

## 審査報告書

平成 17 年 8 月 9 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] プロプレス錠 2、プロプレス錠 4、プロプレス錠 8  
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 12 月 21 日  
[剤型・含量] 錠剤：1 錠中、カンデサルタン シレキセチルとして 2mg、4mg 又は 8mg 含有  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] 迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 17 年 8 月 9 日

[販 売 名] プロプレス錠 2、プロプレス錠 4、プロプレス錠 8  
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 12 月 21 日（製造承認事項一部変更承認申請）

### [審査結果]

本剤の慢性心不全に対する有効性について、第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率が有意に低く、有効性は認められたが、当該試験においては、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬で治療中の患者ではACE阻害薬を本剤投与前日まで中止することとされており、部分集団解析を行った結果、有効性に関して、ACE阻害薬前投与なしの患者層では本剤群とプラセボ群間に有意差は認められず、ACE阻害薬から本剤に切り替えて投与した患者層では本剤群とプラセボ群間に有意差が認められ、ACE阻害薬から切り替えて本剤を投与する場合の有効性については確認できたと判断した。

安全性に関しては、ハイリスク症例（低血圧、腎障害、利尿剤併用及び重症度が高い心不全患者）では2mg/日から投与を開始することが望ましいことや、併用薬に関する注意喚起等が添付文書中に記載され、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。

ACE阻害薬投与に対する忍容性に問題が生じて、その投与が困難となる患者も存在することから、慢性心不全治療薬の選択肢を増やす意義はあるものと判断した。また、本剤が適正に使用されるよう、効能・効果に関連する使用上の注意に、国内臨床試験成績に関する情報を明記することとした。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

### [効能・効果]（下線部追加又は変更）

高血圧症

腎実質性高血圧症

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合  
慢性心不全（軽症～中等症）

[用法・用量] (下線部追加又は変更)

| 効能・効果                                                                          | 用法・用量                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 高血圧症                                                                           | 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。 |
| 腎実質性高血圧症                                                                       | 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして 2mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。                                               |
| <u>下記の状態で、アン<br/>ジオテンシン変換<br/>酵素阻害剤の投与<br/>が適切でない場合<br/>慢性心不全(軽症～<br/>中等症)</u> | 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして 4mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。     |

## 審査報告（１）

平成 17 年 6 月 21 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕 プロプレス錠 2、プロプレス錠 4、プロプレス錠 8

〔一 般 名〕 カンデサルタン シレキセチル

〔申 請 者〕 武田薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 平成 13 年 12 月 21 日（製造承認事項一部変更承認申請）

〔剤型・含量〕 錠剤：1 錠中、カンデサルタン シレキセチルとして 2mg、4mg 又は 8mg 含有

〔申請時効能・効果〕（下線部今回追加）

高血圧症、腎実質性高血圧症、慢性心不全

〔申請時用法・用量〕（下線部今回追加）

| 効能・効果        | 用法・用量                                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 高血圧症         | 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8mg を経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。   |
| 腎実質性高血圧症     | 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。                                                       |
| <u>慢性心不全</u> | 通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4mg から経口投与を開始し、8mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2mg から投与を開始する。なお、通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する |

注）1 錠中、カンデサルタン シレキセチルとして 12mg を含有するプロプレス錠 12 については申請されていない

### 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

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び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。

#### イ. 起原又は発見・開発の経緯及び海外における使用状況等に関する資料

カンデサルタン シレキセチル（以下、本薬）は、武田薬品工業株式会社で開発されたアンジオテンシンⅡ（以下、AⅡ）タイプ 1（以下、AT<sub>1</sub>）受容体に選択的に作用する拮抗薬であり、本邦では、平成 11 年 3 月 12 日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、「プロブ

レス錠 2」、「プロプレス錠 4」、「プロプレス錠 8」及び「プロプレス錠 12」として市販されている。

本薬は、AII の作用を抑制することにより薬理作用を示すという点では、アンジオテンシン変換酵素（以下、ACE）阻害薬と類似するが、AII の作用を受容体レベルで遮断することから、ACE 阻害に起因するブラジキニンの増加作用がないため、ACE 阻害薬不耐容の原因となりうる咳の副作用の発現頻度が少ない等、慢性心不全治療においても高血圧治療と同様に ACE 阻害薬とは異なった臨床上的有用性が期待できることから開発が進められ、慢性心不全の効能・効果が平成 16 年 11 月に欧州で、平成 17 年 2 月に米国で追加承認されている。

