

衛研発第 3738 号

平成 15 年 11 月 13 日

厚生労働省医薬食品局長 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かかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]： オルメス、オルメス錠 10mg、オルメス錠 20mg

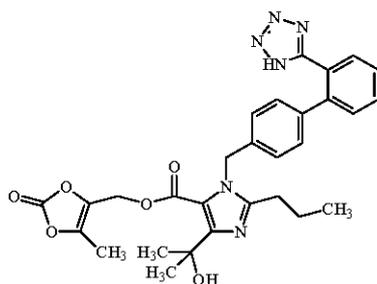
[一般名]： オルメサルタン メドキシミル

[申請者]： 三共株式会社

[申請年月日]： 平成 14 年 5 月 31 日（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：C₂₉H₃₀N₆O₆

分子量：558.59

[化学名]： 英名：(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{{2'-((1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl}}-1H-imidazole-5-carboxylate

日本名：4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-{{2'-((1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル}}-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル

[特記事項]： なし

[審査担当部]： 審査第二部

審査結果

平成 15 年 11 月 13 日

[販 売 名]: オルメス、オルメス錠 10mg、オルメス錠 20mg

[一 般 名]: オルメサルタン メドキシミル

[申 請 者]: 三共株式会社

[申請年月日]: 平成 14 年 5 月 31 日 (製造承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中、オルメサルタン メドキシミル 10mg 及び 20mg を含有する素錠

[審査結果]

降圧効果に関しては、漸増法によるエナラプリル対照二重盲検比較試験において、本薬群 (10～40mg) のエナラプリル群 (5～20mg) に対する非劣性が検証された。また、用量設定試験において、開始用量本薬 5mg での降圧率 (30.4%) は、類薬の承認開始用量 (通常用量の最低用量) における降圧率と同程度であった。以上から、本薬の用量は、開始用量 5～10mg、通常用量 10～20mg、最高用量 40mg と設定することが妥当であり、これらの用量における有効性が検証されていると判断した。

安全性については、エナラプリル対照二重盲検比較試験において、因果関係の否定できない有害事象は、本薬群で有意に低く、国内臨床試験では開始用量の違いにより有害事象の発現に差は認められなかった。海外の固定用量試験では、20mg 以上の投与群にめまいの発現例が多くなる傾向があるものの、重篤な有害事象の発現などの重大な問題は認められていないことから、10mg 以下の用量で投与を開始し、忍容性に応じて漸次増量を行えば、安全性の確保は可能と判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・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、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、1 日 5～10mg から投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg までとする。

審査報告（１）

平成 15 年 9 月 11 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オルメス、オルメス錠 10mg、オルメス錠 20mg
〔一 般 名〕	オルメサルタン メドキシミル
〔申 請 者〕	三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 14 年 5 月 31 日（製造承認申請）
〔剤型・含量〕	1 錠中、オルメサルタン メドキシミル 10mg 及び 20mg を含有する素錠
〔申請時効能・効果〕	高血圧症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 40mg まで増量できる。

II. 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

1. 起原又は発見・開発の経緯及び外国における使用状況等

オルメサルタン メドキシミル（以下、本薬）は、三共株式会社で創製されたビフェニル-イミダゾール構造を有するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬である。本薬はイミダゾール環のカルボキシル基が（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル）メチル基でプロドラッグ化されており、経口投与後、活性体に変換される。

本申請は、基本的に国内臨床試験成績に基づき行われているが、海外で実施された臨床試験に関しては、海外長期投与試験における安全性データ、特別な患者を対象とした臨床薬理試験における薬物動態データを利用する構成で申請された。

本薬は海外においても開発が進められており、米国では 2002 年 4 月、ドイツでは 2002 年 8 月に高血圧症を効能・効果として承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概要>

1) 原薬

本薬は、その構造中に不斉中心を持たず光学異性体は存在しないため、一般特性（物理的・化学的性質）として、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH（ w/v%懸濁液）、解離定数、分配係数、結晶多型について検討されている。本薬は水にはほとんど溶けず、また各種 pH 緩衝液に対しては酸性（pH ）及びアルカリ性（pH ）では若干溶解度が増す傾向が認められているが、弱酸性から中性（pH ～ ）で溶解度が極めて低い。結晶多型の検討は、赤外吸収スペクトル法（IR）、示差走査熱量及び粉末 X 線回折法により行われ、各ロットにおいて結晶多型は観測されず、また各種溶媒による再結晶、粉碎及び加熱・加湿条件下での保存によっても結晶形

に変化は認められていない。

本薬は、を出発物質とし、工程で製造される。工程で単離される合成中間体に対し、社内規格が設定されている。本薬の構造は、元素分析、質量スペクトル、IR、核磁気共鳴スペクトル (^1H 及び ^{13}C -NMR)、X線結晶構造解析により支持されている。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には、性状（外観、におい、溶解性）、確認試験（IR、HPLCの保持比）、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、、定量法（HPLC法）が設定されていた。また、本薬標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR、 ^1H -NMR）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び純度が設定されていた。

原薬の安定性については、長期保存試験 [25°C/60%RH/ポリエチレン製袋（二重）+鋼製ドラム缶/36ヶ月、継続中]、加速試験 [40°C/75%RH/ポリエチレン製袋（二重）+鋼製ドラム缶/6ヶ月] 及び苛酷試験 [温度：60°C/蓋付きガラス瓶/8週間、70°C/蓋付きガラス瓶/4週間、湿度：40°C/31~75%RH/ガラスシャーレ/3ヶ月、温度・湿度：70°C/75%RH/ガラスシャーレ/4週間、光：D₆₅蛍光灯/ガラスシャーレ（フィルムカバー付き）/120万Lx・h] が実施された。加速試験及び温度・湿度に対する苛酷試験において、類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目には経時的変化は認められないとされた。以上の結果から、原薬はリテスト期間 36ヵ月と設定された。

2) 製剤

製剤（オルメス錠 10mg 及び 20mg）は、1錠中にオルメサルタン メドキシミル 10mg 及び 20mg を含有する白色の素錠（割線付き）である。原薬オルメサルタン メドキシミルの弱酸性から中性領域での溶解性は極めて低いため、性改善のために原薬の工程が製造工程中に組み入れられた。10mg 錠及び 20mg 錠とも処方量を除き同一の製造工程（、顆粒、混合顆粒、打錠、包装）で日本薬局方製剤総則錠剤の項に準じて製造される。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観、におい）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験、含量 [定量法（HPLC法）] が設定されている。

製剤の安定性については、長期保存試験（25°C/60%RH/12ヵ月、継続中）、加速試験（40°C/75%RH/6ヵ月）及び苛酷試験（温度：50°C/8週間、70°C/4週間、温度・湿度：40°C/31~75%RH/3ヶ月、光：D₆₅蛍光灯/120万Lx・h）が実施された。温度及び温度・湿度に対する苛酷試験において、溶出率、含量、類縁物質に変化が認められ、70°Cでは錠剤の着色も認められたが、その他の試験項目には経時的変化は認められないとされた。以上の結果から、製剤の有効期間は暫定的に1年と設定された。

<審査センターにおける審査の概要>

原薬のの程度（原薬の）により、原薬の性が異なることが示されていたことから、審査センターは製剤の性と原薬のの関係を示し、製剤の製造工程で設定され

た 工程（工程試験及び工程管理目標値）の妥当性について説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。原薬の平均 と原薬の 試験法 における性には 相関が認められ、平均 が小さい（ の程度が大きい）ほど 性 [試験法 による 分後の 率として測定] は、増加した。一方、原薬の 試験法 における 性と 10mg 錠及び 20mg 錠の 率 [試験法 試験法 分後] には 相関が認められている。よって製剤の 試験規格値を満たす製剤を製造するためには、 工程終了後の原薬の 試験法 に対する 性を規定しておく必要があり、 性の規定には、 試験法を用いた工程試験の設定が妥当であると考えられる。また、 工程は、本製剤の性質を決定する重要な工程であるので、申請書の製造方法にも原薬を 後、製剤を製する旨の記載を追加する。

審査センターは、工程試験の方法及び管理目標値の妥当性を、 試験における の妥当性、製剤の 性とヒト及び動物におけるバイオアベイラビリティとの関係等から検討し、この回答を了承した。

また、原薬の純度試験、残留溶媒の分析法バリデーションについて、申請時には室間再現精度の検討結果が提出されていたが、その内容は不十分であった。室内再現精度の検討が追加実施され、その内容、結果とも問題はないと判断できたため、審査センターは室間再現精度については、これ以上検討を行わなくとも、分析法バリデーションに関する検討はなされていると判断した。

その他、原薬の確認試験として、定量法と同一条件の HPLC の保持比が設定されていたが、定量法と同一条件の確認試験を設定することに意味はなく、IR で本薬の構造の特異性に関する十分な情報を得ることができるとされ、HPLC の保持比による確認試験は削除された。

審査センターはこの変更は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

In vitro 試験

薬理作用に関しては、本薬がプロドラッグであり、生体内においては速やかに加水分解を受けて活性代謝物（RNH-6270）に変換され薬理作用を発現することから、*in vitro* 試験では RNH-6270 について検討が行われた。

① アンジオテンシン II（AII）受容体に対する作用

ヒト AT₁ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）及びヒト AT₂ 受容体を発現させたヒト子宮がん由来 Hela 細胞の膜分画を用いて、RNH-6270 又は比較対照薬の ¹²⁵I-AII の特異的結合に対する作用が検討された。RNH-6270 は、AT₁ 受容体への ¹²⁵I-AII 結合に対し強い阻害（IC₅₀ 値：1.3nM）を示す一方、AT₂ 受容体への ¹²⁵I-AII 結合に対する阻害は弱く（IC₅₀ 値：20000nM）、AT₁ 受容体に対する選択性が示された。また、ウシ副腎皮質膜分画を用いた AT₄ に対する結合性の検討では、アンジオテンシン IV（AIV）の結合に対して影響

を及ぼさなかった。拮抗様式に関しては、ヒト AT₁ 受容体発現膜分画において、¹²⁵I-AII を添加したときの結合型及び遊離型 ¹²⁵I-AII 濃度を測定し、Scatchard プロット、Hill プロット及び Lineweaver-Burk プロットによる検討の結果、RNH-6270 の拮抗様式は競合的なものと推察された。効力比較に関しては、ヒト AT₁ 受容体発現膜分画への ¹²⁵I-AII (0.1nM) の結合に対する RNH-6270 及び類薬の IC₅₀ 値及び阻害定数 (K_i 値) が検討され、AT₁ 受容体の阻害活性を K_i 値で比較すると、RNH-6270 (K_i: 0.57nM) の阻害活性は CV-11974 (カンデサルタン シレキセチルの活性代謝物、0.57nM) 及びテルミサルタン (0.64nM) と同程度であり、イルベサルタン (0.88nM)、バルサルタン (2.2nM)、ロサルタン (8.1nM)、EXP3174 (ロサルタンカリウムの活性代謝物、1.1nM) よりも高かった。結合・解離速度に関しては、³H-RNH-6270 の結合及び解離速度定数 (0.0046 nM⁻¹min⁻¹ 及び 0.018min⁻¹) が、³H-AII の 0.0093nM⁻¹min⁻¹ 及び 0.039min⁻¹ よりも小さな値を示したことから、RNH-6270 は AT₁ 受容体に対して AII よりも徐々に結合し、徐々に解離するものと考察された。

② 各種受容体及びチャネルに対する作用

種々の受容体及びチャネルへの各放射性リガンドの結合に対する RNH-6270 の抑制作用が検討された。RNH-6270 (10μM) により 50%以上の抑制が認められたのは AT₁ 受容体のみであった (IC₅₀ 値: 21nM、K_i 値: 16nM)。

③ 摘出血管アンジオテンシン II 拮抗作用

ウサギの胸部大動脈標本を用いて、RNH-6270 (0.03、0.1、0.3nM) による AII 血管収縮反応に対する作用が検討された。RNH-6270 は CV-11974 と同様に摘出血管 AII 収縮の用量-反応曲線を高濃度側に平行移動させずに最大収縮を濃度依存的に抑制し、insurmountable の AII 拮抗作用を示すものとされた。

なお、RNH-6270 の拮抗作用に関して、受容体結合試験では競合的であることが示され、摘出血管標本の試験では insurmountable であることが示されたことについて申請者は以下のように考察している。AII に対する摘出血管の収縮反応は一過性であり、RNH-6270 のように受容体からの解離が遅い競合拮抗薬を前処置した状態で AII を作用させると、受容体上で AII が RNH-6270 を完全に置換する前に AII による収縮が終了してしまうので大量の AII を作用させても小さな収縮しか得られない。そのため、RNH-6270 は受容体結合試験で競合的拮抗作用を示したにも関わらず、摘出血管標本の試験では insurmountable の拮抗作用を示したものと考えられる。

モルモット胸部大動脈標本を用いた AII 収縮抑制作用の検討では、RNH-6270 はロサルタン及びEXP3174 よりも徐々に AII 収縮抑制作用を発現し、薬物を除去した後も徐々に作用の減弱が認められた。血管組織のレベルにおいても RNH-6270 の作用の発現及び消失が緩徐であるとされた。

In vivo 試験

① アンジオテンシン II 昇圧抑制作用

AII 静脈内投与による昇圧反応に対する抑制作用を指標に AII 拮抗作用が検討された。ラットを用いた試験では、本薬 (0.03、0.1mg/kg) 単回経口投与及び RNH-6270 (0.01、0.03mg/kg)

単回静脈内投与、イヌを用いた試験では本薬（0.3、1mg/kg）単回経口投与により行われ、いずれの試験においても本薬又は RNH-6270 投与により用量依存的で投与 24 時間後においても有意な AII 昇圧抑制作用が認められた。

② 降圧作用

高血圧自然発症ラット（SHR）において、本薬（0.03、0.1、0.3、1mg/kg）の単回経口投与により、すべての用量群で血圧の有意な下降が認められ、0.03、0.1、0.3、1mg/kg 投与の 24 時間降圧面積値はそれぞれ 88、101、145、221%・hr と用量依存的に増大した。SHR に本薬（1mg/kg）を単回経口投与した後の血漿中 RNH-6270 濃度の推移を基に、降圧作用と血漿中薬物濃度の関係について検討され、本薬の降圧作用は血漿中 RNH-6270 濃度よりも遅れてピークに達し、その後血漿中 RNH-6270 濃度が減衰に向かった後も降圧作用が持続していることが示された。

高レニン型高血圧モデルである 2 腎 1 クリップ腎性高血圧ラット（RHR）を用いた検討では、本薬（0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg）の単回経口投与により、0.03mg/kg 以上の用量群で血圧の有意な下降が認められ、0.01、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg 投与群の降圧面積値はそれぞれ 73、239、306 及び 337%・hr と用量依存的に増大し、同じ用量を投与した SHR よりも大きな降圧面積値を示すことが認められたが、deoxycorticosterone acetate（DOCA）食塩高血圧ラットを用いた検討では、本薬（30mg/kg）の投与により、血圧及び心拍数ともに溶媒対照群に比較し有意な変化は認められなかった。正常血圧ラットを用いた検討では、本薬（0.9、3、9、30mg/kg）を単回経口投与したところ、すべての用量群で血圧の有意な下降が認められ、降圧面積値は、0.9、3、9 及び 30mg/kg がそれぞれ 156、188、221 及び 260%・hr で用量依存的に増大したが、SHR に比較すると、同程度の降圧面積値を示す用量はより高用量であった（4-15）。以上より 24 時間降圧面積値は RHR>SHR>正常血圧ラット>DOCA 食塩高血圧ラットの順に大きく、本薬が RA 系に依存した降圧作用を発現することが裏付けられたとされた。

SHR に本薬（0.3、1mg/kg）を 14 日間反復経口投与したところ、用量依存的に血圧が下降し、1mg/kg 群では投与後 24 時間まで血圧の下降が認められた。24 時間平均血圧は 0.3 及び 1mg/kg 群ともに有意な低値を示した。最終投与終了後の血圧は徐々に投与前値に回復しリバウンド現象は認められなかった。24 時間平均心拍数は 1mg/kg 群の投与 1～3 日目に有意な上昇が認められた。

SHR に本薬（1、10mg/kg）を 24 週間反復経口投与したところ、用量依存的な降圧が認められ、投与 3 時間後の平均血圧は 1 及び 10mg/kg 群ともに投与期間中の全測定時点で有意な下降を示した。投与 24 時間後の平均血圧も 1mg/kg 群は投与 16 週以降、10mg/kg 群は投与期間中の全測定時点で有意な下降を示した。降圧に伴う反射性の頻脈並びに血漿及び尿中カテコラミン濃度の変化は認められなかった。

2 腎性 Goldblatt 型（2 腎性 1 腎動脈狭窄）高血圧犬を用いた検討では、本薬（1、3、10mg/kg）の単回経口投与により血圧は対照群に比べ低い値で推移し、1、3 及び 10mg/kg 投与後の降圧面積値は 12 時間までが 61、82 及び 120%・hr、24 時間までが 86、187 及び 227%・hr で、ともに用量依存的な増大が認められた。

同様の腎動脈狭窄術を施して作成した腎性高血圧犬を用いて本薬反復投与時（1、3、10mg/kg、14 日間）の降圧作用が検討された。本薬は、1mg/kg 群では明らかな降圧は認められなかった

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

が、3及び10mg/kg群では対照群よりも低い値で血圧が推移した。

③ 血行動態

SHR及びイヌを用いて、RNH-6270静脈内投与後の血行動態の変化が観察された。SHR及びイヌともにRNH-6270の静脈内投与により血圧の低下が認められ、腎臓での血流量が顕著に増加した。SHRでは、血圧の低下に伴い心拍出量の増加及び総末梢血管抵抗の減少が認められたことから、血圧の低下は総末梢血管抵抗の低下に基づくものとされ、心拍出量の増加は後負荷の減少によるものと考察された。また、腎臓で顕著な血流量の増加及び血管抵抗の減少が認められたことから、総末梢血管抵抗の減少には腎臓の血管拡張の関与が大きいと考察された。

(2) 副次的薬理試験

腎臓に対する作用

SHRに本薬(3、10mg/kg)を20週間反復経口投与した結果、用量依存的な降圧が認められ、蛋白排泄量は3mg/kg群が全測定時点、10mg/kg群が投与20週目を除く全測定時点で有意に減少した。尿中N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)活性及びBUNは本薬投与群が溶媒対照群に比べ低値を示した。投与終了後の病理組織学的検査では、本薬投与群に糸球体硬化及び尿細管傷害の軽減が認められ、本薬は腎臓の機能的変化及び器質的变化を抑制すると考察された。

DOCA食塩高血圧ラットに対して、本薬(3、10mg/kg)を3週間反復経口投与した結果、血圧の低下は認められないものの、尿中蛋白排泄量は10mg/kg投与群で有意な低下が認められたことから、本薬は降圧に依存しない機序によっても、高血圧性腎障害を改善する可能性があると考えられた。

心臓に対する作用

SHRを用いて本薬(1、3mg/kg)の心臓に対する作用が検討された。左心室重量(相対重量)は、溶媒対照群989mg(280mg/100g体重)に対し、本薬の1mg/kg群906mg(256mg/100g体重)、3mg/kg群884mg(252mg/100g体重)ともに有意な低値を示し、左心室の心筋線維径もともに有意な低値であった。この結果より、本薬はSHRの高血圧を改善することにより心臓の負荷を軽減し、心肥大を抑制するものと考察された。

ブラジキニンに対する作用

モルモット気管平滑筋標本を用いて、ブラジキニンによる収縮反応に及ぼす影響が検討された。エナラプリラート(ACE阻害薬マレイン酸エナラプリルの活性代謝物、0.1μM)は低用量(10⁻¹⁰、10⁻⁹M)のブラジキニン収縮を増強したのに対しRNH-6270(1、10μM)は収縮反応に影響を及ぼさなかった。

(3)安全性薬理試験

一般薬理試験

一般薬理試験が実施され、モルモット摘出回腸におけるBaCl₂収縮の抑制(100μg/mL以上)及びAII収縮の抑制(0.001μg/mL以上)、ラット妊娠子宮の収縮振幅の抑制(10μg/mL以上)、モルモット摘出心房における拍動数の抑制(100μg/mL)がRNH-6270で認められた。麻酔イヌにおける血圧低下、呼吸数の増加及び頸動脈血流量の減少並びに頸動脈閉塞昇圧反応の抑制

(300mg/kg)、ラット胃液分泌における総胃液酸度の低下 (100mg/kg 以上)、胃液分泌量の減少 (300mg/kg) が本薬十二指腸内投与で認められた。ラットにおける尿量減少及び尿中電解質排泄の抑制 (各 300mg/kg) が本薬経口投与で認められた。以上より、本薬あるいは RNH-6270 で認められた作用はいずれも軽度であり、また、降圧効果を示す用量を上回る高用量で認められたことから、臨床において問題となる影響はないと考察された。

