イルベタン錠 50mg, 同 100mg
アバプロ錠 50mg, 同 100mg

第1部

(5)起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

塩野義製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社

1.5 目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1.5-1
1.5.1　起原又は発見の経緯..... 1.5-1
1.5.2　開発の経緯 1.5-2
1.5.2.1　外国における開発の経緯 1.5-2
1.5.2.2　国内における開発の経緯 1.5-2
1.5.2.2.1　非臨床開発の経緯..... 1.5-3
1.5.2.2.1.1　薬理試験..... 1.5-3
1.5.2.2.1.2　薬物動態試験..... 1.5-3
1.5.2.2.1.3　毒性試験..... 1.5-4
1.5.2.2.2　臨床開発の経緯..... 1.5-4
1.5.2.2.2.1　第1相試験..... 1.5-4
1.5.2.2.2.2　第2相試験..... 1.5-5
1.5.2.2.2.3　第3相試験..... 1.5-5
1.5.2.2.2.4　一般臨床試験及び長期投与試験..... 1.5-5
1.5.2.2.2.5　追加臨床試験..... 1.5-7
1.5.2.2.2.6　追加臨床試験2..... 1.5-8
1.5.2.2.3　まとめ 1.5-8
1.5.3　イルベサルタンの医療上の有用性 1.5-9
1.5.4　参考文献 1.5-10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1950 年代以降，薬剤による高血圧治療が行われるようになり，各種疫学調査から高血圧が脳卒中や心血管疾患の危険因子であることが明らかにされ，わが国でも高血圧治療により脳卒中死亡例は著しく減少した．しかし，現在でも高血圧症は日常診療で最も頻度の高い疾患とされており，生活習慣の欧米化，急速な高齢化も影響し，今後も高血圧症患者の増加が予測され，その対策は重要な課題である．また，近年メタボリックシンドロームとして診断基準が公表されたとおり，肥満に加え高血圧症，高脂血症，糖尿病の 2 つ以上を合併すると，それぞれの疾患が軽度でも動脈硬化性合併症の発症頻度が高まることが明らかとなっており，合併症予防の観点からも，高血圧症治療は今なお重要な課題である．

高血圧の成因は，交感神経系，内分泌系ホルモン等さまざまな因子が複雑に関係していると考えられている．その中でもレニン・アンジオテンシン系は，生体内における血圧調節に重要な役割を担っており，この系で生成されるアンジオテンシン II (以下，AII) は，血管に対する収縮作用，アルドステロンの分泌作用，神経末端からのカテコールアミンの放出作用，腎臓における Na・水再吸収の促進作用等によって血圧上昇に関与することに加えて，細胞の肥大化や増殖の促進作用等による心肥大や動脈硬化の進展にも重要な役割を果たしている．それ故，AII の作用を抑制する薬剤は，高血圧症患者において，降圧効果のみならず心血管系合併症の予防効果も期待される．

レニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤として，国内では 1983 年以降 10 数種のアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (以下，ACE 阻害薬) が臨床で広く使用されており，降圧作用だけでなく心血管系合併症の予防効果も期待できる薬剤であることが明らかとなったが，ACE 阻害薬服用者の 20～30%に空咳がみられること，まれに重篤な副作用として血管神経性浮腫が生じること等が臨床使用上の問題となっている [1, 2]．高血圧治療においては，未治療患者，血圧コントロール不十分な患者が多いことも臨床上の課題であり，その対策として QOL，服薬コンプライアンスといった質的な側面からの満足度も要求されている．AII 受容体拮抗薬 (以下，ARB) は，ACE 阻害薬と同様レニン・アンジオテンシン系に作用し，空咳等の副作用の少ない薬剤として開発が開始された．また，ARB は ACE 阻害薬と同様の合併症予防効果を持つことが期待され，近年報告されている各種大規模臨床試験では，各種臓器での合併症予防効果が証明され始めている．

イルベサルタン (治験成分記号：SR47436) は，フランス Sanofi 社 (現 sanofi-aventis 社) において，AII 受容体のうち AII タイプ 1 受容体 (AT_1 受容体) を選択的に遮断する薬理活性の高い経口投与可能な ARB として見出された化合物である．

