

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①イルベタン錠 50mg 及び同錠 100mg

②アバプロ錠 50mg 及び同錠 100mg

[一 般 名] イルベサルタン

[申 請 者] ①塩野義製薬株式会社

②大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 2 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

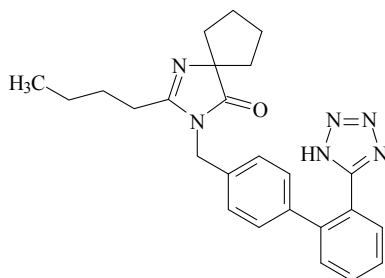
平成 20 年 2 月 14 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①イルベタン錠 50mg、②イルベタン錠 100mg
③アバプロ錠 50mg、④アバプロ錠 100mg
- [一 般 名] イルベサルタン
- [申 請 者] ①、② 塩野義製薬株式会社
③、④ 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日（医薬品製造販売承認申請）
- [剤型・含量] 1 錠中、イルベサルタンとして 50 又は 100mg 含有する楕円形の割線入りフィルムコーティング錠
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₂₅H₂₈N₆O

分子量：428.53

化学名：（日本名）2-ブチル-3-{4-[2-(1*H*-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジル}-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-1-エン-4-オン

（英 名）2-butyl-3-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-1,3-diazaspiro[4.4] non-1-en-4-one

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 2 月 14 日

- [販 売 名] ①イルベタン錠 50mg、②イルベタン錠 100mg
③アバプロ錠 50mg、④アバプロ錠 100mg
- [一 般 名] イルベサルタン
- [申 請 者] ①、② 塩野義製薬株式会社
③、④ 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日（医薬品製造販売承認申請）
- [審 査 結 果]

有効性については、国内第Ⅲ相試験（E2231 試験及び E2235 試験）において、イルベサルタン（以下、本薬）50～100mg がエナラプリル 5～10mg に対して、本薬 200mg がロサルタン 100mg に対して、それぞれ非劣性であることが確認されたことから、本薬 50～200mg の有効性は確認されたと考える。

安全性については、国内第Ⅲ相試験（E2231 試験及び E2235 試験）において、対照群と比較して特に問題となる有害事象は認められず、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考えられた。

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

【効能・効果】 高血圧症

【用法・用量】 通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg 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 日最大投与量は 200mg までとする。

審査報告（１）

平成 20 年 1 月 31 日

I．申請品目

- [販 売 名] ①イルベタン錠 50mg、②イルベタン錠 100mg
③アバプロ錠 50mg、④アバプロ錠 100mg
- [一 般 名] イルベサルタン
- [申 請 者 名] ①、② 塩野義製薬株式会社
③、④ 大日本住友製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 18 年 12 月 20 日（医薬品製造販売承認申請）
- [剤 型 ・ 含 量] 1 錠中、イルベサルタンとして 50 又は 100mg 含有する楕円形の割線入りフィルムコーティング錠
- [申請時効能・効果] 高血圧症
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg 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 日最大投与量は 200mg までとする。
- [特 記 事 項] なし

II．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イルベサルタン（以下、本薬）は、フランス Sanofi 社（現 sanofi-aventis 社）で見出されたアンジオテンシンⅡ（以下、AⅡ）タイプ 1（以下、AT₁）受容体を選択的に遮断する拮抗薬（以下、AT₁受容体拮抗薬又は ARB）である。本薬は、高血圧症治療薬として、第Ⅱ相臨床試験以降、米国 Bristol-Myers Squibb 社との共同開発が行われ、1997 年 8 月に、欧州各国で「高血圧症」の効能で承認され、2008 年 1 月現在、米国及び欧州各国を含む 109 カ国で承認されている。

本邦では、日本サノフィ株式会社（現サノフィ・アベンティス株式会社）、塩野義製薬株式会社及びブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社（現ブリストル・マイヤーズ株式会社）により臨床試験が実施され、2006 年 12 月に「高血圧症」の効能で承認申請されたが、医薬品医療機器審査センター（当時）及び機構における審査において、「申請した資料では上限用量設定の妥当性が十分示されている」とは言い難い」との結論に至り、2007 年 1 月に申請が取り下げられた。その後、本薬 200mg とロサルタンカリウム（以下、ロサルタン）の上限用量である 100mg との非劣性試験が実施され、2006 年 12 月に再度、「高血圧症」の効能で承認申請がなされたものである。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

イルベサルタン原薬（以下、原薬）は、SANOFI CHIMIE 社により、原薬等登録原簿（以下、MF）に登録されている（MF 登録番号 218MF10951、登録年月日 平成 18 年 11 月 24 日）。本申請では、原薬の製造方法に係る項目（CTD2.3.S.2、3.2.S.2）について、当該 MF を利用しており、原薬の製造方法に関し提出された資料の概略及び審査の概略を別添に示す。

(1) 原薬

1) 製造

原薬の製造方法について、MF に基づき審査を行った結果、いずれも妥当であると判断した。（別添「イルベタン錠 50mg、同 100mg、アバプロ錠 50mg、同 100mg の原薬等登録原簿に係る資料の概略及び審査の概要」参照）

2) 特性

① 構造決定

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、IR）、¹H-核磁気共鳴スペクトル（以下、¹H-NMR）、¹³C-NMR、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認されている。

② 物理的・化学的性質

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数及び結晶多形が検討されている。原薬は白色の結晶性の粉末であり、*N,N*-ジメチルホルムアミドに対し、良好な溶解性を有するが、水及び pH 〇・〇～〇・〇の緩衝液に対してはほとんど溶けないか、又はきわめて溶けにくい。吸湿性はなく、融点は 182.4～184.6℃、融解に要する熱量は 〇・〇±〇・〇 J/g であった。また、pKa₁（〇・〇の〇・〇の解離）及び pKa₂（〇・〇の〇・〇の解離）は 3.3～3.9 及び 4.2～4.8 であり、pH 7.4 の 〇・〇 mol/L 〇・〇 緩衝液に対する 1-オクタノールの分配係数は約 10.1 であった。なお、原薬には 2 種類の結晶形（A* 結晶及び B* 結晶）が存在するが、医薬品原薬には A* 結晶のみを用いる。〇・〇以外の各種の溶媒（〇・〇、〇・〇、〇・〇及び〇・〇等）による〇・〇、〇・〇、〇・〇、〇・〇での〇・〇によって、B* 結晶の生成又は A* 結晶から B* 結晶への転移は認められなかった。これらの 2 つの結晶形は、IR、〇・〇、粉末 X 線回折及び顕微鏡測定により識別することが可能である。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法の試験項目として、性状（官能試験）、確認試験（IR）、純度試験〔重金属、類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC））、〇・〇（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残渣及び定量法（HPLC）が設定されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験として、下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、二重ポリエチレン袋/ミニファイバードラム、60 ヶ月）
- ②中間的試験（30℃/60%RH、二重ポリエチレン袋/ミニファイバードラム、60 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、二重ポリエチレン袋/ミニファイバードラム、12 ヶ月）
- ④温度に対する苛酷試験（80℃、シャーレ（開放）、1 ヶ月）
- ⑤湿度に対する苛酷試験（25℃/80%RH、シャーレ（開放）、1 ヶ月）
- ⑥温度・湿度に対する苛酷試験（80℃/80%RH、シャーレ（開放）、1 ヶ月）
- ⑦光に対する苛酷試験（約 ■℃、キセノンランプ：総照度 ■万及び ■万 lx・hr、石英セル（ふた付き））
- ⑧光に対する苛酷試験（約 ■℃、キセノンランプ：総照度 ■万及び ■万 lx・hr、石英セル（ふた付き）をアルミ箔で全面を覆う）
- ⑨光に対する苛酷試験（25℃、D65 ランプ：総照度 ■万、120 万及び ■万 lx・hr（総照度 120 万 lx・hr 時の総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m² 以上）、シャーレをポリ塩化ビニリデンフィルムでふたをする）

①～④及び⑧においては、いずれの条件においても初期値と比較して変化が認められず、安定であった。⑤及び⑥においては、■だったが、大きな変化ではなかった。⑦においては、新たな分解物が確認されたが、いずれも ■%未満であり、また ■万 lx・hr 以上の照射により■の変化が認められた。⑨において、120 万 lx・hr 以上（総近紫外放射エネルギー200W・hr/m² 以上）の照射では、色の変化は認められなかった。

以上より、原薬を気密容器で保管するとき、リテスト期間 ■年と設定した。

(2) 標準品又は標準物質

本薬標準物質の規格及び試験方法として、性状（官能試験）、確認試験（IR、¹H-NMR、■）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分及び定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

申請製剤（本薬 50 及び 100mg 錠、以下、本剤）は、原薬、■（乳糖水和物、結晶セルロース）、■（クロスカルメロースナトリウム）、■（ヒプロメロース）、■（軽質無水ケイ酸）及び■（ステアリン酸マグネシウム）からなる■と、■（ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、酸化チタン）及び■（タルク）からなる■より構成されるフィルムコーティング錠である。

2) 製剤設計

本薬の製剤は、開発当初はカプセル剤が、次いで原薬濃度 ■%の素錠（以下、旧処

方の錠剤）が開発されたが、[REDACTED] 小型化（原薬濃度 [REDACTED] % 製剤、以下、申請処方錠剤）し、さらに [REDACTED] を [REDACTED] する目的でフィルムコーティング錠とされた。また、50 及び 100mg 錠の 2 製剤を開発したが、用法・用量の「適宜増減」を考慮して、割線を有する楕円形のフィルムコーティング錠とされた。なお、カプセル剤、旧処方の錠剤及び申請処方の錠剤の各製剤間及び各規格間の同等性は確認されている（4.(i) (1)「製剤間での生物学的同等性」の項参照）。

3) 製造方法

本剤は以下の工程により製造された。第一工程（[REDACTED] 工程）では、本薬、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を [REDACTED] に入れて [REDACTED] した後、[REDACTED] を [REDACTED] しながら、[REDACTED] した。[REDACTED] を [REDACTED] に入れて [REDACTED] した後、[REDACTED] に入れ [REDACTED] した。第二工程（[REDACTED] 工程）では、[REDACTED] を [REDACTED] に入れて [REDACTED] した後、[REDACTED] を入れて [REDACTED] し、[REDACTED] とした。第三工程（[REDACTED] 工程）では、[REDACTED] を [REDACTED] により [REDACTED] した。第四工程（[REDACTED] 工程）では、得られた [REDACTED] を [REDACTED] に入れ、[REDACTED] を [REDACTED] した。第五工程（包装工程）では、ポリプロピレンフィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱し、Press Through Pack (PTP) 包装とするか、ポリエチレン瓶に充てんし、瓶包装とした。第六工程（試験・保管工程）では、包装品を試験し、保管した。なお、本剤の [REDACTED] に [REDACTED] 工程を含む [REDACTED] が重要工程と位置付けられ、管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（官能試験）、確認試験（[REDACTED]）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（溶出試験法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験として、50 及び 100mg 錠を用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、遮光、PTP＋紙箱包装、24 ヶ月）
- ②長期保存試験（25℃/60%RH、遮光、ポリエチレン瓶＋紙箱包装、24 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、遮光、PTP＋紙箱包装、6 ヶ月）
- ④加速試験（40℃/75%RH、遮光、ポリエチレン瓶＋紙箱包装、6 ヶ月）
- ⑤光に対する苛酷試験（25℃、D65 ランプ：総照度 [REDACTED] 万及び 120 万 lx・hr（総照度 120 万 lx・hr 時の総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m² 以上）、無包装（シャーレ、蓋なし））

性状、類縁物質、水分、溶出試験、[REDACTED] 及び含量は各試験の全測定時点で測定され、

確認試験（■）及び含量均一性試験は、①及び②では 0、12 及び 24 ヶ月、③及び④では 0 及び 6 ヶ月、⑤では、総照度 0 及び 120 万 lx・hr で測定された。

安定性試験の結果、PTP+紙箱包装品では、①で水分（3 回測定の平均値、以下同様）の増加（最大 ■%）が、③で個々の類縁物質のわずかな増加（総量が最大 ■%増加）、■の■（■~■%）及び水分の増加（最大 ■%）が認められたが、明確な品質の変化は認められなかった。ポリエチレン瓶+紙箱包装品では、②で水分の増加（最大 ■%）が認められたが、④ではいずれの試験項目においても変化が認められなかった。また、⑤ではいずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。

以上より、本剤の PTP+紙箱包装及びポリエチレン瓶+紙箱包装は、室温保存で 3 年間は規格に適合すると推定でき、有効期間を 3 年と設定した。なお、長期保存試験（①及び②）は 36 ヶ月まで継続して実施する予定である。

<審査の概要>

(1) 原薬の管理について

機構は、本薬の規格及び試験方法に関して、SANOFI CHIMIE 社より登録されている原薬 MF の記載内容と、申請者側で設定している本薬の規格及び試験方法の相違点の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の承認申請規格の試験項目として、原薬 MF に記載されている試験項目のうち、確認試験（HPLC）、■及び■については設定しなかった。確認試験については、定量法に準じた方法であるため、■については、海外と国内の製剤の相違（海外：素錠、国内：フィルムコーティング錠）から、製剤の品質に影響する可能性は低いと考えられたため、また、■については、原薬登録業者（SANFI CHIMIE 社）の規格を満たさない原薬は入手しないこと及び■が錠剤の■（■及び■）に与える影響が小さいと考えられることから、それぞれ試験項目として設定する必要はないと判断した。また、規格（値）及び試験の実施方法については、確認試験（IR）の確認対象を原薬 MF に規定された参照スペクトルに加え、標準物質のスペクトルについても許容することとし、類縁物質（純度試験）の「その他の個々の類縁物質」の規格値を原薬 MF の「■%未満」から「■%以下」に変更した。また、残留溶媒（純度試験）について、現行製造方法では使用されない■及び■については測定せず、■及び■のみの規格を設定し、定量法の脱溶媒物換算の記載は、残留溶媒は不純物として扱うべきであると考え、削除した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 製剤の安定性に関して

機構は、本剤の長期保存試験及び加速試験において、PTP+紙箱包装保存下で水分の増加が認められた原因、及び当該結果を踏まえて、規格及び試験方法に水分を設定する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。■容器当たりの■から算出される■錠当たりの■について、PTP 包装と■包装で比較すると、PTP

包装がより高値を示す（50mg 錠用 [] 包装の約 [] 倍、100mg 錠用 [] 包装の約 [] 倍）。したがって、[] 包装保存下に比し PTP + 紙箱包装保存下で著明な水分の増加が認められた原因は、[] 錠当たりの [] にあると考えられる。なお、原薬は [] が認められないことから、本剤における水分の増加は [] である [] 等の [] によると考えられる。

また、PTP + 紙箱包装保存下での長期保存試験において水分の増加が認められたものの、その他の試験項目に明確な変化は認められず、加速試験では、水分の増加が認められたものの、類縁物質の増加は最大 [] %とわずかであり、[] の [] ([] ~ [] %) も規格の範囲内であった。したがって、本剤の規格及び試験方法に水分を設定しなくても品質を保証できると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 製剤分割後の安定性に関して

機構は、本剤が割線を有する製剤であることから、分割した製剤における溶出性及び安定性等の品質は担保されているの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。分割した製剤の溶出試験及び安定性試験を実施した結果、溶出性はすべての試験製剤で規格に適合し、安定性試験では室温下、無包装で [] の安定性が確認されていることから、分割した製剤の品質は担保されていると考える。なお、分割した製剤の安定性については引き続き情報収集を行う予定である。

また、50 及び 100mg 錠分割後の製剤各 3 ロットの溶出試験結果の概略、並びに各 1 ロットの安定性試験の概要及び結果の概略が提出された。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績から、製剤の分割により溶出性に大きな影響はないことが推定され、また、安定性については各 [] ロットの成績ではあるものの、[] ± [] °C / [] ± [] %RH、[] 下で [] 保存した製剤及び D65 ランプで 120 万 lx・hr 照射した製剤の性状 ([])、類縁物質、溶出性及び含量に明確な変化がみられていないことから、本剤は分割後においても室温下で保存する限り [] は安定であることが予測できる。しかしながら、市販後は、分割した製剤が 1 ヶ月を超えて処方される可能性もあることから、申請者が回答したように、今後も継続的な情報の収集が必要であると考えられる。

以上より、機構は本薬及び本剤の品質について特段の問題は見られないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 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

1) 降圧作用

① 高レニン正常血圧サルにおける単回経口投与（資料 4.2.1.1-01）

雌雄アカゲザルにフロセミド 10mg/kg/日を 5 日間筋注したナトリウム欠乏（高レニン正常血圧）モデルにおいて、本薬 0.3、1 及び 3mg/kg 単回経口投与は、用量に依

存して平均血圧を持続的に低下させたが、心拍数を増加させなかった。本薬 3mg/kg 及び対照としたロサルタン 10mg/kg は投与 60 分後の平均血圧をそれぞれ 29 及び 18mmHg 低下させた (n=4)。

② 2 腎性 1 クリップ型高血圧ラットにおける単回経口投与 (資料 4.2.1.1-02)

雄性 SD 系ラットの左側腎動脈をクリップで狭窄して作製した 2 腎性 1 クリップ型高血圧 (レニン依存性高血圧) モデルにおいて、本薬 10mg/kg の単回経口投与は、投与前値からの平均血圧の変化量の比較において、媒体投与に比べ、血圧を 24 時間持続して有意に低下させ、最大効果は投与 10 時間後に認められた。一方、心拍数には明らかな影響を及ぼさなかった (n=5~7)。

③ 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (以下、SHRSP) における単回経口投与 (資料 4.2.1.1-03)

覚醒下の雄性 SHRSP において、本薬 3、10、30 及び 100mg/kg の単回経口投与は、収縮期血圧を用量依存的に低下させた。その作用は 30mg/kg 群では少なくとも 24 時間、100mg/kg 群では 48 時間持続した。本薬 100mg/kg 及び対照としたロサルタン 30mg/kg 群の最大降圧作用は同程度であった。本薬及びロサルタンはいずれも心拍数に対して明らかな影響を及ぼさなかった (n=7~9)。

