

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・アムロジピンベシル酸塩錠
 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

カムシア[®] 配合錠LD「武田テバ」
カムシア[®] 配合錠HD「武田テバ」

GAMSHIA[®] Combination Tab. LD・HD “TAKEDA TEVA”

剤形	錠	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	○カムシア配合錠LD「武田テバ」 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) ○カムシア配合錠HD「武田テバ」 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)	
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日	: 2016年8月15日
	薬価基準収載年月日	: 2016年12月9日
	発売年月日	: 2016年12月9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 https://www.med.takeda-teva.com	

本 IF は 2018 年 8 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	38
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	38
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）	38
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	38
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	38
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	38
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	45
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
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	6	14. 適用上の注意	46
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	46
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	46
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	47
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	47
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	47
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	50
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	50
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	2. 有効期間又は使用期限	50
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	50
8. 生物学的試験法	16	4. 薬剤取扱い上の注意点	50
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	5. 承認条件等	50
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	6. 包装	50
11. 力価	16	7. 容器の材質	50
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	8. 同一成分・同効薬	50
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16	9. 国際誕生年月日	50
14. その他	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
V. 治療に関する項目	17	11. 薬価基準収載年月日	51
1. 効能又は効果	17	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	51
2. 用法及び用量	17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
3. 臨床成績	17	14. 再審査期間	51
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	51
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	51
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	51
VII. 薬物動態に関する項目	25	XI. 文献	52
1. 血中濃度の推移・測定法	25	1. 引用文献	52
2. 薬物速度論的パラメータ	30	2. その他の参考文献	52
3. 吸収	32	XII. 参考資料	53
4. 分布	32	1. 主な外国での発売状況	53
5. 代謝	34	2. 海外における臨床支援情報	53
6. 排泄	35	XIII. 備考	54
7. トランスポーターに関する情報	36	その他の関連資料	54
8. 透析等による除去率	36		

カムシア配合錠 LD・HD「武田テバ」は、ユニシア配合錠 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、参考資料としてユニシア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（ユニシア配合錠 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

カムシア配合錠はアンジオテンシン II タイプ1 (AT₁) 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、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、AT₁ 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、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2014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。

このことより、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は、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と考えられ、2010年4月に武田薬品工業株式会社がユニシア配合錠として製造販売承認を取得、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。

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¹⁾。

弊社は、ユニシア配合錠の後発医薬品としてカムシア配合錠 LD・HD「武田テバ」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 8 月に承認を取得、2016 年 12 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 シレキセチルを 8mg、アムロジピンを 2.5mg 含有した配合錠で、
HD は、カンデサルタン シレキセチルを 8mg、アムロジピンを 5mg 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、急性腎不全、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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

承認時までの試験： 302 例中 35例（11.6%）※

製造販売後の特定使用成績調査（長期使用）： 3,300 例中 85例（2.58%）※

※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

カムシア® 配合錠 LD「武田テバ」

カムシア® 配合錠 HD「武田テバ」

(2) 洋名

CAMSHIA® Combination Tab. LD・HD “TAKEDA 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）

アムロジピンベシル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Candesartan Cilexetil（JAN）

Amlodipine Besilate（JAN）

(3) ステム

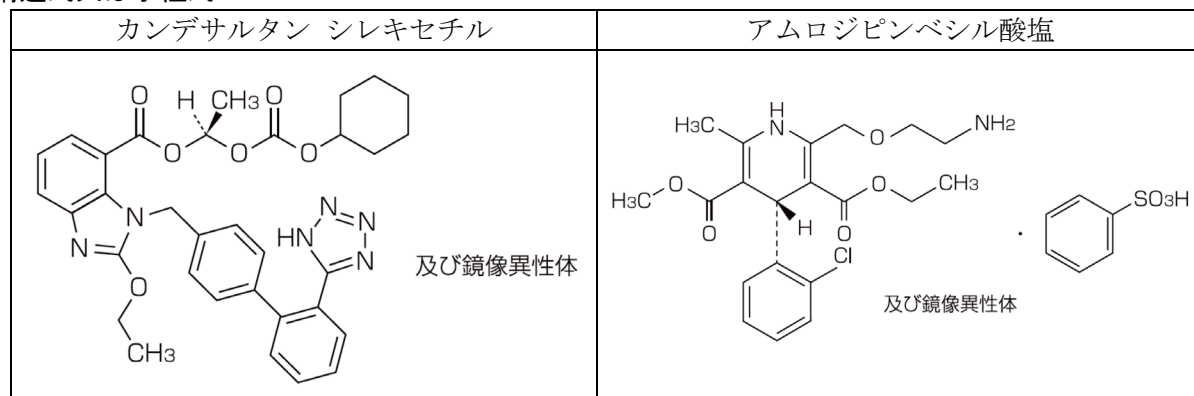
カンデサルタン シレキセチル

-sartan：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

アムロジピンベシル酸塩

-dipine：ニフェジピン系の Ca²⁺チャネル拮抗薬

3. 構造式又は示性式



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：C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量：610.66

アムロジピンベシル酸塩

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

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)

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

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

アムロジピンベシル酸塩 : 111470-99-6

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。
- 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。
僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い²⁾。

(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。

各種 pH における溶解度³⁾

溶液	溶解度 (37℃)
pH1.2	3.3 mg/mL
pH4.0	3.3 mg/mL
pH6.8	1.0 mg/mL
水	3.5 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
- アムロジピンベシル酸塩 融点 : 約 198℃ (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
- アムロジピンベシル酸塩³⁾ : pKa (25℃) : 8.85 (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。
- アムロジピンベシル酸塩 : 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

- カンデサルタン シレキセチル : 該当資料なし
- アムロジピンベシル酸塩³⁾ :

水	37℃、26 時間は安定である。
液性 (pH)	pH1.2、37℃、6 時間で約 5% 分解する。 pH4.0、37℃、26 時間で約 3% 分解する。 pH6.8、37℃、26 時間は安定である。

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「アムロジピンベシル酸塩」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）
- 3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

4. 有効成分の定量法



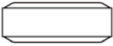


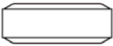
日局「カンデサルタン シレキセチル」の定量法による
電位差滴定法

日局「アムロジピンベシル酸塩」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
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	淡黄色の素錠			
		長径：8.5mm、短径 5.0mm、厚さ：3.3mm、重量：130mg		
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	淡赤色の素錠			
		長径：8.5mm、短径 5.0mm、厚さ 3.3mm、重量：130mg		

(2) 製剤の物性^{4), 5)}

(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)
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	4.0
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	4.9

(3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬物本体識別コード
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	TV AL	TV AL LD
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	TV AH	TV AH 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

○カムシア配合錠 LD 「武田テバ」

1 錠中：カンデサルタン シレキセチルを 8mg 含有

 アムロジピンベシル酸塩を 3.47mg（アムロジピンとして 2.5mg）含有

○カムシア配合錠 HD 「武田テバ」

1 錠中：カンデサルタン シレキセチルを 8mg 含有

 アムロジピンベシル酸塩を 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）含有

(2) 添加物

○カムシア配合錠 LD 「武田テバ」

クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、
ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、その他 1 成分

○カムシア配合錠 HD 「武田テバ」

クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、
ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、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

○カムシア配合錠 LD「武田テバ」

<加速試験> ⁶⁾

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	PTP (PTP+アルミ袋+紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器+紙箱)

試験結果

試験項目	規格	開始時	6 ヶ月		
			PTP	バラ	
性状	淡黄色の素錠	適合	適合	適合	
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	
純度試験	日局に準じる	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 (%)	CC (45 分)	80 以上	96~100	93~96	93~96
	AML (30 分)	80 以上	98~103	96~99	95~100
定量*1 (%)	CC	95.0~105.0	102.0±0.5	100.5±0.5	100.4±0.4
	AML		101.1±0.4	98.1±0.7	98.0±1.1

CC：カンデサルタン シレキセチル AML：アムロジピンベシル酸塩

[3 ロット、n=3/ロット]

*1 平均値±S.D.

<無包装状態での安定性試験> ⁴⁾

湿度条件において、膨潤と硬度低下が認められた。光条件において、硬度低下（規格内）と含量低下（規格内）が認められた。

温度条件においては、全ての試験項目で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	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率(%)*1		<参考> 純度
			CC	AML	CC	AML	
開始時	淡黄色	4.0	97~98	97~98	100	100	適合
40℃、3 ヶ月	淡黄色	5.4	97~98	98~100	99	98	適合
25℃・75%RH、3 ヶ月	淡黄色*2	1.6	97~99	99~101	100	99	適合
60 万 lx・hr	淡黄色	2.5	98~99	96~98	100	97	適合

CC：カンデサルタン シレキセチル AML：アムロジピンベシル酸塩

*1 試験開始時を 100 とした *2 膨潤が認められた

○カムシア配合錠 HD「武田テバ」

<加速試験> ⁷⁾

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	PTP (PTP+アルミ袋+紙箱)
	バラ (ポリエチレン容器+紙箱)

試験結果

試験項目	規格	開始時	6 ヶ月		
			PTP	バラ	
性状	淡赤色の素錠	適合	適合	適合	
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	
純度試験	日局に準じる	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 (%)	CC	(45 分) 80 以上	94~97	92~96	92~95
	AML	(30 分) 80 以上	97~101	91~99	94~100
定量*1 (%)	CC	95.0~105.0	98.9±0.5	97.6±0.3	97.2±0.3
	AML		98.7±0.7	97.8±0.5	97.9±0.4

CC : カンデサルタン シレキセチル AML : アムロジピンベシル酸塩

[3 ロット、n=3/ロット]

*1 平均値±S. D.