心臓に及ぼす影響

モルモット乳頭筋活動電位に対する作用が微小電極法により検討され、陽性対照のソタロール (100 μ M) が、90%再分極までの活動電位持続時間 (APD₉₀) に対して延長作用を示したのに対し、RNH-6270 (1、10、100 μ g/mL) は、APD₉₀、静止膜電位 (RP) 及び活動電位高 (APA) に対して有意な影響を及ぼさなかった。また、腹部大動脈にテレメトリ送信機を埋め込んだビーグル犬を用いた試験において、本薬 (10、30、100mg/kg) の投与による心電図波形への影響及び不整脈の出現は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

利尿薬併用投与時の降圧効果

SHR を用いて、本薬 (0.1、1mg/kg) とヒドロクロロチアジド (HCTZ : 10mg/kg) の併用時における降圧効果が検討され、本薬及び HCTZ の併用投与は相加的な降圧作用を示したが、HCTZ の利尿及び尿中電解質排泄作用に対する本薬の影響はないと考察された。

薬効に及ぼす P450 代謝酵素阻害の影響

チトクローム P450 阻害剤 (SK&F-525A : 50mg/kg) を投与したラットを用いて、被験薬静注後の AII 昇圧抑制作用が検討された。ロサルタン (1mg/kg) では AII 昇圧抑制作用に減弱が認められたのに対して、本薬 (0.01mg/kg) の AII 昇圧抑制作用にチトクローム P450 阻害剤の影響はほとんど認められなかった。本薬では、活性代謝物への変換にチトクローム P450 が関与しないため AII 昇圧抑制作用は減弱しなかったものと考察された。

<審査センターにおける審査の概要>

審査センターは、薬効を裏付ける試験において効果の認められた投与量・薬物濃度と臨床における用量・曝露量との関連について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。RNH-6270 は血中で高い蛋白結合性を有することから、動物試験で用いた投与量と臨床における用量との対比は、遊離型 RNH-6270 の曝露量に基づき検討した。ヒトにおける用量での遊離型 RNH-6270 曝露量 (AUC 及び C_{max}) については、健康被験者における単回経口投与時の PK 試験 (5-27) 及び血清蛋白結合率を 99.1% (*in vitro* 蛋白結合試験 : 4-53) として算出した。ラット及びイヌ薬効薬理試験に用いた各投与量の遊離型 RNH-6270 の AUC については、ラットにおける AUC 線形性 (4-40) 及び血清結合率 (98.6%、4-53)、イヌにおける AUC 線形性 (4-46) 及び血清結合率 (95.1%、4-53) の各データを用いて計算した。

In vitro 試験に関して、受容体結合試験では、AT₁ 受容体結合阻害における RNH-6270 の IC₅₀ 値 (0.78~1.3nM) は 0.35~0.58ng/mL に相当し、また、摘出血管での AII 収縮抑制における

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

RNH-6270 の IC₅₀ 値 (0.083nM) は 0.037ng/mL に相当する。臨床における遊離型 RNH-6270 の C_{max} (10mg 投与で 2.46ng/mL) は、これらの値を上回っており、AII 拮抗作用が十分発現していると考えられる。

In vivo 試験の降圧試験に関しては、SHR 反復経口投与試験において、降圧作用が認められた用量:0.3、1 及び 10mg/kg での遊離型 RNH-6270 の AUC はそれぞれ 3.45、11.5 及び 115ng・h/mL と計算され、1mg/kg の用量ではヒトに 10mg 投与時の遊離型 RNH-6270 の AUC (14.1ng・h/mL) とほぼ一致している。単回経口投与の SHR 降圧試験では 0.03~1mg/kg を用いたが、この時の遊離型 RNH-6270 の AUC は 0.345~11.5ng・h/mL と計算され、これら用量のうち低用量 (0.03、0.1mg/kg) は臨床用量での遊離型 AUC より低値である。しかしこれら低用量では、作用のピークに近い時点を除き有意な降圧効果がみられておらず、0.3mg/kg 以上で持続的な降圧作用が観察されている。したがって、持続的な降圧効果がみられる薬物曝露量は、SHR とヒトの間に大きな乖離はないと考える。イヌにおいては降圧作用が認められた 1、3 及び 10mg/kg 投与時の遊離型 AUC は 8.72~87.2ng・h/mL と計算され、これは臨床における遊離型 AUC と大きな乖離はないと考える。

AII 昇圧抑制試験に関しては、ラットにおいて検討された用量:0.03 及び 0.1mg/kg での遊離型 RNH-6270 の AUC は、それぞれ 0.345 及び 1.15ng・h/mL と計算され、ヒトに 10mg 投与時の遊離型 RNH-6270 の AUC (14.1ng・h/mL) よりも低値である。一方、ヒトにおいて 2.5mg の用量で AI (AII の前駆物質) 投与による昇圧が抑制されることが確認されており (5-74 試験)、この用量での Total AUC (440ng・h/mL) から、遊離型 RNH-6270 の AUC は 3.96ng・h/mL と計算される。したがって、AII (AI) 昇圧抑制という観点からは、ラットとヒトは同程度の曝露量で薬効を示していると考えられる。イヌにおいては AII 昇圧抑制が認められた 0.3 及び 1mg/kg 投与時の遊離型 RNH-6270 の AUC はそれぞれ 2.62 及び 8.72ng・h/mL と推定され、ヒト AI 昇圧抑制試験における遊離型 RNH-6270 の AUC に近いものであった。以上より、降圧作用よりも低用量で効果が認められる AII (AI) 昇圧抑制試験では、動物への投与量は、遊離型薬物の曝露量からみて、ヒトにおける用量と大きな乖離はなかったものとする。

以上より、薬効を裏付ける動物試験において、その中心となる降圧効果及び AII 昇圧抑制の試験で効果が認められた用量は、遊離型薬物曝露量を考慮した場合、臨床における用量と大きな乖離はないものとする。また、臨床用量において観察される遊離型薬物の最高血中濃度は、*in vitro* の試験における AII 拮抗作用の IC₅₀ よりも十分高く、薬効を示すのに十分な曝露量であるとする。

審査センターは、遊離型 RNH-6270 による曝露量の比較について、血漿中 RNH-6270 濃度が減少してきてからも降圧効果が持続するなど血漿中濃度を指標にした比較に限界があるものの、薬効を裏付ける試験で検討された投与量について大きな問題はないと判断し、これらの回答を了承した。

審査センターは、一般薬理試験において、モルモット摘出回腸における AII 収縮の抑制が低濃度 (0.001µg/mL 以上) で認められていることに関して、申請者が臨床において問題となる影響はないと判断する根拠について説明を求めた。

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

申請者は、以下のように回答した。腸管には AT1 受容体が存在し収縮反応を媒介することが AII 受容体拮抗薬及び ACE 阻害薬を用いた *in vitro* 実験において示されており (Eur J Pharmacol 240:147-154,1993、J Pharm Sci 79:384-388,1990)、RNH-6270 がモルモット摘出回腸における AII 収縮を抑制することは本薬が AT1 受容体拮抗薬であることから予想される実験結果である。しかし、RA 系の腸管収縮制御における生理学的意義については詳細な研究はなされておらず、RA 系に作用する薬剤が腸管収縮機能へ及ぼす影響についても情報が無いことから、*in vitro* で観察された回腸の AII 収縮抑制作用が臨床において問題となる影響があるか否かについては、*in vivo* における動物実験の結果から考察した。①一般薬理試験の消化管に及ぼす影響を確認した試験において、腸管内輸送及び胃内容物排泄能に対して、300mg/kg の本薬をマウスに経口投与しても影響がみられなかったこと、②ラット、マウス及びイヌを用いた単回及び反復投与毒性試験において、ヒト臨床試験の血漿中濃度を上回る曝露量においても下痢などの消化管機能の異常を示唆する変化が認められなかったことから、本薬を動物に大量投与しても、モルモット摘出回腸を用いた *in vitro* 試験で確認された抑制作用に関連した異常は認められないと考えた。以上より、摘出回腸における AII 収縮の抑制が臨床上的の問題につながることはない判断した。なお、国内臨床試験成績及び外国臨床試験を集計し安全性評価を行った Integrated Summary of Safety (ISS) 報告書の結果においても特に問題となる消化管障害は認められていない。

審査センターは、この回答を了承した。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

非臨床薬物動態については、主にラット (Wistar 系) 及びイヌ (ビーグル) を用いて経口又は静脈内投与により検討した試験成績が、*in vitro* 試験については、主にラット及びヒト由来の生体試料を用いて検討した試験成績が提出されている。被験薬として、オルメサルタン メドキシミル (本薬) 及び活性代謝物 (RNH-6270) 並びにそれらの ^{14}C 及び ^3H 標識体が用いられた。

(1) 吸収

ラットに ^{14}C 標識体及び RNH-6270 を単回経口又は静脈内投与 (1mg/kg)、本薬を単回経口投与 (1~10mg/kg)、イヌに ^{14}C 標識体を単回経口投与 (5mg/kg) 又は静脈内投与 (1mg/kg)、RNH-6270 を単回経口又は静脈内投与 (20mg/body)、本薬を単回経口投与 (12.5~50mg/body) し、血漿中濃度推移、線形性及びバイオアベイラビリティについて検討した。ラット及びイヌに標識体経口投与後の血漿中総放射能は、投与後 30 分~1 時間前後に最高値を示し、RNH-6270 が大部分を占め未変化体は殆ど認められず、ラットでは経口投与時にグルクロン酸抱合体 (RNH-6270-glu) も認められた。ラット及びイヌともに本薬経口投与時の C_{max} 及び AUC は投与量に比例した。本薬及び RNH-6270 経口投与後の RNH-6270 の絶対バイオアベイラビリティ (BA) は、ラットでは 21.5% 及び 4.1%、イヌで 15.5% 及び 7.4% であり、プロドラッグ化による吸収性の改善が示されたとされた。ラットにおいて、本薬の吸収部位は十二指腸から小

腸中部であり、¹⁴C 標識体経口投与時の血漿中放射能及び RNH-6270 濃度には雌雄差は認められず、¹⁴C 標識体 5mg/kg の 21 日間反復経口投与において、投与 1 日及び 21 日目の血漿中総放射能の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

(2)分布

① 組織分布

ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を単回及び 21 日間反復経口投与時の組織分布についてオートラジオグラフィ法による定性的検討及び組織中放射能濃度測定による定量的検討を行った。単回経口投与時には、肝臓に血漿中の約 3 倍の放射能分布が認められ、次いで腎臓への分布が高かったが、放射能濃度は血漿中の約 1/2 であった。消失半減期は血漿 5.58 時間、肝臓 3.65 時間、腎臓 7.35 時間、その他の組織は 4.45~7.66 時間であった。反復投与では、21 日目の投与 1 時間後に胆汁、腎臓、肝臓及び消化管で血液より高い放射能が認められた。1 日目との比較では、腎臓及びハーダー腺では 1 日目の約 2 倍の濃度で放射能は定常状態に達したが、ほとんどの組織では 1 日目投与 1 時間後と同程度の濃度であった。妊娠ラット (13 及び 18 日目) への ¹⁴C 標識体 5mg/kg の単回経口投与において、投与 1 時間後の子宮、卵巣、胎盤及び乳腺に母体血漿の 10~20%前後の放射能が認められ、胎児では 1%以下であった。妊娠 18 日目ラットでは投与 24 時間以降に放射能は最高値を示し、器官形成期よりも周産期の胎盤通過性が高く、胎児からの消失も遅いと考えられた。SHR に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回経口投与後の 1 及び 6 時間の K_p 値 (組織/血漿中濃度比) は、動脈で 0.3 及び 0.49、静脈で 0.49 及び 0.71 であり、骨格筋の値 (0.04 及び 0.13) と比較して高かった。³H-RNH-6270 を静脈内投与 (0.1mg/kg) した SHR の大動脈では外膜及び中膜に分布が認められ、AT₁ 受容体の分布とほぼ一致していた。

② 蛋白結合、血球移行

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける RNH-6270 の *in vitro* 血清蛋白結合率 (1~100 µg/mL) は 94~99%と高く、ヒト血清では大部分がアルブミンに結合すると考えられた。ラット及びイヌにおける *in vivo* 血漿蛋白結合率は 96~99%であった。¹⁴C 標識体を単回経口又は静脈内投与したラット及びイヌの全血中の放射能は主に血漿中に存在し、血球への移行は低かった。

(3)代謝

① 代謝経路

ラット肝及び小腸 S9 画分を用いた加水分解活性の検討、ラット反転小腸を用いた灌流実験及び標識体経口投与時のラット門脈血及び小腸組織内の代謝物の検討より、本薬はラット血漿、肝臓及び小腸において加水分解を受け RNH-6270 に変換され、消化管吸収の際には RNH-6270 への変換とともにグルクロン酸抱合を受け RNH-6270-glu が生成すると考えられた。ヒト血漿、肝臓及び小腸ミクロソームにおける検討の結果、本薬は吸収から循環血に至る過程 (消化管、門脈血及び肝臓) のいずれにおいても速やかに加水分解を受け、ほぼ完全に活性代謝物の RNH-6270 に変換されるものと考えられた。ヒト血漿ではアルブミン及びアシルエステラーゼにより加水分解を受け未変化体としての半減期は約 2 秒と推定された。イヌ及びヒトでは、さらに代謝を受けることなく RNH-6270 として体内から排出されるものと考えられた。本薬の加

水分解において側鎖エステル部分からは diacetyl が生成するが、速やかに acetoin あるいは 2,3-butanediol へと分解された。

② 酵素誘導及び阻害

本薬を 7 日間反復経口投与 (1、50、100mg/kg) したラット肝ミクロソームにおいて、アニリン水酸化酵素活性の増加がみられたが、特定の P450 分子種の誘導は認められず、ヒト培養肝細胞においても各 P450 分子種の活性及び酵素蛋白の誘導は認められなかった。ヒト肝ミクロソームにおける各種 P450 分子種の代謝活性に対する RNH-6270 の影響を検討した結果、阻害がみられた濃度は臨床用量 (10~40mg/日) における血漿中濃度と比較して高濃度であり、ヒトにおける影響が懸念されるものではないと考えられた。

(4)排泄

① 尿中排泄及び胆汁中排泄

ラット及びイヌに標識体 5mg/kg を単回投与したとき、放射能の尿及び糞中への回収は、ラットでは投与後 72 時間までで 1.5%及び 96%、イヌでは 192 時間までで 8.7%及び 83.4%であった。ラットに標識体 5mg/kg を単回経口投与後の胆汁中排泄率は投与後 24 時間までで 49.9%、静脈内投与したラットの胆汁を別のラットに投与したときの 24 時間までの放射能の胆汁中への回収は 20.9%であり、本薬は主に胆汁を介して速やかに糞中に排泄されるものと考えられた。

標識体 5mg/kg を 21 日間反復経口投与したとき、初日の投与後 24 時間までの尿及び糞中への放射能の回収は 0.2%及び 90.7%であり、2 日目以降は 0.2~0.3%及び 95.5~99.9%で推移し、反復投与に伴う変化は認められなかった。

② 乳汁中排泄

分娩後 10 日前後の哺育中ラットに標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められたが、血漿中総放射能濃度よりも低濃度で推移した。

(5)薬物動態学的相互作用

ヒト血清アルブミンに対する RNH-6270 (1、100 μ M) の蛋白結合率は、ワルファリンにより 4~8%前後低下した。HCTZ との間では相互に影響はみられなかった(検討濃度:0.1~10 μ g/mL)。また、本薬の酵素誘導及び RNH-6270 の代謝酵素阻害試験において影響が認められた濃度は臨床用量におけるヒト血漿中濃度と比較して高く、臨床での薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

(6)その他の薬物動態試験

胆管及び腎動脈結紮ラット並びに 5/6 腎摘出ラットに標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、胆管及び腎動脈結紮ラットでは AUC₀₋₁₀ が無処置ラットと比較して 4 倍及び 2.6 倍高値を示し、腎摘出ラットでは MRT₀₋₂₄ が約 38%有意に延長した。

薬効評価に用いた SHR に本薬 1mg/kg を単回経口投与したとき、正常血圧ラットと比較して MRT が延長したが、その他の薬物動態パラメータには差はみられなかった。

<審査センターにおける審査の概要>

審査センターは、本薬は主に小腸、肝臓及び血漿中エステラーゼにより加水分解されるが、本反応が関連する薬物相互作用の可能性について考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬のヒト血漿における加水分解には2種類の酵素蛋白(アシルエステラーゼ及びアルブミン)、小腸及び肝臓ではカルボキシルエステラーゼが関与すると考えている。多くのエステル型のプロドラッグはコリンエステラーゼやカルボキシルエステラーゼにより加水分解されることから、これらの薬物が小腸において本薬の加水分解を競合的に阻害する可能性があるが、これらは血漿中ではアルブミンやアシルエステラーゼの基質にならず本薬の加水分解を完全に阻害する可能性は考え難いため、血漿中 RNH-6270 濃度が変動するような相互作用は起こらないと考える。また、肝臓では本薬の未変化体は殆ど存在しないと考えられるため、小腸での競合があったとしても肝臓において本薬が相互作用薬となる可能性はないものとする。

審査センターは、イヌにおけるペンタガストリン処理及び非処理下での検討に関し、胃内 pH と本薬の絶対 BA の関係について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。ペンタガストリン処理のイヌ(胃内 pH1~2)での本薬の絶対 BA は 19.0%、非処理のイヌ(胃内 pH1~8 の間で変動)では 15.5%であったが、本試験では溶液での投与が行われ、溶解性の差については考慮されていない。粉末(カプセル充填)で投与した場合の絶対 BA は、ペンタガストリン処理及び非処理のイヌで 24.8%及び 12.0%、第Ⅲ相試験用製剤投与時には、テトラガストリン処理及びラニチジン処理(胃内 pH4~7)のイヌで 31.5%及び 15.3%、申請製剤では同様に 29.7%及び 14.6%であり、胃内 pH が酸性側のほうが高い吸収性を示し、この結果は、弱酸性から中性域よりも酸性側で高い溶解性を示す本薬の物性を反映したものである。一方、欧州で実施した制酸剤併用投与試験において、制酸剤併用による血漿中 RNH-6270 濃度の大きな変動は認められていないことから、ヒトにおいては pH の影響は必ずしも大きいものではないと考える。

審査センターは、薬効評価に用いた SHR ラットと WKY ラットでみられた薬物動態の差異について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。SHR では MRT が延長し、これは吸収の立ち上がりの鈍化によることが血漿中濃度推移から推察されるが、SHR において吸収速度が低下したと判断するには至っていない。それ以外の薬物動態パラメータには両系統間で差は認められず、高血圧は本薬の薬物動態に大きな影響を与える因子とはならないものと推察している。しかし、ヒトの薬物動態には様々な因子が影響を及ぼすため、外挿は慎重に行う必要があると考える。

以上より、審査センターは、本薬の薬物動態試験に関しては大きな問題はないと考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1)単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、マウス(500、1000、2000mg/kg)、ラット(500、1000、2000mg/kg)

及びイヌ（1000、2000mg/kg）の経口投与で実施され、いずれも死亡例は認められず、最小致死量はいずれの試験においても2000mg/kg 超と判断された。

活性代謝物（RNH-6270）の単回静脈内投与に関して、マウス（1700、1850、2000mg/kg）への1850mg/kg 以上投与において死亡例が認められ、最小致死量は雌雄ともに1700～1850mg/kgの間と判断された。ラット（1400、1550、1700mg/kg）では1700mg/kg において死亡例が認められ、最小致死量は雌雄ともに1550～1700mg/kgの間と判断された。一般状態の変化では、マウス及びラットともに呼吸不整、自発運動の抑制、ふらつき歩行及び痙攣が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラットで28日間（100、300、1000mg/kg）及び6ヵ月間（30、100、300、1000mg/kg）、イヌで3ヵ月間（30、60、125、250、500mg/kg）及び12ヵ月間（10、40、160mg/kg）の経口投与試験が実施された。また、活性代謝物（RNH-6270）での14日間反復静脈内投与試験がラット（100、200、400mg/kg）及びイヌ（25、100、400mg/kg）で実施された。

ラット及びイヌの反復経口投与試験における無毒性量は、ラット28日間投与試験で1000mg/kg、6ヵ月間投与試験では雄100mg/kg、雌1000mg/kgと判断され、イヌの3ヵ月間投与試験では60mg/kg、12ヵ月間投与試験で160mg/kgと判断された。これらの試験では、腎臓における尿細管上皮の再生像あるいは管腔の拡張、傍糸球体細胞顆粒指数あるいは傍糸球体細胞顆粒の増加、及びBUNの高値がラット及びイヌに共通して認められた。さらにラットでは体重増加抑制及び摂餌量の抑制、摂水量及び尿量の増加、尿蛋白の減少、赤血球系検査項目（RBC、Hb、HCT）の低値、血清カリウム及びクレアチニンの高値、血清ナトリウムの低値、心臓重量の低値及び腎臓重量の高値、並びに腎臓動脈壁肥厚が認められ、イヌでは傍糸球体細胞の過形成が認められた。

活性代謝物（RNH-6270）の14日間反復静脈内投与試験における無毒性量は、ラットで400mg/kg、イヌで25 mg/kgと判断された。ラットでは体重増加抑制、イヌでは嘔吐及び活動性低下、BUNの高値並びに傍糸球体細胞顆粒の増加が認められた。イヌにおける嘔吐及び活動性低下以外は、ラット及びイヌともに本剤の反復経口投与試験で認められた所見と共通したものであり薬理作用に起因した変化とされた。

