

2) BE 試験

① 221-402(4) 試験 (5.3.1.2-01 <19■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性 20 例を対象に、本薬 25mg カプセル 1 カプセルと 25mg 錠 1 錠の経口投与時の BE について検討する目的で、非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が行われた。被験者 20 例を A 群及び B 群に各 10 例ずつに分け、前期及び後期に、本薬 25mg (25mg カプセル 1 カプセル又は 25mg 錠 1 錠) を、空腹時 (投与前絶食 10 時間以上) に 1 回経口投与した。

有害事象はいずれの投与でも認めなかった。臨床検査値異常変動は、25mg カプセル投与で 3 例に 3 件 (総ビリルビン (以下、T-Bil) 上昇、クレアチンキナーゼ (以下、CK) 低下、尿沈渣 (白血球) 異常各 1 件)、25mg 錠投与で 4 例に 4 件 (Hb 低下、総コレステロールの上昇、総コレステロールの低下、総蛋白低下各 1 件) に認められたが、いずれも治療薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認めなかった。

② E2216 試験 (5.3.1.2-02 <20■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本薬 100mg 小型錠 1 錠と 100mg 錠 1 錠の BE を検討する目的で、非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が行われた。被験者 30 例を A 群及び B 群に各 15 例ずつに無作為割付け後、第 I 期及び第 II 期に、本薬 100mg (100mg 小型錠 1 錠又は 100mg 錠 1 錠) を、空腹時 (投与前絶食 10 時間以上、投与後 4 時間絶飲・絶食) に 1 回経口投与した。なお、第 II 期投与前に有害事象 (悪心、頭痛及び嘔吐) が発現した 1 例は、第 II 期の治験薬投与 (本薬 100mg 錠 1 錠) は行わなかった。

有害事象は、本薬 100mg 錠 1 錠投与では、1/29 例 2 件 (頭痛及び異常便) を認め、100mg 小型錠 1 錠投与では 3/30 例 5 件 (尿中細菌検出 2 件、悪心・頭痛・嘔吐各 1 件) を認めた。臨床検査値異常変動とされた症例は、尿中細菌検出 2 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認めなかった。

③ E2217 試験 (5.3.1.2-03 <20■■年■■月〜20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本薬 50mg 小型錠 2 錠と 100mg 錠 1 錠の BE を検討する目的で、非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が行われた。各群 15 例ずつに無作為割付け後、第 I 期及び第 II 期に、本薬 50mg 小型錠 2 錠又は 100mg 錠 1 錠を空腹時 (投与前絶食 10 時間以上、投与後 4 時間絶飲・絶食) に 1 回経口投与した。

有害事象は、本薬 50mg 小型錠 2 錠投与では 0/30 例、本薬 100mg 錠 1 錠投与では 2/30 例 2 件 (血管迷走神経性失神及び感覚減退) 発現した。程度は軽度で、いずれも本薬との因果関係が否定された。臨床検査値異常変動はなく、死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

3) PK 試験 (小型錠) (5.3.3.1-01 : 試験番号 E2218 <20■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性 18 例を対象に、申請予定製剤である本薬小型錠を用い、50、100、200mg 単回経口投与時の薬物動態を検討する目的で、非盲検 3 用量 3 期クロスオーバー試験が行われた。各群 6 例に無作為割付け後、第 I 期、第 II 期及び第 III 期に、本薬 50mg (50mg 錠 1 錠)、100mg (100mg 錠 1 錠) 又は 200mg (100mg 錠 2 錠) を、空腹時に 1 回経口投与した。

有害事象は、50mg 投与時に 2/18 例 2 件（血中 CK 増加及び ALT 増加）、100mg 投与時に 2/18 例 2 件（尿中細菌）認め、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は認めなかった。

4) 国内第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-02：試験番号 TDU2486<19■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性 36 例を対象に、本薬単回経口投与における安全性、薬物動態及び薬理作用を検討する目的で、プラセボ対照単盲検試験が実施された。5、10、25、50、100、200mg 群（各実薬 4 例、プラセボ 2 例）を低用量群から順次経口投与した。

有害事象は、本薬群で 8/24 例 9 件（5mg 群 4 例、25mg 群 1 例、200mg 群 3 例）、プラセボ群で 7/12 例 11 件であり、いずれも軽度であった。本薬群の主な内訳は、立ちくらみ 6 件、頭痛 2 件であった。臨床検査値の異常変動は、みられなかった。重篤な有害事象は認めなかった。

5) 国内第 I 相反復投与試験（50mg）（5.3.3.1-04：試験番号 TDR2522 <19■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性 9 例（本薬群 6 例、プラセボ群 3 例）を対象に、本薬 50mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

有害事象は、本薬群 3/6 例 5 件、プラセボ群 1/3 例 1 件に発現し、本薬群では立ちくらみ 2 件、のどの痛み・せき・鼻汁が各 1 件であり、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は認めなかった。

6) 国内第 I 相反復投与試験（100mg）（5.3.3.1-05：試験番号 TDR2922 <19■■年■■月>）

日本人健康成人男性 9 例（本薬群 6 例、プラセボ群 3 例）を対象に、本薬 100mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬理作用を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

有害事象は認めなかった。臨床検査値異常変動も認めなかった。

7) 高齢者での PK 試験（5.3.3.3-01：試験番号 PPK2198<19■■年■■月～19■■年■■月>）

健康高齢者及び若年者 32 例を対象に、本薬反復投与による薬物動態への影響、年齢による本薬の薬物動態への影響及び高齢者群における腎機能の程度による薬物動態への影響について検討する目的で、非盲検 3 群間並行比較試験が行われた。グループ 1（高齢被験者）：65 歳から 80 歳の男女、CLcr 値 45～60mL/min、グループ 2（高齢被験者）：65 歳から 80 歳の男女、CLcr 値 60mL/min 以上、グループ 3（若年被験者）：18 歳から 35 歳の男性、CLcr 値 90mL/min 以上とし、1 日目に本薬 25mg を単回経口投与し、引き続き 4 日目から 11 日目まで 8 日間反復経口投与した。中止・脱落の 2 例（グループ 2：患者の希望による 1 例、グループ 3：初回投与前の肝酵素上昇による 1 例）を除く 30 例（グループ 1：10 例、グループ 2：10 例、グループ 3：10 例）では投与完了した。

有害事象は、グループ1 でめまい、鼻炎が各1例、グループ2 で起立性低血圧、神経痛が各1例、グループ3 で胃腸障害、頭痛、ウイルス感染が各1例であり、起立時低血圧のみ因果関係ありと判断された。臨床検査値異常変動は、赤血球数減少及びHb減少が各1例、尿中ケトンが15例に検出された。重篤な有害事象は認めなかった。

8) 腎障害患者での PK 試験 (5.3.3.3-02 : 試験番号 CV131-011<19■■年■■月~19■■年■■月>)

腎機能正常者、軽度・中等度及び重度の腎機能障害者男女(計画時48例)を対象に、本薬単回及び反復投与を行い、腎機能の程度による本薬の薬物動態への影響、薬物動力及び安全性について検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。グループ1 : 腎機能正常例 (CLcr : 75mL/min/1.73m²以上)、グループ2 : 軽、中等度腎機能障害例 (CLcr : 30~74mL/min/1.73m²)、グループ3 : 高度腎機能障害例 (CLcr : 30mL/min/1.73m²未満の非透析患者)、グループ4 : 透析例とし、グループ1~3には本薬100mgを1日1回8日間反復投与とし、グループ4には本薬300mgを1日1回9日間反復投与した。登録された40例(各グループ10例)のうち、グループ4の1例は血圧上昇のため中止し、その1例を除く39例では投与完了した。

有害事象は、グループ1で2例2件(頭痛2件)、グループ2で2例2件(浮腫、頭痛)、グループ3で4例6件(頭痛3件、頻脈、下痢、悪心/嘔吐各1件)、グループ4で4例5件(咽頭炎2件、血糖低下、悪心/嘔吐、頭痛各1件)発現した。臨床検査値異常変動はグループ4で5件(リンパ球低値、血中尿素窒素(以下、BUN)高値、アルブミン低値、リン酸高値、低血糖各1件)認められた。重篤な有害事象は1例に認められ、詳細は以下の通りである。37歳女性の透析患者で、インスリン依存性糖尿病と高血圧症があり、低血糖が発現した。本試験のDay7に施設に戻ったところ、血糖が400mg/dLを超えており、通常型インスリンを4単位自己注射した。翌朝覚醒せず、血糖は17mg/dLであった。ブドウ糖静脈内投与後、速やかに回復し、治験は継続して完了した。過去にも類似の低血糖エピソードがあり、本薬との因果関係はなしとされた。

9) 肝硬変患者での PK 試験 (5.3.3.3-03 : 試験番号 CV131-014<19■■年■■月~■■月>)

健康被験者及び肝硬変患者(Child-Pugh分類AまたはB)20例(各10例)を対象に、本薬単回及び反復投与を行い、肝機能の低下による本薬の薬物動態への影響、薬理作用及び安全性について検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本薬300mgを7日間1日1回投与とした。

有害事象は、3例5件発現した。肝硬変患者群では2例3件(消化不良、下痢・鼓腸)、健康被験者群では1例2件(帯状疱疹性水痘感染・筋けいれん)が発現した。臨床検査値異常変動は、肝硬変患者群6件(リンパ球数減少3件等)、健康被験者群7件(Ht減少2件等)であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

10) 薬物相互作用試験

① ワルファリンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01、02 : 試験番号 CV131-019a、

CV131-019b <19■■年■■月～■■月>

健康成人男性 17 例を対象に、定常状態時でのワルファリンの薬理作用に及ぼす本薬併用投与の影響について検討する目的で、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。ワルファリンを 21 日間 1 日 1 回投与（1 日目：10mg、2～21 日目：2.5～10mg）し、15～21 日目に本薬もしくはプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復併用投与した。22 日目にビタミン K 20mg を経口投与した。中止・脱落 1 例（個人的理由による）を除く 16 例（本薬群 8 例、プラセボ群 8 例）では投与完了した。

2 週間のワルファリン投与後にプロトロンビン時間比（以下、PTR）は 1.3～1.6 に達し、15 日目に無作為割付を行った。本薬投与群とプラセボ群の 15 日目と 22 日目の PTR 値の変化量の差は 0.043（ $p = 0.669$ ：15 日目の PTR 値を共変量とした共分散分析、95%信頼区間：-0.172～0.259）とわずかであった。有害事象は認めなかった。

② ジゴキシンの薬物相互作用試験（5.3.3.4-03：試験番号 CV131-024 <19■■年■■月～■■月>）

健康成人男性 10 例を対象に、定常状態時でのジゴキシンの薬物動態に及ぼす本薬併用投与の影響について検討する目的で、非盲検反復投与試験が実施された。用法・用量は、1 日目にジゴキシリン 0.25mg を 1 日 4 回（6 時間毎）、2～7 日目に 0.25mg を 1 日 1 回経口投与し、8～14 日目にジゴキシリン 0.25mg と本薬 150mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

有害事象（自他覚症状）は、ジゴキシリン単独投与時に頭痛が 1 件認められ、ジゴキシリンと本薬の併用投与時に有害事象が 4 件（腹部痙攣、頭痛、ふらつき、顔面紅潮）認められた。有害事象（臨床検査値異常変動）は認めず、重篤な有害事象は認めなかった。

③ ニフェジピンの薬物相互作用試験（5.3.3.4-04：試験番号 CV131-017 <19■■年■■月～■■月>）

健康成人男性 13 例を対象に、定常状態時での本薬及びロサルタンの薬物動態に及ぼすニフェジピン併用投与の影響について検討する目的で、非盲検無作為割付 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、各被験者に、以下の 4 処理をクロスオーバーデザインにより実施した。①本薬 1 日 1 回 300mg 単独投与を 4 日間、②本薬 1 日 1 回 300mg とニフェジピン 1 日 1 回 30 mg の併用投与を 4 日間、③ロサルタン 1 日 1 回 100mg 単独投与を 4 日間、④ロサルタン 1 日 1 回 100mg とニフェジピン 1 日 1 回 30mg の併用投与を 4 日間、経口投与した。脱落は 2 例（ロサルタンとニフェジピン併用後での頭痛、ロサルタンとニフェジピン併用後での怪我が各 1 例）であった。

有害事象は 19 件報告され、このうち 12 件は本薬単独又はニフェジピンの併用投与時に、7 件はロサルタンとニフェジピンの併用投与時に発生した。内訳は頭痛 5 件、斑状出血、めまい各 2 件、手足の紅斑、皮膚の硬化、食欲低下、疲労、熱、痛み、傷、関節腫脹、筋骨格の痛み、手足の腫脹が各 1 件であった。臨床検査値異常は 2 件（Hb 低下、T-Bil 上昇各 1 件）が報告された。重篤な有害事象は認めなかった。

④ 制酸剤との薬物相互作用試験（5.3.3.4-05：試験番号 CV131-022 <19■■年■■月～■■月>）

海外で健康成人男女 18 例を対象に、制酸剤との併用及び非併用時における本薬の薬物動態について検討する目的で、非盲検無作為割付 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、3 試験日（1、8 及び 15 日）に、本薬 300mg 単独投与、制酸剤併用投与、あるいは本薬投与 2 時間前に制酸剤を投与の 3 処理を行った。

有害事象は、失神前状態 5 例、リンパ節腫脹 4 例、下痢、頭痛、眠気が各 2 例、単純ヘルペス感染、発熱、貧血、泌尿器感染、咳、咽頭炎、結膜炎が各 1 例で報告された。3 例の失神前状態と 1 例の下痢については、本薬との因果関係ありと判定された。臨床検査値異常は、5 例 9 件（赤血球減少、リンパ球増加、好酸球増加、各 2 件等）で認めた。重篤な有害事象は認めなかった。

⑤ トルブタミドとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-06：試験番号 CV131-060 <19■■年■■月～■■月>）

海外で健康成人男女 18 例を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び、トルブタミドの反復投与時での薬物動態に及ぼす本薬併用投与の影響について検討する等の目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、トルブタミド 1,000mg を 4～8、11～15 及び 18～22 日目に経口投与した。本薬 300mg を 1、15 及び 18～22 日目に経口投与した。

有害事象（自覚症状）は 33.3%（6/18 例）で認め、頭痛 5 例、頻脈 1 例であった。有害事象（臨床検査値異常変動）は、22.2%（4/18 例）で認め、ALT 上昇 3 例、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ（以下、 γ -GTP）上昇 2 例等であった。重篤な有害事象は認めなかった。

⑥ シンバスタチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-07：試験番号 CV131-114<19■■年■■月～■■月>）

海外で健康成人男女 12 例を対象に、シンバスタチンの薬物動態に及ぼす本薬併用投与の影響について検討する目的で、非盲検無作為割付 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、シンバスタチン 40mg 単独投与及び本薬 300mg とシンバスタチン 40mg 併用投与を行った。休薬期間 7～10 日間をおいた。14 例が割り付けられ、中止・脱落 2 例（妊娠 1 例、個人的理由 1 例）を除く 12 例では投与完了した。

有害事象は、2例3件（妊娠、頭痛・にきび）が報告され、いずれもシンバスタチン単独投与時であった。臨床検査値異常変動は、試験終了時に 1 例でクレアチニン値及び T-Bil 値の上昇を示した。また、妊娠が判明した被験者で白血球増加がみられた。試験期間中、死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