<無包装状態での安定性試験> ⁵⁾

湿度条件において、硬度低下（規格内）が認められた。

温度条件、光条件においては、全ての試験項目で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	硬度 (kgf)	溶出率 (%)		含量残存率(%)*1		<参考> 純度
			CC	AML	CC	AML	
開始時	淡赤色	4.9	95~96	98~99	100	100	適合
40℃、3 ヶ月	淡赤色	5.6	94~96	98~99	99	100	適合
25℃・75%RH、3 ヶ月	淡赤色	2.2	95~96	98~100	100	101	適合
60 万 lx・hr	淡赤色	3.5	95~96	97~99	99	99	適合

CC : カンデサルタン シレキセチル AML : アムロジピンベシル酸塩

*1 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

○カムシア配合錠 LD「武田テバ」⁸⁾

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				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方 水				
	ポリソルベート 80 の濃度 : 0.1% (w/v)				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

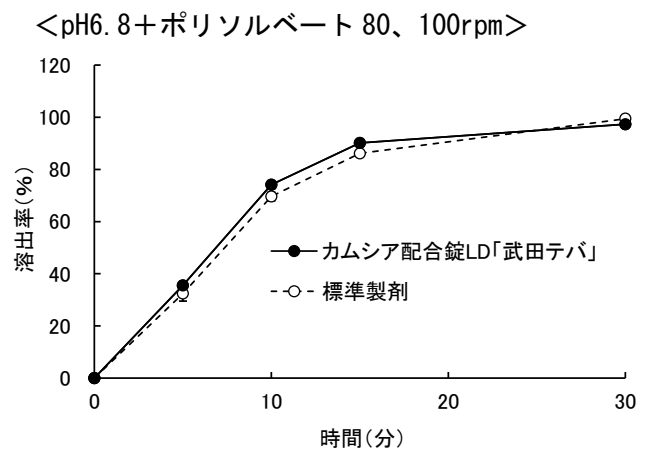
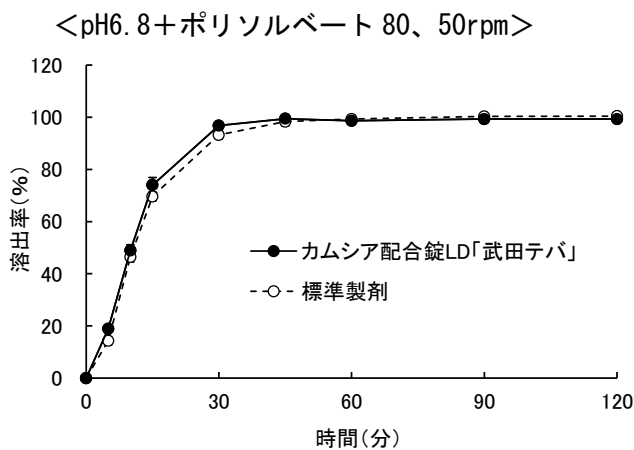
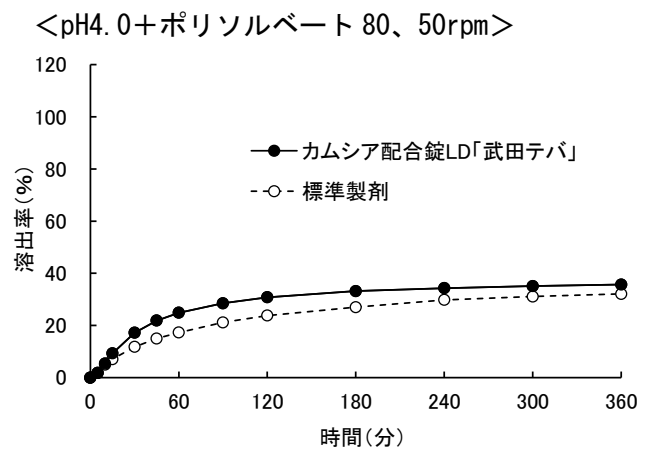
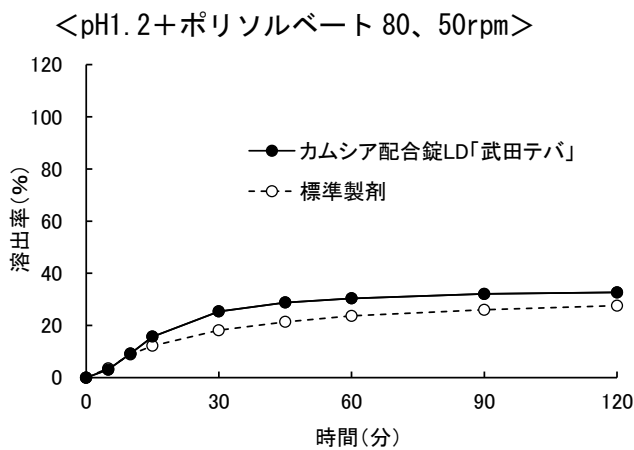
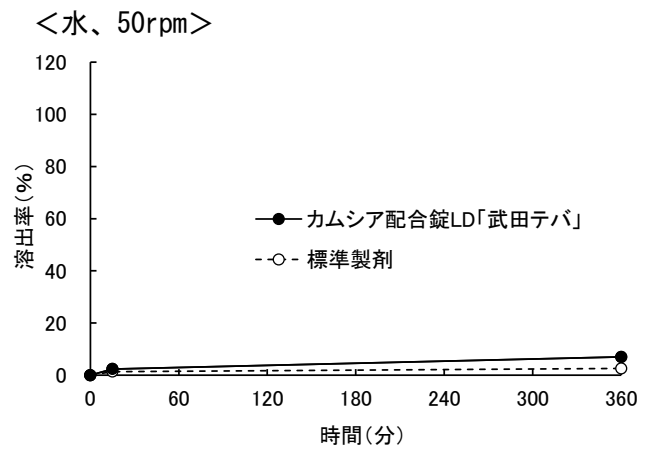
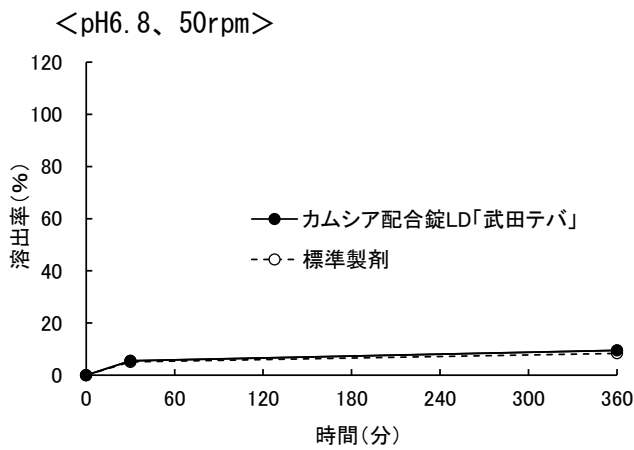
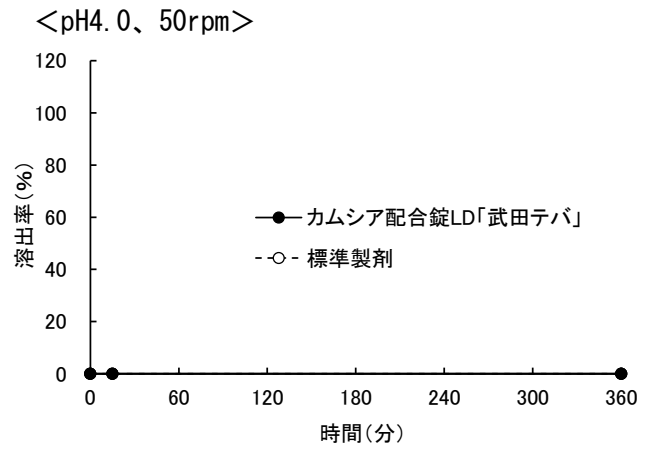
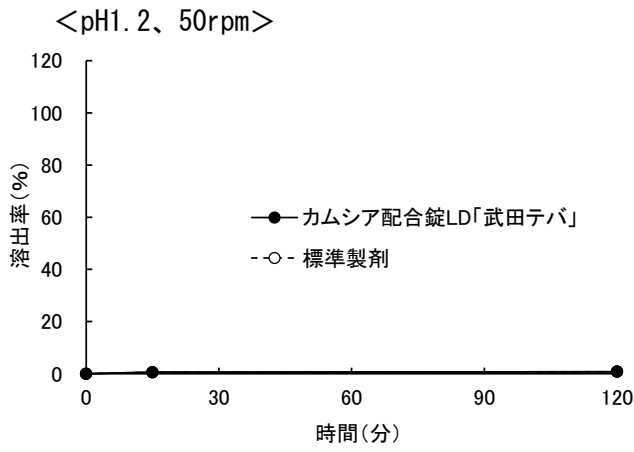
<試験結果>