ラットに28日間反復経口投与（500、1000mg/kg）時に、食塩水又は水道水を摂取させた実験が行われ、水道水摂取群に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少、赤血球検査項目（RBC、Hb、HCT）の低値、BUN、血清カリウム及びクレアチニンの高値等の変化は、食塩水摂取群では軽度あるいは認められなかった。この結果より、これらの変化は体液中ナトリウム平衡の不均衡に起因したものとされ、薬理作用に基づく生体の機能的変化と考察された。また、両群で認められた傍糸球体細胞顆粒指数の増加は、本薬投与によるAII拮抗作用の結果、AIIによるレニン産生のショートループ・ネガティブフィードバック機構が作動不良となり、レニン産生が亢進したことによるものと考えられ、他のAII受容体拮抗薬あるいはACE阻害薬でも報告されていることから（J Toxicol Sci 20: 510, 1995、Arzneimittelforschung 45: 15-18, 1995、Teratology 50: 399-409, 1994、基礎と臨床 26: 4669-4676, 1992、Kidney Int 31: S-148-153, 1987、Lab Invest 71: 543-551, 1994）、RA系に作用する薬剤に共通した変化と考察された。

(3)遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の *in vitro* 試験として、細菌を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてはマウス小核試験が実施され、さらに追加試験として、マウスリンフォーマ細胞(MLA)を用いた遺伝子突然変異試験及びシリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験 (SHE assay)、ラット肝臓不定期 DNA 合成試験及びトランスジェニック (Tg) マウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施された。その他、活性代謝物 (RNH-6270)、側鎖エステル由来の代謝物 diacetyl 及び acetoin について、*in vitro* 試験が実施された。

本薬は、細菌を用いた遺伝子突然変異試験、SHE assay、マウス小核試験、ラット肝臓不定期 DNA 合成試験及び Tg マウスを用いた遺伝子突然変異試験ではすべて陰性であったが、染色体異常試験及び MLA では陽性応答を示した。活性代謝物 (RNH-6270) は、染色体異常試験及び MLA において陽性応答を示した。Diacetyl は、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び MLA において陽性応答を示したが、acetoin は復帰突然変異試験及び染色体異常試験ともに陰性とされた。

(4)がん原性試験

がん原性試験はラットを用いた 24 ヶ月間混餌投与試験 (200、600、2000 mg/kg) とマウスがん原性試験代替法として p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いた 26 週間投与試験 (100、300、1000mg/kg) 及びヒトプロト型発がん遺伝子 c-Ha-ras 導入 Tg マウスを用いた 26 週間投与試験 (1000 mg/kg) が行われた。すべての試験で、腫瘍性病変の発生頻度は本薬投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

なお、米国の承認審査時に、ラットがん原性試験で、本薬投与群の雄で有意な差はないものの腎臓腫瘍が増加し、単純性尿管過形成病変が観察されたことが問題とされ、それに対し各種追加検討及び PWG (病理専門家グループ) によるラットがん原性試験の腎臓標本の再評価が行われた。その結果、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められず、単純性過形成と診断された所見のほとんどが慢性腎症に関連する尿管上皮細胞の肥大と判定され、最終的に FDA は、ラットがん原性試験において催腫瘍性は認められないとの結論を了承した。

(5)生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験 Seg. I (40、200、1000mg/kg)、器官形成期投与試験 Seg. II (40、200、1000mg/kg)、周産期及び授乳期投与試験 Seg. III (0.3、1.6、8、40、200mg/kg) 及びウサギを用いた器官形成期投与試験 Seg. II (0.3、1、3mg/kg) が実施された。

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験 Seg. I では、親動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、一般毒性に対する無毒性量は 40mg/kg 未満と判断されたが、交尾率及び妊娠率に対する影響は認められず、生殖能における無毒性量は 1000mg/kg 超と判断された。また胎児での外表及び骨格異常も認められず、次世代の発生に対する無毒性量も 1000mg/kg 超と判断され

た。

ラットでの器官形成期投与試験 Seg. II では、母体において体重増加抑制及び摂餌量減少、一般状態の悪化を伴う死亡例が認められ、また母性行動不良による出生児の死亡が認められたことから、一般毒性及び生殖に対する無毒性量は 40mg/kg と判断された。さらに、出生児の体重減少及び生後分化の抑制、生存胎児の体重減少及び尾椎化骨核数の減少等が認められ、次世代の発生に対する無毒性量も 40mg/kg と判断された。

ウサギを用いた器官形成期投与試験 Seg. II では、母体において一般状態悪化、体重増加抑制及び摂餌量減少を伴う死亡が認められたが、生殖に対する影響は認められず、一般毒性に対する無毒性量は 0.3mg/kg、生殖に対する無毒性量及び次世代の発生に対する無毒性量は 1mg/kg 超と判断された。ウサギは AII 受容体拮抗薬あるいは ACE 阻害薬に対して感受性が高いことが知られており (Teratology 50: 399-409, 1994、基礎と臨床 26: 4669-4676, 1992、28: 4043-4051, 1994)、そのため本試験における無毒性量がラットより著しく低かったものと考察された。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験 Seg. III では、母体において体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、一般毒性における無毒性量は 8mg/kg と判断された。また、母体の一般状態悪化に伴う出生児の死亡等が認められ、生殖に対する無毒性量は 40mg/kg と判断された。一方、出生児において体重増加抑制、生後分化の遅延及び発育抑制、並びに腎盂拡張を伴う死亡が認められ、次世代の発生に対する無毒性量は 0.3mg/kg と判断された。

各試験において親動物の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、反復投与毒性試験と共通の所見であり、AII 受容体拮抗薬に共通した変化と考察された、しかし妊娠動物ではこれらの変化が強く発現し、出生児では体重増加抑制、生後分化及び発育の抑制が認められ、腎盂拡張を伴う死亡も認められた。

(6)その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験、代謝物及び類縁物質の毒性試験が実施された。

抗原性試験は、マウスを用いた受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験 (0.02、0.2mg/body) 及びモルモットを用いた PCA 並びに全身アナフィラキシー (SANA) 試験 (0.1、1mg/body) が実施された。モルモット PCA 試験において、免疫感受性を高めたアジュバント併用群の 1 例に 10 倍の PCA 抗体価が認められた以外はすべて陰性であったとして、マウス及びモルモットともに抗原性はないと判断された。

代謝物及び不純物の毒性試験としては、活性代謝物 (RNH-6270) について、マウス及びラット単回静脈内投与毒性試験、ラット及びイヌ 14 日間反復静脈内投与毒性試験並びに遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験) が実施された。一方、類縁物質については、不純物に関するガイドライン [「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成 7 年 9 月 25 日薬審第 877 号)、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」(平成 9 年 6 月 23 日薬審第 539 号)] 上、安全性の確認が必要とされるものは、原薬及び製剤ともに RNH-6270 及び RNH-6373 であった。RNH-6373 については、規格値 (原薬及び製剤ともに %) を超えて含有する原薬 (3 ロット: 含有量 ~ %) を用いて、

マウス、ラット及びイヌ単回経口投与毒性試験、ラット及びイヌ 14 日間反復経口投与毒性試験並びにマウス及びモルモット抗原性試験を実施したことから、RNH-6373 の毒性評価は行われているものと判断された。

<審査センターにおける審査の概要>

審査センターはイヌ3ヶ月間反復投与試験の30mg/kg/日投与での死亡原因と本薬の関連について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌの3ヶ月経口投与試験は、0、125、250、500mg/kg 投与及び0、30、60mg/kg 投与の2試験を行ったが、途中剖検例は500mg/kg の雄瀕死1例と30mg/kg の雌死亡1例であった。500mg/kg の瀕死解剖例では摂餌量の低下に続く活動性の低下や一般状態の悪化が見られ、本薬投与に起因すると思われる腎機能関連臨床検査値の異常や腎障害を示唆する病理組織学的変化が認められた。それに対し、30mg/kg 投与で死亡した雌は、一般状態の悪化や臨床検査値の変動、あるいは腎臓の病理組織学的検査での異常所見が認められていない。加えて一般薬理試験中で心臓に及ぼす影響を検討したところ、イヌ心電図変化(10、30、100mg/kg)及びモルモット摘出心筋活動電位波形の双方に影響しないことが確認されている。イヌの自然発生的な死亡発現は非常に稀であるが(0.08% : J Toxicologic Pathol 13: 127-129, 2000)、160mg/kg を12ヶ月投与した場合も死亡例が認められておらず、30mg/kg 投与で死亡した雌動物の死因は不明であるが、本薬による可能性は低いと考える。

審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、遺伝毒性試験の結果について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。染色体異常試験及びMLAで認められた本薬の陽性応答は、代謝物(RNH-6270)あるいはdiacetylに基づくものと考え。代謝物の陽性応答は、*in vivo* 試験では遺伝毒性誘発性が認められていないことから、*in vitro* 条件下でのみ認められる過度の細胞毒性に起因した反応と考える。Diacetylは生体内に存在し、その染色体異常誘発性は既に報告されている反応である(Mutat Res 224: 269-279, 1989)。本薬を投与した際に生成するdiacetylは速やかに分解され、生体内diacetyl濃度は著しく増加することはなく、本薬投与によるdiacetylを原因とする遺伝毒性が誘発される可能性はないものと考え。また、*in vivo* 試験はすべて陰性であったことから、一部の*in vitro* 試験で認められた陽性応答は、本薬の生体における遺伝毒性を示唆するものではないと判断している。なお、*in vitro* 遺伝毒性試験における陽性応答は、本薬と同じ試験系において、ロサルタンあるいはCV-11974により認められており、本薬で認められた陽性応答は、AII受容体拮抗薬に共通した反応と考える。

以上の回答に対し、審査センターは、AII受容体拮抗薬における*in vitro* 遺伝毒性試験陽性応答について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。医薬品の遺伝毒性をまとめた報告(Mutat Res 464:19-34, 2000)では、AII受容体拮抗薬の7剤中5剤で染色体異常を誘発することが示されており、いずれもN-ベンジルイミダゾール誘導体であるという化学構造上の類似点と、*in vitro* 染色体異常試験以外での遺伝毒性試験では陽性応答を示さず、染色体異常誘発が細胞毒性の観察される

用量でのみ認められていることから、過度の細胞毒性に起因する非特異的な反応と判断されている。以上から、本薬の染色体異常誘発は本薬に特異的な反応ではなく、AⅡ受容体拮抗薬に共通して認められる反応であると考えている。

審査センターは、以上の回答に関して、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の陽性反応について、本薬の培養液中における変化を考慮した上で考察されていること、さらに、細菌を用いた復帰突然変異試験での用量設定試験結果とその再現性について確認し、回答を了承した。

審査センターは、生殖発生毒性試験、ラット周産期及び授乳期投与試験において、F1雄及び雌での次世代の発生に対する無毒性量が0.3mg/kg/日であったことから、本薬臨床使用時の次世代に対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように考察した。0.3mg/kgは、臨床用量としてはほぼ20mg（体重60kg換算）であり、 $AUC_{0-\infty}$ による比較でも、無毒性量投与時の血漿中薬物濃度は臨床使用時の血漿中薬物濃度を下回る可能性がある。よって臨床使用時の次世代に対する安全性は確保できないと考え、申請時より妊娠または妊娠している可能性のある婦人に対する投与は禁忌としたが、Seg.Ⅱ、Seg.Ⅲ試験で次世代の発生に対する影響も認められ、哺育中のラットでは乳汁移行も確認されているため、授乳婦に対してもやむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨の記載を添付文書に行うこととする。

審査センターは、この回答を了承した。

海外において、本薬とHCTZの配合剤による臨床試験が進行中であることから、配合剤の毒性試験として、単回投与毒性試験（ラット、イヌ）、反復投与毒性試験（ラット、イヌ）、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験；マウス、ラット）の結果が参考資料として示された。これらの試験のうち、ラット・イヌ反復投与毒性試験及びラット胚・胎児発生に関する試験において、配合剤投与群では本薬単独投与群に比べ、ラットにおける慢性腎症の早期発症、イヌにおける急性腎不全による死亡など、毒性の増強が確認された。申請者は、ナトリウム補給試験等の検討から、HCTZの併用により、本薬の腎臓への薬理作用が増強され、毒性所見が強く発現したものと考察している。

審査センターは、HCTZを併用使用する場合には、腎臓に対する過剰な薬理作用発現に十分な注意が必要であると考え、添付文書等における併用時の注意喚起については、HCTZ併用臨床試験の成績等に基づき判断する必要があると考える。（臨床に関する資料参照）

審査センターは、その他、本薬の毒性試験に関しては大きな問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

1)臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

生物薬剤学及び関連する分析法の概要

(1)臨床試験に使用した分析法

血漿中 RNH-6270 の測定は、カラムスイッチング蛍光検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS)、尿中についてはカラムスイッチング蛍光検出 HPLC、逆相蛍光 HPLC 又は LC-MS/MS により行った。血漿中濃度測定は計 5 施設で実施されたが、未知濃度添加検体の測定により直接あるいは間接に施設間比較が行われ、試験成績の相互利用は可能であるとしている。

(2) バイオアベイラビリティ (BA) に関する試験

外国において、BA に関する 3 試験 (5-52、5-53、5-54) が実施され、いずれも参考資料として提出された。

5-52 試験において、健康な外国人男性 24 例を対象にクロスオーバー法により、本薬 20mg (錠剤、水性懸濁剤)、RNH-6270 溶液 16mg を空腹時経口投与及び RNH-6270 溶液 16.2mg を 5 分間持続注入したとき、経口投与時の RNH-6270 の絶対 BA は、25.6% (錠剤)、21.4% (懸濁剤) 及び 4.5% (RNH-6270 溶液) であった。

5-53 試験において、健康な外国人男性 6 例を対象に ¹⁴C 標識体を単回経口投与したとき、投与後 24 時間にわたる放射能の血中/血漿中濃度比は約 0.4~0.7 の範囲内であり、血漿中総放射能の推移は RNH-6270 の推移と一致した。放射能の尿及び糞中への回収は、それぞれ 9.9~16.3% 及び 64.6~89.6% であり、未変化体は検出されず大部分は RNH-6270 であった。

5-54 試験において、健康な外国人 34 例を対象に RNH-6270 を単回静脈内投与 (1~32mg) したとき、RNH-6270 の AUC 及び Cmax は用量に比例するとされた。

(3) 食事の影響の検討

RNH-6270 の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討は国内で 2 試験実施された (5-2、5-1)。外国においても同様な試験が 1 試験実施され、参考資料として提出された (5-55)。

5-2 試験において、日本人健康成人 12 例を対象にクロスオーバー法により、申請製剤 20mg を食後 (高脂肪食又は低脂肪食) あるいは空腹時単回投与したとき、RNH-6270 の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ の幾何平均値の比の 95% 信頼区間はそれぞれ [0.90, 1.17] 及び [0.86, 1.02] (低脂肪食/空腹時)、[0.86, 1.11] 及び [0.82, 0.98] (高脂肪食/空腹時) であった。

以上の結果及び予備的検討として実施した日本人健康成人を対象とした 8mg 投与による検討 (5-1) 並びに欧米健康成人を対象とした 20mg 投与による検討より、本薬の薬物動態は食事による影響を受けないと判断された。

(4) 生物学的同等性試験

開発段階で実施された製剤処方及び製造方法の変更に関して、国内において、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験製剤 20mg 錠、第Ⅲ相試験製剤 10mg 錠及び 20mg 錠、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤 10mg 錠、第Ⅲ相試験製剤及び申請製剤 20mg 錠並びに申請製剤 10mg 錠及び 20mg 錠について、生物学的同等性試験が実施され、それぞれの製剤間は生物学的に同等であるとされた (5-3、5-4、5-5、5-6、5-7)。

国内申請製剤及び外国臨床試験製剤 (10mg 及び 20mg) については、外国はフィルムコート錠、国内は素錠との相違がある。国内外製剤間の生物学的同等性試験は実施していないが、同一含量の製剤間で 1 分後の溶出率を比較した結果、国内外製剤間の溶出挙動は同等と考えられた。

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

臨床薬理の概要

(1) ヒト生体試料試験の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の詳細は非臨床の「薬物動態」において示され、動物の結果と併せて総合的に評価された。ヒト血清蛋白を用いた蛋白結合に関する検討、ヒト培養肝細胞を用いた CYP1A2、2E1 及び 3A4 の代謝活性に対する RNH-6270 の影響、ヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種による代謝反応、ヒト血漿、肝及び小腸ミクロソームを用いた本薬から RNH-6270 への変換の検討結果より、本薬の蛋白結合に及ぼす他薬（ジアゼパム、ジギトキシン、ワルファリン）の影響により臨床において相互作用を生じる可能性は低いと考えられ、本薬と HCTZ は相互に蛋白結合に影響を及ぼさず、酵素誘導あるいは代謝酵素阻害に基づく薬物相互作用を起しにくいものと考えられた。

(2) 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験として実施された主な試験は、健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験、患者を対象とした反復投与試験、特別な集団を対象とした試験、薬物相互作用に関する試験及び PK/PD 試験であり、国内で実施された 11 試験及び外国で実施された 2 試験（肝及び腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験）が本薬の臨床薬物動態を評価する主な試験として、外国で実施された他の第 I 相及び薬物相互作用試験が参考資料として提出された。加えて、国内外計 12 試験を対象に母集団薬物動態解析が実施され、高血圧症患者及び健康被験者を対象に反復投与した計 8 試験における日本人と欧米人の薬物動態の比較が行われた。

① 健康被験者における薬物動態

単回投与試験

日本人健康成人男性を対象に、本薬 5、10、20 及び 40mg を空腹時単回経口投与（非盲検、各群 6 例）したとき、血漿中に RNH-6270 が認められ、投与後 1.7～2.2 時間に C_{max} を示し、半減期 8.7～11 時間で消失した。 C_{max} 及び AUC の幾何平均値（範囲）は、それぞれ 5mg 投与時で 149.0 (116.1～197.4) ng/mL 及び 875.2 (675.1～1157.6) ng·h/mL、10mg 投与時で 273.5 (214.9～330.5) ng/mL 及び 1561.3 (1301.0～2023.4) ng·h/mL、20mg 投与時で 469.7 (379.5～658.1) ng/mL 及び 2796.0 (2226.8～4284.8) ng·h/mL、40mg 投与時で 996.3 (836.2～1248.0) ng/mL 及び 5699.5 (3862.7～6677.0) ng·h/mL であり、投与量に比例した。投与後 48 時間までの RNH-6270 の尿中排泄率はほぼ一定であり、11.7～14.6%であった（5-27）。開発初期に実施された 5-26 及び 5-22 試験では、単回投与時の薬物動態及び安全性の検討とともに、RNH-6270 への変換及び血清蛋白結合率についても検討され、1～16mg 投与時、ヒト血漿、尿及び糞中に未変化体はほとんど検出されず RNH-6270 への変換は良好であること、8mg 投与後 2 時間の血清蛋白結合率は 99.6%（平均値）であることが示された。

外国人健康成人男性を対象に、プラセボ及び本薬 10～160mg（5-59）あるいはプラセボ及び本薬 10～320mg（5-60）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中 RNH-6270 は 1～2.8 時間で C_{max} に達し、消失半減期は 11.8～14.7 時間であった。160mg 以上の高用量群では RNH-6270 の C_{max} 及び AUC の増加は飽和する傾向が認められた。

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

反復投与試験

日本人健康成人男性を対象に、本薬 10、20 及び 40mg 並びにプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（単盲検、各用量 9 例、プラセボ 3 例、第 1 及び 7 回目は空腹時投与）したとき、血漿中 RNH-6270 濃度は第 5 回目投与までに定常状態に達し、初回投与時の C_{max} 及び AUC の平均値（SD）は、10mg 投与時で 319.2 (78.0) ng/mL 及び 1860.6 (490.2) ng·h/mL、20mg 投与時で 468.6 (72.4) ng/mL 及び 3010.6 (716.6) ng·h/mL、40mg 投与時で 1016.7 (247.0) ng/mL 及び 6092.2 (1510.4) ng·h/mL であり、最終反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（SD）は、10mg 投与時で 347.2 (64.7) ng/mL 及び 1982.0 (533.5) ng·h/mL、20mg 投与時で 546.4 (108.2) ng/mL 及び 3346.2 (546.8) ng·h/mL、40mg 投与時で 1117.1 (317.1) ng/mL 及び 6574.9 (1787.3) ng·h/mL であり、40mg までの範囲で線形の薬物動態を示すと考えられた。初回及び最終回投与後 24 時間までの RNH-6270 の尿中排泄率は 11.9～15.5% の範囲であった（5-25）。開発初期に実施された 5-23 及び 5-24 試験では、それぞれプラセボ対照に本薬 16mg 及び 40mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与の検討が行われ、血漿中 RNH-6270 は投与後速やかに定常状態に達し、反復投与時の薬物動態は単回投与時と類似しているとされた。

