

は低下することはなかったと判断した。

2. 機構における審査の概要

機構での審査の概要については、以下のとおりである。

(1) 心不全治療における本薬の臨床的位置付けについて

(1)-1 診療ガイドライン等における記載

国内の慢性心不全治療ガイドライン（Circulation J 64: 1023-1079, 2000）において、ACE 阻害薬は、禁忌を除き NYHA 心機能分類 I～IV のすべての慢性心不全患者に対して class I の適応（通常適応され、常に容認される）とされている。ARB は、ACE 阻害薬と比較して、空咳の副作用の発現率が少なく、キマーゼ経路で産生された AII の作用も抑制するという特徴を有する。本薬の成績ではないが、海外臨床試験 ELITEII では、ARB（ロサルタン）と ACE 阻害薬（カプトプリル）とを比較し、全死亡率、突然死及び心肺停止後の蘇生の発生率において差がなく、副作用による服薬中止はロサルタン投与群で少ない（ロサルタン 9.7%、カプトプリル 14.7%）と報告され（Lancet 355:1582-1587, 2000）、海外臨床試験 Val-HeFT でも ARB（バルサルタン）の心不全患者における有効性が報告されている（N Engl J Med 345:1667-1675, 2001）。更に、本薬を用いた海外臨床試験 CHARM-alternative 試験では、咳嗽、低血圧症状、腎機能低下などの理由で ACE 阻害薬に不耐容で、かつ EF $\leq$ 40% の症候性心不全患者において、心血管性の死亡率が低下し、心不全による入院頻度が低下している（Lancet 362:772-776, 2003）。これらの試験成績から、ARB の生命予後改善効果は ACE 阻害薬の効果に匹敵すると結論されており、欧米の心不全治療ガイドラインでは、ARB は ACE 阻害薬が使用できない患者に対する代替治療薬と位置付けられている。国内の慢性心不全治療ガイドラインでは、ARB は ACE 阻害薬の代用及び ACE 阻害薬との併用投与として class II（容認されるが有用性はまだ不確実で異論もありえる）となっている。

(1)-2 海外における使用状況

本薬は、欧州では平成 16 年 4 月 6 日に、米国では平成 17 年 2 月 22 日に心不全の効能追加が承認された。欧州での効能・効果は、「心不全または左室機能不全（EF $\leq$ 40%）で、ACE 阻害剤に上乗せ投与もしくは ACE 阻害剤の不耐容患者への投与。死亡率の低下、心不全による入院回数の低下、左室機能不全に伴う症状の改善。」とされている。用法・用量は、「通常、推奨開始用量は 1 日 1 回 4mg。1 日 1 回 32mg または最高忍容用量までの増量は、少なくとも 2 週間の間隔をおいて用量を倍増して行う。」とされている。米国での効能・効果は、「ACE 阻害剤に不耐容の心不全（NYHA 心機能分類 II～IV で EF $\leq$ 40%）患者への投与。心不全がもとで循環器に起因する死亡率の低下、及び心不全による入院回数の低下。」とされ、用法・用量は、「1 日 1 回 4mg より投与を開始し、忍容性を見ながら用量を 2 週おきに倍増し、1 日 1 回 32mg を目標とする。」とされており、平成 17 年 5 月 19 日には ACE 阻害薬との併用についても承認された。米国では、類薬であるバルサルタンも慢性心不全への投与が承認されている。

機構は、ELITEII では、ロサルタンはカプトプリルと比較し、全死亡率、突然死及び心肺停止後の蘇生の発生率において差がみられず（Lancet 355:1582-1587, 2000）、また、急性心筋梗塞後の心不全を対象とした海外臨床試験 VALIANT では、バルサルタンはカプトプリルと比較して、全死亡率に差がみられなかったこと（N Engl J Med 349:1893-1906, 2003）等から、一般的に ACE 阻

害薬と比較して ARB が心不全に対して有意に有効であるとは結論できないと考える。更に、本薬の成績ではないが、高血圧症を対象とした海外臨床試験 VALUE において、バルサルタンはカルシウム拮抗薬であるアムロジピンと比較して心疾患による死亡に差がなく、二次エンドポイントである心筋梗塞の発生率はバルサルタンの方がアムロジピンと比較してむしろ高かったこと (Lancet 363:2022-2031, 2004)、CHARM-alternative において心筋梗塞の発生率が本薬により増加したことが報告されており、他の試験でこの傾向の再現性は必ずしも認められていないものの、本薬が申請効能について承認された場合、長期予後及び心血管系イベントの発現に関する市販後調査は必須と考える。なお、欧米の大規模臨床試験である CHARM 試験は、本薬 1 日 1 回 4 または 8mg から経口投与を開始し、最大 32mg または最大耐用量まで増量する試験であり、国内臨床試験とは用量設定が大きく異なること、民族差や医療環境の差等もあることが考えられることから、その成績を日本人に適用可能とする根拠は乏しく、参考程度の評価対象であると考え。国内臨床試験成績では、ACE 阻害薬の前投薬のない心不全患者においては本薬の有効性は認められておらず、本薬は、ACE 阻害薬が何らかの理由で使えない心不全患者に限って使用することが妥当と考える。(4) 効能・効果についての項参照)