今回の申請では、用量設定試験、プラセボ対照二重盲検群間比較試験、臨床薬理試験並びに長期投与試験が評価資料として提出されている。なお、今回「プロプレス錠 12」については、効能追加の申請はなされていない。

#### 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

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ハ. 安定性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### 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

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

##### 1. 提出された資料の概要

###### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 心筋梗塞（以下、MI）による慢性心不全モデルラットにおける作用（資料ホ-1）

###### ① 循環動態及び心室重量に対する作用

左冠動脈前下行枝の永久結紮法により MI が作製された 9 週齢雄性 Wistar ラットに術後 1 週から 8 週までの 7 週間、溶媒（対照）、本薬 1mg/kg/日、本薬 10mg/kg/日（下記実験 1 のみ）又はエナラプリル 10mg/kg/日（同実験 2 のみ）が 1 日 1 回、連日経口投与され、最終投与 5 時間後に、以下の項目が検討された。なお、左室の MI サイズを測定し、面積比で全体の 20%未満であった個体の成績は解析対象から除外した。

###### 実験 1（本薬の用量反応性試験）

MI 手術ラットに溶媒を投与した群（以下、MI-対照群、13 例）の収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び左室収縮期圧は、偽手術（冠動脈非結紮）ラットに溶媒を投与した群（偽手術-対照群、5 例）と同様であったが、左室拡張末期圧は有意な上昇を示し、左室内圧微分最大値（以下、左室 dp/dt）及び左室内圧微分最小値（以下、左室 -dp/dt）は MI-対照群で有意な低下を示した。本薬 1mg/kg/日（12 例）及び 10mg/kg/日（8 例）により収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び左室収縮期圧は用量依存的に有意に低下し、10mg/kg/日では左室拡張末期圧は有意に低下したが、心拍数、左室 dp/dt 及び左室 -dp/dt に有意な変動はなかった。また、本薬により左室重量は用量依存的に有意に減少した。

###### 実験 2（ACE 阻害薬との比較試験）

MI-対照群（14 例）の収縮期動脈圧、左室 dp/dt 及び左室-dp/dt は偽手術-対照群（15 例）と比較して有意に低下し、左室収縮期圧の低下傾向、並びに左室拡張末期圧の上昇傾向を示した。また、左室 dp/dt 及び左室-dp/dt は実験 1 と同様、MI-対照群で有意な低下を示した。本薬 1mg/kg/日（13 例）により心拍数、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び左室収縮期圧は影響を受けず、左室-dp/dt は有意な増加及び左室 dp/dt は増加傾向を示した。一方、エナラプリル 10mg/kg/日（17 例）で左室収縮期圧は有意に低下し、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び左室拡張末期圧は低下傾向を示したが、心拍数、左室 dp/dt 及び左室-dp/dt に有意な変動はなかった。左室重量は本薬 1mg/kg/日で減少傾向を示し、エナラプリル 10mg/kg/日で有意に減少した。

## ② 死亡率に対する作用

左冠動脈前下行枝の永久結紮法により MI が作製された 9 週齢雄性 Wistar ラットに術後 1 週より 45 週間までの 44 週間、溶媒（対照）、本薬 1mg/kg/日、本薬 10mg/kg/日又はエナラプリル 10mg/kg/日が 1 日 1 回、連日経口投与され、死亡例が計数された。試験期間を通じて偽手術-対照群（20 例）に死亡例は認められなかったが、MI-対照群（44 例）では 70.5%の死亡率を示した。本薬 1mg/kg/日（36 例）及び 10mg/kg/日（37 例）投与群の死亡率はそれぞれ 41.7 及び 21.6%であり、用量に依存して死亡率が低下した。エナラプリル 10mg/kg/日投与群（36 例）の死亡率は 41.7%であった。