(2) 第Ⅱ相臨床試験

1) パイロット試験（5.3.5.2-09：試験番号 ACT2580<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人本態性高血圧症患者（目標症例数 30 例）を対象に、本薬 1 日 1 回単独経口投与時の降圧効果、安全性及び有用性について検討し、有効用量を検索する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、観察期 4 週間の後、本薬 6.25mg を投与開始し、十分な降圧効果が得られず、かつ忍容性があると判断された場合は、以後、原則として 2 週間隔で十分な降圧効果が得られるまで、順次段階的に 1 日量 12.5mg、25mg、50mg まで増量した。

組み入れられた 30 例のうち、除外基準違反の 2 例を除く 28 例が有効性及び安全性の評価対象とされ、そのうち患者の希望で脱落した 2 例を除く 26 例が投与完了した。有効性について、観察期基準血圧と治療期判定血圧の平均値は、それぞれ収縮期血圧が 168.0 ± 7.0 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) $\rightarrow 147.5 \pm 15.4$ mmHg に、拡張期血圧が $98.8 \pm 4.0 \rightarrow 86.3 \pm 8.6$ mmHg に、平均血圧が $122.0 \pm 3.7 \rightarrow 106.8 \pm 10.0$ mmHg に、いずれも有意な下降を示した (対応のある t 検定: いずれも $p < 0.0001$)。判定不能を除いた場合の最高用量 50mg までの累積降圧率は、74.1% (20/27 例) であった。

有害事象 (自他覚症状等) の発現率は、17.9% (5/28 例) であり、立ちくらみ、頭痛、嘔気、鼻汁・かぜ症候群、大腿の筋肉痛、前胸部モヤモヤ感各 1 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) の発現率は、21.4% (6/28 例) であり、主な内容は、ALT 上昇、CRP 陽性化各 2 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

2) 血圧日内変動試験 (5.3.5.2-08 : 試験番号 ACT2581 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人本態性高血圧患者 (目標症例数 10 例以上) を対象に、本薬 1 日 1 回単独経口投与における血圧の日内変動に及ぼす影響を検討し、適切な用法・用量を推定する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、7 日以上観察期の後、1 日 1 回本薬 6.25mg を内服開始し、3~5 日間で十分な降圧効果が得られない場合は、12.5mg、25mg、50mg まで漸増とした。

組み入れられた 14 例のうち、除外基準抵触の 4 例を除く 10 例が有効性及び安全性の評価対象例とされた。

有効性については、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は、それぞれ $157.4 \pm 5.7 \rightarrow 136.4 \pm 10.9$ (観察期基準血圧 (mmHg) \rightarrow 治療期判定血圧 (mmHg)、平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 $95.7 \pm 6.5 \rightarrow 87.9 \pm 7.0$ 、 $116.2 \pm 4.9 \rightarrow 104.0 \pm 7.3$ となり、治療期判定血圧は観察期基準血圧に比べ、いずれも有意に下降した。(それぞれ $p = 0.0002$ 、 $p = 0.0132$ 、 $p = 0.0012$ 、対応のある t 検定)。変動幅及び日内較差ともに、観察期と治療期との間に有意差は認められなかった。治験担当医師による血圧日内変動に及ぼす影響の判定結果は、「影響なし」6 例、「日内変動を減らした」3 例、「判定不能」1 例であった。50mg までの累積降圧率は 60.0% (6/10 例) であった。判定時 1 日投与量別の累積降圧率は、6.25mg で 0%、12.5mg で 40.0% (4/10 例)、25mg で 60.0% (6/10 例)、50mg で 60.0% (6/10 例) であった。

有害事象 (自他覚症状等) の発現率は、30.0% (3/10 例) であり、手足のしびれ (感) 2 件、両手指のしびれ (感) 及びめまい各 1 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) の発現率は 10% (1/10 例) であり、内容は、赤血球数減少、Hb 減少及び Ht 減少が各 1 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

3) 単独投与試験 (5.3.5.2-01 : 試験番号 E2221 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人本態性高血圧症患者 (目標症例数 100 例) を対象に、本薬 1 日 1 回単独投与時の降圧効果、安全性、有用性及び用量反応性を検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、観察期間 4 週間の後、本薬 12.5mg から開始し、以後 2 週間間隔で、「十分な降圧効果」が得られず、かつ安全性に問題がない場合は 25mg、50mg、

100mg まで漸増して、10～12 週間投与した。「十分な降圧効果」とは、①血圧がほぼ正常化(収縮期血圧 149mm/Hg 以下、かつ拡張期血圧 89mm/Hg 以下)した場合、②治療期の血圧が観察期基準血圧(観察期の終わり 2 回の診察時血圧の平均値)に比べて収縮期血圧 20mmHg 以上、かつ拡張期血圧 10mmHg 以上(又は平均血圧 13mmHg 以上)下降した場合、のいずれかに該当する場合とされた。

組み入れられた 152 例のうち、観察期中止・脱落例 24 例(選択基準違反 9 例、同意の撤回 4 例他)を除く 128 例が治療期に移行した。このうち、完全除外例 5 例(選択基準違反 3 例、GCP 違反 2 例)を除く 123 例が有効性及び安全性の評価対象とされた。中止例が 3 例(過度の血圧低下 1 例、副作用発現 1 例、合併症・偶発症発現 1 例)、脱落例が 9 例(同意の撤回 5 例、患者の都合 2 例、転院(転医) 1 例、来院不規則 1 例)あり、111 例が服薬を完了した。

降圧効果について、有効性評価対象 123 例の 100mg までの累積降圧率は、61.0% (75/123 例)であり、判定不能 9 例を除く 114 例の判定時 1 日投与量別の累積降圧率は、初期用量 12.5mg で 13.2% (15/114 例)、25mg で 38.6% (44/114 例)、50mg で 57.0% (65/114 例)、100mg で 65.8% (75/114 例)であった。血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)は投与前の観察期基準血圧に比べ、投与 2 週後から観測終了日まで下降し、一方、脈拍数は顕著な変動を示さなかった。

安全性評価対象 123 例から概括安全度判定不能 8 例を除く 115 例における主な有害事象(発現率 3%以上)は、下表のとおりであった。

表：主な有害事象（発現率 3%以上）

| | 本薬群 |
|---------------|----------------|
| 自他覚症状等の発現例数 | 40/115 (34.8%) |
| かぜ症候群 | 5 (4.3%) |
| 動悸 | 4 (3.5%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 50/115 (43.5%) |
| ALT 上昇 | 8 (7.0%) |
| 総コレステロール上昇 | 8 (7.0%) |
| 血中尿酸上昇 | 7 (6.1%) |
| CK 上昇 | 6 (5.2%) |
| AST 上昇 | 6 (5.2%) |
| LDH 上昇 | 5 (4.3%) |
| CRP 陽性 | 4 (3.5%) |
| 血清 P 低下 | 4 (3.5%) |
| 空腹時血糖値上昇 | 4 (3.5%) |
| BUN 上昇 | 4 (3.5%) |
| 白血球減少(症) | 4 (3.5%) |

例数 (%)、CRP：C-反応性蛋白

死亡例はなく、重篤な有害事象は、2 例(いずれも脳出血)で認められたが、1 例は観察期間中に発現した。他の 1 例は 70 歳女性で、本薬 12.5mg を投与開始後 9 日目に発現し、本薬との因果関係は「可能性が少ない」とされた。

4) チアジド利尿薬との併用試験 (5.3.5.2-02 : 試験番号 E2222<19●●年●●月～19●●年●●月>)

日本人本態性高血圧症患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の 1 日 1 回投与とチアジド系利尿薬との併用時の降圧効果、安全性を検討する目的で、非盲検試験が実施された。チアジド系利尿剤で 4 週間以上治療している患者が組み入れられた。用法・用量は、観察期間 4 週間の後、観察期間と同じチアジド系利尿剤を同量で内服し、それと併用して、本薬 12.5mg、25mg、50mg、100mg の範囲で漸増とされ、10～12 週間投与された。

組み入れられた 38 例のうち、観察期中止・脱落例 3 例 (選択基準不適 2 例他) を除く 35 例が治療期に移行した。そのうち、完全除外例 2 例 (いずれも選択基準違反) を除く 33 例が有効性及び安全性の評価対象とされ、中止例 4 例 (副作用発現 2 例、降圧効果不十分 1 例、自他覚症状の悪化 1 例)、脱落例 1 例 (患者の都合) を除く 28 例が、投与を完了した。

有効性について、1 日投与量別の累積降圧率は、初期用量 12.5mg で 27.3% (12/33 例)、25mg で 51.5% (17/33 例)、50mg で 60.6% (26/33 例)、100mg で 75.8% (25/33 例) であった。

有害事象 (自他覚症状等) の発現率は、33.3% (11/33 例) であり、主な内容は、かぜ症候群 4 件、動悸 3 件、めまい及び下痢が各 2 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) の発現率は、33.3% (11/33 例) であり、主な内容は、T-Bil 値上昇 2 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

5) 重症高血圧症試験 (5.3.5.2-03 : 試験番号 E2225<19●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人本態性高血圧症又は二次性高血圧症患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、非盲検試験が実施された。選択基準として、ACE 阻害薬及び ARB 以外の降圧薬で治療し、観察期 (外来では 2～4 週間、入院では 1～2 週間) の終わりの 2 回の診察時血圧が安定し、その拡張期血圧の平均が 110mmHg 以上を示す、20～79 歳の男女とされた。用法・用量は、観察期の後、本薬 12.5mg から開始し、十分な降圧 (拡張期血圧 10mmHg 以上かつ収縮期血圧 20mmHg 以上、又は平均血圧 13mmHg 以上) が得られるまで段階的に 100mg まで漸増した。増量間隔は外来患者 1～2 週間、入院患者 3～5 日間隔とされ、外来患者は 4～10 週間、入院患者は 2～4 週間投与された。

組み入れられた 26 例のうち、観察期中止・脱落例 3 例 (選択基準違反 2 例他) を除く 23 例が、治療期に移行し、このうち、不適格例 1 例を除く 22 例が FAS、PPS 及び安全性評価対象とされ、全て投与を完了した。

有効性評価対象 22 例において、本薬 100mg までの累積降圧率は、81.8% (18/22 例) であり、1 日投与量別の累積降圧率は、初期用量 12.5mg で 31.8% (7/22 例)、25mg で 36.4% (8/22 例)、50mg で 63.6% (14/22 例)、100mg で 81.8% (18/22 例) であった。

有害事象 (自他覚症状等) の発現率は、45.5% (10/22 例) であり、主な内容は、頭痛 6 件、めまい、鼻汁及びかぜ症候群が各 2 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) の発現率は、22.7% (5/22 例) であり、ALT 上昇 2 件等であった。死亡例及び

重篤な有害事象は認めなかった。

6) 腎障害を伴う高血圧症試験 (5.3.5.2-04 : 試験番号 E2226<19■■年■■月~20■■年■■月>)

腎障害を伴う日本人高血圧症患者(目標症例数 30 例)を対象に、本薬の有効性、安全性及び有用性を、降圧効果、自覚症状改善度、概括安全度、有用度をそれぞれ指標として検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、観察期(外来は 2~4 週間、入院は 1~2 週間)の後、本薬 12.5mg 1 日 1 回投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで漸増して、外来で 4~10 週間、入院で 2~4 週間投与した。組み入れられた 27 例のうち、2 例(選択基準違反と同意撤回各 1 例)を除く 25 例が治療期に移行した。そのうち、基準血圧違反の 1 例が不適格とされ、24 例が FAS 及び安全性評価対象とされた。さらに併用禁止薬違反の 1 例を除く 23 例が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち 2 例(血圧上昇及びそれに伴う頭痛の発現 1 例、腹痛と皮膚の角化の悪化 1 例)が中止され、21 例で投与完了となった。

有効性に関して、PPS23 例中「下降」と判定された症例は 17 例であり、100mg までの累積降圧率は 73.9% (17/23 例)であった。観察期の血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満、1.5 以上 3.0mg/dL 未満、3.0mg/dL 以上の 3 群に層別したところ、降圧率はそれぞれ 81.8% (9/11 例)、72.7% (8/11 例)、0% (0/1 例)であった。

有害事象(自覚症状等)の発現率は、70.8% (17/24 例)であり、主な内容は、頭痛 8 件、頭重(感)、起立性低血圧、動悸、胸部不快感各 2 件であった。有害事象(臨床検査値異常変動)の発現率は、54.2% (13/24 例)であり、主な内容は、血清カリウム上昇 4 件、Ht 減少、血清クレアチニン値上昇、CK 上昇各 3 件、Hb 減少、BUN 上昇、血中尿酸上昇、ALT 上昇各 2 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

1) プラセボ対照試験(追加 ABPM 試験) 5.3.5.1-01 : 試験番号 E2233<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人本態性高血圧症患者(目標症例数 60 例)を対象に、携帯型自動血圧計(以下、ABPM)を用いて本薬 100 mg 1 日 1 回投与時の降圧効果の持続性をプラセボと比較し、併せて有効性、安全性に対する影響を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、2~4 週間の観察期間の後、本薬 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 週間内服した。

組み入れられた 94 例のうち、中止・脱落例 14 例(除外基準抵触、選択基準違反各 4 例等)を除く 80 例が、本薬群とプラセボ群(各群 40 例)に割り付けられ、このうち未投与の 1 例を除く 79 例(本薬群 39 例、プラセボ群 40 例、以下同順)が安全性評価対象とされた。79 例のうち試験方法不遵守の 3 例を除く 76 例(38 例、38 例)が 24 時間血圧評価対象集団とされた。

主要評価項目は、ABPM による 24 時間平均血圧値の血圧下降度(観察期基準血圧-治療期判定血圧)とされた。本薬群の 24 時間平均血圧の下降度(95%信頼区間)は、

拡張期血圧 3.4mmHg (1.6~5.1)、収縮期血圧 5.8mmHg (3.2~8.4) であり、プラセボ群では、拡張期血圧-0.5mmHg (-1.8~0.7)、収縮期血圧-1.7mmHg (-4.3~1.0) であった。24 時間平均血圧の下降度の群間差 (本薬群-プラセボ群) は、拡張期血圧で 3.9mmHg、収縮期血圧で 7.5mmHg であり、プラセボ群に比べ、ともに有意に下降した (t 検定 : p=0.0004,p=0.0001)。

主な有害事象 (いずれかの群で発現率 3%以上) は、下表のとおりであった。重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例 (脳出血、寄生虫感染) みられたが、本薬群にはみられず、死亡例はなかった。有害事象による投与中止例は、プラセボ群の 1 例 (脳出血) のみであった。

表 : 主な有害事象 (いずれかの群で発現率 3%以上)

| | 本薬群 | プラセボ群 |
|---------------|---------------|---------------|
| 自他覚症状等の発現例数 | 20/39 (51.3%) | 20/40 (50.0%) |
| かぜ症候群 | 6 (15.4%) | 4 (10.0%) |
| 頭痛 | 2 (5.1%) | 3 (7.5%) |
| 下痢 | 2 (5.1%) | 0 (0%) |
| 鼻炎 | 2 (5.1%) | 0 (0%) |
| 挫傷 | 2 (5.1%) | 0 (0%) |
| 不眠症 | 1 (2.6%) | 2 (5.0%) |
| 咽頭痛 | 1 (2.6%) | 2 (5.0%) |
| 動悸 | 0 (0%) | 3 (7.5%) |
| 頭重 (感) | 0 (0%) | 2 (5.0%) |
| アレルギー | 0 (0%) | 2 (5.0%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 6/39 (15.4%) | 11/40 (27.5%) |
| CK 上昇 | 4 (10.3%) | 1 (2.5%) |
| 血中尿酸上昇 | 0 (0%) | 3 (7.5%) |
| 血清 Bil 上昇 | 0 (0%) | 2 (5.0%) |