(2) 有効性評価項目としての EF について

機構は、後期第 II 相用量設定試験 (資料ト-2) 及び第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) において、主要評価項目 (「心不全症状の明らかな悪化」又は全般改善度) の判断への強い影響因子であり、副次評価項目 (III 相のみ) でもある EF に関し、組み入れ基準として $EF \leq 45\%$ を規定しているが、観察期において 13-15% 程度の被験者がこれを超える値であり、これらの症例を含めて試験成績を評価するのは不適切である旨を指摘した。

申請者は、観察期 $EF \leq 45\%$ を満たす症例に関する追加解析を行った。第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) で「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は、本薬群 8.3% (9/108 例)、プラゼボ群 24.4% (29/119 例) であり、群間差の点推定値は -16.0% (信頼係数 95% の両側信頼区間 -25.3 ~ -6.7%) と本薬群においてイベント発現が有意に抑制された。ACE 阻害薬の前投薬ありの部分集団で、「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は、本薬群 7.0% (3/43 例)、プラゼボ群 33.8% (22/65 例) であり、群間差の点推定値は -26.9% (信頼係数 95% の両側信頼区間 -40.07 ~ -13.1%) であり、前投薬ありの層で本薬群のイベント抑制効果がみられた。

機構は、海外臨床試験での一般的な組み入れ基準が $EF < 30-40\%$ であるのに対し、国内臨床試験の組み入れ基準は $EF \leq 45\%$ であることから、一過性収縮能低下が回復した症例が国内臨床試験に組み入れられた可能性があり、観察期に $EF > 45\%$ の症例については心不全という診断自体に疑義がある点を指摘した。

申請者は、以下のように説明した。観察期 $EF < 35\%$ の基準を満たす症例のみを対象とした場合、第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) において、「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は、本薬群 11.4% (8/70 例)、プラゼボ群 27.5% (19/50 例) で、ACE 阻害薬の前投薬ありの部分集団で「心不全症状の明らかな悪化」のイベント発現率は、本薬群 11.1% (3/27 例)、プラゼボ群 42.9% (15/35 例) であり、以上の追加解析結果による結論は、有効性の主たる解析対象集団による結果と変わらなかった。

機構は、事後解析結果が示されたのみでは、十分に検証されているとは言い難く、市販後に適切なデータの収集及び解析が必要と考える。

(3) 運動耐容能、心行動態、ホルモンに及ぼす影響について

機構は、「運動耐容能に及ぼす影響の検討」試験（資料ト-7）で有効性の主要評価項目として、運動耐容能改善度を選択したことの妥当性について尋ねた。

申請者は、運動耐容能の評価指標として嫌気性代謝閾値及び最大酸素摂取量は一般的に用いられている項目であるが、嫌気性代謝閾値は客観性は高いが検出率が低い、一方、最大酸素摂取量は検出しやすいが、客観性が低いなど、評価項目としてそれぞれ利点、欠点があるため、当該試験では治験担当医師が各指標を総合して評価した運動耐容能改善度を主要評価項目に選択したと説明した。

機構は、「運動耐容能に及ぼす影響の検討」試験（資料ト-7）、「運動耐容能及び左室機能に及ぼす影響の検討」試験（資料ト-5）は、主観が入りやすい指標を非盲検非対照試験で検討しているため、有効性についての評価は困難であると考える。また、心行動態に及ぼす急性効果の検討試験（資料ト-6）では、総解析対象が8例と少なく、投与量も症例により2mg、4mg、8mgと一定ではないことから、心行動態及びANP、BNP濃度についての結果は本薬の効果として矛盾はしないが、積極的な評価は困難と考える。また、ホルモンに及ぼす影響の検討試験（資料ト-4）の結果から、本薬の効果を否定するものではないが、成績を評価するには症例数（14例）が十分とは言えず、解釈は困難と考える。

