

## 審査報告書

平成21年1月14日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品に係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	①ノルバスク錠 2.5mg、②ノルバスク錠 5mg、 ③ノルバスク OD 錠 2.5mg、④ノルバスク OD 錠 5mg、 ⑤アムロジン錠 2.5mg、⑥アムロジン錠 5mg、 ⑦アムロジン OD 錠 2.5mg、⑧アムロジン OD 錠 5mg
[一 般 名]	アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者]	①～④ファイザー株式会社、⑤～⑧大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成20年4月25日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項]	なし

## 審査結果

平成 21 年 1 月 14 日

[販 売 名]	①ノルバスク錠 2.5mg、②ノルバスク錠 5mg、 ③ノルバスク OD 錠 2.5mg、④ノルバスク OD 錠 5mg、 ⑤アムロジン錠 2.5mg、⑥アムロジン錠 5mg、 ⑦アムロジン OD 錠 2.5mg、⑧アムロジン OD 錠 5mg
[一 般 名]	アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者]	①～④ファイザー株式会社、⑤～⑧大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 25 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[審査結果]	

提出された資料から、高血圧症に対するアムロジピンベシル酸塩（以下、本薬）10mg の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性について、本態性高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0531085 試験）において、二重盲検期 8 週時のトラフ時収縮期血圧（SBP）のベースライン時からの変化量（主要評価項目）は、5mg 群-7.0 [-8.8～-5.2] mmHg、10mg 群-13.7 [-15.4～-12.0] mmHg であり、群間に有意差が認められ、拡張期血圧（DBP）の変化量についても同様に群間に有意差が認められた。さらに、国内第Ⅲ相試験に引き続いて実施された国内長期投与試験（A0531086 試験）において降圧効果の持続が認められており、本薬 5mg で効果が不十分な患者に対する本薬 10mg の有効性は示されているものと判断した。

安全性について、本薬 10mg への増量に伴い増加する可能性のある浮腫及び本薬の血漿中濃度上昇の可能性のある肝機能障害患者への投与に関しては注意する必要があるものの、適正に使用されれば承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 高血圧症

【用法・用量】（下線部今回追加）

「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。」

## 審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ノルバスク錠 2.5mg、②ノルバスク錠 5mg、 ③ノルバスク OD 錠 2.5mg、④ノルバスク OD 錠 5mg、 ⑤アムロジン錠 2.5mg、⑥アムロジン錠 5mg、 ⑦アムロジン OD 錠 2.5mg、⑧アムロジン OD 錠 5mg
[一 般 名]	アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者]	①～④ファイザー株式会社、⑤～⑧大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 25 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	1 錠中、アムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg 含有する錠剤及び口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	高血圧症、狭心症
[申請時用法・用量]	高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、 <u>効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。</u> 狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。
[特 記 事 項]	なし

(下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アムロジピンベシル酸塩（以下、本薬）は、英国ファイザー社によって開発されたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、2008 年 11 月現在、高血圧症及び狭心症を適応として 138 カ国で承認されている。本邦では、台糖ファイザー株式会社（現ファイザー株式会社）及び住友製薬株式会社（現大日本住友製薬株式会社）により開発され、高血圧症及び狭心症を効能・効果として、本薬の錠剤（2.5 及び 5mg）がノルバスク錠及びアムロジン錠として 1993 年 10 月に承認された。さらに、本薬の口腔内崩壊錠（2.5 及び 5mg）がアムロジン OD 錠及びノルバスク OD 錠として、それぞれ 2006 年 3 月及び 2008 年 2 月に承認された。

高血圧症に対する本薬の最高用量は、欧米及び本邦以外のアジア諸国を含む諸外国では 10mg と規定されている。一方、本邦での高血圧症に対する本薬の用法・用量は、「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。」であり、日本人高血圧症患者に対しても本薬 5mg を超える投与が可能であるが、10mg を最高用量とする具体的な

規定はない。近年、高血圧症患者における降圧目標が次第に引き下げられ、国内でも本薬の承認時と比較してより一層厳格な血圧コントロールが必要とされてきていることから（「高血圧治療ガイドライン 2004」（日本高血圧学会編、以下、本邦ガイドライン））、本薬 5mg の投与で降圧目標値に到達しない患者に対する本薬 10mg への増量は有用な治療の選択肢の一つと考えられた。しかしながら、日本人高血圧症患者における本薬 10mg の有効性及び安全性に係る情報は十分とは言い難い状況であった。

以上のことから、申請者は、本薬 5mg で効果不十分な日本人高血圧症患者を対象として本薬 10mg の有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施し、用法・用量に 1 日最高用量として 10mg を記載する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

## 2. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 生物薬剤学及び関連する分析法

本申請において、製剤の追加及び変更はないため、新たな生物薬剤学試験は実施されていない。なお、本申請にあたり実施された臨床試験では、すべて国内市販用錠剤のノルバスク錠 5mg が使用された。

##### (2) 健康成人における薬物動態 (5.3.3.1-1 試験番号 A0531083<20 年 月 月>) (評価資料)

日本人及び外国人健康成人男性（各 20 例）に本薬 10mg を単回経口投与した時、血漿中アムロジピン濃度は日本人、外国人ともに投与 8.0 時間後（中央値）に最高濃度（以下、 $C_{max}$ ） $5.84 \pm 1.24$  及び  $6.11 \pm 1.18 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）に達した。日本人及び外国人の消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）は  $35.1 \pm 6.2$  時間及び  $37.6 \pm 7.5$  時間、投与 0 時間から最終検出可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-last}$ ）は  $278 \pm 72.4$  及び  $284 \pm 78.8 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であり、日本人における本薬 10mg 投与後の血漿中アムロジピン濃度推移は、外国人における推移と類似していた。

