

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬／利尿薬配合剤

*日本薬局方

カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠

カデチア[®] 配合錠LD「あすか」
カデチア[®] 配合錠HD「あすか」

処方箋医薬品^{注)}

	LD	HD
承認番号	22800AMX00136	22800AMX00137
薬価収載	2016年6月	
*販売開始	2016年9月	

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

CADETHIA[®] COMBINATION TABLETS

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分あるいは他のチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対する過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者又は血液透析中の患者
[ヒドロクロロチアジドの効果が期待できない.]
3. 急性腎不全の患者
[ヒドロクロロチアジドは腎機能を更に悪化させるおそれがある.]
4. 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者
[ヒドロクロロチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある.]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
6. アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)
[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- ** 7. デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【用法・用量】

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



<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

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

【組成・性状】

	カデチア配合錠LD「あすか」	カデチア配合錠HD「あすか」
1錠中の有効成分	日局カンデサルタン シレキセチル 4 mg 及び日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg	日局カンデサルタン シレキセチル 8 mg 及び日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg
剤形	素錠	
錠剤の色	ごくうすい黄色	ごくうすい紅色
識別コード	AK302	AK312
形状	上面	側面
		
長径 (mm)	8.6	8.6
短径 (mm)	5.1	5.1
厚さ (mm)	約3.0	約3.0

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(カデチア配合錠LD「あすか」にのみ含有)、三酸化鉄(カデチア配合錠HD「あすか」にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

- (12) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
 (13) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル 4 mgあるいは8 mgとヒドロクロロチアジド6.25mgとの配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) カンデサルタン シレキセチルは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるため、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症あるいは高尿酸血症を発現させるおそれがあるため、定期的に血清カリウム値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (6) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (7) ヒドロクロロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるため、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (8) アリスケレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリス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。
- (9) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるため、特に次の患者に投与する場合は、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- ア. 嚴重な減塩療法中の患者
 イ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
 ウ. 低ナトリウム血症の患者
 エ. 腎障害のある患者
 オ. 心不全を合併する患者
- (10) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (11) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。
- (12) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

3. 相互作用

※※【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
デスマブレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチルのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるため、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強することがある。	左記薬剤の中枢抑制作用と本剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強する可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	チアジド系薬剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、バンクロニウム臭化物		ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、左記薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤、ニトログリセリン等	降圧作用が増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリス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。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン、ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用が増強し、不整脈等が起こることがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症が増強することがある。	ヒドロクロロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。
炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿管におけるリチウムの再吸収が促進される。
糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジド及び左記薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	左記薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、ヒドロクロロチアジドとの併用により、低カリウム血症を増強させる可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤、 インスリン	糖尿病用剤の作用が著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により、膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	左記薬剤の吸着作用によりチアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジンの合成を阻害することから、血管拡張抑制等をきたし、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、本剤の成分であるカンデサルタンシレキセチルの用量を少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

3) **急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **低ナトリウム血症**：倦怠感、食欲不振、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある (高齢者であらわれやすい) ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中

止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔慎重投与〕、「高齢者への投与」の項参照)

- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **無顆粒球症**：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 10) **低血糖**：低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい) ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 12) **壊死性血管炎**：壊死性血管炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 13) **肺水腫**：肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 14) **全身性エリテマトーデスの悪化**：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)**：中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) **間質性腎炎**：間質性腎炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) **急性近視、閉塞隅角緑内障**：急性近視 (霧視、視力低下等を含む)、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、光線過敏症、湿疹、蕁麻疹、そう痒、呼吸困難、顔面紅潮
循環器	めまい ^{注2)} 、動悸、ほてり、期外収縮、ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、心房細動、起立性低血圧
精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感、知覚異常
代謝異常	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇、血清脂質上昇、総コレステロール上昇、高血糖症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清総タンパク減少
消化器	悪心、口内炎、味覚異常、便秘、口渇、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、腹部痛痛、肺炎、唾液腺炎、腹部不快感
肝臓	ALT (GPT)、LDH、ALP、 γ -GTP、AST (GOT) の上昇
皮膚	皮膚エリテマトーデス