④ 酢酸デオキシコルチコステロン (以下、DOCA) /Salt 高血圧ラットにおける単回経口投与 (資料 4.2.1.1-04)

雄性 SD 系ラットの左側腎臓を摘除後 3 日目より DOCA 5mg/kg を週 3 回、3 週間、次いで 2.5mg/kg を 2~3 週間皮下投与し、2.5mg/kg 投与期間に 1%塩化ナトリウム及び 0.2%塩化カリウムを含む飲水を与えて作製した DOCA/Salt 高血圧 (低レニン) モデルにおいて、本薬 30mg/kg の単回経口投与は、血圧及び心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった (n=7)。

2) 高血圧性臓器障害抑制作用

① 高血圧自然発症ラット (以下、SHR) における反復経口投与時の作用 (資料 4.2.1.1-05)

雄性 SHR に 4 週齢から 20 週齢まで本薬 60mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回反復経口投与し、更に 28 週齢まで観察した。媒体群の血圧は加齢とともに上昇したが、本薬群では、媒体群に比較し、5 週齢から 20 週齢までの血圧上昇が有意に抑制された。本薬投与中止後、血圧は徐々に上昇したが、少なくとも 27 週齢まで媒体群の血圧より有意な低値を示し、リバウンド現象は認められなかった。媒体群では、心臓重量、左心室壁の断面積、心筋内層のコラーゲン面積、大動脈中膜層の厚み及び大動脈のコラーゲン面積は高血圧の進展とともに増加し、本薬群では、心筋内層のコラーゲン面積 (20 週齢以降)、大動脈中膜層の厚み及び大動脈のコラーゲン面積 (14 週齢以降) が、媒体群に比較して有意な低値を示した (n=20~70)。

② SHRSPにおける反復経口投与時の高血圧性臓器障害予防効果 (資料4.2.1.1-03)

高塩低たん白飼料にて飼育した雄性 SHRSP に本薬 3、10 及び 30mg/kg、ロサルタン 30mg/kg、マレイン酸エナラプリル (以下、エナラプリル) 3mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回約 9 週間反復経口投与した。体重、生存率及び脳卒中に伴う症状 (脱力、立毛、

鎮静、刺激に対する過敏性緊張及び敏感並びに前肢あるいは後肢麻痺)の有無を連日観察し、これらの症状を各1点とし、投薬終了時まで生存した個体の60日間の合計を脳卒中症状発生スコアとした。また、被験動物の死亡又は屠殺後、各種臓器の病理組織学的な異常所見をスコア付け(grade 1: very slight、2: slight、3: moderate、4: marked)し、すべての病変について加算したスコアを障害の程度とした。加齢とともに媒体群の体重は減少したが、本薬群では用量に依存して増加した(n=8~12、投与開始時)。また、実験終了時の生存率は媒体群33%、本薬30mg/kg/日群100%であった(n=8~12、投与開始時)。本薬は、用量に依存して脳卒中症状発生スコアを低下させ、脳及び腎臓における臓器障害を有意に抑制した。本薬30mg/kg/日による体重、生存率、脳卒中症状発生スコア及び脳における臓器障害の程度に対する効果は、ロサルタン30mg/kg/日及びエナラプリル3mg/kg/日群と同程度であった(n=4~12)。

③ 脳卒中症状を呈したSHRSPにおける反復経口投与時の生存率及び脳卒中症状改善効果(資料4.2.1.1-03)

雄性SHRSPを6週齢より高塩低たん白飼料で飼育し、11週齢以降に脳卒中に特徴的な症状(立毛、鎮静、筋弛緩、緊張、痙攣発作、麻痺)及び顕著な体重減少を示した個体に、本薬3、10及び30mg/kg、ロサルタン30mg/kg、エナラプリル3mg/kg又は媒体を1日1回60日間反復経口投与し、上記②と同様にスコア付けした。本薬の用量に依存して体重は増加し、脳卒中スコアも改善するとともに生存率が上昇した(30mg/kg/日群では死亡例なし)。ロサルタン及びエナラプリル群でも同等の体重増加及び脳卒中症状の改善効果が認められたが、死亡例は認められた。なお、媒体群では、投与50日目には全例が死亡した(n=8~9、投与開始時)。

3) 体液性因子に対する作用

① ラットにおけるAⅡ静脈内注入によるアルドステロン分泌に対する作用(資料4.2.1.1-06)

雄性SD系ラットにおいて、本薬1、3及び10mg/kg並びにロサルタン1及び10mg/kgを単回静脈内投与し、その15分後よりAⅡを静脈内持続投与(0.1µg/分、30分間)した。血液はAⅡ投与終了直後に採取した。AⅡにより収縮期血圧が上昇し、血漿中へのアルドステロン分泌の増加がみられた。本薬及びロサルタン1mg/kgはAⅡによるアルドステロン分泌増加を約50%まで減少させたが、AⅡによる昇圧に対しては影響を及ぼさなかった。本薬3及び10mg/kg並びにロサルタン10mg/kgは、AⅡによる昇圧反応及びアルドステロン分泌を有意に抑制した(n=6~10)。

② 高レニン正常血圧サルの血漿中のレニン活性、活性レニン濃度及びAⅡ濃度に対する作用(資料4.2.1.1-01)

雌雄アカゲザルにフロセミド10mg/kg/日を5日間筋注したナトリウム欠乏(高レニン正常血圧)モデルにおいて、本薬0.3、1及び3mg/kgの単回経口投与は、血漿中のレニン活性を投与前に比べ増加させる傾向を示した。また、本薬1mg/kg群では血漿中の活性レニン濃度及びAⅡ濃度の増加が、3mg/kg群では血漿中の活性レニン濃度の増加がみられた。ロサルタン10mg/kg単回経口投与時にも血漿中のAⅡ濃度及び活性レニン濃度の増加がみられた(n=3~4)。

4) 作用機序

① A II 受容体に対する結合実験（資料4.2.1.1-07～4.2.1.1-10）

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本における ^{125}I で標識した A II（以下、 ^{125}I -A II）の A II 受容体への結合に対する本薬の 50%抑制濃度（以下、 IC_{50} ）値は 0.8nmol/L であり、A II 受容体に対する高い親和性を示した。一方、ロサルタン（ AT_1 受容体に選択的な親和性を有する）の IC_{50} 値は 12.2nmol/L であった。また、ラット大動脈平滑筋細胞膜標本において、本薬の阻害活性（ IC_{50} 値 1.6nmol/L ）は、サララシン（ IC_{50} 値 1.5nmol/L 、 AT_1 及び AT_2 受容体に非選択的な親和性を有する）とほぼ同等であり、ロサルタン（ IC_{50} 値： 14.0nmol/L ）の約 9 倍であった。ラット肝細胞膜標本における本薬の A II 受容体に対する阻害活性（ IC_{50} 値： 1.3nmol/L ）は、ロサルタン（ IC_{50} 値： 13.7nmol/L ）の約 10 倍、サララシン（ IC_{50} 値： 2.4nmol/L ）の約 2 倍であり、その拮抗様式は競合的であった。また、本薬は AT_1 及び AT_2 受容体を発現しているラット副腎皮質細胞膜標本における ^{125}I -A II 結合を最大約 60%抑制し、WL13（ AT_2 受容体に選択的な親和性を有する） $1\mu\text{mol/L}$ で処置した同標本の AT_1 受容体における本薬及びロサルタンの IC_{50} 値はそれぞれ 1.2 及び 18.3nmol/L であった。さらに、ジチオスレイトール 5mmol/L で処理（ AT_1 受容体を不活化）した同標本の AT_2 受容体における本薬及びロサルタンの IC_{50} 値はいずれも $10\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

② ウサギ摘出大動脈における A II、ノルエピネフリン及び塩化カリウム収縮に対する作用（資料4.2.1.1-11）

ウサギ摘出大動脈の A II（ 10nmol/L ）による収縮に対する本薬及びロサルタンの IC_{50} 値はそれぞれ 4.05 及び 26.4nmol/L であり、A II 濃度依存性収縮反応に対する拮抗作用から求めた本薬及びロサルタンの pA_2 値¹⁾（平均値±標準誤差（slope））はそれぞれ 8.64 ± 0.06 （1.29）及び 7.96 ± 0.02 （1.12）であった。本薬の A II 受容体拮抗作用は、最大反応も抑制される insurmountable な拮抗作用様式を示したが、これは本薬が AT_1 受容体に結合した後の解離が遅く、A II と置換されにくいため、その間の A II による一過性の血管収縮作用が減衰したことによると考えられた。一方、ロサルタンは競合的拮抗様式を示した（ $n=4\sim 16$ ）。また、本薬 $3\mu\text{mol/L}$ は、ノルエピネフリン（ $1\text{nmol/L}\sim 10\mu\text{mol/L}$ ）及び塩化カリウム（ $15\sim 90\text{mmol/L}$ ）による収縮反応に影響を及ぼさなかった。

③ A II 誘発昇圧反応に対する作用

ア）脳脊髄穿刺を施したラットにおける作用（資料 4.2.1.1-12）

脳脊髄穿刺した雄性 Wistar Janssen ラットにおいて、本薬 0.3、0.6、1、3、6 及び 10mg/kg 並びにロサルタン 1、3、6 及び 10mg/kg の単回静脈内投与は、A II（ $3\text{ng}\sim 300\mu\text{g/kg}$ 、静脈内投与）惹起昇圧反応を抑制し、拡張期血圧の変化量に対する用量反応曲線を右方向へ移動させた。本薬は用量に依存して最大反応も抑制し、insurmountable な拮抗様式を示したのに対し、ロサルタンは競合的拮抗様式を示した。本薬（ $n=5\sim 8$ ）の pD'_2 値²⁾ は 5.98 ± 0.10 （平均値±標準誤差、以下同様）、ロサ

¹⁾ 競合的拮抗薬の作用の強さを表す指標（アゴニストで見られる用量作用曲線を 2 倍だけ高用量側へ移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の対数の負数）

²⁾ 非競合的拮抗薬の作用の強さを表す指標（アゴニストで見られる最大反応を半分にするのに必要なアンタゴニストのモル濃度の対数の負数）

ルタン (n=4~11) の pA_2 値は 5.85 ± 0.12 であった。本薬 1 及び 10mg/kg 投与前の拡張期血圧はそれぞれ 42.7 ± 1.8 及び 40.6 ± 2.2 mmHg であり、投与 15 分後の拡張期血圧はそれぞれ 42.9 ± 2.7 及び 32.0 ± 1.9 mmHg であった。

イ) 正常血圧ラットにおける作用 (資料 4.2.1.1-13)

覚醒下の雄性 SD 系ラットにおいて A II (収縮期血圧を約 40mmHg 上昇させる用量: 30~50ng/kg、静脈内投与) により昇圧反応を惹起し、本薬及びロサルタン 0.3、1、3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与した。本薬は 1mg/kg 投与 30 分後に、ロサルタンは 1mg/kg 投与 120 分以後に A II 惹起昇圧反応を有意に抑制した。また、いずれの薬物も 3mg/kg 以上では、投与後 15 分以内に抑制作用を発現し、その作用は 3 時間後も認められた (n=5~6)。

ウ) イヌにおける作用 (資料 4.2.1.1-14)

覚醒下の雌雄雑種イヌにおいて A II (拡張期血圧を 20mmHg 以上上昇させる用量: 10 又は 20ng/kg、静脈内投与) により昇圧反応を惹起し、本薬 1、3 及び 10mg/kg (n=6) 又はロサルタン 3、10 及び 30mg/kg (n=4~6) を単回経口投与した。本薬は用量に依存して A II 惹起昇圧反応を抑制し、本薬 10mg/kg 投与 90 分後に最大 83% (29 ± 2 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様) $\rightarrow 5 \pm 3$ mmHg) 抑制し、抑制効果は投与 4 時間後まで持続した³⁾。本薬 10mg/kg による A II 惹起昇圧抑制効果は、ロサルタン 10mg/kg の効果 (投与 180 分後に最大 40%: $25 \pm 2 \rightarrow 15 \pm 1$ mmHg) よりも強かった。

エ) サルにおける作用 (資料 4.2.1.1-15)

覚醒下の雌性アカゲザルにおいて A II (平均血圧を約 30mmHg 上昇させる用量: 50~100ng/kg、静脈内投与) により昇圧反応を惹起し、本薬 1 及び 3mg/kg 又はロサルタン 10mg/kg を単回経口投与した。本薬は、用量に依存して A II 惹起昇圧反応を抑制し、1 及び 3mg/kg 投与 30 分後に最大 67% ($30 \pm 1 \rightarrow 10 \pm 4$ mmHg) 及び 84% ($32 \pm 3 \rightarrow 5 \pm 3$ mmHg) 抑制した。本薬 1 及び 3mg/kg による最大抑制作用は、ロサルタン 10mg/kg ($31 \pm 2 \rightarrow 24 \pm 4$ mmHg、投与後 120 分) よりも強かった (n=4)。

*In vitro*試験や静脈内投与試験とは異なり、本薬経口投与時では、使用した動物種や系統により類薬のロサルタンとの効力比に相違があったが、この原因として、薬物のバイオアベイラビリティ (以下、BA) が違うこと、本薬経口投与時の血漿中にはそのほとんどが薬理活性を有する未変化体として存在するのに対し、ロサルタン経口投与時の薬理作用にはより高活性な代謝物が寄与するため、動物種毎でその産生量が異なると申請者は考察している。

④ ラットにおけるバソプレシン及びノルエピネフリン昇圧反応に対する作用 (参考資料 4.2.1.1-16)

覚醒下の雄性 SD 系ラットにおいて、バソプレシン (20~60ng/kg、静脈内投与) 又はノルエピネフリン (100~1,000ng/kg、静脈内投与) により惹起 (収縮期血圧を 30mmHg 以上上昇させる用量使用) した昇圧反応に対して、本薬 1 及び 3mg/kg の累積的静脈内投与は有意な影響を及ぼさなかった。

³⁾ CTD4.2.1.1-14 では、「投与 5 時間後まで持続」と記載されているが、適切な統計解析方法を用いて追加解析を行った結果、「投与後 4 時間後まで持続」となった。

⑤ 代謝物の薬理作用（参考資料4.2.1.1-17）

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本において、本薬の代謝物 BMS-M5 及び BMS-M7 の A II 受容体に対する阻害活性 (IC_{50} 値: 0.44 及び 0.631 nmol/L) は、本薬 (IC_{50} 値: 0.54 nmol/L) と同程度であった。また、SR90150 (本薬のグルクロン酸抱合体) 及び BMS-M6 の阻害活性は本薬の約 1/10、SR90148 及び BMS-M2 では約 1/40 以下であり、それら以外の代謝物では極めて低かった。

^{14}C で標識した本薬 50mg 経口投与 6 時間後のヒト血漿における各代謝物の比率は、未変化体: 77.8%、SR90150: 6.9%、BMS-M3: 5.4%、SR90148: 4.0%、BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7: 2.8%、BMS-M1 + BMS-M2: 0%、その他: 3.1% であり (4.(ii) (2) 「ヒト生体試料を用いた試験 (ヒト代謝物の同定)」の項参照)、非臨床薬理試験で主に用いた動物種 (ラット及びサル) の血漿中と同様、本薬は主として未変化体として存在することから、本薬の薬理作用は、主として未変化体に起因して発現し、代謝物の寄与はほとんどないものと申請者は考察している。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体及びイオン輸送系に対する結合実験（資料4.2.1.2-01）

本薬 (1、10又は30 μ mol/L) は、アドレナリン (α_1 及び α_2)、ムスカリン (M_1 及び M_2)、ヒスタミン、セロトニン (5-HT $_1$ 及び5-HT $_2$)、ボンベシン、ブラジキニン (BK_2)、エンドセリン、ニューロテンシン、バソプレシン (V_1 及び V_2)、ニューロペプチドY、イミダゾリン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、フェンシクリジン、カンナビノイド受容体に明らかな親和性を示さなかった。また、カルシウムチャンネル、 Na^+/Ca^{2+} アンチポート、 Na^+/H^+ アンチポート等のイオン輸送系にも親和性を示さなかった。

2) 各種酵素に対する作用（資料4.2.1.2-02）

本薬 (10、30又は100 μ mol/L) は、ヒト組換えレニンと特異的レニン阻害薬 (3H -43845) の結合、ヒヒ血漿レニン活性及びウサギ肺アンジオテンシン変換酵素 (以下、ACE) 活性を阻害せず、ペプシン (ブタ)、カテプシンD (ウシ) 及びアスパルチルプロテアーゼ (組み替えHIV-1プロテアーゼ) の酵素活性も阻害しなかった。

3) 腎機能に対する作用

① ラットの腎機能に対する作用（資料4.2.1.2-03）

麻酔下の雄性SD系ラットにおいて、本薬0.3、1及び3mg/kgの単回静脈内投与は、平均血圧に影響を与えず、糸球体ろ過量及び腎血漿流量を有意に増加させた ($n=7$)。

② 1腎性1クリップ型高血圧イヌの腎機能に対する作用（参考資料4.2.1.2-05）

雌雄の血漿中のレニン活性が正常値を示す雌雄1腎性1クリップ型高血圧イヌ (覚醒下) に、本薬12.9mg/kg (30 μ mol/kg) 又はACE阻害薬のフォシノプリラート13.6mg/kg (30 μ mol/kg) を単回静脈内投与した。本薬は投与40分後から有意に血圧を低下させるとともに尿中 Na^+ 排泄量を増加させ、尿量も増加させる傾向を示した。一方、フォシノプリラートは血圧低下作用が認められない投与100分後から (有意な血圧低下作用は投与160分後から) 尿中 Na^+ 排泄量及び尿量を有意に増加させた ($n=3\sim5$)。

