

審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラジレス錠 150mg
[一 般 名] アリスキレンフマル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 5 月 29 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上程することとされた。

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

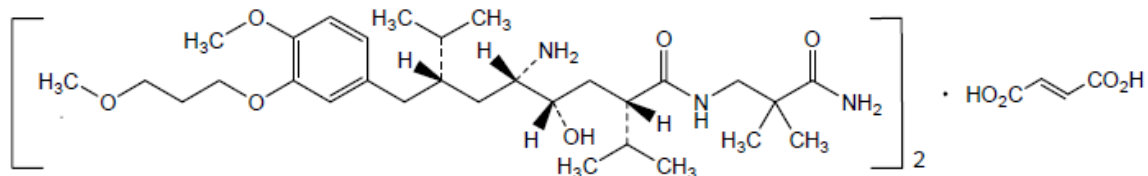
平成 21 年 5 月 21 日

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] ラジレス錠 150mg
[一 般 名] アリスキレンフマル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日（医薬品製造販売承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中、アリスキレンとして 150mg を含有するフィルムコート錠
[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：2C₃₀H₅₃N₃O₆・C₄H₄O₄

分子量：1219.59

化学名：（日本名）ビス[（2*S*,4*S*,5*S*,7*S*）-5-アミノ-*N*-（2-カルバモイル-2-メチルプロピル）-4-ヒドロキシ-2-（1-メチルエチル）-7-[4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）ベンジル]-8-メチルノナンアミド]ーフマル酸塩

（英 名）Bis[(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-(1-methylethyl)-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide]monofumarate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 5 月 21 日

[販 売 名] ラジレス錠 150mg
[一 般 名] アリスキレンフマル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日（医薬品製造販売承認申請）

[審 査 結 果]

提出された資料より、アリスキレン（以下、本薬）の高血圧症に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性について、日本人本態性高血圧症患者を対象とし、本薬150mgの降圧効果をプラセボ及びロサルタン50mgと比較した二重盲検比較試験が実施され、主要評価項目とされた投与8週間後のトラフ時平均座位拡張期血圧のベースライン値からの変化量の絶対値は、プラセボ群と比べ本薬群で有意に大きく、また、本薬150mgのロサルタン50mgに対する非劣性も検証された。さらに、国内第Ⅱ相試験及び国内長期投与試験において、300mg投与で150mg投与时より高い降圧効果が得られる可能性が示唆された。安全性について、国内臨床試験成績より、高カリウム血症、下痢等の副作用の発現が懸念されたが、本薬を150mg 1日1回から開始し、300mg 1日1回を最高用量とすることは可能と考えられた。しかしながら、薬物動態について、本薬のバイオアベイラビリティは約2%と低く、曝露量に対する食事、腎機能、薬物相互作用の影響は、場合により150mgから300mgまでの用量調節よりも大きな範囲の曝露量の変動をもたらすことが示されたことから、用法・用量を、通常150mg 1日1回投与とし、1回300mgまで増量することができることは妥当であるものの、本薬の薬物動態学的特徴を踏まえ、本薬の投与対象として、安全性が懸念される患者に本薬が投与されることがないように、患者ごとに慎重に投与の可否を検討する必要があるものと判断した。以上を踏まえ、食事の影響並びに腎機能低下患者及び高齢者等の慎重に投与すべき患者について情報提供し、高カリウム血症、下痢、血管浮腫等の懸念について、適切に注意喚起するとともに、製造販売後に十分な情報収集が必要であるが、対象患者の選択も含め、本薬が適正に使用されれば、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。なお、審査の経緯の中で、申請者は、本薬75mgの選択肢を臨床現場に提供する意義は低いと主張するに至り、本薬75mg錠の申請を取下げた。

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、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で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、成人にはアリスキレンとして 150mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mg^{*}まで増量することができる。

^{*}新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：1日最大投与量は300mgまで）

審査報告（１）

平成 21 年 4 月 24 日

I. 申請品目

- 〔販 売 名〕 ラジレス錠 75mg、ラジレス錠 150mg
〔一 般 名〕 アリスキレンフマル酸塩
〔申請者名〕 ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 20 年 2 月 29 日
〔剤形・含量〕 1 錠中、アリスキレンとして 75mg 又は 150mg を含有するフィルムコート錠
〔申請時効能・効果〕 高血圧症
〔申請時用法・用量〕 通常、成人にはアリスキレンとして 150mg 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 300mg 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

アリスキレン（以下、本薬）は、1994年にCiba-Geigy社（現、ノバルティス ファーマ社（スイス））により創製されたオクタンアミド化合物である。本薬は、レニン-アンジオテンシン系（以下、RAS）の起点となる酵素であるレニンを選択的に阻害し、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I（以下、Ang I）への変換を抑制する新規作用機序の経口降圧薬である。本薬は、2007年3月に米国にて、「高血圧症」の効能で承認され、その後、EU諸国を含む76カ国で承認されている（2009年3月現在）。

国内では、2007年からノバルティス ファーマ株式会社により開発され、今般、国内臨床試験成績等を基に、「高血圧症」を効能・効果（案）として、本薬75mg錠及び150mg錠の製造販売承認申請がなされた。

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>

本薬 75 及び 150mg 錠は、1 錠中にアリスキレンフマル酸塩（分子式 $2C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot C_4H_4O_4$ 、分子量 1219.59）82.875 及び 165.750mg を含有するフィルムコート錠である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

原薬は、化学構造中に 4 個の不斉炭素を有する単一のジアステレオマーであり、4 個の不斉炭素の立体配置はすべて S 配置である。化学構造は、元素分析、質量分析、紫外吸収

スペクトル、赤外吸収スペクトル(以下、IR)、水素核磁気共鳴スペクトル(以下、 $^1\text{H-NMR}$)、炭素核磁気共鳴スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。

②一般特性

一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数(以下、 pKa)、分配係数、施光度及び結晶多形が検討されている。性状は、白色～微黄白色の粉末であり、溶解性は、水及び0.1mol/L塩酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。吸湿性は、相対湿度が66%を超えると急速に吸湿し、水分が約6%を超えると潮解する。融点は95～104℃、 pKa は9.19、分配係数は10.3(1-オクタノール/ $\text{pH}7.4$ リン酸塩緩衝液)、施光度は-37.0～-41.5(1%エタノール溶液)であった。結晶多形として、結晶形A及びBが確認されているが、原薬は[]を含む熱力学的に安定な結晶形Aである。なお、結晶形Aは、[]の[]を[]させることで得られる[]であるが、[]により一部[]化するため、原薬の[]は[]～[]%([]測定法)である。また、結晶形A及びBは粉末X線回折により識別可能で、開発中のロットにおいて結晶形Bは認められず、長期保存試験及び加速試験において結晶形AからBへの転移も認められていない。

2) 製造方法

原薬は、以下の3工程により製造された。第1工程([]の合成)では、[](以下、[])に、[]、[]及び[]を懸濁させ、[]℃で加温溶解し、[]を留去した。[]を加えて冷却した後、[]溶液又は水を加えて洗浄して[]を[]し、[]留去して得られた[]を[]に溶解した。第2工程(アリスキレンの合成)では、[]又は[]% []を[]に懸濁し、[]の[]溶液を加え、[]、[]℃で[]攪拌し、アリスキレンの[]溶液を得た。第3工程(アリスキレンフマル酸塩の合成)では、フマル酸を[]又はフマル酸の[]溶液として、アリスキレンの[]溶液に加え、攪拌し、[]又は[]℃で、[]溶液の量が[]の[]又は[]%になるまで[]後、[]を[]と[]の比が[]: []となるように加え、[]℃に[]後、ろ過した。[]℃の[]中へ[]の[]を加えてアリスキレンフマル酸塩を[]させ、[]を加え、[]させた。さらに、[]の[]を用いて、[]と[]の比が[]: []となるように調整した後、[]([]℃)及び[]([]℃)を[]し、[]冷却の後、固形物をろ取し、[]混液([]: [])で洗浄し、減圧乾燥して原薬を得た。第4工程(粉碎)では、原薬を粉碎し、第5工程(包装)では、[]袋又は[]袋に充填し、ドラムに入れた。

3) 重要工程の管理

第[]工程を重要工程とし、本薬の[]溶液の[]時の[]及び[]される[]と[]の[]の[]を重要パラメータとして管理した。

4) 製造工程の開発の経緯

製造方法（実生産スケール）が確立されるまでに、①第1工程において、[]の添加を中止、②第2工程において、反応溶媒を[]から[]に変更、[]の使用を中止、③第3工程において、原薬の[]の操作の変更等の変更がなされている。

5) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（IR 及び粉末 X 線回折測定法）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）、キャピラリー電気泳動法（以下、CE）、イオン交換クロマトグラフィー及び[]分析）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、GC））及び[]（[]測定法））、水分、強熱残分、粒子径、含量（HPLC）及び微生物限度が設定された。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験として、パイロットスケールで製造された3ロットを用いて、①及び③、1ロットを用いて、⑤及び⑥、実生産スケールの製法で生産された[]ロットを用いて、②及び④が実施された。

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、アルミラミネート袋、24 ヶ月）
- ② 長期保存試験（25℃/60%RH、アルミラミネート袋、24 ヶ月）
- ③ 加速試験（40℃/75%RH、アルミラミネート袋、6 ヶ月）
- ④ 加速試験（40℃/75%RH、アルミラミネート袋、6 ヶ月）
- ⑤ 苛酷試験（40℃/75%RH、50℃/<30%RH、50℃/75%RH、60℃/<30%RH 及び 60℃/75%RH、無包装及びアルミラミネート袋、1 ヶ月）
- ⑥ 光安定性試験（キセノンランプ、無包装、120 万 lx・h、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ）

性状、類縁物質（HPLC）、水分及び含量が、①～⑥の全測定時点で測定され、溶状が、①では、開始時、3、6、12 及び 24 ヶ月保存時に、②では、開始時、12 及び 24 ヶ月保存時に、③、④及び⑥では、全測定時点で測定され、旋光度が、①では、開始時、6、12 及び 24 ヶ月保存時に、②では、開始時、6、12 及び 24 ヶ月保存時に、③～⑥では、全測定時点で測定され、類縁物質（CE）が、①では、開始時、12 及び 24 ヶ月保存時に、②では、開始時、12 及び 24 ヶ月保存時に、③～⑥では、全測定時点で測定され、乾燥減量が、⑤及び⑥の全測定時点で測定され、[]量（[]測定法）が、①の開始時及び 12 ヶ月保存時に、③の全測定時点で測定された。

パイロットスケールでの安定性試験の結果、①において、類縁物質のわずかな増加、③において、類縁物質のわずかな増加及び[]量の増加が認められた。⑤において、無包装で保存した場合、類縁物質の増加、湿度 75%で原薬の潮解、50℃/75%RH 及び 60℃/75%RH では、類縁物質（[]、[] 及び []）の著しい増加及び未知の分解物の検出が認められ、アルミラミネート袋で保存した場合、60℃で類縁物質の増加が認められた。⑥において、水分の増加が認められた。その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。

実生産スケールでの安定性試験の結果、類縁物質の増加がわずかに認められたが、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。

以上のように、原薬は、熱及び湿度に対して不安定であり、光照射試料での旋光度の試料溶液に懸濁が認められたが、加速試験において6ヵ月、長期保存試験において24ヵ月まで明確な変化が認められなかったことから、気密容器（遮光）中、室温で保存する時、24ヵ月に6ヵ月を加えた30ヵ月をリテスト期間とした。なお、長期安定性試験①及び②は、継続中であり、予定試験期間は60ヵ月である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（IR、¹H-NMR、粉末X線回折測定法）、旋光度、純度試験（類縁物質（HPLC、CE及びイオン交換クロマトグラフィー）、残留溶媒（GC）及び[■]（[■]測定法））、水分及び含量（電位差滴定法）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本薬75及び150mg錠は、原薬、結晶セルロース（賦形剤）、クロスポビドン（[■]）、ポビドン（[■]）、ステアリン酸マグネシウム（[■]）及び軽質無水ケイ酸（[■]）からなる素錠部と[■]、[■]及び[■]（コーティング剤）からなるコーティング部より構成されるフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

本薬の製剤は、素錠（以下、MF素錠）で検討を開始し、その後、原薬の苦味をマスキングするためにフィルムコート錠（以下、MF）とした。その際、[■]mg錠は素錠部の[■]を変更しなかったが、[■]及び[■]mg錠は、素錠部の[■]の量を最適化した。さらにMFでは[■]だった[■]の[■]を変更するため、コーティング部の[■]及び[■]を変更し、市販予定製剤（以下、FMI）とした。

MF素錠及びMFは、臨床試験において盲検性を確保するためにカプセルに充填して使用したが、カプセル充填MF及びFMIの[■]mg錠、並びにカプセル充填MF素錠、MF及びFMIの[■]mg錠は、同様の溶出挙動を示した。一方、[■]mg錠については、直接溶出挙動を比較していないが、[■]及び[■]mg錠の溶出挙動から、カプセル充填MF素錠及びFMIの[■]mg錠も同様の溶出挙動を示すと申請者は考えた。

また、カプセルに充填したことによるバイオアベイラビリティ（以下、BA）への影響がないことを確認するため、カプセル充填MF及びFMIの150mg錠の生物学的同等性（以下、BE）試験を実施したところ、最高血漿中濃度（以下、C_{max}）はBEの基準から逸脱していたが、血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{0-t}）は適合していた（4.（i）＜提出された資料の概略＞（1）「製剤間でのBE」参照）。

3) 製造方法

製剤は、以下の工程により製造された。第 1 工程（混合工程 1）では、原薬、 、 及び を 機で混合し、第 2 工程（造粒工程 1）では、 を $\%$ に溶解し、第 1 工程で得た混合品に加えて造粒した後、第 3 工程（造粒工程 2）では、 $\%$ を まで加え、第 4 工程（練合工程）では、練合し とした。第 5 工程（整粒工程 1）では、 を整粒機にて整粒し、第 6 工程（乾燥工程 1）では、 乾燥機にて乾燥した後、第 7 工程（整粒工程 2/乾燥工程 2）では、整粒機（スクリーン径 mm）で整粒し、工程管理値に適合しない場合は、 乾燥機で乾燥した。第 8 工程（整粒工程 3）及び第 9 工程（整粒工程 4）では、各前工程で得た整粒品を整粒機にて、それぞれスクリーン径 及び mm で整粒した（整粒品 1）。第 10 工程（整粒工程 5）では、 、 、 及び をそれぞれ整粒機にて、スクリーン径 mm で整粒した（整粒品 2）。第 11 工程（混合工程 2）では、整粒品 1 及び整粒品 2 を混合機にて混合し、打錠用顆粒とし、第 12 工程（打錠工程）では、打錠機にて打錠し、素錠を得た。第 13 工程（フィルムコーティング工程）では、 、 、 及び を に加えてコーティング溶液を調製した後、コーティング機にて素錠をコーティングし、乾燥した。第 14 工程（包装工程）では、Press Through Pack（以下、PTP）包装機にて、 を加熱成型後、錠剤を充填し、アルミニウム箔で加熱シールし、PTP シートとした。さらに、ピロー包装機にて、PTP シートをシリカゲルとともにアルミラミネートフィルムでピロー包装した。第 15 工程（最終包装工程）では、包装品を紙箱に詰め、製品とした。なお、重要工程は設定されておらず、第 、 及び 工程に工程管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験（類縁物質（HPLC）、 及び （GC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（溶出試験法）及び含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

75 及び 150mg 錠の各 3 ロットを用いて①～③、75 及び 300mg 錠の各 1 ロットを用いて④が実施された。④について、ブラケットティング法を適用し 150mg 錠について、素錠部の組成が比例処方である 75 及び 300mg 錠の光安定性試験の結果から推定した。

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP 包装+シリカゲル/アルミピロー包装、24 ヶ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、PTP 包装+シリカゲル/アルミピロー包装、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験（50℃、PTP 包装+シリカゲル/アルミピロー包装、3 ヶ月）
- ④ 光安定性試験（キセノンランプ、無包装、120 万 lx・h 及び $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ）

①の開始時、3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月保存時、②の開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③の開始時、1 及び 3 ヶ月保存時に、性状、類縁物質、水分、溶出性及び含量が測定され、④の開始時及び照射後に性状、類縁物質及び含量が測定され、①の開始時及び 12 ヶ月保存時に微生物限度試験が実施された。

以上の安定性試験のうち、苛酷試験において類縁物質の増加が認められたが、長期保存試験（24 ヶ月）、加速試験及び光安定性試験のいずれにおいてもすべての試験項目で明確な変化は認められなかった。また、光安定性試験において、すべての試験項目で変化が認められなかったことから、150mg 錠についても光に対して安定であると考えられた。これらの成績を踏まえ、製剤の有効期間は、PTP 包装後、シリカゲルとともにアルミピロー包装し、室温で保存する時、長期保存試験成績が得られている 24 ヶ月に 12 ヶ月を加えた 36 ヶ月と設定した。なお、長期安定性試験は継続中であり、予定試験期間は 36 ヶ月である。

<審査の概要>

(1) 製剤の規格及び試験方法

機構は、溶出試験における Q 値 ■% の妥当性について、実測値を踏まえて、Q 値 ■% と設定した場合の想定不適率を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。75 及び 150mg 錠における溶出試験結果の最小値の平均値は、それぞれ ■%（最小値の範囲：■～■%）及び ■%（最小値の範囲：■～■%）、最小値の平均値 $\pm 3\sigma$ の下限値は ■% 及び ■% であった。また、Q 値 ■% と設定した場合、■ の水準で不適となる可能性はあるが、■ の水準で不適となる可能性は低いと考えられることから、溶出性の規格を「試験時間 ■ 分、Q 値 ■%」に変更する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 製剤の安定性について

機構は、製剤の安定性は、PTP 包装後、シリカゲルとともにアルミピロー包装されている状態で検討されたのに対し、臨床現場では PTP 包装のみで保存されることも想定されるため、PTP 包装での製剤の安定性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アルミピロー包装開封後の PTP 包装での安定性について、実生産スケールで製造された 75 及び 150mg 錠の各 1 ロットを長期保存試験条件（25℃/60% RH）及び中間的試験条件（30℃/75% RH）で 6 ヶ月保存して検討した。その結果、長期保存試験条件では、いずれの試験項目においても、開始時と比較して変化は認められず安定であったが、中間的試験条件では、水分の増加のみ認められた。また、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された 75mg 錠の 3 ロットを長期保存試験条件（25℃/60% RH）で 24 ヶ月、中間的試験条件（30℃/65% RH）で 9 ヶ月保存して検討した。その結果、水分の増加のみ認められた。以上のように、アルミピロー包装開封後の PTP 包装保存下の製剤は、長期保存試験条件（25℃/60% RH）で保存するとき、6 ヶ月間は安定であるものの、中間的試験条件である 30℃/75% RH では、3 ヶ月保存時、30℃/65% RH では、6 ヶ月保存時で、規格値（■% 以下）を上回る水分の増加が認められたことを考慮して、添付文書（案）の貯法において「アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること」、使用期限において「使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること」と注意喚起している。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は本薬の品質について特段の問題はみ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

提出された資料のうち、血圧に関連する試験成績は、以下の通りであった。

1) *in vitro* 薬理試験

① レニン特異的酵素阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-1 及び-12)

遺伝子組み換えヒトレニン、ヒトカテプシン D、ヒトカテプシン E、ヒトペプシン及び HIV-1 プロテアーゼに対する本薬の酵素活性阻害作用を、それぞれの基質に対する切断活性を指標に評価した。ヒトレニン及びヒトカテプシン D に対する本薬の 50% 阻害濃度 (以下、 IC_{50}) はそれぞれ 0.6 及び 5,000nM であり、ヒトカテプシン E、ヒトペプシン及び HIV-1 プロテアーゼに対する本薬の IC_{50} はいずれも 10,000nM 以上であった。

② ヒト及び動物レニンに対する阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-1、-12 及び-16)

各種動物の血漿中内因性レニンに対する本薬の酵素活性阻害作用を、それぞれの動物の血漿中アンジオテンシノーゲン切断活性を指標に評価した。ヒト、マーマセット、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、ネコ、ブタ及びモルモットの血漿中内因性レニンに対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 0.6、2、4.5、80、7、11、8,500、150 及び 63nM であった。

2) *in vivo* 薬理試験

① ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲンを過剰発現させた SD 系ラット (ダブルトランスジェニックラット、以下、dTGR) を用いた降圧効果に関する試験

i) 単回経口投与による降圧効果及び心拍数への影響 (テレメトリー法) (添付資料 4.2.1.1-2)

雄 dTGR (8~12 週齢、n=8) に、本薬として 0.3、1、3、10、30 及び 100mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、無麻酔・無拘束下での平均動脈血圧 (Mean Arterial Pressure、以下、MAP) 及び心拍数をテレメトリー法により測定した。本薬投与後、MAP はほぼ用量依存的に低下し、0.3、1、3、10、30 及び 100mg/kg 群におけるベースライン (被験薬投与前の 1 日以上にわたり 10 分ごとに測定したすべての MAP の平均値) から本薬投与後の MAP の最大変化量 (ピーク応答) は、それぞれ -13±6 (平均値±標準誤差、以下同様)、-19±4、-28±7、-45±5、-60±6 及び -74±6mmHg であった。100mg/kg 群では、MAP の低下は本薬投与後 24 時間以上持続し、投与開始時から 6 時間までの心拍数の時間曲線下面積は溶媒群に比し有意に高かった。一方、心拍数には、30mg/kg 以上の群で有意な増加がみられた。

ii) 単回静脈内投与による降圧効果 (カテーテル留置法) (添付資料 4.2.1.1-3)

雄 dTGR (11 週齢、n=3) に、本薬として 2mg/kg を単回静脈内投与し、覚醒下での MAP を大腿動脈に慢性留置したカテーテルで測定し、ベースラインからの MAP の変化量 (以下、 Δ MAP) を算出した。本薬投与 5 分後の MAP はベースラインから 19±12mmHg 減少し、投与 2 時間後に最大の低下を示した (MAP: 84±10mmHg、 Δ MAP: -86±9mmHg)。

MAP 及び Δ MAP は、本薬投与 8 時間後までそれぞれ 100mmHg 以下及び -70mmHg 以下に維持され、投与 48 時間後までにベースラインまで回復した。

iii) 単回経口投与による降圧効果 (カテーテル留置法) (添付資料 4.2.1.1-3)

雄 dTGR (11 週齢、n=3) に、本薬として 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与した。覚醒下での MAP を大腿動脈に慢性留置したカテーテルで測定した。本薬投与により、MAP は投与 15 (10 及び 30mg/kg 群) 又は 30 分後 (3mg/kg 群) から下降を始め、3mg/kg 群では投与 1 時間後、10 及び 30mg/kg 群では投与 8 時間後に最大の低下を示し、投与 48 時間後までにベースラインまで回復した。30mg/kg 経口投与による Δ MAP の最大変化量の絶対値 70 ± 14 mmHg は、2mg/kg 静脈内投与による MAP の最大変化量の絶対値 86 ± 9 mmHg より小さかった。

iv) 反復経口投与による降圧効果 (テレメトリー法) (添付資料 4.2.1.1-2)

雄 dTGR (8~12 週齢、n=5) に、本薬として 1、3 及び 10mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、無麻酔・無拘束下での MAP 及び心拍数をテレメトリー法により測定した。MAP は用量依存的に低下し、いずれの本薬群でも投与期間 10 日間を通じて降圧効果の減弱又は増強はみられなかった。心拍数は、いずれの本薬群でも MAP の変化に伴って変化し、10mg/kg 群の投与 1 日目及び 10 日目の心拍数 (投与開始時から 6 時間までの時間曲線下面積) は、溶媒群に比し有意に高かった。

v) バルサルタン及びエナラプリルとの効力比較 (カテーテル留置法) (添付資料 4.2.1.1-4)

雄 dTGR (5 週齢、n=3~5) に、本薬 (本薬として $0.01 \rightarrow 0.03 \rightarrow 0.1 \rightarrow 0.3 \rightarrow 1 \rightarrow 3$ mg/kg ; 累積投与、以下同様)、バルサルタン ($0.003 \rightarrow 0.01 \rightarrow 0.03 \rightarrow 0.1 \rightarrow 0.3 \rightarrow 1$ mg/kg) 及びエナラプリル ($0.003 \rightarrow 0.01 \rightarrow 0.03 \rightarrow 0.1 \rightarrow 0.3 \rightarrow 1$ mg/kg) を静脈内投与、又は本薬 (本薬として $0.3 \rightarrow 3 \rightarrow 30$ mg/kg)、バルサルタン ($0.1 \rightarrow 1 \rightarrow 10$ mg/kg) 及びエナラプリル ($0.01 \rightarrow 0.1 \rightarrow 1$ mg/kg) を経口投与した。被験薬投与前、累積投与用量ごとの漸増後の定常状態時の MAP を大腿動脈に慢性留置したカテーテルで測定し、累積投与用量ごとの Δ MAP をそれぞれ算出した。各薬剤の累積投与用量と Δ MAP との関係 (用量- Δ MAP 曲線) について、静脈内投与では、各薬剤とも用量- Δ MAP 曲線はほぼ同位置であったが、経口投与では、バルサルタン及びエナラプリルの用量- Δ MAP 曲線に比べ本薬の用量- Δ MAP 曲線は高用量側にシフトしていた。

②dTGR を用いた薬物動態/薬力学の検討及び降圧効果に関する試験

i) Δ MAP 及び心拍数の変化量 (以下、 Δ HR) の時間曲線下面積と投与量の関係 (添付資料 4.2.1.1-3)

雄 dTGR (11 週齢、n=3) に、本薬として 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、覚醒下での MAP 及び心拍数を大腿動脈に慢性留置したカテーテルで測定した。 Δ MAP 及び Δ HR から、投与開始時からピーク応答時、8、24 及び 48 時間の各時点までの Δ MAP 及び Δ HR の時間曲線下面積をそれぞれ算出し、用量に対してプロットした。本薬は用量依存

的に MAP を低下させ、ピーク応答時、8、24 及び 48 時間の Δ MAP は経時的に縮小した。 Δ HR は、用量の増加により上昇傾向を示したが、用量依存性はなかった。

ii) 投与量/曝露量及び曝露量/降圧効果の相関 (添付資料 4.2.1.1-3)

雄 dTGR (11 週齢、n=3) に、本薬として 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、覚醒下での MAP を大腿動脈に慢性留置したカテーテルで測定した。本薬投与時からピーク応答時、8、24 及び 48 時間の各時点までの Δ MAP の時間曲線下面積及び血漿中本薬濃度の AUC をそれぞれ算出したところ、AUC と本薬の用量、及び AUC と Δ MAP の時間曲線下面積は相関することが示唆された。

③マーモセットを用いた降圧効果に関する試験

i) 重度低ナトリウム (以下、Na) 処置マーモセットにおける単回経口投与試験 (添付資料 4.2.1.1-5 及び-15)

被験薬投与開始 1 週間前から試験期間終了時まで低 Na 食で飼育し、フロセミドを被験薬投与開始 2 日前から飲水投与 (6mg/kg/日)、さらに被験薬投与開始 20 時間前に筋肉内投与 (9mg/kg) したマーモセット (以下、重度低 Na 処置マーモセット) (雄、350g、n=5~11) に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、無麻酔・無拘束下での MAP と心拍数をテレメトリー法で測定した。MAP は本薬投与により用量依存的に低下し、3 及び 10mg/kg 投与群では 20mmHg 以上の MAP 低下の維持時間はそれぞれ約 5 及び 16 時間であった。一方、本薬は、いずれの用量においても心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。

ii) 軽度低 Na 処置マーモセットにおける反復経口投与試験 (添付資料 4.2.1.1-6 及び-12)

被験薬投与開始 1 週間前から試験期間終了時まで低 Na 食で飼育したマーモセット (以下、軽度低 Na 処置マーモセット) (雄、350g、n=4~10) に、本薬 3 及び 10mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した。無麻酔・無拘束下の MAP と心拍数をテレメトリー法で測定した。3mg/kg 群の MAP は初回投与 2 時間以内に 10mmHg 程度低下し、反復投与中 MAP は低下を維持した。10mg/kg 群の MAP は初回投与 2 時間以内に 13mmHg 程度低下し、反復投与中低値を維持したが、本薬投与中止後は上昇する傾向を示した。心拍数について、いずれの群でも各群の投与前値に比べ有意な変化はみられなかった。

④マーモセットを用いた RAS 阻害に関する試験

i) 重度低 Na 処置マーモセットにおける血漿中本薬濃度と血漿レニン活性 (Plasma Rennin Activity、以下、PRA) (添付資料 4.2.1.1-5 及び-15)

重度低 Na 処置マーモセット (雌、350g、n=3~4) に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は溶媒 (経口投与)、並びに本薬 0.003、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg 又は溶媒 (静脈内投与) を単回投与した。被験薬投与前、投与 1.5、3、6 及び 24 時間後の大腿静脈血を採取し、血漿中本薬濃度は酵素阻害法を用いて、PRA は抗体トラッピング法を用いて測定した。PRA 阻害率 (%) は、 $(1 - \text{各測定時の PRA 活性} / \text{被験薬投与前の PRA 活性}) \times 100$ として算出した。

0.3mg/kg 経口投与群の投与 3、6 及び 24 時間後の PRA 阻害率はそれぞれ 99、87 及び 23%であり、3 及び 10mg/kg 経口投与群の投与 24 時間後までの PRA 阻害率はすべて 100%であった。一方、0.003mg/kg 静脈内投与群の投与 1.5 及び 3 時間後の PRA 阻害率はそれぞれ 91 及び 75%であり、投与 6 時間後は 41%であった。0.01mg/kg 静脈内投与群の投与 1.5、3、6 及び 24 時間後の PRA 阻害率はそれぞれ 99、92、67 及び 31%、0.1mg/kg 静脈内投与群の投与 1.5、3、6 及び 24 時間後の PRA 阻害率は 100、100、100 及び 61%であった。経口投与及び静脈内投与のいずれの場合でも、血漿中本薬濃度は、投与 3 時間以内では用量依存的に上昇したが、投与 3 時間以降はいずれの投与群でも経時的に低下した。

ii) 軽度低 Na 処置マーモセットの血漿中活性レニン濃度 (Plasma Active Renin Concentration、以下、PARC) と血漿中総レニン濃度 (Plasma Total Renin Concentration、以下、PTRC) に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-6 及び-12)

軽度低 Na 処置マーモセット (雌雄、350g、n=5~10) に、本薬 3 及び 10mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、初回投与前、最終投与 2 及び 24 時間後の PARC、PTRC 及び血漿中本薬濃度を測定した。投与開始前の PARC と PTRC に群間差はなかった。最終投与 2 及び 24 時間後の血漿中本薬濃度は、3mg/kg 群でそれぞれ 1.5 ± 0.6 及び $0.07 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$ 、10mg/kg 群でそれぞれ 10.7 ± 0.7 及び $0.5 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$ であった。本薬投与により、最終投与 2 及び 24 時間後の PARC と PTRC はともに用量依存的に増加し、最終投与 24 時間後においても溶媒群より高値であった。溶媒群の PARC と PTRC には、いずれの測定時点においてもほとんど変化はみられなかった。

