

## 審査報告書

平成 25 年 5 月 7 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かか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]	アダラート CR 錠 10 mg、同 CR 錠 20 mg、同 CR 錠 40 mg
[一般名]	ニフェジピン
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にニフェジピンとして 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 25 年 5 月 7 日

[販 売 名] アダラート CR 錠 10 mg、同 CR 錠 20 mg、同 CR 錠 40 mg  
[一 般 名] ニフェジピン  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 26 日

### [審査結果]

提出された資料から、本剤 40 mg 1 日 2 回投与の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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

- ・腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- ・狭心症、異型狭心症

### [用法・用量]・高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40 mg で効果不十分な場合には、1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。

- ・腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

- ・狭心症、異型狭心症

通常、成人にはニフェジピンとして 40 mg 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、最高用量は 1 日 1 回 60 mg とする。

(下線部今回追加)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 25 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] アダラート CR 錠 10 mg、同 CR 錠 20 mg、同 CR 錠 40 mg
- [ 一 般 名 ] ニフェジピン
- [ 申 請 者 名 ] バイエル薬品株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 24 年 6 月 26 日
- [ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 錠中にニフェジピンとして 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時効能・効果]
- ・ 高血圧症
  - ・ 腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
  - ・ 狭心症、異型狭心症
- [申請時用法・用量]
- ・ 高血圧症  
通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。  
なお、効果不十分な場合には 1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。
  - ・ 腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症  
通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。
  - ・ 狭心症、異型狭心症  
通常、成人にはニフェジピンとして 40 mg 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、最高用量は 1 日 1 回 60 mg とする。

(下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

ニフェジピン（以下、「本薬」）は、ドイツ・バイエル社（現、Bayer HealthCare 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、本邦では、本薬のカプセル剤が 1975 年に狭心症を効能・効果として承認され、1985 年に本態性高血圧症及び腎性高血圧症の効能・効果が追加で承認された。さらに、1 日 2 回投与の持続性製剤「アダラート L 錠」が 1985 年にカプセル剤と同じ効能・効果で承認され、1 日 1 回投与の徐放性有核二層錠「アダラート CR 錠」（以下、「本剤」）が、1998 年に本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、狭心症及び異型狭心症の効能・効果

で承認されている。なお、海外において本剤は承認及び承認申請されていないが、本薬の含量、組成等が異なる有核二層錠が米国、ドイツ等で承認され、一部の国では本薬として 120 mg/日までの増量が承認されている。

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、本剤の承認時と比較してより厳格な血圧コントロールが必要とされている（高血圧治療ガイドライン 2009（日本高血圧学会編））。本剤の高血圧症に対する通常用法・用量は 20～40 mg 1 日 1 回投与であるが、海外の有核二層錠では 120 mg/日までの使用が可能とされていること、国内においても本剤 80 mg/日の有用性を示唆する情報が集積されていることから、国内においても本剤の更なる増量により、より高い有用性が得られる可能性がある。

以上のことから、本剤の高血圧症に対する既承認用法・用量の上限である 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象として本剤 80 mg/日の有効性及び安全性を確認する臨床試験が実施され、今般、国内の臨床試験成績に基づき、高血圧症に対し 1 回 40 mg 1 日 2 回の用法・用量を追加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. 非臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請は新用量に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフータンデム型質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いて測定された。臨床試験における本薬濃度の定量下限は、0.500 µg/L であった。

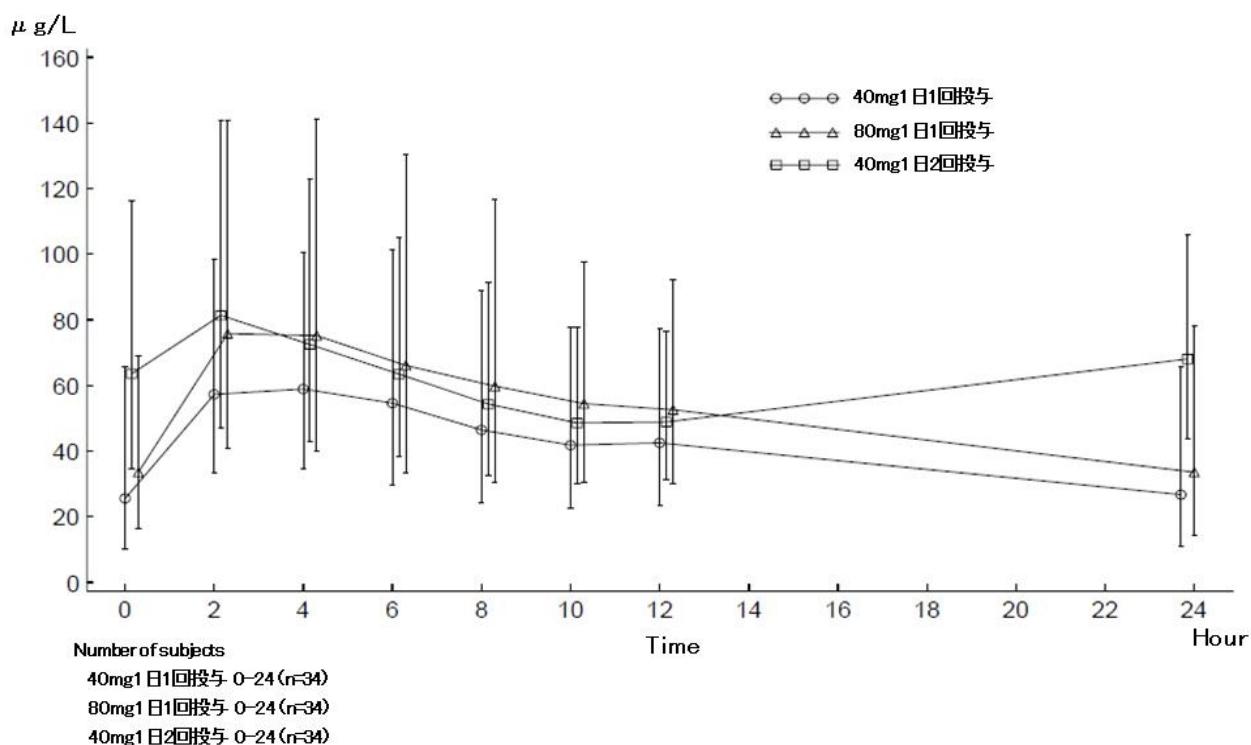
なお、本申請にあたり新たな生物薬剤学試験は実施されていない。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 第Ⅱ相試験（13012 試験、添付資料 5.3.5.1.1）

本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者 34 例（各群 5 又は 6 例）を対象に、本剤 40 mg 1 日 1 回、40 mg 1 日 2 回（朝・夕）及び 80 mg 1 日 1 回が 3 期クロスオーバー法で各期 2 週間反復経口投与された（休薬期間なし）。各用法・用量の最終投与日の本剤投与後の血漿中濃度推移は、図 1 のとおりであり、40 mg 1 日 1 回、40 mg 1 日 2 回、及び 80 mg 1 日 1 回投与時の定常状態での本薬のトラフ濃度（投与 24 時間後）は 26.7 (112)（幾何平均値（変動係数%）、以下同様）、68.1 (46.4) 及び 33.6 (102) µg/L、投与 2 時間後の本薬濃度は 57.3 (58.2)、81.4 (59.0) 及び 75.8 (68.2) µg/L であった。



Time: 0 hour=各治療期の最終投与日における朝の治験薬投与前

図 1：各用法・用量の最終投与日の本剤投与後の血漿中濃度推移  
 (添付資料 5.3.5.1.1 Figure 14.4.1B 一部改変)

### <審査の概略>

機構は、以下のように考える。本申請にあたり、申請時用法・用量である本剤 40 mg 1 日 2 回を反復投与したときの薬物動態が高血圧症患者を対象に検討された。この試験成績から、申請時用法・用量で本剤を投与したときの血中濃度推移が確認でき、また、定常状態において、本剤 40 mg 1 日 2 回投与では本剤 80 mg 1 日 1 回投与及び既承認用法・用量の上限である本剤 40 mg 1 日 1 回投与より高い本薬の曝露が得られることが確認できた。したがって、既承認用法・用量で投与したときに比べ、更なる降圧効果を期待する用法・用量として 40 mg 1 日 2 回を選択することの妥当性は、薬物動態の観点から裏付けられるものと判断した。

### (iii) 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、国内第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相検証試験 1 試験、長期投与試験 2 試験が提出された（薬物動態については、「3. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。

#### (1) 第Ⅱ相試験（13012 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月 月）

本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、本剤 80 mg/日（80 mg 1 日 1 回又は 40 mg 1 日 2 回）の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検 6 群 3 期クロスオーバー比較試験が国内 3 施設で実施された（目標被験者数：無作為化される被験者数として、36 例）。4 週間のベースライン治療期に本剤 40 mg が非盲検で 1 日 1 回経口投与され、二重盲検治療期の選択基準を満たした被験者は 6 週間の二重盲検治療期に移行し、本剤 40 mg