イルベサルタンの化学構造式を図 1.5-1 に示す．

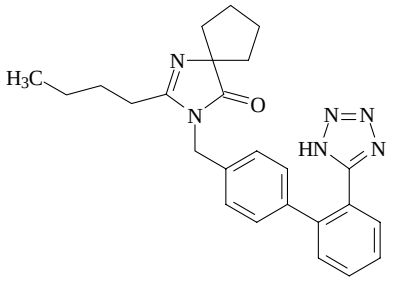

図 1.5-1　イルベサルタンの構造式

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 外国における開発の経緯

イルベサルタンは，1990 年以降，sanofi-aventis 社において高血圧症治療薬としての開発が進められ，第 2 相試験以降，米国 Bristol-Myers Squibb 社 (以下，Bristol 社) との共同開発となり，ヨーロッパ，米国を中心に高血圧症を対象とした臨床試験が行われ，有効性及び安全性が，プラセボ並びに他の降圧薬を対照とした二重盲検比較試験において確認された．これらの結果から，1996 年 9 月にヨーロッパ (中央審査方式) 及び米国において降圧薬として申請され，1997 年 8 月よりヨーロッパ各国及び米国において承認された．イルベサルタンは，世界ではロサルタン，バルサルタンに次ぐ ARB として，現在 86 ヵ国 (2008 年 1 月現在) で「1 日 1 回 150 mg，必要により 300 mg」の用法・用量にて市販されている．

なお，市販後に実施されたロサルタン，バルサルタンとの二重盲検比較試験において，イルベサルタンはロサルタン，バルサルタンと同等以上の降圧効果を示すことが確認されている (添付資料 5.3.5.1-15～17).

更に，2 型糖尿病で尿蛋白陽性の高血圧症患者を対象としたプラセボ及びアムロジピン (Ca 拮抗薬) との比較試験において，イルベサルタンはプラセボ，アムロジピンに比べ優れた尿中蛋白減少効果を有することが示唆された．引き続き欧米にて実施された大規模臨床試験の結果，プラセボ及びアムロジピンを対照薬とした大規模試験 (IDNT) では，1 次複合エンドポイント (血清クレアチニンの 2 倍上昇，末期腎疾患，総死亡) において，イルベサルタン群がプラセボ群及びアムロジピン群に比べ有意にリスクを低下させた [3]．プラセボを対照薬とした試験 (IRMA 2) では，1 次エンドポイント (糖尿病性腎症への移行率) において，イルベサルタン群がプラセボ群に比べ低値を示した [4]．これらの成績から，2001 年 9 月に糖尿病性腎症 (2 型糖尿病を合併する高血圧症における腎症) の効能追加の申請が行われ，ヨーロッパにおいては 2002 年 6 月に，米国においては 2002 年 9 月に ARB としてはじめて糖尿病性腎症の適応が承認されている．

1.5.2.2 国内における開発の経緯

イルベサルタンの開発の経緯を図 1.5-2 に示す．

1.5.2.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.2.1.1 薬理試験

(1) 効力を裏付ける試験

イルベサルタンの薬効薬理試験のうち，降圧作用及び高血圧性臓器障害抑制作用については，国内臨床試験以前から，主に sanofi-aventis 社において，ラットの各種実験的高血圧モデルや高レニン正常血圧サルを用いて実施された．その後，塩野義製薬株式会社 (以下，塩野義製薬) が SHRSP (脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット) を用いて降圧作用及び高血圧性臓器障害抑制作用を追加検討し，またブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (現ブリストル・マイヤーズ株式会社：以下，ブリストル社) が 5/6 腎摘出 SHR (高血圧自然発症ラット) を用いて腎障害に対する保護作用を検討した．*In vitro* 試験はすべて sanofi-aventis 社において検討された．その結果，イルベサルタンは *in vitro* 試験で AT_1 受容体に選択的に結合し，*in vivo* 試験では経口投与により持続的な降圧作用と臓器障害抑制作用を示すことが確認された．また，反復経口投与により高血圧の進展を抑制し，投与中止によるリバウンド現象も認められなかった．なお，作用機序に関連した変化として，血漿中レニン活性と AII 濃度の上昇及びアルドステロン濃度の低下が認められている．

(2) 安全性薬理試験

イルベサルタンの一般薬理試験は国内臨床試験開始前の 19[redacted] 年 [redacted] 月から sanofi-aventis 社で開始された．その後，一般薬理試験ガイドライン (平成 3 年 1 月 29 日 薬審薬第 4 号) を参考にブリストル社が一部の試験を追加した．その結果，イルベサルタンの高用量において，麻酔時間と痙攣発現潜時の延長，胃排泄能の抑制並びに尿比重，尿浸透圧，尿量及び尿中 Na^+ 排泄量の増加が認められた以外，起立性低血圧誘発作用を含めて特記すべき作用は認められなかった．