(4) 効能・効果について

1) ACE阻害薬の前投薬との関係について

機構は、第III相二重盲検比較試験（資料ト-3）で、本薬がプラセボに比して心不全症状の明らかな悪化を有意に抑制することが示されたのは、ACE阻害薬を前投薬されていたNYHA心機能分類II、IIIの心不全患者であり、ACE阻害薬の前投薬なしの患者群において、本薬群とプラセボ群間に有意な差が認められていない理由について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ACE阻害薬の前投薬の有無による観察期の背景要因を検討した結果、ACE阻害薬の前投薬なしの群（以下、なし群）では前投薬ありの群（以下、あり群）と比較して、「診療区分」で外来患者の割合が有意に多く（なし群90/151例（59.6%）、あり群66/141例（46.8%））、「心不全重症度分類」が軽症の例が有意に多かった（なし群で心不全重症度分類II：95/151例（65.1%）、III：49/151例（33.6%）、IV：2/151例（1.4%）、あり群で心不全重症度分類II：69/141例（50.0%）、III：64/141例（46.4%）、IV：5/141例（3.6%））。また、なし群で、「LVDd」が小さく（なし群62.0±8.78mm、あり群64.5±12.51mm、平均値±標準偏差、以下同様）、「左室拡張末期容量」も小さい傾向がみられた（なし群199.01±64.267ml、あり群223.32±137.514ml）。以上のようになし群では比較的軽症例が多く、また、なし群の軽症例においては、プラセボの投与によってもイベント発現率が低値であったため（なし群で、外来、心不全重症度分類II度、LVDd<65mmの重症度の低い層でのイベント発現率は、プラセボ群で8.1-11.9%、本薬群で8.9-11.1%）であると推測した。

機構は、なし群であり群よりも重症例に偏る傾向を示す項目としてEF（なし群33.91±10.04%、あり群35.45±11.78%）があること、「NYHA心機能分類」（なし群でNYHA心機能分類II：115/151例（76.2%）、III：36/151例（23.8%）、あり群でNYHA心機能分類II：102/141例（72.3%）、III：39/141例（27.7%））及び「CTR」（なし群55.74±6.38%、あり群55.05±6.17%）では両群で明らかな差を

認めておらず、あり群となし群のそれぞれは観察期の心機能には大きな背景要因の差はないと判断するのが妥当であり、なし群において、本薬群とプラセボ群の差が明確でなかった理由に関する申請者の説明は妥当ではないと考える。

機構は、上述のように ACE 阻害薬の前投与がない患者層における有効性は証明されていないことを指摘した。

申請者は、効能・効果（案）を「下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の基礎治療薬を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全」に改めると回答した。

機構は、提示された効能・効果（案）で想定される患者層は、第 III 相二重盲検比較試験（資料ト-3）において有効性及び安全性を確認したとされる患者層と異なっていることを指摘した。

申請者は、効能・効果（案）として「下記の状態でアンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、ジギタリス製剤等の基礎治療を行っている患者に対して、アンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤を投与することができる。陳旧性心筋梗塞または拡張型心筋症に基づく自覚症状を有する慢性心不全（軽症～中等症）」を、効能・効果に関連する使用上の注意（案）として「アンジオテンシン変換酵素阻害剤による基礎治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、アンジオテンシン変換酵素阻害剤が投与されているものの同剤による治療の継続が好ましくない患者にのみ本剤の適用を考慮する。また、アンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤との併用の有効性は確認されていない。」を提示した。

機構は、本薬の投与の対象として想定している「ACE 阻害薬が投与されているものの同剤による治療の継続が好ましくない患者」とは具体的にはどのような患者であるのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。「ACE 阻害薬投与に問題があり投与が好ましくない患者」として、1) ACE 阻害薬投与の忍容性に問題がある患者、2) ACE 阻害薬による治療を行っても症状の改善と安定が認められない患者を想定している。ACE 阻害薬の忍容性に問題がある心不全患者を対象に、本薬に切り替えた場合の有効性、安全性を検討した国内臨床試験成績はないが、ACE 阻害薬不耐容例を対象とした CHARM alternative 試験では、本薬投与群で、有効性の主要評価項目の「心血管系の死亡または心不全による入院」についてプラセボ投与群に比較して有意な減少を確認し、安全性では、本薬投与群の有害事象全体による中止例はプラセボ投与群と同程度であったと結論されていることから、ACE 阻害薬投与の忍容性に問題がある患者における本薬投与の忍容性は良好と判断した。

機構は、ACE 阻害薬による治療を行っても症状の改善と安定が認められない患者については、ACE 阻害薬の効果が不十分であるのか、心不全の状態そのものが重症あるいは病態が進行しているのかの判断は困難であり、また本薬が ACE 阻害薬よりも有効であることを示した臨床試験成績はないことから、これらの患者を本薬の投与対象とすることは妥当ではないと考え、申請者に再回答を求めた。

