

週間投与された。ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、硝酸薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬及び強心薬（強心配糖体を除く）は併用禁止とされた。強心配糖体、利尿薬及び抗不整脈薬は併用可能とされたが、観察期・治療期を通じて種類、用法・用量を変更しないこととされた。

有効性の主要評価項目は、自覚症状、身体所見、胸部 X 線・安静時心電図・心エコー図の所見などの推移を総合的に判定する全般改善度とされた。

登録症例 77 例より GCP 不適合 2 例を除外した 75 例が安全性の解析対象とされ、そのうち除外基準抵触、観察期間不足、総投与期間不足各 1 例、治験期間中の併用薬追加 2 例を除外した 70 例が有効性の解析対象とされた。また、登録症例のうち、中止例が 11 例（心不全症状悪化 5 例、臨床検査値の悪化 2 例、心室頻拍、尿路感染症による発熱、肺炎、腎癌各 1 例）及び脱落例が 1 例（服薬不良判明例）あり、完了例は 65 例であった。

全般改善度の用量別累積改善率（当該用量以下の「改善」以上の割合の累積値）は、判定時用量 0.5mg/日で 10.1%（7/69 例、判定不能 1 例を除く、以下同様）、1mg/日で 24.6%（17/69 例）、2mg/日で 40.6%（28/69 例）及び 4mg/日で 56.5%（39/69 例）であった。

有害事象は 13.3%（10/75 例、15 件）にみられ、本薬との関連を否定できないものは 10.7%（8/75 例、12 件）で、内訳は、立ちくらみ 2 例、低血圧 1 例等であった。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査値異常変動は 34.7%（26/75 例、55 件）にみられ、14.7%（11/75 例、20 件）が本薬との因果関係を否定できないと判断された。臨床検査値異常変動の主な内容は、尿酸上昇 6 例、ALT 上昇 6 例、AST 上昇 5 例、 γ -GTP 上昇 5 例、LDH 上昇、BUN 上昇 3 例、クレアチニン上昇 3 例、ALP 上昇 3 例、トリグリセリド上昇 3 例であった。AST・ALT 上昇及び BUN・クレアチニン上昇の各 1 例で本薬の投与が中止された。

申請者は、類薬で慢性心不全の効能を持つマレイン酸エナラプリルの非盲検試験（薬理と治療 16: 2515-2545, 1988）における改善率は 44.9%であり、本薬の全般改善度の用量別累積改善率が 2mg/日までで 40.6%（28/69 例）であったことから、後期第 II 相臨床試験における用法は 1 日 1 回、検討用量は 2mg/日以上が妥当であると判断した。

（2）後期第 II 相用量設定試験（資料ト-2）

本薬の臨床推奨用量を検討する目的で、慢性心不全患者 93 例（目標例数：1 群 30 例、計 120 例）を対象として本薬 1 日 1 回 2mg/日、4mg/日、8mg/日及びプラセボ投与の 4 群による二重盲検群間比較試験が実施された。組入れ基準は、陈旧性心筋梗塞、高血圧性心疾患、拡張型心筋症、弁閉鎖不全症などに基づく自覚症状を有する 20 歳以上の慢性心不全患者で、NYHA 心機能分類 II_M または III、心不全重症度分類 II、III または IV、左室駆出率（以下、EF） $\leq 45\%$ のすべての条件を満たすものとされた。観察期終了日に 1mg 錠 1 錠のテスト投与により忍容性が確認された。治療 I 期では、治験薬が 1 回 1 錠、1 日 1 回朝食後に 2 週間経口投与され、忍容性に問題がない限り、治療 II 期へ進み、更に 2 週間投与が行われた。同様に忍容性の確認を行い、問題がない場合には治療 III 期に進み、更に 8 週間投与が行われた。ACE 阻害薬は併用禁止とされ、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、ACE 阻害薬以外の血管拡張薬は併用可能とされ、観察期・治療期を通じて種類、用法・用量を変更しないこととされた。なお、本試験は試験期間延長にもかかわらず目標症例数に到達せず、93 例が集積された時点で終了された。

登録症例 93 例のうち、完全除外例が 2 例（治験薬未投与 1 例、薬剤番号不明 1 例）、中止例が 13 例（過度の血圧低下 1 例、症状の増悪 3 例、自他覚的副作用又は臨床検査値異常変動の発現 5

