

衛研発第 3277 号  
平成 14 年 8 月 15 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

## 記

[販売名] テルミサルタン、ミカルディスカプセル 20mg、  
ミカルディスカプセル 40mg

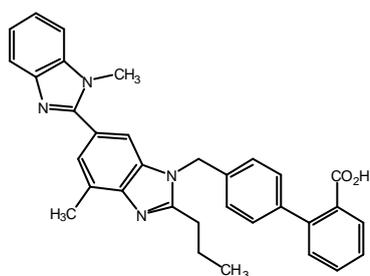
[一般名] テルミサルタン

[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 1 月 17 日 (原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請)

[申請区分] 1 - (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：514.62

[化学名] 英名：4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl] methyl]-2-biphenyl carboxylic acid  
日本名：4'-[[4-メチル-6-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)-2-プロピル-1-ベンズイミダゾリル]メチル]-2-ビフェニルカルボン酸

[審査担当部] 審査第二部

## 審査結果

平成 14 年 8 月 15 日作成

[販 売 名] テルミサルタン、ミカルディスカプセル 20mg、ミカルディスカプセル  
40mg

[一 般 名] テルミサルタン

[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 1 月 17 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）

### [ 審 査 結 果 ]

降圧効果に関しては、第 相比較試験（ト - 8）において、本薬の申請用量範囲（20～80mg）においての対照薬マレイン酸エナラプリルとの非劣性が検証された。

安全性に関しては、本薬は血中濃度の個人間変動が大きく、また非線形の薬物動態を示すことから、投与量の増加に伴い血中濃度の大幅な上昇が認められる場合があるものの、本薬は 1 日 20mg から投与を開始し忍容性をみながら漸次増量するとされていること、薬物動態の特徴は添付文書において情報提供されていることなどから、安全性の確保は可能と考える。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

#### < 効能・効果 >

高血圧症

#### < 用法・用量 >

通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。

# 審査報告(1)

平成 14 年 7 月 4 日

## 1. 申請品目

[ 販 売 名 ] テルミサルタン、ミカルディスカプセル 20mg、ミカルディスカプセル  
40mg

[ 一 般 名 ] テルミサルタン

[ 申 請 者 ] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 13 年 1 月 17 日 ( 原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請 )

[ 剤型・含量 ] カプセル剤・1 カプセル中、テルミサルタンとして 20 又は 40mg 含有

[ 申請時効能・効果 ]

高血圧症

[ 申請時用法・用量 ]

通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。

ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 80mg  
まで増量することができる。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 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

本薬テルミサルタン [ 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl]-2-biphenylcarboxylic acid ] はドイツの Dr. カール・トーマ社 ( 現：ベーリンガーインゲルハイム ファルマ社 ) で開発されたアンジオテンシン 受容体拮抗薬である。本薬の臨床試験は、錠剤、カプセル剤等を用いて欧州及び米国で 1992 年から開始され、米国では 1998 年 11 月、欧州では中央認可方式により 1998 年 12 月に、また、米国では高血圧症、欧州では本態性高血圧症を適応症として、いずれも錠剤が承認された。現時点までに海外 65 カ国で錠剤が承認されている ( 2002 年 7 月現在 )。

本邦では、カプセル剤を用いて 1993 年から臨床試験が開始され、第 相試験 2 試験、前期第 相試験 3 試験、後期第 相試験 2 試験、第 相二重盲検比較試験 1 試験、一般臨床試験 2 試験、長期投与試験 2 試験、薬物動態試験 5 試験が実施され、今回のカプセル剤の申請においては、これらの試験成績が評価資料として提出された。さらに、長期投与時の安全性データ、トラフ/ピーク ( T/P ) 比の検討、利尿薬との併用による有効性・安全性、食前・食後投与の用法設定根拠等の外国試験成績を利用するために、錠剤を用いた外国臨床試験計 10 試験の成績が評価資料として提出されている。

なお、本薬の生命予後に及ぼす影響を検討するために、外国で錠剤を用いての ONTARGET ( Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial ) 及び TRANSCEND ( Telmisartan randomised assessment study in ACE-I intolerant subjects with cardiovascular disease ) が、2001 年 12 月より開始され、現在実施中である ( いずれも 2008 年 1 月終了予定。ト項参照 )。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の合成は

を出発物質として多段階反応により合成される。本薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル、<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルにより確認された。物理的・化学的性質としては、性状、溶解性、吸湿性、融点（熱分析）、解離定数、分配係数、結晶多形、類縁物質及び水溶液状態での安定性が調べられている。

原薬の規格としては、含量（定量法）、性状（外観及び溶解性）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、純度試験（重金属、類縁物質）、水分含量及び強熱残分が設定されている。

製剤の規格としては、含量（定量法）、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、重量偏差試験及び溶出試験が設定されていた。

原薬は水に対する溶解性が低いため、製剤（処方 A）が第 1 相試験及び前期第 2 相試験（プレパイロット試験）に用いられた。しかし、不快臭や経時変化を起こす問題があったため、（処方 B）が開発され、前期第 2 相試験（パイロット試験及び血圧日内変動試験）に用いられた。その後、安定した溶出性と生産時の滑沢効果を考慮し、配合量を最適化した処方（処方 C）に変更され、後期第 2 相試験以降の臨床試験に用いられた。処方 B と処方 C の生物学的同等性については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 67 号）を参考に試験された。その結果、5 つの試験条件のうち、20mg 製剤では水を試験液とした溶出の初期（試験開始後 12 分）でのみ判定基準を満たさず、40mg 製剤においても日本薬局方崩壊試験法第 1 液においてのみ僅かに判定基準に適合しなかった。しかしながら、処方 B 及び処方 C は各含量とも 1 つの試験条件においてのみ差がみられたものの、全体としては両製剤の溶出性は近似していることが確認された。なお、処方 A と処方 B の生物学的同等性については、へ項参照のこと。

原薬には融点や溶解度の異なる 2 種の結晶多形が存在する。

原薬の結晶形混在比が製剤の品質に影響しないと考えられるが、この製造工程から得られる製剤の特性や保存による製剤特性の変化を確認するため、製剤特性及びその経時的な変化、製造条件と製剤特性の関係、並びに製剤の溶出特性の検討が行われた。製剤特性及びその経時的な変化の検討からは、製造に使用する原薬の結晶形が製剤の溶出性や に影響せず、また、これらの製剤特性は経時的に変化しないことが確認された。製造条件と製剤特性に関する検討から、製造条件が異なってもカプセル内顆粒の に影響しないことが確認された。さらに、製剤の溶出特性の検討から、カプセル剤での溶出初期のばらつきはカプセルの崩壊に起因するものであり、充填用顆粒自体の溶出性はロット間で差はなく、いずれも良好な溶出を示すことが確認された。

安定性試験に用いられた 20mg 製剤及び 40mg 製剤(いずれも処方 C)について、溶出試験による生物学的同等性の評価が「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン(第 2 次案-5)」(平成 11 年 8 月 18 日、医薬審第 1333 号)を参考に行われた。試験では、安定性試験に使用した 40mg 製剤 3 ロットのうち中間の溶出性を示したロット(ロット番号 B97013)を標準製剤として、同じく 20mg 製剤についても中間の溶出性を示したロット(ロット番号 B97011)を試験製剤とした。その結果、標準製剤と試験製剤の溶出挙動はすべての試験条件において同等性判定基準に適合しており、20mg 製剤と 40mg 製剤は生物学的に同等であると判断された。

医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)は、申請者に対して、結晶多形における結晶形 A 及び B、

どのようにして確認できるのか説明を求めた。申請者は以下のように回答した。すなわち、原薬に含まれる 2 種の結晶 A 及び B の  
は、  
が認められる。

また、原薬に含まれる 2 種の結晶 A 及び B は、

であった。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

審査センターは、申請者に対して、定量法における分析法バリデーションに関する実測値の提示を求め、さらに、室内再現精度評価における変動要因の組み合わせについて質した。申請者は、測定者 2 名が、それぞれ異なる測定日(2 日)に、それぞれ異なる測定装置かつ異なるカラムを用いて測定を行うことにより検討したと回答した。審査センターは、本回答では室内再現精度の評価は不十分と考え、ランダムな変動の影響が評価できるような実験計画に基づいた室内再現精度の評価を行うように指示した。これに対し、申請者は、変動要因の組み合わせを変更し、ランダムな影響が評価できる試験系を組み、室内再現精度の評価を再度実施し、その結果を提出した。審査センターは提出された資料を慎重に吟味した結果、妥当であると判断し、これらを了承した。

この他、審査センターは、原薬の規格試験として についての純度試験を新たに設定するよう検討すること、製剤の規格試験のうち、重量偏差試験は含量均一性試験に変更するよう検討すること、「定量用テルミサルタン」は、標準品として「テルミサルタン標準品」に変更するよう検討すること、添付資料中、判読不能な図を差し換えること等、申請者に照会を行った。これらに関しては、いずれも申請者より適切な回答が得

られ、また、規格及び試験方法においても適切な対応がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

## 八. 安定性に関する資料

旧製法で作られた原薬の安定性は、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、結晶形（赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折）、類縁物質混在量、含量及び水分含量を測定項目として、苛酷試験 [ 加温条件：50 又は 60 、暗所、褐色ガラス瓶（密栓） 3 カ月；加湿条件：25 、93%RH 又は 40 、75%、暗所、褐色ガラス瓶（開栓） 3 カ月；曝光条件：約 25 、 $2.2 \times 10^6 \text{lux} \cdot \text{h}$ （キセノンランプ）、ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったシャーレ ] が、また、性状（外観及びにおい）、溶液の色及び澄明性、融点、純度試験並びに含量を測定項目として、加速試験（40 、75%RH、暗所、ポリエチレン袋+ファイバードラム、6 カ月）及び長期保存試験（25 、60%RH、暗所、ポリエチレン袋+ファイバードラム、60 カ月）が実施されている。新製法で作られた原薬の安定性は、性状（外観）、紫外可視吸収スペクトル、溶液の色、類縁物質混在量、水分含量及び含量を測定項目として、加速試験（40 、75%RH、暗所、ポリエチレン袋+ファイバードラム、6 カ月）及び長期保存試験（25 、60%RH、暗所、ポリエチレン袋+ファイバードラム、36 カ月）が実施されている。

温度及び湿度に対する苛酷試験では、各条件において、すべての測定項目で変化は認められなかった。光に対する苛酷試験では、僅かに黄変した他は、すべての試験項目で変化は認められなかった。加速試験及び長期安定性試験では、新旧の製法にかかわらず、試験したすべての項目において変化が認められなかった。

20mg 製剤及び 40mg 製剤の安定性は、性状（外観）、類縁物質、溶出率、水分含量及び含量を測定項目として、苛酷試験 [ 加温条件：50 、暗所、無包装、1 カ月；加湿条件：25 、93%RH、暗所、無包装又は PTP 包装、1 カ月；曝光条件：約 25 、 $6 \times 10^5$ 、 $1.2 \times 10^6$  又は  $2.2 \times 10^6 \text{lux} \cdot \text{h}$ 、無包装、PTP 包装、PTP+アルミピロー包装（乾燥剤入り）又は瓶（乾燥剤入り）]、加速試験 [ 40 、75%RH、暗所、PTP+アルミピロー包装（乾燥剤入り） 6 カ月 ] 及び長期保存試験 [ 25 、60%RH、暗所、PTP+アルミピロー包装（乾燥剤入り） 36 カ月 ] が実施されている。

湿度に関する苛酷試験において、20mg 製剤及び 40mg 製剤は共に無包装の場合においてカプセルの退色と軟化が認められたが、その他の試験項目では変化が認められなかった。光に関する苛酷試験において 20mg 製剤は無包装及び PTP 包装の場合においてカプセルの退色が認められた。その他の各試験では、すべての試験項目で変化は認められなかった。以上の結果より、製剤の有効期間は 3 年と設定された。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。

単回経口投与による最小致死量は、ラット、イヌ共に 2,000mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な所見として、体重増加抑制、摂餌量の減少及び胃腸管粘膜の傷害がみられた。また、この他に赤血球系検査値の低下、尿素窒素及び血清クレアチニンの増加、腎臓の傍系球体装置の肥大・

過形成並びに心臓重量の減少が認められた。これらの変化は休薬により回復又は回復傾向が認められた。無毒性量は、ラットでは 10mg/kg/日未満（4 週間）、4mg/kg/日（13 週間）、1mg/kg/日（26 週間）であり、イヌでは 10mg/kg/日（4 週間）、5mg/kg/日（13、52 週間）であった。反復経口投与時の薬物動態パラメータ（幾何平均値）は、ラット 26 週間試験の 1mg/kg/日投与群で  $C_{max}$  が雄 58.0ng/mL、雌 78.2ng/mL、AUC が雄 702ng·h/mL、雌 680ng·h/mL であり、イヌ 13 週間試験の 5mg/kg/日投与群で  $C_{max}$  が雄 199ng/mL、雌 255ng/mL、AUC が雄 3.21 $\mu$ g·h/mL、雌 2.83 $\mu$ g·h/mL であった。

審査センターは、ラット 26 週間試験の無毒性量（1mg/kg/日）がヒトでの最高推奨臨床用量（80mg/日、ヒトの体重を 50kg とすると 1.6mg/kg/日）を下回っていることから、臨床使用時の安全性について申請者に説明を求めた。これに対し、申請者から、無毒性量の設定根拠となった胃腸管粘膜の傷害は類薬の毒性試験においても認められており、ラットを用いた直接比較試験で類薬と差がないことが確認されている。また、国内外の臨床試験及び外国での承認後の追跡調査においても本薬がヒトの胃腸管に対する傷害作用を有していることを示唆するデータがないことから、胃腸管粘膜の傷害は類薬に比べて、特に懸念される副作用となるものではないと考えられるとの回答がなされた。審査センターは、この回答を了承した。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄親動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して 5mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対して 5mg/kg/日未満、雌雄親動物の生殖能及び次世代に対して 100mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 5mg/kg/日未満、母動物の生殖能及び次世代に対して 50mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制がみられ、死亡例も認められた。また、次世代に対する影響として着床後死亡率の増加が認められたが、催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物及び次世代に対して 15mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、母動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。また、出生児に対する影響として出生時体重及び授乳期間中の体重増加量の低値並びに眼瞼開裂の遅延が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 5mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 50mg/kg/日、次世代に対して 15mg/kg/日と推定された。

審査センターは、ラット器官形成期投与試験の 50mg/kg/日で認められた出生児体重の低値と本薬投与との関連、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の 15mg/kg/日以上で認められた 4 日生存率の低値と本薬投与との関連について、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者から、については出生児に対する無毒性量を 15mg/kg/日に変更する、については母動物の生殖能及び次世代に対する無毒性量を 5mg/kg/日に変更するとの回答がなされ、審査センターは、これらの回答を了承した。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子前進突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試

験が実施された。その結果、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の代謝活性化系非存在下において、高用量で弱い陽性結果が得られた。しかし、代謝活性化系存在下で陰性であること、細胞毒性が予想される濃度であり細胞毒性と関連した非特異的な作用であることが推察されること、及び十分高用量まで検討されたマウスを用いた小核試験が陰性であることを考慮すると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて、混餌投与にて実施された。マウスがん原性試験では腫瘍の発生頻度に有意な増加は認められなかった。ラットがん原性試験では雌の100mg/kg/日群で甲状腺C細胞腺腫が対照群2(制限給餌群)との比較において有意に増加した。しかし、対照群1(自由摂餌群)との間では有意差は認められないこと、及びC細胞の過形成、腺腫及び癌を合算した結果、有意差が認められないことから毒性学的意義は低いと考えられた。

依存性試験、抗原性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

不純物の安全性に関しては、本薬の反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績と類縁物質含有量から考察がなされ、規格値内における安全性は問題ないものと考えられた。

## ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用の検討においては、試験により結晶形混在比が異なる原薬が使用されており、高血圧自然発症ラット(SHR)に5日間連続経口投与したときの作用及び作用の持続性、正常血圧イヌに1週間連続経口投与したときのカルシウム拮抗薬との併用効果、並びに摘出イヌプルキンエ線維における心筋活動電位に対する作用に関する検討においては、結晶形混在比が不明のもの、その他の試験では結晶A(融点269℃)100%が使用されている。申請者は、結晶混在比の違いが試験成績に影響を及ぼさないと主張している(口頭参照)。

### (1) 効力を裏付ける試験

本薬の効力を裏付ける試験として、降圧作用、血行動態及び心臓に及ぼす作用、並びに腎臓に及ぼす作用が検討された。

#### 降圧作用

SHR、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)、腎血管性高血圧ラット(2K1C)、トランスジェニックラット[TGR(mREN2)27]、ナトリウム欠乏カニクイザル、正常血圧ラット及び正常血圧イヌにおいて、特に記載がない場合は、覚醒下、無拘束、腹部大動脈に留置したテレメトリーシステムによる観血的な測定により、降圧効果及び心拍数へ与える影響が検討された。

正常レニン型高血圧モデルであるSHRにおいて、本薬0.3、1、3mg/kgの1日1回4日間連続経口投与により、対照群(溶媒投与群)に比べて平均血圧は低下し、各用量における投与1日目の平均血圧変化値はそれぞれ14、15、27mmHgであった。投与4日目には最大降圧効果が認められ(それぞれ23、22、38mmHg)、心拍数に影響を及ぼさずに降圧作用を示した。

高レニン型高血圧モデルである2K1Cにおいて、本薬0.3mg/kgの単回投与により投与6時間後に対照群に対して有意な降圧効果を示した。また、本薬1mg/kgの単回投与により

投与 3 時間後にほぼ最大の降圧作用を示し、その作用は投与 21 時間後以上継続し、最大降圧作用は投与 9 時間後にみられた (30mmHg の有意な降圧作用)。いずれも心拍数への影響はみられなかった。本薬 1mg/kg の 1 日 1 回 4 日間連続経口投与により、投与前と比較して最大 55mmHg の血圧低下が認められ、投与 24 時間後の平均血圧が投与前値に回復することはなかった。本薬投与群の心拍数の変化 (-57 拍/min) は対照群 (-7 拍/min) と比較して有意に小さかった。本薬 (0.3、1mg/kg) を 1 日 2 回 4 日間連続経口投与して得られた最大血圧変化は 1mg/kg 投与時の-68mmHg であり、本薬 1mg/kg を 1 日 1 回投与した場合とほぼ同程度であった。さらに、本薬 1mg/kg を 7 日間連続経口投与したところ、投与 1 日目に 36mmHg の血圧低下作用を示し、投与 7 日目に最大降圧作用が観察された (38mmHg)。投与 8 日目から 0.3mg/kg に減量して 7 日間連続投与したところ、0.3mg/kg への減量後、緩やかな血圧上昇が観察され、投与 4 日目に安定し、0.3mg/kg の最大降圧作用は投与 7 日目に観察された (29mmHg)。投薬期間を通じて有意な心拍数減少は観察されなかった。

マウスレニン遺伝子 (mREN2) を発現させた雄性 TGR(mREN2)27 (低レニン高血圧モデル) において、本薬の 1 週間毎の漸増投与 (0.5、1、2mg/kg。3 週間の漸増飲水投与) における最大降圧変化値は、各用量でそれぞれ 33、57、72mmHg で、投与前の平均血圧への回復には 9 日以上を要し、また、用量依存性のない心拍数の有意な減少が観察された。同雌性ラットにおいても降圧作用が観察された (最大降圧変化値はそれぞれ 27、34、50mmHg)。また、本薬の漸増投与により、用量依存性のない心拍数の有意な減少がみられた。ロサルタンの 1 週間毎の漸増投与 (1、2、4mg/kg。3 週間の漸増飲水投与) による雄性 TGR(mREN2)27 における最大降圧変化値は、各用量でそれぞれ 13、22、33mmHg であり、用量依存的な有意な心拍数減少がみられ (1mg/kg では変化なし)、同雌性ラットにおいては、降圧効果を示したが (最大降圧変化値は、それぞれ 8、13、20mmHg)、心拍数には有意な変化を及ぼさなかった。

mREN2 発現ホモ型の雄性トランスジェニックラットと雌性 SD ラットを交配させて作製した 12 週齢のヘテロ型雄性トランスジェニックラットに、本薬 (0.1、1、3mg/kg) を 9 週間連続飲水投与したところ、本薬 1、3mg/kg の投与による 1 週間投与後の降圧変化値は、それぞれ 49、76mmHg であり、9 週間投与後の降圧変化値は、それぞれ 86、117mmHg であった (対照群の血圧は 226mmHg)。

審査センターは、TGR(mREN2)27 において本薬及びロサルタン投与により有意な心拍数の減少が認められたこと及び雌雄差がみられたことについて、申請者に説明を求めた。申請者は、トランスジェニックラットではレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の亢進に起因する末梢血管抵抗の増加に対応する心機能が成立していたと考えられ、心拍数の低下については、降圧に伴う末梢血管抵抗の減少により、心臓の仕事量 (負荷) が減少したことによる生理的反応、及びアンジオテンシン受容体 ( $AT_1$  受容体) の遮断による交感神経節後ニューロンからのアドレナリン放出抑制といった間接的な交感神経系抑制や副交感神経系の亢進等の影響による可能性があるとして説明した。また、当該ラットにおいて有意な雌雄差がみられた原因は不明であるが、mREN2 が雌性ラットに比べて雄性ラットで高度に発現しており、RAS 亢進による高血圧の程度がより高かった雄性ラットで両薬剤の作用が強く観察されたと考察した。審査センターは、この回答を了承した。

さらに、審査センターは、 $AT_1$  受容体拮抗薬は一般的に心拍数に影響しないとされてい

るが、2K1Cにおいて本薬では対照群に比べて有意な心拍数減少が認められた点について、申請者に説明を求めた。申請者は、2K1Cの心拍数に対するAT<sub>1</sub>受容体拮抗薬やACE阻害薬の成績を文献から提示し、以下のように説明した。すなわち、当該試験で観察された心拍数の低下は、降圧に伴う末梢血管抵抗の減少により心臓の仕事量（負荷）が減少したことによる生理的反応であると考えられる。本薬による心拍数の低下については、2K1Cを用いた他の3試験（当該試験と同用量投与）においても観察されるが有意なものではないことから、当該試験で認められた有意な差は心拍数のばらつきに起因する偶発的なものである可能性がある。また、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬やACE阻害薬は一般的に心拍数に影響しないとされているが、それらの薬剤も非臨床試験においてある程度の心拍数の減少が観察されており、本薬における変化の程度は類薬での変化の程度の範囲内であった。また、それら薬剤の成績においても、心拍数のばらつきは大きかった。このため、当該試験での成績は、心拍数のばらつきによると考えられる。審査センターは、この回答を了承した。

低ナトリウム摂取（1週間）及び本薬投与40及び16時間前のフロセミド（3mg/kg）筋肉内投与によりナトリウムを枯渇させレニン-アンジオテンシン系を亢進させたカニクイザルに、本薬（1mg/kg）を単回静脈内投与すると、投与5分後から有意な降圧作用が観察され、投与1時間後で42%の最大降圧作用を示し、投与8時間後も降圧作用は持続していた。心拍数については、本薬群で低い傾向がみられたが、投与90分後に有意な減少が観察された以外は有意な影響は観察されなかった。また、本薬1mg/kgの単回経口投与により、投与30～60分後から降圧作用を示し、投与2時間後で34%の最大降圧作用を示し、投与7時間後まで有意な降圧作用が観察された。心拍数に影響は認められなかった。申請者は、本モデルはナトリウム枯渇に伴うレニン-アンジオテンシン系の亢進に起因する、末梢血管抵抗の増加に対応する心機能が成立しており、心拍数の低下については、本薬投与による降圧に伴って末梢血管抵抗が低下することにより、心臓の仕事量（負荷）が減少したためと説明した。

正常血圧ラットに本薬（30mg/kg）を経口投与することにより、投与30分後より降圧作用を示したが（投与前値から11mmHgの低下）、高血圧モデルラットに対する降圧作用より弱く、心拍数は本薬群で低い傾向を示したが、有意な降圧作用は観察されなかった（覚醒下、頸動脈へ挿入したカニューレによる観血的測定）。

また、正常血圧イヌにおいて、本薬10mg/kgの1週間連続経口投与は、血圧及び心拍数にほとんど影響を及ぼさず、本薬160mg/kgの経口投与では心拍数を最大33%有意に低下させたが、24時間以上の持続は観察されなかった。血圧に対しては、最大17～24%の有意な降圧作用を示し、少なくとも24時間持続した（覚醒下、胸部大動脈に留置した圧トランスデューサーによる観血的測定）。

#### 類薬との比較

SHRにおいて、本薬（0.3、3mg/kg）又はエナラプリル（1、10mg/kg）の5日間連続経口投与により、対照群と比較して心拍数には影響を及ぼさず有意な降圧作用が観察された。なお、投与終了後のリバウンド現象は、両薬剤共に認められなかった。

2K1Cにおいて、本薬3mg/kg及びエナラプリル1、10mg/kgの5日間連続経口投与は、心拍数に影響を及ぼさずに持続的な降圧作用を示した。なお、両薬剤共に投与終了後のリバウンド現象は認められなかった。

高血圧症を発症した SHRSP に、本薬（1、10mg/kg）、ロサルタン（20mg/kg）又はカプトプリル（50mg/kg）を 38 日間連続経口投与したところ、対照群（溶媒投与群）と比較していずれの薬剤も有意な降圧作用が観察された。本薬 10mg/kg 投与による効果は他の 2 剤とほぼ同程度であった。なお、連続投与による降圧作用の減弱は、いずれの薬剤においても認められなかった。

ナトリウムを枯渇させレニン-アンジオテンシン系を亢進させたカニクイザル（前出）において、本薬（0.3、1、3、10mg/kg）又はロサルタン（30mg/kg）の単回経口投与により、心拍数に影響を及ぼすことなしに降圧作用を示した。本薬 0.3mg/kg の作用はロサルタン 30mg/kg の作用とほぼ同程度であった。

#### 作用の持続性

SHR に本薬（1mg/kg）、カンデサルタン（0.8mg/kg）又は溶媒（10mL/kg）を 1 週間連続経口投与し、最終投与 45 時間後までの作用を観察した。本薬及びカンデサルタンは投薬期間中に心拍数及び自発運動活性に影響を及ぼさずに血圧を低下させ、最終投与 30 時間後まで溶媒投与群と比較して薬物投与群は有意に拡張期及び収縮期血圧が低く、その効果は本薬とカンデサルタンで同程度であった。

#### 他剤との併用効果

利尿剤との併用効果については SHR において検討された。本薬（3mg/kg）及び単独では降圧作用を示さない用量のヒドロクロロチアジド（HCTZ、10mg/kg）を 5 日間連続経口投与したところ、本薬単独投与による降圧作用（36mmHg）と比較して投与 5 日目における併用による最大降圧作用（53mmHg）は有意に増強し、また、各薬物単独では心拍数に影響を及ぼさなかったが、併用により 20 拍/min 以下の有意な心拍数の増加が観察され、投与終了後に消失した。

カルシウム拮抗薬との併用効果についてはイヌにおいて検討され、本薬（80mg）及びラシジピン（6mg）を 7 日間連続経口投与したところ、投与初日にはラシジピンによると思われる反射性頻脈を伴う血圧下降が観察されたが、最終投与時には頻脈は減少した。投与 2 時間後付近及び 12 時間付近で最大の降圧作用が観察され、前者はラシジピンによるもの、及び後者は本薬によるものとされた。降圧作用は、最終投与 24 時間後まで対照群と比較して有意な差が認められた。

参考資料として、SHR において、単独では降圧作用を示さない用量（0.1mg/kg）のラシジピン及び本薬 0.3mg/kg の併用単回経口投与により、有意な降圧作用が観察されたとする成績、並びにラシジピン 0.2mg/kg 及び本薬 0.15、0.3mg/kg の併用 5 日間連続経口投与により、降圧作用について相加及び相乗効果が認められ、ラシジピン単独で認められた頻脈が有意に減少したとする成績が提出されている。

以上の結果から、申請者は、本薬の降圧作用は血漿レニンの濃度及び動物種に依存しないことが示されたとしている。

審査センターは、HCTZ との併用により心拍数が増加し、投与中止後リバウンド現象が認められている点について、臨床上問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。すなわち、心拍数の増加は、過剰な降圧に相対して血圧を保持しようとする交感神経系亢進による反射性のものと考察された。また、リバウンド現象については、コントロールと比較して有意差が認められていない。持続的な交感神経

系亢進（心拍数増加）による受容体のダウンレギュレーション及び交感神経系亢進に伴うカウンターレスポンスとしての副交感神経系の亢進（心拍数減少）の可能性がある。臨床的に問題となる可能性については、利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者及び血液透析中の患者において、初回投与後、一過性の急激な血圧低下及び頻脈を起こす可能性があることから、少量より投与を開始することとされている。これは、RAS に作用する薬剤共通の注意事項である。審査センターは、この回答を了承した。

## (2) 作用機序

ラット肺膜分画を  $AT_1$  受容体標本として用い、 $[^{125}I]$ -アンジオテンシン（Ang）と本薬を 37℃ で 60 分間反応させることにより、 $AT_1$  受容体に対する結合能が検討された。本薬（3、10nM）により、Ang の  $K_d$  値が 0.51nM から、それぞれ 0.82 及び 1.9nM に増加したが、 $B_{max}$  は変化せず、また、 $AT_1$  受容体における洗浄 2 時間後の本薬、ロサルタン及びその活性代謝産物（EXP3174）の受容体占有率は、それぞれ 46.4、12.7、40.7%であった。以上から、本薬が  $AT_1$  受容体に結合能を示し、受容体から容易に解離しないことが示唆されたとしている。さらに、 $AT_1$  受容体、 $AT_2$  受容体及び各種受容体に対する親和性が検討され、 $AT_1$  受容体に対する  $K_i$  値は 3.7nM であったが、本薬 1 $\mu$ M 以下では Ang と  $AT_2$  受容体との結合に影響を及ぼさず、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 、エンドセリン、 $H_1$ 、イミプラミン、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $NK_1$ 、 $NK_2$ 、NPY 及び 5-HT<sub>2</sub> 各受容体に対する本薬の親和性は  $AT_1$  受容体に対する親和性の 1/2,700 以下であり、本薬は  $AT_1$  受容体に選択的に結合することが示唆されたとしている。また、本薬は血漿レニン活性及びアンジオテンシン変換酵素活性に対して作用を示さなかった。

その他、参考資料として、本薬 10～1000 $\mu$ M ではアセチル CoA 合成酵素、炭酸脱水素酵素、シクロオキシゲナーゼ、エラスターゼ、HMG CoA 還元酵素、ロイコトリエン（LT） $A_4$  加水分解酵素、LTC<sub>4</sub> 合成酵素、脂質過酸化酵素、5-リポキシゲナーゼ、15-リポキシゲナーゼ、中性エンドペプチダーゼ、ホスホオリパーゼ  $A_2$  及びプロテインキナーゼ C の活性には影響を及ぼさないとする成績が提出された。

摘出ウサギ大動脈標本において、Ang による血管収縮反応前 90 分間の本薬（10、100、1,000nM）処理により、本薬無処理の場合での Ang の濃度作用曲線を本薬の用量依存的に右方へ平行移動させ、また、本薬無処理の場合での Ang による最大反応を、本薬はいずれの用量でも 40～50% に抑制したことから、本薬は「競合的かつ非競合的な（insurmountable）拮抗作用」を示したとされた。なお、ノルアドレナリン及び塩化カリウムによる血管収縮反応に対して、本薬は影響を及ぼさなかった。