申請者は、以下のように回答した。効能・効果（案）を「下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合（アンジオテンシン変換酵素阻害剤が投与され、その投与継続が適切でない場合に限る）。陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症等に基づく自覚症状を有する慢性心不全（軽症～中等症）」とし、効能・効果に関する使用上の注意（案）を「・アンジオテンシン変換酵素阻害剤による治療が行われていない場合における本剤の有効性は、国内の臨床試験では確認されていない。・国内において、下記の臨床試験は行われていない。

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤が投与されていて、その効果が不十分な患者を対象とした臨床試験 (2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤の併用投与試験」とする。(病態の記載に関しては、(4) 効能・効果について 2) 本薬の対象となる病態についての項参照)

機構は、治験実施計画書の組み入れ基準及び除外基準において、ACE 阻害薬の前投薬に関する規定がない上、組み入れられた症例について、前投薬の ACE 阻害薬の効果及び忍容性を調査する規定もなく、今回の臨床試験の症例における ACE 阻害薬前投薬時の状況等は不明であり、本薬を承認する場合、効能・効果を ACE 阻害薬が何らかの事情により継続して使用できなかった患者に限定した上で、さらに対象患者における有効性、安全性を確認するための市販後の臨床試験及び調査が必須であると考える。((6) 市販後臨床試験及び市販後調査についての項参照)

機構は、さらに本薬により咳の副作用が起こる可能性について、ACE 阻害薬による咳の副作用と比較して説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の全臨床試験の安全性解析対象における咳の発現頻度は 4.6% (23/496 例) であり、投与量別では、1mg/日で 3.0% (1/33 例)、2mg/日で 3.5% (2/56 例)、4mg/日で 6.4% (10/157 例)、8mg/日で 4.2% (10/238 例) であった。ACE 阻害薬不耐容の心不全患者を対象とした CHARM Alternative 試験では、咳嗽は ACE 阻害薬不耐容の理由として最多であったが (プラセボ群 74%、本薬群 69%)、そのうち本薬投与後、咳嗽の再発により中止された症例は 1%未満 (2/704 例)、咳嗽により減量された症例は 1%未満 (4/704 例) であった。ACE 阻害薬の咳の頻度は 1.7%~47%と報告されているが、ARB と ACE 阻害薬を用いた 10 の比較試験いずれにおいても、ARB の咳の発現率が低いという結論が得られている (Ann Pharmacother 32:1060-1066, 1998)。以上より ACE 阻害薬により咳の副作用があった症例に本薬を投与した場合においても咳が再発する可能性は低いものと考える。

機構は、本薬の対象となるのは、基本的に ACE 阻害薬に特有な副作用として知られる咳及び味覚障害等の副作用、並びに薬理作用に関係なく薬剤投与時に発現する消化器症状及び発疹等の副作用がみられた患者であると考える。RA 系抑制作用に起因すると考えられる症候性の低血圧、腎機能障害、カリウム上昇等の副作用発現例については、本薬でも同様の副作用が発現する可能性に留意する必要があると考える。

2) 本薬の対象となる病態について

ACE 阻害薬以外の基礎治療が、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明した。第 III 相二重盲検比較試験 (資料ト-3) では、ジギタリス製剤が 51.4% (76/148 例)、利尿剤が 84.5% (125/148 例)、血管拡張薬が 55.4% (82/148 例)、β 遮断薬が 18.9% (28/148 例) と多くの心不全治療薬が併用された。当該試験の併用薬基準、組入れ症例の前治療及び併用状況を考慮し、また、FAS 及び ACE 阻害薬の前投薬ありの部分集団のいずれにおいても、併用薬の種類と有無にかかわらず本薬群における心不全症状の悪化の抑制効果がみられ、有害事象の発現率が高くなる傾向がみられなかったことから、効能・効果については、ACE 阻害薬、利尿剤、ジギタリス製剤等による基礎治療を行っている患者に対して、ACE 阻害薬に替えて本薬を投与することができるとする案が提示された。

機構は、効能・効果を慢性心不全全般とした根拠並びに心不全の重症度及び原因疾患等により対象を限定する必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。心不全の重症度については、既に慢性心不全の効能を取得している ACE 阻害薬であるエナラプリルやリシノプリルの第 III 相二重盲検比較試験では NYHA