例数 (%)

2) エナラプリルとの比較試験 (5.3.5.1-02 : 試験番号 E2231<19■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人本態性高血圧症患者 (目標症例数 320 例) を対象に、エナラプリルとの比較により本薬の有効性、安全性及び有用性を評価し、対照薬に対する降圧効果の非劣性を検証する目的で、実薬対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、2~4 週間の観察期の後、第 I 薬 (本薬 50mg 又はエナラプリル 5mg) を 1 日 1 回朝食後に内服し、血圧がほぼ正常化 (収縮期血圧 149mmHg 以下かつ拡張期血圧 89mmHg 以下) しないか、又は治験責任医師 (又は治験分担医師) が不十分と判断する場合は第 II 薬 (本薬 100mg 又はエナラプリル 10mg) に変更して通算 12 週間投与した。

総症例 328 例から観察期中止・脱落した 43 例を除いた 285 例 (本薬群 143 例、エナラプリル群 142 例、以下同順) のうち、完全除外例 5 例 (いずれも除外基準抵触) を除く 280 例 (141 例、139 例) が安全性評価対象とされた。このうち、不適格例 14 例 (選択基準不適格 13 例、データ欠損 1 例) を除く 266 例 (134 例、132 例) が最大解析対象集団 (以下、FAS) とされた。さらに試験方法不遵守例 7 例 (治療期間不足 5

例、来院不規則、併用薬違反各 1 例) を除く 259 例 (132 例、127 例) が治験実施計画書適合集団 (以下、PPS) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、中止例 17 例 (有害事象の発現 13 例、主治医の判断 4 例)、脱落例 8 例 (患者の申し出 4 例、患者の都合 3 例、来院せず 1 例) を除く 234 例 (120 例、114 例) が、投与期間を完了した。I 薬から II 薬へ増量された症例の割合は、本薬群では 62.1% (82/132 例)、エナラプリル群では 60.6% (77/127 例) であった。

主要評価項目は降圧率 (PPS) とされ、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成元年 3 月 31 日薬審 1 第 8 号)¹⁾」に基づいて降圧効果を判定し、各投与群の「下降」と判定された症例の割合を求めた。

PPS の降圧率は、本薬群 73.5% (97/132 例)、エナラプリル群 74.0% (94/127 例) であり、降圧率の群間差 (90%信頼区間) は -0.5% (-9.5~8.5) であった。有意水準を片側 5% とし、非劣性限界を 10% としたハンディキャップ方式による非劣性の検定の結果 ($p=0.040$) から、本薬のエナラプリルに対する非劣性が検証された。なお、群間差の 95%信頼区間は (-11.2~10.2) であった。FAS においても、PPS と同様の結果が得られた。

非劣性限界を 10% としたハンディキャップ方式による非劣性の検定の結果 ($p=0.040$ 、片側) から、本薬のエナラプリルに対する非劣性が検証された。なお、FAS においても、PPS と同様の結果が得られた。

安全性評価対象 280 例から概括安全度判定不能 8 例を除く 272 例 (135 例、137 例) における主な有害事象 (いずれかの群で 3% 以上) は、下表のとおりであった。

表：主な有害事象 (いずれかの群で発現率 3% 以上)

| | 本薬群 | エナラプリル群 |
|---------------|----------------|----------------|
| 自他覚症状等の発現例数 | 62/135 (45.9%) | 85/137 (62.0%) |
| 咳 | 12 (8.9%) | 45 (32.8%) |
| 頭痛 | 10 (7.4%) | 12 (8.8%) |
| 肩こり | 7 (5.2%) | 1 (0.7%) |
| 鼻汁 | 5 (3.7%) | 9 (6.6%) |
| かぜ症候群 | 5 (3.7%) | 8 (5.8%) |
| 咽頭痛 | 4 (3.0%) | 5 (3.6%) |
| 発熱 | 4 (3.0%) | 4 (2.9%) |
| 便秘 | 4 (3.0%) | 3 (2.2%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 33/133 (24.8%) | 30/131 (22.9%) |
| CK 上昇 | 7 (5.3%) | 8 (6.1%) |
| ALT 上昇 | 6 (4.5%) | 7 (5.3%) |
| 尿糖 | 4 (3.0%) | 3 (2.3%) |

¹⁾ 収縮期圧については、-20mmHg 以上 (以下単位省略) を「下降」、-19~-10 を「下降傾向」、±9 を「不変」、10 以上を「上昇」とし、拡張期圧については、-10 以上を「下降」、-9~-5 を「下降傾向」、±4 を「不変」、5 以上を「上昇」とし、平均血圧については、-13 以上を「下降」、-12~-7 を「下降傾向」、±6 を「不変」、7 以上を「上昇」とする。収縮期圧による分類と拡張期圧による分類が一致しないときは、平均血圧による分類を用いる。また「下降」基準に合致しなくても、「下降傾向」を示し、血圧が 150/90mmHg 未満に下降した場合には「下降」と判定する。なお、治験薬は投与されたが、何らかの理由で降圧効果の判定が困難な場合は、降圧効果は判定不能とする。降圧度判定基準で「上昇」の範囲にある場合でも、治験薬の増量規定が守られていない場合、患者の著しい服薬違反がある場合には、降圧効果は判定不能とされる。

| | | |
|--------|----------|----------|
| 尿酸上昇 | 2 (1.5%) | 4 (3.1%) |
| LDH 上昇 | 1 (0.8%) | 4 (3.1%) |
| AST 上昇 | 0 (0%) | 6 (4.6%) |

例数 (%)、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

重篤な有害事象は、本薬群で2例（脳梗塞、骨折各1例）にみられた。脳梗塞を認めた症例は、67歳男性で、本薬50mg投与7日後に構音障害や手足のしびれ感が生じたものの、同日症状は消失し、その3日後に頭部CTで脳梗塞が認められ、その後治験薬投与が中止された症例で、本薬との関連性は「あるかもしれない」とされた。本試験で死亡例はなかった。有害事象による投与中止例は、本薬群4例、エナラプリル群12例であった。なお、本薬群における有害事象の内訳は、「頭痛・嘔気・動悸」、「脳梗塞」、「肩こり・頸部痛・血圧上昇」及び「眼脂・霧視（感）」であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

3) 高用量試験 (5.3.5.1-03：試験番号 E2232<20██年██月~20██年██月>)

日本人本態性高血圧症患者（目標症例数130例）を対象に、本薬100mgでの効果不十分例に対する200mgの増量効果を検討する目的で、実薬対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、観察期2~4週間の後、観察期基準血圧の収縮期血圧/拡張期血圧(以下同様)が150mmHg以上/95mmHg以上又は160mmHg以上/90mmHg以上の場合、本薬100mgを6週間投与した（治療第I期）。治療第I期終了時の血圧が正常化（140mmHg未満/90mmHg未満）せず、安全性に問題がない場合は、本薬200mg又は100mgに無作為に割り付け、それぞれ6週間投与した（治療第II期）。

総症例185例から観察期中止・脱落した31例を除いた154例が安全性評価対象とされ、そのうち不適格例（腎性高血圧）及び試験方法不遵守例（血圧未観測例）各1例を除く152例が治療期移行集団とされた。治療第I期の完了例31例（血圧正常化例28例、その他3例）、治療第I期での試験方法不遵守例3例（投与期間不足）及び治療第II期に移行した症例からの除外例4例（血圧不採用、血圧未観測各2例）を除いた114例（100mg群57例、200mg群57例、以下同順）が治療第II期移行集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち有害事象発現による中止例3例を除いた111例（56例、55例）がPPSとされた。

主要評価項目は、血圧正常化率(140mmHg未満/90mmHg未満に下降した症例を「正常化」としたときの正常化と判断された症例の割合)とされ、治療第II期移行集団（本薬100mg6週間投与で効果不十分例）では、100mg群24.6%(14/57例)、200mg群15.8%(9/57例)であった。200mg群と100mg群の血圧正常化率の群間差(95%信頼区間)は、-8.8%(-23.4~5.9)であった。PPSの血圧正常化率は、100mg群25.0%(14/56例)、200mg群16.4%(9/55例)であり、その群間差は、-8.6%(-23.6~6.3)であった。

主な有害事象（自他覚症状等）の発現率は、下表のとおりであった。

表：主な有害事象（いずれかの群で発現率3%以上）

| | 治療第Ⅰ期 | 治療第Ⅱ期 | |
|---------------|----------------|---------------|---------------|
| | | 本薬 100mg 群 | 本薬 200mg 群 |
| 自他覚症状等の発現例数 | 69/154 (44.8%) | 25/59 (42.4%) | 20/60 (33.3%) |
| かぜ症候群 | 17 (11%) | 5 (8.5%) | 2 (3.3%) |
| 頭痛 | 7 (4.5%) | 2 (3.4%) | 2 (3.3%) |
| 咳 | 5 (3.2%) | 1 (1.7%) | 2 (3.3%) |
| 下痢 | 4 (2.6%) | 2 (3.4%) | 0 (0%) |
| 咽頭痛 | 1 (0.6%) | 2 (3.4%) | 1 (1.7%) |
| 軟便 | 0 (0%) | 3 (5.1%) | 0 (0%) |
| 鼻出血 | 0 (0%) | 2 (3.4%) | 0 (0%) |
| 咬刺傷 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (3.3%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 36/154 (23.4%) | 12/59 (20.3%) | 12/60 (20.0%) |
| CK 上昇 | 7 (4.5%) | 6 (10.2%) | 2 (3.3%) |
| ALT 上昇 | 6 (3.9%) | 1 (1.7%) | 1 (1.7%) |
| AST 上昇 | 6 (3.9%) | 0 (0%) | 1 (1.7%) |
| 尿糖 | 4 (2.6%) | 0 (0%) | 3 (5%) |
| 尿中 WBC 増加 | 3 (1.9%) | 2 (3.4%) | 2 (3.3%) |
| 白血球増多 (症) | 1 (0.6%) | 1 (1.7%) | 2 (3.3%) |
| 好中球増多 (症) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (3.3%) |
| リンパ球減少 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (3.3%) |

例数 (%), WBC : 白血球

有害事象は 56.5% (87/154 例) で発現し、主な有害事象は、かぜ症候群 24 件、頭痛 11 件、咳 8 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) の発現率は、全体で 33.1% (51/154 例) であり、治療第Ⅰ期完了例で 31.4% (11/35 例)、治療第Ⅱ期に移行した症例の 100mg 群で 35.6% (21/59 例)、200mg 群で 31.7% (19/60 例) であった。主な事象は、CK 上昇 15 件、ALT 上昇 8 件であった。重篤な有害事象は 2 例に 2 件 (高血圧性脳症、咬刺傷各 1 例) 認められた。高血圧性脳症を認めた症例は、52 歳男性で、投与後 43 日目 (100mg 投与中) にめまいがあり、医療機関を受診したところ血圧が 220/100mmHg であり、高血圧脳症の診断で入院し、ロフラゼブ酸エチル内服で翌日に軽快した (同日治験薬投与中止)。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。咬刺傷は、投与後 74 日目にへびに咬まれた症例であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例はなかった。

4) ロサルタンとの比較試験 (5.3.5.1-04 : 試験番号 E2235<2005 年 9 月~2006 年 4 月>)

日本人本態性高血圧症患者 (目標症例数 440 例) を対象に、トラフ時坐位拡張期血圧の下降度を指標に、本薬 200mg 投与群のロサルタン 100mg 投与群に対する非劣性を検証する目的で、実薬対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、観察期 2~4 週間の後、本薬 100mg 又はロサルタン 50mg が 2 週間投与され (治療第Ⅰ期)、2 週間後にそれぞれ倍量に強制漸増して、更に 6 週間投与された (治療第Ⅱ期)。

組み入れられた 507 例のうち、観察期中止・脱落例 111 例 (対象条件不適 78 例、患者の申し出 17 例、有害事象の発現 5 例他) を除く 396 例 (本薬群、ロサルタン群いず

れも 198 例) が安全性評価対象とされた。治療第 I 期に重篤な有害事象の発現により中止された 1 例を除く 395 例が治療第 II 期に移行し、そのうち投与後未観測の 3 例を除く 392 例 (本薬群 195 例、ロサルタン群 197 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。そのうち 4 例 (有害事象による中止 2 例他) を除外した 388 例 (本薬群 194 例、ロサルタン群 194 例) が PPS とされ、さらに 6 例 (ピーク時血圧未測定 5 例他) を除いた 382 例 (本薬群 189 例、ロサルタン群 193 例) についてピーク時血圧の評価が行われた。なお、トラフ時は前日の服薬時間から 24 時間後 (22~26 時間後)、ピーク時は服薬 3 時間後 (2~4 時間後) と規定した。

主要評価項目は、トラフ時坐位拡張期血圧の下降度 (観察期基準血圧-治療期判定血圧) とされ、FAS における平均値 (95%信頼区間) は、本薬群 9.37mmHg (8.24~10.50)、ロサルタン群 9.22 mmHg (8.05~10.38) であった。観察期トラフ時坐位収縮期基準血圧及び観察期血漿レニン活性を共変量とする共分散分析モデルにより求めた拡張期血圧の下降度の調整平均の群間差 (両側 95%信頼区間) は 0.21 (-1.40~1.81) mmHg であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値-2.2 mmHg を上回ったことから、トラフ時坐位拡張期血圧の下降度において、本薬のロサルタンに対する非劣性が検証された。なお、PPS においても、FAS と同様の結果が得られた。

副次評価項目であるトラフ時収縮期血圧の観察期基準値からの変化量 (血圧下降度) の FAS における平均値 (95%信頼区間) は、本薬群 16.99 mmHg (15.04~18.93)、ロサルタン群 17.54 mmHg (15.58~19.49) であった。ピーク時血圧評価集団 382 例における降圧率は、本薬群で 66.7% (126/189 例)、ロサルタン群で 59.1% (114/193 例) であり、群間差 (95%信頼区間) は 7.6 (-2.1~17.3) %で両群間に有意差は認められなかった。血圧正常化率は、本薬群 50.3% (95/189 例)、ロサルタン群 43.0% (83/193 例) であり、群間差 (95%信頼区間) は 7.3 (-2.7~17.2) %で両群間に有意差は認められなかった。

主な有害事象 (いずれかの群で発現率 3%以上) は、下表のとおりであった。

表：主な有害事象 (いずれかの群で発現率 3%以上)

| | 本薬群 | ロサルタン群 |
|---------------|----------------|----------------|
| 自他覚症状等の発現例数 | 99/198 (50.0%) | 97/198 (49.0%) |
| 鼻咽頭炎 | 37 (18.7%) | 44 (22.2%) |
| 頭痛 | 10 (5.1%) | 4 (2.0%) |
| 筋骨格硬直 | 9 (4.5%) | 3 (1.5%) |
| 上気道の炎症 | 8 (4.0%) | 5 (2.5%) |
| 浮動性めまい | 6 (3.0%) | 3 (1.5%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 48/198 (24.2%) | 33/198 (16.7%) |
| CK 上昇 | 17 (8.6%) | 11 (5.6%) |

例数 (%)

副作用 (自他覚症状) は本薬群 9.1% (18/198 例、23 件)、ロサルタン群 11.6% (23/198 例、28 件) であり (以下同順)、重症度は軽度がそれぞれ 15 件、19 件、中等度が 7 件、7 件、高度が 1 件 (血圧上昇)、2 件 (頭位性回転性めまい及び血圧上昇) であった。