外国人健康成人男性を対象に、プラセボ及び本薬 20、40、80mg を 1 日 1 回 10 日間（5-61）、プラセボ及び本薬 40、80mg を 1 日 1 回 14 日間（5-62）あるいは本薬 2.5、5、10、20、40mg を 1 日 1 回 7 日間（5-63）反復経口投与時の結果より、反復投与による蓄積は小さく、80mg までの用量範囲で線形の薬物動態を示すとされた。

② 患者における薬物動態

患者における薬物動態の検討は、国内外で 10 試験実施され（5-34、5-28、5-43、5-30、5-31、5-75、5-64、5-79、5-65 及び 5-32）、5-28 試験以外は、特別な集団における薬物動態及び PK/PD 試験においてそれぞれ記述された。なお、5-43 試験では薬物動態パラメータについては十分な評価は行われなかった。

高血圧症患者における薬物動態

日本人本態性高血圧症患者を対象に、本薬 40mg を 7 日間反復経口投与（非盲検、10 例）したとき、7 日目の血漿中 RNH-6270 の C_{max} 、 AUC_{0-24} の幾何平均値及び T_{max} 、消失半減期の算術平均値（範囲）はそれぞれ 1008.5 (589～1440) ng/mL、7848.0 (4670～11900) ng·h/mL、2.6 (2～4) 時間及び 6.0 (4.83～7.54) 時間であった（5-28）。

③ 特別な集団における薬物動態

高齢者

日本人高齢（65～78 歳）及び非高齢（21～31 歳）健康被験者に、本薬 10mg を食後単回経口投与（非盲検、各群 6 例）したとき、RNH-6270 の T_{max} （平均値）は、非高齢者の 2.83 時間から高齢者で 4.5 時間に延長し、 C_{max} 及び AUC_{0-24} については、高齢者/非高齢者の幾何平均値の比はそれぞれ 1.03 及び 0.94 であったが、高齢者及び非高齢者における幾何平均値の対数変換後の標準偏差は、 C_{max} で 0.35 及び 0.10、 AUC_{0-24} で 0.31 及び 0.14 と高齢者においてばらつきが大きく、95%信頼区間はそれぞれ [0.68, 1.31] 及び [0.76, 1.41] であった。腎クリア

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

ランスについては両群間に差は認められなかった (5-29)。

外国人高齢 (65~73 歳) 及び非高齢 (22~44 歳) 高血圧症患者に、プラセボ及び本薬 80mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、投与 10 日目の RNH-6270 の C_{max}、T_{max}、消失半減期及び投与後 24 時間までの尿中排泄率に群間で差はみられなかったが、高齢者の「定常状態における投与間隔毎の血漿中濃度-時間曲線下面積」(AUC^{ss}_τ) は非高齢者の約 1.3 倍であった (5-64)。外国人超高齢 (75~81 歳) 及び非高齢 (22~44 歳) 高血圧症患者に、本薬 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、超高齢者における初回投与時の AUC₀₋₂₄ 及び AUC^{ss}_τ は非高齢者の 1.47 倍及び 1.44 倍であり、消失半減期は 16.49 時間に延長 (非高齢者 12.3 時間) した (5-65)。外国人高齢者における薬物動態の変化には腎クリアランスの低下が関与していると考察された。

腎機能障害患者

腎機能障害の程度が軽度、中等度及び重度 (クレアチニン・クリアランス (CL_{cr}) : 40~59mL/min、20~39mL/min 及び <20mL/min) の外国人被験者及び腎機能正常者に本薬 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (非盲検、それぞれ 8 例、9 例、9 例及び 8 例) したとき、初回投与時の AUC₀₋₂₄ は腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度障害者ではそれぞれ約 1.5 倍、1.6 倍及び 2.0 倍、AUC^{ss}_τ については、それぞれ約 1.6 倍、1.8 倍及び 2.8 倍であった (5-32)。腎機能低下を伴う高血圧症患者 (血清クレアチニン 1.55~3.64mg/dL、年齢 30~66 歳) に本薬 5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (非盲検、8 例) したとき、投与 1 日及び 7 日目の RNH-6270 の血漿中濃度及び尿中平均排泄率に差は認められなかったが、各被験者の血清クレアチニン濃度が高いほど C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ が高値となる傾向が認められた (5-30)。

肝機能障害患者

肝機能障害の程度が軽度及び中等度 (安定した状態の肝硬変患者で修正版 Child-Pugh スコアが 5~6 及び 7~9) の外国人被験者及び肝機能正常者に本薬 10mg を空腹時単回経口投与 (非盲検、それぞれ 4、8 及び 12 例) したとき、軽度及び中等度障害者における RNH-6270 の AUC は正常者のそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍であった。投与後 96 時間までの尿中排泄率は肝機能障害患者で増大していた (5-31)。

性別の影響

外国人健康成人男女を対象に、本薬 20mg を空腹時単回経口投与 (非盲検、18 及び 17 例) したとき、女性での C_{max} 及び AUC は男性の値の 1.1 倍及び 1.2 倍、T_{max} 及び消失半減期 (平均値) は 2.00 及び 18.72 時間 (男性 : 1.75 及び 14.8 時間)、腎クリアランスの値は男女間で同じであった。これら男女間でみられた差については体重の差 (男性 : 74.8kg、女性 : 65.3kg) に起因するが、臨床上問題となる差ではないと考察された (5-66)。

以上の集団における用量調節の必要性の判断は、これら試験成績、母集団薬物動態解析、有効性及び安全性を含め考察を行ったとしている。

④ 薬物相互作用

薬物相互作用の検討は外国において健康被験者を対象に 5 試験実施され、ワルファリン

(5-67)、ジゴキシシン (5-68)、制酸剤 (5-69)、プラバスタチン (5-70)
及び HCTZ (5-71) との併用について検討された。

ワルファリン投与 (2.5~7.5mg : プロトロンビン時間が一定範囲に維持される投与量に設定) において、二重盲検クロスオーバー法により本薬 40mg 及びプラセボを 7 日間併用したとき、ワルファリン光学異性体の定常状態時 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ 並びにプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間について算出した薬力学パラメータについて、本薬あるいはプラセボ併用時の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的に同等とみなされる範囲内であった。また、RNH-6270 の薬物動態は 40mg 反復投与時 (5-62) 及び (5-61) と差はないとされた。

ジゴキシシン 0.375mg 投与において、二重盲検クロスオーバー法により本薬 20mg 及びプラセボを 7 日間併用したとき、本薬あるいはプラセボ併用におけるジゴキシシンの定常状態時 C_{max} 及び AUC_τ の比の 90%信頼区間は生物学的に同等とみなされる範囲内であり、RNH-6270 の薬物動態は 20mg 反復投与時 (5-61) と差はなかった。

制酸剤 800mg 投与において、非盲検クロスオーバー法により本薬 20mg を 5 日間併用し、RNH-6270 の薬物動態に関して本薬単独投与時を対照に比較したとき、生物学的同等性の主要パラメータとした RNH-6270 の AUC_τ^{ss} は制酸剤併用時に減少し、比の 90%信頼区間は [1.03, 1.26] であった。

非盲検クロスオーバー法により、本薬 20mg、プラバスタチン 20mg 及び本薬 20mg+プラバスタチン 20mg を 7 日間反復経口投与したとき、RNH-6270、プラバスタチン及び RMS-416 (プラバスタチンの異性体) の AUC_τ^{ss} は単独投与時と比較して、併用時で約 25%、21%及び 30% 減少し、C_{max} についても同様の低下が認められた。

非盲検クロスオーバー法により、本薬 20mg、HCTZ25mg 及び本薬 20mg+HCTZ25mg を 7 日間反復経口投与したとき、HCTZ の AUC_τ^{ss} 及び C_{ssmax} は単独投与時と比較して約 20%低下した。

以上より、本薬とワルファリン及びジゴキシシンとの併用で薬物動態上の相互作用は認められず、ワルファリンで安定化された被験者の凝固因子に影響を及ぼさないと考えられた。制酸剤との併用における RNH-6270 の AUC の低下は臨床的な意義は小さいと考えられた。プラバスタチン及び HCTZ 併用については、臨床的な影響を有効性及び安全性も含め考察された。

⑤ PK/PD 試験

国内軽症・中等症本態性高血圧症患者 58 例 (薬物動態解析症例 56 例、23~46 歳) に対して、本薬 10mg、20mg 又はプラセボ錠を 14 日間投与 (二重盲検、並行群間比較試験) し、24 時間 ABPM による血圧測定を観察期と投与 14 日後に、RNH-6270 の薬物動態を投与 14 日目に評価した。RNH-6270 の AUC₀₋₂₄ と ABPM による拡張期血圧昼間平均値の血圧下降度を主要な変数として解析した結果、Linear モデルによる当てはめが最も良好であり、本薬 10~20mg の範囲では血漿中濃度上昇に伴い血圧下降度は増加することが示唆された (5-34)。

外国人軽症・中等症本態性高血圧患者 292 例 (28~87 歳) に対して、本薬 2.5mg、5mg、10mg 又はプラセボを 12 週間投与し、治療期間中 24 時間 ABPM 及び坐位による血圧測定を行い、8 週時における拡張期血圧の変化と RNH-6270 の定常状態 AUC₀₋₂₄ には有意な負の相関 (P=0.023)

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

が認められた (5-79)。

⑥ 総括的薬物動態の集計 (日本人及び外国人における薬物動態の比較)

国内外で高血圧症患者を対象に本薬を反復投与した 6 試験 (国内：5-28、5-34 及び 5-30、外国：5-79、5-65 及び 5-32)、健康被験者を対象に臨床用量を含む用量を反復投与した 2 試験 (国内：5-25、外国：5-63) 及びこれら全 8 試験について RNH-6270 の AUC について比較したところ、高血圧患者、健康被験者及び総括的薬物動態集計全対象者における日本人と外国人の AUC の相対差*は、それぞれ約 9%、約 33%及び約 17%であった。

* (日本人 AUC - 外国人 AUC) / 日本人 AUC として評価

⑦ 母集団薬物動態解析

国内臨床用量が投与され、日本人及び外国人における薬物動態を比較することが可能な健康被験者及び高血圧症患者を対象とした 6 試験 (5-25、5-34、5-43、5-28、5-79 及び 5-63) 並びに特別な集団を対象に実施した 6 試験 (5-29、5-30、5-31、5-64、5-65 及び 5-32) の計 12 試験を対象に RNH-6270 の AUC に影響を及ぼす可能性のある因子 (民族、性、年齢、体重、腎機能、肝機能) について母集団薬物動態解析を行い探索的に検討された。

本薬の経ロクリアランス CL/F に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、体重及び腎機能が示唆されたが、最も影響を及ぼしたのは腎機能であり、腎機能正常者の血清クレアチニン濃度を 1mg/dL とし、軽度・中等度及び重度の腎機能低下者をそれぞれ 1.5~3mg/dL 及び 3mg/dL 以上とした場合、AUC はそれぞれ約 15%及び 46%増加すると算出された。平均的な欧米人男性患者 (体重 80kg、血清クレアチニン 1mg/dL、年齢 50 歳) と平均的な日本人男性患者 (同 60kg、1mg/dL、50 歳) における AUC を比較するとその相対差は 11.3%となり、総括的薬物動態集計結果と矛盾しないと考えられた。

<審査センターにおける審査の概要>

審査センターは、本申請において、日本人と外国人との薬物動態の比較及び用量調節の必要性に関する考察を AUC に基づいて行っていることを踏まえ、本薬の有効性及び安全性の評価における AUC の意義について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬について、投与量と AUC 又は C_{max} はそれぞれ比例関係にあることを確認しており、主要な薬理作用である降圧効果の発現様式において、血中濃度が消失した後も作用は継続し、24 時間持続的で安定した効果が得られている。また、降圧作用に関する PK/PD 解析において、AUC と降圧効果に良好な相関を認めている。安全性については、曝露量と安全性を同時に評価した試験は少なくとも十分な検討は行っていないが、一般的に安全性も曝露薬剂量と関連すると考えられるため、AUC を指標として民族間の比較等を行うことは妥当であると考えた。

また、審査センターは、リスク・ベネフィットを考慮した特別な集団における用量調節の必要性に関する考察は AUC の上昇の程度と有効性及び安全性の成績を考慮して行ったとしている点に関し、①用法・用量との関連で考慮すべき曝露量の変動について、②本薬の曝露に影響

を及ぼす因子を複数有する場合の AUC の上昇と安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。①について、肝障害患者、腎障害患者及び高齢者等に対する用法・用量は、各集団における薬物動態及び有効性・安全性を検討した臨床試験成績並びに類薬（ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン）の用法・用量と薬物動態の成績を勘案の上決定し、これら集団における本薬の曝露量変動の程度について用法・用量に直接的に反映させる明確な基準は設定していない。肝障害患者では、AUC の増加が確認されたが増加の程度は類薬と同程度であった。肝障害患者を対象とした有効性・安全性の検討は実施しておらず、用法・用量及び使用上の注意については類薬同様慎重投与とした。腎障害患者では AUC は類薬と同様に増加した。軽度・中等度腎機能障害を伴う高血圧患者への本薬 10 及び 20mg 投与において（5-32）、腎機能正常者同様に用量の増加に伴う降圧効果がみられ、安全性でも特に問題ないことが確認された。また、国内臨床試験においても腎機能低下傾向の認められる患者と認められない患者での有害事象の発現率に差はなかった。腎機能障害を伴う高血圧患者における血圧のコントロールは重要であり、軽度・中等度の腎機能障害を伴う高血圧症では用量調節の必要はないと考えるが、重篤な腎機能障害を有する患者に対しては、血清クレアチニンが 3mg/dL 以上の患者における有効性・安全性の検討は行っていないこと、ACE 阻害薬の使用における注意（Arch Intern Med 157:2413-2446,1997）を踏まえ、類薬同様に慎重投与とした。高齢者では非高齢者に比べ AUC の上昇が認められたが、降圧効果及び因果関係が否定できない自覚症状の発現率に差は認められなかった。臨床検査値については一部の項目について異常変動の発現率が高齢者で若干高くなる傾向が認められたが、いずれの発現率も 5% 未満であり変動の程度も軽度であった。以上より、高齢者に対して用量調節は不要と考えられたが、一般に高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られていることなどを踏まえ、類薬と同様に慎重投与とした。

②について、母集団薬物動態解析により RNH-6270 の AUC への影響が示唆された性別、年齢、体重及び腎機能に関して検討し、これら影響因子を複数有する日本人患者において予想される AUC の変動を推定したところ、高齢・体重 50kg・軽度・中等度の腎機能障害女性患者では、平均的な日本人男性患者と比較して AUC は 47.5% 増加すると予想された。これら因子を複数有する場合の有害事象及び重篤な有害事象の発現率について集計した結果、有害事象の増加を示唆する明らかな傾向は認められなかったが、体重 60kg 未満の女性高齢者では、本薬で留意すべき臨床検査値異常変動である赤血球系、腎臓系及び肝臓系の臨床検査値異常変動の発現率がやや高かった。本検討においては、試験デザイン（漸増法）の特性上、臨床検査値異常変動と発現までの用量及び発現時期の関係を厳密に検討することは困難であり、今回の集計結果の解釈には限界があると考えられる。

以上の回答について、審査センターは、試験デザイン上の限界はあるものの薬物動態への影響因子を複数有する患者では AUC の増加が予想され、本薬で留意すべき臨床検査値異常変動の発現率が高い傾向がみられていることから、AUC 上昇が予想される患者における用法・用量については、十分な検討が望ましいと考える（臨床的有效性及び安全性の項参照）。

審査センターは、薬物相互作用の検討に関し、主に以下の点の説明を求めた。

① RNH-6270 の消失は腎クリアランスが約 40%、腎外クリアランスが約 60%とされている

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

が、それぞれのクリアランス機構及び薬物動態の観点からの併用薬についての考察

② 利尿薬及び降圧薬との併用による薬物動態への影響

申請者は以下のように説明した。①について、RNH-6270 の胆汁への排泄及び肝臓への取り込みに関して新たに検討を行った。EHBR (Eisai hyperbilirubinemic rats) では、RNH-6270 静脈内投与時の胆汁への排泄が減少し、RNH-6270 の胆汁への排泄にはMRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) が関与すること、発現細胞を用いた検討により、ヒトにおけるRNH-6270 の肝臓への取り込みに少なくとも一部分は有機アニオントランスポーターOATP-C (LST-1/OATP2) が関与することが示唆された (追加参考資料 [4-115](#) 及び [4-195](#))。また、腎排泄については、ヒトに RNH-6270 を静脈内投与時の腎クリアランスの値より、RNH-6270 は糸球体濾過に加え能動的に分泌を受けて排泄されるものと考えられる。本薬とプラバスタチンとの併用でみられた薬物動態の変化については、両薬物並びにプラバスタチンの異性体の血漿中濃度が減少したこと、発現細胞を用いた検討では比較的大きなKm 値を示すことなどから、胆汁排泄及び肝臓への取り込みに起因する可能性はなく、吸収過程にその原因があるものと予想している。また、P-glycoprotein を介して腎排泄されるジゴキシンの併用試験において、本薬及びジゴキシンの血漿中濃度に変動は認められず、臨床においてP-glycoprotein を介した相互作用はないものとする。

②について、利尿薬との相互作用については、HCTZ との併用試験により、RNH-6270 の血漿中濃度はHCTZ 併用の影響を受けなかったが、HCTZ のAUC は約20%低下した。HCTZ の腎クリアランスが約20%上昇していることから、RNH-6270 による腎再吸収率の低下あるいは腎血流量の増加による腎排泄の促進が考えられる。しかし、このAUC の低下は被験者間の変動の大きさを考えると臨床的に意味のある変動ではないと考えている。また、利尿薬以外の降圧薬との相互作用については、臨床で併用が予想されるβ遮断薬及びカルシウム拮抗薬に関し、外国において実施中のアテノロール及びアムロジピンの相互作用試験 (追加参考資料 [5-86](#) 及び [5-87](#)) では、いずれも単独投与時との間で薬物動態に差はみられず、薬物動態上の相互作用は示唆されていない。

審査センターは、提出された試験成績について確認し、以上の説明について了承した。

この他、審査センターは、母集団薬物動態解析及びPK/PD 解析における解析モデル設定の経緯及び解析結果の妥当性について照会した。

以上より、審査センターは、提出された試験成績より、本薬の曝露が上昇する可能性のある患者における安全性については市販後にも引き続き検討する必要があると考えるが、それ以外には本薬の臨床薬物動態に関しては大きな問題はないと考える。

2) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

国内で実施された第I相試験6試験、第II相試験6試験、第III相試験1試験、長期投与試験1試験を含む一般試験6試験、臨床薬理試験3試験の計22試験が評価資料として提出された。なお、この分類は審査センターが考えるものであり、申請者の分類とは一部異なる。また、申請者は海外臨床試験成績も評価資料として提出しているが、安全性評価の為に使用するとして、

外挿可能性の検討はなされていない。審査センターは、これらの海外成績については、参考資料として提出されている臨床試験成績と同様に安全性の評価にのみ使用し、試験結果の概略には言及しない。なお、各試験における薬物動態に関する検討については、臨床薬物動態及び臨床薬理の項を参照のこと。

(1)臨床試験全般における評価基準及び組み入れ基準に関して

①降圧度：観察期基準血圧と判定時血圧の差により下記の降圧度判定基準に基づいて5区分で判定され、収縮期と拡張期による判定が一致しない場合は平均血圧の基準が用いられた。

降圧効果	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	平均血圧 (mmHg)
1：下降	≤-20	≤-10	≤-13
2：下降傾向	-19~-10	-9~-5	-12~-7
3：不変	±9	±4	±6
4：上昇	≥+10	≥+5	≥+7
5：判定不能	-		

但し、降圧度が「下降傾向」と判定されても、収縮期/拡張期血圧が149/89mmHg以下に下降した場合（血圧の正常化）には「下降」と判定された（5-50 試験では140/85mmHg未満。5-47 試験の入院例は139/84mmHg以下。5-46 試験には本規定はない）。降圧率は降圧度判定基準で「下降」と判定された被験者の割合とされた。

②十分な降圧効果とは、収縮期血圧20mmHg以上かつ拡張期血圧10mmHg以上、又は平均血圧13mmHg以上の降圧を示した場合、あるいは血圧が正常化した場合（上記①参照）とされた。漸増法の試験では「十分な降圧効果が得られない場合」に増量が認められた。なお5-35、5-46、5-44、5-47、5-49の各試験では、「治験責任医師等が降圧効果不十分と判断した場合」にも増量が認められた。

③観察期の血圧組み入れ基準

多くの試験は、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象として実施されているが、その実施時期により組み入れ基準は、大きく分けて2通りある。

- A: 観察期の最終2回の坐位血圧測定平均値が「収縮期血圧160mmHg以上かつ拡張期血圧95mmHg以上」で「変動が収縮期血圧30mmHg以内かつ拡張期血圧15mmHg以内」
- B: 観察期の最終2回の坐位血圧測定平均値が「収縮期血圧150mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上」でかつ「収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧95mmHg以上」及び「変動が収縮期血圧30mmHg以内かつ拡張期血圧15mmHg以内」