1日1回、40 mg 1日2回又は80 mg 1日1回が3期クロスオーバー法（各期2週間、休薬期間なし）で経口投与された。

主な選択基準は、以下に該当する本態性高血圧症患者とされた。

ベースライン治療期開始時

- ・ 年齢20歳以上75歳未満
- ・ 高血圧症が無治療の場合は坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）160 mmHg以上又は坐位拡張期血圧（以下、「DBP」）100 mmHg以上
- ・ 降圧薬治療を受けている場合は坐位 SBP 140 mmHg以上又は坐位 DBP 90 mmHg以上

ベースライン治療期終了時（二重盲検治療期移行時）

- ・ 糖尿病又は腎機能障害を有する場合は、年齢によらず坐位 SBP 130 mmHg以上又は坐位 DBP 80 mmHg以上
- ・ 糖尿病及び腎機能障害をいずれも有さない場合は、65歳以上で坐位 SBP 140 mmHg以上又は坐位 DBP 90 mmHg以上、65歳未満で坐位 SBP 130 mmHg以上又は坐位 DBP 85 mmHg以上

ベースライン治療期に組み入れられた36例のうち、二重盲検治療期に移行した35例に二重盲検期の治験薬が投与されかつ無作為化後の安全性データが得られたため、35例が安全性解析対象集団とされた。また、そのうち二重盲検治療期のトラフ時血圧が得られなかった1例を除く34例が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPSが有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は1例であり、中止理由は有害事象であった。

有効性について、PPSのベースライン治療期終了時のトラフ時坐位血圧はSBPで149.82±12.31 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）、DBPで88.13±7.24 mmHgであり、主要評価項目である二重盲検治療期の各期投与終了時におけるトラフ時坐位血圧（SBP及びDBP）のベースライン治療期終了時からの変化量は表1のとおりであった。

表1：最終評価時のトラフ時坐位 SBP 及び DBP のベースラインからの変化量（mmHg）（N=34）

用法・用量	SBP		DBP	
	最小二乗平均値	90%信頼区間	最小二乗平均値	90%信頼区間
40 mg 1日1回	-10.19	[-12.26, -8.12]	-4.30	[-5.39, -3.22]
40 mg 1日2回	-19.88	[-21.95, -17.81]	-8.28	[-9.36, -7.19]
80 mg 1日1回	-10.13	[-12.20, -8.06]	-4.98	[-6.07, -3.90]

群、群内被験者、時期、用法・用量を固定効果とする分散分析モデルより求めた

安全性について、二重盲検治療期の有害事象の発現割合は、40 mg 1日1回投与時14.3%（5/35例）、40 mg 1日2回投与時20.6%（7/34例）、80 mg 1日1回投与時14.7%（5/34例）であり、いずれかの用法・用量投与時で2例以上に認められた有害事象は、貧血[40 mg 1日1回5.7%（2/35例）、40 mg 1日2回0%（0/34例）、80 mg 1日2回5.9%（2/34例）、以下同順]及び鼻咽頭炎[0%（0/35例）、5.9%（2/34例）、0%（0/34例）]であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

二重盲検治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 1日1回投与時に1例（心房細動）認められた。

## (2) 第Ⅲ相検証試験 (13176 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月 月)

本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、本剤 40 mg 1 日 2 回の 40 mg 1 日 1 回に対する降圧効果の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された (目標被験者数: 無作為化される被験者数として、346 例)。4 週間のベースライン治療期に本剤 40 mg が単盲検で 1 日 1 回経口投与され、二重盲検治療期の選択基準を満たした被験者は 8 週間の二重盲検治療期に移行し、本剤 40 mg 1 日 1 回又は 40 mg 1 日 2 回が経口投与された。なお、ベースライン治療期の -2 週と 0 週に測定した坐位 DBP の差の絶対値が 10 mmHg 以上の場合、ベースライン治療期を 6 週間まで延長可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する本態性高血圧症患者とされた。

ベースライン治療期開始時

- ・ 年齢 20 歳以上
- ・ 4 週間以上の降圧治療にもかかわらず、坐位 DBP が 90 mmHg 以上

ベースライン治療期終了時 (二重盲検治療期移行時)

- ・ 糖尿病若しくは慢性腎臓病の合併、又は心筋梗塞の既往を有する場合は、年齢によらず坐位 DBP 80 mmHg 以上
- ・ 糖尿病又は慢性腎臓病の合併、及び心筋梗塞の既往をいずれも有さない場合は、65 歳以上で坐位 DBP 90 mmHg 以上、65 歳未満で坐位 DBP 85 mmHg 以上

ベースライン治療期に組み入れられた 430 例のうち、二重盲検治療期に移行した 352 例 (40 mg 1 日 2 回群 177 例、40 mg 1 日 1 回群 175 例、以下同順) に二重盲検治療期の治験薬が投与されたため 352 例が安全性解析対象集団とされた。また、そのうち二重盲検治療期のトラフ時血圧が得られなかった 40 mg 1 日 1 回群の 1 例を除く 351 例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は 20 例 (10 例、10 例) であり、主な中止理由は有害事象 (5 例、4 例) であった。

有効性について、主要評価項目である二重盲検治療期終了時におけるトラフ時坐位 DBP のベースライン治療期終了時からの変化量及び副次的評価項目である二重盲検治療期終了時におけるトラフ時坐位 SBP のベースライン治療期終了時からの変化量は、表 2 のとおりであり、DBP 及び SBP 変化量のいずれにおいても、40 mg 1 日 1 回投与に対する 40 mg 1 日 2 回投与の優越性が示された (いずれも  $p < 0.0001$ 、投与群を固定効果、ベースライン治療期終了時の血圧を共変量とする共分散分析\*)。

\*検定の多重性を調整する目的で、主要評価項目である DBP 変化量に関して 40 mg 1 日 1 回投与に対する 40 mg 1 日 2 回投与の優越性が確認された場合に限り、副次的評価項目である SBP 変化量に関して 40 mg 1 日 1 回投与に対する 40 mg 1 日 2 回投与の優越性を確認することとされた。

表 2：二重盲検治療期終了時（LOCF）におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の  
ベースライン治療期終了時からの変化量（mmHg）（FAS）

	DBP		SBP	
	40 mg 1 日 2 回 (N=177)	40 mg 1 日 1 回 (N=174)	40 mg 1 日 2 回 (N=177)	40 mg 1 日 1 回 (N=174)
ベースライン治療期終了時 [平均値 (標準偏差)]	95.3 (6.1)	95.6 (6.2)	148.7 (11.4)	146.4 (11.7)
二重盲検治療期終了時 [平均値 (標準偏差)]	87.7 (8.2)	92.0 (9.6)	137.1 (12.4)	143.2 (13.8)
変化量 [最小二乗平均値 <sup>a</sup> (標準誤差)]	-7.7 (0.6)	-3.6 (0.6)	-11.1 (0.9)	-3.7 (0.9)
変化量の群間差 <sup>b</sup> [最小二乗平均値 <sup>a</sup> [95%信頼区間]]	-4.1 [-5.7, -2.4]		-7.3 [-9.7, -4.9]	

a：投与群を固定効果、ベースライン治療期終了時の血圧を共変量とする共分散分析モデルより求めた

b：(40 mg 1 日 2 回群) - (40 mg 1 日 1 回群)

安全性について、二重盲検治療期の有害事象の発現割合は、40 mg 1 日 2 回群 32.2% (57/177 例)、40 mg 1 日 1 回群 41.7% (73/175 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 3 に示す。

表 3：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	40 mg 1 日 2 回群 (N=177)	40 mg 1 日 1 回群 (N=175)
鼻咽頭炎	9.6 (17)	9.7 (17)
末梢性浮腫	2.3 (4)	1.7 (3)
頭痛	2.3 (4)	1.1 (2)
便秘	1.7 (3)	2.9 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.1 (2)	2.9 (5)

% (例数)

死亡は認められなかった。二重盲検治療期の重篤な有害事象は、40 mg 1 日 2 回群に 2 例（虚血性大腸炎、胆石症）、40 mg 1 日 1 回群に 2 例（腓骨骨折・半月板障害、大動脈瘤破裂）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

二重盲検治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 1 日 2 回群に 4 例（虚血性大腸炎、プリンツメタル狭心症、頭痛・血圧低下、末梢性浮腫）、40 mg 1 日 1 回群に 1 例（大動脈瘤破裂）認められた。

### (3) 長期継続投与試験 (14023 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

第Ⅲ相検証試験の二重盲検治療期で忍容性が認められた患者を対象に、本剤 40 mg 1 日 2 回長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 22 施設で実施された（目標被験者数：120 例）。本試験では、44 週間の長期継続治療期に本剤 40 mg が 1 日 2 回経口投与された。なお、過度の低血圧又はその他の有害事象が認められた場合は 40 mg 1 日 1 回投与に減量



できることとされ、また、40 mg 1 日 2 回投与で降圧目標値\*に達しない場合は、カルシウム拮抗薬以外の降圧薬の併用も可能とされた。

主な選択基準は、第Ⅲ相検証試験で 8 週間の二重盲検治療期を完了し、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬に対する忍容性があると判断した患者とされた。

