18例を対象に血清クレアチニン（s-Cr）値を指標として、腎機能正常（s-Cr値:1.5mg/dL未満）8例、中等度障害（s-Cr値:1.5～3.0mg/dL未満）7例、高度障害（s-Cr値:3.0mg/dL以上）3例に分けて、プロプレス1日1回4mgを朝食後に経口投与、引き続き1日休薬後に7日間連続投与したときの血中濃度を検討した。

カンデサルタンの血中濃度は腎障害の程度に関係なく、投与3～6時間後にピークに達した。ピーク時の血中濃度は、第1日目では腎機能正常例で37.4ng/mL、中等度・高度障害例でそれぞれ43.0ng/mL、54.1ng/mLで腎機能正常例でやや低かったが、第9日目にはその差は小さくなった。血中M-II濃度は明らかなピークを示さず、プラトーに達した後徐々に消失した³⁷⁾。

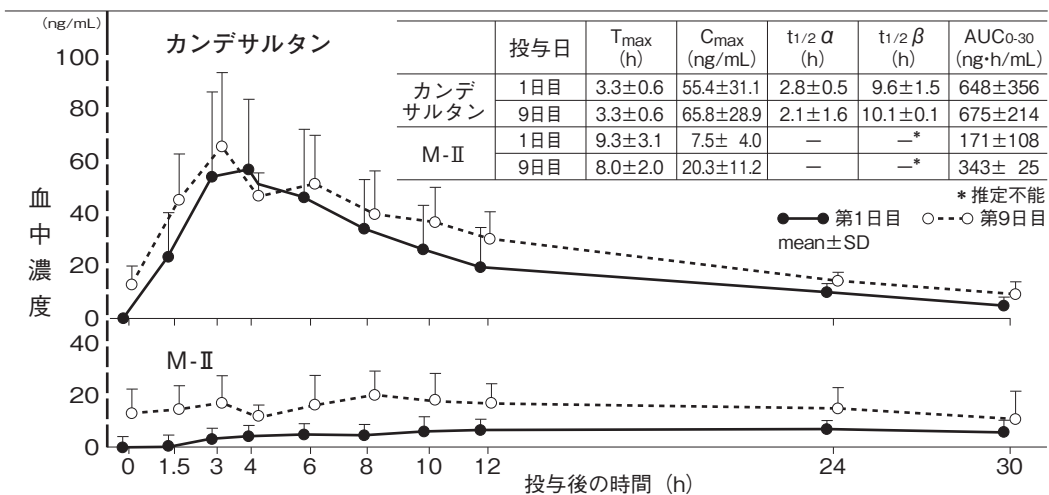
■腎機能正常例でのカンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移



■腎機能中等度障害例でのカンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移



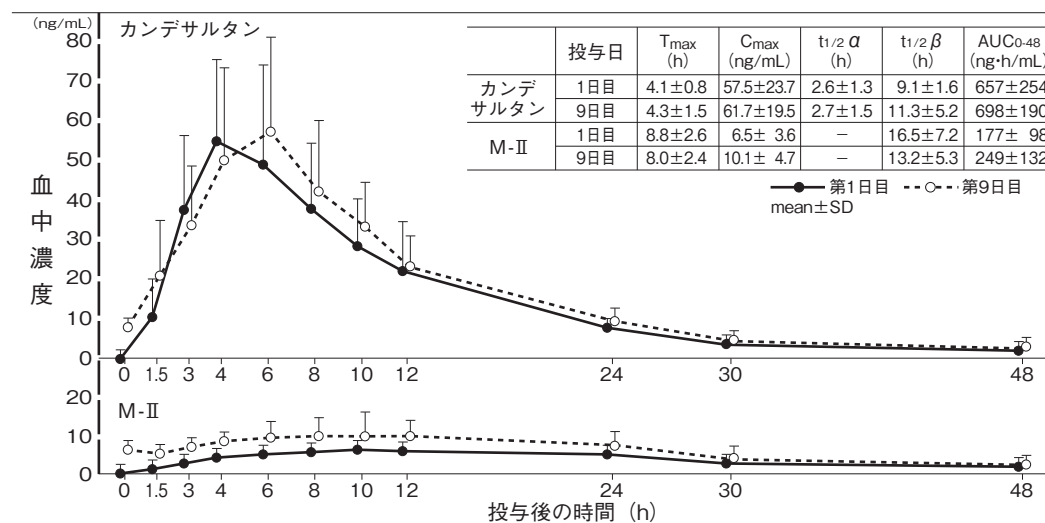
■腎機能高度障害例でのカンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移