第Ⅱ相試験の多くが基準Aを用い、第Ⅲ相試験以降一般試験などで主に基準Bが用いられている。これら以外の血圧組み入れ基準については各試験成績中に別途記載した。なお、この基準A、Bの分類は審査センターが本報告書の中で行った便宜的なものである。

(2)第 I 相試験

①予備検討（治験実施計画書番号 5-26 ）資料 5.3.3.1.9

健康成人男性 10 例を対象として、本薬を単回経口投与した時の安全性、薬物動態等の予備的検討が行われた。3~4 例ずつの 3 群にわけ、それぞれの群に 1→8mg、2→16mg、4→24mg が単回投与された。担当医師の判断による中止のため試験を完了したのは 6 例であった。いずれの投与量においても、血圧は低下傾向を、脈拍数は増加傾向を示しているとされた。

有害事象としての自覚症状は 40.0%（4/10 例）に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、立ちくらみの 3 例（2mg：1/3 例、24mg：2/2 例）であった。臨床検査値については、治験薬に起因すると考えられる変動及び臨床上問題となる異常変動は認められないとされた。

②絶食下单回投与（治験実施計画書番号 5-22 ）資料 5.3.3.1.1

健康成人男性（本薬：4、8、16mg 各 6 例、プラセボ：用量群に対し各 3 例）を対象として、絶食下（朝の空腹時）で本薬を単回経口投与した時の安全性、薬物動態、血清蛋白結合率及び薬理作用が検討された。

血圧は、プラセボ群に比較し、いずれの本薬投与群においても投与 12 時間後まで低下傾向を示し、投与 24 時間後にはほぼ投与前値まで復した。脈拍数では、4mg 群の立位脈拍数が投与前値に比較して有意に増加した（Dunnett 型の多重比較法； $P < 0.05$ ）ことを除いて、いずれの投与群においても投与前値に比較し有意な変化は認められなかった。

有害事象のうち自覚症状は 14.8%（4/27 例）に 6 件認められた。いずれも 4mg 群の立位血圧測定時に認められた立ちくらみであり、無処置もしくは臥位安静、臥位下肢挙上にて速やかに回復し、その程度は 1 件（中等度）を除き、いずれも軽度であった。そのうち 1 例 2 件を除いていずれも関連性は「多分あり」と判定された。臨床検査値異常変動は、25.9%（7/27 例）に 12 件認められたが、特に問題となるものはないとされた。

③反復投与（治験実施計画書番号 5-23 ）資料 5.3.3.1.2

健康成人男性（本薬 16mg:7 例、プラセボ:3 例、計 10 例）を対象として、本薬 1 日 1 回、7 日間反復経口投与における安全性、薬物動態及び薬理作用が検討された。血圧は、投与期間中投与後に投与前値よりも低下し、本薬群はプラセボ群に比較し低値で推移した。

有害事象のうち自覚症状は 30.0%（3/10 例）に認められた。内訳は、1 例に立ちくらみ及び発汗が各 2 件、体のほてりが 1 件発現し、残りの 2 例には立ちくらみがそれぞれ 1 件ずつ発現した。程度はいずれも軽度で、無処置にて消失した。臨床検査値異常変動は、30.0%（3/10 例）に認められた。内訳は、CRP 上昇が 1 例（2 日目本薬投薬開始前）、ヘモグロビン（Hb）減少が 2 例（いずれも事後検査時）であった。

④40mg 反復投与試験（治験実施計画書番号 5-24 ）資料 5.3.3.1.3

健康成人男性（本薬 40mg:7 例、プラセボ:3 例、計 10 例）を対象として、本薬 1 日 1 回 40mg 反復経口投与における安全性、薬物動態及び薬理作用が検討された。

血圧の推移は各測定時点と1回目投与の投与前値との比較では、本薬群の2回目投与以外はほとんどの時点で、収縮期血圧・拡張期血圧共に有意な低下が認められた (Dunnett 型の多重比較法; $P < 0.05$)。プラセボ群では2回目投与の投与12時間後に有意に低下した (Dunnett 型の多重比較法; $P < 0.05$) 以外は、有意な変化は認められなかった。脈拍数の推移ではプラセボ群と比較して、本薬群に増加傾向が認められた。

有害事象のうち自覚症状は60.0% (6/10例) に13件認められ、そのほとんどが立ちくらみ (本薬群9件、プラセボ群2件) であった。臨床検査値異常変動は、10.0% (1/10例) に認められた (ALT(GPT)上昇1件、無処置で回復)。

⑤臨床予定用量の単回経口投与における薬物動態の検討 (治験実施計画書番号 5-27) 資料 5.3.3.1.10

健康成人男性を対象とし、本薬 (5、10、20 及び 40mg) を空腹時に単回投与した際の薬物動態とその線形性が検討された。被験者12例は、5、10、20 及び 40mg の各投与群に3例ずつ、体重を層化因子とする層別置換ブロック法で割付けられた。同一のプロトコールが被験者を変えて2度繰り返され、計24例が対象とされた。

有害事象としての自他覚症状は、40mg 群の1例に認められた下痢1件であった。臨床検査値異常変動は認められなかった。

⑥臨床予定用量を反復経口投与時における薬物動態の検討 (治験実施計画書番号 5-25) 資料 5.3.3.1.4

健康成人男子を対象とし、本薬 (10、20 及び 40mg) を1日1回7日間反復経口投与した際の定常状態下における薬物動態が検討された。被験者10例は各投与群に3例ずつ及びプラセボ群に1例が無作為に割付けられ、単盲検試験として実施された。同一のプロトコールが被験者を変えて3度繰り返され、計30例が対象とされた。

有害事象は13.3% (4/30例) に7件認められ、その内訳は10mg 群の1例に2件 (尿潜血陽性、尿蛋白陽性)、20mg 群の1例に1件 (白血球数減少)、40mg 群の1例に2件 (めまい、血圧低下)、プラセボ群の1例に2件 (鼻出血、血清カリウム (K) 上昇) であった。

(3)第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験

①プレパイロット試験 (治験実施計画書番号 5-50) 資料 5.3.5.2.10

入院中の軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に非盲検漸増法にて本薬1日1回投与の安全性が検討された。観察期2回の臥位血圧の平均が収縮期血圧150mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上で変動が収縮期血圧30mmHg以内かつ拡張期血圧15mmHg以内のものを対象とした。6例が組み入れられ、5mgから投与を開始し降圧不十分な場合は3-5日間の間隔をもって10、20mg/日に段階的に増量可とされた。試験終了時6例中3例が20mgまで、3例が10mgまで増量され、5mg終了例はなかった。投与量別累積降圧率は、10mgまで50.0% (3/6例)、20mgまで83.3% (5/6例) であった。安全性に関しては、有害事象のうち、自他覚症状は16.7%

(1/6 例) に軽度の倦怠感が認められた。臨床検査値異常変動は 33.3% (2/6 例) に認められ、1 例が K 上昇、尿酸上昇及び尿沈渣円柱の出現、1 例が BUN 上昇及び LDH 上昇であり、その程度はいずれも軽度で、治験薬との関連性は、K 上昇を除いて、いずれも因果関係が否定できるとされた。

②パイロット試験（治験実施計画書番号 5-51 ）資料 5.3.5.2.11

外来の軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に非盲検漸増法にて本薬 1 日 1 回投与の降圧効果、安全性が検討された。観察期（4 週間以上）の血圧が血圧基準 A に当たり、かつ重症度が WHO 病期分類（1993 年）の第 I 期及び第 II 期、東大 3 内科高血圧重症度分類（1984 年）による臓器重症度がそれぞれ 2 以下である者が対象とされた。5mg から投与を開始し、降圧不十分な場合は原則 2~4 週間の間隔で 10、20mg まで段階的に増量可とされ、治療期は 8 週間とされた。45 例が登録されたが完了したのは 36 例であった。中止理由は症状によるものが 5 例、1 例が降圧不十分、3 例が同意の撤回であった。45 例のうち、観察期基準血圧違反及び併用薬違反各 1 例は解析対象から除外された。

主要評価項目である「判定不能」を含む場合の投与量別累積降圧率は、5mg で 32.6% (14/43 例)、10mg までで 58.1% (25/43 例)、20mg までで 72.1% (31/43 例) であった。

有害事象のうち自他覚症状は 16.3% (7/43 例) に認められた。そのうち治験薬との関連性が否定できないものは 14.0% (6/43 例) であり、身体が抑えられる感じ及び全身倦怠感が 1 例、めまい、倦怠感及び眠気が 1 例に発現し、その他は全身脱力感、動悸、食道閉塞感及び頭痛がそれぞれ 1 例であった。この 6 例のうち、動悸の 1 例を除いた 5 例が頭痛、倦怠感などの症状により中止され、治験薬との関連性は、「関連性が高い」又は「関連性がありうる」と判定された。臨床検査値異常変動は 14.0% (6/43 例) に 8 件認められた。その内訳は、尿酸上昇が 3 件、BUN 上昇が 2 件、CRP 上昇、CK 上昇及び総コレステロール上昇がそれぞれ 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係はありうると判定された。重篤な有害事象は、1 例でプラセボ投与時（観察期）に脳血管障害（脳梗塞）が発現したが、治験薬との因果関係は否定できると判定された。

③薬物動態と降圧作用の関係の検討（治験実施計画書番号 5-34 ）資料 5.3.4.2.1

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とし、本薬 10、20mg 又はプラセボの 3 群による二重盲検無作為化並行群間比較試験として実施された。主要評価項目は、経口投与時の降圧効果と血漿中薬物濃度の相関性の検討とされた。組み入れ対象は、i)観察期の最終 2 回の坐位収縮期血圧平均が 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 90mmHg 以上で変動が収縮期血圧 30mmHg 以内かつ拡張期血圧 15mmHg 以内、ii)携帯血圧計による測定値〔昼間（7:00~21:00）の平均値〕が収縮期血圧 135mmHg 以上又は拡張期血圧 85mmHg 以上、iii)重症度が WHO 病期分類（1993 年）の第 I 期及び第 II 期、東大 3 内科高血圧重症度分類（1984 年）による臓器重症度がそれぞれ 3 以下である者とされた。

67 例が治験に組み入れられ、そのうち 9 例が観察期に脱落した。無作為化割付けの対象となった 58 例全例（10mg 群：20 例、20mg 群：19 例、プラセボ群：19 例）に治験薬が投与された。

治療期中の中止例は2例（プラセボ群）、治験完了例は56例であった。中止例2例の中止理由はいずれも有害事象の発現であった。

副次評価項目である血圧及び脈拍数の観察期からの変化については、以下の検討が行われた。ABPMによる血圧値及び脈拍数を、昼間、夜間及び24時間で平均し、観察期から治療期14日目の変化について、観察期の測定値を共変量とする共分散分析により群間で比較された。拡張期血圧の昼間平均値の血圧下降度（最小二乗推定値）は、本薬群とプラセボ群との間にいずれも有意な差が認められた。また、拡張期血圧の24時間平均値、収縮期血圧の昼間及び24時間平均値についても同様の結果が得られた。一方、夜間平均値については、本薬10、20mg群の治療期14日目の血圧値は、いずれも観察期と比較して低下し、血圧下降度はプラセボ群に比較して大きかったが、いずれの投与量もプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。脈拍数は、いずれの群においても昼間、夜間及び24時間を問わず観察期からの明らかな変化は認められなかった。

有害事象としての自他覚症状は、10mg群で35.0%（7/20例）、20mg群で31.6%（6/19例）及びプラセボ群で47.4%（9/19例）に発現し、そのうち因果関係が否定できないものは、10mg群で10.0%（2/20例）、20mg群で15.8%（3/19例）及びプラセボ群で5.3%（1/19例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、10mg群で頭重（感）、頭痛、ふらつき（感）、眠気（各1件）、20mg群でふらつき（感）、軟便、頻尿（各1件）、プラセボ群で頭重（感）（1件）であり、いずれの事象も軽度で処置を必要とせずに消失した。臨床検査値異常変動は、10mg群で20.0%（4/20例）、20mg群で5.3%（1/19例）及びプラセボ群で5.3%（1/19例）に認められ、そのうち因果関係が否定できないものはプラセボ群に発現したAST(GOT)上昇1例のみ（5.3%）であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象発現の為に治験を中止した2例（いずれもプラセボ群）については、偶発症の発現によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。

後期第Ⅱ相試験

④用量設定オープン試験（治験実施計画書番号：5-41）資料5.3.5.2.1

②「パイロット試験（治験実施計画書番号 5-51）資料5.3.5.2.11」と同じ組み入れ基準（血圧基準A）の軽症・中等症本態性高血圧患者を対象に、本薬1日1回投与時の至適用量範囲について非対照非盲検試験、漸増法にて検討された。

観察期（4週間以上）後、5mgから投与開始し、降圧不十分な場合は4週間の間隔で10、20、40mg/日まで段階的に増量可とされ、治療期は12-16週間とされた。登録例数は152例であったが24例が観察期に脱落し（理由は血圧値が基準に合致せずが9例、同意の撤回が7例など）、129例に治験薬が投与された。治療期中8例が中止（高度な有害事象の発現などにより、治験担当医師が治験の継続が不可能であると判断）、3例が脱落し（被験者の協力が得られないなどの理由）、118例が治験を完了した。治験薬投与例129例中4例が除外され（「癌を合併」、「観察期間不十分」、「二次性高血圧症」及び「治験開始前6ヵ月以内に他の治験薬を服用」）、125例が有効性及び安全性の解析対象として採用された。

主要評価項目である降圧効果として投与量別累積降圧率は「判定不能」を含んで、5mgで

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

30.4% (38/125 例、判定時当該用量を投与は 43 例)、10mg で 53.6% (67/125 例、判定時 30 例)、20mg で 74.4% (93/125 例、判定時 28 例)、40mg で 85.6% (107/125 例、判定時 24 例)であった。

有害事象のうち自他覚症状は 49.6% (62/125 例) に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 8.8% (11/125 例) であった。因果関係が否定できない 21 件の事象のうち、2 件以上発現したものは、頭重 (感)、めまい、立ちくらみ、耳鳴及び倦怠 (感) であり、それぞれ 2 件ずつ認められた。臨床検査値異常変動は 34.7% (43/124 例) に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 9.7% (12/124 例) であった。因果関係が否定できないもの 22 件のうち、2 件以上発現した異常変動は、尿蛋白陽性化、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び ALP 上昇がそれぞれ 2 件、BUN 上昇及び K 上昇がそれぞれ 3 件であった。重篤な有害事象が 2 例 (皮膚下良性腫瘍、胃癌) に発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象による投与中止例及び脱落例は 6 例で、そのうち因果関係が否定できないものは 4 例であった。内容は、舌先の違和感、皮疹及びフラフラ感による中止がそれぞれ 1 例ずつ、耳鳴など複数の症状の発現による脱落が 1 例であった。

⑤血圧日内変動・血清脂質・循環動態・耐糖能に及ぼす影響(治験実施計画書番号 5-43)
資料 5.3.5.2.3

②「パイロット試験(治験実施計画書番号 5-51) 資料 5.3.5.2.11」と同じ組み入れ基準(血圧基準 A) の軽症・中等症本態性高血圧患者を対象に本薬 1 日 1 回投与の降圧効果、概括安全度及び有用度及び血圧日内変動、血清脂質、循環動態、耐糖能及び薬物動態について非盲検にて検討された。投与は 5mg より開始し、4 週目以降に降圧効果不十分でかつ患者の忍容性が良好な場合は 10mg に増量し、十分な降圧効果が得られるまで段階的に最高 40mg まで増量した。観察期 4 週間以上で治療期 1 年間とされた。登録例数は 30 例であったが 4 例が観察期に脱落し、26 例に治験薬が投与された。治療期 12 週までの完了例は 25 例であり、12 週以降 6 ヶ月までの完了例は 24 例、6 ヶ月以降 1 年までの完了例は 23 例であった。

主要評価項目である降圧効果について「判定不能」を含む場合、判定時降圧率は 12~16 週時では 76.9% (20/26 例)、6 ヶ月時では 80.8% (21/26 例)、1 年時では 80.8% (21/26 例) であった。観察期及び 12~16 週時の 2 回、ABPM にて 30 分毎に 24 時間の測定を行い、血圧日内変動について、24 時間、昼間及び夜間の全血圧値の平均値、変動幅 (標準偏差) にて評価した結果、観察期と治療期の血圧日内変動の変動幅は 72.0% (18/25 例) が変化なしと判定された。24 時間血圧の推移については、服薬直前時点である 6、7、8 時を trough 時と、また最大の血圧下降度を示す時点であった 15 時を peak 時と定義し、収縮期血圧及び拡張期血圧の T/P 比を算出した。その結果、T/P 比は、収縮期血圧の場合 0.51~0.78、拡張期血圧の場合 0.44~0.83 であった。

有害事象としての自他覚症状は 73.1% (19/26 例) に認められた。そのうち因果関係が否定できないものは、呼吸困難 (重篤有害事象として報告) の 1 例であった。臨床検査値異常変動は、臨床検査値評価対象 24 例において 16.7% (4/24 例) に認められたが、すべて因果関係が否定できるとされた。本治験において死亡例はなく、重篤な有害事象が 1 例報告された。重篤

な有害事象は呼吸困難で、原因は不明、程度は中等度であり、治験担当医師により関連性がありうると判断された。

⑥血圧サーカディアンリズムに及ぼす影響の検討(治験実施計画書番号 5-48)資料 5.3.5.2.8

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者に対する本薬 1 日 1 回投与時の血圧サーカディアンリズムに及ぼす影響が検討された。組み入れ基準は③「薬物動態と降圧作用の関係の検討(治験実施計画書番号 5-34) 資料 5.3.4.2.1」の ii)及び iii)と同じ条件であり、i)については観察期血圧の血圧基準 B を満たすこととされた。投与は 10mg より開始し、降圧効果不十分でかつ患者の忍容性が良好な場合は、十分な降圧効果が得られるまで 2~4 週間毎に段階的に最高 40mg まで増量した。血圧が過度に低下した等やむを得ない場合は、段階的に 5mg までの減量を可能とし、治療期は 8~12 週間とされた。

登録症例 33 例中、治験薬投与症例は 29 例で、組み入れ基準違反 1 例を除く 28 例が評価対象例(降圧効果及び安全性)とされ、さらに治療前後で血圧日内変動の測定条件が異なる 1 例が除外され、27 例が血圧日内変動の評価対象とされた。

主要評価項目の血圧日内変動のレベル・パターンの推定・比較に関して、各測定時点の平均値に対する周期回帰分析を行って求められたレベルは、収縮期/拡張期血圧で、観察期の 154.1/95.6mmHg から治療期の 139.0/87.2mmHg に低下した。24 時間・昼間・夜間の平均血圧の変化については、収縮期血圧及び拡張期血圧(平均値±標準偏差)は、24 時間(154.0±13.2mmHg/95.6±10.6mmHg)→138.9±18.2mmHg/87.2±11.3mmHg)、昼間(160.0±12.9mmHg/99.7±10.2mmHg)→144.8±18.4mmHg/91.2±12.1mmHg)及び夜間(144.3±17.7mmHg/88.7±12.6mmHg)→129.4±19.7mmHg/80.6±11.0mmHg)のいずれにおいても観察期と比較して治療期で有意に低下していた(paired-t 検定;いずれも P<0.01)。脈拍数では、24 時間、昼間及び夜間のいずれにおいても、観察期と治療期で有意差は認められなかった。観察期、治療期それぞれの周期回帰曲線から求めた収縮期血圧及び拡張期血圧の T/P 比は、収縮期血圧で 0.71、拡張期血圧で 0.55 であった。

有害事象としての自覚症状は 42.9% (12/28 例)にみられたが、因果関係の否定できないものはないとされた。臨床検査値異常変動は 25.0% (7/28 例)に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは K 上昇の 1 例であった。本治験において、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(4)第Ⅲ相試験

①マレイン酸エナラプリルとの二重盲検比較試験(治験実施計画書番号 5-35)資料 5.3.5.1.1

軽症・中等症本態性高血圧症に対する本薬の有効性、安全性を検証するため、マレイン酸エナラプリル(以下 EN)を対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。

組み入れ基準は、WHO/ISH 基準による高血圧の病期分類(1993 年)が第 I 期、第 II 期かつ東大 3 内科高血圧重症度分類(1984 年)の臓器重症度分類がそれぞれ 3 以下であり、血圧基準 B を満たすこととされた。

観察期 4 週間の後、第 I 薬(本薬 10mg/日又は EN5mg/日)を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

し、降圧効果、忍容性に依じて第Ⅱ薬（本薬 20mg/日又は EN10mg/日）、第Ⅲ薬（本薬 40mg/日又は EN20mg/日）へ漸次増量された。最終投与量は 4 週間以上投与され治療期 12 週間とされた。