本試験に組み入れられた 120 例（第Ⅲ相検証試験における投与群：40 mg 1 日 2 回群 61 例、40 mg 1 日 1 回群 59 例、以下同順）に本試験の治験薬が投与されたため 120 例が安全性解析対象集団とされた。また、そのうち長期継続治療期のトラフ時血圧が得られなかった 1 例を除く 119 例（60 例、59 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 17 例（12 例、5 例）であり、主な中止理由は中止基準に基づいた判断 6 例（5 例、1 例）及び同意撤回 4 例（3 例、1 例）であった。長期継続治療期中、1 種類以上の降圧薬を併用した症例は、50 例（24 例、26 例）であり、併用薬の内訳は、レニン・アンジオテンシン系（以下、「RAS」）阻害薬 49 例（24 例、25 例）、利尿薬 4 例（2 例、2 例）であった。また、有害事象により 1 例が 1 日 1 回 40 mg に減量された。

有効性について、トラフ時坐位 DBP 及び SBP のベースライン値（0 週：第Ⅲ相検証試験のベースライン治療期終了時、以下同様）は、第Ⅲ相検証試験における 40 mg 1 日 2 回からの継続群  $96.6 \pm 6.4$  mmHg（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び  $150.0 \pm 11.5$  mmHg、40 mg 1 日 1 回からの継続群  $96.2 \pm 6.5$  mmHg 及び  $145.5 \pm 11.1$  mmHg であり、長期継続治療期終了時点（52 週までの最終来院時）のベースラインからの変化量は、40 mg 1 日 2 回からの継続群  $-11.2 \pm 7.7$  mmHg 及び  $-16.3 \pm 12.1$  mmHg、40 mg 1 日 1 回からの継続群  $-12.9 \pm 7.5$  mmHg 及び  $-17.4 \pm 11.4$  mmHg であった。各群のトラフ時坐位 DBP の経時的推移は図 2 のとおりであり、SBP も DBP と同様の推移を示した。

---

\*高血圧治療ガイドライン 2009 に基づく降圧目標値。糖尿病、慢性腎臓病、又は心筋梗塞の既往を有する場合は、SBP 130 mmHg 未満かつ DBP 80 mmHg 未満、糖尿病、慢性腎臓病、及び心筋梗塞の既往をいずれも有さない場合は、65 歳以上で SBP 140 mmHg 未満かつ DBP 90 mmHg 未満、65 歳未満で SBP 130 mmHg 未満かつ DBP 85 mmHg 未満

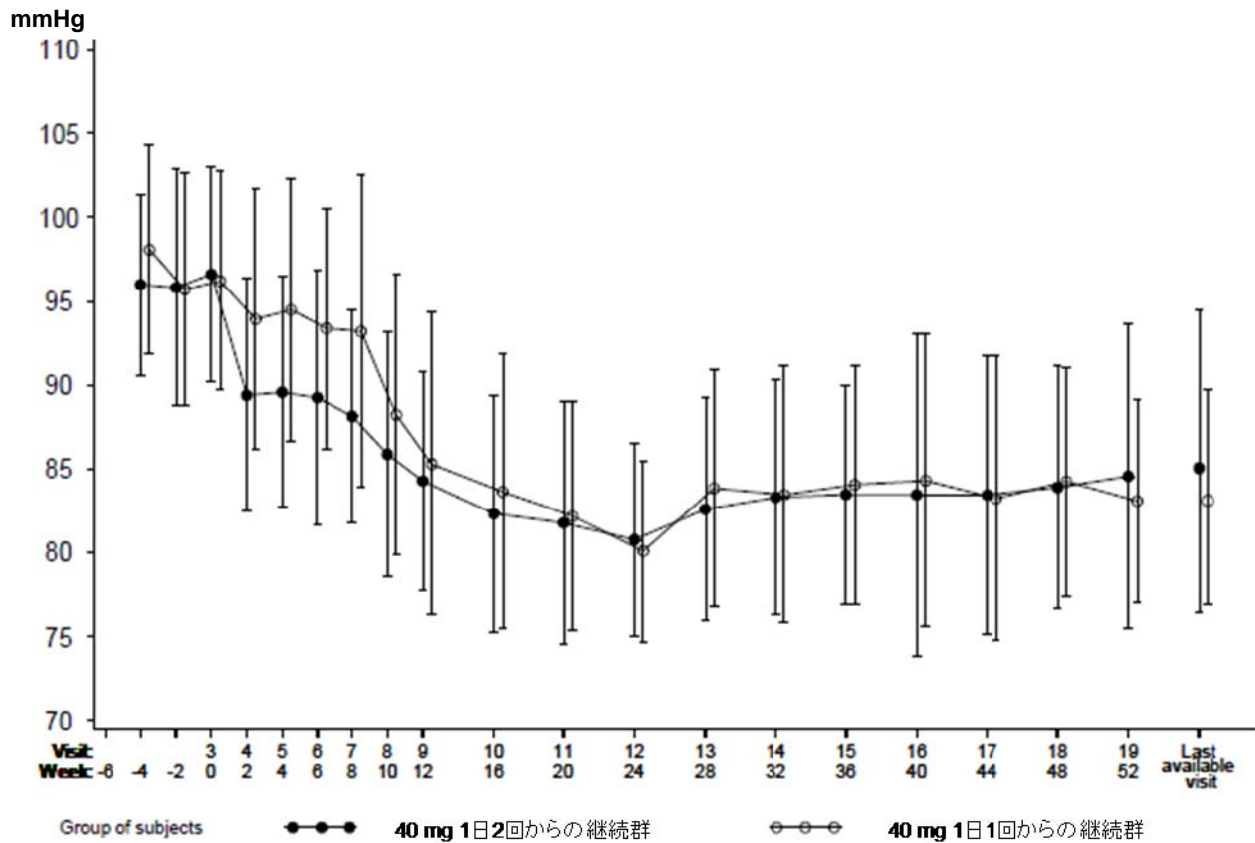


図 2：トラフ時坐位 DBP の経時的推移（平均値±標準偏差）  
 （添付資料 5.3.5.2.1 Figure 14.2.1/1 一部改変）

安全性について、第Ⅲ相検証試験の二重盲検治療期及び長期継続治療期に認められた有害事象の発現割合は、第Ⅲ相検証試験における投与群別で、40 mg 1 日 2 回群 77.0% (47/61 例)、40 mg 1 日 1 回群 79.7% (47/59 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 4 に示す。

表 4：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	40 mg 1 日 2 回群 (N=61)	40 mg 1 日 1 回群 (N=59)
鼻咽頭炎	29.5 (18)	30.5 (18)
末梢性浮腫	8.2 (5)	6.8 (4)
便秘	6.6 (4)	3.4 (2)
血中尿酸増加	4.9 (3)	3.4 (2)
上気道の炎症	4.9 (3)	3.4 (2)
季節性アレルギー	4.9 (3)	1.7 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4.9 (3)	1.7 (1)
気管支炎	3.3 (2)	8.5 (5)
咽頭炎	3.3 (2)	5.1 (3)
貧血	3.3 (2)	1.7 (1)
鼻炎	3.3 (2)	1.7 (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.3 (2)	1.7 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.6 (1)	8.5 (5)
尿中蛋白陽性	1.6 (1)	6.8 (4)
高尿酸血症	1.6 (1)	6.8 (4)
下痢	1.6 (1)	3.4 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.6 (1)	3.4 (2)
筋痙縮	1.6 (1)	3.4 (2)
頭痛	1.6 (1)	3.4 (2)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 1 日 2 回群に 3 例（歯肉増殖、腎機能障害、不安障害）認められた。

#### (4) 本剤 40 mg 1 日 2 回と他の降圧薬の長期併用投与試験（14024 試験、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本剤 40 mg 1 日 1 回投与及び他の降圧薬との併用治療で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、本剤 40 mg 1 日 2 回長期投与時（他の降圧薬も継続）の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 4 施設で実施された（目標被験者数：60 例）。2 週間のベースライン治療期に本剤 40 mg 1 日 1 回と治験開始前から服用していた 1 種類以上のカルシウム拮抗薬以外の降圧薬が投与され、長期併用治療期の選択基準を満たした被験者は 52 週間の長期併用治療期に移行し、本剤 40 mg が 1 日 2 回経口投与された（他の降圧薬は継続投与）。なお、過度の低血圧又はその他の有害事象が認められた場合は、本剤を 40 mg 1 日 1 回投与に減量できるととされた。また、他の降圧薬の種類及び投与量は、血圧高値や過度の低血圧の持続により治験責任医師又は治験分担医師が変更を必要と判断した場合を除き、可能な限り変更しないこととされた。

主な選択基準は、以下に該当する本態性高血圧症患者とされた。

ベースライン治療期開始時

- ・ 年齢 20 歳以上
- ・ ベースライン治療期前に本剤 40 mg 1 日 1 回と少なくとも 1 種類のカルシウム拮抗薬以外の降圧薬が 4 週間以上併用されている

