

(新聞発表用)

1	販 売 名	エカード配合錠 LD エカード配合錠 HD
2	一 般 名	カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	エカード配合錠 LD : 1錠中にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg を含有 エカード配合錠 HD : 1錠中にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1日 1回 1錠 (カンデサルタン シレキセチル/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。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤は、持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタン シレキセチル 4mg あるいは 8mg と、利尿薬であるヒドロクロロチアジド 6.25mg との降圧配合剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

添付文書(案)

指定医薬品 処方せん医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号 872149

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/利尿薬配合剤

貯法：室温保存。開封後も光を遮り保存すること。
 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。)

エカード®配合錠 LD

エカード®配合錠 HD

「タケタ」

ECARD® Combination Tablets LD & HD

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錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
4			—
8			—

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分あるいは他の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ホンアミド誘導体)に対する過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (3) 急性腎不全の患者〔ヒドロクロロチアジドは腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (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。〕
- (5) 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)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

【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) 腎障害のある患者〔ヒドロクロ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。〕
- (3) 高カリウム血症の患者〔カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔ヒドロクロ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。〕
- (5) 肝障害のある患者
〔①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、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) ②ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を起こすおそれがある。〕
- (6) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者
〔ヒドロクロ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。〕
- (7) 下痢、嘔吐のある患者〔ヒドロクロロチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。〕
- (8) 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) 減塩療法中の患者〔ヒドロクロ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。〕
- (10) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照)
- (11) 交感神経切除後の患者〔ヒドロクロロチアジドの降圧作用が増強される。〕
- (12) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (13) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

【組成・性状】

	エカード配合錠 LD			エカード配合錠 HD		
1錠中の有効成分	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			カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びヒドロクロロチアジド 6.25mg		
剤形	素錠					
錠剤の色	ごくうすい黄色			ごくうすい紅色		
識別コード	△293			△294		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
	⊙293	4 C		⊙294	8 C	
長径(mm)	8.6			8.6		
短径(mm)	5.1			5.1		
厚さ(mm)	約 3.0			約 3.0		

添加物：乳糖水和物、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(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(エカード配合錠 LD にのみ含有)、三酸化鉄(エカード配合錠 HD にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセチル/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。

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

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) カンデサルタン シレキセチルは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、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。
- (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においては、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。
- (4) 腎機能障害患者では、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ので、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。
- (5) 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。
- (6) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、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。
- (7) 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) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、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。（「重大な副作用」の項参照）
 - ア. 嚴重な減塩療法中の患者
 - イ. 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）
 - ウ. 低ナトリウム血症の患者
 - エ. 腎障害のある患者
 - オ. 心不全を合併する患者
- (9) 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。
- (10) 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）
- (11) 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。

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 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチルのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
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、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。
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 ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用が减弱することがある。 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 ツボクラリン塩化物、塩酸塩水和物、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。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 ACE 阻害薬、β-遮断剤、ニトログリセリン等	降圧作用が増強するおそれがある。 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。
ジギタリス剤 ジゴキシン、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。

炭酸リチウム	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。
糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロ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 SU剤、 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 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタサン 等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤はプロスタグランジンの合成を阻害することから、血管拡張抑制等をきたし、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

承認時までの本剤の試験では458例中92例(20.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタンシレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドの自発報告等で認められたものである。このような副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用(いずれも頻度不明)

- 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。特に厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、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。
- 10) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 11) **壊死性血管炎**
- 12) **肺水腫**
- 13) **全身性エリテマトーデスの悪化**
- 14) **アナフィラキシー様反応**
- 15) **中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**
- 16) **間質性腎炎**

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、光線過敏症	湿疹、蕁麻疹、そう痒、呼吸困難、顔面紅潮
2) 循環器		めまい ^{注2)} 、動悸、ほてり、期外収縮	ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、心房細動、起立性低血圧
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、知覚異常
4) 代謝異常	血中尿酸上昇(7%)	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	低ナトリウム血症、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
5) 消化器		悪心、口内	嘔吐、食欲不振、