日本人被験者について、初回申請時に検討された本薬 1.25、2.5 及び 5mg 単回投与時（1.25mg : 5 例、2.5mg : 6 例、5mg : 6 例）の血清中アムロジピン濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ  $0.76 \pm 0.06$ 、 $1.64 \pm 0.07$  及び  $3.39 \pm 0.15 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、投与 0 時間から無限大時間までの AUC（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）はそれぞれ  $33.6 \pm 3.1$ 、 $68.1 \pm 5.4$  及び  $178.2 \pm 22.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であり、本試験で検討された本薬 10mg 単回投与時の薬物動態パラメータも踏まえると、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はほぼ投与量に応じて増加した。また、本薬 1.25、2.5 及び 5mg 単回投与時の最高血中濃度到達時間はそれぞれ

7.6±0.7、7.3±0.4 及び 7.7±1.2 時間、 $t_{1/2}$  は 36.2±3.8、33.3±2.2 及び 39.4±3.6 時間であり、いずれも投与量に依存せず、本試験で検討された本薬 10mg 単回投与時と同様の値であった。

### (3) 日本人高血圧症患者における薬物動態 (5.3.5.1-1 試験番号 A0531085<2007 年 1 月～10 月>) (評価資料)

本薬 5mg で効果不十分の日本人本態性高血圧症患者を対象として第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験が実施された。スクリーニング期に本薬 5mg が 1 日 1 回 8 週間投与された後、無作為割り付けされた本薬 5mg 継続投与 (5mg 群) 及び 10mg 増量投与 (10mg 群) の患者について、ベースライン時 (二重盲検期開始時 : 0 週) における血漿中アムロジピン濃度のトラフ値は、5mg 群及び 10mg 群でそれぞれ 7.65±3.07 (147 例) 及び 7.69±2.67ng/mL (145 例) であり同様の値であった。5mg 群において本薬 5mg 1 日 1 回 4 週間及び 8 週間投与したときのトラフ値は、それぞれ 7.64±3.38 (146 例) 及び 7.60±3.33ng/mL (145 例) でありベースライン時と同様の値であった。一方 10mg 群において本薬 10mg 1 日 1 回 4 週間及び 8 週間投与したときのトラフ値は、18.20±6.55 (144 例) 及び 17.97±6.25ng/mL (143 例) であり、ベースライン時より約 2 倍であることから、投与量に応じた血漿中濃度の上昇が認められた。

#### <審査の概要>

本薬 10mg 投与時の薬物動態について、本申請に際し実施された海外第 I 相試験 (A0531083 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (A0531085 試験) 成績より、投与量に応じた血漿中濃度の増加が認められており、機構は、薬物動態の観点からは、最高用量を明確に記載することの意義はあるものと考えられる。一方、初回申請時の資料において、肝硬変患者に対する本薬 2.5mg の単回経口投与時において、健康成人に比べ  $t_{1/2}$  の延長及び  $AUC_{0-\infty}$  の増加が認められたことから、機構は、肝機能障害の程度と血中濃度及び安全性の関係を踏まえて、肝機能障害患者に対する本薬 10mg 投与の安全性についての申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験の本薬 10mg 群において、二重盲検期 8 週時のアムロジピンの血漿中濃度のトラフ値は約 18.0ng/mL であった。本試験では、肝機能に関する除外基準として「肝機能障害を有する患者。又は、事前スクリーニング開始時の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値上限の 2 倍を超えた患者」が設定され、臨床的に問題となる肝機能障害患者が除外されていたが、肝硬変患者に対する本薬 2.5mg 単回経口投与時の曝露量 ( $AUC_{0-\infty}$ ) が健康成人に比べ約 1.5 倍の上昇傾向が認められた試験成績 (初回申請時成績、肝硬変患者 : 104.0±15.5ng·h/mL、健康成人 : 68.1±5.4ng·h/mL) を勘案すると、当該患者への本薬 10mg 投与時に想定される血漿中濃度のトラフ値は約 27ng/mL となる。以上を踏まえ、本試験における本薬 10mg 群での安全性について、二重盲検期 8 週時のトラフ値が 27ng/mL 以上の患者 (13 例) と 27ng/mL 未満の患者 (136 例) で層別し検討したところ、有害事象の発現割合はそれぞれ 46.2% (6/13 例) 及び 53.7% (73/136 例) であった。いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象は、末梢性浮腫が 27ng/mL 以上で 15.4% (2/13 例) 及び 27ng/mL 未満で 2.9% (4/136 例)、鼻咽頭炎が 15.4% (2/13 例) 及び 10.3% (14/136 例)、湿疹が 7.7% (1/13 例) 及び 1.5% (2/136 例)、丘疹が 7.7% (1/13 例) 及び 0% (0/136 例) であった。

機構は、以下のように考える。本薬は主に肝臓で代謝され、肝硬変患者では本薬の血漿中濃度

が増加することが初回申請時に示されていること、国内第Ⅲ相試験において、アムロジピンの血漿中濃度のトラフ値が高値を示した場合に末梢性浮腫の発現割合が高くなる傾向が認められていること、国内第Ⅲ相試験において、臨床的に問題となる肝機能障害患者は除外されており、肝機能障害患者での本薬 5mg 投与と比較した本薬 10mg 投与時の有効性及び安全性は不明であること等を勘案すると、肝機能障害患者に本薬 10mg を投与したときのリスク・ベネフィットは、肝機能が正常な高血圧症患者と同様であるとは考えられず、肝機能障害患者に対する本薬 10mg 投与の可否は、症例毎に慎重に判断されるべきと考える。肝機能障害患者に対する具体的な注意喚起の必要性及びその内容については、専門協議の議論を踏まえてさらに検討したい（14.（ii）臨床の有効性及び安全性の概要<審査の概要>（3）安全性について」参照）。

## （ii）臨床的有効性及び安全性の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、海外第Ⅰ相試験（A0531083 試験）、国内第Ⅲ相試験（A0531085 試験）、及び国内長期投与試験（A0531086 試験）が提出された。（薬物動態については、「4.（i）臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」を参照）。

