

※※印：2019年9月改訂(第5版)

※印：2018年3月改訂

貯法：室温保存  
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。  
 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)

日本標準商品分類番号	
872149 (2mg, 4mg, 8mg, 12mg)	
872179 (2mg, 4mg, 8mg)	

	2mg	4mg
承認番号	22600AMX 01254000	22600AMX 01255000
薬価収載	2014年12月	2014年12月
販売開始	2014年12月	2014年12月
効能追加	2016年11月	2016年11月
	8mg	12mg
承認番号	22600AMX 01256000	22600AMX 01257000
薬価収載	2014年12月	2014年12月
販売開始	2014年12月	2014年12月
効能追加	2016年11月	—

日本薬局方

# カンデサルタン シレキセチル錠

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

**カンデサルタン錠 2mg「テバ」**

**カンデサルタン錠 4mg「テバ」**

**カンデサルタン錠 8mg「テバ」**

**カンデサルタン錠 12mg「テバ」**




Candesartan Tab. 2mg・4mg・8mg・12mg “TEVA”

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**


- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)
- アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている](「重要な基本的注意」の項参照)

**【組成・性状】**




●カンデサルタン錠2mg「テバ」

組成	1錠中：カンデサルタン シレキセチル…2.0mg (添加物) カルメロースカルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、その他1成分		
性状	白色～帯黄白色の素錠		
識別コード(PTP)	TV CC1		
外形(サイズ)	表(直径mm)  7.1	裏(重量mg)  127	側面(厚さmm)  2.6



●カンデサルタン錠4mg「テバ」

組成	1錠中：カンデサルタン シレキセチル…4.0mg (添加物) カルメロースカルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、その他1成分		
性状	白色～帯黄白色の片面1/2割線入り素錠		
識別コード(PTP)	TV CC2		
外形(サイズ)	表(直径mm)  7.1	裏(重量mg)  130	側面(厚さmm)  2.7

●カンデサルタン錠8mg「テバ」

組成	1錠中：カンデサルタン シレキセチル…8.0mg (添加物) カルメロースカルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、食用黄色5号、その他1成分		
性状	ごくうすいだい色の片面1/2割線入り素錠		
識別コード(PTP)	TV CC3		
外形(サイズ)	表(直径mm)  7.1	裏(重量mg)  130	側面(厚さmm)  2.7

●カンデサルタン錠12mg「テバ」

組成	1錠中：カンデサルタン シレキセチル…12.0mg (添加物) カルメロースカルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、食用黄色5号、その他1成分		
性状	うすいだい色の片面1/2割線入り素錠		
識別コード(PTP)	TV CC4		
外形(サイズ)	表(直径mm)  7.1	裏(重量mg)  130	側面(厚さmm)  2.7

**【効能・効果】**

- カンデサルタン錠2mg「テバ」
- カンデサルタン錠4mg「テバ」
- カンデサルタン錠8mg「テバ」  
 高血圧症、腎実質性高血圧症  
 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合  
 慢性心不全(軽症～中等症)
- カンデサルタン錠12mg「テバ」  
 高血圧症、腎実質性高血圧症

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

**慢性心不全の場合**

- (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
- (2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

**【用法・用量】**

**高血圧症**

**成人**

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4~8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

※※小児

通常、1歳以上6歳未満の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして0.05~0.3mg/kgを経口投与する。  
通常、6歳以上の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2~8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。  
ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。

**腎実質性高血圧症**

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合(錠2mg、錠4mg及び錠8mg)

**慢性心不全(軽症~中等症)**

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4mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

**高血圧症の場合**

小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。

**慢性心不全の場合**

投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。  
本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「**重要な基本的注意**」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者(「**重要な基本的注意**」の項参照)
- ※※(3) 腎障害のある患者 [過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、カンデサルタン シレキセチル製剤の慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。] (「**小児等への投与**」の項参照)
- ※(4) 肝障害のある患者 [肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。] (「**薬物動態**」の項参照)
- (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (6) 高齢者(「**高齢者への投与**」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

**高血圧症及び慢性心不全共通**

- (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においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、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。

- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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**。
- (5) 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)