## 2) 高頻度心室ペーシングによる慢性心不全モデル犬における作用

### ① 慢性心不全進展予防効果試験（資料ホ-2）

右室にペーシング用リード線を挿入固定された雄性ビーグル犬に 42 日間高頻度心室ペーシング（260 拍/分）が施行され、溶媒（対照）、本薬 1 mg/kg 又は本薬 10mg/kg がペーシング開始日より 1 日 1 回、連日経口投与され、心循環動態（右房圧、肺動脈圧、左室拡張末期圧、心拍数及び大腿動脈平均血圧）が、ペーシング開始前とペーシング終了時にそれぞれ  $\alpha$  クロラロース麻酔下、自発調律下で測定された。

各群間のペーシング開始前の心循環動態指標は、肺動脈圧以外に有意な差は認められなかった。対照群（5 例）では、ペーシング終了後では開始前に比べて、右房圧、肺動脈圧及び左室拡張末期圧が上昇し、平均血圧は低下した。ペーシング終了後において、本薬投与群（1mg/kg/日：4 例、10mg/kg/日：6 例）の右房圧は用量依存的に低下し、10mg/kg/日群での低下は対照群に比べて有意であった。一方、肺動脈圧、左室拡張末期圧及び平均血圧については、対照群との間に有意差は認められなかった。また、心拍数はペーシング前後、各群間のいずれにおいても有意な変化は認められなかった。ペーシング期間中の死亡例は対照群に 3 例認められた。試験終了後の剖検により胸水及び腹水の貯留を、対照群ではそれぞれ 6 例（ペーシング終了後の麻酔時の死亡例 1 例を含む）中 4 例及び 6 例に認めたが、本薬投与群では腹水貯留を 1mg/kg/日投与群で 6 例（同 2 例を含む）中 3 例に、10mg/kg/日投与群では 6 例中 1 例に認めたのみで胸水貯留は認められなかった。

### ② 慢性心不全治療効果試験（資料ホ-3）

右室にペーシング用リード線を挿入固定された雄性ビーグル犬に 42 日間高頻度心室ペーシング（260 拍/分）が施行され、ペーシング開始後 21 日目での左室拡張末期圧を基に割り付けた対照群（10 例）及び本薬投与群（7 例）に、それぞれ溶媒及び本薬 10mg/kg/日がペーシング開

始後 42 日まで連日経口投与され、心循環動態（右房圧、肺動脈圧、左室拡張末期圧、心拍数及び平均血圧）が、ペースング開始前、開始後 21、28、35 及び 42 日にペースングを一時中断して無麻酔覚醒下、自発調律下に測定された。

ペースング開始後 21 日の左室拡張末期圧はペースング開始前の  $8.6 \pm 0.7 \text{ mmHg}$ （17 例）から  $25.6 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ （16 例；群分け前、欠測 1 例）に有意に上昇し、慢性心不全状態を呈した。対照群（10 例）では、ペースング開始後 21 日以降に左室拡張末期圧、肺動脈圧及び右房圧がさらに漸増し、ペースング開始後 30～32 日で 3 例が死亡した。途中の死亡例を含めて、胸水及び腹水貯留はそれぞれ 7 例及び 6 例に認められた。本薬投与群（7 例）に死亡例はなく、左室拡張末期圧及び肺動脈圧上昇が対照群に比べ有意（それぞれ  $p=0.0229$  及び  $p=0.0053$ ；経時測定型分散分析）に抑制され、右房圧は投与前後ではほぼ同じ値で推移した。心拍数を含む他の循環動態パラメータでは対照群との間に有意差を認めなかった。胸水貯留例は認められず、腹水貯留は 2 例に認められた。

## (2) 一般薬理試験

降圧薬としての承認申請時に、各種動物の循環器系における本薬の一般薬理作用として、本薬の降圧効果に起因する末梢血流量の増加等を示す他は、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、腎機能、消化器系及び平滑筋機能に対する急性の薬理作用は高用量においても示さないこと等が報告されている。