#### （1）日本人及び外国人健康男性被験者に本薬 10mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討を目的とした第Ⅰ相非盲検試験（5.3.3.1-1 試験番号 A0531083<20●●年●●月～20●●年●●月>）（評価資料）

本薬 10mg を単回経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性の評価を目的に、18～45 歳の健康成人男性（日本人及び外国人各 20 例）を対象とした非盲検試験が実施された。

安全性について、死亡、重篤及び重度の有害事象並びに有害事象による治験中止は認められず、本薬投与後、日本人では 35%（7/20 例、9 件）、外国人では 25%（5/20 例、6 件）の有害事象が発現し、主な事象は、四肢痛 4 件（日本人 3 件、外国人 1 件）、頭痛 2 件（各 1 件）であった。臨床検査値異常変動は、日本人では 30%（6/20 例）、外国人では 65%（13/20 例）で認められ、主な事象は、尿比重上昇（日本人 1 例、外国人 8 例）、好酸球増多（各 2 例）であった。申請者は、これらの結果から、日本人及び外国人健康男性被験者における本薬 10mg 単回経口投与の忍容性は良好とした。

#### （2）本薬 5mg で効果不十分の本態性高血圧症患者を対象とし、本薬 5mg と 10mg の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1-1 試験番号 A0531085<2007 年 1 月～10 月>）（評価資料）

20 歳以上 80 歳未満の日本人本態性高血圧症患者で、降圧薬治療を受けていない場合は収縮期血圧（以下、SBP）が 160mmHg 以上又は拡張期血圧（以下、DBP）が 100mmHg 以上、降圧薬服用中の場合は SBP が 140mmHg 以上又は DBP が 90mmHg 以上の外来患者（目標症例数：1 群 150 例、計 300 例）を対象に、二重盲検期 8 週時（二重盲検期終了時：8 週）のトラフ時 SBP のベースライン時（二重盲検期開始時：0 週）からの変化量について、本薬 10mg の本薬 5mg に対する優越性を検証することを主要な目的として、二重盲検並行群間比較試験が実施された。

Visit1（事前スクリーニング期）及び Visit2（-8 週）で連続して上記血圧の規定を満たした高血圧症患者計 356 例がスクリーニング期に移行し、本薬 5mg 錠 1 錠及び本薬 5mg 錠プラセボ 1

錠が1日1回、原則として毎朝食後に8週間投与された。スクリーニング期に移行した356例のうち、本薬5mg投与で効果不十分(Visit4(-2週)及びVisit5(0週)のSBPが連続して140mmHg以上)と判定され、かつ、服薬率が80%以上であった患者305例が二重盲検期に移行し、本薬5又は10mg群に割り付けられ、それぞれ本薬5mg錠1錠及び本薬5mg錠プラセボ1錠(5mg群)、あるいは本薬5mg錠2錠(10mg群)が1日1回、原則として毎朝食後に8週間投与された。二重盲検期に移行した305例(5mg群154例、10mg群151例)全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち割付け後の評価可能なデータが得られなかった4例を除外した301例(5mg群151例、10mg群150例)がFull Analysis Set(FAS)とされ、有効性の主要な解析対象集団と規定された。二重盲検期に移行後、両群ともに5例が治験を中止し、中止理由は死亡1例(5mg群)、有害事象7例(5mg群3例、10mg群4例)、その他2例(各群1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検期8週時のトラフ時SBPのベースライン時(二重盲検期開始時)からの変化量は、ベースラインの値、体重及び年齢を共変量とし、投与群及び施設を因子とした共分散分析モデルに基づいて評価された。FAS-LOCF(Last Observation Carried Forward)において、共分散分析モデルにより推定されたSBP変化量の最小二乗平均値(95%信頼区間)は、5mg群-7.0(-8.8~-5.2)mmHg、10mg群-13.7(-15.4~-12.0)、群間差は-6.7(-9.0~-4.4)であり、投与群間に有意差が認められた( $p<0.001$ )。また、副次評価項目とされた、二重盲検期8週時のトラフ時DBPのベースライン時からの変化量について、SBPと同様の共分散分析モデルに基づいて評価したところ、FAS-LOCFにおける最小二乗平均値(95%信頼区間)は、5mg群-2.7(-3.9~-1.4)mmHg、10mg群-6.8(-8.0~-5.5)mmHg、群間差は-4.1(-5.7~-2.5)であり、投与群間に有意差が認められた( $p<0.001$ )。FAS-LOCFにおけるベースライン時から8週時までの血圧の変化は、SBPについては5mg群で $148.7\pm 7.9$ (実測値平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様) $\rightarrow 141.5\pm 13.6$ mmHg、10mg群で $148.7\pm 8.0\rightarrow 135.3\pm 11.2$ mmHg、DBPについては5mg群で $87.6\pm 9.2\rightarrow 84.6\pm 10.8$ mmHg、10mg群で $86.7\pm 9.8\rightarrow 80.2\pm 9.3$ mmHgであった。

安全性について、スクリーニング期には、34.0%(121/356例、160件)、二重盲検期には、5mg群で38.3%(59/154例、74件)、10mg群で33.8%(51/151例、81件)に有害事象が認められた。なお、二重盲検期及び全治験期間に発現した主な有害事象(二重盲検期移行例のいずれかの群で二重盲検期もしくは全治験期間の有害事象発現割合2%以上)は表1の通りであった。

表1 スクリーニング期及び二重盲検期に発現した主な有害事象

	5mg 評価例数=154		10mg 評価例数=151	
	二重盲検期	全体 <sup>a)</sup>	二重盲検期	全体 <sup>a)</sup>
有害事象発現例数	59 (38.3)	95 (61.7)	51 (33.8)	79 (52.3)
鼻咽頭炎	11 (7.1)	29 (18.8)	16 (10.6)	36 (23.8)
末梢性浮腫	0	0	6 (4.0)	6 (4.0)
背部痛	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (4.0)
鼻出血	0	0	2 (1.3)	3 (2.0)
転倒	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)
胃不快感	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
湿疹	3 (1.9)	3 (1.9)	3 (2.0)	3 (2.0)
咳嗽	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
便秘	3 (1.9)	4 (2.6)	0	1 (0.7)
頭痛	2 (1.3)	4 (2.6)	0	0
浮動性めまい	1 (0.6)	4 (2.6)	0	0

a) スクリーニング期及び二重盲検期 (二重盲検期移行例のみ)

