

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

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  
持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬／利尿薬配合剤

**カデチア<sup>®</sup> 配合錠LD「テバ」**

**カデチア<sup>®</sup> 配合錠HD「テバ」**

CADETHIA<sup>®</sup> Combination Tab. LD・HD “TEVA”

剤 形	素錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	○カデチア配合錠LD「テバ」 1錠中：カンデサルタン シレキセチル …………… 4mg ヒドロクロロチアジド …………… 6.25mg ○カデチア配合錠HD「テバ」 1錠中：カンデサルタン シレキセチル …………… 8mg ヒドロクロロチアジド …………… 6.25mg
一 般 名	和名：カンデサルタン シレキセチル (JAN)・ヒドロクロロチアジド (JAN) 洋名：Candesartan Cilexetil (JAN)・Hydrochlorothiazide (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日 : 2016年2月15日 薬価基準収載年月日 : 2016年6月17日 発売年月日 : 2016年9月5日
開 発 ・ 製 造 販 売 ( 輸 入 ) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	販 売 : 武田薬品工業株式会社 製造販売元: 武田テバファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本 IF は 2019 年 7 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新 の 添 付 文 書 情 報 は、独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.pmda.go.jp/> に て ご 確 認 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、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	37
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	37
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	37
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	39
5. 化学名（命名法）	4	8. 副作用	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	46
7. CAS 登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	46
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	46
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	47
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	47
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	47
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	48
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	48
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	48
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	51
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	51
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	2. 有効期間又は使用期限	51
7. 溶出性	12	3. 貯法・保存条件	51
8. 生物学的試験法	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	51
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	5. 承認条件等	51
10. 製剤中の有効成分の定量法	18	6. 包装	51
11. 力価	18	7. 容器の材質	51
12. 混入する可能性のある夾雑物	18	8. 同一成分・同効薬	51
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	18	9. 国際誕生年月日	51
14. その他	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
V. 治療に関する項目	19	11. 薬価基準収載年月日	52
1. 効能又は効果	19	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	52
2. 用法及び用量	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
3. 臨床成績	19	14. 再審査期間	52
VI. 薬効薬理に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	16. 各種コード	52
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	52
VII. 薬物動態に関する項目	25	XI. 文献	53
1. 血中濃度の推移・測定法	25	1. 引用文献	53
2. 薬物速度論的パラメータ	30	2. その他の参考文献	53
3. 吸収	32	XII. 参考資料	54
4. 分布	33	1. 主な外国での発売状況	54
5. 代謝	34	2. 海外における臨床支援情報	54
6. 排泄	35	XIII. 備考	55
7. トランスポーターに関する情報	36	その他の関連資料	55
8. 透析等による除去率	36		

カデチア配合錠 LD・HD「テバ」は、エカード配合錠 LD・HD の後発医薬品である。本剤は使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査や有用性検討のための臨床試験等を実施していないが、参考資料としてエカード配合錠の調査結果及び試験成績等を武田テバ薬品株式会社（エカード配合錠 製造販売元）の承諾を得て引用・転載を行っており、その部分については、引用番号を付記した。

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

カデチア配合錠は、アンジオテンシンⅡタイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体拮抗薬 (ARB) であるカンデサルタン シレキセチルとチアジド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドとの配合剤である。

カンデサルタン シレキセチルは武田薬品工業株式会社により創出されたARBであり、日本では1999年3月に高血圧症及び腎実質性高血圧症の適応で承認取得された薬剤である。カンデサルタン シレキセチルは、AT<sub>1</sub> 受容体に選択的に結合し、レニン-アンジオテンシン系最終産物であるアンジオテンシンⅡの昇圧作用を受容体レベルで阻害することにより、血管平滑筋の収縮や副腎皮質でのアルドステロン分泌などを抑制して持続的な降圧作用を発現する。一方、ヒドロクロロチアジドは尿細管におけるNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>の再吸収を抑制し、体内ナトリウムの尿中への排泄を増加して循環血液量を減少させることにより降圧作用を示すチアジド系利尿薬である。

これら作用機序の異なる降圧薬を組み合わせることで、拡張期血圧及び収縮期血圧の両方に対して強い降圧効果を示し、カンデサルタン シレキセチル単剤では効果不十分な場合の新たな治療薬剤の選択肢となり得ると考えられ、2009年1月に武田薬品工業株式会社がエカード配合錠として製造販売承認を取得、2017年3月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

その後、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ている<sup>1)</sup>。

弊社は、エカード配合錠の後発医薬品としてカデチア配合錠 LD・HD「テバ」の開発を企画し、薬食発 1121 第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を取得、2016年6月に薬価基準収載され、2016年9月発売に至った。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. LD は、カンデサルタン シレキセチル 4mg、ヒドロクロロチアジド 6.25mg 含有した配合錠で、HD は、カンデサルタン シレキセチル 8mg、ヒドロクロロチアジド 6.25mg 含有した配合錠である。

2. 高血圧症に適応を有している。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

3. 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のでいずれも頻度は不明であるが、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、低ナトリウム血症、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、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、肺水腫、全身性エリテマトーデスの悪化、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、間質性腎炎、急性近視、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロチアジド配合剤の承認時及び再審査終了時において、以下のような副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められている<sup>1)</sup>。

承認時までの試験：	458 例中 92例 (20.1%) ※
製造販売後の特定使用成績調査（長期使用）：	3,157 例中283例 (8.96%) ※

※臨床検査値の異常を含む

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カデチア® 配合錠 LD「テバ」

カデチア® 配合錠 HD「テバ」

#### (2) 洋名

CADETHIA® Combination Tab. LD・HD “TEVA”

#### (3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により登録された統一ブランド名称による。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

カンデサルタン シレキセチル（JAN）

ヒドロクロロチアジド（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Candesartan Cilexetil（JAN）

Hydrochlorothiazide（JAN）

#### (3) ステム

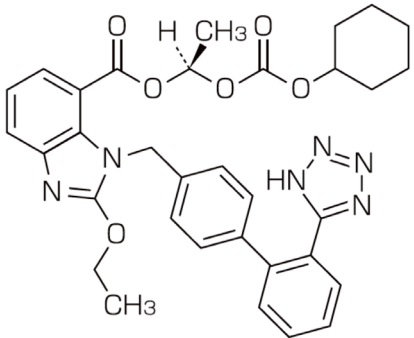
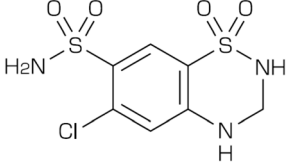
カンデサルタン シレキセチル

-sartan：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ヒドロクロロチアジド

-tiazide (-thiazide)：クロロチアジド系利尿薬

### 3. 構造式又は示性式

カンデサルタン シレキセチル	ヒドロクロロチアジド
 <p>及び鏡像異性体</p>	

### 4. 分子式及び分子量

カンデサルタン シレキセチル

分子式：C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

分子量：610.66

ヒドロクロロチアジド

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

分子量：297.74

## 5. 化学名 (命名法)

カンデサルタン シレキセチル : (1*RS*) -1- (Cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-  
{[2' - (1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl} -  
1*H*-benzimidazole-7-carboxylate (IUPAC)

ヒドロクロロチアジド : 6-Chloro-3, 4-dihydro-2*H* -1, 2, 4-benzothiadiazine-  
7-sulfonamide 1, 1-dioxide (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 7. CAS 登録番号

カンデサルタン シレキセチル : 145040-37-5

ヒドロクロロチアジド : 58-93-5



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

カンデサルタン シレキセチル：白色の結晶又は結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

ヒドロクロロチアジド：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。

##### (2) 溶解性

カンデサルタン シレキセチル：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。

ヒドロクロロチアジド：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。

各種 pH における溶解度<sup>2)</sup>

溶液	溶解度 (37°C)
pH1.2	0.94 mg/mL
pH4.0	1.00 mg/mL
pH6.8	1.00 mg/mL
水	0.99 mg/mL

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

カンデサルタン シレキセチル 融点：該当資料なし

ヒドロクロロチアジド 融点：約 267°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

カンデサルタン シレキセチル：該当資料なし

ヒドロクロロチアジド<sup>2)</sup> pKa<sub>1</sub>：8.6 (スルホンアミノ基、滴定法)

pKa<sub>2</sub>：9.9 (アミノ基、滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

カンデサルタン シレキセチル：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「カンデサルタン シレキセチル」の確認試験法による

1) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

日局「ヒドロクロロチアジド」の確認試験法による

- 1) クロモトローブ酸試液による呈色反応
- 2) 過酸化水素(30)、薄めた塩酸及び塩化バリウム試液による沈殿反応
- 3) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応
- 4) 紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)

#### 4. 有効成分の定量法






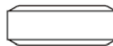
日局「カンデサルタン シレキセチル」の定量法による  
電位差滴定法

日局「ヒドロクロロチアジド」の定量法による  
液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
カデチア配合錠 LD「テバ」	ごくうすい黄色 の素錠			
		長径：8.6mm、短径 5.1mm、厚さ：3.1mm、重量：130mg		
カデチア配合錠 HD「テバ」	ごくうすい紅色 の素錠			
		長径：8.6mm、短径 5.1mm、厚さ 3.1mm、重量：130mg		

#### (2) 製剤の物性<sup>3), 4)</sup>

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
カデチア配合錠 LD「テバ」	4.8
カデチア配合錠 HD「テバ」	4.8

#### (3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬物本体識別コード
カデチア配合錠 LD「テバ」	TV C4	TV C4 LD
カデチア配合錠 HD「テバ」	TV C8	TV C8 HD

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

○カデチア配合錠 LD「テバ」

1錠中：カンデサルタン シレキセチルを 4mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 6.25mg 含有

○カデチア配合錠 HD「テバ」

1錠中：カンデサルタン シレキセチルを 8mg 含有、ヒドロクロロチアジドを 6.25mg 含有

#### (2) 添加物

○カデチア配合錠 LD「テバ」

カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンブ、乳糖水和物、  
ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄

○カデチア配合錠 HD「テバ」

カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンブ、乳糖水和物、  
ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、三二酸化鉄

#### (3) その他

特になし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

○カデチア配合錠 LD「テバ」

<加速試験> <sup>5)</sup>

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40°C・75%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋 (乾燥剤) +紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器 (乾燥剤) +紙箱)

試験結果 (上段: PTP、下段: バラ)

試験項目		規格	開始時	6 ヶ月
性状		ごくうすい黄色の素錠	適合	適合 適合
確認試験		薄層クロマトグラフィー	適合	適合 適合
純度試験		類縁物質	適合	適合 適合
製剤均一性		判定値が 15.0%を 超えない	適合	適合 適合
溶出性 (%)	カンデサルタン シレキセチル	(45 分) 75 以上	95~100	94~99 93~97
	ヒドロクロロ チアジド	(30 分) 80 以上	89~101	91~100 92~100
定量*1 (%)	カンデサルタン シレキセチル	95.0~105.0	101.5±1.1	99.9±1.3 99.0±0.7
	ヒドロクロロ チアジド		99.8±0.6	99.7±0.6 99.9±0.7

\*1 平均値±S. D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<長期保存試験> <sup>6)</sup>

通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・60%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋 (乾燥剤) + 紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器 (乾燥剤) + 紙箱)

試験結果

試験項目	規格	36 ヶ月		
		PTP	バラ	
性状	ごくうすい黄色の素錠	適合	適合	
確認試験	薄層クロマトグラフィー	適合	適合	
純度試験	類縁物質	適合	適合	
製剤均一性	判定値が 15.0%を超えない	適合	適合	
溶出性 (%)	カンデサルタン シレキセチル	(45 分) 75 以上	93~96	94~98
	ヒドロクロロ チアジド	(45 分) 80 以上	94~100	96~101
定量*1 (%)	カンデサルタン シレキセチル	95.0~105.0	99.9±1.2	99.5±0.7
	ヒドロクロロ チアジド		99.7±0.5	99.8±0.6

\*1 平均値±S. D.