心機能分類ⅡまたはⅢ、心不全重症度分類Ⅰ～Ⅲを対象としているのに対し、本薬の第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）では、NYHA 心機能分類Ⅱ_MまたはⅢ、心不全重症度分類Ⅱ～Ⅳを対象としているため、比較的重症度の高い慢性心不全患者も含んだ対象で有効性及び安全性が確認されたと判断した。そのため当初、本薬の効能・効果にはACE阻害薬のような軽症～中等症と限定した記載はしなかったが、対象を重症例に限定した臨床試験は実施しておらず、特にNYHA心機能分類Ⅳの症例に対する有効性及び安全性の検討は不十分であることから、対象を軽症から中等症の慢性心不全に限定することが妥当と判断し、対象を軽症～中等症の慢性心不全に限定するよう効能・効果（案）を変更する。

また、申請者は、基礎疾患の影響について以下のように考察した。本薬の第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）の対象の基礎疾患は、拡張型心筋症が82/148例（55.4%）、陳旧性心筋梗塞が34/148例（23.0%）と多く認められ、高血圧性心疾患は11/148例（7.4%）、大動脈弁閉鎖不全症は4/148例（2.7%）、僧帽弁閉鎖不全症は2/148例（1.4%）、その他は15/148例（10.1%）と、実際に組み入れられた症例として「高血圧性心疾患」及び「弁閉鎖不全症」を基礎疾患とする症例数は少なく、また、効能・効果に関連してACE阻害薬による継続治療が好ましくない患者層を考えると、ACE阻害薬の前投薬ありの症例ではさらに少数であったことから、これらの症例に対する検討は十分ではない。申請者は、効能・効果（案）に基礎疾患名として「陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症等」を明示すると回答した。（効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意（案）に関しては、（4）効能・効果について1）ACE阻害薬の前投薬との関係についての項参照）

機構は、本剤の効能・効果について、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

3) 用量設定について

機構は、後期第Ⅱ相用量設定試験（資料ト-2）の用量として、前期第Ⅱ相試験（資料ト-1）にない用量である8mg/日を設定した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期第Ⅱ相試験（資料ト-1）では1日1回0.5～4mg/日で改善が認められる用量まで漸増投与を行ったが、全般改善度の判定時用量別累積改善率（当該用量までの「改善」以上の累積%）は、0.5mg/日10.1%、1mg/日24.6%、2mg/日40.6%及び4mg/日56.5%であり、用量に依存した改善率の上昇がみられた。4mg/日における全般改善度の累積改善率はエナラプリルの非盲検試験の成績（改善率44.9%）を上回るものの、用量反応関係はプラトーになっていないこと、類薬の試験結果から全般改善度におけるプラセボの改善率は20～30%と低くはないこと、既に慢性心不全に関し承認を得ていたエナラプリルの通常用量が5～10mg/日で高血圧症に対する通常用量と同用量であったことも踏まえると、上限用量として本薬の高血圧症における通常用量である8mg/日まで検討しておく必要があると考えた。

機構は、後期第Ⅱ相用量設定試験（資料ト-2）において、プラセボ及び本薬1日1回2mg/日、4mg/日、8mg/日投与の4群の比較が行われたが、主要評価項目である全般改善度の改善率で用量反応性を確認できなかったにもかかわらず、次相試験へ移行可能と考えた妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相用量設定試験（資料ト-2）において、客観的指標であるEF、LVDd、LVDs及びCTRの投与前後での変化は8mg群で有意であり、いずれの項目においても直線回帰による用量反応性がみられた。さらにEFについては8mg群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。以上の結果より、本薬の慢性心不全患者に対する有効性は十分

認められると判断し、本薬の臨床用量は8mg/日が妥当と考えた。安全性に関しては「ふらつき」「立ちくらみ」「低血圧」などの副作用発現は低用量でも認められていた。また、慢性心不全の効能を持つ ACE 阻害薬の慢性心不全に対する承認用量は高血圧症と同用量もしくは低用量となっていること、及び本薬の高血圧症に対する通常用量が 4~8mg/日とされていることから、本薬の最高用量は 8mg/日が妥当と判断し、次相試験へ移行可能と判断した。

