

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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受容体拮抗剤／利尿薬配合剤  
日本薬局方  
カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠

# カデチア<sup>®</sup>配合錠LD「あすか」

# カデチア<sup>®</sup>配合錠HD「あすか」

## CADETHIA<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS

|                                 |                                                                                                                                                                                             |                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 剤形                              | 素錠                                                                                                                                                                                          |                                                 |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                                                 |                                                 |
| 規格・含量                           | 錠LD                                                                                                                                                                                         | 1錠中：日局カンデサルタン シレキセチル 4mg<br>日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg |
|                                 | 錠HD                                                                                                                                                                                         | 1錠中：日局カンデサルタン シレキセチル 8mg<br>日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg |
| 一般名                             | 和名：カンデサルタン シレキセチル（JAN）<br>ヒドロクロロチアジド（JAN）<br>洋名：Candesartan Cilexetil（JAN）<br>Hydrochlorothiazide（JAN）                                                                                      |                                                 |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2016 年 2 月 15 日<br>薬価基準収載年月日：2016 年 6 月 17 日<br>発売年月日：2016 年 9 月 5 日                                                                                                              |                                                 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：あすか製薬株式会社<br>販売元：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                         | あすか製薬株式会社 くすり相談室<br>TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a> |                                                 |

本 IF は 2025 年 5 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。

## 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、I F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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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 I F 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 I F 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、I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A 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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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  | VI. 薬効薬理に関する項目 .....        | 20 |
| 1. 開発の経緯.....             | 1  | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... | 20 |
| 2. 製品の治療学的特性 .....        | 1  | 2. 薬理作用 .....               | 20 |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....        | 1  | VII. 薬物動態に関する項目 .....       | 22 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....   | 1  | 1. 血中濃度の推移 .....            | 22 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項....  | 1  | 2. 薬物速度論的パラメータ .....        | 26 |
| 6. RMPの概要 .....           | 2  | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....    | 27 |
| II. 名称に関する項目 .....        | 3  | 4. 吸収 .....                 | 27 |
| 1. 販売名 .....              | 3  | 5. 分布 .....                 | 27 |
| 2. 一般名 .....              | 3  | 6. 代謝 .....                 | 28 |
| 3. 構造式又は示性式 .....         | 3  | 7. 排泄 .....                 | 28 |
| 4. 分子式及び分子量 .....         | 4  | 8. トランスポーターに関する情報 .....     | 28 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....     | 4  | 9. 透析等による除去率 .....          | 28 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....    | 4  | 10. 特定の背景を有する患者 .....       | 28 |
| III. 有効成分に関する項目 .....     | 5  | 11. その他 .....               | 29 |
| 1. 物理化学的性質 .....          | 5  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .. | 30 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性....  | 7  | 1. 警告内容とその理由 .....          | 30 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....    | 7  | 2. 禁忌内容とその理由 .....          | 30 |
| IV. 製剤に関する項目 .....        | 8  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... | 30 |
| 1. 剤形 .....               | 8  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... | 30 |
| 2. 製剤の組成 .....            | 8  | 5. 重要な基本的注意とその理由 .....      | 30 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....     | 9  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..     | 31 |
| 4. 力価 .....               | 9  | 7. 相互作用 .....               | 34 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....    | 9  | 8. 副作用 .....                | 36 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....  | 9  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....       | 38 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....     | 9  | 10. 過量投与 .....              | 38 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .... | 9  | 11. 適用上の注意 .....            | 39 |
| 9. 溶出性 .....              | 10 | 12. その他の注意 .....            | 39 |
| 10. 容器・包装 .....           | 17 | IX. 非臨床試験に関する項目 .....       | 40 |
| 11. 別途提供される資材類 .....      | 17 | 1. 薬理試験 .....               | 40 |
| 12. その他 .....             | 17 | 2. 毒性試験 .....               | 40 |
| V. 治療に関する項目 .....         | 18 |                             |    |
| 1. 効能又は効果 .....           | 18 |                             |    |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....    | 18 |                             |    |
| 3. 用法及び用量 .....           | 18 |                             |    |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....    | 18 |                             |    |
| 5. 臨床成績 .....             | 18 |                             |    |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| X. 管理的事項に関する項目 .....                           | 41 |
| 1. 規制区分 .....                                  | 41 |
| 2. 有効期間 .....                                  | 41 |
| 3. 包装状態での貯法 .....                              | 41 |
| 4. 取扱い上の注意 .....                               | 41 |
| 5. 患者向け資材 .....                                | 41 |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                              | 41 |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 41 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価<br>基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 41 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追<br>加等の年月日及びその内容 .....    | 41 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容 .....           | 41 |
| 11. 再審査期間 .....                                | 42 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 42 |
| 13. 各種コード .....                                | 42 |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 42 |
| X I. 文献 .....                                  | 43 |
| 1. 引用文献 .....                                  | 43 |
| 2. その他の参考文献 .....                              | 43 |
| X II. 参考資料 .....                               | 44 |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                            | 44 |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 44 |
| X III. 備考 .....                                | 45 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う<br>にあたっての参考情報 .....      | 45 |
| 2. その他の関連資料 .....                              | 45 |

## 略語表

| 略語                                  | 略語の内容                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------------|
| AG                                  | オーソライズド・ジェネリック                         |
| Al-P                                | アルカリホスファターゼ                            |
| ALT (GPT)                           | アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)     |
| AST (GOT)                           | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素) |
| ATP                                 | アデノシン三リン酸                              |
| AT <sub>1</sub>                     | アンジオテンシンⅡタイプ1受容体                       |
| AUC                                 | 薬物血清中濃度・時間曲線下面積 (Area Under the Curve) |
| BUN                                 | 尿素窒素                                   |
| CK                                  | クレアチンキナーゼ (CPK: クレアチンホスホキナーゼともいう)      |
| C <sub>max</sub>                    | 最高血清中濃度                                |
| CRP                                 | C反応性タンパク質                              |
| CYP                                 | チトクローム P 450                           |
| eGFR                                | 推算糸球体濾過量                               |
| γ-GTP                               | ガンマグルタミルトランスフェラーゼ                      |
| LDH                                 | 乳酸脱水素酵素                                |
| NSAIDs                              | 非ステロイド性消炎鎮痛剤                           |
| PBI                                 | 蛋白結合ヨウ素                                |
| p <i>K<sub>a</sub></i>              | 酸解離定数                                  |
| SU 剤                                | スルホニル尿素剤                               |
| T <sub>1/2</sub> / t <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                  |
| T <sub>max</sub>                    | 最高血清中濃度到達時間                            |

## 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 シレキセチルとチアジド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドとの配合剤である。

カンデサルタン シレキセチルは武田薬品工業で創出された ARB であり、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と拮抗して血管収縮作用を抑制する。一方、ヒドロクロロチアジドは体内ナトリウムの尿中排泄を増加させて循環血液量を減少させて降圧作用を示す。

カデチア配合錠「あすか」は、武田薬品工業が製造販売承認を取得した「エカード配合錠」のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic : AG) として武田薬品工業から許諾を受け、あすか製薬が開発した製品で、「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) に基づいて生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に製造販売承認を取得、同年 9 月から販売している。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 1 日 1 回の服用で高血圧症に効能又は効果を示す。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、急性腎障害、高カリウム血症、低ナトリウム血症、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、再生不良性貧血、溶血性貧血、壊死性血管炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、全身性エリテマトーデスの悪化、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、間質性腎炎、急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤のオーソライズド・ジェネリック※ (Authorized Generic ; AG) である。(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

※先発医薬品メーカーから特許使用許諾を受けて製造されるジェネリック医薬品

### 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、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  | —        |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 無  | —        |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  | —        |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無  | —        |

### 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

カデチア®配合錠 LD「あすか」

カデチア®配合錠 HD「あすか」

#### (2) 洋名

CADETHIA® COMBINATION TABLETS

#### (3) 名称の由来

カデチア®+剤形+含量規格+屋号

(カデチア®は日本ジェネリック医薬品学会の商標であり、本配合剤のジェネリック統一ブランド名である。LD は Low Dose、HD は High Dose を示す。)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

カンデサルタン シレキセチル (JAN)

ヒドロクロロチアジド (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Candesartan Cilexetil (JAN)、candesartan (INN)

Hydrochlorothiazide (JAN)

#### (3) ステム

<カンデサルタン シレキセチル>

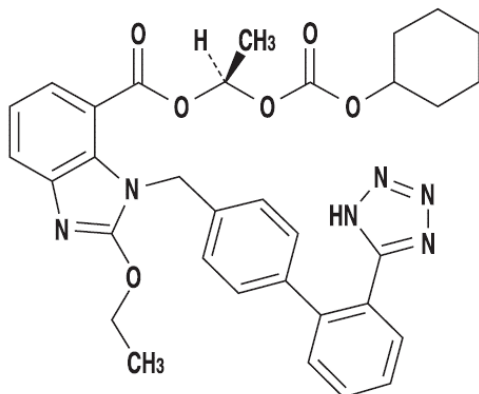
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