副作用（臨床検査値異常変動）は本薬群 15.7% (31/198 例、48 件)、ロサルタン群 12.6% (25/198 例、43 件) であり、重症度は軽度がそれぞれ 48 件、37 件、中等度が 0 件、5 件、高度が 0 件、1 件であった。重篤な有害事象は、本薬群 3 例（憩室炎、腰部脊椎管狭窄、頭位性回転性めまい各 1 例）、ロサルタン群 1 例（直腸癌第 4 期・肝転移）に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例は、観察期間のプラセボ投与時に 1 例（動脈解離）に認められた。有害事象により投与中止となった症例は本薬群 3 例、ロサルタン群 2 例であり、投与中止の原因となった有害事象は、本薬群では血圧上昇、頭位性回転性めまい及び憩室炎、ロサルタン群では血圧上昇及び頭位性回転性めまいであった。

5) 腎実質性高血圧症試験 (5.3.5.2-05 : 試験番号 221-302 <1999 年 9 月～2000 年 4 月>)

日本人腎実質性高血圧症患者（目標症例数 35 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び有用性を、降圧効果、概括安全度、有用度をそれぞれ主要な指標として検討し、さらに、本剤の腎機能に与える影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、2～4 週間の観察期の後、本薬 25mg1 日 1 回投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで漸増して 8～12 週間投与した。組み入れられた 4 例全例で投与完了したが、それ以上の症例数の収集が出来ずに終了した。有効性については、3/4 例で「下降」と判定された。

有害事象(自覚症状等)の発現はなく、有害事象（臨床検査値異常変動）は 2 例 7 件に発現し、そのうち因果関係が否定できなかったものは 1 例 2 件（血清カリウム上昇及び尿蛋白増加）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

6) 血清脂質・糖代謝試験 (5.3.5.2-06 : 試験番号 E2229 <1999 年 9 月～2000 年 4 月>)

日本人本態性高血圧症患者（目標症例数 30 例）を対象に、本薬の血清脂質・糖代謝に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、2～4 週間の観察期の後、本薬 50mg1 日 1 回内服開始し、2～4 週間で降圧効果不十分な場合は 100mg に増量して、12±2 週間投与した。カルシウム拮抗薬 1 剤のみ併用可能とした。

組み入れられた 28 例は全て治療期に移行し、除外基準に抵触した 1 例を除く 27 例が血清脂質・糖代謝評価対象及び安全性評価対象とされ、試験方法不遵守の 2 例を除く 25 例が有効性評価対象とされた。

血清脂質検査値に及ぼす影響については、総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール及び LDL コレステロールのいずれの検査項目でも、有意な変動は認められなかった。糖代謝機能検査値に及ぼす影響については、空腹時血糖、インスリン及びインスリン抵抗性指数は、観察期に比べて治療期 4 週、8 週及び 12 週で有意な変化を示さず、治療期 12 週後の HbA_{1c} は、観察期に比べて有意に低下した（Dunnett 型の多重比較法：p=0.020）。

有効性について、治療期の 4 週、8 週及び 12 週（終了時）の収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は、観察期に比べて、どの時点でも有意に低下し（Dunnett 型の多重比較法：いずれも p≤0.0002）、降圧率は 40.0% (10/25 例) であった。

有害事象（自覚症状等）の発現率は、74.1% (20/27 例) であり、主な内容は、か

ぜ症候群 6 件、頭痛、咳各 3 件、胸痛 2 件であった。有害事象（臨床検査値異常変動）の発現率は、25.9%（7/27 例）であり、主な内容は、CK 上昇 3 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

7) ABPM 試験（非盲検）（5.3.5.2-07：試験番号 221-303<19■■年■■月～■■月>）

日本人本態性高血圧症患者（目標症例数 20 例）を対象に、本薬 1 日 1 回投与の血圧日内変動に及ぼす影響について携帯型自動血圧計（以下、ABPM）を用いて検討し、また、有効性、安全性及び交感神経系に対する影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、観察期 6 日間の後、本薬 50mg を 6 日間服薬し、7 日目から 100mg に強制漸増して 6 日間内服とした。

組み入れられた 11 例のうち、除外基準違反の 1 例を除く 10 例が治療期に移行し、有効性及び安全性の評価対象とされた。このうち、有害事象（関節痛）の発現により中止された 1 例を除く 9 例が、投与完了した。

有効性に関しては、血圧日内変動に及ぼす影響の評価を①血圧日内変動を減らした、②血圧日内変動に影響がない、③血圧日内変動を増やした、④判定不能、のいずれかで判定され、50mg 投与時はそれぞれ、4 例、3 例、2 例、0 例、100mg 投与時は、3 例、4 例、2 例、0 例と判定された。本薬 50mg 投与時のトラフ/ピーク比は、収縮期血圧が 0.68、拡張期血圧が 0.95、100mg 投与時は、それぞれ 0.16、0.14 であった。判定不能を除く 9 例の降圧率は、50mg で 88.9%（8/9 例）、100mg で 100%（9/9 例）であった。

交感神経系の内分泌学的検査について、血漿レニン活性は、観察期終了時 1.61 ± 1.86 （平均値±標準偏差、以下同様）→治療期終了時 $3.04 \pm 2.10 \text{ ng/mL/hr}$ と上昇した。血漿アドレナリンは、 $33.9 \pm 27.7 \rightarrow 25.6 \pm 12.9 \text{ pg/mL}$ 、血漿ノルアドレナリンは、 $282.8 \pm 202.4 \rightarrow 229.9 \pm 141.4 \text{ pg/mL}$ 、血漿ドパミンは、 $10.8 \pm 4.1 \rightarrow 13.9 \pm 5.2 \text{ ng/mL}$ であった。

有害事象（自覚症状等）の発現率は、70.0%（7/10 例）であり、主な内容は、ふらつき（感）4 件、頭重（感）2 件であった。有害事象（臨床検査値異常変動）の発現率は、20.0%（2/10 例）であり、AST 上昇、ALT 上昇及び CK 上昇各 1 件であった。死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった。

(4) 長期投与試験

1) E2223 試験（5.3.5.2-10<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人本態性高血圧症患者（目標症例数 100 例）を対象に、本薬 1 日 1 回長期投与時の降圧効果、血圧コントロール、安全性及び有用性を検討する目的で、単独投与試験（E2221 試験）及びチアジド系利尿薬との併用療法試験（E2222 試験）を終了し、降圧効果が良好で同意を得た患者を対象として、非盲検試験が実施された。用法・用量は、E2221 試験又は E2222 試験の最終用量で継続し、血圧のコントロール状況に応じて 1 日 12.5～100mg の範囲で調節し、1 年間投与された。E2221 試験から継続する場合は原則として本薬を単独で投与し、E2222 試験から継続する場合はチアジド系利尿薬の種類及びその用法・用量を変更せずに継続した。ただし、本薬を 1 日 100mg まで増量しても十分な降圧効果が得られなくなった場合は新たにチアジド系利尿薬を追加又は増量した。

E2221 試験から継続した 68 例と E2222 試験から継続した 21 例の計 89 例が組み入れられ安全性評価対象とされた（ただし、選択基準違反のために不適格例となった 7 例については個々の症例ごとに評価した）。選択基準違反 7 例（有用度「判定不能」のため 3 例、有用度「無用」のため 2 例他）を除く 82 例が FAS とされた。このうち、中止例 5 例（副作用の発現、合併症・偶発症の発現各 2 例他）、脱落例 5 例（仕事の多忙 2 例他）を除く 72 例が投与完了した。完了例 72 例と投与期間 24 週以上の 4 例の計 76 例が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

PPS 評価対象 76 例について、長期投与試験移行時の投与量別の例数は、12.5mg19 例、25mg28 例、50mg21 例、100mg8 例、長期試験終了時（12 ヶ月）で、12.5mg14 例、25mg23 例、37.5mg1 例、50mg23 例、75mg4 例、100mg11 例であった。チアジド系利尿薬の併用状況は、E2222 試験から継続した症例の組み入れ時と終了時の薬剤名と用量は同じであり、E2223 試験から継続した症例では 2 例で投与開始されていた。

長期投与試験終了時の PPS の降圧率は、単独投与で 83.3%（50/60 例）、併用療法では 93.8%（15/16 例）であり、全体としては 85.5%（65/76 例）であった。良好（血圧コントロール「良好」と判定された）率は、単独投与では 73.3%（44/60 例）、併用療法では 68.8%（11/16 例）、全体では 72.4%（55/76 例）であった。

主な有害事象（いずれかの群で 3%以上）は、下表のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による投与中止例は 5 例であり、その内訳は、「動悸・心室性期外収縮」、「不安・血圧上昇」、「尿路感染」、「咳・胸痛」及び「嘔気・発熱・黄疸・肝炎」であり、「尿路感染」以外の有害事象は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表：主な有害事象（発現率 3%以上）

| | 本薬群 |
|---------------|---------------|
| 自覚症状等の発現例数 | 36/76 (47.4%) |
| 頭痛 | 5 (6.6%) |
| 肩こり | 4 (5.3%) |
| かぜ症候群 | 3 (3.9%) |
| 気管支炎 | 3 (3.9%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 30/76 (39.5%) |
| 顕微鏡的血尿 | 6 (7.9%) |
| ALT 上昇 | 6 (7.9%) |
| CK 上昇 | 5 (6.6%) |
| AST 上昇 | 5 (6.6%) |
| 尿中 WBC 増加 | 4 (5.3%) |
| 赤血球減少 | 4 (5.3%) |
| Hb 減少 | 4 (5.3%) |
| Ht 減少 | 4 (5.3%) |
| 空腹時血糖上昇 | 4 (5.3%) |
| 血清 Bil 上昇 | 3 (3.9%) |

例数 (%)

2) E2227 試験 (5.3.5.2-11 <19■■年■■月～20■■年■■月>)

日本人本態性高血圧症患者(目標症例数 50 例)を対象に、6 ヶ月投与時の降圧効果、概括安全度をそれぞれ主要な指標として、本態性高血圧症に対する本薬の 1 日 1 回長期投与時の有効性、安全性を検討し、また、本薬の心行動態に及ぼす影響についても併せて検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、観察期(2～4 週間)の後、治療第 I 期(3 ヶ月)は 1 日 1 回 50mg を内服し、血圧が正常化(収縮期血圧 149mmHg 以下かつ拡張期血圧 89mmHg 以下)しない場合は 100mg に増量した。治療第 II 期(3 ヶ月)は、50～100mg/日の範囲で調節し、100mg/日で効果不十分の場合は併用降圧薬の増量又は ACE 阻害薬、ARB 及びカリウム保持性利尿薬以外の降圧薬 1 剤併用可能とした。

組み入れられた 47 例のうち、観察期中止・脱落例 9 例(被験者の申し出 5 例、担当医の判断及び選択基準逸脱各 2 例)を除く 38 例が治験薬投与例とされ、更に不適格例 5 例(選択基準違反 3 例及び除外基準抵触 2 例)を除く、33 例が安全性評価対象及び治療期移行集団(FAS)とされた。FAS は有効性の主要な解析対象集団とされた。第 I 期中止・脱落例 7 例(過度の血圧低下 2 例他)を除く 26 例を治療第 II 期移行集団(PPS)となり、中止例 2 例(担当医の判断)を除く 24 例が完了例となった。

FAS における判定不能を含む降圧率は 63.6% (21/33 例)であり、治療期の各測定時点における収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は、観察期基準血圧に比べ、投与 2 週目以外全ての測定時点で有意に低下した(Dunnett 型の多重比較法:いずれも $p<0.02$)。

主な有害事象(自他覚症状等は 10%以上、臨床検査異常変動は 6%以上)は、下表のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による投与中止例は 3 例であり、その内訳は、「関節痛・筋肉痛」、「ふらふら(感)・血圧低下・息切れ」及び「ふらつき(感)、血圧低下、頭痛・喘息発作」であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表：主な有害事象(自他覚症状等は 10%以上、臨床検査異常変動は 6%以上)

| | 本薬群 |
|---------------|---------------|
| 自他覚症状等の発現例数 | 24/33 (72.7%) |
| かぜ症候群 | 7 (21.2%) |
| 咽頭痛 | 5 (15.2%) |
| ふらつき(感) | 5 (15.2%) |
| 頭痛 | 4 (12.1%) |
| めまい | 4 (12.1%) |
| 眠気 | 4 (12.1%) |
| 咳 | 4 (12.1%) |
| 臨床検査異常変動の発現例数 | 12/33 (36.4%) |
| 尿糖陽性 | 2 (6.1%) |
| 赤血球減少 | 2 (6.1%) |
| 血清総蛋白上昇 | 2 (6.1%) |
| AST 上昇 | 2 (6.1%) |
| ALT 上昇 | 2 (6.1%) |

例数 (%)

3) 海外長期投与試験 (5.3.5.2-12 : 試験番号 CV131-002、-025、-027、-028、-029、-031、-050 < 19■■年■■月～19■■年■■月 >)

海外では、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、本薬の長期投与における安全性及び忍容性を検討する目的で、複数の長期投与試験が実施された。多施設共同により実施された本態性高血圧症患者に対する降圧効果、忍容性及び安全性を検討した長期投与試験の報告書「Integrated Study Report : 作成日 19■■年■■月■■日付」は、二重盲検比較試験 7 試験 (CV131-002、025、027、028、029、031、050) を終了した被験者を対象に、引き続き非盲検で実施した本薬の長期投与試験の結果をまとめたものである。本長期投与試験において、本薬単独療法の投与例が、6 ヶ月時点で 826 例、12 ヶ月時点で 699 例であり、本薬の長期投与による安全性を評価するために多数集積された。これらの試験は、“GCP を遵守”して実施され、この報告書は、欧米で申請資料として使用された。また、本長期投与試験での本薬単独療法の 1 日用量別の症例数は、12 ヶ月時点では、75mg 未満投与で 102 例、75～100mg 投与で 288 例、150～225mg 投与で 195 例、300mg 投与で 114 例であった。

① CV131-002 試験

プラセボ対照二重盲検比較試験 (本薬 1～100mg) の後、1 週間のプラセボ投与期間を経て、長期投与試験が実施された。本薬 10mg 単剤投与から開始し、目標血圧値 (収縮期血圧 140mmHg 未満/拡張期血圧 90mmHg 未満) に到達しない場合には漸増法によって 10→25→50→100mg まで増量した。更に、目標血圧に達しない場合には、HCTZ25→50mg を併用し、それに加えて、更に、アテノロール 25mg/長時間持続型ニフェジピン 30→50/60→100/60mg で併用して 1～4 年間投与した。

② CV131-025 試験

プラセボ対照二重盲検比較試験 (本薬 100、200、300mg) の後、血圧に応じて 2 週間 HCTZ12.5mg を 2 週間併用した後、長期投与試験が実施された。本薬 50mg から内服開始し、目標血圧に到達しない場合は、100→200→300mg とした。更に、目標血圧に到達しない場合は、HCTZ12.5→25→50mg で併用した後、アテノロール 25mg 又は長時間持続型ニフェジピン 30→50/60→100/60mg で併用して 1～3 年間投与した。

③ CV131-027 試験

アテノロール対照二重盲検比較試験 (本薬 75mg→150mg、アテノロール 50mg→100mg) の後、長期投与試験が実施された。本薬 75mg から投与開始し、目標血圧に到達するまで、75→150→300mg と増量した。更に、目標血圧に到達しない場合は、HCTZ12.5→25→50mg で併用した後、長時間持続型ニフェジピン 20→40mg を併用して 1 年間投与した。

