

## 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 受容体拮抗薬 / 持続性Ca拮抗薬配合剤

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

**ユニシア<sup>®</sup> 配合錠LD**  
**ユニシア<sup>®</sup> 配合錠HD**

**UNISIA<sup>®</sup> Combination Tablets LD & HD**

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 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 8mg 及び アムロジピンベシル酸塩 3.47mg 又は 6.93mg 含有 (アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg)
一般名	和名：カンデサルタン シレキセチル (JAN) アムロジピンベシル酸塩 (JAN) 洋名：Candesartan Cilexetil (JAN) Amlodipine Besilate (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：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 販売開始年月日：2010年6月15日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：T's 製薬株式会社 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	T's 製薬株式会社 ティーズ 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.ts-pharma.com">https://www.med.ts-pharma.com</a>

本 IF は 2025 年 9 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－

(2020年4月改訂)

### 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、「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。

# 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 .....	1
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 .....	5
(5) 酸塩基解離定数 .....	5
(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 .....	6
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 .....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 .....	8
(2) 電解質等の濃度 .....	8

(3) 熱量 .....	8
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 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .....	9
9. 溶出性 .....	9
10. 容器・包装 .....	10
(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 .....	10
(2) 包装 .....	10
(3) 予備容量 .....	10
(4) 容器の材質 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	10
12. その他 .....	10

## V：治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	11
(1) 用法及び用量の解説 .....	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	11
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	11
5. 臨床成績 .....	12
(1) 臨床データパッケージ .....	12
(2) 臨床薬理試験 .....	12
(3) 用量反応探索試験 .....	12
(4) 検証的試験 .....	12
(5) 患者・病態別試験 .....	15
(6) 治療的使用 .....	15
(7) その他 .....	15

## 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 .....	16
2. 薬理作用 .....	16
(1) 作用部位・作用機序 .....	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	17
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	22

## VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	23
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	23
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	23
(3) 中毒域 .....	24
(4) 食事・併用薬の影響 .....	25
2. 薬物速度論的パラメータ .....	25
(1) 解析方法 .....	25
(2) 吸収速度定数 .....	25
(3) 消失速度定数 .....	25

(4) クリアランス .....	25
(5) 分布容積 .....	25
(6) その他 .....	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	26
(1) 解析方法 .....	26
(2) パラメータ変動要因 .....	26
4. 吸収 .....	26
5. 分布 .....	27
(1) 血液－脳関門通過性 .....	27
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	27
(3) 乳汁への移行性 .....	28
(4) 髄液への移行性 .....	28
(5) その他の組織への移行性 .....	29
(6) 血漿蛋白結合率 .....	30
6. 代謝 .....	30
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	30
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 .....	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	32
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	32
7. 排泄 .....	32
8. トランスポーターに関する情報 .....	33
9. 透析等による除去率 .....	33
10. 特定の背景を有する患者 .....	33
11. その他 .....	33

## 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 .....	34
2. 禁忌内容とその理由 .....	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	34
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	35
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	35
(2) 腎機能障害患者 .....	35
(3) 肝機能障害患者 .....	36
(4) 生殖能を有する者 .....	36
(5) 妊婦 .....	36
(6) 授乳婦 .....	37
(7) 小児等 .....	37
(8) 高齢者 .....	37
7. 相互作用 .....	37
(1) 併用禁忌とその理由 .....	37
(2) 併用注意とその理由 .....	38
8. 副作用 .....	39
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	39
(2) その他の副作用 .....	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	43
10. 過量投与 .....	43
11. 適用上の注意 .....	43

12. その他の注意 .....	43
(1) 臨床使用に基づく情報 .....	43
(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	43

## IX：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....	44
(1) 薬効薬理試験 .....	44
(2) 安全性薬理試験 .....	44
(3) その他の薬理試験 .....	44
2. 毒性試験 .....	44
(1) 単回投与毒性試験 .....	44
(2) 反復投与毒性試験 .....	45
(3) 遺伝毒性試験 .....	45
(4) がん原性試験 .....	46
(5) 生殖発生毒性試験 .....	46
(6) 局所刺激性試験 .....	46
(7) その他の特殊毒性 .....	46

## X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....	47
2. 有効期間 .....	47
3. 包装状態での貯法 .....	47
4. 取扱い上の注意 .....	47
5. 患者向け資材 .....	47
6. 同一成分・同効薬 .....	47
7. 国際誕生年月日 .....	47
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 .....	48
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 .....	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	48
11. 再審査期間 .....	48
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	48
13. 各種コード .....	48
14. 保険給付上の注意 .....	48

## XI：文 献

1. 引用文献 .....	49
2. その他の参考文献 .....	49

## XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	50
2. 海外における臨床支援情報 .....	50

## 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 .....	51
(1) 粉碎 .....	51
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	51
2. その他の関連資料 .....	51

# I：概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤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 シレキセチルとカルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)であるアムロジピンベシル酸塩との配合剤である。

カンデサルタン シレキセチルは武田薬品工業株式会社で創出されたARBであり、AT<sub>1</sub>受容体を選択的に結合し、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、アムロジピンベシル酸塩は作用持続時間の長いジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であり、膜電位依存性カルシウムチャンネルを選択的に遮断することで、主として血管平滑筋細胞へのCa流入を抑制し降圧効果を示す。

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009では降圧効果が不十分な場合には降圧薬の併用治療が推奨されており、ARBとCa拮抗薬の併用治療は個々の降圧効果を減じることがないとして、推奨される組み合わせのひとつに挙げられている。

本剤は、国内で広く使われているカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩を配合剤にすることにより、各製剤を併用投与している患者や各製剤単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得る薬剤として開発され、2010年4月に製造販売承認を得た。

2016年9月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2017年6月に弊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。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)国内で汎用されているARB・カンデサルタン シレキセチル(C.C.)とCa拮抗薬・アムロジピンベシル酸塩(AML)の配合剤である。

(2)C.C.8mg/AML5mg併用投与は各単剤投与に比べ、C.C.8mg/AML2.5mg併用投与はC.C.単剤投与に比べ、有意な降圧効果が得られている。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(3)副作用

承認時までの本剤の試験、製造販売後の特定使用成績調査(長期使用)、あるいはカンデサルタン シレキセチル、アムロジピンベシル酸塩の各薬剤において、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、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、血小板減少、房室ブロックが報告されている。

(Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 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

(2025年9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

ユニシア<sup>®</sup> 配合錠LD

ユニシア<sup>®</sup> 配合錠HD

#### (2) 洋 名

UNISIA<sup>®</sup> Combination Tablets LD

UNISIA<sup>®</sup> Combination Tablets HD

#### (3) 名称の由来

和 名

「ユニシア」という名称には、「1剤(UNI)で、高血圧症患者さんにしあわせ(SIAWASE)を与えられる降圧剤」

英 名

「Uni(1剤) SuperIor(優れた) Anti-hypertensive(降圧剤)」のそれぞれの文字を由来とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和 名 (命名法)

カンデサルタン シレキセチル (JAN)

アムロジピンベシル酸塩 (JAN)

#### (2) 洋 名 (命名法)

Candesartan Cilexetil (JAN)、candesartan (INN)

Amlodipine Besilate (JAN)、amlodipine (INN)

#### (3) ステム (stem)

カンデサルタン シレキセチル

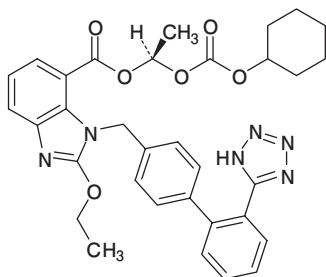
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

アムロジピンベシル酸塩

ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

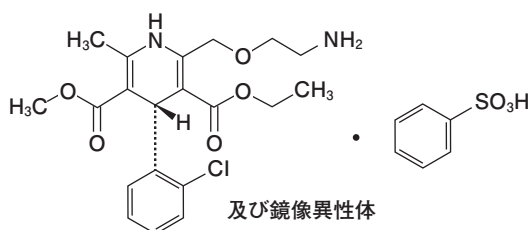
### 3. 構造式又は示性式

カンデサルタン シレキセチル



及び鏡像異性体

アムロジピンベシル酸塩



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
カンデサルタン シレキセチル	: C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	610.66
アムロジピンベシル酸塩	: C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	567.05

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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)

アムロジピンベシル酸塩

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : TCV-116CCB

### 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。

アムロジピンベシル酸塩

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### (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。