<ヒドロクロロチアジド>

チアジド系利尿薬 : -tiazide

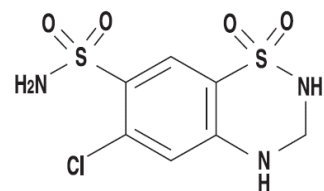
### 3. 構造式又は示性式

<カンデサルタン シレキセチル>



及び鏡像異性体

<ヒドロクロロチアジド>



#### 4. 分子式及び分子量

##### <カンデサルタン シレキセチル>

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

分子量：610.66

##### <ヒドロクロロチアジド>

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

分子量：297.74

#### 5. 化学名（命名法）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)

##### <ヒドロクロロチアジド>

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当なし

### 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。

###### <ヒドロクロチアジド>

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

##### (2) 溶解性

###### <カンデサルタン シレキセチル>

酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

◇ 各種溶媒に対する溶解性（20℃）

| 溶媒名         | 本品 1g を溶かすのに<br>要する溶媒量（mL） | 溶解性の表現   |
|-------------|----------------------------|----------|
| ジメチルスルホキシド  | 0.8~0.9                    | 極めて溶けやすい |
| ベンジルアルコール   | 3.6~4.1                    | 溶けやすい    |
| アセトン        | 17~19                      | やや溶けにくい  |
| 酢酸（100）     | 13~14                      | やや溶けにくい  |
| メタノール       | 63~71                      | やや溶けにくい  |
| アセトニトリル     | 110~140                    | 溶けにくい    |
| エタノール（99.5） | 83~100                     | 溶けにくい    |
| ジエチルエーテル    | 500                        | 溶けにくい    |
| 水           | >10000                     | ほとんど溶けない |

◇ 各種 pH 溶液に対する溶解度（20℃）

| pH  | 緩衝液                  | 溶解度（ $\mu\text{g/mL}$ ） |
|-----|----------------------|-------------------------|
| 1.1 | 0.1 mol/L 塩酸・塩化ナトリウム | <0.02                   |
| 2.9 | 0.05mol/L クエン酸塩緩衝液   | <0.02                   |
| 5.1 | 0.05mol/L 酢酸塩緩衝液     | <0.02                   |
| 7.0 | 0.05mol/L リン酸塩緩衝液    | 0.03                    |
| 8.1 | 0.05mol/L リン酸塩緩衝液    | 0.8                     |
| 8.9 | 0.05mol/L ホウ酸塩緩衝液    | 3                       |

###### <ヒドロクロチアジド>

アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

###### <カンデサルタン シレキセチル>

25℃・93%RH の状態で 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。

###### <ヒドロクロチアジド>

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：約 163℃（分解）

＜ヒドロクロロチアジド＞

融点：約 267℃（分解）

(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）

＜ヒドロクロロチアジド＞<sup>1)</sup>

pKa<sub>1</sub>：8.6（スルホンアミノ基）

pKa<sub>2</sub>：9.9（アミノ基）

(6) 分配係数

＜カンデサルタン シレキセチル＞

本品は有機層に分配され、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      |

＜ヒドロクロロチアジド＞

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。

＜ヒドロクロロチアジド＞

該当資料なし

## 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>

#### 苛酷試験

| 温度  | 湿度    | 光                     | 保存形態                             | 保存期間  | 結果  |
|-----|-------|-----------------------|----------------------------------|-------|-----|
| 40℃ | —     | 暗所                    | 無色ガラスバイアル<br>(密封)                | 6 カ月  | 規格内 |
| 50℃ |       |                       |                                  | 3 カ月  | 規格内 |
| 60℃ |       |                       |                                  | 2 カ月  | 規格内 |
| 25℃ | 93%RH | 暗所                    | 無色ガラスバイアル<br>(開栓)                | 6 カ月  | 規格内 |
| 40℃ | 75%RH |                       |                                  |       | 規格内 |
| 50℃ | 75%RH |                       |                                  | 3 カ月  | 規格内 |
| 60℃ | 75%RH |                       |                                  | 2 カ月  | 規格内 |
| 25℃ | —     | 白色蛍光灯<br>(1000lux)    | シャーレ<br>(ポリ塩化ビニリデン製<br>フィルムで覆った) | 50 日  | 規格内 |
|     |       | キセノンランプ<br>(80000lux) |                                  | 15 時間 | 規格内 |

#### 長期保存試験

| 温度  | 湿度    | 光  | 保存形態         | 保存期間  | 結果  |
|-----|-------|----|--------------|-------|-----|
| 25℃ | 60%RH | 暗所 | ポリエチレン袋 (密閉) | 36 カ月 | 規格内 |

### <ヒドロクロロチアジド>

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### <カンデサルタン シレキセチル>

#### 確認試験法

日本薬局方「カンデサルタン シレキセチル」の確認試験による。

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)

#### 定量法

日本薬局方「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

### <ヒドロクロロチアジド>

#### 確認試験法

日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」の確認試験による。

- ①クロモトロープ酸試液による呈色反応
- ②塩化バリウム試液による沈殿反応
- ③硝酸銀試液による沈殿反応
- ④紫外可視吸光度測定法

#### 定量法

日本薬局方「ヒドロクロロチアジド」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名     | カデチア配合錠 LD「あすか」                                                                   |                                                                                   |                                                                                   | カデチア配合錠 HD「あすか」                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 色・剤形    | ごくうすい黄色の素錠                                                                        |                                                                                   |                                                                                   | ごくうすい紅色の素錠                                                                         |                                                                                     |                                                                                     |
| 形 状     | 上面                                                                                | 下面                                                                                | 側面                                                                                | 上面                                                                                 | 下面                                                                                  | 側面                                                                                  |
|         |  |  |  |  |  |  |
| 長径 (mm) | 8.6                                                                               |                                                                                   |                                                                                   | 8.6                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |
| 短径 (mm) | 5.1                                                                               |                                                                                   |                                                                                   | 5.1                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |
| 厚さ (mm) | 約 3.0                                                                             |                                                                                   |                                                                                   | 約 3.0                                                                              |                                                                                     |                                                                                     |
| 重量 (mg) | 130                                                                               |                                                                                   |                                                                                   | 130                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |

#### (3) 識別コード

| 販売名   | カデチア配合錠 LD「あすか」 | カデチア配合錠 HD「あすか」 |
|-------|-----------------|-----------------|
| 識別コード | AK302           | AK312           |

識別コードは錠剤上面、PTP シート表面に表示

#### (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

##### 1) 有効成分（活性成分）の含量

| 販売名  | カデチア配合錠 LD「あすか」                                      | カデチア配合錠 HD「あすか」                                      |
|------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1 錠中：<br>日局カンデサルタン シレキセチル 4mg<br>日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg | 1 錠中：<br>日局カンデサルタン シレキセチル 8mg<br>日局ヒドロクロロチアジド 6.25mg |

##### 2) 添加剤

| 販売名 | カデチア配合錠 LD「あすか」                                                              | カデチア配合錠 HD「あすか」                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 添加剤 | トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 | トウモロコシデンプン、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、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 |

(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

該当しない

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

〈カデチア配合錠 LD「あすか」〉

加速試験

| 保存条件      | 保存期間 | 保存形態          | 結 果 |
|-----------|------|---------------|-----|
| 40℃、75%RH | 6 カ月 | PTP 包装＋アルミピロー | 規格内 |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量

〈カデチア配合錠 HD「あすか」〉

加速試験

| 保存条件      | 保存期間 | 保存形態          | 結 果 |
|-----------|------|---------------|-----|
| 40℃、75%RH | 6 カ月 | PTP 包装＋アルミピロー | 規格内 |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量

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

### (1) 溶出規格への適合性

カデチア配合錠 LD「あすか」及びカデチア配合錠 HD「あすか」は、日本薬局方医薬品各条に定められた「カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド錠」の溶出規格に適合していることが確認されている。

#### ＜カデチア配合錠 LD「あすか」＞

|                | 試験条件                                    |               | 溶出規格  |       | 実測値     |
|----------------|-----------------------------------------|---------------|-------|-------|---------|
|                | 試験液                                     | 回転数           | 時間    | 溶出率   |         |
| カンデサルタン シレキセチル | 溶出試験第 2 液＋<br>0.1%ポリソルベート 80<br>(900mL) | パドル法<br>50rpm | 45 分間 | 75%以上 | 94～100% |
| ヒドロクロロチアジド     |                                         |               | 45 分間 | 80%以上 | 93～99%  |

#### ＜カデチア配合錠 HD「あすか」＞

|                | 試験条件                                    |               | 溶出規格  |       | 実測値    |
|----------------|-----------------------------------------|---------------|-------|-------|--------|
|                | 試験液                                     | 回転数           | 時間    | 溶出率   |        |
| カンデサルタン シレキセチル | 溶出試験第 2 液＋<br>0.1%ポリソルベート 80<br>(900mL) | パドル法<br>50rpm | 45 分間 | 75%以上 | 88～92% |
| ヒドロクロロチアジド     |                                         |               | 45 分間 | 80%以上 | 92～97% |

### (2) 溶出挙動の類似性

#### ＜カデチア配合錠 LD「あすか」＞

「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）に基づき、カデチア配合錠 LD「あすか」とエカード配合錠 LD を標準製剤として、カンデサルタンシ レキセチル及びヒドロクロロチアジドの溶出試験を実施し、各成分の溶出挙動を比較した結果、両製剤の溶出挙動は類似していることが確認された。