<無包装状態での安定性試験> <sup>3)</sup>

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60 万 lx・hr (25℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率(%)*2		純度
			CC	HCTZ	CC	HCTZ	
開始時	ごくうすい黄色	4.8	97~98	97~101	100	100	適合
40℃、3 ヶ月	ごくうすい黄色	4.6	97~99	100~101	100	100	適合
25℃・75%RH、3 ヶ月	ごくうすい黄色	4.2	97~99	99~100	100	101	適合
60 万 lx・hr	ごくうすい黄色	4.5	95~98	100~101	99	100	適合

CC：カンデサルタン シレキセチル、HCTZ：ヒドロクロロチアジド

\*1 素錠 \*2 試験開始時を 100 とした

○カデチア配合錠 HD「テバ」

<加速試験> <sup>7)</sup>

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋 (乾燥剤) +紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器 (乾燥剤) +紙箱)

試験結果 (上段: PTP、下段: バラ)

試験項目		規格	開始時	6 ヶ月
性状		ごくうすい紅色の素錠	適合	適合 適合
確認試験		薄層クロマトグラフィー	適合	適合 適合
純度試験		類縁物質	適合	適合 適合
製剤均一性		判定値が 15.0%を 超えない	適合	適合 適合
溶出性 (%)	カンデサルタン シレキセチル	(45 分) 75 以上	93~99	89~97 91~97
	ヒドロクロロ チアジド	(30 分) 80 以上	95~100	91~100 91~101
定量*1 (%)	カンデサルタン シレキセチル	95.0~105.0	101.8±1.1	101.1±1.1 100.3±1.1
	ヒドロクロロ チアジド		100.2±0.9	100.2±0.8 99.9±0.9

\*1 平均値±S.D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<長期保存試験> <sup>8)</sup>

通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・60%RH・遮光	PTP (PTP+アルミ袋 (乾燥剤) + 紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器 (乾燥剤) + 紙箱)

試験結果

試験項目	規格	36 ヶ月		
		PTP	バラ	
性状	ごくうすい紅色の素錠	適合	適合	
確認試験	薄層クロマトグラフィー	適合	適合	
純度試験	類縁物質	適合	適合	
製剤均一性	判定値が 15.0%を超えない	適合	適合	
溶出性 (%)	カンデサルタン シレキセチル	(45 分) 75 以上	89~95	94~97
	ヒドロクロロ チアジド	(45 分) 80 以上	94~101	97~103
定量*1 (%)	カンデサルタン シレキセチル	95.0~105.0	100.0±0.6	100.5±0.6
	ヒドロクロロ チアジド		99.9±0.6	99.5±0.5

\*1 平均値±S. D.

<無包装状態での安定性試験> <sup>4)</sup>

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60 万 lx・hr (25℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率(%)*2		純度
			CC	HCTZ	CC	HCTZ	
開始時	ごくうすい紅色	4.8	94~95	100~103	100	100	適合
40℃、3 ヶ月	ごくうすい紅色	5.1	93~96	98~101	101	99	適合
25℃・75%RH、3 ヶ月	ごくうすい紅色	4.5	93~96	101~103	101	100	適合
60 万 lx・hr	ごくうすい紅色	4.9	93~96	99~101	102	99	適合

CC : カンデサルタン シレキセチル、HCTZ : ヒドロクロロチアジド

\*1 素錠 \*2 試験開始時を 100 とした

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性

○カデチア配合錠 LD「テバ」<sup>9)</sup>

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH4.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
	ポリソルベート 80 の濃度 : 0.01% (w/v)				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

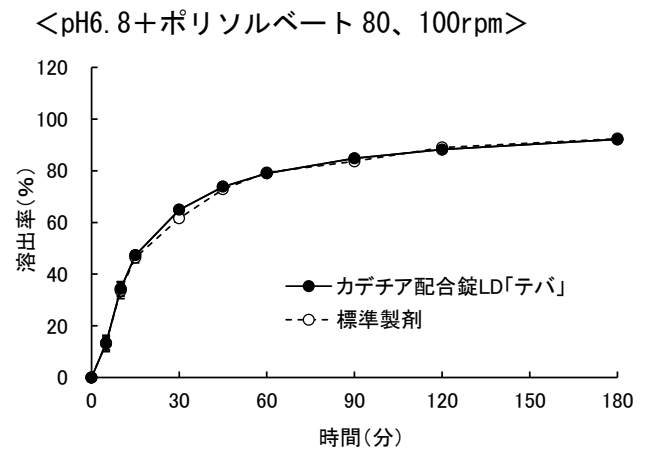
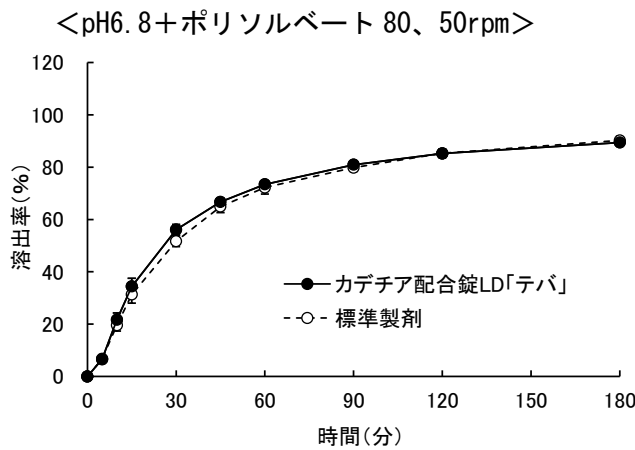
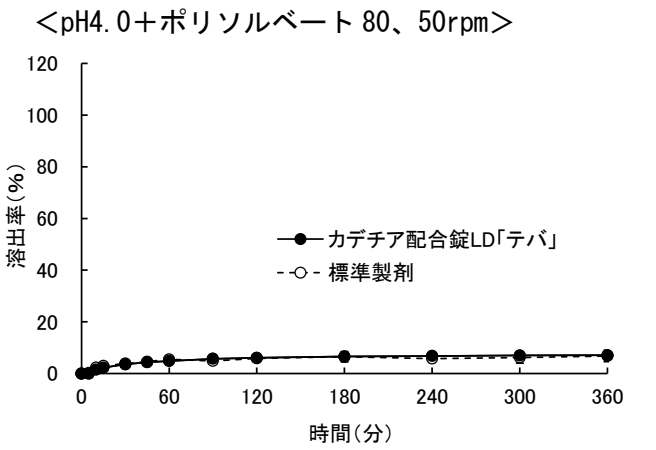
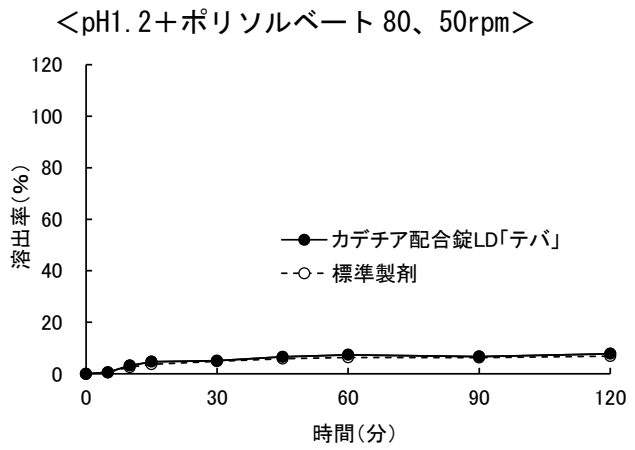
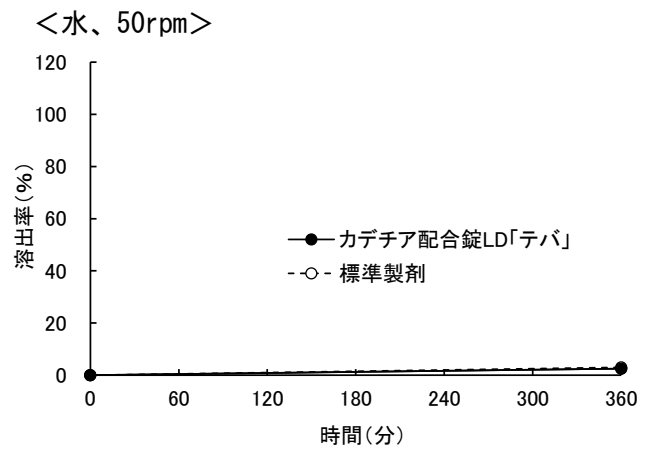
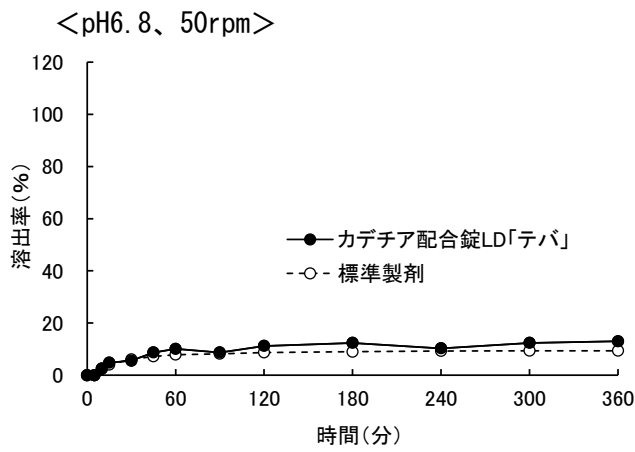
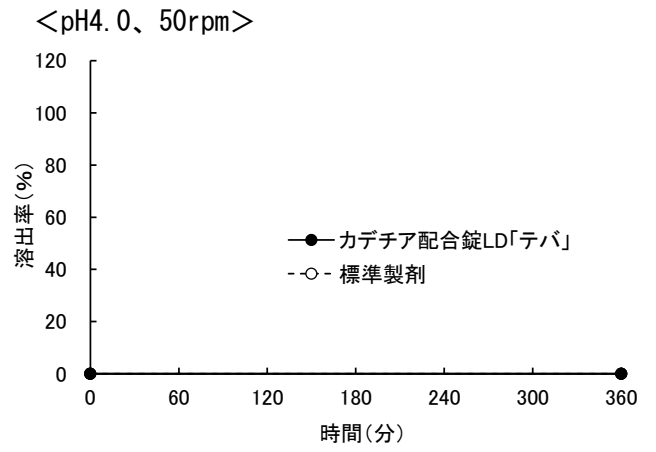
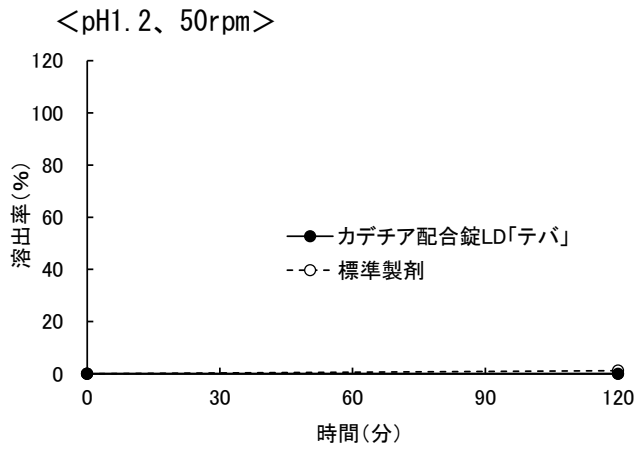
全ての試験条件において基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似であると判断した。

【カンデサルタン シレキセチル】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	120 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。	適合
	pH4.0	360 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。	適合
	pH6.8		適合
	水		適合
	pH1.2※		120 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。
	pH4.0※	360 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。	適合
	pH6.8※	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点（15 分及び 120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の 平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
100	pH6.8※	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点（15 分及び 90 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の 平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合