1.5.2.2.1.2 薬物動態試験

薬物動態試験については，国内臨床試験開始以前から，sanofi-aventis 社において，主にラット及びサルを用いた単回投与試験並びに反復投与試験が実施され，吸収，分布，代謝及び排泄に関する主な試験が実施された．国内においては 19[redacted] 年 [redacted] 月より，ラットにおいて，^{14}C-標識体あるいは非標識体を用いて，単回並びに反復投与時の薬物動態と共にイルベサルタンの吸収部位の検討を実施した．また，イルベサルタンは蛋白結合率が高いことから，蛋白結合部位に関する試験も併せて実施した．

イルベサルタンはラット及びサルにおいて良好に吸収され，高いバイオアベイラビリティを示し，ラットでは小腸の広範な部位から吸収された．ラットの組織内分布試験では，投与後 2 時間に大部分の組織で放射能濃度は最高に達し，投与後 96 時間には多くの組織で定量限界以下に低下した．イルベサルタンの血清蛋白結合率は，ラットで 92～96%，サルで 90～94%，ヒトで約 97%であり，ヒト血清アルブミンに対して高い結合率を示した．血漿中には主に未変化体として存在し，胆汁中及び尿中にグルクロン酸抱合体，*N*-脱アルキル体の水酸化体，酸化体，水酸化体及び開環体とその水酸化体が検出された．尿中に未変化体はほとんど排泄されなかった．イルベサルタンの主排泄経路は，胆汁経由の糞排泄であった．

1.5.2.2.1.3 毒性試験

国内臨床試験開始までに，sanofi-aventis 社において，毒性試験 (単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，胚・胎児発生に関する試験，遺伝毒性試験) 並びに海外臨床試験が実施されており，国内で治験を開始するにあたり安全性上の問題はないものと判断した. 国内臨床試験開始後も，治験の進捗に合わせ，海外で反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，がん原性試験，局所刺激性試験及び復帰突然変異試験を，国内で抗原性試験を順次実施した.

ラット及びサルの反復投与毒性試験での主な毒性所見として，体重増加抑制，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少，血中クレアチニン・尿素値の増加がみられたが，これら作用のほとんどは ACE 阻害薬あるいは他の ARB においても同様に認められている変化であり，いずれも休薬により回復あるいは回復傾向を示した. がん原性試験では，マウス及びラットにおいてがん原性は認められなかった．遺伝毒性試験，局所刺激性試験及び抗原性試験の結果はいずれも陰性であった．生殖発生毒性試験 (ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験，ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験) では，胎児に腎臓及び尿管の異常と皮下水腫が，また出生児に体重増加抑制が哺育期にみられた．ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では，催奇形性は認められなかった.

1.5.2.2.2 臨床開発の経緯

国内の臨床試験は，「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号) 」 (旧 GCP) 又は「医薬品の臨床試験の実施の基準 (平成 9 年 3 月 27 日省令第 28 号) 」(新 GCP) を遵守して実施した．また国内の有効性及び安全性評価のための臨床試験は「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて (平成元年 3 月 31 日薬審 1 第 8 号) 」 (以下，旧ガイドライン) 又は「降圧薬の臨床評価に関する原則について (平成 14 年 1 月 28 日医薬審発第 0128001 号) 」 (以下，新ガイドライン) に準拠して実施，評価を行った.

1.5.2.2.2.1 第 1 相試験

わが国におけるイルベサルタンの第 1 相試験は，カプセル剤を用いて，先行する海外臨床試験成績を参考に 25 mg を中心に実施した. 5～200 mg 単回投与試験 (添付資料 5.3.3.1-02) では，副作用として体位変化時に立ちくらみ等が発現したが，副作用発現率と用量との相関性はみられず，忍容性は良好であった．また Cmax，AUC は 5～100 mg までは投与量比例性を示し，血漿レニン活性及び濃度は 100 mg までほぼ用量に依存して上昇した．25 mg での食事の影響試験 (添付資料 5.3.1.1-01) では，食事により Cmax の低下傾向，AUC の有意な減少 ($P<0.05$) がみられたが，AUC は空腹時に比べ 16%の低下であり，薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた．50 mg 7 日間反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-04)，前期第 2 相試験後に実施した 100 mg 7 日間反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-05) では，いずれの用量でも忍容性に問題はなく，血漿中濃度は投与後 3～4 日で定常状態に達し，蓄積性はみられなかった．また，単回，反復投与試験ともイルベサルタンの未変化体は尿中にはほとんど排泄されなかった.