脊髄破壊ラットに本薬（0.1、0.3、1mg/kg）を静脈内投与した後に Ang を静脈内投与し、Ang による昇圧作用に対する本薬の作用を検討したところ、本薬無処理の場合での Ang の用量作用曲線を本薬は右方へ平行移動させ、かつ最大反応も本薬の用量依的に抑制した（本薬無処理の場合での Ang の ED<sub>50</sub> 値は 0.233 $\mu$ g/kg。本薬処理群では、各用量でそれぞれ 1.44、4.72、20.04 $\mu$ g/kg）。また、本剤 0.3、1mg/kg の十二指腸内投与では、本薬無処理の場合での Ang の用量反応曲線を用量依的に右方へ移動させ、かつ最大反応も用量依的に抑制した（本薬処理群での Ang の ED<sub>50</sub> 値は、各用量でそれぞれ 1.06、2.39 $\mu$ g/kg）。以上から、本薬は Ang の昇圧反応に対して非競合型の拮抗様式を示すとさ

れた（頸動脈に挿入したカニューレを圧トランスデューサーに接続した観血的な血圧測定による）。

麻酔下雄性ラットにおいて、本薬 0.1、0.3、1mg/kg の静脈内投与は、Ang 0.1 $\mu$ g/kg 静脈内投与による昇圧反応を抑制し（各濃度での最大抑制率は 74、86、92%。それぞれ投与 5、5、2 分後）、その抑制作用は投与 2 時間後でも認められていた（それぞれ 36、43、78%）。類薬ロサルタン 0.3、1、3mg/kg の静脈内投与による抑制作用もほぼ同程度であった。一方、EXP3174（ロサルタン代謝産物）0.1、0.3mg/kg の静脈内投与によっても、Ang による昇圧反応の抑制作用が認められ（各濃度での最大抑制率は 50、81%。それぞれ投与 40、20 分後）、その作用は投与 2 時間後でも認められた（それぞれ 20、57%）。麻酔マーマセットにおいて、本薬 0.3mg/kg の静脈内投与後に Ang 0.3 $\mu$ g/kg を一定時間後に静脈内投与し、Ang による昇圧反応の 50 及び 75%回復時間を検討したところ、それぞれ 81、148 分であった。

覚醒ウサギにおいて、Ang 1 $\mu$ g/kg 昇圧反応に対する本薬の抑制作用の持続性が検討された。本薬 0.1mg/kg の静脈内投与により Ang 昇圧反応の抑制は投与 15 分後から発現し、5 時間以上持続した。また、本薬 0.3、1mg/kg の経口投与において、それぞれ投与 2、1 時間後には有意な抑制がみられ、6 時間後の試験終了時まで持続し、1mg/kg の経口投与では経時的な増強がみられた（耳動脈へ挿入したカニューレを圧トランスデューサーに接続した観血的な血圧測定による）。

覚醒イヌにおいても、本薬 0.03、0.1mg/kg の静脈内投与により、Ang 0.01～10 $\mu$ g/kg の静脈内投与による昇圧反応の用量作用曲線を右方へ平行移動させたことから、本薬が Ang に拮抗作用を示すとされた（胸部大動脈に圧トランスデューサーを留置して血圧を測定）。

覚醒イヌにおいて、本薬 30、100、300 $\mu$ g/kg の経口投与は、Ang 0.3 $\mu$ g/kg の静脈内投与による昇圧反応を抑制し、各濃度による抑制作用は、それぞれ投与 5、28、30 時間後まで持続した。なお、本薬を投与しない場合の Ang 昇圧反応の経時変化は測定されていないが、覚醒下での試験であることから、麻酔の影響がないこと、及び本薬投与群の Ang 昇圧反応が投与前値に戻ることから、本薬を投与していない場合には変化がないと推定されると申請者は説明した。

血漿レニン活性に対する作用について、本薬 1mg/kg の単回静脈内投与では、ナトリウム欠乏カニクイザル（前出）の血漿レニン活性を、投与 8、24、48 時間後において有意に上昇させた。本薬 1mg/kg の単回経口投与では、投与 1 時間後から有意な上昇が観察され、8 時間後に最大活性が観察され、48 時間後においても有意な上昇が継続していた。以上から、本薬は当該モデルにおいて血漿レニン活性を持続的に上昇させるとされた。同モデルにおいて、本薬 0.1～10mg/kg の単回経口投与での血漿レニン活性を検討したところ、本薬は時間依存的に活性を上昇させ、また、降圧作用を示さない 0.1mg/kg でも血漿レニンの上昇が認められた。

血漿 Ang 濃度に対する本薬の作用は、ナトリウム欠乏カニクイザル（前出）において検討され、本薬 1mg/kg の静脈内投与では、投与 8、24、48 時間において有意な血漿 Ang 濃度の上昇が観察され、また、本薬 1mg/kg の経口投与では、投与 24 時間後に有意な Ang 濃度（最高血漿中濃度）が観察された。

なお、経時的に本薬による血漿レニン活性が上昇した点について、AT<sub>1</sub> 受容体を介した

Ang による負のフィードバック（レニン産生細胞である傍系球体細胞へ直接、フィードバック的に作用してレニン分泌を抑制する）の遮断及び圧受容器機構によるレニン分泌促進（降圧による腎細動脈内圧の低下による）によるものであり、降圧効果の発現及び活性型レニン蓄積のラグタイムによる可能性があるとして申請者は説明した。

麻酔モルモットのブラジキニン（BK）誘発気道収縮に対して、カプトプリル 1mg/kg の静脈内投与では増強作用を示したが、本薬 1mg/kg の静脈内投与では影響が認められず、本薬は ACE 阻害薬とは異なり、BK 誘発の気道収縮（空咳）を増強しないとされた。

本薬の心臓に対する作用については、16 週齢の SHRSP において検討され、本薬 10mg/kg の 38 日間連続経口投与では、左心室重量の増加を有意に抑制したが、右心室重量には影響を及ぼさなかった。また、本薬 10mg/kg とほぼ同等の降圧作用を示すカプトプリル 50mg/kg 及びロサルタン 20mg/kg は、左心室及び右心室重量の増加に影響を及ぼさなかった。

摘出イヌのプルキンエ線維の心筋活動電位に対して、本薬は  $1 \times 10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-6}$  mol/L では、有意な作用を示さなかったが、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$  mol/L で有意に濃度依存的な活動電位持続時間、特に、70%細分極時間及び 90%細分極時間を増大した。また、早期後脱分極は観察されなかった。

本薬は高い血漿たん白結合率（99%以上）を示し（へ項参照）、治療用量（80mg）を投与した場合、作用する血漿中未変化体濃度は約 13ng/mL に相当する。本薬  $3 \times 10^{-6}$  mol/L の濃度は、ヒトにおける治療用量 80mg の達し得る血漿中未変化体濃度に対して約 120 倍高い。高濃度（治療用量の 360 及び 1,000 倍以上の濃度）で活動電位（APD）の延長が観察されたが、少なくとも治療濃度の 120 倍以上の濃度では APD に対して影響を及ぼさず、本薬は安全域が広いと申請者は考察している。

高濃度で APD を延長させる機序について、審査センターは申請者に考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。すなわち、臨床上問題となる可能性がないことから、膜電位固定実験等による各チャネルに対する詳細な検討は行っていないが、APD 延長の機序として、再分極相形成に関与する K 電流（ $L_K$ ）の抑制が考えられることが説明された。審査センターは、高濃度のみ APD が観察されるとしても、APD 延長の機序を今後解析しておくことが望ましいと考える。

腎臓に対する作用として、本薬（10、100、1,000nmol/L）は、ラット摘出腎の腎灌流量、尿流量及び腎系球体ろ過速度を有意に増加させた。インドメタシン 10 $\mu$ mol/L は本薬の作用に影響を及ぼさなかった。フロセミド（1、10、100 $\mu$ mol/L）は腎灌流量及び腎系球体ろ過速度に影響を及ぼさなかったが、用量依存的に尿流量を有意に増加させた。本薬（100、1,000 $\mu$ mol/L）とフロセミド（10 $\mu$ mol/L）の併用により本薬の作用は増強された。雄性 TGR(mREN2)27（ホモ型）に本薬（0.1、1、3mg/kg）の 9 週間連続飲水投与したところ、24 時間飲水量、尿量及び尿中 Na 濃度が減少した。また、血清中クレアチニン値及び尿中アルブミン濃度は減少し、糸球体硬化度を改善したことから、本薬は長期連続投与により TGR(mREN2)27 の腎機能を改善し、糸球体硬化を防止するとされた。麻酔下ラットにおいて、本薬 0.3mg/kg の静脈内投与は、尿量及び Na 排泄を有意に増加させ、K 排泄には影響を及ぼさなかったことから、本薬は Na 利尿を示すとされた。

審査センターは、血管収縮及びアルドステロン遊離にかかわる Ang の生成由来につい

て、ACE 由来のものとそれ以外の由来のものとの、それぞれの寄与の割合を説明するよう求めた。申請者は、血管収縮にかかわる Ang は大部分が ACE 由来、アルドステロン遊離にかかわる Ang は、血管収縮にかかわるものに比べ、その他の経路由来（すなわち、副腎皮質周辺の組織 Ang 産生系）の割合が高くなっていると考えられるが、ACE 及び他の経路の一方が阻害された場合、Ang 産生経路が活性化されること、並びに血管収縮及びアルドステロン遊離にかかわる Ang の生成の由来は病態や治療法により変化すると考えられることから、明確な結論を得られないと説明した。審査センターは、この回答を現時点では妥当と判断した。

また、審査センターは、K 及び ACTH 刺激による副腎状細胞のアルドステロン産生を本薬が抑制する可能性はないか、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。すなわち、本薬による検討結果はないが、類薬であるロサルタン及びリシノプリルにより K 及び ACTH 刺激による副腎状細胞のアルドステロン産生を抑制することが報告されており（Hypertension 25: 443-448, 1995、Endocrinology 134: 2371-2375, 1994、Hypertension 16: 635-641, 1990）、AT<sub>1</sub> 受容体を介した Ang の作用を遮断することによるものとされている。従って、AT<sub>1</sub> 受容体を介した Ang の作用を本薬が遮断することにより、K 及び ACTH 刺激による副腎状細胞のアルドステロン産生を、又は AT<sub>1</sub> 受容体遮断により増加した Ang によるカウンター機構に起因する K 刺激によるアルドステロン産生を抑制する可能性があると考えられた。審査センターは、この回答は、類薬の成績からの推察であるが、本薬が類薬同様な薬理作用のみを有する場合は妥当と判断する。

審査センターは、糸球体硬化抑制には BK を介する機序もあることから、本薬における糸球体硬化抑制の作用機序を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。ACE 阻害薬のラミプリルと BK 受容体拮抗薬を併用してもラミプリルの糸球体硬化抑制作用は影響を受けないことから（Nephrol Dial Transplant 13: 173-176, 1998）、RAS の阻害による糸球体硬化抑制において BK の寄与は小さいと説明されている。従って、本薬の糸球体硬化抑制作用における BK を介した系の寄与は小さく、他の AT<sub>1</sub> 拮抗薬と同様に AT<sub>1</sub> 受容体遮断が主な機序であり、メサンギウム細胞の増殖を抑制することにより糸球体硬化抑制作用を示すと説明された。審査センターは、この回答を了承した。

### (3) 代謝物の作用

本薬の代謝物の 95% を占めるアシルグルクロン酸抱合体（1.34、4.02mg/kg）を麻醉ラットへ静脈内投与したところ、溶媒投与群と比較して拡張期血圧及び Ang 0.1µg/kg 静脈内投与による昇圧反応に対して影響を及ぼさなかったことから、本薬（未変化体）の 3 倍量にあたる用量（4.02mg/kg）でも作用を示さないとされた。

### (4) 一般薬理試験

イヌにおいて、本薬は 1、3mg/kg（経口投与）の薬効用量で Na 利尿作用を示した。本薬は 1,000mg/kg（経口投与）においてもマウスの一般症状及び中枢神経系に対して影響を及ぼさず、30mg/kg（経口投与）で消化器系に対して作用を示さなかった。呼吸（麻醉下ウサギ、10mg/kg、静脈内投与）及び心電図（麻醉下ウサギ、10mg/kg、静脈内投与；イヌ、500mg/kg、経口投与）で影響を示さなかった。下腿動脈血流量に対して、本薬は 1mg/kg

(静脈内投与)から有意な増加作用を示した。その他、自律神経系に対しても特記すべき事項は認められなかった。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 ( $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$ ) が用いられた。血漿及び尿中未変化体濃度の測定は高速液体クロマトグラフ法により行われた。

### (1) 非臨床薬物動態試験成績

#### 吸収

単回投与時の薬物動態は、ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg の経口又は静脈内投与、ラットへの非標識体溶液 0.2、1、5、20、50mg/kg の経口投与により検討された。経口又は静脈内投与時の全血中放射能の AUC 比より算出した吸収率は、ラットで約 64%、イヌで約 20%、血漿中未変化体の AUC 比より算出した絶対バイオアベイラビリティ (BA) はイヌで約 17%であった。ラットにおいて、 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-72}$  は、5mg/kg 以上で用量比以上の増加が認められ、これは小腸壁での抱合能、肝臓への取込み及び分布における飽和などが関与していると考えられた。ラットに絶食及び非絶食下で  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を経口投与したとき、血漿中放射能濃度推移は 2 峰性を示し、これは腸肝循環が一因であると考えられた。非絶食下の  $\text{AUC}_{0-48}$  は絶食下の約 77%に低下した。ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を非絶食下で 1 週間反復経口投与したとき、各投与直前の血漿中放射能濃度は投与回数を重ねても上昇せず、初回及び最終回投与後の血漿中濃度はほぼ同様な推移を示した。

#### 分布

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 1mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、投与 0.5 時間後には、大部分の組織で放射能濃度は最高値を示し、投与放射能の約 40%が肝臓に、残りの大部分が胃及び小腸に存在した。投与 72 時間後には大腸、小腸、肝臓及び血液以外の組織の放射能は定量限界未満であった。非絶食下で  $^{14}\text{C}$  標識体 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、放射能濃度は消化管及び肝臓で顕著に高く、最終回投与 168 時間後では肝臓にのみ放射能が認められた。妊娠 12 及び 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を経口投与したとき、羊水、胎盤及び胎児中に放射能が認められた。

本薬の血漿たん白結合率は、ラット (*in vitro* 0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*in vivo* 1mg/kg 単回投与時) 並びにイヌ及びヒト (*in vitro* 0.1、0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) において 98.7~99.6%であり、ヒトにおける主な結合たん白はアルブミンであった。

#### 代謝

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を単回経口投与後の血漿中放射能のほとんどは未変化体として存在し、単回静脈内投与時では胆汁中の未変化体の割合は 2.3%以下であり、91%以上がアシルグルクロン酸抱合体であった。イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体 1mg/kg 静脈内投与時の血漿中放射能の約 22%がアシルグルクロン酸抱合体で残りは未変化体であり、胆汁中の割合は、それぞれ 80~94%及び 0.4~1.1%であった。Gunn ラット及び Wistar 系ラットへの単回投与時の消失速度又は肝細胞及びミクロソーム (肝臓、腎臓、小腸、肺) を用いた検討より、本薬は UGT1 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1) ファミリーの酵素によりグルクロン酸抱合されることが示唆された。グルクロン酸抱合により代謝されることが知られ

ている薬物が本薬のグルクロン酸抱合に及ぼす影響について、ヒト腸管マイクロソームを用いて検討した結果、ジクロフェナクにより腸管における本薬のグルクロン酸抱合が阻害される可能性があるが、その影響は一時的であること、また、その他の薬物では臨床上問題となる程度に本薬のグルクロン酸抱合を阻害する可能性は低いと推定された。ヒト肝マイクロソームにおけるチトクローム P-450 酵素系への影響を検討した結果、本薬の臨床用量での薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。ラットへの 25mg/kg 溶液の 3 日間反復経口投与により、肝薬物代謝酵素の誘導は認められなかった。