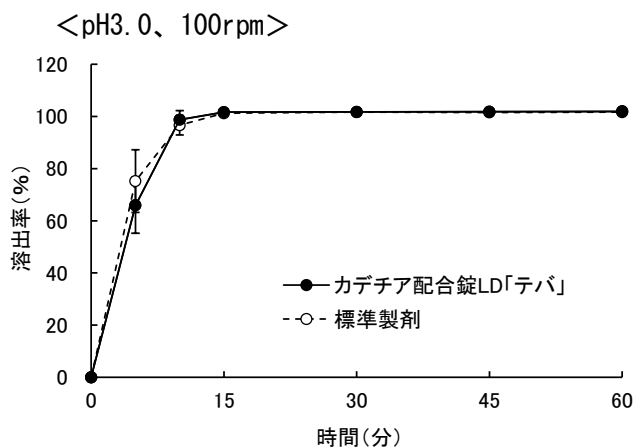
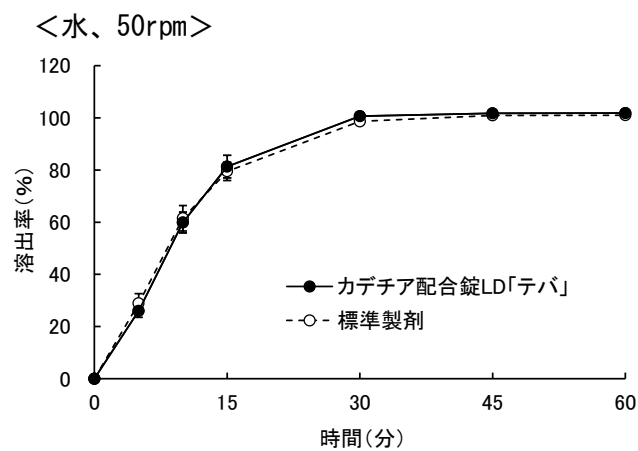
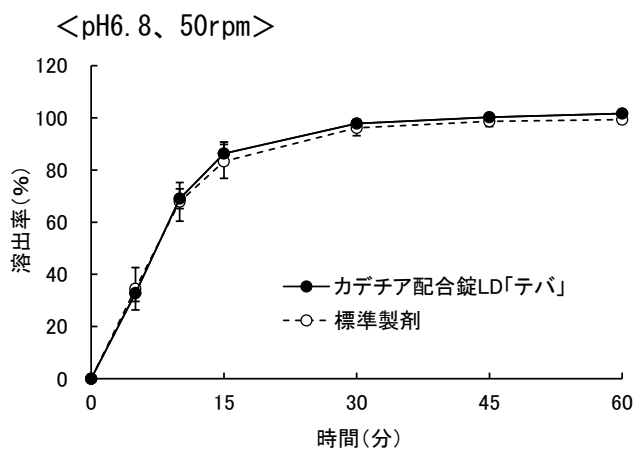
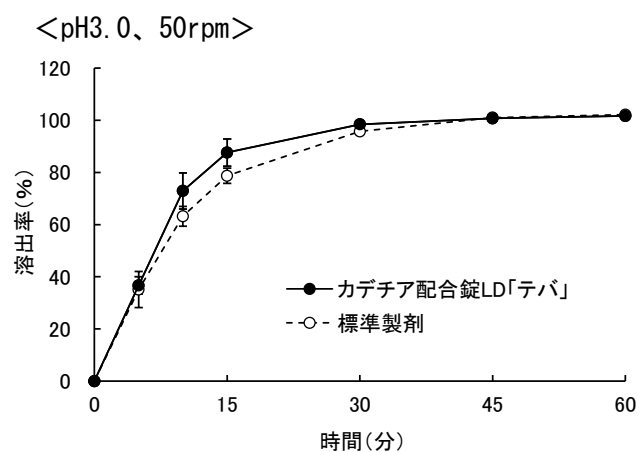
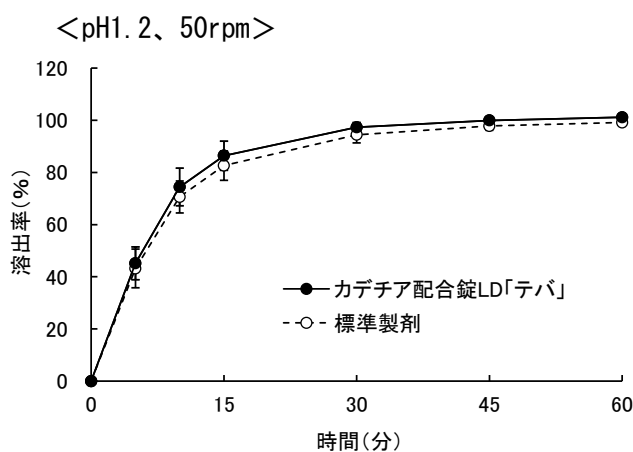
※ポリソルベート 80 添加





【ヒドロクロロチアジド】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点（10分及び15分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH3.0		適合
	pH6.8		適合
	水		適合
100	pH3.0	標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。	適合



○カデチア配合錠 HD「テバ」<sup>10)</sup>

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH4.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

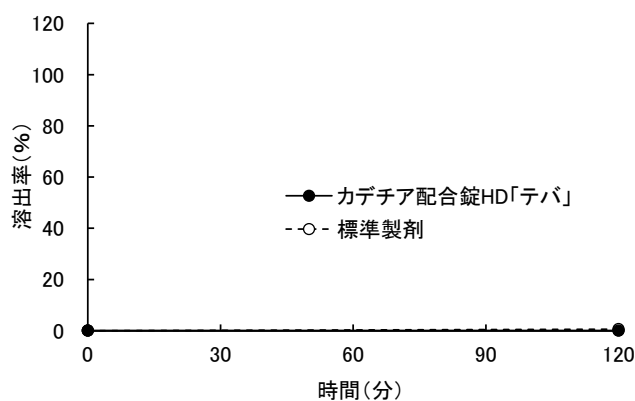
全ての試験条件において基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似であると判断した。

【カンデサルタン シレキセチル】

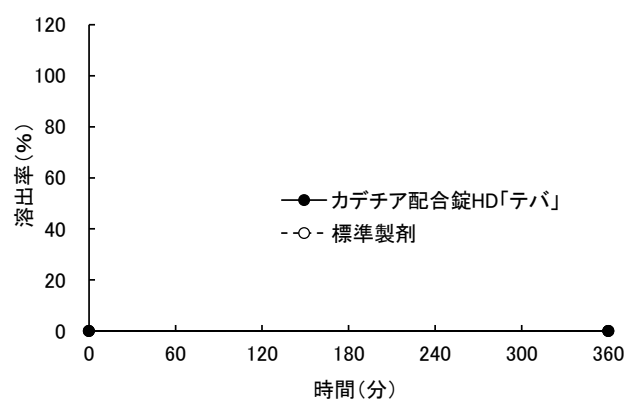
回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	120 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。	適合
	pH4.0	360 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあった。	適合
	pH6.8		適合
	水		適合
	pH1.2※	標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示 した 15 分、及び 120 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶 出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	適合
	pH4.0※	標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示 した 60 分、及び 360 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶 出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	適合
	pH6.8※	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる 2 時点 (15 分及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の 平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
100	pH6.8※	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合

※ポリソルベート 80 添加

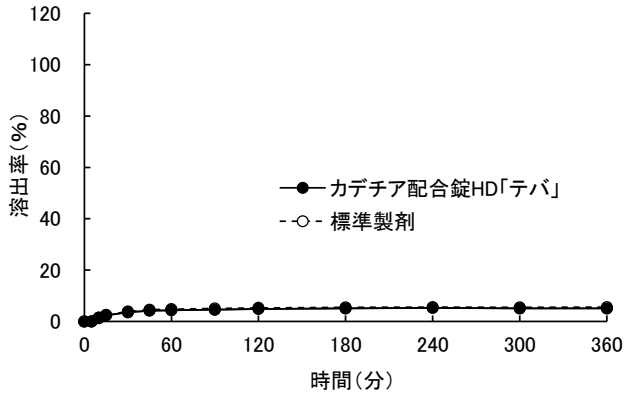
<pH1.2、50rpm>



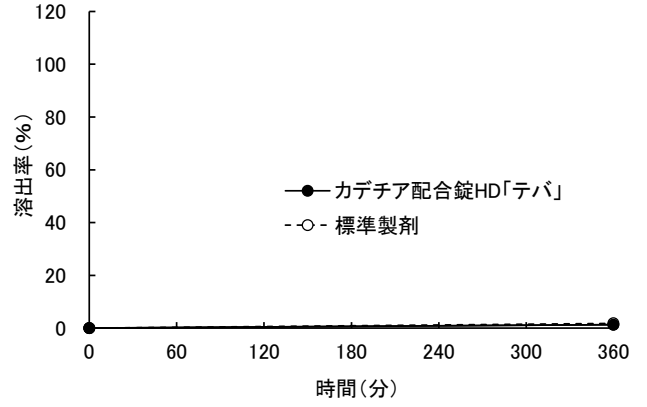
<pH4.0、50rpm>



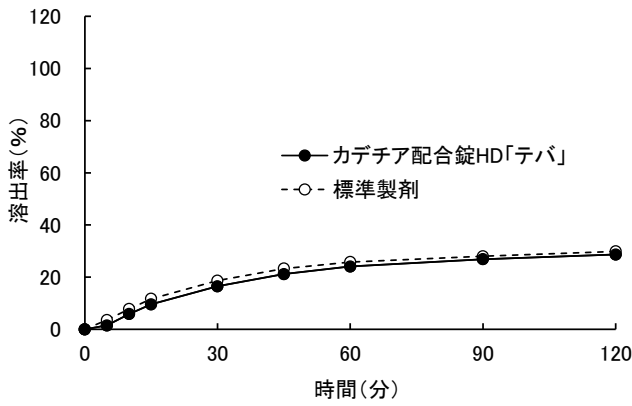
<pH6.8、50rpm>



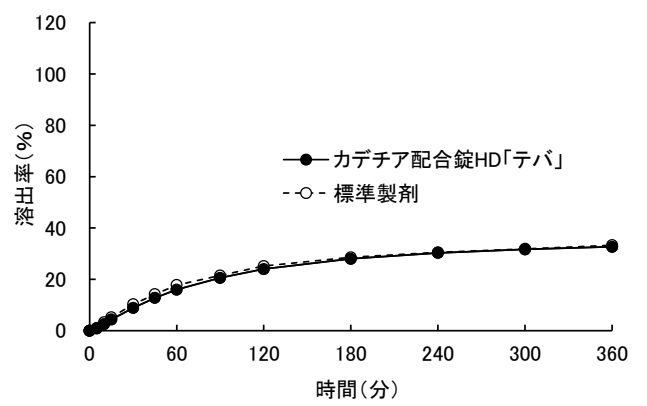
<水、50rpm>



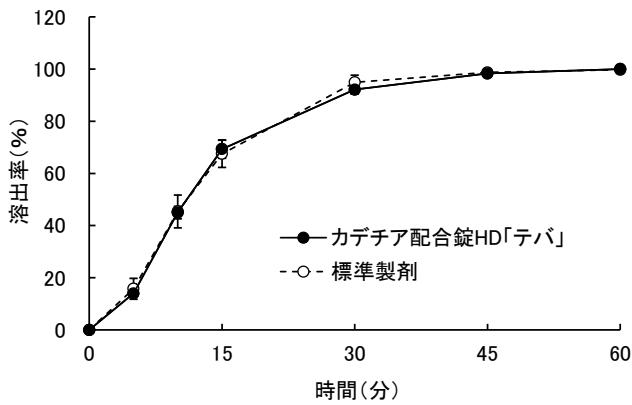
<pH1.2+ポリソルベート 80、50rpm>



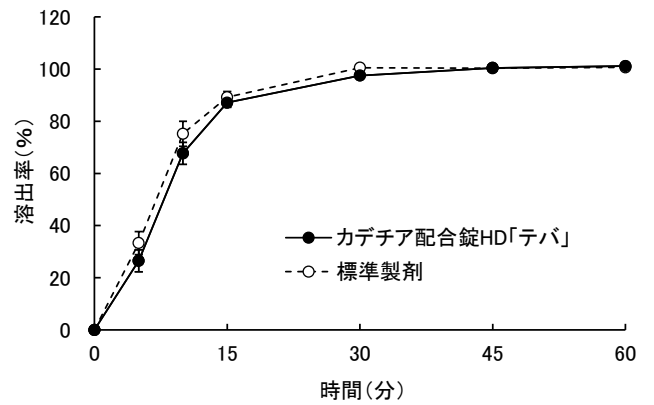
<pH4.0+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、50rpm>