**高血圧症の場合**

- (1) 本剤の投与により、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、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。(「**重大な副作用**」の項参照)
  - 1) **血液透析中の患者**
  - 2) **嚴重な減塩療法中の患者**
  - 3) **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)
  - 4) **低ナトリウム血症の患者**
  - 5) **腎障害のある患者**
  - 6) **心不全の患者**

**慢性心不全の場合**

- (1) 通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。
- (2) NYHA 心機能分類Ⅳの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (3) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標(ヘモグロビン等)及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。(「**重大な副作用**」の項参照)
  - 1) **血液透析中の患者**
  - 2) **嚴重な減塩療法中の患者**
  - 3) **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)
  - 4) **低ナトリウム血症の患者**
  - 5) **腎障害のある患者**
  - 6) **低血圧の患者**
  - 7) NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

**3. 相互作用**

**併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン 等	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。	本剤のアルドステロリ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
エプレレノン カリウム補給剤		
利尿剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <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。	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。
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。
次の薬剤により併用治療されている場合 (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	カンデサルタン シレキセチル製剤の慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が减弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を减弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※**高血圧症の場合**：カンデサルタン シレキセチル製剤の承認時までの試験では928例中226例(24.4%)に、製造販売後の使用成績調査(カンデサルタン シレキセチル製剤再審査終了時点)では4,152例中215例(5.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

**慢性心不全の場合**：カンデサルタン シレキセチル製剤の承認時までの試験では496例中239例(48.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。カンデサルタン シレキセチル製剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、カンデサルタン シレキセチル製剤投与群において58.9%、プラセボ投与群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントがカンデサルタン シレキセチル製剤群に4例(心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞)、プラセボ群に2例(再狭窄部へのPTCA施行、脳梗塞)、重篤な副作用がカンデサルタン シレキセチル製剤群で2例(急性腎障害、胃潰瘍)、プラセボ群で1例(十二指腸潰瘍)みられた。このうちカンデサルタン シレキセチル製剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査(長期使用)では1,087例中126例(11.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(カンデサルタン シレキセチル製剤再審査終了時点)。  
以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

※(1) **重大な副作用**(いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は、失神、意識消失及び急性腎障害は0.1~5%未満。)

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。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では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徐々に行うこと。

※※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) **肝機能障害、黄疸** AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **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。

7) **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。

8) **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。

9) **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。

#### (2) その他の副作用

##### 高血圧症の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症	
循環器	めまい <sup>注2)</sup> 、ふらつき <sup>注2)</sup> 、立ちくらみ <sup>注2)</sup> 、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動
精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感	四肢のしびれ感
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇	
血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	

※		0.1～5%未満	0.1%未満
その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少		低ナトリウム血症、腰部痛、筋肉痛

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。

#### 慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

※		5%以上	0.1～5%未満
過敏症注1)			発疹、そう痒
循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり	
精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感	
消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感	
肝臓	γ-GTP 上昇	ALT (GPT)、AST (GOT)、LDH、AL-P の上昇	
血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿	
その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中CK (CPK) 上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少	

注1) このような場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【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）】

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。【妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチル製剤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】
- 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。【ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチル製剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上で群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。<sup>1)</sup>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 シレキセチル製剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。】

#### ※7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない）。
- 糸球体ろ過量（GFR）が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- 小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。（「慎重投与」の項（3）及び「相互作用」の項参照）

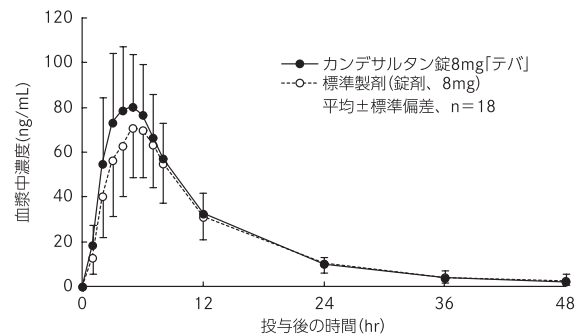
#### 8. 適用上の注意

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）

#### 【薬物動態】

##### 1. 生物学的同等性試験<sup>2)</sup>

- カンデサルタン錠2mg【テバ】  
カンデサルタン錠2mg【テバ】は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、カンデサルタン錠8mg【テバ】を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。
- カンデサルタン錠4mg【テバ】  
カンデサルタン錠4mg【テバ】は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、カンデサルタン錠8mg【テバ】を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。
- カンデサルタン錠8mg【テバ】  
カンデサルタン錠8mg【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）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。