アムロジピンベシル酸塩

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。

(日本薬局方)

##### (3) 吸湿性

カンデサルタン シレキセチル

25℃・93% RHの状態でも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)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点

カンデサルタン シレキセチル：約163℃(分解)

(武田薬品・研究所)

アムロジピンベシル酸塩：約198℃(分解)

(日本薬局方)

##### (5) 酸塩基解離定数

カンデサルタン シレキセチル

pKa<sub>1</sub>：2.1(ベンズイミダゾール環の-N=基)

pKa<sub>2</sub>：4.6(テトラゾール環の-NH-基)

(武田薬品・研究所)

アムロジピンベシル酸塩

pKa：8.85

(医療用医薬品品質情報集 オレンジブック No.27, 167 薬事日報社)

## (6) 分配係数

カンデサルタン シレキセチル

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)

アムロジピンベシル酸塩

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

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。

アムロジピンベシル酸塩

旋光性：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

カンデサルタン シレキセチル

試験	温度	湿度	光	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	36ヵ月	ポリエチレン袋(密閉)	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	2ヵ月	無色ガラスバイアル(密封)	変化なし
	湿度	25℃	93% RH	暗所	6ヵ月	無色ガラスバイアル(開栓)	変化なし
	光	25℃	—	白色蛍光灯	120万lx・h	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	変化なし

(武田薬品・研究所)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### 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」及び日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験による。

#### 定量法

日局「カンデサルタン シレキセチル」及び日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による。

## 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

	ユニシア配合錠LD	ユニシア配合錠HD
色・剤形	淡黄色の素錠	淡赤色の素錠
形状		
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)	130	130

#### (3) 識別コード

配合錠LD：⊕272

配合錠HD：⊕273

#### (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	ユニシア配合錠 LD	ユニシア配合錠 HD
有効成分	1錠中： カンデサルタン シレキセチル 8mg アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg)	1錠中： カンデサルタン シレキセチル 8mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして 5mg)
添加剤	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、黄色三二酸化鉄、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	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、三二酸化鉄、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

#### (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

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

配合錠LD及び配合錠HDの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP+内袋 ガラス容器	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	—	—	D65光源 (2,500lx)	PTP ガラス容器	120 万lx・h	変化なし
				シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った)	120 万lx・h	類縁物質の 増加を認めた
	25℃	75% RH	白色蛍光灯 (500lx)	PTP	100 日間	変化なし

(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・アムロジピンベシル酸塩錠」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

---

〈ユニシア配合錠 LD〉

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]

〈ユニシア配合錠 HD〉

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

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

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シート、内袋、紙箱

バラ包装：褐色ガラス瓶、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

高血圧症

### 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

5.1 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。

5.2 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 2.5mg～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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(4) 検証的試験」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

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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

下記の評価資料7試験(国内)をもとに承認された。

相	試験内容	対象	試験デザイン(盲検性)
第Ⅰ相	薬物間相互作用試験	健康成人男性	単回・反復投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性 (製剤設計確認)	健康成人男性	クロスオーバー単回絶食下投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性	健康成人男性	クロスオーバー単回絶食下投与(非盲検)
第Ⅲ相	食事の影響検討試験	健康成人男性	クロスオーバー単回投与(非盲検)
第Ⅲ相	生物学的同等性	健康成人男性	クロスオーバー単回食後投与(非盲検)
第Ⅲ相	有効性及び安全性	軽・中等症本態性 高血圧症患者	多施設二重盲検無作為割付け プラセボ対照群間比較(二重盲検)
第Ⅲ相	有効性及び安全性	本態性高血圧症患者	多施設非盲検長期投与(非盲検)

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 国内第Ⅲ相試験：二重盲検試験

本態性高血圧症患者を対象に1日1回、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンを12週間併用投与<sup>\*</sup>した二重盲検比較試験において、トラフ時坐位拡張期血圧変化量、トラフ時坐位収縮期血圧変化量ともに、8mg/5mg投与群は8mg/0mg投与群及び0mg/5mg投与群に比べ、又8mg/2.5mg投与群は8mg/0mg投与群に比べ有意な差が認められた。

<sup>\*</sup>食前・食後を規定せず1日1回投与(「Ⅶ. 1. (2) 2) 生物学的同等性」の項参照)

試験の目的	軽・中等症本態性高血圧症患者を対象としたカンデサルタン シレキセチル又はアムロジピンベシル酸塩併用投与の有効性及び安全性を二重盲検比較法により検討する。
試験の種類	二重盲検無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照の多施設共同試験
主な登録基準	血圧値：対照観察期最終2時点(−2週及び0週)がいずれも 坐位拡張期血圧が90mmHg以上、110mmHg未満かつ 坐位収縮期血圧が140mmHg以上、180mmHg未満の者 等
主な除外基準	(1) 二次性高血圧症、重症高血圧症又は悪性高血圧症の者 (2) 対照観察期開始前4週以内に3種類以上の降圧薬による併用療法を受けている者 (3) 対照観察期開始前4週以内にカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩による併用療法を受けている者 等
投与方法	対照観察期(4週間)： カンデサルタン シレキセチルのプラセボ錠およびアムロジピンベシル酸塩のプラセボカプセルを1日1回1錠及び1カプセルを同時に経口投与 治療期(12週間)： カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg、8mg/2.5mg、8mg/0mg、4mg/5mg、4mg/2.5mg、0mg/5mg、0mg/0mgを1日1回1錠/1カプセルを同時に経口投与

主要評価項目	トラフ時坐位拡張期血圧 (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)		
副次評価項目	トラフ時坐位収縮期血圧 (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)		
結 果	<p>トラフ時坐位拡張期血圧の変化量は、8mg/5mg群(101例)で-16.18mmHg、8mg/2.5mg群(36例)で-11.88mmHg、8mg/0mg群(100例)で-7.79mmHg、0mg/5mg群(99例)で-11.23mmHgであった。一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/5mg群と8mg/0mg群、及び8mg/5mg群と0mg/5mg群で有意差がみられた(p&lt;0.0001)。</p> <p>トラフ時坐位収縮期血圧の変化量は、8mg/5mg群(101例)で-26.77mmHg、8mg/2.5mg群(36例)で-20.15mmHg、8mg/0mg群(100例)で-13.91mmHg、0mg/5mg群(99例)で-19.91mmHgであった。一元配置分散分析モデルを用いた対比検定の結果、8mg/5mg群と8mg/0mg群、及び8mg/5mg群と0mg/5mg群で有意差がみられた(p&lt;0.0001)。</p>		
	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/5mg(n=101)	-26.77±10.52	-16.18±8.48
	8mg/2.5mg(n=36)	-20.15±9.56	-11.88±5.55
	8mg/0mg(n=100)	-13.91±11.17	-7.79±8.19
	0mg/5mg(n=99)	-19.91±10.71	-11.23±7.06
	0mg/0mg(n=36)	-6.22±12.00	-3.00±8.35
(平均値±標準偏差)			
<p>因果関係が否定できない有害事象発現率は、8mg/5mg群で7.9%(8/101例)、8mg/2.5mg群で5.6%(2/36例)、8mg/0mg群で10.0%(10/100例)、0mg/5mg群で7.0%(7/100例)であり、投与群間に有意な差はなかった(<math>\chi^2</math>検定)。8mg/5mg群、8mg/2.5mg群の主な副作用は血中CK増加(1.5%)であった。</p>			

(承認時資料：2010年4月)

注意：本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

## 2) 安全性試験

### 国内第Ⅲ相試験：長期投与試験

本態性高血圧症患者を対象に、1日1回カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩を併用投与<sup>\*</sup>した長期投与試験(52週)において、降圧効果は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血圧コントロールが得られている。

<sup>\*</sup>食前・食後を規定せず1日1回投与(「Ⅶ. 1. (2) 2)生物学的同等性」の項参照)

試験の目的	本態性高血圧症患者を対象として、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併用投与時の安全性及び有効性を検討する。
試験の種類	非盲検、多施設共同試験