④ CV131-028 試験

エナラプリル対照二重盲検比較試験 (本薬 75→150→300mg、エナラプリル 10→20→40mg) の後、長期投与試験が実施された。本薬 75mg から投与開始し、目標血圧に到達するまで、75→150→300mg と増量した。更に、目標血圧に到達しない場合は、アテノロール 50mg 又は長時間持続型ニフェジピン 20mg→100/40mg とし、更に、それに加えて、HCTZ12.5→25→50mg で併用して 1 年間投与した。

⑤ CV131-029 試験

プラセボ対照二重盲検比較試験（本薬 75→150mg、150→300mg）の後、長期投与試験が実施された。本薬 75mg から投与開始し、目標血圧に到達するまで、75→150→300mg と増量した。更に、目標血圧に到達しない場合は、HCTZ12.5→25mg とし、更に、それに加えて、アテノロール 50mg 又は長時間作用型ニフェジピン 30mg→100/60mg で併用して1～3年間投与した。

⑥ CV131-031 試験

アムロジピン対照二重盲検比較試験（本薬 75→150mg、アムロジピン 5→10mg）の後、長期投与試験が実施された。本薬 75mg から投与開始し、目標血圧に到達するまで、75→150→300mg と増量した。更に、目標血圧に到達しない場合は、HCTZ12.5→25→50mg とし、更に、それに加えて、アテノロール 50mg 又はアムロジピン 5mg→100/10mg で併用して1～3年間投与した。

⑦ CV131-050 試験

プラセボ対照二重盲検比較試験（本薬 150、300、600、900mg）の後、1週間のプラセボ投与期間を経て、本薬 75mg から投与開始し、目標血圧に到達するまで、75→150→300mg と増量した。更に、目標血圧に到達しない場合は、HCTZ12.5→25→50mg とし、更に、それに加えて、アテノロール 25mg 又は長時間持続型ニフェジピン 30→50/60→100/60mg で併用して1年間投与した。

結果は、以上の7試験についてまとめて提出されているため、以下に7試験を合わせた結果について記載する。

<有効性について>

1,545例が長期投与試験に登録され、試験開始後6、12、18、24及び36ヵ月時点の評価対象例数はそれぞれ1,358、1,231、595、458及び186例であった。トラフ時拡張期血圧の観察期基準値からの変化は、試験開始後6、12、18、24及び36ヵ月時点で、それぞれ-14.3、-15.3、-14.8、-15.2及び-15.9mmHgであり、トラフ時収縮期血圧の観察期基準値からの変化は、試験開始後6、12、18、24及び36ヵ月時点で、それぞれ-18.8、-19.6、-18.2、-18.0及び-20.3mmHgであった。長期投与試験開始後6ヵ月から36ヵ月時点までの間、トラフ時拡張期血圧及び収縮期血圧の観察期基準値からの変化は、それぞれ-14.3～-15.9及び-18.0～-20.3mmHgの範囲であった。目標血圧値（トラフ時坐位収縮期血圧が140mmHg未満かつ坐位拡張期血圧が90mmHg未満）の達成率は、試験開始後6、12、18、24及び36ヵ月時点で、それぞれ65、63、68、69及び72%であった。申請者は、本試験開始後6～36ヵ月時点まで、本薬投与により降圧効果が持続していることが示されたと申請者は説明した。

<安全性について>

有害事象の発現率は、全体で80.1%（1,238/1,545例）、本薬単独投与群で67.7%（1,045/1,544例）、本薬/HCTZ併用投与群で68.2%（432/633例）、本薬/HCTZ±他剤併用投与群（本薬にHCTZ併用又は本薬にHCTZ及び他剤併用、以下同様）で75.8%（498/657例）であり、本薬の用量別では、75～100mg群で37.9%（535/1,413例）、150～225mg群で37.5%（329/878例）、300mg群で43.3%（231/534例）であった。本

薬単独投与群 1544 例における主な有害事象は、上気道感染症 13.0% (201/1,544 例)、筋骨格痛 11.4% (176/1,544 例)、頭痛 9.4% (145/1,544 例)、浮動性めまい 5.0% (77/1,544 例) などであった。

有害事象（臨床検査値異常）の発現率は、全体で 13.4% (207/1,545 例) であり、本薬単独投与群で 7.3% (112/1,544 例)、本薬/HCTZ 併用投与群で 10.3% (65/633 例)、本薬/HCTZ±他剤併用投与群で 13.2% (87/657 例) であった。本薬単独投与群 1,544 例における主な臨床検査値異常は、血糖上昇 1.2% (19/1,544 例)、尿中赤血球増加 1.0% (15/1,544 例)、コレステロール上昇 0.8% (13/1,544 例)、脂質上昇 0.5% (7/1,544 例)、血清カリウム上昇 0.4% (6/1,544 例)、血糖減少、CK 上昇及び尿蛋白増加が各 0.3% (5/1,544 例)、肝機能検査上昇、ALT 上昇、Bil 上昇、尿糖増加及び BUN 上昇が各 0.3% (4/1,544 例) などであった。本薬単独投与群 1,544 例において、臨床検査値異常により長期投与試験を中止した症例は 5 例で、その内訳は肝機能検査値上昇、Ht 減少、CK 上昇、Bil 上昇及び尿蛋白増加が各 1 例であった。

死亡は 6 例（血液量減少性ショック、交通事故、冠動脈閉塞、心膜炎及び突然死（心筋梗塞）が各 1 例）に認められた。突然死（心筋梗塞）の 1 例を除いて、いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現率は、全体で 11.1% (171/1,545 例)、本薬単独投与で 6.1% (94/1,544 例)、本薬/HCTZ 併用投与群で 6.2% (39/633 例)、本薬/HCTZ±他剤併用投与群で 7.5% (49/657 例) であった。本薬単独投与群の主な重篤な有害事象は、心筋梗塞 12 例、狭心症 9 例、整形外科的処置 8 例、心臓の侵襲的処置及び脳血管発作が各 5 例などであった。

有害事象による投与中止率は、全体で 11.1% (171/1,545 例) であり、本薬単独投与群で 9.0% (139/1,544 例)、本薬/HCTZ 併用投与群で 6.3% (40/633 例)、本薬/HCTZ±他剤併用投与群で 8.2% (54/657 例) であった。本薬単独投与群の中止原因となった主な有害事象は、心筋梗塞 12 例、狭心症及び頭痛が各 9 例、疲労及び浮動性めまいが各 7 例、脳血管発作 5 例などであった。また、臨床検査値異常による投与中止例の内訳は本薬単独投与群で Ht 減少、血清 Bil 増加、肝機能検査値上昇、CK 増加及び尿蛋白増加が各 1 例であった。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

既に、本薬と同じ作用機序の高血圧症治療薬が承認されていることから、機構は、本剤と他の ARB との比較について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性に関しては、本邦で既承認の ARB であるロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン及びオルメサルタンの 5 剤は、エナラプリルとの非劣性試験が行われているが、本薬もエナラプリルに対する非劣性が検証され、また、ロサルタンに対しても非劣性を示すことができたことから、既存の ARB に劣らないものとする。また、安全性に関しては、国内外のプラセボ対照試験においてプラセボ群と同程度の副作用発現率であったことから、既存の ARB に比較して安全性の観点で劣るものではないと考える。

機構は、以下のように考える。有効性については、比較した用量も含めて詳細に検討すべきであると考えが（（2）「有効性及び用法・用量について」の項参照）、有効性において既存の ARB に比べて劣るものではないとする申請者の主張は、ロサルタンの臨床使用最高用量と本薬の申請最高用量の比較結果から、妥当であると考え。安全性については、プラセボと同等であるとは結論できないものの（（4）「安全性」の項参照）、ロサルタンとの比較試験（E2235 試験）において、有害事象発現率はロサルタンと同程度であり、重篤な有害事象は、本薬群 3 例、ロサルタン群 1 例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定されている。副作用の重症度（それぞれ軽度が 48 件、37 件、中等度が 0 件、5 件、高度が 0 件、1 件）も同程度と考えられ、重篤な副作用も認めなかったことから、本薬の承認の可否に関わるような安全性上の問題はないと考える。

以上のことから、本薬、既承認の他の ARB 同様、降圧薬の選択肢の 1 つとなりえると考え。

(2) 有効性及び用法・用量について

1) 用法・用量について

① 開始用量及び通常用量について

申請者は、通常用量を 50～100mg とすることの妥当性について、以下のように説明した。国内パイロット試験（ACT2580 試験）において、本剤 6.25、12.5、25 及び 50mg を任意漸増法で 8～10 週間 1 日 1 回投与した結果、降圧効果判定不能例を除いた各用量の累積降圧率は、投与量の増加に応じた降圧作用を示した（6.25mg：14.8%（4/27 例）、12.5mg：37.0%（10/27 例）、25mg：63.0%（17/27 例）、50mg：74.1%（20/27 例））。また、単独投与試験（E2221 試験）において、本剤 12.5、25、50 及び 100mg を 1 日 1 回朝食後経口投与した結果、この用量範囲においても投与量の増加に応じた降圧作用を示した（12.5mg：13.2%（15/114 例）、25mg：38.6%（44/114 例）、50mg：57.0%（65/114 例）、100 mg：65.8%（75/114 例））。これらの結果から本薬の通常用量を 50～100mg と考え、その妥当性を検証する目的でエナラプリルとの比較試験（E2231 試験）において、本薬群 50～100mg、エナラプリル群の 5～10mg を任意漸増投与した結果、降圧率は本薬群 73.5%（97/132 例）、エナラプリル群 74.0%（94/127 例）となり、有意水準を片側 5%とし、非劣性限界を 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（ $p=0.040$ ）から、降圧効果について本薬 50～100mg のエナラプリル 5～10mg に対する非劣性が認められた。以上のことから、本薬の通常用量を 50～100mg とした。

機構は、本薬 100mg から投与を開始した群の安全性について、本薬を 50mg から開始した試験と 100mg から開始した試験を比較して検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人対象の試験として、50mg から投与を開始した試験 3 試験計 171 例（E2231 試験、E2229 試験、221-303 試験）、本薬 100mg から投与を開始した試験 3 試験計 385 例（E2233 試験、E2232 試験、E2235 試験）、をそれぞれ併合して検討した。主な有害事象（自他覚症状）及び臨床検査値異常変動は以下の通りであり、本薬は 100mg から投与を開始しても、安全性上、50mg から投与を開始した場合と差はない。

<50mg 開始群と 100mg 開始群における主な有害事象及び臨床検査値異常変動>

| <有害事象> | 50mg 開始群 | 100mg 開始群 |
|------------|-----------------|-----------------|
| 頭痛 | 7.0% (12/171 例) | 5.7% (22/385 例) |
| 浮動性めまい | 3.5% (6/171 例) | 3.1% (12/385 例) |
| 倦怠感 | 2.3% (4/171 例) | 1.6% (6/385 例) |
| 体位性めまい | 0.6% (1/171 例) | 1.3% (5/385 例) |
| 血圧低下 | 0.6% (1/171 例) | 0.3% (1/385 例) |
| <臨床検査値異常> | | |
| 血中 CK 増加 | 6.5% (11/169 例) | 8.8% (34/385 例) |
| ALT 上昇 | 4.7% (8/169 例) | 2.9% (11/385 例) |
| AST 上昇 | 1.2% (2/169 例) | 2.6% (10/385 例) |
| 血中 K 増加 | 0.6% (1/169 例) | 1.0% (4/385 例) |
| 血中クレアチニン増加 | 0.6% (1/169 例) | 0.3% (1/385 例) |

機構は以下のように考える。E2221 試験では本薬 50mg、100mg の用量でそれぞれ 57.0% (65/114 例)、65.8% (75/114 例) の降圧率が得られ、さらに、本薬 50～100mg のエナラプリル 5～10mg に対する非劣性が示されたことから、本薬の通常用量を 50mg～100mg とすることは妥当と考える。また、開始用量については、一般的に降圧薬は、低用量から開始することとされているものの、国内臨床試験の有害事象の発現状況からは 100mg で開始することが 50mg で開始することと比較して著しく危険であるとは考えられないことから、開始用量を規定することなく、通常用量 50～100mg とすることは可能であると考え。

なお、高齢者における開始用量については、「(ii) 臨床薬理の概要<審査の概要> (3) 高齢者における薬物動態について」及び「本項 (4) の 5) 高齢者への投与について」において記載したとおりである。

② 最高用量について

申請者は、本剤の最高用量を 200mg に設定することの妥当性について、以下のように説明した。本薬の上限用量を検討する目的で高用量試験 (E2232 試験) を実施し、100mg での効果不十分例に対する 200mg の増量効果を検討した。降圧率は 100mg で 52.6% (30/57 例)、200mg で 61.4% (35/57 例) と 200mg が 100mg を上回っていたものの、主要評価項目である血圧正常化率は 100mg で 24.6% (14/57 例)、200mg で 15.8% (9/57 例) と、200mg 群が 100mg 群を上回らなかった。この理由を検討するために、治療第Ⅱ期移行集団 114 例の 100mg 群及び 200mg 群での降圧率と血圧正常化率との間に、乖離が生じた原因を追究した。まず、血圧正常化率が、観察期基準収縮期血圧 160mmHg 未満では 50.0% (9/18 例)、160 以上 170 未満では 26.7% (8/30 例)、170 以上 180 未満では 14.3% (5/35 例)、180 以上では 3.8% (1/26 例) と、観察期基準収縮期血圧によって異なり、それぞれのカテゴリーの例数が、100mg 群では、12 例、16 例、14 例、13 例、200mg 群では、6 例、14 例、21 例、13 例と不均衡があったことが考えられる。さらに、治療第Ⅱ期移行集団 114 例の血漿レニン活性が「0.5ng/mL/hr 以下」のカテゴリーでは、200mg 群と 100mg 群の降圧率の群間差 (95%信頼区間) は

27.5% (0.6~54.4) であり、両群間に有意差が認められており、血漿低レニン活性患者に対する降圧率は、200mg 群が 100mg 群より高かった。この結果をうけて、ロサルタンとの比較試験 (E2235 試験) においては、収縮期血圧及び血漿レニン活性の分布が群間で偏らないように、層別割付けを行った。その結果、トラフ時の坐位拡張期血圧下降度は本薬群が 9.37mmHg、ロサルタン群が 9.22mmHg となり、両群の調整平均の差は 0.21mmHg、群間差の 95%信頼区間は-1.40~1.81mmHg であり、下限が事前に設定した非劣性限界値-2.2mmHg より大きいことから、トラフ時坐位拡張期血圧の下降度において、本薬 200mg のロサルタン 100mg に対する非劣性が確認された。

更に、高用量試験 (E2232 試験) について、投与量を割り付けた治療第Ⅱ期における 100mg 群と 200mg 群の安全性を比較した。有害事象 (自覚症状) は 100mg 群で 42.4% (25/59 例)、200mg 群で 33.3% (20/60 例)、有害事象 (臨床検査値異常変動) はそれぞれ、20.3% (12/59 例)、20.0% (12/60 例) であり、個別の有害事象も比較した上で、200mg に増量しても有害事象の発現率が上昇することはなく、新たな有害事象が発現することもない。以上から本薬の上限用量を 200mg とした。

機構は、最高用量について以下のように考える。ロサルタンの最高用量が 100mg であり、ロサルタンと本薬を直接比較した E2232 試験結果から、本薬 200mg がロサルタン 100mg に相当すると考えられ、また、200mg に増量することによる明らかな有害事象の発現率の上昇はなく、増量後に新たな種類の有害事象も認められていないことから、本薬の最高用量を 200mg とすることは適当であると考ええる。