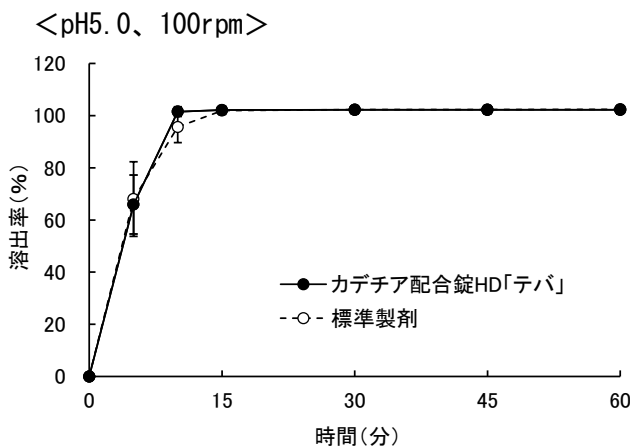
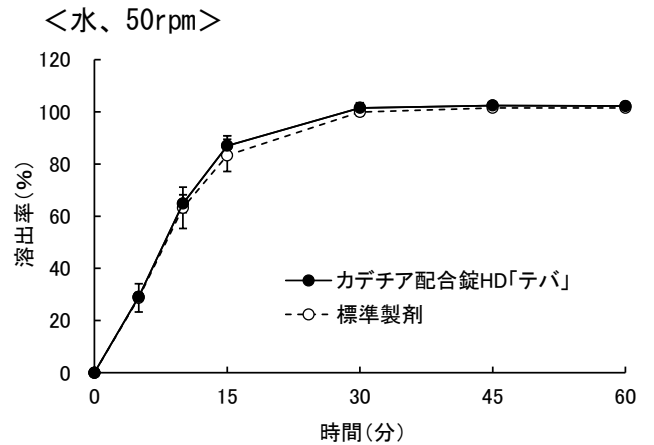
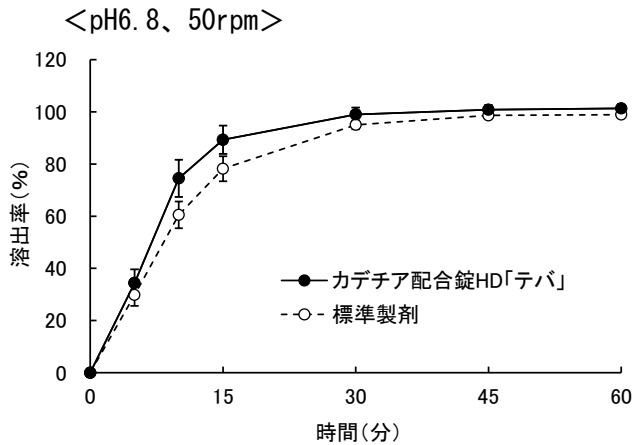
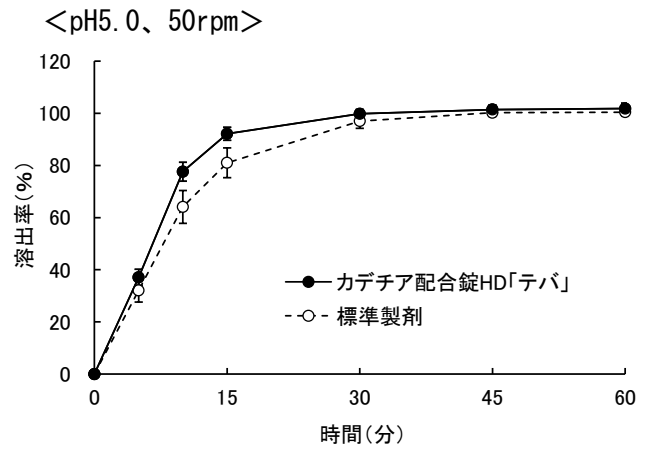
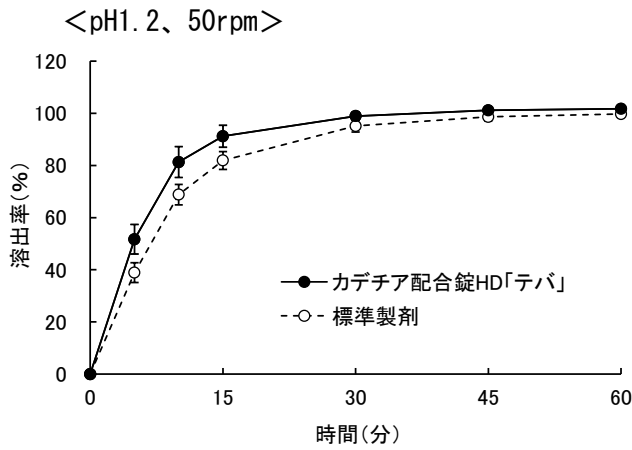


<pH6.8+ポリソルベート 80、100rpm>



【ヒドロクロロチアジド】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる2時点（10分及び15分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH5.0		適合
	pH6.8		適合
	水		適合
100	pH5.0	標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。	適合



(2) 公的溶出規格への適合

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

	規定時間	溶出率
カンデサルタン シレキセチル	45分	75%以上
ヒドロクロロチアジド	45分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」の確認試験法による  
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」の定量法による  
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>11)</sup>

ヒドロクロロチアジド：4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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。

### 2. 用法及び用量

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4mg/6.25mg又は8mg/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 4mg 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 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、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 4mg/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 8mg/6.25mg の投与を検討すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし(本剤は臨床効果に関する試験を実施していない)

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時及び再審査終了時において、以下のような臨床効果についての報告がある<sup>1)</sup>。

#### 1. 二重盲検比較(8週間投与)試験

本態性高血圧症患者を対象に、1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして8mg/6.25mg、4mg/6.25mg、8mg/0mg又は0mg/6.25mgを8週間投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりである。

トラフ時坐位拡張期血圧変化量については、8mg/6.25mg投与群は8mg/0mg投与群に比べ有意な差が認められている。トラフ時坐位収縮期血圧変化量については、8mg/6.25mg投与群及び4mg/6.25mg投与群ともに8mg/0mg投与群に比べ有意な差が認められている<sup>1)</sup>。

投与群	トラフ時坐位収縮期 血圧変化量 (mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量 (mmHg)
8mg/6.25mg (n=148)	-20.74±12.359	-14.49±7.169
4mg/6.25mg (n=146)	-18.08±12.944	-12.60±8.172
8mg/0mg (n=148)	-14.80±12.352	-12.22±8.085
0mg/6.25mg (n=74)	- 8.28± 9.903	- 6.95±8.101

(平均値±標準偏差)

## 2. 長期投与試験

本態性高血圧症患者152例を対象に、1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg又は8mg/6.25mgを52週間投与した臨床試験の結果は次表のとおりである<sup>1)</sup>。

トラフ時坐位収縮期 血圧変化量 (mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量 (mmHg)
-18.20±13.200	-11.82±8.847

(平均値±標準偏差)

## (3) 臨床薬理試験

該当資料なし (本剤は臨床薬理に関する試験を実施していない)

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤において、以下のような忍容性試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

健康成人12例を対象に1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg及び8mg/6.25mgをクロスオーバー法で単回経口投与する試験を実施し、さらに健康成人10例を対象に8mg/6.25mgを1日1回15日間反復投与する試験を実施した。その結果、単回投与では「血中CK (CPK) 上昇」が4mg/6.25mg、8mg/6.25mgに各々1例にみられたが、いずれも軽度で因果関係は否定された。また、反復投与では「頭痛」2例、「浮動性めまい」1例、「悪心」1例がみられ、いずれも因果関係は否定されなかったものの、軽度で無処置にて消失した<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

## (4) 探索的試験

該当資料なし (本剤は探索的試験を実施していない)

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし (本剤は無作為化並行用量反応試験を実施していない)

### 2) 比較試験

該当資料なし (本剤は比較試験を実施していない)

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤において、以下のような比較試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

### 二重盲検比較試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者518例を対象に、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド8mg/6.25mg錠、4mg/6.25mg錠、8mg/0mg錠又は0mg/6.25mg錠1錠を1日1回8週間経口投与し、その降圧効果及び安全性について検討する無作為化二重盲検比較試験を実施した。

トラフ時坐位拡張期血圧の下降量は、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/6.25mg群で8mg/0mg群、0mg/6.25mg群に比べて有意に大きく、4mg/6.25mg群でも0mg/6.25mg群に比べて有意に大きかった。

因果関係が否定できない有害事象発現率は、8mg/6.25mg群で18.2% (27/148例)、4mg/6.25mg群で16.9% (25/148例)、8mg/0mg群で14.2% (21/148例)、0mg/6.25mg群で20.3% (15/74例)であり、投与群間に有意な差はなかった ( $\chi^2$  検定)。

尿酸値の上昇に関連する有害事象 (血中尿酸増加又は高尿酸血症) は8mg/0mg群 (2.7%、0%)



に比べて0mg/6.25mg群(8.1%、2.7%)、8mg/6.25mg群(6.8%、2.0%)及び4mg/6.25mg群(4.1%、2.0%)でやや高い頻度で認められたが、ヒドロクロロチアジド6.25mgを含む3群では発現率は同程度であった<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

### 3) 安全性試験

該当資料なし(本剤は安全性試験を実施していない)

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤において、以下のような長期投与試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 長期投与試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者152例を対象に、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mg錠又は8mg/6.25mg錠1錠を1日1回52週間経口投与する試験を実施した。全被験者を対象としたトラフ時坐位拡張期血圧及びトラフ時坐位収縮期血圧の最終投与時における観察期終了時からの変化量は、それぞれ-11.82mmHg(95%信頼区間:-13.240~-10.405)及び-18.20mmHg(95%信頼区間:-20.319~-16.089)であった。

副作用の発現率は25.0%(38/152例)であり、その主なものは血中尿酸増加10例(6.6%)、高尿酸血症5例(3.3%)、頻尿4例(2.6%)であった。副作用発現率は、投与期間をとおして大きな違いはみられなかった<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし(本剤は患者・病態別試験を実施していない)

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし(本剤は使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験を実施していない)

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし(該当しない)

## 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

【カンデサルタン シレキセチル】

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

【ヒドロクロロチアジド】

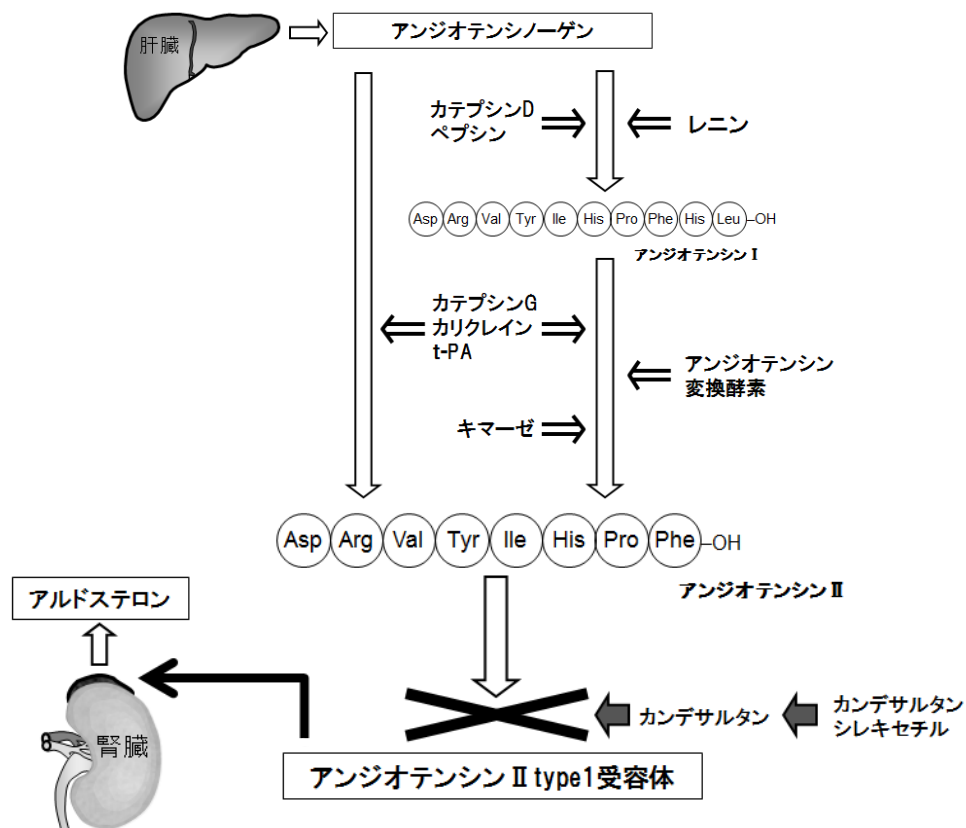
トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジドなどのチアジド系利尿薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