今回、本薬とジギタリス製剤との併用時の安全性について検討する目的で、新たに 2 試験が実施された。

### 1) 麻酔下正常イヌでのジギタリス製剤誘発心室性不整脈に対する本薬の作用（資料ホ-4）

覚醒下の正常イヌ（各群 6 例）に分散媒（対照）、本薬  $30 \text{ mg/kg}$  又は  $300 \text{ mg/kg}$  が経口投与され、被験薬投与 1 時間後からペントバルビタール麻酔下で、心電図、心拍数及び血圧の連続記録が開始された。被験薬投与 2 時間後に強心配糖体のウアバイン  $20 \mu\text{g/kg}$  が急速静脈内投与され、引き続き  $1 \mu\text{g/kg/分}$  の持続静脈内投与が行われた。ウアバイン投与前の平均血圧、心拍数及び心電図パラメータについて、分散媒、本薬  $30 \text{ mg/kg}$  及び  $300 \text{ mg/kg}$  投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。分散媒、本薬  $30 \text{ mg/kg}$  及び  $300 \text{ mg/kg}$  投与群における心室性期外収縮の発現までのウアバインの累積投与量は、それぞれ  $51.0 \pm 7.0$ 、 $48.5 \pm 10.8$  及び  $54.4 \pm 9.4 \mu\text{g/kg}$ 、心室性頻拍の発現までの累積投与量は、それぞれ  $54.9 \pm 5.4$ 、 $57.6 \pm 6.1$  及び  $57.6 \pm 8.4 \mu\text{g/kg}$  であり、本薬投与群と対照群間に有意差はなかった。ウアバイン投与中の本薬の活性代謝物 M-I の平均血漿中濃度は、本薬の  $30$  及び  $300 \text{ mg/kg}$  投与群でそれぞれ  $214 \sim 269$  及び  $392 \sim 523 \text{ ng/mL}$  であり、臨床用量  $8 \text{ mg/60 kg}$  の経口投与時の M-I の  $C_{\text{max}}$  ( $80.9 \text{ ng/mL}$ ：参考資料へ-6) よりも高値であった。血漿中 M-I 濃度には大幅な個体間変動があったが、血漿中 M-I 濃度と不整脈発現には明らかな関連性はみられなかった。本薬の経口投与でイヌで検出される本薬側鎖由来の主代謝物は *trans*-1,2-cyclohexanediol（以下、*trans*-1,2-CHD）であった。

### 2) 慢性心不全イヌにおけるジギタリス製剤誘発心室性不整脈に対する本薬側鎖主代謝物（*trans*-1,2-CHD）の作用（参考資料ホ-1）

高頻度右心室ペースングを 3 週間施行された雄性ビーグル犬において、ペースング終了 24 時

間後にイソフルレン及び笑気の混合吸入麻酔下で心電図モニターが開始された。中等度の心不全が確認されたビーグル犬（6例）に、trans-1,2-CHD が4mg/kg 急速静脈内投与され、引き続き0.1mg/kg/分で持続静脈内投与され、対照群（6例）には溶媒が同様の方法で投与された。Trans-1,2-CHD 又は溶媒投与開始30分後にジゴキシンが40μg/kg 急速静脈内投与され、引き続き3μg/kg/分の持続静脈内投与が60分間行われた。Trans-1,2-CHD 及び溶媒の投与開始直前の心血行動態解析について、いずれの群でも左心室拡張末期圧が平均値で30mmHg以上、左心室dp/dt 最大値は1500mmHg/秒前後で差は認められず、心不全状態にあることが確認された。また、心電図パラメータについても両群間に明らかな差はなかった。Trans-1,2-CHD の投与開始からジゴキシンの投与開始までの間に trans-1,2-CHD 単独投与に起因すると考えられる不整脈は認められなかった。ジゴキシン投与開始後、いずれの群においても房室ブロック、心室性期外収縮、心室性頻拍、補充収縮、補充調律、心室細動及び洞停止などの不整脈が観察されたが、不整脈の種類、発現率及び不整脈に至るまでの時間あるいは死亡率（対照群及びtrans-1,2-CHD 投薬群ともに5例死亡）について両群間に有意な差はみられなかった。血漿中ジゴキシン濃度についても両群間に有意な差は認められなかった。