1.5.2.2.2.2 第 2 相試験

前期第 2 相試験として，軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に，6.25～50 mg 1 日 1 回漸増投与によるパイロット試験 (添付資料 5.3.5.2-09) 並びに血圧日内変動試験 (添付資料 5.3.5.2-08) を実施した．8～10 週間投与によるパイロット試験では，判定不能例を除いた 50 mg までの累積降圧率は 74.1% (20/27 例) と類薬に匹敵する降圧作用が確認され，入院例を対象に 4～21 日間投与した血圧日内変動試験では投与 23 時間後を含む大部分の観測時点において収縮期血圧及び拡張期血圧の有意な低下が認められ，1 日 1 回投与の妥当性が示唆された．またいずれの試験でも安全性に大きな問題はなかった．

後期第 2 相単独投与試験 (添付資料 5.3.5.2-01) では，12.5～100 mg を 1 日 1 回，10～12 週間，漸増投与法にて検討し，判定不能例を除いた降圧率は 12.5 mg で 13.2% (15/114 例)，25 mg で 38.6% (44/114 例)，50 mg で 57.0% (65/114 例)，100 mg で 65.8% (75/114 例) であり，至適用量幅は 50～100 mg であることが示唆された．単独投与試験と並行して実施した利尿薬との併用試験 (添付資料 5.3.5.2-02) でも安全性に特記すべき問題はなく，良好な降圧効果が確認された．

1.5.2.2.2.3 第 3 相試験

第 3 相試験として，軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に，ACE 阻害薬であるマレイン酸エナラプリル (以下，エナラプリル) を対照薬とした二重盲検比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) を実施した．試験方法は，イルベサルタン 50～100 mg 又はエナラプリル 5～10 mg 1 日 1 回，12 週間，漸増投与法で実施し，降圧率を主要評価項目とする非劣性試験とした．累積降圧率はイルベサルタン群 73.5% (97/132 例)，エナラプリル群 74.0% (94/127 例) であり，同等限界を 10% としたハンディキャップ方式による非劣性の検定結果は p=0.040 と，イルベサルタンのエナラプリルに対する非劣性が検証された．副作用 (自他覚症状及び臨床検査値異常変動) 発現率はイルベサルタン群 23.0% (31/135 例)，エナラプリル群 36.5% (50/137 例) とイルベサルタン群が有意に低く (P=0.017)，特に咳の発現率に差がみられた (P<0.001)．

1.5.2.2.2.4 一般臨床試験及び長期投与試験

上記試験以外に，後期第 2 相及び第 3 相試験と並行して以下の一般試験及び長期投与試験を実施した．

(1) 重症高血圧症試験，腎障害を伴う高血圧症試験 (添付資料 5.3.5.2-03，5.3.5.2-04)

それぞれイルベサルタン 12.5～100 mg を 1 日 1 回，外来患者には 4～10 週間，入院患者には 2～4 週間漸増投与法により投与し，有効性，安全性を検討した．重症高血圧症，腎障害を伴う高血圧症のいずれにおいても，軽・中等症本態性高血圧症と同様の用法・用量で使用可能であることが確認された．

(2) 血清脂質・糖代謝試験 (添付資料 5.3.5.2-06)

イルベサルタン 1 日 1 回 50～100 mg 12 週間投与では，脂質・糖代謝機能検査値に悪影響を及ぼさないことが確認された．

(3) ABPM 試験 (非盲検) (添付資料 5.3.5.2-07)

入院患者を対象に，イルベサルタン 1 日 1 回 50 mg，100 mg をそれぞれ 6 日間投与し血圧日

内変動を検討した．イルベサルタン投与により血圧日内変動に対する影響は観察されず，夜間過降圧がみられないこと，交感神経系に影響を及ぼさないことが確認されたが，100 mg 投与時のトラフ/ピーク比 (以下，T/P 比) が 0.5 を下回っていた．

(4) 長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2-10，5.3.5.2-11)

長期投与試験として，後期第 2 相試験 (添付資料 5.3.5.2-01，5.3.5.2-02) からの継続患者を対象として 1 年間投与した長期投与試験 (1) (添付資料 5.3.5.2-10)，1 日 1 回 50～100 mg 6 ヵ月間投与による長期投与試験 (2) (添付資料 5.3.5.2-11) を実施した. いずれの試験でも降圧効果の持続性が確認され，副作用発現頻度の増加及び長期投与による遅発性の副作用の発現を示唆する所見はみられなかった．

(5) BE 試験 (1) (添付資料 5.3.1.2-01)

