

### 3) 腎機能障害

申請者は、本薬が腎機能障害を起こす可能性及びその発現要因について以下のように説明した。第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）でプラセボ群に比べ本薬群で発現率が高かった項目は、下記の赤血球系検査値異常の他は、「BUN 上昇」、「クレアチニン上昇」、「CK（CPK）上昇」、「尿酸上昇」及び「カリウム上昇」の5項目であった。さらに、「BUN 上昇」及び「クレアチニン上昇」は、治験薬投与前後差の要約統計量において本薬群でのみ異常化の変動がみられたことから、本薬を慢性心不全患者に投与するにあたり、「BUN 上昇」及び「クレアチニン上昇」といった腎機能関連検査値異常に注意を要すると考えられた。腎機能関連検査値異常の発現要因の探索のため、クレアチニン上昇の発現要因に関する logistic 回帰分析を行ったところ、腎障害の合併が要因となることが示唆された。

機構は、本薬が腎機能障害を起こす機序を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ACE 阻害薬では体液量の減少している患者に使用した場合には、糸球体濾過の低下による腎不全をひきおこす可能性が知られており（Circulation 104:1985-91, 2001）、本薬を含む ARB にも同様の可能性が考えられる。

機構は、腎機能障害の判断基準及び腎機能障害を生じる危険性に対する注意事項を添付文書にどのように反映させるのか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。RA系抑制薬は、一般に血清クレアチニンが3mg/dL以上では投与を避けた方がよいとされている。また、国内の慢性心不全治療ガイドラインでは、特に、高齢心不全患者に対するACE阻害薬投与時の注意点として「高齢者では通常血清クレアチニン値が正常でも糸球体濾過率は低下しているので、血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の例に対しては、原則としてACE阻害薬の投与は控えたほうがよい」と記載されている。実臨床の場でRA系抑制薬の投与にあたって「腎障害を伴う患者」の腎障害の判断基準の目安は「クレアチニークリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上」であり、高齢者の場合は、さらに慎重な判断が必要と考える。以上のことより、使用上の注意として、腎障害のある患者では、より少量の2mg/日から投与を開始するよう記載する。また、本薬の投与により腎機能低下を起こすおそれがあるので、血圧、腎機能、患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量するよう使用上の注意に記載し注意喚起を促す。

機構は、腎機能障害の判断基準として、クレアチニークリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上などとした申請者の考えは根拠に乏しく、より軽度の腎機能障害段階からの注意喚起が必要であり、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したいと考える。

### 4) 貧血

申請者は、本薬により貧血が起こる可能性について以下のように説明した。本薬投与による臨床検査値異常変動について、第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）でプラセボ群に比べ本薬群で発現率が高かった8項目のうち3項目は、「赤血球数減少」、「ヘモグロビン量減少」及び「ハマトクリット値減少」といった赤血球系検査値異常であった。これらの3項目は、治験薬投与前後差の要約統計量において本薬群でのみ異常化の変動がみられたことから、本薬を慢性心不全患者に投与するにあたって赤血球系検査値異常に注意を要する臨床検査値異常変動の一つであると考えられた。

機構は、本薬による貧血の発生機序について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与による貧血の発現は、RA 系の抑制による腎血行動態の変化によりエリスロポエチンの産生が間接的に抑制されたことに起因するものと考えられており、ACE 阻害薬でも同様の機序で貧血が生じる (Am J Kidney Dis 28:535-540, 1996)。更に、赤血球前駆芽細胞には  $AT_1$  受容体が存在し、AII はこの細胞に対して増殖作用を示す。この増殖作用はロサルタンで抑制されることが報告されており (J Clin Invest 100:2310-2314, 1997)、赤血球前駆芽細胞での AII の作用抑制も貧血に関与している可能性が考えられる。以上より、これらの異常変動は本薬の薬理作用に起因するものと判断した。

