

審査報告書

平成 31 年 4 月 8 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] ①ブロプレス錠 2、同錠 4、同錠 8、②同錠 12
③カンデサルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」、同錠 8 mg「あすか」、
④同錠 12 mg「あすか」
- [一 般 名] カンデサルタン シレキセチル
- [申 請 者] ①②：武田テバ薬品株式会社、③④：あすか製薬株式会社
- [申請年月日] ①②：平成 30 年 12 月 6 日、③④：平成 30 年 12 月 7 日
- [剤形・含量] 1 錠中にカンデサルタン シレキセチルとして 2、4、8 又は 12 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 11 月 9 日付け薬生薬審発 1109 第 4 号）に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 30 年 11 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カンデサルタン シレキセチル 小児高血圧症」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の小児における高血圧症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①③：

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）

(変更なし)

②④：

高血圧症

腎実質性高血圧症

(変更なし)

[用法及び用量]

①③：

高血圧症

成人

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

小児

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

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）

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 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg 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。

(下線部追加)

②④：

高血圧症

成人

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

小児

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じて 8 mg まで増量する。

(下線部追加)

審査報告

平成 31 年 4 月 8 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- 〔販 売 名〕 ①ブロプレス錠 2、同錠 4、同錠 8、②同錠 12
③カンデサルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」、同錠 8 mg「あすか」、
④同錠 12 mg「あすか」
- 〔一 般 名〕 カンデサルタン シレキセチル
- 〔申 請 者〕 ①②：武田テバ薬品株式会社、③④：あすか製薬株式会社
- 〔申請年月日〕 ①②：平成 30 年 12 月 6 日、③④：平成 30 年 12 月 7 日
- 〔剤形・含量〕 1 錠中にカンデサルタン シレキセチルとして 2、4、8 又は 12 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

①③：

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）

（変更なし）

②④：

高血圧症

腎実質性高血圧症

（変更なし）

〔申請時の用法・用量〕

①③：

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

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）

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 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg 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。

（下線部追加）

②④：

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

（下線部追加）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	3
3. 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	4
4. 総合評価	5

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、武田薬品工業株式会社によって創製されたアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬である。本邦では、本薬の製剤は1993年に「高血圧症、腎実質性高血圧症」、2005年に「慢性心不全（軽症～中等度の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切ではない場合）」の効能・効果で承認されている。

小児の高血圧症は、小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないが、成人と同様に動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性がある疾患である。本薬を用いた小児の高血圧症治療は国内外の教科書等（新小児薬用量 改訂第7版、診断と治療社; 2015. p204-5、Nelson Textbook of Pediatrics 20th edition. ELSEVIER; 2015. p2294-303）及びガイドライン（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012、J Hypertens 2016; 34: 1887-920.等）において、治療選択肢の一つと位置付けられている。なお、本薬の高血圧症における小児の用法・用量として、米国では1歳以上6歳未満と6歳以上17歳未満の用法・用量が、英国、独国、仏国、加国及びスイスでは6歳以上17歳未満の用法・用量が承認されている。

以上の状況を踏まえて、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会から本薬に小児の高血圧症に対する用法・用量を追加する要望が提出され、平成24年7月30日開催の第12回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成25年1月31日付け医政研発0131第1号・薬食審査発0131第11号）により武田薬品工業株式会社¹⁾に対して開発要請がなされた。その後、平成30年10月17日開催の第36回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。公知申請の該当性報告書に基づき、平成30年11月9日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第4号）及び「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け厚生労働省医薬食品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

¹⁾ プロプレス錠2、同錠4、同錠8及び同錠12は、開発要請後、武田テバ薬品株式会社に承継された。

2.R.1 添付文書（案）について

本申請に際し提出された添付文書（案）では、「小児等への投与」の項に血管内容量の減少している患者に投与する際に少量から投与を開始すること、及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に国内における小児の高血圧症で使用経験のない用量に関する注意喚起が記載されていた。

