

衛研発第 3693 号

平成 13 年 10 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった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]: タナトリル錠 2.5、同 5

[一 般 名]: 塩酸イミダプリル

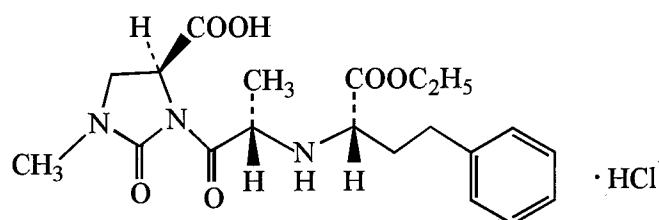
[有効成分名]: 塩酸イミダプリル

[申 請 者 名]: 田辺製薬株式会社

[申請年月日]: 平成 12 年 12 月 26 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中に塩酸イミダプリル 2.5mg 及び 5mg を含有する

[化 学 構 造]:



化学名:

(日本名) (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[[[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]プロピオニル]-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸一塩酸塩

(英 名) (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[[[(1S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]propionyl]-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride

[特 記 事 項]: 希少疾病用医薬品 (平成 12 年 12 月 20 日指定)

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 13 年 10 月 24 日

[販 売 名]: タナトリル錠 2.5、同 5

[一 般 名]: 塩酸イミダプリル

[有効成分名]: 塩酸イミダプリル

[申 請 者 名]: 田辺製薬株式会社

[申請年月日]: 平成 12 年 12 月 26 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中に塩酸イミダプリル 2.5mg 及び 5mg を含有する

[審 査 結 果]

有効性について

提出された資料より、本薬の「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」の有効性は示されていると判断した。

安全性について

本薬における腎機能悪化に関して、添付文書上適切な注意喚起がなされたことから、本剤の安全性は確保されると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]: 高血圧症、腎実質性高血圧症、1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
(下線部今回追加)

[用法・用量]: (下線部今回追加)

[高血圧症、腎実質性高血圧症]

通常、成人には塩酸イミダプリルとして 5～10mg 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。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性高血圧症の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

[1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症]

通常、成人には塩酸イミダプリルとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

クレアチニンクリアランスが 30mL/分以下、又は血清クレアチニンが 3mg/dL 以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を半量にするか、若しくは投与間隔をのばすなど慎重に投与

すること。[排泄の遅延による過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある]

審査報告 (1)

平成 13 年 9 月 18 日

1. 品目の概要

- [販 売 名]: タナトリル錠 2.5、同 5、同 10
- [一 般 名]: 塩酸イミダプリル
- [申請年月日]: 平成 12 年 12 月 26 日
- [申 請 者 名]: 田辺製薬株式会社
- [剤型・含量]: 1 錠中に塩酸イミダプリル 2.5mg、5mg 及び 10mg を含有する。
- [申請時効能・効果]: 高血圧症、腎実質性高血圧症、インスリン依存型糖尿病性腎症
(下線部は今回追加部分)
- [申請時用法・用量]: [高血圧症、腎実質性高血圧症]
通常、成人には塩酸イミダプリルとして 5～10mg 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。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性高血圧症の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。
- [インスリン依存型糖尿病性腎症]
通常、成人には塩酸イミダプリルとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、重症の腎障害を伴うインスリン依存型糖尿病性腎症の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。
(下線部は今回追加部分)
- [特 記 事 項]: 希少疾病用医薬品 (平成 12 年 12 月 20 日指定)
製造承認事項一部変更承認申請

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

本薬はプロドラッグ型のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬であり、平成 5 年 10 月 1 日に高血圧症及び腎実質性高血圧症の効能・効果で承認された。

インスリン依存型糖尿病 (IDDM) では、高血糖に起因して糖尿病性合併症が発現してくるが、その中の糖尿病性腎症初期の腎障害進展の機序として糸球体内圧上昇が関与すると考えられるようになり、アンジオテンシン (Ang) II の産生を抑制することで治療効果が得られると考えられるようになった (ホ項参照)。

臨床的にも IDDM 腎症患者を対象としたカプトプリルのプラセボ対照二重盲検試験の結果 (N Engl J Med 329: 1456-1462, 1993、JAMA 271: 275-279, 1994) 等から、IDDM 腎症に対する効能について、1994 年米国でカプトプリルが承認されたのを初めとして、同様な有効性がリシノプリル (Lancet 349: 1787-1792, 1997)、エナラプリル (Rev Med Chil 118: 1319-1325, 1992、Eur J Med 1: 268-272, 1992) についても大規模無作為化比較臨床試験成績

で示されている。以上の結果をもとに、米国糖尿病学会の糖尿病治療ガイドライン [Diabetes Care 20 (Suppl 1) : S24-S27, 1997] では、IDDM 腎症に対して ACE 阻害薬の使用が推奨されている。

本薬の臨床試験は、平成 8 年より厚生科学研究費補助金オーファンドラッグ開発研究事業による研究班の研究課題の一つ「インスリン依存型糖尿病患者における腎症の治療薬の開発研究」として実施された、ACE 阻害薬群（本薬及びカプトプリル）とプラセボ群による二重盲検比較試験である（ト項参照）。オーファンドラッグ開発研究事業は難病治療薬等、市場性が乏しく民間企業だけでは開発が困難な医薬品の開発研究を目的としたもので、本申請が、承認申請まで至った初めての例である。

本薬は平成 12 年 12 月 20 日に、インスリン依存型糖尿病性腎症の効能・効果に対して、希少疾病用医薬品に指定されている。

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

今回新たに提出された資料はない。

ハ. 安定性に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

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

今回新たに提出された資料はない。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬は、既に高血圧症及び腎実質性高血圧症を効能・効果として承認されているが、申請効能を追加するにあたり、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病マウス及び STZ 誘発糖尿病ラットにおける作用について、類薬であるカプトプリルと比較検討された。

本薬 (5mg/kg/日) の 28 日間連続経口投与では、STZ 誘発糖尿病マウスの尿中アルブミン排泄量増加を有意に抑制したが、クレアチニンクリアランスの増加及び腎肥大に有意な影響を及ぼさなかった。カプトプリルは 50mg/kg/日の用量でほぼ同等の効果を示した。本薬 (5mg/kg/日) 及びカプトプリル (10mg、50mg/kg/日) は収縮期血圧を有意に低下させた。また、本薬 (1mg、5mg/kg/日) 及びカプトプリル (10mg、50mg/kg/日) の 28 日間連続経口投与は腎 ACE 活性を阻害したが本薬の方が強い抑制作用を示した。糖尿病性腎症の発症・進展には糸球体高血圧及び糸球体過剰濾過が関与していることが報告されている (Kidney Int 23: 647-655, 1983)。本薬の活性代謝物であるイミダプリラート (0.1mg/kg、静脈内投与) 及びカプトプリル (0.3mg/kg、静脈内投与) は、麻酔下の STZ 誘発糖尿病ラットの糸球体内圧に影響を及ぼさなかったが、腎微小循環改善の指標の一つである糸球体濾過圧を有意に低下させた。また、イミダプリラート及びカプトプリルとも、輸入及び輸出細動脈血管抵抗を有意に低下させた。従って、イミダプリラート及びカプトプリルとも、輸入及び輸出細動脈を拡張させ、濾過面である糸球体係蹄壁への負荷を低下させることで糖尿病ラットの腎障害を軽減させると