全ての試験条件において基準に適合したため、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	同上	適合
	水	同上	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 す 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 す 45 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

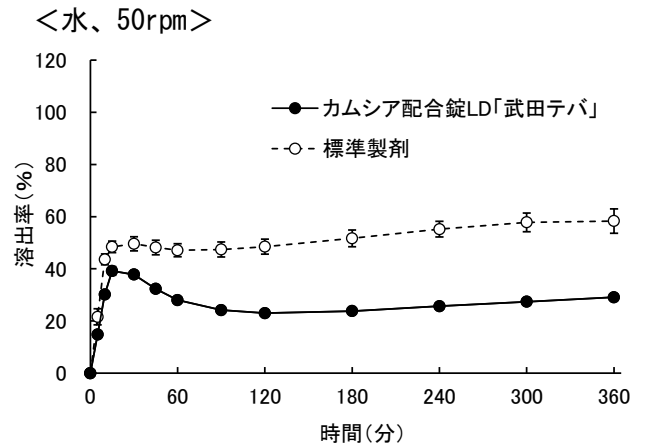
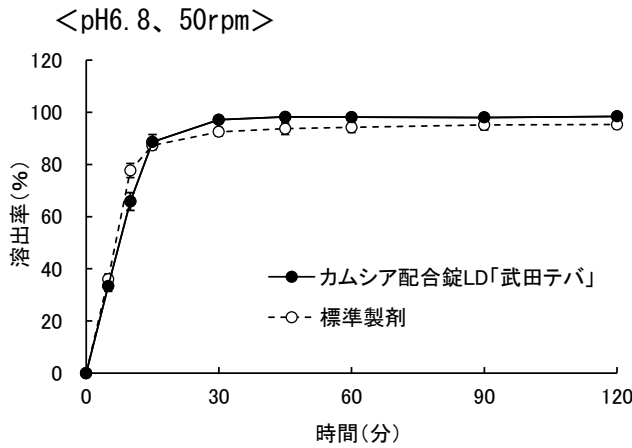
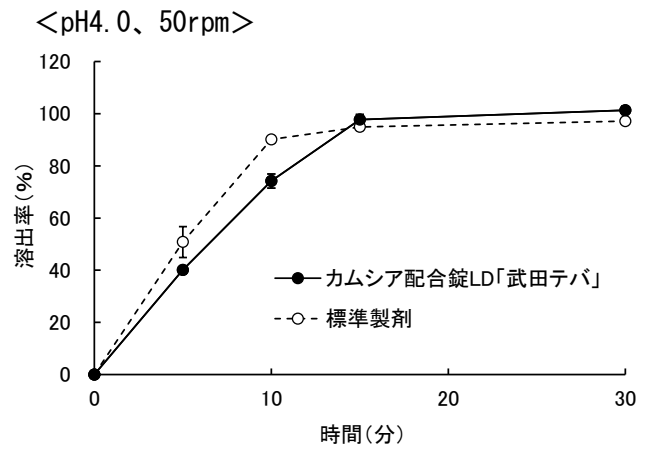
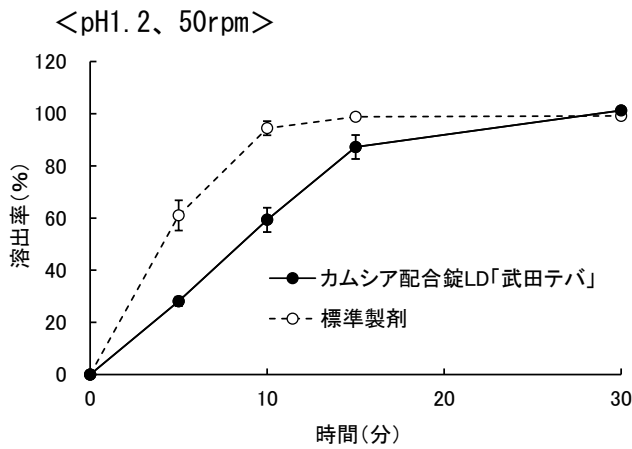
※ポリソルベート 80 添加

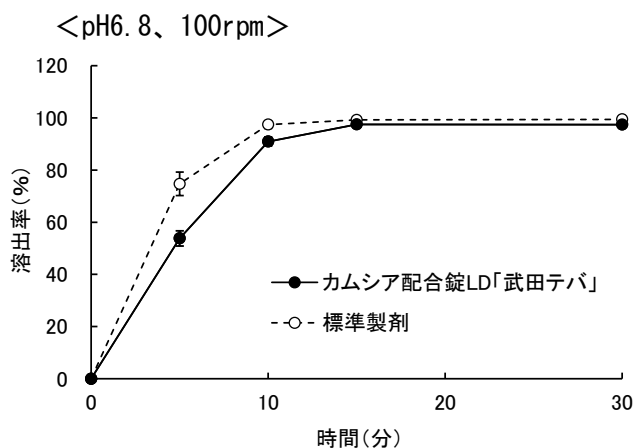


【アムロジピンベシル酸塩】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	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
	pH4.0	同上	適合
	pH6.8	同上	適合
	水	試験製剤の平均溶出率は、360分における標準製剤の平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点（5分）において標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあったが、360分において標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2関数の値は46未満であった。	— *1
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

*1 アムロジピンベシル酸塩と添加剤の吸着が認められたため、水での結果を除き溶出挙動の評価を行った。





○カムシア配合錠 HD「武田テバ」⁹⁾

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 水				
	ポリソルベート 80 の濃度 : 0.1% (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>

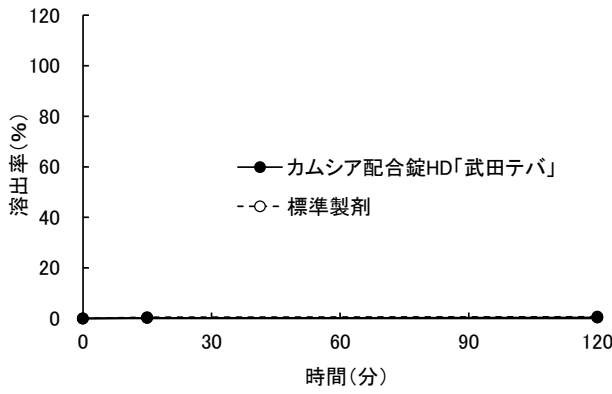
全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似であると判断した。

【カンデサルタン シレキセチル】

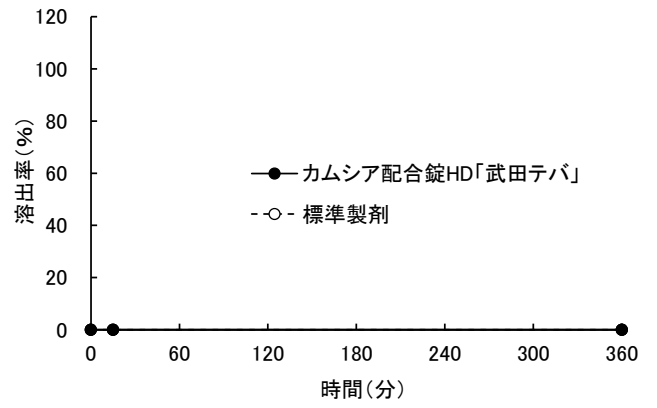
回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	120 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9% の範囲にあった。	適合
	pH4.0	360 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9% の範囲にあった。	適合
	pH6.8	同上	適合
	水	同上	適合
	pH1.2※	標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す 30 分、及び 120 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9% の範囲にあった。	適合
	pH4.0※	標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率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