イルベサルタンの臨床試験はカプセル剤で開始したが，後期第 2 相試験中に錠剤が開発されたため，カプセル剤と錠剤との BE 試験 (1) (添付資料 5.3.1.2-01) を実施した．その結果，両製剤間の生物学的同等性が確認されたため，以後の試験では錠剤 (旧処方の錠剤) を使用した．

更に，日本人健康成人における薬物動態と海外で実施の白人健康成人における薬物動態試験結果を比較し，単回及び反復投与時とも両人種の薬物動態に差は認められなかった．したがって，高血圧症患者での薬物動態，内因性要因の検討，薬物相互作用については海外での試験結果を用いて考察した．また海外で実施の長期投与試験では 3 年間にわたる検討が行われていたこと等から，海外で実施の長期投与試験も評価資料として引用した．

(6) 高血圧症患者での薬物動態 (添付資料 5.3.3.2-01～02)

イルベサルタン 100 mg 1 日 1 回 29 日間投与試験, イルベサルタン 300 mg 1 日 1 回 29 日間投与試験にて，Cmax 及び AUC は健康成人と比較しやや高い値ではあったが，大差はないと考えられた．

(7) 内因性要因の検討 (添付資料 5.3.3.3-01～07)

年齢によるイルベサルタンの薬物動態への影響を検討するため，海外において健康成人を対象とした 3 試験が行われ，高齢者群では若年者群と比較し Cmax 及び AUC は高く推移したが，その影響は臨床上重要ではないと考えられた．性別の影響については，健康成人及び高血圧症患者を対象とした試験より，女性において血漿中濃度が高くなる可能性はあるもののその程度は小さく，性別はイルベサルタンの薬物動態に対して臨床上重要な影響を与えないと考えた．腎機能障害者，透析患者，腎機能正常被験者を対象とした試験では，イルベサルタンの薬物動態は腎機能低下の影響を受けにくく，また透析による除去もほとんどなかった．軽・中等度の肝硬変患者，肝機能正常被験者を対象とした試験では，イルベサルタンの薬物動態は肝機能低下の影響を受けにくく，蓄積性はみられなかった．うっ血性心不全患者及び健康成人を対象とした試験では，心不全患者と健康成人の薬物動態に有意差は認められなかった．したがって，薬物動態の観点からは，高齢者，性別 (女性)，腎機能障害患者，軽・中等度肝硬変患者，うっ血性心不全患者に対して投与量調整の必要はないと考えられた．

(8)　外因性要因の検討 (添付資料 5.3.1.1-01～03，5.3.3.4-01～08)

食事の影響に関して，国内では食事摂取により有意な AUC の減少が認められたがその差は16%とわずかであること，海外試験では食事摂取による Cmax 及び AUC の有意な変化は認められなかったことから，イルベサルタンの薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた．薬物相互作用については，ワルファリン，ジゴキシン，ニフェジピン，制酸剤 (水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム)，トルブタミド，シンバスタチン及びヒドロクロロチアジドとの相互作用が検討され，いずれの薬剤と併用した場合でも，イルベサルタンあるいは併用薬の薬物動態に変化はなかった．

(9)　海外長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2-12)

1～3 年間にわたりイルベサルタン 1 日 1 回 10～300 mg を投与した場合でも，長期投与に起因する安全性上の問題は認められなかった．また副作用の発現率は，国内における長期投与試験と大きな差はないと考えられた．

1.5.2.2.2.5 追加臨床試験

以上の非臨床試験及び臨床試験から，イルベサルタンが既承認類薬である ACE 阻害薬に劣らない降圧効果と優れた安全性を持つ有用な降圧薬であることが確認され，かつ，用法・用量及び使用上の注意に関して必要な情報が得られたと考え，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，医薬品機構 (当時) において治験相談 ([redacted]第 [redacted] 号) を実施した．その結果，[redacted]との助言を得た．

更に，[redacted]について，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，医薬品機構 (当時) において治験相談 ([redacted]第 [redacted] 号) を行った上で，以下の追加臨床試験を実施した．

(1)　高用量試験 (添付資料 5.3.5.1-03)

イルベサルタン 1 日 1 回 100 mg 6 週間投与で血圧が正常化しなかった症例に，100 mg あるいは 200 mg を無作為に割付し，更に 6 週間投与して，有効性，安全性を比較検討した．その結果，血圧正常化率は，100 mg 群が 24.6% (14/57 例)，200 mg 群が 15.8% (9/57 例) と 100 mg 群が 200 mg 群を上回っていたが，これは観察期の収縮期血圧の患者分布に偏りがみられたことが原因と考えられた．降圧率は 100 mg 群 52.6% (30/57 例)，200 mg 群 61.4% (35/57 例) と，200 mg 群が高かった．また 100 mg，200 mg とも安全性に問題はなかったことから，必要に応じ 200 mg まで増量することが適当であると判断した．