#### ＜カンデサルタン シレキセチル＞

##### ①試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法

パドル法（回転数：50、100rpm）

試 験 液：pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

pH3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

水（日局精製水）

pH1.2（日局溶出試験第 1 液＋0.01%ポリソルベート 80）

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液＋0.01%ポリソルベート 80）

pH6.8（薄めた McIlvaine の緩衝液＋0.01%ポリソルベート 80）



## ②判定基準

### pH1.2、pH4.0（50rpm）

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下であったことから、規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%以内であることとした。

### pH6.8、水、pH1.2 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液、pH4.0 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液（50rpm）

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しなかったことから、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%以内であることとした。

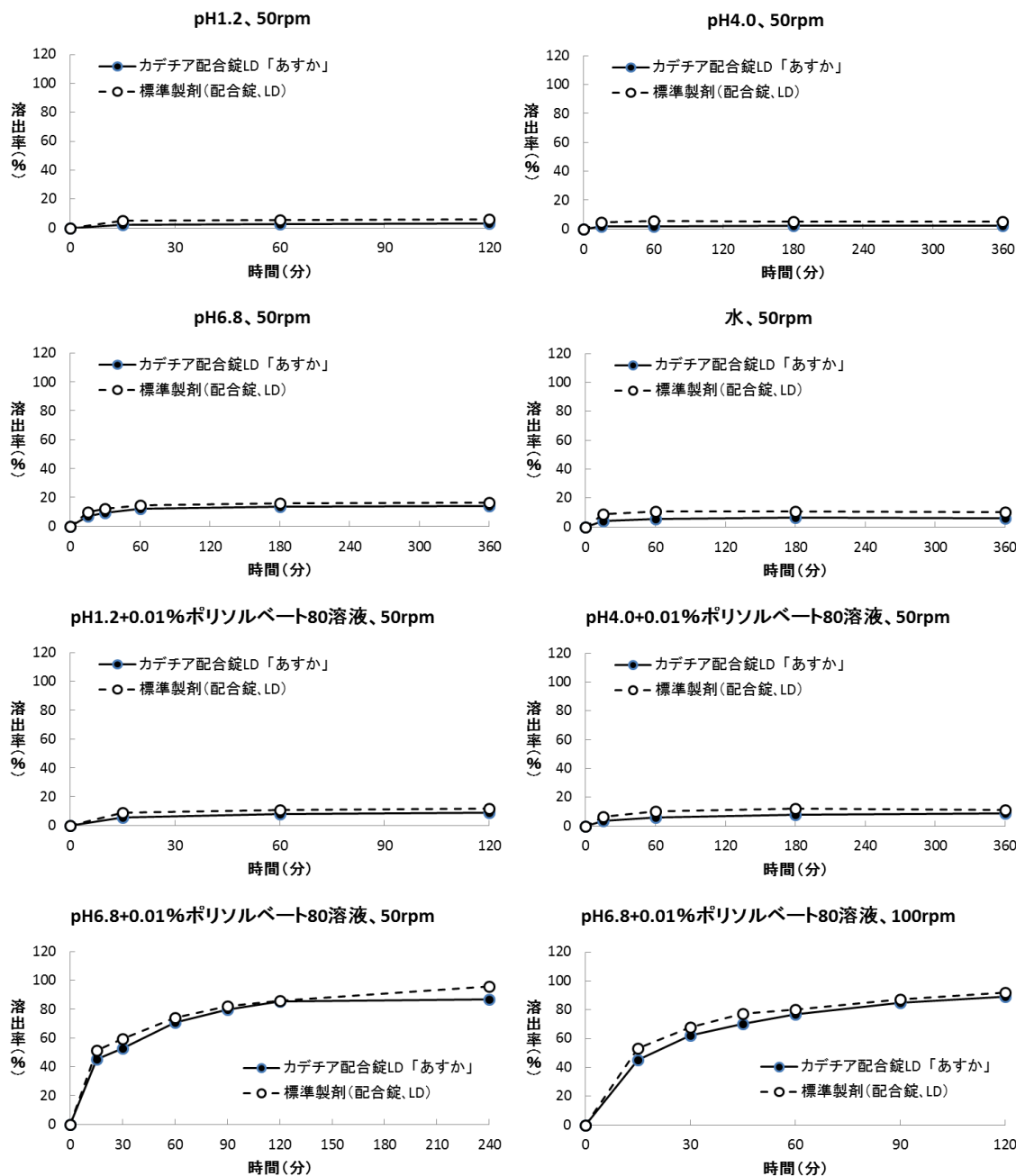
### pH6.8 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液（50rpm、100rpm）

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%以内であることとした。

## ③試験結果

| 溶出試験条件       |                              | 時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準      | 判定 |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------|------|-----------|----|
| 回転数<br>(rpm) | 試験液                          |           | 標準製剤      | 試験製剤 |           |    |
| 50           | pH1.2                        | 120       | 5.8       | 3.0  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | pH4.0                        | 360       | 4.9       | 2.1  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | pH6.8                        | 15        | 9.7       | 7.0  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 360       | 16.3      | 13.9 |           |    |
|              | 水                            | 15        | 8.7       | 4.2  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 360       | 10.4      | 6.2  |           |    |
|              | pH1.2+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 15        | 8.8       | 5.5  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 120       | 11.7      | 8.6  |           |    |
|              | pH4.0+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 15        | 6.3       | 3.7  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 360       | 11.1      | 8.6  |           |    |
| 100          | pH6.8+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 15        | 51.2      | 45.3 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |                              | 120       | 86.0      | 85.5 |           |    |
|              |                              | 15        | 53.4      | 45.3 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |                              | 90        | 87.2      | 84.8 |           |    |

#### ④溶出曲線



#### <ヒドロクロチアジド>

##### ①試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法

パドル法 (回転数: 50、100 又は 200rpm)

試験液: pH1.2 (日局溶出試験第1液)

pH3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

pH4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

pH6.8 (日局溶出試験第2液)

水 (日局精製水)

## ②判定基準

pH1.2、pH3.0、pH6.8、水（50rpm）

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85%付近の適当な 2 時点において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 15%以内であることとした。

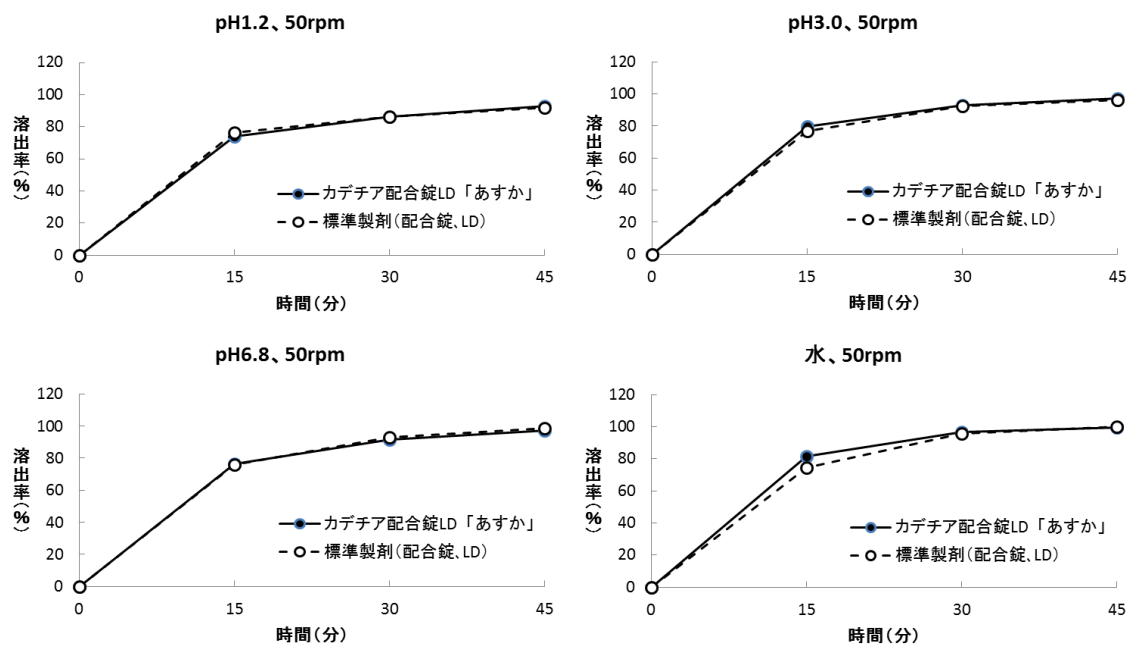
pH1.2（100rpm）

パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤共に 12 ベッセルの平均 溶出率が 85%以上となったことから、パドル法、100 回転の溶出試験は省略した。

## ③試験結果

| 溶出試験条件       |       | 時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準      | 判定 |
|--------------|-------|-----------|-----------|------|-----------|----|
| 回転数<br>(rpm) | 試験液   |           | 標準製剤      | 試験製剤 |           |    |
| 50           | pH1.2 | 15        | 76.5      | 74.0 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30        | 86.4      | 86.3 |           |    |
|              | pH3.0 | 15        | 76.9      | 79.6 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30        | 92.4      | 93.1 |           |    |
|              | pH6.8 | 15        | 75.7      | 76.4 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30        | 92.8      | 91.7 |           |    |
|              | 水     | 15        | 74.6      | 81.6 | 標準製剤の±15% | 適合 |
| 100          | pH1.2 |           |           |      |           |    |