例、重篤な疾患の併発 2 例、投与期間の間違い 2 例)、脱落例が 3 例(同意の撤回 1 例、患者の自己判断で中止 2 例)あり、完了例は 75 例であった。組入れ症例 91 例のうち、不適格例 12 例(EF >45% 2 例、EF データなし 1 例、治療 III 期投与 4 週間未満 6 例、観察期症状不安定 1 例、併用可能薬の変更 2 例)、GCP 不適格 4 例を除外した 75 例が有効性の解析対象とされ、不適格例 7 例(臨床検査実施日のずれ大 6 例、臨床検査未実施 1 例)、GCP 不適格 4 例を除外した 80 例が安全性の解析対象とされた。

主要評価項目である全般改善度の改善率(「改善」以上の割合)は、プラセボ群 45.5% (10/22 例)、2mg 群 27.8% (5/18 例)、4mg 群 44.4% (8/18 例) 及び 8mg 群 47.1% (8/17 例) で、用量反応性はみられなかった ($p=0.0793$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

画像所見に関し、観察期から治療終了時における心胸郭比(以下、CTR)の推移は、8mg 群で $57.53 \pm 5.16\% \rightarrow 54.91 \pm 4.87\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様、 $p=0.0210$ 、1 標本 t 検定)、左室拡張末期径(以下、LVDd)は、4mg 群で $64.1 \pm 7.8\text{mm} \rightarrow 60.3 \pm 5.9\text{mm}$ ($p=0.0258$)、8mg 群で $68.2 \pm 5.6\text{mm} \rightarrow 63.5 \pm 8.2\text{mm}$ ($p=0.0152$)、左室収縮末期径(以下、LVDs)は、8mg 群で $58.8 \pm 6.6\text{mm} \rightarrow 52.7 \pm 9.3\text{mm}$ ($p=0.0123$) であり、それぞれ観察期と比較し治療終了時には有意な減少が認められた。また、左室 EF は、8mg 群で $30.7 \pm 6.2\% \rightarrow 37.6 \pm 9.8\%$ ($p=0.0344$) と、観察期と比較し治療終了時には有意な増加が認められた。また、これらすべての項目で用量反応性がみられた。

有害事象は、プラセボ群で 5/22 例 11 件、2mg 群で 3/17 例 6 件、4mg 群で 6/21 例 15 件、及び 8mg 群で 4/20 例 6 件発現した。発現時用量別では、ふらつき(感)、立ちくらみ及び低血圧などの有害事象が 2mg/日投与時に 1 例、4mg/日投与時に 2 例、及び 8mg/日投与時に 1 例みられた。有害事象による中止例数は 5/80 例で、1mg/日投与時に 2 例(胸部圧迫感・倦怠感、尿閉)、2mg/日投与時に 1 例(ふらつき・下肢脱力感・低血圧)、4mg 群 1/日投与時に(立ちくらみ)、8mg/日投与時に 1 例(腹痛・卵巣嚢腫)で、死亡例はなかった。重篤な有害事象は 2 例(2mg 群：意識消失・嘔気、8mg 群：卵巣嚢腫)に発現した。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群 10/22 例 20 件、2mg 群 6/17 例 12 件、4mg 群 8/21 例 21 件及び 8mg 群 9/20 例 21 件にみられた。その主な内容は、赤血球数減少が 4mg 群 1 例及び 8mg 群 3 例、ヘモグロビン量減少が 4mg 群 1 例及び 8mg 群 2 例、ヘマトクリット値減少が 4mg 群 1 例及び 8mg 群 2 例、好酸球増加が 2mg 群 1 例及び 4mg 群 1 例、 γ -GTP 上昇が 2mg 群 1 例及び 4mg 群 2 例、CK (CPK) 上昇が 4mg 群 3 例及び 8mg 群 1 例、BUN 上昇がプラセボ群 1 例、4mg 群 3 例及び 8mg 群 4 例などであった。

申請者は、全般改善度の改善率、客観的指標である EF、LVDd、LVDs 及び CTR により評価された有効性及び副作用発現等により評価された安全性を総合して、第 III 相試験における検討用量を 8mg/日とした。

(3) 第 III 相二重盲検比較試験(資料ト-3)

慢性心不全患者 313 例(目標症例数 400 例)を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。組入れ基準は、自覚症状を有する 20 歳以上の慢性心不全患者で、NYHA 心機能分類 II_M または III、心不全重症度分類 II、III または IV、左室 EF $\leq 45\%$ のすべての条件を満たすものとされた。治験薬投与開始前日に、本薬 4mg 錠 1 錠がテスト投与され、忍容性が確認された。第 I 薬(本薬 4mg 錠 1 錠またはプラセボ 1 錠)を 1 日 1 回朝食後に 2~4 週間経口投与し、忍容性を確