<p>主な登録基準</p>	<p>観察期開始時(−2週)          観察期開始4週以上前からカンデサルタン シレキセチル4mg又は8mgもしくはアムロジピンとして2.5mg又は5mgのいずれかのみによる単独治療が行われているが降圧効果が不十分な者、又は観察期開始4週間以上前から降圧薬による治療が行われていない者 等</p> <p>治療期開始時(0週)          (1) 観察期間中、観察期開始時から降圧治療の内容が変更されていない者          (2) トラフ時の平均坐位収縮期血圧が140mmHg以上、かつトラフ時の平均坐位拡張期血圧が90mmHg以上 等</p>																																									
<p>主な除外基準</p>	<p>観察期開始時(−2週)          (1) 二次性高血圧症又は悪性高血圧患者          (2) 坐位収縮期血圧が200mmHgを超える者          (3) 観察期開始前4週以内にカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の併用治療を受けていた者          (4) WHO-ISH 1999年高血圧管理指針の「予後に影響を及ぼす因子」における循環器合併症のうち、下記のような重篤な疾病・症状を有する者 等          心疾患、脳血管障害、腎疾患、血管病、進行した高血圧性網膜症</p> <p>治療期開始時(0週)          (1) 坐位収縮期血圧が200mmHgを超える者          (2) −2週の検査値で下記に該当する者 等          血清クレアチニン値が基準値上限の2.0倍以上、ALT又はASTが基準値上限の2.5倍以上、血清Kが3.1mEq/L未満又は5.5mEq/L以上、血清Naが125mEq/L未満又は155mEq/L以上</p>																																									
<p>投与方法</p>	<p>投与方法：カンデサルタン シレキセチル及びアムロジピンとして各1錠を1日1回、朝食前又は朝食後に52週間経口投与する。治療期開始用量は観察期での降圧治療内容により決定し、以後12週までは下表に従い降圧効果および治療薬に対する忍容性を考慮しながら8mg/5mgを最高用量として増量する。12週以降は血圧コントロールの状態と忍容性を総合的に判断し、投与量を適宜増減する。</p> <p>なお、最高用量を投与したにもかかわらず、降圧効果が不十分な場合は他の降圧薬の併用も可とした。</p> <p>投与量：</p> <table border="1" data-bbox="485 1375 1391 1671"> <thead> <tr> <th rowspan="2">観察期</th> <th colspan="3">治療期 第Ⅰ期</th> <th rowspan="2">治療期 第Ⅱ期</th> </tr> <tr> <th colspan="3">降圧目標値<sup>注)</sup>に到達しない場合、増量</th> </tr> <tr> <th></th> <th>開始用量</th> <th>→ 増量</th> <th>→ 増量</th> <th>12週より適宜増減</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>未治療</td> <td>4mg/2.5mg</td> <td>→ 8mg/2.5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> <td rowspan="5"> </td> </tr> <tr> <td>C.C. 4mg</td> <td>4mg/2.5mg</td> <td>→ 4mg/5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> </tr> <tr> <td>C.C. 8mg</td> <td>8mg/2.5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> </tr> <tr> <td>AML 2.5mg</td> <td>4mg/2.5mg</td> <td>→ 8mg/2.5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> </tr> <tr> <td>AML 5mg</td> <td>4mg/5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>−2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>52(週)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 降圧目標値: トラフ時坐位収縮期血圧130mmHg未満、かつトラフ時坐位拡張期血圧85mmHg未満          C.C.: カンデサルタン シレキセチル、AML: アムロジピン          投与期間: 治療期 第Ⅰ期と第Ⅱ期合わせて52週間</p>	観察期	治療期 第Ⅰ期			治療期 第Ⅱ期	降圧目標値 <sup>注)</sup> に到達しない場合、増量				開始用量	→ 増量	→ 増量	12週より適宜増減	未治療	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg		C.C. 4mg	4mg/2.5mg	→ 4mg/5mg	→ 8mg/5mg	C.C. 8mg	8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg	→ 8mg/5mg	AML 2.5mg	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg	AML 5mg	4mg/5mg	→ 8mg/5mg	→ 8mg/5mg		−2	0	4	8	12	52(週)
観察期	治療期 第Ⅰ期			治療期 第Ⅱ期																																						
	降圧目標値 <sup>注)</sup> に到達しない場合、増量																																									
	開始用量	→ 増量	→ 増量	12週より適宜増減																																						
未治療	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg																																							
C.C. 4mg	4mg/2.5mg	→ 4mg/5mg	→ 8mg/5mg																																							
C.C. 8mg	8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg	→ 8mg/5mg																																							
AML 2.5mg	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg																																							
AML 5mg	4mg/5mg	→ 8mg/5mg	→ 8mg/5mg																																							
	−2	0	4	8	12	52(週)																																				
<p>評価項目</p>	<p>有害事象、バイタルサイン、体重、安静時12誘導心電図、臨床検査          トラフ時坐位拡張期血圧、トラフ時坐位収縮期血圧          (治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量)</p>																																									

結 果	<p>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治療期52週までの最終評価時における観察期終了時からの変化量は、それぞれ<math>-14.02 \pm 8.933\text{mmHg}</math> (95%信頼区間：<math>-15.397 \sim -12.651</math>) 及び<math>-22.30 \pm 13.048\text{mmHg}</math> (95%信頼区間：<math>-24.303 \sim -20.291</math>)であった。</p> <p>有害事象発現率は87.9% (125/165例)であり、因果関係が否定できない有害事象は15.2% (25例/165例)に認められ、主なものは浮動性めまい7件(4.2%)、血圧低下及び体位性めまいが各3件(1.8%)であった。</p> <p>バイタルサイン、安静時12誘導心電図、体重、臨床検査項目のうち、因果関係が否定できない有害事象は、血圧低下3件、起立性低血圧及び右脚ブロックが各1件、臨床検査で認められた事象は<math>\gamma</math>-GTP増加、血中CPK増加、血中尿酸増加、ALT増加、血中リン増加、血中尿素増加が各1件であった。</p>
-----	---

(承認時資料：2010年4月)

注意：本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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：2016年9月30日

内容：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

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

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  
 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

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。

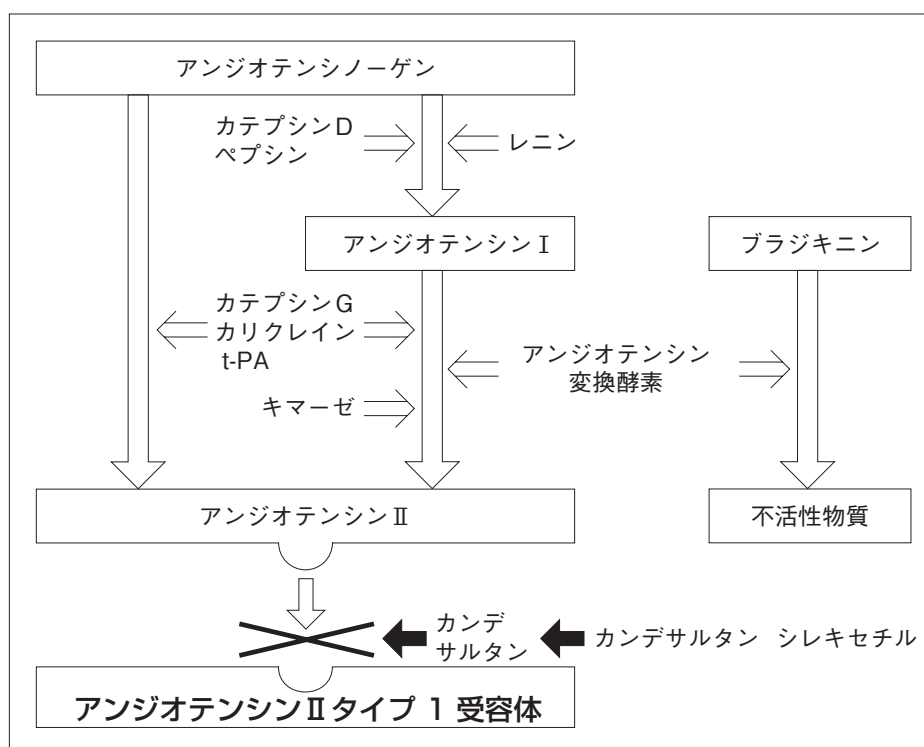
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

カンデサルタン シレキセチル

本薬の降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ1(AT<sub>1</sub>)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、AT<sub>1</sub>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。<sup>1~3)</sup>

#### ■作用部位



#### アムロジピンベシル酸塩

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。

(第十八改正日本薬局方解説書 2021, C-306 廣川書店)