③ 高食塩負荷5/6腎摘出SHRの腎障害に対する作用（資料4.2.1.2-04）

左側腎臓の2/3及び右側腎臓の切除した雄性SHRに、5%塩化ナトリウム含有飼料給餌下、本薬3及び10mg/kg、ロサルタン10mg/kg又は媒体を1日1回3週間反復経口投与した。本薬及びロサルタン10mg/kg/日群では、投与3週間後に尿中たん白排泄量増加に対する有意な改善が認められた。また、血中尿素窒素は、媒体群と比較して本薬3及び10mg/kg/日並びにロサルタン10mg/kg/日群で低値を示した（n=6～8）。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響（資料4.2.1.3-01）

雄性 OF1 系マウスにおいて、本薬 30、60 及び 120mg/kg の単回経口投与（投与容量：0.4mL/20g）は、投与 6 時間後までの一般症状及び行動（Irwin 変法）並びに投与 7 日目までの体重変化に影響を及ぼさず、死亡例も認められなかった（n=10）。

② マウスの自発運動量に及ぼす影響（資料4.2.1.3-01）

雄性 OF1 系マウスにおいて、本薬 60 及び 120mg/kg の単回経口投与（投与容量：0.4mL/20g）は、投与 0.5、1 及び 3 時間後の自発運動量に明らかな影響を及ぼさなかった（n=12）。

③ マウスの体温、協調運動、筋緊張に及ぼす影響（資料4.2.1.3-01）

雄性 OF1 系マウスにおいて、本薬 60 及び 120mg/kg の単回経口投与（投与容量：0.4mL/20g）は、投与 0.5、1、3 及び 6 時間後の直腸温、協調運動（回転棒法）、筋緊張（懸垂法）に明らかな影響を及ぼさなかった（n=10）。

④ マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間に及ぼす影響（資料4.2.1.3-02）

雄性 ICR 系マウスに本薬 30、60 及び 120mg/kg を単回経口投与（投与容量：10mL/kg）し、その 60 分後にヘキソバルビタール 80mg/kg を腹腔内投与した。本薬 30mg/kg は、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかったが、60 及び 120mg/kg 群では、媒体群と比較して有意な睡眠時間の延長が認められた（n=10）。

⑤ マウスのペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響（資料4.2.1.3-02）

雄性 ICR 系マウスに本薬 30、60 及び 120mg/kg を単回経口投与（投与容量：10mL/kg）し、その 60 分後にペンチレンテトラゾール 60mg/kg を腹腔内投与し、30 分間観察したところ、いずれの用量においても、間代性痙攣、強直性屈曲痙攣及び強直性伸展痙攣の出現頻度及び死亡率に影響を及ぼさなかったが、120mg/kg 群で、媒体群と比較して有意な発現潜時の延長が認められた（n=10）。

⑥ マウスの電撃痙攣に及ぼす影響（資料4.2.1.3-02）

雄性 ICR 系マウスに本薬 30、60 及び 120mg/kg を単回経口投与（投与容量：10mL/kg）し、その 60 分後に両眼角膜に 100Hz、80mA の電流を 0.3 秒間流し、30 分間観察したところ、いずれの用量においても、強直性屈曲痙攣及び強直性伸展痙攣の出現頻度及び死亡率に明らかな影響を及ぼさなかった（n=10）。

⑦ マウスの酢酸誘発ライジング（疼痛反応）に及ぼす影響（資料4.2.1.3-02）

雄性 ICR 系マウスにおいて、本薬 30、60 及び 120mg/kg の単回経口投与（投与容量：10mL/kg）は、酢酸ライジング発現回数に明らかな影響を及ぼさなかった（n=10）。

2) 呼吸・心血管系に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-02)

ペントバルビタール麻酔 (30mg/kg+5mg/kg/hr、静脈内投与) 下、雌雄ビーグルイヌにおいて、本薬 15、30 及び 60mg/kg の十二指腸内投与 (投与容量: 1mL/kg) は、投与 150 分後までの呼吸数、血圧 (平均、収縮期及び拡張期血圧)、心拍数、大腿動脈血流量及び心電図 (P 波高、R 波高、PR 間隔、QT 間隔及び QTc) に明らかな影響を及ぼさなかった (n=3)。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

① モルモットの摘出回腸に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-03)

雄性モルモット摘出回腸 (n=4~7) に本薬 1、3 及び 10 μ mol/L を適用し、栄養液で満たした organ bath 内で等尺性に収縮反応を記録した。本薬の適用 5 分後に各アゴニストを続けて適用した。本薬は 10 μ mol/L までアゴニスト作用を示さなかったが、3 μ mol/L 以上で、アセチルコリン (200nmol/L) 及びブラジキニン (30nmol/L) による収縮反応を抑制し、10 μ mol/L で、ヒスタミン (200nmol/L) による収縮反応に抑制傾向を示した。A II (1nmol/L) による収縮反応には 1 μ mol/L から濃度依存的な抑制作用を示した。

② ラットの摘出輸精管に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-04)

雄性 OFA 系ラット摘出輸精管 (n=5) に本薬 1、3 及び 10 μ mol/L を適用し、栄養液で満たした organ bath 内で等張性に収縮反応を記録した。本薬の適用 5 分後にノルエピネフリンを続けて適用した。また、電気刺激 (0.1Hz、20V、2msec) 収縮反応に対しては、本薬 1、3 及び 10 μ mol/L を連続して適用した。本薬は 3 μ mol/L 以上でノルエピネフリンによる収縮反応を抑制したが、電気刺激による収縮反応には明らかな影響を及ぼさなかった。

4) 胃腸管系に及ぼす影響

① マウスの小腸内炭末輸送能に対する影響 (資料4.2.1.3-02)

雄性 ICR 系マウスに本薬 30、60 及び 120mg/kg を単回経口投与 (投与容量: 10mL/kg) し、その 60 分後に 5%活性炭末 0.2mL を経口投与した。本薬は、活性炭末投与 30 分後の小腸内炭末輸送率 (小腸の全長に対する炭末先端の移動距離) に明らかな影響を及ぼさなかった (n=10)。

② ラットの胃排出能に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-05)

雄性 OFA 系ラットに本薬 30 及び 60mg/kg を単回経口投与 (投与容量: 5mL/kg) し、その 60 分後に 0.07%フェノールレッド 1mL を経口投与した。フェノールレッド投与 10 分後に摘出した胃内の残存色素より算出した胃排出率は、本薬 30mg/kg の影響を受けなかったが、60mg/kg 群では低下した (n=10)。

③ ラットの胃酸分泌に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-06)

雄性 OFA 系ラットに本薬 30 及び 60mg/kg を単回経口投与 (投与容量: 10mL/kg) し、その 60 分後に胃の幽門部を結紮した。本薬は、結紮 60 分後における胃液の容量、pH 及び総酸度に明らかな影響を及ぼさなかった (n=8)。

5) 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-02)

雄性 SD 系ラットに本薬 30、60 及び 120mg/kg を単回経口投与 (投与容量: 5mL/kg) し、直ちに生理食塩液を 25mL/kg 経口投与した。本薬 30 及び 120mg/kg 群では、0~6 時間尿の尿量、尿比重、尿浸透圧並びに尿中への Na⁺、K⁺及び Cl⁻排泄量に明らかな影響はみられなかった。60mg/kg 群では、0~6 時間尿の尿比重及び尿浸透圧が増加したが、尿量並びに尿中への Na⁺、K⁺及び Cl⁻排泄量には明らかな影響はみられなかった。一方、6~24 時間尿について、120mg/kg 群で、尿量及び尿中への Na⁺排泄量は増加したが、その他のパラメータには各群で明らかな影響はみられなかった (n=8)。

6) 血小板凝集能に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-07)

ヒト多血小板血漿 (4.5×10⁸ 血小板/mL) において、本薬 10 又は 100μmol/L は、アデノシン 5'-二リン酸 (10μmol/L)、エピネフリン (0.5μmol/L)、コラーゲン (10μg/mL)、トロンビン (0.2 NIHU/mL) 及びアラキドン酸 (350μmol/L) 誘発血小板凝集に明らかな影響を及ぼさなかった。

7) 起立性低血圧誘発作用に及ぼす影響 (資料4.2.1.3-02)

雄性 SHR に本薬 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与 (投与容量: 5mL/kg) した。ラットを 90°の角度 (水平から直立方向) まで約 1 秒で傾けた際に生じる一過性の血圧下降反応を 5 分間隔で 1 分間ずつ 3 回、投与前及び投与 3 時間後に観察し、起立性低血圧誘発作用の指標としたが、本薬の影響はみられなかった (n=10)。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

提出されていない。

<審査の概要>

機構は、申請時の最高用量 200mg は、4mg/kg に相当 (体重 50kg 換算) することから、申請用法・用量の範囲内で、本薬が A II 受容体拮抗作用以外の薬理作用を引き起こす可能性は低いとの申請者の主張に関し、用量の比較のみではなく、安全性薬理試験で影響が見られた臓器等への本薬の移行及び組織内濃度等の影響も考慮した上で、本薬の安全性について申請者に薬理学的に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長 (60mg/kg 以上)、ペンチレンテトラゾール痙攣発現潜時の延長 (120mg/kg) が観察されたが、その他の中枢神経に係る検討項目には 30~120mg/kg で明らかな影響を及ぼさなかったことから、これらの麻酔時間及び痙攣発現潜時の延長については臨床的な意義は低く、本薬が中枢神経系へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。腎機能に関しては、ラット尿比重及び尿浸透圧を増加させ (60mg/kg)、尿量及び尿中への Na⁺排泄量の増加が認められた (120mg/kg) が、これらは本薬の A II 受容体拮抗作用に由来するものと考えられる。

一方、本薬によりラット胃排出能抑制が認められ (60mg/kg)、摘出平滑筋を用いた *in vitro* 試験においても、アセチルコリン、ブラジキニン及びノルエピネフリンによる摘出平滑筋収縮反応を抑制し (3μmol/L 以上)、ヒスタミンによる収縮反応に対しても抑制傾向を示

した ($10\mu\text{mol/L}$) ことから、本薬が消化器機能へ影響を及ぼす可能性が示唆される。本薬による胃排出能の抑制及び摘出平滑筋収縮の抑制作用の発現機序は不明であるが、*in vitro* で認められたアゴニストによる摘出回腸又は摘出輸精管収縮に対する抑制作用が、*in vivo* の小腸炭末輸送能試験及び摘出輸精管電気刺激試験では認められていないこと、胃排出能の抑制が認められた用量は 60mg/kg であるのに対し、2 腎性 1 クリップ型高血圧ラット及び SHRSP における降圧作用並びに正常血圧ラットにおける A II 昇圧の抑制作用は 10mg/kg 又はそれ以下の用量で認められていることから、本薬が臨床での用法・用量の範囲内で A II 受容体拮抗以外の薬理作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

次に、安全性薬理試験で影響がみられた胃 (ラット) への移行について検討した。胃排出能抑制が認められなかった 30mg/kg の ^{14}C 標識した本薬を雄性ラットに単回経口投与した時の投与 2 時間後における血漿及び胃中放射能濃度は、それぞれ 3.4 及び $37\mu\text{g eq./g}$ であり [CTD 2.6.4.4.1]、本薬 30mg/kg を雄ラットに単回経口投与した時の本薬の最高血漿中濃度 (以下、 C_{max}) は $1.6\mu\text{g/mL}$ であり ((ii) (1) 1) 「単回投与」の項参照)、本薬が放射能と同じ比率で血漿と組織に分布すると仮定すると、胃における本薬の C_{max} は $17\mu\text{g/g}$ と算出され、摘出平滑筋を用いた *in vitro* 試験において影響が認められている $3\mu\text{mol/L}$ ($1.3\mu\text{g/mL}$) を大きく超える。ラット胃における本薬のたん白結合率は不明だが、ラット血清たん白結合率が $92\sim 96\%$ ((ii) 2) 3) 「たん白結合」の項参照) であることから、*in vivo* 試験で影響が認められなかった原因には、本薬の高いたん白結合率が寄与していると考えられる。

静脈内投与時の投与量、AUC 及び消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$) の値から算出したヒト (50kg) 及びラットにおける静脈内投与時の分布容積約 $3,250\sim 4,500\text{mL/kg}$ 及び約 $3,850\text{mL/kg}$ を指標にすると、ヒトとラットで本薬の組織移行性に大きな違いはないと考えられる。血漿中本薬の C_{max} 及び AUC は、最高予定臨床用量 200mg を健康成人に単回経口投与した時は、それぞれ $2.1\mu\text{g/mL}$ 及び $11.7\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (4. (ii) (3) 1) ①「ヒト肝ミクロソームでの代謝」の項参照)、胃排出能への影響が認められなかった 30mg/kg を雄ラットに単回経口投与した時は、それぞれ $1.6\mu\text{g/mL}$ 及び $36.7\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった ((ii) (1) 1) 「単回投与」の項参照) ことから、ヒトに最高予定臨床用量を投与した際にも、大部分の時間については本薬が胃を含む消化器へ影響を及ぼすことはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者が主張する本薬の臓器保護作用については、降圧効果による影響及び臨床での意義が不明である。一方、本薬の降圧作用が汎用されているモデル動物等で認められていることから、臨床での有用性を示唆する試験成績は得られていると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、雄性ラットにおける血漿中の放射能及び未変化体は、投与 1 時間後に C_{max} (放射能: $0.900\pm 0.131\mu\text{g eq/mL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、未変化体: $0.661\pm 0.046\mu\text{g/mL}$) を示し、 $t_{1/2}$ 14 時間で

消失したのに対し、雌性ラットでは投与 1 時間後から 24 時間後まで同程度で推移し、放射能は投与 1 時間後、未変化体は投与 24 時間後に $C_{\max}$ (放射能: $0.788 \pm 0.097 \mu\text{g eq/mL}$ 、未変化体: $0.648 \pm 0.091 \mu\text{g/mL}$) を示し、 $t_{1/2}$ 46~48 時間で消失した。血漿中放射能濃度の投与 0 時間後から無限大時間後までの濃度-時間曲線下面積 (以下、 $AUC_{0-\infty}$) は、雄 $22.9 \pm 2.8 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ 、雌 $65.9 \pm 15.6 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ であり、血漿中未変化体濃度の $AUC_{0-\infty}$ は、雄 $18.7 \pm 2.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び雌 $58.4 \pm 14.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。血漿中放射能濃度の AUC に対する未変化体濃度の AUC の割合は雄 82%、雌 88% であり、雌雄ともに吸収された本薬の大部分が血漿中で未変化体として存在していた。

雄性ラットに本薬 3、5、10 及び 30mg/kg を、雌性ラットに本薬 3 及び 10mg/kg を単回経口投与した時、雄の $C_{\max}$ はそれぞれ 0.58 ± 0.23 、 0.63 ± 0.11 、 0.76 ± 0.05 及び $1.63 \pm 0.63 \mu\text{g/mL}$ 、雌の $C_{\max}$ はそれぞれ 0.80 ± 0.06 及び 1.17 ± 0.23 であり、投与量依存的に増加したが、増加の程度は用量比より小さく、線形性は認められなかった。また、雄性ラットの絶対的 BA は、それぞれ 73、68、35 及び 18% と吸収の飽和に基づく BA の低下が認められた。

雄ラットの消化管を結紮して作製したループ内に、本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg 注入後の吸収率より、本薬は小腸上部から下部の広範な部位にわたって吸収されることが示された。

雄性サルに本薬 10mg/kg を単回経口投与した時、 $t_{\max}$ 3.1 ± 2.4 時間、 $C_{\max}$ $1.6 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $38.8 \pm 28.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を示し、 β 相の $t_{1/2}$ (以下、 $t_{1/2\beta}$) 19.4 ± 3.7 時間で消失した。本薬 (10mg/kg) の BA は約 78% であった。雄性サルでは、経口投与後の血漿中濃度に多峰性のピークが認められたが、静脈内投与においても同様のピークが観察されたことから、腸肝循環によるものと考えられた。また、雄性サルに本薬 10、30 及び 90mg/kg を単回経口投与した時、 $C_{\max}$ 及び AUC は 30mg/kg まで投与量にほぼ比例して増加したが、 90mg/kg では投与量に比例した増加はみられず、高用量で吸収が飽和する傾向が認められた。

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 10mg/kg/日 を 7 日間反復経口投与した時、投与 1~7 日目までの投与 24 時間後の血漿中濃度に変化はみられず、本薬の蓄積性は認められなかった。

雄性サルに本薬 10mg/kg/日 を 1 ヶ月間反復経口投与した時、投与 0 時間後の血漿中濃度 (C_0)、投与 0~24 時間後までの AUC (AUC_{0-24})、平均血漿中濃度 (C_{mean}) 及びみかけのクリアランス (CL_{0-24}/F) は投与 8 日目と 29 日目で類似していた。

(2) 分布

1) 臓器・組織内濃度

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を単回経口投与した時、大部分の組織の放射能は投与 2 時間後 (最初の放射能測定時点) に $C_{\max}$ を示し、雌雄ともに大腸及び大腸内容物並びに雄性ラットの褐色脂肪が投与 8 時間後に $C_{\max}$ を示した。雄性ラットでは消化管が最も高く、次いで肝臓、膀胱、前立腺、腎臓、血漿の順であった。投与 96 時間後には肝臓、腎臓、ハーダー腺及び血漿を除く組織で定量限界以下となった。肝

臓では投与 168 時間後まで放射能が検出され、 $t_{1/2}$ は 46 時間であった。雌性ラットでは、肝臓が最も高く、次いで消化管、腎臓、血漿、膀胱、脾臓、副腎の順であった。投与 96 時間後には肝臓、腎臓、大腸、膀胱、ハーダー腺、血漿及び血液を除く組織で定量限界以下となった。肝臓及び血漿では投与後 168 時間まで放射能が検出され、 $t_{1/2}$ は 22 及び 32 時間であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより組織移行性について検討した結果、雌雄ラットとも、放射能は投与 1 時間後に広く全身に分布し、肝臓で最も高い分布がみられ、雄性ラットに比べ、雌性ラットで高い放射能分布がみられた。雄性ラットでは、投与 96 及び 168 時間後に肝臓及び腎臓にわずかな放射能が認められ、雌性ラットでは、投与 96 時間後に肝臓、心臓、腎臓及び肺に、投与 168 時間後では肝臓及び肺にわずかな放射能が認められた。

