

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次部会第

1. 開 会

2. 審議事項

議題1 デフィブロチドナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品エンタイビオ点滴静注用300 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品ビクトーザ皮下注18 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品プロプレス錠2、同錠4、同錠8、同錠12、カンデサルタン錠2 mg「あすか」、同錠4 mg「あすか」、同錠8 mg「あすか」及び同錠12 mg「あすか」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の承認条件について
(ヴォリプリス錠2.5 mg)

議題5 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(Defibrotide)
(5-アミノレブリン酸塩酸塩)

議題6 医療用医薬品の再審査結果について
(エクジエイド懸濁用錠125 mg及び同懸濁用錠500 mg)
(ロナセン錠2 mg、同錠4 mg、同錠8 mg及び同散2%)

4. その他

5. 閉 会

平成31年4月26日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	報告	エンタイビオ点滴静注用300 mg	武田薬品工業(株)	製 販	一 変	ベトリズムブ (遺伝子組換え)	中等症から重症の活動期ク ローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場 合に限る)の効能・効果を追加 とする新効能医薬品	-	残余 (平成 38年7 月1日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	ビクトーザ皮下注18 mg	ノボ ノルディス ク ファーマ(株)	製 販	一 変	リラグルチド (遺伝子組換え)	2型糖尿病を効能・効果とする 新用量・その他の医薬品	-	-	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	①プロプレス錠2 ② 同 錠4 ③ 同 錠8 ④ 同 錠12 ⑤カンデサルタン錠2 mg「あすか」 ⑥ 同 錠4 mg「あすか」 ⑦ 同 錠8 mg「あすか」 ⑧ 同 錠12 mg「あすか」	①～④ 武田テバ薬品 (株) ⑤～⑧ あすか製薬(株)	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	カンデサルタ ン シレキセ チル	高血圧症を効能・効果とし、小 児用量を追加する新用量医薬 品	事前評価 済公知申 請	-	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
武田薬品工業(株)	エンタイバイオ点滴静注用 300 mg	一部変更
一般名	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） （下線部追加）	
用法・用量	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。 （変更なし）	
申請区分	1-（4）新効能医薬品	
再審査期間	残余（2026 年 7 月 1 日まで）	
審査等経過	・承認申請（2018 年 7 月 18 日）	
承認条件	RMP	
その他	なし	

概 要
【対象疾患】 ・クローン病（以下、「CD」）は、主に小腸や大腸の消化管粘膜にアフタやアフタ様潰瘍、縦走潰瘍、数石像等の病変が生じ、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層にわたって侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。腹痛、下痢、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、体重減少、発熱、等の全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す。 ・本邦では、クローン病治療指針（2018 年 3 月改訂）等に基づき、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療等）が選択されている。軽症から中等症の活動期 CD に対してはブデソニドやメサラジン製剤が使用され、中等症から重症では経口ステロイド（プレドニゾン）が、ステロイドの減量・離脱が困難な場合には免疫調節薬が使用される。また、ステロイド等による既存治療で効果不十分又は不耐の場合には抗 TNFα 製剤等の生物学的製剤の使用が考慮される。しかし、生物学的製剤等の治療によっても十分な効果が得られない患者が存在することから、新たな治療選択肢が必要とされている。 ・本邦における CD 患者は 42,789 人であり（難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持数（2016 年度））、本薬の投与対象を踏まえると、本薬が適応となる患者数は更に限定され则认为る。

【開発の経緯】

- ・本薬は中等症から重症の活動期 CD に対する治療薬として既承認の CD 治療薬と異なる作用機序を有しており、新たな治療選択肢になり得るとして開発に至った。

【作用機序・特徴】

- ・本薬はヒト化抗ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体であり、ヒトリンパ球の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと消化管粘膜の粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) の接着を拮抗阻害することにより、CD の病変部へのリンパ球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えられる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

抗ヒト TNF α モノクローナル抗体（作用機序は異なるが同一の効能・効果を有する製剤）

- ・レミケード（インフリキシマブ（遺伝子組換え））
- ・ヒュミラ（アダリムマブ（遺伝子組換え））

抗ヒトインターロイキン-12/23 p40 モノクローナル抗体（作用機序は異なるが同一の効能・効果を有する製剤）

- ・ステラーラ（ウステキヌマブ（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

- ・2019 年 1 月現在、CD に対する治療薬として米国及び欧州を含む 60 カ国以上で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ノボ ノルディ スク ファーマ (株)	ビクトーザ皮下注 18 mg	一部変更
一般名	リラグルチド（遺伝子組換え）	
効能・効果	2 型糖尿病	
用法・用量	通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を維持用量とし、1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1 日 0.9 mg で効果不十分な場合には、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ最高 1.8 mg まで増量できる。 （下線部変更）	
申請区分	1-（6）新用量医薬品 1-（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）	
再審査期間	—	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 7 月 27 日）	
承認条件	なし	
その他	なし	

概 要
【対象疾患】 ・2 型糖尿病 ・糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者数）は約 1000 万人（平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告））。
【開発の経緯】 ・ビクトーザ皮下注 18 mg は、GLP-1 アナログであるリラグルチド（遺伝子組換え）を有効成分として含有する注射剤（以下、「本剤」）である。 ・今般、実施された試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。
【作用機序・特徴】 ・GLP-1 アナログである本剤は、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激し、血糖降下作用を有する。
【類薬】 〔製剤名（一般名）〕 連日投与製剤 ・バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300、同皮下注 10 µg ペン 300（エキセナチド） ・リキスミア皮下注 300 µg（リキシセナチド） 週 1 回投与製剤 ・ビデュリオン皮下注用 2 mg、同皮下注用 2 mg ペン（エキセナチド） ・トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（デュラグルチド（遺伝子組換え）） ・オゼンピック皮下注 2 mg（セマグルチド（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 2 月現在、米国及び欧州を含む 100 カ国以上で承認されており、海外における本剤の維持用量は 1.2 mg 又は 1.8 mg、最大用量は 1.8 mg とされている。

申請者	販売名	新規／一部変更
①②武田テバ薬品㈱ ③④あすか製薬㈱	①プロプレス錠 2、同錠 4、同錠 8、②同錠 12、③カンデサルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」、同錠 8 mg「あすか」、④同錠 12 mg「あすか」	一部変更
一般名	カンデサルタン シレキセチル	
効能・効果	①③： 高血圧症 腎実質性高血圧症 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等症） (変更なし) ②④： 高血圧症 腎実質性高血圧症 (変更なし)	
用法・用量	(変更対象となる効能・効果の用法・用量のみ記載) 高血圧症 成人 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。 小児 通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。 通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。 ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg まで増量する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (①②平成 30 年 12 月 6 日、③④平成 30 年 12 月 7 日)	
承認条件	なし	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 事前評価済公知申請 (平成 30 年 11 月 9 日開催医薬品第一部会において事前評価済)	