(3) 肝障害を伴う高血圧症患者での検討

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

■肝障害患者でのカンデサルタン及びM-IIの血中濃度の推移



11. その他

該当しない

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 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） [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。

〈慢性心不全〉

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。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。

9.1.2 高カリウム血症の患者

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。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

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、血清カリウム値に注意すること。

9.1.3 嚴重な減塩療法中の患者

〈高血圧症〉

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。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。[11.1.2 参照]

〈慢性心不全〉

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。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。[7.、11.1.2 参照]

9.1.4 低ナトリウム血症の患者

〈高血圧症〉

少量から開始し、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。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。[11.1.2 参照]

〈慢性心不全〉

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。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。[7.、11.1.2 参照]

9.1.5 心不全の患者

〈高血圧症〉

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。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。[11.1.2 参照]

9.1.6 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者

〈慢性心不全〉

過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.7 低血圧の患者

〈慢性心不全〉

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。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。[7.、11.1.2 参照]

9.1.8 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

〈慢性心不全〉

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。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。[7.、11.1.2 参照]

9.1.9 薬剤過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

〈高血圧症〉

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。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。[9.7.3、11.1.2 参照]

〈慢性心不全〉

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。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。

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。[7.、11.1.2 参照]

9.2.2 血液透析中の患者

〈高血圧症〉

少量より開始し、増量する場合は血圧及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

〈慢性心不全〉

血圧、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。急激な血圧低下あるいは貧血を起こすおそれがある。[7.、11.1.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。[16.1.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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^{40) 41)}。

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。[9.5 参照]

- (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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。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。[2.2、9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上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⁴²⁾。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみ本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 糸球体ろ過量（GFR）が30mL/min/1.73m²未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。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。[9.2.1、10.2 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|------------------------------------|
| アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する 場合。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。) [2.3 参照] | 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。 | 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。 |

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 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 [9.7.3 参照] | 血清カリウム値が上昇することがある。 | 本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者 |
| 利尿剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等 [11.1.2 参照] | 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。 危険因子：特に最近利尿剤投与を開始した患者 |
| アリスケレンフマル酸塩 [9.7.3 参照] | 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。 eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケ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。 | 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 [9.7.3 参照] | 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。 | |
| リチウム | リチウム中毒が報告されている。 | 腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。 |
| 次の薬剤により併用治療されている場合 (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤 [7.、11.1.2 参照] | 慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高い。腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがある。 | (1) 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。 (2) 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。 危険因子：厳重な減塩療法中の患者、低ナトリウム血症の患者、低血圧の患者、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、腎障害のある患者、血液透析中の患者 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs) 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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

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。

11.1.2 ショック（頻度不明）、失神、意識消失（頻度不明。ただし慢性心不全の場合0.1～5%未満）

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。[9.1.3-9.1.8、9.2.1、9.2.2、10.2参照]

11.1.3 急性腎障害（頻度不明。ただし慢性心不全の場合は0.1～5%未満）

11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害があらわれることがある。

11.1.6 無顆粒球症（頻度不明）

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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、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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.9 低血糖（頻度不明）

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すること。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈高血圧症〉

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---|-------------------|--------|
| 過敏症 | 発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症 | | |
| 循環器 | めまい、ふらつき、立ちくらみ、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、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇 | | |
| 血 液 | 貧血、白血球減少、白血球增多、好酸球增多、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上昇、CRP上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少 | 低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛 | 耳鳴、関節痛 |

〈慢性心不全〉

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）に留意すること。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 | 頻度不明 |
|-------|------------------------|---|------|
| 過敏症 | | 発疹、そう痒 | |
| 循環器 | 立ちくらみ、低血圧、ふらつき | めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり | |
| 精神神経系 | | 頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感 | |
| 消化器 | | 悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感 | |
| 肝 臓 | γ -GTP上昇 | ALT、AST、LDH、Al-Pの上昇 | |
| 血 液 | 貧血 | 白血球減少、好酸球增多、白血球增多、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 | 関節痛 |

◆副作用頻度一覧表等

<高血圧症>

■副作用の発現状況

| | 承認時までの調査 | 製造販売後の調査 | 合 計 |
|-----------------|----------|----------|-------|
| 調 査 施 設 数 | 199 | 1,201 | 1,337 |
| 調 査 症 例 数 | 928 | 4,152 | 5,080 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 | 226 | 215 | 441 |
| 副 作 用 発 現 件 数 | 424 | 374 | 798 |
| 副作用発現症例率(%) | 24.4 | 5.2 | 8.7 |