⑤高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat、以下、SHR) を用いた降圧効果に関する試験

i) 持続皮下投与試験 (テレメトリー法) (添付資料 4.2.1.1-15)

雄 SHR (20~30 週齢、n=8~9) に、本薬 10、30 及び 100mg/kg/日又は溶媒を 2 週間連続皮下投与し、無麻酔・無拘束下での MAP をテレメトリー法により測定した。本薬 30 及び 100mg/kg/日群では MAP の低下は投与期間中維持したが、10mg/kg/日群では投与 1 週目以降の MAP は溶媒群と同程度であった。本薬 30 及び 100mg/kg/日群の MAP の低下は、投与中止後、緩徐に上昇した。

⑥その他の疾患モデルにおける試験

i) レニン依存性腎血管性高血圧モデルマウス及び体液貯留性高血圧モデルマウスにおける降圧効果と PRA 阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-7)

ApoE をノックアウトした C57/BL/6 系マウス (以下、ApoE^{-/-}マウス) の左腎動脈をクリッピングした 2K1C マウス (レニン依存性腎血管性高血圧モデル) (雌雄、15~16 週齢、n=6~9)、ApoE^{-/-}マウスの片腎摘出後、他方の腎動脈をクリッピングした 1K1C マウス (体液貯留性高血圧モデル) (雌雄、15~16 週齢、n=7~10)、及び偽手術 ApoE^{-/-}マウス (雌雄、15~16 週齢、n=6~7) に、手術 1 週間後から、本薬 50mg/kg/日又は溶媒を 4 週間連続皮下投与し、被験薬投与終了時の覚醒下での MAP 及び心拍数を頸動脈に慢性留置したカテーテルで測定した。また、被験薬投与終了時の PRA は、抗体トラップ

ング法で測定した Ang I 生成量から算出した。偽手術マウスの本薬群の MAP は $91 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ であり、偽手術マウスの溶媒群の $114 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ より有意に低かった。2K1C マウス及び 1K1C マウスの溶媒群の MAP は、それぞれ 149 ± 1.1 及び $151 \pm 1.0 \text{ mmHg}$ であり、いずれも偽手術マウスの溶媒群の MAP より有意に高かった。2K1C マウスの本薬群の MAP は $102 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ であり、2K1C マウスの溶媒群より有意に低かった。1K1C マウスの本薬群の MAP は $117 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ であり、1K1C マウスの溶媒群より有意に低かった。心拍数について、有意な群間差はみられなかった。

2K1C マウスの溶媒群の PRA は 9.9 ng/mL/h であり、偽手術マウスの溶媒群の PRA (5.7 ng/mL/h) との間に有意差はなかった。2K1C マウスの本薬群の PRA は $0.6 \pm 0.1 \text{ ng/mL/h}$ であり、溶媒群より有意に低かった (溶媒群に対し 94% 阻害)。1K1C マウスと偽手術マウスの溶媒群の PRA には有意差はなく、1K1C マウスの本薬群の PRA は 1K1C マウスの溶媒群及び偽手術マウスの溶媒群の PRA に対しそれぞれ 58 及び 68% 阻害されたが、いずれも有意差はなかった。

(2) 副次的薬理試験

提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 神経伝達物質受容体と本薬の相互作用 (*in vitro*) (添付資料4.2.1.3-1)

本薬と神経伝達物質受容体との相互作用について、16 種類の受容体と ^3H -標識リガンドとの結合に対する本薬 $10 \mu\text{M}$ の阻害効果を指標に検討した。本薬 $10 \mu\text{M}$ は、セロトニン作動性 5-HT_1 及び 5-HT_3 、ヒスタミン作動性 H_1 、オピオイド μ 、ベンゾジアゼピン並びにアデノシン A_1 受容体に対する ^3H -標識リガンドの結合、N-メチル-D-アスパラギン酸 (以下、NMDA) 受容体のグリシン結合部位及び NMDA 受容体の MK-801 チャンネル結合部位に対する ^3H -標識リガンドの結合を、それぞれ 13、23、33、22、17、18、27 及び 13% 阻害したものの、アドレナリン作動性 α_1 、 α_2 及び β 、セロトニン作動性 5-HT_2 、アセチルコリンムスカリン作動性 M、グルタミン酸作動性 AMPA、カイニン酸及び NMDA 受容体に対する ^3H -標識リガンドの結合は阻害しなかった。

2) 中枢神経系に対する作用 (*in vivo*) (添付資料4.2.1.3-2)

雄 Tif : MAGf マウス (22~28g、 $n=4 \sim 20$) に、本薬 0.3、1、3、6 及び 10 mg/kg 又は溶媒を単回静脈内投与した。また、雄 Tif : RAIf ラット (110~155g、 $n=8 \sim 9$) に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を単回静脈内投与した。本薬の中枢神経系に対する作用を検討したところ、マウスの全般的行動、エタノール誘発睡眠時間及び受動回避、並びにラットの協調運動、水平及び垂直自発運動又は体温に影響は認められなかった。

3) 腎臓及び呼吸器系に対する作用 (*in vivo*) (添付資料4.2.1.3-3)

Wistar 系ラット (8 週齢) に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、腎臓 (雌、 $n=6$) 及び呼吸器系 (雄、 $n=4$) に対する作用を検討したところ、 Cl^- 、 Na^+ 及び K^+ の排泄、尿量、呼吸数、換気容量及び毎分換気量に影響は認められなかった。

4) 循環器系に対する作用 (*in vitro*、*in vivo*) (添付資料4.2.1.3-3、-4及び-5)

雄 Wistar 系ラット (8 週齢、n=4) に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を静脈内投与し、循環器系に対する作用を検討した。収縮期及び拡張期血圧は用量依存的に一過性に低下したが、心電図に対する影響はみられなかった。

本薬 1、3 及び 10 μ M は、単離モルモット心房の収縮速度及び収縮力に影響を与えなかった。また、本薬 1、3、10、30 及び 100 μ M は、単離ウサギ心臓の活動電位持続時間、三角形分割、逆頻度依存性、不安定性、催不整脈作用、冠血流量及び心室間伝導のパラメータに影響を与えなかった。hERG チャンネルを発現させた HEK293 細胞において、本薬 10、100 及び 1,000 μ M は、用量依存的に hERG カレント (急速活性化遅延整流カリウムイオン電流: IKr) を阻害したが、10 μ M で作用はみられず、1,000 μ M でも 50% 阻害に至らなかった。以上より、申請者は、本薬の申請用量範囲では、ヒトにおいて心房及び hERG チャンネルに対する直接的な作用はほとんどないと考えられると説明している。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (添付資料 4.2.1.1-15)

雄 SHR (20~30 週齢、n=6~8) に、本薬 30mg/kg/日、バルサルタン 1mg/kg/日及びベナゼプリル 1mg/kg/日を単独で、また、本薬 30mg/kg/日とバルサルタン 1mg/kg/日の併用並びに本薬 30mg/kg/日とベナゼプリル 1mg/kg/日の併用で、それぞれ 2 週間連続皮下投与し、投与開始時から投与終了 1 週間後までの MAP 及び心拍数をテレメトリー法により測定した。本薬とバルサルタンの併用群及び本薬とベナゼプリルの併用群では、それぞれの単独群を上回る降圧効果がみられ、MAP は投与 5 日目に最大に低下し、投与期間中 MAP の低下はほぼ維持された。心拍数について、本薬とバルサルタンの併用群及び本薬とベナゼプリルの併用群で反射性頻脈と考えられる増加がみられた。

<審査の概要>

機構は、重度低 Na 処置マーモセットを用いた試験において、本薬 0.3~10mg/kg を単回経口投与した時、投与 6 時間後までは用量によらず高い PRA 阻害率が認められたのに対し、MAP は用量依存的に低下していたことを踏まえ、本薬による PRA 阻害率と降圧効果の関係を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本試験では、単位時間あたりの Ang I 生成量から求めた各血漿試料中の PRA を基に PRA 阻害率を算出したが、*in vitro* では、実験条件により、本薬を含む各種レニン阻害薬の血漿たん白からの解離が変化し、PRA 測定に影響を及ぼすことが指摘されている (Derckx FH et al. *Am J Hypertens* 4(7 Pt 1): 602-9, 1991、Luther RR et al. *Clin Nephrol* 36: 181-6, 1991、de Gasparo M et al. *Br J Clin Pharmacol* 27: 587-96, 1989)。本試験で使用された抗体トラッピング法は PRA 測定法として適切な方法と考えられているものの (Jeunemaître X et al. *Am J Hypertens* 2(11 Pt 1):819-27, 1989)、様々な要因でレニン阻害薬の血漿たん白からの解離率が高くなる場合には、生体内でのレニン活性阻害を上回る結果が得られる可能性は否定できない。以上より、強力なレニン阻害薬である本薬の存在下では、反応液中の非結合型本薬濃度にわずかな変化が生じただけでも Ang I を正確に定量できず、その結果 PRA 阻害率に影響が現れた可能性があると考ええる。なお、*in vitro* で求めた PRA 阻害率と血圧低下作用との相関性の乖離が他のレニン

阻害薬でも報告されている (Derkx FH et al. *Am J Hypertens* 4(7 Pt 1): 602-9, 1991、Panek RL et al. *Clin Exp Hypertens A* 13: 1395-414, 1991、Palmer RK et al. *Clin Exp Hypertens* 15: 663-81, 1993)。

機構は、以下のように考える。降圧効果と PRA 阻害率との関係が明確となっていないことを考慮すると、厳密には本薬の作用機序がレニン阻害のみであることが説明できているとは言えない。しかしながら、レニンの生理作用、本薬の PRA 阻害作用及びその選択性並びに汎用されているモデル動物等における本薬による用量依存的な降圧効果から、本薬の作用機序が、PRA 阻害であることは想定できるものと考え。さらに、降圧作用の対照薬との関係等より、本薬が降圧薬としてヒトにおいても有用である可能性が示されているものと判断した。なお、今回の申請にあたり、本薬の臓器保護効果に関連する試験として、本薬の腎組織中 Ang II 量、アルブミン尿、左心室肥厚及び拡張期心機能障害に対する作用等を検討した成績が提出されたが、既承認薬も含め、当該試験で認められた成績の臨床的意義は不明であることから、現時点で本薬に当該臓器保護作用が期待できるとは言えない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料4.2.2.2-2、-4、4.2.2.3-5、-6及び4.2.2.4-1)

雄マウス、雄ラット、雄マーモセット及び雌ウサギに、それぞれ本薬の ^{14}C 又は ^3H -標識体 500、100、3 及び 200mg/kg を単回経口投与した時、本薬は、各動物種において速やかに吸収され、放射能及び本薬未変化体の血漿中濃度は投与後 0.5～2 時間で C_{\max} に到達した。雄ラットに本薬の ^3H -標識体 100mg/kg を投与した時の尿中及び胆汁中排泄率の合計より、吸収率は約 15%と推定された。また、雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 3mg/kg を投与した時の尿中放射能排泄及び糞中代謝物の総量の合計より、吸収率は約 25%と推定された。

一方、雄マウス、雄ラット及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 10、10 及び 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿クリアランスは 2.0、1.2 及び 0.036L/h/kg、定常状態における分布容積は 1.05、7.8 及び 0.58L/kg であった。ラット及びマーモセットでの消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$) は 23.1 及び 29.2 時間であった。マウスでは、静脈内投与後、速やかに定量限界未満に減少したため、 $t_{1/2}$ を評価できなかった。各動物種における絶対的 BA は、マウスに対する 500mg/kg 投与時には 1.5%、ラットに対する 100mg/kg 投与時には 2.4%、マーモセットに対する 3mg/kg 投与時には 3%であった。

2) 反復投与 (添付資料4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.3.2-8、-9、-10、-14及び-19)

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 100mg/kg/日を 10 日間反復経口投与した時、血漿中の未変化体の蓄積係数は 0.6～1.3 であり、単回投与時と比較して明らかな増加は認められなかった。雌雄マーモセットに本薬 10、50 及び 100mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した時、 C_{\max} の平均値は雄 3.96→5.77 $\mu\text{g/mL}$ (投与 1 日→投与 14 日、以下同様) 及び雌 3.96→6.73 $\mu\text{g/mL}$ 、雄 6.29→12.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び雌 8.83→10.1 $\mu\text{g/mL}$ 並びに雄 7.20→9.67 $\mu\text{g/mL}$ 及び雌 7.94→10.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} の平均値は、雄 22.0→33.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 21.3→29.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雄 58.1→107 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 56.2→109 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに雄 76.4→109 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び雌 84.0→142 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、14 日間反復投与時に単回投与時よりやや増加した。

雌雄ラットに本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日を 14 日間又は 66、221 及び 663mg/kg/日を 15 日間反復経口投与した時、投与 14 又は 15 日目の C_{\max} 及び AUC は、概ね 1 日目比べて高かったが、単回投与から予測される定常状態のレベルを超える蓄積は認められなかった。本薬の曝露量に、明らかな性差は認められなかった。雌雄ラットに本薬 50、150 及び 250mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した時、又は雌雄マーマモセットに本薬 2、5 及び 20mg/kg/日を 39 週間反復経口投与した時、 C_{\max} 及び AUC は、低用量群（ラット：50 及び 150mg/kg/日、マーマモセット：2 及び 5mg/kg/日）では、投与量に比例した増加を示したのに対し、高用量群（ラット：250mg/kg/日、マーマモセット：20mg/kg/日）では、投与量比以上の増加を示した。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布（添付資料4.2.2.3-1及び-2）

雄有色ラット（Lister-Hooded）に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回静脈内投与した時、放射能は全身に広範に分布し、大部分の臓器及び組織で投与 5 分後又は 2 時間後に最高濃度となり、投与 14 日後には、脈絡叢、眼球血管膜、褐色脂肪及び下垂体以外では定量限界（血漿は \blacksquare 又は \blacksquare $\mu\text{g Eq/g}$ 、その他の組織は \blacksquare $\mu\text{g Eq/g}$ ）未満であった。組織内放射能（g 組織あたり）は、腎髄質、腎皮質、肝臓、血漿、脾臓、唾液腺、脈絡叢の順に高かった。また、本薬又はその代謝物は、メラニン含有組織との親和性を示し、その結合は可逆的であった。雄有色ラット（Lister-Hooded）に本薬の ^{14}C -標識体 100mg/kg を単回経口投与した時、高濃度の放射能が主に消化管粘膜に認められ、投与 1 日後には、盲腸粘膜及び大腸粘膜を除き、定量限界（血漿は \blacksquare $\mu\text{g Eq/g}$ 、その他の組織は \blacksquare $\mu\text{g Eq/g}$ ）未満であった。雄アルビノラットに本薬の ^{14}C -標識体 100mg/kg/日を 1 日 1 回、1、3、7 又は 10 日間経口投与した時、いずれの投与期間においても、放射能は、腸壁、体毛及び褐色脂肪を除くすべての組織から投与後 24 時間以内に消失し、脳への取り込みは認められなかった。反復投与による臓器及び組織への放射能の蓄積は認められなかった。

2) *in vitro*血漿たん白結合及び血球移行性（添付資料4.2.2.3-3）

雄マウス、雄ラット、雌雄マーマモセット及び雄ウサギの血漿及び血液を用い、本薬の ^{14}C -標識体と血漿たん白との結合及び血球移行性が *in vitro* で検討された。本薬 10～10,000ng/mL の範囲で、マウス、ラット、マーマモセット及びウサギの血漿中非結合画分は本薬の濃度に依存して増加又は減少する傾向は認められず、各動物種のすべての濃度における血漿中非結合画分の平均値は 29、38、8 及び 43%であったが、マウス及びマーマモセットでは高濃度（5,000ng/mL 以上）において非結合画分の軽微な増加が認められた。また、本薬 10～10,000ng/mL の範囲において、マウス、ラット、マーマモセット及びウサギのすべての濃度における血液中の血漿中画分の平均値は 65、54、59 及び 84%であり、血球への移行が認められたものの、いずれの動物種においても、血球より血漿中に多く認められた。ラット及びウサギでの *in vitro* 血球移行性に濃度依存性は認められなかった。一方、マウス及びマーマモセットにおいては高濃度において血漿画分中への分布が減少した。

3) 胎盤通過性（添付資料4.2.2.3-4及び-5）

妊娠 17 日目のウサギに、本薬の ^{14}C -標識体 200mg/kg を単回経口投与した時、投与 24 時間後の胎児中の放射能濃度は 0.67nmol/g (平均値) であり、胎児が、本薬又はその代謝物に曝露されていることが示された。妊娠 13 日目のラットに、本薬の ^{14}C -標識体 250mg/kg を単回経口投与した時、妊娠 13 日目のラットにおける胎盤の曝露量は母動物の血液中濃度の 1.2～2.4 倍、胎児の曝露量は 0.2～1.8 倍であった。

(3) 代謝

1) 本薬の *in vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-3)

雄ラット及び雄マーモセットの肝ミクロソームに本薬の ^3H -標識体 1.0、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、NADPH 再生系の存在下でインキュベーションした時、60 分後の未変化体の比率はラットで 17.6、25.2 及び 52.4%、マーモセットで 5.4、1.7 及び 24.2%であった。代謝物として M1、M2、M3、M4 及び M8 の 5 種類が同定された。

2) 血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.2-2、-4、4.2.2.3-6 及び 4.2.2.4-4)

雄マウス、雄ラット、妊娠ウサギ及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 500、100、200 及び 3mg/kg を経口投与した時、いずれの動物種においても未変化体が血漿中に最も多く認められ、総放射能の AUC に対する未変化体の AUC の割合は 56、51、29 及び 91%であった。マウス及びラットにおける主な代謝物は、M2、M3、M4、M5 又は M6 (M1 及び M4 のグルクロン酸抱合体)、及び M10 又は M11 であり、ウサギにおける主な代謝物は M2、M5 又は M6、及び M10 又は M11 であった。一方、雄マウス及び雄ラットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 10 及び 10mg/kg を静脈内投与した時、総放射能の AUC に対する未変化体の AUC の割合は 94 及び 93%であった。

3) 胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.4-1)

胆管カニュレーションを施行された雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を静脈内投与した時、投与 24 時間後までに胆汁中から回収された放射能に対する未変化体の放射能の割合は 64.3%であり、検出された代謝物は M1、M2、M3、M4 及び M5 又は M6 であった。

胆管カニュレーションを施行された雄ラットに本薬の ^3H -標識体 100mg/kg を経口投与した時、投与 72 時間後までに回収された胆汁中の投与量に対する未変化体の放射能の割合は、9.0～21.4%であり、検出された代謝物は M1、M2 及び M5 又は M6 であった。

4) 糞中代謝物 (添付資料 4.2.2.2-2、-4 及び 4.2.2.3-6)

雄マウス、雄ラット及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 500、100 及び 3mg/kg を経口投与した時、糞中に排泄された未変化体の放射能の投与量に対する割合は 69、72 及び 78%であった。検出された代謝物は、マウスでは M2、ラットでは M1、M2、M3、M4 及び M10 又は M11、マーモセットでは M2、M3、M4、M10 又は M11、及び M13 又は M14 であった。

5) 尿中代謝物 (添付資料 4.2.2.2-2、-4、4.2.2.3-6 及び 4.2.2.4-4)

雄マウス、雄ラット、妊娠ウサギ及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 500、100、200 及び 3mg/kg を経口投与した時、いずれの動物種においても尿中への排泄は少なく、検出された代謝物はいずれも微量であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄（添付資料4.2.2.2-2、-4、4.2.2.3-1、及び4.2.2.3-6）

雄マウス、雄ラット及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 10、10 及び 1mg/kg を静脈内投与した時、投与後 72、96 及び 168 時間後までの放射能の糞中への排泄量は投与量に対し 91、90 及び 72%であり、尿中へは 2、4 及び 4%であった。また、雄マウス、雄ラット及び雄マーモセットに、それぞれ本薬の ^{14}C -標識体 500、100 及び 3mg/kg を経口投与した時、投与後 72、96 及び 168 時間後までの放射能の糞中への排泄量は投与量に対し 88、94 及び 98%であり、尿中へは 2、1 及び 5%であった。

2) 胆汁中への排泄（添付資料 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.4-1）

胆管カニュレーションが施行された雄ラットに、本薬の ^3H -標識体 100mg/kg を経口投与した時、投与放射能の 79%が 72 時間以内に回収された。胆汁中、糞中及び尿中に排泄された放射能の割合はそれぞれ投与放射能の 13、64 及び 1.6%であり、排泄の主経路は胆汁中及び糞中であることが示された。また、雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を静脈内投与した時、投与放射能の 83%が 24 時間以内に回収され、胆汁中、糞中及び尿中に排泄された放射能の割合はそれぞれ投与放射能の 70、5 及び 6%であった。採取された胆汁を他のラットに十二指腸内投与した時、48 時間以内に排泄された放射能の投与放射能に対する割合は、胆汁中で 2.2%、尿中で 0.6%であったことから、腸肝循環は微量であることが示された。

3) 乳汁中への排泄（添付資料4.2.2.3-7）

授乳ラットに本薬の ^{14}C -標識体 100mg/kg を経口投与した時、投与後 72 時間までに乳汁中に排泄された放射能は投与量の約 0.08%であった。

(5) 薬物動態学的相互作用（添付資料 4.2.2.6-4、4.2.2.5-1）

雄ラットに本薬 15mg/kg とケトコナゾール 3、15 及び 30mg/kg をそれぞれ併用投与した時、本薬未変化体の C_{\max} は対照群（溶媒併用群）の 7.6、2.7 及び 4.6 倍、投与量あたりの AUC_{0-t} は対照群の 3.8、2.5 及び 2.1 倍に増加した。

ラットに本薬 15mg/kg と 6、12.5 及び 50mg/kg の PSC833（P-糖たん白質の阻害薬）を併用投与した時、投与量に依存して C_{\max} 及び AUC_{0-t} が増加した。最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{\max} ）の遅延も認められ、対照群 0.25 時間に対し、それぞれ 8、4 及び 4 時間（中央値）であった。また、本薬の胆汁排泄は抑制された。

<審査の概要>

機構は、ラット 2 週間反復投与毒性試験、マーモセット 13 及び 39 週間反復投与毒性試験等において、AUC が用量比以上に増加する傾向が認められた理由、及びこの薬物動態の特性が、動物における毒性及びヒトに投与された際の増量時の安全性に影響を及ぼす可能性について考察

するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AUC が用量比以上に増加した原因として、当該毒性試験の投与量が極めて高用量であったことにより、P-糖たん白質が飽和し、排泄に影響を与えた可能性が考えられる。マーモセットでは、降圧作用を含む本薬の薬理作用に関連した変化として 5mg/kg/日以上以上の投与により血中尿素窒素（以下、BUN）及び血清クレアチニンの増加が認められ、腎機能への影響が示唆されている。高投与量群において用量比以上に曝露量が増加した場合でも薬理作用に関連した変化は類似しており、20mg/kg/日群においても BUN 及び血清クレアチニンの増加、並びに腎臓の傍糸球体装置の過形成が認められた。ラットでは、マーモセットに認められたような薬理作用に基づくと考えられる毒性は認められていないが、消化管における本薬の局所刺激性を示唆する組織学的変化（粘膜過形成）が本薬 276mg/kg/日以上を投与された群で認められた。一方、ヒトにおける増量時の安全性について、本薬 75～300mg 投与時に報告された有害事象の発現内容及び発現率はプラセボ投与と同様であり、通常臨床用量 150mg から最大臨床用量 300mg までの増量時の安全性については十分に確認されていると考える。したがって、血漿中本薬濃度の個体内・個体間変動は大きいものの、臨床用量の範囲内におけるこれらの変動が本薬の安全性に影響する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。上述のラット及びマーモセットにおける反復投与毒性試験は、体重との比では臨床用量より高い用量の検討ではあるものの、非臨床試験における用量比以上の AUC の増加が、P-糖たん白質の飽和によるものであると考えられるならば、ヒトにおいても、用量増加に伴い胆汁排泄の減少、消化管吸収の増加等、複数のメカニズムを介して、本薬の曝露量が用量比以上に増加することを否定することはできない。臨床用量の範囲内であればヒトでの安全性が十分に確保されているのか、臨床試験成績から、さらに検討する。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

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その他の毒性試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1）

ラットを用いた単回経口投与毒性試験が医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice、以下、GLP）非適用で実施された。雌ラットに本薬フマル酸塩として 1,000 及び 2,000mg/kg が強制経口投与され、一般状態及び体重、並びに投与 14 日後の剖検像に異常は認められず、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。なお、当該試験における概略の致死量は、雄ラットを用いたコメットアッセイ試験（GLP 適用、添付資料 4.2.3.3.2-2）の本薬フマル酸塩として 1,105 及び 2,210mg/kg 2 回（21 時間間隔）強制経口投与において、死亡が認められなかったことから、妥当なものと判断された。

非げっ歯類の急性毒性について、マーモセットを用いた投与量漸増毒性試験（添付資料 4.2.3.2-16）から考察された。雌雄に投与量漸増法により 20 及び 50mg/kg/日がそれぞれ 4 日間、100mg/kg/日が 7 日間強制経口投与され、死亡は認められず、概略の致死量は 100mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスを用いた反復投与毒性試験

①マウス 2 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1、-2 及び-3）

これらの試験は長期反復投与毒性試験の投与量設定を目的として実施された。雌雄マウスに本薬フマル酸塩として 1,000、2,000 及び 3,000mg/kg/日が 2 週間強制経口投与された。2,000mg/kg/日群（雌雄各 9 例）及び 3,000mg/kg/日群（雌雄各 18 例）で、初回投与後に全例が死亡するか、瀕死状態に陥ったことにより殺処分された。1,000mg/kg/日群では、雌雄各 1/9 例が一般状態不良のため殺処分されたが、本薬との関連性は不明と判断された。以上のことから、マウスを用いた長期反復経口投与毒性試験において推奨される最大投与量は 1,000mg/kg/日と判断された。

雌雄マウスに本薬フマル酸塩として 150、350 及び 800mg/kg/日が 2 週間強制経口投与され、150mg/kg/日群では投与 9 日目より 1,200mg/kg/日に増量された。350mg/kg/日群の雄 1/6 例及び 800mg/kg/日群の雌 1/6 例が死亡した。800mg/kg/日までの群の生存例では、一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められず、150 から 1,200mg/kg/日に増量された群では増量後の投与 1 日目に雄 1/6 例が一般状態不良により殺処分され、生存例で体重減少が認められた。病理組織学的検査では、すべての本薬投与群で軽微から重度の鼻腔の炎症性変化が認められた。以上より、無毒性量は 350mg/kg/日未満と判断された。

雌雄マウスに本薬フマル酸塩として 150、600 及び 1,000mg/kg/日（混餌投与）並びに 1,000mg/kg/日（強制経口投与）が 2 週間投与された。混餌投与では、1,000mg/kg/日群の雌雄で摂餌量にごく軽度の低下が認められ、無毒性量は 600mg/kg/日と判断された。1,000mg/kg/日強制経口投与群では、雌雄各 1/6 例の死亡が認められ、病理組織学的検査において鼻腔の気道上皮の炎症、壊死及び潰瘍が認められた。呼吸器系の炎症性変化が認められたことから、強制経口投与による 2 週間を超える反復投与毒性試験における本薬の用量として 1,000mg/kg/日は過剰な投与量と判断された。

②マウス 4 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-4）

雌雄マウスに本薬フマル酸塩として 553、1,105、1,658 及び 2,210mg/kg/日が 4 週間混餌投与された。一般状態の変化として、1,105mg/kg/日以上群の雄及び 1,658mg/kg/日以上群の雌で体重増加の抑制、器官重量の変化として、1,658mg/kg/日以上群の雌で子宮重量の低下、2,210mg/kg/日群の雌で卵巣重量の低下、雌雄で腎臓、脾臓及び胸腺重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、1,105mg/kg/日以上群の雌雄で十二指腸、盲腸又は空腸粘膜の肥大又は過形成が認められ、1,658mg/kg/日以上群の雌で子宮腺の減少、2,210mg/kg/日群の雌で閉鎖卵胞の増加及び黄体消失が認められた。以上より、無毒性量は 553mg/kg/日と判断された。

③マウス 13 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-5）

本試験は、がん原性試験の投与量設定を目的に実施された。雌雄マウスに本薬フマル酸塩として 1,000、2,500 及び 5,000mg/kg/日の混餌投与が開始されたが、2,500 及び 5,000mg/kg/日群で、投与 1 週間で体重及び摂餌量の低下が認められたため投与が中止され、2 週間の休薬後、投与 22 日より 1,500 及び 2,000mg/kg/日に減量された投与が再開された。いずれ

の群においても投与期間（休薬期間を含まず）は 13 週間とされた。1,000mg/kg/日群で雄 1/12 例の死亡が認められたが、同群の他の動物及び高用量群で同様の変化がみられないことから、本薬との関連はないものと判断された。1,000mg/kg/日以上以上の群の雌で摂餌量に軽度の増加が認められたが、混合飼料に対する嗜好性の低下による餌こぼしが原因と推察された。血液学的検査では、1,500mg/kg/日以上以上の群の雌雄で白血球数、リンパ球数、血小板濃度、血小板容積及び血小板分布幅の減少、雌で血小板数の低下が認められた。血液生化学的検査では、1,000mg/kg/日以上以上の群の雌でグルコースの低下、1,500mg/kg/日以上以上の群の雄で総ビリルビン及びグルコースの低下、雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇、2,000mg/kg/日群の雄で BUN の増加、雌で総ビリルビンの低下が認められた。

以上より、無毒性量は 1,000mg/kg/日未満であり、マウスを用いたがん原性試験では 2,000mg/kg/日を超える投与量の設定は適切ではないと判断された。

2) ラットを用いた反復投与毒性試験

①ラット投与量漸増毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 1,105、1,658、2,210 及び 2,763mg/kg/日が 1 投与量につき 2 週間ずつ混餌投与された。2,210mg/kg/日以上以上の投与で軟便、すべての投与量で摂餌量の低下が認められた。また、体重増加の抑制がすべての投与量で投与量依存的に認められた。剖検又は病理学的検査では本薬投与に関連した所見は認められず、本薬フマル酸塩としての最大耐量は 2,763mg/kg/日と判断された。

②ラット 2 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-8）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 100、300 及び 1,000mg/kg/日が 2 週間強制経口投与された。1,000mg/kg/日群の雌雄各 2/5 例が死亡するか、一般状態不良により殺処分された。一般状態の変化として、1,000mg/kg/日群の雌で体重の低下、雄で摂餌量の低下が認められた。器官重量の変化として、300mg/kg/日以上以上の群の雄の肝臓重量に軽度の低下、1,000mg/kg/日群の雌の心臓重量に軽度の低下が認められた。剖検では、死亡又は殺処分例において胃、小腸及び大腸のガス充満、並びに胸腺、脾臓、腋窩リンパ節及び腸間膜リンパ節の小型化が認められ、病理組織学的検査では、小腸及び大腸で軽微から軽度の炎症、リンパ管拡張、リンパ液うっ滞及び粘膜の萎縮、胸腺及び脾臓で萎縮、腋窩リンパ節及び腸間膜リンパ節でリンパ球減少が認められた。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