括弧内は評価例数に対する割合 (%)

重篤な有害事象は7例に認められ、1例は急性心筋梗塞による死亡であった。死亡例の詳細は以下の通りである。66歳男性で、痛風、肥満、高脂血症等の合併があり、併用薬剤はベンズブロマロンであった。スクリーニング期53日間の後、二重盲検期において本薬5mg/日を投与開始後12日目に、サウナ入浴後、休憩中に心肺停止となった。救急隊到着時は心室細動であり、心肺蘇生し、病院に到着後、冠動脈造影を実施し、左冠動脈主幹部の完全閉塞が認められたため、冠動脈形成術を実施したが、同日死亡した。その他の重篤な有害事象はスクリーニング期2例(結腸癌及び頸部損傷)、二重盲検期の5mg群1例(結腸ポリープ)及び10mg群3例(顔面骨骨折、足関節部骨折及び椎間板突出)に見られ、死亡例も含め、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

二重盲検期の臨床検査値異常は、5mg群の30.1% (46/153例)、10mg群の32.0% (48/150例)に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた事象は、尿潜血(定性)(5mg群:12.4% (19/153例)、10mg群:10.7% (16/150例)、以下同順)、血糖上昇(空腹時)(3.9% (6/153例)、6.0% (9/150例))、 $\gamma$ -GTP上昇(4.6% (7/153例)、5.3% (8/150例))であった。

二重盲検期に有害事象による中止が7例で見られ、中止の原因となった有害事象の内訳は、5mg群では、気管支炎、心房細動、肝機能異常各1例であり、10mg群では、顔面骨骨折、糖尿病、椎間板突出、結腸癌各1例であった。

(3) 本薬5mgで効果不十分の本態性高血圧症患者を対象とした本薬10mgの長期投与試験 (5.3.5.2-1 試験番号 A0531086<20●年●月~20●年●月>) (評価資料)

本薬10mg長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、先行する国内第Ⅲ相試験(A0531085試験)の完了後に、長期投与試験への移行に問題がないと判断され、服薬コンプライアンスが80%以上であった患者(目標症例数:130例)を対象に、非盲検試験が実施された。国内第Ⅲ相試験において本薬5mg又は10mgの8週間投与を完了し、本治験に移行できた134例(国内第Ⅲ相試験;5mg群:69例、10mg群:65例)が組み入れられ、本薬5mg錠2錠が1



日1回、原則として毎朝食後、44週間投与された。また、国内第Ⅲ相試験開始後12週時以降には、血圧コントロール不良と判断された場合に1種類の降圧薬の併用が可能とされ、9.7% (13/134例) で併用が行われた。

本治験に組み入れられた134例全例が本薬10mgの投与を受け、116例が治験を完了した。134例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団 (FAS) とされた。中止例は18例で、主な中止理由は、有害事象16例であった。

有効性について、FAS-LOCFにおける国内第Ⅲ相試験開始後52週時のSBP(平均値±標準偏差、以下同様) は133.2±12.9mmHg、DBPは78.3±10.9mmHgであった。国内第Ⅲ相試験開始時(0週)からの平均変化量は、12週時にSBP-15.6±10.0mmHg、DBP-6.9±7.6mmHg、52週時にSBP-15.6±11.5mmHg、DBP-7.9±8.5mmHgであった。

安全性について、有害事象は77.6% (104/134例) で発現し、5%以上で認められた有害事象及びその発現割合は、鼻咽頭炎24.6% (33/134例)、末梢性浮腫11.2% (15/134例)、背部痛6.7% (9/134例) であった。

死亡例が1例認められ、詳細は以下の通りであった。80歳男性で、投与203日目に癌性腹膜炎を発現し、6日目に死亡した。死因は癌性腹水(原発部位不明)とされ、本薬との関連は否定された。

死亡1例を除く重篤な有害事象は、7例に14件発現し、その内訳は、転倒・体位性めまい・意識消失、歯肉の悪性新生物、硬膜下血腫・意識消失・転倒、房室ブロック・意識消失、脳梗塞、洞不全症候群、不安定狭心症・急性心筋梗塞、乳癌各1例であった。これらのうち本薬との因果関係が否定されなかったものは、体位性めまい、房室ブロック・意識消失、洞不全症候群、不安定狭心症・急性心筋梗塞であった。

臨床検査値異常は48.1% (64/133例) で認められ、主な事象は、尿潜血(定性)陽性18例、 $\gamma$ -GTP上昇15例、尿蛋白(定性)陽性11例、尿糖(定性)陽性8例、血糖(空腹時)増加7例であった。

有害事象による中止例16例の、中止の原因となった有害事象の内訳は、肝機能検査異常2例、悪性腹水、爪囲炎、歯肉の悪性新生物、胸痛・頭痛・感覚鈍麻、洞不全症候群、胸痛、乳癌、転倒・体位性めまい・意識消失、下気道感染、房室ブロック・意識消失、脳梗塞、糖尿病、不安定狭心症、動悸・末梢性浮腫・ほてり各1例であった。