認め、問題がない場合には、第Ⅱ薬（本薬 8mg 錠 1 錠またはプラセボ 1 錠）へ強制増量され、24 週間投与された。併用薬については、治験薬開始前に使用されていた抗心不全薬の用法用量を一定とした継続使用を可能とし、抗心不全薬の追加、増量は悪化判定の指標の一つとされた。ただし、ACE 阻害薬及び他の AII タイプ I（以下、AT₁）受容体拮抗薬（以下、ARB）は本薬と同様 RA 系に作用する薬剤であることから併用禁止とされた。なお、ACE 阻害薬で治療中の患者は ACE 阻害薬投与をテスト投与の前日までに中止することとされ、また、本試験では被験者の安全性確保の観点から、治験継続の可否を判断する目的での中間検討が計画された。

有効性の主要評価項目は「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率とされ、「心不全症状の明らかな悪化」の定義は、①心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合。ただし、2～3 日の検査入院はこれに含めない。②心不全治療薬（強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、ACE 阻害薬以外の血管拡張薬）の追加・増量処置（治験薬は継続投与）を行い、次回来院時（約 2 週間後）以降も同様の処置を継続する場合（ただし、その時点で改善がみられた場合は併用薬を心不全治療薬の追加・増量処置する以前に戻し、治験を継続する。）と規定された。また副次評価項目には、自覚症状、身体所見、NYHA 心機能分類、心行動態値などの指標の推移、及びこれらを総合した全般改善度が設定された。

登録症例 313 例のうちテスト投与により過度の血圧低下などの有害事象が発現した 7 例及びテスト投与実施日に第一回中間検討結果に基づく新規エントリー中断の報告を受けた 1 例が治療期に移行しなかった。治療期に移行した 305 例は本薬投与群（T 群）155 例、プラセボ投与群（P 群）150 例に無作為に割付けられた。このうち 2 例（T 群 1 例、P 群 1 例）は、テスト投与用治験薬と治療期用治験薬が同時に処方されたが、テスト投与で有害事象が発現したため治験対象として不適格と判断され、治療期用治験薬が投与されなかった。T 群 154 例、P 群 149 例（計 303 例）のうち、中止・脱落による未完了例は T 群 56/154 例（36.4%）、P 群 53/149 例（35.6%）であり、未完了例の内訳は、「心不全症状の明らかな悪化による中止」が T 群 12/154 例（7.8%）、P 群 31/149 例（20.8%）、「心不全症状の明らかな悪化以外による中止」が T 群 36/154 例（23.4%）、P 群 19/149 例（12.8%）、同意撤回や来院しないなどの理由による「脱落」が T 群 8/154 例（5.2%）、P 群 3/149 例（2.0%）であった。「心不全症状の明らかな悪化以外による中止」のうち、「治験の中止のため」は T 群 12/56 例（21.4%）、P 群 12/53 例（22.6%）であった。目標症例の 2/3 が治験薬投与の終了した段階（246 例）の第二回中間検討で、「安全性評価委員会による判定」、「調査用紙記載どおりの主治医判定」、「第一回中間検討特別委員判定」のすべてにおいて、イベント「心不全症状の悪化による中止」の割合において T 群と P 群間に「第二回中間検討統計解析計画」に定める治験中止基準（ $P \leq 0.0205$ ）に合致する差が認められたため、治験は中止された。

無作為化された症例 305 例のうち、GCP 不適合 5 例及び治験薬投与・服薬に関する逸脱（未投与）2 例を除外した 298 例が安全性の解析対象とされ、さらに、選択基準違反（重症度違反）3 例、治験薬投与・服薬に関する逸脱（長期投与試験の薬剤を投与）1 例及び除外基準違反 2 例を除外した 292 例が有効性の解析対象とされた。

主要評価項目の「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は T 群 7.4%（11/148 例）、P 群 22.2%（32/144 例）であり、群間差（T 群－P 群）の点推定値は -14.8（両側 95%信頼区間：-22.8～-6.8）であり、T 群が P 群に比べ有意に低かった。ACE 阻害薬前投与の有無による部分集団解析の結果、ACE 阻害薬前投与ありの患者層では、「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は、T 群 4.6%（3/65 例）で P 群 30.3%（23/76 例）に比較し有意に低かったのに対し、ACE 阻