機構は、本薬により貧血が発現しやすくなる要因と、貧血の有害事象のモニタリングに際し必要と考えられる採血の実施時期及び実施頻度について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヘモグロビン量減少の発現要因に関するlogistic回帰分析の結果から、本薬投与による赤血球系臨床検査値異常の発現には、本薬投与量、観察期の収縮期血圧及び本薬投与後の血圧低下量が要因となることが示唆された。ヘモグロビン量の異常変動「あり」とされた症例では、収縮期血圧、拡張期血圧とも「なし」の症例に比べ、投与前からの変化量がやや大きく、その違いは、比較的早期 (投与2週後) から見られていた。通常、本薬投与の対象となる心不全患者は、月1回受診し、血液検査等の臨床検査は1回/3ヶ月程度の間隔で実施され、ヘモグロビン量の変動についても確認されるものと思われ、第III相二重盲検比較試験 (資料ト-3) において症状として医師が貧血と判断した症例はなかったことから、本薬の貧血の有害事象のモニタリングに関し、採血時期、頻度等について特に規定を設ける必要はないと考える。過度の血圧低下のリスクを有する患者に対しては「血圧、腎機能、血算及び患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること」との注意喚起に基づき、医師が個々の患者の状態に応じたモニタリングを行うことで安全性は確保できるものとする。また、本件に関しては、承認後に行なう市販後調査や市販後臨床試験において、投与開始後のサンプリング間隔を密にする等により安全性データの構築を行うことを検討する。

機構は、使用上の注意として、赤血球系検査値の推移に注意しながら本薬の投与を行う旨の注意喚起を行うとともに、市販後に貧血に関する情報を収集することが必要と考え、専門協議における議論を踏まえて、更に検討したいと考える。

#### (6) 市販後臨床試験及び市販後調査について

機構は、本剤の有効性、安全性、長期予後、及び本薬の推奨用量について確認しえる市販後臨床試験を行うことが必要と考える。((4) 効能・効果について 1) ACE 阻害薬の前投薬との関係についての項参照)

申請者は以下の市販後臨床試験計画及び特別調査の骨子を示した。実地診療の場で本薬が使用される際の長期投与における ACE 阻害薬の代替薬としての本薬の有効性及び安全性データの補強を目的として、ACE 阻害薬 (マレイン酸エナラプリル又はリシノプリル、以下同様) が投与されているが、その忍容性に問題があり ACE 阻害薬の継続投与が好ましくない慢性心不全患者を対象に、市販後臨床試験を予定する。本薬投与群の用法・用量は、申請用法・用量に従い、心不全治療薬のうち、ACE 阻害薬を本薬 4mg/日に切り替え、忍容性を確認の上、8mg/日まで増量する。非盲検非対照試験であるが、ACE 阻害薬との有用性の比較について考察するためにリファレンスデータを収集することとし、本試験への ACE 阻害薬投与の忍容性に問題がある慢性心不全患者の

登録に際し、同一施設内における ACE 阻害薬（マレイン酸エナラプリル又はリシノプリル）による治療がなされている慢性心不全患者の中から、ACE 阻害薬の忍容性の有無以外については本試験の選択基準、除外基準に合致する患者を同時期に組入れ、ACE 阻害薬を継続投与することとする。主要評価項目は「心不全の悪化による入院を含む心血管系イベント」とする。国内で心血管系イベント発現率を指標とした臨床試験を実施するには、最低 2 年間の観察が必要ではないかとの循環器専門医からの意見を考慮し、また、国内で実施中の「拡張期心不全の治療法確立のための大規模臨床試験（J-DHF Study）」、CHARM 試験でも最短 2 年間の観察期間を設定していたことから、本試験でも同様に観察期間を「最短 2 年間」と設定した（組入れ期間を 3 年間とし、最長 5 年間の観察を行う計画）。評価可能症例として本薬投与群 200 例を目標とし、リファレンスデータとしての ACE 阻害薬投与例は 100 例以上を目標とする。8mg/日まで増量できなかった症例の把握のため、(1) 増量できなかった理由 (2) 増量により問題が生じ、減量が必要であった場合にはその理由、の記載欄を症例報告書に設けることとする。