## <審査の概要>

### (1) 本薬10mgの臨床的位置付けについて

申請者は、高血圧症に対する用法・用量に1日最高用量として本薬10mgを記載する申請を行うに至った背景について、以下のように説明した。高血圧症は心疾患や脳血管疾患等の危険因子の1つとして知られており、近年、より一層厳格な血圧コントロールが求められるようになった。本邦ガイドラインでは、通常の降圧薬の投与量により降圧目標に到達しない場合には、増量する、相加・相乗作用が期待できる他のクラスの降圧薬を併用する、他のクラスの降圧薬に変更する、との選択肢が提唱されている。このため、本薬5mgで十分な降圧効果が得られなかった場合には、他の降圧薬との併用、本薬の増量、もしくは他剤への切り替えによる治療等が行われているものと考えられる。1994～1998年に実施されたノルバスク錠の国内使用成績調査では、高血圧症の安全性評価対象例のうち6.9% (331/4,817例) に5mgを超える用量で本薬が投与されてお

り、6.1% (294/4,817 例) で 10mg が投与されていた。一方、日本人における本薬 10mg 投与の有効性及び安全性は初回申請時の臨床試験において検証されていなかったことから、10mg 投与に関する医療機関への情報提供は十分とはいえないため、今回の開発を計画した。

機構は、以下のように考える。本薬の本邦での初回申請時 (1993 年) には、本態性高血圧症患者を対象にして本薬 2.5~7.5mg の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績 (初回申請時資料 ト項「2.本態性高血圧症」) が提出され、審査の結果、本薬の用量は「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5~5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する」と設定されている。その上で、今回提出された、本薬 5mg で効果不十分な患者に対する本薬 10mg の有効性及び安全性、並びに本薬 10mg 長期投与の有効性及び安全性を検討した試験成績を基に、最高用量としての本薬 10mg の位置付けをより明確にし、投与に際しての情報提供を行うことには、臨床上意義があると考えた。提出された試験成績からは、本薬 5mg で効果不十分な高血圧症患者において、本薬の投与量を 10mg へ増量したときの有効性が認められており、安全性についても、適切な注意喚起のもとで使用されれば特段の問題はないと考えられた。よって、本薬 10mg を通常用量で効果不十分であった患者に対する増量の上限として位置付けることは妥当であり、この位置付けについては、市販後調査により得られている情報や医療現場の投与実態と特に乖離するものではないと判断した。

## (2) 用法・用量及び有効性について

今回、本薬の用法を「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5~5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。」(下線部今回追加) に変更することを申請した根拠について、申請者は以下のように説明した。ノルバスク錠の国内使用成績調査において、6.9% (331/4,817 例) の患者では本薬 5mg を超える用量が投与されており、6.1% (294/4,817 例) で本薬 10mg まで投与されていることが確認されたものの、既存データからは本薬 5mg を超えて投与したときの有効性及び安全性に関する情報提供を十分に行うことができなかったこと等から、本薬 5mg で降圧効果が不十分な患者に対し、本薬 10mg 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討するための国内臨床試験を実施した。国内第Ⅲ相試験 (A0531085 試験) の結果より、本薬 10mg 群で 5mg 群に比べ有意に高い降圧効果が示され、有害事象については末梢性浮腫が本薬 10mg 群のみに認められたものの、10mg に増量することにより懸念される過降圧による有害事象の発現割合は 10mg 群と 5mg 群で大きな差は認められなかったこと等から、忍容性に問題はないと考えた。以上を踏まえ、現在の用法・用量に、「効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる」との記述を加えることは妥当である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目とされた二重盲検期 8 週時のトラフ時 SBP のベースライン時 (二重盲検期開始時) からの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、5mg 群-7.0 (-8.8~-5.2) mmHg、10mg 群-13.7 (-15.4~-12.0) であり、投与群間に有意差が認められ、DBP の変化量についても 10mg 群と 5mg 群の間に有意差が認められた。また、国内長期投与試験 (A0531086 試験) において、投与 52 週時の平均値は SBP133.2±12.9mmHg、DBP78.3±10.9mmHg、国内第Ⅲ相試験開始時 (0 週) からの平均変化量は SBP-15.6±11.5mmHg、DBP-7.9±8.5mmHg であり、長期にわたり降圧効果が持続していた。以上より、機構は、提出さ

れた臨床試験において、本薬 5mg で効果が不十分な場合における本薬 10mg の有効性は、示されているものと判断した。安全性については、次項で詳述するように、本薬増量に伴い増加する可能性のある副作用に関して、適切な情報提供を行う必要があるものの、申請者が提示した変更案に沿って用法・用量を変更することは妥当と考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 浮腫、末梢性浮腫

機構は、本薬投与時に認められた浮腫について、以下のように検討した。国内第Ⅲ相試験において、スクリーニング期（8週間）の 5mg 投与時には、浮腫が 0.6%（2/356 例）で認められたのみであった。その後の二重盲検期（8週間）には、浮腫は 5mg 群で 0.6%（1/154 例）、末梢性浮腫は 10mg 群で 4.0%（6/151 例）で認められた。国内長期投与試験（44週間）では、末梢性浮腫が 11.2%（15/134 例）で認められた。つまり、末梢性浮腫が二重盲検期に認められた 6 例及び長期投与試験で認められた 15 例は、いずれも 5mg から 10mg への増量後に発現しており、本薬の用量に依存して末梢性浮腫の発現が増加する可能性が示唆された。末梢性浮腫の発現時期について、二重盲検期に認められた 6 例では二重盲検期開始 7～47 日後に発現し、長期投与試験で認められた 15 例のうち、5mg から 10mg に増量された 9 例では増量後 15～141 日後に、10mg が継続された 6 例では二重盲検期開始 67～339 日後に発現していた。浮腫の発現は、投与開始あるいは増量直後のみに認めるとの傾向はないことから、本薬投与期間中にわたって注意すべき事象であり、用量依存性を考慮すると、増量後は更なる注意が必要と考えられた。