## 2. 機構における審査の概要

機構は、同じ左冠動脈結紮法によるラット慢性心不全モデル（虚血性心不全モデル）を用いた本薬の用量反応性試験（実験1）及びACE阻害薬の比較試験（実験2）に共通する本薬1mg/kg/日投与群の成績が一致しなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。実験1では偽手術－対照群及びMI－対照群における血圧及び左室重量に有意差がなかったが、実験2ではMI－対照群で血圧が低下し、左室重量が増加した。この原因は不明であるが、実験2のMI－対照群の心不全重症度が実験1に比べて高かったために、両試験の成績が異なった可能性が推察される。血圧の変化については、本薬の降圧作用は、より血圧が高い条件で強く発現すると考えられており、本薬は偽手術－対照群に対してMI－対照群の血圧が同程度に維持されていた実験1では降圧作用を示したが、偽手術－対照群に対してMI－対照群で血圧低下を生じた実験2では血圧に影響しなかった可能性が考えられる。しかし、いずれの実験においても左室拡張末期圧は本薬を含めた実薬群において同様に減少しており、また、左室重量は各群とも減少傾向を示すことから、本薬の慢性心不全に対する作用は、定性的にエナラプリルと差異はないと考える。

機構は、上述のような不安定な実験系で本薬の評価を行うことの妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。実験1と実験2の間で成績の相違が生じた理由は不明であるが、動物のロット差等の *in vivo* 実験では避け得ざるべき事柄が原因であり、ばらつきの程度も許容範囲内であると考えている。また、冠動脈結紮を行った個体のうち、梗塞サイズ20%未満の解析不採用例が認められた割合は、実験1で6/39例（15.4%）、実験2で3/47例（6.4%）であり、本試験の参考とした報告（Circulation 72:406-412, 1985）における梗塞サイズ20%未満の個体が占める比率16.6%（28/169例）と同程度以下であることから、実験手技には問題はなかったものとする。また、モデル動物の妥当性を確認するために、実験1及び2のそれぞれでMI－対照群と偽手術－対照群との比較をF検定に基づく等分散性の検討後、等分散ならばStudent's t検定を、不等分散ならばAspin-Welch t検定を用いて実施した。更に、各投薬群の効果を確認するために、実験1ではMI－対照群と各MI－本薬群との比較をBartlett検定に基づく

等分散性の検討後、等分散ならば Williams 検定、不等分散ならば Shierly-Williams 検定を、実験 2 では MI-対照群と MI-本薬群及び MI-エナラプリル群との比較を Bartlett 検定に基づく等分散性の検討後、等分散ならば Dunnett 検定、不等分散ならば Steel 検定を用いて実施した。つまり、実験 1 及び実験 2 でそれぞれ独立に検定を行い、いずれのパラメータにおいても各群のデータのばらつきの状態に応じた検定手法を用いており、統計学的には十分な評価ができています。以上のことから本実験系を本薬の評価に用いたことは妥当であると考えます。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、高頻度右心室ペーシングによるイヌ慢性心不全モデル（非虚血性心不全モデル）を用いた進展予防効果試験及び治療効果試験に関して、死亡並びに胸水及び腹水貯留の発現は、両試験ともに対照群に比べて本薬群で有意に減少したにもかかわらず、測定した循環動態指標は、進展予防効果試験では右房圧のみが有意に低下し、治療効果試験では左室拡張末期圧及び肺動脈圧が低下したが、右房圧は変化しないという異なった結果が得られた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。i) 進展予防効果試験では高頻度心室ペーシング開始時から本薬を投与したのに対し、治療効果試験では慢性心不全病態出現後に投与を開始しており、投薬期間（42 日に対して 21 日）及び投薬開始時の病態が異なったこと、ii) 進展予防効果試験での循環動態測定は麻酔下で実施したのに対し、治療効果試験では覚醒下で実施したことにより薬効差が生じたものと考えます。治療効果試験での右房圧に関しては、本薬の投与開始が、心機能低下の代償機序としてのレニン・アンジオテンシン（以下、RA）系活性化後であったこと、及び投与期間が短かったことから、右房圧に反映されるうっ血緩解への改善効果が進展予防効果試験ほど得られなかったものと考えます。一方、進展予防効果試験では、麻酔による右房圧、肺動脈圧及び左室拡張末期圧の増大等の心機能抑制の影響が推察された。肺循環系のコンプライアンス及び血管総容量は体循環系より小さく、心臓ポンプ機能低下による肺うっ血は肺循環系の圧上昇を生じやすいこと、及び左室拡張末期圧が左房圧（肺静脈圧）の影響を受けることを考えると、麻酔による心機能低下が容易に肺動脈圧及び左室拡張末期圧の上昇を生じ、覚醒下での治療効果試験において認められた本薬の改善効果が、進展予防効果試験では麻酔の影響によりマスクされた可能性が高いと考えられる。

