

衛研発第2699号

平成12年7月19日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販 売 名]： デイオバン、デイオバン錠 20mg、同 40mg、同 80mg

[一 般 名]： バルサルタン

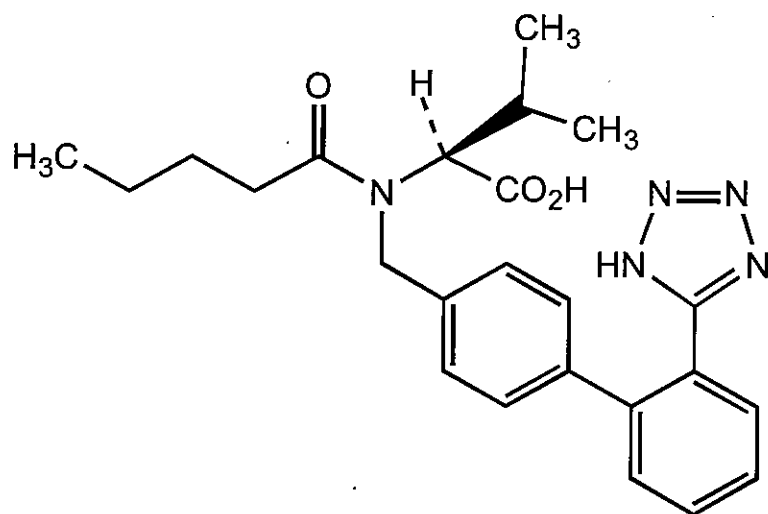
[申 請 者]： 日本チバガイギー株式会社

[申請年月日]： 平成 11 年 7 月 21 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）

[剤型・含量]： 1 錠中、バルサルタン 20mg、40mg、80mg 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]：



化学名：

(日本名) (-)-*N*-{4-[2-(1*H*-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジル}-*N*-
バール-L-バリン

(英 名) (-)-*N*-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-*N*-
valeryl-L-valine

[審査担当部]： 審査第二部

審査結果

平成 12 年 7 月 19 日

[販 売 名]： デジオバン、デジオバン錠 20mg、同 40mg、同 80mg

[一 般 名]： バルサルタン

[申 請 者]： 日本チバガイギー株式会社

[申請年月日]： 平成 11 年 7 月 21 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）

[審 査 結 果]

本薬の降圧効果は ACE 阻害剤であるマレイン酸エナラプリルを対照薬とした国内第Ⅲ相二重盲検群間比較試験において対照薬と同等（非劣性）であるとされ、臨床検査値異常変動を含む副作用発現率は本薬群で有意に低いことが示された。

用法・用量に関しては、国内前期第Ⅱ相試験の結果に加え、海外でのプラセボを含む固定用量試験では用量反応性が明確に示されていること、海外でのプラセボを対照とした 24 時間 ABPM 試験で良好な T/P 比が示されていることを考慮して、通常臨床用量 40～80mg/日、最高臨床用量 160mg/日で 1 日 1 回投与は妥当と考えられた。

安全性については、現時点では多数の大規模臨床試験結果を持つ ACE 阻害薬に対して優るとの表現はできないものの、ほぼ同等であるとされた。更に、海外において複数の大規模臨床試験が進行中である。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

高血圧症

[用法・用量]

通常、成人にはバルサルタンとして 40～80mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1 日 160mg まで増量できる。

審査報告(1)

平成12年1月17日作成

1. 申請品目

[販 売 名]: デジオバン、デジオバン錠 20mg、同 40mg、同 80mg

[一 般 名]: バルサルタン

[申請年月日]: 平成11年7月21日(原体:輸入承認申請、製剤:製造承認申請)

[申 請 者]: 日本チバガイギー株式会社

[剤型・含量]: 1錠中、バルサルタン 20mg、40mg、80mg 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、成人にはバルサルタンとして 40~80mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1 日 160mg まで増量できる。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、1989 年にスイス・チバガイギー社にて見出された非ペプチド性アンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬である。本薬は、1996 年 5 月のドイツ、1996 年 12 月の米国など、1999 年 7 月現在、世界 70 カ国以上で承認されている。現在までに慢性心不全の効能追加を目的とした開発も進められている。

本邦においては、1992 年 5 月より日本チバガイギー社により臨床試験が開始された。同社は 1997 年 4 月、医薬品製造部門を除く をサンド薬品株式会社に し、サンド薬品はノバルティス ファーマ株式会社と商号変更を行った。1998 年 6 月、ノバルティス ファーマ社から承認申請が出されたが、

申請者の申し出により一時申請が取り下げられ、資料を整備した上で 1999 年 7 月に再申請されたものである。

なお、本審査報告(1)では、当初申請された時点からの審査内容も含めて報告する。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬(-)-N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジル]-N-バレリル-L-バリン (バルサルタン) は、不斉炭素を1個有する光学活性化合物であり、水にはほとんど溶けない。また、本薬は、粉末X線解析では明瞭な回折像を示さない結晶であるが、高温及び高温高湿度条件下での保存(例えば、60℃/ガラス瓶密栓/1カ月、40℃・97%RH/7日間)によって、非晶質に転移することが確認されている。

原薬の規格試験項目として、性状、確認試験、旋光度、類縁物質及び光学異性体含量を含む純度試験、水分含量、強熱残分並びに含量(液体クロマトグラフ法による定量)が設定され、

また、製剤の規格試験項目として、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験及び含量（液体クロマトグラフ法による定量）が設定された。

審査センターでは、①原薬の非晶質化に伴う溶解性及び安定性の変化の可能性、②非晶質化の可逆性、並びに③規格上限値の水分を含む原薬の非晶質化の可能性について尋ねたところ、①非晶質の溶解性は結晶と同等以上であり、また、非晶質と結晶の安定性について厳密な比較は行っていないが、25℃においては、本結晶の結晶性が保持されること、②本薬の非晶質化は非可逆的であること、及び③規格上限値の水分を含む原薬においても、結晶性は保持されることが、申請者から説明されたことから、これらを了承した。また、溶出試験の試験方法の設定理由、及び各製剤間で実測値が異なるにもかかわらず、共通の規格値を設定した理由も含めて、設定された規格値の妥当性について説明を求めたところ、今回の申請後までに、いずれの点についても、試験方法及び規格値の変更も含めた適切な対応がなされたので、これらを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、ガラス瓶（密栓）中、暗所、25℃の条件で長期保存試験（36ヵ月）を実施したところ、水分含量が僅かに増加した以外、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、安定であった。この結果及び加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果から、原薬をガラス瓶（密栓）に室温で保存する時、長期間安定であると考えられた。

製剤に関して、最終包装形態（20mg錠：PTP＋アルミオーバーラップ包装、40mg錠及び80mg錠：PTP＋アルミオーバーラップ包装またはガラス瓶（密栓））での長期保存試験が、暗所、25℃の条件で実施された。その結果、全ての測定項目において、経時変化を認めず、安定であったことから、いずれの製剤も、通常の流通条件において、最終包装形態では長期間安定であると判断された。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験はラット及びマーモセットを用いて実施された。

単回経口投与による概略の致死量はラットでは 2,000mg/kg 以上であり、マーモセットでは 1,000mg/kg 以上であった。また、静脈内投与によるマーモセット用量漸増試験での概略の致死量は 100mg/kg 以上であった。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びマーモセットを用いて、経口投与にて実施された。主な毒性所見は、赤血球、ヘモグロビン並びにヘマトクリットの減少、血中尿素窒素の増加及び腎臓の糸球体輸入細動脈肥厚であった。またラットでは心臓重量の減少が、マーモセットでは皮膚弾性低下及び嘔吐が認められたが、休薬により回復性が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラット及びマーモセットで 60mg/kg/日であった。慢性毒性試験における無毒性量はラットでは 20mg/kg/日、マーモセットでは 12mg/kg/日であった。

審査センターでは亜急性毒性試験及び慢性毒性試験で見られた腎臓の所見について説明を

求め、輸入細動脈の肥厚は本薬の薬理作用に対する過度の反応であり、レニン産生細胞に対する AII を介する負のフィードバックが抑制された結果であるとの回答を得た。更に臨床使用時の安全性について説明を求めたところ、本邦での臨床試験では腎機能に対する悪影響は示唆されていないが、本薬の海外での有害事象として腎不全が報告されていることを考慮し、使用上の注意（案）において重大な副作用として腎不全が追加され、注意喚起がなされることになった。

生殖発生毒性試験はラット、ウサギ及びマウスを用いて実施された。

雄ラット生殖能試験並びに雌ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物において流産及び体重増加抑制が認められたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は雄親動物に対して 10mg/kg/日、雌親動物に対して 50mg/kg/日、次世代に対して 200mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制がみられた。また、600mg/kg/日で胎児体重の低下が認められたが胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して 60mg/kg/日、胎児に対して 200mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、5mg/kg/日以上で母動物の死亡が認められたが、催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物に対して 2mg/kg/日、胎児に対して 5mg/kg/日と推定された。