(2)　プラセボ対照 ABPM 試験 (添付資料 5.3.5.1-01)

イルベサルタン 1 日 1 回 100 mg 6 週間投与での 24 時間平均血圧における下降度は，プラセボに比し有意に下降しており (収縮期血圧：P=0.0001，拡張期血圧：P=0.0004)，T/P 比も 0.5 以上を示した．副作用 (自他覚症状) の発現率はイルベサルタン群 5.1% (2/39 例)，プラセボ群 12.5% (5/40 例)，副作用 (臨床検査値異常変動) の発現率はイルベサルタン群 5.1% (2/39 例)，プラセボ群 10.0% (4/40 例) と，ほぼ同程度の安全性を示した．

以上の国内臨床試験成績並びに海外臨床試験成績により，国内での降圧効果と安全性が確認されたと判断し，20[redacted] 年 [redacted]月に「新有効成分医薬品」として承認申請を行った.

1.5.2.2.2.6 追加臨床試験 2

(1) ロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04)

上記申請後，医薬品医療機器審査センター (当時) における審査過程で，申請した資料では上限用量設定の妥当性が十分示されているとは言い難いとの結論に至り，20[redacted] 年 [redacted]月に申請を取り下げた．20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に医薬品医療機器総合機構において治験相談を実施し ([redacted] 第[redacted] 号), [redacted]助言を得て, イルベサルタン 200 mg とロサルタンカリウム (以下，ロサルタン) の上限用量である 100 mg との非劣性試験 (添付資料 5.3.5.1-04) を実施した．投与期間は 8 週間，主要評価項目は新ガイドラインに準拠しトラフ時拡張期血圧の下降度とした．トラフ時拡張期血圧の下降度はイルベサルタン群 9.4 mmHg，ロサルタン群 9.2 mmHg であり，両群間の観察期収縮期血圧及びレニン活性による調整平均の差は 0.21 mmHg，95%信頼区間は -1.40～1.81 mmHg と，下限が事前に定めた -2.2 mmHg より大きかったことから，イルベサルタン 200 mg のロサルタン 100 mg に対する非劣性が検証された. また同時期に測定したピーク時血圧による降圧率はイルベサルタン群 66.7% (126/189 例), ロサルタン群 59.1% (114/193 例) であった．副作用 (自他覚症状) 発現率は，イルベサルタン群 9.1% (18/198 例)，ロサルタン群 11.6% (23/198 例)，副作用 (臨床検査値異常変動) 発現率は，イルベサルタン群 15.7% (31/198 例)，ロサルタン群 12.6% (25/198 例) といずれも差はなかった.

(2) BE 試験 (2) (3) 及び PK 試験 (添付資料 5.3.1.2-02，5.3.1.2-03，5.3.3.1-01)

ロサルタンとの比較試験開始後，[redacted]小型化した錠剤 (申請処方の錠剤) が開発されたため，旧処方の錠剤 100 mg と申請処方の錠剤 100 mg との BE 試験 (2) (添付資料 5.3.1.2-02)，旧処方の錠剤 100 mg と申請処方の錠剤 50 mg × 2 錠の BE 試験 (3) (添付資料 5.3.1.2-03) を実施し，いずれも生物学的同等性が確認された．また申請処方の錠剤を用いた 50，100，200 mg の薬物動態試験 (添付資料 5.3.3.1-01) を実施し，Cmax 及び AUC は投与量に依存し増加することを確認した.

1.5.2.2.3 まとめ

非臨床試験，海外臨床試験を参考に，軽・中等症本態性高血圧症，重症高血圧症，腎障害を伴う高血圧症を対象とした国内臨床試験成績から，本邦におけるイルベサルタンの高血圧症に対する有効性並びに安全性が確認された．特に国内で実施された比較対照試験において，エナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) ではイルベサルタン 50～100 mg のエナラプリル通常用量 (5～10 mg) に対する非劣性が検証され, 副作用発現率もイルベサルタンが有意に低く, イルベサルタン通常用量 (50～100 mg) の妥当性が確認された．高用量試験 (添付資料 5.3.5.1-03) では，患者背景の偏りから主要評価項目とした血圧正常化率では 200 mg 群よりも 100 mg 群が高かったものの，降圧率は 100 mg 群よりも 200 mg 群が高かったことから上限用量としての 200 mg 設定の妥当性が窺われ，また 100 mg，200 mg の安全性が確認された．プラセボ対照 ABPM 試験 (添付資料 5.3.5.1-01) ではイルベサルタン 100 mg のプラセボに対する有意