#### 排泄

ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、放射能の尿中への回収はいずれも約 0.1% であり、ほとんどが糞中に回収された。ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg を単回静脈内投与 6 時間後までの胆汁中への排泄は、それぞれ 83 及び 66% であり、ラットへの単回十二指腸内投与時では 57% であった。遺伝的に cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) を欠損した EHBR を用いた検討から、本薬のグルクロン酸抱合の胆汁中への排泄には cMOAT 及びそれ以外のトランスポーターが関与しているものと考えられた。ラットにおける腸肝循環は約 11% であった。授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体溶液 1mg/kg 単回投与 4~8 時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中の 1.5~2 倍を示した。

#### (2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人、高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者を対象に (資料へ-36、40~44、56)、外国において、健康成人、高齢者、高血圧症患者、肝機能障害患者を対象に (資料へ-37~39、49~55、ト-25~27、参考ト-7) 検討された。検討に用いられた製剤は、国内ではカプセル剤 (処方 A、処方 B)、外国では錠剤であった。

#### 健康成人における検討

日本人健康成人男性を対象に、以下の検討が行われた。

本薬 10、20、40、80、120mg (処方 A カプセル) を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の消失半減期は 10~40mg 投与時に約 13~16 時間、80mg 以上の投与量で約 10 時間であり、尿中累積排泄率はすべての被験者で 0.1% 未満であった。血漿中濃度推移には大きな個体間変動が認められた。40mg 以上の投与量群では、 $T_{\max}$  が約 1~2 時間 (10 及び 20mg 投与時の  $T_{\max}$  は約 3~5 時間)、 $C_{\max}$  には用量比以上の増大傾向が認められた (資料へ-36)。

本薬 40mg (処方 B カプセル) をクロスオーバー法により空腹時及び食後単回経口投与したとき、空腹時と比較して  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-48}$  は、それぞれ 57 及び 32% 低下し、 $T_{\max}$  は空腹時投与の平均 1.8 時間から食後投与時には 5.3 時間に延長した (資料へ-41)。

本薬 80mg (処方 A カプセル) を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与したとき、投与 1 及び 7 日目の  $\text{AUC}_{0-24}$  から算出した蓄積率は  $1.35 \pm 0.29$  (平均  $\pm$  SD) であり、投与 2~7 日目の投与直前の血漿中未変化体濃度はほぼ同水準で推移した (資料へ-40)。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

本薬 10~120mg 溶液を 30 分間で静脈内持続投与したとき、40~120mg 投与時の CL 及び  $V_{ss}$  は、867~934mL/min 及び 461~517L であり、40mg 溶液の経口及び静脈内投与時の血漿中放射能より算出された溶液の吸収率は 50%、血漿中未変化体の AUC より算出され

た絶対 BA は 43%であった。静脈内持続投与後の血漿中総放射能の 84%以上が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。本薬 40mg 溶液の単回経口及び静脈内投与 144 時間後までの放射能の尿中及び糞中への回収率は、それぞれ 0.49 及び 102%、静脈内投与時ではそれぞれ 0.91 及び 97.6%であった。糞中に回収された放射能は主に未変化体として存在し、グルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄された後、腸管内でグルクロニダーゼにより加水分解を受けたものと考えられた（資料へ-37～39）。

健康な高齢者に 20 及び 120mg（錠剤）を 7 日間反復経口投与したとき、1 例の被験者で著しく高い AUC が認められたが、その他の被験者の  $C_{max}$  及び AUC は、健康非高齢者との間で顕著な違いは認められず、血漿たん白結合率の変化も認められなかった。投与 1 及び 7 日目の AUC の比から算出した蓄積率は 20mg 投与時と 120mg 投与時でそれぞれ 1.81 及び 1.55 であった（資料ト-26）。

#### 患者における検討

日本人高血圧症患者を対象に以下の検討が行われた。

本態性高血圧症患者に 20、40、80mg（処方 B カプセル）を食後単回経口投与したとき、 $T_{max}$  は投与量の増加に伴い短くなる傾向を認め、40mg 群に対する 80mg 群の比は、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  でそれぞれ 4.66 及び 2.85 であり、 $C_{max}$  で特に用量比以上の増加が認められた。女性患者における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は男性患者より高かったが（ $C_{max}$  で 1.07～1.42 倍、 $AUC_{0-24}$  で 1.07～1.60 倍）、体重補正後にはその割合は小さくなった（資料へ-42）。

本態性高血圧症患者に 40、80mg（処方 B カプセル）を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の比から算出した蓄積率は、平均 2.01 及び 1.91（40mg 投与時）1.92 及び 1.61（80mg 投与時）であった。40mg 投与時と 80mg 投与時を比較すると、健康成人への単回投与時と同様に  $C_{max}$  に用量比以上の増加が認められた。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の男性に対する女性の比は、40mg 投与時で 0.97～1.18、80mg 投与時で 1.59～1.98 であった（資料へ-43）。

腎機能障害を伴う高血圧症患者（中等度：血清クレアチニン値 1.5～3.0mg/dL、重度：同 3.0～4.0mg/dL）に 40mg（処方 B カプセル）を 7 日間反復投与したとき、腎機能が正常な高血圧症患者と比較して血漿中濃度推移に影響は認められなかった（資料へ-44）。

外国人患者を対象に以下の検討が行われた。

本態性高血圧症患者に 40、80mg（錠剤）を食後又は食前に 1 日 1 回 4 週間反復投与したとき、食事により、 $T_{max}$  は 1.9 時間から 3.5 時間（40mg 投与時）及び 1.1 時間から 3.0 時間（80mg 投与時）に遅延し、定常状態時の  $C_{max}$  及び AUC は、40%及び 30%（40mg 投与時）42%及び 6%（80mg 投与時）低下した（資料ト-25）。

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）及び健康成人に 20、120mg（錠剤）を単回経口投与したとき、肝機能障害患者の平均経口クリアランス（CL/F）は 20 及び 120mg 投与時で 334 及び 236mL/min であり、健康成人での値（831 及び 627mL/min）と比較して低く、 $C_{max}$  及び AUC は 20mg 投与時で健康成人での値の 4.5 及び 2.5 倍、120mg 投与時で 3 及び 2.7 倍であった。血漿たん白非結合率には肝機能障害の影響はみられなかった。これらの患者のうち 5 例（Child-Pugh 分類 A 4 例、B 1 例）に溶液 120mg を 30 分間で静脈内持続投与したとき、CL は 240mL/min、 $V_{ss}$  は 368L であった（資料ト-27）。

#### 薬物相互作用の検討

外国人健康成人を対象に、本薬 1 日 1 回 120mg の反復投与とジゴキシシン 0.25mg、グリベンクラミド 1.75mg、イブプロフェン 400mg、アムロジピン 10mg との反復投与、本薬 1 日 1 回 160mg の反復投与とヒドロクロロチアジド 25mg との反復投与、本薬 1 日 80mg の反復投与とシンバスタチン 40mg の単回投与、本薬 120mg の単回投与とワルファリンの反復投与及び本薬 120mg の単回投与とパラセタモール 1g の単回投与により、薬物相互作用の検討が行われた。ジゴキシシンとの併用により、併用投与 7 日後の血清中ジゴキシシン濃度が単独投与と比較して上昇したが、併用時の  $C_{min}$  (トラフ濃度) の 90% 信頼区間は単独投与に対する 80~125% の範囲内であった。

#### 母集団解析

母集団薬物動態解析 (PPK 解析、資料へ-46)

国内 4 試験 (資料ト-13~15、17) 149 例より得られた 1,566 時点の血漿中濃度データ及び外国 8 試験 (参考資料ト-3、4、7~9、及び資料ト-19、22、24) 1,194 例より得られた 5,921 時点の血漿中濃度データを併合し、NONMEM プログラムを用いて PPK 解析を行った。PPK 解析最終モデルにおいて、CL/F に性別 (女性に対して男性が 39% 上昇)、飲酒 (非飲酒者に対して飲酒者で 21% 上昇)、肝機能 [AST (GOT) > 60U 群で 64% 低下]、人種 (白人に対しヒスパニックでは約 30% 低下) の影響が認められ、推定血漿中濃度から得られた  $C_{max}$  において用量比以上の増加が示された。外国人でのデータと比較して、日本人における  $C_{max}$  及び AUC は小さく、吸収ラグタイム及び  $T_{max}$  は延長し、これは国内外における投与条件の違い (国内: 処方 B カプセル食後投与、外国: 錠剤食前投与) が影響したと考えられた。

薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析 (資料へ-47)

初回投与後及び反復投与後に経時的に血圧を測定し、かつ反復投与後に経時的に採血を実施した国内 2 試験 (資料ト-13、14) 及び外国 1 試験 (参考ト-3) について、PK/PD 解析を行った。初回投与時のデータを用いた解析により、血漿中濃度と効果の関連性を確認し、定常状態における各個人の推定 AUC と最大血圧変化 (ピーク時) 及びトラフ時の血圧変化をシグモイド最大効果モデルを用いて解析した。その結果、推奨臨床用量範囲においては、日本人及び外国人共に AUC の変動にかかわらず、ほぼ最大の降圧効果が得られていることが示唆された。

薬物動態 (PK) / 有害事象解析 (資料へ-48)

外国 8 試験の症例について、有害事象の発現の有無と PPK 解析で得られた定常状態における推定  $C_{max}$  及び AUC との関係について検討を行い、発現頻度が高かった 10 症状の中で、疼痛及び副鼻腔炎については発現群と非発現群との間で  $C_{max}$  及び AUC に有意差を認められたが、有害事象例の最も多かった頭痛をはじめ、他の症状では有意な差を認めなかった。また、重篤な有害事象は 34 例で発現したが、重篤な有害事象の発現の有無と  $C_{max}$  及び AUC には有意な差は認められなかった。

#### 生物学的同等性

処方 A カプセル 20mg (処方 A) と処方 B カプセル 20mg (処方 B) との間の製剤間の生物学的同等性は、日本人健康成人を対象に検討され、AUC は同等と考えられたが、 $C_{max}$  においては設定した同等性の基準を満たさなかった (資料へ-56)。

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

## 1) 肝機能障害患者への投与について

本薬の消失では、胆汁を介して糞中に排泄される経路の占める割合が非常に大きいこと、臨床用量範囲で非線形性が示唆されることなどの薬物動態の特徴を踏まえ、審査センターは重症肝機能障害患者への投与指針について申請者の見解を求めた。

申請者は、外国で実施した肝機能障害患者における単回投与試験では、健康成人と比較して  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 4.5 倍及び 2.5 倍 (20mg 投与時)、3 倍及び 2.7 倍 (120mg 投与時) 上昇すること、また、静脈内投与試験の成績も合わせて検討し、肝機能障害患者のクリアランスは健康成人に比べ低いことから、本薬の投与量を低く調節する必要があると判断し、「慎重投与」に肝障害のある患者を設定し、最大投与量は 1 日 1 回 40mg とするとしている旨を説明した。また、海外市販後副作用症例において、何らかの肝疾患を合併している患者として 5 症例が該当したが、肝機能障害の程度や投与前後の臨床検査データなどの情報は不明であると説明した。

これに対し、審査センターは、薬物動態を検討した肝機能障害患者の背景情報を示すよう求めた上で、EU では禁忌となっている胆道閉塞や重症肝機能障害患者などへの投与も含め、用量を肝機能障害患者一律に設定する妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、薬物動態試験の被験者の Child-Pugh 分類で A に該当する患者は 9 例、B に該当する患者は 4 例、また、1 例がアルコール禁断症状により試験中止となったことを述べた。超音波による画像診断の結果、当該試験に参加した患者 13 例のうち 8 例が肝硬変と判定され、本薬物動態試験結果に基づき、重度の肝機能障害患者も視野に入れながら用法・用量を設定していると説明した。しかし、胆汁の排泄が途絶えているような患者に本薬を投与することのリスク・ベネフィットは明らかではないこと、類薬と比較しても本薬では胆汁排泄の寄与が大きいこと、及び外国の添付文書の記載も考慮し、胆汁の分泌が極めて悪い患者 (胆道閉塞症患者など) に対する投与は禁忌とすると回答した。また、肝機能障害患者における絶対 BA は 97.2% であり、健康成人での値 (43%) の約 2 倍となることから、外国では肝機能障害患者への 1 日最高用量を、用法・用量欄の 1 日最高用量 80mg の半量 (40mg) に設定したと説明した。さらに、反復投与試験は実施していないが、単回静脈内投与時の消失半減期より求めた累積係数は約 2.1~2.7 であり、この値より予測した定常状態での  $C_{max}$  及び AUC について PK/有害事象解析結果を踏まえて考察し、肝機能障害患者への本薬 40mg の反復投与においても安全性への影響は小さいと考えると説明した。

審査センターは、肝機能障害患者への本薬の投与については、臨床試験成績に関する検討も踏まえながら、専門委員の意見を参考に判断したい (ト項参照)。

## 2) 生物学的同等性の評価について

審査センターは、開発段階で行われた処方変更に関して実施された溶出試験及び生物学的同等性試験において、同等性の基準を満たさなかった判定基準の説明を求め、その上でこれら各種製剤を用いて行った臨床試験成績の評価について、生物学的同等性の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 相及び前期第 相プレパイロット試験に使用した処方 A 及びその後成分組成の変更を行って前期第 相パイロット試験及び血圧日内変動試験に用いた処方 B について、健康成人を対象とした生物学的同等性試験を実施し、 $C_{max}$  では同等性を示すこ

とができず追加試験を実施したこと、初回及び追加両試験成績を合わせて解析したが、 $C_{max}$ については基準を満たさなかったことを述べた。さらに、申請者は、この点について、PK/PD解析の結果から、本薬では AUC と臨床効果との関連性が示唆され、生物学的同等性の結果については AUC を基本にして評価してもよいと考えたこと、また、推奨臨床用量の範囲では、血中濃度の変動にかかわらず安定した臨床効果が期待できると考えられることから、本生物学的同等性試験の結果が臨床効果に大きな影響を及ぼすことはないと考えたと説明した。上記処方 B 及びその滑沢剤の配合率からに減じて後期第 相試験以降に用いられた処方 C については、その変更内容より溶出試験を実施したが、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 67 号）での評価に照らすと、5 試験条件中 1 試験条件で判定基準を満たさず、これはカプセル崩壊のばらつきの影響による溶出初期の平均溶出率の差が原因と考えられた。しかし、試験開始後 で 以上、 以上の平均溶出率を示していること、本薬は腸管全域で吸収されることが考えられること、並びに PK/PD 解析及び PK/有害事象解析結果を踏まえると、溶出試験で観察された初期溶出率の差が臨床的に大きな影響を及ぼすことはないと考えたと述べた。なお、国内で開発されたカプセル剤と外国で使用されている錠剤との生物学的同等性の確認は行っていないことも説明された。

審査センターは、本回答は了承できると判断しているものの、国内外の薬物動態試験及び臨床試験で用いられた製剤処方の相違点並びに上記考察も含めた製剤間の生物学的同等性に関する情報を臨床現場に提供することによって、これら試験の成績について、製剤間の生物学的同等性を踏まえた上での評価が臨床現場においても行えるようにすべきであると考え（口頭参照）。

### 3) 母集団解析について

審査センターは、申請者に対し、母集団解析を行った経緯及び実施の解析手順を照会すると共に、国内データのみ解析結果を外国データ併合時の解析結果と比較するよう指摘した。