## [溶出曲線]



## 〈カデチア配合錠 HD「あすか」〉

「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）に基づき、カデチア配合錠 HD「あすか」とエカード配合錠 HD を標準製剤として、カンデサルタン シレキセチル及びヒドロクロロチアジドの溶出試験を実施し、各成分の溶出挙動を比較した結果、両製剤の溶出挙動は類似していることが確認された。

## 〈カンデサルタン シレキセチル〉

### ①試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法

パドル法（回転数：50、100rpm）

試験液：pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

pH3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

水（日局精製水）

pH1.2（日局溶出試験第 1 液＋0.01%ポリソルベート 80）

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液＋0.01%ポリソルベート 80）

pH6.8（薄めた McIlvaine の緩衝液＋0.01%ポリソルベート 80）

### ②判定基準

pH1.2、pH4.0、pH6.8、水（50rpm）

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下であったことから、規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%以内であることとした。

pH1.2 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液、pH4.0 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液（50rpm）

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しなかったことから、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%以内であることとした。

pH6.8 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液（50rpm）

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%以内であることとした。

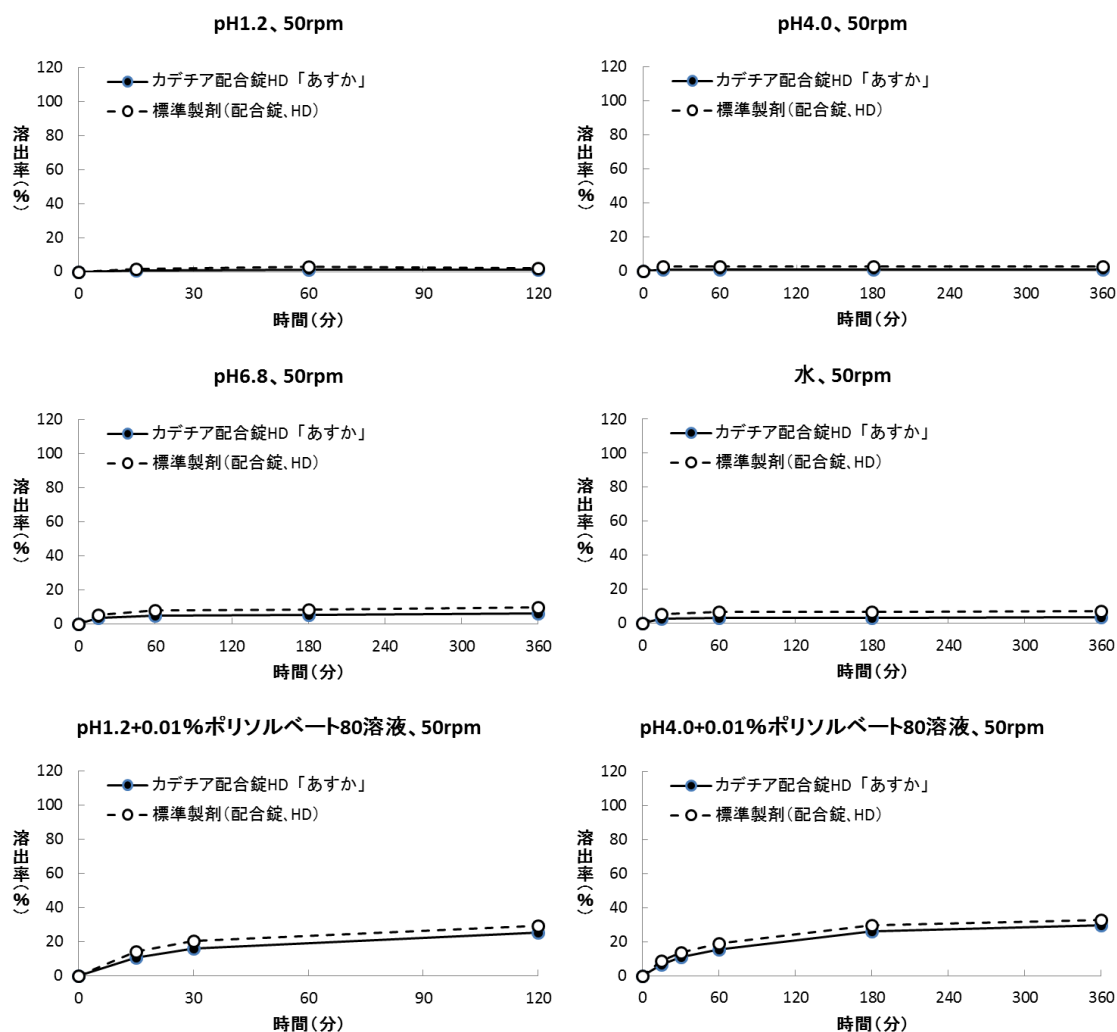
pH6.8 の 0.01%ポリソルベート 80 溶液（100rpm）

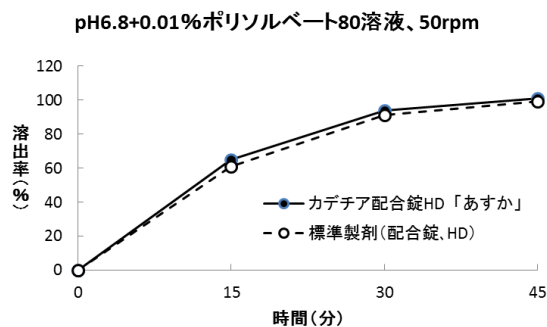
パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤共に 12 ベッセルの平均溶出率が 85%以上となったことから、パドル法、100 回転の溶出試験は省略した。

### ③試験結果

| 溶出試験条件       |                              | 時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準      | 判定 |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------|------|-----------|----|
| 回転数<br>(rpm) | 試験液                          |           | 標準製剤      | 試験製剤 |           |    |
| 50           | pH1.2                        | 120       | 2.1       | 1.0  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | pH4.0                        | 360       | 2.3       | 0.8  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | pH6.8                        | 360       | 9.6       | 5.9  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | 水                            | 360       | 7.1       | 3.3  | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              | pH1.2+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 15        | 14.0      | 10.6 | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 120       | 29.1      | 25.3 |           |    |
|              | pH4.0+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 60        | 18.8      | 15.6 | 標準製剤の±9%  | 適合 |
|              |                              | 360       | 32.6      | 29.6 |           |    |
|              | pH6.8+0.01%ポリソ<br>ルベート 80 溶液 | 15        | 60.6      | 64.7 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |                              | 30        | 91.2      | 93.9 |           |    |
| 100          |                              |           |           |      |           |    |

### ④溶出曲線





## <ヒドロクロチアジド>

### ①試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法

パドル法（回転数：50、100 又は 200rpm）

試験液：pH1.2（日局溶出試験第1液）

pH3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH6.8（日局溶出試験第2液）

水（日局精製水）

### ②判定基準

pH1.2、pH3.0、pH6.8、水（50rpm）

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85%付近の適当な 2 時点において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 15%以内であることとした。

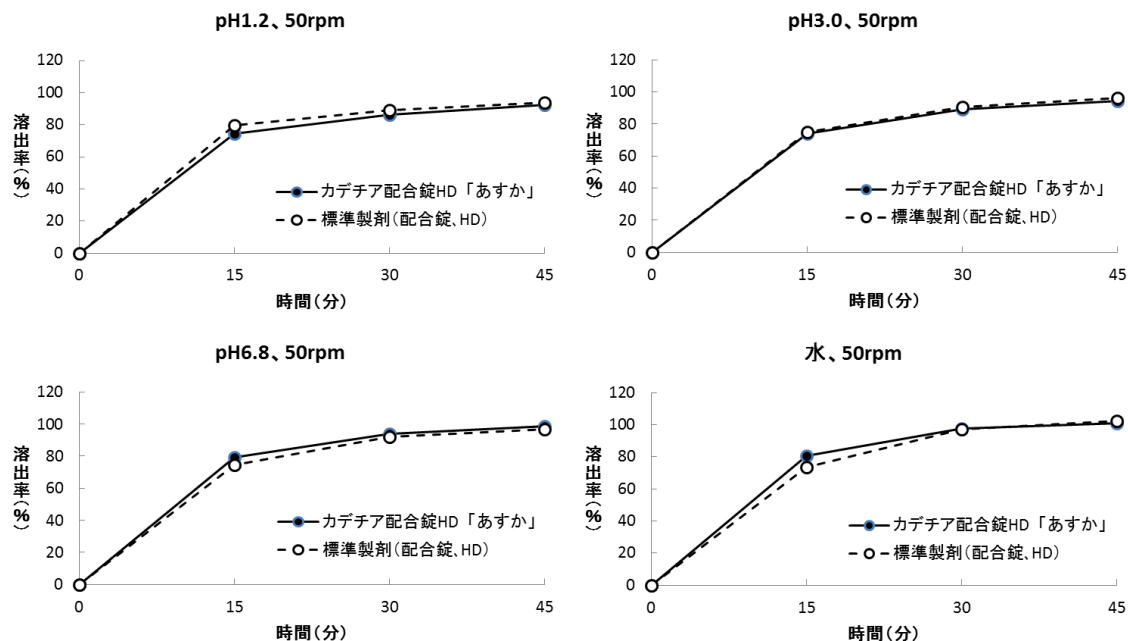
pH1.2（100rpm）

パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤共に 12 ベッセルの平均溶出率が 85%以上となったことから、パドル法、100 回転の溶出試験は省略した。