機構は、開始用量、通常用量及び最高用量についての以上の検討結果、過去の開発経緯も踏まえ、本薬の用量について以下のように考える。本薬の類薬 (ARB) であるカンデサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンは最高用量まで漸増を可能とした上で、いずれもエナラプリル 5~20mg に対する非劣性が確認されており、国内初の ARB (効能：高血圧症) であるロサルタンについては、通常用量に関して ACE 阻害薬であるエナラプリル 5~10mg に対する非劣性に加え、ロサルタン 50mg に対する 100mg の増量効果が確認されている。一方、本薬はエナラプリルを対照にした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (E2231 試験) において、エナラプリルの通常用量 5~10mg に対して、本薬 50~100mg の血圧降下作用の非劣性が確認されたものの、高用量試験 (E2232 試験) において、本薬 100mg から 200mg への増量効果が認められなかった。このため、本薬は既承認の ARB に比して、有効性において劣るものである可能性が懸念されたことから、2006年12月申請は取り下げられた。その後、本薬の有効性が他の ARB と比して劣るものではないことを示すために、申請者は新たにロサルタンを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (E2232 試験) を実施し、ロサルタンの 50~100mg (本邦での通常用量は 25~50mg) に対して、本薬 100~200mg の血圧降下作用の非劣性を確認した上で、2006年12月に改めて申請した。

以上の経緯を踏まえ、これまでに得られた臨床試験成績を検討すると、本薬 200mg の 100mg に対する増量効果は直接的に確認することは出来なかったことから、本薬 100mg と 200mg の関係は依然として明確にはなっていないと考えられるものの、本薬 50~200mg の用量範囲での有効性は、通常用量 50~100mg についてはエナラプリル 5~10mg

と、最高用量 200mg についてはロサルタン 100mg と同等程度と考えられ、本薬は既承認の ARB と同程度の降圧効果を期待できるものとする。用法・用量の妥当性については専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

2) 1日1回投与の妥当性について

本剤を、1日1回投与とすることの妥当性について、申請者は以下のように説明した。本薬カプセル剤で実施した第I相試験3試験（TDU2486試験、TDR2522試験、TDR2922試験）において、健康成人男性に5~200mg空腹時単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は8.5~20.8時間であり、健康成人男性に50又は100mgを1日1回7日間食後反復経口投与したときの $t_{1/2}$ は15.1~22.3時間であった。また、申請処方錠剤で実施したE2218試験では、50~200mgを単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は10.1~15.2時間であり、持続性を期待できることから、臨床使用する場合、1日1回投与の可能性が示唆された。E2233試験で本薬100mg投与の血圧日内変動をプラセボと比較したところ、24時間血圧の平均値は収縮期血圧、拡張期血圧ともに本薬100mg群がプラセボ群に比べ有意に下降していた。また、トラフ/ピーク比は本薬100mgの投与で収縮期血圧が0.77、拡張期血圧が0.64であった。E2235試験で、本薬200mgの1日1回朝食後投与におけるトラフ時坐位拡張期血圧の下降度は9.37mmHgで、ロサルタン100mg1日1回朝食後投与の下降度9.22mmHgと差がなく、本薬200mgの1日1回投与の降圧作用はロサルタン100mg1日1回投与の降圧作用に劣らないと考えられた。海外で本態性高血圧症患者を対象に実施されたCV131-030試験では、プラセボ群、本薬75mg1日1回、本薬150mg1日1回、本薬75mg1日2回投与の4群が設けられた。150mg/日について、8週時点における血圧下降度は、1日1回投与では、トラフ時収縮期血圧 -10.9 ± 2.24 （平均値 \pm 標準誤差、以下同様）、トラフ時拡張期血圧 -8.2 ± 1.50 、1日2回投与では、それぞれ、 -7.3 ± 1.93 、 -5.7 ± 1.30 であり、いずれもプラセボ群と比べ有意に下降した。

機構は、以下のように考える。1日1回投与と複数回投与を直接比較した国内臨床試験成績はないものの、1日1回投与の用法により行われたE2233試験において持続的な降圧効果が得られると考えられ、E2231試験及びE2235試験において対照薬であるエナラプリル及びロサルタンに対して劣らない有効性が認められたこと、安全性においても特段の問題点が認められないことから、本薬を1日1回とすることは適当であるとする。

(3) 長期投与について

機構は、国内長期投与試験の用量、症例数及び投与期間について検討したところ、1年間の投与が行われたE2223試験では12.5~100mgまでの範囲で任意に用量が調整され、E2221試験若しくはE2222試験からE2223試験への移行時に、申請用量未満の12.5~37.5mgが投与されていた症例は47例、申請用量の通常用量範囲である50~100mgが投与されていた症例は29例であり、長期試験終了時には12.5~37.5mgが38例、50~100mgが38例であった。また、6ヵ月間の投与が行われたE2227試験では50~100mg/日の範囲で用量調節されていたが、治療期移行集団（FAS）が33例、完了例が24例と、症例数は限られていた。以上より、今回の申請データパッケージにおける国内長期投与データは、「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）」で必要とされている「6ヵ月間について300例ないし600例、1年間について100例」を下回る。更に、100mgを超える用量が投与された国内長期投与試験成績がないことを踏まえ、申請用量を網羅する用量での長期投与時の安全性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験（E2223試験及びE2227試験）全ての有害事象について、3ヵ月間毎の発現状況を比較したところ、投与期間の延長により新たな有害事象が発現することはなく、有害事象の発現頻度も投与期間が延長するにつれて低くなる。以下の表の示すとおり、各項目の有害事象発現例が少ないものの、低血圧及び低血圧関連の有害事象、腎機能低下及び腎機能低下関連の有害事象や肝機能障害及び肝機能関連の臨床検査値異常は3ヵ月までの比較的早期に発現し、他の項目では発現時期との間に注目すべき関係は見られないと考えられる。

| 試験期間・発現時期 | 全体 | 3ヵ月以下 | 3ヵ月超～ 6ヵ月以下 | 6ヵ月超～ 9ヵ月以下 | 9ヵ月超 |
|---------------------|----------|----------|----------------|----------------|--------|
| 事象名／解析対象症例数 | 179 | 179 | 122 | 88 | 72 |
| 低血圧及び低血圧関連の有害事象 | 29(16.2) | 24(13.4) | 5(4.1) | 3(3.4) | 0(0) |
| 腎機能低下及び関連の臨床検査値異常 | 36(20.1) | 18(10.1) | 9(7.4) | 5(5.7) | 5(6.9) |
| 高カリウム血症 | 2(1.1) | 1(0.6) | 0(0) | 0(0) | 1(1.4) |
| 肝機能障害及び肝機能関連臨床検査値異常 | 29(16.2) | 18(10.1) | 8(6.6) | 3(3.4) | 3(4.2) |
| 筋障害及びCK上昇 | 25(14.0) | 12(6.7) | 6(4.9) | 3(3.4) | 5(6.9) |
| 貧血 | 13(7.3) | 5(2.8) | 3(2.5) | 3(3.4) | 3(4.2) |

注1：括弧内は%を示す

また、海外長期投与試験7試験について検討してみると、1日用量300mgまでの投与による長期投与試験で、単独療法及び併用療法にかかわらず、短期投与試験で認められた以外の新たな種類の有害事象の発現は特に認められず、本薬は長期間安全に使用できる。更に、低血圧関連の有害事象、腎機能低下に関する有害事象、高カリウム血症に関する有害事象、肝機能障害に関連する有害事象、筋障害に関する有害事象等、項目毎にも比較検討したところ、それぞれに明らかな用量相関は見いだせず、長期投与することにより出現頻度が増す副作用も認められない。また、海外試験において、明らかな有害事象の用量依存性も見いだせない。以上のように、国内外の長期投与試験において、これらの傾向は同様であり、本邦における200mgを上限とする長期投与について安全性上問題は無いと考えるが、市販後に長期投与に関する特定使用成績調査を実施して長期投与における安全性を確認する予定である。

機構は、本薬の長期投与について以下のように考える。今回実施された国内長期投与試験は国内ガイドラインで求められている要件をみたしていない。臨床データパッケージとして、本邦の申請上限用量を超える300mgまでの投与経験がある海外の長期投与試験成績をもとに日本人での長期投与成績を推定する考え方については、外国人と日本人

患者の 200mg 反復投与時の薬物動態比較が行えないために、海外臨床試験成績をそのまま外挿することは適当ではないと考える。しかし、本薬は 1997 年に欧州で承認されてから十年以上の使用実績がある代表的な ARB の一つであり、海外においては、国内上限用量よりも高用量である 300mg まで承認されているが、高用量長期投与の安全性について特段の問題もないこと、日本人での本薬投与後の血漿中濃度が国内上限用量である 200mg では頭打ちの傾向があること等から、日本人に対する 200mg が外国人に対する 300mg より高すぎる用量であるとは考えにくい。

また、健康成人に 50mg を投与したときの C_{max} 及び AUC の比較ではあるものの、血漿薬物濃度推移の観点から、外国人に比べて日本人で曝露量が大きくなる傾向は認められないことから、日本人への 200mg 投与が、外国人への 300mg 投与に比べてリスクが高くなるとは考えにくい。

さらに、本邦においては既に 5 種の ARB が承認され、これら同種の作用機序の薬剤の国内での使用実績も蓄積されている。

以上のことから、機構は、長期投与試験については、承認後に通常用量 (50~100mg) の長期投与における有効性、安全性に関する情報を収集するとともに、製造販売後臨床試験を実施し、100mg を超える高用量も含む長期投与における有効性及び安全性を確認する必要があると判断し、申請者に国内長期投与試験の実施を求めた。

申請者は、日本人高血圧患者を対象とする国内長期投与試験を実施する旨回答した。

機構は、現時点では国内長期投与試験成績が不足しているものの、当該長期試験により日本人高血圧患者の本剤の長期投与における有効性及び安全性を確認し、その結果を添付文書等で適切に情報提供すれば特段の問題はないと考えるが、長期投与試験実施の妥当性については専門協議の議論も踏まえて最終的に結論したい。

(4) 安全性について

1) 腎機能障害患者への投与について

国内臨床試験では腎障害を伴う高血圧症試験 (E2226 試験) を除き、除外基準により血清クレアチニン値が 3.0mg/dL を超える症例は、組み入れられなかった。E2226 試験では、腎機能障害患者に対する投与について検討がなされたが、腎機能の組み入れ基準は、「腎生検、尿検査などにより確定診断され、血清クレアチニン値が 4.0mg/dL 以下の腎実質性高血圧症患者又は血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上、4.0mg/dL 以下を示す本態性高血圧症患者」とされ、血液透析患者は除外されていた。この試験において、安全性評価対象 24 例の観察期の血清クレアチニン値は、1.5mg/dL 未満 12 例、1.5mg/dL 以上 3.0 未満 8 例、3.0mg/dL 以上 3 例、検査値不採用例 1 例であった。観察期の血清クレアチニン値別の有害事象の発現率は、それぞれ、1.5mg/dL 未満の症例で 75.0% (9/12 例)、1.5mg/dL 以上 3.0mg/dL の症例 62.5% (5/8 例)、3.0mg/dL 以上の症例で 66.7% (2/3 例) であった。

機構は、国内第 II 相及び第 III 相臨床試験における有害事象について観察期の血清クレアチニン値別に提出を求めた。申請者は、該当する 898 例中、血清クレアチニン値 1.5mg/dL 未満が 866 例、1.5mg/dL 以上 3.0 未満が 12 例、3.0mg/dL 以上が 3 例とほとんどの症例が 1.5 未満であったことを説明した上で、各層の有害事象発現率を提示し

た。有害事象発現率は、1.5mg/dL未満で62.1% (538/866例)、1.5mg/dL以上3.0未満で83.3% (10/12例)、3.0以上で100% (3/3例)、低血圧関連有害事象はそれぞれ、8.1% (70/866例)、0%、0%、腎機能低下関連の有害事象は10.4% (90/866例)、33.3% (4/12例)、33.3% (1/3例)、高カリウム血症は0.9% (8/866例)、16.7% (2/12例)、33.3% (1/3例)、肝機能障害関連有害事象は8.4% (73/866例)、0%、0%、筋障害関連の有害事象は11.9% (103/866例)、25.0% (3/12例)、0%、貧血は2.2% (19/866例)、25.0% (3/12例)、0%であった。

申請者は、上記の成績を踏まえ、添付文書(案)において、「重篤な腎機能障害のある患者(過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある)」を慎重投与とした上で、重要な基本的注意に「腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること」と記載し、注意喚起を行うと回答した。

機構は、以下のように考える。国内で腎機能障害者を対象に行われた(E2226)試験における検討例数は23例と少なく、血清クレアチニン値1.5mg/dL以上の症例は12例とごく少数であること、治療期間が外来患者(19例)は4~10週間、入院患者(4例)は2~4週間と、特に入院患者に関しては極めて短期間の評価であること等から、この試験結果から腎機能障害者への投与の安全性を担保するには限界があると考えられる。また、国内第II相試験及び第III相試験において、組み入れられた患者の血清クレアチニン値は、1.5mg/dL未満が866人、1.5mg/dL以上2.0mg/dL未満が5人、2.0mg/dL以上が10例であった。国内臨床試験成績からは、腎機能障害を有する高血圧患者において、本薬投与が高カリウム血症の助長や、腎機能の更なる悪化を招く可能性はあるものの、極めて少数例の検討であるため、リスク増加の程度について断定的な解釈はできないと考える。海外で腎機能障害者について薬物動態が検討されたCV131-011試験では、3.0mg/dL以上の症例にも19例投与されており、これらの症例では高カリウム血症や腎機能低下の有害事象を認めていないものの、最長9日間の反復投与であり、高血圧患者でないことから、これらの結果をそのまま腎機能障害を有する高血圧患者にあてはめることも困難である。

慎重投与として記載している「重篤な腎障害のある患者」について、具体的なカットオフ値を提示できるか検討したが、国内臨床試験における投与経験は、上記の通り、血清クレアチニン値3.0mg/dL以上が3例、1.5mg/dL以上が15例であり、国内投与経験のみに基づく提示は困難と考えられた。

以上より、機構は、慎重投与として、「重篤な腎障害のある患者」及び「両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者」を添付文書(案)に記載した上で、重要な基本的注意において「腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること」とし、更に重大な副作用として、腎不全を記載するとの申請者の案を現段階では採用し、腎機能障害者に対する本薬投与については、特に国内投与経験が乏しく、情報が少ないことから、製造販売後の調査において、血清クレアチニン値やCLcr値、糖尿病性腎症の合併等、具体的な腎機能指標別の使用状況や副作用発現状況が確認できるような計画のもと、情報収集する必要があり、引

き続き検討されていくべきであると考え。腎機能障害者に対する本薬投与に関する注意喚起の具体的な内容については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