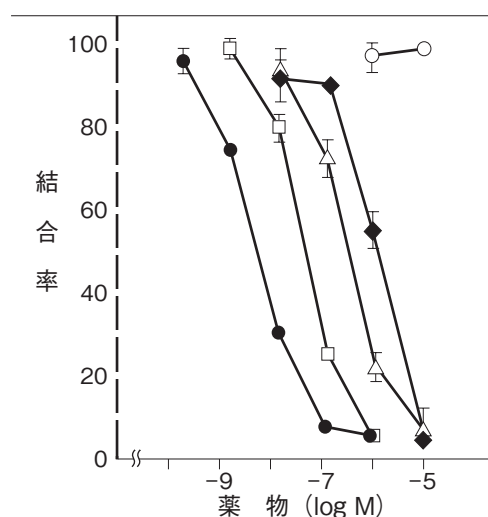
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### カンデサルタン シレキセチル

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

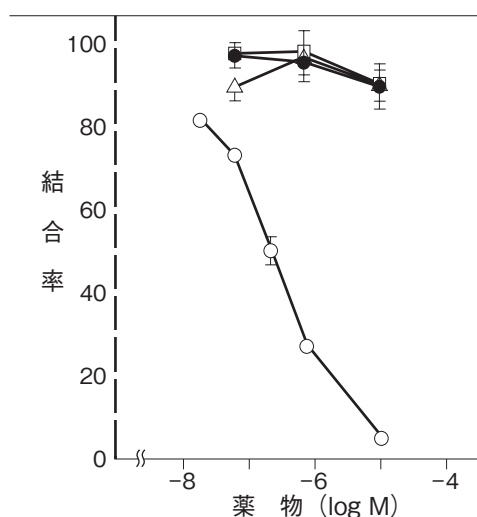
カンデサルタン シレキセチル、活性代謝物カンデサルタン、ロサルタン及びロサルタンの活性代謝物EXP3174はウサギ大動脈膜分画A II タイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体に対するA IIの結合を濃度依存的に阻害した。このときの、カンデサルタン及びカンデサルタン シレキセチルの結合親和性定数は、0.56及び119nMであった。しかし、ウシ小脳膜分画A II タイプ2 (AT<sub>2</sub>) 受容体に対するA IIの結合には無影響で、PD123177は濃度依存的に結合を阻害した。このことからカンデサルタンは、選択的にAT<sub>1</sub>受容体においてA IIと拮抗することが確認された。<sup>1)</sup>

■各種拮抗薬のAT<sub>1</sub>受容体へのA II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AT<sub>2</sub>受容体へのA II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AT<sub>1</sub>受容体及びAT<sub>2</sub>受容体への結合親和性定数

	結合親和性定数 (M)	
	AT <sub>1</sub> 受容体	AT <sub>2</sub> 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

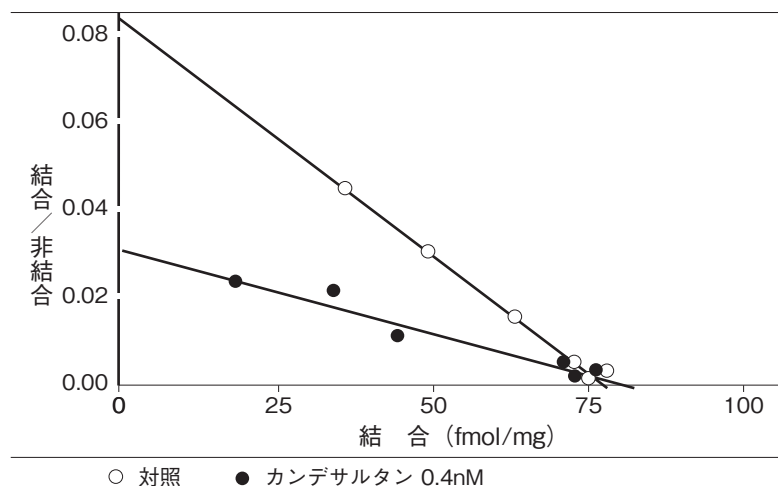
#### [試験方法]

各種拮抗薬の存在下に、ウサギ胸部大動脈膜分画に [<sup>125</sup>I] A II (Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>)、又はウシ小脳膜分画に [<sup>125</sup>I] A II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IC<sub>50</sub>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 結合に対する阻害様式 (*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A IIの受容体に対する最大結合量に影響をあたえず、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>1)</sup>

■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)



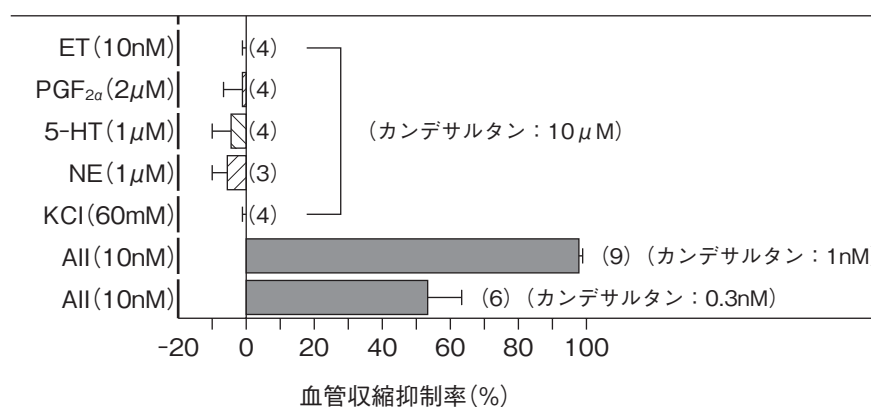
[試験方法]

ウサギ大動脈膜分画に [<sup>125</sup>I] A II (Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>) (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  $3 \times 10^{-10}$ 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。<sup>2)</sup>

■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]

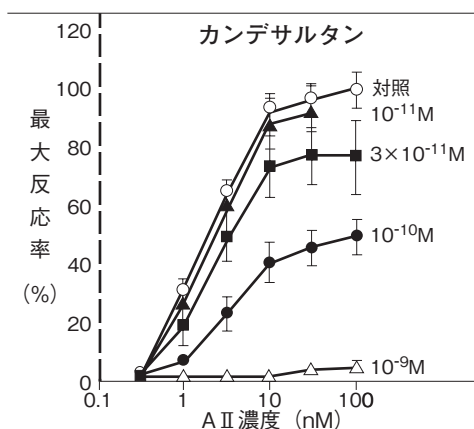
ウサギの胸部大動脈螺旋状片標本を作製し、マグヌス法により、各種血管収縮物質による収縮反応に対するカンデサルタンの抑制作用を調べた。

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*)

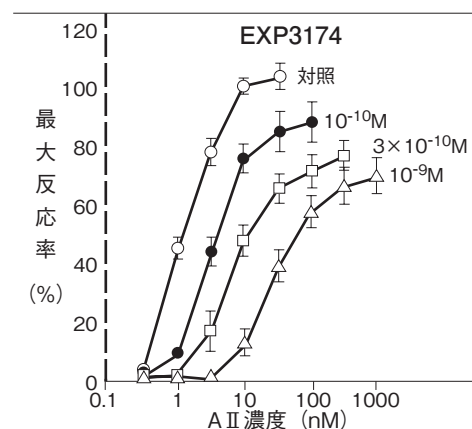
A II によるウサギ摘出血管の収縮に対するカンデサルタンの抑制作用は、見かけ上非競合的な拮抗様式を示した。<sup>2)</sup>

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。<sup>4)</sup>

■A II による血管収縮に対する抑制様式

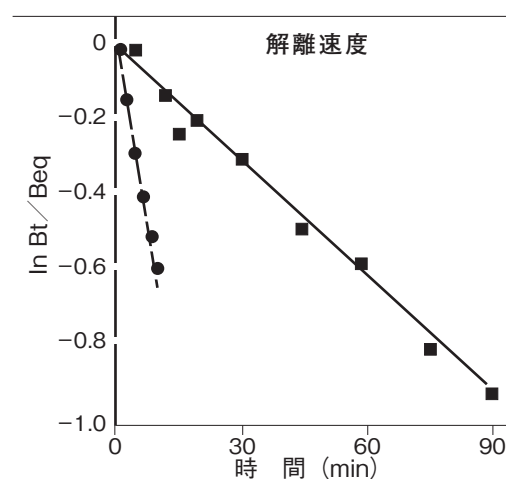
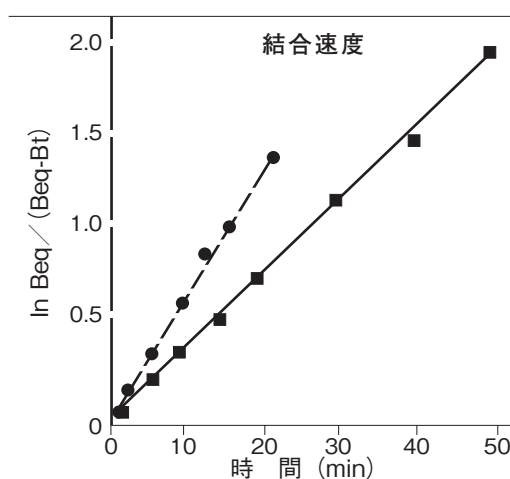


mean±SE, n=3~5



mean±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への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 ( $\text{min}^{-1}$ )
カンデサルタン	0.0059	0.0104
A II	0.0660	0.0571