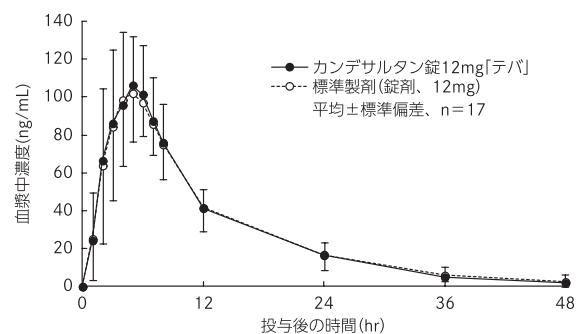


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=18)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カンデサルタン錠 8mg【テバ】	8	1033.0 ± 264.4	87.8 ± 26.7	5 ± 1	8.7 ± 2.8
標準製剤 (錠剤, 8mg)	8	952.4 ± 219.0	77.5 ± 21.6	5 ± 1	10.0 ± 4.4

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。

- カンデサルタン錠12mg【テバ】  
カンデサルタン錠12mg【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12mg）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。



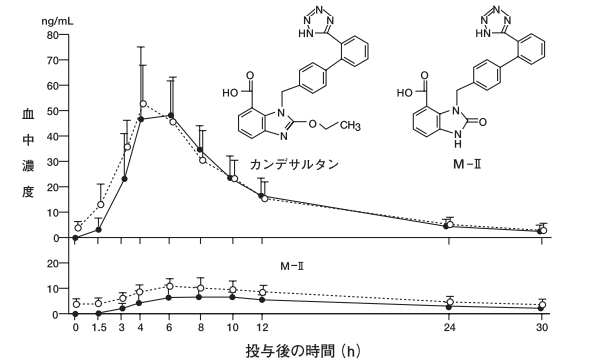
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=17)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
カンデサルタン錠 12mg[テバ]	12	1359 ±268	114±31	5±1	9.3 ±3.5
標準製剤 (錠剤, 12mg)	12	1366 ±257	112±33	5±1	9.4 ±4.8

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

※2. 血中濃度<sup>3)~6)</sup> (参考)

本態性高血圧症患者8例(38~68歳)に、1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない。1日目(初回投与後)及び9日目(7日間反復投与後)のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与4~6時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



測定物質	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-30h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2 α</sub> (h)	T <sub>1/2 β</sub> (h)
カンデサルタン	● 1日目	55.1 ±19.9	5.0 ±1.1	428 ±91 <sup>b)</sup>	2.2 ±1.4	9.5 ±5.1
	○ 9日目	57.7 ±14.1	4.5 ±1.3	509 ±151	2.0 ±0.7	11.2 ±7.2
M-II	● 1日目	8.3 ±2.7	8.0 ±1.9	136 ±48 <sup>b)</sup>	—	8.9 ±2.6 <sup>a)</sup>
	○ 9日目	10.9 ±3.4	6.8 ±1.5	197 ±64	—	13.7 ±6.1 <sup>a)</sup>

a) コンパートメントモデルにより推定した。(平均値±標準偏差, n=8)  
b) n=7

高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害(血清クレアチニン: 0.6~3.6mg/dL)を伴う高血圧症患者18例及び肝障害(ICG<sub>R15</sub>: 15.0~28.0%)を伴う高血圧症患者8例に1日1回4mgを同様に投与した場合においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

[血中カンデサルタン濃度測定値を用いたPopulation Pharmacokinetics (PPK) 解析]

健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標(AST(GOT)、ALT(GPT))、腎機能指標(血清クレアチニン、BUN)、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者(AST(GOT)値>40又はALT(GPT)値>35)におけるクリアランスが45%低下することが推定されている。