申請者は、母集団解析を行った経緯について、単一の試験での国内外比較ではなく、血漿中濃度の得られている臨床試験成績を広く対象として、本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子の検討と共に临床上の影響を評価することが重要と考え、薬物動態の解析だけでなく、薬力学及び有害事象と薬物動態を関連づけた母集団解析を探索的に行うこととしたと説明した。母集団解析の対象とした外国 8 試験における薬物濃度の測定は、当初本解析を目的として計画されたものではなかったこと、日本人のデータとしては、国内最終処方を用いた試験データを解析対象としたこと、さらに、母集団解析のための血漿中濃度データ収集を目的に高血圧症患者における臨床試験を計画・実施したことを述べた。解析の手順として、既に外国で行われていた PPK 解析を参考に国内データセットのみを用いてモデル構築を行い、日本人における PPK 解析モデルを構築した後、国内外データを併合したデータセットを用いて PPK 解析最終モデルを構築するという手順で実施したことを述べた。日本人における PPK 解析モデル及び国内外データを併合したデータにおける PPK 解析最終モデルを用いた場合の典型的な日本人患者での本薬の薬物動態パラメータ及び推定血漿中濃度

推移を示し、これら結果より両モデルを用いた場合においても解析結果に大きな違いがみられなかったことを述べた。

審査センターは、本薬の薬物動態における個人間変動は大きく、母集団解析によりその変動要因の解明及び臨床上の影響について検討を試みていること、その際、外国データだけでなく日本人適用患者を対象とした臨床試験においても、本目的のために血漿中濃度を測定し、解析を行っていることなど、これら母集団解析結果は臨床的に有用な情報であると考え。一方で、PK/PD 解析での評価は国内 2 試験及び外国 1 試験における推定薬物動態パラメータと降圧効果、PK/有害事象解析での評価は外国 8 試験における推定血漿中濃度と有害事象であり、臨床上の影響についての考察、特に、有害事象についての考察は、これら母集団解析結果に加えて、ト項に記載の通り患者個々の実測データも併せて慎重に行うべきと考える（ト項「2)-3 用法として食事との時間的關係を設定しないことの妥当性について」及び同「5)-3 反復投与時の安全性」参照）。

#### 4) 非線形性の機序について

審査センターは、本薬の臨床用量範囲で示唆される非線形性の機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人への 10～120mg の静脈内投与時の  $C_{max}$  及び AUC は投与量と比例関係にあり全身クリアランスも一定であるが、経口投与時には 40mg 付近で用量比以上の曝露量の上昇がみられ、高用量になるほどその傾向は顕著になることが、健康成人及び患者で確認されていることを述べた。ラットを用いた検討より、本薬の薬物動態における非線形性の機序として、小腸の要因（小腸壁での抱合能の飽和）及び肝臓の要因（肝臓への取込み及び分布の飽和）が示唆されているが、ヒトにおける上記試験成績より、推奨臨床用量付近でみられる非線形性の機序として、主に小腸壁での抱合の飽和が関与していると考えたと説明した。

審査センターは本回答について了承した。

#### 5) 食事の影響について

審査センターは、本薬の薬物動態に食事の影響がみられることから、国内外で食事の影響を検討した試験の試験デザイン及び試験成績の詳細について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外で 3 試験実施された食事の影響試験及び食後投与された試験のうち薬物動態の測定が行われた国内 4 試験について、試験デザインの一覧を示した。食事の影響試験では、いずれも食後投与において、 $T_{max}$  の遅延、 $C_{max}$  及び AUC の低下が認められ、本薬は食事により吸収速度及び吸収量共に低下することが示された。健康成人を対象としクロソオーバー法により同一用量 40mg の単回投与で実施され、食事内容及び薬物投与のタイミングが異なる国内外試験を比較すると、高脂肪食摂取直後に本薬を投与した場合には、炭水化物食摂取 30 分後投与時よりも薬物動態パラメータへの影響が小さかった。その理由として、本薬は脂溶性の薬物であるため、高脂肪食により本薬の溶解性が増し、吸収が促進した可能性が考えられると述べた。しかしながら、同様に高脂肪食摂取直後に本薬を投与した場合でも、健康成人と比較して患者では薬物動態への食事の影響が大きく、また、

食事内容の違いが薬物動態にどの程度影響を与えるかは明確ではないと述べた。一方で、母集団解析の結果を踏まえると、食事の有無による本薬の BA の変化が臨床効果に大きな影響を与えることはない判断したと述べた。

審査センターは、既に添付文書(案)の「薬物動態」の項に記載されている薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の記載に加えて、使用上の注意において、個々の症例での安全性評価に基づく考察も踏まえた具体的な注意喚起の記載が行われるべきと考える(ト項参照)。

#### 6) 薬物動態に及ぼす性別の影響について

審査センターは、国内外の試験成績について男女別に実測値及び体重補正後の値で示し、PPK 解析結果も参考に本薬の薬物動態に及ぼす性別の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の患者を対象とした単回及び反復投与で得られた  $C_{max}$  及び AUC について、実測値及び体重 60kg に補正後の値を示し、 $C_{max}$  及び AUC の実測値の平均及び中央値は女性において高値を示し、体重補正後にはその差は小さくなったが、概して女性では  $C_{max}$  及び AUC が高値を示す傾向が認められたことを説明した。また、PPK 解析最終モデルを用いて、性別以外は同一の背景を有する患者の薬物動態パラメータを推定した結果(本モデルでは日本人はカプセルの食後投与、外国人は錠剤の食前投与を想定)、 $C_{max}$  及び AUC は男性よりも女性の方が高い値を示す傾向であったと説明した。

これに対し、審査センターは、体重補正後も依然として女性の方が高値を示し、特に、反復投与や高用量投与時で差が大きくなる理由を説明するよう申請者に求めると共に、薬物動態における性別の影響について添付文書等で情報提供を行う必要はないか申請者の見解を求めた。

申請者は、本薬の薬物代謝に主として関与するグルクロン酸抱合活性には性差の存在が知られており、男性で活性が高いとの報告(J Clin Pharm & Ther 24: 339-346, 1999、Drug Metab Rev 30: 441-498, 1998、Clin Pharmacol Ther 46: 257-263, 1989)があることから、グルクロン酸抱合活性における性差が薬物動態における性差の一因であると推察していると説明した。臨床用量付近でみられる非線形性の主な機序として、本薬では小腸壁でのグルクロン酸抱合の飽和が示唆されていることから、グルクロン酸抱合活性における性差が影響した場合、女性では男性より低用量で用量比以上の曝露量の上昇が起こる可能性があるとして述べた。外国添付文書では、錠剤の同等性試験(未公表社内資料)における副次的評価項目として検討された結果を踏まえ、男性に比べ女性で  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ約 3 倍及び約 2 倍高いことが記載されているが、PK/有害事象解析に基づく、定常状態における推定 AUC における男女の差は安全性に影響を与えるほどではないと考えられ、薬物動態の性差に関する情報を添付文書に記載する必要はないと回答した。

審査センターは、提出された資料からは明らかに薬物動態に及ぼす性別の影響が認められており、適切に臨床現場に情報提供すべきであると考えている。

上記の照会に加え、審査センターは、臨床薬物動態試験で認められた血漿中濃度が著しく高い症例の背景及び安全性について、非臨床でのグルクロン酸抱合及び胆汁中排泄

に関する基礎的な検討成績の詳細について、血漿たん白結合に及ぼす病態及び併用薬の影響及び代謝（グルクロン酸抱合）に関する薬物相互作用でいずれも臨床上問題となる可能性は低いとしている点について、それぞれデータに基づいた考察を申請者に求めた。これらの点に関して提出された回答については、いずれも了承できるものと審査センターは判断し、資料概要に適切に反映するよう指摘した。

以上、審査センターは、本薬の薬物動態における大きな個体間変動や性別及び食事の影響、臨床用量での非線形性及びその機序、生物学的同等性に関する情報等については、本薬の臨床での使用状況を踏まえて、適切に臨床現場に情報提供がなされることが望ましいと考えており、添付文書等への具体的な記載内容については、専門委員の意見を踏まえてさらに検討したい。

## ト. 臨床試験に関する資料

### (1) 提出された資料の概略

国内臨床試験は、健康成人 74 例（のべ 98 例）及び高血圧症患者 657 例（のべ 731 例）を対象に 17 試験が実施された。その内訳は、第 Ⅰ相試験 2 試験、前期第 Ⅱ相試験 3 試験、後期第 Ⅱ相試験 2 試験、第 Ⅲ相試験 1 試験、一般臨床試験 2 試験、長期投与試験 2 試験及びその他の試験 5 試験である。外国臨床試験は 10 試験が評価資料として提出された。

### 第 Ⅰ相試験（資料ト-1、2）

#### 単回投与試験（資料ト-1）

本薬を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男子 16 例（のべ 40 例）を対象として、本薬 10、20、40、80、120mg 又はプラセボが朝食時に単回経口投与された。有害事象が 40mg 投与群 6 例中 1 例 1 件、120mg 投与群 6 例中 1 例 1 件に認められたが、いずれも臨床上大きな問題はないとされた。臨床検査値に関しては、投与前後で有意な変動がみられたものがあったが、いずれも生理的変動の範囲内と考えられ、臨床上問題はないとされた。血圧については 80mg 以上の投与量で血圧低下がみられたが、その程度は小さいとされた。本試験の結果、本薬 120mg までの朝食時単回投与の忍容性は良好であったとしている。なお、薬物動態についてはへ項参照のこと。

#### 反復投与試験（資料ト-2）

本薬を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男子 8 例を対象として、本薬 80mg 又はプラセボが朝食後に 7 日間連続経口投与された。有害事象が本薬投与群 6 例中 1 例 2 件に認められたが、臨床上大きな問題はないとされた。臨床検査値に関しては、投与前後で有意な変動がみられたものがあったが、いずれも生理的変動の範囲内と考えられ、臨床上問題はないとされた。本薬投与群で有意な血圧の低下、及び脈拍数の増加が認められたが、連続投与による血圧下降の増強はみられなかった。本試験の結果、本薬 80mg の 1 日 1 回朝食後 7 日間連続投与の忍容性は良好であったとしている。なお、薬物動態についてはへ項参照のこと。

## 前期第 相試験（資料ト-3～5）

### プレパイロット試験（資料ト-3）

軽症・中等症本態性高血圧症患者 7 例を対象として、本薬 5、10、20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に、投与量別の投与間隔を 3～5 日間として漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。7 例全例が解析対象とされた。降圧効果は、観察期の基準血圧値と治療期の判定時血圧値との差について、収縮期血圧（下降：20mmHg 以上）及び拡張期血圧（同：10mmHg 以上）で判定され、両者の判定が一致しない場合は平均血圧（同：13mmHg 以上）で判定が行われた。80mg/日までの累積降圧率（「下降」例の割合）は 100%（7/7 例）であった。5mg/日での血圧下降例は 1 例であり、血圧下降度も小さかったことから、初回投与量として 5mg/日の降圧効果は不十分であると判断された。安全性については、重篤な有害事象はなく、有害事象及び臨床検査値異常変動で副作用と判断された事象はすべて軽度で、安全性に問題はないとされた。なお、脈拍数の有意な変動は認められなかった。

### パイロット試験（資料ト-4）

軽症・中等症本態性高血圧症患者 53 例を対象として、本薬 10、20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に 2～8 週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。53 例全例が解析対象とされた。降圧効果はプレパイロット試験（資料ト-3）と同様に評価され、本薬 10、20、40、80mg までの累積降圧率は、各々 33%（17/52 例）、51%（27/53 例）、62%（33/53 例）、66%（35/53 例）であった。安全性については、重篤な有害事象はなく、有害事象が 17 例（32%）24 件にみられ、そのうち 10 例（19%）15 件が副作用と判断された。4 例 7 件で本薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動が認められたが、いずれも軽度で、臨床的に危惧すべきものはみられず、用量に依存して副作用の発現頻度が増加することもなかったとされた。なお、脈拍数の有意な変動は認められなかった。本試験の結果より、本薬 10～80mg/日の用量範囲において、さらに多数の症例で有効性・安全性を検討する試験に移行できると判断された。

### 血圧日内変動試験（資料ト-5）

本薬の 1 日 1 回投与による降圧効果の持続性を検討するために、軽症・中等症本態性高血圧症患者 19 例を対象として、本薬 10、20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に漸増投与し、携帯型自動血圧計（ABPM）を用いて血圧測定を行う非盲検非対照試験が実施された。カルテ紛失が判明した 3 例を除いた 16 例が有効性・安全性の解析対象とされ、このうち治療期の日内変動測定なし（2 例）、血圧計の誤作動の疑い（1 例）及び降圧効果不十分の症例（3 例）を除外した 10 例が日内変動の解析対象とされた。主要評価項目は観察期及び治療期最終日の臥位血圧及び脈拍数の標準偏差、変動係数 [標準偏差/(全血圧又は脈拍数平均) × 100]、並びに日内較差及び較差係数 [日内較差/(全血圧平均又は脈拍数) × 100] とされた。収縮期圧、拡張期圧及び脈拍数の標準偏差、変動係数、並びに日内較差及び較差係数については、いずれも投与前後で有意差は認められなかった。安全性については、重篤な有害事象はなく、有害事象が 2 例（13%）2 件にみられ、そのうち高度な頭痛のため試験薬の投与が中止された 1 例が副作用と判断された。副作用例においては、本薬の投与中止により症状は消失した。本試験の結果、本薬は 1 日 1 回の投与で血圧日内変動に影響を及ぼす

ことなく、24 時間持続する降圧効果が期待できる降圧薬であることが示唆されたと判断されている。また、1 日 1 回投与の妥当性を T/P 比の観点から補足説明するために、外国で実施された 1 試験（資料ト-18）が利用できることとされている。

#### 後期第 相試験（資料ト-6、7）

##### 単独療法試験（資料ト-6）

本薬の至適用量を検討するために、軽症・中等症本態性高血圧症患者 58 例を対象として、本薬 20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に 8～12 週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。パイロット試験の結果からは、10～80mg/日が臨床用量であると推測されたが、4 用量範囲での漸増法は煩雑であるとの判断から 3 用量範囲の可能性が検討された結果、初期投与量 20mg、最高投与量 80mg とすることに問題はないとされた。不適格例 2 例（二次性高血圧、併用禁止薬使用各 1 例）と脱落例 1 例を除外した 55 例が有効性・安全性の解析対象とされた。また、58 例中、中止例が 4 例（有害事象発現 3 例、偶発症の治療を優先 1 例）及び脱落例が 1 例（解析対象除外例）あり、完了例は 53 例であった。主要評価項目は降圧効果が最終投与量毎に集計され、「下降」を指標にした累積有効率により評価された。本薬 20、40、80mg までの累積降圧率は、各々 25%（14/55 例）、58%（32/55 例）、76%（42/55 例）であった。安全性については、重篤な有害事象として「胃癌」が 1 例みられたが、本薬との因果関係は否定されたと判定されている。有害事象は 15 例（27%）28 件にみられた。このうち 9 例（16%）19 件が副作用と判断され、「羞明」、「傾眠」及び「末梢性虚血（レイノー現象）」は中等度と判定されたが、他の症状はいずれも軽度と判定された。本薬 20、40、80mg 投与時の副作用発現率は、各々 13%（7/55 例、13 件）、7.1%（3/42 例、4 件）、11%（2/18 例、2 件）であり、投与量が増大しても発現頻度が増加することはなかったとされている。副作用により中止に至った症例における有害事象の内訳は、「咳」（8 週投与終了後アムロジピンに変更して消失）、「末梢性虚血（レイノー現象）」及び「嘔気、乗物酔い、めまい」各 1 例であった。臨床検査値異常変動は 6/55 例（11%）11 件にみられた。このうち 3/55 例（5.5%）4 件が副作用と判断され、「尿沈渣赤血球出現」、「ALT（GPT）上昇」、「ALP 上昇」及び「CK（CPK）上昇」であったがいずれも軽度であると判定された。本試験の結果、初回投与量を 20mg、最高投与量を 80mg とするのは適当であると判断され、本薬の至適用量範囲は 20～80mg とされた。