機構は、末梢性浮腫が比較的高頻度に見られたこと、発現頻度が本剤の用量の増加に伴い増加する傾向を認めることから、浮腫及び末梢性浮腫の発現機序、好発する部位、好発する患者の背景因子、発現時の対処等について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。末梢性浮腫は、カルシウム拮抗薬に広く見られる特徴的な副作用であり、その発現機序は、細動脈が拡張する一方、細静脈の拡張が伴わないため、毛細血管圧が上昇して生じるとされ、通常全身的な水分貯留は伴わない。国内臨床試験で見られたほとんどの末梢性浮腫も特に治療を必要とせず、投与を継続することが可能であった。なお、有害事象としてあげられた「浮腫」及び「末梢性浮腫」は、国内臨床試験での報告時に発症部位が特定されているか否かで事象名が選択されている。また、好発部位について、国内臨床試験、国内使用成績調査等で部位が特定されている症例では下肢での発現が多く、使用成績調査で浮腫が認められた 13 例の発現部位は、下肢 6 例、顔面 2 例、手 1 例、未特定 4 例であり、部位の差異により重症度、処置、転帰が異なることはなかった。さらに、発現割合と背景因子との関係を検討した結果、国内長期投与試験では、性別により差異が認められた（男性 8.2%（6/73 例）、女性 14.8%（9/61 例））。性差が見られた原因は不明であるものの、特発性浮腫が女性に多いことと共通の傾向である可能性や女性の方が外見の変化に敏感である可能性も考えられた。さらに、肝胆道系障害合併患者で末梢性浮腫の発現割合がやや高い傾向が見られた（肝胆道系障害あり 25.8%（8/31 例）、肝胆道系障害なし 6.8%（7/103 例））。なお、浮腫発現時の対処については、カルシウム拮抗薬で見られる末梢性浮腫の多くは高度ではなく、そのまま投与を続行できることも多いと報告されている（猿田享男他編、Ca 拮抗薬のすべて、第 2 版、先端医学社: 370-375、1999）が、日常生活に支障を来す等、処置が必要な場合には、本薬

を減量する等の対処が適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬による浮腫の発現は、本薬の作用機序に由来すると考えられ、国内第Ⅲ相試験では本薬 5mg 投与時より 10mg 投与時に多く発現していることから、本薬 5mg 投与時には浮腫が見られなかった症例でも、本薬 10mg への増量により新たに浮腫が出現することも想定される。また、心疾患、腎疾患、低アルブミン血症等、他の原因による浮腫との鑑別が重要となる疾患を合併する患者も想定されることから、軽視すべきでないと考え。したがって、本薬 10mg への増量に際しては、浮腫の発現には十分留意し、浮腫が生じた場合には、本薬の減量あるいは中止も視野に入れ、症例毎のリスク・ベネフィットを考慮して継続の可否を判断すべきと考える。なお、女性の発現割合が高かった点について、女性は男性に比べて発現リスクが高い可能性も考えられるものの、診察にあたって男女を区別する必要はなく、むしろ男女ともに全身の診察を行い、浮腫の発現の有無を確認することが望ましいと考える。一方、申請者が、もう一つの好発条件としている肝胆道系障害合併患者については、31 例中 23 例は脂肪肝であり、その他、胆嚢ポリープ 4 例、肝嚢胞 3 例等、直接的には肝機能に影響しないと推測される病名も多く含まれるため、これらの患者を一纏めにして浮腫のハイリスク集団として扱うことの妥当性には疑問がある。なお、肝機能障害患者における本薬の増量については、後述する（「4）特殊集団に対する投与について ②肝機能障害患者」参照）。機構は、以上を踏まえ、本薬 10mg 投与時の浮腫の発現のリスクについて、添付文書で注意喚起を追記することが望ましいと考えるが、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 2) 血管拡張作用に関連する可能性のある浮腫以外の有害事象について

申請者は、本薬の薬理作用である血管拡張作用に関連する可能性のある浮腫以外の有害事象として、めまい、頭痛、転倒等の有害事象について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の二重盲検期では、転倒 (5mg 群 0%、10mg 群 1.3% (2/151 例)、以下同順)、浮動性めまい (0.6% (1/154 例)、0% (0/151 例))、回転性めまい (1.3% (2/154 例)、0.7% (1/151 例))、頭痛 (1.3% (2/154 例)、0% (0/151 例)) が認められた。国内長期投与試験では、回転性めまい (3.0% (4/134 例))、浮動性めまい (3.0% (4/134 例))、頭痛 (2.2% (3/134 例))、動悸 (1.5% (2/134 例))、体位性めまい (1.5% (2/134 例))、ほてり (0.7% (1/134 例)) が認められた。以上より、本薬 5mg 投与時と比較して、本薬 10mg 投与時に血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていない。

機構は、以下のように考える。血管拡張作用に関連する可能性があるこれらの有害事象は、本薬の作用機序を踏まえると、用量に依存して増加する可能性はあるものの、今回提出された臨床試験成績からは、10mg への増量に伴い明らかに有害事象が増加する傾向は認められていない。したがって、現行の添付文書において既になされている注意喚起を引き続き行うことで差し支えないと考えるが、専門協議を踏まえて判断したい。

## 3) 徐脈性不整脈について

機構は、本薬による重大な副作用として、房室ブロックが知られていることに加え、今回実施された国内長期投与試験で、重篤な有害事象として、意識消失を伴う房室ブロックが 1 例、洞不全症候群が 1 例認められたことを踏まえ、本薬 10mg 投与の刺激伝導系への影響を検討し

た。1例は、56歳男性で、本薬10mg投与82日目に、意識消失を発現し、過労及び気温差による体調不良によると判断された。本薬はそのまま継続され、投与251日目に再び意識消失を発現し、救急車で病院に搬送された。心拍数30の房室ブロックが認められ、体外式ペースメーカーを挿入した後、洞調律で経過したが、本薬の投与中止と共に、恒久的ペースメーカーが植え込まれた。著明な左室肥大が認められ、心筋症が疑われた。意識消失及び房室ブロックの発現の2週間前から併用された薬剤はなかった。他の1例は、78歳女性で、本薬投与前の脈拍数は48~65であったが、本薬10mg投与85日目に脈拍数49で心電図異常と判断された。ホルター心電図で最大4.7秒の洞停止が認められ、ペースメーカーが植え込まれた。いずれの症例も、本薬との因果関係は否定されなかった。