なお、反復経口投与時の放射能の血漿中トラフ濃度には雌雄ともに蓄積性は認められなかったこと、及び雄の肝臓及び雌の肺で比較的長い $t_{1/2}$ がみられたものの、いずれの組織においても特筆すべき毒性所見は認められていないことから、反復投与による組織分布試験は実施されなかった。

2) 胎盤・胎児への移行

妊娠ラット及びウサギにそれぞれ本薬の ^{14}C -標識体 150mg/kg 及び 10mg/kg を単回経口投与した時、いずれの動物種においても、母動物の血漿から胎児への放射能の移行が認められた。

3) たん白結合

本薬の ^3H -標識体を用いて *in vitro* で血液中の放射能分布を検討した結果、ラット及びサルでは 81～92%の放射能が血漿中に存在し、本薬の血球への移行性は低いと考えられた。本薬の血清たん白結合率は、ラットで 92～96%、サルで 90～94%であった。また、マウス及びウサギの本薬の血漿たん白結合率（平均値±標準偏差）は、それぞれ $84.60 \pm 1.90\%$ 及び $68.44 \pm 2.26\%$ であった。

(3) 代謝

1) 血漿中代謝物

雌雄ラット、雄性サル及び雌性ウサギに本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与した時、血漿中放射能のうち大部分は未変化体であり、ラット及びサルでは本薬のグルクロン酸抱合体（SR90150）、ウサギでは水酸化体（BMS-M5/M7）が検出された。一方、雄性マウスでは *N*-脱アルキル誘導体（SR48001）が血漿中の主代謝物であった。

2) 尿中代謝物

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与した時、雄性ラットの尿中には未変化体は認められず、主に *N*-脱アルキル体の水酸化体（SR90146 とその異性体）が検出され、雌性ラットでは BMS-M5/M7 が主代謝物であり、未変化体も検出された。雄性サルの尿中には SR90146 と数種類の水酸化体等、雌性ウサギの尿中には BMS-M5/M7

が検出され、未変化体はわずかであった。雄性マウスの尿中の主代謝物は SR48001 の水酸化体であった。

3) 胆汁中代謝物

本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与した時の雌雄ラット及び雄性サルの胆汁中主代謝物は SR90150 であり、その他に SR49498 (diazaspironon 環の開環体) のグルクロン酸抱合体、数種類の水酸化体等が検出されたが、未変化体はわずかであった。腸肝循環後のラット胆汁中代謝物は、雌性ラットではグルクロン酸抱合体が、雄性ラットでは水酸化体が多く、腸肝循環代謝物に性差が認められた。

4) 糞中代謝物

本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与した時の雄性ラット及びサルの糞中には未変化体が主に検出され、その他に SR49498、数種類の水酸化体等が検出された。SR90150 が糞中に検出されなかったが、これは胆汁中に排泄された SR90150 が消化管内で加水分解を受けたためと考えられる。

5) 本薬の *in vitro* 代謝

本薬の代謝をラット、イヌ、サル及びヒヒの肝ミクロソームを用いて検討した結果、本薬の代謝に種差は認められず、主代謝物は水酸化体であった。また、ラット及びサルの肝ミクロソームではグルクロン酸抱合体の生成が確認され、その生成速度はラットに比べサルで速かった。

6) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

雌雄ラットに本薬 30、70 及び 150mg/kg/日を 36 日間反復経口投与した時、全用量群で本薬のグルクロン酸抱合活性が 1.28~1.94 倍増加した。雄性ラットでチトクローム P450 (以下、CYP) 含量がわずかに減少し、雌性ラットでは CYP1A 活性に関連する 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素活性がわずかに増加した。雌雄サルに本薬 10、30 及び 90mg/kg/日を 30 日間反復経口投与したところ、CYP3A 活性に関連するエリスロマイシン *N*-脱メチル化酵素活性が 90mg/kg/日群でわずかに低下した。

(4) 排泄

1) 尿糞排泄

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10 及び 30mg/kg を単回経口投与並びに 1mg/kg を静脈内投与した時、雌雄及び投与経路に関係なく、放射能の大部分は糞中に排泄され、累積排泄率は約 82~99% であった。

雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与並びに 1mg/kg を静脈内投与した時、経口投与では投与 168 時間後で総放射エネルギーの約 10% が尿中に排泄され、約 81% が糞中に排泄された。また、静脈内投与では投与 168 時間後までに投与された放射エネルギーの約 12% が尿中に排泄され、約 83% が糞中に排泄された。

2) 胆汁排泄

胆管にカニューレを挿入した雌雄ラット及び雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時の投与 48 時間後までの胆汁中累積排泄率は約 78% (雄性ラット)、約 72% (雌性ラット) 及び約 48% (雄性サル)、並びに本薬の ^{14}C -標識体 1mg/kg を静脈内投与した時の投与 48 時間後までの胆汁中排泄率は、雄性ラットで約 65%、雌性ラットで約 45%、雄性サルで約 58%であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与して、投与 24 時間後まで採取した胆汁を、別の雌雄ラットの十二指腸内に投与した時、尿及び胆汁中に放射能が検出されたことから、本薬は腸肝循環することが示唆された。投与量に対する再吸収された放射能の割合は、雄で約 20%、雌で約 16%であった。

3) 乳汁排泄

分娩後 9 日目の哺乳中の雌ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間で最高濃度 (0.59 $\mu\text{g eq./mL}$) を示したが、いずれの測定時点でも血漿中放射能濃度に比べて低かった (0.15~0.29 倍)。

< 審査の概要 >

申請者は、ラットにおける血漿中放射能及び未変化体濃度の消失が雄より雌の方が遅延し、単回投与時の雌性ラットの AUC が雄性ラットの約 3 倍となった理由として、胆汁排泄の性差及び腸肝循環を受ける代謝物の性差の影響である旨説明していることから、機構は、当該性差に関して具体的な数値等を示して説明した上で、これらが本薬の消失及び AUC の性差に影響を与えたと考えることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体を経口又は静脈内投与した場合の放射能の胆汁中排泄率 (0-48 時間) は、経口投与では雄 77.7%、雌 71.6%、静脈内投与では雄 64.6%、雌 45.1% と投与経路に関わらず、いずれも雄の方が雌より高いことが示された。したがって、血漿中からの放射能の消失が雄に比べて雌で遅いことの原因として、胆汁中放射能排泄が雄に比べて雌では低い、すなわち、雄よりも雌の方が放射能の胆汁排泄速度が遅いことが一因であると推察される。また、雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を経口投与した時の投与 24 時間後まで採取した胆汁を、別の雌雄ラットにそれぞれ十二指腸内投与し、胆汁中へ排泄された代謝物を検討したところ、雌における本薬のグルクロン酸抱合体の割合が、雄に比べて約 3 倍多いことが示された。胆汁中に排泄された本薬のグルクロン酸抱合体は腸管内で加水分解を受けたのち、未変化体として腸管から再吸収されると考えられる。したがって、このような腸肝循環が繰り返されることによって、雌では未変化体として再吸収される割合が雄に比べて多くなり、血漿中濃度が雄よりも高くなるために、血漿中の本薬の消失に性差が生じたものと考えられる。

また、申請者は、本薬の単回投与 8~24 時間後において血漿中濃度がほぼ一定で推移し、特に雌性ラットでは $t_{1/2}$ が 40 時間以上と長いにもかかわらず、7 日間反復投与においてほぼ一定の血漿中濃度で推移した理由として、以下のように考察している。本薬を反復経口投与すると、肝臓のグルクロニルトランスフェラーゼ活性が増加することから、本薬はグルクロン酸抱合体としてより多く胆汁中に排泄されるために、循環血中へ移行する本薬の量が低下し、この低下分が本来反復投与により蓄積が予測される量とほぼ平衡に達し、見か

け上投与後24時間の血漿中濃度推移はほぼ一定の血漿中濃度が維持されたと考えられた。雌性ラットの血漿中濃度が雄性ラットに比べて高く維持された理由として、雄性ラットの本薬の胆汁中排泄率が雌性ラットに比べて高いことから、循環血中の本薬濃度は雌性ラットの方が雄性ラットより高くなると考えられた。なお、投与7日目の投与終了後の $t_{1/2}$ は、雌雄ともに単回投与時と比べ増加は認められなかった。

機構は、以下のように考える。経口投与時の胆汁中排泄率の性差が、本薬の消失及び AUC の差を説明できるほどの差であるとは言いが、胆汁に排泄された本薬のグルクロン酸抱合体量にも性差が認められており、雌性ラットにおける単回投与後の血漿中濃度の遷延の理由の一つとして、腸管循環の影響が考えられる。単回投与後の血漿中濃度推移の性差の原因について、十分な説明は困難であるが、雌雄ラットに対する本薬 10mg/kg/日の反復投与時の AUC_{0-24} は、雄で 13.15 ± 0.17 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) (1 日目) 及び 11.24 ± 0.41 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (7 日目)、雌で 20.06 ± 5.75 (1 日目) 及び 16.67 ± 3.77 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (7 日目) であり、単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ ほどの雌雄差ではないこと、並びに本薬は反復投与される薬剤であり、反復投与時の蓄積性が認められないことを考慮すると、雌雄ラットにおける単回投与時の、特に投与 24 時間後以降の血漿中濃度推移の違いが、臨床上の大きな問題を示唆する成績ではないと判断した。また、 $t_{1/2}$ が長時間であるにもかかわらず、7 日間反復投与しても本薬の蓄積性が認められなかった理由に関する申請者の説明は、推察の域を出ておらず、ヒトにおける本薬の薬物動態を検討する際は、本薬の血漿中濃度推移には腸管循環が影響を及ぼすことを踏まえることが必要であると考えられる。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び抗原性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットに本薬 2,000mg/kg を単回経口投与した結果、死亡例はみられず、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

非げっ歯類を用いた単回投与毒性の代替として、サル 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (250、500、1,000mg/kg/日) の投与開始後 1 週間の観察結果が評価された。1,000mg/kg/日投与群で死亡例はみられず、概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラットの1及び6ヵ月、サルの1、6及び12ヵ月反復経口投与が実施されたが、本項では各動物で最も長期に投与された毒性試験 (ラット：6ヵ月、サル：12ヵ月) の結果を記す。

1) ラット6ヵ月間反復投与毒性試験

ラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験における無毒性量が 30mg/kg/日であったことから、6 ヶ月間反復投与試験は、10、30 及び 90mg/kg/日の 3 用量を設定した。また、対照群及び 90mg/kg/日群では、6 週間の回復性試験群を設けた。

投与開始から1週間のみ、一過性の変化として、四肢の潮紅、最高用量で呼吸困難、腹臥位及び活動性の低下が認められた。心電図検査では、30及び90mg/kg/日群の雄にR波電位の低下が認められた。90mg/kg/日群で血清中甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の上昇が、全投与群の雌で総トリヨードサイロニン（T₃）濃度の低下が認められたが、肝臓及び甲状腺に病理組織学的変化は観察されなかった。尿検査では、90mg/kg/日群の雄にK排泄量の増加、Na排泄量の減少が認められた。Cl排泄量の低下は軽度ながら全投与群の雌で認められた。心臓重量の減少が90mg/kg/日投与群の雄に認められたが、病理組織学的検査で異常は認められなかった。なお、投与期間終了時に認められた種々の変化は休薬により回復あるいは回復傾向を示した。

上記1)の試験では、最高用量の90mg/kg/日群で明らかな毒性が認められなかったため、250、500及び1,000mg/kg/日の高用量を用いた追加試験が実施された。死亡は認められず、全投与群に体重増加抑制が認められた。赤血球数の減少や平均赤血球色素量（MCH）・平均赤血球容積（MCV）の増加、ヘモグロビン（以下、Hb）量及びヘマトクリット（以下、Ht）値の低下がみられた。血液化学的検査では、全投与群に尿素値の増加やクレアチニン値の増加がみられた。また、全投与群で腎臓重量の増加が認められ、病理組織学的検査では腎臓旁糸球体装置の過形成が認められたが、胸腺、心臓及び肝臓での重量変化に起因した病理組織学的異常は認められなかった。観察された変化は休薬により回復した。なお、赤血球系検査値の減少は腎臓におけるエリスロポエチン産生抑制の影響が、また、腎臓旁糸球体装置の過形成はネガティブフィードバックによる旁糸球体細胞におけるレニン産生亢進が原因と考えられ、RA系阻害薬に共通の薬理作用に関連した変化と推察された。

ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験の、低用量（30及び90mg/kg/日）試験で、一般状態や心電図の異常、血中トリグリセリド値の減少等の変化が認められたが、高用量追加試験（250、500及び1,000mg/kg/日）では認められなかった。

以上の結果より、ラット6ヵ月反復経口投与毒性試験の無毒性量は30mg/kg/日であると判断された。

2) サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験

サル6ヵ月間反復経口投与毒性試験（投与量：10、30及び90mg/kg/日）では、30mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、赤血球系検査値の低下が認められたが、90mg/kg/日においてもこれらの変化が重篤化することはなかったことから、毒性をより明瞭に把握するため、サル6ヵ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量（10mg/kg/日）と最小毒性用量（30mg/kg/日）の間の20mg/kg/日を低用量とし、さらに100及び500mg/kg/日を設定された。

100mg/kg/日群の雄1例が投与16週目に死亡したが、胸部での細菌感染（びまん性心嚢炎、肋膜炎及び肺炎）によるもので、投薬との関連はないと判断された。一般状態では500mg/kg/日群に流涎及び尾先端部の損傷がみられ、100mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制がみられた。血液学的検査では、100mg/kg/日群以上で赤血球数、Hb量及びHt値の軽度減少、血液化学的検査で、500mg/kg/日群に尿素、クレアチニン値、

Ca の増加及び無機リンの減少がみられた。全投与群に用量に応じた血圧低下が認められた。

剖検でみられた 500mg/kg/日群の尾先端部の創傷・腫脹・痂皮は、血圧低下による尾先端部への血液供給不足が原因と推察された。500mg/kg/日群では脾臓・胸腺重量の減少、副腎重量、甲状腺重量の増加等が認められたが、組織学的変化は認められなかった。100mg/kg/日群以上では、腎臓重量の増加及び心臓重量の軽度減少がみられ、病理組織学的検査で、腎臓旁糸球体装置の肥大・過形成や間質性炎、尿細管の拡張がみられた。腎臓重量の増加や血液化学的検査値の変動はこれら腎臓の病理組織学的変化に関連した変化と考えられた。

以上の結果より、100mg/kg/日以上での投与群で体重増加抑制、赤血球系検査値の減少及び腎臓への影響がみられたことから、無毒性量は 20mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬を、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 V79 を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験により検討した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験

マウス 3 ヶ月間経口投与予備試験 (投与量: 15、50、150、500、1,000 及び 2,000mg/kg/日、(参考資料 4.2.3.4-03、04 参照)) において、最大耐量と判断した 1,000mg/kg/日を最高用量とし、雌雄 CD-1 マウスに本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日 [予定最高臨床用量 4mg/kg/日 (体重 50kg のヒトに 200mg/日投与) のそれぞれ 25、75 及び 250 倍] を経口投与した。投与 78 週での各群の生存率は 55~88%であり、104 週目 (最終屠殺時) の生存率は少なくとも雄 25%、雌 20%であった。投与に関連した腫瘍の発生及び腫瘍発生率の増加は認められなかった。非腫瘍性変化として、全投与群の雌及び 1,000mg/kg/日投与群の雄の腎臓で旁糸球体装置の過形成が認められ、腎症や尿細管の嚢胞 (拡張)、ボーマン嚢の拡張及び慢性血管周囲炎が対照群に比して増加した。また、300 及び 1,000mg/kg/日群の雌及び 1,000mg/kg/日群の雄の諸組織では、対照群に比してアミロイド沈着の頻度が増加した。

雌の死亡例では小腸又は結腸の拡張、高濃度の雌雄ではアミロイド症と腎症の発生増加が認められ、これら非腫瘍性病変が死因と判断された。しかし、300mg/kg/日群の雄では旁糸球体装置の過形成は認められず、アミロイド症や腎症の発生や増加、血中濃度に性差が認められず本薬投与との関連は不明である。

2) ラットがん原性試験

ラット 3 ヶ月経口投与予備試験 (投与量: 15、50、150 及び 500mg/kg/日、[参考資料 4.2.3.4-05])、2 週間経口投与予備試験 (1,000mg/kg/日、[参考資料 4.2.3.4-06]) において、雄で明らかな体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたことから、最大耐

量を 500mg/kg/日と推定したが、雌においては明らかでなかった。これらの結果を踏まえ、雄性 wistar ラットに本薬 5、50 及び 500mg/kg/日 [予定最高臨床用量 4mg/kg/日の 1.25～125 倍、以下同様]、雌性ラットには 5、50、500、1,000 及び 2,000mg/kg/日 [1.25～500 倍] を経口投与した。2,000mg/kg/日群では、立毛、活動性低下、異常呼吸等が観察され、30/55 例が投与 14 週目までに死亡又は切迫屠殺されたことから、投与開始 3 ヶ月後に全生存例を屠殺し、同群を本試験の評価から除外した。

投与 104 週目の最終屠殺時の生存率は雄で 75～82%、雌で 49～85%であり、特に 1,000mg/kg/日群で低かった。本薬投与に起因する腫瘍性病変の発生及び腫瘍増殖の増加はみられなかった。非腫瘍性変化として、50mg/kg/日以上 of 投与群で心筋線維化の減少（雄）や副腎皮質の出血（雌）を伴う変性の減少がみられ、長期間の血圧低下が関連すると考えられた。また、500mg/kg/日以上 of 投与群で腎盂上皮鉍質沈着や腎盂結石の減少及び減少傾向がみられ、これらは薬理作用に関連した腎臓の過機能に及ぼした影響によると考えられる。また、投与群の腎臓で慢性血管周囲炎の増加や皮質尿細管の好塩基性化及び尿細管の過形成の増加が認められた。これらは腎臓の血行動態の変化に伴った軽度の尿細管損傷を反映し、尿細管の過形成はその代償性作用と考えられる。