[試験方法]

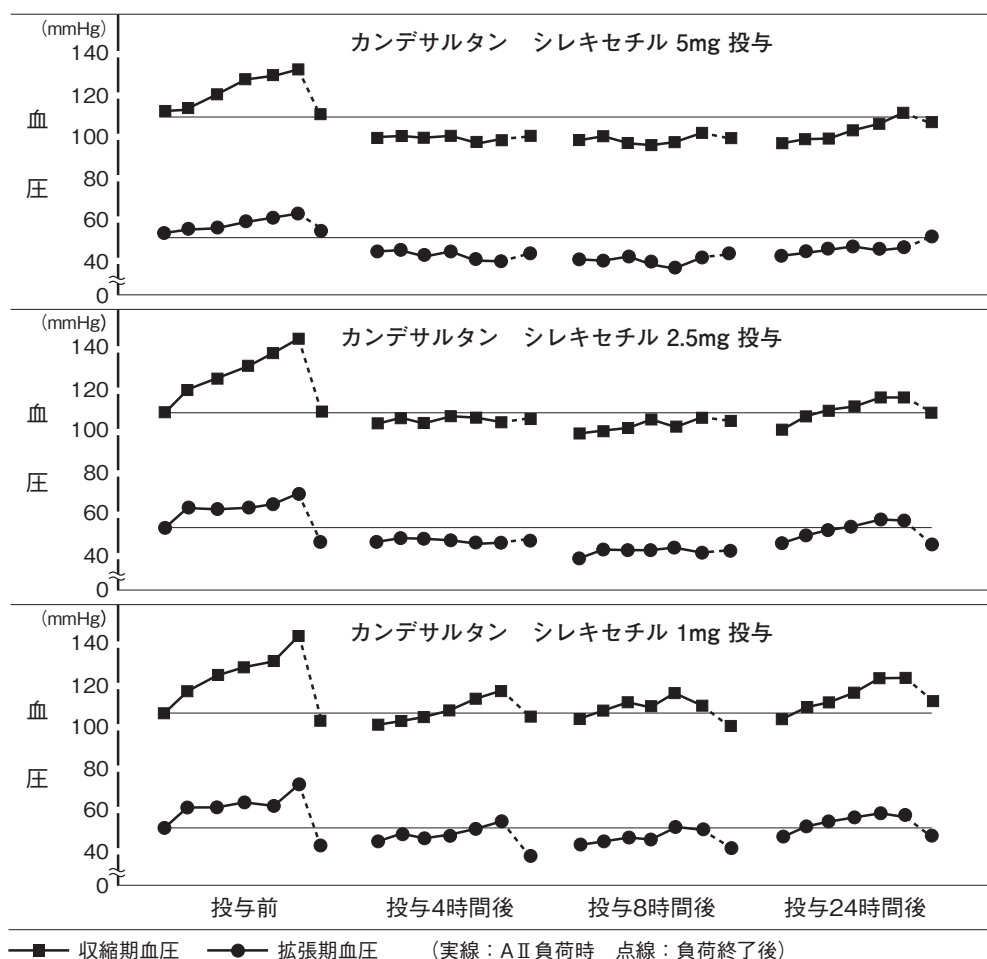
- ・摘出したウサギ大動脈標本を浴槽に懸垂し、2~3時間安定させた後にA II を累積的に添加し、収縮反応を記録した。洗浄後、薬物を適用し、その30分後にA II を累積的に添加し、薬物適用前の最大収縮反応に対する収縮率を計算した。<sup>2)</sup>
- ・ウシ副腎皮質膜分画において [<sup>3</sup>H] カンデサルタン及び [<sup>125</sup>I] A II を用いて結合及び解離試験を行い、カンデサルタン及びA II の結合速度定数及び解離速度定数を求めた。<sup>4)</sup>

## 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。<sup>5)</sup>

### ■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



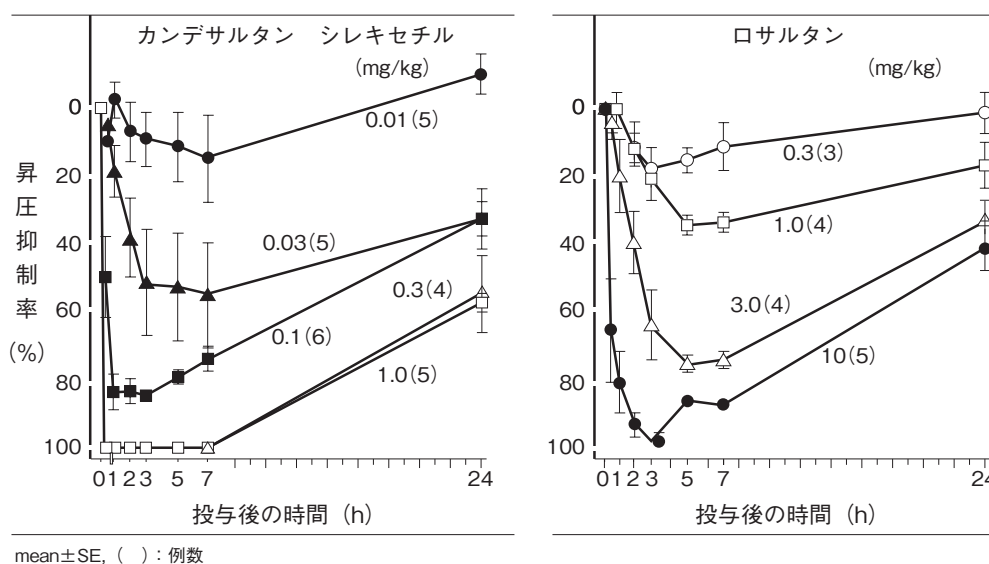
#### [試験方法]

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A II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A II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。<sup>2)</sup>

### ■A IIによる昇圧反応に対する抑制作用



mean±SE, ( ): 例数

#### [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A II 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により、薬物のA II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回朝絶食時に経口投与、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(A I)、血漿アンジオテンシン II濃度(A II)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。<sup>5)</sup>

■ 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、A I、A II、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。

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(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

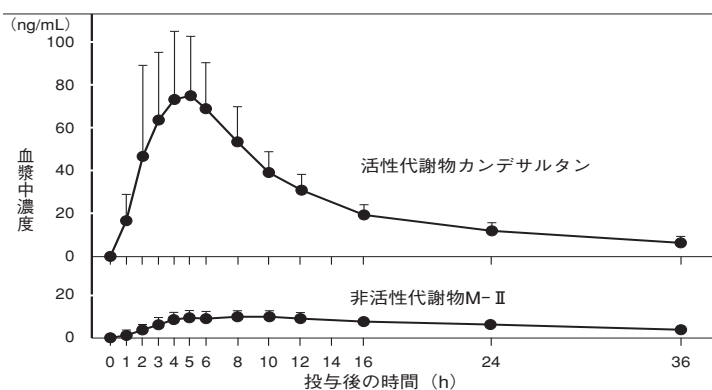
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与での検討 (健康成人)

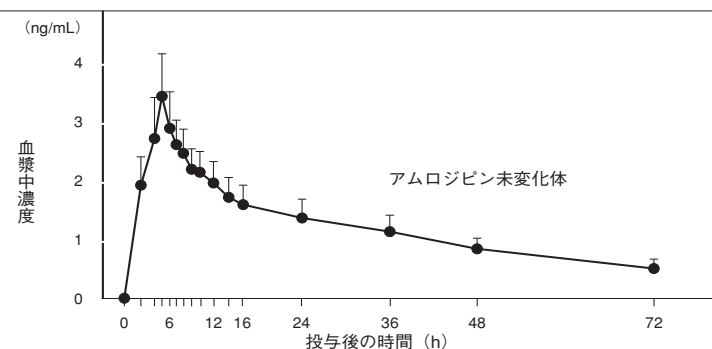
健康成人男子12例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を単回投与した時、血中には活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-II及びアムロジピン未変化体が検出され、血漿中濃度の推移は下記のとおりである。未変化体であるカンデサルタン シレキセチルはほとんど検出されない。