以上を踏まえ、これらの有害事象は、本薬の刺激伝導系抑制作用による可能性があり、本薬投与時に十分留意される必要がある事象と考えるが、今回の臨床試験成績から本薬10mgへの増量によって明らかに徐脈性不整脈のリスクが増大するとは判断し難い。そのため、現行の添付文書の重要な基本的注意に記載されている、房室ブロックの注意喚起、及び副作用欄の洞房ブロックや洞停止についての注意喚起は妥当なものであり、今般、特段新たな対応等を加える必要はないと考える。

#### 4) 特別な背景を有する患者について

##### ① 高齢者

機構は、国内臨床試験における高齢者及び非高齢者における安全性の比較検討を申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における65歳未満及び65歳以上の患者層での有害事象の発現割合は、65歳未満で5mg群36.7% (33/90例) 及び10mg群31.8% (27/85例) (以下同順)、65歳以上で40.6% (26/64例) 及び36.4% (24/66例) であり、年齢層による差は認められなかった。いずれかの部分集団で4%以上に発現した有害事象及びその発現割合は、鼻咽頭炎が65歳未満で10.0% (9/90例) 及び10.6% (9/85例)、65歳以上で3.1% (2/64例) 及び10.6% (7/66例)、末梢性浮腫が65歳未満で0%及び3.5% (3/85例)、65歳以上で0%及び4.5% (3/66例)、背部痛が65歳未満で1.1% (1/90例) 及び1.2% (1/85例)、65歳以上で1.6% (1/64例) 及び4.5% (3/66例) であり、鼻咽頭炎と背部痛はすべて因果関係が否定された。国内長期投与試験でも65歳以上(56例)の患者における有害事象は、65歳未満(78例)と比較して高率に発現する傾向は認められなかった。以上より、65歳未満及び65歳以上の患者層において、有害事象及びその発現割合に大きな差はないものと考えられた。また、国内第Ⅲ相試験における75歳未満(5mg群146例、10mg群141例)と75歳以上(5mg群8例、10mg群10例)の患者、国内長期投与試験における75歳未満126例と75歳以上8例の患者について、有害事象の発現状況を比較検討した結果も同様であった。

機構は、今回提出された臨床試験成績から、65歳以上あるいは75歳以上の高齢者への10mg投与において、5mg投与と比較し、新たに発現した有害事象や、新たに発現割合が高まる事象等は認められていないことから、高齢者に対する投与を慎重投与としている現行の注意喚起を継続し、引き続き安全性に注意して使用することで問題ないとする。

## ② 肝機能障害患者

機構は、初回申請時の資料において、肝硬変患者で  $t_{1/2}$  の延長及び AUC の増大が認められていたこと、国内Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において、浮腫の発現が本薬の用量に依存して増加する可能性が示唆されたこと等から（「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照）、本薬の 1 日最高用量として 10mg を記載するに当たり、当該患者に対する本薬 10mg 投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬 10mg の投与対象は 5mg で効果が不十分な患者を想定しており、本薬 10mg が最初から肝機能障害患者に投与されることはなく、患者の症状を観察しながら徐々に増量されると思われる。既承認時の国内市販後調査において、本薬 10mg が投与された症例における副作用の発現割合は、肝機能障害「あり」で 4.1% (2/49 例) と「なし」で 4.1% (10/243 例) であり、副作用の事象及び発現割合に違いはなく、また、15mg が投与された肝機能障害患者 5 例において、副作用の報告は無かった。国内長期投与試験において、肝機能障害に関連する有害事象（「脂肪肝」、「肝機能検査異常」及び「 $\gamma$ -GTP 増加」）の発現後、本薬 10mg を継続投与した症例 7 例のうち 3 例に末梢性浮腫が見られたものの、いずれも軽度であり、末梢性浮腫以外には本薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。今回の申請に際して、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は行われておらず、国内第Ⅲ相試験、国内長期投与試験とも、「肝機能障害を有する患者。又は、事前スクリーニング開始時の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値上限の 2 倍を超えた患者」を除外しており、肝機能障害患者に関する有効性及び安全性を検討した試験成績はない。一方、国内臨床試験において、肝機能検査異常及び  $\gamma$ -GTP 増加を発現した 5 例のうち 2 例で末梢性浮腫が認められている。また、肝機能障害患者に本薬 10mg 投与した時の血漿中アムロジピン濃度のトラフ値を 27ng/mL と想定し、国内第Ⅲ相試験のデータをトラフ値 27ng/mL 未満の患者及び 27ng/mL 以上の患者に層別したところ、末梢性浮腫の発現割合がトラフ値 27ng/mL 以上の患者の方が高かった。これらを踏まえると、肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が肝機能障害正常者と比較して上昇することが予想される。その結果、浮腫等の用量依存性に増加する有害事象の発現リスクが増大する可能性がある。よって、肝機能障害患者における本薬の 5mg から 10mg への増量については、このようなリスクに十分配慮し、増量により期待されるベネフィットとリスクのバランスを検討した上で、その可否を判断すべきであると考ええる。機構は、肝機能障害患者における血中濃度の上昇及びそれに伴うリスクについては、注意喚起を追記する必要があると考ええるが、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

## Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められず、提出された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機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められ、また、治験依頼者において上記の治験実施計画書からの逸脱について、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況が認められたが、大きな問題はなかったことから、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機構は判断した。

#### IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本薬 5mg を投与しても降圧効果が十分でない高血圧症患者において、本薬を 10mg へ増量したときの有効性及び安全性は示されていると判断する。したがって、今回の臨床試験成績から得られた情報に基づき、本薬の用法・用量に 1 日最高用量を 10mg と記載することは妥当であり、その臨床的意義はあるものとする。なお、最高用量の規定に伴い整備すべき注意喚起の内容については、専門協議の議論を踏まえて検討したい。