特別調査として、本薬の安全性に関する情報の把握と適正な使用方法に関する情報の集積を目的に、慢性心不全患者 1,000 例を対象として、本薬の長期使用（1 年間）に関する調査を実施する。初期用量、最終用量に関する層別集計も行い、「心不全症状の明らかな悪化」については、「心不全の悪化による入院・死亡」で評価する。

機構は、市販後臨床試験の主要評価項目を第 III 相二重盲検比較試験と異なるものに設定した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。第 III 相二重盲検比較試験はプラセボ対照試験であり、プラセボ投与を考慮した試験期間では主要評価項目として入院等のハードエンドポイントのみの設定ができなかったため、「心不全治療薬の追加・増量」を主要評価項目に加えた。一方、市販後臨床試験ではプラセボ群を設けないことから、よりハードなエンドポイントを主要評価項目として設定することが可能であり、「心不全治療薬の追加・増量」は、副次評価項目に設定した。

機構は、対照群の ACE 阻害薬として、マレイン酸エナラプリル又はリシノプリルの 2 剤を選択した理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。現在、国内で慢性心不全の効能・効果を取得している ACE 阻害薬はマレイン酸エナラプリル及びリシノプリルの 2 剤であることから、この 2 剤を選択したが、国内、欧州及び米国の治療ガイドラインにおいても ACE 阻害薬のクラス内での効果の違いは特に指摘されていないことから、2 剤とも対照群とすることが実臨床に即した本薬の有効性及び安全性データの構築に繋がるものと考えた。

機構は、ACE 阻害薬が何らかの事情により継続して使用できなかった患者を対象に、本薬を長期間投与した場合の有効性、安全性並びに使用方法の妥当性をプロスペクティブに検討する市販後臨床試験の実施及び市販後の調査は必須であると考え、市販後臨床試験計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえてさらに検討したい。

### III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成 14 年法律第 96 号）附則第 16 条により、同法第 2 条の規定による改正前の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱（併用

禁止薬の投与、年齢違反、臨床検査の未実施、検査資料の不備、治験薬の割付違反、検査・観察項目の欠測など）が指摘されたが、特に重大な違反は認められず、承認申請資料に基づき審査を行うことについて、支障はないものと判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査の結果、12 症例が GCP 違反症例として承認申請資料より削除された。機構は、これらの症例を除外した上で提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて、支障はないものと判断した。

## IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、国内では現在慢性心不全に対して適応が承認されている ACE 阻害薬は 2 種類のみであるため、ACE 阻害薬の投与が困難な場合における治療の選択肢を増加させる意味で、本薬は臨床的な意義があると考えられると判断する。機構は、現在までの試験の結果からは、効能・効果において本薬の投与対象を ACE 阻害薬が何らかの事情により継続して使用できなかった患者に限定する必要があるとあり、また、本剤の用法・用量の検討も必ずしも十分ではないこと等から、用法・用量の妥当性の確認が可能で、本薬を長期間投与した場合の有効性、安全性をプロスペクティブに検討することができる市販後臨床試験の実施を条件とする必要があると考えるが、これらに関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

## 審査報告（２）

平成 17 年 8 月 9 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] プロプレス錠 2、プロプレス錠 4、プロプレス錠 8  
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 12 月 21 日（製造承認事項一部変更承認申請）

### II. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### （1）効能・効果について

専門委員から、現在の心不全治療の考え方から、ジギタリス製剤、利尿剤等の前投与を必須と規定すること、及び「陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症等に基づく」と疾患を限定する必要性には疑問があるものの、国内臨床試験成績に基づき、提示された効能・効果（案）は概ね妥当との意見が出された。一方、「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率を主要評価項目とした第Ⅲ相二重盲検比較試験においてプラセボに対する本剤の有意な効果が確認されており、事後的な部分集団解析の結果から試験成績に ACE 阻害薬の前投薬の有無が影響したとして効能・効果を制限することは不適切との意見、また、最近の海外大規模臨床試験成績、海外ガイドライン等から、臨床現場では心不全に対して ARB も第一選択薬となり得ると理解される傾向にあることも踏まえ、効能・効果をあまり制限しない方が望ましいとの意見も出された。