	頻度不明
血液	白血球増多, 貧血, 白血球減少, 好酸球増多, 血小板減少, 紫斑
腎臓	BUN, クレアチニンの上昇, 蛋白尿
その他	倦怠感, 頻尿, 浮腫, 咳, 血中CK (CPK) 上昇, CRP 上昇, 勃起不全, 視力異常 (霧視等), 脱力感, 鼻出血, 腰背部痛, 筋肉痛, 筋痙攣, 高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害, 鼻閉, 黄視症

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量, 休薬するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には, 次の点に注意し, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) 高齢者では, ヒドロクロロチアジドによる急激な利尿は血漿量の減少を来し, 脱水, 低血圧等による立ちくらみ, めまい, 失神等を起こすことがある。
- (3) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では, ヒドロクロロチアジドによる急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し, 脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (4) 高齢者ではヒドロクロロチアジドによる低ナトリウム血症, 低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また, 投与中に妊娠が判明した場合には, 直ちに投与を中止すること。

[①妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチルを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症, 胎児・新生児の死亡, 新生児の低血圧, 腎不全, 高カリウム血症, 頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮, 頭蓋顔面の変形, 肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症, 血小板減少症等を起こすことがある。また, 利尿効果に基づく血漿量減少, 血液濃縮, 子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]

- (2) 授乳中の女性に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

(1) カデチア配合錠LD「あすか」

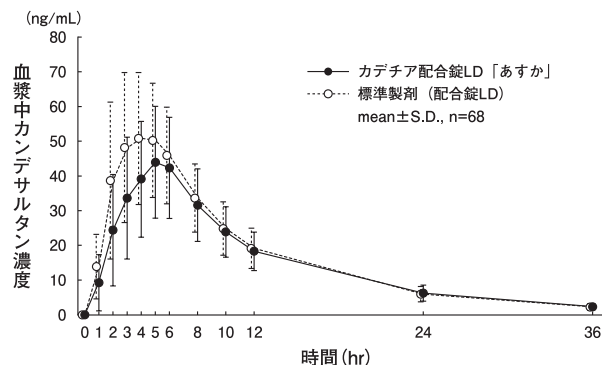
カデチア配合錠LD「あすか」と標準製剤を, クロス

オーバー法によりそれぞれ1錠 (カンデサルタン シレキセチル 4 mg及びヒドロクロロチアジド6.25mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し, 得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果, log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり, 両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 血漿中カンデサルタン濃度

	投与量	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カデチア配合錠LD「あすか」, 1錠	4 mg	542.17 ±159.49	46.87 ±16.52	4.9 ±1.0	8.1 ±1.9
標準製剤 (配合錠LD, 1錠)	4 mg	606.74 ±168.52	54.83 ±20.42	4.3 ±1.0	7.6 ±1.5

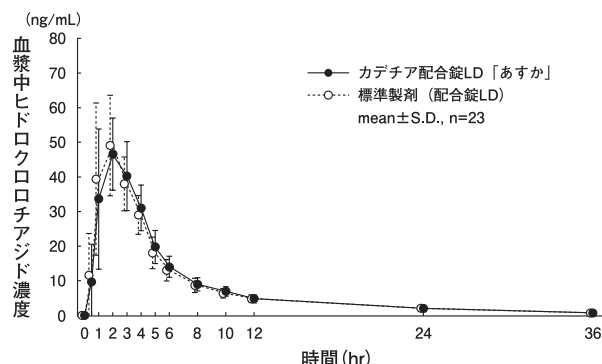
(mean ± S.D., n=68)



2) 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

	投与量	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カデチア配合錠LD「あすか」, 1錠	6.25mg	283.93 ±50.53	50.89 ±12.71	2.0 ±0.9	8.8 ±0.9
標準製剤 (配合錠LD, 1錠)	6.25mg	281.70 ±54.08	54.84 ±17.24	1.9 ±0.8	9.0 ±0.9