ベースライン治療期開始時及び終了時

- ・ 糖尿病若しくは慢性腎臓病の合併、又は心筋梗塞の既往を有する場合は、年齢によらず坐位 DBP 80 mmHg 以上
- ・ 糖尿病又は慢性腎臓病の合併、及び心筋梗塞の既往をいずれも有さない場合は、65 歳以上で坐位 DBP 90 mmHg 以上、65 歳未満で坐位 DBP 85 mmHg 以上
- ・ ベースライン治療期の開始時と終了時で測定された坐位 DBP の差の絶対値が 10 mmHg 未満。

ベースライン治療期に組み入れられた 82 例のうち、長期併用治療期に移行した 72 例に長期併用治療期の治験薬が投与されたため 72 例が安全性解析対象集団とされた。また、そのうち長期継続治療期のトラフ時血圧が得られなかった 1 例を除く 71 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。長期併用治療期移行例のうち、中止例は 20 例であり、主な中止理由は、治験実施計画書違反 11 例、有害事象 3 例及び中止基準に合致 3 例であった。前治療薬として用いられたカルシウム拮抗薬以外の降圧薬の内訳は、RAS 阻害薬 65 例、β ブロッカー 18 例、利尿薬 16 例等であった。また、低血圧により 2 例が 1 日 1 回 40 mg に減量された。

有効性について、トラフ時坐位 DBP 及び SBP のベースライン値(ベースライン治療期終了時、以下同様)は、93.5±7.0 mmHg (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 150.6±17.1 mmHg であり、最終来院時のベースラインからの変化量は、-13.1±7.8 mmHg 及び -19.1±13.9 mmHg であった。トラフ時坐位 DBP の経時的推移は図 3 のとおりであり、SBP も DBP と同様の推移を示した。

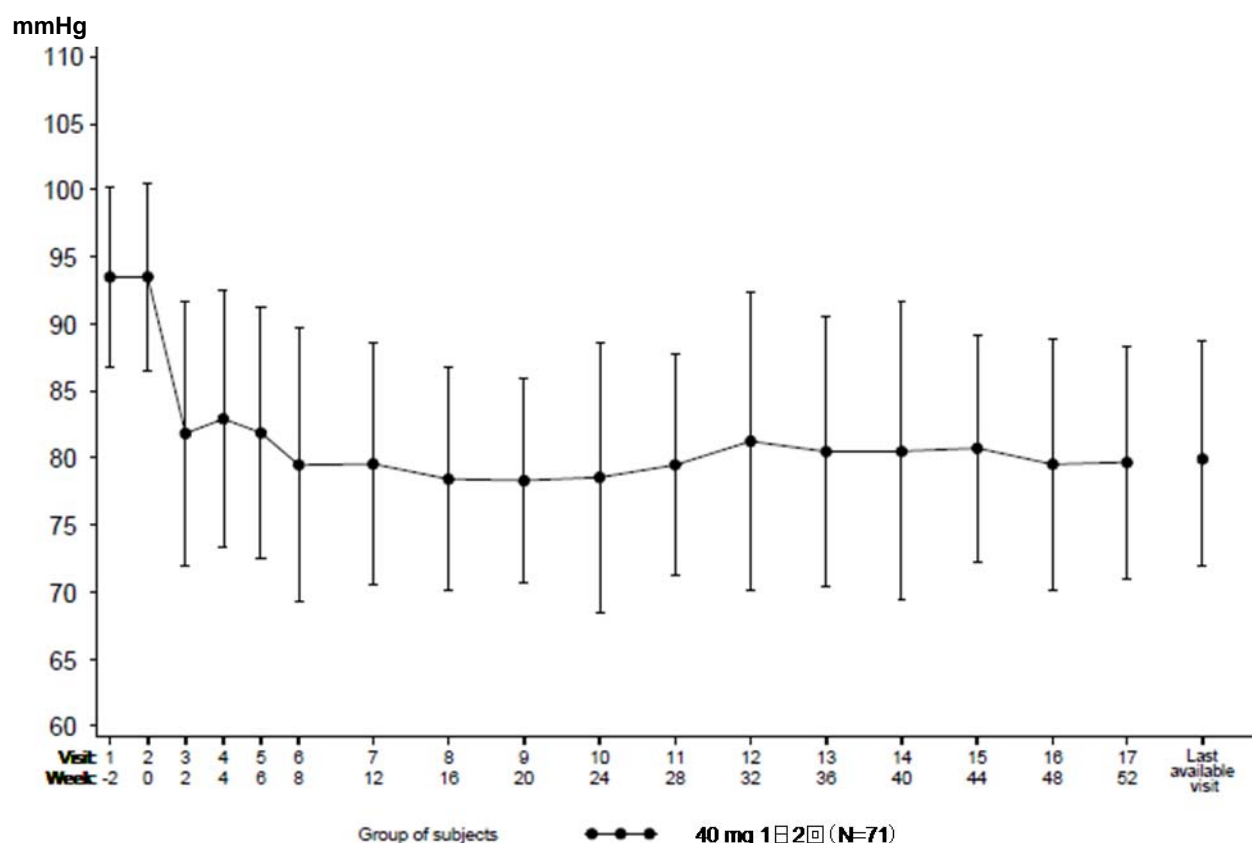


図 3 : トラフ時坐位 DBP の経時的推移 (平均値±標準偏差)

(添付資料 5.3.5.2.2 Figure 14.2.1/1 一部改変)

安全性について、長期併用治療期における有害事象の発現割合は 77.8% (56/72 例) であり、発現割合が 2%以上であった有害事象を表 5 に示す。

表 5：発現割合が 2%以上であった有害事象

	N=72
鼻咽頭炎	38.9 (28)
筋肉痛	8.3 (6)
湿疹	8.3 (6)
頻脈	6.9 (5)
胃腸炎	6.9 (5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6.9 (5)
浮動性めまい	6.9 (5)
挫傷	5.6 (4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5.6 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5.6 (4)
糖尿病	5.6 (4)
白内障	4.2 (3)
結膜炎	4.2 (3)
齲歯	4.2 (3)
歯肉肥厚	4.2 (3)
歯周炎	4.2 (3)
咽頭炎	4.2 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.2 (3)
不眠症	4.2 (3)
アレルギー性鼻炎	4.2 (3)
徐脈	2.8 (2)
動悸	2.8 (2)
季節性結膜炎	2.8 (2)
上腹部痛	2.8 (2)
便秘	2.8 (2)
下痢	2.8 (2)
歯肉炎	2.8 (2)
痔核	2.8 (2)
末梢性浮腫	2.8 (2)
胆石症	2.8 (2)
気管支炎	2.8 (2)
関節炎	2.8 (2)
うつ病	2.8 (2)
腎結石症	2.8 (2)
皮膚炎	2.8 (2)
そう痒症	2.8 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（急性心筋梗塞、胆石症、脳出血）認められた。このうち、急性心筋梗塞は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例（脳出血・構音障害・片麻痺、急性心筋梗塞、歯肉肥厚）認められた。

## <審査の概略>

### (1) 40 mg 1 日 2 回投与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・用量として 40 mg 1 日 2 回投与までの増量を可能と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。高血圧症は心血管疾患の危険因子の一つとして挙げられる。また、降圧薬による治療が心血管疾患の罹患・死亡のリスクを低下させることは、多くの大規模臨床試験により実証されており、SBP 及び DBP がそれぞれ 10~20 mmHg 及び 5~10 mmHg 低下することにより、脳卒中及び虚血性心疾患の相対リスクがそれぞれ 30~40%及び 15~20%減少することが明らかにされている（高血圧治療ガイドライン 2009（日本高血圧学会編）（以下、「JSH2009」））。近年、臨床試験等におけるエビデンスの集積に伴い厳格な血圧コントロールの必要性が一層認識され、臨床現場において、複数の降圧薬の併用療法がかなりの割合で実施されているにもかかわらず、降圧目標の達成度は約 50%に留まっている。JSH2009 では、十分な血圧コントロールが得られない患者に対して、降圧薬の増量、変更、併用等が必要とされており、単剤でより有効な用量への増量、あるいは、より有効な用量での併用療法は、有力な選択肢になり得るものと考えられる。

本剤の高血圧症に対する通常用法・用量は 20~40 mg 1 日 1 回投与であるが、海外においては、本剤の含量、組成等が本剤とは異なるものの、本剤と同様の徐放性有核二層錠（以下、「海外二層錠」）の 120 mg/日までの使用が可能とされており、国内においても本剤の更なる増量により、より高い有用性が得られる可能性がある。また、国内の臨床研究において、本剤 80 mg/日の有用性が報告され（Kobayashi N, et al. *Clin Exp Hypertens*. 34 (3):191-200, 2012、鈴木 克典, *血圧* 19 (2):173-179, 2012）、市販後の使用成績調査においても本剤 80 mg/日の使用例が集積されている。以上より、本剤 80 mg/日を、本剤の既承認用法・用量の上限である 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な患者に対する用量として開発した。また、JSH2004 では降圧薬を使用する際の原則として、1 日 1 回投与の薬物で低用量から開始し、増量時には 1 日 2 回の投与方法も考慮するとされていることから、40 mg 1 日 2 回投与についても検討することとした。