		炎、味覚異常、便秘、口渴	胃部不快感、心窩部痛、下痢、腹部痛、肺炎、唾液腺炎、腹部不快感
6) 肝臓		ALT(GPT)、LDH、AL-P、 γ -GTPの上昇	AST(GOT)の上昇
7) 皮膚			皮膚エリテマトーデス
8) 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
9) 腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
10) その他		倦怠感、頻尿、浮腫、咳、血中CK(CPK)上昇、CRP上昇、勃起不全、視力異常(霧視等)	脱力感、鼻出血、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

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。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) 高齢者では、ヒドロクロ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。
- (3) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では、ヒドロクロ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。
- (4) 高齢者ではヒドロクロ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。

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。〔①妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチルを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認めら

れている。②ヒドロクロロチアジドは母乳中に移行することが報告されている。〕

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. 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ので注意すること。

9. 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。]

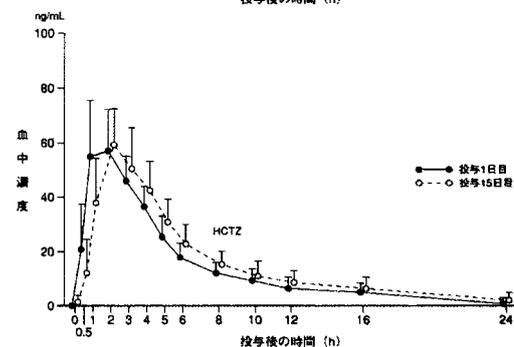
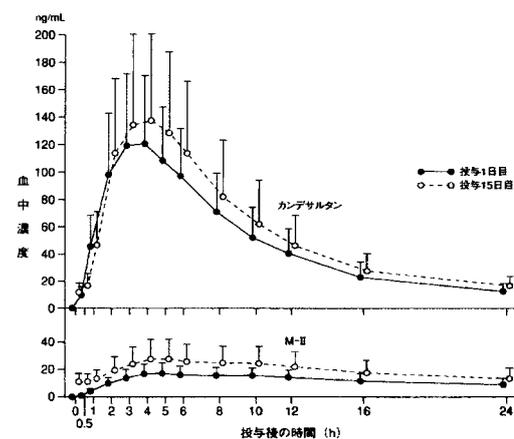
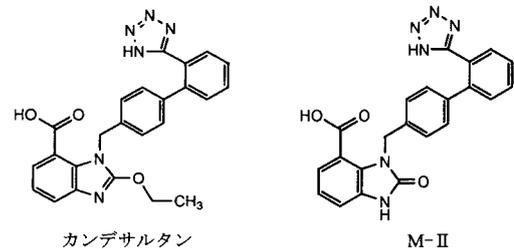
10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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ロチアジドの血中濃度の推移は下図のとおりである。



24.0%である。(in vitro)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較(8週間投与)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 投与群は 8mg/0mg 投与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 投与群及び 4mg/6.25mg 投与群ともに 8mg/0mg 投与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 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
8mg/6.25mg (n=148)	-20.74±12.359	-14.49± 7.169
4mg/6.25mg (n=146)	-18.08±12.944	-12.60± 8.172
8mg/0mg (n=148)	-14.80±12.352	-12.22± 8.085
0mg/6.25mg (n=74)	- 8.28± 9.903	- 6.95± 8.101

(平均値±標準偏差)

2. 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 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
-18.20±13.200	-11.82± 8.847

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

1. 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。

2. 降圧作用機序

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。^{1~3)}

ヒドロクロロチアジドの降圧作用機序は明らかではない。投与初期には細胞外液量及び心拍出量を減少させる。しかし、長期投与時の持続的な降圧効果は血管抵抗の低下によるものであり、細胞外液量は幾分か減少したままではあるが、心拍出量は治療開始前値に戻る。わずかではあるが細胞外液量の減少を伴う体内 Na⁺量減少、血管平滑筋細胞内 Na⁺濃度減少により二次的に細胞内 Ca²⁺濃度が低下し、血管収縮ホルモンに対する血

測定物質	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (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± 7.2	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)

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 Cmax 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。

2. 尿中排泄

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。

3. 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カンデサルタン シレキセチルを投与したときの 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)