■副作用の種類別発現頻度

| 副作用の種類 | 承認時までの調査 | 製造販売後の調査 | 合 計 | 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) | 意識レベルの低下 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 気管支炎 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 浮動性めまい | 15(1.62) | 28(0.67) | 43(0.85) |
| 良性及び悪性新生物 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 体位性めまい | 15(1.62) | 3(0.07) | 18(0.35) |
| 子宮新生物 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 味覚異常 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 血液及びリンパ系障害 | 23(2.48) | 8(0.19) | 31(0.61) | 感覚減退 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 貧 血 | 0 | 6(0.14) | 6(0.12) | 傾眠 | 3(0.32) | 0 | 3(0.06) |
| 正色素性正球性貧血 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 眼障害 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) |
| 血小板減少症 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) | 網膜症 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 赤血球減少症 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 霧 視 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 赤血球増加症 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 心臓障害 | 4(0.43) | 8(0.19) | 12(0.24) |
| 好酸球増加症 | 4(0.43) | 0 | 4(0.08) | 上室性不整脈 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 白血球増加症 | 6(0.65) | 0 | 6(0.12) | 心房細動 | 0 | 2(0.05) | 2(0.04) |
| 白血球減少症 | 5(0.54) | 0 | 5(0.10) | 頻 脈 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| リンパ球増加症 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 心室性期外収縮 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| リンパ球減少症 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) | 動 悸 | 2(0.22) | 4(0.10) | 6(0.12) |
| 単球増加症 | 3(0.32) | 0 | 3(0.06) | 狭心症 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 好中球減少症 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 急性心不全 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 好中球増加症 | 3(0.32) | 0 | 3(0.06) | 血管障害 | 2(0.22) | 10(0.24) | 12(0.24) |
| 免疫系障害 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 末梢冷感 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 過敏症 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 低血圧 | 0 | 3(0.07) | 3(0.06) |
| 代謝及び栄養障害 | 4(0.43) | 6(0.14) | 10(0.20) | 潮紅 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 食欲不振 | 2(0.22) | 2(0.05) | 4(0.08) | ほてり | 2(0.22) | 5(0.12) | 7(0.14) |
| 食欲減退 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 6(0.65) | 14(0.34) | 20(0.39) |
| 高カルウム血症 | 0 | 3(0.07) | 3(0.06) | 息詰まり感 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 糖尿病 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 咳 嗽 | 3(0.32) | 11(0.26) | 14(0.28) |
| 痛 風 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 呼吸困難 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 精神障害 | 4(0.43) | 2(0.05) | 6(0.12) | 咽頭不快感 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 抑うつ気分 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 鼻出血 | 2(0.22) | 1(0.02) | 3(0.06) |
| 気分動揺 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 胃腸障害 | 11(1.19) | 13(0.31) | 24(0.47) |
| 不眠症 | 3(0.32) | 0 | 3(0.06) | 胃 炎 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 中期不眠症 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 便 秘 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 神経系障害 | 40(4.31) | 35(0.84) | 75(1.48) | 下 痢 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 小脳出血 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 腹部膨満 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 脳梗塞 | 1(0.11) | 2(0.05) | 3(0.06) | 腹 痛 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 頭痛 | 7(0.75) | 7(0.17) | 14(0.28) | 上腹部痛 | 1(0.11) | 2(0.05) | 3(0.06) |
| 片頭痛 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 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 | 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) | 口渇 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 悪心 | 1(0.11) | 6(0.14) | 7(0.14) | 臨床検査 | 153(16.49) | 111(2.67) | 264(5.20) |