③ラット 2 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-9 及び-10）

雌雄の SD 系ラット及び Wistar 系ラットに、本薬フマル酸塩として 66、221 及び 663mg/kg/日が 2 週間強制経口投与された。

SD 系ラットについて、663mg/kg/日群の雌雄各 1/10 例で死亡が認められたが、死因を特定することはできなかった。一般状態の変化として、663mg/kg/日群の雌雄で軟便が観察された。血液生化学的検査では、221mg/kg/日以上以上の群の雄で総コレステロール及びリン脂質の増加、雌で β -グロブリンの増加、アルブミン、 α 2-グロブリン及びアルブミン/グロブリン（以下、A/G）比の低下が認められた。以上より、無毒性量は 66mg/kg/日と判断された。

Wistar 系ラットについて、663mg/kg/日群の雄 3/10 例及び雌 1/10 例の死亡が認められ、病理組織学的検査の結果から、死因は投与液の誤嚥及びその二次的変化と推察された。一般状態の変化として 663mg/kg/日群の雄で軟便、雌で体重増加の抑制、雌雄で摂餌量の低下が認められた。血液生化学的検査では、663mg/kg/日群の雌雄で β -グロブリンの増加、雄で γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 γ -GTP）の上昇、雌でリンの増加、総たん白、アルブミン及び A/G 比の低下が認められた。器官重量の変化として、663mg/kg/日群の雄で肝臓及び腎臓重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、663mg/kg/日群の死亡例において鼻咽頭、鼻腔、喉頭、気管及び肺に炎症性変化が認められ、さらに、一般状態の悪化を示唆する消化管の炎症性変化、副腎皮質の肥大、腸間膜リンパ節及び脾臓のリンパ球減少、肝細胞の萎縮並びに心筋の壊死も認められた。生存例の組織学的変化として、腎臓の尿細管に軽微な円柱形成、尿細管の軽度の空胞化及び軽微な拡張、皮髄境界部に中等度の血管拡張、ボーマン囊でのたん白質様物質の増加が散見されたが、本薬投与との関連性は明らかではなかった。以上より、無毒性量は 221mg/kg/日と判断された。

④ラット 2 週間反復投与（混餌/強制経口）毒性試験（添付資料 4.2.3.2-11）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 1,000、1,750 及び 2,500mg/kg/日（混餌投与）、又は本薬フマル酸塩として 1,000、2,000 及び 4,000mg/kg/日（強制経口投与）が 2 週間投与された。混餌投与では 2,500mg/kg/日群の雄 1/5 例の死亡が認められた。一般状態の変化として 2,500mg/kg/日群の雌雄で消瘦、被毛の汚れ及び円背位、1,750mg/kg/日以上群の雄及び 2,500mg/kg/日群の雌で体重増加量の低下、1,750mg/kg/日以上群の雌雄で摂餌量の顕著な低下が認められた。血液学的検査では、1,750mg/kg/日以上群の雄でヘモグロビンの増加、1,000mg/kg/日群の雄及び 1,750mg/kg/日以上群の雌雄で網状赤血球数の低下が認められ、血液生化学的検査では、1,750mg/kg/日以上群の雄でアルカリホスファターゼ（以下、ALP）の低下が認められた。器官重量の変化として、1,750mg/kg/日以上群の雄で脾臓、肝臓、胸腺、精巣上体及び前立腺重量の低下、雌で子宮重量の低下が認められた。剖検では、2,500mg/kg/日群の雌雄で消瘦、胸腺の小型化が認められ、雄で精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の小型化が認められた。病理組織学的検査では 2,500mg/kg/日群の雌雄で脂肪の萎縮、膵臓の島周囲の腺房肥大、骨髓の細胞密度低下、うっ血及び胸腺皮質の萎縮が認められ、雄で精巣、精巣上体、前立腺及び精囊の萎縮又は分泌物減少が認められ、雌では脾臓のリンパ萎縮も認められた。強制経口投与では、4,000mg/kg/日群の全例が投与 2 日目に一般状態不良のため殺処分され、病理組織学的検査の結果、腺胃の急性炎症及び潰瘍が認められた。2,000mg/kg/日群の雄 3/5 例及び雌 1/5 例が一般状態不良のため殺処分され、病理組織学的検査の結果、雄 2 例で腎臓の尿細管の変化、雌 1 例で腺胃の急性炎症及び潰瘍がみられたが、雄 1 例の一般状態不良の原因は明らかではなかった。また、1,000mg/kg/日群の雌 1/5 例が一般状態不良のため殺処分され、組織学的変化として鼻腔の気道上皮の壊死及び潰瘍が認められた。一般状態の変化として、すべての群で流涎、2,000mg/kg/日以上群の雌雄でパドリング、被毛の汚れ、軟便、水様便、眼瞼下垂及び円背位、2,000mg/kg/日群の雌雄で摂餌量に顕著な低下が認められた。血液学的検査では、2,000mg/kg/日群の雌で赤血球系パラメータの低下が、血液生化学的試験では、1,000mg/kg/日以上群の雄で総コレステロール及びグルコースの増加、BUN の低下、雌で総ビリルビンの低下、総たん白

及びグロブリンの増加が認められた。器官重量の変化として、1,000mg/kg/日以上群の雌で卵巣重量の増加、2,000mg/kg/日群の雄で胸腺重量の低下、雌で子宮重量の低下が認められた。生存例の剖検では、2,000mg/kg/日群の雌雄で消瘦、2,000mg/kg/日以上群の雌雄で胃腸管の形態変化及び変色が認められた。生存例の病理組織学的検査において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、無毒性量は混餌及び強制経口投与ともに1,000mg/kg/日未満と判断された。

⑤ラット 13 週間反復投与（混餌/強制経口）毒性試験（添付資料 4.2.3.2-12）

本試験は、がん原性試験における投与方法の検討を目的として実施された。雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 829 及び 1,105mg/kg/日（混餌投与）、又は本薬フマル酸塩として 553 及び 829mg/kg/日（強制経口投与）が 13 週間投与された。

強制経口投与では、553mg/kg/日群の雄 3/10 例及び雌 2/10 例、並びに 829mg/kg/日群の雄 4/10 例及び雌 6/10 例の死亡が認められ、病理組織学的検査の結果、鼻腔から喉頭に炎症性変化が認められたことから、これらの死亡は投与液の誤嚥に関連したものと推察された。一般状態の変化として、553mg/kg/日群の雌雄で腹臥位、553mg/kg/日以上群の雌雄で努力呼吸、ラ音、一般状態の不良、829mg/kg/日群の雌雄で消瘦、雄で頻呼吸が観察された。剖検では本薬投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、すべての群の雌雄で鼻腔、鼻咽頭の炎症性滲出液及び潰瘍、553mg/kg/日群の雌を除くすべての群で喉頭の炎症性滲出液及び潰瘍、829mg/kg/日群の雌に盲腸のびらん及び結腸の潰瘍が認められた。また、器官重量の変化として、すべての群の雄で肝臓重量の低下が認められたが、剖検では本薬と関連した変化はみられなかった。

混餌投与では、すべての群の雄で肝臓重量の低下が認められたが、剖検では本薬と関連した変化はみられなかった。

トキシコネティクス試験の結果、投与 13 週目には、雄では投与量依存的な曝露量の増加が認められたが、雌では認められず吸収の飽和が示唆された。投与 1 日目及び投与 13 週目のいずれの検査日においても、強制経口投与群では雌雄ともに投与量依存的な曝露量の増加が示された。強制経口投与群では混餌投与群を上回る曝露量が示され、投与 13 週目の AUC_{0-24h} を比較すると、829mg/kg/日強制経口投与群での $8,106ng \cdot h/mL$ は、1,105mg/kg/日混餌投与群での $4,171ng \cdot h/mL$ の約 2 倍であった。

以上より、無毒性量は混餌投与では 1,105mg/kg/日、強制経口投与では 553mg/kg/日未満と判断され、がん原性試験の投与方法として強制経口投与は適切でないと判断された。

⑥ラット 13 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-13）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 60、200 及び 600mg/kg/日が 13 週間強制経口投与された。200mg/kg/日群の雄 3/15 例及び雌 4/15 例、並びに 600mg/kg/日群の雄 2/15 例及び雌 8/15 例が死亡するか、一般状態不良により殺処分された。死亡・殺処分例における一般状態の変化として、200mg/kg/日以上群の雌雄でラ音及び流涎が認められた。病理組織学的検査では、200mg/kg/日群の雄及び 600mg/kg/日群の雌雄で軽微から軽度の盲腸粘膜の肥大又は過形成が認められ、4 週間の休薬期間終了後にも 600mg/kg/日群の雄で軽微な盲腸粘膜の肥大又は過形成が認められた。死亡・殺処分例の剖検及び病理組織学的検査において、

気管及び肺に投与液の誤嚥を示唆する炎症性の変化、心臓、肝臓及び腎臓にうっ血が認められた。以上より、無毒性量は 60mg/kg/日と判断された。

⑦ラット 26 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-14）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 50、150 及び 250mg/kg/日が 26 週間強制経口投与された。一般状態の変化として、250mg/kg/日群の雌雄で円背位及び呼吸雑音が観察されたが、いずれも本薬の刺激性から予想された変化であり、症状が認められた個体については回復するまで本薬の投与が休止された。150mg/kg/日以上群の雌雄でパドリング及び挙尾が認められた。病理組織学的検査では、150mg/kg/日群の雌雄及び 250mg/kg/日群の雄で肺の細気管支肺胞上皮の過形成、250mg/kg/日群の雌雄で気管分岐部に上皮過形成及び肉芽形成等が認められた。以上より、無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。

⑧ラット 1 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-15）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 1、3 及び 10mg/kg/日が 9～12 日間反復静脈内投与された。投与 1 日目に 10mg/kg/日群の雄 1/5 例の死亡が認められたため、投与 2 日目からは 7.5mg/kg/日に減量された。一般状態の変化として、7.5mg/kg/日群の雌雄で体重の減少が認められた。以上より、無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

3) マーモセットを用いた反復投与毒性試験

①マーモセット 2 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-17）

雌雄マーモセットに本薬フマル酸塩として 10、50 及び 100mg/kg/日が 2 週間強制経口投与された。一般状態の変化として、100mg/kg/日群の雌雄で嘔吐及び下痢、雄で流涎が認められた。すべての本薬群で摂餌量の低下、100mg/kg/日群の雌 1/2 例で体重減少が認められた。血液生化学的検査では、50mg/kg/日以上群の雌雄で BUN、クレアチニン及びマグネシウムの増加、100mg/kg/日群の雌 1/2 例で ALP の上昇が認められた。病理組織学的検査では、100mg/kg/日群で腎臓の細動脈肥大及び肝臓の単細胞壊死が雌 1/2 例に認められた。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

②マーモセット 13 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-18）

雌雄マーモセットに本薬フマル酸塩として 5、20 及び 50mg/kg/日が 13 週間強制経口投与された。20mg/kg/日群の雌 1/3 例及び 50mg/kg/日群の雌 1/5 例が一般状態の不良のため殺処分された。一般状態の変化として、50mg/kg/日群の雌雄で流涎、嘔吐及び下痢の発生頻度の増加が認められ、20mg/kg/日以上群の雌で体重の軽度の減少が認められたが、いずれも 4 週間の休薬による回復性が確認された。病理組織学的検査では、5mg/kg/日群の雌及び 20mg/kg/日以上群の雌雄で、腎臓の皮質細動脈の肥大が認められ、この変化は、休薬期間終了時にも観察された。殺処分例では、腎臓の皮質尿細管の拡張及び変性又は再生性変化が認められた。以上より、無毒性量は雄では 5mg/kg/日、雌では 5mg/kg/日未満と判断された。

③マーモセット 39 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-19）

雌雄マーモセットに本薬フマル酸塩として 2、5 及び 20mg/kg/日が 39 週間強制経口投与された。5mg/kg/日群で雌雄各 1/5 例、20mg/kg/日群で雄 1/5 例が死亡するか、一般状態不良により殺処分されたが、急性肺炎、腹膜炎、胸膜炎、並びに盲腸又は直腸の潰瘍等がその原因であり本薬との関連性はないものと考えられた。器官重量の変化として、20mg/kg/日群の雄で肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。生存例の病理組織学的検査では、20mg/kg/日群の雄 2/5 例及び雌 1/5 例で腎臓の傍糸球体装置に軽微から軽度の過形成、雌雄各 1/5 例で腎臓の間質に軽度から中等度の炎症が認められた。いずれの変化についても休薬による回復性が認められた。以上より、無毒性量は 2mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（添付資料 4.2.3.3.1-2 及び-3）、V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（添付資料 4.2.3.3.1-4）、CHO 細胞を用いた染色体異常試験（添付資料 4.2.3.3.1-5 及び-6）、ラットを用いた経口投与による小核試験（添付資料 4.2.3.3.2-1）及びコメットアッセイ試験（添付資料 4.2.3.3.2-2）が実施された。いずれの試験においても、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) 短期発ガン性試験用トランスジェニックマウス26週間がん原性試験（添付資料4.2.3.4.2-1）

雌雄短期発ガン性試験用マウス（CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac hemizygous）に本薬フマル酸塩として 276、829 及び 1,658mg/kg/日が 26 週間混餌投与された。1,658mg/kg/日群の雌雄で投与初期に摂餌量の一過性の低下及び体重の低下が認められた。829mg/kg/日以上群の雌雄で投与期間中の総摂餌量にわずかな低下が認められた。非腫瘍性病変として、829mg/kg/日以上群の雌雄で盲腸粘膜のびまん性の肥大、1,658mg/kg/日群の雌雄で鼻腔の気道上皮の細胞質封入体、肺のマクロファージ集簇及び炎症、十二指腸粘膜のびまん性の肥大、結腸の限局性の異型的過形成、及び胆嚢の拡張、雌で骨髄の細胞密度低下、子宮内膜の萎縮、黄体消失及び黄体減少が認められた。一方、本薬のがん原性を示唆する結果は認められず、無毒性量は 276mg/kg/日と判断された。

2) ラット104週間がん原性試験（添付資料4.2.3.4.1-1）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 276、829 及び 1,658mg/kg/日が 104 週間混餌投与された。本薬群において、触診可能な腫瘍の発現率に对照群と比べての増加は認められなかった。一般状態の変化として、276mg/kg/日群の雌及び 829mg/kg/日以上群の雌雄で下腹部の汚れ、829mg/kg/日以上群の雌雄で糞便異常及び餌こぼしの頻度の増加、829mg/kg/日群の雄及び 1,658mg/kg/日群の雌雄で消瘦、829mg/kg/日以上群の雄で円背位、1,658mg/kg/日群の雌雄で粗毛が認められた。すべての本薬群で投与量依存的な体重増加の抑制が認められ、また 276mg/kg/日群の雌及び 829mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低下が認められた。1,658mg/kg/日群では餌こぼしの発現率が高く摂餌量の正確な評価はできなかった。体重増加の抑制は、摂餌量の低下に関連したものと考えられた。剖検では、829mg/kg/日以上群の雄で腸間膜リンパ節の嚢胞が認められた。腫瘍性病変の発現率に、对照群との間に有意差は認められなかったが、1,658mg/kg/日群の雄で認められた結腸腺腫及び盲腸腺癌（各 1/60 例）については、げっ

歯類の大腸における腺腫及び腺癌の自然発生率が低いことから、本薬との関連性を否定することはできなかった。投与 52 及び 104 週のいずれの検査においても腸管の炎症性・増殖性変化が認められた。投与 52 週の検査では、829mg/kg/日群以上で盲腸及び結腸の粘膜上皮の過形成の発現頻度の増加が、829mg/kg/日群の雄及び 1,658mg/kg/日群の雌雄で腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張の発現頻度の増加、並びにマクロファージ集簇の程度の増加が認められた。腸管における炎症性変化、並びに腸間膜リンパ節におけるリンパ洞拡張及びマクロファージ集簇が本薬の投与量に依存して増加したことから、腸管の炎症性・増殖性変化は本薬の刺激性に関連した二次的変化と判断された。以上より、消化管に対する無毒性量は 276mg/kg/日と判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.1-1）

雌雄ラットに本薬フマル酸塩として 50、150 及び 250mg/kg/日が、交配前 2 週間、交配期間中及び雄では剖検前日まで、雌では妊娠 6 日まで強制経口投与された。一般状態の変化として、150mg/kg/日群の雌及び 250mg/kg/日群の雌雄で投与直後に流涎が認められ、150mg/kg/日以上群の雌雄で投与直後にパドリング及び口/顔面のケージへの擦りつけが認められた。受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日、親動物の生殖発生毒性及び初期胚の発生に対する無毒性量は 250mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.2-1）

妊娠ラットに本薬フマル酸塩として 60、300 及び 600mg/kg/日が妊娠 6～17 日に強制経口投与された。母動物における投与期間中の一般状態の変化として、60mg/kg/日以上群で糞量減少及び軟便、300mg/kg/日以上群で流涎及び摂餌量の低下、600mg/kg/日群で下痢及び体重増加の抑制が認められた。胚・胎児発生への影響及び催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 60mg/kg/日未満、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 600mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.2-4）

妊娠ウサギに本薬フマル酸塩として 50、100 及び 200mg/kg/日が、妊娠 7～28 日に強制経口投与された。妊娠 13～18 日に 200mg/kg/日群の母動物 7/24 例が死亡するか、一般状態不良のため殺処分されたため、妊娠 11～21 日に生存例が殺処分された。50mg/kg/日群で 1/22 例、100mg/kg/日群で 3/22 例の死亡が認められた。一般状態の変化として、100mg/kg/日群で消瘦、50mg/kg/日以上群で体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の低下が認められた。胚・胎児発生への影響及び催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日未満、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 100mg/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（添付資料4.2.3.5.3-1）

妊娠ラットに本薬フマル酸塩として 50、150 及び 250mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 21 日まで強制経口投与された。一般状態の変化として、150mg/kg/日以上で、妊娠 21 日から分娩後 21 日までの投与直後に、パドリング及び口/顔のケージへの擦りつけがみられた。出生児（F1）の発生及び生殖能に対する影響はみられなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日、母動物の生殖発生毒性及び出生児に対する無毒性量は 250mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6-1 及び-5）

局所刺激性試験として、ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験及びウサギを用いた血管刺激性試験が実施されたが、本薬の溶血性及び血管刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験（添付資料4.2.3.2-14、4.2.3.7.2-1及び-2）

ラット 26 週間反復投与毒性試験において、免疫毒性が評価された。T 細胞、B 細胞及び NK 細胞マーカーの fluorescein activated cell sorter（FACS）分析では、リンパ球フェノタイプの変化は認められず、本薬の免疫毒性を示唆する免疫系器官の組織学的変化も認められなかった。

マウスを用いた局所リンパ節試験（local lymph node assay、以下、LLNA）が実施され、接触アレルギー性について検討された。LLNA（Tier I）において、本薬は弱いリンパ節活性化物質及び皮膚刺激性物質に分類された。LLNA（Tier II）において、本薬による接触アレルギー様皮膚反応が観察されたが、所属リンパ節において接触アレルギー反応に特徴的にみられるリンパ球の変動は認められず、皮膚感作性はないものと判断された。

2) 不純物に関する試験（添付資料4.2.3.7.6-1～-9）

不純物については、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験によりその安全性が評価され、いずれの不純物についても規格値までの安全性が確認された。

<審査の概要>

ラット 104 週間がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-1）で認められた腫瘍性病変と本薬との関連性が否定されていないことを踏まえ、申請者は、本薬の発がんリスクについて、以下のように説明した。ラットを用いた 4 及び 13 週間反復投与機序検討試験（添付資料 4.2.3.7.3-5 及び-8）において、がん原性試験における無毒性量である 276mg/kg/日投与時の糞中本薬濃度は、それぞれ 16,940 及び 10,958µg/g で、予定最高臨床用量の 300mg を投与したヒトにおける便中本薬濃度 1,527µg/g（2105 試験）の約 7～11 倍である。また、ラットを用いた 1 週間反復投与機序検討試験（添付資料 4.2.3.7.3-3）において、空腸、回腸、盲腸及び結腸の組織中本薬濃度は、それぞれ 70.5、99.3、135 及び 132µg/g で、予定最高臨床用量の 300mg を投与したヒトにおける直腸の組織中本薬濃度 22.2µg/g（2105 試験）の約 3～6 倍である。さらに、摘出結腸標本を用いた *in vitro* 試験（添付資料 4.2.3.7.3-2）において、ラット及びヒト結腸標本の組織中コンダクタンスを測定したところ、本薬の添加（粘膜側 10mM、漿膜側 1mM）により、ラット結腸標本では組織中コンダクタンスの増加が認められたものの、ヒト結腸標本では同様の影響は認められなかったことから、ラット結腸

組織はヒト結腸組織と比較して本薬の局所刺激性に対する感受性が高いことが示唆された。以上の結果より、ヒトにおける本薬の真の安全域は、ラットよりもさらに広いものと推察できる。加えて、「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」別添（平成 11 年 11 月 1 日、医薬審第 1604 号）で示されている標準的組合せによる遺伝毒性試験並びにラットを用いたコメットアッセイ試験において、遺伝毒性を示唆する結果が認められなかったこと等より、本薬の臨床使用におけるヒトでの発がんリスクは低いと考察した。

機構は、以上の説明には理解できる点もあるが、現在、ヒトにおける直腸結腸の過形成のリスクを評価する目的の海外臨床試験が実施中であることも踏まえ、本薬による直腸結腸の過形成については、今後得られる情報も含め、引き続き注意を払うべきと考えた（「4. (iii) <審査の概要> (3) 3) 直腸結腸の過形成について」参照）。

機構は、申請用量（75～300mg/日）が、マーモセットを用いた 39 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-19）の無毒性量（2mg/kg/日）を体重換算で上回っていることを踏まえ、マーモセットを用いた反復投与毒性試験で認められた腎臓の変化について、臨床的意義を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マーモセットで認められた腎臓の変化は主として軽微から軽度であり、細動脈の肥大を除き休薬による回復性が確認された。尿細管の拡張、変性/再生性変化、並びに細動脈の肥大は、本薬の薬理作用による血圧及び腎ろ過量の低下に起因した変化と考えられ、傍系球体装置の過形成に関しては、本薬投与によるレニン阻害及びそれに伴う代償性のレニン産性増加の結果、傍系球体装置の細動脈周囲に存在するレニン分泌細胞が肥大/増殖したものと推察される。いずれの変化も ACE 阻害薬及び Ang II 受容体拮抗薬（以下、ARB）を用いた非臨床試験において報告されており（Dominick MA et al. *Toxicologic Pathology* 18: 396-406, 1990、Owen RA et al. *Laboratory investigation* 71: 543-51, 1994）、RAS に作用する降圧薬で既知の変化と考える。また、マーモセットを用いた 39 週間反復投与毒性試験（投与量：2、5 及び 20mg/kg/日）において、無毒性量（2mg/kg/日）を投与した時の曝露量（雌雄の平均 AUC_{0-24h}：376ng・h/mL）は、ヒトに予定最高臨床用量の 300mg を投与した時の曝露量（2,135ng・h/mL（海外 2202 試験））を下回っていたが、20mg/kg/日を投与した時の曝露量（雌雄の平均 AUC_{0-24h}：17,633ng・h/mL）は、ヒトの 300mg 投与時の曝露量を約 8 倍上回っていた。20mg/kg/日群で認められた変化は、本薬の薬理作用による血圧低下に関連した腎機能の低下であり、5mg/kg/日群では軽度の BUN 及びクレアチニンの増加が認められたが腎臓の組織学的変化は認められていない。さらに、海外 2308 試験において 600mg を 8 週間投与した時に腎機能障害に関連する重篤な有害事象は認められていないことから、本薬投与により低血圧となる正常マーモセットで認められた腎臓の変化が、高血圧症の治療を目的として本薬を服用するヒトにおいて発現する可能性は低いと判断する。

機構は、回答を了承し、毒性試験に関して特に問題はないと判断した。

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要>

(1) 製剤間での BE

本薬の臨床試験製剤として、最初に MF 素錠及び MF が開発され、MF が海外 2202 試験で使用された。また、盲検性を確保するために MF 素錠又は MF を硬ゼラチンカプセルに入れた製剤が、国内 1101 試験、海外 2202 試験、海外 2209 試験及び海外 2343 試験で使用された。

一方、国内 1101 試験以外のすべての国内臨床試験（1102、1104、1201、1202、1301、1303、1304 及び 2324 試験）及び海外 2308 試験等の海外臨床試験では、MF のフィルムコートの色が変更された FMI が使用された。以上を踏まえ、BE の評価については、国内臨床試験で使用された FMI の含量間の BE 及びカプセル充填 MF と FMI の BE を中心に審査した。

1) FMI 75mg錠とFMI 150mg錠のBEについて

FMI 75mg 錠と FMI 150mg 錠は、コーティング部の [] の含有率が異なっていたものの、素錠部の [] 及び [] は同一であったことから、溶出試験成績を比較し、両製剤は生物学的に同等であると申請者は説明した。

2) カプセル充填MF（150mg錠）とFMI（150mg錠）の海外BE試験（添付資料5.3.1.2-1：試験番号2343<20[]年[]月～[]月>）

外国人健康成人 58 例（男性：41 例、女性：17 例）を対象に、2 群 4 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間）。本薬 150mg を空腹時単回経口投与した時、本薬の AUC_{0-4} 及び C_{max} の幾何平均値に関して、FMI 投与後に対するカプセル充填 MF 投与後の比は、それぞれ 0.87 (0.81～0.95、90%信頼区間、以下同様) 及び 0.79 (0.69～0.89) であった。 AUC_{0-4} については国内ガイドラインにおける BE の判定基準 (0.80～1.25) を満たしたが、 C_{max} は BE の判定基準を満たさなかった。

(2) 絶対的 BA に関する試験（添付資料 5.3.1.1-4：試験番号 0029<20[]年[]月～[]月>、参考資料）

外国人健康成人男性 9 例を対象に、3 群 3 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。空腹時に本薬 20mg を単回静脈内投与（20 分間かけて）及び 75mg（Speedel 社カプセル（37.5mg×2）又は内用液）を単回経口投与した時、本薬の C_{max} はそれぞれ $2,086.7 \pm 715.4$ （平均値±標準偏差、以下同様）、 27.7 ± 12.7 及び 15.1 ± 7.9 ng/mL、 AUC_{0-inf} はそれぞれ $2,318.8 \pm 611.5$ 、 225.3 ± 102.0 及び 158.2 ± 53.7 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 23.7 ± 7.6 、 24.7 ± 7.1 及び 25.8 ± 12.6 時間であった。Speedel 社カプセル及び内用液の絶対的 BA は、 2.6 ± 0.8 及び $1.9 \pm 0.7\%$ と算出された。静脈投与時の血漿クリアランスは 2.1 ± 0.6 mL/min/kg、肝クリアランスは 1.9 ± 0.5 mL/min/kg、腎クリアランス（以下、 CL_r ）は 0.15 ± 0.04 mL/min/kg であった。また、消失相の分布容積は 4.1 ± 1.4 L/kg であった。

(3) 食事の影響に関する試験

1) 国内臨床試験（添付資料5.3.1.1-1：試験番号1102<20[]年[]月～[]月>）

日本人健康成人男性 34 例を対象に、2 群 2 期のクロスオーバー試験（休薬期間：10 日間）が実施された。FMI 150mg 錠を空腹時（食前 30 分）及び食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、初回投与後及び反復投与 7 日目の本薬の t_{max} の中央値は、空腹時で 0.4 及び 0.4 時間、食後で 2.0 及び 1.0 時間であり、食後投与では空腹時投与に比べ遅延する傾向が認められた。また、本薬の AUC_{0-4} は、空腹時 218 ± 153 （平均値±標準偏差、以下同様）及び $1,100 \pm 469$ ng·h/mL、

食後 70.2 ± 59.7 及び $509 \pm 316 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は空腹時 83.5 ± 51.2 及び $122 \pm 86.1 \text{ ng/mL}$ 、食後 19.3 ± 34.9 及び $37.0 \pm 46.6 \text{ ng/mL}$ であり、食後投与時の AUC_{0-4} 及び C_{max} は、空腹時投与時に比べ、初回投与ではそれぞれ 69 及び 84% 減少し、反復投与ではそれぞれ 55 及び 75% 減少した。

2) 海外臨床試験（添付資料 5.3.1.1-2：試験番号 2207<20 年 月～ 月>、参考資料）

外国人健康成人 32 例（男性：16 例、女性：16 例）を対象に、2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日間）。FMI 300mg 錠を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した時、 t_{max} の中央値は空腹時 2.0 時間、食後 3.0 時間であった。また、空腹時及び食後投与時の本薬の AUC_{0-4} は $2,315 \pm 1,165$ 及び $707 \pm 434 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は 453.2 ± 308.5 及び $92.4 \pm 95.2 \text{ ng/mL}$ であり、食後投与時の AUC_{0-4} 及び C_{max} は、空腹時投与時に比べそれぞれ 72 及び 85% 減少した。

<審査の概要>

(1) 製剤間の BE について

海外 2343 試験において、 C_{max} の 90% 信頼区間が国内ガイドラインの同等性の判定基準を満たさなかったことについて、申請者は、以下のように説明した。日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（国内 1101 試験）（75mg のカプセル充填 MF 素錠を使用）を除き、国内臨床試験には FMI を使用しているため、FMI 及びカプセル充填 MF の C_{max} が BE の判定基準を満たさなかったとしても、本邦における健康被験者の安全性の評価に大きな影響を及ぼすものではない。

機構は、75mg のカプセル充填 MF 素錠と FMI の溶出挙動を直接比較した溶出試験成績はなく、両製剤間の BE を示すことはできないと考えるが、単回投与試験である国内 1101 試験を除くすべての国内臨床試験は FMI が使用されており、国内 1101 試験に使用された製剤と市販予定製剤の C_{max} が国内ガイドラインの BE の判定基準を満たさないことが、本薬の臨床試験成績の評価及び承認の可否の判断に大きな影響を及ぼすものではないと判断した。

また、FMI 75mg 錠と FMI 150mg 錠の BE については、申請者が提出した溶出試験成績を以て BE が示されたと判断することはできないが、申請者は本薬 75mg 錠の申請の取り下げを示唆していること（4. (iii) <審査の概要> (2) 2) ②「75mg（適宜減量）について」参照）、国内第Ⅱ相試験（1201 試験）及び国内第Ⅲ相試験（1301 試験）において、150 及び 300mg 投与群では FMI 150mg 錠のみが使用されていることから、本薬の承認の可否に関わる大きな問題とはならない可能性もあり、両製剤の BE に関する最終的な判断は、審査報告（2）において報告する。