機構は、上記2点の注意喚起について、いずれも添付文書（案）の用法・用量、慎重投与、相互作用等の記載内容と重複していたことから、記載を整理するよう求め、申請者は適切に修正した。

2.R.2 小児用製剤の開発について

機構は、申請された小児の高血圧症に対する用法・用量には体重あたりの用法・用量が含まれること、錠剤を服用できない小児患者も想定されることから、小児に係る用量の投与に適した製剤の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は容易に粉砕可能な製剤特性を有しており、粉砕品の均一性及び安定性には臨床使用上問題がないことを確認している。粉砕品の薬物動態を検討したデータはないが、本薬は水にほとんど溶けず、pH1～8の各種緩衝液においても低い溶解度を示しており、かつ溶出プロファイルについても規定時間の360分において約2%程度しか溶出していなかったことから、本剤を粉砕して投与しても、有効成分の溶解性には影響せず、本薬の薬物動態が錠剤投与時と大きく異なることはないと考えられる。したがって、本剤を粉砕して粉末とすることで、小児患者への適用は十分可能と考える。実際に、本邦の医療機関42施設を対象とした使用実態調査において、本薬が投与された372例（6歳未満の小児は66例）の35.8%（133例）で粉砕品が投与されていた。

以上より、小児患者への適用に際して本剤を粉砕することに問題はなく、現時点で錠剤に代わる剤形の製剤を開発する必要性は低いと判断しているが、今後も医療機関からの要望や小児患者数の動向等を踏まえて製剤開発の必要性を検討する。

機構は、以下のように考える。本薬については国内外で錠剤以外に承認されている剤形が存在せず、小児に係る用量の投与に適した新規の製剤を直ちに開発することは困難であることは理解できる。しかしながら、1歳以上6歳未満の小児患者には粉砕品の投与が前提となること、小児用製剤の必要性と小児での投与可能性は別の観点での議論であり、有効成分及び製剤の物性をもって小児用製剤の必要性を低いと説明することは適切ではないことから、現行製剤のみを提供し続けることは適切とはいえず、速やかに小児に係る用量の投与に適した製剤の開発に関する検討を開始するべきである。一方、国内外で本薬は錠剤を粉砕して小児患者に使用されてきた実態があり、使用経験が集積されていることから、体重あたりの用法・用量が追加されることにより、直ちに医療現場で大きな混乱が生じる可能性は低いと判断する。

3. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第4号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 30 年 11 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕

ブロプレス錠 2、同錠 4 及び同錠 8、並びにカンデサルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」及び同錠 8 mg「あすか」：

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）

（変更なし）

ブロプレス錠 12 及びカンデサルタン錠 12 mg「あすか」：

高血圧症

腎実質性高血圧症

（変更なし）

〔用法・用量〕

ブロプレス錠 2、同錠 4 及び同錠 8、並びにカンデサルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」及び同錠 8 mg「あすか」：

高血圧症

成人

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

小児

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

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）

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 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg 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。

(下線部追加)

ブロプレス錠 12 及びカンデサルタン錠 12 mg 「あすか」：

高血圧症

成人

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 4～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

小児

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 0.05～0.3 mg/kg を経口投与する。

通常、6 歳以上の小児には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2～8 mg を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する。

ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて 8 mg 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 2 mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8 mg まで増量する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カンデサルタン シレキセチル 小児高血圧症
使用実態調査	—	本邦小児におけるカンデサルタン シレキセチルの 使用実態調査 (2016 年 11 月 1 日～2017 年 4 月 30 日)
本剤	—	プロプレス錠 2、同錠 4、同錠 8、同錠 12、カンデサ ルタン錠 2 mg「あすか」、同錠 4 mg「あすか」、同 錠 8 mg「あすか」、同錠 12 mg「あすか」
本薬	—	カンデサルタン シレキセチル