機構は、以下のように考える。近年、臨床試験等におけるエビデンスの集積に伴い厳格な血圧コントロールの必要性が一層認識され、本剤の初回申請時よりも、JSH2009 等での降圧目標は、より低く設定されるようになってきた。また、高血圧症の治療に関しては、より多くの降圧薬の選択肢と共に、より降圧効果の強い用量の提供が強く望まれる状況であることも踏まえると、申請者が、本剤の既承認用法・用量の上限である 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な患者に対する用量として、より高用量の用法・用量の検討を行ったことは了解可能である。新たな用法・用量として申請された 40 mg 1 日 2 回投与の有効性が示され、安全性も許容可能と判断されれば、臨床現場に提供する意義はあると判断した。

### (2) 用法・用量及び有効性について

#### 1) 第Ⅱ相試験のデザインについて

機構は、第Ⅱ相試験（13012 試験）において、二重盲検治療期の各期の間には休薬期間を設定しなかった理由、及び各期の投与期間を 2 週間と設定した理由を申請者に説明するように求めた。また、これらの点を踏まえ、各期の成績をまとめても、用法・用量毎の有効性を適切に評価可能であるのか申請者に説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。13012 試験では、本剤 80 mg/日の有効性、安全性及び適切な用法を探索的に検討するために、同一被験者における用量反応関係も併せて検討できるクロスオーバー比較デザインを採用した。本剤の初回申請時に実施した第 I 相試験において、健康成人に本剤 40 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後反復投与したとき、血漿中本薬濃度は投与 2 日目以降も投与 1 日目とほぼ同様に推移し、最終投与 48 時間後には定量下限付近まで消失することが確認されている。また、軽・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、投与開始後 4 週間は本剤 10 mg 1 日 1 回が固定用量で投与された本剤群の SBP 及び DBP のベースラインからの変化量は、投与 2 週間後と 4 週間後で同程度であった。さらに、海外二層錠を用いた海外臨床試験においても、30 及び 60 mg 1 日 1 回の固定用量群の DBP のベースラインからの変化量は投与 2 週間後と 6 週間後で同程度であった。

これらの臨床試験における薬物動態及び降圧効果に関する成績より、本剤の降圧効果は速やかに発現し、投与開始後 2 週間以内にほぼ一定になり、また、血漿中本薬濃度の消失速度より、本剤の降圧効果は投与 2 週間後には残存しないものと考えられる。

13012 試験は本剤 40 mg 1 日 1 回投与で血圧が十分にコントロールされない本態性高血圧症患者を対象としており、二重盲検治療期の各期の間には休薬期間を設定した場合、その期間中に被験者の血圧が過度に上昇することが考えられ、短期間に血圧が大きく上下動することによる心血管事故等が懸念された。

以上の点を考慮し、二重盲検治療期の各期の投与期間は 2 週間とし、各期の間には休薬期間を設定せず連続的に各用法・用量を投与した。

また、13012 試験では、各期の間には休薬期間を設けず、持ち越し効果に注意する必要があるため、直前の用法・用量に関する持ち越し効果の有無を検討でき、また直前の用法・用量に関する持ち越し効果が存在したとしても、用法・用量間の差を適切に検討できることが知られている 6 群 3 期のウィリアムズデザインを採用した。実際に、SBP と DBP のそれぞれに対して、群、群内被験者、時期、用法・用量、持ち越し効果を要因とした分散分析を行った結果、持ち越し効果に関する p 値は SBP では 0.9966、DBP では 0.5733 であり、有意な持ち越し効果は認められなかった。また、持ち越し効果を分散分析モデルの要因として含めた場合と含めなかった場合とで、用法・用量間の差の推定値に大きな違いは認められなかった。したがって、各期の成績をまとめて各用法・用量の有効性を検討することは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。各期の投与期間として設定された 2 週間は、本剤の降圧効果が定常状態に達するのに十分な期間であったと判断する根拠に乏しく、降圧効果を厳密に評価する期間としては十分とは言い難い。また、申請者はウィリアムズデザインを採用し、結果についても持ち越し効果は認められなかったと考察しているが、各群の被験者数は 5~6 例と少なく、ベースラインの血圧値や同一の用法・用量投与時の降圧効果が群間で同様とは言い切れないことも踏まえると、各期投与終了時における本剤の降圧効果に、その前の投与時期における本剤投与の影響が必ずしもなかったと結論付けることはできない。したがって、13012 試験における本剤の降圧効果の成績については、これらの点に留意して評価する必要がある。しかしながら、13012 試験は本剤 40 mg 1 日 1 回投与で血圧が十分にコントロールされないような本態性高血圧症患者を対象としており、降圧薬を投与しない期間が存在することは望ましくない状況であること、及び脱落例の存在等を考慮して、総試験期間を設定する必要があること、

最低限の投与期間として2週間と設定したことの根拠は、本剤の薬物動態及び降圧効果に関する成績より説明がなされていること等を踏まえると、探索的位置付けの試験である13012試験の試験デザインとしては受入れ可能である。13012試験において、40 mg 1日2回投与により、40 mg 1日1回投与及び80 mg 1日1回投与を上回る降圧効果が期待できる成績は示唆されており、13012試験の成績に基づき、第Ⅲ相検証試験（13176試験）で検討する用法として40 mg 1日2回投与を選択したことは妥当であると判断した。

## 2) 第Ⅲ相検証試験のデザインについて

機構は、第Ⅲ相検証試験（13176試験）のベースライン治療期として設定された4～6週間、本剤40 mg 1日1回投与で降圧効果不十分と判定する期間として適切な期間と言えるのか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の初回申請時における臨床試験では、本剤40 mg 1日1回を固定用量で投与した際の血圧推移に関するデータはないが、上記(2)1)で説明したように、本剤の降圧効果は速やかに発現し、投与開始後2週間以内にほぼ一定になるものと考えられた。また、カンデサルタン シレキセチル8 mgで効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした、本剤の製造販売後臨床試験（NICE Combi試験、Hasebe N, et al. *J Hypertens.* 23:445-453 2005）では、本剤20 mg 1日1回のベースラインからの平均血圧値（SBP/DBP）の変化量は、投与4週後と8週後で同程度であった。さらに、カルシウム拮抗薬（本剤20 mgを含む）と他の降圧薬を3ヵ月以上併用投与しても降圧効果が不十分であった高血圧症患者に対して、カルシウム拮抗薬を本剤40 mg 1日1回投与に切り替えた際の有効性及び安全性を検討した国内臨床研究（日下雅文ら、*臨床と研究* 84(4): 603-606, 2007）において、切り替え1ヵ月、2ヵ月及び3ヵ月後のベースラインからの血圧変化量（SBP/DBP）の平均値は、同程度であった。以上、これまでの臨床試験や臨床研究の結果から、本剤の降圧効果は速やかに発現し、投与開始後2週間以降は安定した降圧効果を示すと考えた。

13176試験のベースライン治療期における血圧推移をみると、SBP及びDBPの平均値は0週（ベースライン治療期開始後4～6週間）と-2週（ベースライン治療期開始後2～4週間）で同程度であり、13176試験で設定したベースライン治療期の4～6週間は、本剤40 mg 1日1回投与で効果不十分と判定する期間として適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。これまでの臨床試験や臨床研究の結果から、本剤の降圧効果は4～6週間ではほぼ安定した降圧効果を示していると考えられ、13176試験でベースライン治療期として設定された4～6週間は、本剤40 mg 1日1回投与で降圧効果不十分と判定する期間として適切であったとする申請者の説明は受入れ可能である。また、13176試験では、ベースライン治療期の-2週と0週に測定した坐位DBPの差の絶対値が10 mmHg以上の場合、ベースライン治療期を6週間まで延長可能とされていたことも、本剤40 mg 1日1回投与で効果不十分との判定をより適切に行うことを可能にしていたと解釈できる。以上より、13176試験は、本剤40 mg 1日1回投与で効果不十分な本態性高血圧症患者を対象として、本剤40 mg 1日2回投与の有効性及び安全性が検討された試験として評価可能である。



### 3) 本剤 40 mg 1 日 2 回投与の妥当性について

申請者は、本剤の高血圧症の効能・効果に対する用法・用量として、「なお、効果不十分な場合には 1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。」を追加する根拠について、以下のように説明した。

本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に、第Ⅱ相試験（13012 試験）、第Ⅲ相検証試験（13176 試験）及び 13176 試験から継続の第Ⅲ相長期継続投与試験（14023 試験）、並びに本剤 40 mg 1 日 1 回とカルシウム拮抗薬以外の降圧薬の併用投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期併用投与試験（14024 試験）を実施した。

13012 試験において、有効性の主要評価項目である二重盲検治療期の各期終了時におけるトラフ時坐位 SBP 及び DBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、40 mg 1 日 2 回投与でそれぞれ-19.88 mmHg 及び-8.28 mmHg、80 mg 1 日 1 回投与で-10.13 mmHg 及び-4.98 mmHg、40 mg 1 日 1 回投与で-10.19 mmHg 及び-4.30 mmHg であり、最大の降圧効果が得られた用法・用量は 40 mg 1 日 2 回投与であった。40 mg 1 日 2 回投与の安全性プロファイルは 40 mg 1 日 1 回投与とほぼ同様であった。