またウサギは血圧降下剤に対する感受性が高いことから、マウス胎児器官形成期投与試験が実施され、催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物及び胎児に対して 600mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では母動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、次世代において出生児体重低下、4 日生存率の低下及び外表分化の遅延が認められた。無毒性量は母動物及び次世代に対して 200mg/kg/日と推定された。

抗原性試験、変異原性試験及びがん原性試験の結果は陰性であった。

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

類縁物質の亜急性毒性試験における無毒性量は、光学異性体を投与したラットでは 600mg/kg/日、マーモセットでは 60mg/kg/日であり、合成不純物（ベンジルエステル体及びブチリル体）を投与したマーモセットでは 10mg/kg/日であった。また合成不純物の変異原性試験の結果は陰性であった。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、降圧作用、血行動態及び心臓に及ぼす作用並びに腎機能に及ぼす影響が検討された。本薬は単回経口投与で、腎性高血圧ラット (RHR) (3 mg/kg 以上)、自然発症高血圧ラット (SHR) (1 mg/kg 以上)、脳卒中易発症性 SHR (SHR-SP) (10mg/kg 以上)、ナトリウム枯渴マーモセット (10mg/kg 以上) の血圧を用量依存的に低下させたが、すべての試験において心拍数の著明な変化は認められなかった。RHR (10mg/kg/日以上) 及び SHR (1 mg/kg/日以上) において、28 日間連続経口投与時に降圧作用が示されたが、心拍数の著明な変化及び投薬終了後のリバウンド現象は認められなかった。SHR-SP に 44 週間連続経口投与した

際には、10mg/kg/日以上で降圧作用が、また 48 週間連続投与で大動脈血管の肥厚抑制作用が認められた。本薬の 30mg/kg の単回経口投与は血漿レニン活性が低い DOCA/salt 型高血圧ラットの血圧及び心拍数にほとんど影響を及ぼさなかったが、正常血圧ラットでは降圧作用が認められた。また、イヌの高血圧モデル（腎性高血圧イヌ及びナトリウム枯渇イヌ）においても降圧作用が認められた。更に、SHR を用いた他剤との併用効果の検討の結果、28 日間連続投与時の本薬 3mg/kg とヒドロクロチアジド 5mg/kg との併用においてのみ、本薬単独投与に比較して降圧作用の増強が認められた。血行動態及び心臓に及ぼす作用として、SHR (30mg/kg) において腎血流量を増加させたものの他の臓器や組織の血流量に影響を及ぼさず、正常血圧ラットにおいてはいずれの臓器の血流量にも影響を及ぼさないことが示された。また、左冠動脈結紮による虚血性心不全モデルラット (30mg/kg/日) において左室拡張末期圧の上昇の減弱、全身総血管抵抗の減少及び心肥大の抑制が認められた。SHR-SP (3mg/kg/日以上) においても心肥大の抑制が認められた。腎機能に及ぼす影響として、腎部分除去ラット (10mg/kg/日) において尿タンパク質量増加の減弱並びに糸球体硬化及び尿細管タンパク円柱形成抑制作用が示された。また、SHR-SP (3mg/kg/日以上) においても尿中タンパク質量の増加を用量依存的に抑制した。

作用機序として、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画及びヒト子宮筋膜分画を用い、AT₁ 及び AT₂ 受容体への AII の結合に対する阻害作用が示された。阻害定数 K_i はそれぞれ 2.38nM 及び 57,700nM であり、AT₁ 受容体への阻害様式は競合的拮抗であった。他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。ラット及びマーモセットの肝臓膜分画 (AT₁ 受容体膜標本) において、ペプチド性 AII 受容体拮抗剤 (Sar¹, Ile⁸)-AII が本薬を結合部位から完全に解離したことから、本薬の結合は AT₁ 受容体に特異的であることが示された。結合速度定数は $11.27 \pm 3.15 \times 10^6 / \text{M} / \text{分}$ ($t_{1/2}$ は 18.2 ± 3.4 分)、解離速度定数は $0.0121 \pm 0.0016 / \text{分}$ ($t_{1/2}$ は 56 ± 7 分) であった。また、本薬が AII による収縮 (ウサギ摘出大動脈標本)、AII による昇圧反応 (脊髄破壊ラット)、AII 刺激によるアルドステロン産生抑制作用 (ウシ副腎球状層細胞) を特異的に抑制することが示された。更に、培養ヒト気管支上皮細胞を用いた実験から、本薬が ACE 活性阻害作用及びブラジキニン分解抑制作用を示す、キニン類の分解抑制に基づく空咳を誘発する可能性が少ないことが示唆された。

審査センターでは、胸部大動脈の血管壁厚の実験における血管圧／血管径と血圧の相関性について説明を求めたところ、本薬が AII 作用を阻害することにより肥厚を抑制することから、血管壁の肥厚の高血圧の程度とが相関を示したとの回答がなされ、これを了承した。SHR における β 遮断薬との併用による降圧効果の減弱については、SHR のみならず RHR においても認められているが、一般に高血圧モデルラットでは AII 受容体拮抗薬または ACE 阻害薬と β 遮断薬との併用による降圧効果の増強は認められていないとの説明がなされた。一方、ヒトにおいては併用降圧効果は軽度であるが有効とする報告があるとの説明が加えられ、これを了承した。また、ナトリウム枯渇マーモセットにおける本薬の心拍数に対する影響について説明を求めたところ、心拍数への影響は著明なものでなく、一部のモデル動物においてのみ認められるものであるとの回答を了承した。更に、レニン・アンジオテンシン系に対する影響及び AII 受容体を介した細胞内情報伝達系への影響について説明を求めたところ、連続投与により血漿中レニ

ン活性、A I 値、A II 値に上昇が認められるとの回答がなされるとともに、G タンパクを介する情報伝達経路への作用が追記され、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の吸収、分布、代謝、排泄について、 $[^{14}\text{C}]$ 標識体及び非標識体を用いて動物(ラット、イヌ、マーモセット)及びヒトにおいて検討がなされた。

動物における成績

$[^{14}\text{C}]$ 標識体を経口投与後の血液中放射能は投与後 0.3~4.7 時間で最高濃度(C_{max})に達し、その後 6.9~16.8 時間の半減期($t_{1/2}$)で消失した。 C_{max} は 15mg/kg まで、血液中濃度-時間曲線下面積(AUC)は 60mg/kg までの用量で線形性が認められた。食餌により平均滞留時間(MRT)が延長し、 C_{max} 及び AUC が減少した。雌ラットにおける C_{max} 及び AUC は雄に比べて低かった。反復経口投与時の血漿中放射能濃度は、投与開始後 2 日目にほぼ定常状態に到達し、体内動態に変動は認められなかった。吸収率はラットで 42.5%、マーモセットで 89.5%、イヌで 25.4%であり、吸収部位は主として胃及び小腸上部であった。

経口投与後 1 時間における組織内放射能濃度は消化管を除くと肝臓で高く、血液中濃度の約 7 倍であった。脳、精巣への移行は低く、血液中濃度の 1/10 以下であった。各臓器・組織内の放射能濃度は、血液中濃度とほぼ平行して消失し、投与後 168 時間では肝臓にのみ放射能の残存が認められた。反復投与時の放射能の臓器・組織内分布パターンは単回投与時とほぼ同様であり、特定臓器への蓄積傾向は認められなかった。妊娠 13 日目及び 18 日目のラットの卵巣及び胎盤における投与後 1 時間の放射能濃度は血液中濃度の 1/2 以下であり、妊娠 18 日目のラットでは、投与後 1 時間に胎児中に母獣血液中濃度の 1/2 以下の放射能が認められたが、24 時間後では定量限界付近であった。本薬の *in vitro* での血清又は血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びマーモセットで 94.4~98.0%、ヒトで 93.0~95.9%であり、主としてアルブミンと結合し、結合部位はワルファリンサイトであると考えられた。赤血球への移行率はラットで 5% 以下であった。

ラットに経口投与後の血漿中、肝臓及び腎臓においてはほとんどが未変化体であり、肝臓中にグルクロン酸抱合体(M-4)が 0.8~1.6%認められた。いずれの種においても主として未変化体として排泄され、糞中放射能の 53.0~95.0%、尿中放射能の 44.4~91.6%を占めていた。糞中の主代謝物はマーモセットで 4-ヒドロキシ体(M-2)であったが、排泄された放射能の 5%以下であった。ラットの胆汁中では未変化体が排泄放射能の 76.8%を占め胆汁中主代謝物は M-4 であった。反復経口投与後の肝チトクローム P450 量は 100 及び 600mg/kg で減少したものの、ラットのチトクローム P450 の主たるアイソザイムの含量に変化は認められなかった。