登録例数は 361 例であり、そのうち 62 例が観察期にて中止・脱落（27 例が選択基準に合致せず、20 例が同意を撤回、7 例が除外基準に抵触など）となり、299 例が本薬群（148 例、以下 CS 群）、EN 群（151 例）に無作為に割付けられた。治療期を開始後、32 例（CS 群 12 例、EN 群 20 例）が中止・脱落となり、267 例（CS 群 136 例、EN 群 131 例）が治験期間を完了した。CS 群における中止・脱落例の内訳は「有害事象の発現」が 7 例、「被験者の都合」が 3 例、「同意の撤回」が 1 例、「同意の撤回かつ被験者の都合」が 1 例であった。EN 群においては、「有害事象の発現」が 13 例、「降圧効果が不十分、あるいは全く認められない」が 3 例、「対象として不適格」が 1 例、「同意の撤回」が 1 例、「被験者の都合」が 1 例、「効果が不十分かつ有害事象の発現」が 1 例であった。開鍵前に統一的な取り扱いを決定した結果、無作為化した 299 例全例が FAS の解析対象とされ、そのうち 15 例（CS 群 9 例、EN 群 6 例）を除いた 284 例（CS 群 139 例、EN 群 145 例）が PPS の解析対象とされた。PPS より除外された被験者の内訳は、CS 群では「組み入れ基準を満たしていない症例」5 例（1 例は「主要評価項目の観測不備」を重複）及び「投与量違反又は服薬不良例」4 例であり、EN 群では「組み入れ基準を満たしていない症例」5 例（1 例は「禁止されている併用薬・併用療法を受けた」を重複、1 例は「主要評価項目の観測不備」を重複）及び「投与量違反又は服薬不良例」1 例であった。平均年齢は CS 群 56.8±9.7 歳、EN 群 56.4±10.3 歳、合併症のある症例は、CS 群 88 例（63.3%）、EN 群 111 例（76.6%）であった。

主要評価項目である降圧効果として、主要解析対象である PPS 集団における判定不能を含む場合の降圧率 [95%信頼区間] は、CS 群で 75.5 [67.5、82.4] %、EN 群で 63.4 [55.1、71.3] %であった。

降圧効果に対して、予め選定された変数として観察期基準血圧（平均血圧）及び盲検下レビューにより選定された変数として年齢、及び合併症の有無を説明変数としたロジスティック回帰により統計的調整を行って算出したロジット差（CS 群 - EN 群）は 0.5282、その 95%信頼区間が [0.0007、1.0648] であった。ロジット差に対しては事前に同等限界として、降圧率における $\Delta=10\%$ に対応する値を参考として 0.42（「CS 群 - EN 群」で算出されるロジット差の 95%信頼区間の下限値が -0.42 を下回らない）を設定していたことから、CS 群の EN 群に対する非劣性が検証されたと考察された。また、調整を行わない場合の降圧率の群間差（CS 群 - EN 群）は 12.1%であり、差の 95%信頼区間は [1.5、22.7] %で、降圧効果の差の信頼区間は事前に設定した同等限界 $\Delta=10\%$ に基づく非劣性域に含まれていた。判定不能を除いた場合も、結論は変わらなかった。

FAS 集団においても、調整を行った場合のロジット差及び調整を行わない場合の降圧率は、非劣性検証の条件を満たしており、PPS 集団を対象とした場合と同様の結果が得られた。

PPS 集団における累積降圧率は「判定不能」を含む場合、CS 群では 10mg で 34.5%（48/139 例、判定時に当該用量を投与した症例、以下「判定時」56 例）、20mg までで 57.6%（80/139 例、判定時 36 例）、40mg までで 75.5%（105/139 例、判定時 47 例）であり、EN 群では 5mg で 23.4%

(34/145 例、判定時 45 例)、10mg までで 47.6% (69/145 例、判定時 44 例)、20mg までで 63.4% (92/145 例、判定時 56 例) であった。

副次評価項目の血圧下降度について、収縮期/拡張期血圧の平均値は、CS 群では、観察期 167.6/101.5mmHg から治療期(判定時)141.7/86.7mmHg に低下し、血圧下降度は-25.9/-14.8mmHg であり、観察期に比較して治療期の血圧はいずれも有意に低下していた (いずれも paired-t 検定 ; P<0.001)。EN 群では、観察期 165.6/101.1mmHg から治療期 (判定時) 143.7/88.8mmHg に低下し、血圧下降度は-21.9/-12.3mmHg であり、観察期に比較して治療期の血圧はいずれも有意に低下していた (いずれも paired-t 検定 ; P<0.001)。血圧正常化率は、「判定不能」を含む場合、CS 群 54.7%、EN 群 44.8%であり、両群間に有意差は認められなかった。

安全性に関して、有害事象としての自他覚症状は、CS 群では 58.8% (87/148 例)、EN 群では 70.2% (106/151 例) に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは、CS 群では 9.5% (14/148 例)、EN 群では 31.1% (47/151 例) であり、EN 群の発現率が CS 群よりも有意に高かった (Fisher 直接確率法 : P<0.001)。「咳・咳嗽」については、本治験で高頻度に認められ、因果関係が否定できない「咳・咳嗽」の発現例数は、CS 群では 1.4% (2/148 例)、EN 群では 26.5% (40/151 例) であり、EN 群の発現率が CS 群よりも有意に高かった (Fisher 直接確率法 : P<0.001)。「咳・咳嗽」以外の自他覚症状の発現率は両群間に大きな差はなく、両群間における自他覚症状発現率の差は、各群での咳の発現率の差に起因するものであった。臨床検査値異常変動の発現例数は、CS 群では 19.7% (29/147 例)、EN 群では 29.5% (44/149 例) であった。そのうち因果関係が否定できないものは、CS 群では 10.2% (15/147 例)、EN 群では 10.7% (16/149 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。本治験において死亡例はなかった。重篤な有害事象は 6 例 (CS 群 3 例、EN 群 3 例) に認められた。内訳は、CS 群では「左顎下部腫瘍」「脳出血」「骨折」が各 1 例ずつであり、EN 群では「狭心症 (胸痛) 及び洞不全症候群 (めまい)」「回転性めまい及び脱力」「脳挫傷」が各 1 例ずつであった。これらはいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

因果関係が否定できない有害事象による中止例数は、CS 群では 2.0% (3/148 例)、EN 群では 7.3% (11/151 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。中止例の内訳は、CS 群で「肝機能の悪化 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇)」、「隆起性紅斑」、「急性胃炎」が各 1 例で、EN 群では、「咳嗽 (咳及び空咳を含む)」6 例、「空咳及び膝関節痛」、「右手手指のこわばり・腫脹及び肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇)」、「胸部不快感及び空咳」、「頭痛」、「胃重感及び咳」が各 1 例であった。

(5)一般臨床試験

①長期投与試験 (治験実施計画書番号 5-42) 資料 5.3.5.2.2

後期第Ⅱ相用量設定試験 (5-41 試験、(3)④) を完了した被験者において、その際の降圧効果が「下降」と判定され、かつ安全性に問題がない (因果関係が否定できない有害事象が認められない) 場合、本試験に移行できることとし、前試験からの継続として、治療期 52 週間にわたって降圧効果及び安全性が検討された。本薬の投与量は各被験者の前試験最終投与量を継続することとされたが、本試験移行 4 週間後以降に降圧効果が不十分で、かつ忍容性が良好

であると判断された場合には、十分な降圧効果が得られるまで、段階的に最高 40mg まで増量された。増量する場合は、1 用量を少なくとも 4 週間は投与するものとされた。

本試験に移行した被験者は 106 例であり、そのうち 102 例が 6 ヶ月間の治験期間を完了し、4 例が 6 ヶ月までに中止・脱落した。6 ヶ月完了例 102 例のうちでは 90 例が 1 年間の治験期間を完了し、12 例が 6 ヶ月以降 1 年までに中止・脱落した。移行症例中 2 例（他の治験薬の投与症例、二次性高血圧症例）を除く、104 例が評価対象とされた。

主要評価項目である降圧効果について、全体の「判定不能」を含む降圧率は、6 ヶ月時 81.7% (85/104 例)、1 年時 78.8% (82/104 例) であった。累積降圧率は、6 ヶ月時では 5mg、10mg まで、20mg まで及び 40mg まででそれぞれ 26.0% (27/104 例)、49.0% (51/104 例)、71.2% (74/104 例、評価時 23 例) 及び 81.7% (85/104 例) であり、1 年時ではそれぞれ 23.1% (24/104 例)、41.3% (43/104 例)、59.6% (62/104 例) 及び 78.8% (82/104 例) であった。

有害事象としての自他覚症状は 69.2% (72/104 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できないものは 7.7% (8/104 例) であった。これらの内訳は、立ちくらみ、軟便がそれぞれ 2 例に発現し、その他は 1 例ずつの発現であった。程度は直腸癌の 1 例（中等度）を除いていずれも軽度であった。有害事象としての臨床検査値異常変動は 54.4% (56/103 例) に認められ、因果関係が否定できないものは 27.2% (28/103 例) であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動のうち 2 件以上発現したものは、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、白血球数減少、尿酸上昇、K 上昇、BUN 上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇、CK 上昇、尿蛋白陽性化であった。

本治験において死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 例報告された。直腸癌の認められた 1 例は治験開始前より発生している可能性が考えられるとして「関連不明」と判定され、それ以外の 4 例（右尿管結石による水腎症、総胆管結石、心不全、肺炎）は、すべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。有害事象の発現により 5 例が治験を中止された（1 例が重篤な有害事象発現例と重複）。赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が認められた 1 例は、「関連性がありうる」と判定され、概括安全度で「重大な問題がありうる」とされたが、治験中止以外の処置はせずに 5 ヶ月後の追跡検査でほぼ投与前値に復していた。軽度の発疹を発現した 1 例は、因果関係は「不明」であったが、被験者の希望により治験が中止された。これ以外の 3 例はいずれも因果関係は否定できると判定された。

②重症高血圧症患者対象オープン試験（治験実施計画書番号 5-46）資料 5.3.5.2.6

基礎降圧薬として ACE 阻害薬及び AII 受容体拮抗薬以外の降圧薬 1 剤以上により治療し、入院患者では 1 週間以上、外来患者では 2 週間以上観察した最終 2 回の拡張期血圧（入院患者では臥位、外来患者では坐位にて測定）の平均値が 110mmHg 以上、変動が 15mmHg 以内の重症高血圧症患者を対象に本薬の有効性、安全性が検討された。本薬は 1 日 1 回、朝食後に 10mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合、又は治験責任医師等が降圧効果不十分と判断した場合には、忍容性を確認しながら、段階的に 20mg、40mg に増量された。基礎降圧薬の種類及び用法・用量は変更しないこととされた。

本治験では登録症例 32 例中、外来例 3 例を除いた 29 例（外来例 28 例、入院例 1 例）に治

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

験薬が投与され、全例が有効性及び安全性の評価対象として採用された。併用された降圧薬の内訳は Ca 拮抗薬 1 剤が 14 例、利尿薬 1 剤が 9 例、 $\alpha 1$ 及び/又は β 遮断薬と Ca 拮抗薬の併用が 6 例であった。

主要評価項目である降圧効果では、判定時投与量別の「判定不能」を含む累積降圧率は、10mg で 37.9% (11/29 例)、20mg までで 62.1% (18/29 例) 及び 40mg までで 86.2% (25/29 例) であった。

有害事象としての自他覚症状は 31.0% (9/29 例) に認められ、因果関係が否定できないものは 6.9% (2/29 例) であった。その内訳は、眠気及び軟便が各 1 例ずつであった。脱落により投与後の値が欠測の 1 例を除く 28 例における臨床検査値異常変動は 35.7% (10/28 例) に認められ、因果関係が否定できないものは 21.4% (6/28 例) であった。その内訳は、ALT(GPT)上昇が 2 件、血小板数減少、K 低下、K 上昇、AST(GOT)上昇、尿沈渣 (白血球) 陽性化及び尿沈渣 (円柱) 陽性化がそれぞれ 1 件ずつ (尿沈渣のみ 2 例欠測のため評価例数 27 例) であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 (有害事象による治験中止例) は認められなかった。

③カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬 (HCTZ) との併用投与試験 (治験実施計画書番号 5-44) 資料 5.3.5.2.4

本態性高血圧症患者に対して、本薬を Ca 拮抗薬もしくは HCTZ と併用したときの、12 週時及び長期投与 (1 年間) 時の有効性、安全性及び有用性について検討された。Ca 拮抗薬もしくは HCTZ を投与し 4 週間以上経過後の観察期に測定した最終 2 回の坐位血圧値の平均及び変動が血圧基準 B を満たす患者が対象とされた。

登録例数は 53 例 (Ca 拮抗薬群 22 例、HCTZ 群 31 例) で、HCTZ 群 4 例が除外され 49 例 [Ca 拮抗薬群 22 例 (全例ベシル酸アムロジピン、2.5mg: 9 例 41%、5mg: 5 例 23%、7.5mg: 8 例 36%)、HCTZ 群 27 例 (12.5mg :21 例 78%、25mg :6 例 22%)] に治験薬が投与された。

観察期、治療期 I (12 週間) では併用降圧薬の種類、用量・用法を変更せずに投与し、治療期 II (治療期 I 終了後 40 週間) では、血圧コントロールが不良の場合は用法・用量の変更を認めた。本薬の投与量は、10mg より開始し、4 週ごとに 20mg、40mg に増量可とされた。治療期 I に十分な降圧効果が維持でき、安全性に問題がない場合は、同一用量で治療期 II に移行した。

主要評価項目である降圧効果について、「判定不能」を含む場合の降圧率は、治療期 I 終了時カルシウム拮抗薬群で 95.2% (20/21 例)、HCTZ 群で 87.0% (20/23 例) であり、治療期 II 終了時にはそれぞれ 85.0%(17/20 例)、72.7% (16/22 例) であった。

有害事象としての自他覚症状は、カルシウム拮抗薬群で 81.8% (18/22 例) に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは 4.5% (1/22 例) であった。その 1 例は立ちくらみであった。HCTZ 群では 85.2% (23/27 例) に発現し、そのうち因果関係が否定できないものは 37.0% (10/27 例) であり、主なものはめまい、立ちくらみ等で 7 例 (10mg 5 例、20mg 1 例、40mg 1 例) に認められた。因果関係の否定できない有害事象が発現した 10 例のうち 2 例で本薬が減量され、2 例で治験が中止された。

有害事象としての臨床検査値異常変動は、カルシウム拮抗薬群では 31.8% (7/22 例) に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは 1 例でみられた、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、TG の上昇であった。HCTZ 群では 51.9% (14/27 例) に 30 件認められ、そのうち因果関係が否定できないものは 25.9% (7/27 例) 10 件であった。その内訳は、BUN 上昇、尿酸上昇が各 4 件、赤血球数減少、K 上昇が各 1 件であった。

本治験において死亡例はなく、重篤な有害事象はカルシウム拮抗薬群の 1 例 (AST(GOT)上昇) に発現した (<審査センターでの審査の概要>(4)②参照)。

④20mg 初期投与試験 (治験実施計画書番号 5-45) 資料 5.3.5.2.5

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者 (血圧基準 B) を対象に、本薬 20mg 投与開始における 8 週時の降圧効果及び長期投与 (1 年間) 時の安全性が検討された。登録症例 46 例のうち 36 例に治験薬が投与された。

治療期全体で、有害事象としての自他覚症状は 91.7% (33/36 例) に発現し、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 11.1% (4/36 例) であった。その内訳は、立ちくらみが 2 例、ふらつき (感) 及び吐き気がそれぞれ 1 例ずつであった。

有効性に関しては、8 週時 (20mg 投与時) の「判定不能」を含む累積降圧率は、77.8% (28/36 例) であった。

⑤腎機能障害を伴う高血圧症対象オープン試験 (治験実施計画書番号 5-47) 資料 5.3.5.2.7

腎機能障害 (腎実質性疾患が確認され、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満の高血圧症患者、又は 1.5mg/dL 以上、3.0mg/dL 未満の本態性高血圧症患者) を伴う高血圧症患者 (観察期に K 保持性利尿薬を除く利尿薬以外の降圧剤の投与をせず、外来例では血圧基準 B、入院例では臥位血圧で収縮期血圧 140mmHg 以上かつ拡張期血圧 85mmHg 以上でかつ収縮期血圧 150mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上の血圧基準を満たす) を対象に本薬の有効性、安全性が検討された。

本薬の投与量は 10mg より開始し、外来例では投与開始 1~2 週目以降、入院例では 3~5 日目以降において、十分な降圧効果が得られない場合、又は治験責任医師等が降圧効果不十分と判断した場合に、忍容性を確認しながら 20mg に増量した。最終用量は外来で 2 週間以上、入院で 5 日以上継続投与された。外来又は入院患者においてそれぞれ観察期 2~4 又は 1 週間以上、治療期 8 又は 4 週間とされた。血清クレアチニンが観察期に比較して 1.0mg/dL を超える上昇が認められた場合、又は血清 K が 6.0mEq/L を超えた場合は、その時点で治験が中止された。

本治験における登録例数は 38 例であり、治験薬投与例は 30 例 (外来/入院: 26 例/4 例) であった。そのうち完了例は 24 例 (外来/入院: 22 例/2 例) であり、治験中止例は 6 例 (外来/入院: 4 例/2 例、降圧効果不十分 2 例/1 例、有害事象 2 例/0 例、対象として不適格 0 例/1 例) であった。安全性解析対象として 30 例全例が採用され、有効性解析対象として 25 例 (外来/入院: 23 例/2 例) が採用された。症例の内訳は腎実質性高血圧症が 22 例 88.0%、本態性高血圧症が 3 例 12.0%であり、観察期クレアチニン値 (mg/dL) は 1.5 未満が 13 例 52.0%、1.5 以上

二重下線部: 新薬承認情報提供時に置き換えた

3.0未満が12例48.0%であった。主要評価項目の外来/入院例全例における降圧率は、判定不能を含む場合で68.0% (17/25例)であった。観察期血清クレアチニン値による層別では、1.5mg/dL未満で84.6% (11/13例)、1.5mg/dL以上で50.0% (6/12例)であった。

有害事象としての自他覚症状は50.0% (15/30例)に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは10.0% (3/30例)であった。これらの内訳は、頭重(感)、低血圧及び咳がそれぞれ1例ずつであった。なお、低血圧を発症した1例は、被験者が誤って1日のみ1回に40mg (20mg錠x2錠)を服薬したためであり、未処置にて4日後には症状は消失し、以後再度発現はなかった。有害事象としての臨床検査値異常変動は44.8% (13/29例)に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは20.7% (6/29例)であった。これらの内訳は、K上昇・血清クレアチニン上昇・BUN上昇が1例、K上昇が2例、血清クレアチニン上昇が2例、CK上昇が1例であった。なお、K上昇・血清クレアチニン上昇・BUN上昇の被験者は、血清K値が中止基準(K>6.0mEq/L)を超えたことから治験が中止された。

本治験において死亡例は認められず、重篤な有害事象として心筋梗塞が1例に認められた。心筋梗塞の1例は、治療期5週時に被験者が背部痛を訴えて、急性心筋梗塞と診断され、治験が中止された。治験責任医師は、血圧の経過等より治験薬との因果関係はないと判断された。

⑥腎機能及び内分泌指標に及ぼす影響の検討(治験実施計画書番号 5-49) 資料 5.3.5.2.9

軽症・中等症本態性高血圧症外来患者(血圧基準B)を対象に、本薬の単独投与時の腎機能及び内分泌指標への影響、並びに有効性、安全性、有用性が検討された。本治験における総同意取得被験者数は10例であり、全例が治験薬を投与された。

腎循環動態の各測定項目(腎血漿流量(RPF)、糸球体濾過値(GFR)、濾過率(FF)、腎血流量(RBF)、腎血管抵抗(RVR))について観察期と比較した結果、いずれの値も観察期からの有意な変化を認めなかった。レニン・アンジオテンシン系の内分泌指標検査値の各測定項目について観察期と比較した結果、各測定項目(血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)、血漿アンジオテンシンI濃度(PAIC)、血漿アンジオテンシンII濃度(PAII)、血漿ノルエピネフリン濃度、血漿エピネフリン濃度)のいずれの値も観察期からの有意な変化は認められなかった。

(6)臨床薬理試験

①高齢健常者における薬物動態試験(治験実施計画書番号 5-29) 資料 5.3.3.3.2

65歳以上の高齢健常者6例及び非高齢健常者6例を対象として、本薬申請製剤10mgを単回経口投与したときの薬物動態を比較するとともに安全性が検討された。

有害事象のうち自他覚症状は高齢者、非高齢者ともに認められなかった。臨床検査値異常変動は25.0% (3/12例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定できると判断された。年齢別では、高齢者の臨床検査値異常変動発現率は33.3% (2/6例)、非高齢者は16.7% (1/6例)であった。内訳は、高齢者でCK上昇及び尿潜血陽性化がそれぞれ1例ずつ、非高齢者で血糖上昇が1例であった。

②40mg 投与時の高血圧症患者薬物動態試験（治験実施計画書番号 5-28 ）資料 5.3.3.2.1

WHO/ISH 基準による高血圧の病期分類（1993 年）が第Ⅰ期、第Ⅱ期かつ東大 3 内科高血圧重症度分類（1984 年）の臓器重症度分類がそれぞれ 3 以下である本態性高血圧症患者（組み入れのための血圧基準は規定せず）を対象として、本薬 40mg（20mg 錠×2 錠）を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に反復経口投与し、本薬の活性代謝物である RNH-6270 の体内薬物動態並びに安全性が検討された。