#### ■活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-IIの血漿中濃度の推移



mean±SD、n=12

#### ■アムロジピン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD、n=12

#### ■薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
活性代謝物カンデサルタン	78.9 ± 29.6	4.8 ± 0.8	1117.1 ± 205.7	16.3 ± 9.2
非活性代謝物M-II	10.3 ± 3.3	8.3 ± 3.1	346.3 ± 103.1	19.2 ± 7.5
アムロジピン未変化体	3.5 ± 0.7	4.9 ± 0.3	120.3 ± 28.5	37.3 ± 6.3

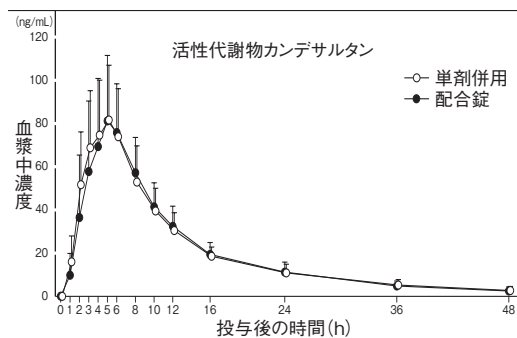
mean±SD、n=12

(承認時資料：2010年4月)

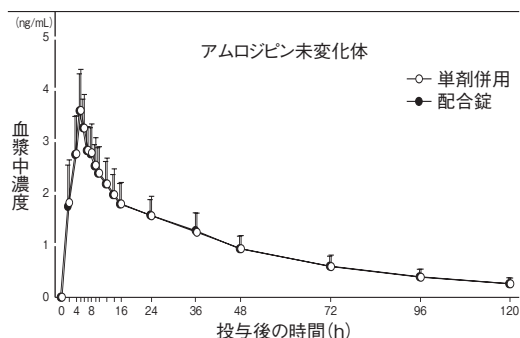
## 2) 生物学的同等性

健康成人男子に絶食下(27例)又は食後(18例)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配合錠単回投与、又はカンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして5mg併用単回投与したときの、血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、配合錠投与は単剤併用投与に対し絶食下及び食後のいずれの投与条件下でも生物学的同等性が認められた。

### ■絶食下投与時の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=27

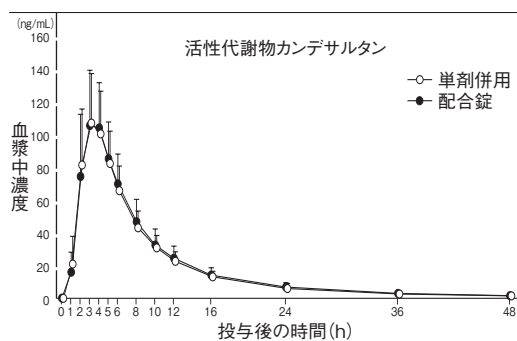


### ■絶食下投与時の薬物動態パラメータ

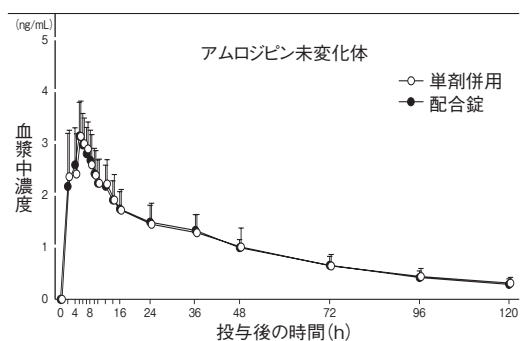
	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
単剤併用	85.4 ± 25.0	1033.9 ± 243.5	3.6 ± 0.8	131.5 ± 41.0
配合錠	86.0 ± 31.3	1012.1 ± 260.6	3.6 ± 0.7	131.2 ± 38.1

mean±SD, n=27

### ■食後投与時の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=18



### ■食後投与時の薬物動態パラメータ

	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
単剤併用	111.5 ± 26.5	922.4 ± 209.8	3.3 ± 0.5	135.8 ± 46.3
配合錠	112.1 ± 31.9	950.7 ± 231.6	3.3 ± 0.7	134.3 ± 33.6

mean±SD, n=18

(承認時資料：2010年4月)

## (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 食事の影響

健康成人男子12例にカンデサルタン 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 $C_{max}$ 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 $C_{max}$ 及びAUCは変化を認めなかった。

##### ■薬物動態パラメータ

	活性代謝物カンデサルタン		アムロジピン未変化体	
	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下	78.9 ± 29.6	1117.1 ± 205.7	3.5 ± 0.7	120.3 ± 28.5
食後	160.0 ± 36.6	1286.7 ± 214.9	3.1 ± 0.6	122.6 ± 30.4

mean ± SD、n = 12

(承認時資料：2010年4月)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

健康成人67例を対象に1コンパートメントモデルで解析した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人67例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠を単回投与したとき、みかけの消失相の消失速度定数は、活性代謝物カンデサルタンで $0.07 \pm 0.02$  ( $h^{-1}$ )、アムロジピン未変化体で $0.02 \pm 0.00$  ( $h^{-1}$ )であった。

(承認時資料：2010年4月)

### (4) クリアランス

#### カンデサルタン シレキセチル

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。<sup>6)</sup>

#### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### (5) 分布容積

#### カンデサルタン シレキセチル

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。<sup>6)</sup>

#### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### (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

カンデサルタン シレキセチル

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。<sup>6)</sup>

#### (2) パラメータ変動要因

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、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。<sup>6)</sup>

### 4. 吸 収

カンデサルタン シレキセチル

#### ◇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 [<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>7)</sup>

(参考) [ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに [<sup>14</sup>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>8)</sup>

#### ◇吸収部位

(参考) [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%だった。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%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唆された。<sup>8)</sup>

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい。<sup>8)</sup> 濃度は「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [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、胎児血漿中の<sup>14</sup>C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<sup>14</sup>C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。<sup>14</sup>C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。<sup>8)</sup>

■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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

#### カンデサルタン シレキセチル

(参考) [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、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。<sup>8)</sup>

#### ■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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> 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

#### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

### (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

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [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<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、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。<sup>14</sup>C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<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>8)</sup>

■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/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 髄	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

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## (6) 血漿蛋白結合率

### カンデサルタン シレキセチル

(参考) [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>8)</sup>

(参考) [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>8)</sup>

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 6. 代 謝

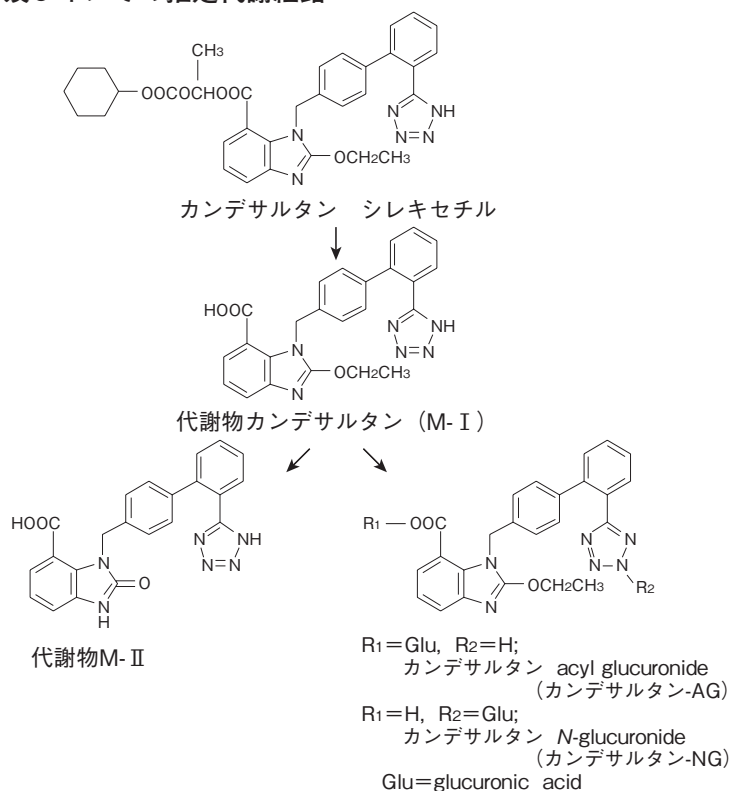
### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### カンデサルタン シレキセチル