※ポリソルベート 80 添加

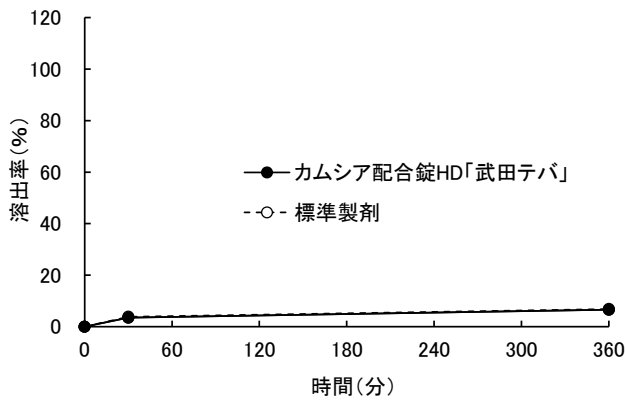
<pH1.2、50rpm>



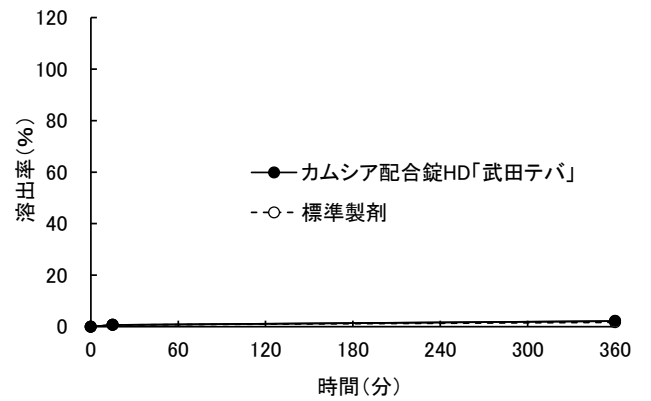
<pH4.0、50rpm>



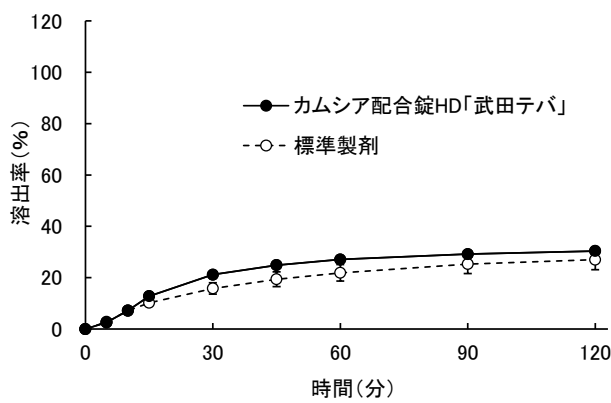
<pH6.8、50rpm>



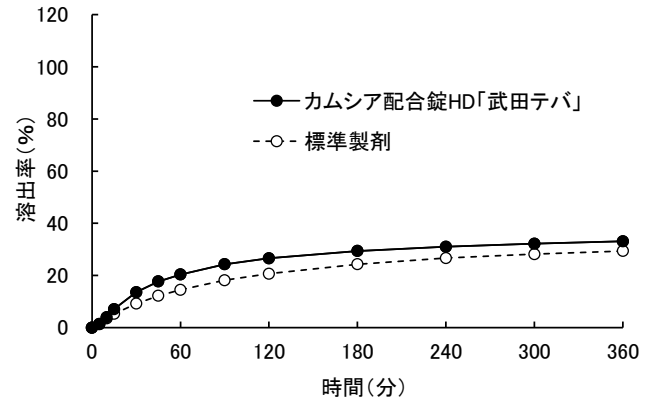
<水、50rpm>



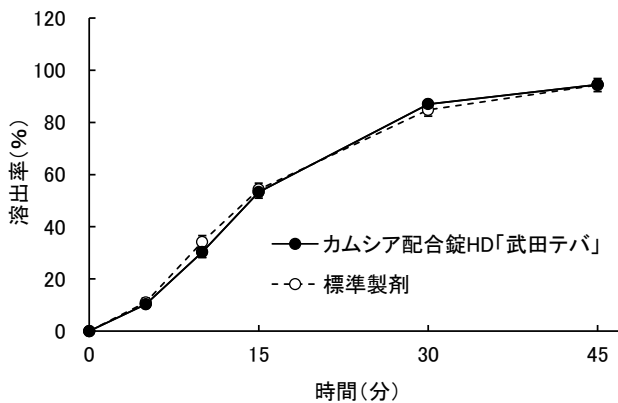
<pH1.2+ポリソルベート 80、50rpm>



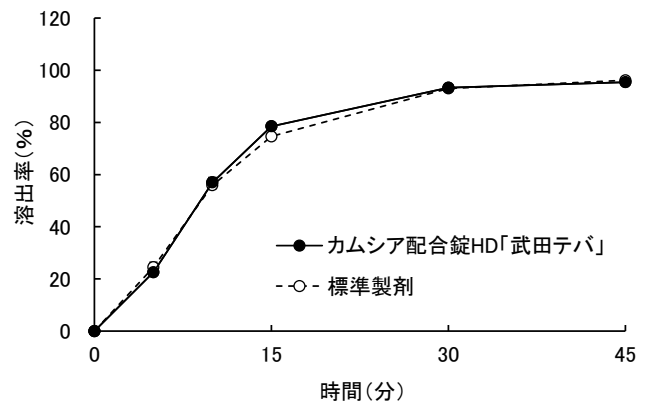
<pH4.0+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、50rpm>



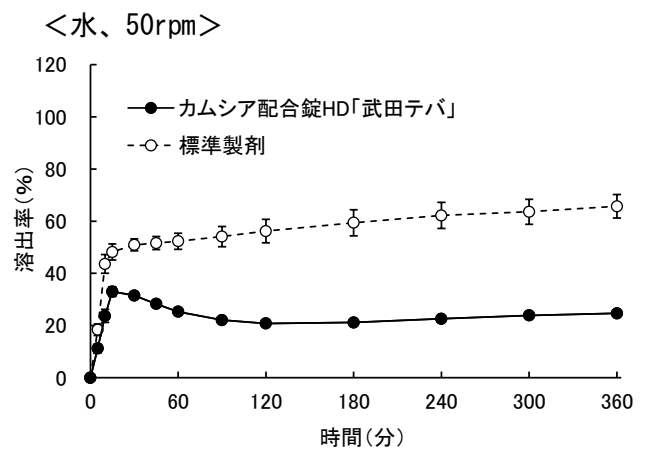
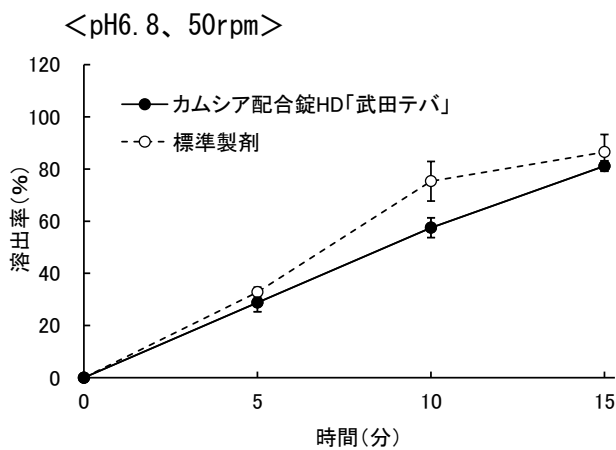
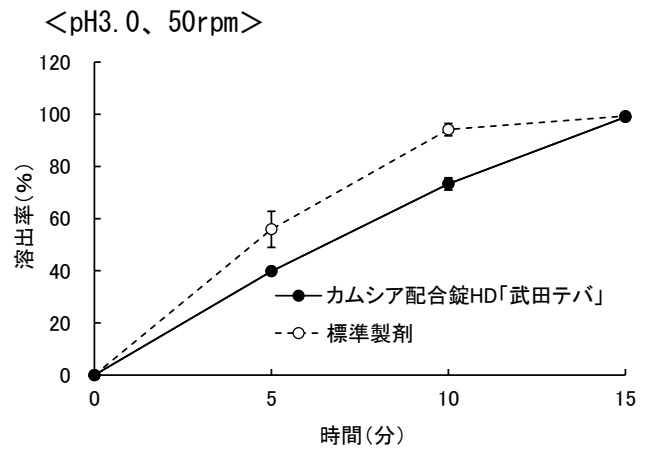
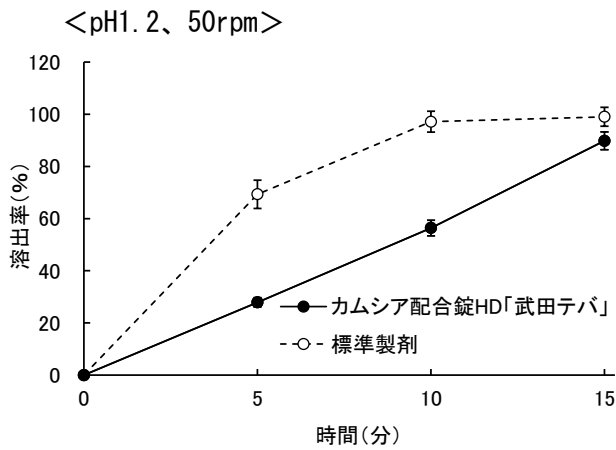
<pH6.8+ポリソルベート 80、100rpm>

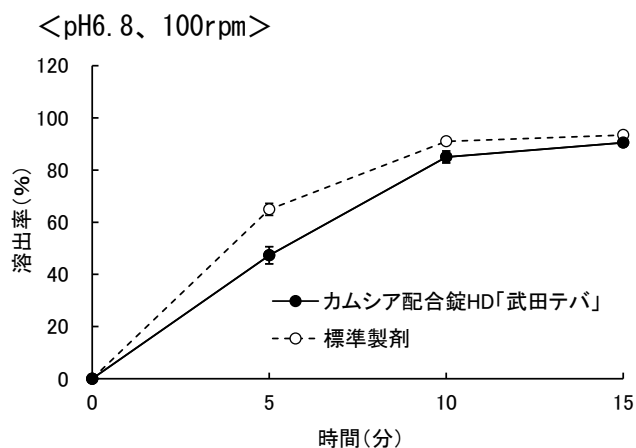


【アムロジピンベシル酸塩】

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	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
	pH3.0	同上	適合
	pH6.8	15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	水	標準製剤が360分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す10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±12%の範囲になかった。また、f2関数の値は46未満であった。	— *1
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