考えられるとしている。両薬は血圧、心拍数、腎血漿流量、糸球体濾過量及び濾過率には影響を及ぼさなかった。一方、単一糸球体濾過量においては、イミダプリラートは有意な増加作用を示した。イミダプリラートもカプトプリルも降圧作用を示さなかったことから、腎微小循環改善作用は腎臓に対する直接作用（おそらく腎 ACE 阻害作用）が関与している可能性が高いと考察している。

以上から、本薬及びカプトプリルは糖尿病性腎症に対し、蛋白尿を減少させ腎機能低下の進行を抑制し、その機序には腎 ACE 阻害作用が主に寄与している可能性がある」と説明されている。

審査センターは、STZ 誘発糖尿病腎症モデルにおいて、本薬投与により糸球体濾過圧が低下するにもかかわらず、単一糸球体濾過量は増加しており、また、糸球体濾過量に影響しないとしている結果について、説明を求め照会中である。

審査センターは、薬効を裏付ける試験に使用されたイミダプリラートの用量（0.1 mg/kg、静脈内投与）の設定根拠について照会したところ、Ang I による昇圧反応を本薬投与後 1 時間の間 80%以上阻害し得る用量として設定され、当該試験では被検物質の血漿中濃度の測定を行っていないが、これまでに行われたラット静脈内投与における血漿中濃度測定試験の結果から、本薬 0.1 mg/kg を投与した直後の血漿中濃度は概ね 300 ng/mL 弱と推定されることから、投与後 1 時間の血漿中濃度は 150 ng/mL 程度と考えられ、その濃度はラットに本薬を 2～3 mg/kg 経口投与した際の最高血漿中濃度（投与後 2 時間）に相当し、2mg/kg の用量は高血圧自然発症ラット（SHR）において有意な降圧作用を示す用量であるとの説明がなされた。

審査センターは、さらに薬効を裏付ける試験で用いた本薬及びカプトプリルの投与量の妥当性について説明を求め、照会中である。

審査センターは、糖尿病性腎症の成因及び進展機序について、最近の情報を踏まえ ACE 阻害薬の本病態における作用点について考察し、さらに本薬が他の ACE 阻害薬と異なる作用を示す可能性について説明を求めた。

申請者より、以下の説明がなされた。

1) 糖尿病性腎症の成因及び進展機序について

糖尿病性腎症において再上流にある最も重要な因子は高血糖であり、その下流には① 糸球体血行動態の異常、② 蛋白糖化反応（グリケーション）の関与、③ ポリオール代謝の亢進、の 3 つの経路が考えられる。① 糖尿病状態では、糸球体内圧の上昇と糸球体過剰濾過をきたす（Am J Med 72: 375-380, 1982）。糸球体内圧の上昇はメサングウム細胞の形質変換、細胞外基質の産生異常を引き起こす。また、糸球体過剰濾過に伴って内皮細胞が障害され、糸球体内にマクロファージが浸潤してサイトカイン、増殖因子を産生して細胞外基質を増加させる（Diabetes 49: 466-475, 2000）。② 糖尿病状態が持続すると、グリケーションが生じ、AGE（Advanced Glycation End-Products）が産生される。高血糖により細胞外基質蛋白同士の結合に異常をきたし、糸球体基底膜の透過性が亢進する。また、AGE 化された細胞外基質の分

解遅延により細胞外基質が増加して糸球体硬化が進行する (Proc Natl Acad Sci USA 91: 11704-11708, 1994)。マクロファージ、メサングウム細胞及び内皮細胞が AGE を取り込むと、糸球体障害及び TGF- β の産生亢進による細胞外基質の増加や凝固能の亢進、血管透過性の亢進が引き起こされる (J Clin Invest 96: 1395-1403, 1995、Mol Cell Biochem 151, 61-67, 1995)。③ ポリオール代謝の亢進はソルビトール蓄積に起因する細胞傷害のほか、PKC 活性化を引き起こし、TGF- β を産生する (Diabetologia 41: 362-363, 1998)。AGE やポリオール経路・PKC の活性化は酸化ストレスを亢進させる (Diabetes 48: 1-9, 1999)。酸化ストレスの亢進はメサングウム細胞に障害を与え、細胞内シグナル伝達機構やレドックス感受性転写因子を介してサイトカイン、ケモカイン及び細胞接着因子の発現を増加させ (FASEB J 10: 709-720, 1996、Circ Res 85: 753-766, 1999)、細胞外基質の増加や血管透過性の亢進を引き起こす (Diabetes 46: 2075-2081, 1997、Nephron 79: 91-98, 1998)。

さらに糖尿病性腎症の発症早期における微量アルブミン尿の発現には糸球体過剰濾過が関与する。発症初期には血圧上昇に関係なく糸球体内圧の上昇と糸球体過剰濾過が認められるが、血圧上昇は両作用を増悪させ、微量アルブミン尿・蛋白尿の増加を加速する。また、糸球体から蛋白尿が排出されると下流の近位尿細管で再吸収され、尿細管上皮細胞を障害するとともに間質の炎症や線維化を引き起こすと考えられている。

以上のように、糖尿病性腎症はさまざまな因子が絡み合って発症・進展していくと考えられる。

2) ACE 阻害薬の糖尿病性腎症における作用点

ACE 阻害薬が尿蛋白・尿微量アルブミン排泄の抑制作用を発揮する機序は、明らかではないが、以下のように推定されている。

ACE 阻害薬は全身血圧をコントロールし、輸入細動脈圧を正常化させ、さらに輸出細動脈の収縮を解除することにより、糸球体内圧の上昇及び糸球体過剰濾過を是正する (Am J Med 72: 375-380, 1982、Clin Exper Hypertens A9: 543-549, 1987)。つまり、ACE 阻害薬は糸球体血行動態の改善により腎症進展を抑制すると考えられる。また、ACE 阻害薬は Ang II 産生を抑制することにより、Ang II による糸球体・血管系に対する障害的な作用を抑制する。さらに、ACE 阻害薬はブラジキニン (BK) 分解を抑制するため、BK 作用増強による血管・腎保護作用を増強することが可能と考えられる (Kidney Int 44: 545-550, 1993、ibid 45, 537-543, 1994、J Am Soc Nephrol 6: 1216-1222, 1995)。

以上のように、ACE 阻害薬は Ang II 産生抑制ならびに BK 作用増強による臓器保護作用等の種々の効果が糖尿病性腎症の進展の抑制に寄与していると考えられる。