「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率の ACE 阻害薬前投与の有無による層別解析の結果

副次評価項目である全般改善度の改善率（「改善」以上の割合）は、T 群 34.7%（42/121 例、判定不能 27 例を除く）、P 群 23.1%（31/134 例、判定不能 10 例を除く）、「悪化」率は、T 群 11.6%（14/121 例）、P 群 26.9%（36/134 例）であり、両群の分布に差が見られた。ACE 阻害薬の前投与ありの患者層における解析を行った結果、下表に示すように両群の改善度の分布に差が見られた。

投与群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	合計	判定不能	2 標本 Wilcoxon 検定	2×2 分割表 χ^2 検定
T 群	4 (7.3) [7.5]	15 (28.3) [35.8]	16 (30.2) [66.0]	14 (26.4)	4 (7.5)	53	12	p=0.0010	p=0.0001
P 群	5 (7.2) [7.2]	9 (13.0) [20.3]	14 (20.3) [40.6]	15 (21.7)	26 (37.7)	69	7		

ACE 阻害薬前投与なしの患者層における全般改善度

()内がコリ%, []内累積% 2×2 分割表 χ^2 検定は「悪化」率に対して適用

Teichholz の補正式により算出した左室 EF の観察期から治療終了時における推移は、P 群で $34.19 \pm 10.41\% \rightarrow 36.03 \pm 13.24\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、T 群で $35.01 \pm 11.94\% \rightarrow 40.91 \pm 12.96\%$ であり、T 群の変化率は P 群に比べ有意に大きかった ($p=0.0035$ 、2 標本 t 検定)。CTR については、P 群で $55.21 \pm 6.364\% \rightarrow 56.13 \pm 7.17\%$ 、T 群で $55.63 \pm 6.27\% \rightarrow 54.69 \pm 7.57\%$ であり、変化率は T 群で有意な減少が認められたのに対し、P 群では有意な増加が認められた。

安全性に関し、安全性解析対象例 298 例での有害事象発現率は、T 群 67.5% (102/151 例)、P 群 57.8% (85/147 例) で、両群間に差はみられなかったが、治験薬との関連を否定できない有害事象 (以下、副作用) 発現率は T 群 31.1% (47/151 例)、P 群 21.1% (31/147 例) であり、P 群に比べ T 群で有意に高かった ($p=0.0488$ 、 χ^2 検定)。T 群で発現件数が多かった副作用は、ふらつき (感) (T 群 14 件、P 群 5 件)、立ちくらみ (T 群 13 件、P 群 3 件) 及び低血圧 (T 群 10 件、P 群 2 件) であった。

下表に示すように、死亡例が治験中に 3 例 (治験薬との関連性が否定できない症例は T 群の 1 例)、治験終了後に 7 例 (治験薬との関連性が否定できない症例は T 群 1 例及び P 群 1 例の計 2 例) 見られた。

転帰が死亡の治験中、治験終了後の重篤な有害事象

	投与群	性別	年齢	主診断名	有害事象の内容					
					用語集準拠	CRF記載名	程度	発現時用量 (治験薬処置)	終了からの 発現日数	因果関係
治験中	T群	男	54	陳旧性心筋梗塞	心室細動	心室細動	高度	8mg (中止)	—	関連ないとも いえない
		男	79	拡張型心筋症	脳梗塞	脳梗塞	高度	8mg※ (中止)	—	関連なし
	P群	男	66	拡張型心筋症	自殺	自殺	高度	プラセボ (中止)	—	関連なし
治験終了後	T群	男	74	虚血性心筋症	突然死	突然死	高度	—	終了後 2日	関連ないとも いえない
		男	69	拡張型心筋症	心停止	心肺停止	高度	—	終了後 32日	関連なし
		男	72	陳旧性心筋梗塞	肺炎	肺炎による死亡	高度	—	終了後 108日	関連なし
		女	82	陳旧性心筋梗塞	肺炎	MRSA肺炎	高度	—	終了後 232日	関連なし
	P群	男	51	拡張型心筋症	突然死	突然死	高度	—	終了後 9日	関連ないとも いえない
		男	74	陳旧性心筋梗塞	肺癌	肺小細胞癌	高度	—	終了後 79日	関連なし
		女	74	陳旧性心筋梗塞	突然死	突然死	高度	—	終了後 212日	関連なし

治験中の死亡以外の重篤な有害事象は 16/298 例 (5.4%) 20 件みられ、治験薬との関連が否定できない症例は、T 群 2/10 例 (一過性意識障害及び低血圧、胃潰瘍) 及び P 群 1/6 例 (十二指腸潰瘍) であった。