以上の結果より、マウス及びラットにおいて、本薬にがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験

雌雄ラット（各1群36 例）に、本薬50、180及び650mg/kg/日を反復経口投与した。雄性ラットは交配前71日間及び交配期間を経て雌の分娩終了まで投与し剖検した。雌動物は交配前15日間及び交配期間を経て、約2/3 の動物は妊娠20日まで投与して帝王切開し、約1/3 の動物は自然分娩させて哺育24日まで投与した。

雄性ラットでは、体重増加抑制が 50mg/kg/日群で一過性に、180mg/kg/日以上 of 投与群で投与期間を通してみられ、摂餌量の減少が、投与期間を通して 180mg/kg/日群では軽度に、650mg/kg/日群では顕著にみられた。

雌性ラットでは、本薬投与群の交配前及び妊娠中の体重増加量が、対照群に比して有意に低かったが、これは対照群に性周期の異常を示す動物が多く含まれていたために対照群で体重増加量が大きかったことが原因と考えられ、用量反応性もないことから、本薬による影響ではないと判断された。650mg/kg/日群では交配前に摂餌量の減少が認められた。妊娠中の摂餌量は本薬投与群で減少したが、用量反応性が認められなかった。650mg/kg/日群では 3/36 例が分娩予定時期に瀕死状態となり妊娠 21 又は 22 日に切迫屠殺した。これらは消化管障害及び肝臓、脾臓等に変化がみられたが、他の雌では、一般状態に変化は認められず、雌雄の受（授）胎能に影響はみられなかった。

妊娠 20 日の F1 胎児では、本薬投与群に腎乳頭欠損や腎盂拡張等の腎の異常及び尿管水腫の発現率増加が、180mg/kg/日以上 of 投与群では皮下水腫の発現率の増加がみられたが、その後の剖検（屠殺時）では異常は認められなかった。F1 出生児においては、

全投与群で哺育期間に体重増加抑制がみられたが、それ以降の発育、発達及び生殖機能に異常は認められず、F2 胎児・出生児の生存性及び発育に影響も認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下での無毒性量は、雌雄親動物の一般毒性に関して 50mg/kg/日、受（授）胎能に関して 650mg/kg/日と判断された。また、児の発生毒性に関する無毒性量は、胎児の皮下水腫の発現に関して 50mg/kg/日、腎・尿管異常の発現及び出生児の哺育期における体重増加抑制に関して 50mg/kg/日未満と判断された。なお、それらを除く生存性、発育分化、反射・感覚機能、行動及び生殖機能を指標とする発生毒性に関しては 650mg/kg/日と考えられた。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠雌性ラットに、本薬 50、150 及び 450mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで反復経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した。150mg/kg/日以上投与群で母動物の摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められ、50mg/kg/日群でも同様の傾向が認められたが、体重への影響は軽度かつ一過性であった。全投与群において、着床数、着床後死亡率、生存胎児数及び胎児体重に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。

以上の成績より、本試験条件下での無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 50mg/kg/日未満、胚・胎児の発生毒性に関して 450mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠雌性ウサギ（1 群 14～18 例）に、本薬 3、10 及び 30mg/kg/日を妊娠 6～18 日まで反復経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。10mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、30mg/kg/日群ではこれらの変化が顕著であり、7/16 例が死亡又は切迫屠殺され（そのうち 3 例が流産）、試験終了時まで生存した母動物は 9/16 例であった。

胚・胎児発生について、3 及び 30mg/kg/日群で着床後死亡率がやや高くなる傾向を示した。30 mg/kg/日群での着床後死亡率の上昇は、初期胚吸収の軽度増加を反映したものであり、本薬による影響と考えられた。一方、3mg/kg/日群での上昇は、母動物 2/18 例（発生率 11.1%）での全胚吸収を反映したものと考えられる。しかし、全胚吸収に関する原因は不明であるが、その発生頻度及び発生率は背景データの範囲内であり、より高用量の 10mg/kg/日群で影響がみられないことから、偶発的なものと考え、それに伴う着床後死亡率の上昇についても本薬による影響ではないと考える。

30mg/kg/日群で、骨格異常を有する胎児が 7/16 例（8.4%）認められ、異常胎児の発現頻度がやや増加傾向を示したが、一母動物の児に集中してみられ、総異常児を有する母体の発現頻度（11.1%）は対照群（14.3%）に比べて低かった。また、異常の型別の発現頻度も、有意な増加は認められなかった。したがって、胎児の異常発現に関して本薬による影響は認められず、催奇形性はないと判断された。

以上の結果より、本試験条件下での無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 3mg/kg/日、妊娠維持及び胚・胎児の発生毒性に関して 10mg/kg/日と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠雌性ラット（1群 22例）に、本薬 50、180 及び 650mg/kg/日を妊娠 15 日から哺育 24 日まで反復経口投与した。母動物において、180 及び 650mg/kg/日群の各 1 例がそれぞれ分娩直後及び哺育 13 日に死亡したが、650mg/kg/日群は剖検所見から投与過誤によると考えられ、650mg/kg/日群で本薬投与による死亡が認められていないことから、180mg/kg/日群における死亡は、本薬投与による影響の可能性は低いと判断された。摂餌量の軽度減少が、妊娠末期には全投与群で、哺育期前半には 180 及び 650mg/kg/日群で認められたが、体重増加抑制を伴わなかった。また、母動物の妊娠期間、分娩及び出産率に影響はみられなかった。

F1 出生児の出生時体重は対照群と差がみられなかったが、全投与群で哺育期の体重増加抑制がみられた。

以上の結果より、本実験条件下での無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 180 mg/kg/日、生殖毒性に関して 650mg/kg/日、出生児については、哺育期の体重増加抑制により 50mg/kg/日未満と判断された。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性は皮膚一次刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験により検討された。その結果、皮膚及び眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

(7) 抗原性試験

抗原性試験について、C3H/HeN 及び C57BL/6N マウスを用いて、受身皮内アナフィラキシー反応（マウス IgE 抗体の検出）を行った。その結果、抗原性は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 発生毒性に関する無毒性量と臨床用量との関係について

申請者は、生殖発生毒性に関し、以下のように考察している。本薬を交配前から妊娠末期又は哺育 24 日まで母動物に投与した場合、胎児に腎臓の異常やそれに関連する尿管水腫及び皮下水腫がみられ、出生児に哺育期体重の増加抑制がみられた。また、本薬を妊娠末期から授乳期まで母動物に投与した場合、出生児に哺育期体重の増加抑制がみられた。このため、これらの変化に関し、皮下水腫を除いて両試験ともに無毒性量は得られなかった。しかし、これらの変化の発現頻度及び変化の程度を考慮し、無毒性量はいずれも 50mg/kg/日近傍にあると推察された。この無毒性量は、予定最高臨床用量 200mg/日（ヒト体重を 50kg として、4mg/kg/日）の 12.5 倍未満であり、十分な安全域があるとは言えない。また、本薬投与によって観察されたこれらの異常は、ACE 阻害薬及び他の AT₁ 受容体拮抗薬を投与した場合にも認められている変化である。更に、ウサギ胚・胎児発生に関する試験での胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量は 10mg/kg/日であり、無毒性量と臨床用量とが比較的接近していると考えられる。

したがって、本薬のヒトでの使用に際し、ACE 阻害薬及び他の AT₁ 受容体拮抗薬の使用上の注意に準じて、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とし、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すべきであると考え

機構は、以上の申請者の考察及び妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起は適当であると考える。

(2) 類縁物質の安全性について

申請者は、類縁物質の安全性について以下のように説明している。本薬の類縁物質として、合成中間体 A*、合成副生成物 B*、合成副生成物 C*、合成副生成物 D* 及び合成副生成物 E*、分解生成物 F* 及び光分解物、その他未知物質が存在する。原薬に含まれる類縁物質のうち、規格上限値が「新有効成分医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日）で示された安全性確認の必要な閾値を超えるものは、分解生成物 F*（0.2%以下）のみである。毒性試験に用いられた原薬中の分解生成物 F* 量が最大 0.2%であること、及び [REDACTED] の規格が 0.2%以下であることより、規格限度値を 0.2%とした。本薬の予定最高臨床用量は 1 日 200mg であることから、原薬中に分解生成物 F* を規格限度上限の 0.2%含有した場合、1 日あたりの分解生成物 F* の摂取量は 0.4mg/日となり、更に体重あたりに換算すると 0.008mg/kg/日（ヒト体重を 50kg として計算）となる。一方、毒性試験では、サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験で分解生成物 F* が 0.15～0.2%含有していたロットの原薬（ロット番号 001* 及び 002*）が用いられた。この試験における無毒性量は 20mg/kg/日で、このときの分解生成物 F* 摂取量は 0.03～0.04mg/kg/日となり、ヒトにおける分解生成物 F* 最大摂取量（0.008mg/kg/日）と比較した場合、3.75～5 倍となる。また、ロット番号 003* 及び 002* の原薬（分解生成物 F* を 0.15～0.2%含有）を用いたマウス及びラットのがん原性試験が実施され、いずれもがん原性は認められていない。がん原性試験での最高用量における摂取量をヒトにおける分解生成物 F* 最大摂取量と比較すると、93.75～250 倍となる。以上の結果より、分解生成物 F* が本薬に最大 0.2%含有した場合でも、ヒトの安全性に関して問題となる可能性は低いと判断された。

機構は、本薬の類縁物質に関する毒性試験は実施されていないものの、申請者の説明は概ね適切であり、本薬は海外において長年使用されていることを考慮すると、類縁物質による安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 類薬との比較による本薬の安全性について

申請者は、類薬との比較による本薬の安全域について以下のように説明している。本薬と他の AT₁ 受容体拮抗薬（ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン 及びテルミサルタン）について、報告されている最も長期間反復経口投与時の無毒性量と推奨最高臨床用量における用量比較（動物無毒性量／ヒト推奨最高臨床用量）及び曝露量比較（動物無毒性量投与時の AUC／ヒト推奨最高臨床用量投与時の AUC）を行った。ラットでは、用量比較では 0.625～41.7 倍、曝露量比較では 0.6～5.4 倍で、本薬のそれぞれの値（7.5 及び 3.1 倍）はいずれも類薬の AT₁ 受容体拮抗薬の範囲内であった。イヌ又はマーモセットを用いた非げっ歯類での検討は、用量比較では 2.5～83.3 倍、曝露量比較において 1.2～2.8 倍であり、本薬のサルで得られたそれぞれの値（5 及び 3.7 倍）は、類薬の AT₁ 受容体拮抗薬の範囲内あるいは同程度の値であった。

したがって、本薬の安全域は類薬の AT₁ 受容体拮抗薬と同程度の範囲内であり、また、類薬の AT₁ 受容体拮抗薬における毒性所見である体重増加抑制、赤血球系検査値減少、腎臓への影響等と、本薬の毒性は質的には同等なものと考えられる。なお、胃腸管粘膜傷害がロサルタン、カンデサルタン及びテルミサルタンで散見されているが、本薬では観察されなかった。

機構は、以下のように考える。非げっ歯類の比較については、本薬はサル成績であるのに対し、類薬は、マーモセットを用いた試験成績（1 試験）及びイヌを用いた試験成績（3 試験）であるため、用量比較及び曝露量比較を行うことは適切ではないと考えるが、げっ歯類の比較はいずれもラットを用いているため、本薬の安全域が類薬と同様であるとの説明は受け入れられる。また、本薬でみられた毒性所見（体重増加抑制、赤血球系検査値減少、腎臓への影響等）は、他の類薬でも散見されることから、本薬と類薬の毒性所見は質的に同様であるとの判断についても妥当であるとする。

（4）母動物の体重増加抑制について

機構は、ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験において観察された、本薬投与群の母動物の体重増加抑制は、対照群の性周期の異常（偽妊娠例の発現）による体重増加が原因であると説明していることについて、背景値等をもとに説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットでは、性周期に伴って体重及び摂餌量が周期的に変動し、偽妊娠状態では、一定期間発情期が認められなくなると、体重が継続的に増加する。当該試験では、対照群において 10 日以上発情期を示さない動物（異常性周期と分類）が 5/36 例認められ、これらの投与 0 日から 14 日までの個体別の体重増加量は、それぞれ 84、87、54、52 及び 76g であり、これらの動物を除く対照群の体重増加量（40±11g、（平均値±標準偏差））と比べて高かった。一方、本薬投与群で同様の異常性周期を示した動物は、50mg/kg/日群に 1 例認められたのみであった。したがって、交配前の対照群の体重増加量が大きくなったことの一因として性周期の異常が影響していると考えられた。また、交配前の体重増加量の有意な差については、本薬投与による影響を完全には否定できないものの、変化に用量反応性が認められなかったこと、本薬投与群の体重増加抑制が軽度（投与 14 日での体重は対照群の -6~-5%程度）であったこと、及び背景値（投与 14 日：23~48g）の範囲内であることから、毒性学的には意義のある変動ではないと考える。

機構は、この回答を了承した。

（5）出生児の体重増加抑制について

機構は、「ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験」及び「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」における出生児の体重増加抑制について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験の全用量群で、生後 4 日に体重増加抑制傾向（-13~-4%）が認められ、それ以降、低値傾向を示し、離乳時（生後 25 日）には生後 1 日からの体重増加量に有意差が認められた。しかしながら、生後 11 日頃までは対照群との差（最大で対照群の -14%）が大きくなったが、それ以後は大きくなる傾向はなく、

出生児の体重増加抑制は、哺育期前半で強く発現し、その後哺育期間を通じて低体重で経過した可能性が高いと考えられた。一方、両試験で、生後 25 日に出生児を離乳させ、離乳後は約 5 週齢まで同腹児を維持した後、生殖機能検査用動物として継続飼育した結果、体重増加量に有意差は認められなかった。

以上のように、両試験における出生児の体重増加抑制は離乳前までの変化と判断され、また、出生児の体重増加抑制は、他の AT₁ 受容体拮抗薬及び ACE 阻害薬をラットの妊娠後期及び授乳期に投与した際にもみられることが報告されており（Kidney Int 45: 485-492, 1994、Teratology 51: 367-382, 1995、Teratology 51: 383-397, 1995）、当該 2 試験でみられた変化も、本薬の妊娠後期及び授乳期投与による出生児発育への影響と考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、以下のように考える。本薬の毒性所見は、体重増加抑制、赤血球系検査値の低下及び血中クレアチニン値の増加であり、これらは本薬の薬理作用に関連した変化であり、休薬によりおおむね回復した。一方、類薬で散見されている胃腸管粘膜傷害は、本薬では観察されず、骨髄、脾臓及び腎臓の病理組織学的検査においても変化や異常はみられていない。ラット及びサルが無毒性量（それぞれ 30 及び 20mg/kg/日）は、予定最高臨床用量 200mg/日（ヒト体重を 50kg とし、4mg/kg/日）のそれぞれ 7.5 及び 5 倍であり、また、本薬の安全域は類薬と同様であり、毒性所見も質的に同様であると考えられること（上記（3）参照）から、臨床における用法・用量の範囲内であれば、安全性は確保されていると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

(1) 製剤間での生物学的同等性（以下、BE）

本薬の開発過程において用いられたカプセル剤、原薬濃度 ■ % の素錠（旧処方の錠剤）及び小型化された原薬濃度 ■ % のフィルムコーティング錠（申請処方の錠剤）について BE が検討された。

1) カプセル剤（25mg カプセル）と旧処方の錠剤（25mg 錠）の国内 BE 試験（5.3.1.2-01：試験番号 221-402-(4) <19 ■ 年 ■ 月～ ■ 月>）

本試験の前に実施されたカプセル剤と旧処方の錠剤の BE 試験（国内 221-401 (4) 試験）において生物学的に同等と証明されなかったため、BE が検証できうる被験者数として 1 群 10 例と設定して、日本人健康成人男性 20 例（1 群 10 例）を対象に非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。試験期間中に 1 例脱落があり、19 例を BE の評価対象とした。本薬 25mg を絶食下单回経口投与した時、カプセル剤に対する旧処方の錠剤の幾何平均値の比は、本薬の C_{max} で 0.928（90%信頼区間：0.812～1.059、以下同様）、投与 48 時間後までの AUC（以下、AUC₀₋₄₈）で 1.041（0.969～1.120）であり、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日、医薬審第 487 号）（以下、後発品ガイドライン）に従い、生物学的に同等と判定された。

2) 旧処方の錠剤（100mg 錠）と申請処方の錠剤（100mg 錠）の国内 BE 試験（5.3.1.2-02 : 試験番号 E2216<20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性 30 例（1 群 15 例）を対象に、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。試験期間中に 1 例が脱落したため 29 例を薬物動態評価対象とした。本薬 100mg を絶食下单回経口投与した時、旧処方の錠剤に対する申請処方の錠剤の幾何平均値の比は、本薬の C_{max} で 1.066（0.985～1.152）、投与後最終測定可能時間までの AUC（以下、 AUC_{0-t} ）で 0.970（0.913～1.030）であり、後発品ガイドラインに従い、生物学的に同等と判定された。

3) 旧処方の錠剤（100mg 錠）と申請処方の錠剤（50mg 錠 2 錠）の国内 BE 試験（5.3.1.2-03 : 試験番号 E2217<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性 30 例（1 群 15 例）を対象に、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。本薬 100mg を絶食下单回経口投与した時、旧処方の錠剤（100mg 錠）に対する申請処方の錠剤（50mg 錠 2 錠）の幾何平均値の比は、本薬の C_{max} で 1.078（0.993～1.171）、 AUC_{0-t} で 0.978（0.928～1.031）であり、後発品ガイドラインに従い、生物学的に同等と判定された。