主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であった。ラット、イヌ及びマーモセットでは投与量の 76.6~95.8%の放射能が糞中に排泄され、尿中排泄は 0.9~7.6%であった。胆汁中には投与量の 38.0%が排泄され、その 13.4%は再吸収された。乳汁中における C_{max} 及び AUC は、それぞれ血漿中の 1/20 以下及び 1/4 以下であり、 $t_{1/2}$ は血漿中の約 2 倍であった。

ヒトにおける成績

男性健常人に本薬を空腹時単回経口投与後、血漿中の未変化体濃度は投与 1～3 時間後に最高値を示し、その後 3.7～7.5 時間の半減期で消失した。 C_{max} 及び AUC はいずれも 160mg 投与まで線形性が認められた。バイオアベイラビリティは 39%であった。血漿中未変化体の C_{max} は女性の方が男性に比べ約 1.6 倍高かった。食後投与した場合、MRT は空腹時投与と比べて延長し、 C_{max} 及び AUC は約 40%減少した。反復経口投与時の血漿中未変化体濃度は、投与開始 2 日目以降ほぼ一定で推移した。血漿、尿及び糞中には、主として未変化体が認められ、主代謝物は M-2 であった。経口投与後の尿中に、投与放射能量の約 13%が、糞中には約 86%が排泄された。また、反復経口投与時の尿中排泄率は、投与開始 2 日目以降ほぼ一定となり、最終投与後 48 時間までの排泄率は総投与量の 7.9%であった。

肝障害患者の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は、健常人と比較し 1.5～2.3 倍高い値を示し、また、MRT が延長する傾向が認められた。腎障害患者においては、未変化体の尿中排泄とクレアチニンクリアランス値との間に正の相関性が認められた。なお、本薬は血液透析によって除去されなかった。65 歳以上の高齢者では、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は 65 歳未満の健常人と比べ 1.2～1.7 倍高く、 $t_{1/2}$ は 7.1 時間で 65 歳未満の $t_{1/2}$ (5.2 時間) と比べ有意な延長が認められた。

本薬との併用によりフロセミドの C_{max} 、AUC 及び尿中排泄率の低下、ヒドロクロロチアジドの C_{max} 、AUC 及び尿中排泄率の低下並びに消失速度定数の増大が認められた。アテノロール又はシメチジンとの併用により、本薬の C_{max} が上昇し、グリベンクラミドとの併用では、本薬の C_{max} 及び AUC の低下が認められた。

審査センターでは、軽度及び中等度肝障害患者の C_{max} 及び AUC が健常人に比べ有意に高いことに関して、その理由の説明を求めるとともに、使用上の注意（案）では「重篤な肝障害患者」のみを慎重投与としていることについても説明を求めた。その結果、胆汁中排泄が遅延し、MRT が延長したことにより AUC が上昇したものと考えられ、実際に血中ビリルビンが高値を示す症例では AUC の上昇及び MRT の延長する傾向が認められたことが説明された。使用上の注意（案）については、「重篤な肝障害患者」が「肝障害のある患者」に改められ、「軽度及び中等度肝障害患者で血漿中濃度が上昇する」ことが追記され、注意喚起されることとなった。また、ヒトでの代謝に関与する酵素、特に P450 分子種への阻害について説明を求めたところ主代謝物 M-2 の生成には CYP2C9 が関与しているが、投与量の 80%以上が未変化体のまま排泄されることから全身クリアランスへの寄与は小さいとの回答を了承した。更に同じ代謝酵素によって代謝される薬物との併用における有害事象について、ジクロフェナクナトリウムを併用していた 4 例で副作用が認められたが、いずれも重篤なものではなく薬物相互作用に基づくものではないとの説明がなされ、安全性のまとめに反映された。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

トー(1)提出された資料の概略

臨床成績に関する資料は、評価資料として 18 試験、参考資料として 7 試験の結果が提出されている。評価資料の内訳は、国内で実施された 16 試験 946 例、海外で実施された 2 試験 775 例である。

第 I 相試験として、以下の 3 試験が実施された。

単回投与試験は、健常成人男子 18 例を対象として、20～320mg 投与により実施された。自他覚症状は、80mg 投与群 6 例中 3 例 4 件、320mg 投与群 6 例中 2 例 3 件、臨床検査値異常変動は 7 例 14 件に認められた。いずれの症状も臨床上大きな問題はなかった。本試験で 320mg 単回投与の忍容性が確認されたとしている。

連続投与試験は、健常成人男子 6 例を対象として、7 日間連続 160mg 朝食後 1 回投与で実施された。自他覚症状は 6 例中 4 例 9 件に認められたが、大きな問題はなかった。本試験の結果、160mg 1 日 1 回朝食後 7 日間連続投与の忍容性が確認されたとし、これ以降の用量設定試験における最大投与量の根拠としている。なお、単回及び連続投与試験において血圧及び脈拍数に大きな変動は認められなかった。

食事の影響試験は連続投与試験と並行して、健常成人男子 12 名を対象に 160mg 投与で実施された。 AUC_{0-48} 、 C_{max} とも空腹時投与に対して食後投与で約 60%に減少した。 T_{max} は空腹時投与と食後投与で同様の値を示したが、 MRT_{0-48} は食後投与の方が空腹時に比べて有意に延長したことから本薬は吸収速度も食事の影響を受けると考えられた。これ以降の試験は、1 日 1 回食後投与で実施された。

前期第 II 相試験として、以下の 3 試験が実施された。

前期第 II 相プレパイロット試験は、軽症～中等症の本態性高血圧症患者 17 例を対象として、初回投与量 10mg/日、最高投与量 80mg/日の漸増法で実施された。80mg/日までの累積降圧率（「下降」例の割合）は 82.4%（14/17 例）であった。過度の血圧降下で 5mg/日に減量された症例はなかった。副作用としては CPK の軽度上昇が 1 例に認められた。

前期第 II 相パイロット試験は、プレパイロット試験において初回投与量による降圧率が 23.5%（4/17 例）と低かったことから投与量を増量し、軽症～中等症の本態性高血圧症患者 57 例を対象として、初回投与量 20mg/日、最高投与量 160mg/日の漸増法で実施された。160mg/日までの累積降圧率は 67.9%（38/56 例）であった。投与量別の「下降」症例数は、20mg/日 14 例、40mg/日 9 例、80mg/日 10 例、160mg/日 5 例であった。安全性に関して、副作用症状は 6 例 8 件に、臨床検査値の異常変動は 6 例 7 件に認められた。副作用による中止例は 4 例であり、いずれも投与中止後、症状は消失している。本試験の結果、単独投与時の用量幅は 1 日 1 回 40～160mg と推定されている。

血圧日内変動試験は、本薬の 1 日 1 回投与による降圧効果の持続性を検証するために、軽症～中等症の本態性高血圧症入院患者 21 例を対象として、初回投与量 20mg/日、最高投与量 160mg/日の漸増法により実施された。観察期と比較した血圧下降度は、翌朝 7 時を基準（trough 値）とした T/P 比で、拡張期血圧 0.49(19:00)～0.95(15:00)、収縮期血圧 0.44(17:00)～0.70(15:00)であり、ほぼ本薬の 1 日 1 回投与を支持していると結論している。

後期第Ⅱ相試験として、以下の3試験が並行して実施された。

後期第Ⅱ相単独療法試験は、軽症～中等症の本態性高血圧症患者 136 例を対象に、初回投与量 40mg/日、最高投与量 160mg/日の漸増法により、観察期 4 週間、治療期 8～10 週間で実施された。プロトコル規約通りの症例は 35.3% (48/136) であったが、症例検討会を経て、最終的に 10 例を除外した 126 例が解析対象とされた。累積降圧率は 76.2% (96/126) であった。投与量別の「下降」症例数は、40mg/日 49 例、80mg/日 26 例、160mg/日 21 例であった。累積血圧正常化率は 50.8% (64/126) であった。投与量別の「正常化」症例数は、40mg/日 41 例、80mg/日 16 例、160mg/日 7 例であった。副作用発現率は投与量別に 40mg/日 4.0% (5/126)、80mg/日 4.6% (3/65)、160mg/日 6.3% (2/32) であった。臨床検査値異常変動は 40mg/日 4.1% (5/123)、80mg/日 7.8% (5/64)、160mg/日 3.2% (1/31) に認められた。副作用による中止 3 例は全て 40mg 投与時であった。また、過度の血圧降下により 40mg 投与時に 1 例が中止されている。減量されたのは 4 例であった。効果不十分だが増量されず「下降」と判定されなかった症例は 13 例であった。以上より、本薬の本態性高血圧症患者に対する用量は 1 日 1 回 40～160mg と考えられると結論している。