概 要
【対象疾患】 ・小児の高血圧症。小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないが、成人と同様に動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患。代表的薬剤として、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬のリシノプリルやエナラプリル、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬（ARB）のバルサルタンが用いられる。
【開発の経緯】 ・本邦では、本薬の製剤は1993年に「高血圧症、腎実質性高血圧症」、2005年に「慢性心不全（軽症～中等度の状態で、ACE阻害剤の投与が適切ではない場合）」の効能・効果で承認されている。なお、カンデサルタン錠2mg「あすか」他は、後発医薬品である。 ・国内外の公表文献、国内外の教科書及びガイドラインの記載状況、並びに国内における使用実態を踏まえ、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、開発要望が提出された。当該会議で取り纏められた公知申請への該当性に係る報告書を基に、平成30年11月9日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われた結果、本申請が可能であると判断された。
【作用機序・特徴】 ・本薬は体内で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AⅡタイプ1（AT1）受容体においてAⅡと拮抗し、血管収縮作用を抑制した結果、末梢血管抵抗が低下し、降圧作用を示す。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 AⅡ受容体拮抗薬 ・ディオバン（バルサルタン）：6歳以上の小児 ACE阻害薬 ・レニベース、エナラート（エナラプリル）：生後1カ月以上の小児
【海外の開発状況】 ・1歳以上6歳未満の小児に対する用法・用量は米国、6歳以上の小児に対する用法・用量は米国、英国、独国、仏国、加国及びスイスにおいて承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	デフィブロチドナトリウム
申 請 者	日本新薬株式会社
予定される効能・効果	肝中心静脈閉塞症（肝類洞閉塞症候群）
疾 病 の 概 要	肝中心静脈閉塞症（以下、「VOD」）は肝類洞閉塞症候群（以下、「SOS」）とも呼ばれ、主に、造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）前の骨髄破壊的前処置（化学療法、全身放射線照射等）により、肝類洞内皮細胞が傷害され、肝類洞の狭小化や血流停滞を生じ、引き続いて凝固能亢進による血栓形成や肝類洞の線維化が進行し、肝中心静脈が閉塞する疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ HSCT年間実施件数及びHSCT後のVOD/SOS発症率により推定されるHSCT後のVOD/SOSの患者数は年間403例であり、また、HSCTを実施しない場合でも、イノツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）、ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）等の化学療法及び化学療法/放射線照射によりVODを発症することが報告されており、これら化学療法等を施行される推定患者数、及びそれによるVOD/SOS発症率から、化学療法/放射線照射後のVOD/SOSの患者数は、年間23～58例と算出されるため、本邦におけるVOD/SOSの患者数は年間461例程度と推定される。 以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ VOD/SOSの多くはHSCT後3週間以内に発症し、重症例では多臓器不全を伴う致死的な疾患である。 ・ 現在のVOD/SOSに対する薬物治療については、本邦ではVOD/SOSを適応症とする既承認薬は存在しない。そして、欧米のガイドライン等では、VOD/SOSに対する治療薬として唯一推奨されている。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 海外第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が検討され、その試験成績に基づき、欧州、米国で承認されている。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

備考：Defibrotideは、造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症（肝類洞閉塞症候群）を予定される効能又は効果として、2018年9月に希少疾病用医薬品に指定されている。

平成31年4月26日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
4	ヴォリブリス錠 2.5mg	グラクソ・スミスクライン株式会社	アンブリセンタン	肺動脈性肺高血圧症	通常、成人にはアンブリセンタンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10 mgを超えない範囲で適宜増量する。	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成22年7月23日	機構は、提出された資料から、承認条件である「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」について対応されたものと判断した。

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(30薬)第419号	Defibrotide	造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症（肝類洞閉塞症候群）	日本新薬株式会社	平成30年9月14日
2	(22薬)第233号	5-アミノレブリン酸塩酸塩	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化	SBIファーマ株式会社	平成24年7月4日

平成31年4月26日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	エクゼイド懸濁用錠125mg エクゼイド懸濁用錠500mg	ノバルティス ファーマ株式会社	デフェラシロクス	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）	平成20年4月16日	8年	カテゴリー1	—
2	① ロナセン錠2 mg ② ロナセン錠4 mg ③ ロナセン錠8 mg ④ ロナセン散2%	大日本住友製薬 株式会社	プロナンセリン	統合失調症	①②④ 平成20年1月25日 ③ 平成21年12月2日	①②④ 10年間 ③ ①②④の残余期間（平成21年12月2日～平成30年1月24日）	カテゴリー1	—

添付文書案

ヒト化抗ヒト $\alpha\beta$ インテグリンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号 872399

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：遮光保存。2～8℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

エンタイビオ点滴静注用 300mg

「タケダ」

Entyvio for I.V. Infusion 300mg.

承認番号	薬価収載	販売開始
23000AMX00483	2018 年 8 月	2018 年 11 月
効能追加		20XX 年 X 月

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

【警告】

＜効能共通＞

1. 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

＜潰瘍性大腸炎＞

2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分調整すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

＜クローン病＞

3. 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分調整すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 (1バイアル中)	ベドリズマブ (遺伝子組換え) ^{注2)}	331.2mg ^{注3)}
添 加 物 (1バイアル中)	L-ヒスチジン	25.33mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	23.63mg
	L-アルギニン塩酸塩	145.34mg
	精製白糖	552mg
	ポリソルベート 80	3.31mg
性 状	白色からほとんど白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	
pH	6.3 ^{注4)}	
浸透圧比	約 1 ^{注4)} (生理食塩液に対する比)	

注 2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。

注 3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから 300mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 4.8mL で溶解した薬液全量のうち、5mL に含まれる量は 300mg となる。

注 4) 注射用水 4.8mL で溶解後、生理食塩液 100mL で希釈したとき。

【効能・効果】

- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- 中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜潰瘍性大腸炎＞

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。〔臨床成績〕の項参照）

＜クローン病＞

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。〔臨床成績〕の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1) 本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。〔臨床成績〕の項参照）
- 2) 本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、十分に観察すること。〕〔警告〕、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
 - (2) 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕〔警告〕、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は $\alpha\beta$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。〔警告〕、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
 - (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医

師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。

- (3) 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度の Infusion reaction の発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（【禁忌】及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。
- (5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種した生ワクチンによる病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された437例中109例（24.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はウイルス性上気道感染9例（2.1%）、発熱8例（1.8%）及び潰瘍性大腸炎、悪心、倦怠感、関節痛、発疹各7例（1.6%）であった。

また、海外臨床試験において本剤300mgを投与された1,922例中642例（33.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛89例（4.6%）、悪心66例（3.4%）及び上気道感染44例（2.3%）であった。

(1) 重大な副作用

1) Infusion reaction (3.6%^{注5)})

アナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項参照）

2) 重篤な感染症 (1.4%^{注5)})

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（【警告】、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）(0%^{注5)})

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいてPMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、

四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5% ^{注5)}	0.1%未満 ^{注5)}
1) 精神神経系	頭痛	
2) 消化器	悪心	
3) 呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	
4) 皮膚	発疹、そう痒症	
5) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	
6) その他	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

注5)本剤の国内外臨床試験における頻度

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 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女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。¹²⁾ 本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

7. 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）。

8. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

(1) 溶解

- 1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- 2) バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。
- 3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- 4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

(2) 希釈

- 1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。
- 2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使

用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥剤の溶解後 12 時間以内、又は 2~8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3) 投与時

- 1) 本剤は 30 分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
- 2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液 30mL でフラッシュすること。

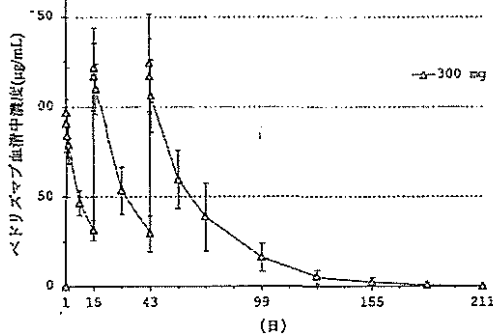
9. その他の注意

- (1) 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。([臨床成績]の項参照)
- (2) 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。³⁾

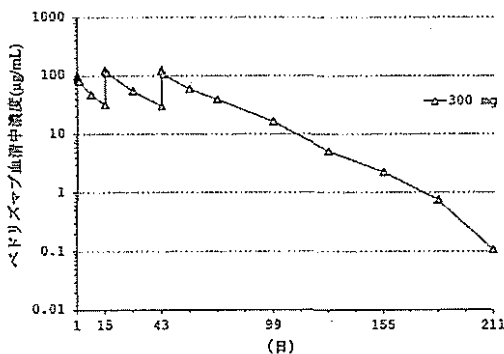
【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300mg を 0、2 及び 6 週（1、15 及び 43 日目）に点滴静注した時のベドリズマブの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。²⁾