(2) 食事の影響について

機構は、本薬の BA は食後投与に比べ空腹時投与で C_{max} は約 3 倍、AUC は約 2 倍（反復投与時）増大すること、並びに、臨床試験から、本薬高用量投与により、申請者も注意すべきと考えている本薬による下痢等のリスクが増加する可能性が示唆されていることから、安全性の観点から、用法・用量において食後投与と規定する必要はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1301 試験では、本薬 150mg 投与により下痢を発現した被験者 3 例のうち 2 例のトラフ時の血漿中本薬濃度は、全被験者のトラフ時の平均血漿中本薬濃度と比較して低く、また、トラフ時の血漿中濃度が極端に高い症例においては下痢が発現しなかったことから、血漿中本薬濃度と下痢の発現に関連を示す傾向は認められなかった。また、国

内 1102 試験 (150mg 1 日 1 回 7 日間投与) における有害事象の発現率は、空腹時投与で 60.6% (20/33 例)、食後投与で 41.2% (14/34 例) であったが、体位性めまいを除くと、各有害事象の発現率は同様であった。海外 2207 試験 (300mg 1 日 1 回単回投与) における有害事象の発現率は、空腹時投与で 21.9% (7/32 例)、食後投与で 35.5% (11/31 例) であった。一方、国内 1201 試験 (食前 30 分) 及び国内 1301 試験 (食事の規定なし) における本薬 150mg 群の有害事象の発現率は、51.8% (58/112 例) 及び 50.3% (152/302 例) で、有害事象の内容も類似しており、食事の規定の有無による違いはみられなかった。

以上のように、食事の影響により本薬の曝露量変動しても、安全性の観点で懸念すべき所見はみられなかったことから、用法を食後投与と規定する必要はないと考える。

機構は、有効性の観点から、食事の有無による血漿中濃度の変動が降圧効果に影響を及ぼす可能性を説明した上で、食事の規定がなくても 150mg から 300mg への増量効果が適切に得られると考える理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1101 試験では、本薬 75～600mg を単回投与した時、PRA は本薬の用量の増加に伴って阻害された。また、海外 2202 試験では、本薬 300mg の投与により、PRA は投与後 1 時間以内にほとんどの被験者 (日本人) で最大阻害率を示した。単回投与時の PRA は投与 24 時間後に投与前値まで回復する傾向を示すものの、反復投与時の PRA は低値で推移し、血漿中本薬濃度が定常状態に達した後は、トラフ時から C_{max} までの血漿中本薬濃度にかかわらず、持続的にレニン活性が阻害されることを示唆していた。降圧効果と PRA の相関は、150mg 以上で有意 ($p \leq 0.01$) となり、PRA の変動と降圧効果の関連は、用量の増加とともに有意性が高まる傾向が認められた。投与量によってはレニン活性の阻害の程度が異なるものの、レニン活性の持続的な阻害が認められる定常状態では、食後投与における曝露量の低下はレニン活性の阻害効果に大きく影響しないと考えられ、降圧効果は維持されと考えられる。国内 1201 試験 (食前 30 分) 及び 1301 試験 (食事の規定なし) は、異なる食事の規定下で実施したプラセボ対照試験であるが、本薬 150mg 群とプラセボ群の平均坐位拡張期血圧 (以下、msDBP) の変化量の群間差は両試験で同程度であった。一方、150mg から 300mg に強制増量した時の増量効果、及び 150mg で効果不十分な場合に 300mg に任意漸増した時の降圧効果は、国内外臨床試験成績において示されている。一方、本薬の服薬に際しては、毎日同じ服薬パターンを遵守すること (食前又は食後のいずれかで毎日服薬) により、曝露量の大きな変動を避けることがより望ましいとは考えており、米国の添付文書の表現を参考に、添付文書 (案) の適用上の注意に、「本剤の薬物動態は食事の影響を受けるため、毎日同じ条件で服用するよう注意を与えること」と記載した。

機構は、以下のように考える。食事の有無による曝露量の違いは、通常用量 150mg を投与した際には最高用量の 300mg 以上に相当し、300mg を投与した際には、海外で忍容性が確認されたものの消化器症状の発現率は顕著に上昇する用量であると申請者が説明する 600mg を超えるおそれもある。本薬の BA は約 2% と非常に低いことから、BA の変動要因が本薬の血漿中濃度に及ぼす影響、並びに本薬の血漿中濃度の個体内及び個体間変動が大きいことが容易に想定される。したがって、食事が本薬の曝露量に及ぼす影響について、試験成績の平均値の比較のみで評価することには限界があり、個々の患者における食事の有無による曝露量の変動が、本薬の申請用法・用量の範囲より大きいことを考慮すると、食事の影響が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと判断することには慎重であるべきと考える。本薬の薬物動態の特徴を踏まえると、

本来であれば、検証試験の実施前に食事の影響を検討した上で検証試験における食事の規定の要否を検討すべきであったと考える。結果的に、検証試験において食事の規定がなかったことから、食後又は食前のどちらかに限定した用法・用量とすることは困難であり、本薬の場合、食事のタイミングに留意せず服用された場合に安定した消化管吸収が得られないことが、患者の不利益となる可能性がある。一方、高血圧症治療においては、本薬投与の適否及び本薬投与後の有効性及び安全性については、血圧値の推移等を見ながら、患者ごとに判断され则认为られることから、用法・用量に食事の規定を設けないことが承認の可否に関わる大きな問題とはならないと考えるが、患者ごとに食事と投与時期の関係は一定であることが望ましいことは確かであり、申請者が示した注意喚起（案）は、適用上の注意ではなく、用法・用量に関連する使用上の注意に記載することが妥当な、重大な情報であると考ええる。また、本薬は、食事のタイミングにかかわらず、毎日規則的に、長期にわたり服用することが必要である薬剤であることから、仮に食事と本薬服用のタイミングを変えた場合の注意についても添付文書の適切な箇所に注意喚起することが妥当と考える。以上の判断の妥当性及び注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

（ii）臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

＜提出された資料の概要＞

（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合及び血球移行性（添付資料4.2.2.3-3）

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、本薬の ^{14}C -標識体 10、50、250 及び 500ng/mL (0.018 ~0.91 $\mu\text{mol/L}$) の濃度範囲では血漿中のたん白結合率に濃度依存性は認められず、49~53%であった。本薬のヒト血清中における非結合画分は約 37%であった。また、ヒト血液を用いた *in vitro* 試験において、本薬の ^{14}C -標識体 10、50、250 及び 500ng/mL の濃度での 37℃、1 時間インキュベーションした時の血漿に対する血液の濃度比（血液/血漿）に濃度依存性は認められず、68~75%であった。

2) ヒト肝における *in vitro* 代謝

①本薬の代謝（添付資料 4.2.2.4-2 及び-3）

本薬のヒトでの酸化的代謝に関与するチトクローム P450（以下、CYP）の分子種が、ヒト肝ミクロソーム及び組換え型ヒト CYP を用いて検討された。ヒト肝ミクロソームに本薬の ^3H -標識体 1.0、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、NADPH 再生系の存在下でインキュベーションした時、60 分後の未変化体の比率は 8.0、11.8 及び 40.0%であった。代謝物として M1、M2、M3、M4 及び M8 の 5 種類が同定された。本薬の見かけのミカエリス定数（以下、 K_m ）及び最大反応速度（ V_{\max} ）はそれぞれ 43.8 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1,807.6pmol/min/mg であり、肝臓における代謝の固有クリアランス（見かけの肝固有クリアランス）は 41.3 $\mu\text{L/mg/min}$ であった。また、本薬は、主として組換え型ヒト CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A5 でもわずかながら代謝された。本薬のヒト肝ミクロソームにおける代謝は、ケトコナゾールでほぼ完全に阻害され、トロレアンドマイシンでも阻害された。本薬のヒト肝ミクロソームでの代謝は、CYP3A4 に対するモノクローナル抗体で 90%阻害され、CYP の存在比率

も考慮すると、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の酸化的代謝には、CYP3A4/5 が主に (99.6%) 関与するものと考えられる。

②薬物相互作用（添付資料 4.2.2.6-1 及び-2）

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬による CYP の阻害の詳細が検討された。CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する基質それぞれに、本薬を 200 μ mol/L まで添加したところ、代謝阻害率は最大で 43% であり、IC₅₀ 値は算出できなかった。また、CYP3A4/5 に対しては基質により代謝阻害率に相異がみられた（ミダゾラムの水酸化及びテストステロンの水酸化に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 251 μ mol/L 及び 71 μ mol/L）。本薬 300mg/日を反復経口投与した場合の定常状態での最高血漿中濃度（以下、C_{max}^{ss}）は概ね 2 μ mol/L 未満であり、併用薬の CYP を介した代謝を、本薬が阻害する可能性は低いと考えられた。

3) トランスポーターを介した薬物相互作用（添付資料4.2.2.7-1～5）

Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験において、本薬 (1 μ mol/L) の透過は P-糖たん白質 (MDR1) の阻害薬であるベラパミル (100 μ mol/L) の添加により阻害されなかったが、強力な P-糖たん白質阻害薬である PSC833 (0.2～2 μ mol/L) 及びシクロスポリン A (10 μ mol/L) の添加によって阻害された。また、遺伝子組換えバキュロウィルスに感染した Sf9 細胞又は哺乳動物の細胞株に MDR1 (ヒト多剤耐性たん白質 1)、MRP2 (ヒト多剤耐性関連たん白質 2) 又は MXR (ミトキサントロン耐性たん白質) を発現させ精製した膜小胞と本薬 0.04～98.0 μ mol/L をインキュベーションし、ATP の加水分解活性を測定したところ、MDR1-ATPase は低濃度の本薬によって活性化される (K_m 値=2 μ mol/L) ことが示された。MRP2-ATPase 及び MXR-ATPase は本薬により活性化されなかった。以上より、本薬の排出に関与する排出トランスポーターは P-糖たん白質であることが示唆された。

ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬の肝細胞への取り込みには、受動拡散及び能動輸送が関与するものの、大部分は能動輸送によることが示され、能動的取り込みの見かけの K_m 値は 34 μ mol/L であった。本薬の輸送は組換え型ヒト有機アニオントランスポーター hOATP1 を発現したアフリカツメガエル卵母細胞において認められたが、見かけの K_m 値 (170 μ mol/L) はヒト肝細胞での値より 5 倍高かった。しかし、ヒト有機カチオントランスポーター hOCT1 及び hOCT3 を安定的に発現した CHO 細胞を用いた試験では、本薬の取り込みは認められなかった。hOCT1 のモデル基質である 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (MPP) の取り込みに対する阻害を、本薬の ¹⁴C-標識体の濃度範囲 0.00001～100 μ mol/L で検討したところ、見かけの阻害定数 (K_i 値) は 93 μ mol/L であった。

(2) 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（添付資料 5.3.3.1-1：試験番号 1101 試験<20 年 月 月>）

日本人健康成人男性 24 例に、本薬 75、150、300 及び 600mg を空腹時単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与後 0.5～6.0 時間に最高値に到達し（各本薬群の中央値は 0.5～1.5 時間）、本薬 75、150、300 及び 600mg 群における C_{max} は 34.9±19.2（平均値±標準偏

差、以下同様)、83.7±71.4、150±67 及び 384±148ng/mL、AUC_{0-inf}は 225±127、587±308、1,000±510 及び 3,720±760ng・h/mL、t_{1/2}は、32.5±18.9、37.0±7.2、33.5±5.1 及び 30.9±4.0 時間であった。血漿中本薬濃度の推移は多くの被験者で二峰性を示した。300mg までの範囲では、C_{max} 及び AUC_{0-inf}はほぼ用量に比例して増加したが、600mg では用量比を超えて増加した。本薬の尿中排泄率の平均値は 0.2～0.6%、CL_rの平均値は 1.02～1.40L/h であった。

②海外単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-2：試験番号 2205<20 年 月 月>、参考資料）

外国人健康成人男性 32 例に、本薬 75、150、300 及び 600mg を空腹時単回経口投与した時、AUC_{0-t}（算術平均値、以下同様）は 266、530、1,480 及び 3,240ng・h/mL、C_{max}は 26.3、72.0、202 及び 420ng/mL であった。AUC 及び C_{max}の変動係数（以下、CV）は 55～64% 及び 59～117%であり、いずれも個体間変動が大きかった。各用量における t_{max} 及び t_{1/2}はほぼ同様であった。

2) 反復投与試験（添付資料 5.3.3.3-4：試験番号 2202<20 年 月 月>）

日本人健康成人男性 19 例及び白人健康成人男性 19 例に、本薬 300mg を単回経口投与し、2 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、単回投与後の AUC_{0-t}は日本人及び白人でそれぞれ 1,387.0±614.7 及び 1,123.7±338.5ng・h/mL、反復投与後の AUC_{0-tau}は 2,518.6±1175.7 及び 2,134.6±791.4ng・h/mL であり、単回投与後の C_{max}は 214.6±121.6 及び 185.7±91.5ng/mL、反復投与後の C_{max}は 403.4±192.8 及び 320.5±188.6ng/mL であった。日本人及び白人ともに、投与後 5～7 日で定常状態に達し、AUC 及び C_{max}に 7 日間の反復経口投与により、単回投与時の約 2 倍となる累積が認められた。

白人の PRA の平均値は、日本人と比べてベースライン値がわずかに低く、本薬投与後も低く推移したが、日本人及び白人ともに本薬投与後速やかに PRA は低下し、血漿中レニン濃度は増加し、投与 24 時間後にはいずれも投与前値へ回復する傾向がみられた。

3) マスバランス試験（添付資料 5.3.3.1-3：試験番号 2223<20 年 月 月>、参考資料）

外国人健康成人男性 4 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 300mg を単回経口投与した時、血漿中未変化体及び血漿中放射能の t_{max}の中央値はいずれも 3 時間で、C_{max}は 253.6±163.0ng/mL 及び 305.1±193.3ng Eq/mL、AUC_{0-inf}は 1,107.8±545.8ng・h/mL 及び 1,373.9±637.8ng Eq・h/mL、第一相の t_{1/2}(t_{1/2λ1})は 2.15±0.78 及び 1.78±0.39 時間、終末相の t_{1/2}(t_{1/2λ2})は 48.7±6.88 及び 44.3±9.38 時間であり、未変化体及び放射能の血漿中濃度はほぼ並行して推移していた。血漿中の放射能に対する未変化体の AUC_{0-inf}の比は約 81%（AUC_{0-10h}では約 86%）であった。

本薬の主代謝経路は、O-脱メチル化、O-脱アルキル化又はアルコール酸化等のフェノール部分及び側鎖の酸化と考えられた。血漿中には M1、M2 及び M3 が、尿中には M4 及び M4 のグルクロン酸抱合体である M6 が検出された。t_{max}における M2 の割合は未変化体の 1%以下、M3 は未変化体の 1～5%の範囲であった。

尿及び便中には未変化体が最も多く見られた。投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率（平均値）は、尿中約 0.6%、便中約 91%であった。尿及び便を合わせた回収率は、約 92%であった。便中の放射能のほとんどは未吸収のまま排泄された未変化体であると考えられ、

尿中への放射排泄量（投与放射能の0.6%）及び便中代謝物の放射排泄量の総量（投与放射能の2～3%）から、吸収率は投与量の3%以上であると推定された。

(3) 患者における薬物動態/薬力学

1) 日本人本態性高血圧症患者を対象とした薬物動態、薬力学的効果及び降圧効果の検討（添付資料5.3.4.2-1：試験番号1104<2007年1月～ 月>）

日本人本態性高血圧症患者 33 例に、本薬 150 及び 300mg を 1 日 1 回朝食 30 分後に 4 週間反復経口投与した時の C_{max} は、投与開始日では 30.5 ± 38.2 及び $97.2 \pm 132 \text{ ng/mL}$ 、投与最終日では 22.9 ± 17.0 及び $91.8 \pm 96.6 \text{ ng/mL}$ であった。また、 AUC_{0-4} は、投与開始日では 113 ± 98.7 及び $355 \pm 371 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、投与最終日では 226 ± 136 及び $679 \pm 379 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。最終投与から 24 時間後のトラフ時の血漿中本薬濃度は 150 及び 300mg でそれぞれ 6.98 ± 4.76 及び $18.9 \pm 10.5 \text{ ng/mL}$ であった。本薬 150 及び 300mg を 1 日 1 回 4 週間、食後に反復経口投与した時の投与最終日の AUC_{0-4} は投与開始時の AUC_{0-4} の約 2 倍であった。また、投与最終日における本薬 150 及び 300mg 投与時のトラフ時の血漿中本薬濃度は、投与開始日と比較して、それぞれ 3.8 及び 4.6 倍であった。

投与開始日の PRA の平均値は、いずれの本薬群においても、本薬投与直後から速やかに低下し、投与 1 時間後に最小値を示した後、ベースラインに回復した。投与最終日の PRA の平均値は、いずれの本薬群においても、本薬投与後から徐々に低下し、投与 1 時間後に最小値を示した後、1 日を通してベースラインより低い値を示した。投与最終日における PRA の効果-時間曲線下面積（以下、 ΔAUE ）（測定時点ごとの、ベースラインを基準とした本薬投与後の効果-時間曲線下面積）は、本薬 150mg 群で $8.56 \pm 9.69 \text{ ng/mL}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、300mg 群で $8.88 \pm 4.88 \text{ ng/mL}$ であり、両群間に大きな差はなかった。

血漿中の Ang I、Ang II 及びアルドステロンの濃度の平均値は、いずれの本薬群においても、投与開始時では、投与後減少した後 1 日を通してベースラインより低い値を示し、投与最終日には、1 日を通してほとんど変化しなかった。血漿中レニン濃度の平均値は、いずれの本薬群においても、投与開始日では、投与直後から速やかに上昇し、投与最終日には、1 日を通してベースラインより高い値を示した。

平均臥位 DBP 及び平均臥位 SBP の平均値は、いずれの本薬群においても本薬投与後低下し、投与開始日及び投与最終日のいずれでも 1 日を通してベースラインより低い値を示した。投与最終日における平均臥位 DBP の測定時点ごとのベースラインを基準とした投与後の ΔAUE 及び測定時点ごとのベースラインを基準とした投与後の最大効果（以下、 ΔE_{max} ）の平均値は、本薬 150mg 群で 86.9 及び 11.2mmHg、本薬 300mg 群で 118 及び 12.3mmHg であり、平均臥位 SBP の ΔAUE 及び ΔE_{max} の平均値は、本薬 150mg 群で、76.0 及び 15.0mmHg、本薬 300mg 群で 183 及び 16.2mmHg であった。

2) 日本人本態性高血圧症患者を対象とした薬物動態の検討（添付資料5.3.5.1-2：試験番号1301<20 年 月～20 年 月>）

日本人本態性高血圧症患者 302 例に、本薬 150mg を 1 日 1 回（食事の規定なし）8 週間反復経口投与した時、投与 4 週目及び 8 週目のトラフ時の血漿中本薬濃度は、 8.35 ± 10.4 （298 例）及び $8.71 \pm 10.7 \text{ ng/mL}$ （289 例）であった。

PRA については、日本の臨床現場で一般的に使用されている測定方法（通常法）にて測定された PRA の平均値の推移・変動が、それまでに行われた高血圧症患者を対象とした試験の結果と一貫していなかったため、開錠後、high sensitivity PRA assay（以下、hsPRA assay）にて再測定された。プラセボ群及びロサルタン 50mg 群の結果は、いずれも 2 つの測定方法間で類似していたが、本薬 150mg 群では、測定方法により結果に違いが認められた。すなわち、投与 8 週目評価時の PRA（通常法）のベースラインからの変化率は、本薬 150mg 群及びロサルタン 50mg 群でそれぞれ 7.5 及び 136.7%と、いずれも増加したのに対し、プラセボ群では 4.9%減少した。また、投与 8 週目評価時の PRA（hsPRA assay）のベースラインからの変化率は、本薬 150mg 群では 84.5%減少したのに対し、ロサルタン 50mg 群とプラセボ群では 26.2 及び 10.1%増加した。

投与 8 週目評価時の血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は、ロサルタン 50mg 群で 10.6%増加したのに対し、本薬 150mg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 9.9 及び 2.2%減少した。投与 8 週目評価時の血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率は、本薬 150mg 群及びロサルタン 50mg 群では 338.5 及び 92.2%と、いずれも増加したのに対し、プラセボ群では 10.2%減少した。投与 8 週目評価時の血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率は、本薬 150mg 群及びロサルタン 50mg 群では 0.7 及び 19.0%増加し、プラセボ群では 10.5%減少した。

3) 腎機能障害を伴う日本人高血圧症患者を対象とした薬物動態の検討（添付資料5.3.5.2-2：試験番号1303<20 年 月～20 年 月>）

腎機能障害を有する日本人高血圧症患者 40 例（血清クレアチニン；男性：1.3mg/dL 以上 3.0mg/mL 未満、女性：1.2mg/dL 以上 3.0mg/mL 未満）を対象に、本薬 75mg を初回用量とし、2 週間ごとに血圧値により 150 及び 300mg へ段階的に漸増し、1 日 1 回 8 週間反復経口投与した時のトラフ時の血漿中本薬濃度が測定された。投与 2、4 及び 8 週目で、75mg が投与されていた患者のトラフ時の血漿中本薬濃度は、それぞれ 7.74 ± 12.2 (n=39)、 6.15 ± 5.71 (n=11) 及び 5.31 ± 2.83 ng/mL (n=9) であり、投与 4 及び 8 週目で、150mg が投与されていた患者のトラフ時の血漿中本薬濃度は、 14.2 ± 10.2 (n=26) 及び 20.3 ± 11.9 ng/mL (n=4)、投与 8 週目で、300mg が投与されていた患者のトラフ時の血漿中本薬濃度は、 34.8 ± 23.6 ng/mL (n=27) であった。また、クレアチニンクリアランス（以下、CCr）と用量で補正したトラフ時の血漿中本薬濃度との関係から、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中本薬濃度が増加する傾向がみられた。

(4) 特殊集団における薬物動態

1) 外国人高齢者及び非高齢者の比較（添付資料5.3.3.3-1：試験番号2217<20 年 月～ 月>）

外国人非高齢者 28 例（18～45 歳）及び高齢者 29 例（65～74 歳：16 例、75 歳以上：13 例）に、本薬 300mg を 10 時間絶食後に単回経口投与した時、18～45 歳、65～74 歳及び 75 歳以上の被験者における t_{max} の中央値は 2.0、2.0 及び 1.5 時間、 C_{max} は 374.5 ± 290.8 、 451.8 ± 407.4 及び 604.1 ± 605.4 ng/mL、 AUC_{0-4} は $1,560 \pm 977$ 、 $2,410 \pm 1,675$ 及び $2,611 \pm 1,910$ ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 60.6 ± 15.9 、 69.6 ± 12.5 及び 69.7 ± 11.4 時間であった。

2) 外国人慢性肝機能障害患者及び健康被験者の比較（添付資料5.3.3.3-2：試験番号2210<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人 18 例、並びに軽症（Child-Pugh スコア 5～6）、中等症（同 7～9）及び重症（同 10～15）慢性肝機能障害患者 18 例（各群 6 例）に、本薬 300mg を 10 時間絶食後に単回経口投与した時の薬物動態が検討された。健康成人は肝機能障害患者の 3 群それぞれに性別、人種、年齢及び体重でマッチングさせ 3 群に分けられた。健康成人及び肝機能障害患者において、 t_{\max} の中央値は、軽症の組合せで 0.5 及び 0.5 時間、中等症の組合せで 1.0 及び 0.8 時間、重症の組合せで 3.0 及び 0.5 時間であり、重症肝機能障害患者とマッチングさせた健康成人では、血漿中本薬濃度の推移に二峰性がみられた。 C_{\max} は、軽症の組合せで 258.2 ± 133.8 及び $267.0 \pm 111.3 \text{ ng/mL}$ 、中等症の組合せで 190.4 ± 97.4 及び $291.6 \pm 252.0 \text{ ng/mL}$ 、重症の組合せで 220.7 ± 174.2 及び $222.8 \pm 121.2 \text{ ng/mL}$ であった。また、 AUC_{0-4} は、軽症の組合せで $1,349 \pm 600$ 及び $1,438 \pm 1,166 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、中等症の組合せで $1,203 \pm 323$ 及び $1,506 \pm 944 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、重症の組合せで $1,336 \pm 588$ 及び $1,371 \pm 356 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は軽症の組合せで 46.6 ± 11.4 及び 52.2 ± 11.5 時間、中等症の組合せで 48.4 ± 10.1 及び 64.9 ± 12.0 時間、重症の組合せで 57.9 ± 2.7 及び 86.1 ± 18.5 時間であった。

3) 外国人腎機能障害患者及び健康被験者の比較（添付資料5.3.3.3-3：試験番号2209<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人 18 例、並びに軽症（ $\text{CCr} 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）、中等症（同 $30 \sim 49 \text{ mL/min}$ ）及び重症（同 30 mL/min 未満）腎機能障害患者 18 例（各群 6 例）に、本薬 300mg を 1 日 1 回 7 日間 10 時間絶食後に反復経口投与した時の薬物動態が検討された。健康成人は腎機能障害患者の 3 群それぞれに性別、人種、年齢及び体重でマッチングさせ 3 群に分けられた。反復投与後の健康成人及び腎機能障害患者において、 t_{\max}^{ss} の中央値は、軽症の組合せで 2.50 及び 1.00 時間、中等症の組合せで 1.00 及び 0.50 時間、重症の組合せで 1.00 及び 1.52 時間であり、 C_{\max}^{ss} は、軽症の組合せで 204.2 ± 93.9 及び $545.7 \pm 430.2 \text{ ng/mL}$ 、中等症の組合せで 197.6 ± 46.9 及び $350.4 \pm 281.0 \text{ ng/mL}$ 、重症の組合せで 342.6 ± 381.3 及び $200.1 \pm 137.9 \text{ ng/mL}$ であった。また、 C_{\min}^{ss} は軽症の組合せで 17.2 ± 7.2 及び $36.1 \pm 33.5 \text{ ng/mL}$ 、中等症の組合せで 20.0 ± 5.8 及び $39.0 \pm 13.3 \text{ ng/mL}$ 、重症の組合せで 15.9 ± 7.8 及び $34.1 \pm 16.0 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-4\text{h}}^{\text{ss}}$ は、軽症の組合せで $1,109.4 \pm 477.3$ 及び $2,799.0 \pm 2,459.8 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、中等症の組合せで $1,165.8 \pm 166.9$ 及び $2,449.3 \pm 1,742.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、重症の組合せで $1,575.7 \pm 1,261.5$ 及び $1,689.9 \pm 1,015.5 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、曝露量は、健康成人に比べて腎機能障害患者で高い傾向が示されたものの、腎機能の重症度との関連はみられなかった。また、反復投与時の累積比の平均値は、健康成人で 1.3～2.2、腎機能障害患者で 1.3～1.6 であった。

(5) 薬物相互作用

1) 併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用試験

①バルサルタン（添付資料 5.3.3.4 -4：試験番号 2216<20 年 月>、参考資料）

外国人健康成人 19 例に、いずれも 10 時間絶食後、バルサルタン 320mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（4 日間）し、3 日間休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（7 日間）し、引き続き本薬 300mg 及びバルサルタン 320mg を 1 日 1 回併用反復経口投与（4

日間)した。バルサルタン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 26 及び 28%減少し、本薬併用時のバルサルタンの AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、バルサルタン単独投与時と比較してそれぞれ 14 及び 12%減少した。PRA は、本薬単独投与により低下したが、バルサルタン単独投与では上昇し、バルサルタン単独投与による PRA の上昇は、本薬の併用により抑制された。血漿中アルドステロン濃度はそれぞれの単独投与よりもわずかに減少する傾向がみられた。血漿中レニン濃度は、いずれも投与期においても、正常範囲 (2.4~29mU/L) に比べて高い値を示した。本薬及びバルサルタンの最高血漿中レニン濃度は、それぞれ $1,130 \pm 1,120$ mU/L (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $1,160 \pm 1,070$ mU/L であった。本薬とバルサルタンの併用投与 6 時間後におけるレニン濃度は、それぞれの単独投与時に比べ約 3 倍であった (最高血漿中レニン濃度: $3,130 \pm 1,550$ mU/L)。また、健康被験者に本薬とバルサルタンを併用投与した時、SBP はそれぞれの単独投与時に比べ低下した。

②イルベサルタン (添付資料 5.3.3.3-3 : 試験番号 2209<20 年 月~20 年 月>)

外国人腎機能障害患者 (軽症 6 例、中等症 5 例) 11 例及び健康成人男性 11 例に、いずれも 10 時間絶食後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (7 日間) し、引き続き本薬 300mg 及びイルベサルタン 300mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (7 日間) した時、イルベサルタン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較して、腎機能障害患者で、それぞれ 7 及び 33%減少し、健康成人で、それぞれ 18 及び 27%減少した。

③アムロジピン (添付資料 5.3.3.4-5 : 試験番号 2218<20 年 月~ 月>、参考資料)

外国人健康成人 25 例に、いずれも 10 時間絶食後、アムロジピン 10mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (14 日間) し、7 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (14 日間) し、引き続き本薬 300mg 及びアムロジピン 10mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (14 日間) した。アムロジピン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 29 及び 18%増加し、本薬併用時のアムロジピンの AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と同様であった。

④ヒドロクロチアジド (添付資料 5.3.3.4-9 : 試験番号 2228<20 年 月>、参考資料)

外国人健康成人 22 例に、いずれも 10 時間絶食後、ヒドロクロチアジド (以下、HCTZ) 25mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (4 日間) し、4 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (7 日間) し、引き続き本薬 300mg 及び HCTZ 25mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (4 日間) した。HCTZ 併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 7 及び 22%減少し、本薬併用時の HCTZ の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、HCTZ 単独投与時と比較してそれぞれ 10 及び 26%減少した。

⑤フロセミド (添付資料 5.3.3.4-2 : 試験番号 2211<20 年 月>、参考資料)

外国人健康成人 21 例に、いずれも 10 時間絶食後、フロセミド 20mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (3 日間) し、3 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (7 日間) し、引き続き本薬 300mg 及びフロセミド 20mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (3 日

間)した。フロセミド併用時の本薬の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較して、それぞれ 7 及び 20%減少し、本薬併用時のフロセミドの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}^{ss} は、フロセミド単独投与時と比較してそれぞれ 28 及び 49%減少した。

⑥ワルファリン (添付資料 5.3.3.4-18 : 試験番号 0019<20 年 月 月>、参考資料)

外国人健康成人 15 例に、本薬 150mg (Speedel 社カプセル) 又はプラセボを 1 日 1 回単独反復経口投与 (11 日間) し、投与 8 日目にワルファリン 25mg (5mg 錠を 5 錠) を本薬と併用して単回経口投与した時、投与 6 日目から投与 11 日目までのトラフ時の血漿中本薬濃度は 8.0~11.6ng/mL (中央値) の範囲でほぼ同様の値で推移していた。本薬を併用投与した時、ワルファリン単独投与と比較して、(S)-ワルファリンの AUC_{0-last} は 4%増加し、 C_{max} は、12%減少した。(R)-ワルファリンの AUC_{0-last} に変動はなかったが、 C_{max} は 11%減少した。また、本薬とワルファリン併用時のワルファリン単独投与時に対する PTT (プロトロンビン時間) 値及び PT-INR (国際標準化プロトロンビン時間比) の時間曲線下面積の最小二乗平均値 (投与法を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づき算出) の比の 90%信頼区間は 0.93~1.00 及び 0.93~1.00 であった。