機構は、第 III 相二重盲検比較試験（資料ト-3）でテスト投与の有害事象、有害事象による中止例や治療期初期に本薬群の中止例が多かったため、初期用量 4mg の妥当性及び有害事象を回避するための具体的な対策につき説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。テスト投与により 9/308 例（2.9%）、4mg/日投与中に 6/143 例（4.2%）の患者が本薬に忍容性がないと判断され投与中止されているが、非忍容の理由の多くは低血圧関連症状の発現であった。また、非忍容症例 15 例のうち ACE 阻害薬の前投薬ありの症例は、4mg/日投与中に「立ちくらみ、頭重感」、「言語障害」を生じた 2 例のみであり、他は ACE 阻害薬の前投薬なしであった。また、本試験での、ACE 阻害薬の前投薬「あり」の被験者における、中止・脱落による未完了例は本薬群 23/68 例（33.9%）、プラセボ群 33/80 例（41.3%）であった。ACE 阻害薬の前投薬「あり」の例における未完了理由のうち、心不全の明らかな悪化による中止は 4 例、本薬 4mg 投与による過度の血圧低下など安全性に問題があり 8mg への移行が困難であったのは 1 例、本薬 8mg 投与による過度の血圧低下のために治験の継続が困難であった症例はなく、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現は 7 例であった。以上の検討の結果、効能・効果（案）にて投与対象を ACE 阻害薬が投与されている患者に限定していることから、初期用量は第 III 相二重盲検比較試験で検討された 4mg と設定する。本薬において、低血圧関連症状の発現率、程度に及ぼす要因を重回帰分析で検討した結果、「本薬投与量」「投与開始時の収縮期血圧」

「本薬投与による収縮期血圧低下の程度」「利尿薬の併用」「心不全の重症度」が推定された。一般的にも RA 系抑制薬を初めて患者に使用する際の初回投与効果による血圧低下は、RA 系の亢進が著しい患者ほど著しく、過度の血圧低下をきたす危険因子は「収縮期血圧の低値」「血漿 Na の低値」「利尿薬の使用による循環血流量の低下」「腎障害」「重症心不全」であるといわれている（Circulation1995;92:3132-3137）。したがって、「用法・用量に関する使用上の注意」として、本薬投与により高頻度でみられた副作用発現のリスクファクターを有する患者として、投与開始時の収縮期血圧が 120mmHg 未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者及び心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始する旨を記載する。さらに、本薬の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時並びに 4mg/日及び 8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う旨の記載を行い、低血圧関連症状の発現についての注意喚起を行う。

機構は、低血圧関連の副作用の発現に対する注意喚起を行うことが非常に重要であると考え。特に副作用発現のリスクファクターを有する患者に本薬を投与する場合の初期用量はより少量の 2mg とする等の対策が必須と考える。

また、機構は、第 III 相二重盲検比較試験（資料ト-3）で 8mg の有害事象による中止例がプラセボ群に比べ多いことや第 III 相長期投与試験（資料ト-10）で 8mg まで増量された例が少ない（47/113 例）こと等より、至適用量 8mg 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。安全性の観点から、第 III 相二重盲検比較試験（資料ト-3）で本薬 8mg/日投与の有害事象による中止例がプラセボ群に比べ多くみられたが、その多くは低血

圧関連症状の発現によるものと考えられた。また第Ⅲ相長期投与試験（資料ト-10）で4mg/日で継続された症例の方が多かった理由として、非増量例では、8mg/日増量例に比べ観察期終了時の血圧が低値であったこと、及び治療期における収縮期血圧が低値であった傾向がみられたことから、治験担当医師が増量による低血圧関連症状の発生を懸念したものと推測された。有効性の観点からは、第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）の結果から、ACE阻害薬が投与されている患者に対しACE阻害薬に替えて本薬を4mg/日から投与開始し、忍容性に問題がない限り8mg/日に増量投与することにより、プラセボ投与に比較してイベント発現率が抑制されることが確認された。また本薬の8mg/日及び4mg/日投与における臨床症状の改善効果（全般改善度「改善」以上の割合）は、全臨床試験の統合集計でそれぞれ38.9%（77/198例）及び39.8%（49/123例）、第Ⅲ相長期投与試験（資料ト-10）で44.7%（21/47例）及び36.4%（24/66例）と、いずれの投与量でも、既に効能を取得しているACE阻害薬の国内の臨床試験成績とほぼ同程度の約4割の患者で症状改善が認められている。したがって申請者は、本薬8mg/日投与に忍容性がなくとも、4mg/日投与によって症状の改善が認められる患者については、4mg/日で継続治療を行うことで臨床的なベネフィットは期待できる可能性も考えられると述べた。しかし、効能・効果（案）に示した本薬の投与対象であるACE阻害薬を投与している患者に対し、ACE阻害薬に替えて本薬4mg/日を投与した場合のイベント発現の抑制及び臨床症状の改善に対するプラセボを対照とした効果は確認されていないこと、並びに国内外の慢性心不全の治療ガイドラインでは、ACE阻害薬投与時には、薬剤の忍容性がある限り、可能な限り高用量を目標とすべきであると述べられていることから、本薬投与におけるリスクに対するベネフィットの優位性が得られるのは、8mg/日投与において忍容性が問題ない場合であり、忍容性を十分に確認しながら8mg/日まで増量を行うべきであると考ええる。