【カンデサルタン シレキセチル：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬】

カンデサルタン シレキセチルはプロドラッグであり、経口投与後体内で活性代謝物カンデサルタンとなり作用を発現する。カンデサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体のうちAT<sub>1</sub>受容体と選択的に結合し、アンジオテンシンⅡの生理作用を阻害することによって降圧作用を現す。すなわち、血管平滑筋のAT<sub>1</sub>受容体でアンジオテンシンⅡと拮抗してその血管収縮作用を抑制するが、同受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離作用に対する抑制も降圧作用に関与すると考えられている<sup>11)</sup>。



図は、武田テバ薬品株式会社 プロブレス錠 2・4・8・12 インタビューフォームより改編して引用

【ヒドロクロロチアジド：チアジド系利尿薬】

ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿薬である。

腎遠位尿細管におけるNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている<sup>11)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし（本剤は薬効を裏付ける試験等を実施していない）

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような薬効を裏付ける試験等の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

### 1) *in vitro* 及び動物等を用いた試験<sup>1)</sup>

#### 【カンデサルタン シレキセチル】

- ① ウサギ胸部大動脈膜分画AⅡタイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体及びウシ小脳膜分画AⅡタイプ2 (AT<sub>2</sub>) 受容体を用いた試験において、カンデサルタンは選択的にAT<sub>1</sub>受容体においてAⅡと拮抗することが確認された<sup>12)</sup>。
- ② ウサギ大動脈膜分画を用いた試験において、カンデサルタンはAⅡの受容体に対する最大結合量に影響を与えず、平衡解離定数を増加させることから、競合的拮抗薬であることが示唆された<sup>12)</sup>。
- ③ ウサギの胸部大動脈螺旋状片を用いた試験において、カンデサルタンはAⅡによる収縮を抑制したが、他の血管収縮物質による収縮は抑制せず、AⅡに対して特異的な拮抗作用を示した<sup>13)</sup>。
- ④ ウサギ摘出大動脈を用いた収縮反応及びウシ副腎皮質膜分画を用いたAⅡの結合及び解離試験においてカンデサルタンは見かけ上非競合的な拮抗様式を示した<sup>13)</sup>。  
この機序として、カンデサルタンはAⅡと比べ、その結合部位からの解離が遅いためと考えられた<sup>14)</sup>。
- ⑤ 無麻酔正常血圧ラットにおいて、カンデサルタン シレキセチルは0.03～1mg/kgで用量に依存したAⅡによる昇圧反応を抑制した。最小有効量は0.03mg/kgであり、0.3mg/kg以上では7時間後でもほぼ完全にAⅡによる昇圧反応を抑制し、抑制作用は24時間後も持続した。ID<sub>50</sub>値（投与0～24時間の間AⅡ昇圧を50%抑制する用量）は0.07mg/kgであった<sup>13)</sup>。

#### 【ヒドロクロロチアジド】

- ① モルモットにおいて、ヒドロクロロチアジドは血管収縮物質（ノルアドレナリン、アンジオテンシンⅡ）による血管収縮反応を抑制した<sup>15)</sup>。

#### 【併用による降圧効果の検討】

- ① 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1mg/kgとヒドロクロロチアジド10mg/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週目と2週目に5時間尿を採取して測定した。  
カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドは相乗的な降圧効果の増強が認められたが、心拍数は無影響であった。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<sup>16)</sup>。

## 2) 健康成人及び臨床における試験<sup>1)</sup>

### 【カンデサルタン シレキセチル】

#### ①AⅡ負荷による昇圧反応抑制作用（健康成人）

拡張期血圧で20mmHg以上の上昇あるいは収縮期血圧160mmHg又は拡張期血圧100mmHg以上に到達するまで5分間隔で段階的にAⅡを負荷した健康成人5例（年齢：21～24歳）に、カンデサルタン シレキセチル5mg、2.5mg、1mgを1週間の間隔をあけて各1回朝食後経口投与し、血圧を測定した。

カンデサルタン シレキセチルは1～5mgで用量に依存したAⅡによる昇圧反応を抑制し、投与4時間後の抑制率は5mg投与群で約90%、2.5mg投与群で約80%、1mg投与群で約60%であった。投与24時間後の抑制率は、5mg投与群で約30%、2.5mg投与群で約20%、1mg投与群で約3%であり、2.5mg以上の投与群で抑制作用が認められた<sup>17)</sup>。

#### ②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9例（年齢：38～54歳）を対象に、6例にカンデサルタン シレキセチル10mgを、3例にプラセボを1日1回経口投与、引き続き1日休薬後に6日間連続投与して、第1日目と第8日目に採血し、血漿レニン活性（PRA）、活性型レニン濃度（ARC）、血漿アンジオテンシンⅠ濃度（AⅠ）、血漿アンジオテンシンⅡ濃度（AⅡ）、血漿アルドステロン濃度（PAC）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性を測定した。

プラセボ投与群に比べ、カンデサルタン シレキセチル投与群では、PRA、ARC、AⅠ、AⅡが、第1日目投与後と第8日目ともに有意に上昇し、その程度は連続投与により増強された。PAC、ACE活性はプラセボ投与群に比べ、有意な変化を認めなかった<sup>17)</sup>。

### 【ヒドロクロロチアジド】

#### 降圧作用（高血圧患者）

高血圧症患者11例にヒドロクロロチアジド50mgを1日2回8週間経口投与したところ、48時間後には心拍出量、循環血漿量、細胞外液量の低下が認められた。投与6週間後及び8週間後では、循環血漿量及び細胞外液量の低下が認められ、末梢血管抵抗は減少したが、心拍出量は正常状態に回復していた。これは自己調節機能が働くためと考えられている<sup>18)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

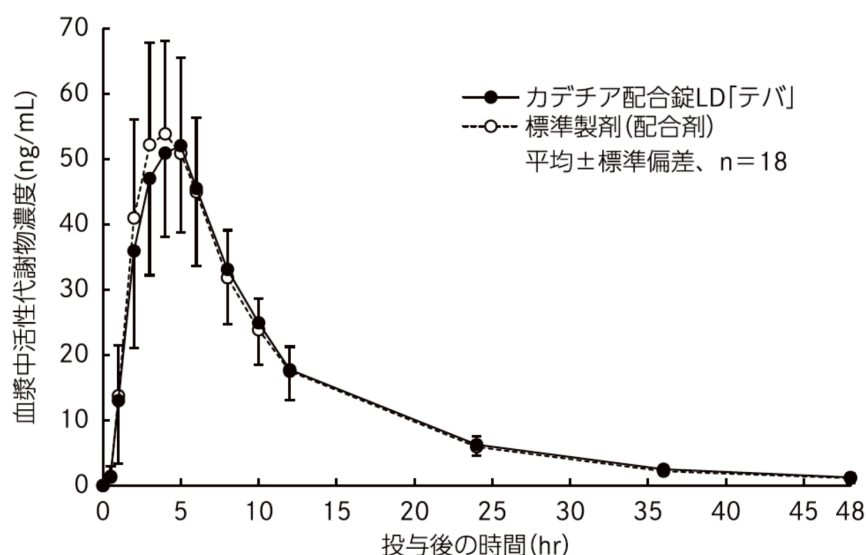
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

○カデチア配合錠 LD「テバ」<sup>19)</sup>

カデチア配合錠 LD「テバ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（カンデサルタン シレキセチルとして4mg、ヒドロクロロチアジドとして6.25mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物（カンデサルタン）濃度及び血漿中未変化体（ヒドロクロロチアジド）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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成24年2月29日、薬食審査発第0229第10号)		
被験者数	18名		
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法	水200mLと共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤1錠（カンデサルタン シレキセチル4mg、ヒドロクロロチアジド6.25mg）		
採血時間	14時点（投与前、投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48時間）		
休薬期間	6日間	分析法	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法

#### 【カンデサルタン シレキセチル】



<薬物動態パラメータ> (活性代謝物) (平均±標準偏差、n=18)

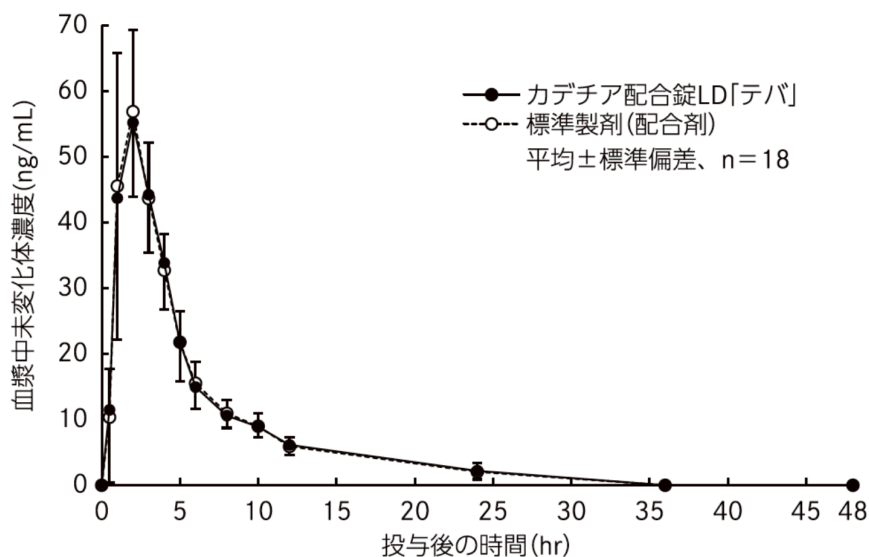
	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カデチア配合錠LD「テバ」	4	617.287 ± 129.735	56.002 ± 13.302	4.17 ± 0.92	9.89 ± 3.11
標準製剤（配合剤）	4	614.683 ± 116.463	56.416 ± 15.568	3.78 ± 0.81	9.34 ± 2.49

<判定結果>

	AUC <sub>0-48</sub>	Cmax
平均値の差	log(1.00)	log(0.99)
90%信頼区間	log(0.95)~log(1.06)	log(0.90)~log(1.10)

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。

【ヒドロクロロチアジド】



<薬物動態パラメータ> (未変化体)

(平均±標準偏差、n=18)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カデチア配合錠 LD「テバ」	6.25	324.331±53.004	60.007±11.583	1.89±0.76	7.46±1.92
標準製剤 (配合剤)	6.25	323.499±52.158	60.467±12.658	1.94±0.80	6.89±2.32

<判定結果>

	AUC <sub>0-48</sub>	Cmax
平均値の差	log(1.00)	log(1.00)
90%信頼区間	log(0.95)~log(1.05)	log(0.94)~log(1.06)

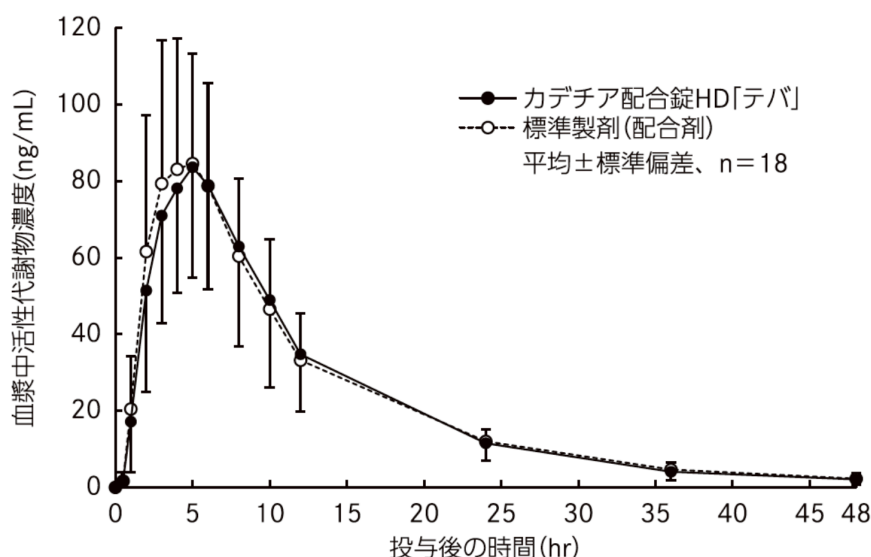
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