な降圧作用及びプラセボと同程度の安全性が確認され，更にロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04) ではイルベサルタン 200 mg のロサルタン上限用量 (100 mg) に対する非劣性が検証され，イルベサルタン上限用量 (200 mg) の妥当性も確認された．

安全性に関して，国内臨床試験における自他覚症状の有害事象は，イルベサルタン安全性評価対象例で 898 例中 423 例 (47.1%) に発現し，そのうちイルベサルタンとの因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は 117 例 (13.0%) であった．プラセボ，ロサルタン安全性評価対象例での副作用 (自他覚症状) 発現率はそれぞれ 12.5% (5/40 例), 11.6% (23/198 例) とイルベサルタンでの発現率と差はなかったが，エナラプリルの副作用発現率は 29.2% (40/137 例) と，イルベサルタンでの発現率より高かった．臨床検査値異常変動は，イルベサルタン安全性評価対象例 (臨床検査値評価例) で 896 例中 271 例 (30.2%) に発現し，そのうちイルベサルタンとの因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動 (副作用) は 140 例 (15.6%) であった．プラセボ, エナラプリル又はロサルタン安全性評価対象例 (臨床検査値評価例) での臨床検査値異常変動 (副作用) 発現率はそれぞれ 10.0% (4/40 例)，12.2% (16/131 例)，12.6% (25/198 例) と，イルベサルタンでの発現率と差はなかった．また，発現した有害事象 (自他覚症状) と投与量，投与期間との関連性は認められなかった．国内長期投与試験でも長期投与による新たな有害事象の発現や，既知有害事象の発現頻度の増加傾向は見られず，海外長期臨床試験においても，長期投与以外の試験で認められた有害事象のほかに新たな種類の有害事象の発現はなかった．

以上の国内臨床試験成績並びに海外臨床試験成績により，国内での降圧効果と安全性が確認されたと判断し，以下の内容で承認申請を行うこととした．

申請品目：イルベタン錠 50 mg，イルベタン錠 100 mg (塩野義製薬株式会社)
アバプロ錠 50 mg，アバプロ錠 100 mg (大日本住友製薬株式会社)

効能・効果 (案) ：高血圧症
用法・用量 (案) ：通常，成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg 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が，1 日最大投与量は 200 mg までとする．

1.5.3 イルベサルタンの医療上の有用性

イルベサルタンは，米国高血圧合同委員会第 7 次報告 (JNC 7 2003) において第一次選択薬とされており [5]，他の ARB と同様に副作用が少なく，高血圧症治療の継続に有用とされている薬剤の一つである．国内の臨床試験成績からも，降圧効果が確認され，特記すべき副作用は認められず，プラセボと同程度の副作用発現率であることも確認された．これらのことから，QOL，服薬コンプライアンスの点からも有用な薬剤と考えられ，更に薬物相互作用が少なく，高齢者，腎障害患者，軽・中等度肝硬変患者で用量調整が不要と考えられることからも，使用しやすい薬剤であると考えられた．

また，高血圧治療の最終目的は高血圧に起因する合併症予防であるが，ARB においても，各

種臓器での合併症予防効果の検討を目的とした大規模臨床試験が実施され，心不全に対する効果 (ELITE II [6]，Val-HeFT [7]，CHARM [8])，糖尿病性腎症に対する効果 (IDNT [3]，IRMA 2 [4]，RENAAL [9]) 等が報告されている．これらの結果を踏まえ，日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2004 では，ARB の積極的な適応として心不全，腎障害，糖尿病等が推奨されている [1]．

上記大規模臨床試験のうち，イルベサルタンは糖尿病性腎症に対する試験 (IDNT [3]，IRMA 2 [4]) において，腎保護作用を示す成績が報告されており，上記ガイドラインのエビデンスのひとつとなっている．また海外では，心不全患者に対する臨床試験 (I-PRESERVE)，心房細動患者に対する臨床試験 (ACTIVE) 等，各種大規模臨床試験が実施されており，イルベサルタンは高血圧治療のみならず，各種臓器での合併症予防効果が期待される薬剤である．

1.5.4 参考文献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン 2004．ライフサイエンス出版，東京，2004.
2) 猿田 享男，荒川 規矩男，飯村 攻，阿部 圭志，松岡 博昭，中野 赳 他．高血圧患者に対する塩酸イミダプリルの有用性，特に空咳発現について．マレイン酸エナラプリルを対照薬とした比較検討－多施設共同 空咳発現頻度調査－．新薬と臨床 1998; 47: 249-82.
3) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al*. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
4) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.
5) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al*. The seventh report of the Joint national committee on prevension, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
6) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, *et al*. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
7) Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
8) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, *et al*. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.
9) Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.