以上に加えて、旧処方の錠剤（25mg 錠）と含量の異なる旧処方の錠剤（50mg 錠及び 100mg 錠）及び申請処方の錠剤 50mg 錠と 100mg 錠は、それぞれ、「含量が異なる経口固形製剤の後発品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 64 号、平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号）に準じた溶出試験において、溶出率の判定基準を満たしており、生物学的に同等とみなせると判定された。

(2) BA に関する試験（参考資料）（5.3.1.1-04 : 試験番号 CV131-043<19 年 月～ 月>、5.3.1.1-05 : 試験番号 CV131-053<19 年 月～ 月>）

外国人健康成人男性 12 例（白人 11 例、黒人 1 例）を対象に、絶食下において、①本薬の ^{14}C -標識体溶液（50mg）の静脈内点滴投与（点滴時間 30 分）、② ^{14}C -標識体溶液（50mg）の経口投与及び③本薬カプセル剤（50mg）の経口投与を、非盲検 3 期クロスオーバー法にて行なった（休薬期間：7 日間）。溶液及びカプセル剤の経口投与時の BA はそれぞれ 82 及び 88%であり、血漿中では大部分が未変化体であった。放射能の尿中排泄率は、静脈内投与時及び経口投与時ともに投与量の約 25%であり、このうち未変化体の占める割合は約 2%であった。

外国人健康成人男性 6 例（白人 5 例、黒人 1 例）を対象に、絶食下において本薬の ^{14}C -標識体溶液 50mg（静脈内点滴投与、点滴時間 30 分）及び 150mg（経口投与）を、非盲検 2 期クロスオーバー法にて投与した時（休薬期間：7 日間）、本薬の BA は約 61%であった。静脈内投与時及び経口投与時での放射能の尿中回収率はともに投与量の約 20%、糞中回収率はそれぞれ投与量の約 65 及び 54%であり、本薬の主排泄経路は胆汁排泄であると申請者は考察している。

(3) 食事の影響に関する試験

1) 国内臨床試験 (5.3.1.1-01 : 試験番号 ALI2487<19 年 月>)

日本人健康成人男性 6 例 (1 群 3 例) を対象に、2 期クロスオーバー法 (休薬期間 : 2 週間) により本薬 25mg をカプセル剤にて空腹時又は食後単回経口投与した時、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (以下、 T_{max}) は、空腹時で 1.42 時間、食後で 3.00 時間となり、食事摂取による有意な延長が認められた。また、本薬の AUC_{0-48} (空腹時 : $2,268 \pm 598 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、以下同様)、食後 : $1,907 \pm 554 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$) は食事により 16%とわずかだが有意な低下を示し、 C_{max} (空腹時 : $618 \pm 238 \text{ ng/mL}$ 、食後 : $419 \pm 160 \text{ ng/mL}$) は低下傾向にあった。2-コンパートメントモデルを適用し推定された α 相の $t_{1/2}$ (以下、 $t_{1/2\alpha}$) 及び $t_{1/2\beta}$ は、空腹時で 1.05 ± 0.15 及び 14.43 ± 6.16 時間、食後で 1.02 ± 0.16 及び 17.77 ± 14.56 時間であった。

<審査の概要>

機構は、ALI2487 試験において、食事摂取により AUC_{0-48} が 16%低下したことにに関して、「この差はわずかであり、食事摂取による本薬の薬物動態への影響は小さい」と考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ALI2487 試験でみられた、食後投与における T_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値が空腹時投与と比べて長くなる結果は、食事の影響を検討した海外 2 試験 (PPK1690 試験、CV131-056 試験) とほぼ一致している。空腹時と食後投与の T_{max} 及び $t_{1/2}$ を被験者ごとで比較すると、食後投与で変化しない例又は短くなる例も存在しており、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に及ぼす食事の影響は大きくないものと思われる。また、ALI2487 試験の空腹時投与における AUC の平均値 ($2,268 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$) と食後投与における AUC の平均値 ($1,907 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$) の差 ($361 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$) は、空腹時投与 AUC 平均値の 16%、食後投与 AUC 平均値の 19% である。これは BE 試験の判定基準である標準製剤と試験製剤の AUC の平均値の差 (標準製剤の平均値の $\pm 20\%$ 以内) に入っており、空腹時と食後投与での BA は同等と考えられる。海外 PPK1690 試験では、ALI2487 試験と同じ本薬 25mg のカプセル剤を投与しており、 C_{max} 及び AUC の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比 (90%信頼区間、以下同様) は、それぞれ 0.97 (0.81~1.17) 及び 0.91 (0.79~1.05) である。また、海外 CV131-056 試験において本薬 300mg の錠剤を投与した時の C_{max} 及び AUC の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比は、それぞれ 1.09 (0.94~1.26) 及び 1.03 (0.92~1.17) であり、BE 試験の判定基準内にほぼ入っている。ALI2487 試験での食後における AUC の低下 (16%) は、同じ 25mg のカプセル剤を使用した海外 PPK1690 試験の食後における AUC の低下 (11%) と比べ、大きな差異はないと考える。以上より、本薬の吸収速度、消失速度及び BA に及ぼす食事の影響は小さいものとする。

機構は、本邦における食事の影響が 25mg で検討されたこと及び申請処方錠剤を用いて食事の影響が検討されていないことから、本薬の申請用量 (50~200mg) 投与時の薬物動態に対する食事の影響について、本薬の薬物動態が非線形であることも踏まえ、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。前述のとおり、ALI2487 試験、海外 PPK1690 試験及び海外 CV131-056 試験より、本薬の薬物動態における食事の影響は剤型及び投与量によら

ず小さいこと、また、カプセル剤及び旧処方の錠剤並びに申請処方の錠剤（50 及び 100mg 製剤）及び旧処方の錠剤（100mg）に関しては、BE 試験の結果から薬物動態プロファイルの類似性が確認されていることから、最終製剤での評価を実施しないこととした。食事が本薬の至適用量投与時の薬物動態に与える影響については、申請用量 50～200mg は国内及び海外での食事の影響試験が実施された 25 及び 300mg での投与量範囲内に含まれ、投与量に依存した増加が認められる範囲であることから、本薬の至適用量投与時の薬物動態に対する食事の影響は、小さいと考える。また、食事の影響を検討した国内試験（ALI2487 試験）では薬理作用の評価として血漿中レニン活性、活性レニン濃度、アンジオテンシン I（以下、AⅠ）、AⅡ及び血漿中アルドステロン濃度を空腹時と食後投与で調べ、RA 系への食事の影響は小さいこと、また、安全性評価として有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインを調べ、空腹時と食後投与の間で特に問題はないことを確認しており、薬物動態、薬理作用並びに安全性に及ぼす食事の影響を考慮する必要性は低いと思われる。

機構は、以下のように考える。本薬の $t_{1/2}$ が概ね 14 時間以上と長く、長期間投与される薬剤であることを考慮すると、空腹時投与時と食後投与時の平均 C_{max} 及び AUC 等の違いが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられるが、個々の患者で見た場合、 C_{max} が食後で半分程度に低下している症例も見られる。また、本薬の薬物動態には、高用量（100～200mg）投与時の薬物動態に非線形性が示唆されており（(ii) (3) 1）「単回投与」の項参照）、申請用量で最終製剤を日本人に投与した際の食事の影響も検討されていない。したがって、食事による影響が小さいと一概には言えず、国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計 15 試験）が「食後投与」とされた実績をもとに、投与時期を「食後投与」とすることが一つの方法であると考え。一方、食事の有無による本薬の有効性及び安全性の違いが確認されているわけではないことから、薬効上、食事の規定を積極的に設ける必要性は乏しく、また、患者の服薬遵守状況に及ぼす影響等を考慮すると、食事の影響が明確になっていない現状においては、用法・用量に食事の規定を設けることは、かえって本薬の実際の医療の場における治療効果の低減につながるおそれも否定できない。以上のことを総合的に検討した結果、現段階では、用法・用量に食事の規定は設けず、これまで得られているデータに基づいて添付文書に適切に情報提供すると同時に、速やかに臨床試験を実施し、申請用量における食事の影響を確認することが適当であると考え、申請者に速やかな臨床試験の実施を求めた。

申請者は、申請処方の製剤を用いた食事の影響試験を実施する旨回答した。

機構は、申請用量範囲における申請処方の製剤を用いた食事の影響については、申請者の対応により、食事の影響に関する情報を添付文書に記載し、情報提供することが可能であると考えられ、特段問題はないと考えるが、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血清たん白との結合率

本薬の ^3H -標識体の最終濃度 5、10 及び 25 $\mu\text{g/mL}$ におけるヒト血清たん白に対する

平均結合率は 96.1～97.2%であった。各種血清たん白のうち、本薬と血清アルブミンとの結合率が最も高く、0.1～100 μ g/mL の濃度範囲で 90%以上、200～600 μ g/mL では濃度の上昇に伴い結合率が減少したものの、46%以上の結合が認められた。他に、 α_1 酸性糖たん白やリポたん白との結合も認められた。また、ワルファリンを添加した際には、ワルファリン濃度の増加に伴い結合率が低下する傾向が認められたが、ジアゼパム及びジギトキシン添加による本薬の結合率の変化は認められなかったことから、本薬のヒト血清アルブミン結合サイトはワルファリンサイトであることが示唆された。

2) 血球への放射能分布

ヒトの血液に本薬の ^3H -標識体を添加後、血漿及び血球を分離し、放射能濃度が測定された。血液中放射能に対する血漿中放射能の割合は 91～96%であり、本薬のヒト血球への移行性は低いと考えられた。

3) ヒト肝における *in vitro*代謝

① ヒト肝ミクロソームでの代謝

ヒト肝ミクロソームにおける本薬の主代謝物は水酸化体であり、*N*-脱アルキル体はわずしか生成されなかった。本薬はヒト肝ミクロソームのCYP2C9により4種の水酸化体へ代謝され、そのうちの2種の水酸化体はCYP3A4によってもわずかに生成された。また、ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合体の生成も確認された。ヒト肝ミクロソームにおける酸化代謝及びグルクロン酸抱合代謝の最大反応速度 ($V_{\max}$) /ミカエリス定数 (K_m) は 11.49 ± 2.47 及び $9.11 \pm 1.61 \text{ mL/min/g}$ であり、ヒトにおける本薬の代謝には酸化代謝とグルクロン酸抱合代謝がほぼ同程度関与していることが示唆された。

② ヒト肝細胞での代謝

ヒト肝細胞を用いた検討により、本薬はグルクロン酸抱合体、水酸化体や開環体及びそれらのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体へ代謝されることが示唆された。また、本薬はCYP1A及びCYP3Aを誘導しないことが明らかとなった。

③ 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬とシメチジン、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用が検討された。その結果、シメチジン及びジゴキシンは本薬の代謝に対して影響を及ぼさないことが示された。一方、ワルファリンは本薬の水酸化代謝及びグルクロン酸抱合代謝を濃度依存的に阻害し、阻害定数 (K_i) はそれぞれ 11.6～58.8 μ mol/L 及び 651.1 μ mol/L であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は CYP1A2、2D6 及び 2E1 に対しては阻害を示さなかったが、CYP2A6、2C8、2C9 及び 3A4 に対して阻害作用が認められた。しかしながら、CYP2A6 に対する K_i 値は 520.7 μ mol/L であり、CYP2C8、2C9 及び 3A4 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 22.5 μ mol/L、50 μ mol/L 以上及び 150 μ mol/L 以上であった。臨床上市予想される本薬の最高血漿中濃度は平均 4.9 μ mol/L (2.1 μ g/mL) であり (「(ii) (3) 1) ①国内単回投与試験」参照)、また、ヒト血清たん白結合率も約 97%と高いことから、本薬が CYP2A6、

2C8、2C9 又は 3A4 の関与する薬物代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。

(2) ヒト生体試料を用いた試験（ヒト代謝物の同定）

健康成人男性を対象として本薬の ^{14}C -標識体を経口投与した時（CV131-043 及び CV131-053 試験）、50 及び 150mg 投与 6 時間後の未変化体の血漿中での比率は 77.8 及び 76.2%（以下同順）であり、代謝物の血漿中での比率は、BMS-M3（5.4%、8.9%）、SR90148（4.0%、3.3%）、BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7（2.8%、3.5%）、本薬のグルクロン酸抱合体（SR90150）（6.9%、4.6%）及び SR49498（0%、0%）であった。尿中では、BMS-M1+BMS-M2、SR90148、BMS-M3、BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7 が、糞中では、未変化体、BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7、BMS-M3 が主に検出された。

(3) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与試験

① 国内単回投与試験（申請処方錠剤）（5.3.3.1-01：試験番号 E2218 試験<20 年 月～月>）

日本人健康成人男性 18 例に、本薬 50、100 及び 200mg を、3 用量 3 期クロスオーバー法にて、空腹時に単回経口投与した時、 $T_{\max}$ は 1.4 ± 0.7 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 1.6 ± 0.9 及び 2.0 ± 1.3 時間、 $C_{\max}$ は $1,084 \pm 375$ 、 $1,758 \pm 483$ 及び $2,098 \pm 455 \text{ ng/mL}$ 、台形法により算出された AUC_{0-t} は $3,821 \pm 1,208$ 、 $6,848 \pm 1,974$ 及び $11,742 \pm 3,549 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、消失相の傾きから求めた $t_{1/2}$ は 10.1 ± 5.9 、 13.6 ± 15.4 及び 15.2 ± 18.6 時間であった。50～200mg の投与量範囲では、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} には有意な投与量比例性は認められないものの、投与量に依存し増加することが示された。投与量が 2 倍に増加すると、 $C_{\max}$ は 1.2～1.7 倍、 AUC_{0-t} は 1.7～1.8 倍に増加した。 $T_{\max}$ には投与量間で有意差は認められなかった。 $t_{1/2}$ にも投与量間で有意差は認められず、50～200mg の投与量範囲での消失過程の線形性が示された。

② 国内単回投与試験（カプセル剤）（5.3.3.1-02：試験番号 TDU2486 試験<19 年 月～月>）

日本人健康成人男性 24 例に、本薬 5、10、25、50、100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与した時、 $C_{\max}$ はそれぞれ $85 \pm 20 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 261 ± 76 、 471 ± 52 、 $1,325 \pm 338$ 、 $1,571 \pm 596$ 及び $1,518 \pm 280 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-t} はそれぞれ 383 ± 49 、 $1,080 \pm 269$ 、 $2,091 \pm 261$ 、 $4,744 \pm 1,162$ 、 $7,539 \pm 1,082$ 及び $9,760 \pm 1,407 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ であり、線形回帰分析の結果、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は 5～100mg の投与量範囲で投与量に比例した直線性が認められたが、200mg 投与時では $C_{\max}$ は 100mg 投与時とほぼ同じ値となり、また AUC_{0-t} は比例性から外れ低くなる傾向が認められた。一方、 $T_{\max}$ の平均値は 1.00～2.38 時間であり、2-コンパートメントモデルにあてはめて算出された $t_{1/2\alpha}$ の平均値は 0.95～1.63 時間であった。 $t_{1/2\beta}$ は、5 及び 10mg 投与時には他の投与量と比べて消失相における薬物濃度の測定可能時間が短いことから 8.45 及び 5.17 時間となり、25mg 以上の投与量においては 13.73～20.83 時間となった。明確な消失相がみられた 25mg 以上においては投与量間で有意差は認められず、200mg までの投与量範囲において消失過程は線形であることが示された。

また、5～200mg のいずれの投与量においても単回投与後 48 時間までの未変化体尿中排泄率は投与量ごとの平均値で約 0.7～1.1%であった。

血漿中レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（以下、RAA）系ホルモンのうち、血漿レニン活性及び活性レニン濃度は、100mg までの投与量範囲ではほぼ用量に依存して上昇したが、AI、AII 及びアルドステロン濃度は投与量に依存した変化を示さなかった。

③ 海外単回投与試験（カプセル剤）（5.3.3.1-03：試験番号 TDU1693<19■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人男性 36 例に、本薬 5、10、25、50、100、150、200、250、300、350、375 及び 400mg を空腹時に単回経口投与した時、 C_{max} は投与量 5～150mg の範囲で投与量に比例した直線性が認められた。また、 AUC_{0-48} は投与量 400mg までの範囲で投与量に比例した直線性がみられた。50、100 及び 200mg 投与時 C_{max} はそれぞれ $1,327 \pm 620$ （平均値±標準偏差、以下同様）、 $1,057 \pm 208$ 及び $1,961 \pm 308$ ng/mL、 AUC_{0-48} はそれぞれ $5,656 \pm 129$ 、 $6,951 \pm 2420$ 及び $1,2662 \pm 1,682$ ng·hr/mL であった。5～400mg の用量範囲の T_{max} の平均値は 1.00～3.33 時間、 $t_{1/2\alpha}$ は 0.73～2.20 時間及び $t_{1/2\beta}$ は 13.47～38.63 時間であり、すべての投与量間において有意差は認められなかった。

2) 反復投与試験

① 国内反復投与試験（5.3.3.1-04、05、07：試験番号 TDR2522<19■■年■■月～■■月>、TDR2922<19■■年■■月>、SR47436-B-05-N<19■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性 6 例に本薬 50mg 1 日 1 回 7 日間、食後に経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の C_{max} はそれぞれ 959 ± 608 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び $1,025 \pm 393$ ng/mL と有意差は認められなかったが、 AUC_{0-24} はそれぞれ $3,562 \pm 1,024$ 及び $4,128 \pm 1,233$ ng·hr/mL と有意差が認められた。 T_{max} 、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は反復投与により変化しなかった。

日本人健康成人男性 6 例に本薬 100mg 1 日 1 回 7 日間、食後に経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の C_{max} はそれぞれ $1,398 \pm 201$ 及び $1,610 \pm 171$ ng/mL と有意差は認められなかったが、 AUC_{0-24} はそれぞれ $6,646 \pm 1,022$ 及び $7,993 \pm 1,919$ ng·hr/mL と有意差が認められた。 T_{max} 、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は反復投与により変化しなかった。また、トラフ値の濃度推移から、投与開始約 3～4 日後には血漿中濃度は定常状態に到達することが示唆された。