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血中濃度推移（算術平均値±標準偏差）



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血中濃度推移（算術平均値）

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1 日目	43 日目
AUC (Day 0-14) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ^{注6)}	6	739 (12.4)	1154 (22.2)
AUC (Day 0-56) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ^{注7)}	6	-	2511 (33.1)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	6	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
T _{1/2} (day)	6	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	6	0.258 (16.2)	-
V _z (L)	6	3.50 (12.2)	-

[幾何平均値 (CV%)、T_{1/2}は算術平均値]

注6) 投与から 14 日目までの血中濃度-時間曲線下面積

注7) 投与から 56 日目までの血中濃度-時間曲線下面積

- (2) 中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 300mg を 0 週、2 週、6 週に点滴静注し、以降 8 週間隔で点滴静注した時の 14、22 及び 30 週のベドリズマブの血中濃度推移を以下に示す。²⁾

	14 週	22 週	30 週
例数	30	26	25
血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	17.31±7.19	14.45±6.03	13.77±6.37

[算術平均値±標準偏差]

- (3) 中等症から重症の活動期日本人クローン病患者を対象に本剤 300mg を 0 週、2 週、6 週に点滴静注し、以降 8 週間隔で点滴静注した時の 14、22 及び 30 週のベドリズマブの血中濃度推移を以下に示す。⁶⁾

	14 週	22 週	30 週
例数	10	9	8
血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	11.20±8.58	9.10±6.18	9.01±6.88

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布²⁾

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ 450mg を静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。（外国人のデータ）（本剤の承認用量は【用法・用量】の項参照）

3. 排泄

ベドリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

<潰瘍性大腸炎>

1. 国内第 III 相臨床試験²⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週、6 週時に点滴静注した。3 回投与後、10 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10 週時点成績

		改善率 ^{注8)}		p 値 ^{注9)}
		本剤	プラセボ	
全体		39.6% (65/164 例)	32.9% (27/82 例)	0.2722
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	53.2% (42/79 例)	36.6% (15/41 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	27.1% (23/85 例)	29.3% (12/41 例)	-

注8) 改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30% 以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

注9) 抗 TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした

Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 3 回（0 週、2 週、6 週）点滴静注後に改善が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。60 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 60 週時点成績

		寛解率 ^{注10)}		p 値 ^{注11)}
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41 例)	31.0% (13/42 例)	0.0210
部分集団	抗 TNF α 治療歴無	54.2% (13/24 例)	35.7% (10/28 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	58.8% (10/17 例)	21.4% (3/14 例)	-

注 10) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下

注 11) 抗 TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした

Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第 III 相臨床試験²⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週時に点滴静注後、6 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験 6 週時点成績

		改善率 ^{注12)}		p 値 ^{注13)}
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225 例)	25.5% (38/149 例)	<0.0001
部分集団	抗 TNF α 治療歴無	53.1% (69/130 例)	26.3% (20/76 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	38.9% (37/95 例)	24.7% (18/73 例)	-

注 12) 改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30% 以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

注 13) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 0 週、2 週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。52 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52 週時点成績

		寛解率 ^{注14)}		p 値 ^{注15)}
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122 例)	15.9% (20/126 例)	<0.0001
部分集団	抗 TNF α 治療歴無	45.8% (33/72 例)	19.0% (15/79 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	36.0% (18/50 例)	10.6% (5/47 例)	-

注 14) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下

注 15) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<クローン病>

3. 国内第 III 相臨床試験⁹⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週、6 週時に点滴静注した。3 回投与後、10 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10 週時点成績

		改善率 ^{注16)}		p 値 ^{注17)}
		本剤	プラセボ	
全体		26.6% (21/79 例)	16.7% (13/78 例)	0.1448
部分集団	抗 TNF α 治療歴無	50.0% (9/18 例)	25.0% (4/16 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	19.7% (12/61 例)	14.5% (9/62 例)	-

注 16) 改善：CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少

注 17) 抗 TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした

Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準：10%

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 3 回（0 週、2 週、6 週）点滴静注後に CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上の減少が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。60 週時点の寛解率は下表のとおりである。

二重盲検比較試験 60 週時点成績

		寛解率 ^{注18)}	
		本剤	プラセボ
全体		41.7% (5/12 例)	16.7% (2/12 例)
部分集団	抗 TNF α 治療歴無	50.0% (2/4 例)	40.0% (2/5 例)
	抗 TNF α 治療歴有	37.5% (3/8 例)	0.0% (0/7 例)

注 18) 寛解：CDAI スコアが 150 以下

4. 海外第 III 相臨床試験⁹⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週時に点滴静注後、6 週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 6週時点成績

		寛解率 ^{注19)}		p値 ^{注21)}
		本剤	プラセボ	
全体		14.5% (32/220 例)	6.8% (10/148 例)	0.0206
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	17.4% (19/109 例)	9.2% (7/76 例)	=
	抗 TNF α 治療歴有	11.7% (13/111 例)	4.2% (3/72 例)	
		改善率 ^{注20)}		p値 ^{注21)}
		本剤	プラセボ	
全体		31.4% (69/220 例)	25.7% (38/148 例)	0.2322
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	42.2% (46/109 例)	30.3% (23/76 例)	=
	抗 TNF α 治療歴有	20.7% (23/111 例)	20.8% (15/72 例)	

注 19) 寛解: CDAI スコアが 150 以下

注 20) 改善: CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少

注 21) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定、Hochberg 法により検定の多重性を調整

(2) 維持療法

他の薬物療法 (ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤) で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 0 週、2 週時に点滴静注後に CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上の減少が認められた患者に以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。52 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52 週時点成績

		寛解率 ^{注22)}		p値 ^{注23)}
		本剤	プラセボ	
全体		39.0% (60/154 例)	21.6% (33/153 例)	0.0007
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	51.5% (34/66 例)	26.8% (19/71 例)	=
	抗 TNF α 治療歴有	29.5% (26/88 例)	17.1% (14/82 例)	

注 22) 寛解: CDAI スコアが 150 以下

注 23) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<効能共通>

5. 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 3.0% (8 例/269 例中) であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 6.0% (86 例/1427 例中) であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリー T リンパ球表面に発現する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) との

結合は阻害しなかった。(in vitro)¹⁰⁾

2. 薬理作用

- (1) ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1 はワタボウシタマリン (慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル) において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。¹¹⁾
- (2) ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。¹²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベドリズマブ (遺伝子組換え)

(Vedolizumab [Genetical Recombination]) [JAN]

本 質: ベドリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

点滴静注用 300mg: 1 バイアル

【主要文献】

- 1) Lahat A, et al.: J Crohns Colitis, 12(1):120, 2018.
- 2) Julsgaard M, et al.: Gastroenterology, 154(3):752, 2018.
- 3) ベドリズマブの薬力学試験成績 (社内資料)
- 4) ベドリズマブの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 5) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 6) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 7) ベドリズマブの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 8) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 9) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)

- 10) Soler D, et al.: J Pharmacol Exp Ther, 330(3):864, 2009.
- 11) Hesterberg PE, et al.: Gastroenterology, 111(5):1373, 1996.
- 12) Fedyk ER, et al.: Inflamm Bowel Dis, 18(11): 2107, 2012.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

*2019年XX月改訂（第1版、用量変更）20190320 4.0版
新たに得られた臨床試験のデータに基づき変更した箇所に下線を付す。

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	22200AMX00236000
販売開始	2010年6月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：製造後30ヵ月

劇薬
処方箋医薬品[※]

ヒト GLP-1 アナログ注射液
リラグルチド（遺伝子組換え）

ビクトーザ[®]皮下注18mg

Victoza[®] Subcutaneous Injection 18mg

注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者【インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。】
- 2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合【インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。】