## 審査報告 (2)

平成 21 年 1 月 14 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ノルバスク錠 2.5mg、②ノルバスク錠 5mg、 ③ノルバスク OD 錠 2.5mg、④ノルバスク OD 錠 5mg、 ⑤アムロジン錠 2.5mg、⑥アムロジン錠 5mg、 ⑦アムロジン OD 錠 2.5mg、⑧アムロジン OD 錠 5mg
[一 般 名]	アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者]	①～④ファイザー株式会社、⑤～⑧大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 20 年 4 月 25 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[特 記 事 項]	なし

### 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。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1. 本薬 10mg の臨床的位置付けについて

本薬の高血圧症に対する既承認用法・用量は「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。」とされており、適宜増減が認められているものの、その範囲は明確ではない。本申請に際して、本薬 10mg を最高用量として明確に位置付けるために実施された国内第Ⅲ相試験 (A0531085 試験) 及び国内長期投与試験 (A0531086 試験) で、本薬 5mg で効果不十分な高血圧症患者において本薬の投与量を 10mg へ増量したときの有効性及び安全性が示されており、高血圧症に対する最高用量としての本薬 10mg 投与の有効性及び安全性に関する情報提供を行うことは臨床的意義がある。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 2. 有効性及び用法・用量について

国内第Ⅲ相試験 (A0531085 試験) の主要評価項目とされた二重盲検期 8 週時のトラフ時収縮期血圧 (SBP) のベースライン時 (二重盲検期開始時: 0 週時) からの変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、5mg 群-7.0 [-8.8~-5.2] mmHg、10mg 群-13.7 [-15.4~-12.0] mmHg であり、群間に有意差が認められ、拡張期血圧 (DBP) の変化量についても同様に群間に有意差が認められた。さらに、国内第Ⅲ相試験に引き続いて実施された国内長期投与試験 (A0531086 試験) において降圧効果の持続が認められており、提出された臨床試験成績より、本薬 5mg で効果が不十分な患者に対する本薬 10mg の有効性は示されているものと判断した。

以上より、本薬の高血圧症に対する用法・用量は以下のように記載することが適当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。



## 【用法・用量】（下線部今回追加）

「通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。」

### 3. 安全性について

#### 1) 浮腫について

国内第Ⅲ相試験（A0531085試験）の二重盲検期（8週間）において、浮腫（末梢性浮腫を含む）が、5mg群で0.6%（1/154例）、10mg群で4.0%（6/151例）に認められ、国内長期投与試験（A0531086試験）においては、浮腫が10mg投与で11.2%（15/134例）に認められたことから、本薬10mgへの増量に際しては、浮腫の発現に十分注意する必要があると、添付文書に本薬10mg投与時の浮腫の発現に関する記載を追記する必要があるとの機構の判断は専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「使用上の注意」の「副作用」の項に、本薬10mg投与時の浮腫の発現に関して追記し注意喚起するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書（案）を修正した。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 2) 肝機能障害患者について

本薬は主に肝臓で代謝され、初回申請時に肝硬変患者では $t_{1/2}$ の延長及びAUCの増大が認められていたことから、「重篤な肝機能障害のある患者」は慎重投与とされている。また、国内第Ⅲ相試験では肝機能障害患者は除外されていたが、血漿中アムロジピン濃度が測定された患者のうち、肝機能障害患者に本薬10mgを投与した時のトラフ時の血漿中アムロジピン濃度の推定値（27ng/mL）以上では、末梢性浮腫の発現割合が高い傾向が示された。これらを踏まえると、本薬10mgを肝機能障害患者に投与した場合、肝機能正常者と比較して血漿中濃度が上昇し、それに伴い浮腫等の発現リスクが増大することが想定されることから、当該患者において本薬5mgを超える増量を考慮する場合には、より慎重に増量の可否を判断すべきであり、添付文書に、肝機能障害患者への本薬10mg投与時の注意喚起を追記する必要があるとの機構の判断は専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、本薬で従来より慎重投与とされていた「重篤な肝機能障害のある患者」から、重篤か否かにかかわらず「肝機能障害のある患者」とし、添付文書（案）の「慎重投与」の項に、肝機能障害患者へ本薬10mgを投与する場合は副作用発現割合が高くなる可能性があるため慎重に投与の可否を判断する旨を記載し、注意喚起するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書（案）を修正した。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 3) 血管拡張作用に関連する可能性のある浮腫以外の有害事象について

機構は、本薬の血管拡張作用に関連する可能性のある、めまい、頭痛、転倒等の有害事象については、用量に依存して増加する可能性はあるものの、今回提出された臨床試験成績からは、本薬10mgへの増量に伴いこれらの有害事象が増加する明らかな傾向は認められていないことから、現行の注意喚起を継続することで差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 4) 高齢者について

機構は、今回提出された臨床試験成績から、65 歳以上及び 75 歳以上の高齢者への本薬 10mg 投与時における有害事象で、非高齢者への本薬 10mg 投与時及び高齢者への本薬 5mg 投与時と比較して、新たに発現した有害事象や新たに発現割合が高まる事象等は認められなかったことから、高齢者に対する投与を慎重投与としている現行の注意喚起を継続することで差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

#### 4. 審査報告 (1) の訂正

10 頁 4 行目 1993 年 → 1993 年承認

10 頁 19 行目 本薬の用法・用量 → 本薬の高血圧症に対する用法・用量

10 頁 26 行目 本薬 10mg → 本薬 10mg を

11 頁 21 行目 本剤 → 本薬

12 頁 12 行目 31 例中 23 例は → 国内長期投与試験では 31 例中 23 例は

12 頁 23 行目 0% → 0% (0/154 例)

14 頁 3 行目 国内Ⅲ相試験 → 国内第Ⅲ相試験

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会に報告されることが妥当であると判断した。

#### 【効能・効果】

高血圧症

#### 【用法・用量】（下線部今回追加）

「通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。」