13176 試験において、有効性の主要評価項目である二重盲検治療期終了時におけるトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、40 mg 1 日 2 回投与群で-7.7 mmHg、40 mg 1 日 1 回投与群で-3.6 mmHg であり、統計学的に有意な群間差が認められた。また、副次的評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量（最小二乗平均値）についても、同様に統計学的に有意な群間差が認められ、降圧目標値への達成率は、40 mg 1 日 1 回投与群に比べ 40 mg 1 日 2 回投与群で高かった。二重盲検治療期の有害事象の発現頻度は、40 mg 1 日 2 回投与群で 32.2%（57/177 例）、40 mg 1 日 1 回投与群で 41.7%（73/175 例）であり、40 mg 1 日 2 回投与で新たな安全性の問題は認められなかった。

また、第Ⅲ相長期継続投与試験（14023 試験）及び第Ⅲ相長期併用投与試験（14024 試験）では、本剤 40 mg 1 日 2 回の長期投与における良好な忍容性と降圧効果が確認された。

これらの結果より、本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者に対して、本剤 40 mg を 1 日 2 回投与することにより、40 mg 1 日 1 回投与と同様の忍容性を保ちつつ更なる降圧効果が得られ、より多くの患者の血圧値を目標範囲にコントロールすることが可能になることが示された。以上より、高血圧症に対する用法・用量として、「なお、効果不十分な場合には 1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。」を追加することとした。

機構は、以下のように考える。13012 試験において、本剤 40 mg 1 日 2 回投与の降圧効果は、80 mg 1 日 1 回投与、及び 40 mg 1 日 1 回投与の降圧効果を上回ることが示唆され、本剤 40 mg 1 日 2 回投与の安全性は許容可能であった。また 13012 試験の薬物動態の結果から、本剤 40 mg 1 日 2 回投与時には、80 mg 1 日 1 回投与及び 40 mg 1 日 1 回投与に比べて高い本薬の曝露が得られることが確認された。以上より、申請者が、検証試験である 13176 試験における本剤の検討用法・用量として 40 mg 1 日 2 回投与を選択したことは妥当である。

また、13176 試験の結果、40 mg 1 日 1 回投与の降圧効果に対する本剤 40 mg 1 日 2 回投与の降圧効果の優越性が検証され、40 mg 1 日 2 回投与の安全性は許容可能であったと判断する。さらに、第Ⅲ相長期継続投与試験（14023 試験）及び第Ⅲ相長期併用投与試験（14024 試験）

の結果から、本剤 40 mg 1 日 2 回の長期投与時の有効性に問題はなく、安全性は許容可能と考える。以上より、本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果不十分で、かつ本剤の増量が適切と判断される患者に対し、本剤 40 mg 1 日 2 回を治療選択肢として提供することは可能であると判断した。

### (3) 本剤 40 mg 1 日 2 回の投与対象について

申請者は、本剤 40 mg 1 日 2 回の投与対象について、以下のように説明した。本剤 40 mg 1 日 2 回の投与時の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験は、いずれも本態性高血圧症患者を対象としており、本剤の既承認効能・効果に含まれる腎実質性高血圧症及び腎血管性高血圧症に対する 40 mg 1 日 2 回投与の臨床試験データは得られていない。したがって、本剤 40 mg 1 日 2 回の用法・用量を追加する承認事項一部変更申請は、高血圧症に対してのみ行うこととした。

機構は、以下のように考える。本申請にあたって実施された国内臨床試験成績の投与対象を踏まえ、40 mg 1 日 2 回投与の適応を本態性高血圧症に限定するとの申請者の説明は受入れ可能である。また、腎実質性高血圧症及び腎血管性高血圧症に対する本剤 40 mg 1 日 2 回投与の臨床試験データは得られておらず、これらの患者における本剤 40 mg 1 日 2 回投与時の有効性と安全性は不明であることから、これらの患者は適応としないことが適切と考える。本剤 40 mg 1 日 2 回の投与対象の規定については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### (4) 安全性について

#### 1) 血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象について

機構は、本薬の主な副作用（頭痛、ほてり、潮紅、動悸）、及び血管拡張又は過度の降圧に伴う関連事象（浮腫、末梢性浮腫、低血圧、浮動性めまい、体位性めまい、頻脈）の中で、本剤の既承認の用量範囲を超えて更なる増量に伴い発現が増加する可能性のある有害事象はないか、第Ⅲ相検証試験（13176 試験）成績に基づき検討するよう求め、当該検討結果を踏まえ、本剤 40 mg 1 日 2 回投与に際して、新たな注意喚起等を設ける必要はないと判断したことの妥当性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。13176 試験において 40 mg 1 日 1 回投与群に比べて 40 mg 1 日 2 回投与群で発現例数が多かった有害事象は、頭痛（40 mg 1 日 2 回投与群 4 例、40 mg 1 日 1 回投与群 2 例、以下同順）、末梢性浮腫（4 例、3 例）、体位性めまい（1 例、0 例）及び頻脈（1 例、0 例）であった。しかしながら、これらの有害事象のうち、頭痛以外の事象の両投与群における発現例数の差は 1 例（0.6%）で、重症度も末梢性浮腫で各群 1 例ずつが中等度であった以外は全て軽度であり、両群間に差はみられなかった。頭痛に関しては 2 例以上の差であったが、発現した頭痛の重症度は全て軽度であった。なお、過度の血圧低下が 40 mg 1 日 2 回投与群に 1 例認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」であったが、重症度は「軽度」であった。

現在の添付文書では、「重要な基本的注意」の項に、まれに過度の血圧低下を起こすことを記載し、「副作用」の項に、主な副作用として頭痛・頭重感、顔面潮紅・顔のほてり、動悸を列記するとともに、上記事象の発現頻度を掲載して注意喚起している。13176 試験において、これらの有害事象の発現頻度や重症度が既承認用法・用量と比べて 40 mg 1 日 2 回投与で大きく変化することはなかったことから、本剤 40 mg 1 日 2 回投与に際して、新たな注意喚起等を

設ける必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験成績からは、40 mg 1日2回投与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。しかしながら、13176試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、40 mg 1日1回群では1例（大動脈瘤破裂、治験薬との因果関係は否定された）のみであったのに対して、40 mg 1日2回群では、4例（プリンツメタル狭心症、頭痛及び血圧低下、末梢性浮腫、虚血性大腸炎各1例、虚血性大腸炎以外は治験薬との因果関係は否定されていない）にみられており、特に頭痛及び血圧低下、末梢性浮腫は本薬の血管拡張作用に関連する有害事象である可能性が考えられることから、本剤40 mg 1日2回投与への増量に際して、これらの有害事象が新たに発現する可能性を示唆するものと判断される。また、血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象は、本薬の作用機序からも、用量に依存して増加する可能性が考えられるため、本剤40 mg 1日2回投与への増量に際しては、これらの有害事象の発現に十分留意する必要がある。血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象に対する対策としては、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、最終的には専門協議を踏まえて判断したい。

## 2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者における本剤40 mg 1日2回投与時の有効性及び安全性について、第Ⅲ相検証試験（13176試験）における、慢性腎臓病の合併の有無及び腎機能障害の程度で分類した各集団の成績を踏まえ申請者に説明するよう求め、その上で、慢性腎臓病の合併及び腎機能障害の程度に応じた本剤40 mg 1日2回への増量の際の注意喚起等を設ける必要性について、検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

有効性について、13176試験における、慢性腎臓病の合併の有無別の、二重盲検治療期終了時におけるベースラインからの血圧値（SBP/DBP）の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、40 mg 1日2回投与群の合併有で $-10.1 \pm 16.4 / -5.3 \pm 11.0$  mmHg（n=8）、合併無で $-11.7 \pm 11.7 / -7.7 \pm 7.6$  mmHg（n=169）、40 mg 1日1回投与群の合併有で $0.0 \pm 8.3 / -0.8 \pm 2.4$  mmHg（n=4）、合併無で $-3.3 \pm 13.3 / -3.7 \pm 8.4$  mmHg（n=170）であった。また、腎機能障害の程度別では、40 mg 1日2回投与群の推算糸球体濾過量（以下、eGFR）（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）30以上60未満で $-9.5 \pm 12.9 / -6.6 \pm 7.7$  mmHg（n=24）、eGFR（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）60以上90未満で $-12.3 \pm 12.0 / -8.0 \pm 7.9$  mmHg（n=122）及びeGFR（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）90以上で $-10.4 \pm 10.6 / -6.9 \pm 6.9$  mmHg（n=31）、40 mg 1日1回投与群では、それぞれ $-3.2 \pm 10.5 / -3.2 \pm 4.0$  mmHg（n=21）、 $-4.0 \pm 12.6 / -4.6 \pm 8.0$  mmHg（n=117）及び $-0.8 \pm 16.1 / -0.9 \pm 10.5$  mmHg（n=36）であった。上記のいずれの部分集団においても、SBP及びDBPの低下量は40 mg 1日1回投与群に比べて40 mg 1日2回投与群で大きく、40 mg 1日2回投与群における降圧効果は慢性腎臓病の合併の有無及び腎機能障害の程度にかかわらず同程度であった。