○カデチア配合錠 HD「テバ」<sup>20)</sup>

カデチア配合錠 HD「テバ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（カンデサルタン シレキセチルとして8mg、ヒドロクロロチアジドとして6.25mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物（カンデサルタン）濃度及び血漿中未変化体（ヒドロクロロチアジド）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。

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成24年2月29日、薬食審査発第0229第10号)		
被験者数	18名		
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法	水200mLと共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤1錠（カンデサルタン シレキセチル8mg、ヒドロクロロチアジド6.25mg）		
採血時間	14時点（投与前、投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48時間）		
休薬期間	6日間	分析法	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法

【カンデサルタン シレキセチル】



＜薬物動態パラメータ＞（活性代謝物）（平均±標準偏差、n=18）

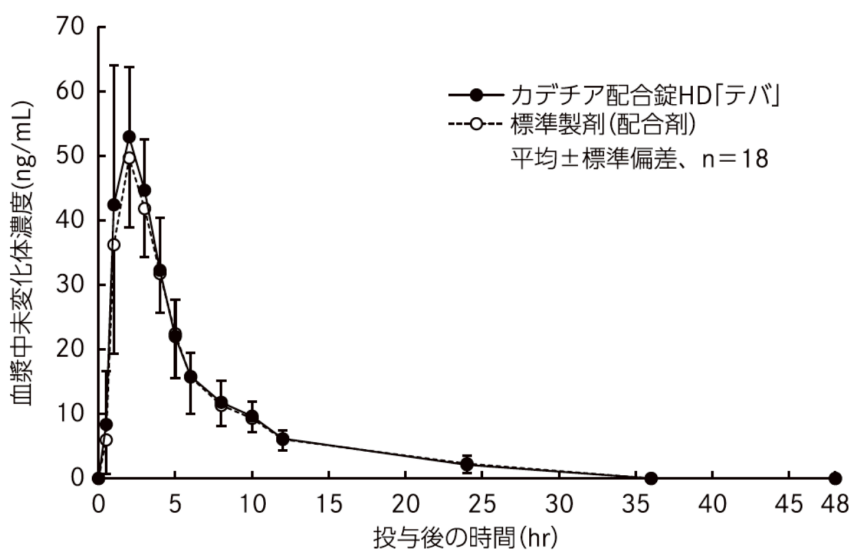
	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カデチア配合錠 HD「テバ」	8	1083.005 ±307.684	92.774 ±28.284	4.89±1.71	9.52±2.55
標準製剤（配合剤）	8	1102.444 ±300.675	94.049 ±35.918	4.61±1.09	9.77±2.90

＜判定結果＞

	AUC <sub>0-48</sub>	Cmax
平均値の差	log(0.98)	log(1.01)
90%信頼区間	log(0.90)～log(1.07)	log(0.89)～log(1.14)

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。

【ヒドロクロロチアジド】



<薬物動態パラメータ> (未変化体) (平均±標準偏差、n=18)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カデチア配合錠HD「テバ」	6.25	323.477±61.726	57.746±10.222	1.94±0.64	6.98±2.45
標準製剤 (配合剤)	6.25	310.850±55.927	52.714±11.868	2.17±0.71	7.53±2.54

<判定結果>

	AUC <sub>0-48</sub>	Cmax
平均値の差	log(1.04)	log(1.10)
90%信頼区間	log(1.01)~log(1.07)	log(1.01)~log(1.20)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

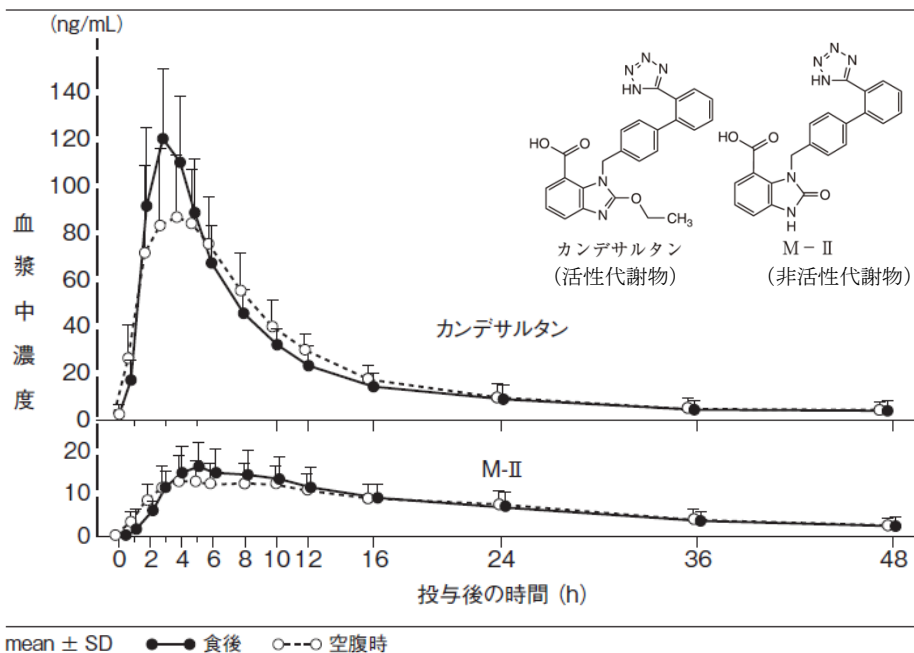
食事の影響<sup>1)</sup>

健康成人男子12例にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして8mg/6.25mgをクロスオーバー法で朝空腹時及び朝食後に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

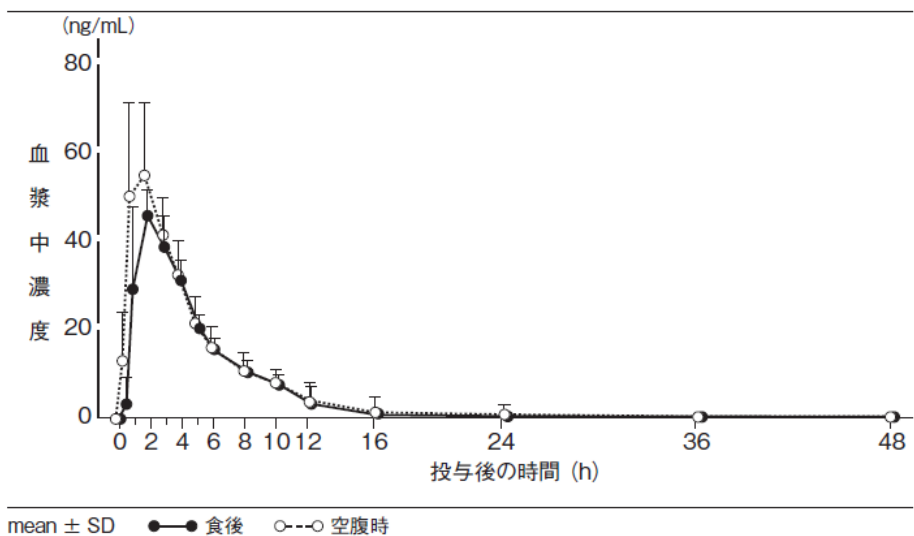
朝食後投与で空腹時投与より活性代謝物カンデサルタンのCmaxがやや高くなったが、AUC<sub>0-48</sub>には大きな差は認められなかった。



## ■カンデサルタンとM-IIの血漿中濃度の推移



## ■ヒドロクロチアジドの血漿中濃度の推移



## ■朝空腹時あるいは朝食後投与での薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
カンデサルタン	朝空腹時	94.4 ± 31.0	3.8 ± 1.3	976.8 ± 253.2	9.2 ± 1.3
	朝食後	123.2 ± 31.7	2.9 ± 0.8	937.7 ± 192.0	10.0 ± 1.8
M-II	朝空腹時	14.6 ± 6.1	6.2 ± 2.4	324.2 ± 110.3	14.1 ± 2.3
	朝食後	16.4 ± 6.1	4.8 ± 0.6	327.6 ± 129.7	12.9 ± 2.0
ヒドロクロチアジド	朝空腹時	62.8 ± 16.8	1.9 ± 0.9	281.3 ± 61.3	4.6 ± 3.3
	朝食後	47.2 ± 6.7	2.0 ± 0.6	288.7 ± 30.4	3.8 ± 1.4

mean ± SD

(エカード配合錠 承認時資料)

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の試験報告は、健康成人19例を対象に2-コンパートメントモデルで解析したものである<sup>1)</sup>。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル8mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgを併用したときの吸収速度定数はカンデサルタンで $0.543 \pm 0.165 \text{h}^{-1}$ 、ヒドロクロロチアジドで $1.678 \pm 0.731 \text{h}^{-1}$ であった（mean±SD）<sup>1)</sup>。

（エカード配合錠 承認時資料）

### (3) バイオアベイラビリティ

<参考：外国人データ>

【ヒドロクロロチアジド】<sup>22)</sup>

71±15%

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

【カンデサルタン シレキセチル】

[外国人データ]

健康成人男子8例に [<sup>14</sup>C] カンデサルタン シレキセチル8mgをアルコールに溶かして経口投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは42.3（34.3～55.6）%であった<sup>23)</sup>。

[ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに [ $^{14}\text{C}$ ] カンデサルタン シレキセチルを投与したとき、カンデサルタンのバイオアベイラビリティは、それぞれ19~28%、5%であった<sup>24)</sup>。

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル8mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgを併用したときの消失速度定数はカンデサルタンで $0.177 \pm 0.053 \text{h}^{-1}$ 、ヒドロクロロチアジドで $0.288 \pm 0.076 \text{h}^{-1}$ であった (mean $\pm$ SD)<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

#### (5) クリアランス

<参考：外国人データ>

【ヒドロクロロチアジド】<sup>22)</sup>

腎クリアランスは  $4.9 \pm 1.1 \text{ mL/min/kg}$

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル8mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgを併用したときのクリアランスはカンデサルタンで $10.15 \pm 2.03 \text{L/h}$ 、ヒドロクロロチアジドで $28.29 \pm 4.81 \text{L/h}$ であった (mean $\pm$ SD)<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

#### (6) 分布容積

<参考：外国人データ>

【ヒドロクロロチアジド】<sup>22)</sup>

$0.83 \pm 0.31 \text{ L/kg}$

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人19例を対象にカンデサルタン シレキセチル8mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgを併用したときの定常状態の分布容積はカンデサルタンで $104.92 \pm 49.15 \text{L}$ 、ヒドロクロロチアジド $155.61 \pm 29.81 \text{L}$ であった (mean $\pm$ SD)<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

### (7) 血漿蛋白結合率

カンデサルタンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときのタンパク結合率は、ともに99%以上である<sup>1)</sup>。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

#### 【カンデサルタン シレキセチル】

[*in vitro*]

[<sup>14</sup>C]カンデサルタンをラット、イヌの血漿、ヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に*in vitro*で添加(0.01、0.1、1、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、 [<sup>14</sup>C] M-IIをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に*in vitro*で添加(0.01、0.1、1、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<sup>24)</sup>。

[ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C]カンデサルタン シレキセチルをラット、イヌに経口投与したときの<sup>14</sup>Cの血漿蛋白結合率は、それぞれ99%以上、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<sup>24)</sup>。

#### 【ヒドロクロロチアジド】

[*in vitro*]

ヒト血漿蛋白結合率は20.8~24.0%であった<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

## 3. 吸収

<参考：外国人データ>

【ヒドロクロロチアジド】<sup>22)</sup>

経口吸収性は約70%

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

#### 【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット]

[<sup>14</sup>C]カンデサルタン シレキセチルを胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸部分を結紮(腸管は各6cm)したラットの各結紮部位に投与して、<sup>14</sup>Cの血漿中濃度を測定した結果、主に小腸から吸収された。 [<sup>14</sup>C]カンデサルタン シレキセチルを空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2時間で投与放射能の11%が門脈経由で吸収され、残りは腸管と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血漿中の<sup>14</sup>Cの大部分(76%)はカンデサルタンであり、未変化体は総<sup>14</sup>Cの3%にすぎなかった。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したときの<sup>14</sup>Cの胸管リンパ液からの回収率は、24時間で投与量の1.8%にすぎなかった。これらの結果から、ラットに経口投与したカンデサルタン シレキセチルは吸収過程で大部分がカンデサルタンに代謝された後、小腸から門脈を介して吸収されることが示された<sup>24)</sup>。