4. 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 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。

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)

ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は 20.8~

管平滑筋細胞の反応性が減弱し、末梢血管抵抗が減少することによる機序が考えられる。⁴⁾

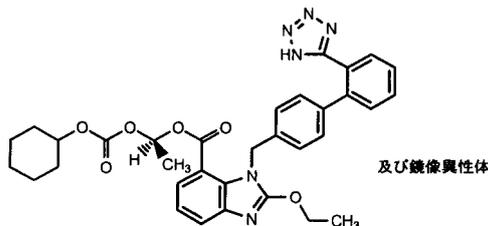
3. レニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響^{5~9)}

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、カンデサルタン シレキセチル 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

カンデサルタン シレキセチル

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: (RS)-1-[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

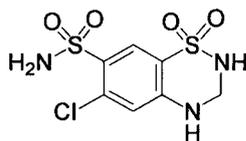
分子式: $C_{33}H_{34}N_6O_6$

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)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ヒドロクロロチアジド

化学構造式:



一般名: ヒドロクロロチアジド

(Hydrochlorothiazide) [JAN]

化学名: 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量: 297.74

性状: ヒドロクロロチアジドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。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。

【包装】

配合錠 LD: 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、
700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)
配合錠 HD: 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、
700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)

【主要文献】

- 1) 野田昌邦 他: 薬理と治療, 24: 2215, 1996.
- 2) 柴生田由美子他: 薬理と治療, 24: 2207, 1996.
- 3) Wada, T. et al.: Eur. J. Pharmacol., 253: 27, 1994.
- 4) Goodman & Gilman Pharmacology 10th edition.
- 5) 鈴木 伸 他: 臨床医薬, 12: 2413, 1996.
- 6) 青井 渉: 臨床医薬, 12: 2429, 1996.
- 7) 藤島正敏 他: 臨床医薬, 12: 3333, 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.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

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)

1	販 売 名	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
2	一 般 名	アジスロマイシン水和物
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 瓶中, 日局 アジスロマイシン水和物 2.096 g [アジスロマイシンとして 2g (力価)] 含有
5	用 法 ・ 用 量	成人にはアジスロマイシンとして, 2g (力価) を用時水で懸濁し, 空腹時に 1 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, クラミジア属, マイコプラズマ属 <適応症> 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎
7	備 考	本剤は 15 員環マクロライド系抗生物質製剤である。 別紙: 添付文書 (案)

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

日本標準商品分類番号
876149

貯法 室温保存
使用期間 2年
使用期限 外箱に記載

15 員環マクロライド系抗生物質製剤
ジスロマック®SR 成人用ドライシロップ 2g
Zithromac®SR Dry Syrup 2g
シロップ用アジスロマイシン水和物

承認番号 ●●●●●●
薬価収載 ●●年●月
販売開始 ●●年●月
国際誕生 2005年6月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
成分・分量 [1瓶中]	日局 アジスロマイシン水和物 2.096 g [アジスロマイシンとして 2 g (力価)]
性状	白色の粉末又は粒の混合物(経口懸濁液用徐放性製剤)
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、キサンタンガム、水酸化マグネシウム、グリセリン脂肪酸エステル、リン酸三ナトリウム、白糖、香料

【効能・効果】

＜適応菌種＞

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

＜適応症＞

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】

成人にはアジスロマイシンとして、2g(力価)を用時水で懸濁し、空腹時に1回経口投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
- 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤 2g(力価)を単回経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約 7 日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は 1 回とする。
- 本剤は、食後 2 時間以上の空腹時に服用する。服用後は、次の食事を 2 時間以上控えること(【薬物動態】の項参照)。
- 本剤を懸濁する際は、容器の目盛りを目安に適量の水(約 60 mL)で十分に振とうした後、速やかに服用すること。また、本剤を完全に服用すること。
- 4 日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤への変更を検討すること。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合には本剤 1 回投与後 2~4 週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果または臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤への変更を検討すること。
- 本剤を含む抗菌薬は、指示どおり正しく服用しなかった場合、初期治療の有効性が低下し、原因菌の薬剤耐性化が起こり易くなり、本剤のみならずその他の抗菌薬による治療にも反応しなくなる可能性があることを患者に指導すること。