*1 アムロジピンベシル酸塩と添加剤の吸着が認められたため、水での結果を除き溶出挙動の評価を行った。





(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	80%以上
アムロジピンベシル酸塩	30 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・アムロジピンベシル酸塩錠」の確認試験法による紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)

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・アムロジピンベシル酸塩錠」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

該当資料なし

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

カンデサルタン シレキセチル

・高血圧症

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

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

(2)原則として、カンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5～5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような臨床データパッケージについての報告がある¹⁾。

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剤（ユニシア配合錠）は下記の評価資料7試験（国内）をもとに承認された¹⁾。

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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

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/アムロジピンとして8mg/5mg、8mg/2.5mg、8mg/0mg、0mg/5mg又は0mg/0mgを12週間併用投与^{*}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、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ている¹⁾。

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)

さらに、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を併用投与^{*}した長期投与試験（52週）でも、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¹⁾。

※食前・食後を規定せず1日1回投与

(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）

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤において、以下のような比較試験の成績が報告されている¹⁾。

二重盲検比較試験¹⁾

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	トラフ時坐位拡張期血圧の変化量（前頁を参照）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（ $p < 0.0001$ ）。 トラフ時坐位収縮期血圧の変化量（前頁を参照）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（ $p < 0.0001$ ）。 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で7.0%（7/100例）であり、投与群間に有意な差はなかった（ χ^2 検定）。

（ユニシア配合錠 承認時資料：2010年4月）

注意：本剤の用法・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。

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・アムロジピンベシル酸塩配合剤において、以下のような長期投与試験の成績が報告されている¹⁾。

安全性試験 (52 週長期投与) ¹⁾

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																																																			
主な登録基準	<p>観察期開始時 (-2週)</p> <p>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)</p> <p>(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</p> <p>(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>																																																			
主な除外基準	<p>観察期開始時 (-2週)</p> <p>(1) 二次性高血圧症又は悪性高血圧患者</p> <p>(2) 坐位収縮期血圧が200mmHgを超える者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>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)</p> <p>(1) 坐位収縮期血圧が200mmHgを超える者</p> <p>(2) -2週の検査値で下記に該当する者 等</p> <p>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>																																																			
投与方法	<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" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">観察期</th> <th colspan="3">治療期 第Ⅰ期</th> <th colspan="2">治療期 第Ⅱ期</th> </tr> <tr> <th colspan="3">降圧目標値^{注)}に到達しない場合、増量</th> <th colspan="2">12週より適宜増減</th> </tr> <tr> <th></th> <th>開始用量</th> <th>→ 増量</th> <th>→ 増量</th> <th></th> <th></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>8mg/5mg</td> <td>8mg/2.5mg</td> </tr> <tr> <td>C.C. 4mg</td> <td>4mg/2.5mg</td> <td>→ 4mg/5mg</td> <td>→ 8mg/5mg</td> <td rowspan="2"> </td> <td rowspan="2"> </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> <td rowspan="2"> </td> <td rowspan="2"> </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</p> <p>C. C. : カンデサルタン シレキセチル、AML : アムロジピン</p> <p>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 ^{注)} に到達しない場合、増量			12週より適宜増減			開始用量	→ 増量	→ 増量			未治療	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg	8mg/5mg	8mg/2.5mg	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 ^{注)} に到達しない場合、増量			12週より適宜増減																																																
	開始用量	→ 増量	→ 増量																																																	
未治療	4mg/2.5mg	→ 8mg/2.5mg	→ 8mg/5mg	8mg/5mg	8mg/2.5mg																																															
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)																																														
評価項目	<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</p> <p>トラフ時坐位拡張期血圧、トラフ時坐位収縮期血圧</p> <p>(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$-14.02 \pm 8.933\text{mmHg}$ (95%信頼区間：$-15.397 \sim -12.651$) 及び$-22.30 \pm 13.048\text{mmHg}$ (95%信頼区間：$-24.303 \sim -20.291$) 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、血圧低下及び体位性めまいが各3件であった。</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γ-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>
-----	--

(ユニシア配合錠 承認時資料：2010年4月)

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

【アムロジピンベシル酸塩】

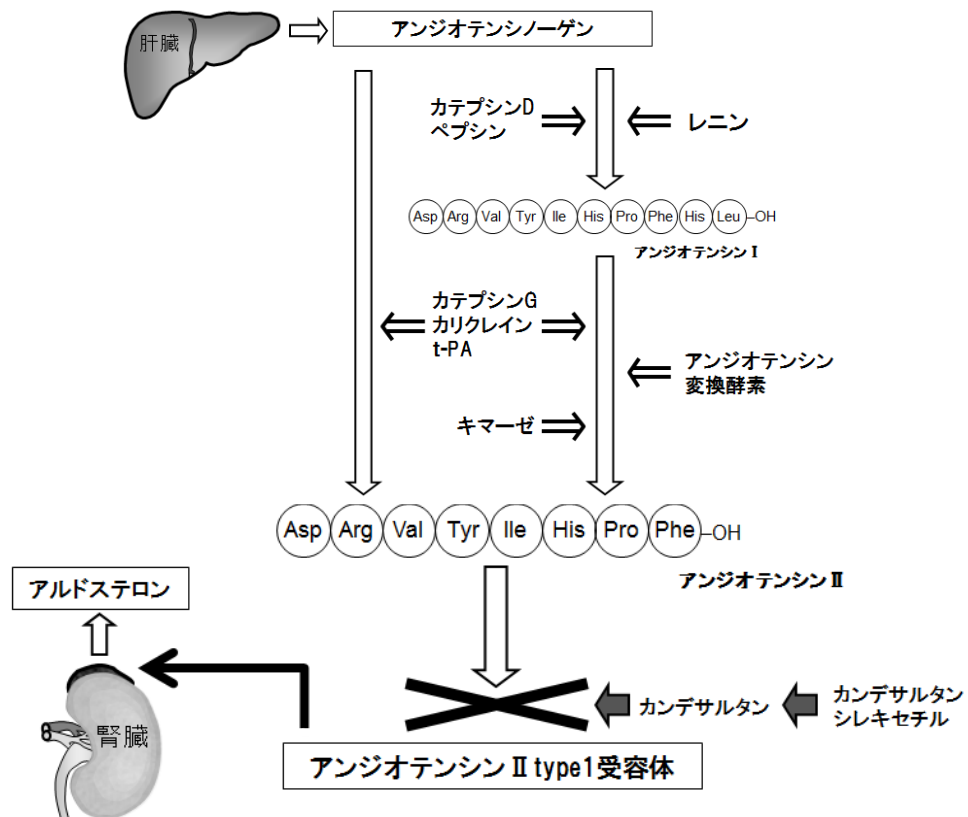
ニフェジピン、ベニジピン塩酸塩、アゼルニジピン等のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

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AT₁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AT₁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²⁾。



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

【アムロジピンベシル酸塩：ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬】

アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬。膜電位依存性 L 型カルシウムチャ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。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い²⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

1) *in vitro* 及び動物等を用いた試験¹⁾

【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 (AT₁) 受容体及びウシ小脳膜分画AⅡタイプ2 (AT₂) 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AT₁受容体においてAⅡと拮抗することが確認された¹⁰⁾。
- 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¹⁰⁾。
- 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¹¹⁾。
- 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¹¹⁾。
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¹²⁾。
- 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。ID₅₀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¹¹⁾。

2) 健常成人及び臨床における試験¹⁾

【カンデサルタン シレキセチル】

- ① AⅡ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¹³⁾。
- 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¹³⁾。

(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

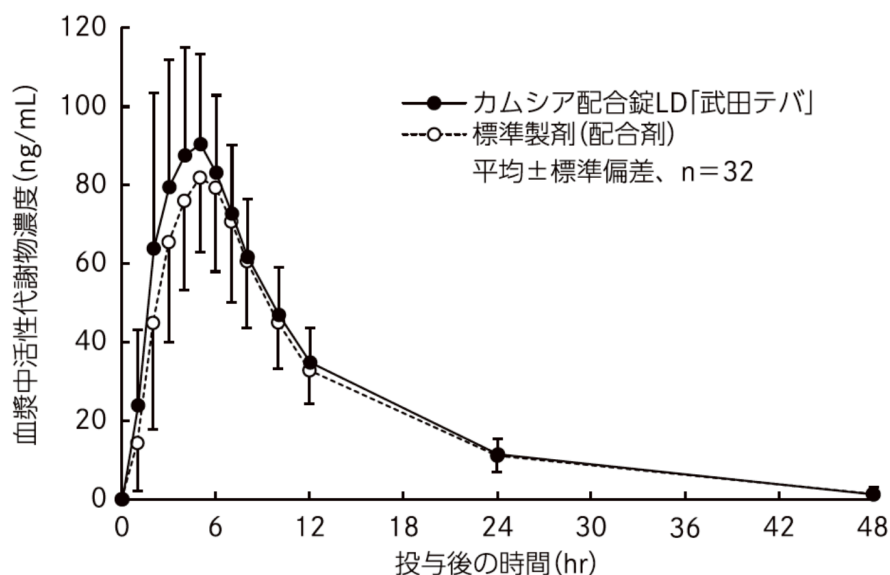
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