上記薬剤の他、ピオグリタゾン、一硝酸イソソルビド、アテノロール、フェノフィブラート及びアロプリノールについても本薬との薬物相互作用試験が実施されたが、いずれの薬剤と併用しても、互いの薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}^{ss}) にほとんど影響を及ぼさなかった。

2) P-糖たん白質及びCYP代謝に対して影響を及ぼす薬剤との薬物相互作用試験

①シクロスポリン (添付資料 5.3.3.4-21 : 試験番号 2106<20 年 月 月>、参考資料)

外国人健康成人に、いずれも 10 時間絶食後、本薬 75mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (5 日間、14 例) し、7 日間の休薬後、本薬 75mg 及びシクロスポリン 200mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (5 日間、13 例) し、14 日間の休薬後、本薬 75mg 及びシクロスポリン 600mg を併用単回経口投与 (8 例) した。シクロスポリン 200mg 併用時の本薬の AUC_{0-inf} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 328 及び 149%増加し、シクロスポリン 600mg 併用時の本薬の AUC_{0-inf} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 399 及び 148%増加した。また、シクロスポリン併用時には、本薬単独投与時と比較して本薬の $t_{1/2}$ 及び t_{max} が延長した。

②アトルバスタチン (添付資料 5.3.3.4-14 : 試験番号 2234<20 年 月 月>、参考資料)

外国人健康成人 21 例に、いずれも 10 時間絶食後、アトルバスタチン 80mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (4 日間) し、3 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与 (7 日間) し、引き続き本薬 300mg 及びアトルバスタチン 80mg を 1 日 1 回併用反復経口投与 (4 日間) した。アトルバスタチン併用時の本薬の AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 47 及び 50%増加し、本薬併用時のアトルバスタチン及びその活性代謝物の AUC_{0-t} 及び C_{max}^{ss} は、アトルバスタチン単独投与時と比較してそれぞれ 9~11 及び 10~23%減少した。

③ケトコナゾール（添付資料 5.3.3.4-17：試験番号 2334<20 年 月>、参考資料）

外国人健康成人 21 例に、いずれも 12 時間絶食後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（7 日間）し、引き続き本薬 300mg 1 日 1 回朝とケトコナゾール 200mg を 1 日 1 回夜（朝投与の 12 時間後）に併用反復経口投与（4 日間）した時、ケトコナゾール併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 76 及び 81%増加した。

④ジゴキシン（添付資料 5.3.3.4-3：試験番号 2214<20 年 月～20 年 月>、参考資料）

外国人健康成人 21 例に、いずれも 10 時間絶食後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（7 日間）し、10 日間の休薬後、ジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（9 日間）し、引き続き本薬 300mg 及びジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回併用反復経口投与（7 日間）した。ジゴキシン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 2%増加及び 2%減少し、本薬併用時のジゴキシンの AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、ジゴキシン単独投与時と比較してそれぞれ 15 及び 9%減少した。

⑤メトホルミン（添付資料 5.3.3.4-6：試験番号 2220<20 年 月～20 年 月>、参考資料）

外国人健康成人 21 例に、いずれも 10 時間絶食後、メトホルミン 1,000mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（4 日間）し、4 日間の休薬後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（7 日間）し、引き続き本薬 300mg 及びメトホルミン 1,000mg を 1 日 1 回併用反復経口投与（4 日間）した。メトホルミン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 27 及び 29%減少し、本薬併用時のメトホルミンの AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、メトホルミン単独投与時と比較してそれぞれ 12 及び 11%減少した。

⑥シメチジン（添付資料 5.3.3.4-16：試験番号 2236<20 年 月～ 月>、参考資料）

外国人健康成人 22 例に、いずれも 10 時間絶食後、本薬 300mg を 1 日 1 回単独反復経口投与（7 日間）し、引き続き本薬 300mg 及びシメチジン 800mg を 1 日 1 回併用反復経口投与（5 日間）した時、シメチジン併用時の本薬の AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 20 及び 25%増加した。

上記薬剤の他、セレコキシブについても本薬との薬物相互作用試験が実施されたが、両薬を併用しても、互いの薬物動態パラメータ（ AUC 及び C_{max}^{ss} ）にほとんど影響を及ぼさなかった。

(6) その他の試験

1) 外国人健康被験者を対象とした消化管内濃度の検討（添付資料 5.3.3.1-4：試験番号 2105<20 年 月>、参考資料）

非臨床試験で認められた本薬の局所刺激性に関連した変化より、本薬を高用量投与した時、消化管毒性を生じることが示唆されたことから、本薬投与後、定常状態における便検体中、

結腸粘膜生検検体中及び血漿中の本薬濃度が測定された。年齢 21 歳以上 60 歳以下の男女で、規則的な排便がある外国人健康成人（合併症のない軽度～中等度の高血圧症患者は組み入れ可能とした）15 例に、本薬 300mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した時、便検体中本薬濃度は、 $1,530 \pm 1,320 \mu\text{g/g}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、結腸粘膜生検検体中本薬濃度は $22.2 \pm 15.6 \mu\text{g/g}$ であった。また、トラフ時の血漿中本薬濃度は $24.9 \pm 9.8 \text{ng/mL}$ であり、S 状結腸鏡検査時の血漿中本薬濃度は $217 \pm 204 \text{ng/mL}$ であった。便検体中及び結腸粘膜生検検体中本薬濃度にはいずれも大きな個体間変動がみられ、便検体中本薬濃度と血漿中本薬濃度及び結腸粘膜生検検体中本薬濃度と血漿中本薬濃度との間に相関は認められなかったが、結腸粘膜生検検体中及び生検時の排便検体中の本薬濃度には相関が認められた（ $n=7$, $r=0.934$ ）。

<審査の概要>

(1) 本薬の薬物動態及び薬物動態/薬力学について

本薬の薬物動態は、BA が非常に低く（絶対的 BA : 1.9～2.6%）、個体内及び個体間変動が大きく（個体内変動 CV : 34～66%、個体間変動 CV : 54～87%）、75～300mg の用量範囲と比較し、600mg では C_{max} 及び AUC が用量比よりも高い割合で増加するという特徴を有する。また、肝臓での代謝には主に CYP3A4 が関与し、本薬及びその代謝物は主に胆汁中に排泄されるが、排泄にトランスポーターとして、P-糖たん白質が主に関与していると考えられる。

申請者は、血漿中本薬濃度の個体内及び個体間変動について、以下のように説明した。個体内及び個体間変動が大きい要因として、血漿中本薬濃度の推移が二峰性を示すことの影響及び本薬の吸収及び排泄に関与するトランスポーターである MDR1 の発現量とその活性の影響等が考えられる。P-糖たん白質の基質であるタクロリムス、シクロスポリン及びジゴキシンの血漿中濃度は、MDR1 の発現量や活性と相関があることが報告されており（Masuda S et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 79: 90-102, 2006、Masuda S et al. *Liver Transpl.* 9: 1108-13, 2003）、本薬も MDR1 の発現量によって血漿中濃度が変動すると考える。

機構は、本薬については薬物動態の個体間差が MDR1 の発現量の個体間差によるか否かは不明であるが、本薬の BA が非常に低いこと、大きな個体内及び個体間変動が認められていること等から、個々の患者における薬物動態の変動要因については適切な注意喚起及び情報提供が重要と考える。特に薬物相互作用については、引き続き「(2) 薬物相互作用」の項において注意深く検討する。

薬物動態及び薬力学との関係について、本薬を単回投与した時、血漿中濃度推移に伴う PRA の変動が認められ、投与 1 時間後には最小値を示した後ベースライン値まで上昇するが、定常状態においては、ベースライン値より低い値を維持しており、PRA の AUE 及び E_{max} は本薬 150mg 群と 300mg 群で類似していた。一方、降圧効果と PRA の相関について、申請者は、150mg 以上で用量の増加とともに有意性が高まる傾向が認められたと説明しており、平均臥位 SBP の ΔAUE 及び ΔE_{max} の平均値は、150mg から 300mg への用量増加に比例して増加することが示された（国内 1104 試験）。

しかしながら、国内 1301 試験において本薬 150mg 群の PRA が大多数の臨床試験で用いた通常法では、他の臨床試験と同様の成績が得られず、申請者は、hsPRA assay によって再測定してそれ以前の成績と同様の傾向を示したと説明していることから、機構は、測定方法により

測定値が異なった理由及び hsPRA assay によって再測定された値と他の臨床試験の PRA を比較することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1301 試験において通常法で測定した際にベースラインからの明らかな PRA の低下が認められなかった理由として、本試験での PRA の測定対象例数は 20 名と少数例であったこと及び最終評価時で高値を示した少数例の影響が考えられた。残検体を使用した再測定の際には、血漿量が 25～50 μ L と限られており、通常法や抗体トラッピング法の測定時の必要量を満たさなかったため、hsPRA assay を選択した。hsPRA assay は、通常法と同様に、単位時間あたりの Ang I の産生量を測定する方法であるが、外因的な基質（ヒト由来のアングiotenシノーゲン）を添加する点が異なっており、この基質のヒトレニンへの親和性は、ヒトアングiotenシノーゲンに比べて高く、通常法に比べて Ang I 産生量が増加する。したがって、hsPRA assay を使用した場合、通常法と比較して、PRA のベースラインからの低下が明確に認められると推察される。海外 2242 試験でも通常法及び hsPRA assay を用いて PRA を検討しており、本薬 300mg の 4 週間投与により、幾何平均値を用いたベースラインに対する変化率において 67% 及び 87% の低下が認められた。一方、hsPRA assay のベースライン値は通常法のベースライン値の 20～25 倍の高値を示し、両測定値に相関関係もみられないため、通常法及び hsPRA assay の各測定値を直接的に比較することは妥当ではないと考えるが、国内 1301 試験において hsPRA assay により得られた本薬群の PRA は、対照薬のロサルタン群と比較してベースラインより低下しており、海外 2242 試験の結果と同様であったことから、hsPRA assay での測定値においても、国内外で実施した通常法の測定で得られた結果と同様に、本薬の投与によりレニン活性が阻害されたことを示していると考えられ、hsPRA assay と通常法の測定値の直接比較は適当ではないものの、PRA の程度を示すもう一つの指標であり、本薬の投与におけるレニン活性の阻害の程度を示すものと考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の PRA のベースライン値からの変化が測定方法により異なる状況では、本薬のレニン阻害効果をどの成績から評価することが適切であるか判断するのは困難であり、本薬のレニン阻害効果と降圧効果との関係が明らかになったとは言い難い。一方、国内外の臨床試験で本薬の降圧効果は示されており、非臨床試験成績よりレニン活性阻害から降圧にいたる本薬の作用機序が想定できることから、PRA が適切に測定できなかったとしても、それ自体は承認の可否に関わる大きな問題でないと判断した。

(2) 薬物相互作用について

機構は、本薬は P-糖たん白質の基質であることが *in vitro* 試験で明らかになっていること、及びヒトでの薬物相互作用試験（海外 2106 試験）で、シクロスポリンとの併用により本薬の C_{max} が 2.5 倍、AUC が 5 倍に上昇することが示されていることを踏まえ、申請者が、添付文書（案）でシクロスポリンとの併用を「併用禁忌」とせず、「併用注意」としていることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 2106 試験では、シクロスポリンとの併用により本薬の C_{max} 及び AUC が増加したものの、有害事象の発現率は、本薬 75mg 単独群 35.7%（5/14 例）、本薬/シクロスポリン 75/200mg 併用群 69.2%（9/13 例）及び本薬/シクロスポリン 75/600mg 併用群 50.0%（4/8 例）であった。副作用の種類別では、傾眠及びほてりの発現率が本薬単独投与時と比べてシクロスポリンとの併用投与時にわずかに高かった。試験期間中、重症度が高度とさ

れ、治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、本薬/シクロスポリン75/600mg併用群での、嘔吐1例であった。嘔吐は治験薬投与1.5時間後から発現し、処置にて発現日のうちに回復した。また、カルシニューリン阻害薬（代表的な薬剤：シクロスポリン、タクロリムス）を投与された心移植患者10例に本薬150～300mgを投与した報告（Kittleson MM et al. *J Heart Lung Transplant* 27: S86-7, 2008）では、8週間後、背部痛、低血圧、悪心、嘔吐及び下痢のため、10例中3例が投与を中止したが、すべての事象は治験薬投与の中止により回復した。本薬150mgとシクロスポリン200mgを1日1回併用した患者における本薬の曝露量は、本薬600mg投与とほぼ同様と想定され、海外臨床試験における本薬600mg投与は、消化管に関する副作用のリスクの増加への関連性が認められたものの、重症度が高度と判定された下痢の発現率は、プラセボ群並びに本薬75、150、300及び600mg群で同程度であった。以上より、シクロスポリンとの併用により本薬の曝露量は増加するものの、「併用禁忌」とすべき重篤な有害事象は認められていないことから「併用注意」とし、「併用することは推奨されない」と注意喚起することが適切と判断した。なお、米国では、シクロスポリンとの併用は「併用禁忌」ではなく「併用注意」とされている一方、欧州では、「併用禁忌」とされている。

機構は、本薬とアトルバスタチンとの併用による本薬の曝露量増加が、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があると考え、添付文書(案)においてアトルバスタチンとの併用に関する注意喚起がなされていないことから、臨床現場で本薬との併用が想定されるアトルバスタチンとの併用に関する注意喚起又は情報提供をする必要がないか、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。アトルバスタチンとの薬物間相互作用を検討した海外2234試験において、本薬の曝露量は50%増加したものの、本薬の承認申請用量の上限300mgの2倍に相当する用量（600mg）は、国内外の臨床試験で検討した範囲内であり、本薬600mgについては、消化器症状を除けば、忍容性は確認されていることから、曝露量の50%の増加は安全性上問題ないとする。また、国内の短期プラセボ対照試験及び短期比較対照試験においてアトルバスタチンが併用された症例における有害事象発現率は、本薬300mg群で高かった以外プラセボ群及び本薬の各投与量群で同程度であり、これら有害事象のうち、器官別大分類（以下、SOC）別で最も多かったのは感染症及び寄生虫症であった。本薬は、2008年3月31日現在、既に44ヵ国で承認されているが、市販後においてアトルバスタチンとの相互作用に関する報告は1例であり、本症例では、アトルバスタチンとの相互作用により心動悸及び期外収縮が報告され、これら事象は本薬との因果関係を否定されなかったものの、アトルバスタチン以外にも複数の薬剤（オメプラゾール、レボチロキシシン、オルメサルタン、HCTZ、アルプラゾラム）が併用されていた。一方、高血圧症患者を対象とした国内外の短期プラセボ対照試験において、アトルバスタチンを併用した被験者のmsDBP及び平均坐位収縮期血圧（以下、msSBP）のWeek 8評価時のベースラインからの変化量で、プラセボ群と比較して本薬群では優れた降圧効果を示し、また、アトルバスタチン併用による過度の降圧効果はみられなかった。以上より、アトルバスタチンの併用が本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は極めて低く、アトルバスタチンとの併用に関する注意喚起及び情報提供は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。シクロスポリンはP-糖たん白質の阻害薬であり、海外2106試験においても、本薬のAUCを約5倍に上昇させることが示されている。本薬の通常用量は150mgであり、より低用量の選択肢がない場合（4. (iii) <審査の概要> (2) 2) ②「75mg（適

宜減量)について」参照)は、曝露量の5倍の変動により、忍容性が示されていると申請者が主張する600mgの曝露量を超える可能性は十分考えられる。また、申請者は、本薬の薬物動態の個体間差の原因の一つとしてMRD1の発現量を挙げており、シクロスポリンと本薬との併用を容易に認められるものではない。したがって、降圧薬の選択肢が本薬以外にも複数存在することも踏まえると、本薬とシクロスポリンは併用禁忌とすることが妥当と考える。また、申請者が提出した添付文書(案)において、本薬とアトルバスタチンとの併用に関する注意喚起がなされていないが、アトルバスタチンもP-糖たん白質の阻害薬であり、海外2234試験において本薬のAUCが増加したこと、通常用量より低用量の選択肢がない場合は、適宜減量等の対処も困難であること、本薬との併用が少なからず想定されること等から、併用の可否も含めて具体的な注意喚起及び情報提供は必須であると考え。なお、欧州の添付文書にはアトルバスタチンとの併用に関する注意喚起がなされており、米国の添付文書では「患者は、アリスキレンと併用した薬剤を全て報告する必要がある」旨の注意喚起がなされている。本薬はP-糖たん白質の基質であり、P-糖たん白質を介した薬物相互作用により、小腸からの吸収及び胆汁からの排泄が影響を受けることが予想されること、肝臓における代謝にはCYP3A4も関与していることから、注意すべき薬剤名をすべて示すことは不可能であるとしても、少なくとも一般的な診療で併用され、かつ、本薬との相互作用が明らかな薬剤に関しては、具体的な注意喚起及び情報提供を行う方策が必要と考える。

以上の機構の判断、及び添付文書等の具体的な注意喚起については、専門委員の意見を踏まえてさらに検討したい。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概要>

評価資料として、生物薬剤学試験 2 試験、臨床薬物動態試験 5 試験、臨床薬力学試験 1 試験、有効性及び安全性試験 7 試験の計 15 試験の成績が提出された。また、参考資料として、生物薬剤学試験 3 試験、臨床薬物動態試験 25 試験、臨床薬力学試験 2 試験、有効性及び安全性試験 18 試験、その他の臨床試験 14 試験の計 62 試験の成績が提出された。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人健康成人男性における食事の影響試験(添付資料5.3.1.1-1: 試験番号1102<20 年 月~ 月>)

本薬 150mg の BA に対する食事の時期の影響を評価する目的で、日本人健康成人男性 34 例を対象に、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験(休薬期間: 10 日間)が実施された。有害事象は、食後投与で 14/34 例、空腹時投与で 20/33 例に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。いずれかの投与法で 2 例以上に認められた有害事象の内訳は、体位性めまい(食後投与 5/34 例、空腹時投与 10/33 例)、鼻咽頭炎(食後投与 6/34 例、空腹時投与 4/33 例)、起立性低血圧(食後投与 1/34 例、空腹時投与 2/33 例)、浮動性めまい(食後投与 1/34 例、空腹時投与 2/33 例)、倦怠感(食後投与 1/34 例、空腹時投与 2/33 例)及び下痢(食後投与 2/34 例、空腹時投与 1/33 例)であった。なお、体位性めまいの発現率は、空腹時投与において食後投与より高かった(食事の影響に関する成績については、「4. (i) <提出された資料の概要> (3) 1) 国内臨床試験」参照)。

2) 日本人健康成人男性における単回投与試験（添付資料5.3.3.1-1：試験番号1101試験<20 年 月～ 月>）

本薬の空腹時単回経口投与における薬物動態、安全性及び薬理学的効果を検討するために、日本人健康成人男性 36 例（プラセボ群 12 例、本薬群各 6 例）を対象に、単盲検試験が実施され、プラセボ、本薬 75、150、300 及び 600mg が空腹時に単回経口投与された。有害事象は、プラセボ並びに本薬 75、150、300 及び 600mg 投与時に 0/12 例、0/6 例、2/6 例、1/6 例及び 2/6 例に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、体位性めまい（150mg 群 2/6 例、600mg 群 1/6 例）及び血圧低下（150mg 群 1/6 例、300mg 群 1/6 例、600mg 群 1/6 例）であった（薬物動態に関する成績については、「4.（ii）＜提出された資料の概要＞（2）1）①国内単回投与試験」参照）。

3) 日本人及び白人健康成人男性における単回及び反復投与試験（添付資料5.3.3.3-4：試験番号2202<20 年 月～ 月>）

日本人及び白人健康成人男性における本薬の単回及び反復経口投与時の薬物動態を比較する目的で、日本人健康成人男性 19 例及び白人健康成人男性 19 例を対象に、非盲検並行群間比較試験が実施され、本薬 300mg が単回経口投与され、2 日間の休薬後、本薬 300mg が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された。有害事象は、日本人及び白人でそれぞれ 8/19 例及び 13/19 例に認められ、本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。いずれかの人種で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（日本人 3/19 例、白人 7/19 例）及び浮動性めまい（日本人 4/19 例、白人 3/19 例）であった（薬物動態に関する成績については、「4.（ii）＜提出された資料の概要＞（2）2）反復投与試験」参照）。

4) 日本人本態性高血圧症患者を対象とした薬物動態/薬力学試験（添付資料5.3.4.2-1：試験番号1104<2007年1月～ 月>）

軽症から中等症の日本人本態性高血圧症患者を対象に、観察期（27 日間プラセボ投与）の後、本薬 150 及び 300mg が朝食開始 30 分後に 28 日間（治療期）反復経口投与された時の薬物動態を評価する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 2 施設で実施された（目標症例数：34 例）。主な組み入れ基準は、20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者で、体重 50kg 以上、観察期の Visit 2（Day -14）及び Visit 3（Day -3）の 2 時点の msDBP がそれぞれ「90mmHg 以上、110mmHg 未満」及び「95mmHg 以上、110mmHg 未満」で、かつ Visit 2 及び Visit 3 の 2 時点間の msDBP の変動が 10mmHg 以内の患者とされた。

無作為化された 33 例（本薬 300mg 群 16 例、本薬 150mg 群 17 例）全例が試験を完了し、安全性解析対象、薬物動態/薬力学解析対象とされた。

試験期間中、有害事象は安全性解析対象の 36.4%（12/33 例）に計 23 件認められた。投与量別の有害事象発現率及び発現件数は、本薬 150mg 群で 29.4%（5/17 例）に計 13 件、本薬 300mg 群で 43.8%（7/16 例）に計 10 件であった。いずれの群においても 2 例以上発現した有害事象はなかった。試験期間中、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験期間中、臨床的に問題と判断された有害事象として、貧血と血小板減少症が認められた。貧血は、本薬 300mg 群の 1 例で、Day 29 に発現し、発現 67 日後に回復した。当該事象

と治験薬との因果関係は否定できなかった。血小板減少症は、本薬 150mg 群の 1 例で、Day 29 に発現した。Day 35 時点では当該事象と治験薬との因果関係を否定できなかったが、その後の検査により、軽度の特発性血小板減少性紫斑症に起因すると判断され、治験薬との因果関係を否定された。当該事象は未回復にて評価を終了した（薬物動態/薬力学に関する成績については、「4. (ii) <提出された資料の概要> (3) 1) 日本人高血圧症患者を対象とした薬物動態、薬力学的効果及び降圧効果の検討」参照）。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 国内第Ⅱ相試験（添付資料5.3.5.1-1：試験番号1201<2004年8月～20██年██月>）

軽症から中等症の日本人本態性高血圧症患者を対象に、本薬投与時の有効性及びその用量反応関係並びに安全性について検討する目的で、本薬 75、150 及び 300mg 又はプラセボを 8 週間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 29 施設で実施された（目標症例数：各群 110 例、計 440 例）。

観察期（4 週間）には全被験者にプラセボが投与され、治療期（8 週間）には本薬 75、150、300mg 又はプラセボが 1 日 1 回、朝食 30 分前に経口投与された。

主な組み入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の本態性高血圧症外来患者で、Visit 2 (Day -14) 及び Visit 3 (Day 0) の 2 時点の msDBP がそれぞれ「90mmHg 以上、110mmHg 未満」及び「95mmHg 以上、110mmHg 未満」で、かつ Visit 2 及び Visit 3 の 2 時点間の msDBP の変動が 10mmHg 以内の患者とされ、二次性高血圧症及び重症高血圧症の症例は除外された。

無作為化された 455 例（プラセボ群 115 例、本薬 75mg 群 115 例、150mg 群 112 例、300mg 群 113 例、以下同順）全例が安全性解析対象及び Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、FAS が有効性の主要な解析対象とされた。このうち 21 例（11 例、5 例、3 例及び 2 例）が、有害事象の発現（10 例）、同意撤回（7 例）等の理由により治療期間中に治験を中止し、434 例が治験を完了した。

本試験のベースラインは Day 0、主要評価時点は Week 8（治療期終了時）評価時とされた。なお、Week 8 評価時では Last Observation Carried Forward（以下、LOCF）による集計がなされた。

主要評価項目である、FAS における Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時-ベースライン）は、プラセボ群-3.2±7.8（平均値±標準偏差、以下同様）、本薬 75mg 群-7.2±7.1、150mg 群-7.7±8.8 及び 300mg 群-10.7±8.8mmHg であった。ベースライン時 msDBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価時のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量の本薬群とプラセボ群との差（本薬群-プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、本薬 75、150 及び 300mg 群でそれぞれ-3.96（-6.03～-1.89）、-4.49（-6.57～-2.41）及び-7.46（-9.54～-5.38）mmHg で、msDBP の変化量の絶対値はすべての本薬群でプラセボ群よりも有意に大きかった（それぞれ $p=0.0002$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Dunnett 逐次棄却型検定）。副次評価項目である、FAS における Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msSBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時-ベースライン）は、プラセボ群-2.8±12.6（平均値±標準偏差、以下同様）、本薬 75mg 群-8.1±12.7、150mg 群-8.8±12.4 及び 300mg 群-14.1±13.7mmHg であった。ベースライン時 msSBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価

時のトラフ時 msSBP のベースラインからの変化量の本薬群とプラセボ群との差（本薬群-プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、本薬 75、150 及び 300mg 群でそれぞれ-5.72（-8.97～-2.47）、-5.87（-9.13～-2.61）及び-11.2（-14.5～-7.99）mmHg で、msSBP の変化量の絶対値はすべての本薬群でプラセボ群よりも有意に大きかった（それぞれ $p=0.0006$ 、 $p=0.0009$ 、 $p<0.0001$ 、Dunnett 逐次棄却型検定）。

治療期における有害事象発現率は、プラセボ群並びに本薬 75、150 及び 300mg 群でそれぞれ 50.4%（58/115 例）、53.0%（61/115 例）、51.8%（58/112 例）及び 54.9%（62/113 例）であり、プラセボ群を含めすべての群で同様であった。いずれかの投与群で発現率 2.0%以上であった有害事象は表 1 の通りであった。

表 1：比較的良好にみられた有害事象：治療期（CTD 一部改変）

有害事象	プラセボ	本薬 75mg	本薬 150mg	本薬 300mg
	N=115	N=115	N=112	N=113
	n (%)			
鼻咽頭炎	16 (13.9)	24 (20.9)	20 (17.9)	20 (17.7)
ALT 増加	3 (2.6)	5 (4.3)	4 (3.6)	2 (1.8)
頭痛	4 (3.5)	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)
血中 TG 増加	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.7)	4 (3.5)
血中 CK 増加	2 (1.7)	3 (2.6)	0 (0)	1 (0.9)
γ -GTP 増加	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
咽喉頭炎	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
血中尿酸増加	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	4 (3.5)
高脂血症	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (3.6)	0 (0)
下痢	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.5)
血圧上昇	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
血中 ALP 増加	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)
関節痛	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、TG：トリグリセリド、CK：クレアチンキナーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象（死亡を含む）は、合計 5 例（観察期 2 例、治療期 3 例）認められた。治療期に本薬 150mg 群の 1 例で急性薬物中毒死がみられたが、治験薬以外の薬剤の大量摂取が原因と判断され、治験薬との因果関係は否定された。また、観察期にプラセボ投与中止後、1 例で膵臓癌・膵臓癌の肝臓転移がみられたが、いずれの事象も治験薬との因果関係を否定された。治療期に報告された、死亡を除くその他の重篤な有害事象は、脳梗塞（プラセボ群）、急性心筋梗塞（本薬 75mg 群）が各 1 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係を否定されなかった。なお、いずれの被験者も追跡調査で回復又は軽快が確認された。残り 1 例は、観察期にみられた感染性小腸結腸炎及び脱水であり、治験薬との因果関係を否定された。

治療期における有害事象による中止例は 10 例であり、プラセボ群で 4 例 5 件（関節痛、血圧上昇 2 件、脳梗塞及び回転性めまい）、本薬 75mg 群で 1 例 1 件（急性心筋梗塞）、本薬 150mg 群で 3 例 3 件（薬物毒性、血圧上昇及び高血圧）、本薬 300mg 群で 2 例 2 件（高血圧及び薬疹）であった。

治療期に申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」に該当した項目の中で、測定施設で正常値と規定されていた範囲を逸脱した被験者がいずれかの群で 2 例以上みられたのは、白血球数増加（プラセボ群：1.8%（2/112 例）、本薬 75mg 群：1.8%（2/114 例）、150mg

群 0.9% (1/111 例) 及び 300mg 群 0.9% (1/112 例)、以下同順)、ALT 増加 (1.8% (2/112 例)、1.8% (2/114 例)、0% (0/111 例) 及び 0.9% (1/112 例))、カリウム (以下、K) 増加 (0% (0/112 例)、1.8% (2/114 例)、0% (0/111 例) 及び 0% (0/112 例)) であったが、発現頻度は、プラセボ群も含めすべての群で同様であった。また、治療期のいずれかの時点で血清 K 値が 3.5mEq/L 未満となった被験者は、プラセボ群で最も多く (5.2% (6/115 例)、0% (0/115 例)、1.8% (2/112 例) 及び 0.9% (1/113 例))、本薬の用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向はなかった。治療期のいずれかの時点で血清 K 値が 5.5mEq/L 超となった被験者は 2 例 (0.9% (1/115 例)、0% (0/115 例)、0% (0/112 例) 及び 0.9% (1/113 例)) 認められ、有害事象 (血中 K 増加) と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。いずれの被験者も有害事象に対する処置はなく、治療期間中に正常値にまで回復したことが確認された。血清クレアチニン、BUN の測定値が、申請者が設定した「臨床的に注目すべき測定値」を示した例はなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-2 : 試験番号 1301 < 2006 年 6 月 ~ 20 年 月 >)

軽症から中等症の日本人本態性高血圧症患者に対する本薬 150mg の有効性、安全性及び薬物動態についてプラセボ及びロサルタン 50mg を対照として検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 53 施設で実施された (目標症例数 : 本薬群 297 例、ロサルタン群 297 例、プラセボ群 149 例、計 743 例)。主要な目的は、主要評価項目とされたトラフ時 msDBP のベースラインから投与 8 週時 (治療期終了時) までの変化量について、プラセボ群に対する本薬群の優越性及びロサルタン群に対する本薬群の非劣性を同時に検証することとされ、非劣性の許容範囲は、ロサルタン群とプラセボ群との間のトラフ時 msDBP の変化量の群間差として見積もられた 4.5mmHg の 1/2 に相当する 2.25mmHg とされた。