有害事象としての自他覚症状は 20.0%（2/10 例）に 6 件認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 2 例、5 件（眠気 3 件、倦怠感 2 件）であった。有害事象としての臨床検査値異常変動は 40.0%（4/10 例）、5 件に認められ、そのうち因果関係が否定できないものは 1 例で 1 件（白血球数減少）であった。本治験において、死亡、その他の重篤な有害事象及び临床上問題となる有害事象は認められなかった。血圧に関しては、7 日目投与前の収縮期血圧及び平均血圧、8 日目の平均血圧について観察期基準血圧と比較して有意な低下が認められた（Dunnett 型の多重比較法；いずれも $P<0.05$ ）。また、脈拍数については有意な変動は認められなかった。

③腎機能低下患者を対象とした体内薬物動態試験（治験実施計画書番号 5-30 ）資料 5.3.3.3.3

腎機能低下（血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上 4.0mg/dL 未満）を伴う高血圧症患者（未治療患者の場合、収縮期血圧 150mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上を目安とし、既治療患者では規定せず）8 例を対象に本薬反復投与時の活性代謝物 RNH-6270 の体内薬物動態並びに安全性について検討された。観察期（3 日間以上）にプラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠、朝食後に経口投与した後、本薬 5mg を 1 日 1 回 1 錠、朝食後に 7 日間反復経口投与された。

収縮期血圧は 3～6 日目及び 8 日目に、拡張期血圧については 4、5 日目に、平均血圧については 4～7 日目に観察期と比較して有意な低下が認められた（Dunnett 型の多重比較法； $P<0.05$ ）。脈拍数については、7 日目を除き有意な変動は認められなかった。

有害事象のうち自他覚症状は認められなかった。臨床検査値異常変動は、12.5%（1/8 例）に認められ、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が各 1 件ずつであった。これらのいずれも追跡調査時に正常値に復していることから、治験薬との関連性はありうると判定された。臨床検査値については、本治験は腎機能低下患者を対象としていることから、全例で観察期より血清クレアチニンが異常値、尿蛋白が陽性であった他、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットが異常値を示した患者が多く認められた。腎機能検査については、観察期と治療期 1 日目及び 7 日目の比較において、尿蛋白量（7 日目）を除き、有意な変動は認められなかった。

<審査センターにおける審査の概略>

(1)本薬の臨床的位置付けについて

審査センターは、AII 受容体拮抗薬としての本薬の高血圧治療における位置付けについて尋ねた。

申請者は、高血圧症の薬物療法における AII 受容体拮抗薬の位置付けについて、代表的な国

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

内外の診断・治療のガイドライン及び最近の大規模臨床試験の成績に基づく評価を説明した上で、以下のように回答した。国内では、本薬を他のAII受容体拮抗薬と比較したデータはない。エナラプリル対照二重盲検比較試験の結果から本薬の降圧効果はエナラプリルに比較して同等以上であること、有害事象発現率が有意に低く安全性に関してもより優れることが確認された。

審査センターは、本薬の臨床的位置付けを評価する上で、参考と出来る大規模臨床試験成績も無いため、AII受容体拮抗薬の中で特に主張できる特徴はなく、また、エナラプリルとの比較における有害事象発現率の差については「咳・咳嗽」によるものであり、一般的にAII受容体拮抗薬とACEIの差として予想される範囲のものであると考える。

(2)試験の質について

審査センターは、後期第Ⅱ相用量設定試験(5-41)、第Ⅲ相比較試験(5-35)及び長期投与試験(5-42)における増量基準違反症例〔①「増量基準を満たしているにもかかわらず増量されていない症例」及び②「増量基準から外れているにもかかわらず増量された症例」〕について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。後期第Ⅱ相用量設定試験(5-41)ではPPS集団125例中、①21例及び②34例が該当し、両方に重複して該当する症例は5例であった。第Ⅲ相比較試験(5-35)ではPPS集団284例(本薬群139例、エナラプリル群145例)中、①30例(本薬群15例、エナラプリル群15例)、②57例(本薬群31例、エナラプリル群26例)が該当し、重複該当が3例(本薬群2例、エナラプリル群1例)であった。長期投与試験(5-42)のPPS集団104例中①27例、②9例が該当し、重複該当は1例であった。

いずれの試験においても、①に該当する症例のうち、当該時点の血圧は増量基準に合致しているもののその前の来院時の血圧が「十分な降圧の基準」を満たすまで低下していた症例の割合が高かった〔後期第Ⅱ相用量設定試験：81.0%(17/21例)、第Ⅲ相二重盲検比較試験CS-866群：86.7%(13/15例)、エナラプリル群：73.3%(11/15例)、長期投与試験：96.3%(26/27例)〕。このことから、増量されなかった主な理由は、治験責任医師等が増量の判断を行う際に過度の降圧の危険性を考慮し、診察時の1時点のみの血圧だけではなく、前回の来院時の血圧も含めた血圧推移をもとに増量の可否が決定されたためと考えられる。

一方、②に該当する症例については、いずれの試験においても、診察時の降圧は「十分な降圧の基準」を満たしているが、その血圧値自身が正常値(149/89mmHg以下)には到達していない場合がほとんどであった〔後期第Ⅱ相用量設定試験：88.2%(30/34例)、第Ⅲ相二重盲検比較試験本薬群：90.3%(28/31例)、エナラプリル群：96.2%(25/26例)、長期投与試験：100%(9/9例)〕。このことから、増量基準を満たしていないが増量された主な理由は、血圧の正常化を降圧目標としてその到達状況により増量するか否かの判断が行われたことが考えられる。なお、第Ⅲ相比較試験(5-35)においては「治験責任医師等が降圧効果不十分と判断した場合には増量する」こともプロトコール上認められていた。

増量基準違反が結果に与える影響については、それぞれの試験において、①の症例をPPS集団から除外して追加解析を行った結果、降圧効果及び血圧下降度については大きな違いは認め

られなかった。一方、②の症例を PPS 集団から除外した場合、後期第Ⅱ相用量設定試験では、5～20mg/日の用量での降圧効果が PPS 集団での成績に比べ高くなる傾向が認められ、第Ⅲ相比較試験では 10、20mg/日での降圧効果が PPS 集団での成績に比べ高くなる傾向が認められた(下表参照)。これは、増量が行われた症例については、血圧値にかかわらず増量前の用量における降圧効果は「無効」として集計されていたためである。

後期第Ⅱ相用量設定試験

判定時 用量	累積降圧率 PPS	同 ②の症例を除く
5mg	30.4%(38/125)	40.7%(37/91)
10mg	53.6%(67/125)	63.7%(58/91)
20mg	74.4%(93/125)	80.2%(73/91)
40mg	85.6%(107/125)	82.4%(75/91)

第Ⅲ相比較試験

	判定時 用量	累積降圧率 PPS	同 ②の症例を除く
本薬群	10mg	34.5%(48/139)	44.4%(48/108)
	20mg	57.6%(80/139)	63.9%(69/108)
	40mg	75.5%(105/139)	75.0%(81/108)
エナラプ リル群	5mg	23.4%(34/145)	28.6%(34/119)
	10mg	47.6%(69/145)	49.6%(59/119)
	20mg	63.4%(92/145)	58.8%(70/119)

審査センターは、後期第Ⅱ相用量設定試験(5-41)、GCP[「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例」(平成9年3月27日厚生省令第28号)]非適応において、PPS 集団 125 例中②に該当する違反が 34 例(27%)あったことは用量設定試験として問題であり、また、PPS 集団から②に該当する症例を除くと、5mg 投与での降圧率が高くなり、40mg への増量効果が縮小することから、結果に及ぼす影響も大きいと考える。①に該当する症例については、増量判断に安全性の判断が加味された結果であるとする申請者の考察は妥当なものであり、それらの症例の結果に与える影響も小さいと考える。第Ⅲ相比較試験(5-35)、GCP 適応)では、②に該当する症例は PPS 集団 284 例中 57 例(20%)あったが、プロトコール上、降圧基準によらない医師の判断による増量が認められていたため、厳密には増量基準違反と言えない。しかしながら、明確な基準によらない増量を認めた本試験を始めとする 5 試験(5-35、5-46、5-44、5-47、5-49)は全て 10mg を開始用量としており、5mg を開始用量として「治験責任医師等が降圧効果不十分と判断した場合には増量する」ことを認めていなかった(5-51、5-41、5-42、5-43)などの試験より、低用量(10mg)での降圧率が低いものが多く、この増量判断の違いがこれらの試験間の低用量(10mg)での降圧率の違いの一因である可能性は高いと考えられ、結果的に全体を通した用量毎の降圧率の解釈、他の降圧薬との成績比較等を難しくしている。用量と降圧率に関しては、次項で引き続き考察する。

(3)用法・用量設定の妥当性

①初期用量について

審査センターは、申請時開始用量を第Ⅱ相臨床試験までに用いられた 5mg から 10mg へ増量して設定した妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。開発初期に実施したプレパイロット試験(5-50)及びパイロット試験(5-51)(いずれも 5～20mg)における本薬 5mg の降圧効果はそれぞれ 0%(0/6 例)及び 32.6%(14/43 例)であり、用量設定試験(5-41)(5～40mg)における 5mg の降圧

二重下線部:新薬承認情報提供時に置き換えた

効果は30.4% (38/125例)であった。本薬5mgの降圧率(30.4%)は、既存のAII受容体拮抗薬(ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン)の初回用量(それぞれ25mg、4mg、40mg)における累積降圧率(それぞれ31.9%、33.6%、32.2%)と同程度であった(既承認AII受容体拮抗薬の第Ⅲ相エナラプリル対照試験の成績:医学のあゆみ172:785-823,1995、同175:438,1995、同179:980,1996、臨床医薬14:871-918,1998、同14:2355-2404,1998)。しかし、一方で治療対象の約70%の患者が初期用量において十分な血圧コントロールが得られない。従って、本薬の開発コンセプトである「従来の薬剤と同様の安全性を維持しながら、より強力な降圧効果を示す薬剤」を実現するためには臨床用量として10~40mgを選択することが妥当であると判断し、以後の治験では開始用量を10mgとして実施することとした。

審査センターは、用量設定試験の本薬5mg投与において、他のAII受容体拮抗薬の承認初期用量とほぼ同等の降圧率が得られ、増量違反症例を除外するとさらに高い降圧率が得られていることから、10mgを開始用量とする根拠は明確ではないと考えた。さらに、長期投与試験(5-42)において、最終投与量5mgの症例が104例中30例(途中脱落症例を含む)あり、そのうち29例は1度も増量されていなかった理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。初回投与量(5mg)から増量されなかった29例は、いずれも5mg投与により治験実施計画書に規定された「十分な降圧効果」に相当する有効性が認められたため10mg以上に増量されなかった。5mgに減量された1例は、投与開始後3週時に10mgに増量されたが、治験担当医師により過剰降圧の可能性があったと判断され、10週時に5mgに減量された。減量後は過度の降圧は認められず良好な血圧コントロールが可能であった。29例中途中脱落した症例4例のうち1例は血圧が下がりすぎたため25週時に中止された。その他の3例については有害事象発現のために中止(甲状腺機能亢進症1例、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少1例)、または患者の都合により脱落(1例)していた。

審査センターは、本薬を5mgで開始した症例のうち29例が十分な降圧効果のため1度も増量されなかった[脱落を除くと6ヵ月後に26.0%(27/104例)、1年後に24.0%(25/104例)が5mgで試験終了]ことは重要な所見と考える。申請者の主張するように10mgを開始用量とした場合、これら約1/4の症例には開始用量が過剰となった可能性が高い。上記のように過度の降圧のために10mgから5mgに減量された症例や、5mgでも過度の降圧が見られて脱落した症例も存在することから、単に降圧率の数値から判断し、開始用量を10mgに設定することには疑問が残る。審査センターはさらに、開始用量と安全性の関連について、考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。全ての国内臨床試験(13試験)に関して、因果関係が否定できない有害事象発現率について開始用量別に評価したところ、因果関係が否定できない自他覚症状の発現率は、プラセボ投与時は5.3%(1/19例)であり、開始用量が5mgの治験(5試験)で3.8%(1/26例)~16.7%(1/6例)、10mgの治験(7試験)で0%(0/28例)~22.4%(11/49例)、20mgの治験(2試験)で11.1%(4/36例)及び15.8%(3/19例)であった。また、全体として最も高い頻度で発現した自他覚症状である「立ちくらみ」の発現率は、開始用量が5mgの治験で0~3.8%(4/104例)、10mgの治験で0~10.0%(1/10例)、20mgの治験で0及び5.6%(2/36例)であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は、プラセボ投与時は5.3%(1/19例)であり、開始用量が5mgの治験で0%(0/24例)~28.8%(30/104例)、

10mg の治験で 0% (0/20 例) ～21.4% (6/28 例)、20mg の治験で 0% (0/19 例) 及び 22.2% (8/36 例) であった。以上より、因果関係が否定できない有害事象の発現率は開始用量により大きな違いがなく、5mg の有害事象発現率はプラセボ又は 10mg 投与時と同様であることが示唆された。

審査センターは、開始用量ごとの有害事象発現率の比較は、開始用量別の安全性を比較する目的で計画されていない試験の結果を探索的に比較したものであり、参考程度のものであると考える。また、一般に降圧薬に関して漸増法を用いた臨床試験では、自他覚症状、特に過剰な降圧に関連する症状は、投与開始後早期の低用量において発現することが多いため、自他覚症状と用量との関係について厳密に検討することは困難であると考え。加えて、治療期の臨床検査のほとんどは治験終了時に実施されているため、実際の臨床検査値異常変動は、本薬投与量の漸増の過程において検査時の投与量よりも低用量で発現していた可能性がある。従ってほとんどが漸増法で実施された国内の臨床試験からは、開始用量も含めて用量ごとの安全性に関しては、限定的な情報しか得られないと判断する。

そこで、審査センターは国内の漸増法での用量別安全性評価を補完する目的で殆どが固定用量で実施されている海外臨床試験における用量毎の副作用の発現率及びその内容を示すことを求めた。

申請者は以下のように回答した。外国のプラセボ比較対照試験 [5-76 、 5-77 、 5-78 、 5-79 、 5-36 (この試験のみ漸増法)、 5-37 、 5-38] において発現した因果関係を問わない有害事象は、本薬群が 42.2% (1071/2540 例)、プラセボ群が 42.7% (237/555 例) であった。本薬群及びプラセボ群において、最も高い頻度で発現した有害事象は、両群ともに「頭痛」であり、本薬群が 5.6% (141/2540 例)、プラセボ群が 7.2% (40/555 例) であった。本薬群において、プラセボ群と比較して 1%以上高い頻度で発現した有害事象は「めまい」のみであり、本薬群が 2.8% (70/2540 例)、プラセボ群が 0.9% (5/555 例) であった。「めまい」の発現率は、40mg 及び 80mg の高用量群において若干高かった (40mg:4.1%、80mg:5.0%)。また、因果関係が否定できない有害事象は本薬群が 11.2% (284/2540 例) に、プラセボ群が 10.1% (56/555 例) に発現し、発現率は投与群間で同程度であった。本薬群において、プラセボ群と比較して 1%以上高い頻度で発現した因果関係が否定できない有害事象は「めまい」のみであり、本薬群が 1.7% (44/2540 例)、プラセボ群が 0.2% (1/555 例) であった。「めまい」の発現率は、20mg 群や 40mg 及び 80mg 群の高用量群で若干高い傾向が認められた (20mg:2.3%、40mg:2.1%、80mg:3.3%) が、いずれの発現率も 5%未満であった。「めまい」以外の有害事象に関しては、本薬群での発現率はプラセボ群での発現率と同程度若しくは低く、因果関係が否定できない有害事象の投与量の増加に伴う発現率の増加は認められず、特に 5mg 群と 10mg 群における発現率は同程度であった。

審査センターは「めまい」の発現が 20～80mg 投与群で多い傾向にあることは、本薬の安全性評価の上で重要と考える。それ以外の有害事象については用量依存性が認められず、重症度、因果関係の点から特に問題とならないこと、5mg と 10mg で有害事象の発現率に差が見られないとの申請者の回答を了承した。

審査センターは、本薬の開始用量については、JNC 7 等の高血圧症診療ガイドラインにおい

て、薬物治療の基本として低用量から開始し徐々に増量するよう勧告していること踏まえて、5mg を加える必要があると考えるが、専門協議での議論を参考に判断したい。

②最高用量について

審査センターは、JNC 7 等近年の各高血圧症診療ガイドラインでは1 薬剤でコントロール不十分な症例の場合、異なるクラスの薬剤を追加するよう推奨されていることを勘案して、40mg を最高用量とする妥当性について考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。サイアザイド系利尿薬（HCTZ）又はCa拮抗薬により効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした治験（[5-44](#)）では観察期にHCTZ又はCa拮抗薬を投与しているため、その他の漸増法による治験の結果との厳密な比較はできないが、本薬20mgとHCTZ又はCa拮抗薬の併用時の降圧効果（累積降圧率）は、それぞれ73.9%(17/23例)、90.5%（19/21例）に対し、軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象として漸増法により実施した最高40mgまで増量可能であった5試験（[5-35](#)、[5-41](#)、[5-43](#)、[5-49](#)、[5-48](#)）での降圧効果は累積降圧率で71.4%（20/28例）～88.9%（8/9例）と同程度であることが示唆された。安全性については、上記国内5試験において、40mgまで臨床的に危惧すべき事象は認められず、40mg投与時において因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現はなかった。以上のように、臨床試験成績から40mgへの増量効果及び忍容性が認められることから、異なるクラスの薬剤を追加する投与方法以外に、本薬の40mgへの増量を治療の選択肢のひとつとすることは妥当である考え、これを最高用量とした。

審査センターは、海外の固定用量試験において20mg以上の投与群に「めまい」の発現例が多いことから、本薬を申請時通常用量の2倍である40mgに増量する場合には注意を要すると思われるものの、他剤を併用する方法と比べて特に問題となる安全性上の懸念も認められないため、以上の申請者の回答を了承した。

③1日1回投与の妥当性について

審査センターは、本薬の用法を1日1回投与とすることの妥当性について、説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬投与後の降圧効果の持続性及び血圧変動について検討するため国内では自由行動下血圧測定（ABPM）試験を3試験〔PK/PD試験（[5-34](#)）：10mg20例、20mg19例プラセボ17例）、血圧日内変動試験（[5-43](#)）：5、10、20、40mg計26例）、サーカディアンリズムに及ぼす影響についての検討（[5-48](#)）：10、20、40mg計27例〕実施した。

		5-34		5-48	5-43
		10mg	20mg		
評価例数		20	19	27	23
収縮期血圧 (mmHg)	24時間平均（標準偏差）	-11.6 (9.3)	-11.1 (10.1)	-15.1 (14.5)	-14.3 (10.3)
	昼間 平均（標準偏差）	-12.5 (8.9)	-11.4 (11.7)	-15.2 (17.7)	-14.5 (9.3)
	夜間 平均（標準偏差）	-9.7 (14.0)	-10.4 (9.4)	-14.9 (12.8)	-13.8 (13.9)
拡張期血圧 (mmHg)	24時間平均（標準偏差）	-4.9 (5.8)	-6.7 (5.6)	-8.4 (9.2)	-9.6 (6.9)
	昼間 平均（標準偏差）	-5.6 (5.9)	-7.8 (7.4)	-8.5 (11.1)	-9.5 (6.1)
	夜間 平均（標準偏差）	-3.6 (9.2)	-4.2 (6.7)	-8.1 (8.1)	-9.8 (10.4)

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

上の表のように、PK/PD 試験 (5-34) では、プラセボ群を含め 10 及び 20mg 群ともに、治療期 14 日目の ABPM による収縮期血圧及び拡張期血圧は、観察期に比較していずれの測定時間帯 [昼間 (7:00~21:00)、夜間 (21:00~7:00)、24 時間] においても低下した。血圧日内変動試験 (5-43) 及びサーカディアンリズムへの影響を検討した治験 (5-48) では、治療期の収縮期血圧及び拡張期血圧の昼間平均、夜間平均及び 24 時間平均は、観察期に比較していずれも有意に低下した (paired-t 検定; すべての項目、時間帯についていずれも $P < 0.01$)。以上、ABPM を実施した 3 試験の結果から、本薬 5~40mg 1 日 1 回 2 又は 12 週間投与は治験薬投与前と比較して血圧日内変動のパターンに影響を及ぼすことなく、24 時間にわたり安定した降圧効果を示すことが明らかとなった。さらに、この 3 試験では、投与方法を検討する参考値として T/P 比を算出したところ、5-43 試験と 5-48 試験では、本薬 5~40mg における T/P 比は収縮期血圧及び拡張期血圧でそれぞれ 0.51~0.80 及び 0.44~0.83 であった。5-34 試験 (収縮期 10mg:0.26~0.90、20mg:0.27~0.89、拡張期 10mg:0.56~0.80、20mg:0.22~0.59) では、他の 2 試験に比較して相対的に T/P 比が小さく、時刻間のばらつきも大きかった。これは 5-34 試験が固定用量並行群間比較試験として実施され、治験期間が 2 週間であったのに対し、他の 2 試験は漸増法であり、T/P 比は 5~40mg の用量範囲に対して算出され 8~12 週間の治療期間があったことが影響していると考えられる。