3) 本薬と他の ACE 阻害薬との差異について

レニン・アンギオテンシン (RA) 系は、循環 RA 系と局所 RA 系に大別できる。循環 RA 系では循環血液中で Ang II が産生され主に血圧調節に関与し、局所 RA 系では主に心臓、血管、腎臓等の組織中で Ang II が産生され組織の病態進展に関与している。各種高血圧モデルにおいて、血圧に影響を及ぼさない低用量の ACE 阻害薬でも心臓、血管、腎臓等の病態進展を抑制し、その作用には局所 ACE 阻害作用による臓器保護作用が関与していることが報告されている (J Clin Invest 99: 278-287, 1997、Kidney Int 46: 1346-1358, 1994、Hypertension 24:

195-204, 1994)。ACE 阻害薬ごとの臓器保護作用の違いに関しては、血中の ACE 阻害作用が同等であっても組織の ACE 阻害作用に違いがみられることから、組織移行性及び組織親和性等の違いによると考えられ、また、組織移行性は主に脂溶性や薬物分子の大きさ等と相関し、組織 ACE 阻害作用や作用持続時間に影響すると考えられている (Am J Hypertens 2: 294-306, 1989、J Cardiovasc Pharmacol 19: 102-107, 1992)。

腹部大動脈狭窄ラットにおいて本薬 (0.1mg/匹/日、皮下投与) とエナラプリル (0.3mg/匹/日、皮下投与) について、組織及び血中の ACE 阻害作用を検討した。その結果、4 週間後の両薬剤の血清 ACE 阻害作用はほぼ同等であったが、心臓 ACE 阻害作用は本薬の方が強く、さらに心肥大抑制作用が認められた。また、本薬 (0.5mg/kg/日) 及びエナラプリル (0.5mg/kg/日) を経口投与し、正常血圧ラットについて 48 時間後までの血清及び各組織における ACE 阻害作用を検討した結果、両薬剤ともに胸部大動脈及び腎での最大 ACE 阻害率はほぼ等しいが、48 時間後の阻害作用は本薬の方が強かった。また、SHR で本薬 (5mg/kg/日)、エナラプリル (5mg/kg/日) 及びカプトプリル (5mg/kg/日) を 10 週間経口投与し同様の検討を行った結果、投与終了後 9 日目には胸部大動脈において有意な ACE 阻害作用が本薬にのみ認められた。さらに、糖尿病マウスにおいて、本薬とカプトプリルでは尿中アルブミン排泄量の抑制作用は同等であったが、本薬の腎 ACE 阻害作用はカプトプリルより強いことを明らかにした。腎臓における BK 分解抑制作用については、本薬は他の ACE 阻害薬と差は見られなかった。

以上から、本薬は、エナラプリル及びカプトプリルよりも組織 ACE 阻害作用が強いと考えられ、臓器保護作用に優れた ACE 阻害薬であることを示唆している。

審査センターは、提示された非臨床試験成績及び引用論文からは本薬が臓器保護作用に優れている可能性は示唆されていると考えるが、「本薬が臓器保護作用に優れた ACE 阻害剤である」と結論するためには、臨床試験でそれを支持する試験成績が示される必要があると考える。

審査センターは、糖尿病マウスにおいて、正常マウスより腎 ACE 活性が低下していることから、このマウスがヒトでの病態を反映しているかどうか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。糖尿病性腎症患者の血清 ACE 活性については、一定した結論が得られておらず、健康成人の腎 ACE 活性についても報告はないが、非インスリン依存型糖尿病 (NIDDM) 患者の腎については ACE 免疫組織染色した結果、腎 ACE の局在は腎糸球体で増加し、尿細管で減少していたとの報告がある (Am J Kidney Dis 31: 301-307, 1998)。また、STZ 誘発糖尿病性腎症動物においては、腎 ACE 活性が低下しているという報告が多いが、糖尿病性腎症患者の血清 ACE 活性と同じく変化は一定しておらず、腎 ACE 活性は低下していても、腎 ACE の局在は NIDDM 患者腎での報告と同様に腎糸球体で増加し、尿細管で減少しているとの報告もある (Am J Physiol 265: F477-486, 1993)。当該試験の結果では、糖尿病マウスでは正常マウスより腎 ACE 活性が低下していたが、ACE 抗体による免疫組織染色を行った結果からは、糖尿病マウスの糸球体及び腎血管において ACE 発現が亢進しており、腎 ACE の局在の結果は NIDDM 患者腎や STZ 誘発糖尿病性腎症動物で得られた結果と同様であったことから、本成績はヒトでの病態を反映している可能性もあると説明した。

審査センターは、この回答を了承した。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請はインスリン依存型糖尿病性腎症を適応とする効能追加であり、吸収、分布、代謝及び排泄に関する新たな検討は行われていない。参考として、既承認申請時の評価資料として添付された腎障害患者を対象とした薬物動態試験成績が提出されている。

ヒトにおける成績（ ）：臨床医薬 8: 299-313, 1992)

腎障害を伴う高血圧患者に本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、これらの患者においてはイミダプリル及びその活性代謝物であるイミダプリラートの血漿中濃度の増加が認められ、5mg 投与時のイミダプリラートの血漿中動態は健康成人男子に 10mg を投与した場合とほぼ等しく、10mg 反復投与時の AUC は、健康成人男子への 10mg 反復投与時の成績と比較してイミダプリルで約 1.5 倍 [健康成人男子 (n=6) : $113.6 \pm 13.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、腎障害患者 (n=5) : $188.7 \pm 39.7 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$]、イミダプリラートで約 3.5 倍 (健康成人男子 (n=6) : $246.6 \pm 38.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、腎障害患者 (n=5) : $818.7 \pm 165.8 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) であるとされた。

審査センターは、糖尿病性腎症患者の腎機能について確認するとともに、添付文書案の用法及び用量に関連する使用上の注意等の参照情報とされる薬物動態成績について、腎障害を伴う高血圧患者を対象とした本試験成績も含め検討の上、薬物動態の項に適切に反映するよう指摘した。申請者より、健康成人、高血圧患者及び腎障害を伴う高血圧患者における薬物動態試験成績を整理の上、添付文書案の「薬物動態」及び「主要文献」の項に追加するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

ト、臨床試験の試験成績に関する資料

〈提出された資料の概略〉

インスリン依存型糖尿病性腎症に対する二重盲検比較試験（ ）：カプトプリル・塩酸イミダプリル二重盲検比較試験)

糖尿病性腎症の進展抑制効果を比較検討する目的で 1 型糖尿病性腎症患者 (目標症例 300 例) を対象に 2 種類の ACE 阻害薬 (本薬及びカプトプリル) のプラセボ対照二重盲検群間比較試験が行われた。選択された糖尿病の基準は「原則として 20 歳以下で糖尿病を発症し、C ペプチドの分泌低下によりインスリン依存型糖尿病と確認される患者」とされた。用法・用量は米国での投与量を参考とし、本薬は 1 回 5mg 1 日 1 回、カプトプリルは 1 回 12.5mg 1 日 3 回、投与期間は 2 年と予定された。主要評価項目は、重症例 (観察期の尿中アルブミン排泄量の平均値が 300mg/日以上)、軽症例 (観察期の尿中アルブミン排泄量の平均値が 300mg/日未満) に対してそれぞれ「血清クレアチニン値が観察期の平均値と比較して 2 倍以上かつ 2.0mg/dL 以上に達するまでの期間」あるいは「尿中アルブミン排泄量が観察期の平均値と比較して 30%以上増加し、かつ 300mg/日以上に達するまでの期間」とされた。