| 胃不快感 | 1(0.11) | 2(0.05) | 3(0.06) | 血圧低下 | 0 | 4(0.10) | 4(0.08) |
| 嘔吐 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 心拍数不整 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 胃潰瘍 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 血中CK増加 | 20(2.16) | 0 | 20(0.39) |
| 口腔内不快感 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 血中LDH増加 | 19(2.05) | 23(0.55) | 42(0.83) |
| 口内炎 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 血中ALP増加 | 6(0.65) | 12(0.29) | 18(0.35) |
| 口唇水疱 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 血中アミラーゼ増加 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 口の感覚麻痺 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | ヘマトクリット減少 | 15(1.62) | 3(0.07) | 18(0.35) |
| 肝・胆道系障害 | 1(0.11) | 21(0.51) | 22(0.43) | ヘモグロビン減少 | 16(1.72) | 11(0.26) | 27(0.53) |
| 肝機能異常 | 0 | 20(0.48) | 20(0.39) | 赤血球数減少 | 16(1.72) | 9(0.22) | 25(0.49) |
| 慢性持続性肝炎 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 赤血球数増加 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 肝障害 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | ALT(GPT)増加 | 39(4.20) | 29(0.70) | 68(1.34) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 10(1.08) | 24(0.58) | 34(0.67) | AST(GOT)増加 | 25(2.69) | 33(0.79) | 58(1.14) |
| 顔面浮腫 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 血中ビリルビン増加 | 0 | 6(0.14) | 6(0.12) |
| 蕁麻疹 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | γ-GTP増加 | 0 | 6(0.14) | 6(0.12) |
| 湿疹 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | CRP増加 | 7(0.75) | 0 | 7(0.14) |
| 紅斑 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 抗核抗体陽性 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) |
| 光線過敏性反応 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 血中コレステロール減少 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) |
| 掻痒症 | 2(0.22) | 12(0.29) | 14(0.28) | 血中コレステロール増加 | 18(1.94) | 0 | 18(0.35) |
| 発疹 | 7(0.75) | 13(0.31) | 20(0.39) | 血中ブドウ糖増加 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 全身性皮疹 | 0 | 2(0.05) | 2(0.04) | 血中尿酸減少 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 全身性掻痒症 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) | 血中尿酸増加 | 16(1.72) | 2(0.05) | 18(0.35) |
| 冷汗 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 血中アルブミン減少 | 6(0.65) | 0 | 6(0.12) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 3(0.32) | 1(0.02) | 4(0.08) | 総蛋白減少 | 5(0.54) | 0 | 5(0.10) |
| 筋痙攣 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 総蛋白増加 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) |
| 四肢痛 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 血中クレアチニン増加 | 10(1.08) | 21(0.51) | 31(0.61) |
| 筋骨格硬直 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | BUN増加 | 14(1.51) | 19(0.46) | 33(0.65) |
| 腎及び尿路障害 | 3(0.32) | 7(0.17) | 10(0.20) | 尿中ブドウ糖陽性 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) |
| 腎機能障害 | 0 | 6(0.14) | 6(0.12) | 尿沈渣陽性 | 9(0.97) | 0 | 9(0.18) |
| 夜間頻尿 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 尿中蛋白陽性 | 6(0.65) | 1(0.02) | 7(0.14) |
| 頻尿 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 血中カルシウム減少 | 4(0.43) | 0 | 4(0.08) |
| 尿失禁 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) | 血中カルシウム増加 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 12(1.29) | 19(0.46) | 31(0.61) | 血中クロール減少 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 無力症 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) | 血中クロール増加 | 1(0.11) | 0 | 1(0.02) |
| 胸痛 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 血中鉄減少 | 0 | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 疲労 | 3(0.32) | 0 | 3(0.06) | 血中カリウム減少 | 4(0.43) | 0 | 4(0.08) |
| 異常感 | 4(0.43) | 8(0.19) | 12(0.24) | 血中カリウム増加 | 8(0.86) | 0 | 8(0.16) |
| 倦怠感 | 3(0.32) | 4(0.10) | 7(0.14) | 血中リン減少 | 4(0.43) | 0 | 4(0.08) |
| 浮腫 | 1(0.11) | 1(0.02) | 2(0.04) | 血中リン増加 | 2(0.22) | 0 | 2(0.04) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 5(0.12) | 5(0.10) | 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。