図 1.5-2　イルベサルタンの開発の経緯図

資料区分	試験項目		国内	海外	[redacted]	添付資料番号
品質に関する試験	原薬	特性，製造 [2)]		○		3.2.S.1-01, 3.2.S.2-01, 3.2.S.3-01～02, 3.2.S.6-01
			○			3.2.S.3-03
		品質評価 [2)]	○			3.2.S.4-01, 3.2.S.5-01
		安定性 [2)]		○		3.2.S.7-02
			○			3.2.S.7-01
	製剤	製剤開発，製造 [2)]	○			3.2.P.1-01, 3.2.P.2-01, 3.2.P.3-01, 3.2.P.7-01
		品質評価 [2)]	○			3.2.P.4-01, 3.2.P.5-01, 3.2.P.6-01
		安定性 [2)]	○			3.2.P.8-01～06
薬理試験	効力を裏付ける試験 [2)]			○		4.2.1.1-01,02, 4.2.1.1-04～15
			○			4.2.1.1-03
	副次的薬理試験 [3)]			○		4.2.1.2-01～03
			○			4.2.1.2-04
	安全性薬理試験 [3)]			○		4.2.1.3-01, 03～06
			○			4.2.1.3-02
薬物動態試験	分析法･バリデーション [3)]			○		4.2.2.1-01～04
			○			4.2.2.1-05
	吸収，分布，代謝，排泄の試験 [3)]			○		4.2.2.2-02, 04, 06 4.2.2.3-01～12 4.2.2.4-01～15 4.2.2.5-01～07
			○			4.2.2.2-01, 03, 05 4.2.2.3-13

資料区分	試験項目	国内	海外	[redacted]	添付資料番号
毒性試験	単回投与毒性		○		4.2.3.1-01
	反復投与毒性		○		4.2.3.2-01～03
			○		4.2.3.2-04～07
	遺伝毒性		○		4.2.3.3-01～09
	がん原性		○		4.2.3.4-01～02
	生殖発生毒性		○		4.2.3.5-01～04
	その他の試験 [2)]		○		4.2.3.6-01
		○			4.2.3.7-01
臨床試験関連	生物薬剤学 [1, 2, 3)]		○		5.3.1.4-02
		○			5.3.1.1-01 5.3.1.2-01～03 5.3.1.4-01
	ヒト生体試料		○		5.3.2.1-01 5.3.2.2-01～05 5.3.2.3-01
	臨床薬物動態 [1, 2)]		○		5.3.3.1-03, 06 5.3.3.3-01～03 5.3.3.4-01～07
		○			5.3.3.1-01, 02, 04 5.3.3.1-05, 07 5.3.3.3-04

資料区分	試験項目	国内	海外	[redacted]	添付資料番号
臨床試験関連	パイロット[1)]	○			5.3.5.2-09
	血圧日内変動[1)]	○			5.3.5.2-08
	単独投与[2,3)]	○			5.3.5.2-01
	併用[2,3)]	○			5.3.5.2-02
	長期投与（1）[2,3)]	○			5.3.5.2-10
	腎障害[2,3)]	○			5.3.5.2-04
	重症[2,3)]	○			5.3.5.2-03
	ｴﾅﾗﾌﾟﾘﾙ比較[2,3)]	○			5.3.5.1-02
	腎実質[3)]	○			5.3.5.2-05
	長期投与（2）[2,3)]	○			5.3.5.2-11
	ABPM 試験[3)]	○			5.3.5.2-07
	脂質・糖代謝[2)]	○			5.3.5.2-06
	高用量[2,3)]	○			5.3.5.1-03
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ対照[2,3)]	○			5.3.5.1-01
	ﾛｻﾙﾀﾝ比較[2)]	○			5.3.5.1-04
	海外長期投与		○		5.3.5.2-12

国内で実施した試験の担当会社：

1）日本サノフィ株式会社（現サノフィ・アベンティス株式会社），2）塩野義製薬株式会社，3）ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（現ブリストル・マイヤーズ株式会社）