しかし、当初、目標症例は3群で300例とされていたが、症例数確保を目的とした選択基準の変更[尿中アルブミン排泄量100mg/日以上から30mg/日以上(観察期2回の平均値が100mg/日以上から30mg/日以上)に変更(平成 年 月 日)]及び症例登録期間の延長[当初平成 年 月 日から1年間の予定から、2年間(平成 年 月 日変更)、平成 年 月 日まで(平成 年 月 日変更)と2度変更]にも関わらず、最終登録例数(登録時不適格除外例を除く)は81例にとどまり、主要評価項目で評価を行うことは不可能となった。このため腎機能の進展が少数例でも評価可能と考えられた当初の副次的評価項目である「尿中アルブミン排泄量の変化」、「血清クレアチニン値の変化」が主要評価項目に平成 年 月 日改訂の治験実施計画書より変更された。また、本試験では当初、有効性に関して最終症例が1年および2年を経過した時点で中間検討を行うことと規定されていたが、症例登録期間の延長に伴い、これらの時点に加え登録症例の平均投与期間が1年になった時点にも中間検討を行うことと平成 年 月 日に変更された。変更後の治験計画書規定に基づいた中間検討が平均投与期間1年経過後に実施され(平成 年 月 日)、主要評価項目の「尿中アルブミン排泄量の変化」において、ACE阻害薬群とプラセボ群との間に有意差(分散分析において投与期間を調整した薬剤効果、 $p=0.007$)が認められたため、効果・安全性委員会の勧告(平成 年 月 日)に基づき、治験の中止が決定された(平成 年 月 日)。

実際に投薬が行われた79例の内訳は本薬群26例、カプトプリル群26例、プラセボ群27例であり、平均投与日数はおおよそ1年半(各々586日、542日、501日)であった。有効性の評価として、主要評価項目の「尿中アルブミン排泄量の変化」について、最終測定時点における観察期からの尿中アルブミン排泄量の変化率が検討された。最終解析の結果、観察期及び最終測定時点の幾何平均値(mg/日)はプラセボ群で329.2、569.0、本薬群で347.9、205.9であり、プラセボ群が72%増加したのに対し本薬群は41%減少し、本薬群とプラセボ群の間に有意差が見られた(分散分析において投与期間を調整した薬剤効果、 $p<0.001$)。同様に、カプトプリル群(観察期及び最終測定時点の幾何平均値(mg/日)は244.4及び235.3)についてもプラセボ群との間に有意差が認められた(同、 $p=0.043$)。一方、もう一つの主要評価項目である「血清クレアチニン値」については、各薬剤群間に有意差を認めなかった。

安全性については、有害事象は本薬群26例中18例(69%)64件、カプトプリル群26例中21例(81%)101件、プラセボ群27例中19例(70%)46件で発現し、このうち死亡例はなく、死亡例を除いた重篤な有害事象は、本薬群5例7件、カプトプリル群7例7件、プラセボ群3例3件であった。本薬群で重篤な有害事象とされた症例は脳出血1例、気管支炎・低血糖1例、大腸癌1例、うつ血性心不全1例、ケトアシドーシス・ヘルペス1例であったが、いずれの症例も本薬と「関連なし」とされた。カプトプリル群においてはケトアシドーシス3例、血糖コントロール不良2例、低血糖昏睡及び大腿骨骨折各1例、プラセボ群においては心筋梗塞、浮腫及び出血性胃潰瘍が各1例であった。また、副作用の発現率は、本薬群が2例(8%)、カプトプリル群が8例(31%)、プラセボ群が3例(11%)であった。本薬群で発現した副作用は、握力低下1例、不眠1例であったが、いずれも軽度であり臨床上問題となるものではないとされた。カプトプリル群では咳そう2例、体位性めまい、蕁麻疹、下痢・浮動性めまい・頭痛、低血糖・貧血、血圧低下及び低血糖各1例を認め、低血糖1例は高度とされた。プラセ

ボ群においては、胃炎、浮動性めまい・頭痛・倦怠感及び発熱が各 1 例であった。

臨床検査値異常は、本薬群、カプトプリル群、プラセボ群のすべての症例に認めた。本薬群の臨床検査値異常で 5 例以上発現した項目は、空腹時血糖上昇 7 例 (27%)、BUN 上昇及び LDH 上昇各 6 例 (23%)、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、カリウム上昇及び蛋白尿各 5 例 (19%) であった。臨床検査値異常で治験薬との関連性が否定されなかったものは、カプトプリル群の血小板減少 3 例 (12%) が最も多く、このうち 1 例は投与を中止したが (中止時 $9.9 \times 10^4/\text{mm}^3$)、重篤なものは認められなかった。

以上より、本薬は、インスリン依存型糖尿病性腎症に対し、1 日 1 回 5mg 投与で尿中アルブミン排泄量を評価指標としてプラセボと比較して有意な減少効果を示したことから、腎症進展抑制効果を有する有用な薬剤であると評価された。

〈審査センターにおける審査の概略〉

(1) 有効性に関する評価

1) 評価変数の妥当性について

審査センターは主要評価項目を「尿中アルブミン排泄量の変化」とした妥当性について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は、海外における臨床試験成績を用いて、以下のように回答した。

糖尿病性腎症患者を対象とした試験ではないが、REIN study (Lancet 349: 1857-1863, 1997) において、顕性腎症期患者対象に 1 日尿中蛋白排泄量によって、0.5-1.9g/日、2.0-3.8g/日、3.9g/日以上 の 3 群に分けて腎死 [血清クレアチニンの 2 倍化、末期の腎不全 (透析あるいは腎移植)] への移行率を評価し、4 年間のフォローアップの結果、1 日尿中蛋白排泄量が高い患者ほど腎死への移行率が高いことが示されている。

また、IDDM における ACE 阻害剤による尿中蛋白排泄量の抑制と腎不全への移行の関連を示した臨床試験成績としては、尿中アルブミン排泄率が $20-200 \mu\text{g/mL}$ の早期腎症期の IDDM 腎症患者を対象とした試験 (2 年間投与) において、カプトプリルがプラセボに比べ有意に顕性腎症期への移行を抑制し、同時に尿中アルブミン排泄率、平均血圧の低下がみられている (JAMA 271: 275-279, 1992)。

以上の臨床成績から尿中アルブミン (蛋白) 排泄量の増加は、糖尿病性腎症の予後予測因子であり、尿中アルブミン (蛋白) 排泄量の抑制により治療効果を判断できると考えた。

審査センターは、以上の回答を了承するが、「尿中アルブミン排泄量の変化」を評価するために 1 日の尿中アルブミン排泄量を具体的にはどのように測定したのか、申請者に対し説明を求めた。