後期第Ⅱ相利尿降圧薬併用療法試験は、利尿降圧薬療法により十分な降圧効果が得られない軽症～中等症の本態性高血圧症患者 47 例を対象に、初回投与量 20mg/日、最高投与量 160mg/日の漸増法により、観察期 4 週間、治療期 10～12 週間で実施された。合併症等により 5 例を除外し 42 例が解析対象となっている。累積降圧率は 76.2% (32/42) であった。投与量別の「下降」症例数は、20mg/日 15 例、40mg/日 10 例、80mg/日 5 例、160mg/日 2 例であった。副作用は 5 例 12 件に観察され、副作用症状 2 例 4 件、臨床検査値異常変動 3 例 8 件であった。このうち腹部膨満感及び便秘を認めた 1 例が投与中止されている。本試験の結果は、単独投与試験の結果と比較し低用量群の降圧効果が高い傾向にあるが安全性に問題はないと結論している。

後期第Ⅱ相 Ca 拮抗薬併用療法試験は、Ca 拮抗薬の投与により十分な降圧効果が得られない軽症～中等症の本態性高血圧症患者 42 例を対象に、初回投与量 40mg/日、最高投与量 160mg/日の漸増法により、観察期 4 週間、治療期 8～10 週間で実施された。観察期基準血圧値違反等で 5 例が除外され 37 例が解析対象となっている。累積降圧率は 64.9% (24/37) であった。投与量別の「下降」症例数は、40mg/日 15 例、80mg/日 7 例、160mg/日 2 例であった。副作用は 12 例 18 件に観察され、副作用症状 6 例 8 件、臨床検査値異常変動 6 例 10 件であった。副作用による中止例は 2 例で、2 例とも中止後無処置にて回復している。この試験の結果から、Ca 拮抗薬との併用療法における本薬の臨床用量は単独療法と同様に 40～160mg/日が適当であると結論している。

第Ⅲ相二重盲検比較試験は、軽症～中等症の本態性高血圧症患者 331 例を対象とし、エナラプリルを対照薬として、ダブルダミー法を用いて実施された。用量は本薬が 40mg を初回投与量とし、80、160mg、対照薬は 5mg を初回投与量とし、10、20mg とそれぞれ十分な降圧効果が得られるまで増量することとされた。本薬群 164 例、対照薬群 167 例が割り付けられたが、プ

ロトコール規約通りの症例数はそれぞれ 61 例 (37.2%)、59 例 (35.3%) であり、症例検討会で検討した結果、それぞれ 12 例、15 例を除外し、152 例、152 例が解析対象とされた。降圧効果 (下降率) は、本薬群 73.0% (111/152)、対照薬群 63.8% (97/152) であり、両群間の差は 9.2% (90%信頼区間は 0.5~17.9%) であり非劣性が検証されている。解析対象例における患者背景因子の「東大 3 内科基準の腎」において両群間に偏りが認められた ($p=0.131$) ためロジスティック回帰分析による調整解析を行った結果、非劣性が検証されたという結論は変わらなかった。一方、プロトコール規約通りの症例を対象とした場合の降圧効果 (下降率) は、本薬群 72.1% (44/61)、対照薬群 69.5% (41/59) であり、両群間の差は 2.6% (90%信頼区間は -11.0~16.3%) であり、非劣性は検証されなかった。血圧正常化率は、本薬群 45.4% (69/152)、対照薬群 41.4% (63/152) であり、両群間に差は認められなかった。副作用は本薬群 23 例、対照薬群に 46 例認められ、このうち咳を認めたものは、本薬群 4 例、対照薬群 23 例であった。副作用発現による中止例は本薬群 6 例、対照薬群 19 例であった。新たに発現した合併症は本薬群で「脳虚血 (疑)」、「発作性心房細動」が各 1 例、対照薬群で「可逆性脳虚血性神経障害」、「十二指腸潰瘍」の各 1 例であった。発現した副作用症状及び合併症は本薬継続投与、減量、対症療法あるいは中止により改善した。減量された症例は 4 例 (本薬群 1 例、対照薬群 3 例) であった。効果不十分だが増量されず「下降」と判定されなかった症例は本薬群 14 例、対照薬群 13 例であった。本試験成績より、本薬はエナラプリルと同等の降圧効果を示し、副作用の少ない降圧薬であると結論している。

長期投与試験として国内 1 試験、海外 2 試験の成績が提出されている。国内試験は後期第 II 相試験を終了した 122 例を対象として 52 週間投与により実施された。18 例を除外した 104 例が解析対象となり、長期投与終了時まで投与量が増加した症例は 18 例、減少した症例は 2 例であり、降圧率は 67.3% (70/104) であった。中止例は 6 例 (副作用 3 例、合併症 1 例、降圧効果不十分 2 例) であった。これらの成績から、耐薬性を認めることなく安定した降圧効果が期待され、特異的な副作用症状は認めず安全性に問題はなかったと結論している。海外 2 試験はそれぞれ 52 又は 92 週間、52 週間投与で実施された。これらの結果を直接国内試験と比較することは容易でないが、特異的な有害事象もしくは副作用が発現することはなかったと結論している。

このほかに循環動態試験、血清脂質・糖代謝に及ぼす影響試験、腎機能低下例における薬物動態試験、腎障害を伴う高血圧症試験及び重症高血圧試験が実施された。これらの試験成績から、本薬は血清脂質・糖代謝に悪影響を及ぼさないこと、腎機能低下例に対して用量の調節は必要ないこと、心ポンプ機能に悪影響は及ぼさないこと及び重症高血圧患者に対しても 1 日 1 回 40~160mg の用量で降圧効果を示したとしている。

トー(2)審査センターにおける審査の概要

審査センターでは、本薬の臨床的位置づけ、本申請資料の構成について検討したうえで、本薬の有効性、安全性の評価を行った。

【本薬の臨床的位置づけについて】

高血圧は、概して無症状で経過するが、脳血管障害、虚血性心疾患の主要な危険因子の一つである。原因疾患が明らかな、いわゆる症候性（二次性）高血圧は全体の 2～3%であり、残りは本態性高血圧といわれる。現在国際的に用いられている診断・治療の指針としては、WHO（世界保健機構）と ISH（国際高血圧学会）によるもの（WHO/ISH；J Hypertens 1999；17：151）や、JNC（米国の高血圧合同委員会）によるもの（JNC-VI；Arch Intern Med 1997；157：2413）があり、本邦でも広く用いられている（日内会誌 1999；88：195，230）。1990 年に行われた調査では、本邦での 30 歳以上の高血圧者は、160/95 mmHg を高血圧とした場合男性の 29.7%（940 万人）、女性の 26.2%（1010 万人）、140/90 mmHg を基準とした場合男性の 50.3%（1600 万人）、女性の 44%（1700 万人）と推定される（第 4 次循環器疾患基礎調査報告、平成 5 年；厚生省保健医療局編、日本循環器管理研究協議会）。

高血圧治療の目的は、血圧を低下させることにより標的臓器障害（TOD；Target Organ Damage）や臨床的心疾患系疾患（CCD；Clinical Cardiovascular Disease）を予防し、生活の質、ひいては生命予後を改善することである。治療としては、まず生活習慣の改善（塩分制限・肥満防止・運動等）が必須である。ついで薬物療法であるが、ガイドラインにより基準は若干異なるが、高血圧の重症度・他の危険因子等を考慮した上で開始時期が検討される。降圧薬としては、現在、利尿薬、アドレナリンβ受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系、種々の血管拡張薬等が処方されている。利尿薬、β遮断薬については以前から生命予後改善、TOD/CCD 発症低減効果が示されてきたが、最近発表されたガイドラインでは ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬についても大規模臨床試験の成績等が反映された記載となっている。

降圧薬の評価法については、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬審 1 第 8 号、平成元年）があるが、世界的にも指標（サロゲート・エンドポイントとしての血圧の妥当性：Lancet 1990；335：827，JAMA 1991；265：3255，Lancet 1997；350：757，JAMA 1999；282：786，JAMA 1999；282：790）、降圧薬の種類（短時間作用型カルシウム拮抗薬問題：Circulation 1995；92：1326，JAMA 1995；174：620，N Engl J Med 1998；338：101）、降圧の程度（J コープ問題：Lancet 1987；8542：1154，Lancet 1998；351：1755，Lancet 1998；351：1748，J Hypertens Suppl 1999；17：S9）等について、未だ議論が続いているところであり、注意が必要である。