機構は、海外臨床試験における本剤の用量は最大 32mg/日と国内の用量を大幅に上回っており、その成績を日本人に適用できるか疑問がある旨、及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において ACE 阻害薬で治療中の患者では ACE 阻害薬を本剤投与前日まで中止することとされており、部分集団解析を行った結果、ACE 阻害薬前投薬なしの患者層では、本剤の有効性はプラセボとの有意差が認められず、安全性はプラセボに劣り、「心不全悪化」及び「有害事象による中止」がともにない割合が、本剤群 75.9%（63/83 例）に対し、プラセボ群 83.8%（57/68 例）との成績であったことは無視し難い旨を説明した。

専門委員から、新たな慢性心不全治療の選択肢を増やすことの意義は大きいとの意見、提出された資料から、機構の見解を否定することはできず、効能・効果について制限することはやむを得ないが、第Ⅲ相二重盲検比較試験における主要評価項目では本剤群の効果が認められていることを考慮し、効能・効果の制限は最低限とすべきとの意見、効能・効果は臨床試験で検討された範囲で設定すべきとの意見等が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、ACE 阻害薬投与に対する忍容性に問題がある等、ACE 阻害薬の投与継続が困難な患者も存在することから、本剤によって慢性心不全治療薬の選択肢を増やす意味はあると判断した。また、国内臨床試験成績から慢性心不全患者に ACE 阻害薬から切り替えて本剤を投与する場合の有効性は認められたことを踏まえると、例えば、高血圧の治療において咳

嗽等の副作用のため ACE 阻害薬不耐容であった患者が慢性心不全と診断された場合には、ACE 阻害薬が再投与されることなく本剤投与が許容されるべきと考え、効能・効果に関連する使用上の注意に国内臨床試験成績に関する情報を明記した上で、本剤の効能・効果を「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）」とすることが妥当であると判断した。申請者は、効能・効果について、効能・効果に関連する使用上の注意に国内臨床試験成績に関する情報を明記することとも含め、機構の判断に従って変更することに同意した。

## (2) 用法・用量について

本剤 8mg/日投与が有効な症例は存在するが、有効性の面から、後期第Ⅱ相用量設定試験で 4mg/日投与群と 8mg/日投与群に差が認められなかったこと、及び安全性の面から、第Ⅲ相長期投与試験等で必ずしも 4mg/日から 8mg/日へ増量することが適切でないと思われる症例が存在したことを踏まえ、4mg/日での忍容性が確認された対象患者全例に 8mg/日を投与すべきではないと考えるとの機構の意見は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量を「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。」とすることが妥当であると判断した。申請者は、用法・用量について、機構の判断に従って変更することに同意した。

## (3) 安全性に関する情報の提供等について

低血圧、腎障害、利尿剤併用及び重症度が高い心不全患者では、2mg/日から投与を開始することが望ましい旨を用法・用量に記載する必要性、及び本剤の投与時に注意が必要となる腎障害の判断基準を血清クレアチニン値として 2mg/dL 以上と添付文書上に明記する必要性等について議論されたが、専門委員から、根拠となるデータが十分とはいえないとの意見も出され、機構は、それらハイリスク症例の投与開始用量については、用法・用量に関連する使用上の注意への記載とし、腎障害の基準となる血清クレアチニン値は明記しないことが妥当と判断した。

また、本剤と ACE 阻害薬及びβ遮断薬の併用等により低血圧関連の有害事象の発現頻度が高くなることに関して、使用上の注意において誤解を招くことがないように適切に注意喚起すべきであるとの意見、本剤による貧血の発現頻度増加に関して、臨床現場において必ずしも認識されていないことが懸念され、十分に注意喚起すべきとの意見が出された。

機構は、以上のような議論を踏まえ、添付文書の記載整備を申請者に求めた。

申請者は、慢性心不全の臨床試験時に本剤と ACE 阻害薬及びβ遮断薬並びに本剤とループ利尿薬及びカリウム保持性利尿薬を併用投与した際には低血圧の発生頻度が高く、かつ程度が高かったことを記載する、また、貧血の副作用に関しては観察すべき指標（ヘモグロビン等）を添付文書中に明記すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