(承認時集計：1999年3月)

(製造販売後の調査集計：2004年12月)

<慢性心不全>

■副作用の発現状況

| | 承認時までの調査 | 製造販売後の調査 | 合 計 |
|-----------------|----------|----------|-------|
| 調 査 施 設 数 | 123 | 134 | 236 |
| 調 査 症 例 数 | 496 | 1,087 | 1,583 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 | 239 | 126 | 365 |
| 副 作 用 発 現 件 数 | 734 | 176 | 910 |
| 副作用発現症例率(%) | 48.2 | 11.6 | 23.1 |

■副作用の種類別発現頻度

| 副作用の種類 | 承認時までの調査 | 製造販売後の調査 | 合 計 | 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) | 体位性めまい | 27 (5.44) | 4 (0.37) | 31 (1.96) |
| 膀胱炎 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 異常感覚 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 構語障害 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) |
| 膿胸 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 味覚異常 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 肺結核 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 感覚鈍麻 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 意識消失 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 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) | 傾眠 | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.32) |
| 直腸癌 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 認知症 | 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) | 眼障害 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 貧血 | 4 (0.81) | 16 (1.47) | 20 (1.26) | 視力障害 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 大球性貧血 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 耳および迷路障害 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 低色素性貧血 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 難聴 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) | 心臓障害 | 8 (1.61) | 14 (1.29) | 22 (1.39) |
| 無顆粒球症 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 心房粗動 | 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) | 徐脈 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 食欲不振 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) | 心停止 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 心室性期外収縮 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 高脂血症 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) | 心室細動 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 脱水 | 1 (0.20) | 3 (0.28) | 4 (0.25) | 心室性頻脈 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 高カリウム血症 | 0 | 7 (0.64) | 7 (0.44) | 動悸 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 糖尿病 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) | 狭心症 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 高血糖 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) | 心筋梗塞 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 心不全 | 1 (0.20) | 8 (0.74) | 9 (0.57) |
| 精神障害 | 5 (1.01) | 2 (0.18) | 7 (0.44) | 慢性心不全 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) |
| 無感情 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | うっ血性心不全 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) |
| 不眠症 | 4 (0.81) | 1 (0.09) | 5 (0.32) | 血管障害 | 27 (5.44) | 13 (1.20) | 40 (2.53) |
| 自殺企図 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 閉塞性動脈硬化症 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 神経系障害 | 75 (15.12) | 18 (1.66) | 93 (5.87) | 低血圧 | 23 (4.64) | 11 (1.01) | 34 (2.15) |
| 脳出血 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) | 起立性低血圧 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 脳梗塞 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) | ほてり | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 血栓性脳卒中 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 高血圧 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (0.81) | 3 (0.28) | 7 (0.44) |
| 頸動脈閉塞 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 気管支狭窄 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 血栓性脳梗塞 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 肺うっ血 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 頭痛 | 8 (1.61) | 1 (0.09) | 9 (0.57) | 胸水 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 意識変容状態 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 咳嗽 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) |
| 浮動性めまい | 34 (6.85) | 3 (0.28) | 37 (2.34) | 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 | 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) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 24 (4.84) | 0 | 24 (1.52) |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 胃炎 | 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) |
| 便秘 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 16 (3.23) | 0 | 16 (1.01) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 腹痛 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) | 好塩基球数減少 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 上腹部痛 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 好塩基球数増加 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 消化不良 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 好酸球数減少 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 悪心 | 6 (1.21) | 0 | 6 (0.38) | 好酸球数増加 | 10 (2.02) | 0 | 10 (0.63) |
| 嘔吐 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | ヘマトクリット減少 | 33 (6.65) | 3 (0.28) | 36 (2.27) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | ヘマトクリット増加 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) |
| 胃潰瘍 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) | ヘモグロビン減少 | 36 (7.26) | 5 (0.46) | 41 (2.59) |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.40) | 2 (0.18) | 4 (0.25) | ヘモグロビン増加 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) |
| 肝機能異常 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) | リンパ球数減少 | 9 (1.81) | 0 | 9 (0.57) |
| 肝障害 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | リンパ球数増加 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (2.42) | 3 (0.28) | 15 (0.95) | 単球数減少 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 単球数増加 | 6 (1.21) | 0 | 6 (0.38) |
| 薬疹 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) | 好中球数増加 | 8 (1.61) | 0 | 8 (0.51) |
| 痒痒症 | 5 (1.01) | 1 (0.09) | 6 (0.38) | 血小板数減少 | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.32) |
| 発疹 | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.32) | 赤血球数減少 | 41 (8.27) | 5 (0.46) | 46 (2.91) |
| 冷汗 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 赤血球数増加 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 多汗症 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 白血球数減少 | 10 (2.02) | 0 | 10 (0.63) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.40) | 3 (0.28) | 5 (0.32) | 白血球数増加 | 8 (1.61) | 0 | 8 (0.51) |
| 筋力低下 | 2 (0.40) | 1 (0.09) | 3 (0.19) | 血小板数増加 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 横紋筋融解 | 0 | 2 (0.18) | 2 (0.13) | アランinアミトランスフェラーゼ増加 | 21 (4.23) | 0 | 21 (1.33) |
| 腎および尿路障害 | 17 (3.43) | 17 (1.56) | 34 (2.15) | アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加 | 20 (4.03) | 0 | 20 (1.26) |
| 腎障害 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中ビリルビン増加 | 9 (1.81) | 0 | 9 (0.57) |
| 腎不全 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 25 (5.04) | 0 | 25 (1.58) |
| 急性腎不全 | 1 (0.20) | 2 (0.18) | 3 (0.19) | 肝酵素上昇 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 慢性腎不全 | 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) |
| 腎機能障害 | 5 (1.01) | 12 (1.10) | 17 (1.07) | 血中コレステロール増加 | 14 (2.82) | 0 | 14 (0.88) |
| ヘモグロビン尿 | 9 (1.81) | 0 | 9 (0.57) | 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |
| 多尿 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 血中尿酸増加 | 26 (5.24) | 0 | 26 (1.64) |
| 尿閉 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 総蛋白減少 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 尿管結石 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 総蛋白増加 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) | 血中クレアチニン増加 | 36 (7.26) | 7 (0.64) | 43 (2.72) |
| 女性化乳房 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) | 血中尿素増加 | 51 (10.28) | 5 (0.46) | 56 (3.54) |
| 全身障害および投与局所様態 | 13 (2.62) | 8 (0.74) | 21 (1.33) | 尿中ブドウ糖陽性 | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.32) |
| 無力症 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 尿中蛋白陽性 | 6 (1.21) | 0 | 6 (0.38) |
| 胸部不快感 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) | 血中クロール減少 | 11 (2.22) | 0 | 11 (0.69) |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中クロール増加 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中カリウム減少 | 5 (1.01) | 1 (0.09) | 6 (0.38) |
| 倦怠感 | 9 (1.81) | 1 (0.09) | 10 (0.63) | 血中カリウム増加 | 27 (5.44) | 5 (0.46) | 32 (2.02) |
| 浮腫 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) | 血中ナトリウム減少 | 8 (1.61) | 0 | 8 (0.51) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) | 血中ナトリウム増加 | 3 (0.60) | 0 | 3 (0.19) |
| 口渇 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.13) | 体重増加 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 突然死 | 0 | 3 (0.28) | 3 (0.19) | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.20) | 1 (0.09) | 2 (0.13) |
| 臨床検査 | 174 (35.08) | 36 (3.31) | 210 (13.27) | 脊椎圧迫骨折 | 0 | 1 (0.09) | 1 (0.06) |
| 血圧低下 | 0 | 14 (1.29) | 14 (0.88) | 転倒・転落 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.06) |