(mean ± S.D., n=23)



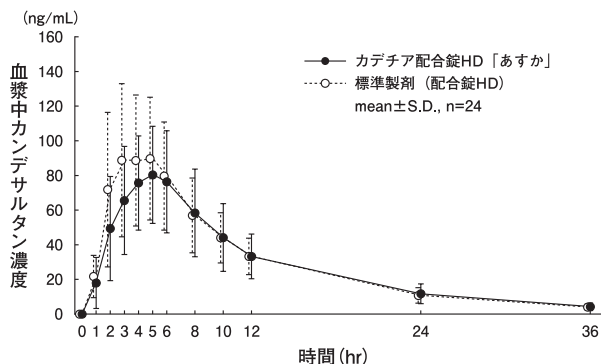
(2) カデチア配合錠HD「あすか」

カデチア配合錠HD「あすか」と標準製剤を, クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (カンデサルタン シレキセチル 8 mg及びヒドロクロロチアジド6.25mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し, 得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果, log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり, 両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 血漿中カンデサルタン濃度

	投与量	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カデチア配合錠HD「あすか」, 1錠	8 mg	1009.10 ±339.71	86.83 ±28.79	5.0 ±1.7	7.9 ±1.7
標準製剤 (配合錠HD, 1錠)	8 mg	1070.28 ±365.92	97.61 ±42.47	4.5 ±1.1	7.7 ±1.5

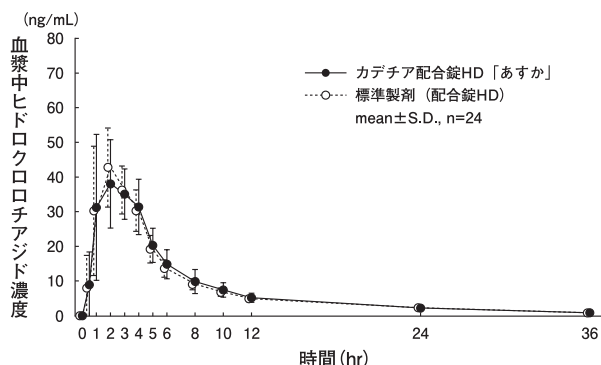
(mean ± S.D., n=24)



2) 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

	投与量	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
カデチア配合錠HD「あすか」 1錠	6.25mg	277.11 ±47.27	46.43 ±11.46	2.1 ±1.1	8.9 ±0.9
標準製剤 (配合錠HD, 1錠)	6.25mg	273.67 ±42.13	46.35 ±13.96	2.0 ±0.8	9.1 ±0.7

(mean ± S.D., n=24)



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

2. 血中濃度 (参考)

- (1) カンデサルタン シレキセチルでは、高齢本態性高血圧症患者 (65~70歳) 及び腎障害 (血清クレアチニン: 0.6~3.6mg/dL) を伴う高血圧症患者18例及び腎障害 (ICG_{R15}: 15.0~28.0%) を伴う高血圧症患者においても血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない²⁾。
- (2) ヒドロクロロチアジドでは、経口投与後、血漿中より消失半減期約1.7時間及び13時間の速度で、2相性に消失する。腎に対する親和性は高く、経口投与後1~3時間での腎中濃度はクロロチアジドの約4倍である³⁾。
- (3) カンデサルタン シレキセチルを投与した健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標 [AST (GOT), ALT (GPT)], 腎機能指標 (血清クレアチニン, BUN), 血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者 [AST (GOT) 値>40又はALT (GPT) 値>35] におけるクリアランスが45%低下することが推定されている²⁾。

3. 尿中排泄率 (参考)

カンデサルタン シレキセチルでは、本態性高血圧症患者 (38~68歳) 8例、高齢本態性高血圧症患者 (65~70歳) 6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例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与したとき、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びM-IIの総排泄率は本態性高血圧症患者で11~12%、高齢本態性高血圧症患者及び肝障害を伴う高血圧症患者でほとんど差は認めな