##### 併用療法試験（資料ト-7）

本薬をカルシウム拮抗薬又はサイアザイド系利尿薬と併用した場合の有効性・安全性を検討するために、軽症・中等症本態性高血圧症患者で、カルシウム拮抗薬又はサイアザイド系利尿薬を 4 週間投与しても降圧効果が不十分であった 54 例を対象として、本薬 20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に 8～12 週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。不適格例 3 例（二次性高血圧 2 例、併用禁止薬使用 1 例）を除外した 51 例〔カルシウム拮抗薬併用群（Ca 群）39 例、サイアザイド系利尿薬併用群（Th 群）12 例〕が有効性・安全性の解析対象とされ、このうち、Th 群の 1 例が「過度の血圧低下によるめまい」（副作用）のため投与中止となった。主要評価項目は降圧効果が最終投与量毎に集計され、「下降」を指標にした累積有効率により評価された。本薬 20、40、80mg までの累積降圧率は、Ca 群

で 41% (16/39 例)、67% (26/39 例)、79% (31/39 例)、Th 群で 33% (4/12 例)、75% (9/12 例)、92% (11/12 例)であった。安全性については、重篤な有害事象として「網膜出血」が Ca 群で 1 例みられ、副作用と判断された。有害事象は Ca 群で 12/39 例 (31%) 22 件、Th 群で 5/12 例 (42%) 6 件にみられた。このうち副作用と判断されたのは Ca 群で 5/39 例 (13%) 5 件、Th 群で 2/12 例 (17%) 2 件であったが、「網膜出血」以外の症状はいずれも軽度と判定された。臨床検査値異常変動は、Ca 群で 8/39 例 (21%) 16 件、Th 群で 4/12 例 (33%) 5 件にみられた。このうち Ca 群の 3/39 例 (7.7%) 6 件が副作用と判断され、「白血球減少」2 件、並びに「好塩基球増加」、「リンパ球増加」、「ALT (GPT) 上昇」及び「CK (CPK) 上昇」各 1 件であったが、いずれも本薬投与中止後無処置で回復又は回復傾向を示したとされている。この試験の結果から、カルシウム拮抗薬又はサイアザイド系利尿薬との併用療法における本薬の臨床用量は、単独療法と同様に 20~80mg/日が適切であると結論されている。また、本試験を補完するため、サイアザイド系利尿薬との併用による有効性・安全性に関する臨床データとして、外国で実施された 1 試験 (資料ト-20) が利用できることとされている。

#### 第 相比較試験 (資料ト-8)

軽症・中等症本態性高血圧症患者 225 例を対象に、エナラプリルを対照薬として、多施設二重盲検群間比較試験が実施された。本薬は 20、40、80mg を、対照薬は 5、10、20mg を 1 日 1 回朝食後に 12 週間 (16 週間まで延長可能) 漸増投与することとされた。本薬群 (T 群) 107 例、対照薬群 (E 群) 118 例が無作為に割付けられ、試験方法違反 1 例を除外した 224 例 (T 群 106 例、E 群 118 例) が安全性解析対象とされ、217 例 (T 群 104 例、E 群 113 例) が有効性解析対象とされた。降圧効果が主要評価項目とされ、「下降」以上の改善率 (降圧率) による非劣性の検証が目的とされた。降圧率は T 群で 76% (79/104 例)、E 群で 65% (73/113 例) であった。両群間の降圧率の差は 11% (両側 90% 信頼区間は 1.3~21.5%、両側 95% 信頼区間は -0.7~23.4%) であり、非劣性が検証できたとされた。解析対象例における患者背景因子として基準血圧の拡張期血圧に分布の偏りが認められた ( $p=0.056$ 、Wilcoxon 2 標本検定) ため、Mantel-Haenszel 型の調整を行った結果、非劣性が検証できたとする結論は変わらなかったとしている。一方、治験実施計画書適合集団 207 例 (T 群 98 例、E 群 109 例) を対象とした解析においても非劣性が検証でき、結果の安定性について確認できたとされている。副次的評価項目である血圧下降度については、T 群で収縮期-25.7±11.8mmHg、拡張期-14.6±8.4mmHg、E 群で収縮期-23.5±12.6mmHg、拡張期-12.6±7.2mmHg で有意差はみられず、血圧正常化率についても、T 群 50% (50/101 例)、E 群 43% (43/99 例) で差の 95% 信頼区間は -7.7~19.9% であったとされた。安全性については、副次的評価項目である咳の副作用発現例数は T 群で 7/106 例 (6.6%)、E 群で 31/118 例 (26%) であり、T 群は E 群に比し有意に低かったとしている。試験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は、T 群に 1 例 (子宮腔脱、排尿障害及び腎盂腎炎)、E 群に 2 例 (胸痛、直腸癌) みられたが、E 群の胸痛以外は関連性が否定された。有害事象は T 群に 72/106 例 (68%) 126 件、E 群に 82/118 例 (69%) 150 件みられ、このうち副作用と判断されたものは、T 群 20/106 例 (19%) 31 件、E 群 48/118 例 (41%) 66 件であった。有害事象による中止例は、T 群で 4 例、E 群で 13 例であった。また、副作用で高度と判定されたものは、

T群で心房細動（発作性心房細動）及び肝機能異常の2例2件、E群で咳5件、発疹2件、並びに頭痛、咽頭炎、唾液変性、胸痛、高血圧、及び口内浮腫各1件の10例13件であった。発現した副作用は、転帰が不明の1例（中等度の咳、倦怠感）を除き、いずれも軽快又は回復したとされている。臨床検査値の異常変動は、T群で23/106例（22%）41件、E群で39/118例（33%）75件にみられ、このうち副作用と判断されたものは、T群9/106例（8.5%）16件、E群18/118例（15%）24件であった。臨床検査値異常変動による中止例は、T群の1例にみられ、AST（GOT）、ALT（GPT）が共に正常上限の2倍を超え、総ビリルビン及びALPの上昇も認められ、副作用とされた。副作用（臨床検査値異常変動）で2件以上みられたものは、T群でCK（CPK）上昇2件、E群で尿酸上昇5件、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、K上昇、CK（CPK）上昇、白血球増加、及び血小板減少が各2件であった。本試験成績より、本薬はエナラプリルと同等の降圧効果を示し、軽症・中等症本態性高血圧症患者に対する有用性が示されたと結論されている。

#### 一般臨床試験（資料ト-9、10）

##### 重症高血圧症を対象とした試験（資料ト-9）

重症高血圧症患者で、ACE阻害薬を除く降圧薬1剤以上の投与によっても拡張期血圧の平均値が110mmHg以上の患者29例を対象として、本薬20、40、80mgを1日1回朝食後に2～8週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。29例全例が解析対象とされた。主要評価項目は降圧効果とされ、本薬80mgまでの累積降圧率は79%（23/29例）であり、脈拍数の大きな変化はみられなかったとされた。安全性について、重症高血圧症に特異的な症状の発現はみられず、重篤な有害事象はなかった。有害事象は9/29例（31%）13件にみられ、そのうち3例（10%）4件が副作用とされた。副作用はすべて軽度で、臨床上大きな問題はなかったとされた。本試験結果より、1剤以上の降圧薬で血圧がコントロール不十分である重症高血圧症に対しても本薬20～80mg/日の用量での有用性が示唆されたと結論されている。

##### 腎障害を伴う高血圧症を対象とした試験（資料ト-10）

腎実質性疾患が確認され、かつ血清クレアチニン値が3.0mg/dL未満の高血圧症患者、又は血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上3.0mg/dL未満の腎機能障害を伴う高血圧症患者23例を対象として、本薬20、40、80mgを1日1回朝食後に8週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。22例が安全性解析対象、20例が有効性解析対象（選択基準違反2例を除外）とされた。主要評価項目は降圧効果とされ、本薬80mgまでの累積降圧率は65%（13/20例）であり、脈拍数に有意な変化はみられなかったとされた。安全性については、重篤な有害事象（膵炎）が1例でみられたが、因果関係は否定されたと判定されている。有害事象は9/22例（41%）14件にみられ、このうち副作用と判断されたのは5/22例（23%）9件であり、高度と判定されたものはみられなかった。副作用としての臨床検査値異常変動は6/22例（27%）9件にみられ、「尿酸上昇」3件、「K上昇」2件、並びに「好中球増加」、「好酸球増加」、「リンパ球減少」、及び「血小板減少」各1件であった。臨床検査値の推移については、腎機能に関する検査値に変化はなく、腎機能に対する影響は小さいと結論している。本試験結果より、腎障害を伴う高血圧症患者に対しても、本薬20～80mg/日の用

量での有用性が示唆されたと結論されている。

#### 長期投与試験（資料ト-11、12、19～22）

国内 2 試験の成績と共に、長期投与時の安全性データの評価資料として外国で実施された 4 試験の成績が提出された。

##### 後期第 相試験からの継続投与による長期投与試験（資料ト-11）

後期第 相試験を終了した 74 例を対象として、本薬 20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に、適宜増減を可能とし、52 週間投与する非盲検非対照試験が実施された。単独療法試験からの移行例は 36 例、併用療法試験からの移行例は 38 例であった。68 例（単独 33 例、併用 35 例）が解析対象とされた。主要評価項目は有害事象の発現の推移及び概括安全度とされた。本薬 80mg までの累積降圧率は 74%（50/68 例）であった。重篤な有害事象が 5/68 例（7.4%）5 件にみられ、内訳は「大腸癌」2 例、並びに「脳血管障害」<sub>1</sub>、「網膜出血」<sub>1</sub>、及び「胸部 X 線像異常」各 1 例であった。このうち「脳血管障害」及び「網膜出血」の 2 例については副作用と判断された。有害事象は 41/68 例（60%）103 件にみられ、このうち 18/68 例（26%）29 件が副作用と判断された。高度な副作用として、遅発性アレルギーが疑われる「発熱・発疹」1 例、及び「不安・心悸亢進」1 例がみられた。副作用と判断された臨床検査値異常変動は 13/68 例（19%）29 件にみられ、汎血球減少を疑わせるものが 1 例にみられた。副作用の発現率と発現時期との間に明らかな関連性は認められず、投与期間の長期化に起因する副作用の発現増加はみられなかったと判断されている。

##### 長期投与試験（資料ト-12）

軽症・中等症本態性高血圧症患者 57 例を対象として、本薬 20、40、80mg を 1 日 1 回朝食後に 28～56 週間漸増投与する非盲検非対照試験が実施された。55 例が安全性解析対象、46 例が有効性解析対象とされた。主要評価項目は有害事象及び臨床検査値異常変動とされ、副次的評価項目は降圧効果、概括安全度及び有用度とされた。本薬 80mg までの累積降圧率は 89%（41/46 例）であった。重篤な有害事象が 5 例にみられ、「片麻痺・失語症」<sub>1</sub>、「咽頭炎」<sub>1</sub>、「出血性胃潰瘍」<sub>1</sub>、「膀胱癌」及び「直腸癌」各 1 例であった。このうち「片麻痺・失語症」の 1 例が副作用と判断された。有害事象による中止例は、重篤な有害事象発現例の 4 例（片麻痺・失語症、出血性胃潰瘍、膀胱癌、直腸癌）、腹痛（1 例）及び傾眠（1 例）の合計 6 例であった。有害事象は 46/55 例（84%）157 件にみられ、このうち 10/55 例（18%）11 件が副作用と判断された（めまい 2 例、片麻痺・失語症、傾眠、頭痛、ほてり、腹痛、肝機能異常、結膜出血、及び無力症各 1 例）。副作用と判断された臨床検査値異常変動は 7/55 例（13%）14 件にみられた。副作用の発現率と発現時期との間に明らかな関連性は認められず、投与期間の長期化に起因する副作用の発現増加はなかったと判断されている。

これらの試験成績から、本薬 20～80mg/日の長期投与は、28～56 週まで持続した降圧効果を示し、特定の副作用及び臨床検査値異常が投与量又は投与期間に依存して増加する傾向もみられず、有用な降圧薬となり得ることが期待されると結論されている。

#### 外国長期投与試験（資料ト-19～22）

外国長期投与試験成績として、本薬 26 週間投与での 3 試験、及び 52～60 週間投与での 1 試験の成績が提出された。これらの結果を直接国内試験と比較することは容易ではないが、本薬に特異的な有害事象及び副作用が発現することはなかったと結論されている。

#### その他の試験（資料ト-13～17）

##### 高血圧症患者における薬物動態試験（資料ト-13）

本態性高血圧症患者における薬物動態の検討のため、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回朝食後に本薬 40、80mg を 14 日間反復投与する試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

##### 腎障害を伴う高血圧症患者における薬物動態試験（資料ト-14）

中等度腎機能障害（血清クレアチニン値 1.5～2.9mg/dL）又は高度腎機能障害（血清クレアチニン値 3.0～4.0mg/dL）を伴う高血圧症患者を対象に、1 日 1 回朝食後に本薬 40mg を 7 日間反復投与したときの薬物動態と降圧効果の関係を検討する試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

##### 母集団薬物動態試験（資料ト-15）

日本人における母集団薬物動態解析を行うために、高血圧症患者を対象に本薬 20、40、80mg の単回経口投与試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

##### 生物学的同等性試験（資料ト-16）

プレパイロット試験（資料ト-3）以前の臨床試験で使用された 処方 A 製剤と、パイロット試験（資料ト-4）以降の臨床試験で使用された 処方 B 製剤 の生物学的同等性を検討するため、健康成人男子を対象に朝食時に本薬 20mg を単回経口投与する試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

##### 食事による影響試験（資料ト-17）

本薬のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討するため、健康成人男子を対象として空腹時又は朝食後 30 分に本薬 40mg を単回経口投与する試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。また、本試験を補足し本薬の用法に食事に関する規定を設定しない根拠として、食事による影響を検討するために実施された外国の 1 試験（資料ト-25）が利用できる」と説明されている。

この他、外国臨床試験成績として、腎機能への影響試験（資料ト-23）、糖代謝への影響試験（資料ト-24）、高齢者での薬物動態試験（資料ト-26）、及び肝機能障害患者での薬物動態試験（資料ト-27）の成績が提出された。

#### (2) 審査センターでの審査の概要

審査センターは、本薬の臨床的位置付け、及び本申請資料の構成について検討した上で、

本薬の有効性・安全性に関する評価を行った。

### 本薬の臨床的位置付けについて

#### 1) 国内で既に承認されているアンジオテンシン 受容体拮抗薬との違いについて

国内においては、既に3種類のアンジオテンシン 受容体拮抗薬が承認されている。審査センターは、これら既承認のアンジオテンシン 受容体拮抗薬と本薬との臨床的な相違について、申請者の見解を求めたところ、以下の回答を得た。

申請者は、国内既承認のアンジオテンシン 受容体拮抗薬と本薬の国内における第 相 比較試験から、いずれの薬剤でもエナラプリルとの非劣性が検証され、本薬の降圧効果は他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬と比して劣ることなく、さらに、他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬と同様、咳を含む副作用発現率ではエナラプリルに比して有意に少ないことが示されたと説明した。また、半減期は最も長く、モーニングサージを抑制し心血管事故の多い早朝から午前中の血圧を抑える可能性が考えられると説明した。さらに、排泄経路に関しては、他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬は胆汁排泄が主であるが、本薬はその割合が非常に高く、ほぼ 100%が胆汁から排泄され、肝障害を有する患者にはより注意が必要であるが、腎機能が低下した患者に対しては他剤と比較して用量調節の必要性がなく、臨床使用上、より有益であると考えたと回答した。

審査センターは、この回答中、特に、他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬に比べて本薬の有用性を主張している部分については、いずれも予測の域を超えず、今回提出された資料からはその妥当性を判断できないと考えている。