(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。<sup>8)</sup>

#### ■ラット及びイヌでの推定代謝経路

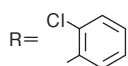
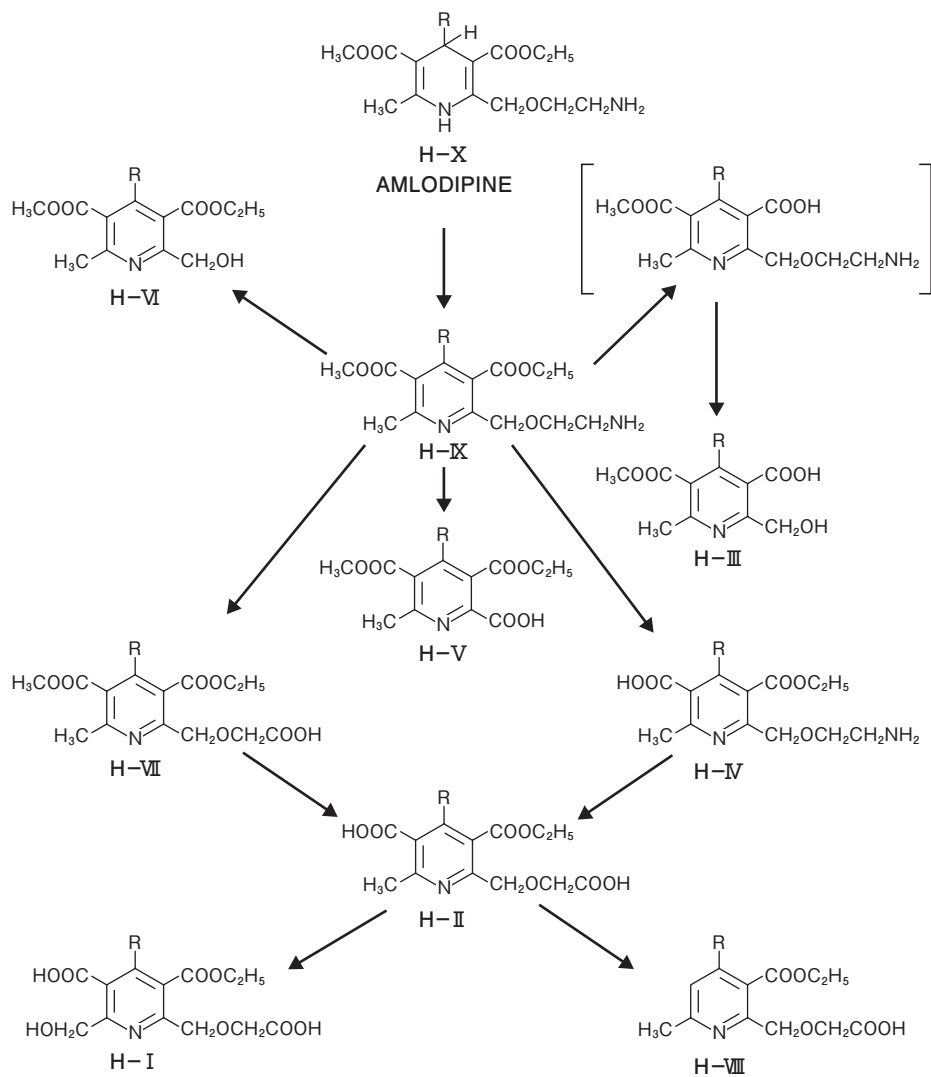


アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

健康成人男子2名にアムロジピンを単回経口投与(15mg)又は静注(5mg)したとき、アムロジピンの投与72時間までの尿中には未変化体のほか9種類の代謝物が認められた。<sup>9)</sup>

■ヒトでの尿中代謝物



## (2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [in vitro]

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

(プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

[外国人データ]

アムロジピンは主にCYP3A4により代謝される。<sup>9)</sup>

## (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

カンデサルタン シレキセチル

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

(※プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## 7. 排泄

カンデサルタン シレキセチル

### ◇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。<sup>8)</sup>

カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩

◇排泄率

健康成人男子12例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/5mg配合錠を単回投与したとき、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泄された。

■単回投与における累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)			
	0～12時間	0～24時間	0～48時間	0～120時間
活性代謝物 カンデサルタン	5.958 ± 1.7641	8.094 ± 1.9401	9.748 ± 1.6354	—
非活性代謝物 M-II	0.765 ± 0.3167	1.490 ± 0.4903	2.157 ± 0.6857	—
合計(総排泄率)	6.723 ± 2.0247	9.583 ± 2.3187	11.905 ± 2.1112	—
アムロジピン 未変化体	1.630 ± 0.3141	2.988 ± 0.4995	4.761 ± 0.8752	6.707 ± 1.3646

mean ± SD, n = 12

(承認時資料：2010年4月)

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

カンデサルタン シレキセチル

(参考) [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。

(プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

2.2 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

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

## 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。

カンデサルタン シレキセチルは、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。

##### 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。

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。

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 厳重な減塩療法中の患者

血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。

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。[11.1.2 参照]

##### 9.1.4 低ナトリウム血症の患者

血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。

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。[11.1.2 参照]

##### 9.1.5 心不全を合併する患者

血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。

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。[11.1.2 参照]

##### 9.1.6 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

血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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。[11.1.2 参照]

##### 9.2.2 血液透析中の患者

血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。

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。[11.1.2 参照]

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

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。[16.1.3 参照]

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。

### (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。<sup>10), 11)</sup>

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。

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期間が延長することが認められている。[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。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。

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。<sup>12)</sup>

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。

9.8.2 アムロジピンベシル酸塩については低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。

7. 相互作用

10. 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。

(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
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。	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 [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、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。 危険因子：特に最近利尿剤投与を開始した患者
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。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。	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。	
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。	カンデサルタン シレキセチルにより腎尿細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） 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。
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。	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考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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考えられる。

## 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、失神、意識消失（いずれも頻度不明）

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。[9.1.3-9.1.5、9.2.1、9.2.2、10.2、13.1 参照]

###### 11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

###### 11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

###### 11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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、白血球減少（いずれも頻度不明）

###### 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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

###### 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。

###### 11.1.10 血小板減少（頻度不明）

###### 11.1.11 房室ブロック（頻度不明）

徐脈、めまい等の初期症状があらわれることがある。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

	0.1 ~ 5%未満	頻度不明
過敏症		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 <sup>注)</sup> 、ほてり(熱感、顔面紅潮等)、血圧低下	動悸、徐脈、頻脈、ふらつき <sup>注)</sup> 、立ちくらみ <sup>注)</sup> 、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、 $\gamma$ -GTPの上昇	AST、Al-P、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) 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。

◆副作用頻度一覧表等

■副作用の発現状況

	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	302	3,300
副作用等の発現症例数	35	85
副作用等の発現件数	42	104
副作用等の発現症例率 (%)	11.59%	2.58%

■種類別副作用発現頻度

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 (0.00)	1 (0.03)
歯肉炎	0 (0.00)	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 (0.00)	2 (0.06)
胆管癌	0 (0.00)	1 (0.03)
乳癌	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0 (0.00)	2 (0.06)
貧血	0 (0.00)	2 (0.06)
<b>代謝および栄養障害</b>	0 (0.00)	7 (0.21)
痛風	0 (0.00)	1 (0.03)
高カリウム血症	0 (0.00)	2 (0.06)
低血糖症	0 (0.00)	1 (0.03)
低カリウム血症	0 (0.00)	2 (0.06)
食欲減退	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>神経系障害</b>	12 (3.97)	18 (0.55)
意識変容状態	0 (0.00)	1 (0.03)
浮動性めまい	8 (2.65)	10 (0.30)
体位性めまい	4 (1.32)	3 (0.09)
頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
頭痛	0 (0.00)	3 (0.09)
傾眠	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>眼障害</b>	1 (0.33)	0 (0.00)
白内障	1 (0.33)	0 (0.00)
<b>耳および迷路障害</b>	3 (0.99)	0 (0.00)
耳鳴	2 (0.66)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.33)	0 (0.00)
<b>心臓障害</b>	1 (0.33)	5 (0.15)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.03)
徐脈	0 (0.00)	1 (0.03)
右脚ブロック	1 (0.33)	0 (0.00)
動悸	0 (0.00)	1 (0.03)
頻脈	0 (0.00)	2 (0.06)
<b>血管障害</b>	2 (0.66)	8 (0.24)
低血圧	0 (0.00)	5 (0.15)
起立性低血圧	1 (0.33)	3 (0.09)
ほてり	1 (0.33)	0 (0.00)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1 (0.33)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.33)	0 (0.00)