【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)
 - 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 高度な肝機能障害のある患者[肝機能を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。]
 - 心疾患のある患者[QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointes を含む)をおこすことがある。]
 - 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症またはスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者[本剤は白糖(約 20 g)を含む。]
- 重要な基本的注意**
 - アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
 - ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので注意すること。
 - 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。
 - 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)が疑われる症状[発疹に加え、粘膜(口唇、眼、外陰部)のびらんあるいは水ぶくれ等の症状]があらわれた場合には、ただちに医師に連絡すること。
 - 本剤は組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。
- 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
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{1,2)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ³⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシン 600 mg 錠を 1200 mg(力価)投与した時、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積(AUC)及び平均最高血中濃度が上昇した報告がある ⁴⁾ 。	機序不明

- (2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。
 なお、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。
- 1) シサブリド [QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の重篤な心血管系の副作用があらわれるおそれがある。]
 - 2) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、ヘキサバルビタール、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]
 - 3) エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]
 - 4) ジゴキシン [ジゴキシンの作用を増強させるおそれがある。]

4. 副作用

承認時の臨床試験 1608 例において、452 例 (28.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 (264 例、16.4%)、悪心 (64 例、4.0%)、腹痛 (50 例、3.1%)、頭痛 (26 例、1.6%)、腹部膨満 (15 例、0.9%)、ALT (GPT) 増加 (15 例、0.9%)、嘔吐 (14 例、0.9%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック***、**アナフィラキシー様症状***：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等) をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 2) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)***、**中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)***：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用はアジスロマイシンの投与終了から 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。
 - 3) **肝炎***、**肝機能障害***、**黄疸***：肝炎、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、適切な処置を行うこと。
 - 4) **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、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 5) **偽膜性大腸炎***：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 6) **間質性肺炎***、**好酸球性肺炎***：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 7) **QT 延長***、**心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)***：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
 - 8) **白血球減少 (0.1%)**、**顆粒球減少***、**血小板減少***：白血球減少、顆粒球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 9) **横紋筋融解症***：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、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- *：本剤による臨床試験では発現していないため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.2% 以上	0.2% 未満	頻度不明*
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹	寝汗、多汗症、皮膚乾燥	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、アトピー性皮膚炎増悪
血液	血小板数増加、好酸球数増加		貧血、好塩基球数増加、リンパ球数減少
循環器		潮紅、動悸	血圧低下
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加	ALP 増加、肝機能検査異常	LDH 増加、血中ビリルビン増加
腎臓		腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加、BUN 増加
消化器	悪心、下痢、腹痛、おくび、鼓腸放屁、消化不良、胃炎、腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	アフタ性口内炎、口腔内不快感、口唇炎、口内炎、口内乾燥、黒毛舌、舌炎、唾液増加、便秘、食欲不振	舌変色、口・舌のしびれ感、胃不快感、舌苔、口唇のあれ、腹鳴、痔炎
精神・神経系	頭痛、めまい、味覚障害	不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮、傾眠、しびれ、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚
感染症	カンジダ症、真菌感染	β 溶血性レンサ球菌感染、胃腸炎、咽頭炎、肺炎、皮膚感染	肺炎
眼		眼瞼浮腫、結膜炎、霧視	
筋骨格系	頸部痛	関節腫脹、筋痛、四肢痛、背部痛	関節痛
呼吸器	鼻出血	アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、呼吸困難、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留	咳嗽
耳		耳痛	難聴、耳鳴
生殖器		精巣痛、不正子宮出血	
代謝			血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中重碳酸塩減少
その他	倦怠感、脱力、浮腫	咽喉頭異物感、胸痛、局所腫脹、粘膜異常感覚、発熱、疼痛	低体温、気分不良、口渇、浮遊感

※：本剤による臨床試験では発現していないため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者の体内動態に大きな差はなく、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であった。但し、一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の一般状態に注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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のみ投与すること。
- (2) 動物実験 (ラット) において、乳汁中に移行することが認められているので⁵⁾、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。