○カムシア配合錠 LD「武田テバ」¹⁴⁾

カムシア配合錠 LD「武田テバ」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 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)] 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) 濃度および血漿中未変化体 (アムロジピン) 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

【カンデサルタン シレキセチル】

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)		
被験者数	32 名		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL 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、アムロジピン 2.5mg)		
採血時間	13 時点 (投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48 時間)		
休薬期間	20 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



<薬物動態パラメータ> (活性代謝物)

(平均±標準偏差、n=32)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	8	1151.01 ± 217.19	99.40 ± 28.67	4.34 ± 1.23	8.37 ± 2.94
標準製剤 (配合剤)	8	1059.11 ± 217.92	90.19 ± 21.02	4.72 ± 1.20	8.63 ± 3.86

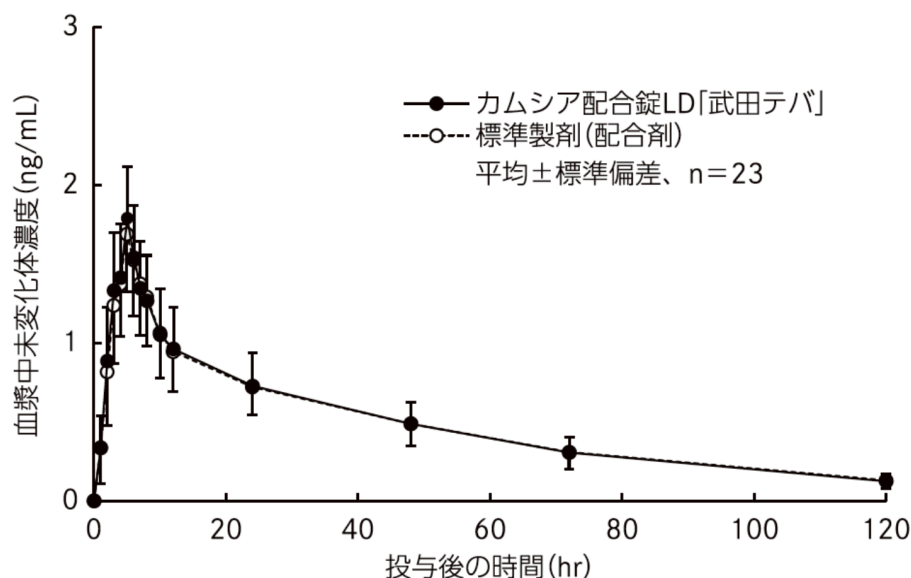
<判定結果>

	AUC ₀₋₄₈	Cmax
平均値の差	log(1.09)	log(1.09)
90%信頼区間	log(1.03)～log(1.15)	log(1.01)～log(1.18)

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。

【アムロジピン】

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)		
被験者数	23 名 (脱落者 1 名を除く)		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL 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、アムロジピン 2.5mg)		
採血時間	15 時点 (投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、120 時間)		
休薬期間	20 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



<薬物動態パラメータ> (未変化体)

(平均±標準偏差、n=23)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	2.5	58.1987±15.2154	1.7971±0.3291	4.87±0.46	36.72±5.54
標準製剤 (配合剤)	2.5	57.8591±15.2368	1.7001±0.3633	4.87±0.46	37.51±5.81

<判定結果>

	AUC ₀₋₁₂₀	Cmax
平均値の差	log(1.01)	log(1.06)
90%信頼区間	log(0.97)～log(1.05)	log(1.02)～log(1.11)

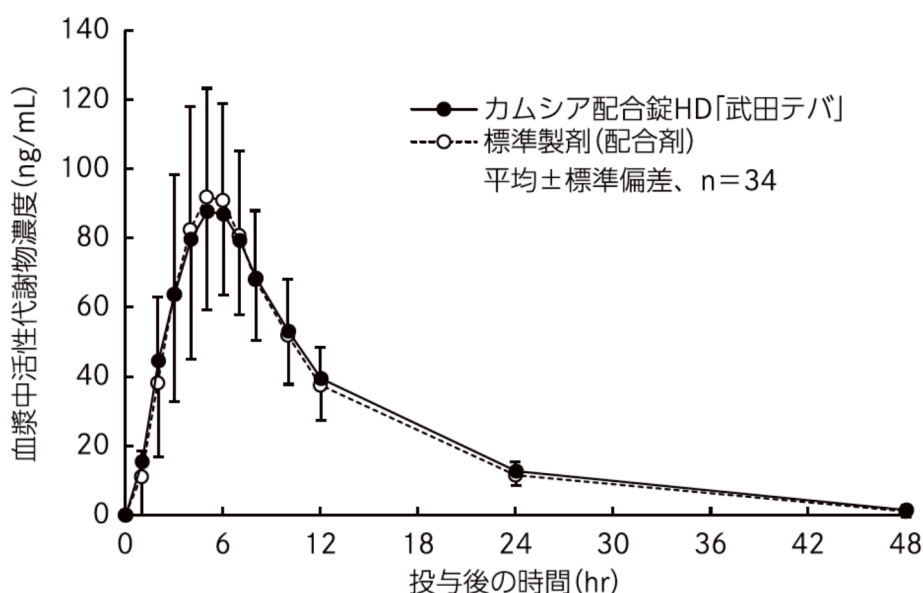
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

○カムシア配合錠 HD「武田テバ」¹⁵⁾

カムシア配合錠 HD「武田テバ」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 8mg、アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして5mg）〕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）濃度および血漿中未変化体（アムロジピン）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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

【カンデサルタン シレキセチル】

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)		
被験者数	34名（脱落者2名を除く）		
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法	水150mL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、アムロジピン 5mg）		
採血時間	13時点（投与前、投与後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48時間）		
休薬期間	20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



<薬物動態パラメータ>（活性代謝物）（平均±標準偏差、n=34）

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	8	1187.71±278.73	96.11±29.29	5.50±1.24	8.33±2.50
標準製剤（配合剤）	8	1148.60±304.03	100.27±31.01	5.12±1.04	7.93±2.76

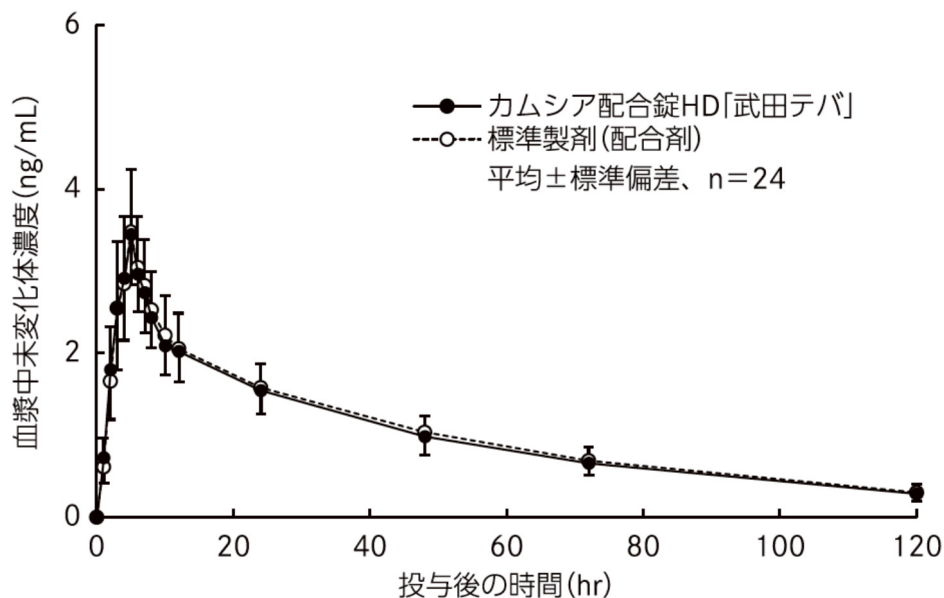
<判定結果>

	AUC ₀₋₄₈	Cmax
平均値の差	$\log(1.04)$	$\log(0.96)$
90%信頼区間	$\log(0.99) \sim \log(1.09)$	$\log(0.89) \sim \log(1.04)$

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。

【アムロジピン】

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)		
被験者数	24 名		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL 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、アムロジピン 5mg)		
採血時間	15 時点 (投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、120 時間)		
休薬期間	20 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



<薬物動態パラメータ> (未変化体) (平均±標準偏差、n=24)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	5	120.8665 ± 22.3887	3.4811 ± 0.6176	4.92 ± 0.58	40.06 ± 5.78
標準製剤 (配合剤)	5	125.0042 ± 23.2565	3.5498 ± 0.6778	5.25 ± 1.59	40.12 ± 7.18

<判定結果>

	AUC ₀₋₁₂₀	Cmax
平均値の差	log(0.97)	log(0.98)
90%信頼区間	log(0.94) ~ log(0.99)	log(0.94) ~ log(1.03)