申請者は、尿中アルブミン排泄量は著明な日差変動、日内変動をもつ指標であるため、それらの影響をできるだけ少なくするよう、日差変動に対しては観察期及び投与開始時以降とも 2~4 週間の間隔において 2 回測定とすること、日内変動に対してはアルブミン排泄が一番低くなる夜間就寝時の尿 (夜間尿) による測定としたと回答した。また、各時点で 2 回測定されたデータの平均値としては、幾何平均を用い、対数変換後のデータに対して、投与前後の変化量を指標とし、群間比較を行ったと回答した。

これに対し審査センターは、「尿中アルブミン排泄量の変化」を実測値ではなく、排泄量を対数変換したうえで、その変化量により評価するという評価方法の妥当性について申請者の回答を求めた。

申請者は、今回実施された臨床試験に関して尿中アルブミン排泄量及びその対数変換値について観察期と最終測定時点の散布図を示してみると、排泄量は対数変換により正規分布に近い分布になっていることがうかがえ、観察期の実測値について正規性の検定を行ったところ、有意であったが（Shapiro-Wilk の方法、 $p < 0.001$ ）、対数変換値について同様に検定を行ったところ、有意ではなかった（Shapiro-Wilk の方法、 $p = 0.414$ ）。このため、尿中アルブミン排泄量について実測値の変化量ではなく対数変換値の変化量（実測値の変化率に相当）について評価することは妥当であると考えた。なお、本治験で用いた手法は、すでに欧米で糖尿病性腎症に対する効能を取得したカプトプリルあるいはリシノプリルに対する主要な試験でも用いられていると回答した。

審査センターは、本臨床試験の結果においては、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス等の評価項目については薬剤間での有意差がみられず、尿中アルブミン排泄量の対数変換値の変化量のみで有効性が示されていることの妥当性について、専門委員の意見を求める必要があると考えている。

2) 対象患者選択の妥当性について

審査センターは、インスリン依存型糖尿病患者に合併した腎症として、血尿を伴う患者を含めている（本薬群 2 例、カプトプリル群 3 例、プラセボ群 6 例）ことに関し、いわゆる慢性腎炎のなかで血尿を認める IgA 腎症との鑑別をどのように行ったのか申請者に回答を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。

治験経過を通じて持続的に血尿を認めた症例について、申請者は再度治験担当医に糖尿病性腎症と診断に至った経緯、他の腎疾患との鑑別診断（腎生検の有無等）等について症例ごとに確認し、その結果を「診断経緯」として審査センターに提出した。申請者による再確認の結果、糖尿病性腎症と診断された経緯については、糖尿病発症時には腎疾患（蛋白尿や血尿）が認められず、糖尿病の経過とともにまず網膜症を合併し、その後、蛋白尿が認められる等、糖尿病性合併症の存在と腎症の症状を発現した時期について糖尿病罹病期間とあわせて観察し、一般的な腎症経過と相違がないことから糖尿病性腎症と判断されていた。糖尿病性腎症と臨床診断される経緯の中で他の腎疾患が否定されることが、すなわち他の腎疾患との鑑別診断となっている。臨床症状の経過から、他の腎疾患の合併が疑われていないため、組織学的な鑑別診断（腎生検）は行われていない。

これに対し審査センターは、上記のような本臨床試験における糖尿病性腎症の診断は、あくまでも臨床所見に基づく間接的な診断方法であり、必ずしも IgA 腎症等の血尿を伴う腎疾患を鑑別したものではないと考える。このため患者選択にあたり、他の腎疾患との鑑別が困難な血尿を伴う患者の取り扱いについて、予め治験実施計画書上慎重な取り扱いを規定することが望ましいと考える。この点について専門委員の意見を求める必要があると考えている。

3) 用法・用量の設定の妥当性について

審査センターは、本薬の用法・用量を設定するにあたり、海外のデータから用量設定の基準を類推したことの妥当性について申請者に回答を求めた。

これに対し申請者は、以下のように回答した。

本薬の用量設定については、米国で承認されているカプトプリルの用量を参考とした。

カプトプリルの用量は Lewis らの顕性腎症患者に対する試験 (N Engl J Med 329: 1456-1462, 1993) で用いられた用量に基づいて設定されており、高血圧症に対する初期投与量である 1 回 25mg、1 日 3 回を投与量として米国 FDA で認可された。

また、その他の海外大規模臨床試験 [REIN Study (Lancet 349: 1857-1863, 1997)、エナラプリル (Nephrol Dial Transplant 10: 1182-1188, 1995)、ベナザプリル (N Engl J Med 334: 939-945, 1996、)、リシノプリル (J Hum Hypertens 7:327-332,1993、ibid 10: 185-192, 1996) の試験] においても糖尿病性腎障害患者に対する ACE 阻害薬の用量と効果の関係は薬剤の種類を問わず、高血圧に対して投与する初期用量で、腎障害の強い顕性腎症期の患者あるいは正常血圧の早期腎症患者に有用であることが確認されている。また、高血圧症を伴う早期腎症患者の場合では、高血圧の治療用量で、腎障害に対しても有効で安全であることが示されている (Nephrol Dial Transplant 10: 1182-1188, 1995、J Hum Hypertens 7:327-332,1993、ibid 10: 185-192, 1996)。従って、海外の ACE 阻害薬の臨床試験成績から、高血圧症の初期用量を用いることにより、安全に臨床試験が行え、有効性が得られると予測した。

一方、国内で使用する用量を考えるうえで、①腎障害が強い患者の場合、ACE 阻害薬投与による初期の GFR の低下により、急激に腎機能の悪化やアルドステロン分泌の低下に伴う高カリウム血症が発現すること、②IDDM 腎症患者では腎機能が悪化していなければ、血圧値は正常であることが多いこと、③糖尿病性腎症に対する治療効果を判定するためには長期投与が必要であり、用量を調節するうえでの目安になるような有効性の指標はないこと、④患者数の少ない IDDM 腎症では用量間の群間比較試験の実施は困難であること、等の問題点がある。

このため海外での安全性・有効性が複数の ACE 阻害薬で確認されている用法・用量が、日本人においても有効であると推定し、本薬の国内での試験に用いる用法・用量として、高血圧の初期用量である 1 回 5mg 1 日 1 回を選択した。

そのうえで、国内臨床試験を行った結果、本薬の高血圧の初期用量 (5mg/日) が IDDM 腎症で有効であることが確認され、また高血圧合併例に関しては、降圧効果、腎機能の状態に応じて 10mg への増量は可能とした。

審査センターは以上の回答を了承した。

4) 効能・効果の記載について

今回の申請における追加の効能・効果は、申請時「インスリン依存型糖尿病性腎症」となっているが、1997 年以降、糖尿病の病型分類が変更されたことから、審査センターは申請者に本薬の対象疾患となる「インスリン依存型糖尿病」について、現在の病型分類を踏まえた説明と記載の再検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