治験中に発現した臨床検査値異常変動の発現率は、T 群 62.3% (94/151 例)、P 群 66.7% (98/147 例) であった。T 群において発現頻度が高かった臨床検査値異常変動は、赤血球数減少 (T 群 18.7%

(26/139 例)、P 群 9.2% (13/142 例))、ヘモグロビン量減少 (T 群 16.5% (23/139 例)、P 群 8.5% (12/142 例))、ヘマトクリット値減少 (T 群 15.8% (22/139 例)、P 群 6.3% (9/142 例))、白血球数減少 (T 群 4.3% (6/140 例)、P 群 0.7% (1/142 例))、リンパ球増加 (T 群 1.8% (2/114 例)、P 群 0.9% (1/115 例))、単球増加 (T 群 3.5% (4/114 例)、P 群 1.8% (2/114 例))、ALP 上昇 (T 群 3.8% (5/131 例)、P 群 2.2% (3/134 例))、CK (CPK) 上昇 (T 群 14.6% (18/123 例)、P 群 7.4% (9/121 例))、BUN 上昇 (T 群 15.7% (22/140 例)、P 群 11.2% (16/143 例))、クレアチニン上昇 (T 群 9.3% (13/140 例)、P 群 5.6% (8/143 例))、総コレステロール上昇 (T 群 8.3% (11/132 例)、P 群 6.7% (9/134 例))、カリウム上昇 (T 群 7.2% (10/139 例)、P 群 4.3% (6/141 例))、Cl 低下 (T 群 3.6% (5/137 例)、P 群 1.5% (2/137 例)) であった。

申請者は、本薬 8mg/日投与の慢性心不全患者に対する有用性が示されたと判断した。

(4) 臨床薬理試験 (資料ト-4~8)

1) ホルモンに及ぼす影響の検討 (資料ト-4)

本薬の血中ホルモンに及ぼす影響について検討する目的で、慢性心不全患者 16 例を対象として非盲検試験が実施された。観察期終了日に本薬 2mg 投与により忍容性が確認され、治療期 (12 週間) には本薬 1 日 1 回 2mg が朝食後に経口投与され、症状により 2~12 mg/日の範囲内で適宜増減された。投与 7 週未満で試験中止の 2 例を除外し、血中ホルモンデータ及び有効性の解析対象は 14 例で、血中ホルモンデータの最終判定時の投与量は 2mg/日が 1 例、4mg/日が 6 例、8mg/日が 7 例であった。RA 系における観察期から治療期への推移は、活性型レニンが $138.89 \pm 314.45 \text{ pg/ml} \rightarrow 292.16 \pm 434.76 \text{ pg/ml}$ 、AII が $78.6 \pm 144.5 \text{ pg/ml} \rightarrow 179.1 \pm 383.8 \text{ pg/ml}$ と、増加がみられた。カテコラミン系でドーパミンの減少 ($15.3 \pm 14.74 \text{ ng/ml} \rightarrow 3.7 \pm 5.33 \text{ ng/ml}$) がみられ、脳性ナトリウム利尿ペプチド (以下、BNP) の低下 ($163.05 \pm 185.104 \text{ pg/ml} \rightarrow 93.39 \pm 78.112 \text{ pg/ml}$) がみられた。申請者は、本薬は慢性心不全患者の血中ホルモンに好影響を及ぼすものと考察した。

2) 運動耐容能に及ぼす影響の検討 (資料ト-5、7、8)

慢性心不全患者 11 例 (目標症例数 10 例) を対象とした非盲検非対照試験で本薬の運動耐容能に及ぼす影響が検討された (資料ト-7)。観察期終了日に本薬 2mg 投与により忍容性を確認し、治療期 (12 週間) には本薬 2mg/日から開始し、症状により 2~12mg/日の範囲内で適宜増減された。テスト投与後に過度の血圧低下及び歩行時めまいを発現した 1 例を除く 10 例が治療期に移行し、うち 3 例 (自他覚的副作用の発現 2 例、臨床検査値異常変動 1 例) が投与中止、1 例が脱落し、完了例は 6 例であった。8mg/日以上を投与された症例はなく、最終判定時の用量は 2mg/日 (1 例) 及び 4mg/日 (5 例) であった。観察期と治療期終了時の運動負荷試験 (自転車エルゴメーター) の各観察項目 (最大負荷量、負荷時間、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値) を比較し、改善、不変、悪化及び判定不能の 4 分類で運動耐容能改善度 (主要評価項目) が評価され、2/6 例 (33.3%) が改善、4/6 例 (66.7%) が不変と判定された。本試験の症例数が少数で、検討用量が 2 及び 4mg/日のみであったことから、以下の試験が計画された。