観察期 (4 週間) には全被験者にプラセボが投与され、治療期 (8 週間) には、本薬 150mg、ロサルタン 50mg 又はプラセボが 1 日 1 回、朝 8 時頃 (朝 6~10 時) に経口投与された。治験薬投与時の食事の規定は設けられなかった。

主な組み入れ基準は、1 次登録時に年齢 20 歳以上 75 歳未満の本態性高血圧症外来患者で、Visit 2 (Day -14) 及び Visit 3 (Day 1) の 2 時点の msDBP がそれぞれ「90mmHg 以上、110mmHg 未満」及び「95mmHg 以上、110mmHg 未満」で、かつ Visit 2 及び Visit 3 の 2 時点間の msDBP の変動が 10mmHg 以内の患者とされ、二次性高血圧症及び重症高血圧症、薬剤吸収が困難な患者、重篤な疾患・症状を有する症例は除外された。

無作為化された 761 例 (プラセボ群 156 例、本薬群 302 例、ロサルタン群 303 例、以下同順) 全例が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象とされた。このうち 50 例 (15 例、14 例及び 21 例) が、有害事象の発現 (20 例)、有害事象に該当しない理学検査等における検査値異常 (20 例)、同意撤回 (7 例) 等の理由により治療期間中に治験を中止し、711 例が治験を完了した。

有効性の主要評価項目である、FAS における Week 8 評価時 (LOCF) のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化を表 2 に、変化量 (Week 8 評価時-ベースライン) の群間比較の結果を表 3 に示す。本薬群とプラセボ群との比較では、ベースライン時 msDBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価時のトラフ時

msDBP のベースラインからの変化量の群間差（本薬群-プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は-5.91（-7.55～-4.27）mmHg であり、本薬群 msDBP の変化量の絶対値はプラセボ群より有意に大きく（ $p<0.0001$ 、共分散分析）、本薬 150mg のプラセボに対する優越性が検証された。本薬群とロサルタン群との比較では、ベースライン時 msDBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価時のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量の群間差（本薬群-ロサルタン群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は-0.16（-1.51～1.20）mmHg であり、95%信頼区間の上限値が非劣性限界（2.25mmHg）を上回らなかったことから、本薬 150mg のロサルタン 50mg に対する非劣性が検証された。

表 2：Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化（CTD 一部改変）

		プラセボ N=156	本薬 N=302	ロサルタン N=303
ベースライン	平均値±標準偏差	98.7±3.83	98.9±3.73	99.4±4.22
	中央値	97.2	97.8	98.0
	最小値～最大値	94.7～109.3	94.7～109.3	94.7～109.3
Week 8 評価時	平均値±標準偏差	95.7±9.27	89.9±10.37	90.8±9.38
	中央値	95.3	90.0	90.0
	最小値～最大値	67.3～121.7	53.0～116.7	66.0～124.3
ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	-3.0±8.18	-8.9±9.43	-8.7±8.02
	最小二乗平均値*（標準誤差）	-3.0（0.69）	-8.9（0.49）	-8.7（0.50）

単位：mmHg

*ベースライン時 msDBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた

表 3：Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量に対する投与群間の比較（CTD 一部改変）

比較		差の最小二乗平均値* （標準誤差）	95%信頼区間*
本薬 150mg	vs. プラセボ	-5.91（0.84）	-7.55～-4.27
本薬 150mg	vs. ロサルタン 50mg	-0.16（0.69）	-1.51～1.20
ロサルタン 50mg	vs. プラセボ	-5.76（0.84）	-7.40～-4.11

単位：mmHg

*ベースライン時 msDBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた

副次評価項目である、FAS における Week 8 評価時（LOCF）の msSBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時-ベースライン）は、プラセボ群-1.4±11.56（平均値±標準偏差、以下同様）、本薬群-10.2±13.10、ロサルタン群-10.4±12.72 であった。本薬群とプラセボ群との比較では、ベースライン時 msSBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量の群間差（本薬群-プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、-8.38（-10.76～-6.01）mmHg であり、本薬群の msSBP の変化量の絶対値はプラセボ群より有意に大きかった（ $p<0.0001$ 、共分散分析）。本薬群とロサルタン群との比較では、ベースライン時 msSBP を共変量とし投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた、Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量の群間差（本薬群-ロサルタン群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は 0.14（-1.82～2.10）mmHg であった。

治療期における有害事象発現率は、プラセボ、本薬及びロサルタン群でそれぞれ 42.3% (66/156 例)、50.3% (152/302 例) 及び 46.5% (141/303 例) であった。治療期にいずれかの投与群で発現率 2.0%以上であった有害事象を表 4 に示す。

表 4：比較的良好にみられた有害事象：治療期（CTD 一部改変）

有害事象	プラセボ	本薬	ロサルタン
	N=156	N=302	N=303
	n (%)		
鼻咽頭炎	13 (8.3)	48 (15.9)	40 (13.2)
血中 TG 増加	3 (1.9)	9 (3.0)	8 (2.6)
頭痛	6 (3.8)	9 (3.0)	10 (3.3)
便潜血陽性	5 (3.2)	9 (3.0)	6 (2.0)
γ-GTP 増加	2 (1.3)	8 (2.6)	2 (0.7)
血中 CK 増加	2 (1.3)	7 (2.3)	17 (5.6)
ALT 増加	2 (1.3)	6 (2.0)	11 (3.6)
高尿酸血症	1 (0.6)	6 (2.0)	2 (0.7)
AST 増加	2 (1.3)	1 (0.3)	7 (2.3)

死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象は、心筋梗塞（プラセボ群）及び脳幹梗塞（ロサルタン群）であり、治験薬との因果関係は否定された。本薬群では重篤な有害事象は認められなかった。

治療期における有害事象による中止例は 19 例であり、プラセボ群で 7 例 7 件（心筋梗塞、血圧上昇 3 件、胃腸炎、収縮期血圧上昇及び頭痛）、本薬群で 5 例 6 件（頭部不快感、頭痛、血圧上昇、関節痛、浮動性めまい及び嘔吐）、ロサルタン群で 7 例 8 件（脳幹梗塞、血圧上昇 2 件、発作性頻脈、肝機能異常、胃炎、筋痙攣及び血中 CK 上昇）であった。

治療期に、申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」に該当した検査項目の中で、測定施設で正常値と規定されていた範囲を逸脱したのは、白血球数増加（50%超）（プラセボ群：0%（0/155 例）、本薬群：0.3%（1/302 例）及びロサルタン群：0%（0/302 例）、以下同順）、K 増加（20%超）（1.9%（3/155 例）、0.7%（2/302 例）及び 0.7%（2/302 例））、K 減少（20%超）（0%（0/155 例）、0%（0/302 例）及び 0.3%（1/302 例））、Ca 増加（10%超）（0%（0/155 例）、0.3%（1/302 例）及び 0%（0/302 例））、AST 増加（150%超）（0%（0/155 例）、0.3%（1/302 例）及び 1.3%（4/302 例））、ALT 増加（150%超）（0%（0/155 例）、0.3%（1/302 例）及び 1.0%（3/302 例））、総ビリルビン増加（100%超）（0%（0/155 例）、0.7%（2/302 例）及び 1.0%（3/302 例））、尿酸増加（50%超）（0%（0/155 例）、0%（0/302 例）及び 0.3%（1/302 例））、CK 増加（300%超）（0.6%（1/155 例）、0.3%（1/302 例）及び 2.0%（6/302 例））であった。白血球数増加（50%超）及び Ca 増加（10%超）は本薬群のみでみられた。AST 増加（150%超）、ALT 増加（150%超）及び CK 増加（300%超）の頻度はロサルタン群で他の 2 群に比べて高かった以外は、群間に大きな違いはみられなかった。また、治療期のいずれかの時点で、血清 K 値が 5.5mEq/L 超に該当した被験者は、プラセボ群で 0.6%（1/155 例）、本薬群で 0.7%（2/302 例）であり、ロサルタン群では認められなかった。なお、6.0mEq/L 以上に該当した被験者は本薬群で、発現率は 0.3%（1/302 例）であった。BUN、血清クレアチニンの測定値が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者はいずれの群にも認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験（添付資料5.3.5.1-3：試験番号2308＜2004年11月～2006年11月＞）

軽症から中等症の本態性高血圧症患者を対象に、本薬 150、300 及び 600mg 投与による降圧効果について、msDBP を有効性の主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、カナダ、グアテマラ、韓国、オランダ、米国の計 69 施設で実施された（目標症例数：612 例）。

主な組み入れ基準は、18 歳以上の本態性高血圧症外来患者で、Visit 2（Day -28～-14）及び Visit 3（Day 1）の 2 時点の msDBP がそれぞれ「90mmHg 以上、110mmHg 未満」及び「95mmHg 以上、110mmHg 未満」で、かつ Visit 2 及び Visit 3 の 2 時点間の msDBP の変動が 10mmHg 以内の患者とされ、二次性高血圧症及び重症高血圧症、薬剤吸収が困難な患者、重篤な疾患・症状を有する症例は除外された。

スクリーニング/ウォッシュアウト期 2 週間、観察期 2～4 週間（プラセボ投与）、治療期 8 週間、休薬期 2 週間が設定され、被験薬は 1 日 1 回、朝 8 時頃に経口投与された。

無作為化された 672 例（プラセボ群 165 例、本薬 150mg 群 172 例、300mg 群 169 例及び 600mg 群 166 例、以下同順）全例が安全性解析対象とされ、そのうち 662 例（163 例、167 例、166 例及び 166 例）が intention-to-treat（以下、ITT）集団とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である、ITT 集団における Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化を表 5 に、変化量（Week 8 評価時-ベースライン）の群間比較の結果を表 6 に示す。

表 5：Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化（CTD 一部改変）

		プラセボ	本薬 150mg	本薬 300mg	本薬 600mg
		N=163	N=167	N=166	N=166
ベースライン	平均値±標準偏差	99.4±3.6	99.7±3.6	99.7±3.9	99.4±3.5
Week 8 評価時	平均値±標準偏差	94.6±9.7	89.5±8.3	88.6±8.4	87.0±9.0
ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	-4.8±8.6	-10.2±7.4	-11.0±8.0	-12.4±7.8
(Week 8 評価時-ベースライン)	最小二乗平均値* (標準誤差)	-4.92 (0.64)	-10.33 (0.63)	-11.10 (0.64)	-12.52 (0.64)

単位：mmHg

*ベースライン時 msDBP を共変量とし、投与群及び地域を要因とした共分散分析モデルより求めた

表 6：Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量に対する投与群間の比較（CTD 一部改変）

比較	差の最小二乗平均値* (標準誤差)	95%信頼区間*	P 値*
本薬 150mg vs. プラセボ	-5.40 (0.87)	-7.11～-3.70	P<0.0001
本薬 150mg vs. プラセボ	-6.18 (0.87)	-7.88～-4.47	P<0.0001
本薬 150mg vs. プラセボ	-7.60 (0.87)	-9.30～-5.89	P<0.0001

単位：mmHg

*ベースライン時 msDBP を共変量とし、投与群及び地域を要因とした共分散分析（多重性を調整しない対比較）

自由行動下血圧測定（以下、ABPM）が実施された 216 例（プラセボ群 53 例、本薬 150mg 群 52 例、300mg 群 56 例、600mg 群 55 例）における、自由行動下平均拡張期血圧（以下、MADBP）について、Week 8 の 24 時間 MADBP（MADBP の 1～24 時間値の平均）のベースラインからの変化量（Week8-ベースライン）は、プラセボ群 1.61 ± 0.67 （最小二乗平均値 \pm 標準誤差：ベースライン時 24 時間 MADBP を共変量とし、投与群、地域及び投与後時間を要因とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた繰り返し測定のコブ分散分析モデル、以下同様）、本薬 150mg 群 -6.55 ± 0.67 、300mg 群 -5.96 ± 0.66 、600mg 群 -7.43 ± 0.66 mmHg であった。なお、24 時間 MADBP のトラフ/ピーク比（以下、T/P 比）は、本薬 150、300 及び 600mg 群でそれぞれ 0.64、0.98 及び 0.86 であった。

治療期における有害事象発現率は、プラセボ群並びに本薬 150、300 及び 600mg 群でそれぞれ 43.0%（71/165 例）、40.1%（69/172 例）、46.7%（79/169 例）及び 52.4%（87/166 例）であった。治療期にいずれかの群で発現率が 2.0%以上であった有害事象を表 7 に示す。

表 7：比較的好くみられた有害事象：治療期（CTD 一部改変）

有害事象	プラセボ	本薬 150mg	本薬 300mg	本薬 600mg
	N=165	N=172	N=169	N=166
	n (%)			
頭痛	16 (9.7)	12 (7.0)	13 (7.7)	9 (5.4)
鼻咽頭炎	10 (6.1)	5 (2.9)	6 (3.6)	3 (1.8)
上気道感染	7 (4.2)	4 (2.3)	4 (2.4)	5 (3.0)
背部痛	4 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
下痢	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	19 (11.4)
浮動性めまい	7 (4.2)	2 (1.2)	9 (5.3)	5 (3.0)
悪心	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.4)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.6)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	5 (3.0)

休薬期における有害事象発現率は、プラセボ群並びに本薬 150、300 及び 600mg 群でそれぞれ 13.3%（18/135 例）、17.9%（29/162 例）、11.3%（18/159 例）及び 14.5%（22/152 例）であり、群間に大きな違いはなかった。なお、本薬群で、休薬期に「血圧上昇」に関連した有害事象はみられなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、計 8 例（スクリーニング/ウォッシュアウト期 2 例、観察期 1 例、治療期 4 例、休薬期 1 例）に認められた。治療期に報告された重篤な有害事象の内訳は、不安定狭心症及び血圧上昇（1 例、本薬 150mg 群）、虫垂炎（1 例、本薬 300mg 群）、うつ病（1 例、本薬 300mg 群）及び疼痛（1 例、本薬 600mg 群）であった。なお、うつ病以外の事象は、すべて治験薬との因果関係を否定された。うつ病が発現した被験者の転帰は軽快であった。また、治療期以外に、大脳動脈破裂によるくも膜下出血及び小腸閉塞（以上、スクリーニング/ウォッシュアウト期）、膀胱癌（観察期）、静脈閉塞（休薬期）の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。

治療期における有害事象による中止例は 12 例であり、プラセボ群で 6 例 14 件（頭痛 4 件、嗜眠、浮動性めまい 2 件、筋攣縮、下痢、低血圧、悪心、蕁麻疹、血圧上昇及び十二指腸潰

瘍)、本薬 150 群で 1 例 1 件(苦悶感)、本薬 300mg 群で 3 例 3 件(浮動性めまい、気分変動及び発疹)、本薬 600mg 群で 2 例 3 件(鼓腸、便秘及び下痢)であった。

血液学的検査では、複数の項目で、申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」が認められたが、ほとんどの例が、測定施設で正常値と規定されていた範囲内での変動であった。血液生化学的検査でも、複数の項目で、申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」が認められたが、いずれの項目でも、本薬の用量増加に伴って発現頻度が高くなるといった一定の傾向はみられなかった。治療期のいずれかの時点で血清 K 値が 5.5mmol/L 超となった被験者が 3 例(プラセボ群 1/152 例(0.7%)、本薬 150mg 群 2/157 例(1.3%))、3.5mmol/L 未満となった被験者が 13 例(プラセボ群 6/165 例(3.9%)、本薬 150mg 群 3/157 例(1.9%)、300mg 群 2/166 例(1.2%)、600mg 群 2/157 例(1.3%))いたが、有害事象として報告された例はなかった。

3) 国内長期投与試験(添付資料 5.3.5.2-1: 試験番号 1202<2004 年 11 月～20 年 月>)

日本人本態性高血圧症患者を対象として、本薬を 1 日 1 回、52 週間投与した場合の安全性、忍容性及び有効性について検討する目的で、用量調節期(8 週間)及び用量固定/併用治療期(44 週間)からなる、非盲検非対照試験が、国内 30 施設で実施された(目標症例数: 300 例)。

主な組み入れ基準は、先行する 1201 試験の結果、安全性に問題がなく、本薬による治療が継続可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した本態性高血圧症患者とされた。なお、1201 試験と本試験の間には 1 週間の休薬期間が設けられた。本試験における用量調節期の Week 0 では、全被験者に本薬 75mg が 1 日 1 回投与され、Week 2、4、6 にトラフ時 msDBP が 90mmHg を超える場合は、本薬が 150mg、300mg へ段階的に増量された。ただし、Week 4 の投与量が 300mg の場合は、Week 6 のトラフ時 msDBP が 90mmHg を超えても 300mg で維持された。用量固定/併用治療期の Week 8 以降、本薬の用量は Week 6 の投与量が継続された。ただし、トラフ時 msDBP が 90mmHg を 2 Visit 連続で超える場合、利尿薬又は Ca 拮抗薬の併用や増量が可能とされた。治験薬の投与は朝 8 時頃、食前とされた。

1201 試験を完了した被験者のうち、345 例が本治験の用量調節期に登録され、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 344 例が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象とされた。全被験者、本薬単独投与例、本薬と Ca 拮抗薬の併用投与例及び本薬と利尿薬の併用投与例の登録例数及び治験の実施状況を表 8 に示す。治療期間中の主な中止理由は、有害事象(7.0%(24/345 例))、治験実施計画書違反(2.9%(10/345 例))及び同意撤回(2.3%(8/345 例))であった。

表 8: 被験者の内訳(CTD 一部改変)

	全被験者	本薬単独	本薬/Ca 拮抗薬	本薬/利尿薬
	n (%)			
登録	345 (100.0)	175 (100.0)	90 (100.0)	79 (100.0)
治験薬投与	344 (99.7)	175 (100.0)	90 (100.0)	79 (100.0)
治療期完了	299 (86.7)	149 (85.1)	81 (90.0)	69 (87.3)
治療期間中の中止	46 (13.3)	26 (14.9)	9 (10.0)	10 (12.7)

有効性の主要評価項目である FAS における Week 52 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP のベースラインからの変化量（Week 52 評価時-ベースライン）について、1201 試験及び 1202 試験の Week 0 をベースラインとした時の変化をそれぞれ表 9 に示す。トラフ時 msDBP の平均値は、Week 12 以降に 90mmHg 未満に低下し、Week 28 時点（評価対象 316 例）及び Week 52 時点（評価対象 300 例）のトラフ時 msDBP はそれぞれ 85.5 及び 86.2mmHg であった。なお、Week 52 評価時（LOCF）の本薬の各投与量の例数は、本薬 75mg が 95 例、本薬 150mg が 65 例、本薬 300mg が 184 例であった。最終投与用量別の 1201 試験開始時からの msDBP 変化量は本薬 75mg 群で -14.8 ± 9.0 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、本薬 150mg 群で -11.4 ± 6.79 及び本薬 300mg 群で -12.3 ± 8.18 mmHg であった。

表 9：Week 52 評価時（LOCF）の msDBP のベースライン（1201 試験、1202 試験）からの変化（CTD 一部改変）

		FAS N=344	
ベースラインの定義		1201 試験 Week 0	1202 試験 Week 0
ベースライン	平均値 \pm 標準偏差	99.5 \pm 3.98	94.1 \pm 9.20
Week 52 評価時	平均値 \pm 標準偏差	86.6 \pm 8.19	86.6 \pm 8.19
変化量（Week 52 評価時-ベースライン）	平均値 \pm 標準偏差	-12.8 \pm 8.25	-7.5 \pm 9.85

単位：mmHg

治療期の有害事象発現率は、85.2%（293/344 例）であった。基本語（以下、PT）別では、鼻咽頭炎（45.6%（157/344 例））の発現率が最も高く、次いで血中 TG 増加（6.4%（22/344 例））、背部痛（4.9%（17/344 例））及び γ -GTP 増加（4.9%（17/344 例））であった。発現時における本薬投与量別の有害事象発現率は、本薬 75、150 及び 300mg 投与時でそれぞれ 36.6%（126/344 例）、39.0%（97/249 例）及び 82.6%（152/184 例）であった。

発現時における治療法別の有害事象発現率は、本薬単独投与、本薬/Ca 拮抗薬併用投与及び本薬/利尿薬併用投与でそれぞれ 72.7%（250/344 例）、72.3%（86/119 例）及び 69.2%（63/91 例）であり、大きな違いはみられなかった。なお、PT 別では、血中尿酸増加及び高尿酸血症の発現率が本薬/利尿薬併用で他の治療法より高かった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、合計 13 例（治療期 9 例、重篤な有害事象の追跡調査期間 5 例（1 例は治療期にも報告あり））に認められた。治療期に重篤な有害事象を発症した 9 例の治療法の内訳は、本薬単独投与 5 例（本薬 75、150 及び 300mg 投与時でそれぞれ 2、2 及び 1 例）、本薬/Ca 拮抗薬併用投与 1 例、本薬/利尿薬併用投与 2 例、本薬/Ca 拮抗薬/利尿薬併用投与 1 例であり、7 例では重篤な有害事象の発現のため治験が中止された。治療期に報告された重篤な有害事象の内訳は、血圧上昇、脳幹梗塞、带状疱疹、尿管結石、悪性新生物・直腸癌、急性心筋梗塞、関節脱臼、椎間板突出及び直腸癌であった。ただし、悪性新生物・直腸癌を発現した被験者について、悪性新生物の発現時期は不明である。脳幹梗塞、悪性新生物、急性心筋梗塞については治験薬との因果関係を否定されなかった。なお、悪性新生物・直腸癌が報告された 1 例以外は、すべて、追跡調査で回復又は軽快が確認された。治験終了後の 5 例の内訳は、脳幹梗塞、痔核、鼻出血、卵巣嚢胞及び硬膜外膿瘍であった。硬膜外膿瘍は、治療期に椎間板突出が報告された症例での報告であった。脳幹梗塞については治験薬との因果関係を否定されなかった。

1202 試験の Week 0 をベースラインとして、それ以降の治療期の臨床検査値を評価したところ、血液学的検査で、申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」の発現率が 2.0% 以上であった項目は、白血球数増加 7.3% (25/344 例) であった。また、血液生化学的検査で、申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」の発現率が 2.0% 以上であった項目は、発現率が高い順にビリルビン増加 15.1% (52/344 例)、BUN 増加 11.0% (38/344 例)、ALT 増加 5.5% (19/344 例)、K 増加 4.4% (15/344 例)、K 減少 3.8% (13/344 例)、CK 増加 2.3% (8/344 例)、Ca 減少 2.0% (7/344 例) であった。治療期のいずれかの時点で血清 K 値が 3.5mEq/L 未満となった被験者が 2.0% (7/344 例)、5.5mEq/L 超となった被験者が 0.3% (1/344 例)、BUN の測定値が 40mg/dL 超となった被験者が 0.3% (1/344 例)、血清クレアチニンの測定値が 2mg/dL 超となった被験者が 0.3% (1/344 例) 認められたが、臨床検査値異常に関連した有害事象による治験中止及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

心電図の所見が、ベースライン (1202 試験開始時) 「正常」から治療期に「臨床的に問題となる異常」へ変化した被験者は 1.2% (4/344 例)、ベースライン (1202 試験開始時) 「臨床的に問題とならない異常」から「臨床的に問題となる異常」へ変化した被験者は 0.3% (1/344 例) であったが、有害事象とは判定されなかった。

4) 腎機能障害を伴う日本人高血圧症患者を対象とした試験 (添付資料 5.3.5.2-2 : 試験番号 1303 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

腎機能障害を伴う日本人高血圧症患者を対象に、本薬を 1 日 1 回 8 週間投与した時の安全性、有効性、薬物動態について検討する目的で、非盲検非対照試験が、国内 23 施設で実施された (目標症例数 : 38 例)。

観察期は全被験者にプラセボが投与された。治療期の開始用量は本薬 75mg とされ、治療期の規定の評価時点でトラフ時 msSBP が 140mmHg 未満又は msDBP が 90mmHg 未満あるいはその両方にならず、安全性に問題 (血清 K 値が 5.5mEq/L を超える場合、血清クレアチニン値が 20% 以上増加した場合等) がなかった場合には、150mg、300mg へ段階的に増量された。治験薬は 1 日 1 回朝 8 時頃に投与された。

主な組み入れ基準は 1 次登録時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の外来患者で、Visit 1 の血清クレアチニンが 1.3mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満の男性又は 1.2mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満の女性とされた。血圧値の組み入れ基準は 1201 試験と同様とされた。

観察期に組み入れられた 78 例のうち、観察期間中に中止した 38 例 (有害事象に該当しない理学検査などにおける検査値の異常 (26 例)、有害事象に該当しない一般臨床検査における検査値の異常 (6 例) 等) を除く 40 例が治療期に移行し、40 例全例が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象とされた。このうち 5 例が、有害事象の発現 (3 例)、同意撤回 (2 例) の理由により治療期間中に治験を中止し、35 例が治験を完了した。

有効性評価項目である FAS における Week 8 評価時 (LOCF) のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を表 10 に示す。なお、Week 8 評価時の本薬の各投与量の例数は、本薬 75mg が 9 例、本薬 150mg が 4 例、本薬 300mg が 27 例であった。

表 10 : Week 8 評価時 (LOCF) のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化 (CTD 一部改変)

	FAS N=40
--	----------

		msDBP	msSBP
ベースライン	平均値±標準偏差	99.3±3.69	163.3±11.71
Week 8 評価時	平均値±標準偏差	87.7±9.88	149.4±17.90
ベースラインからの変化量 (Week 8 評価時-ベースライン)	平均値±標準偏差	-11.6±9.73	-13.9±16.57

単位：mmHg

治療期の有害事象発現率は、52.5%（21/40 例）であり、2 例以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎、背部痛及び浮動性めまい（各 2 例）であった。被験者別の有害事象の発現状況を確認したところ、本薬の増量により有害事象の発現が増加する傾向や、中等度又は高度の有害事象の発現が増加する傾向は特にみられなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、脳梗塞及び尿閉が各 1 例認められた。脳梗塞は治験薬との因果関係を否定できず、治験薬中止後に軽快が確認された。尿閉は治験薬との因果関係を否定され、治験中に消失が確認された。なお、重篤な有害事象の追跡調査期間に、治療期に尿閉が報告された被験者に膀胱炎が報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、その後回復が確認された。

治療期の有害事象による中止例は、血圧上昇 1 例、脳梗塞 1 例及び尿たん白 1 例であった。

尿検査では、いずれの項目についても、異常を示した被験者の割合はベースラインと Week 8 評価時で同程度であり、悪化はみられなかった。申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」は、K 増加が 15.0%（6/40 例）、BUN 増加が 10.0%（4/40 例）、AST 増加及び ALT 増加が各 2.6%（1/39 例）、Na 減少及び Cl 増加が各 2.5%（1/40 例）みられた。また、治療期のいずれかの時点で、血清 K 値が 5.5mEq/L 超となった被験者は 15.0%（6/40 例）、血清 K 値が 6.0mEq/L 以上となった被験者は 7.5%（3/40 例）みられたが、有害事象と判断された例はなかった。なお、臨床検査値異常に関連した有害事象（SOC が臨床検査）による中止及び重篤な有害事象は認められなかった。

腎機能に関する臨床検査として、血清クレアチニン、BUN、CCr 及び尿たん白・クレアチニン比に注目した。被験者ごとの推移では、血清クレアチニンがベースラインから 50%を超える増加がみられた被験者はおらず、またベースラインから 20%を超える上昇がみられた被験者もなかった。BUN がベースラインから 50%を超える増加がみられた被験者は 4 例であった。尿たん白・クレアチニン比がベースラインから約 2 倍になった被験者は 2 例であった。CCr については、治験期間を通してベースラインから大きな悪化がみられた例はなかった。これらの臨床検査値の変動について有害事象と判定された例はなかった（薬物動態に関する成績については、「4. (ii) <提出された資料の概要> (3) 3) 腎機能障害を伴う日本人高血圧症患者を対象とした薬物動態の検討」参照）。

5) 重症高血圧症患者を対象とした試験（添付資料5.3.5.2-3：試験番号1304<2006年4月～ 月>）

日本人重症高血圧症患者を対象に、本薬を 1 日 1 回 8 週間投与した時の安全性及び有効性について検討する目的で、非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された（目標症例数：38 例）。

主な組み入れ基準は、1 次登録時に年齢 20 歳以上 80 歳以下で重症高血圧症（観察期 2 時点の msDBP が 110mmHg 以上又は msSBP が 180mmHg 以上）の外來患者で、観察期の 2 時点間の msSBP 及び msDBP の変動がそれぞれ 20 及び 10mmHg 以内の患者とされた。

観察期に組み入れられた 46 例のうち、観察期中に中止した 7 例（有害事象に該当しない理学検査などにおける検査値の異常（5 例）等）を除く 39 例が治療期に移行し、39 例全例が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象とされた。なお、治療期間中に治験を中止した被験者は認められず、39 例全例が治験を完了した。

2 週間の観察期（プラセボ投与）の後、8 週間の治療期では本薬 150mg より投与が開始され、Visit 4(Week 2)以降、トラフ時 msSBP が 160mmHg 以上又はトラフ時 msDBP が 100mmHg 以上で、かつ忍容性がある場合に 300mg へ増量された。また、Visit 5（Week 4）以降、トラフ時 msSBP が 140mmHg 以上又はトラフ時 msDBP が 90mmHg 以上の場合には、治験責任医師などが安全性及び降圧効果を考慮し、必要に応じて 300mg へ増量された。ただし、治験薬の減量は不可とされた。

FAS における Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化を表 11 に示す。なお、Week 8 評価時の本薬の各投与量の例数は、本薬 150mg が 6 例、本薬 300mg が 33 例であった。

表 11：Week 8 評価時（LOCF）のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化（CTD 一部改変）

		FAS N=39	
		msDBP	msSBP
ベースライン	平均値±標準偏差	111.6±4.52	171.7±11.72
Week 8 評価時	平均値±標準偏差	98.7±11.00	151.1±17.73
ベースラインからの変化量 (Week 8 評価時-ベースライン)	平均値±標準偏差	-12.9±10.43	-20.6±11.97

単位：mmHg

治療期の有害事象発現率は 66.7%（26/39 例）であった。治療期に 2 例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎 12.8%（5/39 例）、血中尿酸増加 7.7%（3/39 例）、頭痛 7.7%（3/39 例）、尿中たん白陽性 7.7%（3/39 例）、血中クレアチニン増加 5.1%（2/39 例）、湿疹 5.1%（2/39 例）、高尿酸血症 5.1%（2/39 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象により投与中止に至った症例は認められなかった。

申請者が設定した「臨床検査値の注目すべき変動」として、Ca 増加が 5.1%（2/39 例）、白血球数増加、K 増加及び総ビリルビン増加が各 2.6%（1/39 例）が認められた。また、治療期のいずれかの時点で、血清 K 値が 3.5mEq/L 未満となった被験者は 5.1%（2/39 例）であったが、いずれの被験者も治療期中の次の評価時には 3.5mEq/L 以上に回復した。BUN が 40mg/dL 超、血清クレアチニンが 2.0mg/dL 超を示した例はなかった。