## (4) 市販後の臨床試験及び調査の計画について

専門委員から、後期第Ⅱ相用量設定試験の成績は、血行動態の改善以外では用量反応性が明確でなく、4mg/日あるいは 8mg/日のいずれの用量がより適切であるのか情報不足であり、継続して

検討する必要があるとの意見が出された。また、国内臨床試験では本剤増量時の有効性及び安全性に関する情報の収集が不十分であることも踏まえ、市販後の情報収集は適切になされるべきとの意見が出された。

市販後臨床試験に関しては、長期投与におけるデータを収集し、用法・用量の妥当性を確認すべきとの機構の見解は専門委員から支持されたが、市販後臨床試験の骨子（案）におけるリファレンスデータとしての ACE 阻害薬投与群の設定については、その意味が乏しいとの意見があった。

市販後調査に関しては、専門委員から、申請者が提案した案は概ね妥当であるが、貧血に関連する有害事象についても詳細に把握できるような計画とすべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論も踏まえて、市販後臨床試験について用法・用量の妥当性が確認できるよう再検討し、併せて試験期間中の併用心不全治療薬の種類及び用量の変更についても記録することを計画に盛り込むこと、市販後の調査において貧血に関連する有害事象が十分把握できるよう計画を検討すること、並びに陳旧性心筋梗塞及び拡張型心筋症以外の慢性心不全に対する効果についても調査できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、機構の意見に沿って、市販後臨床試験として、ACE 阻害薬の投与が適切でない慢性心不全患者（予定例数：300 例）を対象に、本剤を用法・用量に従って長期投与した際の有効性・安全性について、特に用量増減との関連に着目して検討する計画を提示した。また、長期投与例についての特定使用成績調査において、貧血を重点調査項目とすると回答した。

機構は、申請者が提示した市販後臨床試験計画及び市販後調査計画の修正案は妥当であると判断した。

#### (5) その他

専門委員から、将来的に、本剤の効能・効果がより適切なものになるよう、必要な開発を行うべきであるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、慢性心不全関連分野における ACE 阻害薬の前投与がない場合及び ACE 阻害薬を併用投与した場合に関する本剤の開発計画（予定）の説明を求めた。

申請者は、本剤の一部変更承認取得後に、本剤が [ ] に対する有用性を確認する目的で、 [ ] 臨床試験の実施を考えており、また、本剤が [ ] を確認するための臨床試験について、専門家の意見を聞きながら検討していきたいと考えていると回答した。

#### (6) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

4 頁 21 行目 併用する → 併用する。

5 頁 37 行目 低下したが、心拍数、 → 低下したが、いずれの用量においても心拍数、

9 頁 27 行目 了承した → 了承した。

10 頁 1 行目 用量に比例した。 → 用量の増加に伴い増加した。

10 頁 34 行目 示す値であった。 → 示す値であった。

11 頁 表中  $428 \pm 91^{**}$  →  $428 \pm 91^{**}$ 、 $509 \pm 151^{**}$  →  $509 \pm 151^{**}$