審査センターは、これらの T/P 比は、T/P 比の算出を目的としていない試験から得られた参考値に過ぎず、判断の根拠にはならないものの、昼間・夜間血圧の比較等からは本薬 5~40mg の用量範囲において、1 日 1 回朝食後投与という用法は妥当なものと判断した。

(4)安全性についての評価

①死亡例、重篤な有害事象について

国内の臨床試験及び臨床薬理試験において、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本薬群で 2.3% (13/569 例)、エナラプリル群で 2.0% (3/151 例) 発現し、うち 3 例が本薬との因果関係を否定されなかった。3 例のうち直腸癌の 1 例 (5-42、関連不明) 及びアムロジピンと併用された肝機能障害の 1 例 (5-44、関連がありうる) については本薬との関連が強く疑われるものではなく特に問題にならないと審査センターは判断した。原因不明の呼吸困難の 1 例 (5-43、関連がありうる) については、発症当初は血中の酸素分圧が低下していることや、X 線の陰影などから肺塞栓であると思われていたが、肺血流シンチグラフィ、凝固系検査から判断した結果、肺塞栓は否定的であり呼吸困難の原因が特定されていなかった。審査センターは、臨床経過から本薬との関連性は低いこと、症例は酸素吸入などの処置を施され後遺症もなく回復していること、また、類薬で指摘されている喉頭浮腫による呼吸困難を疑わせる徴候もないことから、現時点で特段の対応は必要ないと判断した。

②臨床検査値変動について

審査センターは、国内の臨床検査値異常変動をグレード分類し、グレード 3 に該当する症例については詳細を示すとともに本薬との因果関係を考察することを求めた。

二重下線部：新薬承認情報提供時に置き換えた

申請者は以下のように回答した。因果関係が否定された臨床検査値異常変動ではグレード3に該当する症例は認めなかった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動のうちグレード3に分類されたものは、「BUN上昇」が1例(1件)、「K上昇」が3例(4件)、「AST(GOT)上昇」が1例(1件)であった。「BUN上昇」の1例(5-47)は、観察期BUNは42.2mg/dLであったが、投与開始後2週にK値が6.1mEq/Lに上昇し、中止基準(K>6.0mEq/L)を超えたことから治験が中止され、翌日のBUNは59.0mg/dLまで上昇していた。「K上昇」については、治療期のK値が5.5mEq/L以上の被験者が3例(5-42、5-41から5-42への移行症例、5-47)認められた。AST(GOT)上昇例(5-44)は、上記①で重篤な有害事象とされた肝機能障害例と同一症例である。

審査センターはBUN上昇については、腎機能障害のある患者には起こりうる副作用であると考え、K上昇症例については、経過を確認したところ、いずれも観察期のK値が4.6-5.4mEq/Lと高めの症例であり、類薬と同様に本薬の薬理作用から高K血症を来す可能性のあることは十分に考えられる。またAST(GOT)上昇を来した患者は、合併症として脂肪肝を有しており、併用薬アムロジピン及び本薬を同日に中止後、回復しているため、本薬との因果関係が否定されなかった症例であった。以上の臨床検査値異常は、添付文書案において、重大な副作用(高K血症)及びその他の副作用(BUN上昇、AST(GOT)上昇)として記載されていることから、現時点でこれ以上の記載の必要はないと審査センターは考えるが、市販後の調査において十分な検討がなされる必要があると考える。

③腎機能障害患者への投与について

審査センターは、腎機能障害患者への投与に関して、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。軽度・中等度の腎機能障害患者において、本薬の薬物動態は腎機能の影響を受けることが示唆されているが、本薬の排泄が主に胆汁を介したものであることから、AUCの変動も2倍以内であり(5-32試験)、蓄積性も認められなかった(5-30試験)。また、軽度・中等度の腎機能障害を伴う高血圧患者における有効性、安全性の検討(5-47試験)では、腎機能低下のない高血圧患者と同様、用量の増加に伴う降圧効果が認められ、安全性上、特に問題となる所見は認められなかった。さらに、海外の市販後安全性情報においても、軽度・中等度腎障害患者に対する本薬の使用による大きな問題は認められていない(2003年7月31日現在)。一方、重度の腎機能障害(血清クレアチニン値>3.0mg/dL)を伴う高血圧症患者における有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。

審査センターは、上記回答では主に5-47試験の30例による安全性について考察されているが、症例数が少なく安全性が確認されているとは判断できないため、日本人での安全性は市販後調査にてさらに確認すべきであると考え。

④肝機能障害患者への投与について

審査センターは、肝機能障害患者における安全性について、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。肝機能障害患者においては本薬の薬物動態が変動することが示唆されており(5-31試験、海外)、また肝機能障害患者に対する有効性・安全性の検討

は国内では行っていないことから、肝機能障害患者に対しては慎重に投与する必要があると考えられる。このことから、使用上の注意（案）の「1. 慎重投与」において「肝機能障害のある患者〔外国において、軽度または中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンの血漿中濃度が、健康な成人と比較してそれぞれ 1.1 倍と 1.7 倍に上昇することが報告されている。〕」と記載している。

審査センターはこの回答を妥当と判断するが、市販後に肝機能障害を伴う患者での安全性を調査する必要があると考える。

⑤高齢者への投与について

審査センターは高齢者への投与における安全性について、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。高齢者 PK 試験（[5-29](#)））、国内の全ての臨床試験に関して、非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）における有害事象の発現率を比較した結果（資料 2.7.4.5.1.3.1）などから、本薬の臨床的有用性に対する年齢による影響は小さいと考えられるが、超高齢者（75 歳以上）での使用経験が少ないこと、腎機能低下など PK に影響を及ぼす他の因子が重複した場合には有害事象が発現する可能性があること、さらに一般に高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られていることから、高齢患者に対しては患者の状態を観察しながら適宜用量を調節するなど慎重な投与が必要であると考えられる。このことから、使用上の注意（案）の「1. 慎重投与」に「高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕」と、また、「5. 高齢者への投与」に「高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。〕」と記載している。

審査センターは、高齢者への投与に関する注意喚起については、本薬の開始用量に関する議論を踏まえて、さらに検討する必要があると考える。

III. 医薬品機構による承認審査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、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、モニタリングの不備及び個別症例における治験実施計画書からの逸脱（組み入れ基準違反、治験薬投与期間違反、治験薬増量基準違反、併用薬違反、血圧を含む検査の未実施等）が指摘されたが、逸脱症例については適切な取り扱いが行われており、大きな問題は認められていないことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと審査センターは判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえて、本薬の高血圧症に対する有効性は降圧率を主な指標として示されていると判断する。但し、開始用量については5mgと10mgとで安全性に特段の違いは認められていないものの、類薬と比較して5mgで開始用量としての十分な効果が得られていると考えられるため、開始用量については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 15 年 11 月 13 日

[販 売 名]: オルメス、オルメス錠 10mg、オルメス錠 20mg

[一 般 名]: オルメサルタン メドキシソミル

[申 請 者]: 三共株式会社

[申請年月日]: 平成 14 年 5 月 31 日 (製造承認申請)

1. 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。

用法・用量について

開始用量について

審査センターが、5mg を開始用量として含めることについて、①後期第Ⅱ相用量設定試験の開始用量 5mg における降圧率は 30.4% であり、類薬の開始用量の降圧率と比較しても同程度で、開始用量として十分な降圧効果を有していること、②長期投与試験では、104 例中 29 例 (途中脱落例も含む) が開始用量 5mg から一度も増量されることがなかったこと、を理由に妥当であると判断したことは、専門委員より支持された。また、国内臨床試験における開始用量期の用量別有害事象には、5mg 及び 10mg 群で、発現率、内容とも差がなかったことから、10mg を開始用量として含めることについても、専門委員からは妥当であるとの意見が示された。また、専門委員より、開始用量を 5mg とする必要がある患者を、臨床試験成績に基づき明確にし、添付文書における適切な注意喚起が必要ではないかとの意見が示された。

以上の議論を踏まえて、審査センターは、申請者に用法・用量として、開始用量 5~10mg を設定すること、また臨床試験における用量と降圧効果及び安全性の関係を患者背景ごとに整理し、用量に関する注意喚起が必要な患者集団について検討することを求めた。

申請者は、開始用量として 5mg を含めるよう用法・用量を変更するとし、また患者背景ごとの用量反応性について、以下のように回答した。国内外で実施された薬物動態試験において、高齢者、腎機能あるいは肝機能障害患者に AUC の上昇が認められたことから、これらの患者背景因子別に、用量と有効性及び安全性の比較を行ったところ、開始用量投与時あるいは投与終了時での降圧率に差は認められず、安全性上、問題となる所見も認められなかった。ただし、国内臨床試験における 75 歳以上の患者は 16 例 (2.9%) と、実際の治療対象と予想される患者の割合と比べ少なく (75 歳以上 26% : 平成 11 年患者調査 (全国編)、厚生労働省大臣官房統計情報部編)、また、一般に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされているので、添付文書、高齢者への投与の部分に、75 歳以上の高齢者の使用経験は限られており、患者の状態を十分に観察し、開始用量を 5mg とするなどの考慮を行うようにとの記載を行うこととする。また、腎機能障害患者を対象とした臨床試験 (5-47) は血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満の患者を対象としていたことから、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者の使用経験がほとんど

二重下線部: 新薬承認情報提供時に置き換えた

ないので、添付文書、慎重投与の「重篤な腎機能障害のある患者」の項に、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与する旨の記載を行うこととする。

審査センターは、以上の回答を了承した。

最高用量について

海外固定用量試験の 40mg 投与において、「めまい」の発現率が高くなるとの問題点はあるものの、10mg 以下の用量から投与を開始し、漸増していけば、他剤を併用する方法と比べて特に安全性上の問題ないと考えられることから、最高用量を 40mg とした審査センターの判断は、専門委員より支持された。

剤型について

現在申請されている製剤は、10mg 錠及び 20mg 錠(いずれも 2 分割の割線付き)のみである。申請者は 5mg 錠の開発を進めているものの、市販用 5mg 製剤は、臨床試験用 5mg 製剤と製剤処方及び製造方法を変更する必要があるため、申請まで時間を要する(年 月申請予定)と回答されていたことから、審査センターは 5mg の用量を 10mg 錠の割線での 2 分割により対応することが可能か、専門委員に意見を求めた。専門委員より、本製剤は素錠であることから、分割による味等への変化はなく、5mg 錠が承認されることが望ましいものの、10mg 錠で対応可能であろうとの見解が示された。専門協議での議論を踏まえ、審査センターは、今後 5mg 錠が速やかに申請されるのであれば、10mg 錠及び 20mg 錠のみでの承認は可能と判断した。

他剤との併用について

利尿薬との併用について

専門委員より、本薬と利尿薬との併用が予想されるが、HCTZ との併用試験(5-44)では、因果関係の否定できないめまい、立ちくらみ等や、BUN、尿酸上昇が認められ、症例数も少ない(27例)ことから、海外における試験成績も含め、安全性を検討する必要があるのではないかとの意見が示された。審査センターは、米国において本薬及び HCTZ 配合比の検討試験(5-91)が実施されており(配合剤は米国で 2003 年 6 月承認)、HCTZ 併用と本薬単独投与の安全性の比較が可能であるので、併用時に認められる安全性上の問題点を検討することを求めた。

申請者は以下のように回答した。5-91 試験での因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本薬と HCTZ の併用群で最も高く、特にめまいについては、本薬/HCTZ の配合比 40/25mg 群で 15%、40/12.5mg 群で 7.1%と高かった(単剤群及びプラセボ群では 0~3.4%)が、いずれも軽度又は中等度であった。また、重篤な有害事象や有害事象による中止例が併用群で多くなることはなかった。さらに、国内と海外の臨床試験における安全性を比較したところ、併用群において、めまい、BUN 上昇、尿酸上昇等が認められる傾向などは同様であり、特に違いはなかった。

審査センターは、他剤との併用投与試験(5-44)における利尿薬との併用例は HCTZ に

ついでに 27 例のみであり、HCTZ も含め利尿薬との併用に関する情報は、現時点では限られたものしか得られていないと考える。その点も踏まえて審査センターは、添付文書における利尿薬との併用に関する記載が、類薬での情報も参考に整備されていること、及び市販後調査において他剤併用時の安全性の情報が収集される計画になっていることを確認し、現時点での対応としては妥当であると判断した。

ワルファリンとの併用について

専門委員より、本薬活性代謝物 RNH-6270 の蛋白結合率が、ワルファリンにより 4~8%前後低下が認められ、海外でのワルファリン併用試験（5-67）において併用投与時に頻脈等が発現していることから、本薬とワルファリン併用時の安全性について確認する必要があるのではないかと意見が出された。

専門協議での議論を踏まえ、審査センターは、①ワルファリン併用時と本薬単独投与時の RNH-6270 の血漿中濃度と頻脈及び血圧低下の発現の関係を検討すること、②これまでの臨床試験及び海外市販後症例のワルファリン併用例の安全性について示すこと、を求めた。

申請者は以下のように回答した。①について、ワルファリン併用時（5-67）と本薬単独投与時（5-62、5-61）を比較した場合、非結合型薬物濃度についての検討は行っていないが、ワルファリン併用時及び非併用時の RNH-6270 の血漿中濃度は同程度であり、単独投与時と併用時において血圧及び脈拍数の推移のパターンに大きな差異はみられず、5-67試験の頻脈症例（5 例）並びに 5-61試験の頻脈及び血圧低下症例（16 例）の症例ごとの頻脈及び血圧低下発現と血漿中濃度推移からも、ワルファリンの併用が本薬の薬効へ影響する可能性はないと推察している。②については、臨床試験及び海外市販後において、因果関係が否定されていないワルファリン併用時の重篤な有害事象発現症例は、実施中の米国プラセボ対照試験における 2 例（血栓症及び出血性十二指腸潰瘍・貧血、盲検下のため本薬群であるかは不明）のみであった。また、非重篤な有害事象例は米国市販後に 4 例認められている。これらの有害事象の内容、及び発現までの期間等からみて、ワルファリンの併用による影響はなかったと考える。

審査センターは、臨床では非結合型薬物濃度については検討されていないが、市販後調査において併用薬に関する検討も行われることを踏まえ、臨床薬理試験での併用時と非併用時の有害事象の比較及び併用時の患者での安全性情報についての申請者の説明を了承した。

追加提出された相互作用試験について

本申請後に実施されたグリベンクラミド、シンバスタチン及びアトルバスタチンとの相互作用試験（5-88、5-89、5-90）の成績が追加提出され、審査センターは臨床上新薬となる相互作用が示唆されていないことを確認した。

安全性について

赤血球系臨床検査値異常変動について

本薬投与による赤血球系臨床検査値の異常変動について、エリスロポエチン（EPO）を介し

た二次的な薬理効果と説明されているが、専門委員より海外臨床試験より国内臨床試験において多く認められる傾向にあることから、市販後における調査で検討する必要があるのではないかとの意見が出された。

専門協議での議論を踏まえ、審査センターは、①国内外臨床試験における異常変動の発現頻度及び程度を、異常変動の判断の異同等を踏まえて比較すること、及び②類薬における報告とも比較し、本薬に特異的な作用であるか考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。①について、国内の全臨床試験においては、因果関係の否定できない異常変動は、赤血球数減少 7/555 例 (1.3%)、ヘモグロビン減少 8/554 例 (1.4%)、ヘマトクリット減少 6/554 例 (1.1%) に発現したのに対し、海外の全プラセボ対照試験での発現は認められていない。なお、国内試験で認められた減少の程度は軽度であり、臨床的に問題のあるものはなかった。また異常変動の判断は、観察期に基準内であった検査値が治療期に基準外へと変化した場合、担当医師の判断で有害事象として取り上げるとの点は国内外で共通であったが、国内の試験では、検査値の異常変動を臨床的に問題としないと判断した場合には、症例報告書への理由を記載する必要があったのに対し、海外では特に規定はなかった。よって、国内では積極的に有害事象を取り上げる傾向となった可能性は考えられる。一方、投与前後の検査値の平均値を比較すると、国内試験においては漸増法のため投与量に関する検討は不可能であるがいずれの検査値も減少しており、海外プラセボ対照試験においては、赤血球数は 5～80mg、ヘモグロビンは 2.5～80mg、ヘマトクリットは 5 及び 40mg の投与群において、投与前より減少していた。②について、類薬においても承認時の臨床試験において、因果関係の否定できない赤血球系の異常変動は認められている (バルサルタン 0.2%、テルミサルタン 0.4%、ロサルタン 0.9-1.3%、カンデサルタン 1.9-2.0%、当該品目の資料概要等情報公開資料より)。またそれぞれの薬剤のエナラプリル対照二重盲検比較試験における臨床検査値の平均値を投与前後で比較すると、いずれの薬剤においても投与前より減少が認められている (医学のあゆみ 172: 785-823, 1995、175: 438, 1995、179: 980, 1996、臨床医薬 14: 871-918, 1998、14: 2355-2404, 1998、テルミサルタン情報公開資料)。これらの作用発現の機序としては、ラットに ACE 阻害薬あるいは A II 受容体拮抗薬を投与した場合、EPO の減少とヘマトクリット減少あるいは貧血が認められていること (Eur J Pharmacol 181: 225-234, 1990、354:179-187, 1998)、健康被験者にエナラプリル又はカプトプリルを投与した場合、赤血球系パラメータ及び EPO が減少することが報告されている (Br J Clin Pharmacol 34: 363-365, 1992)。以上から、EPO の減少に伴う赤血球系臨床検査値の低下は、RA 系に作用する降圧剤に共通する作用と考える。

審査センターは、これまで実施された臨床試験結果から、赤血球系臨床検査値の異常変動が海外に比べ国内で発現しやすいか明らかではないが、赤血球系臨床検査値の減少については、添付文書、副作用、その他の副作用に記載されていることから、現時点で必要な対応はなされていると考える。しかし、今後市販後調査において、国内の使用実態下での安全性について検討していく必要があると考える。

市販後に実施する調査について

申請者より示された市販後調査の骨子は、以下のようなものであった。本薬の使用実態下に

おける安全性・有効性に関する検討は使用成績調査と特別調査（長期使用に関する調査）で行うこととされ、その他特別調査として、降圧効果と心血管系疾患の発現頻度の関連性の検討を目的とした調査を実施する計画が示された。使用成績調査は、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者について安全性の評価が可能な症例数を集積することが可能なよう全体の症例数が計画され、該当症例を抽出、検討し、問題点が認められた場合などは別途特別調査を計画、実施することとされている。

審査センターは、実際の投与対象集団と比べ臨床試験への組み入れ症例数が十分でなかった高齢者等について、安全性の評価が可能な症例数の調査が実施されることは妥当であると考え。また、本薬の投与量、併用薬等が調査項目としてあげられていることから、本薬投与量や併用薬に関する安全性についての情報も収集可能であると考え。

製剤の有効期間について

製剤の長期保存試験結果については、申請時 12 ヶ月までの成績が提出され、有効期間は暫定的に 1 年とされていた。申請者より、3 年間の長期保存試験結果が追加提出され、類縁物質合計及び含量について変化がわずかに認められるものの、室温で 3 年間安定であることが確認されたことから、有効期間を特に定める必要がないと考えるとの見解が示された。審査センターは、提出された資料からこの変更は妥当なものと判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法・用量を下記の内容に変更した上で、本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬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 年が適当であると考え。また、本薬の原体及び製剤は、毒薬及び劇薬、並びに生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

（変更後の用法・用量）

通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、1 日 5～10mg から投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg までとする。

審査報告書(2)

[販 売 名] オルメス、オルメス錠 10mg、オルメス錠 20mg
[一 般 名] オルメサルタン メドキシミル
[申 請 者] 三共株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 5 月 31 日（製造承認申請）

[審 査 結 果]

申請時販売名が、既承認解熱鎮痛消炎剤の販売名「オルゼス」（ケトプロフェン）と極めて類似しており、名称類似による誤処方・誤投与を防止する観点から、「医療機関における医療事故防止対策の強化について」（平成 15 年 11 月 27 日、医政発第 1127004 号、薬食発第 1127001 号）が通知されたことも踏まえて、変更することが適切と判断したため、販売名の変更を申請者に求めた。

なお、販売名変更の経緯については、平成 15 年 11 月 28 日開催の医薬品第一部会において事務局より説明がなされ、了承されている。

以上の結果、申請者から販売名を「オルメテック、オルメテック錠 10mg、オルメテック錠 20mg」に変更するとの申し出があり、審査した結果、問題ないと判断し、第一部会委員からの了解が得られたことから、販売名を変更した上で、承認して差し支えないと判断した。

（変更後の販売名）

オルメテック、オルメテック錠 10mg、オルメテック錠 20mg