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

(承認時集計：2005年9月)

(製造販売後の調査集計：2011年12月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ：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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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

以上、カンデサルタン シレキセチルは、薬効に由来する末梢血流量の増加などの循環器系における作用を示したが、高用量においても中枢神経系及び体性神経系、自律神経系、腎機能、消化器系及び平滑筋機能に対して明らかな急性の薬理作用を示さなかった^{43), 44)}。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*。

（※承認時資料：1999年3月）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)⁴⁵⁾

| 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*。

（※承認時資料：1999年3月）

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量(mg/kg/日) | 無毒性量(mg/kg/日) |
|--------------------------|------|------|-----------------------------|---------------|
| ラット ^{46), 47)} | 4週間 | 経口 | 1、3、10、30、100、300、1000、3000 | 300 |
| イヌ(6カ月齢) [※] | 4週間 | 経口 | 2.4、12、60、300 | 12 |
| イヌ(10カ月齢) ⁴⁸⁾ | 4週間 | 経口 | 20、100、300 | 20 |
| ラット ⁴⁹⁾ | 26週間 | 経口 | 1、10、100、1000 | 10 |
| イヌ [※] | 26週間 | 経口 | 4、20、100 | 20 |
| イヌ ⁵⁰⁾ | 52週間 | 経口 | 4、20、100、300 | 20 |

ラットにおける4及び26週間経口投与試験、イヌにおける4、26及び52週間経口投与試験の無毒性量は表のとおりである。主な毒性所見はラット、イヌともに腎臓における尿細管の好塩基性化又は再生像であり、ラットでは投与期間の長期化に伴って変化の程度が増強する。このほか、貧血傾向、心臓重量の低値、尿素窒素及びクレアチニンの高値、腎臓旁糸球体細胞の肥大と小葉間動脈の内膜増殖及び副腎球状帯の萎縮がみられる。これらの変化はいずれも本薬のレニン-アンジオテンシン系に対する薬理作用が過度に発現した結果と考えられる。尿細管の変化を含め、これらの変化はいずれも休薬により回復する。また、活性代謝物カンデサルタンについてラット⁵¹⁾及びイヌ⁵²⁾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。

(※承認時資料：1999年3月)

(3) 遺伝毒性試験

本薬の活性代謝物カンデサルタンの培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験において、染色体異常を示す細胞の出現頻度の増加がみられるが、細胞分裂頻度の低値（細胞毒性）を伴い、かつ異常の大半が切断型であることから、本変化は細胞毒性を介して二次的に発現したものと考えられる。その他の変異原性試験、即ちカンデサルタン シレキセチル及び活性代謝物であるカンデサルタンの細菌を用いた復帰変異試験、マウス小核試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、カンデサルタン シレキセチルのラット肝細胞不定期DNA合成（UDS）試験、カンデサルタンの培養細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験では、いずれも陰性である⁵³⁾。

(4) がん原性試験

マウス及びラットのいずれにおいても腫瘍発生の増加はみられず、がん原性はないと判断される⁵⁴⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