また、1～7 日目における投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率は、50 及び 100mg 投与時とも、投与量ごとの平均値で 0.3～1.3%であった。

② 海外反復投与試験（5.3.3.1-06：試験番号 TDR1691<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人健康成人男性 32 例に本薬 10、50、100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間、空腹時に反復経口投与した時の 1 日目の C_{max} は、それぞれ 242 ± 153 （平均値±標準偏差、以下同様）、 $1,117 \pm 350$ 、 $1,882 \pm 587$ 及び $2,744 \pm 1,044$ ng/mL、7 日目の C_{max} は、それぞれ 238 ± 95 、 $1,215 \pm 430$ 、 $1,856 \pm 543$ 及び $3,117 \pm 1,416$ ng/mL であり、 C_{max} より求めた反復投与における蓄積係数は 0.98～1.14 であった。 AUC_{0-24} は投与 7 日目のみ算出され、

それぞれ 877 ± 370 、 $4,164 \pm 1,757$ 、 $6,129 \pm 1,787$ 及び $14,437 \pm 6,619 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

③ 海外高用量反復投与試験（参考資料）（5.3.3.1-08：試験番号 CV131-045<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人健康成人男性 36 例に 150、300、600 及び 900mg を空腹時単回経口投与した時の $C_{\max}$ は、それぞれ $1,854 \pm 360$ 、 $2,981 \pm 943$ 、 $4,940 \pm 1,211$ 及び $5,348 \pm 1,918 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $9,715 \pm 3,039$ 、 $20,027 \pm 5,157$ 、 $32,616 \pm 11,908$ 及び $44,826 \pm 20,008 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。外国人健康成人男性 36 例に 150、300、600 及び 900mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与した時、投与 7 日目の $C_{\max}$ はそれぞれ $2,039 \pm 370$ 、 $3,151 \pm 788$ 、 $4,440 \pm 683$ 及び $5,601 \pm 2,184 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-24} はそれぞれ $9,278 \pm 3,024$ 、 $19,846 \pm 5,843$ 、 $31,961 \pm 9,716$ 及び $34,234 \pm 9,345 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。単回及び反復投与時ともに、 $C_{\max}$ 及び AUC は、150～600mg の投与量範囲では比例性からは低く外れるものの、投与量に対し $C_{\max}$ は直線的に増加し、また AUC は投与量に比例し直線的に増加することが示された。 $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は、単回及び反復投与時ともに投与量に依存した変化は認められなかった。

反復投与時において、未変化体尿中排泄率は 150 及び 300mg 投与時と比較し、600 及び 900mg 投与時で有意に低い値であった。

(4) 患者における薬物動態（参考資料）

1) 外国人軽・中等症高血圧症患者における反復投与試験（5.3.3.2-01、02：試験番号 CV131-004 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、CV131-057 試験<19■■年■■月～■■月>）

外国人軽・中等症高血圧症患者（男性 18 例、年齢：45～65 歳、女性 20 例、年齢：46～64 歳）に本薬 100mg を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与した時、1 日目及び 29 日目の $T_{\max}$ の平均値は 1.0～1.75 時間であり、男性患者、女性患者ともにほぼ同程度であった。1 日目及び 29 日目の $C_{\max}$ は男性で、それぞれ $1,615 \pm 539 \text{ ng/mL}$ （平均値±標準偏差、以下同じ）及び $1,795 \pm 536 \text{ ng/mL}$ 、女性でそれぞれ $2,088 \pm 639$ 及び $2,252 \pm 816 \text{ ng/mL}$ と、女性患者の方が 29 及び 25% 高値を示し、1 日目では有意差が認められた。1 日目及び 29 日目の AUC は男性でそれぞれ $8,632 \pm 2,778$ 及び $8,857 \pm 2,489 \text{ ng/mL}$ 、女性でそれぞれ $11,123 \pm 3,417$ 及び $12,789 \pm 4,475 \text{ ng/mL}$ と、女性患者の方が 29% 及び 44% 有意に高値を示した。

外国人軽・中等症高血圧症患者（男性、女性各 6 例、44～65 歳）に本薬 300mg を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与した時、29 日目の $T_{\max}$ の平均値は 1.5 時間であった。29 日目の $C_{\max}$ は $3,720 \pm 1,422$ （男性）及び $4,139 \pm 951 \text{ ng/mL}$ （女性）、 AUC_{0-24} は $20,649 \pm 9,135$ （男性）及び $23,397 \pm 5,043 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ （女性）であり、男性患者と比較し女性患者でそれぞれ 11% 及び 13% 高値を示した。また、軽・中等症高血圧症患者における本薬 100mg 反復投与時での AUC_{0-24} と比較した場合、比例関係からの予測値より低値であることが示された。

(5) 特殊集団における薬物動態

1) 高齢者（5.3.3.3-01：試験番号 PPK2198<19■■年■■月～19■■年■■月>、（参考資料）

5.3.3.3-05、06：試験番号 CV131-058<19■■年■■月～■■月>、CV131-006<19■■年■■月～■■月>)

外国人若年者及び高齢者の健康被験者 30 例に本薬 25mg を 1 日目及び 4～11 日目に 1 日 1 回空腹時に反復経口投与した時、グループ 1 (高齢者 65～80 歳、クレアチニンクリアランス (以下、CLcr) : 45～60mL/min (男性 2 例、女性 8 例))、グループ 2 (高齢者 65～80 歳、CLcr : 60mL/min 以上 (男性 8 例、女性 2 例))、グループ 3 (若年者 18～35 歳、CLcr : 90mL/min 以上 (男性 10 例)) の C_{max} は、単回投与時 (1 日目)、反復投与時 (11 日目) とともに 3 グループ間で有意差が認められなかったが、AUC については、1 日目及び 11 日目ともに 3 グループ間で有意差が認められた。男性被験者においては、高齢者群 (グループ 1 及び 2) では若年者群 (グループ 3) に比べ約 50～70% 高い値であった。 $t_{1/2}$ については、3 グループ間で有意差が認められ、1 日目のグループ 1、2 及び 3 の $t_{1/2}$ の平均値は 24.0、16.8 及び 11.6 時間、11 日目は 25.5、17.8 及び 11.9 時間であった。

反復投与後、血漿中濃度は投与 5 日目までに定常状態に到達するものと考えられた。反復投与後の蓄積係数は 1.25～1.32 であり、グループ間での有意差は認められなかった。

未変化体の尿中排泄率の平均値はいずれのグループにおいても 1% 以下であり、若年者群と高齢者群との間で有意差は認められなかった。外国人若年者 (20～40 歳) 及び高齢者 (65～78 歳) の健康男性各 12 例に本薬 150mg を空腹時単回経口投与した時、 C_{max} は、 $2,053 \pm 555$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $2,575 \pm 718$ ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は $12,846 \pm 2,909$ 及び $15,960 \pm 5,206$ ng·hr/mL であり、高齢者において若年者と比較し幾何平均値でそれぞれ 26% 及び 21% 高値であったが、有意差は認められなかった。 T_{max} 及び $t_{1/2}$ にも年齢による有意な影響は認められなかった。

未変化体の尿中排泄率の平均値は若年者と高齢者で有意差は認められず、いずれの被験者においても 2% 以下であった。

外国人若年男性及び女性 (18～40 歳) 並びに外国人高齢男性及び女性 (65～80 歳) の健康被験者 48 例に本薬 50mg を空腹時単回経口投与した時、若年男性及び女性の C_{max} はそれぞれ 942 ± 358 及び $1,096 \pm 753$ ng/mL、高齢男性及び女性の C_{max} はそれぞれ $1,310 \pm 454$ 及び $1,583 \pm 445$ ng/mL、若年男性及び女性の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $5,571 \pm 2,165$ 及び $5,641 \pm 1,288$ ng·hr/mL、高齢男性及び女性の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ $7,522 \pm 2,546$ 及び $8,531 \pm 2,349$ ng·hr/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の性別による有意差は認められなかった。性別を考慮せず若年者及び高齢者として比較した場合、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は若年者と比べ高齢者で約 40～50% 大きく、有意差が認められた。また若年男性及び女性の T_{max} は 2.0 及び 1.5 時間、高齢男性及び女性の T_{max} は 1.0 及び 1.0 時間であり、高齢者で有意に小さかった。 $t_{1/2}$ には若年者と高齢者との間で有意な差は認められなかった。

2) 腎障害患者 (5.3.3.3-02：試験番号 CV131-011<19■■年■■月～19■■年■■月>)

外国人腎機能正常者 10 例 (CLcr : 75mL/min/1.73m² 以上、 52 ± 6.1 歳 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、軽度・中等度腎機能障害者 9 例 (CLcr : 30～74mL/min/1.73m²、 53 ± 12.1

歳)、高度腎機能障害者 10 例 (CLcr : 30mL/min/1.73m² 未満、52±15.0 歳) 及び透析患者 9 例 (49±13.8 歳) を対象とした本薬の空腹時反復経口投与試験が実施された。腎機能正常者、軽度・中等度及び高度腎機能障害者には本薬 100mg1 日 1 回 8 日間反復経口投与、透析患者には本薬 300mg1 日 1 回 9 日間反復経口投与された。投与 1 及び 8 日目の C_{max} は、腎機能正常者でそれぞれ 2,401±719 及び 2,680±998ng/mL、軽度・中等度腎機能障害者でそれぞれ 2,322±871 及び 2,214±860ng/mL、高度腎機能障害者でそれぞれ 2,943±1,449 及び 3,123±1,882ng/mL (以下、同順) であり、1 及び 8 日目の各群の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 11,742±3,129 及び 13,564±5,111ng·hr/mL、9,663±4,132 及び 10,226±2,289ng·hr/mL、並びに 14,544±5,822 及び 17,440±9,073ng·hr/ml であった。また、1 及び 8 日目の各群の t_{1/2} はそれぞれ 8.6 及び 7.6 時間、5.9 及び 8.4 時間、並びに 9.8 及び 21.9 時間であった。透析患者での 1 及び 8 日目の C_{max} (投与量 100mg に標準化した値) はそれぞれ 1,545±334 及び 1,842±312ng/mL、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 12,020±3,403 及び 15,686±2,530ng·hr/mL であり、t_{1/2} はそれぞれ 11.8 及び 20.3 時間であった。透析患者において 2 日目及び 9 日目の投与 4、6 及び 8 時間 (透析は投与後 4~8 時間の間に実施) 後の動脈血と静脈血での血漿中本薬濃度がほぼ等しいことから、本薬は透析により除去されないことが示された。

未変化体の尿中排泄率はいずれのグループにおいても 1%以下であった。

3) 肝硬変患者 (5.3.3.3-03 : 試験番号 CV131-014<19 年 月~ 月>)

外国人健康成人 10 例及び肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) 10 例に本薬 300mg1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与した時、投与 1 及び 7 日目の C_{max} は、健康成人でそれぞれ 4,137±2,227ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 4,073±1,692ng/mL、肝硬変患者で 4,825±1,572 及び 4,759±1,454ng/mL であり、1 及び 7 日目の AUC (1 日目は AUC_{0-∞}、7 日目は AUC₀₋₂₄) は、健康成人でそれぞれ 19,809±11,752 及び 20,917±14,505ng·hr/mL、肝硬変患者でそれぞれ 25,109±8,487 及び 24,839±9,750ng·hr/mL であった。1 及び 7 日目の t_{1/2} は健康成人でそれぞれ 10.0 及び 14.2 時間、肝硬変患者でそれぞれ 8.9 及び 11.6 時間であった。また 5、6 及び 7 日目のトラフ値は健康成人でそれぞれ 277±211、260±242 及び 286±339ng/mL、肝硬変患者でそれぞれ 218±159、161±75 及び 241±188ng/mL と、投与後日数による有意差は認められず、本薬 300mg を 1 日 1 回投与した場合、健康成人及び肝硬変患者ともに投与開始後約 4 日で定常状態に到達することが示された。

未変化体尿中排泄率はいずれのグループにおいても 1%以下であった。

(6) 薬物相互作用試験

1) ワルファリン (5.3.3.4-01、02 : 試験番号 CV131-019a<19 年 月~ 月>、CV131-019b<19 年 月~ 月>)

外国人健康成人男性 16 例に、ワルファリンを 1 日目に 10mg、2~21 日目に各被験者のプロトンポンプ時間比 (PTR) が 1.3~1.6 となるように 2.5~10mg を 1 日 1 回反復経口投与し、15~21 日目には本薬 300mg 又はプラセボを 1 日 1 回併用経口投与した時、14、15 及び 22 日目に測定された血漿中 S-ワルファリン濃度、尿中での S-ワルフ

アリン濃度及び代謝物濃度 (S-6-ヒドロキシワルファリン、S-7-ヒドロキシワルファリン)、並びに薬力学的作用として測定された PTR は本薬の併用経口投与により変化はなかった。また 19、20 及び 21 日目の本薬のトラフ時血漿中濃度は、それぞれ 263 ± 105 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 240 ± 143 及び $297 \pm 113 \text{ ng/mL}$ であり、健康成人に 300mg 反復投与時した時のトラフ値とほぼ一致する値であったことから、ワルファリンの併用は本薬反復経口投与時の血漿中濃度推移に影響を及ぼさないものと考えられた。

2) ジゴキシシン (5.3.3.4-03 : 試験番号 CV131-024<19■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人男性 10 例に、1 日目にジゴキシシン 0.25mg を 6 時間毎に 4 回、2〜7 日目にジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、8〜14 日目にジゴキシシン 0.25mg と本薬 150mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用経口投与した時、7、8 及び 14 日目のジゴキシシンの血漿中濃度の薬物動態パラメータは、本薬非併用時、単回及び反復併用投与時とも同程度であり、本薬併用によるジゴキシシンへの薬物動態学的薬物相互作用はないものと考えられた。

3) ニフェジピン (5.3.3.4-04 : 試験番号 CV131-017<19■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人男性 13 例を対象とし、非盲検 4 期クロスオーバー法により、本薬又はロサルタンとニフェジピンとの薬物相互作用について検討された。各投与期は、本薬 1 日 1 回 300mg 単独反復経口投与 (4 日間)、本薬 1 日 1 回 300mg とニフェジピン 1 日 1 回 30mg の反復併用経口投与 (4 日間)、ロサルタン 1 日 1 回 100mg 単独反復経口投与 (4 日間) 及びロサルタン 1 日 1 回 100mg とニフェジピン 1 日 1 回 30mg の反復併用経口投与 (4 日間) であり、各投与期の 4 日目の血漿中本薬濃度、並びにロサルタン及びその活性代謝物の血漿中濃度の $C_{\max}$ 及び AUC は、ニフェジピン併用及び非併用時において有意な変化は認められなかった。

4) 制酸剤 (水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム) (5.3.3.4-05 : 試験番号 CV131-022<19■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人 18 例を対象とし、本薬と Unimaalox[®] (10mL 中に水酸化マグネシウム 0.6g、水酸化アルミニウム 1.2g を含有する制酸剤) との相互作用について検討された。本薬 300mg 単独投与、本薬 300mg と Unimaalox[®] 10mL を同時投与、及び本薬 300mg を Unimaalox[®] 10mL 投与 2 時間後に投与した時の本薬の AUC_{0-48} 、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ には、各投与法間で比較した場合、本薬単独と Unimaalox[®] 併用 (同時及び 2 時間後) を比較した場合ともに、有意な変化は認められなかった。 $AUC_{0-\infty}$ については、各投与法間で比較した場合、及び本薬単独と Unimaalox[®] 併用 (2 時間後) を比較した場合に有意差が認められ、本薬単独と Unimaalox[®] 併用 (2 時間後) の AUC_{0-48} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、0.793〜0.965 であった。

5) トルブタミド (5.3.3.4-06 : 試験番号 CV131-060<19■■年■■月〜■■月>)

外国人健康被験者 18 例に、トルブタミド 1,000mg を 4〜8 日目、11〜15 日目及び 18〜22 日目に、また本薬 300mg を 1、15 及び 18〜22 日目に経口投与した時、8、15 及

び 22 日目の本薬及びトルブタミドの血漿中濃度の $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC 及び経口投与時のクリアランス（以下、CL/F、F はバイオアベイラビリティ）に影響は認められなかった。また、トルブタミド及び 4-ヒドロキシトルブタミドの尿中排泄率にも影響を及ぼさなかった。

6) シンバスタチン（5.3.3.4-07：試験番号 CV131-114<19 年 月～ 月>）

外国人健康被験者 12 例にシンバスタチン 40mg を単独又は本薬 300mg と併用して単回経口投与した時、総シンバスタチン酸の血漿中濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に変化は認められなかった。

7) ヒドロクロチアジド（以下、HCTZ）（参考資料）（5.3.3.4-08：試験番号 CV131-123<19 年 月～ 月>）

外国人健康被験者 19 例に HCTZ12.5mg を単独又は本薬 300mg/HCTZ12.5mg の合剤として単回経口投与した時、HCTZ の血漿中濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に変化は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 健康成人における薬物動態について