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）で8mgの有害事象による中止例がプラセボ群に比べ多いことや第Ⅲ相長期投与試験（資料ト-10）で8mgまで増量された例が少ない（47/113例）こと等より、安全性の面から本薬の対象患者全例における至適用量を8mgとするのは妥当ではないと考える。一方、4mg/日投与における臨床症状の改善効果は、全臨床試験の統合集計及び第Ⅲ相長期投与試験（資料ト-10）で、8mg/日と同程度に認められていることから、有効性の面から本薬4mg/日投与が適当と考えられる症例が存在する可能性が高いと考える。ただし、どのような患者集団で4mg/日投与あるいは8mg/日投与が望ましいかという情報は本試験結果からは十分に得られていないため、専門委員の意見を参考として最終的な用量設定を行い、市販後にさらに情報を収集する必要があると考える。

機構は、用法・用量（案）では、4mgから経口投与を開始し、忍容性を確認した上で8mgまで増量する、とされているが、モニタリングを要する評価項目、増量の判断基準及び増量時期の決定基準について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を心不全患者に投与する際の忍容性で重要な問題点となるのは低血圧関連症状であり、「血圧値の推移」や「低血圧関連症状の有無」に注意しながら慎重に投与する必要があると考えられる。第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-3）での、「低血圧」「ふらつき（感）」「立ちくらみ」といった低血圧関連症状による中止例の中止時期別内訳は、治療期Ⅰ（4mg/日投与期）1～14日が3例、15～28日が2例、治療期Ⅱ（8mg/日投与期）1～28日が4例、29～56日が3例、57～84日ではなし、85日以降が1例であった。このように低血圧関連症状は、4mg/日開始後（4mg/日の投与期間は2週～4週）及び8mg/日増量後の比較的早期に発現する可能性が示唆されたことから、4mg/日による忍容性確認期間及び8mg/日への増量後早期には、

「血圧値の推移」や「低血圧関連症状の有無」に特に注意する必要がある。また、当該試験では、忍容性確認のための 4mg/日投与期間を、本薬の降圧作用が安定すると考えられる 2～4 週と設定し、忍容性を確認できた場合には 8mg/日に増量するという投与スケジュールとしたため、臨床の場においても、本薬を 4mg/日から開始した後、最低 2 週間は「血圧値の推移」及び「低血圧関連症状の有無」を確認し、忍容性に問題がないと考えられた場合には 8mg/日に増量するという投与方法が妥当であると考え。2mg/日から投与を開始する場合についても、4mg/日から投与開始する場合と同様の確認を行い、忍容性を確認した上で 4mg/日への増量を行なうべきと考える。

機構は、本薬投与中は「血圧値の推移」や「低血圧関連症状の有無」に留意する必要があること、及び増量する際には、増量前に最低 2 週間は「血圧値の推移」及び「低血圧関連症状の有無」を確認し、忍容性に問題がないと考えられた場合のみに増量する旨を用法・用量として明記する必要があると考える。

本剤の用法・用量及び市販後の情報収集に関しては、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

(5) 安全性について

1) 心血管系イベント

機構は、いくつかの大規模臨床試験において、ARB 投与により、むしろ心血管イベントをはじめとするリスクが増加する可能性が示唆されていること（BMJ 329:1248-1249, 2004）、CHARM-alternative 試験で、本薬がプラセボよりも有意に心筋梗塞を増加させたことを踏まえて、本薬が心血管系の有害事象を増加させる可能性がないか、また、本申請での臨床試験における死亡を含めた心血管系の重篤な有害事象について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床試験の安全性解析対象例 496 例において、心血管系の重篤な有害事象は 35 例（7.1%）に発現した。心不全の悪化が 3.6%（18 例）、血圧低下が 0.8%（4 例）、その他の心血管系の事象が 3.0%（15 例）であり、その内訳は「心室細動」「不整脈死の疑い」「心室性頻脈」「心筋梗塞」「徐脈」「CABG 施行」「狭心症」「胸痛」「不整脈死の疑い」「AV ブロック」「冠動脈疾患（PTCA）の施行」「突然死」「心停止」「突然死」「不整脈」「心室性頻脈」であった。後期第 II 相用量設定試験（資料ト-2）では、心血管系の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例にみられ、本薬群ではみられなかった。また、第 III 相二重盲検比較試験ではプラセボ群 1 例、本薬群 2 例（心室細動、突然死）にみられた。以上より、本薬群にプラセボ群より高頻度で心血管系の重篤な有害事象が認められる傾向はないものと判断する。