3. 組成・性状

3.1 組成

1 筒（3mL）

有効成分	リラグルチド（遺伝子組換え）	18.0mg
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.26mg
	フェノール	16.5mg
	プロピレングリコール	42.0mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤
	本剤は無色澄明の液であり、滴りを認めない。
pH	7.90～8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.1

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

*通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9mgを維持用量とし、1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減し、1日0.9mgで効果不十分な場合には、1週間以上の間隔で0.3mgずつ最高1.8mgまで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- *7.2 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。
良好な忍容性が得られない患者では減量を考慮し、さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、減量前又は休薬前の用量の投与を再開できる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、

患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

- 8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.3 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.4、11.1.1参照]
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]
- 8.5 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.7 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2参照]
- 8.8 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.9 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

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 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.3参照]
 - 9.1.2 膵炎の既往歴のある患者
[8.5、8.6、11.1.2参照]
 - 9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者
十分な使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
[8.3、11.1.1参照]

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せずインスリンを使用すること。
ラットにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大臨床用量である1.8mg投与時の約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因する

ものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

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
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖症の発現に注意し、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。スルホニルウレア剤と本剤の併用時に同剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなる可能性がある。	血糖降下作用が増強される。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等の低血糖症状があらわれることがある。また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.4、10.2、17.1.1-17.1.5 参照]

11.1.2 膵炎（頻度不明）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。[8.5、8.6、9.1.2 参照]

11.1.3 腸閉塞（頻度不明）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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。[9.1.1 参照]

*11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度			
	5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
血液及びリンパ系障害			貧血	
内分泌障害		甲状腺腫瘍		
代謝及び栄養障害		食欲減退	高脂血症	脱水
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	
眼障害		糖尿病性網膜症		
心臓障害			心室性期外収縮	心拍数増加 ^{注1)}
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽	
胃腸障害	便秘、悪心	下痢、腹部不快感、消化不良、腹部膨満、嘔吐、腹痛	胃食道逆流性疾患、胃炎、 <u>おくび</u>	鼓腸
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎、胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、 <u>紅斑</u> 、 <u>湿疹</u> 、 <u>発疹</u>	
全身障害及び投与部位状態		注射部位反応（ <u>紅斑</u> 、 <u>発疹</u> 、 <u>内出血</u> 、 <u>疼痛</u> 等）	倦怠感、胸痛	
臨床検査 ^{注2)}		酵素系（リパーゼ、 <u>アミラーゼ</u> 等） <u>増加</u>	ALT 増加、AST 増加、 <u>体重減少</u>	

注1) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2) これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

(1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。

本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2～3cm 離すこと。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

14.1.4 その他

(1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

(3) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(4) カートリッジに薬液を補充してはならない。

(5) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際には PT-INR 等のモニタリングの実施等を考慮すること。類薬でワルファリンとの併用時に PT-INR 増加の報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。

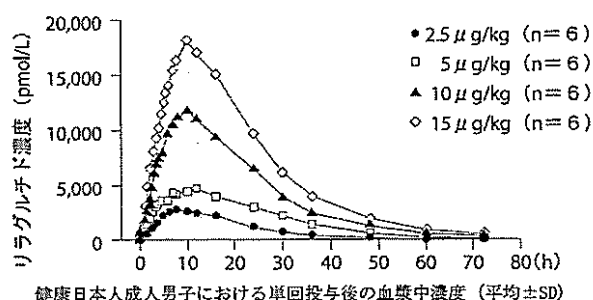
血中カルシトニン値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群（3.3件/100人・年）及びプラセボ群（3.0件/100人・年）で同程度であった¹⁾。甲状腺線様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。[8.7参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15 μ g/kg（体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当）又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され（ t_{max} : 7.5~11時間、中央値）、半減期10~11時間（平均値）で血漿中から消失した¹⁾。



16.1.2 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10 μ g/kg（体重60kgとすると、本剤0.3及び0.6mgに相当）又はプラセボを1週間に5 μ g/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終回投与後の t_{max} は9~12時間（中央値）であり、半減期は14~15時間（平均値）であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された¹⁾。

日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値±標準偏差は10.1±4.2nmol/Lであった（42例）²⁾。272例の日本人2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤1.8mgを1日1回投与した際の定常状態における平均血漿中濃度（推定値）は、20.9nmol/Lであった¹⁰⁾。

16.2 吸収

本剤5 μ g/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37%であった（6例）³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

本剤のヒト血漿に対する*in vitro*タンパク結合率は、0.1~1000nmol/L（ 10^{-6} ~ 10^{-10} mol/L）の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及び α -酸性糖タンパクに対する*in vitro*結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

16.4 代謝

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにDPP-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが*in vitro*試験において示されている。

³Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたラベル体は主に未変化体であった。その他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100 μ mol/Lの濃度まで、CYP分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった〔50%阻害濃度（ IC_{50} ）>100 μ mol/L〕（外国人データ）。

16.5 排泄

³Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6~8日までに尿又は糞中に排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者〔クレアチニンクリアランス（Ccr）による分類〕における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（Ccr 80mL/min超）と比較検討した結果を以下に示す⁴⁾（外国人データ）。

腎機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:Ccr 50超~80mL/min)	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常 (中等度:Ccr 30超~50mL/min)	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常 (重度:Ccr 30mL/min以下)	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常 (末期:血液透析を必要とする被験者)	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度7例、重度5例、末期6例
注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

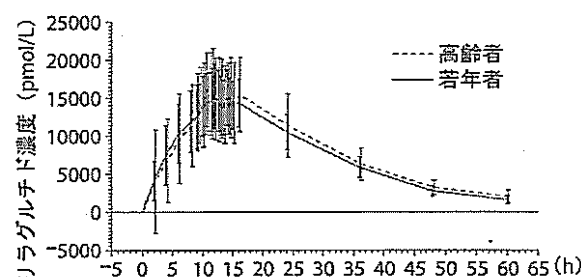
肝機能障害の程度の異なる外国人被験者〔Child-Pugh scoresに基づく分類〕における本剤0.75mg単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す⁵⁾（外国人データ）。

肝機能	AUC _{0-inf}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh分類A)	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh分類B)	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常 (重度: Child-Pugh分類C)	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

被験者数: 正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例
注: 比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者（21~45歳: 平均年齢33歳）及び高齢者（65~83歳: 平均年齢69歳）で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった〔AUC_{0-t}の比（高齢者/若年者）と90%信頼区間: 0.94 [0.84; 1.06]]⁶⁾（外国人データ）。[9.8参照]



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度（平均±SD）

16.7 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤 1.8mg 又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチンルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す（外国人データ）。

経口薬	投与量	N	AUC ₀₋₂₄ 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]	t _{max} 差 (h) [90%信頼区間]
パラセタモール	1.0g	18	1.04 [0.97; 1.10]	0.69 [0.56; 0.85]	0.25 [0.00; 1.54]
アトルバスタチン	40mg	42	0.95 [0.89; 1.01]	0.62 [0.53; 0.72]	1.25 [1.00; 1.50]
グリセオフルビン	500mg	22	1.10 [1.01; 1.19]	1.37 [1.24; 1.51]	0.00 [-7.00; 2.00]
リシノプリル	20mg	40	0.85 [0.75; 0.97]	0.73 [0.63; 0.85]	2.00 [2.00; 3.00]
ジゴキシン	1mg	27	0.84 [0.72; 0.98]	0.69 [0.60; 0.79]	1.125 [0.50; 1.25]
エチンルエストラジオール	0.03mg	21	1.06 [0.99; 1.13]	0.88 [0.79; 0.97]	1.50 [1.00; 2.50]
レボノルゲストレル	0.15mg	14	1.18 [1.04; 1.34]	0.87 [0.75; 1.00]	1.50 [0.50; 2.00]