い。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では1日目1.1%、9日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では1日目6.8%、9日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者ともに蓄積性は認められないと考えられる²⁾。

ヒドロクロロチアジドでは、ヒトに³H標識体を経口投与すると24時間以内に61~66%が尿中に排泄され、静脈内投与では放射能のほぼ全量が排泄される³⁾。

4. 代謝 (参考)

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP2C9により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、本態性高血圧症患者に投与したときの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²⁾。

5. 蛋白結合率 (参考)

カンデサルタンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、ともに99%以上である²⁾。

ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は20.8~24.0%である。

*6. 溶出挙動⁴⁾

カデチア配合錠LD「あすか」及びカデチア配合錠HD「あすか」は、日本薬局方医薬品各条に定められたカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用による降圧作用

高血圧自然発症ラットにおいて、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用により、カンデサルタン シレキセチルの降圧作用の増強が認められている。また、カンデサルタン シレキセチルによるヒドロクロロチアジドの利尿作用への影響は認められていない⁵⁾。

2. 降圧作用機序

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンIIタイプ1 (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ず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⁶⁻⁸⁾。

ヒドロクロロチアジドの降圧作用機序は明らかではない。投与初期には、チアジド感受性Na-Cl共輸送体に作用して細胞外液量を減少させ、心拍出量を低下させる。しかし、長期投与時は血管抵抗の低下による降圧効果は持続するものの、細胞外液量はほぼ正常に戻り、心拍出量は投与前の値に戻る。Ca²⁺により活性化されるK⁺チャネルを開き、血管平滑筋細胞を過分極させ、Ca²⁺流入の抑制と血管弛緩に至ると考えられる⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

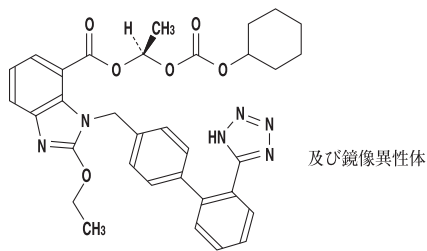
一般名: カンデサルタン シレキセチル

Candesartan Cilexetil [JAN]

* 化学名: (1*R*S)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate

分子式: C₃₃H₃₄N₆O₆

* 化学構造式：



分子量：610.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。
結晶多形が認められる。

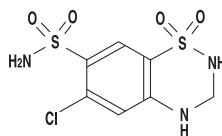
一般名：ヒドロクロロチアジド

Hydrochlorothiazide [JAN]

化学名：6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

化学構造式：



分子量：297.74

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはなく，味は僅かに苦い。

アセトンに溶けやすく，アセトニトリルにやや溶けにくく，水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約267℃（分解）

【取扱い上の注意】

安定性試験¹⁰⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃，相対湿度75%，6カ月）の結果，カデチア配合錠LD「あすか」及びカデチア配合錠HD「あすか」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

カデチア配合錠LD「あすか」：100錠（10錠×10）
140錠（14錠×10）
500錠（10錠×50，バラ）

カデチア配合錠HD「あすか」：100錠（10錠×10）
140錠（14錠×10）
500錠（10錠×50，バラ）
700錠（14錠×50）

【主要文献】

- 1) 社内資料（生物学的同等性試験）
- *2) 第十七改正日本薬局方解説書，C-1368（廣川書店2016）
- *3) 第十七改正日本薬局方解説書，C-4141（廣川書店2016）
- *4) 社内資料（溶出試験）
- 5) Wada T., et al. : Hypertens. Res. Clin. Exp. **19** : 247, 1996
- 6) 野田昌邦 他：薬理と治療，**24** : 2215, 1996
- 7) 柴生田由美子 他：薬理と治療，**24** : 2207, 1996
- 8) Wada, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., **253** : 27, 1994
- 9) Goodman & Gilman Pharmacology 12th edition.
- 10) 社内資料（安定性試験）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号