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。

8. 過量投与

症状：アジスロマイシンの過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。

処置：異常が認められた場合には、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

服用時：本剤は用時水で懸濁し、懸濁後は速やかに服用すること。

10. その他の注意

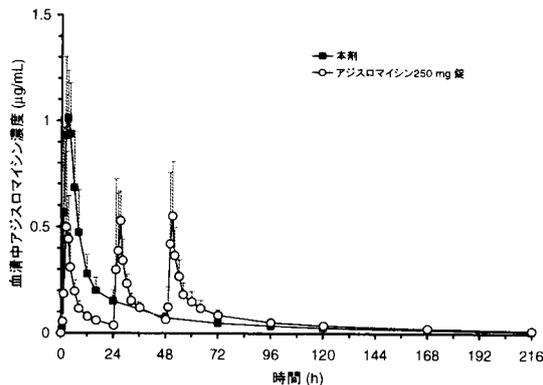
- (1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与）で、20mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁶⁾。
- (2) 動物（ラット、イヌ）に20～100mg/kgを1～6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織（眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等）にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{7～12)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。
- (3) アジスロマイシンとの因果関係は不明だが、心悸亢進、心室性頻脈を含む不整脈、肝壊死、肝不全、間質性腎炎、運動亢進があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子12例にクロスオーバー法で本剤2g（力価）を単回経口投与又はアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間経口投与したときの血清中アジスロマイシン濃度推移および薬物動態パラメータは以下の通りであった¹³⁾。



健康成人に本剤2g（力価）を単回投与またはアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間投与したときの血清中アジスロマイシン濃度推移（N=12、平均値±標準偏差）

健康成人に本剤2g（力価）を単回投与またはアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間投与したときのアジスロマイシンの薬物動態パラメータ

製剤	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µgh/mL)	AUC _{0-last} (µgh/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	1.24 ± 0.20	9.39 ± 1.94	16.6 ± 4.48	2.5 (1.0-6.0)	66.2 ± 8.24
アジスロマイシン 250mg錠	0.69 ± 0.25	3.07 ± 0.85	16.3 ± 4.51	2.0 (1.0-3.0)	65.6 ± 8.58

N=12、平均値 ± 標準偏差、ただしT_{max}は中央値(範囲)

本剤2g（力価）を単回経口投与時とアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間経口投与時の比較において、総AUCは同様であり、投与1日目のC_{max}およびAUC₀₋₂₄はそれぞれ約2倍および3倍を示し、T_{max}は0.5時間遅延した¹³⁾。

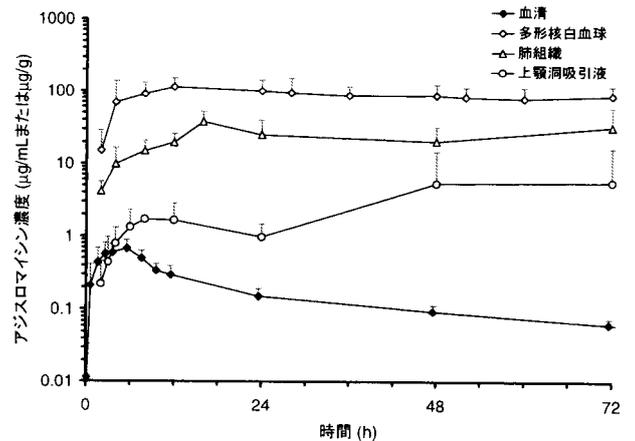
(2) 食事の影響（外国人データ）

外国人健康被験者92例に本剤2g（力価）をクロスオーバー法により、空腹時または食後（標準食）に単回経口投与した。空腹時投与と比較して、食後投与時のC_{max}は約2.2倍に上昇し、T_{max}が2時間早まった。AUC_{0-last}に食事の影響は認められなかった¹⁴⁾。

2. 組織内濃度（外国人データ）

アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランスおよび分布容積はそれぞれ10 mL/min/kgおよび33.3 L/kgと報告されており¹⁵⁾、分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。