機構は、国内単回投与試験（E2218 試験）成績に関する「消失過程が線形である」という申請者の説明について、その見解に至った科学的根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ある薬物の投与量の増加又は反復投与したときに $t_{1/2}$ が変化せず一定の値を示す場合、消失過程は線形であると考えられる。E2218 試験において、空腹時に本薬 50、100 及び 200mg を単回経口投与したときの投与 6 時間後以降（消失相）の血漿中本薬濃度推移は、被験者間でのバラツキはあるものの、傾きがほぼ同じ減衰パターンを示していると考えられる。終末の血漿中濃度数ポイントを用いて算出した $t_{1/2}$ は、50mg 投与で 10.1 ± 5.9 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、100mg 投与で 13.6 ± 15.4 時間、200mg 投与で 15.2 ± 18.6 時間であり、投与量間で有意差は認められなかった。国内で実施の健康成人男性を対象とした投与量 200mg までの単回経口投与試験の薬物動態解析結果より、本薬は投与量の増加に伴い $C_{\max}$ 及び AUC は増大するものの、投与量比例性は示さず、「頭打ち」の現象が確認されている。このことより、本薬の吸収過程は非線形を示していると考えられる。一方、 $t_{1/2}$ には投与量間での本質的な差はなく、200mg までの投与量範囲においては本薬のヒト体内からの消失過程は投与量によって変化せず、一定に保たれていると考えられる。また、日本人及び外国人健康成人を対象とした反復投与試験において $t_{1/2}$ はほとんど変化していないことが認められており、これらのことから本薬の消失過程は線形であると考えられる。

機構は、以下のように考える。 $t_{1/2}$ はクリアランスと分布容積の関数であり、見かけ上の値であるため、 $t_{1/2}$ が用量にかかわらず見かけ上一定であっても、薬物動態が線形を示すとは限らない。本薬の場合は、100mg 以上の用量では用量比例的な $C_{\max}$ 及び AUC の増加を示さないこと、腸肝循環のため、二相性の消失過程を示す場合もあることから、

一概に用量間の $t_{1/2}$ は変化しないと結論することは困難である。したがって、国内外の比較や特殊集団における検討では、検討された用量を念頭に置いた上で評価することが必要と考える。

(2) 日本人と外国人の薬物動態比較

申請者は、日本人及び外国人（白人）を対象とした単回及び反復経口投与試験で得られた薬物動態パラメータの比較を行い、海外で実施した薬物動態試験結果の日本人への外挿の可能性について、以下のように説明した。両民族に共通して投与量比例性の認められた 5～100 mg の投与量範囲で民族間での薬物動態パラメータの比較を行った。なお C_{max} 及び AUC に関しては投与量比例性を仮定し、投与量 25mg あたりの値に比例換算し検定（t 検定）を行った。その結果、 T_{max} 、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2,\alpha}$ 及び $t_{1/2,\beta}$ のいずれのパラメータにおいても日本人と外国人でほぼ同程度の値であり、民族間での有意差は認められなかった。また、国内及び海外試験ともに単回投与時の薬物動態パラメータが得られた投与量（5、10、25、50、100 及び 200mg）において C_{max} 及び AUC それぞれについて t 検定により同一投与量間での比較を行った結果、200mg 投与時の AUC を除き、日本人及び外国人の間に有意差は認められず、本薬の薬物動態には民族間で大きな差はないものと考えられる。日本人及び外国人での反復経口投与試験において共通した投与量である 50 及び 100mg 投与時（7 日目）での薬物動態パラメータを比較した結果、50mg 投与時にはいずれのパラメータも民族間で有意差が認められなかった。また、100mg 投与時には日本人で T_{max} に有意な延長が見られたものの、その差は小さく、他のパラメータでは民族間で有意差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。両民族に共通して投与量比例性の認められた 5～100mg の投与量範囲の検討から、申請者は民族差がなかったことを主張しているが、この用量範囲は日本人患者における臨床用量範囲と異なっており、投与量比例性が認められる用量範囲が国内外で異なること自体が、民族差を示唆しているものと考ええる。日本人健康成人において 100mg まで線形性が示唆されるものの 100mg から 200mg への増量による血漿中濃度の上昇が緩除であるのに対し、外国人では、400mg まで用量の比例した血漿中濃度の上昇が示唆されており、日本と海外における臨床用量の違いを支持する結果となっている。また、日本人における反復投与試験では 100mg までしか薬物動態は検討されていない。したがって、薬物動態や効果について民族差がないと考えることは適当ではないと考える。

(3) 高齢者における薬物動態について

機構は、海外臨床試験において高齢者と若年者の薬物動態は異なることが示唆されているが、国内承認申請用量における日本人高齢者の薬物動態は検討されていないことから、日本人高齢者と若年者における薬物動態の相違について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 3 試験（PPK2198、CV131-058 及び CV131-006 試験）において、本薬 25、50 及び 150mg を単回経口投与したときの高齢者群の C_{max} 及び AUC は、若年者群に比べ高値を示した。 T_{max} については高齢者と若年者間の差が小さく、加齢による本薬吸収速度への影響は小さいと考えられた。また $t_{1/2}$ は高齢者と若

年者間で本質的な差はないものと思われ、日本人高齢者における T_{max} 、 $t_{1/2}$ は日本人若年者と比べ大きく変わらないものと予想される。外国人高齢者の血漿中濃度推移が外国人若年者に比べて高くなった理由としては、 $AUC=投与量/(CL/F)$ の関係にあることから、 AUC の差異は CL/F の差によって生じるものと考えられ、 $CL/F=Vd/F \times ke$ (Vd : 分布容積、 ke : 消失速度定数) の関係より、本薬の $t_{1/2}$ が高齢者と若年者とで変わらないことを踏まえると、高齢者と若年者における ke に差はないと考えられること、及び高齢者と若年者で本薬の体内分布に違いがあるとは考えにくく、両者の間で分布容積の本質的な差はないと考えるのが妥当と思われることから、 CL/F の高齢者と若年者との間の差は F の差に起因しているものと考えられる。高齢者における本薬の F は若年者よりも幾分大きく、そのため CL/F は小さくなり、結果として高めの血漿中濃度推移を示し、その傾向は男性患者よりも女性患者で幾分強く出るものと思われる。外国人高齢者における薬物動態結果から考えて、日本人高齢者における C_{max} 及び AUC は日本人若年者よりも高くなる可能性はあると思われるが、海外試験結果で示されたように、安全性の面で特に問題となるような有害事象並びにバイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床上問題となる異常変動が起こる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。高齢者と若年者で ke や分布容積に差がなく、 F が異なるとする申請者の説明は、データ等に基づいた説明ではなく、科学的根拠に乏しい。高齢者では、血漿たん白結合率の高い薬剤や脂溶性の薬剤の分布容積が大きくなることが一般的には言われており、高齢者で分布容積が変わらないとする仮定が妥当であるとは判断できない。消失相のプロファイルについても、本薬の薬物動態には腸肝循環が関与することが示唆されていることも考慮する必要がある。以上より、血漿中本薬濃度が高かったことを一つのパラメータの差のみに注目して説明するのは困難であり、実際には複数のパラメータの影響が関わっていると考えるのが妥当である。海外臨床試験において高齢者の血漿中本薬濃度が若年者に比べて高かったこと、本薬の薬物動態が非線形であり、100mg から 200mg への増量時には、用量比ほど血漿中濃度が上昇しないことを考慮すると、高齢者における血漿中本薬濃度の上昇が問題にならないほどの差とは言いきれず、日本人高齢者における薬物動態が不明であること及び海外臨床試験で高齢者と若年者の薬物動態が異なることが示唆されていること等から、申請者が添付文書（案）に示した「低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する」旨の高齢者に対する注意喚起は必要と考える。高齢者における本薬の有効性及び安全性については、更に検討する必要がある（「(ii) <審査の概要> (3) 5) 高齢者への投与について」にて後述）。

(4) 腎機能障害者における薬物動態について

機構は、重度腎機能障害患者では、反復投与により $t_{1/2}$ が延長していたことを踏まえ、個々の症例の $t_{1/2}$ を確認し、 $t_{1/2}$ が極端に長い症例があればその症例の患者背景等も考慮した上で、重度腎機能障害患者に 8 日間以上の反復投与をした場合、臨床上問題となるような $t_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 100mg1 日 1 回 8 日間反復投与された外国人高度腎機能障害者 (CL_{cr} : 30mL/min/1.73 m² 未満で透析を必要としない症例)、及び本

薬 300mg 1 日 1 回 9 日間反復投与された透析者群において、8 日目の $t_{1/2}$ が 1 日目に比べ極端に長かった症例 ($t_{1/2}$ の比が 2 倍以上を目安) は、高度腎機能障害者群で 3 例、透析者群で 3 例みられた。高度腎機能障害者群 3 例における投与 8 日目の CL_{cr} は他の症例と同様に 1 日目に比べ大きな変動はなく、透析者群 3 例を合わせた 6 症例の患者背景と他の 13 症例との間に大きな違いはないと思われる。投与 8 日目投与後 24 時間の血漿中本薬濃度は 8 日目投与前 (0 時間) の値とほぼ同じレベルであり、トラフ値がほぼ一定であることが窺える。このことは、高度腎機能障害者群及び透析者群の投与 8 日目における本薬の体内動態が定常状態であることを示唆するものと考えられる。8 日目の $t_{1/2}$ が 1 日目に比べ、極端に長くなった 6 症例についても 8 日目の投与 12 時間後から 24 時間にかけて血漿中濃度はトラフ値付近であった。また、高度腎機能障害者群及び透析者群は腎機能正常者群と比較して、 T_{max} にほとんど差はみられず、 C_{max} 及び AUC_{0-24} も有意差は認められなかった。海外で実施された本薬のヒトにおける BA 試験の結果、本薬の ^{14}C -標識体の静脈内及び経口投与後の未変化体の尿中排泄率は約 2%、放射能としての尿中排泄率は投与量の約 25%であることを確認している。また、静脈内及び経口投与後の糞中回収率はそれぞれ投与量の約 65%及び 54%であることから、主排泄経路は胆汁排泄であると考察される。これらのことから、本薬の体内動態に及ぼす腎機能の影響は大きくないことが予想され、この腎機能障害者を対象とした薬物動態試験結果はその考察を支持するものと思われる。

機構は、高度腎機能障害者及び透析者において $t_{1/2}$ が極端に長かった (20 時間以上の) 症例でも、投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は、8 日目の投与前の血漿中濃度レベルまでほぼ戻っていることから、1 日 1 回投与において用法・用量の変更を必要とするような AUC の上昇等、薬物動態上の問題は認められないと判断し、申請者の回答を了承した。

(5) 高血圧患者における薬物動態及び薬物動態-薬力学関係 (PK-PD) について

機構は、日本人健康成人を対象とした反復投与試験では本薬 200mg 投与時の薬物動態が検討されていないこと、日本人高血圧症患者の薬物動態の成績が得られていないこと、及び海外の用法・用量と本邦での申請用法・用量が異なっていることから、日本人高血圧症患者に本薬 50、100 及び 200mg を投与した時の薬物動態について、本薬の薬物動態が高用量では非線形を示すことを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 日本人健康成人と外国人健康成人の比較

日本人健康成人及び外国人健康成人 (白人) に共通した投与量である 50 及び 100mg の反復経口投与時における最終回 (7 日目) 投与後の薬物動態パラメータ (T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-24} 、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$) は、100mg 投与時の T_{max} 以外に、有意な民族差は認められず、100mg 投与時に日本人の T_{max} が有意に延長したが、その差は 1 時間程度と小さかった。以上の結果から、本薬の薬物動態に民族間で大きな差はないことが示唆された。

② 外国人高血圧症患者と外国人健康成人の比較

外国人軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした 100mg 1 日 1 回 29 日間反復投与及び 300mg 1 日 1 回 29 日間反復投与の 2 試験において、健康成人における反復投与時 (ともに空腹時投与) と同様に大きな蓄積性は認められず、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ も大きな変化はみ

られなかった。外国人健康成人及び高血圧症患者での C_{max} 及び AUC は、投与量によつてばらつきの程度に違いはあるものの、健康成人では 50～900mg の範囲で、高血圧症患者においても 100～300mg の範囲で用量依存的な増大がみられ、100mg 投与時の男性及び女性患者の AUC 及び 300mg 投与時の女性患者の C_{max} は、健康成人に比べ有意に高かった。健康成人に比して高血圧症患者で高めの血漿中濃度推移を示す理由として、合併症や併用薬のない患者が対象となっていたことから、高血圧症以外の病態の影響及び薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。一方、100mg 投与時の AUC、並びに 300mg 投与時の C_{max} 及び AUC は、年齢の上昇に伴い緩やかな上昇傾向が窺えたことから、年齢背景の違いによるものと考えられた。

以上の結果より、若年の日本人高血圧症患者では日本人健康成人と同程度の血漿中濃度推移を示し、男女間の差もないことが予想され、高齢の日本人高血圧症患者では、日本人健康成人に比べ幾分高い血漿中濃度推移を示し、女性患者では男性患者に比べ高めの血漿中濃度推移を示す可能性が考えられた。

③ 高血圧患者の PK-PD

外国人軽・中等度本態性高血圧症患者 100mg 1 日 1 回 29 日間反復投与及び 300mg 1 日 1 回 29 日間反復投与した時の最終投与時（29 日目）に測定された坐位収縮期血圧と坐位拡張期血圧について、初回投与直前の測定値をベースラインとして算出した効果-時間曲線下面積（以下、AUEC）と血漿中濃度本薬の AUC との関係を検討した。100 及び 300mg 反復投与後の高血圧症患者における AUC、並びに坐位収縮期血圧及び坐位拡張期血圧の AUEC は患者間でのバラツキが大きく、100mg と 300mg の投与量間で降圧効果に違いはみられていなかった。なお、海外で高血圧症の患者を対象に本薬 1～900mg を投与した用量設定試験 7 試験の結果に基づき、各試験でプラセボ調整した投与量ごとの拡張期血圧の平均下降度と投与量の関係に対し E_{max} モデルをあてはめたところ、本薬 300mg までの投与量範囲では投与量と拡張期血圧の平均下降度との間に関連性が認められた。申請用量のうち、通常用量 50～100mg の投与量範囲では降圧効果は投与量に依存して増加し、最大用量の 200mg でもゆるやかではあるが投与量の増大に伴い降圧効果に増加が認められる領域であると判断される。したがって、日本人高血圧症患者においても 50、100 あるいは 200mg 投与後の坐位拡張期血圧の下降度は、海外試験の結果と同様な結果が得られるものと考えられる。

一方、外国人高血圧症患者に本薬 100mg 投与（38 例）1 日目 24 時間以内に発現し緊急処置を要した主な有害事象は 11 件（頭痛 6 件、疲労 3 件、血腫 1 件、悪心/嘔吐 1 件）あり、300mg 投与時（12 例）においては試験中临床上重要な有害事象は認められなかった。これら有害事象が発現した患者を区別し、本薬 100mg 投与 1 日目の AUC_{0-24} と 300mg の投与最終日の AUC_{0-24} を比較したところ、100mg 投与時での有害事象発現症例と非発現症例では AUC_{0-24} の分布に大きな違いは認められなかった。また、300mg 投与時の投与最終日の AUC_{0-24} は $22,023 \pm 7,180 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であり、100mg 投与時の AUC_{0-24} は投与 1 日目及び投与最終日で、それぞれ男性が $8,632 \pm 2,778$ 及び $8,857 \pm 2,489 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、女性が $11,123 \pm 3,417$ 及び $12,789 \pm 4,475 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で、300mg 投与後には 100mg 投与後と比較し大きな値であるものの、临床上重要な有害事象は発現しなかったことから、本薬では AUC_{0-24} の大きさと有害事象の発現との間に明確な関連性はな

いものと考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態の人種差に関する申請者の説明は、ある一つの用量について異なる試験間で比較しており、当該説明のみで民族差がないと結論することは困難であると考ええる。本薬の臨床用量は 50～200mg と幅があること、線形性が認められる用量範囲が国内外の健康成人ではやや異なることも考慮する必要がある。また、高齢者及び高血圧患者における薬物動態は、同一試験で複数用量検討された試験がなく、線形性が認められる用量範囲が健康成人と同じかどうかの疑問も残り、日本人高血圧患者、日本人高齢者、日本人健康成人の 200mg 反復投与時の、いずれの薬物動態試験成績も存在せず、情報量の不足は否めない。したがって、用量増加効果、外国人患者と日本人患者における PK-PD 関係の異同、並びに日本人患者における薬物動態及び PK-PD 関係について、科学的根拠に基づいて説明することは困難である。また、外国人高血圧患者においては、300mg 投与時に臨床上重要な有害事象が発現しなかったことから、有害事象の発現と本薬の曝露量との間に明確な関係がないと申請者は説明しているが、100mg 投与時における AUC と有害事象発現との関係を比較すると、有害事象発現例で、非発現例より AUC が高い傾向にあり（CTD2.7.4 P2.7-195）、高齢者、高血圧患者でやや血漿中濃度が上昇すること、200mg 投与時の血漿中濃度も 100mg 投与時よりは上昇が認められていること、並びに、日本人患者における 200mg 長期投与時の安全性について検討されていないことに留意する必要がある。以上のことから、多くの国で既に使用されているとはいえ、高用量投与時、高齢者、長期投与時の本薬の有効性及び安全性については、市販後も注意深く情報収集することが必要と考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

臨床試験成績として、バイオアベイラビリティ（BA）試験 5 試験、比較 BA 試験及び BE 試験 5 試験、健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 7 試験、高血圧患者での PK 試験 2 試験、内因性要因を検討した PK 試験 6 試験、外因性要因を検討した PK 試験 7 試験、健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験、申請適応症に関する比較対照試験 17 試験、非対照試験 18 試験の計 71 試験が提出された。そのうち、41 試験が評価資料として提出された。（薬物動態については 4. (i)「生物薬剤学の概要」及び (ii)「臨床薬理の概要」参照）

(1) 第 I 相臨床試験

1) 食事の影響試験（5.3.1.1-01：試験番号 ALI2487<19 年 月>）

日本人健康成人男性 6 例を対象として、食事による本薬の薬物動態及び薬理作用への影響を検討する目的で、非盲検 2 期クロスオーバー試験が行われた。空腹時（投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食）又は朝食後 30 分に 25 mg 経口投与とし、各期 1 回（計 2 回）、wash out 期間は 2 週間とした。空腹時及び朝食後の投与いずれにおいても、投与前に比べて投与後の拡張期血圧及び収縮期血圧は低下した。

有害事象は、1 例で認め、空腹時投与後 2 時間目の立ちくらみであった。臨床検査値異常変動は認めず、死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。