機構は、ARB に関する大規模臨床試験の結果は多様であり、またわが国における本薬の心血管系イベントの発現に及ぼす影響の検討は現時点では十分とは言えないと考える。したがって、市販後に本薬の長期予後、心血管系イベントの発現に及ぼす影響に関するデータの収集及び解析は必須と考える。

2) 低血圧

申請者は、低血圧及びその関連症状の危険因子について以下のように説明した。国内全臨床試験の安全性解析対象例（本薬投与例 496 例）における有害事象種類別の発現頻度は、立ちくらみ 33 例（6.7%）、ふらつき（感）24 例（4.8%）、低血圧 24 例（4.8%）であった。立ちくらみ、ふらつき（感）、低血圧の 3 症状は本薬の降圧作用に起因して発現しているとして、本薬投与における

「低血圧関連症状」として分析を行った。その結果、全試験の本薬投与例における発現頻度は、用量別では最高投与量、発現時用量ともに0.5～2mg/日に比較し4、8mg/日が高かった。それぞれの最高投与量における低血圧関連症状の発現例数は、0.5mg/日 0/12例(0%)、1mg/日 1/33例(3.0%)、2mg/日 2/56例(3.6%)、4mg/日 20/157例(12.7%)、8mg/日 34/238例(14.0%)であった。EFについては、30.0%以下で20/130例(15.4%)、30.1%以上45.0%以下で26/213例(12.2%)、45.1%以上で9/117例(7.7%)であり、45.1%以上に比較し45.0%以下で発現頻度が高かった。観察期の収縮期血圧については、99mmHg以下で4/28例(14.3%)、100mmHg以上119mmHg以下で27/171例(15.8%)、120mmHg以上139mmHg以下で15/170例(8.8%)、140mmHg以上で11/125例(8.8%)であり、120mmHg以上に比較し119mmHg以下で発現頻度が高かった。利尿薬併用の有無については「併用あり」で50/403例(12.4%)と、「併用なし」の7/93例(7.5%)よりも発現頻度が高かった。利尿薬併用ありのパターン別では、「ループ利尿薬のみ」の20/235例(8.5%)に比べて「ループ利尿薬とカリウム保持性利尿薬の2剤併用」で27/151例(17.9%)と発現頻度が高かった。ACE阻害薬とβ遮断薬の併用については、「ACE阻害薬のみ」で6/48例(12.5%)、「β遮断薬のみ」で5/60例(8.3%)、「ACE阻害薬とβ遮断薬の併用」で6/17例(35.3%)、「併用なし」で40/371例(10.8%)であり、「ACE阻害薬とβ遮断薬の併用」で発現頻度が高かった。申請者は、低血圧関連症状の発現要因をlogistic回帰分析で、収縮期血圧の観察期からの変化量をモデルに含めて検討した結果、「本薬投与量」「観察期の収縮期血圧」「本薬投与による収縮期血圧低下の程度」「ACE阻害薬、β遮断薬の使用の有無」が発現要因になることが推定され、ACE阻害薬、β遮断薬の使用については、「ACE阻害薬とβ遮断薬の2剤併用」が最も大きな発現要因であること、また、重回帰分析で検討した結果からも同様の要因が示唆されたとしている。

機構は、「用法・用量に関する使用上の注意」として、投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、より少量から投与を開始するよう注意喚起が必要であると考え。また、併用薬剤については、ループ利尿薬とカリウム保持性利尿薬の2剤併用、及びACE阻害薬とβ遮断薬の2剤併用については、低血圧関連症状の発現に対する注意の必要性が特に高いことから注意喚起すべきであると考え。機構は、これらの低血圧関連の有害事象に対する注意事項を、添付文書にどのように反映させるのか、申請者に尋ねた。

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」として、投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、より少量の2mg/日から投与を開始することと記載を行う。また「相互作用 併用注意」の項に、(1) ACE阻害薬及びβ遮断薬、(2) ループ利尿薬及びカリウム保持性利尿薬について、これらの薬剤により併用治療されている慢性心不全患者にさらに本薬を併用すると、慢性心不全の臨床試験では、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察することと記載する。なお、ACE阻害薬と本薬との併用は効能・効果外の使用方法となるが、本薬の重要な安全性情報であるため記載することには問題ないとする。申請者は、本回答提出後、添付文書について再度検討した結果、効能・効果に関する使用上の注意において、本薬の使用は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に限るとしたこと、このことは記載不要と判断したと回答した。

機構は、本薬の効能・効果等について誤解を招くことがないように、使用上の注意の記載等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。