バルサルタンは、レニン・アンジオテンシン系に作用する降圧薬で、経口投与可能な非ペプチド性 AⅡ受容体拮抗薬として AT₁ 受容体を選択的に阻害する。現在、AⅡ受容体拮抗薬としては、ロサルタンカリウム、カンデサルタン シレキセチルが本邦で既承認である。現在、国内外において、心不全を適応として開発を継続中である。

【申請資料の構成と海外臨床データの取り扱いについて】

今回、第Ⅲ相試験までの国内臨床試験が添付資料として提出されている。

臨床成績に関する資料としては、評価資料として 18 試験、参考資料として 7 試験で、評価資料の内訳は、国内で実施された 16 試験 946 例、海外で実施された 2 試験 775 例である。参考資料としては海外 7 試験の成績が提出され、さらに審査センターからの求めにより海外で実

施された主要な臨床試験一覧として、米国での申請に用いられた 13 試験が提出されている。

重要な位置づけをされている海外臨床データとしては、長期投与時における安全性及び忍容性（長期投与試験 2 試験、
）、1 日 1 回投与の妥当性（用量検討試験と第Ⅲ相比較試験）、食事の影響（食事の影響試験（Protocol #17））がある。

海外臨床データについては、個々の資料の信頼性、選択バイアスの有無、民族的要因（ACE 阻害薬や AⅡ受容体拮抗薬は、白人で頻度が高い高レニン性高血圧患者と比べ、低レニン性患者では有効性が低いといわれている）、用量の違い等に注意して検討する必要がある。一方、安全性データについては、国内データを補う形で、できるだけ広く収集する必要がある。

【本薬の有効性について】

有効性の評価にあたっては、国内臨床試験においてプロトコル規約通りの症例が少ないことなど、実施された臨床試験の質について、更に、国内臨床試験のデザインについての検討が行われた。その上で、用量反応性、用法の妥当性、併用薬の問題、長期投与での耐薬性等、有効性についての評価が行われた。

<臨床試験の質>

プロトコル適合例が少なかった（後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではプロトコル適合率が約 3 分の 1、開鍵前作成の「取り扱い基準」や「症例検討会での個別検討」により最終的には大半が採用）ことに関連して、恣意的な取り扱いが行われていないかどうか説明を求めたところ、「プロトコル規約通りの症例」に限った場合第Ⅲ相試験では降圧効果の同等性が検証されないことなどが回答されている。

<臨床試験のデザイン>

対象患者は外来通院の本態性高血圧症患者で、前期第Ⅱ相試験（プレパイロット試験）以降、基本的に同一の除外・選択基準、評価方法、増量基準が用いられている（表ト-2）。日内変動試験等では入院患者が対象となっている。WHO のガイドラインが改訂された等の理由で、病期分類の基準が試験により若干異なっている。

有効性評価項目は、降圧薬ガイドラインに従って血圧下降度・降圧率・血圧正常化率等を算出したとしている。

後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において一施設あたりの症例数は少なく、施設と薬剤の交互作用の検討は困難と考えられる。また、比較試験においては、対照薬の薬理学的特性である空咳の誘発により盲検の維持に関して問題がなかったか、またそれが評価に影響していないか注意が必要である。

<用量反応性>

前期第Ⅱ相プレパイロット試験では、海外の第Ⅱ相試験で 20～160mg/日の用量範囲で降圧効果に用量相関性が窺われたこと、第Ⅰ相試験では 10mg/日から血漿 AⅡ及び血漿レニン活性上昇が認められたことから、本邦では 10mg/日からの漸増法で開始された。しかし、10mg/日の降圧率は 23.5%と不十分であり、20mg/日を初回投与量としたパイロット試験が再度施行されたが、降圧率 25.0%とやはり不十分であった。後期第Ⅱ相試験では 40mg/日が初期投与量と

され、降圧率は 38.9%となった。最高投与量については、累積降圧率などから 160mg/日で十分とされた。

申請者は 3 試験において、それぞれの初回投与量の違いと降圧率の違いを強調し、用量反応性を示唆している。審査センターでは、漸増法でありプラセボ群もないことから、用量反応性を判断するのは難しいと考えるが、海外の固定用量試験で用量反応関係が窺われた (P.569) ことなども総合的に判断する必要があると考える。

<用法>

1 日 1 回投与の妥当性については、国内血圧日内変動試験において 20mg/日から 160mg/日までの累積降圧率に用量反応性が窺われ、40mg/日以上では投与 23 時間後まで降圧効果の持続性が示唆されたと主張された。審査センターでは、T/P 比を算出すること、投与量別に記載すること等を求めた。T/P 比については、拡張期圧で 0.49、収縮期圧で 0.44 と、基準 (0.5 以上) を下回ったが、大きく下回ることにはなかったとの回答がなされた。審査センターではオープン試験であり漸増法を用いて実施されたこと、下降度が観察期との比較で示されプラセボ群との比較ではないことなどから、試験デザインそのものから定量的な評価は難しいと考え、参考として海外で 1 日 1 回投与を妥当とした理由について説明を求めた。海外での用量設定試験 (P.570) では 10mg/日から 160mg/日までいずれの投与量群でも T/P 比 (プラセボ群との差による下降度から算出) は 0.5 を上回っており、海外の第Ⅲ相比較試験 (P.568) では ABPM を用いた検討でプラセボ群と比し、1 日 1 回投与における 24 時間の良好なコントロールが確認されたとの回答がなされた。

食事の影響については、国内外の薬物動態試験で吸収には食事の影響があることが認められている (P.412) ことから、審査センターでは臨床上的効果にどの程度の影響が出るかについて回答を求めた。申請者は、米国での試験 (Protocol #17、表ト-163) において、空腹時投与群と食後投与群間には有意な差は認められなかった、欧米では用法に食事に関する制限はないことから本邦でも食事に関する制限を設けていない、と回答した。

<併用薬>

利尿降圧薬併用療法試験 (P.462) において、利尿降圧薬投与により十分な降圧効果が得られない患者を対象に、本薬を初回投与量 20mg/日として 20~160mg/日投与したところ良好な降圧効果が認められたという。また、海外での薬物動態、薬力学試験 (ヒドロクロロチアジド併用、P.386) では単独投与時に比し血中濃度の増加は認められず、海外でのフロセミド併用試験 (P.386) ではロサルタン同様の相加的な降圧効果増強が認められたという。申請者は、ガイドライン等の記載からも、利尿降圧薬併用はレニン・アンジオテンシン系を賦活化することが知られており、本薬との併用は合理的であるが、血圧や電解質に関して注意が必要と説明している (安全性の項も参照)。

<比較試験>

今回提出された資料では、ACE 阻害薬との比較試験の結果、有効性が同等であったことが示されている。しかし、降圧以外の、生命予後や脳血管障害等の発生率についての評価はなされていないため、ACE 阻害薬との比較については、今後の大規模臨床試験の結果等に注目する必要がある。また、他の AⅡ受容体拮抗薬との臨床的な相違についても、試験実施時期の関係か

ら直接比較が行われていないため、今回提出された資料からは判断できない。

<長期投与試験>

国内長期投与試験（P.543）での有効性の評価は、単独療法、利尿降圧薬併用療法、Ca 拮抗薬併用療法のいずれも全治療期間を通じて安定した血圧下降が維持されたという。海外の長期投与試験のうち 2 試験が添付資料として提出されているが、耐薬性についての考察は示されていないが、米国添付文書では、長期投与では最長 2 年間フォローされ、耐薬性はみられていない、との記載がみられる。

<有効性のまとめ>

本薬の有効性については、国内臨床試験より降圧率に用量反応性が窺われ、日内変動試験の結果と合わせて通常臨床用量 40～80mg/日、最高臨床用量 160mg/日で、1 日 1 回投与の妥当性が主張された。審査センターでは、海外の試験と比較して用量反応性が示しにくいデザインであった可能性があること、T/P 比は当初評価項目としては規定されていなかったこと、更にプロトコル適合例が少なかったなど試験の質が問われたことなどが評価を難しくしたと考える。なお、参考資料ながら、提出された海外データについては、プラセボと比較した有効性が示されていると考えられた。

また、比較臨床試験については、ACE 阻害薬と有効性が同等（非劣性）であったとの主張がなされているが、審査センターでは臨床試験の質に問題があった可能性があると考ええる。

【本薬の安全性について】

審査センターでは、本薬の特徴をふまえ、肝障害、腎障害との関連、薬物相互作用等について検討した。ついで、降圧薬一般の問題点として、起立性低血圧、過度の降圧、リバウンド現象、妊婦への投与、高齢者への投与、併用薬等について検討した。更に、その他の問題点として、現時点で得られる情報から検討すべき点について考察した。