6) 高齢者の本態性高血圧症患者を対象とした試験（添付資料 5.3.5.1-4：試験番号 2324<2005 年 4 月～20 年 月>）

65 歳以上の本態性高血圧症患者を対象に、本薬 300mg による降圧効果について、24 時間自由行動下平均収縮期血圧（以下、MASBP）値のベースラインから Week 8 評価時までの変

化を主要評価項目として、本薬 75mg に対する優越性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、アルゼンチン、オーストリア、フランス、イタリア、日本、スペイン、スウェーデンの計 62 施設で実施された（目標症例数：計 356 例）。なお、本試験では、年齢区分（75 歳未満、75 歳以上）による層別割付けが実施された。

主な組み入れ基準は、年齢 65 歳以上の本態性高血圧症の外来患者で、観察期 Visit 2 の msSBP が 140mmHg 以上 180mmHg 未満、Visit 3 の msSBP が 145mmHg 以上 180mmHg 未満、24 時間 MASBP のベースラインが 135mmHg 以上で、観察期の最後の 2 時点間の msSBP の変動が 15mmHg 以内の患者とされた。

観察期（2 週間又は 4 週間）には全被験者にプラセボが投与され、治療期（8 週間）には本薬 75、150 及び 300mg 又はリシノプリル 10mg が 1 日 1 回、朝 8 時頃に投与された。

無作為化された 355 例（本薬 75mg 群 91 例、本薬 150mg 群 84 例、本薬 300mg 群 94 例及びリシノプリル群 86 例、以下同順）全例が安全性解析対象とされ、そのうちリシノプリル群の 1 例を除いた 354 例（91 例、84 例、94 例及び 85 例）が ITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象とされた。なお、本試験における日本人の安全性解析対象は 44 例（12 例、11 例、13 例及び 8 例）、日本人の ITT 集団は 44 例（12 例、11 例、13 例及び 8 例）であった。

有効性の主要評価項目とされた、ITT 集団における Week 8 評価時 (LOCF) の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化を表 12 に示す。ベースライン時 24 時間 MASBP を共変量とし、投与群、地域、年齢区分及び投与後時間を要因とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた繰り返し測定の変分分析モデルより求めた、本薬 75mg 群と本薬 300mg 群の 24 時間 MASBP の変化量（Week 8 評価時-ベースライン）の群間差（本薬 75mg 群-本薬 300mg 群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、0.32 (-1.88~2.52) mmHg であり、両群間の MASBP の変化量の絶対値に有意差は認められなかった ($p=0.7763$ 、変分分析)。

表 12：Week 8 評価時 (LOCF) の 24 時間 MASBP のベースラインからの変化 (CTD 一部改変)

		本薬 75mg N=91	本薬 150mg N=84	本薬 300mg N=94	リシノプリル 10mg N=85
ベースライン	平均値±標準偏差	147.59±13.431	148.04±9.634	146.68±9.082	149.16±10.339
Week 8 評価時	平均値±標準偏差	138.63±14.194	140.25±11.682	137.88±13.536	137.58±12.313
変化量 (Week 8 評価時-ベースライン)	平均値±標準偏差 最小二乗平均値* (標準誤差)	-8.95±11.824 -8.35 (0.83)	-7.79±12.631 -7.06 (0.84)	-8.80±13.064 -8.67 (0.80)	-11.58±11.410 -10.19 (0.86)

単位：mmHg

*ベースライン時 24 時間 MASBP を共変量とし、投与群、地域、年齢区分及び投与後時間を要因とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた繰り返し測定の変分分析モデルより求めた

有効性の副次評価項目とされた、ITT 集団の Week 8 評価時 (LOCF) の 24 時間 MADBP のベースラインからの変化量（Week 8 評価時-ベースライン）について、ベースライン時 24 時間 MADBP を共変量とし、投与群、地域、年齢区分及び投与後時間を要因とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた繰り返し測定の変分分析モデルより求めた、本薬 75mg 群と本薬 300mg 群の群間差（本薬 75mg 群-本薬 300mg 群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、-0.59 (-1.95~0.77) であり、両群間の 24 時間 MADBP の変化量の絶対値に有意差は認められなかった ($p=0.3967$ 、変分分析)。24 時間 MASBP の T/P 比は、本薬 75、150 及び 300mg

群及びリシノプリル群でそれぞれ 0.77、0.64、0.79 及び 0.87 であった。msDBP 及び msSBP は、本薬の用量増加に伴い低下する傾向がみられた。

治療期における有害事象発現率は、本薬 75、150 及び 300mg 群及びリシノプリル群でそれぞれ 29.7% (27/91 例)、40.5% (34/84 例)、24.5% (23/94 例) 及び 30.2% (26/86 例) であり、本薬の投与量の増加に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかった。治療期にいずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった有害事象を表 13 に示す。

表 13：比較的良好にみられた有害事象：治療期（CTD 一部改変）

	本薬 75mg N=91	本薬 150mg N=84	本薬 300mg N=94	リシノプリル 10mg N=86
	n (%)			
下痢	0 (0.0)	3 (3.6)	4 (4.3)	1 (1.2)
消化不良	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.2)
尿路感染	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.2)
咳嗽	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
鼻咽頭炎	2 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)
回転性めまい	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.2)
腹痛	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (2.2)	4 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
浮動性めまい	3 (3.3)	5 (6.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
頭痛	3 (3.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	5 (5.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.2)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
動悸	2 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

死亡例は、2 例認められた。ウォッシュアウト期に腹部大動脈瘤によって 1 例が死亡し、重篤な有害事象の追跡調査期間に、治療期に本薬 75mg 群であった 1 例が結腸癌によって死亡したが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。治療期に報告された重篤な有害事象は、一過性脳虚血発作（本薬 150mg 群）及び前立腺癌（本薬 300mg 群）各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係を否定された。なお、一過性脳虚血発作は最終評価時までには消失が確認されたが、前立腺癌は、最終評価時も継続中であった。重篤な有害事象の追跡調査期間に報告された重篤な有害事象は、治験薬投与終了 4 日後に発現した多形紅斑（本薬 75mg 群）が 1 例であり、治験薬と治験薬投与終了後の治療薬のいずれとの因果関係も否定できないと判断された。なお、当該事象は、治験薬投与終了 23 日後に消失が確認された。

治療期における有害事象による中止例は 13 例であり、本薬 75 群で 5 例 5 件（そう痒症、高血圧性クリーゼ、高血圧、血圧上昇及び回転性めまい）、本薬 150 群で 2 例 2 件（高血圧性クリーゼ及び一過性脳虚血発作）、本薬 300mg 群で 1 例 1 件（高血圧）、リシノプリル 10mg 群で 5 例 9 件（咳嗽、呼吸困難、便秘、消化不良、高血圧、回転性めまい、湿疹、熱感及び紅斑）であった。

K 増加及び BUN 増加は、「臨床検査値の注目すべき変動」の基準に合致した被験者がみられたが、ほとんどの被験者の検査値は測定施設で正常値と規定されていた範囲内での変動であった。治療期のいずれかの時点で血清 K 値が 3.5mmol/L 未満となった被験者が 1 例（リシ

ノプリル群)、5.5mmol/L 超となった被験者が 5 例(本薬 75mg 群 3 例、150mg 群 1 例、300mg 群 1 例)みられたが、有害事象と判定された例はなかった。

(4) その他の試験

1) 健康被験者における結腸上皮過形成を評価した試験(添付資料5.3.3.1-5:試験番号2103<20 年 月～ 月>、参考資料)

健康被験者を対象に本薬 300mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した時の、結腸粘膜の生検検体における上皮過形成の発現をプラセボ投与時と比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国の 3 施設で実施された(目標症例数:プラセボ群 10 例、本薬群 20 例、計 30 例)。

年齢 21 歳以上 65 歳以下の男女で、スクリーニング時に大腸内視鏡検査及び生検検体の顕微鏡検査で腺腫性ポリープや炎症が無く、組み入れ可能と判断された健康被験者(合併症のない軽度～中等度の高血圧症患者は組み入れ可能とした)31 例(プラセボ群 10 例、本薬群 21 例)が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。また、30 例(プラセボ群 10 例、本薬群 20 例)が本試験を完了し、大腸内視鏡検査評価対象とされた。本薬群 1 例の中止理由は治験実施計画書違反であった。

有害事象の発現率はプラセボ群 30.0% (3/10 例)、本薬群 47.6% (10/21 例)で、いずれかの群で 2 例以上見られた有害事象は下痢(0/10 例、3/21 例)、嘔吐(0/10 例、2/21 例)、頭痛(2/10 例、2/21 例)であり、下痢の 3 例は本薬との因果関係を否定できなかったが、いずれの被験者も特に処置を要することなく治験を完了した。

粘膜生検の過形成スコア¹⁾が主要評価項目とされ、ベースラインにおいて両群ともに、いずれの粘膜生検部位(盲腸、上行結腸、下降結腸及び直腸)も過形成(スコアが 2 以上)はみられなかった。治験薬投与後、本薬群では過形成がみられた被験者はなかったが、プラセボ群では 1 例の被験者で直腸に過形成が出現した。本薬群 2 例で、ベースライン時に 0 であった過形成スコアが治験薬投与後に 1 となった。もう一つの主要評価項目とされた有糸分裂スコア²⁾について、ベースライン時の有糸分裂スコアは投与群間に差はなく、また、両群ともにいずれの粘膜生検部位においても、治験薬投与後に有糸分裂活性が上昇した被験者はみられなかった。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

¹⁾ 過形成スコア

0 No increase in crypt length (<0.5mm)

1 Increase of crypt length (≥0.5mm), without loss of goblet cells or appearance of nuclear crowding

2 Increase of crypt length (≥0.5mm) plus loss of goblet cells or appearance of nuclear crowding

3 Increase of crypt length (≥0.5mm) plus loss of goblet cells and appearance of nuclear crowding as well as superficial serrations, crypt budding, or bifurcations

²⁾ 有糸分裂スコア

0 ≤2 mitotic figures in basal 1/2 of 5 consecutive crypts

1 3-4 mitotic figures in basal 1/2 of 5 consecutive crypts

2 Any mitotic figures in superficial 1/2 of 5 consecutive crypts

3 ≥5 Mitotic figures in 5 consecutive crypts

機構は、本薬と他の RAS 阻害薬の作用機序、並びに有効性及び安全性プロファイルを比較し、本薬のメリット及びデメリット、並びに本薬の投与が特に推奨される患者集団の特徴について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ACE 阻害薬は Ang I を Ang II に変換する酵素である ACE を阻害することにより、ARB は Ang II のタイプ 1（以下、AT₁）受容体への作用を選択的に遮断することにより、それぞれ RAS を抑制する。しかし、ACE 阻害薬は、キマーゼや他の非 ACE 経路による Ang II の産生を阻害しないことから、Ang II 産生抑制は完全ではなく、長期使用では血漿中 Ang II のエスケープ現象がみられることも報告されている（Biollaz J et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 4: 966-72, 1982）。ARB は Ang II と AT₁ 受容体の結合を遮断するため、血漿中 Ang II 濃度が増加する。また、ACE 阻害薬及び ARB はいずれも代償的に血漿中レニン濃度と PRA を上昇させることから、RAS の抑制は必ずしも十分ではない。一方、本薬は RAS の起点となる酵素であるレニンを阻害することにより、血漿中レニン濃度は上昇するものの、PRA を低下させ、Ang I 以降のすべてのアンジオテンシンペプチド、特に Ang II 産生を確実に抑制し、RAS 全体を抑制することができる。

有効性について、国内 1301 試験において、本薬と ARB であるロサルタンの降圧効果が同程度であったこと、過去の臨床試験において、現在国内で市販されている ARB の有効性は ACE 阻害薬であるエナラプリルに対して非劣性であることが示されていること、及び海外臨床試験（2201、2203、2327、2306 及び 2307 試験）において、本薬と ARB 又は ACE 阻害薬の降圧効果が同程度であったことから、本薬の降圧効果は ARB 及び ACE 阻害薬と同程度であると考えられる。

安全性について、国内 1301 試験において、本薬 150mg 群、プラセボ群及びロサルタン 50mg 群の有害事象発現率はそれぞれ 50.3、42.3 及び 46.5% であり、各群の有害事象の発現内容は同様であったことから、本薬の安全性はロサルタンと同程度であることが確認された。また、海外臨床試験（2201、2203、2204、2327、2328、2303、2304、2305、2307、2309 及び 2324 試験の外国人）において、有害事象の発現率は、本薬単独群、ARB 群及び ACE 阻害薬群でそれぞれ 35.9%（1,351/3,765 例）、35.4%（271/766 例）及び 31.9%（132/414 例）と同程度であり、発現内容は、ACE 阻害薬で高頻度に発現した咳嗽を除き、同様であった。

本薬の投与が特に推奨される患者集団について、国内外臨床試験成績により、本薬は、軽症から重症の本態性高血圧症患者だけでなく、腎機能障害患者、糖尿病合併患者及び高齢者に対して有効かつ安全であることが確認されていることから、ARB 又は ACE 阻害薬と同様に、幅広い患者集団に推奨可能な薬剤になり得る。また、海外臨床試験において、降圧利尿薬（2204 試験）、Ca 拮抗薬（2305 試験）、ARB（2203 及び 2327 試験）又は ACE 阻害薬（2307 試験）と本薬を併用することにより、更なる降圧効果がみられたことから、他のクラスの降圧薬単剤で効果不十分な患者について、本薬の併用投与は有用であり、推奨される患者集団と考える。さらに、他のクラスの降圧薬で無効な患者についても、作用機序が異なる本薬への切り替え投与が有用である可能性がある。

機構は、以下のように考える。本薬は、RAS に対する抑制作用により降圧効果を発現するという点で他の RAS 阻害薬と類似していると考えられるが、本薬により、PRA が抑制されるものの、血漿レニン濃度を上昇させ、かつレニン受容体の活性化を本薬が阻害しないこと（Schefe JH et al. *J Hypertens* 26: 1787-94, 2008）、ACE 阻害薬に見られるブラジキニンを介した機序は

ARB と同様に本薬にはないこと、Ang II タイプ 2（以下、AT₂）受容体を介した作用の点で本薬と ARB は異なること等、本薬とその他の RAS 阻害薬の作用には若干の差異がある。このように、本薬はその他の RAS 阻害薬と作用機序が異なる新規作用機序の降圧薬であること、及び海外でも承認から間もないこと等から、臨床的な位置付けが確立しているとは言い難いこと、また、国内外臨床試験成績から想定される下痢のリスク等について、RAS 阻害薬の中でも本薬に特有である可能性が否定できないこと、本薬による直腸結腸の過形成のリスクが完全には否定できないことから、製造販売後に引き続き十分な情報収集を行う必要があるものの、国内 1301 試験において、本薬 150mg の有効性についてロサルタン 50mg に対する非劣性が示され、安全性についてロサルタン 50mg と同程度の有害事象発現率であり、その他の安全性情報も、概ね既存の RAS 阻害薬の成績から予想される範囲のものであったことから、本薬を高血圧症の初期治療薬として投与することは可能と考える。以上より、本薬の高血圧症治療における位置付けは、今後の臨床経験及び臨床試験の結果等の蓄積により定まっていくと考えられるものの、現時点で得られている情報から、本薬は高血圧症治療において初期治療、他剤との併用、他剤からの切り替えのいずれも制限する理由はないと考える。したがって、本薬の効能・効果は「高血圧症」とすることは妥当であると判断する。以上の判断の妥当性等については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 有効性及び用法・用量について

1) 用法について

①1日1回投与及び食事の規定を設けないことの妥当性

申請者は、本薬の投与回数について、以下のように説明した。国内 1101 試験において、本薬 75～300mg 投与時の平均 $t_{1/2}$ は 32.5～37.0 時間であり、国内 1301 試験において、本薬 1 日 1 回投与による降圧効果は、1 日 1 回投与として承認されているロサルタンに劣らないことが検証された。また、海外 2308 及び 2324 試験において、ABPM の成績から、降圧効果の T/P 比は「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）」に例示されている 0.5 以上であった。さらに、本薬の長期投与試験（国内 1202 試験）において、長期にわたって安定した降圧効果が認められた。以上より、本薬は 1 日 1 回投与が妥当であると判断した。

また、食事の規定について、以下のように説明した。食前 30 分投与とした国内 1201 試験、及び特に食事の規定を設けなかった国内 1301 試験における本薬 150mg 群とプラセボ群の msDBP の変化量の投与群間差は同程度であり、国内 1201 及び 1301 試験における本薬 150mg 群の有害事象の発現率も同様であったこと、及び、朝食 30 分後投与とした国内 1104 試験において、本薬 150 及び 300mg の降圧効果が確認されたことより、本薬申請用量の範囲内において、食事の規定は本薬の有効性及び安全性に大きな影響を与えないことが示唆されており、本薬の投与時期を空腹時又は食後に限定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、本薬の用法を 1 日 1 回投与とすることに問題はないと考える。また、食事の影響については、用量の変更以外に食事と本薬の投与タイミングの関係の変更が本薬の有効性及び安全性に影響を与えるという臨床重要な情報であると考え（「4. (i) <審査の概要> (2) 食事の影響について」参照）。

食事の影響に関連する注意喚起の添付文書での記載場所も含めた詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 用量について

①本薬の有効用量について

申請者は、本薬の有効用量について、以下のように説明した。国内 1201 試験において、msDBP の変化量は、プラセボ群 -3.2 ± 7.8 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、本薬 75mg 群 -7.2 ± 7.1 、150mg 群 -7.7 ± 8.8 及び 300mg 群 -10.7 ± 8.8 mmHg であり、用量の増加に伴い変化量の絶対値は増加した。治療期間を通して本薬 150 及び 300mg 群の血圧には安定した推移が認められた。また、国内 1301 試験において、本薬 150mg 群の msDBP の変化量は、 -8.9 ± 9.43 mmHg であり、プラセボ群 (-3.0 ± 8.18 mmHg) に比べて優れた降圧効果を示し、対照薬であるロサルタン 50mg 群 (-8.7 ± 8.02 mmHg) に対する非劣性が示されたことから、降圧薬としての有効性は示されている。さらに、海外プラセボ対照試験成績 (2201、2203、2204、2308、2327 及び 2328 試験) では、本薬 150 及び 300mg の降圧効果はいずれもプラセボに対して一貫して有意に優れていたが、75mg の降圧効果は 150 及び 300mg よりも小さく、プラセボに対する有意差がみられなかった。また、本薬 300 及び 600mg で降圧効果に大きな差がないことが示され、米国及び欧州においては、150 及び 300mg の 2 用量のみの承認を得た。以上より、本薬は 150mg 以上で臨床的に有用な降圧効果を安定して発揮し、その効果は 300mg で最大化すると考えられ、日本人高血圧症患者に対する本薬の有効用量を 150 及び 300mg と設定することが妥当であると判断した。

機構は、国内臨床試験成績より、本薬 150mg の有効性及び安全性は示されており、通常用量とすることは妥当であるとする。また、本薬 300mg を最高用量とすることについては、国内 1201 試験成績より、本薬 300mg は 150mg よりも大きな降圧効果が期待できること、本薬 150 及び 300mg 群の有害事象発現率はほぼ同程度であったこと、本薬で注意すべき有害事象と考えられる下痢の発現率は、国内 1201 試験において用量に依存して発現が増加する傾向が示唆されたが、国内 1201 試験での本薬 300mg 群の発現率は 3.5% (4/113 例)、国内 1202 試験での有害事象発現時の投与量別における本薬 300mg の発現率は 2.2% (4/184 例) であり、長期投与の 1202 試験における 52 週時点で本薬 300mg が 155/299 例に投与されており、継続的に使用可能であったこと、国内 1303 及び 1304 試験において、約 7～8 割の患者で 300mg へ増量されており、150mg で効果不十分な場合に 300mg へ増量することで、さらなる降圧効果が認められていること等を踏まえると、本薬 300mg を最高用量とすることは可能と考える。本薬の用法・用量については、以上の判断の妥当性、適宜減量投与の必要性 (次項の「②75mg (適宜減量) について」参照) を含めた専門協議での議論も踏まえた上で最終的に決定したい。

②75mg (適宜減量) について

申請時には、本薬 75mg 錠が申請され、用法・用量において適宜減量が可能となっており、申請者は、本薬 75mg を投与可能とすることの有用性について、以下のように説明した。国内外臨床試験成績から、腎機能障害患者及び高齢者では本薬の曝露量が増加する傾向があるものの、安全性には問題がなかったことから、幅広い患者集団に本薬 150mg を通

常用量として投与しても安全性が確保されると考えた。しかし、本邦での用法・用量を検討するにあたり、国内で市販されている降圧薬の多くは、医師の判断により「適宜増減」できることが添付文書で規定されていること、並びに臨床現場には多様な背景を有する患者がいることを踏まえ、場合によっては通常用量の半量から投与開始の方がリスク・ベネフィットを最適化できると考え、減量又は初期開始用量として 75mg の選択肢を含めることは有用と考えた。

機構は、食後投与で本薬の吸収が大きく低下するにもかかわらず（「4.（i）＜審査の概要＞（2）食事の影響について」参照）、本薬 75mg の有効性は食前投与で実施された国内 1201 試験でしか示されていないこと、国内 1201 試験において本薬 150 及び 300mg 群の血圧推移と比べると、75mg 群の血圧推移はやや不安定であったことから、食後投与においても本薬 75mg の有効性が担保されるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1201 試験において本薬 75mg 群の血圧推移が不安定となった原因として、本薬の血中濃度と PRA の関係、PRA と血圧の関係を踏まえて考察した結果、本薬低用量投与時では、食事及びその他本薬の薬物動態に影響を与える因子の関与によって、血漿中濃度が低下した場合、PRA の抑制が不十分となり、降圧効果が不安定となると考えられた。本薬 75mg 投与時の PRA は 150 及び 300mg 投与時と比べて高値で推移すると予想され、本薬 75mg 群の一部の患者においては降圧効果が示されたものの、より強い PRA 阻害作用が示される 150 及び 300mg と比較して、その降圧効果は不安定であり、有効性は確認できていないと考えた。また、本薬 75mg から投与開始又は減量を検討することが推奨される患者集団として、重症の腎機能障害患者（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上又は CCr30mL/min 未満）、90 歳以上の超高齢者、体液量又は塩分が明らかに減少している患者、及び極端な低体重等が想定された。国内外臨床試験に組み入れられた患者で、上記の集団に近い患者集団（血清クレアチニン 3.0mg/dL 未満の腎機能障害の患者、75 歳以上の高齢者、HCTZ 25mg 併用した患者、体重 50kg 未満の患者へ投与した時の安全性を検討した結果、条件に該当するいずれの集団においても安全性に問題は認められなかったため、これらの特別な集団を含めた幅広い患者集団において、本薬 150mg を通常用量として投与できると考えられた。さらに、安全性の観点から添付文書（案）の慎重投与又は重要な基本的注意では、特別な患者集団への投与にあたっては、患者の症状、状態を考慮しながら、慎重に投与する旨を注意喚起していることから、本薬 75mg を臨床用量として提供しなくとも本薬を適切に使用できると判断し、用法・用量（案）を「通常、成人にはアリスキレンとして 150mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mg^{*}まで増量することができる。」と変更するとともに、本薬 75mg 錠の申請を取り下げることとした。

機構は、以下のように考える。申請者は、重症の腎機能障害患者、75 歳以上の高齢者、体液量又は塩分が明らかに減少している患者（HCTZ 25mg 併用）及び低体重（50kg 未満）等の特殊集団について、国内外臨床試験成績から安全性に問題は認められず、本薬 150mg は、多くの患者で問題なく使用できると主張しているが、臨床現場においては臨床試験に組み入れられた患者よりも多様な背景を有する患者に投与されることが想定され、特に申請者の考察で検討されたリスク因子を、複合的に有する患者において、より低い開始用量が必要とされる可能性がある。さらに、本薬は、BA が低く、吸収に対する食事の影響も

^{*}新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：1 日最大投与量は 300mg まで）

みられるという特徴を有し、また、シクロスポリンやアトルバスタチンとの併用で示されたように、他剤との相互作用で本薬の血漿中濃度が上昇するという問題もあることから、本薬の用法・用量に 75mg が含まれた方が、低用量域での調節が可能になり、降圧薬としての利便性は高まるとともに、本薬を安全に使用できると考えられる。

以上を踏まえ、機構は、本薬 75mg を臨床現場に提供する必要がないか、再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。機構の指摘を踏まえ、本薬 75mg を臨床現場に提供する必要がないか検討した結果、本薬の曝露量が増加する可能性がある場合でも、既に「併用注意」としているシクロスポリンのような P-糖たん白質の非常に強力な阻害薬との併用時を除き、本薬 150mg を投与した時の曝露量は 300mg の最大曝露量を超えることはなく、臨床用量 150～300mg の範囲では安全性が確認されていることから、本薬 150mg 投与時の曝露量の変動は、安全性の観点で問題となる可能性は少ないと考えられた。また、国内長期投与試験結果では、試験終了時まで本薬 75mg を投与された患者が 95 例と 1/4 程度存在したものの、国内外臨床試験成績から本薬 75mg の降圧効果は 150 又は 300mg と比較して不安定であったこと、低血圧の発現率も含め 150mg の安全性はプラセボと比較して同程度であったことから、血圧コントロールの状況に応じて 75mg を使用する必要はないと考えられ、75mg を臨床現場に提供する意義は低いと判断した。

以上より、150mg 投与時の本薬血漿中濃度の変動と有効性及び安全性の関係を考慮しても、75mg を臨床用量とする意義は低いという判断に変更はなく、75mg を臨床現場に提供しなくても、150mg で幅広い患者を対象に安全に使用できると判断している。

機構は、申請者の判断を踏まえて、本薬 75mg を用量に含めないことについて、以下のように考える。本薬の曝露量を増大させる因子を併せ持つ患者の存在も含め、高血圧症患者の背景の多様性を踏まえると、特に安全性の観点から、本薬の用法・用量に 75mg の選択肢があることが望ましいが、国内臨床試験において本薬 150 及び 300mg の有効性及び安全性が示されたこと、国内第Ⅲ相試験では本薬 150mg で多くの患者に開始用量として安全に投与できたこと、75mg の食後投与による降圧効果が担保されていないこと等から、総合的に判断し、用量範囲を 150～300mg として、本薬を降圧薬として承認することは可能と考える。ただし、75mg 投与の選択肢がないことにより必要となる注意喚起、特に、相互作用により本薬の血漿中濃度が上昇する薬剤との併用時（「4. (ii) <審査の概要> (2) 薬物相互作用について」参照）、並びに腎機能障害患者等の特殊集団の安全性確保に関しては、本薬投与の可否も含めて、次の「(3) 安全性について」の項で慎重に検討する。75mg を用法・用量に加えないことについては専門協議の意見も踏まえ、最終的に決定したい。

(3) 安全性について

申請者は、国内外の臨床試験成績から、本薬投与により有害事象の増加又は臨床検査値の変動が認められる重要な特定されたリスクとして、下痢、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、発疹、血管浮腫及び高 K 血症を、また、本薬との関係は特定されていないが、重要な潜在的风险として、直腸結腸の過形成、末梢性浮腫、低血圧及び腎機能障害を挙げた。

これらのうち、主要な、又は他の RAS 阻害薬や他の降圧薬から類推できないリスクとして、高 K 血症、下痢及び直腸結腸の過形成、血管浮腫に係る安全性、並びに投与対象となる特殊患者集団のうち、国内臨床試験成績から特に注意が必要と考えられた腎機能障害及び高齢者での安全性に関して、さらに、RAS 阻害薬に共通の問題と考えられる妊婦への投与の可否について以下に詳述する。

1) 高K血症について

機構は、国内外臨床試験で血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた症例の背景を精査し、血清 K 値上昇のリスク因子を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内短期プラセボ対照試験（1201 及び 1301 試験）、国内長期非盲検試験（1202 試験）、腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした国内試験（1303 試験）、重症高血圧症患者を対象とした国内試験（1304 試験）、海外短期プラセボ対照試験について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、腎機能（推定糸球体ろ過率（以下、eGFR）：60mL/min/1.73m² 未満、60mL/min/1.73m² 以上）、糖尿病の有無及び投与前血清 K 値（4.5mEq/L 以下、4.5mEq/L 超）の背景因子別に、本薬投与後血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた症例の割合を検討するとともに、合併症及び治験期間中の併用薬の影響についても検討した。

その結果、年齢 65 歳以上及び、eGFR：60mL/min/1.73m² 未満、投与前血清 K 値の高値、ARB 併用の症例で高 K 血症の発現頻度が高い傾向にあった。年齢について、本薬群では 65 歳以上で血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた割合が高かった（1201 及び 1301 試験併合、本薬単独投与症例：65 歳未満 4.5%（25/555 例）、65 歳以上 11.5%（10/87 例）、1202 試験、本薬投与症例：65 歳未満 8.2%（25/305 例）、65 歳以上 15.4%（6/39 例））が、プラセボ群（1201 及び 1301 試験併合：65 歳未満 3.3%（8/242 例）、65 歳以上 7.7%（2/26 例））との間で発現割合に大きな差はなかった。腎機能について、腎機能障害患者を対象とした国内 1303 試験では、本薬の投与により血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた症例の割合は 32.5%（13/40 例）であった。投与前の血清 K 値について、国内短期プラセボ対照試験で本薬の投与により血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた症例の割合は、本薬投与前の血清 K 値 4.5mEq/L 超で 19.5%（22/113 例）であり、本薬投与前の血清 K 値 4.5mEq/L 以下の 2.5%（13/529 例）より高かった。ARB の併用について、海外短期プラセボ対照試験において血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた症例の割合は、ARB 併用集団で 14.5%（85/588 例）であり、本薬単独投与集団の 7.4%（195/2652 例）より高かった。腎機能障害患者ではベースラインの血清 K 値が高い患者が多く、その変動が大きかったことにより本薬の投与後に血清 K 値が 5.0mEq/L 超となった症例の割合が高くなったものと考えられた。一方、合併症や併用薬には一定の傾向は認められなかった。以上の結果から、本薬による血清 K 値上昇リスクは小さいが、血清 K 値が高値の患者、腎機能障害患者、ARB 併用患者において、本薬投与により血清 K 値が 5.0mEq/L を超える可能性が高いと考えた。また、その他、海外臨床試験の成績から ACE 阻害薬の併用でも血清 K 値が上昇する可能性が高いと考えられた。

機構は、以下のように考える。RAS を抑制する本薬では、結果的に血清 K 値の上昇を来す懸念があること、国内臨床試験の併合解析において、血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた割合が、本薬 150 及び 300mg 群において、それぞれ 4.8%（20/414 例）及び 8.8%（10/113 例）であり、