IDDM、NIDDM という用語は本来病態を表す用語であり、IDDM は生命を維持するためにインスリン注射が不可欠、NIDDM は生命を維持するためにインスリン注射が必須でない糖尿病と定義されている。

1997 年の American Diabetes Association (ADA) の病型分類 (Diabetes Care 20: 1183-1197, 1997) では、成因論による分類を目指し「1 型：膵 β 細胞が破壊されて β 細胞数が減少するためにインスリン不足が起こる糖尿病」、「2 型：インスリン分泌低下、あるいはインスリン抵抗性が主体でそれに相対的インスリン分泌低下が種々の程度に加わって発症する糖尿病」との分類になった。1998 年の WHO (Diabet Med 15: 539-553, 1998) 及び 1999 年の日本糖尿病学会 (糖尿病 42: 385-404, 1999) でも ADA と同様に成因による病型分類が用いられるようになった。

本薬の臨床試験は 1996 年 5 月より開始され、当時は新しい病型分類が発表される前であり、対象とする糖尿病の表記を「インスリン依存型糖尿病」とし、その選択基準を「原則として 20 歳以下で糖尿病を発症し、C ペプチドの分泌低下によりインスリン依存型糖尿病と確認される患者」とした。この選択基準を現在の病型分類に当てはめると「1 型糖尿病」とするのが適当と考える。よって申請効能・効果の表記を「1 型糖尿病性腎症」と変更する。

審査センターは、本臨床試験の対象患者が現在の病型分類の「1 型糖尿病」にあたるとする申請者の回答を了承した。

(2) 安全性に関する評価

1) 本薬による腎機能悪化の可能性について

審査センターは、本薬の投与可能な期間について、血清クレアチニン、クレアチニークリアランス等を指標として制限する目安を含め、申請者に説明を求めた。また長期投与後、本薬を中止したときの影響についても説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。

急激な腎機能の低下（血清クレアチニンの上昇等）あるいは高カリウム血症の発現が本薬を含む ACE 阻害薬の投与初期に見られる一方、ACE 阻害薬を投与継続することにより腎機能の悪化進展を抑制することを示す報告は、腎死（死亡、腎透析への移行、腎移植の実施等）への進展抑制を含めて複数ある（イ項参照）。

腎機能のレベルがある点を越えると、ACE 阻害薬により腎機能の低下速度が加速するとの報告は現在までなく、早期腎症期と同様に顕性腎症期においても尿蛋白排泄量の増加あるいはクレアチニークリアランスの低下が抑制されるという臨床成績が得られているが、腎障害患者にいつまで ACE 阻害薬を投与継続できるかについては、議論のある状況である。つまり、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした ACE 阻害薬の臨床試験に関する総説 (Arch Intern Med 160: 685-693, 2000) の中では、ACE 阻害薬を 1 ヶ月投与した後の腎機能の変化は、投与後急激に腎機能が悪化するパターン、腎障害があり投与後およそ 30% 血清クレアチニンが上昇するパターン、正常レベルのまま維持されるパターンの 3 つに分類されるが、これらの腎機能の変化は 4 週程度で安定化したとされている。6 年間の長期投与では、投与後の休薬により GFR は増加し、ACE 阻害薬の投与による腎機能の軽度の低下が休薬により回復可能であり、ACE

阻害薬は長期的に腎機能に悪影響がないという成績が示されている。一方、末期腎不全期における試験成績 [Lewis らの試験 (N Engl J Med 329: 1456-1462, 1993)、REIN study (Lancet 349: 1857-1863, 1997)] では、血清クレアチニン値が高い群でイベント (死亡、透析、腎移植) の発現率が低いと指摘されている。

以上の試験結果より、ACE 阻害薬の臨床試験における患者選択基準から、GFR が 20mL/L を上回る患者及び血清クレアチニン 3.0mg/dL 以下の患者での有効性は確認され、また、腎透析に移行した患者は考慮の対象とならないことから、腎障害を有する患者のほとんどに対して ACE 阻害薬は有効であると考えられている。なお、投与初期に急激に腎機能が悪化する症例に対しては、循環血液量を低下させる原因となる NSAID を併用していた場合は投与を中止すること、両側性の腎血管狭窄患者を除くことが勧められ、また、十分な効果が得られないときは、ACE 阻害薬の減量または中止が推奨されている。同様に、5.6mmol/L 以上の高カリウム血症が発現した際には、速やかに ACE 阻害薬の減量または中止が必要であるとの意見がある。

本薬の投与中止に関連して、慢性心不全治療時に突然 ACE 阻害薬を中止した場合の安全性等を評価した二重盲検試験 (J Am Coll Cardiol 22: 1557-1563, 1993) では、NYHA II 度、III 度の慢性心不全患者に 10 週以上 ACE 阻害薬 (キナプリル) を投与後プラセボか ACE 阻害薬 (キナプリル) への切り替えを行い、16 週間投与後に、心機能の変化が評価された。プラセボ群、すなわち、ACE 阻害薬打ち切り群で運動耐用能が有意に低下し、心不全の増悪により試験から脱落する患者が多かった。これらの心機能の悪化は ACE 阻害薬投与打ち切り後 4~6 週後にみられたと報告されている。

本薬とエリスロポエチンの併用については、腎透析を行っている高血圧患者において、エリスロポエチンと ACE 阻害薬を併用している患者の ACE 阻害薬を中止すると、エリスロポエチンの投与量を減量できるとの報告がある (Nephrol Dial Transplant 14: 1912-1916, 1999)。

従って、特に本薬投与開始初期に、血清クレアチニン及び血清カリウム値の変化の確認が必要と考えられ、その後もそれらの値の定期的な確認が必要と判断される。しかし、強い腎障害を伴う患者に対しても本薬は必要な薬剤と判断した。

これに対し審査センターは、申請者が示した公表論文等から本薬を含めた ACE 阻害薬の 1 型糖尿病性腎症への必要性はあると判断しているが、実際の臨床現場で、腎機能が進行した症例に新たに本薬を使用するときの問題点及び腎機能の急激な悪化への懸念があるため、この点について申請者の説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。

血清クレアチニンのレベルのみで、急激な腎機能低下を予測することは困難とされ、また、血清クレアチニン値を年齢と体重で補正して GFR を推定する方法も糖尿病性腎症患者では好ましくないとされている。また、蓄尿によるクレアチンクリアランスの評価は非常に誤差が大きく、精密な GFR の評価は一般的な臨床現場では容易に実施できないという問題がある。腎機能障害患者への本薬の投与については十分な注意が必要であるとは考えるが、現行の添付文書に規定したクレアチンクリアランス 30mL/min 以下、あるいは血清クレアチニン 3mg/dL のレベルは、海外における対象選択基準にほぼ一致している (N Engl J Med 329:

1456-1462, 1993, Lancet 349: 1857-1863, 1997, N Engl J Med 334: 939-945, 1996)。一方、本薬の市販後調査において、急激に血清カリウム値が上昇した症例報告も、血清クレアチニン値は正常から軽度異常の範囲であったが、これらの急性腎不全においては ACE 阻害薬投与初期に急激に進展した点についても注意する必要があると考える。