安全性について、13176試験において慢性腎臓病の合併有の被験者数は12例（40 mg 1日2回投与群8例、40 mg 1日1回投与群4例）と限られているが、腎機能関連及び低血圧関連の有害事象の発現はいずれの投与群においても認められなかった。

腎機能障害の程度別の有害事象の発現頻度は、40 mg 1日2回投与群のeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 30以上60未満で33.3% (8/24例)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 60以上90未満で32.0% (39/122例)及びeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 90以上で32.3% (10/31例)、40 mg 1日1回投与群では、それぞれ42.9% (9/21例)、41.0% (48/117例)及び43.2% (16/37例)であった。したがって、腎機能障害の程度別にみても、腎機能の低下に伴い有害事象が増加する傾向はいずれの投与群においても認められなかった。腎機能関連の有害事象に関しては、40 mg 1日2回投与群のeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 60以上90未満で血中カリウム増加及び高尿酸血症が各1例 (0.8%)、40 mg 1日1回投与群のeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 60以上90未満で尿蛋白及び血中尿酸増加が各1例 (0.9%)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 90以上で高尿酸血症が1例 (2.7%)に発現した以外には認められなかった。また、低血圧関連の有害事象については、40 mg 1日2回投与群のeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 60以上90未満で血圧低下及び体位性めまいが各1例 (0.8%)、40 mg 1日1回投与群のeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 30以上60未満で低血圧が1例 (4.8%)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 90以上で浮動性めまいが1例 (2.7%)に発現した以外には認められなかった。したがって、これらの事象についても、腎機能の低下に伴いその発現が増加する傾向は認められなかった。

以上、慢性腎臓病の合併の有無及び腎機能障害の程度別に本剤40 mg 1日2回投与の有効性及び安全性を検討した結果、有効性については40 mg 1日2回投与の降圧効果は慢性腎臓病の合併の有無及び腎機能障害の程度に関わらず同程度であり、いずれの部分集団においても40 mg 1日1回投与よりも大きいものであった。また、安全性については、いずれの投与群においても慢性腎臓病の合併あるいは腎機能の低下に伴い、腎機能関連及び低血圧関連の有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。したがって、慢性腎臓病の合併及び腎機能障害の程度に応じた本剤40 mg 1日2回への増量の可否に関する注意喚起等を設ける必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。13176試験の40 mg 1日2回投与群では、慢性腎臓病の合併例は8例、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 30以上60未満の腎機能障害患者は24例と少なかったことから、これらの患者における本剤40 mg 1日2回投与時の安全性に関する情報は限られており、13176試験の結果から腎機能障害患者への投与の安全性を評価するには限界がある。しかしながら、13176試験の成績では、少数例ではあるものの慢性腎臓病の合併例や腎機能障害患者において、これらを合併しない患者と同程度の有効性が得られることが示唆されており、また安全性についても合併症例における有害事象の著明な発現リスクの増加の懸念は示唆されていない。以上のことから、腎機能障害患者においては本剤40 mg 1日1回投与で効果不十分な場合に、慎重に適応を考慮した上で、適切な症例において本剤40 mg 1日2回投与への増量を行うべきであり、現在の添付文書で既に規定されているように、重篤な腎機能障害のある患者を、「慎重投与」の項に挙げて注意喚起を行うことが妥当であると判断した。

### 3) 肝機能障害患者への投与について

機構は、重篤な肝機能障害患者では本薬の血中濃度が増加する可能性があること、臨床試験において肝機能障害患者への本剤40 mg 1日2回の投与経験はなく、本剤40 mg 1日2回を肝機能障害患者に投与した場合の安全性及び血中濃度の増加の程度が不明であることを踏まえ、

肝機能障害患者での本剤 40 mg 1 日 2 回投与に際して、新たな注意喚起を設ける必要性について検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 により代謝されるため、本薬を含有する製剤を重篤な肝機能障害患者に使用した場合、血漿中本薬濃度が増加する可能性があることから、現在の添付文書において、「重篤な肝機能障害のある患者」を「慎重投与」の項に記載し注意喚起を行っている。また、第Ⅱ相試験 (13012 試験) 及び第Ⅲ相検証試験 (13176 試験) においては、被験者の安全確保に慎重を期すため、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) が基準値上限の 3 倍を超える肝機能障害を有する患者を試験対象より除外した。

しかしながら、13176 試験には、ベースライン治療期における肝機能検査値が基準値上限を超える被験者が 81 例含まれており、これらの被験者における有害事象の発現頻度は 40 mg 1 日 2 回投与群で 18.6% (8/43 例)、40 mg 1 日 1 回投与群で 34.2% (13/38 例) であり、基準値上限以下の被験者での有害事象の発現頻度 [40 mg 1 日 2 回投与群 36.6% (49/134 例)、40 mg 1 日 1 回投与群 43.8% (60/137 例)] と比べて増加する傾向は認められなかった。

また、本剤の製造販売後調査において、1 日最高投与量が 80 mg/日以上かつ肝機能障害を伴った症例が 6 例収集されていたが、これらの中で副作用が認められた症例はなかった。さらに、海外二層錠の海外第Ⅱ～第Ⅳ相臨床試験において、1 日最高用量 60 mg の 848 例のうち 10 例が肝機能障害を合併しており、有害事象の発現頻度は合併例で 30.0% (3/10 例)、非合併例で 46.9% (393/838 例) であった。合併例の 3 例に認められた有害事象は末梢性浮腫 (2 例)、鼻咽頭炎 (1 例)、関節損傷 (1 例)、頭痛 (1 例)、不安感 (1 例)、咳 (1 例) であり、特異的な有害事象はなかった。

以上のとおり、肝機能障害患者に対する本剤 40 mg 1 日 2 回投与時の血中濃度データはなく、臨床データは限られているが、13176 試験におけるベースライン治療期の肝機能検査値が基準値上限を上回っていた症例、本剤の製造販売後調査における 1 日最高用量 80 mg 以上の肝機能障害合併例及び海外二層錠の海外第Ⅱ～Ⅳ相臨床試験における 1 日最高用量 60 mg の肝機能障害合併例での有害事象の発現状況からは、本剤又は海外二層錠の高用量投与における安全性が肝機能障害の有無で大きく変わる可能性は低いと考えられた。したがって、肝機能障害患者での本剤 40 mg 1 日 2 回投与に際して、新たな注意喚起を設ける必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬は肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害患者では本薬の血中濃度が増加する可能性があるが、本剤 40 mg 1 日 2 回を肝機能障害患者に投与した場合の血中濃度の増加の程度は不明である。また、13176 試験では、重篤な肝機能障害患者は除外されており、81 例のベースライン治療期における肝機能検査値 (AST 又は ALT) が基準値上限を超えていた症例についても、肝機能障害の程度は不明であった。したがって、肝機能障害患者における本剤 40 mg 1 日 2 回投与時の本剤の安全性を、臨床試験成績に基づき適切に評価することは困難であり、肝機能障害患者において本剤 40 mg 1 日 2 回投与時に安全性のリスクが増加する可能性は必ずしも否定できない。以上より、重篤な肝機能障害患者においては、十分に必要性を考慮した上で本剤 40 mg 1 日 2 回投与の適応を判断する必要がある。現時点では、肝機能障害患者全般で本剤投与によるリスクが高まる情報は集積されておらず、重篤な肝機能障害患者では引き続き、慎重投与として注意喚起を行うとの申請者の対応は了承可能と考

える。

#### 4) 高齢者への投与について

機構は、国内臨床試験における高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）のデータの比較に基づき、高齢者での本剤40mg 1日2回投与に際して、新たな注意喚起を設ける必要性について検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相検証試験（13176試験）における高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）の有害事象発現頻度は、「65歳未満」で40mg 1日2回投与群31.5%（45/143例）及び40mg 1日1回投与群42.0%（63/150例）、「65歳以上」でそれぞれ、35.3%（12/34例）及び40.0%（10/25例）であり、各投与群における発現頻度は年齢層間で大きな差はみられなかった。発現した有害事象の重症度別の発現頻度では、「65歳未満」でそれぞれ4例（2.8%）及び5例（3.3%）、「65歳以上」で1例（2.9%）及び2例（8.0%）が中等度であった以外は全て軽度であり、高齢者層において重症度のより高い事象が多く認められることはなかった。有害事象の種類別では、40mg 1日2回投与群において「65歳以上」で「65歳未満」よりも発現頻度の高かった有害事象は、頻脈[「65歳未満」0%（0例）及び「65歳以上」2.9%（1例）、以下同様]、便秘[1.4%（2例）、2.9%（1例）]、末梢性浮腫[1.4%（2例）、5.9%（2例）]、肝機能異常[1.4%（2例）、2.9%（1例）]、血中アルカリホスファターゼ増加[0%（0例）、2.9%（1例）]、血圧低下[0%（0例）、2.9%（1例）]、背部痛[0%（0例）、2.9%（1例）]、筋痙縮[0.7%（1例）、2.9%（1例）]、頭痛[2.1%（3例）、2.9%（1例）]、第7脳神経麻痺[0%（0例）、2.9%（1例）]、アレルギー性鼻炎[0%（0例）、2.9%（1例）]並びに発疹[0.7%（1例）、2.9%（1例）]であったが、「65歳以上」で認められたこれらの事象の発現例数はいずれも1～2例と少なく、重症度はアレルギー性鼻炎1例（中等度）を除き全て軽度であった。したがって、本剤40mg 1日2回を高齢者に投与した際に、特定の有害事象の発現頻度及び重症度が高くなることはなかった。