対照薬であるロサルタン（4.0%（12/302 例））より高い傾向であったことを踏まえると、本薬投与時の血清 K 値について、適切な注意喚起が必要であると考え。また、本薬投与による血清 K 値上昇のリスク因子として、申請者が提示した 65 歳以上、投与前血清 K 値高値、eGFR 低値及び ARB 併用のいずれについても注意が必要である。しかしながら、これらのリスク因子は他の RAS 阻害薬においても認められており、他の RAS 阻害薬と比較して本薬の安全性が大きく劣る臨床試験成績は得られていないことから、これら既承認薬と同様に、高 K 血症の患者及び重篤な腎機能障害のある患者が慎重投与とされ、RAS 阻害薬併用時、腎機能障害、糖尿病等により血清 K 値が高くなりやすい患者についても、添付文書（案）において注意喚起されていることは妥当と考える。一方、高齢者において血清 K 値高値の頻度が高い旨の注意喚起が必要と考えられる。本薬投与時の血清 K 値上昇に関する情報提供の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 下痢について

機構は、「(2) 2) ①本薬の有効用量について」で議論したとおり、臨床試験成績から高用量の本薬を投与した時に下痢のリスクが増加する可能性が示唆されたことから、その要因について、血中濃度及び消化管内の本薬による直接的な曝露の両面から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。下痢について、臨床試験でみられた下痢は、本薬の RAS に対する薬理作用に関連した変化と推察された。小腸において RAS は、水電解質の輸送に関与しており、Ang II は AT₂ 受容体を介して Na 及び水の再吸収を、AT₁ 受容体を介してこれらの分泌を誘導することから、腸管上皮における Na 及び水の通過量は、AT₂ 及び AT₁ 受容体の相対的活性化に依存すると考えられている。

血漿中本薬濃度に関して、国内 1301 試験で下痢が 3 例発現したが、本薬のトラフ時血漿中濃度は、3 例中 2 例で平均値よりも低く、血漿中本薬濃度と下痢の発現に関連を示す傾向はなかった。海外 2103 試験で下痢を発現した 3 例の粘膜中濃度は、全被験者の平均値と比較して低かったが、事象発現時の粘膜検体は採取しておらず、消化管に滞留した本薬の直接的な曝露の影響は不明であった。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序は PRA の阻害であり、Ang II の産生を抑制することを踏まえると、下痢の発現機序が AT₂ 及び AT₁ 受容体の相対的活性化とする申請者の回答には疑問が残る。本薬の血中濃度と下痢との関連性、消化管内の本薬濃度と下痢との関連性については明らかにならなかったことから、投与量によらず下痢が発現する可能性がある。添付文書（案）において、下痢は「その他の副作用」の中で「頻度 1%以上」の項に記載されており、副作用としての重篤度に鑑みてもこの注意喚起は妥当であると考え、他の RAS 阻害薬と比較して下痢が本薬に特徴的な副作用であるのであれば、本薬を臨床現場に導入するにあたっては、適切な情報提供の方策を検討する必要があると考える。以上の判断の妥当性について、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

3) 直腸結腸の過形成について

機構は、非臨床試験成績から、高用量の本薬を投与した時に直腸結腸の過形成が発現する可能性が示唆されたことから、その要因について、血中濃度及び消化管内の本薬による直接

的な曝露の両面から考察するよう求め、さらに、必要に応じて市販後の安全性に係る対策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。直腸結腸の過形成について、ラットを用いた機序検討試験では3日間の混餌投与により盲腸及び結腸の粘膜過形成が認められ、休薬による回復性が確認された。1及び4週間反復投与機序検討試験で実施したトキシコゲノミクス検査の結果、空腸、回腸、盲腸及び結腸の遺伝子発現プロファイルの変化は組織学的変化と概ね一致することが確認され、本薬投与により発現した下部消化管の変化は、本薬の局所刺激性による炎症反応並びに細胞増殖及び成長因子の誘導で示される上皮反応からなる粘膜上皮の毒性変化と推察された。長期反復投与毒性試験におけるマーモセット並びに予想臨床最高用量である300mgを8週間投与したヒトにおいては消化管の増殖性変化が認められなかったことから、げっ歯類でみられた本薬投与による下部消化管粘膜における病変の発現には、種差があるものと考えられた。また、本薬は非遺伝毒性物質であり、非遺伝毒性物質の発がん性には閾値が存在することが一般に認められている。

ラットに、がん原性試験の無毒性量である276mg/kg/日を投与した時の糞中本薬濃度並びに空腸、回腸、盲腸及び結腸の組織中本薬濃度を、300mgを投与したヒトの便中及び消化管組織中本薬濃度と比較した結果、糞便中濃度で7～11倍、消化管組織中濃度で6倍の安全域が認められた。ラットの摘出結腸標本を用いた*in vitro*試験の結果から、ラットにおける本薬の局所刺激性に対する感受性は、ヒトと比較して高いことが示唆されており、ヒトにおける真の安全域はさらに広いものと考えられた。また、マーモセットを用いた13及び39週間反復投与毒性試験の最高投与量において、ヒトと比較して最大12倍の糞便中薬物濃度が確認されたが、本薬投与に関連した消化管の組織学的変化は認められなかったことから、ヒトにおける安全性が支持されるものとする。

薬物動態を検討した国内臨床試験では直腸結腸の過形成は発現しなかったため、75～300mgの用量範囲における血漿中本薬濃度と直腸結腸の過形成の関連性は不明である。

今後の情報収集としては、米国での承認時に、長期投与時の本薬の消化管への影響をさらに精査する必要があるとの指摘を受けたことから、海外では製造販売後臨床試験及び大規模臨床試験において消化器症状について詳細な情報を収集するとともに、本薬長期投与時の消化器への影響を検討することを計画した。国内でも製造販売後も継続的に情報収集を行う予定である。現在、国内外で実施中の本薬の臓器保護効果を検討するための大規模臨床試験において日本人の情報を収集しており、これらの情報も含め、得られた情報を基に必要な対応を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。本薬の血漿中濃度と直腸結腸の過形成との関連性、消化管内の本薬濃度と直腸結腸の過形成との関連性については明らかになっていないが、臨床試験における当該事象の発現率が低く、臨床的な影響については明らかではないこと等から、現時点では、本薬に特有な事象である可能性に留意する必要があるものの、直腸結腸の過形成が臨床的に大きな問題とはならないものとする。一方、本薬の直腸結腸の過形成に関する短期的な安全性については、海外2103試験において、内視鏡検査及び生検によって確認されているものの、長期投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査の計画においては、消化器関連の有害事象を適切に収集できるよう配慮する必要があると考える。さ

らに、今後国内外の臨床試験で得られる安全性情報も踏まえて、新たな安全性対策の必要性を随時検討すべきと考える。

直腸結腸の過形成に関する情報提供の詳細や、製造販売後の情報収集に関する計画の妥当性については専門協議の議論も踏まえて最終的に決定したい。

4) 血管浮腫について

申請者は、RAS に作用する薬剤で懸念される副作用の一つである血管浮腫について以下のように説明した。血管浮腫の発現には主に ACE 阻害薬によるキニナーゼ II 阻害の影響が示唆されている (Vleeming W et al. *Drug Saf* 18: 171-88, 1998) が、ACE 阻害薬で血管浮腫が発現した症例に、キニナーゼ II 阻害作用がない ARB を投与した時に再度血管浮腫を発症したことも報告されていること (Dykewicz MS. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4: 267-70, 2004) から、本薬により血管浮腫が発現する可能性は否定できない。しかしながら、すべての国内臨床試験 (2324 試験の日本人被験者を含む) において、血管浮腫に関連する有害事象 (血管浮腫、及び顔面や咽頭の浮腫に関連する事象) は認められなかった。また、併合解析対象としたすべての海外臨床試験 (参考資料とした海外臨床試験 18 試験のうち、2006 年 12 月 31 日までに完了した 15 試験、評価資料とした海外 2308 試験及び 2324 試験に参加した外国人データを加えた合計 17 試験) の血管浮腫に関連する有害事象の発現率は、本薬が投与された全症例に対して 0.1%未満であった。血管浮腫が、重篤な有害事象として本薬群の 2 例に認められ、いずれの症例も治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが、治験薬投与中止又は対症療法により短期間 (それぞれ 11 及び 6 日) で回復した。さらに、血管浮腫に関連する有害事象は、本薬群で高頻度に発現することではなく、本薬の用量増加、他の降圧薬との併用及び投与期間の延長に伴う発現率の増加もみられなかった。以上より、本薬による血管浮腫が発現するリスクは小さいと考えた。

機構は、申請者の説明を概ね妥当であると考えるが、欧州医薬品庁が本薬承認後の 2009 年 2 月 19 日付で、過去に本薬を使用した際に血管浮腫 (皮下組織の腫脹) が生じたことのある患者には本薬を禁忌とし、血管浮腫の徴候を呈したすべての患者は本薬による治療をただちに中止し、医師の診察を受けるべきであるとの警告を製品情報に追加するよう勧告したことも踏まえ、本薬により血管浮腫が発現するリスクがあることを適切に情報提供する必要があると考える。本薬による血管浮腫のリスクについて、添付文書 (案) における注意喚起の詳細については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

5) 腎機能障害患者への投与について

申請者は、本薬の腎機能障害患者への投与に関して以下のように説明した。日本人の軽症から中等症の腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした国内 1303 試験では、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中本薬濃度が増加する傾向がみられたが、国内 1303 試験における本薬 75~300mg の降圧効果は、腎機能が正常な本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験 (国内 1201 試験) 及び検証試験 (国内 1301 試験) と同程度であり、安全性についても、腎機能の低下に伴い本薬の曝露量は増加するものの、有害事象の発現率に大きな差はなかった。また、海外 2209 試験において、軽症から重症の腎機能障害患者の薬物動態を、性別、人種、年齢及び体重をマッチングさせた腎機能が正常な健康被験者と比較した結果、腎機能障害患者

の曝露量は、健康被験者と比べて高い傾向がみられたものの、曝露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。以上より、腎機能の低下は、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を与えないと考えた。

機構は、以下のように考える。血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満の腎機能障害患者における本薬の使用については、「1) 高 K 血症について」の項で議論したとおり、高 K 血症の発現率が 30%を超えており、慎重投与とすることが妥当である。血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満であっても、日本人の GFR 推算式 ($eGFR$ (男性) = $194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ 、 $eGFR$ (女性) = $eGFR$ (男性) $\times 0.739$) に基づけば、CKD ステージ 4 以上に該当する症例が多く存在すると考えられること、重篤な腎機能障害の患者では降圧に伴って腎機能の低下を来しやすいため、腎機能低下の悪循環に陥るおそれがあり、RAS 阻害薬以外の降圧薬でも慎重投与として注意喚起がされていること等に鑑み、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者に限定して、慎重投与とすることは注意喚起として不十分であり、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上に限らず、腎機能低下患者では慎重に投与されるべきである。以上の判断の妥当性について、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

6) 高齢者への投与

申請者は、高齢者への投与に関して以下のように説明した。非高齢者（18 歳以上 45 歳以下）及び高齢者（65 歳以上）を対象に、本薬の薬物動態に対する年齢の影響を検討した海外 2217 試験において、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（高齢者/非高齢者）は、それぞれ 1.57 及び 1.28 であった。しかしながら、国内臨床試験（国内 1201 及び 1301 試験併合）では、msDBP の変化量は、本薬 150mg において、65 歳未満（355 例）及び 65 歳以上（59 例）でそれぞれ -8.6 及び -8.3mmHg、本薬 300mg において、65 歳未満（103 例）及び 65 歳以上（10 例）でそれぞれ -10.7 及び -10.5mmHg であり、年齢別で大きな差は認められなかった。msSBP の変化量も同様に年齢別で大きな差は認められなかった。本薬投与時の有害事象発現率は、それぞれ 52.8%（293/555 例）及び 44.8%（39/87 例）であり、違いは認められなかった。65 歳以上で 2 例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎 13/87 例（14.9%）、ALT 増加 2/87 例（2.3%）、AST 増加 2/87 例（2.3%）、頭痛 2/87 例（2.3%）であり、65 歳未満と同程度の発現頻度であった。また、海外臨床試験においても、年齢別の本薬の有効性及び安全性は同様であった。以上のように、国内外臨床試験において高齢者集団と非高齢者集団の本薬の有効性及び安全性は同様であり、曝露量の差は臨床効果に大きな影響を与えないことが示唆されたことから、高齢者に対する用量調節は不要と考えた。ただし、一般的に高齢者では生理機能が低下しており、慎重に投与することが望ましいことから、添付文書（案）の使用上の注意の「5.高齢者への投与」に一般的な注意喚起を記載した。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験に組み入れられた高齢者の患者数は限られており、高齢者及び非高齢者における本薬の有効性及び安全性の厳密な比較はできないものの、提出された臨床試験成績等から、高齢者であることのみを理由に、本薬の用量を調節する必要まではない。一方、高齢者では高 K 血症の発現リスク上昇することを考慮すると、高齢者を慎重投与として、注意喚起する必要がある。また、添付文書（案）の高齢者への投与において、「臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない」と記載されているが、臨床試験においては、臨床現場で降圧薬

が広く使用される 75 歳以上の高齢者がほとんど組み入れられていないことも踏まえ、本来、降圧治療において注意を要する集団に関する情報提供として適切であるか疑問がある。高齢者に対する注意喚起の詳細及び妥当性について専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

7) 妊婦への投与について

国内の既承認の ACE 阻害薬及び ARB では、妊娠中期及び末期に投与された患者で、羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等が見られたことを理由として、妊婦への投与は禁忌とされており、さらに、妊婦等への投与の項で、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと、また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止することと注意喚起されている。一方、申請者は、本薬について、添付文書（案）で、妊娠中期及び末期のみを禁忌とすることを主張しているが、妊婦等への投与の項では、「妊婦初期又は妊娠を計画している婦人への投与は避け、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること」と注意喚起しており、実質的に妊娠初期と判明した患者も含め、妊婦への投与を否定している。類薬において胎児に生じる可能性がある事象の重大性に鑑み、本薬が胎盤を通過することも踏まえると、本薬を妊婦に投与することに類薬と同様の危険が伴うことを認識した上で、類薬とは異なる注意喚起をすることは不適切であり、機構は、妊娠初期と中期の厳密な区別はできないことも考え合わせ、妊婦への本薬の投与は禁忌とすべきと考える。以上の判断の妥当性について、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(4) 製造販売後の調査等について

申請者は、本薬の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。製造販売後調査は、集計対象予定症例を 3,000 例として、観察期間 1 年間の特定使用成績調査を実施する。本調査において、合併症及び高血圧症の治療における併用薬等の患者背景、及び本薬投与中の血清 K 値とともに血清クレアチニン及び血中尿素窒素の推移を重点的に調査する予定である。なお、本調査に高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者が組み入れられた場合には、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性に関する問題点の有無を検討する予定である。また、現時点で得られている非臨床及び臨床試験の結果から、本薬投与により有害事象の増加又は臨床検査値の変動が認められる重要な特定されたリスクとして、下痢、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、発疹、血管浮腫及び高 K 血症が挙げられ、本薬との関係は特定されていないが、重要な潜在的リスクとして、直腸結腸の過形成、末梢性浮腫、低血圧及び腎機能障害が想定されたことを踏まえ、これらに関する情報も収集する。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験で十分なデータが得られなかった、75 歳以上の高齢者における有効性及び安全性について、製造販売後調査で情報収集することは重要と考える。また、審査時に論点となった併用薬との相互作用については、特に CYP3A4 阻害薬、P-糖たん白質阻害薬との併用について収集するための具体的な方策、可能であれば患者の服薬パターンとして食後服用か食前服用かの情報を収集することが望ましいと考える。申請者が提示

した製造販売後の調査計画の骨子（案）は概ね妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論も踏まえ、さらに検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められ、治験依頼者のモニタリングにおいて当該事実を把握しておらず手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい事例が認められたが、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、本薬の有効性について、プラセボに対する有意な降圧効果及びロサルタンと同程度の降圧効果が示されたと判断した。安全性について、本薬で特に注意すべき副作用として消化管障害等が懸念され、今後も引き続き情報収集する必要があるものの、それら以外の有害事象の種類や頻度等の発現状況は、既承認の RAS 阻害を主作用とする降圧薬である ACE 阻害薬及び ARB の安全性情報と比較して特別の懸念を示唆するものではなく、高血圧症治療薬として忍容可能であると考えられた。したがって、適切な注意喚起がなされるのであれば、本薬の承認の可否に関わる大きな問題はないものと判断した。本薬を臨床現場に提供するにあたって必要な注意喚起、製造販売後の情報収集等の詳細に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 5 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名] ラジレス錠 150mg
[一 般 名] アリスキレンフマル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日 (医薬品製造販売承認申請)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

(1) 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門委員から、本薬は新規作用機序の降圧薬であり、期待される薬剤であるものの、代替可能な降圧薬が多数あることを踏まえると、長期投与時の有効性及び安全性に関する経験が蓄積するまでは普及を急ぐ必要はないとの意見、レニンを長期間阻害し続けることのメリット及びデメリットは、今後長期間検討していくべきであり、製造販売後に得られる情報が重要であるとの意見が出され、本薬の高血圧症治療における位置付けは、今後の更なる情報の蓄積により定まるとの機構の考えは、専門委員から支持された。また、効能・効果については、専門委員から、「高血圧症」とすることが妥当との意見が出された一方、本薬の有効性を検討した試験のほとんどが本態性高血圧症を対象としており、二次性高血圧症を効能・効果に加えるにはエビデンスが不足しているとの意見等が出された。臨床試験成績並びに類薬の承認状況及び使用実態等を基に、本薬により期待される効果、本薬の投与により安全性上の懸念がある「高血圧症」の有無等について議論され、最終的に、本薬投与が適切な患者が臨床現場で選択されることは前提となるが、既存の降圧薬の効能・効果も参考に、「高血圧症」とすることが妥当とした機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 用法・用量について

1) 食事の影響について

専門委員から、食事と本薬服用のタイミングを変えない旨の注意喚起をした上であれば、新規作用機序を有する本薬を臨床現場に提供する意義はあるとの意見、食事の有無による曝露量の変動は本薬の安全性に影響しうと考えられるが、有効性という観点からは食事の影響は小さいものと考えられるとの意見、本薬の消化器刺激性に懸念があるのであれば、食後投与とする方が安全な可能性があるとの意見、本薬の曝露量に対する食事の影響は明らかであり、用法・用量を食前投与の国内第Ⅱ相試験成績を主な根拠として設定したにもかかわらず、国内第Ⅲ相試験では食事の規定 (食前・食後投与) を設けなかったため、国内第Ⅲ相試験の成績をもって、プラセボ及びロサルタン 50mg を対照として

本薬 150mg の有効性及び安全性を検証・確認したと言えるのか疑問であるとの意見、有効性及び安全性のいずれにも懸念が残るので、食事と服用時期の関係と安全性及び有効性の関係の検討は、製造販売後ではなく承認前に検討すべきとの意見等が出された。これらの意見も背景に、食事の影響について改めて議論したところ、食事と本薬服用のタイミングを基本的に変えないことが前提となるが、高血圧症治療薬の用量は血圧を診ながら慎重に調節していくこと、国内臨床試験で、本薬 150mg を食前投与で開始しても、大きな問題は起きていないこと等から、食事の影響が本薬の承認の可否にかかわる問題とは言い難いとの意見等が出され、最終的に、患者ごとに食事と服用時期の関係は一定であることが望ましいこと及び食事と本薬服用のタイミングを変えた場合には症状の変化に注意することを注意喚起するのであれば、本薬を臨床現場に提供することは可能とした機構の意見は専門委員から支持された。

また、患者ごとに食事と服用時期の関係は一定であることが望ましいことは用法・用量に関連する使用上の注意の項に記すべき临床上重要な情報であり、併せて、重要な基本的注意の項等に、食事と本薬服用のタイミングを変えた場合には症状の変化に注意する旨注意喚起すべきとした機構の意見は専門委員から支持された。

2) 通常用量について

国内第Ⅲ相試験において、本薬150mgを通常用量とすることが可能と判断できる有効性及び忍容可能な安全性は示されており、国内第Ⅱ相試験及び長期投与成績の成績等も踏まえると、本薬300mgを最高用量とすることも可能とした機構の判断は、専門委員から支持された。なお、本薬の曝露量の変動幅が非常に大きい原因の一つである本薬のBAが非常に低いこと並びに C_{max} 及びAUCの個体内及び個体間変動が大きいことを注意喚起すべきとの意見で専門委員の意見は一致した。

3) 75mg を用量に加えないことについて

本薬の用法・用量について、申請者が75mgの選択肢を臨床現場に提供しないとの方針に変更したことに対し、専門委員の大半から、本薬の臨床試験成績や薬物動態の特徴を踏まえると、75mgで有効性が期待できる患者、150mgでは安全性が確保できない患者は存在すると考えられるため、75mgを投与できる選択肢は必要である旨の意見が出された。また、申請者が示した理由をもって75mg錠の承認申請を取り下げを了承すべきではないとの意見、腎機能低下患者では150mgの投与で安全な治療はできないことも想定され、75mgの選択肢をなくするのであれば150mgを初期投与量とする安全性試験を承認前に追加実施すべきであるとの意見も出された。しかしながら、75mg投与の選択肢を用法・用量に含めないことを前提として再度検討したところ、150mgより低用量の投与ができないことにより、本薬を投与することが適切でない患者が増えることは否めないものの、本薬の曝露量に影響を及ぼす要因について、適切に情報提供した上であれば、臨床現場に本薬を提供することは可能であるとした機構の判断は、最終的に専門委員から支持された。

以上のような議論を経て、150mgより低用量の投与が適切と考えられる患者では、本薬が選択されないよう注意喚起されるのであれば、本薬の用法・用量は、「通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mg*まで増量することができる。」とすることで差し支えないとの機構の判断は、最終的に専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、以下のように回答した。用法・用量に関連する使用上の注意の項に「本剤の空腹時投与は、食後投与に比べて C_{max} 及び

*新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：1日最大投与量は300mgまで）

AUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、本剤服用時期を患者ごとに空腹時又は食後のいずれかに規定し、可能な限り毎日同じ条件で服用すること。」を、重要な基本的注意の項に「本剤の空腹時投与は、食後投与に比べて C_{max} 及びAUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、本剤服用時期を変更する場合には症状の変化に特に注意すること。」及び「本剤はバイオアベイラビリティが低く個体間変動が大きいため、種々の要因により臨床用量で推定される血中濃度を上回る可能性がある。本剤の投与に際しては患者ごとの背景を十分に考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断すること。」を記載する。さらに、薬物動態の項に「本剤の絶対バイオアベイラビリティは約2%～3%であった。健康成人（空腹時）の個体内変動の変動係数（CV%）は C_{max} で53%、AUCで34%であり、個体間変動のCV%は C_{max} で76%、AUCで54%であった。」を追記する。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

(3) 安全性について

1) 高 K 血症について

RAS 阻害薬に共通する高 K 血症の発症機序が想定されること、及び国内臨床試験の併合解析において、血清 K 値が 5.0mEq/L を超えた割合が、ロサルタン 50mg、本薬 150mg、本薬 300mg 群の順に高くなる傾向がみられたことから、既存の ACE 阻害薬や ARB と同様の高 K 血症に係る注意喚起が必要であり、さらに、国内臨床試験成績から「高齢」が血清 K 値上昇のリスク因子の一つであることが示唆されたことを追記すべきとした機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、慎重投与の項の「高カリウム血症の患者」に高齢がリスク因子であることを追記する旨回答した。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

2) 直腸結腸の過形成について

機構は、非臨床試験成績から、本薬に特有のリスクである可能性が示されている直腸結腸の過形成について、以下のように判断した。当該事象は国内臨床試験では認められておらず、海外臨床試験における発現率も低いこと等から、現時点では、注意すべき副作用として添付文書上で注意喚起することが望ましいものの、当該副作用が発現する可能性に留意しながら、投与されるのであれば、臨床的に大きな問題とはならないと考えられる。一方、海外では直腸結腸の過形成の評価を目的とした市販後臨床試験が実施中であり、対象疾患に相違はあるものの、日本人が組み入れられる国際共同臨床試験が今後実施されることも想定されることから、本薬の製造販売後調査から得られる情報とともに逐次評価し、必要に応じて安全対策の適切性等を検討する必要がある。これに対し、専門委員から、過形成は発癌に直接繋がるとは言いきれず、当該事象の懸念を検討するにしても長期間の大規模な検討が必要であることから、現時点の対応として機構の提案は妥当との意見等が出され、製造販売後の当該事象に係る調査項目の妥当性も含めて機構の判断は支持された。

3) 血管浮腫について

添付文書（案）での、本薬による血管浮腫の懸念に関する記載の妥当性について議論され、新たな情報が得られるまでは、案の通りで差し支えないとの意見で専門委員の意見は一致した。

4) 腎機能障害患者への投与について

専門委員から、腎機能の低下に伴い本薬の曝露量は増加するものの、国内臨床試験では本薬による有効性及び有害事象の発現状況に大きな差はなかったこと等を理由に、腎機能の低下は、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を与えないとする申請者の主張は、適切ではなく、血清 K 値の上昇は血清クレアチニン値 3.0mg/dL 未満の腎機能低下患者にも高頻度に認められていること等を踏まえ、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 未満の患者を慎重投与から除外することは不適切であるとの意見等が出され、腎機能低下患者であれば、血清クレアチニン値によらず慎重投与の対象とすべきとした機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、血清クレアチニン値によらず腎機能低下患者を慎重投与とする旨回答した。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

5) 高齢者への投与について

高齢者における高 K 血症のリスクの上昇等も踏まえ、既存の RAS 阻害薬と同様に、高齢者を「慎重投与」とする必要があるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、高齢者を慎重投与とする旨等回答した。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

6) 薬物相互作用について

本薬の AUC はシクロスポリンとの併用により約 5 倍に、アトルバスタチンとの併用により約 1.5 倍に上昇することが明らかとなっていること、本薬の用量として 150mg より低用量の選択肢がないため、曝露量の 5 倍の変動により、申請者が忍容性が示されていると主張する本薬 600mg 投与時の曝露量を超える患者が出てくる可能性が十分考えられること、降圧薬の選択肢が他にも多くあること等を踏まえ、シクロスポリンは併用禁忌とし、アトルバスタチンを併用注意の項に記載することが妥当とした機構の意見について、専門委員から、処方医が本薬とシクロスポリンの薬物動態特性を理解していれば、併用注意でもよいとの意見が出されたが、患者の安全確保を重視すれば、シクロスポリンは併用禁忌とし、アトルバスタチンは薬剤名をあげて注意喚起するのが妥当との意見が出され、最終的に機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、シクロスポリンは併用禁忌とし、アトルバスタチンを併用注意の項に追記する旨等回答した。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

7) 妊婦への投与について

ACE 阻害薬及び ARB では胎児へのリスクが大きいことから妊婦は禁忌とされていること、申請者が本薬においても ACE 阻害薬及び ARB と同様のリスクを想定していること、本薬が胎盤を通過することが動物実験で明らかとなっていることから、妊婦等への投与を禁忌とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）を整備するよう求め、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与を禁忌とする旨回答した。

機構は、申請者の回答を適切と判断した。

(4) 製造販売後の調査等について

申請者が提出した、集計対象予定症例 3,000 例、観察期間 1 年間の特定使用成績調査を実施する計画の骨子（案）について、専門委員から、製造販売後には、多様な背景を有する高血圧症患者に長期間投与されることが想定されるが、RAS をこれまでにない上流で長期間阻害することの影響、個々の患者の長期的な推移の中で出てくる合併症及びその治療薬が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は、ほとんど明らかになっていないことを踏まえると、相談者が提示した規模の特定使用成績調査では十分とは言い難く、当該調査はその後重点的に調査すべき項目を探索するための調査と位置付けるのが妥当との意見、曝露量の予期しない又は必要以上の上昇による投与中止も考えられるため、本薬の投与が中止された患者での中止理由及びその際必要となった処置に関する情報を収集すべきとの意見、機構が調査する事項にすべきと考えた 75 歳以上の高齢者における安全性及び有効性、CYP3A4 阻害薬、P-糖たん白質阻害薬との併用時の安全性及び有効性、食事と服用時期の関係と安全性及び有効性の関係の検討に加えて、下痢を中心とする本薬の消化管における副作用について、非臨床試験で指摘された本薬の局所刺激性との関係についてさらに情報の収集が必要との意見等が出された。

機構は、これらの意見等を踏まえ、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことが懸念される腎機能低下、高齢者、低体重等の患者について、それぞれの患者背景ごとに安全性及び有効性を検討することが可能な症例数が、確保される見積もりなのか説明するよう求めた。また、併用薬や本薬の投与が中止された理由に関する情報も含め、適切な調査を実施するための具体的調査項目を検討するよう求めた。

申請者は、特定使用成績調査実施計画及び調査票の案を提出し、以下のように回答した。類薬（ARB）での製造販売後調査の経験から、機構が指摘したような患者背景の違いによる安全性及び有効性は、集計対象予定症例 3,000 例にて検討可能と考える。また、実施予定の特定使用成績調査で問題点・疑問点が見出された場合等には、それらの要因を検出又は確認するため、新たに特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施を検討する。

機構は、調査票等の詳細については、さらに整備等する必要はあるものの、申請者の調査計画案等は概ね妥当なものと判断した。

(5) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

17 頁 29 行目 対する未変化体の放射能 → 対する放射能

17 頁 30 行目 M1、M2 → M1 又は M3、M2

25 頁 32 行目 276mg/kg/日群の雌及び → 276 及び

30 頁 33 行目 C_{\max} は約 3 倍、AUC は約 2 倍 → C_{\max} は 3 倍以上、AUC は 2 倍以上

31 頁 31 行目 曝露量の違いは、 → 曝露量の違いに起因して、

32 頁 1 行目 検討した上で検証試験における食事の規定の要否を検討すべき →

検討した中で検証試験における食事の規定を設けるべき

35 頁 19 行目 PRA の効果-時間曲線下面積（以下、 ΔAUE ）（測定時点 → PRA の測定時点

35 頁 21 行目 の効果-時間曲線下面積）は、 → の効果-時間曲線下面積（以下、 ΔAUE ）は、

36 頁 30 行目 腎機能の低下 → クレアチニンクリアランス値の低下

38 頁 26 行目 本薬単独投与時 → アトルバスタチン単独投与時

47 頁 28 行目 ALP：アルカリホスファターゼ → 削除

51 頁 7 行目 Visit 2 (Day -28~-14) → Visit 2 (Day -28 又は-14)

51 頁 35 行目

比較	→	比較
本薬 150mg vs. プラセボ		本薬 150mg vs. プラセボ
本薬 150mg vs. プラセボ		本薬 <u>300mg</u> vs. プラセボ
本薬 150mg vs. プラセボ		本薬 <u>600mg</u> vs. プラセボ

53 頁 10 行目 プラセボ群 6/165 例 → プラセボ群 6/152 例

61 頁 39 行目 かつレニン受容体 → かつプロレニン受容体

62 頁 1 行目 介した作用の点 → 介した Ang II の作用の点

64 頁 24 行目 体重 50kg 未満の患者へ投与 → 体重 50kg 未満の患者)へ投与

68 頁 26 行目 製造販売後臨床試験 → 市販後臨床試験

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高血圧症

[用法・用量]

通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mg

※まで増量することができる。

※新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：1日最大投与量は300mgまで）