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>胃腸障害</b>	4 (1.32)	9 (0.27)
腹部不快感	1 (0.33)	2 (0.06)
腹部膨満	1 (0.33)	0 (0.00)
下痢	2 (0.66)	0 (0.00)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	1 (0.03)
歯肉腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
口唇腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
悪心	0 (0.00)	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (0.06)
<b>肝胆道系障害</b>	1 (0.33)	4 (0.12)
肝機能異常	1 (0.33)	4 (0.12)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	0 (0.00)	3 (0.09)
薬疹	0 (0.00)	2 (0.06)
湿疹	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0 (0.00)	2 (0.06)
関節炎	0 (0.00)	1 (0.03)
筋肉痛	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>腎および尿路障害</b>	1 (0.33)	2 (0.06)
尿管結石	1 (0.33)	0 (0.00)
腎機能障害	0 (0.00)	2 (0.06)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	0 (0.00)	6 (0.18)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)
異常感	0 (0.00)	2 (0.06)
末梢性浮腫	0 (0.00)	2 (0.06)
口渇	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>臨床検査</b>	13 (4.30)	32 (0.97)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.33)	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.06)
血中カルシウム減少	1 (0.33)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.99)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	4 (0.12)
血中カリウム増加	0 (0.00)	1 (0.03)
血圧低下	3 (0.99)	19 (0.58)
血圧上昇	0 (0.00)	1 (0.03)
血中尿素増加	1 (0.33)	3 (0.09)
血中尿酸増加	2 (0.66)	0 (0.00)
好酸球数増加	1 (0.33)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.33)	1 (0.03)
糸球体濾過率減少	0 (0.00)	1 (0.03)
白血球数増加	1 (0.33)	0 (0.00)
血中リン増加	1 (0.33)	0 (0.00)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	1 (0.33)	0 (0.00)
過量投与	1 (0.33)	0 (0.00)

本頻度表はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J version16.1)に記載されている用語(Preferred Term:基本語)で表示しています。

(承認時集計：2010年4月、再審査資料集計：2016年9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

### 13. 過量投与

#### 13.1 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。[11.1.2 参照]

#### 13.2 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。

## 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

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### (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 シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内での組み合わせであり、それぞれの単剤の非臨床試験成績が報告されていること、両剤とも既に併用により医療現場で広く使用され患者での有効性が認識されていること、薬効用量においてカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の併用における安全性について大きな問題は報告されていないこと等から、本剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

#### (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

カンデサルタン シレキセチル

LD<sub>50</sub>、mg/kg<sup>13)</sup>

投与経路	動物種	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\*。

(※プロプレス承認時資料：1999年3月)

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## (2) 反復投与毒性試験

### カンデサルタン シレキセチル

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 <sup>14,15)</sup>	4週間	経口	1、3、10、30、100、300、1000、3000	300
イヌ(6カ月齢) <sup>*</sup>	4週間	経口	2.4、12、60、300	12
イヌ(10カ月齢) <sup>16)</sup>	4週間	経口	20、100、300	20
ラット <sup>17)</sup>	26週間	経口	1、10、100、1000	10
イヌ <sup>*</sup>	26週間	経口	4、20、100	20
イヌ <sup>18)</sup>	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<sup>19)</sup>及びイヌ<sup>20)</sup>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。

(※プロプレス承認時資料：1999年3月)

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

## (3) 遺伝毒性試験

### カンデサルタン シレキセチル

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。<sup>21)</sup>

### アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

カンデサルタン シレキセチル

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。<sup>22)</sup>

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

カンデサルタン シレキセチル

	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。<sup>23)</sup>

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X：管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カンデサルタン シレキセチル 該当しない

アムロジピンベシル酸塩 毒薬

### 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. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者向指導箋：有り

(おもて)

ユニシア配合錠を服用される患者さんへ

**ユニシア配合錠は、  
2つの有効成分を配合しています。**

このお薬に含まれる有効成分は、  
血管を収縮させて血圧を上昇させる物質\*の働きを抑えて血圧を下げるお薬  
**アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ARB**  
\*アンジオテンジジンⅡ

と  
血管をひろげて血圧を下げるお薬  
**カルシウム拮抗薬：Ca拮抗薬**  
です。

ユニシアの種類	ユニシア配合錠HD		ユニシア配合錠LD	
	@273	HD	@272	LD
有効成分	上面	下面	上面	下面
	うすい黄色		うすい黄色	
血管を収縮させて血圧を上昇させる物質の働きを抑えて血圧を下げるお薬 ARB:カンデサルタンシレキセチル	8mg		8mg	
血管をひろげて血圧を下げるお薬 Ca拮抗薬:アムロジピン	5mg		2.5mg	

(うら)

**■お薬を服用される前に…**  
以下に当てはまる方は、主治医や薬剤師に伝えてください。

- 以前に薬を使用して、かゆみ、発疹などのアレルギー症状が出たことがある人
- 妊婦または妊娠している可能性のある女性、または、授乳中の女性
- アリスケンアマル酸塩を服用している糖尿病の人  
※他の降圧治療を行っても著しい血圧管理不良者を除く

**■服用してからは…**  
お薬には期待される効果だけではなく、時として副作用が現れることもあります。お薬を服用して体調がおかしいと感じたら、すぐに主治医や薬剤師に相談してください。

医師機関名

T's製薬株式会社  
2025年9月作成  
URS-2025-0001  
URS-2P-0001

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.ts-pharma.com>) をご参照ください。

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同効薬：バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン配合錠 等

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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
ユニシア配合錠LD	2010年4月16日	22200AMX00315	2010年6月11日	2010年6月15日
ユニシア配合錠HD		22200AMX00314		

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

該当しない

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：2016年9月30日

内容：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

4年：2010年4月16日～2014年4月15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
ユニシア配合錠LD	2149116F1020	2149116F1020	119865201	621986501
ユニシア配合錠HD	2149116F2027	2149116F2027	119866901	621986601

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI：文 献

### 1. 引用文献

---

- 1)野田 昌邦 他：薬理と治療 1996, 24(10)：2215-2220
- 2)柴生田 由美子 他：薬理と治療 1996, 24(10)：2207-2213
- 3)Wada T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1994, 253：27-34 (PMID：8013547)
- 4)Ojima M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1997, 319：137-146 (PMID：9030909)
- 5)荻原 俊男 他：臨床医薬 1993, 9(5)：1031-1063
- 6)谷川原 祐介 他：臨床薬理 1998, 29(1, 2)：317-318
- 7)Lier J. J. et al.：J. Hum. Hypertens. 1997, 11(Suppl.2)：S27-28 (PMID：9331001)
- 8)近藤 孝浩 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S915-943
- 9)Beresford A. P. et al.：Xenobiotica 1988, 18(2)：245-254 (PMID: 2967593)
- 10)阿部 真也 他：周産期医学 2017, 47：1353-1355
- 11)齊藤 大祐 他：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021, 29：49-54
- 12)Naito, T. et al.：J. Hum. Lact. 2015, 31(2)：301-306 (PMID: 25447596)
- 13)今井 良悦 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S781-786
- 14)佐藤 恵一郎 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S787-804
- 15)苗代 一郎 他：薬理と治療 1997, 25(1)：25-49
- 16)石村 美祐 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S805-823
- 17)西田 信之 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S825-844
- 18)佐倉 康文 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S845-874
- 19)茶谷 文雄 他：薬理と治療 1997, 25(1)：51-66
- 20)西田 信之 他：薬理と治療 1997, 25(1)：67-91
- 21)山本 好一 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S889-898
- 22)野々山 孝 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S899-913
- 23)大島 洋次郎 他：薬理と治療 1996, 24(Suppl.6)：S875-888

### 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 

---

フィリピン等で販売されている(2017年1月時点)。
2. 海外における臨床支援情報 

---

該当しない

## 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