#### 【ヒドロクロロチアジド】

[外国人データ]

主に小腸上部で吸収される。吸収率は約70%である<sup>25)</sup>。

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

【カンデサルタン シレキセチル】

〔ラット〕

ラットでは通過しにくい<sup>24)</sup>。

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

【カンデサルタン シレキセチル】

〔ラット〕

妊娠19日目のラットに [<sup>14</sup>C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、母体血漿中の<sup>14</sup>C濃度は、投与3時間後にピークである $0.511 \pm 0.092 \mu\text{g/mL}$ となり、その後は徐々に低下した。胎児血漿中の<sup>14</sup>C濃度は、投与24時間以後に $0.159 \pm 0.023 \mu\text{g/mL}$ となり、母体血漿中の $0.063 \pm 0.004 \mu\text{g/mL}$ を上回り、投与32時間後にピークである $0.185 \pm 0.053 \mu\text{g/mL}$ に達した後、徐々に低下した。また、<sup>14</sup>Cは胎児の組織にも移行し、投与32時間後にピークである $0.062 \pm 0.017 \mu\text{g/g}$ に達した。胎児血漿中には未変化体は検出されず、主成分はカンデサルタンであった。<sup>14</sup>Cは羊水中にも検出されたが、投与32時間後の濃度は胎盤中の $0.032 \pm 0.005 \mu\text{g/g}$ に対して、羊水では $0.024 \pm 0.005 \mu\text{g/mL}$ と低く、48時間後にピークである $0.045 \pm 0.012 \mu\text{g/mL}$ に達したことから、胎児へは主に胎盤を介して移行すると推察された<sup>24)</sup>。

##### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

【カンデサルタン シレキセチル】

〔ラット〕

出産14日目のラットに [<sup>14</sup>C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、血漿中の<sup>14</sup>Cは3時間後にピークである $0.714 \pm 0.109 \mu\text{g/mL}$ に達した後、徐々に低下した。乳汁、乳腺中の<sup>14</sup>Cは血漿に比べ低い濃度で推移し、3時間後にピークである $0.151 \pm 0.061 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.118 \pm 0.041 \mu\text{g/g}$ に達した後、徐々に低下した。また、乳汁、乳腺中に未変化体は認められず、カンデサルタンが主成分であったが、その濃度も血漿に比べて低く、投与24時間後には $0.001 \mu\text{g/mL}$  (or  $\mu\text{g/g}$ ) 以下まで低下した<sup>24)</sup>。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

### 【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット]

ラットに [<sup>14</sup>C] カンデサルタン シレキセチル1mg/kgを経口投与すると、投与30分後には<sup>14</sup>Cは胃壁の0.806±0.330 μg/gを最大として、各組織に広く分布しており、多くの組織での<sup>14</sup>C濃度は投与2時間後もしくは4時間後に最高となった。2時間後における濃度は血漿で0.374±0.057 μg/mLと最も高く、ついで胃壁0.323±0.056 μg/g、肝臓0.271±0.047 μg/g、腎臓0.232±0.029 μg/g、腸壁0.215±0.043 μg/g、肺0.076±0.016 μg/g、下垂体0.066±0.009 μg/g、副腎0.053±0.005 μg/g、心臓0.043±0.008 μg/gの順であり、脳0.004±0.001 μg/g、脊髄0.004±0.001 μg/gで最も低かった。投与30分から72時間にかけて<sup>14</sup>C濃度は、ほとんどの組織で血漿中濃度より低いことから、カンデサルタン シレキセチル及びその代謝物は組織に比較的移行しにくいと考えられた。<sup>14</sup>Cは本化合物の作用部位である血管壁中（動脈壁：4時間後 0.025±0.002 μg/g）にも移行していた。各組織中の<sup>14</sup>Cは24時間からほぼ排泄が終了する72時間までに極めて低い濃度になった<sup>24)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 【カンデサルタン シレキセチル】<sup>11)</sup>

小腸カルボキシ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。

参考：

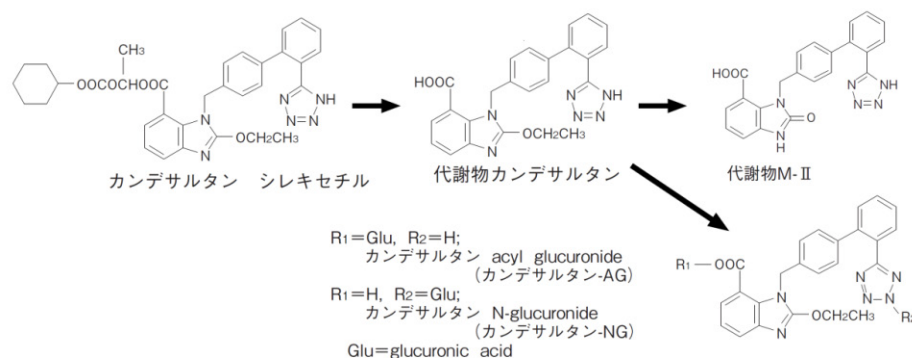
他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

#### 【カンデサルタン シレキセチル】

[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<sup>24)</sup>。

ラット、イヌでの推定代謝経路



#### 【ヒドロクロロチアジド】

ヒトにおいて、ヒドロクロロチアジドはほとんど代謝されない。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>11)</sup>

### 【カンデサルタン シレキセチル】

小腸カルボキシ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。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

### 【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  
代謝物 M-II は活性を示さない<sup>1)</sup>。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

### 【カンデサルタン シレキセチル】

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

カンデサルタンの血漿からの消失は腎排泄 (33%) と胆汁中排泄 (67%) による<sup>22)</sup>。

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

### 【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット、イヌ (参考)]

主な排泄経路は糞であった<sup>24)</sup>。

### (2) 排泄率

#### 【カンデサルタン シレキセチル】<sup>11)</sup>

カンデサルタン シレキセチル 1 日 1 回 4mg を朝食後に初回投与し、更に 1 日休薬後連日 7 日間反復投与したとき、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。

<参考：外国人データ>

#### 【ヒドロクロロチアジド】<sup>11)</sup>

ヒトに <sup>3</sup>H 標識体を経口投与すると 24 時間以内に 61~66%が尿中に排泄される。

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

#### ① 単回投与での尿中排泄率

健康成人男子 11 例にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg 及び 8mg/6.25mg をクロスオーバー法にて朝食腹時に単回経口投与したとき、尿中にはカンデサルタ

ン シレキセチル未変化体は検出されず、カンデサルタン、M-II及びヒドロクロロチアジドが排泄された<sup>1)</sup>。

カンデサルタン、M-II及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率<sup>1)</sup>

	累積尿中排泄率（投与量に対する％）					
	4mg/6.25mg 投与群			8mg/6.25mg 投与群		
	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	7.3±1.8	9.2±2.3	10.3±2.5	6.1±2.1	7.7±2.4	8.5±2.7
M-II	1.1±0.4	2.0±0.6	2.8±0.7	1.1±0.5	1.9±0.8	2.5±1.0
合計（総排泄率）	8.5±2.1	11.2±2.6	13.1±2.9	7.2±2.5	9.5±3.2	11.1±3.6
ヒドロクロロチアジド	67.4±7.5	76.1±8.4	81.2±9.0	56.4±14.0	64.3±14.9	69.0±15.9

mean ± SD

（エカード配合錠 承認時資料）

### ②反復投与での尿中排泄率

本態性高血圧症患者10例に1日1回カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mgを15日間反復投与したときの尿中排泄は、1日目と15日目では大きな差はみられなかった<sup>1)</sup>。

カンデサルタン、M-II及びヒドロクロロチアジドの尿中排泄率<sup>1)</sup>

	累積尿中排泄率（投与量に対する％）			
	1日目		15日目	
	0-12時間	0-24時間	0-12時間	0-24時間
カンデサルタン	7.9±2.0	10.2±2.4	9.2±2.9	12.0±3.6
M-II	1.2±0.3	2.2±0.6	2.2±0.9	3.8±1.5
合計（総排泄率）	9.0±2.2	12.3±2.8	11.5±3.7	15.8±4.9
ヒドロクロロチアジド	61.1±8.9	71.1±8.3	67.1±6.3	80.4±4.1

mean ± SD

（エカード配合錠 承認時資料）

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル製剤の承認時において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

血液透析

【カンデサルタン シレキセチル】

[*in vitro*]

[<sup>14</sup>C] 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、 [<sup>14</sup>C] カンデサルタンの大部分は透析内液に残存して膜を透過しにくかった。したがって、透析中の患者にカンデサルタン シレキセチルを投与してもカンデサルタンが透析膜を透過して体外へ流出する割合は少なく、透析による血中濃度の変化はほとんどないと考えられた<sup>1)</sup>。

（プロプレス錠 承認時資料）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分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フォンアミド誘導体）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婦人（「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。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項（30頁）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 [ヒドロクロチアジドの降圧作用が増強される。]
- (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）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル 4mg あるいは 8mg とヒドロクロチアジド 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ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (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ので、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ので、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。
- (7) ヒドロクロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、**電解質失調、脱水に十分注意**すること。
- (8) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 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。
- (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ので、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。（「**重大な副作用と初期症状**」の項参照）
  - 1) 厳重な減塩療法中の患者
  - 2) 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）
  - 3) 低ナトリウム血症の患者
  - 4) 腎障害のある患者
  - 5) 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。
- (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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

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
デスマプ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。

### (2) 併用注意とその理由

併用に注意すること		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン 等 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	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 あへんアルカロイド系麻薬 アルコール	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。 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 パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用が増強することがある。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。	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。

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 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 <sup>2</sup> 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。	
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。
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。	腎尿細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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 $\beta$ 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 選択的阻害剤はプロスタグランジンの合成を阻害することから、血管拡張抑制等を来し、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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の試験において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

承認時までのカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の試験では458例中92例 (20.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。  
製造販売後の特定使用成績調査 (長期使用) では、3,157例中283例 (8.96%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤再審査終了時点)。  
以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタン シレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドの自発報告等で認められたものである。このような副作用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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の試験・調査あるいは自発報告において、以下のような副作用がみとめられたとの報告がある<sup>1)</sup>。

#### 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、嘔気、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。（「慎重投与内容とその理由」、「高齢者への投与」の項参照）
- 6) **肝機能障害、黄疸** AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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。

### (3) その他の副作用

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の試験・調査あるいは自発報告において、以下のような副作用がみとめられたとの報告がある<sup>1)</sup>。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、そう痒 <sup>注3)</sup> 、 光線過敏症	湿疹、蕁麻疹	呼吸困難、顔面紅潮
循環器		めまい <sup>注2)</sup> 、起立性低血 圧 <sup>注3)</sup> 、動悸、ほてり、 期外収縮、心房細動 <sup>注3)</sup>		ふらつき <sup>注2)</sup> 、立ちくらみ <sup>注2)</sup>
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 (7%)	血中カリウム上昇、低 カリウム血症 <sup>注3)</sup> 、血清 脂質上昇、総コレステ ロール上昇、高血糖症		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	腹部不快感	嘔吐、食欲不振、胃部不 快感、心窩部痛、下痢、 腹部疝痛、膵炎、唾液腺 炎
肝臓		ALT (GPT)、LDH、Al-P、 γ-GTP の上昇		AST (GOT) の上昇
皮膚				皮膚エリテマトーデス
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)	鼻出血	脱力感、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。  
注3) 発現頻度はカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の製造販売後調査の結果に基づく。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時及び製造販売後の調査において、以下のような副作用発現状況の報告がある<sup>1)</sup>。

#### ■副作用発現状況<sup>1)</sup>

	承認時までの試験	製造販売後特定使用成績調査 (長期使用)
調査症例数	458	3,157
副作用発現症例数	92	283
副作用発現件数	120	360
副作用発現症例率 (%)	20.09%	8.96%