外国人健康被験者または患者に本剤2g（力価）を単回経口投与後の白血球、肺および副鼻腔液の各組織中濃度と共に血清中濃度推移を示す。いずれの組織においても本剤の良好な組織移行が認められ、各組織中濃度は血清中濃度よりも2～700倍高値を示した^{16～18)}。



本剤2g（力価）を単回投与したときの血清、多形核白血球、肺組織および上顎洞吸引液中のアジスロマイシン濃度推移（平均値±標準偏差）

＜参考＞

アジスロマイシンはヒト多形核白血球およびマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁹⁾。アジスロマイシンが移行した食細胞が感染組織に遊走することにより、感染組織では非感染組織に比べて高い濃度が得られることが動物（マウス）試験で認められている²⁰⁾。

3. 血清蛋白結合率

アジスロマイシンのヒト血清蛋白との結合率は12.2～20.3%（*in vivo*、超遠心法）であった²¹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名にアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された²²⁾。

健康成人男子の尿および患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された²¹⁾。アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

＜参考＞

ラットに¹⁴C-標識アジスロマイシン20mg/kgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに投与量の80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後72時間までに投与量の3.1%が呼気中に排泄された³⁾。

5. 薬物相互作用（外国人データ）

外国人健康被験者に本剤2g（力価）を水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムを含有する制酸剤と併用投与したとき、アジスロマイシンのC_{max}およびAUCに有意な影響は認められなかった¹⁴⁾。

6. **肝機能障害患者(外国人のデータ)**²³⁾
軽度および中等度の肝機能障害患者(成人)16例にアジスロマイシン250mgカプセル²³⁾を500mg(力価)単回経口投与したとき、健康成人男子に比べて、C_{max}が増加し、t_{1/2}が延長する傾向が認められたが、有意な影響は認められなかった。また尿中排泄率においても有意な影響は認められなかった。
7. **腎機能障害患者**^{24, 25)}
腎機能障害患者(成人)17例にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与したとき、アジスロマイシンの体内動態は健康成人と比較して有意な影響は認められなかった。
8. **高齢者**
健康高齢者(65~73歳)12例に本剤2g(力価)を単回経口投与したとき、血清中アジスロマイシン濃度は投与後2~6時間でC_{max}1.09 ± 0.333 μg/mL(平均値 ± 標準偏差)に達した後徐々に減少し、t_{1/2}は70.3 ± 11.8時間、AUC₀₋₂₄およびAUC_{0-145h}はそれぞれ9.67 ± 3.31 および19.8 ± 7.68 μg·h/mLであった。これらの値は日本人健康成人(非高齢者)12例から得られた値と大きな違いはなく、加齢による明らかな影響は認められなかった²⁶⁾。

注) アジスロマイシン250mgカプセルは国内未承認

【臨床成績】

臨床効果

呼吸器感染症に対する国内臨床試験の臨床効果評価症例253例及び外国臨床試験の臨床効果評価症例837例の成績は以下のとおりである。

1. 国内臨床試験

- (1) 肺炎に対する有効率は92.6% (112/121)であった。各菌種別の臨床効果は、ペニシリン耐性肺炎球菌で100% (7/7)、マクロライド耐性肺炎球菌で92.9% (13/14) およびインフルエンザ菌のBLNARで100% (3/3)であった²⁷⁾。
- (2) 急性気管支炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率は93.3% (42/45)であった²⁸⁾。
- (3) 咽喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)及び副鼻腔炎に対する有効率は88.5% (77/87)であった²⁹⁾。