※3. 尿中排泄率<sup>3)~6)</sup> (参考)

本態性高血圧症患者(38~68歳)8例、高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びM-IIの総排泄率は本態性高血圧症患者で11~12%、高齢本態性高血圧症患者では10~12%、肝障害を伴う高血圧症患者で約10~11%であり、ほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では1日目1.1%、9日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では1日目6.8%、9日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者ともに蓄積性は認められないと考えられる。

※4. 血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響<sup>7)</sup> (参考)

メチルジゴキシン使用中の慢性心不全患者(54~74歳)5例にカンデサルタン シレキセチル製剤1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中ジゴキシン濃度はカンデサルタン シレキセチル製剤非投与時に比較して増加は認められない。また、カンデサルタンの血中濃度は本態性高血圧症患者にカンデサルタン シレキセチル製剤を単独投与した場合とほとんど差は認められない。

※5. 代謝(参考)

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシ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 シレキセチル製剤を投与したときのM-IIの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP2C9の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。また、カンデサルタンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C19、2D6、2E1、3A4の代謝活性を阻害しない(*in vitro*)。

※6. 蛋白結合率(参考)

[<sup>14</sup>C]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時の蛋白結合率は、ともに99%以上である(*in vitro*)。

7. 溶性<sup>8)</sup>

カンデサルタン錠2mg[テバ]、カンデサルタン錠4mg[テバ]、カンデサルタン錠8mg[テバ]及びカンデサルタン錠12mg[テバ]の溶性は、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。

※【臨床成績】<sup>9)~22)</sup>

1. 高血圧症

高血圧症、腎実質性高血圧症の各患者を対象に、1日1回2~12mgを一般臨床試験では8~24週間、二重盲検比較試験では12週間、長期投与試験では24~52週間、腎障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症における試験では2~8週間、経口投与した臨床試験において、降圧効果が評価された高血圧症のタイプ別有効率は次表のとおりである。

高血圧症のタイプ	有効率(「下降」*の率)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症 (軽・中等症)	72.6% (606/835)	78.1% (606/776)
重症高血圧症	77.5% (31/40)	83.8% (31/37)
腎障害を伴う高血圧症	63.4% (26/41)	72.2% (26/36)
腎実質性高血圧症	66.7% (22/33)	73.3% (22/30)
合計	72.4% (663/916)	78.1% (663/849)

\*収縮期血圧(≧20mmHg以上)及び拡張期血圧(≧10mmHg以上)を満たす場合、平均血圧(≧13mmHg以上)を満たす場合、あるいは、下降傾向であっても150/90mmHg未満(ただし、腎障害を伴う高血圧症の入院患者では、140/85mmHg未満)に降圧した場合

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、カンデサルタン シレキセチル製剤の有用性が認められている。

## 2. 慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に、カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回4mgを2～4週間投与し、その後1日1回8mgを24週間投与した二重盲検比較試験(プラセボ対照)の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えてカンデサルタン シレキセチル製剤又はプラセボを投与した場合の「心不全症状の明らかな悪化」\*の発現はカンデサルタン シレキセチル製剤投与群4.6% (3/65例)であり、プラセボ群30.3% (23/76例)に比べ有意に抑制され、カンデサルタン シレキセチル製剤の有用性が認められている。なお、上記試験では、ジギタリス製剤(52%)、利尿剤(83%)等が併用されている。

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

### ※【薬効薬理】

#### 1. 降圧作用機序<sup>23)～25)</sup>

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

#### 2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響<sup>3)～5)、10)11)</sup>

高血圧症患者74例(本態性高血圧症56例、腎障害を伴う高血圧症患者18例)を対象に、カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回1～12mgの反復投与と試験の結果、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇がみられている。

#### 3. 心行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響<sup>26)～28)</sup>

本態性高血圧症患者10例を対象に、カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回2～8mgの反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例にカンデサルタン シレキセチル製剤1日1回2～8mgの反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回2～8mgの反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