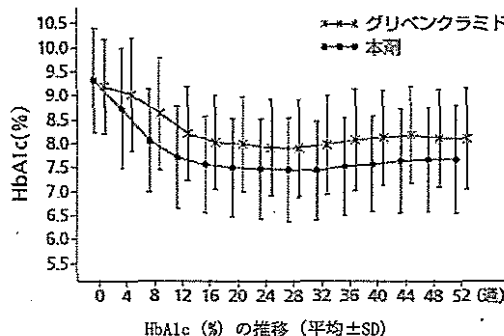
比：本剤/プラセボ、差：本剤-プラセボ
注：AUC₀₋₂₄

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法（国内第 III 相試験）

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者 400 例を対象とし、本剤 1 日 0.9mg（268 例）又はグリベンクラミド 1 日 1.25～2.5mg（132 例）を 52 週投与した。本剤は、毎週 0.3mg ずつ漸増し、0.9mg まで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後 24 週の HbA1c を指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。投与後 24 週の HbA1c が治療目標である 6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で 26.9%、グリベンクラミド投与群で 10.6%であった。その他の結果は下表のとおりであった⁷⁾。



項目	投与開始前の平均	投与群	投与後 24 週 N	最小二乗平均 (標準誤差)	群差 (95%信頼区間)
HbA1c (%)	9.30	本剤	263	7.38 (0.07)	-0.51 (-0.72, -0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90 (0.10)	
FPG (mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2 (1.9)	-12.9 (-18.2, -7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1 (2.5)	
AUC ₀₋₂₄ (h·mg/dL)	883.63	本剤	243	577.54 (9.53)	-93.05 (-119.61, -66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60 (12.69)	

投与開始前から投与後 24 週までの体重の変化量は、本剤投与群において -0.92kg、グリベンクラミド投与群において 0.99kg であった⁷⁾。

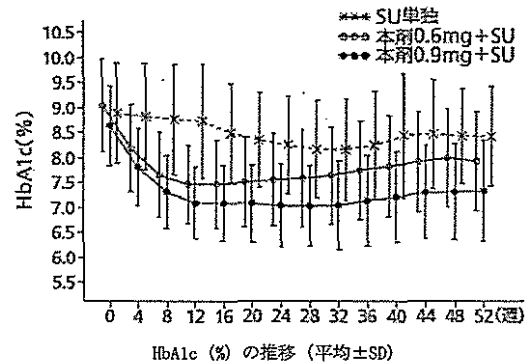
投与後 52 週までの重大でない低血糖（血糖値<56mg/dL）の発現は、グリベンクラミド群（1.10%）に比べて、本剤投与群（0.19%）で低かった（注：被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数）⁸⁾。[11.1.1 参照]

17.1.2 スルホニルウレア剤（SU 剤）との併用療法（国内第 III 相試験）

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の 2 型糖尿病患者 264 例を対象とし、本剤 1 日 0.6mg（88 例）、0.9mg（88 例）又はプラセボ（88 例）を朝又は夕に、投与中の SU 剤と併用して 52 週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後 24 週の HbA1c を指標とした血糖コントロールに関して、本剤 0.9mg と SU 剤との併用療法の SU 剤単独療法に對

る優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。

本剤 0.9mg と SU 剤の併用療法と SU 剤単独療法との間に有意差が認められたため、本剤 0.6mg と SU 剤の併用療法と SU 剤単独療法との比較を実施し、本剤 0.6mg と SU 剤との併用療法についても SU 剤単独療法に対する優越性が認められた（ $p < 0.0001$ ）。投与後 24 週の HbA1c が治療目標である 6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤 0.6mg+SU 併用療法群で 23.9%、本剤 0.9mg+SU 併用療法群で 46.6%、SU 単独療法群で 4.5%であった。その他の結果は下表のとおりであった⁹⁾。

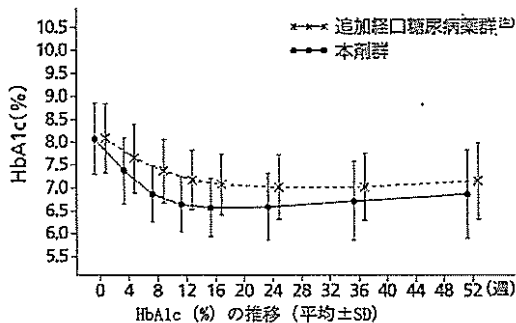


項目	投与開始前の平均	投与群	投与後 24 週		群差 (95%信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA1c (%)	8.84	本剤 0.6mg+SU	86	7.41 (0.11)	-1.02 (-1.27, -0.77)
		本剤 0.9mg+SU	87	7.14 (0.11)	-1.29 (-1.54, -1.04)
		SU 剤単独	88	8.43 (0.11)	
FPG (mg/dL)	171.1	本剤 0.6mg+SU	85	132.2 (3.5)	-26.4 (-34.5, -18.2)
		本剤 0.9mg+SU	86	126.2 (3.5)	-32.4 (-40.5, -24.2)
		SU 剤単独	87	158.5 (3.5)	
AUC ₀₋₂₄ (h·mg/dL)	767.28	本剤 0.6mg+SU	83	614.58 (14.75)	-111.15 (-147.61, -74.68)
		本剤 0.9mg+SU	84	575.50 (15.01)	-150.22 (-186.32, -114.12)
		SU 剤単独	71	725.72 (15.71)	

投与開始前から投与後 24 週までの体重の変化量は、本剤 0.6mg+SU 併用療法群において 0.06kg、本剤 0.9mg+SU 併用療法群において -0.37kg、SU 単独療法群において -1.12kg であった⁹⁾。投与後 52 週までの重大でない低血糖（血糖値<56mg/dL）の発現において、本剤と SU 剤との併用療法群と SU 単独療法群との間に差は認められなかった（被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数：本剤 0.6mg+SU 併用療法群 1.44、本剤 0.9mg+SU 併用療法群 1.37、SU 単独療法群 1.29）¹⁰⁾。[11.1.1 参照]

17.1.3 経口糖尿病薬との併用療法（国内第 III 相試験）

経口糖尿病薬（速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤）単剤にて治療中の 2 型糖尿病患者 360 例を対象とし、前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤 1 日 0.9mg（240 例）又は追加の経口糖尿病薬（前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う）（120 例）を、投与中の経口糖尿病薬と併用して 52 週間投与した。投与後 52 週における HbA1c の変化量（平均±SD）は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法（以下、本剤群）で -1.21±0.90%（ベースライン：8.1±0.8%）、経口糖尿病薬を追加した 2 剤併用療法（以下、追加経口糖尿病薬群）で、-0.95±0.74%（ベースライン：8.1±0.8%）であった。投与後 52 週の HbA1c が治療目標である 7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群で 64.9%、追加経口糖尿病薬群で 45.8%であった¹¹⁾。



注) 追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、DPP-4阻害剤 51 例、メトホルミン 30 例、 α -グルコシダーゼ阻害剤 16 例、スルホニルウレア剤 14 例、チアゾリジン系薬剤 5 例、速効型インスリン分泌促進剤 4 例であった。

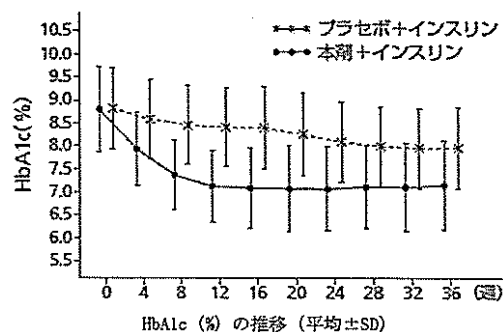
本剤群における前治療の経口糖尿病薬別の HbA1c の変化量は以下のとおりであった¹²⁾。