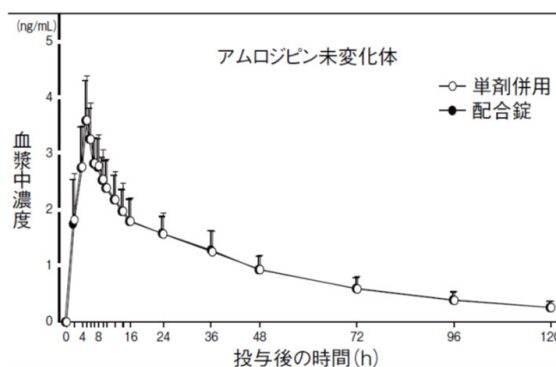
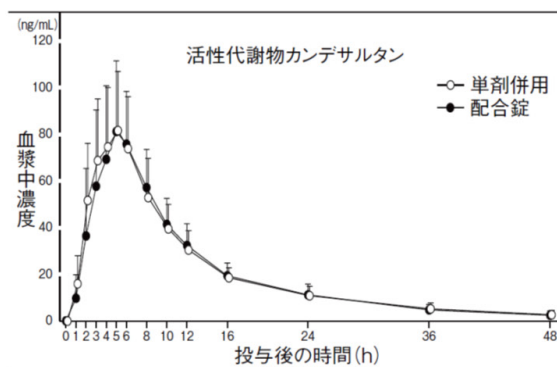
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

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、配合剤投与は単剤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



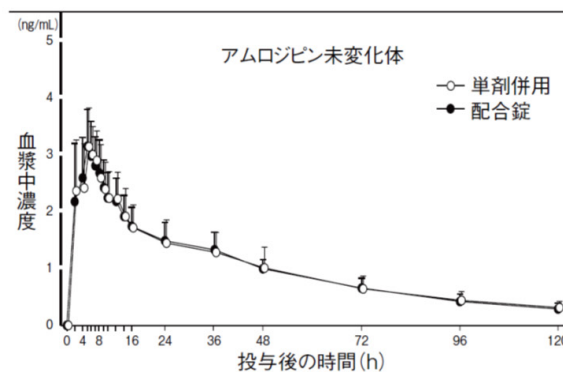
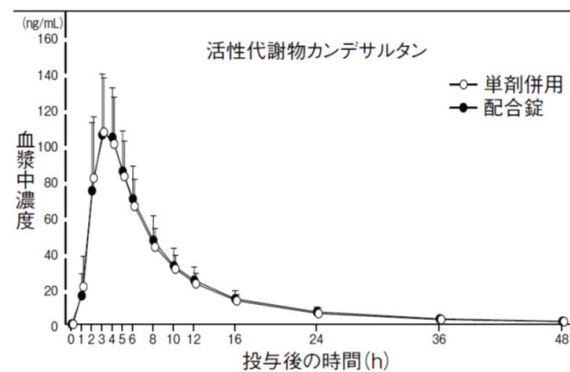
mean ± SD, n = 27

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	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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



mean ± SD, n = 18

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	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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

(ユニシア配合錠 承認時資料：2010年4月)

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

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 Cmax は絶食下投与と比較して約 2.1 倍に、AUC は約 1.2 倍に上昇した。アムロジピン未変化体の Cmax 及び AUC は変化を認めなかった¹⁾。

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	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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

(ユニシア配合錠 承認時資料：2010 年 4 月)

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

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¹⁶⁾。

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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の試験報告は、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ものである¹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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 [¹⁴C] 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¹⁷⁾。

[ラット、イヌ]

非絶食のラット、イヌに [¹⁴C] 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¹⁸⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

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 ± 0.02 (h^{-1})、アムロジピン未変化体で 0.02 ± 0.00 (h^{-1}) であった¹⁾。

(ユニシア配合錠 承認時資料：2010年4月)

(5) クリアランス

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

【アムロジピンベシル酸塩】

5.9 ± 1.5 mL/min/kg

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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¹⁶⁾。

(6) 分布容積

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

【アムロジピンベシル酸塩】

16 ± 4 L/kg

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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¹⁶⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

【カンデサルタン シレキセチル】²⁾

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。

【アムロジピンベシル酸塩】²⁾

血漿タンパク結合率は97.1%である。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

[*in vitro*]

[¹⁴C]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、 [¹⁴C] 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¹⁸⁾。

[ラット、イヌ]

[¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁸⁾。

3. 吸収

該当資料なし

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット]

[¹⁴C] 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、¹⁴Cの血漿中濃度を測定した結果、主に小腸から吸収された。

[¹⁴C] 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¹⁴Cの大部分（76%）はカンデサルタンであり、未変化体は総¹⁴C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¹⁴C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唆された¹⁸⁾。

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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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¹⁸⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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 [¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁴C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、¹⁴C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。¹⁴C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¹⁸⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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 [¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁴C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¹⁸⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット]

ラットに [¹⁴C] 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 ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 ¹⁴C 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。¹⁴C 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 ¹⁴C 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¹⁸⁾。

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】²⁾

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。

【アムロジピンベシル酸塩】

主に肝で代謝される。

参考：

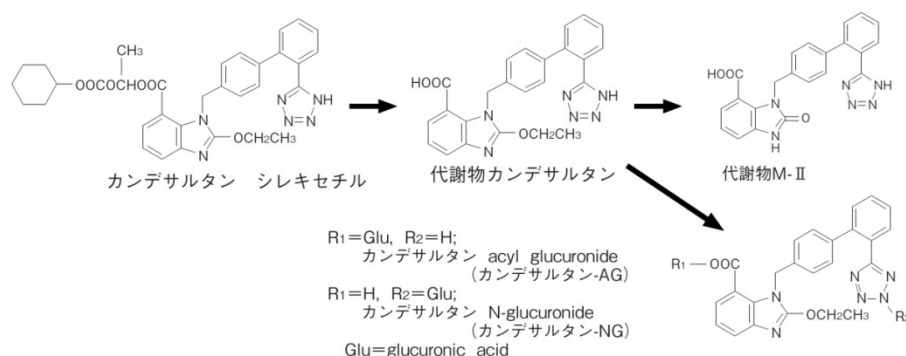
他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【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¹⁸⁾。

ラット、イヌでの推定代謝経路

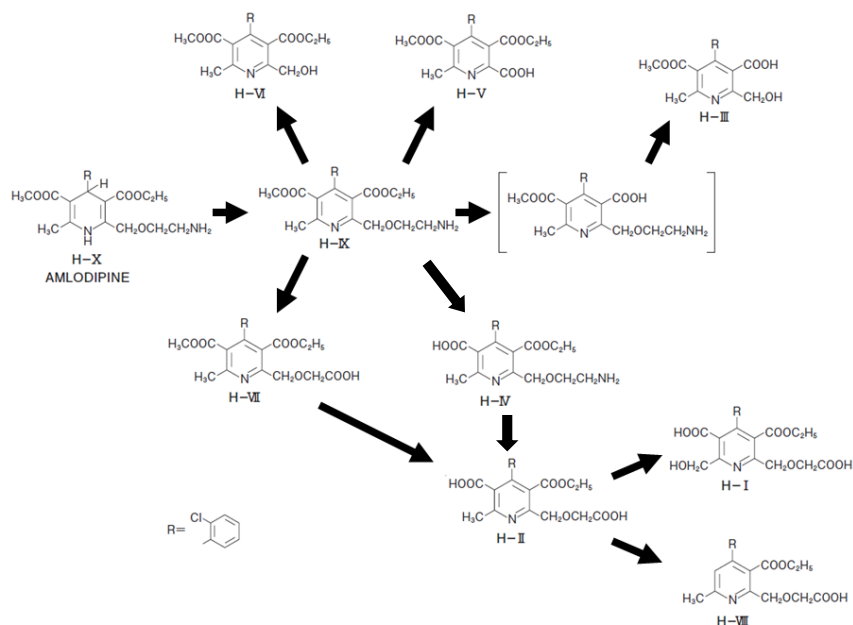


【アムロジピンベシル酸塩】

[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^{20）}。

ヒトでの尿中代謝物



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

【カンデサルタン シレキセチル】²⁾

小腸カルボキシル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。

【アムロジピンベシル酸塩】

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。

(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¹⁾。

(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¹⁹⁾。

参考：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

[ラット、イヌ]

主な排泄経路は糞であった¹⁸⁾。

(2) 排泄率

【カンデサルタン シレキセチル】²⁾

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は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：

他のカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の承認時において、以下のような報告がある¹⁾。

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¹⁾。

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

(ユニシア配合錠 承認時資料：2010年4月)

(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

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。

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¹⁾。

血液透析

【カンデサルタン シレキセチル】

[*in vitro*]

[¹⁴C] 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、 [¹⁴C] 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¹⁾。

(プロプレス錠 承認時資料：1999年3月)

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

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〔カンデサルタン シレキセチルは腎機能を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (2) 腎障害のある患者〔過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高カリウム血症の患者〔カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- (4) 肝障害のある患者〔①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されている。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項（30 頁）参照）②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。〕
- (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

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 8mg とアムロジピンとして 2.5mg あるいは 5mg との配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) カンデサルタン シレキセチルは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。

- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が60mL/min/1.73m²未滿の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。（「**重大な副作用と初期症状**」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) 心不全を合併する患者
- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。
- (8) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 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