<肝障害>

本薬は大部分が胆汁中に排泄されるので、胆道閉塞患者など軽度～中等度の肝障害を有する患者ではクリアランスが低下し、注意が必要と思われる。審査センターから、外国では軽度～中等度の肝障害患者で、健常成人と比較して AUC が 2 倍を上回ることが報告されていると指摘したところ、慎重投与の記載が「重篤な肝障害」、から「肝障害のある患者、特に胆汁うっ滞」に変更された。また、肝機能に関する臨床検査値異常について説明を求めたところ、国内外での臨床試験において肝機能検査値の上昇が認められたことにより、使用上の注意（案）にはその旨記載済みであること、及び、海外の市販後自発的副作用報告において少数例ながら肝炎・黄疸が認められており、米国でも添付文書が改訂されたことから、重大な副作用として肝炎（頻度不明）を追加するとの回答が得られた。

<腎障害>

当初、腎機能低下例における薬物動態試験と腎障害を伴う高血圧症試験の結果などから、本薬は腎機能に与える影響は少なく、特別な用量調節を行う必要がないとの主張がなされた。し

かし、腎機能障害や腎動脈狭窄のある患者では糸球体濾過圧がAⅡにより維持されているため、ACE 阻害薬や AⅡ受容体拮抗薬により腎輸出細動脈が拡張すると腎機能が更に悪化するおそれがある。海外の添付文書でも、片側性もしくは両側性腎動脈狭窄患者では ACE 阻害薬同様に慎重投与とされている。

重篤な腎機能障害のある患者についても慎重投与とされたが、血清クレアチニン 3.0mg/dL 以上と設定された。審査センターでは、類薬（ロサルタン）では 2.5 と設定されていることとの相違について説明を求めたところ、ACE 阻害薬に関する JNC-VI（米国合同委員会第 6 次勧告）の記載を参考に設定したが、以前のガイドライン（JNC-V）では 2.5 であっただけで、薬剤による違いではないとの回答がなされた。

なお、本薬は透析では除去されない。本薬と血漿タンパクとの結合率は高く、透析膜を通過しない。海外での透析患者における検討では、透析膜通過前後で血漿中濃度に差が認められていない。

<薬物相互作用>

代謝酵素については、申請時、本薬は大半が未変化体として胆汁中に排泄され、代謝の影響を受けにくいことが示された。その後、一部については CYP2C9 により代謝されることが判明した。審査センターでは、国内、海外の臨床試験、市販後調査等のデータに基づいた考察を求め、ワルファリン、ジクロフェナクナトリウムなど、CYP2C9 により代謝される薬剤との相互作用を疑わせる所見は認められなかったこと、薬物動態的には臨床用量における CYP2C9 抑制作用はきわめて低いと考えられることとの回答がなされた。この件については、概要に追記されている。

<ACE 阻害薬との比較>

ACE 阻害薬で問題となった副作用のうち、咳については第Ⅲ相比較試験で本薬群での出現頻度が低く、結果的に副作用発現率は有意に低いとされ、「ACE 阻害薬より副作用発現率が有意に低く概括安全度が有意に高い」という主張がなされた。しかし、気道閉塞等の危険もある血管浮腫については、国内試験では発現例はないが、使用上の注意（案）の重大な副作用に記載されており、他の AⅡ受容体拮抗薬での発生も報告されている（Drugs 1996; 54: 820）。

<過度の降圧等>

米国添付文書では体液量減少、血漿レニン活性亢進時に低血圧が起きやすく、また、腎機能低下患者や、片腎または両側腎動脈狭窄例でも慎重投与とされている。この件に関しては、まれに症候性の低血圧が生じる可能性があるとして、重要な基本的注意に反映されている。なお、本薬の申請後、類薬（ロサルタン）において過度の降圧の恐れがあるとして市販後に使用上の注意が改訂されている（医薬品等安全性情報 No.157(平成 11 年)）。

降圧と脳血管障害については、本邦における臨床試験の中で、めまい、TIA の生じた症例が認められていることなどから、脳循環血流量の低下による副作用の発現に関して考察を求めた。海外における安全性情報などから他剤と比較して脳虚血に基づく有害事象を引き起こす可能性が高いとは考えにくい（P.654）が、降圧剤の一般的な注意事項として慎重投与の項に「脳血管障害のある患者」を設定し、このような患者への投与に際し注意を喚起するとの回答がなされた。

起立性低血圧については、本薬で生じる危険性は極めて少ないと結論されている。その根拠としては、今回申請資料で体位変換時の血圧変動のデータが示された試験（前期第Ⅱ相パイロット試験、後期第Ⅱ相単独試験、後期第Ⅱ相併用試験、第Ⅲ相比較試験）において、観察期と治療期で臥位と立位血圧を測定し得た症例で、体位変換による血圧の低下は認められなかったことがあげられている。しかし、審査センターでは、体位変換時の血圧変動は主要評価項目でなく、欠測症例数が多いこと、同様に観察項目となっていたはずの他の試験でのデータが示されていないこと等から、提出された資料のみからの評価はできないと考える。なお、米国添付文書の副作用－用量依存性の起立性効果では、320mg/日でそれ以下の投与量と比べてめまいが多いとの記載がある。

リバウンドについては、臨床試験においては検討されていない。薬理試験において、SHR を用いた実験では対照のエナラプリルと比べてもリバウンドはなかったとの回答がなされている。今回申請資料にはその根拠は明確にされていない。

<併用薬>

審査センターでは、利尿降圧薬が併用されることは理解されるが（有効性の項参照）降圧作用が過度に増強されるおそれはないか等について説明を求めたところ、本薬とフロセミドやヒドロクロチアジドのような利尿降圧薬は相加的な範囲内で降圧作用が増強する事、薬物動態的にも相互作用は考えにくいとの回答がなされた。しかし、単独投与時の成績に比し低用量での降圧効果がやや増強されることから、少量から投与することが望ましいとして重要な基本的注意に記載されている。なお、スピロラクトン等カリウム保持性利尿剤は、本薬のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強する可能性があるため、相互作用の項で併用注意とされている。

<妊婦、産婦、授乳婦への投与>

本薬の添付文書の記載では、妊婦等は禁忌とされている。その根拠として、本薬の臨床試験において妊婦への使用経験はないが、ACE 阻害薬で有害事象が報告されたとしている。審査センターでは、他のAⅡ受容体拮抗薬により動物実験で水腎症の発生増加が認められていること、本薬での海外市販後自発的副作用報告において、妊婦に対して本薬が投与され、その新生児に急性腎不全が発現した例が1例報告されていること、更にWHO/ISHでは、ACE阻害薬とAⅡ受容体拮抗薬は妊娠中に投与することを「一般的には避けるべき」薬の筆頭としてあげており、米国添付文書でもPregnancy category C及びDとされていることは重要と考える。妊娠に伴う高血圧の治療は、卒中や子癇などのリスクが高い場合には薬物療法も行われる可能性があることから、禁忌とされる根拠について、添付文書等でより明確に記載される必要がある。

<高齢者>

高齢者に対する投与については、国内前期第Ⅱ相以降の試験で、有効性、安全性及び有用性の評価対象例を65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者に分け、その成績が比較検討されている。その結果、高齢者に対しても安全性に問題なく、本薬は良好な降圧効果を示すものと考えられ、特別な用量調節は必要ないと主張された。また、海外での高齢者における薬物動態試験の結果からは、AUC70%上昇、半減期35%上昇と血中濃度の上昇が示されているが、米国添付文書でも用量調節は必要とされていない。しかし、一般に高齢者では潜在的に腎の臓器循環障

害を有している例が多いとされ、過度の血圧降下は腎血流量が減少するため、高齢者では特に慎重に投与すべきであるとして、使用上の注意（案）では慎重投与とされた。

今回臨床試験での副作用中止例において、高齢者のみに好酸球の増多作用が認められた。海外の副作用報告（P.642）からはアレルギー疾患の増多は示唆されなかったが、市販後臨床試験などでこの点を明らかにする必要があるとされた。

<生理機能への影響>

血圧及び血行動態は、本態性高血圧症患者を対象とした循環動態試験（P.527）において検討され、本薬の降圧作用には血管拡張作用に基づく末梢血管抵抗の減少が関与するが、心ポンプ機能は低下させないとされた。審査センターでは、SHR 及び正常血圧ラットでは心機能を低下させなかった（P.284）が心筋梗塞ラットでは心機能を低下させないことは確認されており（P.286）、今回提出資料中の臨床試験では心筋梗塞発症後 6 カ月未満の患者は除外基準により含まれていないことから（表ト-2）、心機能に与える影響については注意して評価する必要があると考える。

水分・電解質バランスへの影響については、カリウム保持性利尿薬との併用に際しては、アルドステロン分泌抑制作用により血清カリウム値が上昇する場合があるとの記載が相互作用の項になされている。