本薬の運動耐容能及び心血行動態に及ぼす影響を検討するため、慢性心不全患者対象プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された (資料ト-8) が、第 III 相二重盲検比較試験が、安全性の観点から実施された中間検討の結果に基づき中止されたため、同様の試験デザイン (プラセボ対照二重盲検比較試験) の本試験も 2 例が治療期へ移行した段階で中止された。新たに運動耐容能及

び左室機能に及ぼす影響を検討するため、慢性心不全患者 12 例を対象とした非盲検非対照試験が実施された（資料ト-5）。本薬 1 日 1 回 4mg/日から投与を開始し、忍容性に問題がない限り 2 週間には本薬 8mg/日へ増量し、12 週間投与された（計 14 週間）。登録症例 12 例中 2 例は、観察期中に原疾患である心不全症状の悪化により不適格例として治験から除外され、1 例は頭痛のために投与開始 14 日目で治験が中止され、有効性解析対象は 9 例であった。トレッドミル負荷試験による Exercise Time（主要評価項目）は 9 例中 6 例に延長がみられ、9 例の平均値で 1.053 分の延長がみられたが、1 標本 t 検定で有意差は認められなかった。もう一つの主要評価項目である心エコーによる左室心筋重量係数及び左室 EF はそれぞれ 15.40%減少及び 47.07%上昇し、申請者は、左室機能の改善を示すものと判断した。

3) 心行動態に及ぼす急性効果の検討（資料ト-6）

NYHA 心機能分類 II~IV の中等度以上の慢性心不全患者 13 例（2mg 群：4 例、4mg 群：2 例、8mg 群：7 例、目標症例数 20 例）対象の非盲検試験が、投与 6 時間以上前から絶食し、本薬 2mg 錠、4mg 錠又は 8mg 錠を 1 錠、1 回経口投与により実施された。本薬投与 15 分前（心行動態のみ）、投与直前、投与 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に心行動態及び血中ホルモン濃度が測定された。登録症例 13 例のうち、併用禁止薬（利尿薬）を併用した可能性のある 1 例、本薬投与 2 時間後以降の血行動態未測定 1 例（本薬投与 30 分後に治験開始前より合併していた狭心症発作が発現したため 1 時間で測定打ち切り）、及び本薬投与前の肺動脈楔入圧（欠測の場合は拡張期肺動脈圧で代用）15mmHg 以上又は心係数 2.2 L/min/m^2 以下を満たさない 3 例の計 5 例が心行動態の解析から除外され、有効性解析対象例は 8 例であった。血中ホルモンの解析から併用禁止薬（利尿薬）併用及び本薬投与 2 時間以降の血行動態未測定の各 1 例が除外された。本試験の結果、8mg 単回投与における肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗、心房性ナトリウム利尿ペプチド（以下、ANP）濃度の低下傾向がみられた。心行動態の有効性解析対象例における肺動脈楔入圧変化量と血中 ANP 濃度変化量との間には正の相関傾向がみられた。申請者は、これは本薬による肺動脈楔入圧の低下作用により前負荷が軽減したこと、心房の伸展刺激が軽減され、ANP 分泌量が低下したものと考察した。

（5）長期投与試験（資料ト-9、10、参考資料ト-1）

1) 第 II 相長期投与試験（資料ト-9）

本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、慢性心不全患者 43 例（目標症例数 50 例）を対象として非盲検非対照試験が実施された。症状により本薬 1~8mg/日まで適宜増減するよう用量範囲が設定された。観察期終了日に本薬 1mg 投与により忍容性を確認後、治療期（1 年間）には、症状により本薬 1~8mg を 1 日 1 回朝食後に投与し、治療期 3 カ月後に長期投与への移行の可否を判断した。ACE 阻害薬は併用禁止とされ、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、ACE 阻害薬以外の血管拡張薬は、併用可能とされた。

登録症例 43 例のうち、治療期 3 カ月後に長期投与移行の登録が行われた症例は 35 例、1 年投与完了例は 27 例であった。長期投与移行未登録例 8 例の内訳は、中止例 7 例（症状悪化 2 例、自覚的随伴症状・臨床検査値異常変動発現 3 例、契約期間満了 2 例）及び脱落例 1 例であった。長期投与移行登録後には中止例 7 例（症状悪化 3 例、死亡 2 例、治験期間終了 1 例、重篤な疾患併発 1 例）及び脱落例 1 例がみられ、合計では中止例 14 例（33%）及び脱落例 2 例（5%）であ