HbA1c (%)	N	投与開始時	投与後 52 週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α -グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)
平均 (SD)			

重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖 (血糖値 <56mg/dL) の発現は少なく、52 週間の投与期間中に、本剤群で 240 例中 2 例 (0.8%) (α -グルコシダーゼ阻害剤併用: 1 例、チアゾリジン系薬剤併用: 1 例) に計 7 件、追加経口糖尿病薬群で 120 例中 2 例 (1.7%) (速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用: 1 例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用: 1 例) に計 2 件報告された。重大でない低血糖の被験者 1 人 1 年間あたりの発現件数は、本剤群で 0.03、追加経口糖尿病薬群で 0.02 であった¹¹⁾。[11.1.1 参照]

17.1.4 インスリン製剤との併用療法 (国内第 III 相試験)

インスリン製剤 (Basal インスリン、混合型インスリン又は Basal-Bolus 療法) にて治療中の 2 型糖尿病患者 257 例を対象とし、前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤 0.9mg (127 例) 又はプラセボ (130 例) を 1 日 1 回、インスリン製剤と併用して 36 週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の 16 週間では固定し、その後の 20 週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイドランスに従って調節された。プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインから投与後 16 週までの変化量に関して、本剤とインスリン (固定用量) の併用療法のインスリン単独療法 (固定用量; プラセボ併用) に対する優越性が検証された [群差 (本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法) の推定値: -1.30% [95%信頼区間: -1.47; -1.13], $p < 0.0001$]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後 36 週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された [群差 (本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法) の推定値: -0.81% [95%信頼区間: -0.99; -0.63], $p < 0.0001$]。投与後 16 週の HbA1c が治療目標である 7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で 52.8%、インスリン単独療法で 3.1%、投与後 36 週では、本剤とインスリンの併用療法で 55.9%、インスリン単独療法で 9.3%であった¹³⁾。



前治療のインスリン療法別の HbA1c の変化量は以下のとおりであった^{13) 14)}。

HbA1c (%)	N	投与開始時	投与後 16 週	投与後 36 週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.88)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.59 (0.82)
インスリン単独療法 (プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)
平均 (SD)				

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖 (血糖値 <56mg/dL) は、36 週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で 127 例中 42 例 (33.1%) [Basal インスリン: 50 例中 8 例 (16.0%)、混合型インスリン: 50 例中 21 例 (42.0%)、Basal-Bolus 療法: 27 例中 13 例 (48.1%)]、インスリン単独療法で 130 例中 36 例 (27.7%) [Basal インスリン: 50 例中 4 例 (8.0%)、混合型インスリン: 52 例中 23 例 (44.2%)、Basal-Bolus 療法: 28 例中 9 例 (32.1%)] で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法 (1.2%) 及びインスリン単独療法 (1.3%) 間で有意差は認められなかった [群比 (本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法) の推定値: 0.94 [95%信頼区間: 0.52; 1.70]、注: 被験者 1 人 1 年間あたりの発現件数]¹³⁾。[11.1.1 参照]

17.1.5 リラグルチド 1.8mg/日の有効性及び安全性の検討

(1) 単独療法 (国内第 III 相試験)

リラグルチド 0.9mg/日による 12 週間 (観察期間) の治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 466 例を対象とし、本剤 1 日 0.9mg (233 例) 又は本剤 1 日 1.8mg (233 例) を 26 週間投与した (主要期間)。本剤 1.8mg 群ではさらに 26 週間延長した (延長期間)。無作為割り付け後、本剤 1.8mg 群では 1 週間に 0.3mg ずつ、1.8mg まで漸増した。プライマリーエンドポイントである投与後 26 週の HbA1c の変化量について、本剤 1.8mg の本剤 0.9mg に対する優越性が検証された。

HbA1c (%)	N	無作為割り付け時	投与後 26 週までの変化量	群差 (95%信頼区間)
本剤 1.8mg	233	8.14 (1.02)	-0.23 (0.90)	-0.40 (-0.55; -0.24)
本剤 0.9mg	233	8.10 (0.87)	0.17 (0.85)	
平均 (SD)				

26 週間の主要期間中、重大な低血糖は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖¹⁵⁾が本剤 0.9 mg 群で 1 件報告された [注: 重大な低血糖 (米国糖尿病学会分類による) 又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値 (血漿) が 56mg/dL 未満の低血糖]¹⁵⁾。

経口糖尿病薬（メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、SGLT-2 阻害薬又は速効型インスリン分泌促進剤）単剤にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 1 日 1.8mg（273 例）を投与中の経口糖尿病薬と併用して 52 週間投与した。

HbA1c (%)	N	投与開始時	投与後 52 週 までの変化量
メトホルミン	47	8.30 (0.90)	-2.09 (0.98)
α-グルコシダーゼ阻害剤	41	8.30 (1.05)	-1.90 (1.09)
チアゾリジン系薬剤	42	8.15 (0.94)	-1.84 (0.80)
スルホニルウレア剤	42	8.44 (1.08)	-1.56 (0.93)
SGLT-2 阻害薬	61	8.33 (0.91)	-1.74 (0.89)
速効型インスリン分泌促進剤	40	8.38 (1.11)	-1.67 (0.76)

26



※20××年×月改訂(第×版)
※2017年6月改訂

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
処方箋医薬品^{※1}

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

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

プロプレス錠2
プロプレス錠4
プロプレス錠8
プロプレス錠12

BLOPRESS[®] Tablets 2, 4, 8 & 12

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月
効能追加(錠2,4,8のみ)			2005年10月
再審査結果			2011年12月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し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」の項参照)

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。

プロプレス錠 2：1錠中カンデサルタン シレキセチル2mgを含有する白色～帯黄白色の素錠である。

プロプレス錠 4：1錠中カンデサルタン シレキセチル4mgを含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。

プロプレス錠 8：1錠中カンデサルタン シレキセチル8mgを含有するごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

プロプレス錠12：1錠中カンデサルタン シレキセチル12mgを含有するうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

	識別コード	形状			直径(mm)	厚さ(mm)
		上面	下面	側面		
プロプレス錠 2	295				7.1	2.6
プロプレス錠 4	296				7.1	2.6
プロプレス錠 8	297				7.1	2.6
プロプレス錠 12	298				7.1	2.6

添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物(以上全製剤に含有)、黄色5号(錠8, 12にのみ含有)

【効能・効果、用法・用量】

プロプレス錠2・4・8・12の場合

	効能・効果	用法・用量
**	高血圧症	成人 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。 小児 通常、1歳以上6歳未満の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして0.05～0.3mg/kgを経口投与する。 通常、6歳以上の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。

腎実質性高血圧症

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

プロプレス錠2・4・8の場合

効能・効果	用法・用量
下記の状態、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全(軽症～中等症)	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

慢性心不全の場合

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

** 高血圧症の場合

小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。

慢性心不全の場合

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

【使用上の注意】

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

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

高血圧症及び慢性心不全共通

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (3) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。

高血圧症の場合

- (1) 本剤の投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者

イ. 嚴重な減塩療法中の患者

ウ. 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）

エ. 低ナトリウム血症の患者

オ. 腎障害のある患者

カ. 心不全の患者

慢性心不全の場合

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

ア. 血液透析中の患者

イ. 嚴重な減塩療法中の患者

ウ. 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）

エ. 低ナトリウム血症の患者

オ. 腎障害のある患者

カ. 低血圧の患者

キ. NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリウムテレン等 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。	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。 危険因子：特に腎機能障害のある患者

利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、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。
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。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿管におけるリチウムの再吸収が促進される。
次の薬剤により併用治療されている場合 (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。 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。 非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