神経体液性因子への影響については、AII 受容体拮抗薬の特徴として、ネガティブ・フィードバックが除去されるために、血漿レニン活性、血漿 AII 濃度の上昇がみられる。本邦で行われた第 I 相単回投与試験では、血漿レニン活性及び血漿 AII 濃度の上昇は 20mg より認められ 160mg まで用量相関性が窺われたという。米国添付文書の記載によると、高血圧症患者において、AII によるネガティブ・フィードバックを阻害する事により、血漿レニン活性が 2～3 倍、その結果血中 AII 濃度が上昇する。血漿アルドステロン濃度の変化は小さく、血清カリウム濃度の変化も少なかったという。上昇した AII 等の臨床的意義や AT₂ 受容体への作用等については、今回提出された資料からは明らかではない。

<冠危険因子への影響>

血清脂質、糖代謝に及ぼす影響試験（P.500）は、本態性高血圧症患者を対象としてオープン試験、漸増法で実施された。総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセライド、LDL-コレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビン A_{1c}、血清フルクトサミンのいずれの項目でも有意な変動は認められなかった。米国添付文書でも同様の記載がなされている。なお、類薬ではロサルタンでは尿酸排泄が高まるとの報告があるが（Am J Hypertens 1993; 6: 28）、本薬の尿酸排泄効果については検討されていない。

<長期投与での問題点>

国内長期投与試験では、長期投与による特異な副作用はみられなかった。降圧薬ガイドラインで要求されている数は満たされているという。なお、添付資料として海外の長期投与試験 2 試験（Protocol #11、#31）の結果が提出されており、症例数は 399 例（#11、1 年目）と 376 例（#31）、投与量は 20～80mg（#11）と 160mg（#31）、投与期間は 52～92 週（#11）と 52 週（#31）であった。これらの資料から、国内で報告された有害事象は海外臨床試験での報告の範囲内であると考えられた。従って、添付文書（案）は海外臨床試験、海外市販後調査及び類薬の記載

を参考に作成された。

<その他の問題点>

国内臨床試験の安全性のまとめでは、主要な副作用（症状と臨床検査値異常）として症状ではめまい、腹痛、咳、頭痛、動悸、倦怠感等、臨床検査値異常では、GPT 上昇、CPK 上昇、GOT 上昇等があげられ、添付文書に反映されている。従って、添付文書の副作用の項は、主として海外の添付文書、海外の市販後調査情報及び他剤の添付文書を参考に設定されていると考えられる。今回、一度取り下げた経緯があり、安全性情報、特に重篤あるいは未知の有害事象について今後とも申請者による十分な検討がなされることが必要と考えられる。

<安全性のまとめ>

使用上の注意（案）に関しては、慎重投与の項の「重篤な肝障害患者」が「肝障害のある患者」に改められ、「軽度及び中等度肝障害患者で血漿中濃度が上昇する」ことが追記された。また、重要な副作用として腎不全が追加され、注意喚起がなされることになった。妊婦に禁忌とされる根拠についてはより明確な記載を求める必要がある。

申請者が主張する本薬の安全性、特に ACE 阻害薬と比較して安全である、起立性低血圧を生じがたい、心ポンプ機能に悪影響を与えない、腎機能低下時の特別な用量調整は必要としない、そして、重症高血圧患者においても安全性に問題ないなどの点については、十分な検討が必要であると考えられる。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

本薬は AII の AT₁ 受容体に対し選択的拮抗作用を有し、各種高血圧モデル動物に対し拮抗作用に基づく降圧作用を示し、更に軽症～中等症の本態性高血圧症患者、腎障害を伴う高血圧患者及び重症高血圧患者に対する臨床的有用性が確認されたことから、効能・効果が高血圧症とされた。

用法に関しては、本薬の 1 日 1 回投与により 24 時間にわたる持続的な降圧効果が認められ、食事により本薬の吸収は影響されるものの、降圧効果への影響は臨床的に問題にならないと考えられたことから「1 日 1 回」とされた。用量に関しては、臨床試験の結果と本薬 80mg/日まででエナラプリルの最高承認用量に匹敵する降圧効果が期待できることを踏まえ、通常用量を 40～80mg/日、最高用量を 160mg/日と設定された。しかしながら、用量相関性に関しては、投与量別の累積降圧効果で累積降圧率に用量相関性が窺われたと主張されているが、漸増法による最終投与量での降圧率を累積したものであり、評価は難しい。

使用上の注意（案）に関しては、慎重投与の項の「重篤な肝障害患者」が「肝障害のある患者」に改められ、「軽度及び中等度肝障害患者で血漿中濃度が上昇する」ことが追記された。また、重大な副作用として腎不全が追加され、注意喚起がなされることになった。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査において、後期第Ⅱ相試験において併用禁止薬が投与されていた症例が不適合とされ承認審査資料から除外された。このほかには特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、以下の点を確認した上で本薬を承認して差し支えないと判断した。

国内臨床試験のデザイン及び質から、第Ⅱ相試験において用量反応性が示されたと言えるかどうか、国内での日内変動試験の結果からも1日1回投与の妥当性が示されたかどうか、十分な検討が必要と考える。なお、これらの点を説明するために、海外の臨床試験成績、市販後調査成績等が提出されているが、それらの取り扱いについても十分な議論が必要と考える。

さらに、使用上の注意（案）については、主として海外臨床試験成績、海外市販後調査成績、海外添付文書及び類薬における記載等を主体に整備したとされているが、その妥当性についても検討が必要と考える。

審査報告(2)

平成12年7月18日作成

審査センターでは、専門協議での議論を踏まえ、以下の点について申請者に照会し検討を行った。

毒性に関する資料

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、ラット周産期及び授乳期投与試験の200mg/kg/日で認められた母動物の摂餌量減少及び出生児の耳介開展の遅延について説明を求めたところ、母動物、出生児ともに無毒性量が60mg/kg/日に訂正され、これを了承した。

薬理に関する資料

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、糸球体硬化抑制にはブラジキニンの作用を介する機序も重要との意見もあることから、糸球体硬化抑制の機序について説明を求めたところ、SHR-SPに連続投与した際の腎損傷度に与える影響が検討され、本薬がメサンギウム基質の増加を有意に抑制することが示された。

また、K刺激及びACTH刺激による副腎球状細胞からのアルドステロン産生について説明を求めたところ、本薬では検討がなされていないが、他のAⅡ受容体拮抗薬であるロサルタン及びACE阻害剤であるリシノプリルにおいて、K刺激及びACTH刺激によりアルドステロン産生が抑制されることから、本薬においてもこれらの刺激によるアルドステロン産生を抑制するとの推察がなされた。

以上の回答も含めて検討した結果、審査センターは本薬の薬理作用の検討は適切になされていると判断した。

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、本薬の消化管吸収の機構及び吸収の律速過程並びに他剤の吸収を阻害する機構について説明を求めた。申請者は、本薬の消化管吸収の機構については、ヒト大腸癌由来のCaco-2細胞を用いた*in vitro*での透過性試験により、能動輸送等の特殊な輸送機構は存在せず、経細胞経路により体内に移行するものと考えられること、また、本薬の吸収の律速過程は、製剤からの溶出であることが説明され、審査センターはこれを了承した。なお、他剤の吸収を阻害する機構については、現在のところ明確になっていないとされ、今後、解明に向けた検討を行うこととされている。

臨床に関する資料

- ・用量反応性

専門委員からは、国内試験ではプロトコール違反が多く、また漸増法で試験が行われプラセボ対照の試験も行われていないが、固定用量での海外データの評価と合わせて本薬の降圧効果は認められるとの意見が出された。

・1日1回投与の妥当性

専門協議では、1日1回投与の根拠として、国内での日内変動試験データはプラセボ対照でなく評価に値しない、夜間の測定値が全く示されていない、質の悪い試験に海外データを外挿することの是非等、日内変動試験の再試験の要否も含めて幅広い意見が出された。

審査センターでは、これを踏まえて、1日1回投与での有効性について、更に詳細な説明を求めた。申請者は、本薬のヒトでの消失半減期は3.7～7.5時間であるにもかかわらず、1日1回の投与で有効であった理由として、本薬のAT₁受容体に対する50%阻害濃度(IC₅₀)は2.43nMであり、申請用量(40～160mg)を1日1回投与24時間後の血漿中未変化体濃度及び血漿中非結合型未変化体濃度はいずれもこのIC₅₀値以上であったこと、また、AT₁受容体からの解離半減期は56分であったことを挙げている。更に、T/P比については1988年に米国FDAにより降圧薬の持続時間とともに服薬直後の過剰降圧による血圧変動の増加を評価するために提案された指標であること、FDAでも具体的かつ詳細な測定法は定められていないが、降圧薬の用法設定の基準としてはT/P比0.5以上が示されていること、国内での血圧日内変動試験はもともT/P比を算出するために行われたものではなく評価に限界があるが、海外でのプラセボ対照試験(P.569, Clinical Therapeutics, 1996; 18: 797)において良好なT/P比が示され、1日1回投与は妥当と考えるとされた。夜間の過度の降圧の懸念については、国内日内変動試験では夜間の血圧が測定されていなかったが、海外での24時間ABPM試験(P.568, Clinical Therapeutics, 1997; 19: 447)の結果で、過度の降圧は認められなかったとの説明がなされた。