11 頁 脚注 慢性心不全患者：AUC<sub>0-48h</sub> 本態性高血圧患者：AUC<sub>0-30h</sub> →

慢性心不全患者：AUC<sub>0-48h</sub> 本態性高血圧患者：AUC<sub>0-30h</sub> 【訂正：下線削除】

- 11 頁 25 行目 投与試験において、 → 投与試験において、
- 12 頁 18 行目 LDH 上昇、 → LDH 上昇 4 例、
- 13 頁 11 行目  $p=0.0210$ 、1 標本  $t$  検定)、 →  $p=0.0210$ 、変化率に対する 1 標本  $t$  検定)、
- 13 頁 22 行目 (ふらつき・ → (ふらつき (感)・
- 13 頁 22 行目 投与時に (立ちくらみ)、 → 投与時に 1 例 (立ちくらみ)、
- 13 頁 27 行目 ヘモグロビン量減少が → ヘモグロビン量減少が プラセボ群 1 例、
- 13 頁 28 行目  $\gamma$ -GTP 上昇が →  $\gamma$ -GTP 上昇が プラセボ群 1 例、
- 13 頁 29 行目 CK (CPK) 上昇が → CK (CPK) 上昇が プラセボ群 1 例、
- 13 頁 35 行目 (3) 第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) →  
(3) 第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) 【訂正：下線削除】
- 14 頁 27 行目 T 群 12/56 例 (21.4%)、P 群 12/53 例 (22.6%) →  
T 群 12/36 例 (33.3%)、P 群 12/19 例 (63.2%)
- 16 頁 表中 8mg<sup>※</sup> → 8mg
- 19 頁 10 行目 症例は 3 例 5 件あり、 → 症例は 4 例 7 件あり、
- 19 頁 11 行目 嘔気・咳 (1mg) 及び → 嘔気・咳 (1mg)、胸痛・狭心症 (1mg) 及び
- 19 頁 26 行目 上昇及び BUN 上昇が各 4 件、リンパ球減少、 →  
上昇、BUN 上昇及びリンパ球減少が各 4 件、
- 19 頁 36 行目 NYHA 心機能分類 II または III、 → NYHA 心機能分類 II<sub>M</sub> または III、
- 20 頁 12 行目 咳及び上気道感染 14 件、 → 咳及び上気道感染 各 14 件、
- 20 頁 13 行目 ふらつき (感) 及び発疹 → ふらつき (感)、損傷及び発疹
- 20 頁 37 行目 総コレステロール上昇 (11.6)、 → 総コレステロール上昇 (11.6%)、
- 21 頁 7 行目 Circulation J 64: 1023-1079, 2000 → Circulation J 64 Suppl. IV: 1023-1079, 2000
- 21 頁 25 行目 平成 16 年 4 月 6 日に、 → 平成 16 年 11 月 26 日に、
- 21 頁 30 行目 「ACE 阻害剤に不耐容の心不全 → 「左室収縮機能障害の心不全
- 21 頁 31 行目、23 頁 22、38 及び 39 行目 NYHA 心機能分類 → NYHA 心機能分類
- 22 頁 24、26、35 及び 36 行目、23 頁 33 行目、28 頁 7 及び 16 行目 プラセボ → プラセボ
- 22 頁 27 行目 両側信頼区間-40.07 → 両側信頼区間-40.7
- 22 頁 35 行目 27.5% (19/50 例) で、 → 27.5% (19/69 例) で、
- 27 頁 12 行目 「立ちくらみ、頭重感」、 → 「立ちくらみ、低血圧」、
- 27 頁 26 行目 Circulation 1995;92:3132-3137 → Circulation 92:3132-3137, 1995
- 27 頁 38 行目、28 頁 22 行目 47/113 例 → 48/126 例
- 29 頁 24 行目 「心室細動」…、「心室性頻脈」であった。 → 「突然死」3 件、「不整脈死の疑い」、「心室性頻脈」及び「心停止」各 2 件、「心室細動」、「心筋梗塞」、「徐脈」、「CABG 施行」、「狭心症」、「胸痛」、「不整脈死の疑い」、「AV ブロック」、「冠動脈疾患 (PTCA の施行)」及び「不整脈」各 1 件であった。
- 30 頁 36 行目 効能・効果に関する使用上の注意 → 効能・効果に関連する使用上の注意
- 32 頁 18 行目 貧血と判断した症例はなかった → 貧血と判断した症例 1 例のみであった
- 33 頁 6 行目 国内で実施中の → 国内において他剤で実施中の
- 34 頁 1 行目 治験薬の割付違反、 → 治験薬の投与順序違反、
- 34 頁 6 行目 12 症例が GCP 違反症例 → 13 症例が GCP 違反症例



### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記のように効能・効果及び用法・用量を変更した上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部追加又は変更)

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)

[用法・用量] (下線部追加又は変更)

| 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。                                                  |
| <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</u><br><u>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> |