### ③試験結果

| 溶出試験条件       |       | 採取時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準      | 判定 |
|--------------|-------|-------------|-----------|------|-----------|----|
| 回転数<br>(rpm) | 試験液   |             | 標準製剤      | 試験製剤 |           |    |
| 50           | pH1.2 | 15          | 79.6      | 74.6 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30          | 89.3      | 86.2 |           |    |
|              | pH3.0 | 15          | 75.1      | 73.9 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30          | 90.6      | 89.2 |           |    |
|              | pH6.8 | 15          | 74.7      | 79.1 | 標準製剤の±15% | 適合 |
|              |       | 30          | 91.9      | 93.8 |           |    |
|              | 水     | 15          | 73.7      | 80.5 | 標準製剤の±15% | 適合 |
| 100          | pH1.2 |             |           |      |           |    |

#### ④溶出曲線



#### 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

カデチア配合錠 LD「あすか」 : 100 錠 [10 錠(PTP)×10]  
 : 500 錠 [10 錠(PTP)×50]  
 カデチア配合錠 HD「あすか」 : 100 錠 [10 錠(PTP)×10]  
 : 500 錠 [10 錠(PTP)×50]

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

|        |         |                    |
|--------|---------|--------------------|
| PTP 包装 | PTP シート | ポリプロピレン、アルミニウム     |
|        | ピロー     | アルミニウム・ポリエチレンラミネート |

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

該当資料なし

## 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 4mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg の投与を検討すること。[8.1 参照]

### 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/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (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

〈有効性及び安全性に関する試験〉

##### 国内第Ⅲ相試験

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



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

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

(平均値±標準偏差)

副作用発現率は、8mg/6.25mg 群で 18.2% (27/148 例)、4mg/6.25mg 群で 16.9% (25/148 例)、8mg/0mg 群で 14.2% (21/148 例)、0mg/6.25mg 群で 20.3% (15/74 例) であり、投与群間に有意な差はなかった ( $\chi^2$  検定)。

#### 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

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

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

(平均値±標準偏差)

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

#### 2) 安全性試験

「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

#### (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

該当資料なし

##### 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

該当資料なし

## 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

チアジド系利尿薬

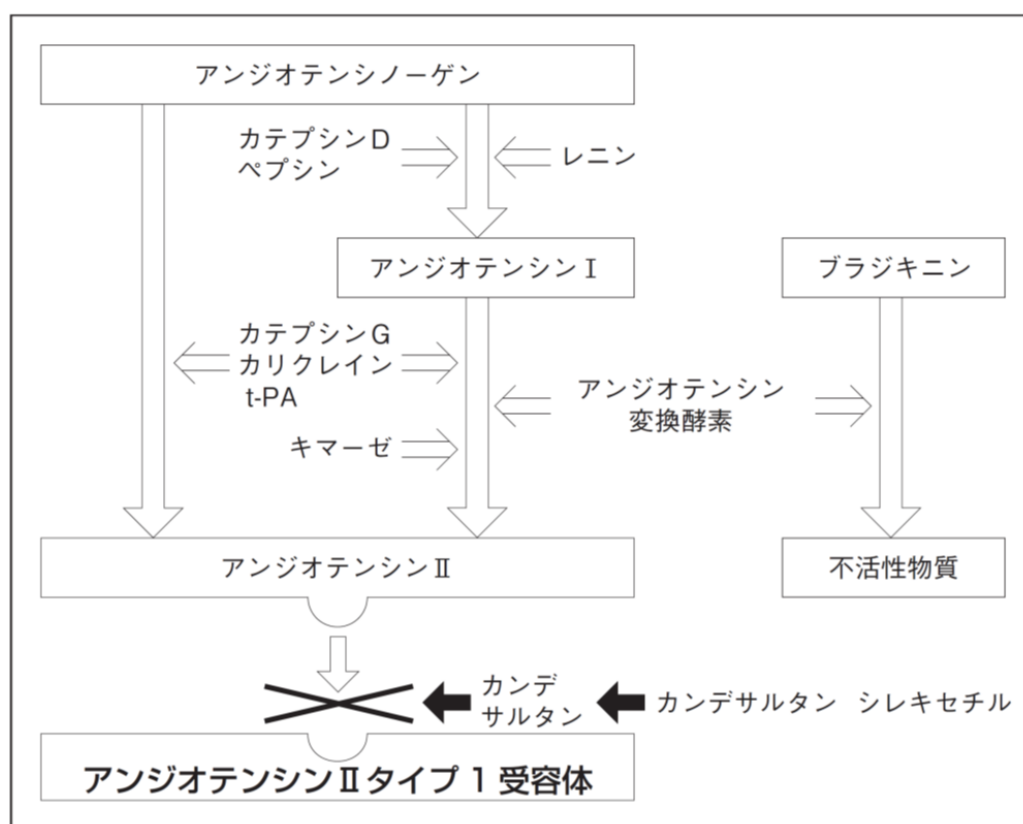
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

＜カンデサルタン シレキセチル＞



作用機序

＜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ず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>2)・4)</sup> (*in vitro*、*in vivo* (ラット))。

＜ヒドロクロチアジド＞

ヒドロクロチアジドの降圧作用機序は明らかではない。投与初期には、チアジド感受性 Na<sup>+</sup>Cl 共輸送体に作用して細胞外液量を減少させ、心拍出量を低下させる。しかし、

長期投与時は血管抵抗の低下による降圧効果は持続するものの、細胞外液量はほぼ正常に戻り、心拍出量も投与前の値に戻る。 $\text{Ca}^{2+}$ により活性化される  $\text{K}^{+}$ チャネルを開き、血管平滑筋細胞を過分極させ、 $\text{Ca}^{2+}$ 流入の抑制と血管弛緩に至ると考えられる<sup>5)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用による降圧作用

高血圧自然発症ラットにおいて、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用により、カンデサルタン シレキセチルの降圧作用の増強が認められている。

また、カンデサルタン シレキセチルによるヒドロクロロチアジドの利尿作用への影響は認められていない。

### レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響

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、本剤 1 日 1 回 1～12mg の反復投与試験の結果、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<sup>6)・10)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