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

ラット妊娠前投与試験及び器官形成期投与試験において異常はみられない。ラット周産期及び授乳期投与試験において10mg/kg/日以上で出生児に水腎症がみられる。また、ラットの妊娠末期のみあるいは授乳期のみ経口投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加がみられる。なお、ウサギ器官形成期投与試験において母動物に比較的強い毒性がみられ、胎児に対する影響が十分に評価できなかったため、マウス器官形成期投与試験を追加し催奇形性のないことを確認している。ラットにおける水腎症の発現及びウサギの高感受性はACE阻害薬に対するそれと共通するものである⁴²⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

類縁物質及び代謝物M-Ⅱについての急性毒性及び亜急性毒性試験では特記すべき異常はみられない。変異原性試験ではM-Ⅱの培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験において細胞毒性に由来したと考えられる染色体異常の増加がみられるが、遺伝子突然変異試験及び復帰変異試験ではいずれも陰性である。また、利尿薬ヒドロクロチアジド (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、毒性の質的变化はみられていない。

(承認時資料：1999年3月)

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分 _____

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間 _____

3年

3. 包装状態での貯法 _____

室温保存

4. 取扱い上の注意 _____

該当しない

5. 患者向け資材 _____

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬 _____

同一成分薬：各種後発医薬品

同 効 薬：ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン

7. 国際誕生年月日 _____

1997年4月29日 (英国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 _____

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------|------------|---------------|-----------|-----------|
| プロプレス錠 2 | 1999年3月12日 | 21100AMZ00262 | 1999年5月7日 | 1999年6月7日 |
| プロプレス錠 4 | | 21100AMZ00263 | | |
| プロプレス錠 8 | | 21100AMZ00264 | | |
| プロプレス錠12 | | 21100AMZ00265 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<プロプレス錠2・4・8>

2005年10月11日

【効能・効果】追加

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）

<プロプレス錠2・4・8・12>

2019年5月22日

【用法・用量】追加：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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年12月21日（高血圧症、腎実質性高血圧症）

2011年12月21日（慢性心不全）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

高血圧症

6年：1999年3月12日～2005年3月11日

慢性心不全

4年：2005年10月11日～2009年10月10日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販 売 名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|----------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| ブロプレス錠 2 | 2149040F1026 | 2149040F1026 | 103021101 | 610432011 |
| ブロプレス錠 4 | 2149040F2022 | 2149040F2022 | 103022801 | 610432012 |
| ブロプレス錠 8 | 2149040F3029 | 2149040F3029 | 103023501 | 610432013 |
| ブロプレス錠12 | 2149040F4025 | 2149040F4025 | 103024201 | 610432014 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) 荻原 俊男, 他 : 臨床医薬 1993,9 : 1031-1063
- 2) 荻原 俊男, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2015-2037
- 3) 荒川規矩男, 他 : 臨床医薬 1998,14 : 2765-2800
- 4) 荒川規矩男, 他 : 臨床医薬 1998,14 : 871-918
- 5) 柗山幸志郎, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3229-3264
- 6) 荻原 俊男, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3211-3228
- 7) 藤島 正敏, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2343-2371
- 8) 飯村 攻, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2323-2341
- 9) 荒川 正昭, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2267-2296
- 10) 猿田 享男, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2297-2322
- 11) 荒川規矩男, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2195-2211
- 12) 梶山 梧朗, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3299-3317
- 13) 藤原 久義, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3281-3297
- 14) 荒川規矩男, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2213-2230
- 15) 阿部 圭志, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2373-2392
- 16) 阿部 圭志, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2393-2411
- 17) 野田 昌邦, 他 : 薬理と治療 1996,24 : 2215-2220
- 18) 柴生田由美子, 他 : 薬理と治療 1996,24 : 2207-2213
- 19) Wada T., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1994,253 : 27-34 (PMID : 8013547)
- 20) Ojima M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1997,319 : 137-146 (PMID : 9030909)
- 21) Inada Y., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994,268 : 1540-1547 (PMID : 8138966)
- 22) Wada T., et al. : Hypertens. Res. Clin. Exp. 1996,19 : 75-81 (PMID : 10968199)
- 23) 伊藤 勝彦, 他 : 薬理と治療 1996,24 : 2227-2233
- 24) Wada T., et al. : Hypertens. Res. Clin. Exp. 1996,19 : 247-254 (PMID : 8986455)
- 25) 小原 克彦, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3381-3394
- 26) 松原 弘明, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3395-3409
- 27) 三ツ浪健一, 他 : 新薬と臨牀 1996,45 : 1655-1661
- 28) 伊勢 拓之, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3265-3280
- 29) 田川 皓一, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3319-3331
- 30) 島本 利明, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 25-32
- 31) 鈴木 伸, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 2413-2428
- 32) 東 純一 : 臨床医薬 1996,12 : 2039-2052
- 33) 安保 泰宏, 他 : 新薬と臨牀 1996,45 : 1662-1668