機構は、回答を了承した

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 1. 提出された資料の概要

健康成人男子及び慢性心不全患者における薬物動態試験並びに慢性心不全患者における薬物相互作用に関する薬物動態試験の成績として、国内 4 試験（高血圧症に対する承認申請時の承認申請資料として提出済み）及び海外 2 試験の成績が、参考資料として提出された。

#### 1) 慢性心不全患者における薬物動態

##### ① 健康成人及び本態性高血圧症患者との体内動態の比較（参考資料へ-1、3～6）

国内で実施された慢性心不全患者を対象とした試験（メチルジゴキシンとフロセミドを併用）において、本薬 4mg 投与時の活性代謝物 M-I の C<sub>max</sub> は、健康成人及び本態性高血圧症患者への 4mg 投与時の C<sub>max</sub> と同程度であったが、AUC は慢性心不全患者で若干高かった。なお、欧州で実施された慢性心不全患者を対象とした複数用量（4、8、16mg）の単回投与時

の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、用量に比例した。

② 併用利尿薬別の体内動態（参考資料へー1）

欧州で実施された慢性心不全患者を対象とした試験において、本薬 4mg、8mg 及び 16mg の単回投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  を併用利尿薬の種類別（利尿薬なし、ループ利尿薬併用、ループ利尿薬+カリウム保持性利尿薬併用）に比較したところ、いずれの本薬投与量においても利尿薬の併用の有無と本薬の体内動態に一定の傾向はなかった。

③ 腎機能障害程度別の体内動態（参考資料へー2）

欧州で実施された慢性心不全患者を対象とした試験において、本薬 8mg の単回及び反復（7日間）投与時の腎機能障害程度別（正常： $CL_{CR} > 95 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、軽度： $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 < CL_{CR} \leq 95 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、中等度： $30 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq CL_{CR} \leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）の体内動態を比較したところ、単回投与時には腎機能障害の程度に応じて  $t_{1/2}$  の延長（正常：8.6h、軽度：11.1h、中等度：13.7h）がみられたが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の有意な上昇はみられなかった。一方、反復投与時には、腎機能障害の程度に応じて  $C_{max}$ （軽度：1.2 倍、中等度：1.6 倍）及び  $AUC_{0-72h}$ （軽度：1.3 倍、中等度：1.7 倍）が有意に上昇した。

2) 慢性心不全患者における薬物相互作用

① ジギタリス製剤との薬物相互作用（参考資料へー5）

国内で実施された慢性心不全患者 5 例を対象とした試験では、本薬 4mg 反復投与時のジゴキシン及び本薬の代謝物（M-I 及び M-II）濃度及びその薬物動態について血漿中パラメータに大きな変化は認められず、メチルジゴキシンと本薬を併用してもそれぞれの血漿中濃度の上昇は認められなかった。

② エナラプリルとの相互作用（参考資料へー2）

欧州で実施された慢性心不全患者を対象とした試験では、本薬及びエナラプリルの単回併用投与時に両剤の単回単独投与時と比較して M-I 及びエナラプリラート（エナラプリルの活性代謝物）の  $AUC_{0-72h}$  及び  $C_{max}$  のわずかな増加がみられたが、反復投与時の定常状態における M-I 及びエナラプリラートの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  について併用投与時/単剤投与時の比は、同等性の基準とした 80-125% の範囲内であった。