2. 外国臨床試験

外国臨床試験はいずれも二重盲検比較試験で実施され、対照薬との非劣性が検証されている。

- (1) 市中肺炎に対する有効率は91.2% (343/376)であった(2試験の併合解析)³⁰⁾。
- (2) 急性副鼻腔炎に対する有効率は94.5% (242/256)であった³¹⁾。
- (3) 咽喉炎、扁桃炎に対する有効率は99.0% (203/205)であった³²⁾。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1) *In vitro*において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属およびクラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった。また、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌および淋菌にも抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質より強かった^{33~38)}。
- (2) 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、アジスロマイシンの良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した^{37~41)}。
- (3) 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、IMIC以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した³⁴⁾。
- (4) 肺炎球菌、レンサ球菌属、及びインフルエンザ菌を感染させた、マウス及びスナネズミの実験感染モデルにおいて、アジスロマイシンを単回投与し、投与初期により高い濃度を得た場合、同じ投与量を2~3日に分割投与した場合と比較してより速やかな除菌効果が得られた⁴²⁾。
- (5) アジスロマイシンの治療効果は、AUC/MICと最もよく相関した⁴²⁾。

2. 作用機序

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する⁴³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)

化学名 (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6, 12, 13-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 11, 13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

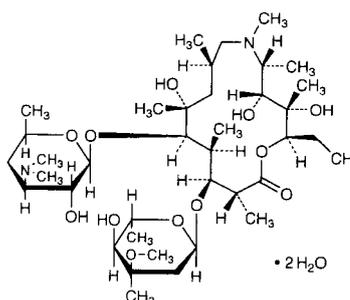
略号 AZM

分子式 C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O

分子量 785.02

融点 133~135°C

構造式



力価 アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン

(C₃₈H₇₂N₂O₁₂: 748.98)としての量を質量(力価)で示す。

性状 アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g: 1ボトル

【主要文献】

- 1) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32 (2) : 269, 1998 [L19980924044]
- 2) Lane, G. : Ann Pharmacother 30 (7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 3) 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- 4) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40 (12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]
- 5) 武藤 秀弥ほか: 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 6) 社内資料: ラット受胎能及び一般生殖能 [L20000216038]
- 7) 社内資料: ラット経口1カ月毒性 [L20000216030]
- 8) 社内資料: イヌ経口1カ月毒性 [L20000216031]
- 9) 社内資料: ラット経口6カ月毒性 [L20000216034]
- 10) 社内資料: イヌ経口6カ月毒性 [L20000216035]
- 11) 社内資料: イヌ経口6カ月毒性及び回復性 [L20000216036]
- 12) 社内資料: イヌ経口6カ月毒性(間欠投与)及び回復性 [L20000216037]
- 13) 社内資料: 日本人健康成人における単回投与時の薬物動態 [L20081024011]
- 14) Chandra, R. et al. : Clin Pharmacokinetics 46 (3) : 247, 2007 [L20070611157]
- 15) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- 16) Liu, P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 51 (1) : 103, 2007 [L20070305063]
- 17) Ehnhage, A. et al. : Int J Antimicrob Agents 31 (6) : 561, 2008 [L20080526085]
- 18) Lucchi, M. et al. : J Antimicrob Chemother 61 (4) : 884, 2008 [L20080326141]

2008年11月25日

- 19) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33 (3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 20) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]
- 21) 社内資料：ヒトにおける尿及び胆汁中代謝物 [L20000216018]
- 22) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 23) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 24) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 25) Höffler, D. et al. : Infection 23 (6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 26) 社内資料：日本人高齢者における薬物動態 [L20081024007]
- 27) 社内資料：市中肺炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果 [L20081024008]
- 28) 社内資料：急性気管支炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果 [L20081024009]
- 29) 山中 昇ほか：日本化学療法学会雑誌 56 (5) : 525, 2008 [L20081002136]
- 30) 社内資料：市中肺炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果（外国） [L20081121017]
- 31) Murray, J. J. et al. : Otolaryngol Head Neck Surg 133 (2) : 194, 2005 [L20050915035]
- 32) 社内資料：A 群β溶血性レンサ球菌による咽頭炎、扁桃炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果（外国） [L20081029001]
- 33) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 34) 桑原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 35) 加藤直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 36) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 37) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 38) 小川 美保ほか：Pharma Medica 24 (3) : 109, 2006
- 39) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 40) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 41) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 42) Girard, D. et al. : J Antimicrob Chemother 56 (2) : 365, 2005 [L20050915040]
- 43) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31 (12) : 1939, 1987 [L19981005010]

【文献請求先】

「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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売（輸入）】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7