- 34) 谷川原祐介, 他 : 臨床薬理 1998,29 : 317-318
- 35) Lier J. J., et al. : J. Hum. Hypertens. 1997,11 (Suppl.2) : S27-28
- 36) 近藤 孝浩, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S915-943
- 37) 藤島 正敏, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3333-3352
- 38) 青井 渉 : 臨床医薬 1996,12 : 2429-2441
- 39) 梶原 英二, 他 : 臨床医薬 1996,12 : 3353-3368
- 40) 阿部 真也, 他 : 周産期医学 2017,47 : 1353-1355
- 41) 齊藤 大祐, 他 : 鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021,29 : 49-54
- 42) 大島洋次郎, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S875-888
- 43) Kito G., et al. : Arzneimittel-Forsch. Drug. Res. 1996,46 : 572-579 (PMID : 8767346)
- 44) Kito G., et al. : Arzneimittel-Forsch. Drug. Res. 1996,46 : 681-686 (PMID : 8842337)
- 45) 今井 良悦, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S781-786
- 46) 佐藤恵一朗, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S787-804
- 47) 苗代 一郎, 他 : 薬理と治療 1997,25 : 25-49
- 48) 石村 美祐, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S805-823
- 49) 西田 信之, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S825-844
- 50) 佐倉 康文, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S845-874
- 51) 茶谷 文雄, 他 : 薬理と治療 1997,25 : 51-66
- 52) 西田 信之, 他 : 薬理と治療 1997,25 : 67-91
- 53) 山本 好一, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S889-898
- 54) 野々山 孝, 他 : 薬理と治療 1996,24 (Suppl.6) : S899-913

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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^{40) 41)}。

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。[9.5 参照]

- (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。

9.5 妊婦

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。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。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上で出生児に水腎症の発生増加が認められている⁴²⁾。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみ本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

ATACAND can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents.

When pregnancy is detected, discontinue ATACAND as soon as possible.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.

Pregnant women with chronic heart failure are at increased risk for preterm birth. Stroke volume and heart rate increase during pregnancy, increasing cardiac output, especially during the first trimester. Heart failure may worsen with pregnancy and may lead to maternal death. Closely monitor pregnant patients for destabilization of their heart failure.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus.

Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. If oligohydramnios is observed, consider alternative drug treatment. Closely observe infants with histories of *in utero* exposure to ATACAND for hypotension, oliguria, hyperkalemia or other symptoms of renal impairment [see *Use in Specific Populations (8.4)*]. In neonates with a history of *in utero* exposure to ATACAND, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.

Animal Data

Oral doses ≥ 10 mg of candesartan cilexetil/kg/day administered to pregnant rats during late gestation and continued

through lactation were associated with reduced survival and an increased incidence of hydronephrosis in the offspring. The 10-mg/kg/day dose in rats is approximately 2.8 times the maximum recommended daily human dose (MRHD) of 32 mg on a mg/m^2 basis (comparison assumes human body weight of 50 kg). Candesartan cilexetil is toxic to rabbits. When given to pregnant rabbits at an oral dose of 3 mg/kg/day (approximately 1.7 times the MRHD on a mg/m^2 basis), candesartan cilexetil caused maternal toxicity (decreased body weight and death) but, in surviving dams, had no adverse effects on fetal survival, fetal weight, or external, visceral, or skeletal development. No maternal toxicity or adverse effects on fetal development were observed when oral doses up to 1000 mg of candesartan cilexetil/kg/day (approximately 138 times the MRHD on a mg/m^2 basis) were administered to pregnant mice.

8.2 Lactation

It is not known whether candesartan is excreted in human milk, but candesartan has been shown to be present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with ATACAND [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 糸球体ろ過量（GFR）が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。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。[9.2.1、10.2 参照]

米国の添付文書（2020年6月改訂）

8.4 Pediatric Use

The antihypertensive effects of ATACAND were evaluated in hypertensive children 1 to < 17 years of age in randomized, double-blind clinical studies [see *Clinical Studies (14.1)*]. The pharmacokinetics of ATACAND have been evaluated in pediatric patients 1 to < 17 years of age [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Children < 1 year of age must not receive ATACAND for hypertension [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

XIII: 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2. その他の関連資料

特になし