#### 4. 慢性心不全患者の心行動態等に及ぼす影響

慢性心不全の患者を対象に、カンデサルタン シレキセチル製剤1日1回4mgを2～4週間投与し、その後1日1回8mgを24週間投与した二重盲検比較試験(プラセボ対照)の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えてカンデサルタン シレキセチル製剤又はプラセボを投与した場合、カンデサルタン シレキセチル製剤投与群でカンデサルタン シレキセチル製剤投与前に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。また、カンデサルタン シレキセチル製剤投与群でプラセボ投与群に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カンデサルタン シレキセチル

(Candesartan Cilexetil)

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

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

分子量: 610.66

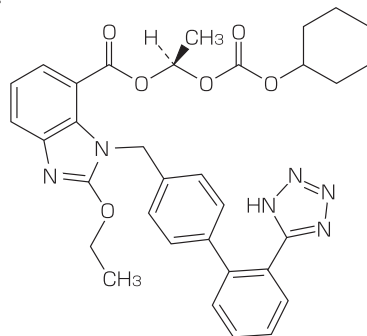
性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号

構造式:



及び鏡像異性体

### 【取扱い上の注意】<sup>29)</sup>

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、カンデサルタン錠2mg[テバ]、カンデサルタン錠4mg[テバ]、カンデサルタン錠8mg[テバ]及びカンデサルタン錠12mg[テバ]は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

### 【包装】

- カンデサルタン錠2mg[テバ]  
PTP包装: 100錠(10錠×10)  
バラ包装: 500錠
- カンデサルタン錠4mg[テバ]  
PTP包装: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)  
バラ包装: 500錠
- カンデサルタン錠8mg[テバ]  
PTP包装: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)  
バラ包装: 500錠
- カンデサルタン錠12mg[テバ]  
PTP包装: 100錠(10錠×10)  
バラ包装: 500錠

### ※【主要文献】

- 1) 大島洋次郎他: 薬理と治療, 24(Suppl. 6), S-875, 1996
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料(生物学的同源性試験)
- 3) 鈴木 伸 他: 臨床医薬, 12, 2413, 1996
- 4) 青井 渉 他: 臨床医薬, 12, 2429, 1996
- 5) 藤島正敏 他: 臨床医薬, 12, 3333, 1996
- 6) 梶原英二 他: 臨床医薬, 12, 3353, 1996
- 7) 安保泰宏 他: 新薬と臨牀, 45, 1662, 1996
- 8) 武田テバファーマ(株)社内資料(溶出試験)
- 9) 藤原久義 他: 臨床医薬, 12, 3281, 1996
- 10) 荒川規矩男他: 臨床医薬, 12, 2195, 1996
- 11) 荒川正昭 他: 臨床医薬, 12, 2267, 1996
- 12) 荒川規矩男他: 臨床医薬, 12, 2213, 1996
- 13) 荒川規矩男他: 臨床医薬, 14, 2765, 1998
- 14) 猿田享男 他: 臨床医薬, 12, 2297, 1996
- 15) 飯村 攻 他: 臨床医薬, 12, 2323, 1996
- 16) 藤島正敏 他: 臨床医薬, 12, 2343, 1996
- 17) 阿部圭志 他: 臨床医薬, 12, 2373, 1996
- 18) 阿部圭志 他: 臨床医薬, 12, 2393, 1996
- 19) 荒川規矩男他: 臨床医薬, 14, 871, 1998
- 20) 梶山梧朗 他: 臨床医薬, 12, 3299, 1996
- 21) 荻原俊男 他: 臨床医薬, 12, 3211, 1996
- 22) 柗山幸志郎他: 臨床医薬, 12, 3229, 1996
- 23) 野田昌邦 他: 薬理と治療, 24, 2215, 1996
- 24) 柴生田由美子他: 薬理と治療, 24, 2207, 1996
- 25) Wada, T. et al.: Eur. J. Pharmacol., 253, 27, 1994
- 26) 三ツ浪健一他: 新薬と臨牀, 45, 1655, 1996
- 27) 伊勢拓之 他: 臨床医薬, 12, 3265, 1996
- 28) 田川皓一 他: 臨床医薬, 12, 3319, 1996
- 29) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター  
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号  
TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田テバファーマ株式会社

名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

PQU16404

PQU16504

04