高血圧症の場合：承認時までの試験では928例中226例（24.4％）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では4,152例中215例（5.2％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。慢性心不全の場合：承認時までの試験では496例中239例（48.2％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において58.9％、プラセボ投与群において51.0％に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に4例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に2例（再狭窄部へのPTCA施行、脳梗塞）、重篤な副作用が本剤群で2例（急性腎障害、胃潰瘍）、プラセボ群で1例（十二指腸潰瘍）

みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査(長期使用)では1,087例中126例(11.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

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

1)血管浮腫：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

※3)急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)高カリウム血症：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

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

6)無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

9)低血糖：低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1)過敏症 ^{注2)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、痒疹、光線過敏症	
2)循環器	めまい ^{注3)} 、ふらつき ^{注3)} 、立ちくらみ ^{注3)} 、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動
3)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
4)消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常
5)肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇	
6)血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少	
7)腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
8)その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中CK(CPK)上昇、CRP上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

慢性心不全の場合

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

	5%以上	0.1～5%未満
1)過敏症 ^{注2)}		発疹、痒疹
2)循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり
3)精神神経系		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感
4)消化器		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感
5)肝臓	γ -GTP上昇	ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、ALPの上昇
6)血液	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少
7)腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	蛋白尿
8)その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中CK(CPK)上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少

注2)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、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)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/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。]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300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。]

※7. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない)。

(2)糸球体ろ過量(GFR)が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(3)小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態(発熱、脱水)の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[「慎重投与」の項(3)及び「相互作用」の項参照]

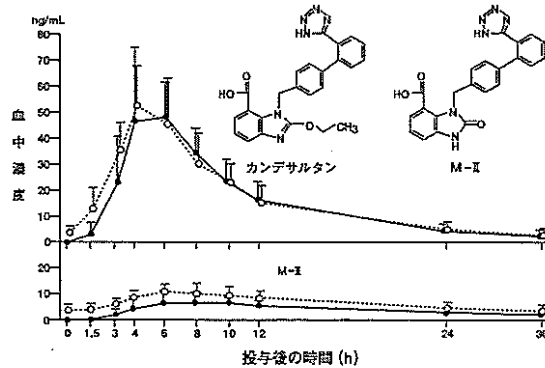
8. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁻⁵⁾

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



測定物質	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)
カンデサルタン	1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91 ^M	2.2±1.4	9.5±5.1
	9日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-II	1日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48 ^N	—	8.9±2.6 ^N
	9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1 ^N

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

高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害(血清クレアチニン:0.6~3.6 mg/dL)を伴う高血圧症患者18例及び肝障害(IGCR15:15.0~28.0%)を伴う高血圧症患者8例に1日1回4mgを同様に投与した場合においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

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

2. 尿中排泄率²⁻⁵⁾

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

3. 血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響⁶⁾

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

4. 代謝

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)。

5. 蛋白結合率

[¹⁴C]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)。

【臨床成績】⁷⁻²⁰⁾

1. 高血圧症

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

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

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

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

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

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

【薬効薬理】

1. 降圧作用機序^{21)~23)}

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 (A T₁) 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、A T₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。

2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響^{24)~26)}

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。

3. 心行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響^{24)~26)}

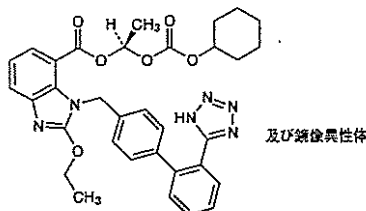
本態性高血圧症患者10例を対象に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例に本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

4. 慢性心不全患者の心行動態等に及ぼす影響

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

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：カンデサルタン シレキセチル

(Candesartan Cilexetil) (JAN)

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

分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量：610.66

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

【包装】

- 錠2 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
錠4 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠8 : 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠12 : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 大島洋次郎他：薬理と治療, 24(Suppl 6) : S-875, 1996.
- 2) 鈴木 伸 他：臨床医薬, 12 : 2413, 1996.
- 3) 青井 渉 : 臨床医薬, 12 : 2429, 1996.
- 4) 藤島正敏 他：臨床医薬, 12 : 3333, 1996.
- 5) 梶原英二 他：臨床医薬, 12 : 3353, 1996.
- 6) 安保泰宏 他：新薬と臨牀, 45 : 1662, 1996.
- 7) 藤原久義 他：臨床医薬, 12 : 3281, 1996.
- 8) 荒川規矩男他：臨床医薬, 12 : 2195, 1996.
- 9) 荒川正昭 他：臨床医薬, 12 : 2267, 1996.
- 10) 荒川規矩男他：臨床医薬, 12 : 2213, 1996.
- 11) 荒川規矩男他：臨床医薬, 14 : 2765, 1998.
- 12) 猿田享男 他：臨床医薬, 12 : 2297, 1996.
- 13) 飯村 攻 他：臨床医薬, 12 : 2323, 1996.
- 14) 藤島正敏 他：臨床医薬, 12 : 2343, 1996.
- 15) 阿部圭志 他：臨床医薬, 12 : 2373, 1996.
- 16) 阿部圭志 他：臨床医薬, 12 : 2393, 1996.
- 17) 荒川規矩男他：臨床医薬, 14 : 871, 1998.
- 18) 梶山悟朗 他：臨床医薬, 12 : 3299, 1996.
- 19) 萩原俊男 他：臨床医薬, 12 : 3211, 1996.
- 20) 柊山幸志郎他：臨床医薬, 12 : 3229, 1996.
- 21) 野田昌邦 他：薬理と治療, 24 : 2215, 1996.
- 22) 柴生田由美子他：薬理と治療, 24 : 2207, 1996.
- 23) Wada, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 253 : 27, 1994.
- 24) 三ツ浪健一 他：新薬と臨牀, 45 : 1653, 1996.
- 25) 伊勢拓之 他：臨床医薬, 12 : 3265, 1996.
- 26) 田川皓一 他：臨床医薬, 12 : 3319, 1996.

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

* 販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号

* 製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号

000-K

小児 添文案



**2018年●月改訂 (第●版)
*2016年8月改訂

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

カンデサルタン錠2mg「あすか」
カンデサルタン錠4mg「あすか」
カンデサルタン錠8mg「あすか」
カンデサルタン錠12mg「あすか」

処方箋医薬品^出

CANDESARTAN TABLETS

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

872149
(2 mg, 4 mg, 8 mg, 12mg)

872179
(2 mg, 4 mg, 8 mg)

承認番号	2 mg	22600AMX00291
	4 mg	22600AMX00290
	8 mg	22600AMX00289
	12mg	22600AMX00288
薬価収載	2014年 6 月	
販売開始	2014年 9 月	

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し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女性 (〔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〕の項参照)

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。

カンデサルタン錠 2 mg 「あすか」:

1 錠中 日局カンデサルタン シレキセチル 2 mg を含有する
白色～帯黄白色の素錠である。

カンデサルタン錠 4 mg 「あすか」:

1 錠中 日局カンデサルタン シレキセチル 4 mg を含有する
白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。

カンデサルタン錠 8 mg 「あすか」:

1 錠中 日局カンデサルタン シレキセチル 8 mg を含有する
ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

カンデサルタン錠 12 mg 「あすか」:

1 錠中 日局カンデサルタン シレキセチル 12 mg を含有する
うすいだいだい色の割線入りの素錠である。

	識別 コード	外 形			直径 (mm)	厚さ (mm)
		表	裏	側面		
カンデサルタン錠 2 mg「あすか」	AK 242				7.1	2.6
カンデサルタン錠 4 mg「あすか」	AK 252				7.1	2.6
カンデサルタン錠 8 mg「あすか」	AK 262				7.1	2.6
カンデサルタン錠 12 mg「あすか」	AK 272				7.1	2.6

添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 (以上全製剤に含有)、黄色5号 (錠 8 mg, 錠 12 mg にのみ含有)

