

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
持続性Ca拮抗薬配合剤

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD	22700AMX00832	2015年12月	2016年3月
HD	22700AMX00833		

日本薬局方
カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

カムシア[®]配合錠LD「あすか」
カムシア[®]配合錠HD「あすか」

CAMSHIA[®] COMBINATION TABLETS

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

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ジヒドロピリジン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. アリス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)

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩錠である。

	カムシア配合錠LD「あすか」	カムシア配合錠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 8mg及びアムロジピンとして2.5mg (日局アムロジピンベシル酸塩3.47mg)	日局カンデサルタン シレキセチル 8mg及びアムロジピンとして5mg (日局アムロジピンベシル酸塩6.93mg)				
剤形	素錠					
錠剤の色	淡黄色	淡赤色				
識別コード	AK282	AK292				
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
長径 (mm)	8.6		8.6			
短径 (mm)	5.1		5.1			
厚さ (mm)	約3.0		約3.0			
重量 (mg)	約130		約130			

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (以上全製剤に含有)、黄色三산화鉄 (カムシア配合錠LD「あすか」にのみ含有)、三酸化鉄 (カムシア配合錠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。

【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/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

【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
[カンデサルタン シレキセチルは腎機能を悪化させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
 - (2) 腎障害のある患者
[過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。]
 - (3) 高カリウム血症の患者
[カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
 - (4) 肝障害のある患者
[①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されている(【薬物動態】の項参照)。②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。]
 - (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
 - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
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 8mgとアムロジピンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

- (2) カンデサルタン シレキセチルは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 心不全を合併する患者
- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。
- (7) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。
- (8) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

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

【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
降圧作用を有する他の薬剤 β-遮断剤、ニトログリセリン、シルデナフィル等	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、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ので、慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。

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	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
炭酸リチウム	カンデサルタン シレキセチルとの併用において、リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	カンデサルタン シレキセチルにより腎尿管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が减弱することがある。 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、降圧作用を减弱させる可能性があると考えられている。 非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等	アムロジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。 エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性があると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性があると考えられる。
グレープフルーツジュース	降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性があると考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸塩とシンバスタチン80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
タクロリムス	アムロジピンベシル酸塩との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性があると考えられる。

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

- 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（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。
- 3) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 8) 間質性肺炎（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。
- 9) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量、休薬など適切な処置を行うこと。

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

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アムロジピンベシル酸塩は動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。]

- ** (2) 授乳中の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/日以上の子で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。②アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている¹⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

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

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

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

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

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験²⁾

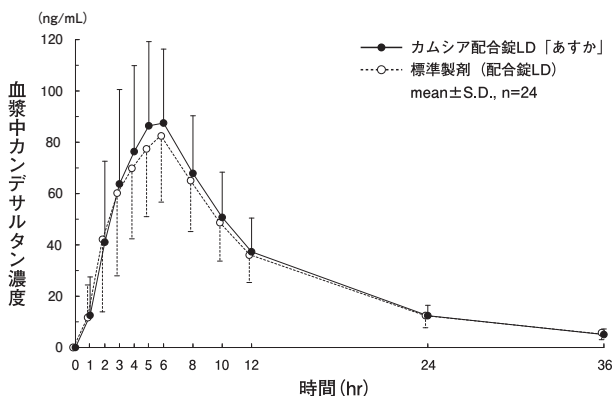
(1) カムシア配合錠LD「あすか」

カムシア配合錠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 8mg及びアムロジピンとして2.5mg）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)
カムシア配合錠LD「あすか」	8 mg	1088.64± 298.64	96.53± 33.68	5.5± 1.9	8.4± 2.0
標準製剤 (配合錠LD)	8 mg	1048.02± 267.03	89.17± 27.77	5.3± 1.5	9.0± 2.7

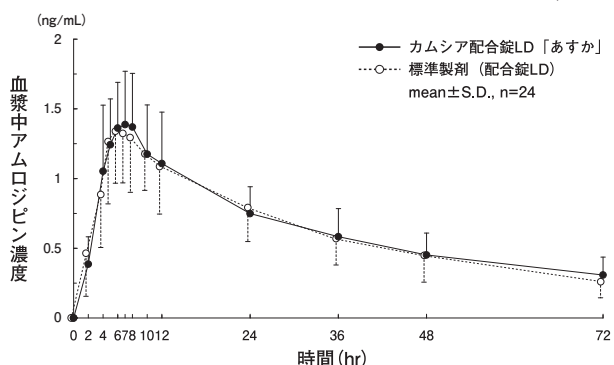
(mean±S.D., n=24)



2) 血漿中アムロジピン濃度

	投与量	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠LD「あすか」	2.5mg	46.32± 12.92	1.59± 0.40	7.7± 2.3	35.1± 11.5
標準製剤 (配合錠LD)	2.5mg	45.62± 13.51	1.51± 0.40	7.8± 2.1	28.5± 8.0

(mean±S.D., n=24)