2) 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明した。国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の計15試験）における肝酵素上昇の有害事象は、ALT増加4.6%（41/896例）、AST増加3.0%（27/896例）、T-Bil増加1.6%（14/896例）、ALP増加1.1%（10/896例）、 γ -GTP増加0.7%（6/896例）、であったが、このうち高度又はグレード3の症例はなかった。副作用と判断された症例のうち中等度又はグレード2の症例は、AST増加及びALT増加でそれぞれ0.3%（3/896例）であり、いずれも肝臓に基礎疾患を有する症例であった。有害事象として肝酵素上昇が発現した症例の背景を検討したところ、「肝障害合併症あり」では肝酵素上昇が17.6%（23/131例）、「なし」では5.6%（43/765例）であった。また、肝硬変患者における薬物動態試験（CV131-014試験）において、Child-Pugh分類A、Bの軽・中等度肝硬変患者に本薬300mgを7日間経口投与後の C_{max} 及びAUCは、健康成人に比べ、それぞれ17及び19%高かったが、1日目と7日目それぞれの C_{max} 、AUCは肝硬変患者と健康成人との間で有意な差はみられなかった。また、健康成人、肝硬変患者ともに投与後約4日で定常状態に達し、蓄積性はみられなかった。国内臨床試験では、除外基準として「肝機能障害（AST及びALTが施設基準値上限の2.5倍を超える）のある患者」又は「重篤な肝機能障害のある患者」を設けており、重篤な肝機能障害患者における臨床試験成績はないものの、肝障害を合併する患者における副作用発現率は自覚症状が10.7%（14/131例）、臨床検査値異常変動が19.1%（25/131例）であり、肝障害を合併しない患者における13.4%（103/767例）、15.0%（115/767例）と大差なかった。有害事象に関して、肝酵素上昇以外の項目については、肝障害の有無で発現率に差はない。

以上から、本薬は軽・中等度肝硬変患者でも、肝機能が正常な高血圧症患者と同じ用法・用量で投与できると考えた。しかしながら、高度肝硬変患者、胆汁うっ滞のある患者に投与した後の薬物動態は検討されておらず、本薬の主排泄経路は胆汁経路で糞中排泄と考えられるため、理論的にこれら患者への投与に関しても注意を喚起する必要があると考え、添付文書（案）の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載することとした。

機構は、本薬投与により肝酵素上昇などの肝機能障害関連の副作用が生じる可能性はあるもののプラセボ、エナラプリル及びロサルタンとの比較がそれぞれ行われた国内臨床試験（E2233 試験、E2231 試験、E2235 試験）において、本薬群での有害事象発現率は対照群と比較して高い傾向にあるとはいえず、提出された試験成績からは、本薬が特に肝障害リスクの高い降圧薬との判断には至らないと考える。また、肝機能障害者への投与について、肝機能障害の重篤度や例数が限られた範囲の検討では明らかな安全性の懸念など通常用量の投与を否定するほどの事例はみられなかったが、現在までに得られている情報は限られている。以上より、上記の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、肝機能障害の発現及び肝機能障害患者へ投与した場合

の安全性について確認することが適当であると考え。

3) CK 上昇について

機構は、比較対照試験 4 試験（E2233 試験、E2231 試験、E2232 試験、E2235 試験）において、CK 上昇が本薬群で 8.2%（41/498 例）、プラセボ群で 0%（0/40 例）認められていること、筋骨格硬直が本薬群で 3.1%（16/520 例）、プラセボ群で 2.5%（1/40 例）であったことから、本薬により CK 上昇や筋障害が誘発される可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計 15 試験）において、本薬投与群で CK が施設基準値上限を超えた症例は 20.4%（183/896 例）、CK > 500 IU/L となった症例は 1.6%（14/896 例）であった。比較試験においては、E2233 試験では、本薬群で CK が施設基準値上限を超えた症例は 23.1%（9/39 例）、CK > 500 IU/L となった症例は 2.6%（1/39 例）、プラセボ群ではそれぞれ、20.0%（8/40 例）、2.5%（1/40 例）、E2231 試験では、本薬群で 18.8%（25/133 例）、0.8%（1/133 例）エナラプリル群で 16.1%（22/137 例）、1.5%（2/40 例）、E2235 試験では、本薬群で 25.1%（49/195 例）、1.0%（2/195 例）、ロサルタン群で 17.2%（34/198 例）、0.5%（1/198 例）であった。CK 上昇はプラセボやエナラプリルと差が無く、ロサルタンとは若干の差があるものの軽度であり、臨床上問題はないと考える。また、上昇時期別では本薬投与前が 9.4%（77/820 例）、3 ヶ月までが 10.1%（83/820 例）、6 ヶ月までが 4.6%（7/151 例）、12 ヶ月までが 8.0%（7/88 例）であり、長期投与により発現頻度が上昇することはなかった。投与前後の比較では、比較対照試験（E2233 試験、E2231 試験、E2232 試験、E2235 試験）で本薬（496 例）は投与前 124.5 ± 75.5 IU/L（平均値 \pm 標準偏差、以下同様） \rightarrow 投与後 132.6 ± 89.6 IU/L、プラセボ（40 例）は $114.7 \pm 69.2 \rightarrow 117.8 \pm 63.7$ IU/L、エナラプリル（108 例）は $115.3 \pm 80.7 \rightarrow 122.5 \pm 84.9$ IU/L、ロサルタン（198 例）は $124.6 \pm 79.7 \rightarrow 125.9 \pm 73.9$ IU/L であった。また、本薬の薬理作用と CK 上昇の副作用とを関連付けることは困難であり、CK 上昇を異常変動と判定された 61 例中、副作用と判定された症例 32 例のうち 500 IU/L 超まで上昇した症例は 1 例のみであり、横紋筋融解症は国内臨床試験では報告されていない。海外では、1994 年 6 月から 2006 年 8 月 11 日までの間に米国 Bristol-Myers Squibb 社の central safety database に本薬の有害事象として報告された横紋筋融解症のうち、重篤かつ本薬との因果関係が否定されなかった症例は 25 例あった（スタチン系薬剤併用 15 例（60.0%）、フィブラート系薬剤併用 5 例（20.0%））。海外で横紋筋融解症の報告があったこと、FDA（米国食品医薬品局）から米国内で ARB を販売する各社に横紋筋融解症を追記するよう要請があり、記載を追加したこと、及び類薬（ロサルタン、カンデサルタン）の添付文書にも横紋筋融解症の記載があることを踏まえ、添付文書（案）の「重大な副作用」の項に、横紋筋融解症への注意喚起を記載することとした。

機構は、個々の症例について検討したところ、運動等による CK 上昇の可能性のある症例も認めるものの、本薬投与の副作用として CK 上昇が認められる可能性があることから、本薬による CK 上昇の可能性について注意喚起する必要があると考える。また、海外では本薬の副作用として横紋筋融解症が報告されており、死亡例もあることから、

CK上昇に留まらず、重篤な病態に至る可能性についても、注意を喚起する必要があると考え、上記の記載は妥当と考える。なお、本邦での比較試験における対照群とのCK上昇の発現頻度の比較については、試験成績に限りがあることから、他のARBと比較して本薬のリスクが高いか否かは不明であるものの、現時点において、本薬が他のARBに比べてリスクが高いとする積極的なデータも見当たらないことから、上記の注意喚起を行いつつ、製造販売後調査において、更に情報収集していくことが適当であると考ええる。

4) 高カリウム血症について

申請者は、本薬投与時の血清カリウム値に関して、以下のように説明した。国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計15試験）において、本薬が投与された症例で血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた症例は4.7%（42/896例）であり、そのうち本薬投与後に5.0mEq/Lを超えた症例は22例であった。特に高頻度に発現したのは、腎障害を伴う高血圧症に対する試験（E2226試験）の25.0%（6/24例）、腎実質性高血圧症に対する試験（221-302試験）の25.0%（1/4例）であり、投与後に上昇した22例中7例はこの2試験の患者であり、5.5mEq/Lを超えた2症例もE2226試験の患者であった。発現時期の投与量では、12.5mg1例、25mg7例、50mg1例、100mg7例、200mg6例であった。比較試験における投与前後値について、本薬（508例）は投与前 4.20 ± 0.38 （平均値±標準偏差、以下同様）→投与後 4.24 ± 0.37 mEq/L、プラセボ（40例）は $4.02\pm 0.34\rightarrow 4.03\pm 0.31$ mEq/L、エナラプリル（121例）は $4.14\pm 0.36\rightarrow 4.20\pm 0.33$ mEq/L、ロサルタン（198例） $4.29\pm 0.34\rightarrow 4.38\pm 0.38$ mEq/Lであり、投与前後の平均値でも血清カリウムの上昇はわずかであり、類薬と比べても差はないものの、添付文書（案）の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、高カリウム血症への注意喚起を記載することとした。

機構は、本薬投与時の高カリウム血症について、注意が必要であると考え。高カリウム血症の発現率を高める要因としては、提出された試験における高カリウム血症の状況から、腎機能障害の合併が考えられる。また、高カリウム血症の副作用が既に知られている薬剤との併用については、更に注意が必要と考えられる。カリウム上昇リスクが用量依存的に増加するか否かは、解析対象とした多くの試験が漸増法で実施されており投与量と有害事象発現との関係が明確ではないことから、明らかではない。また、高用量の長期投与に関しては特に情報が乏しい。本薬投与時の血清カリウム値上昇に関する情報提供として、上記注意喚起は了承できるものの、臨床試験は腎機能障害の程度や併用薬等について限られた条件下で行われているため、製造販売後調査の中で使用実態の中での副作用発現状況について更に情報収集されるべきと考える。

5) 高齢者への投与について

申請者は、高齢者への投与に関して、以下のように説明した。国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計15試験）では、安全性評価対象集団から安全性判定不能例を除いた898例のうち、非高齢者（65歳未満）は658例、高齢者（65歳以上）は240

例であり、有害事象（自他覚症状）発現率は、非高齢者で 47.4%（312/658 例）、高齢者で 46.3%（111/240 例）、有害事象（臨床検査値異常変動）発現率は、非高齢者で 30.9%（203/656 例）、高齢者で 28.3%（68/240 例）であった。低血圧に関連する事象の発現率は、非高齢者と高齢者について（以下同順）、起立性低血圧 0.2%（1/658 例）、0.4%（1/240 例）、浮動性めまい 4.6%（30/658 例）、3.8%（9/240 例）、体位性めまい 1.4%（9/658 例）、0%（0/240 例）、血圧低下 0.6%（4/658 例）、0%（0/240 例）であった。臨床検査値異常変動については、血中 CK 増加が 7.2%（47/656 例）、5.8%（14/240 例）、ALT 増加が 5.3%（35/656 例）、2.5%（6/240 例）であった。

以上のことから、非高齢者と高齢者で有害事象の発現状況が異なることはないものの、高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされていることから、添付文書（案）において「慎重投与」の項に高齢者への投与に関する注意喚起を記載することとした。

機構は、臨床試験においては、限られた条件での検討がなされており、提出された資料から、必ずしも本薬の高齢者での使用におけるリスクが非高齢者と同様であるとは断定できないものの、現時点で、高齢者に対する類薬と同程度の一般的な注意喚起の内容以上の具体的な注意を喚起する必要性を示唆する試験成績はないことから、申請者の回答は適当であると考ええる。なお、高齢者への本薬投与による有害事象の発現については、製造販売後調査を通じて十分検討する必要があると考ええる。

6) その他の用量調節が必要な特殊集団について

申請者は、1) 血液透析中の患者、2) 利尿降圧剤投与中の患者、3) 嚴重な減塩療法中の患者に対して、「低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと」とした。

機構は、本薬 150mg を開始用量としている米国等の添付文書において、当該患者への投与を 75mg から行うように記していることから、本邦での記載の妥当性について、申請者に説明を求めた。

機構は、本薬 150mg を開始用量としている米国等の添付文書において、当該患者への投与を 75mg から行うこととされていることから、本邦での添付文書（案）におけるこれらの患者に対する注意事項の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、血液透析中の患者について以下の説明をした。海外で軽・中等度の腎機能障害（CLcr：30～60mL/min）、高度の腎機能障害（<30mL/min）及び血液透析中の軽～中等度高血圧患者に対して、本薬 75mg から投与を開始し、300mg まで漸増して 12 週間投与する試験が行われた。12 週目で 150mg 以上に増量された症例は、軽・中等度の腎機能障害者で 58.0%（21/36 例）、高度の腎機能障害者で 63.0%（17/27 例）、血液透析中の患者 60.0%（9/15 例）であり（以下同順）、300mg まで増量されたのは、それぞれ 25.0%（9/36 例）、40.7%（11/27 例）、0%（0/15 例）であり、トラフ時拡張期血圧下降度の平均値±標準誤差（mmHg）は、9.4±1.7、9.5±2.2、17.1±2.0 であり、有効性では血液透析中群において高い有効性が認められた。安全性については、有害事象の発現率はそれぞれ 36.4%（16/44 例）、69.7%（23/33 例）、60.9%（14/23 例）であり、主要な事象は、高血圧が 9.1%（4/44 例）、18.2%（6/33 例）、8.7%（2/23 例）、

頭痛が 2.3% (1/44 例)、3.0% (1/33 例)、13.0% (3/23 例)、低血圧が 2.3% (1/44 例)、0% (0/33 例)、8.7% (2/23 例)、起立性低血圧が 0% (0/44 例)、3.0% (1/33 例)、8.7% (2/23 例)、ALT 増加が 0% (0/44 例)、3.0% (1/33 例)、0% (0/23 例)、AST 増加が 0% (0/44 例)、3.0% (1/33 例)、0% (0/23 例)、血清カリウム増加が 18.2% (8/44 例)、24.2% (8/33 例)、30.4% (7/23 例) であった。血液透析中の高血圧症患者に対する降圧効果が確認され、安全性に大きな問題はないものの、血液透析により RA 系阻害に対して感受性が高まっている可能性を考慮して、海外では推奨初期用量が 150mg であるところ、75mg を推奨することとされている。また、利尿降圧剤投与中の患者及び嚴重な減塩療法中の患者に対しても、同様の可能性を危惧し、申請者は、同様の注意喚起を行っている。海外ではこれらの特殊患者集団への初期用量 (75mg) は推奨初期用量 (150mg) の半量を提示していることから、本邦で 100mg での投与開始が可能との考えに基づき、その半量 (50mg) を想定しているが、本邦における初回用量を限定するものではない。

機構は、以下のように考える。申請者の提示した試験成績によると、血液透析患者では降圧効果が増強する可能性があり、本薬の海外添付文書及び本邦で既承認の他の ARB の添付文書においても、1) 血液透析中の患者、2) 利尿降圧剤投与中の患者、3) 嚴重な減塩療法中の患者に対しては、低用量で開始するよう注意喚起されていることから、本薬の添付文書(案)に低用量から開始する旨を記載することは妥当と考える。しかし、本邦では当該患者に 50mg から投与開始する試験を実施しておらず、具体的な用量の検討がなされていないことから、具体的な用量を提示せず、低用量から開始する旨の注意喚起とすることで差し支えないと考えるが専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 製造販売後の調査等について

申請者は、国内における高用量 (200mg) かつ長期投与の使用実態、上記症例における副作用の発現状況、国内における重大な副作用の発現状況、国内における高齢者、肝障害、腎障害、糖尿病合併等の特別な背景を有する患者の副作用の発現状況についての情報収集を行うために、特定使用成績調査を計画した。

機構は、少なくとも長期投与時の安全性及び有効性の検討及び最終製剤を用いた食事の影響の検討を目的とした臨床試験の実施は必須と考える ((3)「長期投与について」及び 4. (i)「生物薬剤学の概要」の項参照)。また、特定使用成績調査については、今回提示された項目に加え、「肝機能障害」、「高カリウム血症」、「CK 上昇」及び「横紋筋融解症」に関する副作用情報についても十分収集できるよう、適切な例数及び調査の項目を設定する必要があると考える。臨床試験実施の妥当性及び調査の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、

