

(新聞発表用)

[製造]

1	販売名	プロプレス錠 2 プロプレス錠 4 プロプレス錠 8
2	一般名	カンデサルタン シレキセチル
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・分量	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。 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。 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。
5	用法・用量	高血圧症 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4~8mg を経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回 2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。 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。 <u>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）</u> <u>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。</u>
6	効能・効果	高血圧症、腎実質性高血圧症、 <u>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）</u>
7	備考	・取扱い区分：医療用医薬品 (4)新効能医薬品 ・「添付文書(案)」を別紙として添付 ・本剤はアンジオテンシンⅡ (AⅡ) のタイプ 1 (AT ₁) 受容体に特異的な拮抗薬である。

ブロプレス®錠 2
 ブロプレス®錠 4
 ブロプレス®錠 8
 ブロプレス®錠 12
 「タケダ」

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100AMZ00262	1999年5月	1999年6月
4	21100AMZ00263	1999年5月	1999年6月
8	21100AMZ00264	1999年5月	1999年6月
12	21100AMZ00265	1999年5月	1999年6月

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)

BLOPRESS® TABLETS 2, 4, 8 & 12
 カンデサルタン シレキセチル錠

効能追加 (錠2, 4, 8のみ)

【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)

合 併症
 慢性心不全(軽症~中等症) ン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

【組成・性状】

ブロプレス錠 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。
 ブロプレス錠 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。
 ブロプレス錠 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色の割線入りの素錠である。
 ブロプレス錠 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		
ブロプレス錠 2	295				7.1	2.6
ブロプレス錠 4	296				7.1	2.6
ブロプレス錠 8	297				7.1	2.6
ブロプレス錠 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(以上全製剤に含有)、黄色5号(8mg、12mg錠にのみ含有)

【効能・効果、用法・用量】

ブロプレス 2・4・8・12 の場合

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

ブロプレス 2・4・8 の場合

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	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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

慢性心不全の場合

- 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。
- 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>

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】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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)
 - 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - 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。]
 - 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)

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (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) 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。
- (4) 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 スピロノラクトン、トリアムテレン 等 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カリウム保持性利尿剤のカリウム排泄抑制作用が加わることによる。 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。
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

4. 副作用

高血圧症：承認時までの試験では 928 例中 226 例 (24.4%) に、市販後の使用成績調査(2004年12月時点)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：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(急性腎不全、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。

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不全は 0.1~5% 未満。)

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

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

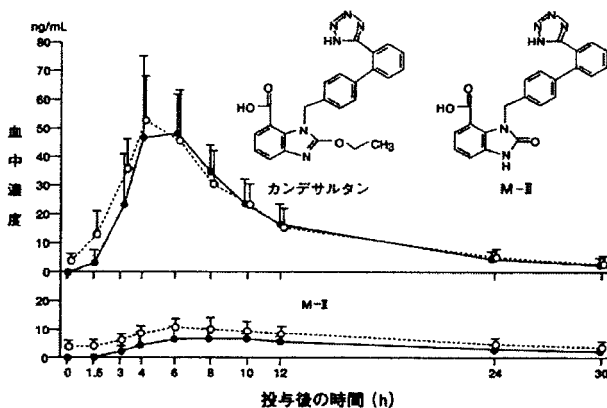
8. 適用上の注意

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2α} ^{a)} (h)	T _{1/2β} ^{b)} (h)
カンデサルタン	● 1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91 ^{a)}	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 ^{a)}	—	8.9±2.6
	○ 9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1

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

高齢本態性高血圧症患者(65~70歳)6例に1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害(血清クレアチニン:0.6~3.6mg/dL)を伴う高血圧症患者18例及び肝障害(ICG_{R15}: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2886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-A_rg、2C19、2D6、2E1、3A4の代謝活性を阻害しない。(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（ ≥ 20 mmHg以上）及び拡張期血圧（ ≥ 10 mmHg以上）を満たす場合、平均血圧（ ≥ 13 mmHg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（AT₁）受容体においてアンジオテンシンIIと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下による。さらに、AT₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。

2. レニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響^{2~4, 8, 9)}

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

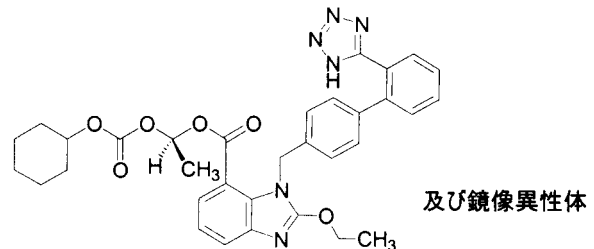
はみられない。

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-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-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。ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトン又は酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

2mg錠：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
4mg錠：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)
8mg錠：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)
12mg錠：100錠(10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 涉 他：ibid.，12：2429，1996。
- 4) 藤島正敏 他：ibid.，12：3333，1996。
- 5) 梶原英二 他：ibid.，12：3353，1996。
- 6) 安部泰宏 他：新薬と臨床，45：1662，1996。
- 7) 藤原久義 他：臨床医薬，12：3281，1996。
- 8) 荒川規矩男 他：ibid.，12：2195，1996。
- 9) 荒川正昭 他：ibid.，12：2267，1996。
- 10) 荒川規矩男 他：ibid.，12：2213，1996。

- 11) 荒川規矩男 他: 臨床医薬, 14: 2765, 1998.
- 12) 猿田享男 他 : ibid., 12: 2297, 1996.
- 13) 飯村 攻 他 : ibid., 12: 2323, 1996.
- 14) 藤村正敏 他 : ibid., 12: 2343, 1996.
- 15) 阿部圭志 他 : ibid., 12: 2373, 1996.
- 16) 阿部圭志 他 : ibid., 12: 2393, 1996.
- 17) 荒川規矩男 他: ibid., 14: 871, 1998.
- 18) 梶山悟朗 他 : ibid., 12: 3299, 1996.
- 19) 荻原俊男 他 : ibid., 12: 3211, 1996.
- 20) 柗山幸志郎他: ibid., 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: ibid., 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: 1655, 1996.
- 25) 伊勢拓之 他 : 臨床医薬, 12: 3265, 1996.
- 26) 田川皓一 他 : ibid., 12: 3319, 1996.

【文献請求先】

武田薬品工業株式会社
医薬開発本部 日本開発センター 医薬情報部
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

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

(新聞発表用)

[製剤：製造]

1	販 売 名	パピロックミニ点眼液 0.1%
2	一 般 名	シクロスポリン
3	申 請 者 名	参天製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1mL 中シクロスポリン 1 mg (1 本 0.4 mL 中 0.4 mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)
7	備 考	<p>取扱区分:1-(3) 新投与経路医薬品 添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は免疫抑制作用を有する春季カタル治療剤(点眼液)である。</p> <p>本剤は平成 11 年 8 月 25 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている。</p> <p>[承認条件] 治験症例が極めて限られていることから、市販後、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。</p>

2000年〇月作成(新様式第1版)

春季カタル治療剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

パピロックミニ点眼液 0.1%

PAPILOCK Mini ophthalmic solution 0.1%
シクロスポリン点眼液

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1982年12月

貯法：気密容器、遮光、室温保存
 使用期限：外箱及びアルミピロに記載（3年）
 注意：取扱い上の注意の項参照



〔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. 眼感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある〕

〔組成・性状〕

販売名	パピロックミニ点眼液 0.1%
有効成分	シクロスポリン
含量(1mL中)	1mg(1本0.4mL中に0.4mg)
添加物	エタノール、エデト酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906、pH調節剤
pH	6.5～7.5
浸透圧比	1.0～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・効果〕

春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

〔使用上の注意〕

1.重要な基本的注意

- 1)本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- 2)本剤投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性がさらに高まるおそれがあるので十分注意すること。
- 3)本剤の長期投与時(8週を超える投与)の安全性は確立されていないので、長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。また、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(8週を超える使用経験がない)。

2.副作用

総症例 45 例中、副作用が認められたのは 9 例(20.0%)であった。主な副作用は、眼刺激感5例(11.1%)、眼そう痒感2例(4.4%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例