った。有効性解析対象例は 29 例 (67%)、安全性解析対象は 31 例 (72%) であった。

有効性の主要評価項目である全般改善度の判定時用量別累積改善率は、1mg/日で 14.8% (4/27 例)、2mg/日で 29.6% (8/27 例)、4mg/日で 40.7% (11/27 例)、8mg/日で 48.1% (13/27 例) であった。なお、有効性解析対象例 29 例中 2 例は判定不能とされた。

安全性解析対象例 31 例中、4mg まで増量できなかった症例は 21 例、4mg から 8mg に増量できなかった症例は 4 例、8mg まで増量した症例は 6 例であった。4mg まで増量できなかった理由は、増量後の有害事象発生を危惧 (3 例)、有害事象発生による中止 (3 例)、症状改善 (1 例)、症状悪化による中止 (1 例) であった。なお、残り 13 例の理由は不明確であるが、有害事象発現例は 9 例であった。

有害事象は 14 例 38 件に発現し、このうち投与中止に至った症例は 3 例 5 件あり、その内訳は、頭痛 (1mg)、嘔気・咳 (1mg) 及び発疹・嘔気 (2mg) であった。重篤な有害事象は 2 例にみられ、1 例は 74 歳男性で、本薬 1mg 投与開始から 354 日目に胸痛、狭心症を生じ、経皮的冠動脈形成術により軽快した (症例番号 525-02、以下同様)。他の 1 例は、76 歳女性で、治験開始 131 日目 (本薬 8mg 投与時) に急性気管支炎から食欲が低下し、脱水症となったが、輸液、安静等にて症状は消失した (631-01)。

治験期間中の死亡が 2 例、治験終了後の死亡が 2 例みられた。治験期間中の死亡の 1 例は、52 歳女性で拡張型心筋症の既往があり、本薬 1mg/日開始 141 日目に「不整脈 (心室細動・粗動、推定) 死の疑い」により死亡し (622-01)、本薬との因果関係は「関連なし」とされた。他の 1 例は、75 歳女性で僧帽弁閉鎖不全症があり、治験開始 178 日目 (本薬 2mg 投与時) に「不整脈死の疑い」で死亡し (651-01)、因果関係は「関連不明」とされた。治験終了後に発現した死亡の 1 例は、59 歳男性で拡張型心筋症の既往があり、自覚症状増悪のため治験開始 28 日目で中止とされ、36 日目に不整脈 (心室性頻拍) により死亡し (322-03)、本薬との因果関係は「関連なし」とされた。他の 1 例は 73 歳女性で、僧帽弁閉鎖不全症があり、治験終了 27 日目に「不整脈死の疑い」で死亡した (357-01)。本薬の因果関係は「関連なし」とされた。

臨床検査値異常変動は、18/31 例 (58.1%) 73 件発現し、因果関係を否定できないものは 14 例 52 件あった。主な内容は、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇及び BUN 上昇が各 4 件、リンパ球減少、赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値減少、白血球数増加、好中球増加、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿糖陽性及び尿潜血陽性が各 3 件等であったが、治験の中止を必要とするような高度な異常変動はなかった。

以上の結果より、申請者は、本薬は長期間の継続投与においても概ね安全に使用可能であると判断した。

2) 第 III 相長期投与試験 (資料ト-10)

本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、慢性心不全患者 128 例 (目標症例数: 1 年投与例として 100 例) を対象として、本薬を 1 年間投与する非盲検非対照試験が実施された。組入れ基準は、自覚症状を有する 20 歳以上の慢性心不全患者で、NYHA 心機能分類 II または III、心不全重症度分類 II、III または IV の条件を満たすものとされた。本薬の後期第 II 相用量設定試験 (資料ト-2) において決定された臨床用量 (開始用量 4mg/日、最高用量 8mg/日) を考慮し、観察期終了日にテスト投与として本薬 4mg 錠を 1 錠経口投与し忍容性を確認し、治療期 (1 年間: 52 週間) には、本薬 4mg/日から開始し、症状により 4~8mg/日の範囲内で適宜増減された。ACE