#### 2) 心血管系疾患の発症及び生命予後への影響について

提出された臨床試験においては、降圧が可能であったとの結果（降圧率、血圧下降度、血圧正常化率）により本薬の有効性の評価がなされている。しかしながら、高血圧治療の最終的な目標は、高血圧の持続によってもたらされる心血管系疾患の発症を予防し、ひいては生命予後を改善することにある。

##### 2)-1 心血管系疾患の危険因子に対する影響について

審査センターは、本薬の心血管疾患の危険因子に対する影響について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答し、審査センターはこれを了承した。

脂質に及ぼす影響を検討した長期投与試験（資料ト-12）において、血中総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール及び LDL-コレステロールの観察期、投与開始 4～12 週後、28 週後及び 56 週後の推移にいずれも大きな変動はなく、長期間投与しても脂質代謝に対する影響はほとんどないことが示唆された。耐糖能指標としての空腹時血糖については、各試験とも尿糖が陽性の場合のみ測定しており、大きな変動はなかった。なお、外国において糖代謝に及ぼす影響を検討したブドウ糖負荷試験（資料ト-24）では、エナラプリルと比較してグルコースの変動に差はみられず、インスリン/グルコース比についてもプラセボ群の変動範囲との差は認められなかった。体重においては、長期投与試験（資料ト-12）を含めてほとんど変動はなかった。以上より、本薬は心血管系の危険因子（脂質、耐糖能、体重）に及ぼす悪影響はほとんどないと考えられる。

## 2)-2 生命予後に及ぼす影響について

審査センターは、高血圧症治療における真のエンドポイントに及ぼす本薬の影響をどのように評価する予定か申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

心血管系事故の発生に及ぼす本薬の影響を検討するために、海外 40 カ国で 23,400 例を対象にした大規模臨床試験（ONTARGET）が進行中である。本試験は、虚血性心疾患、脳卒中、末梢動脈疾患又は糖尿病の既往歴に加え、心血管危険因子を少なくとも 1 つ以上有する患者を対象として、心血管死、心筋梗塞、脳卒中又は心不全の悪化による入院の発生抑制について、本薬単独又は本薬とラミプリルとの併用効果を、ラミプリルと比較検討するものである。この他に、心血管系事故の発生に及ぼす本薬の影響をプラセボと比較検討するための大規模臨床試験（TRANSCEND）も外国にて進行中である。

## 外国臨床試験成績の取扱いについて

本申請において、外国臨床試験成績は、本薬長期投与時の安全性データ（資料ト-19～22）、T/P 比の検討（資料ト-18）及びサイアザイド系利尿薬との併用による本薬の有効性・安全性（資料ト-18）等について、国内臨床試験成績を補完するための評価資料として提出されている。従って、本薬のリスク・ベネフィットについての評価は、国内臨床試験成績に基づき行う必要がある。しかしながら、安全性データについては、国内臨床試験成績を補う形で、広く収集されたデータを評価する必要があると審査センターは考え、外国臨床試験成績を参考とした。なお、肝機能障害患者を対象として本薬を投与した試験は国内では実施されておらず、臨床試験成績は外国データ（資料ト-27）のみである。

## 有効性についての評価

### 1) 試験の質について

国内臨床試験においては、治験実施計画書逸脱例が多数みられている[重要な逸脱例(治験実施計画書の規定から逸脱し、かつ有効性又は安全性の評価に影響を与える可能性が検討された症例): 単独療法試験(資料ト-6) 13/58 例(22%)、併用療法試験(資料ト-7) 14/54 例(26%)、第 相比較試験(資料ト-8) 22/225 例(9.8%)]。審査センターは、これらの臨床試験について、逸脱内容とその取扱いの詳細を説明するよう申請者に求めた。これに対し、申請者が示した内容を検討した結果、逸脱例は多いものの、その取扱いは適切になされていると審査センターは判断した。

### 2) 用法・用量設定の妥当性

#### 2)-1 臨床用量設定

国内試験で、高血圧症患者を対象として本薬 10mg の投与が行われた試験が 3 試験(資料ト-3～5)あり、これらの試験においては、30%前後の累積降圧率が本薬 10mg の投与までで得られ、パイロット試験(資料ト-4)及び日内変動試験(資料ト-5)においては、40%前後の症例が 10mg までの増量で終了されているため、審査センターは、用量として 10mg を設定しないことの妥当性を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、審査センターはこれを了承した。

申請者は、単独療法試験（資料ト-6）、及び症例数が僅かなプレパイロット試験（資料ト-3）以外の前期第 相試験（資料ト-4、5）の結果から、累積有効率は本薬 10、20、40、80mg までの投与で、それぞれ 31.3～32.7%、25.5～50.9%、58.2～68.8%、66.0～76.4%と投与量の増加により上昇したことを説明し、第 相比較試験（資料ト-8）及び重症高血圧症や腎障害を伴う高血圧症を対象とした一般臨床試験（資料ト-9、10）においても、本薬 20mg を初回用量とした場合には、有効率がさほど高くない成績が得られていることから、本薬の初回用量を 10mg に設定すると、十分な効果が得られない症例のあることが懸念されると説明した。さらに、JNC-（米国高血圧合同委員会第 6 次報告、Arc Int Med 157: 2413-2446, 1997）、1999 WHO/ISH（世界保健機構/国際高血圧学会、J Hypertens 17: 151-183, 1999）及び JSH 2000（日本高血圧学会、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2000 年版、日本高血圧学会、東京、2000）では、軽症の高血圧症患者に対しても、今までより積極的に治療を行う必要性を認めているが、患者を対象としたすべての国内臨床試験（薬物動態試験を除く。資料ト-3～12）における本薬の降圧効果を観察期基準血圧別に検討した結果、必ずしも軽症の患者に対して、本薬はより優れた降圧効果を示している訳ではなく、また、国内臨床試験成績 [パイロット試験（資料ト-4）、単独療法試験（資料ト-6）、第 相比較試験（資料ト-8）] で比較すると、初回投与量が 10mg であった場合 [パイロット試験（資料ト-4）] と 20mg であった場合 [単独療法試験（資料ト-6）、第 相比較試験（資料ト-8）] とで、副作用発現頻度に差はなく、投与初期にみられる血圧下降によると考えられる副作用にも特に注意すべきものもなかったことから、安全性の面からも 20mg を初回用量とすることで、10mg より問題が多く生じる可能性は少ないと判断したと説明した。よって、有効性・安全性の両面から 10mg を初回用量として設定すべきとの結論を導くには至らないと回答した。

## 2)-2 1 日 1 回投与の妥当性（T/P 比の問題）について

国内で実施された日内変動試験（資料ト-5）では、血圧の測定間隔が長い（7 時から 21 時までは 1 時間間隔、21 時から翌日の 7 時までは 2 時間間隔）という問題点はあるものの、24 時間を通した収縮期血圧・拡張期血圧及び脈拍数の標準偏差、変動係数、並びに日内較差及び較差係数の各評価項目に投与前後で有意差がみられないこと、症例毎に血圧日内変動パターンを投与前後で比較検討した結果、1 日 1 回投与を否定すべきパターンの変化はみられないと判断できることから、1 日 1 回の用法に特段の問題点は認められないと審査センターは判断した。なお、外国で実施されたアムロジピンとの比較試験成績（資料ト-18）においても、本薬の用法を 1 日 1 回投与から変更すべきと考えられる結果は認められなかった。

## 2)-3 用法として食事との時間的關係を設定しないことの妥当性について

本薬は、食事により吸収量及び吸収速度が共に低下することが示されていること（へ項参照）から、審査センターは、本薬の服用を食前又は食後のいずれかに推奨する必要がないか、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

PK/PD 解析及び PK/有害事象解析の結果から、本薬の推奨臨床用量範囲内においては降圧効果は飽和状態にあること及び有害事象の発現頻度は血漿中濃度に大きく依存すること

はないと考えられることなどから、食事の有無による本薬のバイオアベイラビリティの変化が有効性・安全性に大きな影響を与えることはなく、服薬を食前又は食後のいずれかに推奨する必要はないと判断した。

この回答に対する審査センターの見解を以下に示す。

国内臨床試験において副作用のために本薬が減量された症例における検討では、減量により副作用が軽快又は消失した症例が 5 例 [ 第 1 相比較試験 (資料ト-8) 2 例、単独療法試験 (資料ト-6)、後期第 2 相試験からの継続投与による長期投与試験 (資料ト-11) 及び長期投与試験 (資料ト-12) 各 1 例 ] みられており、PK/有害事象解析の結果から有害事象の発現頻度は血漿中の本薬濃度に大きく依存しないことが示唆されているものの、個々の症例においては血漿中濃度の上昇に依存して副作用が発現していることが疑われる症例もあると考える。これを踏まえると、食後に本薬を投与することによりコントロールされていた症例において、空腹時に本薬が投与された場合、血漿中濃度の上昇に伴って新たな有害事象が生じる可能性は否定できない。従って、審査センターは、本薬の空腹時投与により血漿中濃度が上昇することについて注意喚起すべく、使用上の注意等、添付文書において適切な注意喚起が行われるべきであると考え。なお、具体的な記載方法については、専門委員の意見を参考に最終的に判断したい。

## 安全性についての評価

### 1) 海外安全性情報について

審査センターは、本薬における最新の海外安全性情報 (PSUR) について説明するよう申請者に求めた。これに対し、申請者は、PSUR 第 5 版 (2000 年 11 月 19 日 ~ 2001 年 11 月 17 日) を追加提出し、さらに、2002 年 3 月 31 日報告分までの市販後副作用自発報告を含んだ外国における本薬との関連性を否定できない (「否定できない」又は「情報不足」) 重篤な有害事象の一覧を示した。PSUR 第 1 版 (1998 年 11 月 10 日 ~ 1999 年 5 月 15 日) からのすべての安全性情報の集計では 159 例 325 件の報告があり、そのうち死亡は 34 件、生命を脅かすものは 72 件、入院は 211 件、障害は 26 件、先天異常は 1 件、及びその他重篤と判断されたものは 58 件 (重複あり) であった。申請者はこれらの有害事象報告に基づき、使用上の注意(案)の記載を変更する必要があるものはないと判断している。

#### 1)-1 死亡例について

死亡例は 2 件 (心筋梗塞、心停止が各 1 件) を除き、本薬との因果関係は「情報不足」とされている。情報不足とされた死亡例で 2 件以上の報告があった事象は、原因不明を含む死亡 5 件、並びに突然死、心肥大又は左室肥大、心筋梗塞、及び無力症又は脱力の各 2 件であった。

#### 1)-2 重篤な有害事象について

死亡例以外の重篤な有害事象で 5 件以上の報告があったものは、呼吸困難 7 件、血管浮腫、及び関節痛各 6 件、めまい、嘔気、心不全、及び倦怠感各 5 件であった。

### 2) 国内臨床試験における重篤な副作用について

国内臨床試験における死亡例はなかった。重篤な有害事象は 593 例中 14 例 17 件にみられ、このうち 3 例 4 件において本薬との因果関係が否定されなかった。その内訳は、脳血管障害 1 例、片麻痺・失語症 1 例及び網膜出血 1 例であった。

### 3) 中枢神経系の副作用について

審査センターは、本薬の有害事象において、傾眠、気力低下、感情鈍麻などの中枢神経症状がみられており、しかもこれらの症状は外国よりも国内で多く発現していると思われることについて、申請者の見解を求めた。これに対して申請者は以下のように回答し、審査センターはこれを了承した。

ラットで本薬の脳への移行を認めていることから、ヒトにおいても脳へ移行する可能性は否定できないと考える。有害事象の症状別で比較した場合、国内でみられた有害事象は、外国における本薬及びプラセボでの有害事象発現頻度より高い頻度で発生した事象があるものの、器官別分類による集計では、外国における本薬での有害事象発現頻度と同程度の発現率であったことから、本薬による中枢神経症状全体の発現頻度は外国と国内で差はなく、かつプラセボでの発現頻度より少なかったことから、これら有害事象は本薬が中枢神経を直接的に抑制したためのものではないと判断した。また、外国のプラセボ対照試験における本薬群とプラセボ群との比較で、本薬群がプラセボ群に比べて 1%以上高い発現頻度を示した中枢神経系の症状はみられなかった。

### 4) 臨床検査値異常

審査センターは、臨床検査値異常について申請者に考察を求めたところ、以下の回答を得たことから、これを了承した。

申請者は、国内及び外国での試験別臨床検査値異常変動発現頻度をまとめ、国内で多くみられた臨床検査値異常変動は、抗核抗体、ALT (GPT)、CRP、CK (CPK) 等であり、一方、外国試験で有害事象として多く報告されている臨床検査値異常変動は、高コレステロール血症、低カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、CK (CPK) 上昇等であった。しかしながら、いずれの臨床検査項目においても特に顕著な異常変動の発現はみられず、本薬は腎機能、肝機能、電解質バランス等に対して臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えた。また、国内試験においてみられた重症度分類グレード 3 に該当する異常変動は、腎障害を伴う高血圧症患者における薬物動態試験 (資料ト-14) で認められた血清クレアチニン値上昇の 1 例のみであった。この症例は、観察期の時点で血清クレアチニン値は 4.0mg/dL を示していたが本薬投与後には 4.2mg/dL に上昇したもので、自然経過によるとも考えられるが、本薬との因果関係が完全には否定できないことから、本薬投与との「関連性は少ない」と判定された。

### 5) 肝機能障害患者への投与

国内で、肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。外国での肝機能障害患者での薬物動態試験 (資料ト-27) が評価資料として提出されている。この外国臨床試験は、Child-Pugh 分類 A 及び B の肝機能障害患者 12 例を対象とした本薬の単回投与試験であり、肝機能障害患者を対象とした反復投与試験や Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者を対象と

した試験は外国でも実施されていない。本試験の結果、肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）に投与された場合には本薬のクリアランスが低下し、 $C_{max}$  及び AUC が上昇することが示されている（へ項参照）。この試験結果に基づき、肝障害のある患者は慎重投与、また、その場合の肝障害患者での最大投与量は 1 日 1 回 40mg として設定された。

#### 5)-1 肝機能障害患者における有害事象

審査センターは、外国での肝機能障害患者を対象とした臨床試験（資料ト-27）において、肝機能障害患者に多くみられる有害事象・臨床検査値変動がないか検討するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

重篤又は未知の有害事象の発現や問題となる臨床検査値異常はみられなかった。肝機能障害患者群において、本薬 20mg 投与時に高度のアルコール禁断症候群・嘔気・嘔吐の発現が 1 例にみられた。本症例はアルコール中毒禁断症状により本薬投与後に脱落した症例であり、本症例を除くと、健康成人群と比較して肝機能障害患者群に多くみられた症状はなかった。臨床検査値については、肝機能障害患者群で K、Ca、LDH 及びトランスフェリンにおいて健康成人群には認められなかった変動があったが、K の変動は本薬 120mg の投与では認められず、その他 3 項目における変動値も小さいことから、臨床的に注意すべき変動ではないと判断された。

審査センターは、アルコール中毒離脱症状により試験を中止した上記 1 症例については、CRF の記載から本薬投与によって有害事象が誘発されたものではないと考えるが、本薬の肝機能障害患者における安全性に関しては、専門委員の意見も参考にして判断したい。

また、審査センターは、外国における本薬の市販後の使用において、重症肝機能障害患者への投与症例があれば、安全性に関するデータを示すように申請者に求めた。これに対し、申請者は、PSUR において何らかの肝疾患を合併している患者として 5 症例を示したが、肝機能障害の程度に関する記載は不明であると回答した。