ACE 阻害薬及び Ang II 受容体拮抗薬の腎機能障害に関する添付文書改訂の指示が、厚生労働省医薬局安全対策課より平成 13 年 5 月 31 日付けで出され、従来の急性腎不全の発現に加え、重篤な高カリウム血症に関する記述を添付文書に追加した。しかし、腎機能の評価時期が添付文書上に明確に記載されていないため、種々の点を考慮して、以下の文章を「重要な基本的注意」に追記する。

「1 型糖尿病性腎症の場合、投薬初期（1 ヶ月以内）に急速に腎機能の悪化や高カリウム血症が発現するおそれがあるので、投与初期の血清クレアチニン値及び血清カリウム値の変化に注意すること。」

審査センターは、申請者の回答に対して、腎症の進行度にかかわらず本薬の投与対象患者に対する十分な安全性を確保できているのか疑問であり、血清クレアチニン値及び血清カリウム値等の測定を本薬投与開始後の一定期間内に行うことを義務付ける必要があるか等について、専門委員の意見を求めた上で判断したいと考えている。また、糖尿病性腎症について他の慢性腎炎とは区別し注意を促す必要はないか、実際に血清クレアチニン値が 3.0mg/dL を越えた症例に対し本薬を投与可能かという点についても専門委員に意見を求めた上で判断したいと考えている。

2) 低血糖発作について

本臨床試験では、有害事象として発現した低血糖のほとんどが「関連なし」と判定されているが、提出された有害事象に関する資料（表ト-34）について「低血糖症 NOS (Not Otherwise Specified)」、「低血糖意識障害」、「低血糖性昏睡」を集計すると、本薬群 26 例中 4 例 6 件、カプトプリル群 26 例中 6 例 6 件、プラセボ群 27 例中 3 例 3 件であり、実薬群で 2 倍多く発現している。また、近年 ACE 阻害薬が糖尿病患者において低血糖を引き起こす可能性が報告（Lancet 345: 1195-1198, 1995, Diabetes Care 20: 1363-1367, 1997）されている。以上の点を踏まえ、審査センターは、本薬と低血糖に関して申請者の説明を求めた。

これに対し申請者は、以下のように回答した。

カプトプリル群で認められた「低血糖症 NOS」の 2 例（、）は、治験期間中における低血糖の発現頻度の増加から、薬剤との関連が否定できないとされ、残りの症例（カプトプリル群 4 例、本薬群 4 例、プラセボ群 3 例）については、食事摂取とインスリン投与のバランスの崩れ等による血糖コントロール不良が原因とされ、薬剤との関連性は否定された。また、これらの低血糖発現例のうち、重篤（入院加療を行った）とされた症例は、カプトプリル群の 1 例〔（血糖コントロール不良）低血糖性昏睡、（）〕であった。以上のように、本臨床試験からは、本薬群において低血糖発現頻度が高いとは言えず、プラセボ群との間に低血糖発現率に違いはなく、また、その原因は原疾患によるものと考えている。

一方、ACE 阻害薬を併用しているインスリンもしくは経口血糖降下剤投与中の糖尿病患者

において、低血糖を引き起こすリスクが高くなるとの報告があり、その原因として ACE 阻害薬におけるインスリン感受性の改善作用の関連が推察され (Metabolism 48: 1248-1255, 1999)、ACE 阻害薬の特徴として、治療上意義のあることと考えられている。

以上の状況を踏まえた上で、使用上の注意 (案) の「9.その他の注意」の欄に、「インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある」と記載しているとした。

審査センターは申請者の回答を了承した。

3.医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合 (一部試験成績での試験計画書からの逸脱等) があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料にもと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 実地調査において特に問題となる事項は認められず、承認審査資料にもと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

審査センターは、本薬の承認について、専門協議において特段の問題がなければ、効能・効果及び用法・用量に記載の「インスリン依存型糖尿病性腎症」を「1型糖尿病性腎症」と改めた上で、承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 13 年 10 月 24 日

[販 売 名]: タナトリル錠 2.5、同 5

[一 般 名]: 塩酸イミダプリル

[申請年月日]: 平成 12 年 12 月 26 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申 請 者 名]: 田辺製薬株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門協議を行った。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ホ. 薬理作用に関して

審査センターは、ACE の腎組織分布と当該部位の機能の関連性について、最近の知見を踏まえた考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ACE は腎臓において主に血管内皮細胞、糸球体及び近位尿細管に分布するが、近位尿細管に多く存在すると考えられている (Kidney Int 31: 744-751, 1987)。STZ 誘発糖尿病ラットにおいても近位尿細管の ACE 発現の減少、血管内皮及び糸球体での ACE 発現の増加が示される (Am J Physiol 256: F477-486, 1993) とともに、STZ 誘発糖尿病ラット腎糸球体の ACE 発現増加が糸球体硬化に関与していることが ACE 阻害薬を用いて示されていることから (Diabetes 49:466-475, 2000、Diabetologia 44: 495-500, 2001)、ACE 阻害薬は腎における血行動態の改善に加え、糸球体硬化の進展抑制活性も有し、これらの作用が蛋白尿減少並びに腎機能低下の進行阻止に関与していると考えられる。

審査センターは、この回答を了承した。

審査センターは、STZ 誘発糖尿病ラットの腎微小循環に対する作用として糸球体内圧、糸球体濾過圧、糸球体濾過量、単一糸球体濾過量、輸入及び輸出細動脈血管抵抗の 6 項目が検討されているが、糸球体内圧及び糸球体濾過圧については溶媒群、本薬群、カプトプリル群で本薬投与前値が非常に近似しているにもかかわらず、その他の 4 つの検討項目については投与前値が大きく異なっていることから、その原因の説明及び投与前値が大きく異なる当該試験成績から本薬及びカプトプリルの微小循環に対する作用が説明できるとした根拠の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

糸球体内圧及び糸球体濾過圧は 2 つの計測値により算出したが、その他の 4 つの検討項目はそれぞれ 3 つ以上の計測値により算出されるため、ばらつきが大きくなったと考える。また、当該の 4 つの検討項目において、溶媒群、本薬群、カプトプリル群の 3 群の投与前値に有意差はなかったため、各群の実験条件はほぼ同等と考える。さらに、微小循環に対する作用はそれぞれ 1 個体の投与前後の測定値を比較しているため、投与前値のばらつきは微小循環に対する

作用の評価にあまり影響していないと考える。

審査センターは、各個体の測定値の提出を求め確認し、投与前後の測定値は3群共にばらつきが大きい、本薬投与前と後では糸球体内圧には大きな変化がないこと、糸球体濾過圧、輸入及び輸出細動脈血管抵抗については低下の傾向、単一糸球体濾過量は増加の傾向が認められるため、以上5つの検討項目の評価はある程度可能と判断するが、全腎の糸球体濾過量の変化の有無については判断できないと考える。