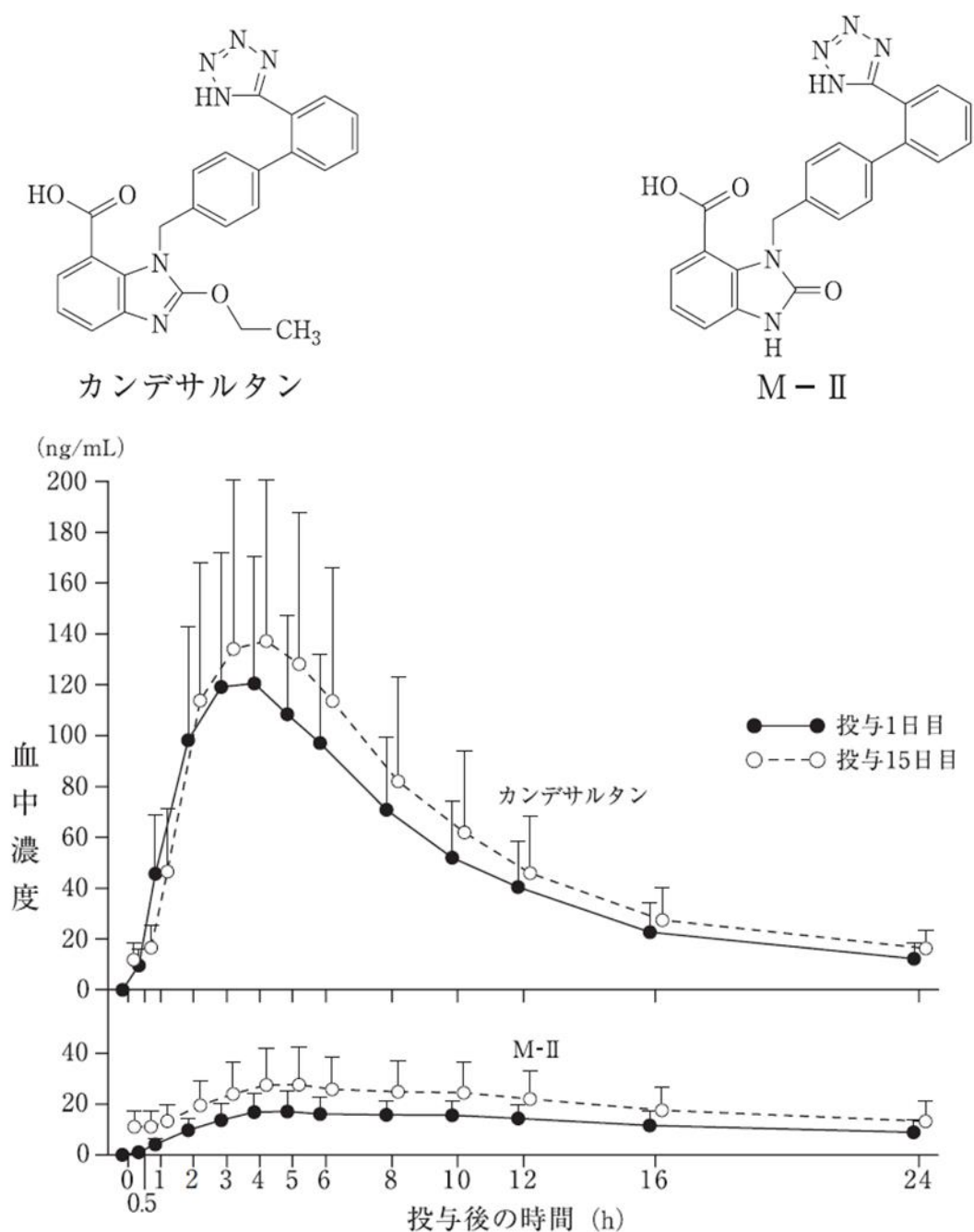
#### (1) 治療上有効な血中濃度

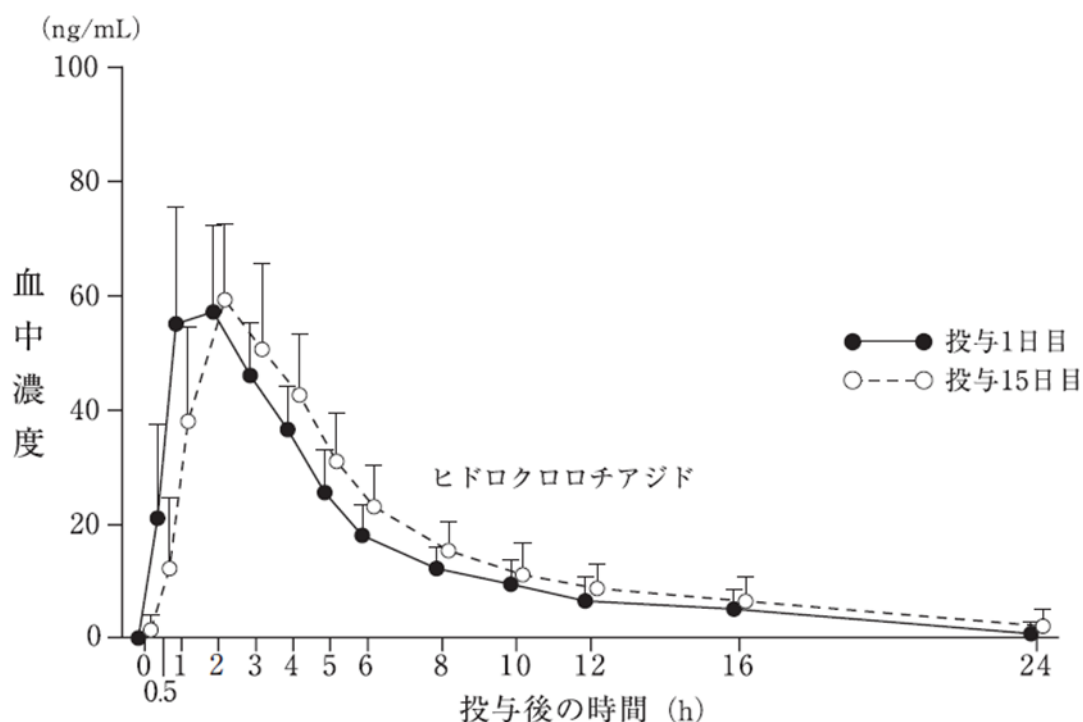
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 反復投与

本態性高血圧症患者に 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロチアジドとして 8mg/6.25mg を 15 日間反復投与した時、血中には活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物 M-II 及びヒドロクロチアジドが検出されるが、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。投与 1 日目及び 15 日目のカンデサルタン及びヒドロクロチアジドの血中濃度の推移は下図のとおりである。





| 測定物質       | 投与日   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0~24h</sub><br>(ng・h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------------|-------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| カンデサルタン    | 1 日目  | 131.4±47.2                  | 4.0±1.2                 | 1186.9±425.8                      | 5.6±0.9                 |
|            | 15 日目 | 142.9±63.5                  | 3.8±0.7                 | 1390.4±631.0                      | 6.9±1.5                 |
| M-II       | 1 日目  | 18.3± 7.3                   | 6.6±2.8                 | 294.4±120.7                       | 17.6±7.3                |
|            | 15 日目 | 28.0±14.5                   | 5.1±2.1                 | 478.4±245.0                       | 15.7±4.2                |
| ヒドロクロロチアジド | 1 日目  | 62.3±16.4                   | 1.8±0.7                 | 338.6± 96.1                       | 6.0±3.1                 |
|            | 15 日目 | 61.0±14.6                   | 2.0±0.5                 | 377.4±119.7                       | 7.9±3.9                 |

(平均値±標準偏差、n=8)

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

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。 (「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」)

## 3) 生物学的同等性試験

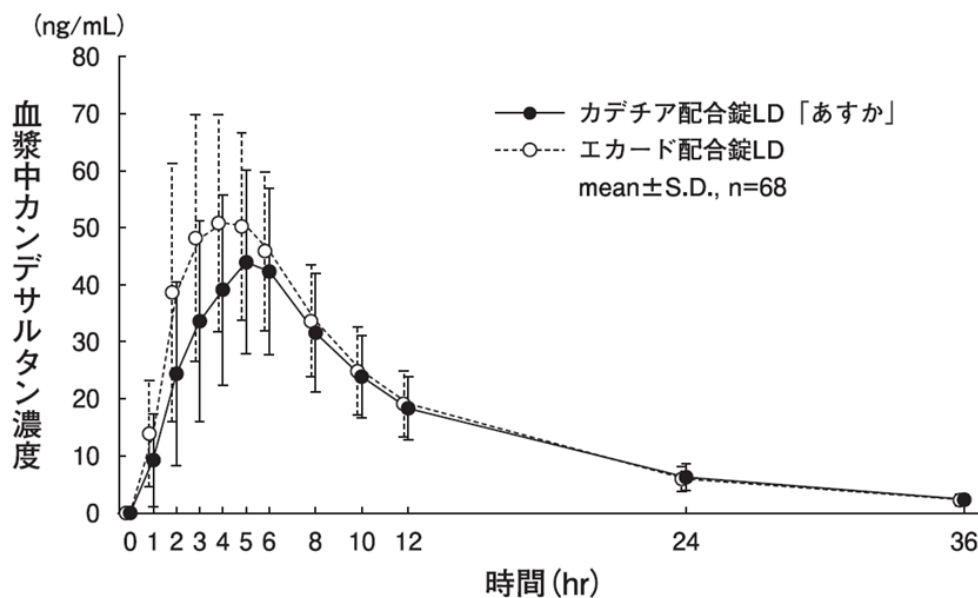
### 〈カデチア配合錠 LD「あすか」〉

カデチア配合錠 LD「あすか」とエカード配合錠 LD 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 4mg 及びヒドロクロロチアジド 6.25mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) 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<sup>11)</sup>。

①血漿中カンデサルタン濃度

|                    | 投与量 | AUC <sub>0-36</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| カデチア配合錠LD<br>「あすか」 | 4mg | 542.17±159.49                     | 46.87±16.52                 | 4.9±1.0                  | 8.1±1.9                  |
| エカード配合錠LD          | 4mg | 606.74±168.52                     | 54.83±20.42                 | 4.3±1.0                  | 7.6±1.5                  |

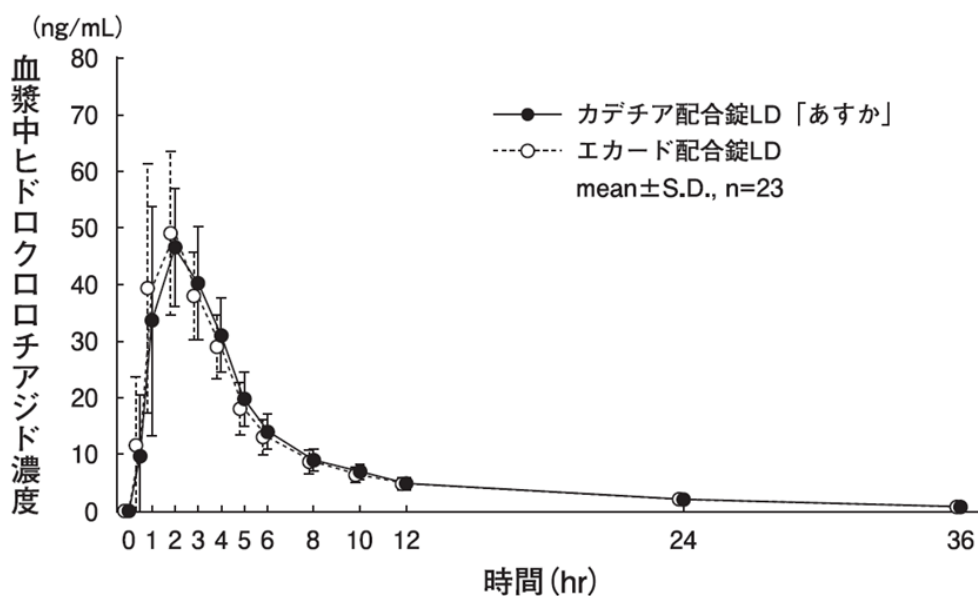
(mean±S.D., n=68)



②血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

|                    | 投与量    | AUC <sub>0-36</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| カデチア配合錠LD<br>「あすか」 | 6.25mg | 283.93±50.53                      | 50.89±12.71                 | 2.0±0.9                  | 8.8±0.9                  |
| エカード配合錠LD          | 6.25mg | 281.70±54.08                      | 54.84±17.24                 | 1.9±0.8                  | 9.0±0.9                  |