■種類別副作用発現頻度<sup>1)</sup>

副作用等の種類	発現例数 (%)	
	承認時 までの 試験	製造販売後 特定使用成績 調査 (長期使用)
<b>感染症および寄生虫症</b>	0	1 (0.03)
感染性皮膚炎	0	1 (0.03)
<b>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)</b>	0	2 (0.06)
結腸癌	0	1 (0.03)
胃癌	0	1 (0.03)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	3 (0.66)	2 (0.06)
貧血	3 (0.66)	1 (0.03)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.03)
<b>代謝および栄養障害</b>	13 (2.84)	96 (3.04)
脱水	1 (0.22)	3 (0.10)
糖尿病	1 (0.22)	1 (0.03)
耐糖能障害	0	1 (0.03)
痛風	0	3 (0.10)
高コレステロール血症	0	1 (0.03)
高カリウム血症	0	4 (0.13)
高尿酸血症	9 (1.97)	71 (2.25)
低アルブミン血症	1 (0.22)	0
低カリウム血症	0	11 (0.35)
低ナトリウム血症	0	3 (0.10)
高脂血症	1 (0.22)	0
高クレアチニン血症	0	1 (0.03)
<b>精神障害</b>	0	1 (0.03)
自殺既遂	0	1 (0.03)
<b>神経系障害</b>	10 (2.18)	30 (0.95)
脳出血	0	1 (0.03)
脳梗塞	0	2 (0.06)
痙攣	0	1 (0.03)
浮動性めまい	4 (0.87)	13 (0.41)
体位性めまい	3 (0.66)	5 (0.16)
味覚異常	0	1 (0.03)
頭痛	2 (0.44)	2 (0.06)
筋緊張亢進	0	1 (0.03)
感覚鈍麻	0	1 (0.03)
味覚減退	1 (0.22)	0
意識消失	0	1 (0.03)
神経痛	0	1 (0.03)
末梢性ニューロパチー	1 (0.22)	0
失神	0	1 (0.03)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.03)
嗅覚減退	1 (0.22)	0

副作用等の種類	発現例数 (%)	
	承認時 までの 試験	製造販売後 特定使用成績 調査 (長期使用)
<b>眼障害</b>	2 (0.44)	0
視力障害	1 (0.22)	0
硝子体浮遊物	1 (0.22)	0
<b>耳および迷路障害</b>	1 (0.22)	0
回転性めまい	1 (0.22)	0
<b>心臓障害</b>	5 (1.09)	7 (0.22)
心房細動	0	3 (0.10)
左脚ブロック	1 (0.22)	0
心不全	0	1 (0.03)
動悸	2 (0.44)	1 (0.03)
洞性不整脈	0	1 (0.03)
上室性期外収縮	2 (0.44)	0
頻脈	1 (0.22)	1 (0.03)
<b>血管障害</b>	1 (0.22)	18 (0.57)
高血圧	0	2 (0.06)
低血圧	0	12 (0.38)
起立性低血圧	0	3 (0.10)
末梢冷感	0	1 (0.03)
ほてり	1 (0.22)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	2 (0.44)	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.22)	0
発声障害	1 (0.22)	0
鼻出血	0	1 (0.03)
<b>胃腸障害</b>	4 (0.87)	6 (0.19)
腹部不快感	0	1 (0.03)
便秘	1 (0.22)	1 (0.03)
胃潰瘍	0	1 (0.03)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.03)
胃炎	1 (0.22)	0
出血性胃炎	0	1 (0.03)
メレナ	0	1 (0.03)
悪心	1 (0.22)	0
口内炎	1 (0.22)	0
<b>肝胆道系障害</b>	0	3 (0.10)
肝機能異常	0	3 (0.10)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	6 (1.31)	24 (0.76)
薬疹	0	2 (0.06)
湿疹	0	2 (0.06)
光線過敏性反応	1 (0.22)	12 (0.38)
そう痒症	0	4 (0.13)
発疹	1 (0.22)	2 (0.06)
日光皮膚炎	3 (0.66)	1 (0.03)



副作用等の種類	発現例数 (%)	
	承認時 までの 試験	製造販売後 特定使用成績 調査 (長期使用)
蕁麻疹	0	1 (0.03)
中毒性皮疹	1 (0.22)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	1 (0.22)	0
四肢痛	1 (0.22)	0
<b>腎および尿路障害</b>	10 (2.18)	26 (0.82)
高窒素血症	0	1 (0.03)
膀胱結石	1 (0.22)	0
夜間頻尿	0	1 (0.03)
頻尿	5 (1.09)	10 (0.32)
多尿	0	1 (0.03)
蛋白尿	4 (0.87)	0
腎障害	0	2 (0.06)
急性腎不全	0	1 (0.03)
慢性腎不全	0	1 (0.03)
糖尿病性腎症	0	2 (0.06)
腎機能障害	0	7 (0.22)
<b>生殖系および乳房障害</b>	1 (0.22)	0
勃起不全	1 (0.22)	0
<b>一般・全身障害および 投与部位の状態</b>	6 (1.31)	8 (0.25)
胸部不快感	0	1 (0.03)
胸痛	1 (0.22)	0
疲労	1 (0.22)	0
異常感	1 (0.22)	0
倦怠感	0	3 (0.10)
浮腫	0	2 (0.06)
末梢性浮腫	1 (0.22)	0
突然死	0	2 (0.06)
口渇	2 (0.44)	0

副作用等の種類	発現例数 (%)	
	承認時 までの 試験	製造販売後 特定使用成績 調査 (長期使用)
<b>臨床検査</b>	41 (8.95)	104 (3.29)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.22)	1 (0.03)
血中コレステロール増加	1 (0.22)	0
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	6 (1.31)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.44)	22 (0.70)
血中ブドウ糖増加	0	3 (0.10)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.22)	0
血中カリウム減少	0	6 (0.19)
血中カリウム増加	1 (0.22)	3 (0.10)
血圧低下	0	12 (0.38)
血圧上昇	0	4 (0.13)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.03)
血中尿素増加	4 (0.87)	25 (0.79)
血中尿酸増加	24 (5.24)	51 (1.62)
C-反応性蛋白増加	4 (0.87)	0
心電図 QT 延長	1 (0.22)	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2 (0.44)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.03)
単球数増加	1 (0.22)	0
体重減少	1 (0.22)	0
白血球数増加	1 (0.22)	0
血中リン増加	1 (0.22)	0
血中アルカリホスファ ターゼ増加	1 (0.22)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	0	2 (0.06)
転倒	0	1 (0.03)
熱中症	0	1 (0.03)

本頻度表はICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version16.0) に収載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

(エカード配合錠 承認時集計：2009年1月、再審査資料集計：2017年3月)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)

VIII-5. 慎重投与内容とその理由(12)

VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 15) 16)、(3) その他の副作用：過敏症

## 9. 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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人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。]

## 11. 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）。

## 12. 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。

## 13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

ヒドロク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。

16. その他

該当しない

## 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」参照）

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような安全性薬理試験の報告がある<sup>1)</sup>。

カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられ、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安全性・一般薬理作用は実施しなかった<sup>1)</sup>。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような単回投与毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

単回投与毒性試験<sup>1)</sup>

動物	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	
		カンデサルタン シレキセチル 単独投与	カンデサルタン シレキセチル/ ヒドロクロロチアジド併用投与
ラット	経口	2000 以上	2000/1000 以上
イヌ	経口	2000 以上	

斜線：実施せず

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような反復投与毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

反復投与毒性試験<sup>1)</sup>

動物	投与期間	投与経路	投与量 (C. C. /HCTZ <sup>*</sup> mg/kg/日)	試験結果
ラット	4週間	経口	0/0, 0/10, 300/0, 3/10, 30/10, 300/10	無毒性量:30mg/10mg/kg/日 300mg/10mg/kg/日で好塩基性尿細管
ラット	13週間 (試験Ⅰ)	経口	0/0, 1/10, 10/10, 100/10	無毒性量:1mg/10mg/kg/日 10mg/10mg/kg/日以上で好塩基性尿細管、 腎乳糖石灰沈着など
ラット	13週間 (試験Ⅱ)	経口	0/0, 0/30, 100/0, 100/30	100mg/30mg/kg/日以上でも試験Ⅰの 100mg/10mg/kg/日より毒性増強なし
イヌ	4週間	経口	0/0, 0/10, 4/0, 20/0, 100/0, 4/10, 20/10, 100/10	無毒性量:4mg/10mg/kg/日 20mg/10mg/kg/日以上で尿細管再生・拡張、 100mg/10mg/kg/日以上で死亡例
イヌ	13週間	経口	0/0, 0.8/10, 4/10, 20/10	無毒性量:4mg/10mg/kg/日 20mg/10mg/kg/日以上で切迫屠殺例
イヌ	13週間	経口	0/0, 0/30, 4/0, 4/30	いずれの群でも毒性変化なし

※ C. C. : カンデサルタン シレキセチル、HCTZ : ヒドロクロロチアジド

(エカード配合錠 承認時資料)

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

参考:

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下の  
ような生殖発生毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

生殖発生毒性試験<sup>1)</sup>

動物	投与期間	投与経路	投与量 (C. C. /HCTZ <sup>*</sup> mg/kg/日)	試験結果
マウス	10日 妊娠6～15日	経口	0/0, 0/10, 10/10, 100/10, 1000/10	無毒性量:親 $\geq$ 1000mg/10mg/kg/日、胎児 $\geq$ 1000mg/10mg/kg/日 投与群の胎児に毒性変化なし
ラット	12日 妊娠6～17日	経口	0/0, 0/10, 10/10, 30/10, 100/10	無毒性量:親 $<$ 10mg/10mg/kg/日、胎児 $<$ 10mg/10mg/kg/日 30mg/10mg/kg/日以上で仙骨仙尾椎数の 低値、100mg/10mg/kg/日以上で胎児 体重の低値
ウサギ	13日 妊娠6～18日	経口	0/0, 0/10, 0.3/10, 1/10, 3/10	無毒性量:親 0.3mg/10mg/kg/日、胎児 1mg/10mg/kg/日 投与群の胎児に毒性変化なし (3mg/10mg/kg/日以上では胎児観察母体 数が少なく評価不能)

※ C. C. : カンデサルタン シレキセチル、HCTZ : ヒドロクロロチアジド

(エカード配合錠 承認時資料)

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤の承認時において、以下のような変異原性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス小核試験、ラット肝細胞不定期DNA合成試験において、カンデサルタン シレキセチル単独投与、カンデサルタン シレキセチル及びヒドロクロロチアジド併用投与においていずれも陰性である<sup>1)</sup>。

(エカード配合錠 承認時資料)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ—14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

○カデチア配合錠LD「テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：500錠

○カデチア配合錠HD「テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：500錠

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムピロー

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エカード配合錠LD・HD

同 効 薬：ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合剤

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
カデチア配合錠 LD「テバ」	2016年2月15日	22800AMX00117000
カデチア配合錠 HD「テバ」		22800AMX00118000

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カデチア配合錠 LD「テバ」	124956902	2149111F1044	622495601
カデチア配合錠 HD「テバ」	124957602	2149111F2040	622495701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。



# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 武田テバ薬品(株) エカード配合錠 LD・HD インタビューフォーム (第9版)
- 2) 医療用医薬品 品質情報集 No. 32, 日本公定書協会 (2011)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: LD)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: HD)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: LD)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (長期保存試験: LD)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: HD)
- 8) 武田テバファーマ(株)社内資料 (長期保存試験: HD)
- 9) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: LD)
- 10) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: HD)
- 11) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 12) 野田 昌邦, 他: 薬理と治療 1996, 24 : 2215
- 13) 柴生田由美子, 他: 薬理と治療 1996, 24 : 2207
- 14) Ojima M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1997, 319 : 137
- 15) Davila D., et al. : Pharmacology 1981, 22 : 108
- 16) Wada T., et al. : Hypertens. Res. 1996, 19 : 247
- 17) 荻原 俊男, 他: 臨床医薬 1993, 9 : 1031
- 18) Shah S., et al. : Am. Heart J. 1978, 95 : 611
- 19) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験: LD)
- 20) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験: HD)
- 21) 谷川原祐介, 他: 臨床薬理 1998, 29 : 317
- 22) グッドマン・ギルマン薬理書 -薬物治療の基礎と臨床- 第12版, 廣川書店 (2013)
- 23) Lier J. J., et al. : J. Hum. Hypertens. 1997, 11 (Suppl. 2) : 27
- 24) 近藤 孝浩, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : 915
- 25) Beermann B., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1976, 19 : 531

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

## XIII. 備考

その他の関連資料