阻害薬を併用する場合には、血圧値などを参考に慎重に投与することとされた。

登録例 126 例（テスト投与にて中止された 2 例を除外）のうち、対象疾患からの逸脱 1 例、選択基準からの逸脱 2 例、及び本薬の第 II 相長期投与試験に組み入れられた 1 例を除いた 122 例が最大の解析対象集団（FAS）とされ、126 例全例が安全性の解析対象とされた。有効性の解析対象の内訳は、4mg/日継続投与 74 例（60.7%）、4mg/日→8mg/日 41 例（33.6%）、4mg/日→8mg/日→4mg/日 5 例（4.1%）、4mg/日→8mg/日→4mg/日→8mg/日 1 例（0.8%）、4mg/日→2mg/日 1 例（0.8%）であった。

全用量集計による治療期終了時点における全般改善度の改善率（「改善」以上の%）は 39.8%（45/113 例）で、最高用量別では 4mg/日 36.4%（24/66 例）及び 8mg/日 44.7%（21/47 例）であった。

有害事象は 105/126 例（83.3%）に 379 件発現した。発現件数の多かったものは、かぜ症候群 63 件、心不全 22 件、立ちくらみ 15 件、咳及び上気道感染 14 件、低血圧 11 件、そう痒（症）9 件、めまい、ふらつき（感）及び発疹各 7 件、便秘 6 件、発熱、湿疹及び食欲不振各 5 件、腎機能異常、肝機能異常、嘔気、心窩部不快感、腸炎、呼吸困難、咽頭痛、腰痛、関節痛及び倦怠（感）各 4 件、高脂血症、徐脈及び貧血 3 件等であった。

治験中の死亡は 4/126 例（3.2%）報告された。その内訳は、64 歳男性拡張型心筋症で、本薬開始 146 日目（4mg/日投与時）に肺炎を生じ、心不全の増悪のために死亡した例（症例番号 347-04、以下同様）、64 歳女性拡張型心筋症で、本薬開始 157 日目（4mg/日投与時）に心不全の増悪を生じ、死亡した例（407-03）、60 歳男性陳旧性心筋梗塞の既往があり、本薬開始 82 日目（4mg/日投与時）に肺うっ血のために死亡した例（722-02）、48 歳男性拡張型心筋症で、本薬開始 244 日目（4mg/日投与時）に心不全の悪化のために死亡した例（901-01）で、いずれも治験担当医師により、本薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験終了後に発現した転帰が死亡の重篤な有害事象は 8/126 例（6.3%）12 件報告され、内容は突然死 2 件、心不全、不整脈、心停止、脳梗塞、慢性腎不全、多発性骨髄腫症、脾悪性腫瘍、播種性血管内凝固症候群、敗血症及びかぜ症候群各 1 件であったが、いずれも治験担当医師により本薬との関連が否定された。

治験中に発現した重篤な有害事象は、35/126 例（27.8%）62 件報告され、このうち、本薬との関連が否定できない重篤な有害事象は 11 例 19 件あり、低血圧 3 件、徐脈及び腎機能異常各 2 件、急性腎不全、心不全、起座呼吸、胸水、肺うっ血、心筋梗塞、心室性頻脈、肝機能異常、糖尿病悪化、高血糖、尿管結石及び難聴各 1 件であった。

治験終了後に発現した重篤な有害事象は、11/126 例（8.7%）19 件で報告され、上述した死亡例（8 例 12 件）以外の重篤な有害事象 4 例 7 件（症例番号 303-02 は死亡例と重複）の内訳は、脳梗塞 2 件、アレルギー性肝障害、心室性頻脈、片麻痺、失語症及び心不全各 1 件であった。

安全性解析対象例 126 例中、臨床検査値異常変動は 95 例（75.4%）396 件にみられた。臨床検査値異常変動の発現率が 10%以上であった項目は、BUN 上昇（27.4%）、尿酸上昇（21.8%）、赤血球数減少（19.7%）、ヘマトクリット値減少（19.7%）、AST（GOT）上昇（19.5%）、ヘモグロビン量減少（18.8%）、クレアチニン上昇（18.1%）、ALT（GPT）上昇（17.8%）、 γ -GTP 上昇（17.6%）、LDH 上昇（12.7%）、総コレステロール上昇（11.6%）、カリウム上昇（11.3%）、CK（CPK）上昇（11.2%）、ALP 上昇（10.8%）及び好中球増加（10.6%）であった。

以上の結果より、申請者は、本薬は慢性心不全患者の臨床症状を改善し、約半数の症例に副作用が認められたものの、安全性を危惧すべき副作用の発現は認められず、長期投与により忍容性