(mean±S.D., n=23)



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。

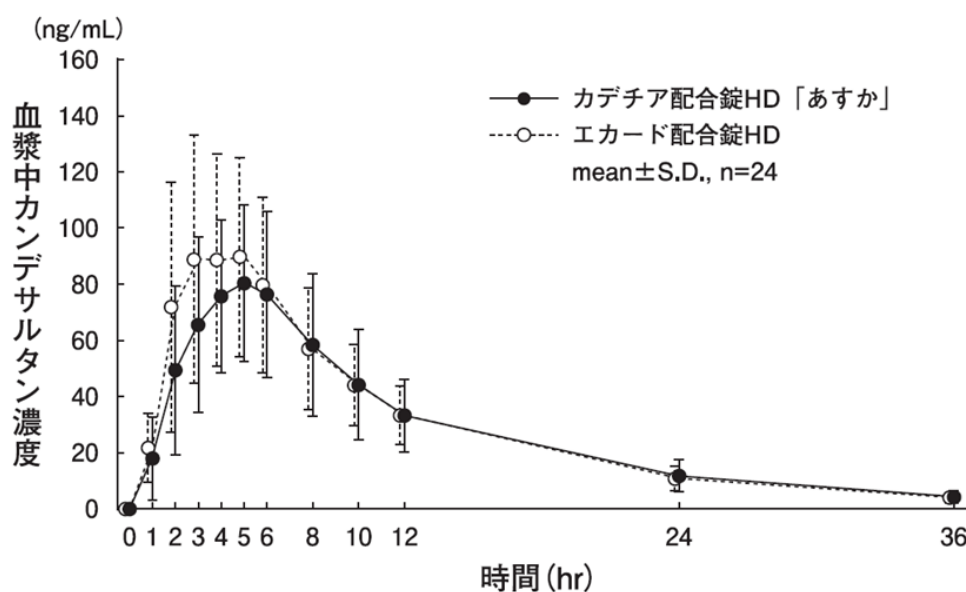
### 〈カデチア配合錠 HD「あすか」〉

カデチア配合錠 HD「あすか」とエカード配合錠 HD を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びヒドロクロチアジド 6.25mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）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<sup>11)</sup>。

#### ①血漿中カンデサルタン濃度

|                    | 投与量 | AUC <sub>0-36</sub><br>(ng・hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|--------------------|-----|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| カデチア配合錠HD<br>「あすか」 | 8mg | 1009.10±339.71                    | 86.83±28.79          | 5.0±1.7           | 7.9±1.7           |
| エカード配合錠HD          | 8mg | 1070.28±365.92                    | 91.61±42.47          | 4.5±1.1           | 7.7±1.5           |

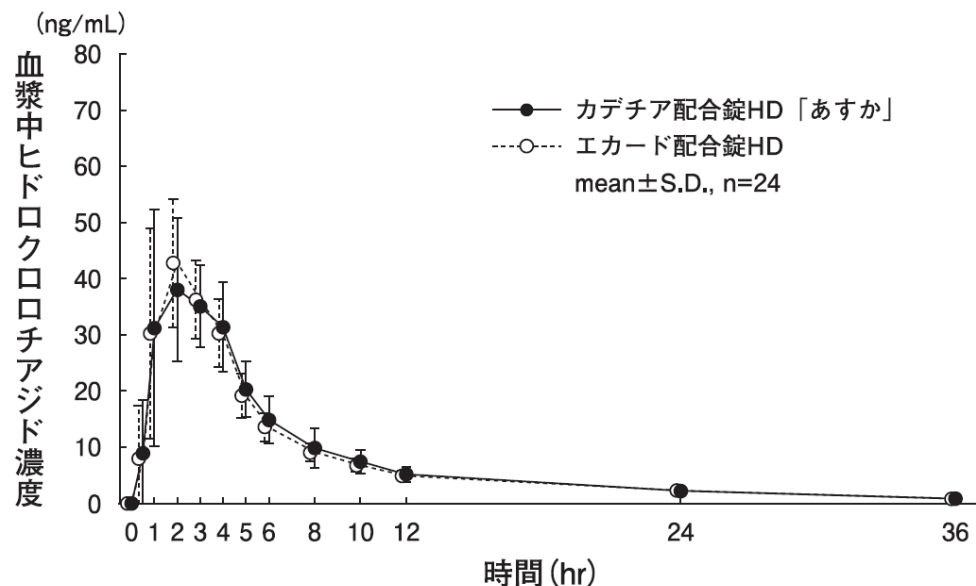
(mean±S.D., n=24)



#### ②血漿中ヒドロクロチアジド濃度

|                    | 投与量    | AUC <sub>0-36</sub><br>(ng・hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|--------------------|--------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| カデチア配合錠HD<br>「あすか」 | 6.25mg | 277.11±47.27                      | 46.43±11.46          | 2.1±1.1           | 8.9±0.9           |
| エカード配合錠HD          | 6.25mg | 273.67±42.13                      | 46.35±13.96          | 2.0±0.8           | 9.1±0.7           |

(mean±S.D., n=24)



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 薬物間相互作用

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

〈カデチア配合錠 LD「あすか」〉<sup>11)</sup>

カンデサルタン シレキセチル :  $kel=0.09hr^{-1}$

ヒドロクロロチアジド :  $kel=0.08hr^{-1}$

〈カデチア配合錠 HD「あすか」〉<sup>11)</sup>

カンデサルタン シレキセチル :  $kel=0.09hr^{-1}$

ヒドロクロロチアジド :  $kel=0.08hr^{-1}$



(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

健康成人（12 例）にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を食後投与した時、絶食下投与と比較して  $C_{max}$  は活性代謝物カンデサルタンでは上昇し、ヒドロクロロチアジドでは低下したが、AUC は活性代謝物カンデサルタンでは差はなく、ヒドロクロロチアジドでは 17.6%の低下であり、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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

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>

[ $^{14}C$ ] 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*）。

<ヒドロクロロチアジド>

ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は 20.8～24.0%である（*in vitro*）。

## 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本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*)。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### <カンデサルタン シレキセチル>

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。

#### <ヒドロクロロチアジド>

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄経路

尿中

### (2) 排泄率

本態性高血圧症患者 10 例に 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を 15 日間反復投与した時、尿中には未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されず、活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物 M-II 及びヒドロクロロチアジドが排泄される。

投与 24 時間までの尿中カンデサルタン+M-II 及びヒドロクロロチアジド未変化体の累積尿中排泄率はカンデサルタン+M-II が投与 1 日目 12.3%、15 日目 15.8%、ヒドロクロロチアジド未変化体が投与 1 日目 71.1%、15 日目 80.4%である。

## 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

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

該当資料なし

## 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チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

2.2 無尿の患者又は血液透析中の患者〔ヒドロクロロチアジドの効果が期待できない。〕  
[9.2.1 参照]

2.3 急性腎不全の患者 [9.2.2 参照]

2.4 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔ヒドロクロロチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕  
[11.1.5 参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.6 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

2.7 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者  
[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」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 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 4mg あるいは 8mg とヒドロクロロチアジド 6.25mg との配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 [5.2 参照]

8.2 ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症あるいは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

8.3 ヒドロクロロチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。

8.4 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。

- 8.5 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。
- 8.6 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
- 8.7 ヒドロクロチアジドは急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出を発現させるおそれがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には、直ちに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。〔11.1.18 参照〕

## 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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。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。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 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者

ヒドロクロチアジドにより高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。

##### 9.1.4 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

ヒドロクロチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

##### 9.1.5 下痢、嘔吐のある患者

ヒドロクロチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。

##### 9.1.6 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

ヒドロクロチアジドは血清カルシウムを上昇させるおそれがある。

##### 9.1.7 減塩療法中の患者

ヒドロクロチアジドにより低ナトリウム血症を起こすおそれがある。また、厳重な減塩療法中の患者では、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。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、11.1.5 参照〕

##### 9.1.8 交感神経切除後の患者

ヒドロクロチアジドの降圧作用が増強される。

#### 9.1.9 低ナトリウム血症の患者

本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

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〕

#### 9.1.10 心不全を合併する患者

本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

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〕

#### 9.1.11 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 血液透析中の患者

投与しないこと。ヒドロクロチアジドの効果が期待できない。〔2.2 参照〕

##### 9.2.2 急性腎不全の患者

投与しないこと。ヒドロクロチアジドは腎機能を更に悪化させるおそれがある。〔2.3 参照〕

##### 9.2.3 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者

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。

##### 9.2.4 腎障害のある患者

- ・ ヒドロクロチアジド又はカンデサルタン シレキセチルによる腎血流量の低下あるいは過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。
- ・ 定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがある。
- ・ カンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。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

- ・ 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。〔16.1.2 参照〕
- ・ ヒドロクロチアジドは肝性昏睡を起こすおそれがある。

#### (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>12),13)</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、投与中に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。

チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。[2.5、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本剤を強制経口投与すると、10 mg/kg/日以上群で出生児に水腎症の発生増加が認められている<sup>29)</sup>。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみ本剤を投与した場合、いずれも300 mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。

ヒドロクロチアジドはヒト母乳中に移行することが報告されている。

(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

以下の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- ・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。
- ・ヒドロクロチアジドによる急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- ・特に心疾患等で浮腫のある高齢者では、ヒドロクロチアジドによる急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- ・ヒドロクロチアジドによる低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