42 例中 2 例(4.8%)であった。(承認時)

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満
眼	刺激感		そう痒感、眼痛、乾燥感、流涙、角膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞
その他	—		ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、BUN 上昇、CK(CPK) 上昇、尿ケトン体陽性、Mg 上昇

3.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

4.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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット:経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。母乳中へ移行するとの報告がある。〕

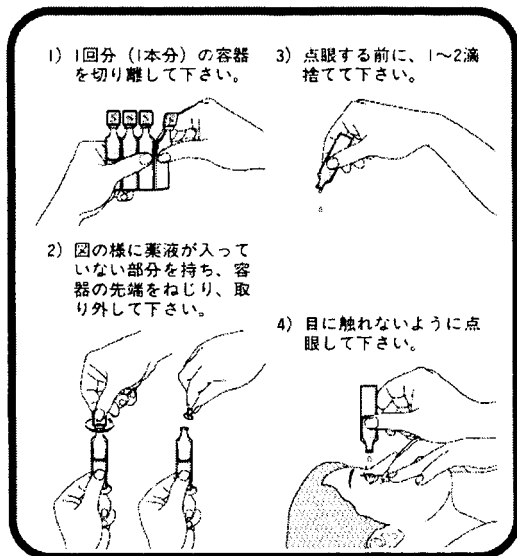
5.小児等への投与

- 1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 2)経口投与において一般に小児での多毛の発現率(10～18%)は成人(2～6%)に比べ高い傾向がある。

6.適用上の注意

- 1)投与経路:点眼用のみ使用すること。
- 2)投与時:
 - (1)点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
 - (2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
 - (3)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
 - (4)使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てるよう指導すること(開封時の容器破片除去のため)。
 - (5)二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。

使用方法



7.その他の注意

有色ウサギに1日10回、1週間点眼したところ、一過性に前房内フレア値の増加が認められた。また、臨床試験において前房内細胞及びフレアが各45例中1例認められた。

〔薬物動態〕

1.血中濃度

健常成人の片眼に0.1%（本剤）もしくは0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回点眼（いずれも6例）したときの最終点眼1、18時間後、もしくは健常成人6例の片眼に0.5%シクロスポリン点眼液を1日3回、7日間点眼したときの3、5日目の最終点眼1時間後及び7日目の最終点眼1、18時間後のいずれにおいても血中シクロスポリン濃度は定量限界（25ng/mL）以下であった¹⁾。

（参考：ラット）

ラットの両眼に0.1%³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したときの全血中 $AUC_{0-\infty}$ と静脈内投与時 $AUC_{0-\infty}$ との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.3%であった²⁾。

2.動物における眼組織内移行

（参考：ウサギ）

白色ウサギに0.05%³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼すると角膜、結膜等の外眼部組織に高度に分布し、房水、虹彩・毛様体、水晶体、硝子体等の内眼部組織への移行はわずかであった³⁾。

白色ウサギに0.05%³H-シクロスポリン点眼液を1日3回、7日間反復点眼すると10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態に達した⁴⁾。

3.代謝

本剤は主として代謝酵素チトクローム P450 3A(CYP3A)系で代謝される⁵⁾。従って、本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

4.動物における排泄

（参考：ラット）

ラットに0.1% ³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したとき、点眼後96時間までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄された⁶⁾。また、胆管にカニューレーションを施したラットに0.1% ³H-シクロスポリン点眼液を点眼したところ、点眼後72時間までに胆汁中に11.7%、尿中に3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に74.9%が排泄された⁷⁾。

〔臨床成績〕

1.単剤による試験（非盲検試験）

春季カタル患者（9～33歳）を対象に実施した前期第Ⅱ相試験において、57.1%（8/14例）の改善率（全般改善度「改善」以上）が認められた⁸⁾。

2.第Ⅱ/Ⅲ相試験（抗アレルギー点眼液への上乗せプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者（7～39歳）を対象に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験（抗アレルギー点眼液併用条件下）において、プラセボ群に比し有意な眼瞼結膜乳頭所見スコアの改善が認められた⁹⁾。