該当しない

(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
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денаフィル等	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、 トリアムテレン等 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチルのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド、 トリクロルメチア ジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
炭酸リチウム	カンデサルタン シレキセチルとの併用において、リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	カンデサルタン シレキセチルにより腎尿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）・ 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・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン、 ジルチアゼム、 リトナビル、 イトラコナゾール 等	アムロジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。 エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
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。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。

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

(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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の試験において、以下のような報告がある¹⁾。

承認時までのカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤の試験では302例中35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。

製造販売後の特定使用成績調査（長期使用）では3,300例中85例（2.58%）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・アムロジピンベシル酸塩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アムロジピンベシル酸塩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・アムロジピンベシル酸塩配合剤の試験・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¹⁾。

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。
- 3) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、

異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

- 5) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 8) **間質性肺炎**：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。
- 10) **血小板減少**：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **房室ブロック**：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

他のカンデサルタン 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¹⁾。

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満 ^{注3)}	頻度不明
過敏症 <small>注1)</small>		湿疹	発疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
循環器	めまい ^{注2)} 、ほてり（熱感、顔面紅潮等）、血圧低下	動悸、徐脈、頻脈	ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、胸痛、期外収縮、心房細動、洞房ブロック、洞停止
精神神経系		頭痛、眠気、舌のしびれ感	頭重感、不眠、四肢のしびれ感、気分動揺、末梢神経障害、振戦、錐体外路症状
消化器	胃部不快感、腹部膨満、下痢	悪心、食欲不振、口渇	嘔吐、心窩部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、消化不良、胃腸炎、膵炎
肝臓	ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇	AST (GOT) の上昇	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 ^{注3)}		蛋白尿

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満 ^{注3)}	頻度不明
その他	咳、耳鳴、血中 CK (CPK) 上昇、血中尿酸上昇、尿管結石	血中カリウム上昇、血中カリウム減少、筋肉痛	倦怠感、脱力感、疲労、鼻出血、頻尿、夜間頻尿、尿潜血陽性、浮腫、総コレステロール上昇、CRP 上昇、血清総タンパク減少、低ナトリウム血症、腰背部痛、関節痛、筋痙攣、筋緊張亢進、勃起障害、排尿障害、(連用により) 歯肉肥厚、女性化乳房、脱毛、多汗、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量、休薬など適切な処置を行うこと。

注3) 発現頻度はカンデサルタン 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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

■副作用の発現状況¹⁾

	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¹⁾

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)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.03)
歯肉炎	0	1 (0.03)
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)	0	2 (0.06)
胆管癌	0	1 (0.03)
乳 癌	0	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.06)
貧 血	0	2 (0.06)
代謝および栄養障害	0	7 (0.21)
痛 風	0	1 (0.03)
高カリウム血症	0	2 (0.06)
低血糖症	0	1 (0.03)
低カリウム血症	0	2 (0.06)
食欲減退	0	1 (0.03)
神経系障害	12 (3.97)	18 (0.55)
意識変容状態	0	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	1 (0.03)
頭 痛	0	3 (0.09)
傾 眠	0	1 (0.03)
眼障害	1 (0.33)	0
白内障	1 (0.33)	0
耳および迷路障害	3 (0.99)	0
耳鳴	2 (0.66)	0
回転性めまい	1 (0.33)	0
心臓障害	1 (0.33)	5 (0.15)
狭心症	0	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)
徐 脈	0	1 (0.03)
右脚ブロック	1 (0.33)	0
動 悸	0	1 (0.03)
頻 脈	0	2 (0.06)
血管障害	2 (0.66)	8 (0.24)
低血圧	0	5 (0.15)
起立性低血圧	1 (0.33)	3 (0.09)
ほてり	1 (0.33)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.33)	0
咳 嗽	1 (0.33)	0
胃腸障害	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
下 痢	2 (0.66)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.03)
歯肉腫脹	0	1 (0.03)
口唇腫脹	0	1 (0.03)
悪 心	0	1 (0.03)
口 の 感 覚 鈍 麻	0	2 (0.06)
肝胆道系障害	1 (0.33)	4 (0.12)
肝機能異常	1 (0.33)	4 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.09)
薬 疹	0	2 (0.06)
湿 疹	0	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.06)
関節炎	0	1 (0.03)
筋肉痛	0	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.33)	2 (0.06)

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)
尿管結石	1 (0.33)	0
腎機能障害	0	2 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	6 (0.18)
胸部不快感	0	1 (0.03)
顔面浮腫	0	1 (0.03)
異常感	0	2 (0.06)
末梢性浮腫	0	2 (0.06)
口渇	0	1 (0.03)
臨床検査	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	2 (0.06)
血中カルシウム減少	1 (0.33)	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.99)	0
血中クレアチニン増加	0	4 (0.12)
血中カリウム増加	0	1 (0.03)
血圧低下	3 (0.99)	19 (0.58)
血圧上昇	0	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
好酸球数増加	1 (0.33)	0
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	1 (0.03)
白血球数増加	1 (0.33)	0
血中リン増加	1 (0.33)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.33)	0
過量投与	1 (0.33)	0

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。

(ユニシア配合錠 承認時集計：2010年4月、再審査資料集計：2016年9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 (5)

VIII-8. (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) アムロジピンベシル酸塩は高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

(2)授乳中の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。②アムロジピンベシル酸塩はヒト母乳中へ移行することが報告されている²¹⁾。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(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。
(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。

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

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。

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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

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、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剤の安全性薬理試験は実施しなかった¹⁾。

(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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

LD₅₀、mg/kg²²⁾

動物種 投与経路	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*。

(※プロプレス錠 承認時資料：1999年3月)

(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・アムロジピンベシル酸塩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¹⁾。

【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 ^{23, 24)}	4週間	経口	1、3、10、30、100、300、1000、3000	300
イヌ (6ヵ月齢) ※	4週間	経口	2.4、12、60、300	12
イヌ (10ヵ月齢) ²⁵⁾	4週間	経口	20、100、300	20
ラット ²⁶⁾	26週間	経口	1、10、100、1000	10
イヌ※	26週間	経口	4、20、100	20
イヌ ²⁷⁾	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カンデサルタン シレキセチルのレニン-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²⁸⁾ 及びイヌ²⁹⁾ 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。

(※プロプレス錠 承認時資料：1999年3月)

(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 シレキセチル製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¹⁾。

【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³⁰⁾。

(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 シレキセチル製剤の承認時において、以下のような変異原性試験およびがん原性試験についての報告がある¹⁾。

【カンデサルタン シレキセチル】

(1) 変異原性試験

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³¹⁾。

(2) がん原性試験

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³²⁾。

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（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（カンデサルタン シレキセチル）、毒薬（アムロジピンベシル酸塩）

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

○カムシア配合錠LD「武田テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：500錠

○カムシア配合錠HD「武田テバ」

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：ユニシア配合錠LD・HD

同 効 薬：バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、オルメサルタン・メドキシミル・アゼルニジピン配合剤、バルサルタン・シルニジピン配合剤、アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤など

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
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	2016年8月15日	22800AMX00627000
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」		22800AMX00626000

11. 薬価基準収載年月日

2016年12月9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
カムシア配合錠 LD 「武田テバ」	125241501	2149116F1063	622524101
カムシア配合錠 HD 「武田テバ」	125242201	2149116F2060	622524201

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) ユニシア配合錠 LD・HD インタビューフォーム (第16版)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 3) 医療用医薬品 品質情報集 No. 27, 日本公定書協会 (2006)
- 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: LD)
- 5) 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)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: 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 (溶出試験: LD)
- 9) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: HD)
- 10) 野田 昌邦, 他: 薬理と治療 1996, 24 (10) : 2215
- 11) 柴生田 由美子, 他: 薬理と治療 1996, 24 (10) : 2207
- 12) Ojima M., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1997, 319 : 137
- 13) 荻原 俊男, 他: 臨床医薬 1993, 9 : 1031
- 14) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験: LD)
- 15) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験: HD)
- 16) 谷川原 祐介, 他: 臨床薬理 1998, 29 (1, 2) : 317
- 17) Lier J. J., et al.: J. Hum. Hypertens. 1997, 11 (Suppl. 2) : S27
- 18) 近藤 孝浩, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S915
- 19) 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)
- 20) Beresford A. P., et al.: Xenobiotica 1988, 18 (2) : 245
- 21) Naito T., et al.: J. Hum. Lact. 2015, 31 (2) : 301
- 22) 今井 良悦, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S781
- 23) 佐藤 恵一朗, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S787
- 24) 苗代 一郎, 他: 薬理と治療 1997, 25 (1) : 25
- 25) 石村 美祐, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S805
- 26) 西田 信之, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S825
- 27) 佐倉 康文, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S845
- 28) 茶谷 文雄, 他: 薬理と治療 1997, 25 (1) : 51
- 29) 西田 信之, 他: 薬理と治療 1997, 25 (1) : 67
- 30) 大島 洋次郎, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S875
- 31) 山本 好一, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S889
- 32) 野々山 孝, 他: 薬理と治療 1996, 24 (Suppl. 6) : S899

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