審査センターは、STZ誘発糖尿病ラットにおいて、本薬投与により糸球体濾過圧が低下するにもかかわらず、単一糸球体濾過量は増加しており、また、全腎の糸球体濾過量に影響しないとしている結果について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬はSTZ誘発糖尿病ラットにおいて、糸球体内圧には影響せず糸球体濾過圧を低下させたが、糸球体濾過圧 (mmHg) は、糸球体静水圧 (糸球体内圧) からフリーフロー圧 (近位尿細管腔圧) を減じたものであることから近位尿細管腔圧が上昇していると考えられ、その原因の1つとして ACE 阻害薬が近位尿細管において Ang II の Na⁺再吸収促進作用を抑制した可能性が考えられる。単一糸球体濾過量を本薬が増加させたことについては、糸球体濾過量は糸球体濾過圧及び透過性に比例し、透過性は濾過係数及び濾過面積に比例することから考えると、腎血管抵抗の低下に従い腎血流量が増加し、濾過面に接する血液量が増加した結果 (濾過面積の増加)、単一糸球体の濾過量が増大したと思われる。全腎の糸球体濾過量は膀胱尿中のイヌリン濃度から算出し、単一糸球体濾過量は近位尿細管腔液中のイヌリン濃度から算出するが、膀胱尿のイヌリン濃度測定は近位尿細管腔液中のイヌリン濃度測定に比べ誤差が大きくなることが考えられ、薬理作用による変化を十分反映していない可能性がある。このことから、実際には全腎の糸球体濾過量は単一糸球体濾過量と同様に本薬投与により増加していると考ええる。また、麻酔イヌを用いた検討によっても、腎血管抵抗が低下し、腎血流量並びに糸球体濾過量が増加することが報告されている (Arzneim-Forsch/Drug Res 42: 451-456, 1992)。本試験においては直接腎血流量を測定していないが、本薬投与により腎血管抵抗の低下に伴い腎血流量が増加し、単一糸球体濾過量が増加したと考えられ、さらに糸球体濾過量も増加していると考ええる。

審査センターは、以上の回答を了承した。

審査センターは、さらに薬効を裏付ける試験で用いた本薬及びカプトプリルの投与量の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

当該薬理試験に用いた経口投与量は本薬では1及び5mg/kg、カプトプリルでは10及び50mg/kgであったが、いずれも、高血圧モデル動物 [SHR、腎血管性高血圧ラット (2K1C) 及びイヌ等] で有効性を示した用量 (それぞれ1~2mg及び2~10mg) を含む用量を用いている。さらに、これらの用量で観察された降圧効果は、作用持続時間も考慮すると、本薬はカプトプリルの約1/10の投与量でほぼ同等の効果が得られ、尿中アルブミン排泄抑制作用についても本薬はカプトプリルの約1/10の投与量でほぼ同等の効果が得られた。今回の臨床試験

における本薬（1日1回5mg）の投与量は、カプトプリルの投与量（1回12.5mg 1日3回）の約1/7であったため、当該薬理試験における本薬及びカプトプリルの用量設定は妥当と考える。

審査センターは、回答を了承した。

ト. 臨床に関して

1) 有効性に関する評価について

糖尿病性腎症に対するACE阻害薬及びAng II受容体拮抗薬の有効性は、尿中アルブミン値、血清クレアチニン値等を評価項目として海外臨床試験に数多く報告されている（Ann Intern Med 134: 370-379, 2001、N Engl J Med 345: 851-860, 2001、ibid 345: 861-869, 2001、ibid 345: 870-878, 2001）。専門協議において、今回提出された臨床試験の結果では、尿中アルブミン値の対数変換値の変化量についてのみ有意差が示されたことに関して議論がなされた。その結果、糖尿病性腎症では腎死に至るまで数年から数十年単位の経過を必要とするため、今回の臨床試験のデザインでは尿中アルブミン値以外の有効性評価項目（血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスなど）において有意差が見られないのはやむを得ないことであるとされた。

以上の議論を踏まえて、審査センターは、尿中アルブミン排泄量の対数変換値の変化量において、本薬群とプラセボ群に有意差がみられたことから、本薬の有効性は示されていると判断した。

2) 対象患者選択の妥当性について

臨床試験に組み入れられた症例の中に持続的な血尿を認める症例が含まれていたことに関して専門協議において議論された。その結果、血尿を認めたすべての症例は糖尿病性網膜症を合併していたことより、糖尿病性腎症の合併が推察されるとし、症例選択はおおむね妥当であったとされた。ただし、IgA腎症を含めた他の腎疾患を鑑別するためには、尿沈渣検査を試験計画に含める必要があったとされた。

以上の議論を踏まえて、審査センターは、今回の臨床試験において組み込まれた血尿を認めた症例を、経過からみて結果的に糖尿病性腎症としたことは妥当であると判断するが、試験計画書に尿沈渣検査をもうけ、鑑別診断をすべきであったと考える。

3) 効能・効果の記載について

本剤の効能・効果の記載について、審査センターは、「1型糖尿病性腎症」との記載は、「糖尿病性腎症」に「1型」との分類が存在する様な誤解を与えうるとの専門委員の助言を受けて、記載の再考を申請者に求めた。これに対し申請者は「1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」と記載すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

4) 安全性について

専門協議において、本剤投与初期における腎機能の急激な悪化の可能性に関する添付文書上の記載について議論がなされた。その結果、本剤の投与にあたり血清クレアチニン値が

3.0mg/dL を越えているか否かにかかわらず、本剤投与直後の急激な血清クレアチニン値の上昇、血清カリウム値の上昇については、特に投与開始 1 ヶ月は十分注意を払う必要性があるとされた。

以上の議論を踏まえて、審査センターは、添付文書上、血清クレアチニン値及び血清カリウム値等の測定を本剤投与後一定期間内（1 ヶ月程度）に行う必要があることが明確となる記載をするよう申請者に対し求めた。

これに対し申請者は以下のように添付文書の「重要な基本的注意」の記載を変更すると回答した。

「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の場合、投与初期（1 ヶ月以内）に急速に腎機能の悪化や高カリウム血症が発現するおそれがあるので、投与初期は血清クレアチニン値及び血清カリウム値を測定し、急速な腎機能の悪化や血清カリウム値の上昇が認められた場合には減量あるいは投与中止など適切な処置を行うこと。」

審査センターは、この回答を了承した。

2. 審査報告（1）について

へ項において、「（腎障害を伴う高血圧患者における）5mg 投与時のイミダプリラートの血漿中動態は健康成人男子に 10mg を投与した場合とほぼ等しく」と記載していたが、申請者は血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを踏まえ再度検討したところ、健康成人男子に 10mg を投与した場合と比較して、Cmax はほぼ等しかったが Tmax が延長する傾向が認められたとの説明がなされたことから、記載を変更する。

タナトリル錠 10 は、今回の追加効能に関しては医療上必要な用量が 5mg であることから、より高用量の製剤の必要性は乏しいとの申請者の判断により、取り下げられることとなった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、効能・効果の記載を「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」と改めた上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は希少疾病用医薬品であるので、再審査期間は 10 年が適当であると思われる。