【効能・効果、用法・用量】

カンデサルタン錠 2 mg・4 mg・8 mg・12 mg 「あすか」

効能・効果	用法・用量
*** 高血圧症	成人 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8 mgを経口投与し、必要に応じ12 mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2 mgから投与を開始し、必要に応じ8 mgまで増量する。
	小児 通常、1歳以上6歳未満の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして0.05～0.3 mg/kgを経口投与する。 通常、6歳以上の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2～8 mgを経口投与し、必要に応じ12 mgまで増量する。 ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ8 mgまで増量する。
腎実質性高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2 mgから経口投与を開始し、必要に応じ8 mgまで増量する。

カンデサルタン錠 2 mg・4 mg・8 mg 「あすか」

効能・効果	用法・用量
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全 (軽症～中等症)	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 mgから経口投与を開始し、必要に応じ8 mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性心不全の場合

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）

** (3) 腎障害のある患者

〔過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。〕（「小児等への投与」の項参照）

(4) 肝障害のある患者

〔肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〕（「薬物動態」の項参照）

(5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

高血圧症及び慢性心不全共通

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
(3) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
(4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。

高血圧症の場合

- (1) 本剤の投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 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）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 心不全の患者

慢性心不全の場合

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

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレン等 エブレノン 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。	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。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、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。
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。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
次の薬剤により併用治療されている場合 (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。 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。 非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤の合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）。

(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の患者では少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

***3) 急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 低血糖：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用 高血圧症の場合

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、掻痒、光線過敏症
循環器	めまい ^{注2)} 、ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、動悸、ほてり、期外収縮、心房細動
精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎、味覚異常
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇
血液	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
その他	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中CK (CPK) 上昇、CRP上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少、低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

慢性心不全の場合

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

	頻度不明
過敏症 ^{注3)}	発疹、掻痒
循環器	立ちくらみ、低血圧、ふらつき、めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり
精神神経系	頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感
消化器	悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感
肝臓	γ-GTP、ALT (GPT)、AST (GOT)、LDH、ALPの上昇
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
その他	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中CK (CPK) 上昇、倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少

注3) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

[妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチル製剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]

- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチル製剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上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 シレキセチル製剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。]

**7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない）。
- (2) 糸球体ろ過量（GFR）が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (3) 小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。（「慎重投与」の項（3）及び「相互作用」の項参照）

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

【薬物動態】

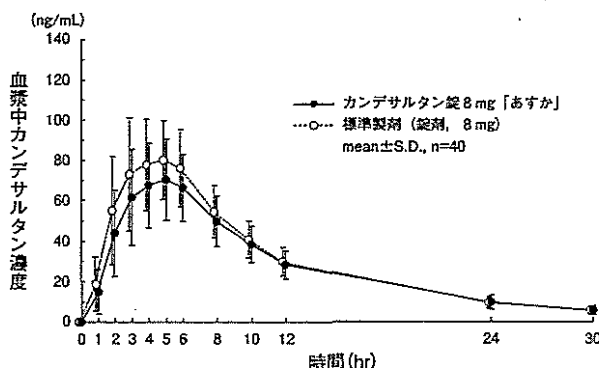
1. 生物学的同等性試験²⁾

(1) カンデサルタン錠 8 mg 「あすか」

健康成人男性にカンデサルタン錠 8 mg 「あすか」と標準製剤それぞれ1錠（カンデサルタン シレキセチルとして8 mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中カンデサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カンデサルタン錠 8 mg 「あすか」	834.8±177.4	76.47±20.28	4.6±1.2	7.6±1.5
標準製剤 (錠剤, 8 mg)	918.9±200.6	87.25±23.63	4.7±1.1	7.4±1.5

(mean±S.D., n=40)

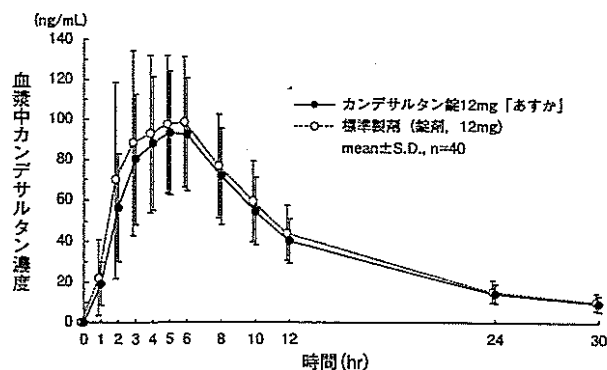


(2) カンデサルタン錠 12 mg 「あすか」

健康成人男性にカンデサルタン錠 12 mg 「あすか」と標準製剤それぞれ1錠（カンデサルタン シレキセチルとして12 mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中カンデサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カンデサルタン錠 12 mg 「あすか」	1165.4±289.8	101.47±30.93	4.9±1.3	8.5±2.4
標準製剤 (錠剤, 12 mg)	1267.1±333.9	114.16±43.06	4.8±1.6	8.3±2.6

(mean±S.D., n=40)



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) カンデサルタン錠 2 mg 「あすか」、カンデサルタン錠 4 mg 「あすか」

カンデサルタン錠 2 mg 「あすか」及びカンデサルタン錠 4 mg 「あすか」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、カンデサルタン錠 8 mg 「あすか」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2. 血中濃度（参考）

(1) 高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）及び腎障害（血清クレアチニン：0.6～3.6mg/dL）を伴う高血圧症患者18例及び肝障害（ICG₁₅：15.0～28.0%）を伴う高血圧症患者においても血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない³⁾。

(2) 健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標〔AST (GOT)、ALT (GPT)〕、腎機能指標（血清クレアチニン、BUN）、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者〔AST (GOT) 値>40又はALT (GPT) 値>35〕におけるクリアランスが45%低下することが推定されている³⁾。

3. 尿中排泄率（参考）

本態性高血圧症患者（38～68歳）8例、高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）6例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者8例に1日1回4 mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与したとき、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びM-IIの総排泄率は本態性高血圧症患者で11～12%、高齢本態性高血圧症患者及び肝障害を伴う高血圧症患者でほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では1日目1.1%、9日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では1日目6.8%、9日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者ともに蓄積性は認められないと考えられる³⁾。

4. 代謝（参考）

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP2C9により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、本態性高血圧症患者に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³⁾。

5. 蛋白結合率 (参考)

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蛋白結合率は、ともに99%以上である³⁾。

6. 溶出挙動⁴⁾

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められたカンデサルタン シレキセチル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

降圧作用機序⁵⁻⁷⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

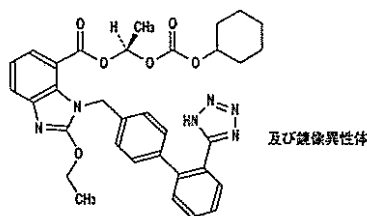
一般名：カンデサルタン シレキセチル

Candesartan Cilexetil [JAN]

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

分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

* 化学構造式：



分子量：610.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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

メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁸⁾

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月) の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

カンデサルタン錠 2 mg 「あすか」： 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50, バラ)

カンデサルタン錠 4 mg 「あすか」： 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50, バラ)
700錠 (14錠×50)
1,000錠 (10錠×100)

カンデサルタン錠 8 mg 「あすか」： 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50, バラ)
700錠 (14錠×50)
1,000錠 (10錠×100)

カンデサルタン錠 12 mg 「あすか」： 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50, バラ)

【主要文献】

1) 大島洋次郎 他：薬理と治療, 24 (Suppl. 6) : S-875, 1996

2) 社内資料 (生物学的同等性試験)

* 3) 第十七改正日本薬局方解説書, C-1368 (廣川書店2016)

4) 社内資料 (溶出試験)

5) 野田昌邦 他：薬理と治療, 24 : 2215, 1996

6) 柴生田由美子 他：薬理と治療, 24 : 2207, 1996

7) Wada, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 253 : 27, 1994

8) 社内資料 (安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 0120-848-339

FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号