その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-02、5.3.1.2-03、5.3.3.1-01、5.3.5.1-04）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、高血圧症に対する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験（E2231 試験及び E2235 試験）の主要評価項目である降圧率（E2231 試験）及びトラフ時坐位拡張期血圧の下降度（E2235 試験）について、本剤 50～100mg のエナラプリル 5～10mg に対する、及び本剤 200mg のロサルタン 100mg に対する非劣性がそれぞれ確認されたことから、本剤 50～200mg の有効性は確認されたと考える。

安全性については、国内第Ⅲ相試験（E2231 試験及び E2235 試験）において対照群と比較して特に問題となる有害事象は認められず、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考えられた。

なお、日本人への長期投与の安全性及び食事の影響等の取扱い及び製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 2 月 14 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①イルベタン錠 50mg、②イルベタン錠 100mg
③アバプロ錠 50mg、④アバプロ錠 100mg
- [一 般 名] イルベサルタン
- [申 請 者] ①、② 塩野義製薬株式会社
③、④ 大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日 (医薬品製造販売承認申請)
- [特記事項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付け及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験 (E2231 試験及び E2235 試験) において、本薬 50~100mg がエナラプリル 5~10mg に、本薬 200mg がロサルタン 100mg に対して、それぞれ非劣性であることが示されたことから、本薬の有効性は確認されたと判断した。また、安全性については、対照群に比べて特に問題となる有害事象は認められず、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないことから、本薬は本邦における降圧薬の選択肢の 1 つとなり得ると機構は判断した。これらの判断について、専門委員より、欧米において降圧薬として使用され、大規模臨床試験成績からも有用性が示されていることから承認に特段の問題はないとする意見、国内 6 剤目の ARB であり新規性に欠けるが、海外データも蓄積されており承認に支障はないとする意見等が出され、本薬を承認して差し支えないとする機構の判断は支持された。

また、本剤の効能・効果については、「高血圧症」とすることで専門委員の意見は一致した。

2. 用法・用量について

本剤の用法・用量を「通常用量 50~100mg、最高用量 200mg」とすることについて、専門委員より、E2232 試験で 100mg を開始用量としても安全性に問題がなかったこと、今後、高リスク高血圧患者では、早期の降圧目標達成が求められると予想されることから、50~100mg の範囲であれば開始用量を特定する必要はないとの意見、E2235 試験の成績からは、ロサルタン 100mg に対して本薬 200mg が同程度の効果を示すことが確認されたのみであり、最高用量 200mg への増量効果は明確になっておらず、現段階では最大用量 200mg の記述は削除すべきとの意見、本薬の最高用量 200mg が 100mg より優れていると結論することはできな

いが、血漿レニン活性による部分集団解析結果や高用量での臓器保護作用が期待できる海外の成績があること等から、最高用量を 200mg とすることに異存はないとの意見、本薬 100mg と 200mg の対照薬が異なる点は臨床試験の実施時期を踏まえるとやむを得ず、100mg と 200mg の用量関係が不明確ではあるものの、通常用量を 50～100mg とし、200mg まで増量する用法・用量は妥当であるとの意見等が出された。

機構は、本薬 200mg の増量効果を直接的に明らかにした試験はないものの、200mg に増量しても有害事象発現率が上昇することはなく、新たな有害事象も特に発現していないこと、血漿レニン活性が低い患者に対する降圧率は、200mg 群が 100mg 群より高かったこと、本薬 200mg はロサルタンの最高用量 100mg と同程度の効果を示したことから、200mg への増量を否定するものではないと説明し、最終的に、本薬の用法・用量を「通常用量 50～100mg、最高用量 200mg」とすることは妥当であるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

また、血液透析中の患者、利尿降圧剤投与中の患者及び嚴重な減塩療法中の患者に対して、低用量から開始する旨の注意喚起を添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に記載すべきとの機構の判断、及び具体的な用量を提示せず、低用量から開始する旨注意喚起することやむを得ないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 腎機能障害について

日本人腎機能障害患者に対する投与経験は乏しいものの、本薬が他の類薬に比べて腎機能障害患者へのリスクが高いことを示す積極的なデータはなく、海外での 10 年以上の使用実績等も考慮すると、添付文書（案）において適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において、血清クレアチニン値や CLcr、糖尿病性腎症の合併等、具体的な腎機能指標別の使用状況や副作用発現状況を確認することが必要であるとの機構の判断は、専門委員より支持された（「7. 製造販売後の調査等」の項参照）。

4. 肝機能障害について

肝機能障害患者への投与については、限られた範囲の検討では、減量が必要であるとの結論には至らないものの、現在までに得られている情報が限られており、本薬の主代謝経路が肝臓であることを考慮すると、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において肝機能障害の発現及び肝機能障害患者への投与時の安全性について確認することが必要であるとの機構の判断は、専門協議において支持された（「7. 製造販売後の調査等」の項参照）。また、専門委員から、肝機能障害の注意喚起は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項にも記載すべきであるとの意見が出された。

機構は、本薬は主に胆汁排泄されるが、肝機能障害患者における本薬の血中濃度が、健康成人より有意に増加しなかった理由について、他の ARB の薬物動態と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各 ARB の添付文書の記載内容を参考に以下のように回答した。本薬は、主に胆汁排泄（総放射能：糞中 55%、尿中 20%）されるものの、顕著な肝障害の影響（ C_{max} ：3～4.5 倍、AUC：2.5～2.7 倍）が認められたテルミサルタン（総放射能：糞中 102%、尿中 0.5%）と異なり排泄経路が極端に胆汁排泄に偏っておらず、肝硬変患者では健康成人に比べ低下した肝からの排泄を補うため、腎排泄の割合が高まった可能性が考えられる。また、オルメサル

タン（総放射能：糞中77.2%、尿中12.6%）は、軽度及び中等度の肝機能障害患者でのAUCがそれぞれ1.1及び1.7倍上昇し、バルサルタン（総放射能：糞中86%、尿中13%）でも軽度及び中等度の肝機能障害患者で血漿中濃度が2倍上昇する。カンデサルタン（未変化体及び非活性代謝物：尿中11%）では、肝障害患者（AST値>40又はALT>35）で全身クリアランス低下（45%）がみられている。ロサルタンの排泄形態（総放射能：糞中58%、尿中35%）は本薬に近いと考えられるが、軽・中等度アルコール性肝硬変患者で未変化体の血漿中濃度は約5倍、活性代謝物の血漿中濃度は約2倍上昇する。ロサルタンの薬物動態に及ぼす肝障害の影響が本薬よりも大きい理由は不明であるが、肝障害の影響が、ほぼ100%胆汁排泄されるテルミサルタンより大きいことから、イルベサルタンを含むその他のARBとは異なる機構で影響が出ている可能性が考えられる。以上の他のARBの各薬物動態の内容から考えて、本薬の薬物動態に及ぼす肝障害の影響の程度は、他のARBの場合よりも小さいものと判断される。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、本薬は胆汁排泄以外に腎排泄の寄与も想定され、現時点のデータにおいては、肝障害患者に本薬を投与したときに、薬物動態に大きな影響はみられなかったものの、現在までに得られている情報は限られており、類薬と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において肝機能障害患者へ投与した場合の安全性について確認する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、申請者に添付文書（案）の記載の見直しを求めたところ、申請者から類薬と同様に、重篤な肝機能障害に対する注意喚起を、「重要な基本的注意」の項に記載するとの回答を得たため、機構は了承した。

5. 長期投与時の安全性について

国内ガイドラインを満たす長期投与試験が臨床データパッケージに含まれていないものの、国内長期投与試験を承認後に実施し、申請用量の長期投与における有効性及び安全性を確認することで、本薬の承認に実質的な問題は生じないとの機構の判断について、専門委員より、欧米では、本薬 300mg を使用した大規模臨床試験成績が得られているが、300mg で顕著な有害事象は認められておらず、200mg であれば安全性に問題はないと考えるとの意見、本薬の薬理作用が他の ARB と大きく異なるとは考えにくく、海外での使用経験を踏まえて 200mg を最大用量として承認して差し支えないとの意見等が出され、機構の判断は専門委員より支持された。（「7. 製造販売後の調査等」の項参照）

6. 食事の影響

食事の影響試験が、最終製剤及び申請用法・用量の範囲内で実施されていないことについて、専門委員より、食事の影響は基本的な情報であり、当該情報が欠如していること自体、添付文書の不備と考えるとの意見、用法を確定するために食事の影響試験を実施すべきであったとの意見が出され、国内ガイドライン（「医薬品の臨床薬物動態試験について」医薬審発第 796 号、平成 13 年 6 月 1 日）において求められている最終製剤での食事の影響試験の実施が必要との機構の判断は、専門委員より支持された（「7. 製造販売後の調査等」の項参照）。

また、本薬の薬物動態特性から空腹時投与時と食後投与時の平均 C_{max} 及び AUC 等の違いが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと現時点では考えられることから、現段階では、用法・用量に食事の規定は設けないが、国内申請用量における最終製剤での食事の影響を確

認する臨床試験を速やかに実施し、その結果を添付文書に適切に反映する必要があるとの機構の判断も、専門委員より支持された。

7. 製造販売後の調査等

上述したように、長期投与試験及び食事の影響試験を製造販売後に実施する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、日本人健康成人を対象とした 200mg 反復投与試験及び日本人高齢者における臨床用量の反復投与試験は実施されておらず、日本人高血圧患者の薬物動態も検討されていないことから、高齢者を含む日本人高血圧患者における薬物動態を実施する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、製造販売後調査において、国内における高用量 (200mg) かつ長期投与の使用実態、高用量投与時の副作用の発現状況、国内における重大な副作用の発現状況、国内における高齢者、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病合併等の特別な背景を有する患者の副作用の発現状況についての情報収集に加え、「高カリウム血症」、「CK 上昇」及び「横紋筋融解症」の副作用情報を十分収集できるよう、適切な例数及び調査の項目を設定する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は長期投与試験、食事の影響試験、薬物動態試験及び製造販売後調査の実施計画案の骨子の提出を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。長期投与試験では、高血圧患者に本剤の申請用量 (50～200mg) を長期投与した時の有効性及び安全性を検討するが、1年間の投与完了症例として少なくとも 100 例以上集積できる計画とする。また、食事の影響試験では、健康成人男性を対象に本剤 100mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、最終製剤の BA に及ぼす食事の影響を検討する。薬物動態試験では、本剤の対象患者として高齢者の割合が高いことを考慮し、高齢者を含む高血圧患者を対象に反復投与時の薬物動態を検討する。製造販売後調査については、観察期間が 1 年間を超える症例において 0.1% の頻度で発現する未知の副作用を 95% の検出力で少なくとも 1 例検出可能な症例数として 3,000 例を設定し、機構に求められた各調査項目を十分に収集可能な計画とした。

機構は、提出された試験計画及び調査計画の骨子について、細部にわたる検討は今後必要であると考えているが、申請者の回答を概ね了承した。

8. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない (下線部は訂正箇所)。

- 10 頁 20 行目 投与 50 日目 → 投与 49 日目
- 13 頁 35 行目 雌雄の血漿中のレニン活性 → 血漿中のレニン活性
- 15 頁 11 行目 等尺性に収縮反応を記録した → 等張性に収縮反応を記録した
- 15 頁 19 行目 等張性に収縮反応を記録した → 等尺性に収縮反応を記録した
- 17 頁 24 行目 「ヒト肝ミクロソームでの代謝」 → 「国内単回投与試験...～5 月>)」
- 17 頁 13 行目 ((ii) (1) 1) 「単回投与」の項参照) → [CTD 2.6.4.3.3]
- 22 頁 9、18 行目 腸管循環 → 腸肝循環
- 24 頁 35 行目 本薬投与との関連は不明である → 死亡率増加の原因は不明である

25 頁 7-8 行目 75～82% → 75～84%、腫瘍増殖 → 腫瘍発生率

25 頁 39 行目 皮下水腫の発現率の増加がみられたが、その後の剖検（屠殺時）では異常は認められなかった。 → 皮下水腫の発現率の増加がみられた。

26 頁 23 行目 死亡又は切迫屠殺 → 死亡、切迫屠殺又は流産後屠殺

26 頁 32 行目 7/16 例 → 7/83 例

27 頁 20 行目 受身皮内アナフィラキシー反応 → 受身皮膚アナフィラキシー反応

33 頁 17 行目 ((ii) (3) 1)「単回投与」の項)、 → ((ii) (3) 1)「単回投与試験」の項)、

36 頁 14 行目 1,2662±1,682ng·hr/mL であった。 → 12,662±1,682ng·hr/mL であった。

42 頁 27 行目 400mg まで用量の比例した → 400mg まで用量に比例した

43 頁 31 行目 「(ii) <審査の概要> (3) 5) → 「(iii) <審査の概要> (4) 5)

43 頁 35、37 行目、49 頁 8 行目 重度 → 高度

53 頁 表 (追記) 尿沈渣・赤血球(顕微鏡的血尿) 4 (3.5%)、尿沈渣・白血球 7(6.1%)

54 頁 15 行目 50mg で 60.6% (26/33 例) → 50mg で 60.6% (20/33 例)

55 頁 17 行目 以上の 3 群に層別した → 以上、検査値不採用の 4 群に層別した

55 頁 18 行目 81.8% (9/11 例)、72.7% (8/11 例)、0% (0/1 例) → 81.8% (9/11 例)、62.5% (5/8 例)、66.7% (2/3 例)、100.0% (1/1 例)

56 頁 表 不眠症 1 (2.6%)、2 (5.0%) → 不眠 (症) 1 (2.6%)、3 (7.5%)

57 頁 14 行目 群間差の 95%信頼区間 → 群間差の両側 95%信頼区間

57 頁 16-18 行目 非劣性限界を 10%とした…が得られた。 → 削除

57 頁 表 (追記) 痰 1 (0.7%)、6 (4.4%)、33/133 (24.8%) → 32/133 (24.1%)

58 頁 8 行目 手足のしびれ感 → 手指のしびれ感

63 頁 12 行目 E2223 試験から継続した → E2221 試験から継続した

63 頁 17 行目 (いずれかの群で 3%以上) → (発現率 3%以上)

66 頁 33 行目 申請者は、本試験開始後 → 本試験開始後

68 頁 6 行目 ((4)「安全性」の項参照) → ((4)「安全性について」の項参照)

68 頁 9 行目 重症度(それぞれ → 重症度(自他覚症状では、それぞれ軽度が 15 件、19 件、中等度が 7 件、7 件、高度が 1 件、2 件、臨床検査値異常変動は、それぞれ

69 頁 表 <臨床検査値異常> → <臨床検査値異常変動>

69 頁 25 行目 「本項 (4) の 5) 高齢者への → 「(4) 5) 高齢者への

70 頁 16、34 行目 E2232 試験 → E2235 試験

73 頁 34 行目 有害事象の発現率は、 → 有害事象(自他覚症状)の発現率は、

74 頁 14 行目 における検討例数 → における有効性の検討例数

74 頁 14-15 行目 12 例 → 11 例、19 例 → 18 例、4 例 → 5 例

76 頁 5-6 行目 0% (0/40 例) → 2.5% (1/40 例)、2.5% (1/40 例) → 0% (0/40 例)

76 頁 15 行目 1.5% (2/40 例) → 1.5% (2/137 例)

77 頁 16 行目 を超えた 2 症例も → を超えた唯一の症例も

78 頁 34-35 行目 58.0% → 58.3%、60.0% → 53.3%

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと判断した。原体、製剤ともに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと考える。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100mg 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 200mg までとする。