#### 5)-2 1 日最大投与量を 40mg と設定することの妥当性

肝機能障害患者における 1 日最高投与量を 40mg と設定した根拠について、申請者は以下のように説明した。

肝機能障害患者 5 例（Child-Pugh 分類 A 4 例、B 1 例）を対象として本薬 120mg を単回静脈内持続投与（30 分間）した外国臨床試験（資料ト-27）の結果から求めた絶対 BA の幾何平均値は 97.2% であり、健康成人の絶対 BA 43% に比し約 2 倍になることから、米国及び欧州では、軽症・中等症の肝機能障害患者（重症肝機能障害患者は禁忌）における 1 日最高用量を、用法・用量に記載されている 1 日最高用量 80mg の半量である「1 日 1 回 40mg」に設定されたことを踏まえ、本邦においてもこれを採用した。外国臨床試験成績に基づいて設定された用量を、国内に外挿することについては、当該外国臨床試験（資料ト-27）で用いられた Child-Pugh 分類は日本でも一般的に利用されており、定義や重篤度の評価に外国との差異はないと考えられること、本薬の代謝はほとんどがグルクロン酸抱合によるものであり、また、抱合反応には複数の UGT 酵素が関与しており、ヒト各種ミクロソームを用いた試験より他剤との相互作用の可能性も低いことが示唆されていること（へ項参照）より、代謝における民族間差の可能性は低いと考えられること、の 2 点から、肝機

能障害患者に対して外国と同じ用量を設定することは妥当と判断した。

#### 5)-3 反復投与時の安全性

肝機能障害患者を対象とした外国臨床試験（資料ト-27）においては、本薬の単回投与が行われているのみであることから、審査センターは、反復投与時の安全性について、申請者の見解を説明するよう求めたところ、申請者から以下のような回答が提出された。

本薬 120mg 空腹時単回経口投与後の蓄積係数から予測された定常状態での  $C_{max}$  及び AUC を超える複数の症例データを含めて解析した本薬の PK/有害事象解析（資料ヘ-48）の結果では、本薬の有害事象は血漿中濃度に大きく依存しないことが示唆された（ヘ項参照）。従って、肝機能障害患者に 1 日最高用量 40mg を反復投与した場合でも、本薬の血中濃度上昇による安全性への影響は小さいと考えられる。

この回答に対して、審査センターは、肝機能障害患者に本薬 1 日 40mg を反復投与した場合の安全性について、以下 及び に示す理由から慎重に検討する必要があると考えている。肝機能障害患者を対象とした本薬の反復投与試験は国内外を問わず実施されておらず、反復投与時の安全性についてはすべて推測に基づいて考察されている。肝機能障害患者においては、各種代謝障害がみられる等、肝機能正常患者とは異なる因子を有しており、肝機能正常患者における反応からは予測できない反応を示す可能性は否定できず、肝機能正常患者のデータを用いて実施された PK/有害事象解析の結果をそのまま当てはめることが妥当であるか疑問である。PPK 解析においては関連性は示唆されていないが、個々の症例では本薬の減量により副作用が軽快又は消失した症例が存在する（上記ト項「2)-3 用法として食事との時間的關係を設定しないことの妥当性について」参照）。これらについては専門委員の意見を参考に、最終的に判断したい。

#### 5)-4 重症肝機能障害患者への投与

審査センターは、本薬の消失のほとんどが胆汁排泄によることを踏まえ、胆道閉鎖や重症肝機能障害の患者を禁忌とする必要性はないか説明するよう求めた。

申請者は、胆汁排泄が途絶しているような患者に対して、本薬の投与にどのようなリスク・ベネフィットがあるか明らかではないとした上で、使用上の注意(案)に以下の通り追記すると回答した（下線部追加）。

< 禁忌 >

(3) 胆汁分泌が極めて悪い患者（胆道閉塞症患者など）

< 慎重投与 >

(1) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変および胆汁うっ滞のある患者。なお、胆汁の分泌が極めて悪い患者（胆道閉塞症患者など）に対しては代替療法を考慮すること。

審査センターは、外国臨床試験（資料ト-27）での検討が行われていない Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者に対する安全性について、申請者の見解を求めると共に、重症肝機能

障害患者への投与の扱いについて再度検討するよう求めたところ、申請者は以下のように主張した。

Child-Pugh 分類 C に該当するような状態では、一般に血圧は高くなく、降圧薬による治療を要することはあまりないため降圧薬の適応とはならず、また、これらの症例に対する本薬の安全性は確立しているとは言えない。肝機能障害患者を対象とした外国臨床試験(資料ト-27)においては、降圧の必要性が少ない Child-Pugh 分類 C の患者を除き、降圧治療を要する可能性のある肝機能障害として、かなり高度の肝機能障害患者も含めた検討を行っている。本薬については、肝機能障害患者でその投与に一層の注意を払う必要があると考え、既に慎重な配慮を施している。これまでに得られている結果からは、肝機能障害患者に特有の有害事象又は重篤な有害事象も認められておらず、現在提出している使用上の注意(案)等の記載をさらに変更する必要はないと判断する。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験での症例数は限られたものであることも事実であるから、肝機能障害患者で予測できない反応を示す可能性については、本邦での市販後調査における結果を参考にすると必要であると認識している。

以上の回答を踏まえた審査センターの見解を示す。

審査センターは、以下 ~ に示す事項に基づき、重症肝機能障害患者に本薬を投与した場合のリスクはベネフィットを上回ると判断し、本薬投与の禁忌として、胆汁の分泌が極めて悪い患者のみならず、重症肝機能障害患者も併せて設定されるべきであると考え。

本薬のほとんどが胆汁中に排泄される。本薬の消失に関与する因子としては、胆汁分泌能又は胆汁排泄能のみならず、肝臓の微小循環、肝細胞での取込み能、グルクロン酸抱合能なども挙げられ、これらを総合して本薬の消失が決定されるものである。上記、

から重症肝機能障害患者においては本薬の血中濃度が非常に上昇することが予測されるが、慢性肝機能障害における重症例である Child-Pugh 分類 C を対象とした臨床試験結果はなく、血中濃度の上昇程度及び安全性への影響については不明であり、これらの症例に対する本薬の危険性が危惧される。

重症肝機能障害患者の定義及びこれらの症例への投与の取扱いについて、審査センターは専門委員の意見を参考に最終的に判断したい。また、添付文書においては、肝機能障害患者に対する検討は、Child-Pugh 分類 A 及び B を対照とした外国での単回投与試験(資料ト-27)に基づいて行われた旨の情報提供が適切に行われるべきであると考え。

#### 6) 起立性低血圧の評価の妥当性について

国内臨床試験における起立性低血圧の発現は、体位変換による血圧変化量の平均値を算出することにより検討された。審査センターは、各症例毎の血圧変化量そのものについて検討すべきであると考え、観察期及び治療期での体位変換による血圧変化量の散布図を試験毎及び投与群毎に示すよう申請者に求めた。申請者がこれに対して提出した散布図に基づき、審査センターは、体位変換(臥位から立位)に伴う血圧の変動を投与前後で比較した場合、収縮期血圧・拡張期血圧共、有意な変動を認めなかったとする申請者の主張を了承した。

#### 7) 腎機能障害患者への投与について

審査センターでは、腎機能障害のある患者への投与において、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上を慎重投与の対象とした根拠について説明するよう求めた。

申請者は、本薬はアンジオテンシン 受容体拮抗薬であるため、腎機能障害患者や腎動脈狭窄のある患者では腎機能が悪化する可能性があるものの、腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象にした薬物動態試験（資料ト-14）及び腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象にした試験（資料ト-10）の成績からみて、本薬の薬物動態は腎機能正常例と障害例とで差はみられないこと、蓄積性も腎機能障害例で高くなることはないこと、安全性の面でも特に注意すべき副作用は認めなかったこと、の3点から、腎機能障害患者に特別な用量設定の必要はないと考えると回答した。以上から、当該臨床試験の対象となったレベルでの腎機能障害患者においては、安全性について一定の範囲で確認されていると判断するが、JNC-（Arc Int Med 157: 2413-2446, 1997）を参考に、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の腎機能障害患者については慎重投与の対象にすることとしたと回答した。

審査センターは、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上あった 8 症例の臨床検査値の推移を確認し、この回答を了承した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査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審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査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。

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえて、審査センターは、専門協議で特段の問題がなければ、本薬を承認して差し支えないと考える。しかしながら、肝機能障害患者に対する本薬の投与に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 審査報告(2)

平成 14 年 8 月 15 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] テルミサルタン、ミカルディスカプセル 20mg、ミカルディスカプセル 40mg

[一 般 名] テルミサルタン

[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 1 月 17 日 (原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請)

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告(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。

#### 1) 薬物動態に関連する事項

専門協議においては、本薬は血中濃度には大きな個人間差があり、また臨床用量で非線形の薬物動態を示すことから、安全性に問題が生じる懸念があるのではないかとの議論がなされた。また、本薬の有効性及び安全性に関する多くの考察に母集団解析の結果が使用されていることから、解析結果の信頼性をさらに確認する必要があるのではないかとの意見が出された。さらに、本薬の消失のほとんどが胆汁排泄によるものであることから、胆汁排泄促進薬との併用により本薬の血中濃度は影響を受けるのではないかとの意見も出された。これらの議論を踏まえて、審査センターは以下の検討を行った。

#### 薬物動態の個人間変動について

審査センターは、本薬の薬物動態の個人間変動について既承認のアンジオテンシン 受容体拮抗薬と比較し考察するように、申請者に求めた。

申請者はアンジオテンシン 受容体拮抗薬の薬物動態の個体間変動は、プロドラッグ型のロサルタンカリウム及びカンデサルタンシレキセチルに比べ、未変化体型のバルサルタン及び本薬において大きくなる傾向がみられるが、本薬とバルサルタンを比較すると、本薬 80mg 以上の投与において極端に個人差が大きくなると回答した。この回答を踏まえて、審査センターはさらに、本薬が類薬と比べ薬物動態の個人間変動が大きいことが、臨床使用においてどの程度影響があると予想しているのか、申請者に尋ねた。申請者は PK/PD 解析及び PK/有害事象の解析結果 [ 審査報告 (1) へ項、母集団解析参照 ] から、本薬の血漿中濃度の変動による有効性及び安全性への影響は大きくないと考えており、また本薬の用法・用量は「1 日 20mg から開始し漸次増量する」としていることから、個々の患者の有効性及び安全性をみながら投与量の設定が可能と考えたと回答した。さらに薬物動態における個人間変動に関しては、添付文書に情報を記載するとともに、市販後調査で副作用発現症例が空腹時投与又は食後投与のいずれであったか確認できる計画とし、本薬の曝露量と副作用の発現の関連性について情報収集できる調査としたいと回答した。

審査センターは、個々の症例においては血漿中濃度の上昇に依存して副作用が発現して

いることが疑われる症例もあるが〔審査報告(1)、ト項、用法・用量設定の妥当性参照〕本薬は1日20mgから開始して漸次増量する用法・用量であり、個々の患者に応じた投与量の設定は可能と考える。また、これらの薬物動態に関する情報は、適切に医療現場に提供されるべきであると考え。

#### 母集団 PK/PD 解析結果について

審査センターは、定常状態での母集団 PK/PD 解析結果の信頼性について説明を求めた。

申請者は、解析対象データセットにおいて、国内外別に解析を行った場合と国内外データを併合して解析を行った場合の比較、解析モデルを簡略化した場合との比較等について検討し、これら解析での AUC と血圧変化の推定において、AUC の 95% 信頼区間の上限及び下限における血圧変化は、検討したいずれの解析においても同程度であったと説明した。また、これら解析では拡張期血圧を PD の評価指標とした点について、臨床での薬効評価と関連づけた説明を追加するとともに、収縮期血圧を用いた解析結果も提示し、収縮期血圧を用いて解析を行った場合でも同様な考察が導かれると説明した。

審査センターは、薬物動態の特徴を踏まえた上で、臨床適応となる患者集団を対象としたこのような解析から得られた結果は、臨床的に有用な情報であると考え、その際、

収集予定のデータの特性や臨床試験上の制約を考慮して適切な解析モデルを構築すること、解析の限界や解析結果の信頼性の確認のレベルを踏まえて臨床上の影響について考察を行うこと、が重要であると考え。

#### 胆汁排泄促進薬との併用について

審査センターは、胆汁排泄促進薬との併用による本薬の血中濃度への影響の有無について説明を求めた。

申請者は、本薬について、胆汁排泄促進薬を併用した試験成績はないが、文献報告によると、脂溶性の高い薬物は胆汁排泄促進薬の併用により吸収が促進されること (J Hepatol 10:174-179,1990)、いくつかの薬物では、ヒトにおいて胆汁排泄促進薬により胆汁への排泄クリアランスが上昇すると報告されていること (Digestion 56:382-388,1995、Antimicrob Agents Chemother 32:726-729,1988) を説明した。しかし、これらの薬物においても胆汁への排泄促進が血中濃度にどの程度影響を与えるかについては報告されておらず、胆汁排泄促進薬との併用により本薬の胆汁排泄が変化した場合の血中濃度への影響については、現時点では不明であると説明した。また、市販後調査では併用薬についても調査し、相互作用の観点から検討すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

#### 2) 本薬の臨床的位置づけについて

専門協議において、本申請の参考資料として海外で実施されたロサルタンとの比較試験 (資料参ト-6) が提出されていることから、これらの試験結果を踏まえて既承認のアンジオテンシン受容体拮抗薬と比較した場合の本薬の臨床的位置づけについての議論がなされた。

申請者は、本薬の臨床的位置づけについて、ロサルタンとの二重盲検比較試験 (資料参ト-6) 及びバルサルタンとの PROBE 法による比較試験 (無作為割付後、非盲検で投与を

行い、データ処理を盲検下で実施。資料参-11)の成績をもとに、本薬はトラフ値(投与後18~24時間後)の収縮期及び拡張期血圧をロサルタン、バルサルタンに比較して有意に低下させ、モーニングサージによる心血管事故の防止が期待できると主張していた。

しかし、審査センターは、これらの試験成績が資料の信頼性が確認された評価資料ではないこと、上記2試験は海外で承認されている錠剤で実施されており、申請されたカプセル剤との生物学的同等性は評価されていないこと、本薬の体内動態は製剤設計によって大きく影響を受けることが示されていること[審査報告(1)、口、へ項参照]から以上の2試験の成績のみで、類薬と比較した本薬の有効性を議論することは適切でないと判断した。これらの検討も踏まえて、審査センターは他のアンジオテンシン受容体拮抗薬と比べた場合の本薬の有用性は、予測の域を超えず、今回提出された資料からは判断できないと考えている(審査報告(1)、ト項、本薬の臨床的位置づけについて参照)。

### 3) 添付文書の記載について

専門協議の議論を踏まえて、審査センターは、重症肝機能障害患者についても禁忌とすること、薬物動態に及ぼす食事の影響について使用上の注意において注意喚起することを求めた。これに対して申請者は、重篤な肝障害のある患者を禁忌とし、適用上の注意に「本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。(本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。)」と記載すると回答した。審査センターは、これらの回答を了承した。

また、審査センターは、薬物動態に関する検討を踏まえ[1)薬物動態に関連する事項参照]本薬の薬物動態における大きな個人間変動や肝障害、性別及び食事の影響、臨床用量での非線形性及びその機序について、適切に臨床現場に情報提供するよう指摘し、添付文書の記載が改められた。

### 4) その他

#### 市販後調査基本計画について

本薬の市販後調査基本計画書の骨子が申請者から提出された。本薬については使用成績調査を実施することとされ、患者背景、併用薬剤、併用療法、有害事象等について調査を行うものであることを審査センターは確認した。高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者については、使用成績調査より該当症例を抽出し、問題点が検出された場合に特別調査の必要性を検討するとされた。また長期使用に関しては特別調査を実施するとされている。

#### 用法・用量の記載の変更について

審査センターは用法・用量において、1日最大投与量の記載を明確にするよう申請者に求めたところ、用法・用量の記載は以下のように変更され、審査センターはこれを了承した。

<変更後の用法・用量>(下線部変更部分)

通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1

日 20mg から投与を開始し漸次増量する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は 80mg までとする。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは提出された申請内容について用法・用量を以下のように改めた上で本申請を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であり、また原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

#### < 変更後の用法・用量 >

通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。