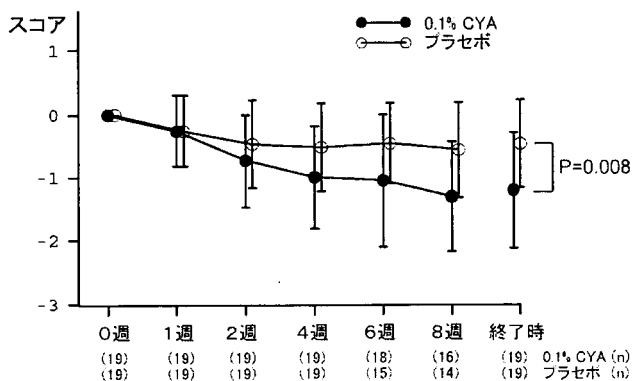


図 眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量の推移

〔薬効薬理〕

1.サイトカイン産生抑制作用¹⁰⁾

シクロスポリンは *in vitro* においてヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン（IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ ）産生を抑制した（ IC_{50} 値:0.021～0.173 μ M）。

2.実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

1)シクロスポリンの点眼は、即時型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.1%以上の濃度で結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制した（モルモット）¹¹⁾。

2)シクロスポリンの点眼は、遅延型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.05%以上の濃度で結膜組織への好中球浸潤を抑制した（モルモット）¹²⁾。

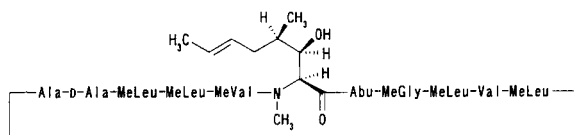
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：シクロスポリン（ciclosporin）

化学名：*cyclod*-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-

-2-methylamino-6-octenoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-]

構造式:



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

分子式: $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量: 1202.61

性状: 本品は白色の粉末である。本品はアセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. アルミピロ包装開封後は、遮光、室温保存し、6ヵ月以内に使用すること。(光及び酸素により分解される)
2. 液が白濁した場合は使用しないこと。
3. 本剤は品質保証上、アルミピロ包装に脱酸素剤を封入してあるので、誤飲に注意すること。

〔承認条件〕

治験症例が極めて限られていることから、市販後、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。

〔包装〕

プラスチック点眼容器 0.4mL×90本(アルミピロ1袋30本入り×3袋)

〔主要文献及び文献請求先〕


＜主要文献＞

- 1)東 純一他:DE-076点眼液 第I相臨床試験, 社内資料
- 2)河津剛一他:ラットにおける 3H -シクロスポリン投与後の血中濃度の推移, 社内資料
- 3)河津剛一他:白色ウサギにおける0.05% 3H -シクロスポリン点眼液単回点眼時の眼組織中放射能濃度, 社内資料
- 4)河津剛一他:白色ウサギにおける0.05% 3H -シクロスポリン点眼液反復点眼後の眼組織中濃度, 社内資料
- 5)Christians U and Sewing KF.: Pharmacol Ther., 57, 291(1993)
- 6)河津剛一他:ラットにおける0.1% 3H -シクロスポリン点眼液点眼後の尿糞および呼気中排泄ならびに屍体中残存率, 社内資料
- 7)河津剛一他:ラットにおける0.1% 3H -シクロスポリン点眼液単回点眼後の胆汁中排泄, 社内資料
- 8)金井 淳他:DE-076点眼液の春季カタル、アレルギー性結膜炎を対象とした前期第II相臨床試験, 社内資料
- 9)大野重昭他:DE-076点眼液の春季カタルを対象とした検証的臨床試験(第II相), 社内資料
- 10)濱田宗雄他:ヒト末梢血由来単核球からの各種サイトカイン産生に及ぼすシクロスポリンの抑制効果, 社内資料
- 11)中田勝彦他:モルモット結膜組織からのhistamine遊離に及ぼすcyclosporineの効果II, 社内資料
- 12)中田勝彦他:モルモット・IV型アレルギーに及ぼすシクロスポリンの影響, 社内資料

＜文献請求先＞

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
電話 06-6321-7056

製造販売元

 参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄 3-9-19