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<br>ラジレス<br>(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。)<br>[2.6 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。 |
| デスモプレシン酢酸塩水和物<br>ミニリンメルト<br>(男性における夜間多尿による夜間頻尿)<br>[2.7 参照]                               | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。                      | いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。       |

(2) 併用注意とその理由

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                                                      |
|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| カリウム保持性利尿剤<br>スピロノラクトン<br>トリウムテレン等<br>エプレレノン<br>カリウム補給剤 | 血清カリウム値が上昇することがある。 | 本剤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。<br>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<br>フロセミド<br>トリクロルメチアジド等<br>[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、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。<br>危険因子：特に最近利尿剤投与を開始した患者                     |
| バルビツール酸誘導体                                        | 起立性低血圧が増強することがある。                                                                                                                  | 左記薬剤の中枢抑制作用と本剤の降圧作用による。                                                                   |
| あへんアルカロイド系麻薬                                      |                                                                                                                                    | あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。                                                      |
| アルコール                                             |                                                                                                                                    | 血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強する可能性がある。                                                    |
| 昇圧アミン<br>ノルアドレナリン<br>アドレナリン                       | 昇圧アミンの作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。                                                                                | チアジド系薬剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。                                                 |
| ツボクラリン及びその類似作用物質<br>ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物<br>パンクロニウム臭化物 | ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用が増強することがある。<br>手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。                                                               | ヒドロクロチアジドによる血清カリウム値の低下により、左記薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。                                     |
| 降圧作用を有する他の薬剤<br>$\beta$ -遮断剤<br>ニトログリセリン等         | 降圧作用が増強するおそれがある。<br>降圧剤の用量調節等に注意すること。                                                                                              | 作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。                                                               |
| アリスキレンフマル酸塩                                       | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。<br>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。                                                                                                      |                                                                                           |
| ジギタリス剤<br>ジゴキシン<br>ジギトキシン                         | ジギタリスの心臓に対する作用が増強し、不整脈等が起こることがある。血清カリウム値に十分注意すること。                                                                                 | ヒドロクロチアジドによる血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。  |
| 乳酸ナトリウム                                           | チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症が増強することがある。                                                                                            | ヒドロクロチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。 |

| 薬剤名等                                 | 臨床症状・措置方法                     | 機序・危険因子                                                                      |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 炭酸リチウム                               | リチウム中毒が報告されている。               | 腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。                                                      |
| 糖質副腎皮質ホルモン剤<br>ACTH                  | 低カリウム血症が発現することがある。            | ヒドロクロチアジド及び左記薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。                                                |
| グリチルリチン製剤                            | 血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。         | 左記薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、ヒドロクロチアジドとの併用により、低カリウム血症を増強させる可能性がある。 |
| 糖尿病用剤<br>SU 剤<br>インスリン               | 糖尿病用剤の作用が著しく減弱することがある。        | 機序は明確ではないが、ヒドロクロチアジドによるカリウム喪失により、膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。                |
| コレステラミン                              | チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。         | 左記薬剤の吸着作用によりチアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。                                           |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>(NSAIDs)<br>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。                         |

## 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（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。〔9.1.7、9.1.9、9.1.10、9.2.4、10.2 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 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。高齢者であらわれやすい。〔2.4、9.1.7 参照〕

#### 11.1.6 肝機能障害、黄疸（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。

#### 11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）

#### 11.1.8 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。

#### 11.1.9 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。

#### 11.1.10 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れやすい。

#### 11.1.11 再生不良性貧血、溶血性貧血（頻度不明）

定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

#### 11.1.12 壊死性血管炎（頻度不明）

#### 11.1.13 肺水腫、急性呼吸窮迫症候（頻度不明）

肺水腫があらわれることがある。また、ヒドロクロチアジド服用後、数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある<sup>14)・17)</sup>。

#### 11.1.14 全身性エリテマトーデスの悪化（頻度不明）

#### 11.1.15 アナフィラキシー（頻度不明）

#### 11.1.16 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）

#### 11.1.17 間質性腎炎（頻度不明）

#### 11.1.18 急性近視、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出（いずれも頻度不明）

急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障、脈絡膜滲出があらわれることがある。[8.7 参照]

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |        |                                           |                                                             |
|--------------|--------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|              | 5%以上   | 0.1～5%未満                                  | 頻度不明                                                        |
| 過敏症          |        | 発疹、光線過敏症                                  | そう痒、湿疹、蕁麻疹、呼吸困難、顔面紅潮                                        |
| 循環器          |        | めまい <sup>注)</sup> 、動悸、ほてり、期外収縮            | 起立性低血圧、心房細動、ふらつき <sup>注)</sup> 、立ちくらみ <sup>注)</sup>         |
| 精神神経系        |        | 頭痛                                        | 頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感、知覚異常                               |
| 代謝異常         | 血中尿酸上昇 | 血中カリウム上昇、血清脂質上昇、総コレステロール上昇、高血糖症           | 低カリウム血症、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清総タンパク減少 |
| 消化器          |        | 悪心、口内炎、味覚異常、便秘、口渇                         | 腹部不快感、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、腹部疝痛、膵炎、唾液腺炎                    |
| 肝臓           |        | ALT、LDH、Al-P、 $\gamma$ -GTP の上昇           | AST の上昇                                                     |
| 皮膚           |        |                                           | 皮膚エリテマトーデス                                                  |
| 血液           |        | 白血球増多、貧血                                  | 白血球減少、好酸球増多、血小板減少、紫斑                                        |
| 腎臓           |        | BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿                         |                                                             |
| その他          |        | 倦怠感、頻尿、浮腫、咳、血中CK 上昇、CRP 上昇、勃起不全、視力異常（霧視等） | 鼻出血、脱力感、腰背部痛、筋肉痛、筋痙攣、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、鼻閉、黄視症、耳鳴、関節痛        |

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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがある。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 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。

(解説)

PTP シートの誤飲防止のため、PTP 製剤に共通の注意事項（平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号）として記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ヒドロクロロチアジドの含有量が本剤の承認用量の倍量である 12.5mg を用いたカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合剤の国内臨床試験において、血中尿酸上昇が 146 例中 16 例（11%）に認められている。

15.1.2 海外で実施された疫学研究において、ヒドロクロロチアジドを投与された患者で、基底細胞癌及び有棘細胞癌のリスクが増加することが報告されている<sup>18),19)</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

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：カデチア配合錠 LD・HD 「あすか」

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：日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル

該当しない

日本薬局方 ヒドロクロロチアジド

該当しない

### 2. 有効期間

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

設定されていない

### 5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド ：あり

(2) くすりのしおり ：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エカード配合錠 LD・HD

同 効 薬：ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド配合錠

バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠

テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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                 | 承認年月日           | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日   | 販売開始年月日        |
|---------------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|
| カデチア配合錠 LD<br>「あすか」 | 2016 年 2 月 15 日 | 22800AMX00136 | 2016 年 6 月 17 日 | 2016 年 9 月 5 日 |
| カデチア配合錠 HD<br>「あすか」 |                 | 22800AMX00137 |                 |                |

### 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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬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<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJ コード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| カデチア配合錠 LD<br>「あすか」 | 2149111F1036              | 2149111F1036             | 125069501      | 622506901                |
| カデチア配合錠 HD<br>「あすか」 | 2149111F2032              | 2149111F2032             | 125068801      | 622506801                |

14. 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。



## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品品質情報集 (オレンジブック平成22年2月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課)
- 2) 野田昌邦他:薬理と治療.1996;24(10):2215-2220
- 3) 柴生田由美子他:薬理と治療.1996;24(10):2207-2213
- 4) Wada,T.et al.:Eur.J.Pharmacol.1994;253(1-2):27-34 (PMID:8013547)
- 5) Goodman & Gilman Pharmacology 12th edition.
- 6) 鈴木 伸他:臨床医薬.1996;12(11):2413-2428
- 7) 青井 渉:臨床医薬.1996;12(11):2429-2441
- 8) 藤島正敏他:臨床医薬.1996;12(15):3333-3352
- 9) 荒川規矩男他:臨床医薬.1996;12(11):2195-2211
- 10) 荒川正昭他:臨床医薬.1996;12(11):2267-2296
- 11) 社内資料:生物学的同等性試験
- 12) 阿部真也他:周産期医学.2017;47(10):1353-1355
- 13) 齊藤大祐他:鹿児島産科婦人科学会雑誌.2021;29:49-54
- 14) Rai,A.et al.:Am.J.Respir.Crit.Care.Med.2016;193:A1890
- 15) Jansson,P.S.et al.:J.Emerg.Med.2018;55(6):836-840 (PMID:30314927)
- 16) Vadas,P.:Am.J.Emerg.Med.2020;38(6):1299.e1-e2 (PMID:32139213)
- 17) Kane,S.P.et al.:Perfusion.2018;33(4):320-322 (PMID:29173003)
- 18) Pottegard,A.et al.:J.Intern.Med.2017;282(4):322-331 (PMID:28480532)
- 19) Pedersen,S.A.et al.:J.Am.Acad.Dermatol.2018;78(4): 673-681 (PMID:29217346)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に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

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成9年12月22日付医薬審第487号）
- ・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13年5月31日付医薬審第786号）
- ・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18年11月24日付薬食審査発第1124004号）
- ・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日付薬食審査発第0229号第10号）