審査センターでは更に、降圧率、T/P比等はあくまでサロゲートエンドポイントであるため、本薬の今後の開発計画において、真のエンドポイントである生命予後等をどのように評価する予定かについて説明を求めた。これに対して、海外では既に1997年から高血圧患者の生命予後に関する有用性を検討する目的でアムロジピンを対象とした大規模臨床試験(VALUE試験)を実施中であり、2004年には成績が得られる予定であること、その他、海外において、うっ血性心不全(Val-HeFT)、急性心筋梗塞(VARIANT)、糖尿病性腎症(ABCD-2V)をそれぞれ対象とした、大規模臨床試験を実施中であるとの回答がなされ、各試験の概略が示された。

・ACE阻害薬との比較

ACE阻害薬(カプトプリル)とAII拮抗薬(ロサルタン)との比較試験(ELITE-I)では、副次的評価項目である死亡率でAII拮抗薬がACE阻害薬に優るとされた(Lancet 1997; 349: 747-752)。しかし、更に大規模で行われた試験(ELITE-II, Lancet 2000; 355: 1582-1587)ではこれが検証できず、現時点ではACE阻害薬よりAII拮抗薬が優るとの判断はされていない。

審査センターでは、ACE阻害薬との比較について、本薬の国内外での臨床試験では、真のエンドポイントでの評価がまだ出ていないこと、WHOガイドラインやJNC-VI、更に最近のELITE-II試験結果から、現時点では本薬の有用性がACE阻害薬を大きく上回るとの根拠は示

されていないことを踏まえて申請者の見解を求めたところ、有効性・安全性で ACE 阻害薬を上回ることを示唆する申請資料中の表現についてはこれを改めるとの回答がなされた。

・臨床試験の質とデザインについて

審査センターでは、試験の質に関連して、プロトコル規約通りの症例数が少ないことについて、倫理面での問題がなかったかどうかについて説明を求めた。これに対して、国内臨床試験については、治験担当医の問題としてプロトコルで定める選択・除外基準に加え、キーオープン前とはいえ別途定める症例取り扱い基準を用いて症例の選択・除外を行うことを前提としていたこと、また、治験と日常診療との明確な区別をせずプロトコル逸脱が稀ではなかったとの説明がなされた。また、旧 GCP 下で実施された臨床試験ではあるが、担当医師の選択及び実施中のプロトコル遵守に対する対策については治験依頼者である申請者にも責任があったと回答された。審査センターでは、治験審査委員会でのプロトコルの審議、及び、同意取得の際の患者への説明等を考えると、逸脱を前提としたプロトコルは倫理的な問題があると考えられる。しかし、申請者が今後新 GCP 下では治験の質の向上に努めるとの見解を示していること、プロトコル逸脱の内容が試験成績の評価に大きな影響を与えるようなものではなかったことを考慮して、申請者の回答を了承した。

審査センターでは、試験のデザインとして、患者の選択基準について更に詳細な説明を求めたところ、WHO 基準の改訂に伴い患者選択基準が変更されたが、対象となった患者の母集団が大きく異なることはなかったとの説明がなされた。なお、1999 年の WHO 基準等から、本薬も市販後にはより軽症の高血圧患者に対して使用される可能性があるが、市販後調査を実施することで対応したいとの見解が示され、これを審査センターは了承した。

・使用上の注意（案）の整備等

<ACE 阻害薬との比較>

ACE 阻害薬と比較して咳が少ないことを申請者は大きく評価しているが、審査センターではより重篤な有害事象である血管浮腫については ACE 阻害薬と同様の注意が必要とされており、実際に他の AII 阻害薬でも報告されていること等から、ACE 阻害薬との安全性の比較についての記載の妥当性について説明を求めた。

これに対して、血管浮腫という重大な副作用を無視して咳の発現頻度のみで本薬の安全性が ACE 阻害薬より優れると主張することはないと確認した上で、申請資料の記載を改めるとの回答がなされた。

<妊婦・産婦・授乳婦への投与>

妊娠に伴う高血圧症の治療では、卒中や子癇などのリスクが高い場合には薬物療法も行われる可能性があるが、本薬については妊婦・産婦・授乳婦への投与について、現在禁忌とされている。しかし、添付文書（案）ではその根拠として「本薬では妊婦への使用経験はないが ACE 阻害薬において有害事象が報告されたため」とされており、本薬の米国での添付文書、海外市販後自発的副作用報告、他の AII 受容体拮抗薬での動物実験結果、WHO-ISO ガイドライン及

び JNC-VI ガイドライン等の記載との乖離が認められた。審査センターでは、これらを踏まえて、記載を見直すように求めたところ、添付文書（案）の記載が改められた。

<腎障害>

血清クレアチニン値が 3.0mg/dL と設定された根拠について、添付文書（案）に記載することを求めたところ、根拠となる文献として JNC-VI が明記された。

<過度の降圧>

類薬（ロサルタン）の添付文書において、1999 年 9 月の医薬品等安全性情報 No.157 を受けて過度の降圧についての記載がなされたことを踏まえて対応を求めたところ、本薬でもロサルタンと同様の副作用発現の可能性が否定できないと考えられるとの回答がなされ、添付文書（案）の使用上の注意の項の記載が改められた。

<起立性低血圧>

起立性低血圧の発現の危険性について十分な評価がなされているか否かを再度検討するよう申請者に求めたところ、降圧薬ガイドラインに基づいて臥位および立位の血圧が測定された計 249 例における体位変換の影響についての検討結果を示した上で、本剤は起立性低血圧を引き起こす可能性は低いとの考察が示された。しかし、「坐位、臥位、立位血圧の降圧に差はなく、起立性低血圧は生じ難い」との記載、及び「起立性低血圧が生じる可能性は極めて少ない」との表現については不適切であったとして、試験結果に基づき申請資料の記載の訂正がなされた。

・市販後調査について

高齢者では好酸球の増多が認められることについて、市販後調査で検討するとの回答に対して、具体的計画の内容を示すよう求めたところ、使用成績調査および特別調査（長期使用に関する調査）の調査項目に、好酸球の異常変動の有無及び本薬との因果関係を調査する等の回答がなされた。

審査センターでは、以上の専門協議での議論を踏まえた照会事項について、申請者からの回答を了承し、本薬の臨床的有用性は示されていると判断した。

審査センターとしての総合評価

本薬の降圧効果は ACE 阻害剤であるマレイン酸エナラプリルを対照薬とした国内第Ⅲ相二重盲検群間比較試験において対照薬と同等（非劣性）であるとされ、臨床検査値異常変動を含む副作用発現率は本薬群で有意に低いことが示された。

用法・用量に関しては、国内第Ⅱ相試験において用量反応性が示されたと言えるかどうか、国内血圧日内変動試験結果から 1 日 1 回投与の妥当性が示されたかどうか等について検討を行

い、国内臨床試験のみからはそのデザインと質の問題から明確に用量反応性が示されたとはいえないが、海外でのプラセボを含む固定用量試験（P.569、Clinical Therapeutics, 1996; 18: 797）では用量反応性が明確に示されていること、海外でのプラセボを対照とした 24 時間 ABPM 試験（P.568、Clinical Therapeutics, 1997; 19: 447）で良好な T/P 比が示されていることを考慮し、国内前期第Ⅱ相試験の結果と合わせて、通常臨床用量 40～80mg/日、最高臨床用量 160mg/日で 1 日 1 回投与は妥当であると判断した。

安全性については、現時点では多数の大規模臨床試験結果を持つ ACE 阻害薬に対して優るとの表現はできないものの、ほぼ同等であると判断し、更に空咳が少ない等の特徴を有すると判断した。更に、海外において生命予後等の指標を主要評価項目とする大規模臨床試験が複数進行中である。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないものと判断した。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
デイオバン デイオバン錠20mg デイオバン錠40mg デイオバン錠80mg	日本チバガイギー (株)	(-)-N-[4-[2-(1H-テトраз-5-yl)フェニル]-N-ベンジル]-N-バレリル-L-バリン (-)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine (一般的名称: バルサルタン valsartan) 1錠中、バルサルタンを20mg、40mg又は80mg含有する錠剤 効能・効果は「高血圧症」 (血圧降下剤: 214)	6 年 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第111号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。