同様に第Ⅲ相長期継続投与試験（14023試験）及び第Ⅲ相長期併用投与試験（14024試験）についても年齢別の有害事象発現状況を検討したが、高齢者に対して本剤40mg 1日2回の長期継続投与を行った際に、特定の有害事象の発現頻度及び重症度が高くなることはなかった。

現在の添付文書では、「慎重投与」の項に高齢者を記載するとともに、「高齢者への投与」の項に、高血圧症の高齢者に使用する場合には低用量（10mg/日）から投与を開始する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨注意喚起を行っている。13176試験にて、本剤40mg 1日1回投与群と40mg 1日2回投与群間、並びに「65歳以上」と「65歳未満」間で、有害事象の種類、発現頻度及び重症度に大きな違いは認められず、14023試験及び14024試験においても、高齢者で発現頻度及び重症度が高くなる有害事象は認められなかったことから、高齢者における本剤40mg 1日2回投与に際して、新たな注意喚起を設ける必要はないと判断した。

機構は、今回提出された臨床試験成績から、65歳以上の高齢者への本剤40mg 1日2回投与において、40mg 1日1回と比較し、新たに発現した有害事象や、発現割合が増加す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、本剤40mg 1日1回から40mg 1日2回投与への増量に際しては、適応を十分に考慮して行い、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。

### (5) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤 40 mg 1 日 2 回投与を用法・用量に追加するにあたり、製造販売後調査の実施は予定していないと説明した。

機構は、以下のように考える。本申請の用法・用量の 1 日投与量は既承認の用量を上回るものの、本剤は 40 mg 1 日 1 回投与の承認後十数年に亘り国内の臨床現場で使用されており、本剤の製造販売後調査も適切に行われた結果、臨床的に重大な問題点が示唆されていない現時点で、新たに製造販売後調査を実施して情報収集しなければならないような問題点は認められておらず、現行の添付文書の注意喚起で引き続き注意して使用することにより、安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、現時点で本申請に係る製造販売後調査を実施しないとの申請者の説明は了承可能である。

## 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の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）及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、高血圧症患者における本剤 40 mg 1 日 2 回投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。40 mg 1 日 2 回投与は、40 mg 1 日 1 回投与で効果不十分な患者において更なる降圧効果が期待されることから、本剤の増量が適切と考えられる患者に対する選択肢を提供できるという点で臨床的意義はあると考える。

本剤 40 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、高血圧症に対する追加の用法・用量を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 5 月 7 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] アダラート CR 錠 10 mg、同 CR 錠 20 mg、同 CR 錠 40 mg  
[一 般 名] ニフェジピン  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 用法・用量及び本剤 40 mg 1 日 2 回の投与対象について

第Ⅱ相試験（13012 試験）、第Ⅲ相検証試験（13176 試験）、第Ⅲ相長期継続投与試験（14023 試験）及び第Ⅲ相長期併用投与試験（14024 試験）の結果から、本剤 40 mg 1 日 1 回投与で降圧効果不十分で、かつ本剤の増量が適切と判断される患者に対し、本剤 40 mg 1 日 2 回を治療選択肢として提供することは可能であるとした機構の判断は専門委員に支持された。その一方で、専門委員より、今回の臨床試験成績から本剤 40 mg/回に限らず、10 mg/回及び 20 mg/回についても 1 日 2 回投与が許容されるような用法・用量とすべきであるとの意見が出された。これに対し、機構は、以下の理由から、本申請においては 40 mg/回についてのみ、1 日 2 回投与という用法を追加することが妥当であり、また、40 mg/回未満の用量の 1 日 2 回投与を追加するための新たな検討を行う意義は低いと説明した。

- ・ 降圧剤の承認用法・用量においては、必ずしも全ての投与量に関して降圧効果が最も強くなる用法を選択することが最善ではなく、服薬コンプライアンスを考慮した投与回数と降圧効果の持続性なども加味して推奨用法・用量が設定されていること
- ・ 本剤に関しては、1 日 2 回投与の持続性製剤「アダラート L 錠」と同様の降圧効果が得られ、かつ 1 日 1 回投与が可能な製剤を提供することを目的に開発されており、本剤 20 mg/日及び 40 mg/日の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較した試験成績は得られていないこと
- ・ 本申請の開発コンセプトが、本剤の既承認用法・用量の上限である 40 mg 1 日 1 回投与でも十分な効果が得られない場合に、更なる降圧効果が得られる用法・用量を提供するというものであること

議論の結果、本剤 40 mg 1 日 2 回の投与対象が 40 mg 1 日 1 回投与でも効果不十分な高血圧症患者であることを明記した上で、40 mg/回のみで 1 日 2 回の用法を追加することで、専門委員の理解が得られた。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量」を以下のようにすることが妥当と判断した。



## [用法・用量]

### ・高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40 mg で効果不十分な場合には、1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。

(下線部今回の用量追加部分、二重下線部申請時からの追加)

## 2. 安全性について

### (1) 血圧低下のリスクについて

血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象は、本薬の作用機序からも、用量に依存して増加する可能性が考えられるため、本剤 40 mg 1 日 2 回投与への増量に際しては、これらの有害事象の発現に十分留意する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤 40 mg 1 日 2 回投与時の定常状態での本薬のトラフ濃度は 40 mg 1 日 1 回投与を上回ることが示されており、特に高齢者では夜間に過度の血圧低下が生じる可能性があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、40 mg 1 日 2 回投与時の 24 時間の血圧変動に関するデータを示し、夜間に過度の血圧低下が生じるリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本申請の臨床データパッケージを構成する国内臨床試験 4 試験 (13012 試験、13176 試験、14023 試験及び 14024 試験) において 24 時間血圧モニタリングは実施しておらず、本剤 40 mg 1 日 2 回投与時の夜間血圧に関するデータ収集は行なっていないが、いずれの試験においても本剤 40 mg 1 日 2 回投与群の低血圧、浮動性めまい、体位性めまい、及び頻脈等の過度の血圧低下を示唆する有害事象の発現頻度は低かった(「審査報告 (1) 3. (iii) <審査の概略> (4) 1) 血管拡張作用に関連する可能性のある有害事象について」参照)。また、血漿中ニフェジピン濃度が 24 時間安定して維持される海外の徐放性二層錠 (以下、「海外徐放錠」) の 60 mg 1 日 1 回投与時において、夜間の収縮期血圧及び拡張期血圧は、それぞれ 126.6 mmHg 及び 78.2 mmHg であり、過度の降圧は起こっていない。海外徐放錠 60 mg 1 日 1 回投与時のトラフ濃度 (32.7～51.4 µg/L) は、13012 試験において測定された、本剤 40 mg 1 日 2 回投与の朝服薬前の血漿中ニフェジピン濃度 (63.6 µg/L) とほぼ近いレベルまで達するものと推察され、本剤についても夜間に過度の血圧降下が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を踏まえ、本剤 40 mg 1 日 2 回投与においても、明らかに夜間に過度の血圧低下が生じるリスクは示唆されていないこと、及び本剤 40 mg 1 日 2 回投与の対象は、本剤 40 mg 1 日 1 回投与でも効果不十分な、高血圧の重症度が比較的高い患者集団であることから、過度な血圧低下については引き続き「重要な基本的注意」等で注意喚起する必要はあるものの、新たな注意喚起及び 40 mg 1 日 2 回投与時の 24 時間の血圧変動に関する評価を改めて行う必要まではないと判断した。

### (2) 腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者への投与について

現在の添付文書で注意喚起されている重篤な腎機能障害のある患者、重篤な肝機能障害患者及び高齢者について、本剤 40 mg 1 日 1 回から 40 mg 1 日 2 回投与への増量に際しては、適応を十分に考慮して行う必要があり、引き続き慎重投与として注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、

専門委員に支持された。

### Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前			訂正後		
		11	表中	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	3.3 (2)	1.7 (1)	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加
		血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	1.6 (1)	8.5 (5)	関節周囲炎症	3.3 (2)	<u>0</u>
					血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	1.6 (1)	8.5 (5)
11	表中	頭痛	1.6 (1)	3.4 (2)	頭痛	1.6 (1)	3.4 (2)
					動悸	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					口腔ヘルペス	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					靭帯捻挫	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					尿中血陽性	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					関節痛	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					良性前立腺肥大症	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>
					咳嗽	<u>0</u>	<u>3.4 (2)</u>

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]・高血圧症

- ・腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- ・狭心症、異型狭心症

[用法・用量]・高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40 mg で効果不十分な場合には、1 回 40 mg 1 日 2 回まで増量できる。

- ・腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40 mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20 mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

- ・狭心症、異型狭心症

通常、成人にはニフェジピンとして 40 mg 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、最高用量は 1 日 1 回 60 mg とする。

(下線部今回追加)