2. 機構における審査の概略

機構は、本薬の薬物動態に及ぼす慢性心不全の影響及び慢性心不全患者における用量について薬物動態の面から説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施した薬物動態試験では、本薬 4mg 反復投与時の慢性心不全患者（メチルジゴキシンとフロセミドを併用）及び本態性高血圧症患者における本薬の活性代謝物 M-1 の薬物動態パラメータは、下記の表に示す値であった。慢性心不全患者と本態性高血圧症患者間で大きな差はなく、薬物動態の観点からは、用量を本態性高血圧症患者と同量にすることは妥当であると考える。

本邦の慢性心不全患者及び本態性高血圧症患者における  
4mg 反復投与時の活性代謝物 M-I の薬物速度論的パラメータ

| 対象患者        | 投与量 | 平均年齢 | n | 投与日  | Cmax<br>(ng/mL) | tmax<br>(h) | AUC**<br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2β</sub><br>(h) |
|-------------|-----|------|---|------|-----------------|-------------|--------------------|--------------------------|
| 慢性<br>心不全*  | 4mg | 67.6 | 4 | 第1日目 | 47.5±8.4        | 3.8±0.5     | 598±99             | 12.0±2.9                 |
|             |     |      |   | 第9日目 | 53.3±16.2       | 4.4±2.1     | 748±270            | 13.9±5.7                 |
| 本態性<br>高血圧症 | 4mg | 56.3 | 8 | 第1日目 | 55.1±19.9       | 5.0±1.1     | 428±91**           | 9.5±5.1                  |
|             |     |      |   | 第9日目 | 55.7±14.1       | 4.5±1.3     | 509±151**          | 11.2±7.2                 |

平均値±標準偏差

\*：全例ジギタリス（メチルジゴキシン）併用例

\*\*：慢性心不全患者：AUC<sub>0-48h</sub> 本態性高血圧症患者：AUC<sub>0-30h</sub>

機構は、更に、ジギタリス製剤や利尿剤の併用時にも非併用時と同一用量とする妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内の慢性心不全患者に本薬とメチルジゴキシンを反復併用投与した時の本薬の血中濃度に変化はなく、ジゴキシンの薬物動態パラメータも、本薬投与前後でほとんど変化は認められないことから、本薬はジギタリス製剤との薬物相互作用はないと考える。欧州の慢性心不全患者に対する本薬の急性効果の検討試験において、「利尿薬なし」、「ループ利尿薬単独」、「ループ利尿薬＋カリウム保持性利尿薬」の3種類の併用条件で薬物動態パラメータを比較した結果、併用条件と M-1 血中濃度の間で一定の傾向はみられず、利尿剤が本薬の薬物動態に大きく影響しないことが示唆された。したがって、本薬の用法・用量は薬物動態の観点から利尿剤の併用時と非併用時で同一用量で問題ないとする。

機構は、腎機能障害を伴う場合の開始用量を2mg/日とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州における慢性心不全患者を対象とした本薬 8mg の反復投与試験において、腎機能障害の程度に応じて AUC<sub>0-72h</sub> 及び Cmax が有意に上昇したことから、安全性を考慮して通常の開始用量の 1/2 である 2mg/日で開始することが妥当であると判断した。

機構は、以上の回答を踏まえ、得られた薬物動態試験成績より、疾患の違いや併用薬は本薬あるいは併用薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと判断している。慢性心不全患者における用法・用量の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい（ト項参照）。

## ト．臨床試験に関する資料

### 1. 提出された資料の概要

評価資料として、国内で実施された前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が各1試験、臨床薬理試験5試験並びに長期投与試験2試験の計10試験の成績が提出された。海外で実施された長期投与試験1試験の成績が参考資料として提出された。

#### (1) 前期第Ⅱ相試験（資料ト-1）

本薬の慢性心不全に対する有効性、安全性及び有効用量幅を検討する目的で、慢性心不全患者 77 例（目標症例数 80 例）を対象として、非盲検試験が行われた。2 週間の観察期の後、本薬 1 日 1 回 0.5mg/日を開始用量として、改善が認められず、忍容性が良好と判断された場合には、1mg/日、2mg/日、4mg/日へと改善が認められる用量まで（上限 4 mg/日）2 週毎に漸次増量し、合計 10