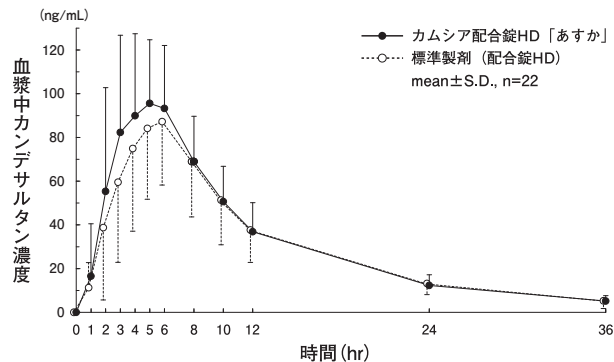
(2) カムシア配合錠HD「あすか」

カムシア配合錠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 8mg及びアムロジピンとして5mg）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)
カムシア配合錠HD「あすか」	8 mg	1155.83± 359.03	105.67± 34.96	4.5± 1.4	8.4± 2.0
標準製剤 (配合錠HD)	8 mg	1093.30± 333.19	97.19± 31.75	4.9± 1.1	8.7± 3.1

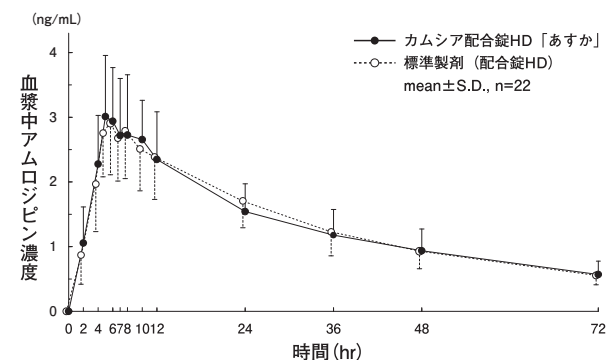
(mean±S.D., n=22)



2) 血漿中アムロジピン濃度

	投与量	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠HD「あすか」	5 mg	96.39± 25.73	3.30± 0.85	6.3± 1.7	32.5± 7.7
標準製剤 (配合錠HD)	5 mg	97.52± 23.16	3.17± 0.72	7.1± 2.2	32.1± 9.4

(mean±S.D., n=22)



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

2. 血中濃度（参考）

- 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例及び肝障害（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³⁾。
- アムロジピンでは、健康成人に2.5mg又は5mgを単回投与したとき、7～8時間で最高血中濃度に達し、それぞれ1.6, 3.4ng/mLである。消失半減期は、33～39時間である。2.5mgを1日1回14日間繰り返して投与したとき、投与開始6日以降には定常状態に達する。最終投与日の最高血中濃度は3.5ng/mLである⁴⁾。
- 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³⁾。

3. 食事の影響（参考）

健康成人男子にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を食後投与した時、活性代謝物カンデサルタンのCmaxは絶食下投与と比較して約2.1倍に、AUCは約1.2倍に上昇した。アムロジピン未変化体のCmax及びAUCは変化を認めなかった⁵⁾。

4. 尿中排泄率（参考）

健康成人男子にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8 mg/5 mg配合錠を単回投与した時、尿中には未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されず、活性代謝物であるカンデサルタン、非活性代謝物M-II及びアムロジピン未変化体が排出され、投与後48時間までの累積尿中排泄率（投与量に対する%）はそれぞれ9.7%、2.2%、4.8%である⁵⁾。

5. 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³⁾。アムロジピンは主にCYP3A4により代謝されると考えられている。

6. 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³⁾。アムロジピンの血漿蛋白結合率は97.1%である⁴⁾。

7. 溶出挙動⁶⁾

カムシア配合錠LD「あすか」及びカムシア配合錠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・アムロジピンベシル酸塩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】

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^{7)~9)}。

アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

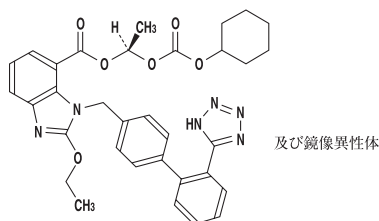
一般名：カンデサルタン シレキセチル

Candesartan Cilexetil [JAN]

* 化学名：(1*RS*)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)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。

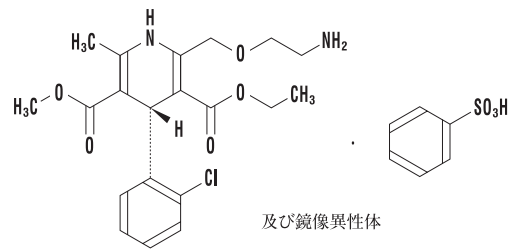
一般名：アムロジピンベシル酸塩

Amlodipine Besilate [JAN]

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

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

化学構造式：



分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

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

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(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、カムシア配合錠LD「あすか」及びカムシア配合錠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】

カムシア配合錠LD「あすか」： 100錠 (10錠×10)
140錠 (14錠×10)
500錠 (10錠×50,バラ)
700錠 (14錠×50)
1,000錠 (10錠×100)
カムシア配合錠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)
1,000錠 (10錠×100)

【主要文献】

- 1) Naito T. et al. : J. Hum. Lact., 31 (2) : 301, 2015
- 2) 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書, C-1368 (廣川書店2016)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書, C-284 (廣川書店2016)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書, C-1378 (廣川書店2016)
- 6) 社内資料 (溶出試験)
- 7) 野田昌邦 他 : 薬理と治療, 24 : 2215, 1996
- 8) 柴生田由美子 他 : 薬理と治療, 24 : 2207, 1996
- 9) Wada T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 253 : 27, 1994
- 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
大阪市中央区道修町四丁目1番1号