

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エンレスト錠100mg、同錠200mg
[一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年11月12日

[審議結果]

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬及びネプリライシン阻害薬の配合剤と、実質的にみなしても差し支えない品目であり、オルメサルタンの通常用量を上回る降圧効果が検証されていること等から、既存の高血圧症治療の第一選択薬と同じ位置付けとすることは不適切との指摘を踏まえ、継続審議とされた。

その後、本品目の位置付けに関して、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項を以下のとおり改めること等により、令和3年9月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和12年6月28日まで）とされた。

効能又は効果に関連する注意

新	旧
<慢性心不全> (中略) <高血圧症> <u>5.3 過度な血圧低下のおそれ等があり、原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。</u>	<慢性心不全> (略)

(下線部変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年8月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年11月12日
[剤形・含量] 1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして100又は200 mg含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

高血圧症

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

<慢性心不全>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50 mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2~4週間の間隔で段階的に1回200 mgまで増量する。1回投与量は50 mg、100 mg又は200 mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

<高血圧症>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200 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、最大投与量は1回400 mgを1日1回とする。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年6月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年11月12日
[剤形・含量] 1錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして100又は200 mg含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

高血圧症

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

<慢性心不全>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50 mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2~4週間の間隔で段階的に1回200 mgまで増量する。1回投与量は50 mg、100 mg又は200 mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

<高血圧症>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200 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、最大投与量は1回400 mgを1日1回とする。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 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	39
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Novartis 社により創製された、サクビトリルによる NEP 阻害作用と VAL による AT₁ 受容体拮抗作用により、ナトリウム排泄作用、利尿作用、血管拡張作用等を発揮する薬剤である。

本邦において、本剤は、2020 年 6 月に慢性心不全に係る効能・効果で承認されている。また、本邦では、VAL を有効成分とする医薬品が、単味製剤又は配合剤として 2000 年以降本申請の効能・効果と同じ「高血圧症」の効能・効果で承認されている。

海外では、「駆出率の低下を伴う慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II～IV）の患者における心血管死及び心不全による入院のリスク軽減」の効能・効果について 2015 年 7 月に米国で、「駆出率の低下を伴う症候性慢性心不全」の効能・効果について 2015 年 11 月に欧州で承認される等、2021 年 6 月現在、本剤は「慢性心不全」に関連する効能・効果について 110 以上の国又は地域で承認されている。高血圧症にかかる効能・効果については、2021 年 6 月現在、ロシア及び中国で承認されている。

今般、高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績等を主要な根拠として、高血圧症の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとして、申請者は新たな試験成績は提出しなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の高血圧症に対する作用機序及び薬理作用について

初回承認時に提出された高血圧モデル動物であるヒトレニン及びアンジオテンシノゲン遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックラット、高血圧自然発症ラット及び高食塩負荷 DSS ラットを用いた検討結果において、本薬の血圧低下作用が示されていることから（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日）参照）、機構は、新たな薬理試験の実施は不要と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はサクビトリルバルサルタン換算量で記載する。

なお、本邦で高血圧症に対して既承認の VAL 製剤と本剤との VAL の曝露量の関係については、表 1 のとおりである（本剤添付文書参照）。

表 1：本剤又は VAL 製剤投与時の VAL の PK パラメータ

	VAL 量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本剤（200 mg 錠）	103 mg	8	3980±1390	22200±6670
VAL 製剤（80 mg 錠）	80 mg	30	2780±1070	19800±8240
本剤/VAL 製剤	1.29		1.43	1.12

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された本薬の主な臨床試験では、本剤 100 mg 錠及び 200 mg 錠が用いられた。

サクビトリル、サクビトリルの活性代謝物である LBQ、及び VAL の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 1、1~20 及び 1~10 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（A1306 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2012 年 6 月～2013 年 4 月）

日本人の本態性高血圧症患者 219 例に、本薬 200 又は 400 mg（400 mg 群は 200 mg で開始し、1 週間後に 400 mg へ増量）を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の C_{trough} は表 2 のとおりであった。

表 2：本薬を反復経口投与したときの C_{trough}

投与量 (mg)	例数	C _{trough} (ng/mL)		
		サクビトリル	LBQ	VAL
200	109	0.042±0.252	2160±1740	260±381
400	110	33.2±249	4420±3030	543±865

6.2.2 中等度及び重度腎機能障害を有する高血圧症患者の PK（A1304 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2012 年 5 月～2013 年 3 月）

日本人の中等度腎機能障害（eGFR¹⁾（mL/min/1.73 m²）：30 以上 60 未満）及び重度腎機能障害（eGFR（mL/min/1.73 m²）：15 以上 30 未満）を有する高血圧症患者に、本薬（100 mg から開始し、本薬投与開始 2 若しくは 4 週間後、又はそれ以降において、msSBP が 130 mmHg 以上若しくは msDBP が 80 mmHg 以上で、かつ安全性に問題²⁾がなければ、200、400 mg と段階的に漸増）を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の C_{trough} は表 3 のとおりであった。

¹⁾ eGFR（mL/min/1.73 m²）=194×血清クレアチニン^{-1.094}×年齢^{-0.287}（女性の場合は×0.739）

²⁾ 血清カリウム値が 5.5 mEq/L を超えた場合、血清クレアチニンの 20%以上の増加、その他他覚症状があつて増量すると安全性に問題があると考えられる場合等

表 3：本薬を反復経口投与したときの eGFR 別の C_{trough}

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	投与量 (mg)	例数	C _{trough} (ng/mL)		
			サクビトリル	LBQ	VAL
15 以上 30 未満	100	1	—	2670 ^a	160 ^a
	200	2	—	5060, 18000 ^b	137, 2330 ^b
	400	3	0.470±0.814	14677±8545	283±115
30 以上 60 未満	100	4	—	2035±642	137±72
	200	6	0.170±0.416	4695±1397	319±275
	400	15	63.6±244	7345±3492	652±875

a：1 例の個別値、b：2 例の個別値、—：定量下限以下

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 健康成人及び高血圧症患者における本薬の PK について

申請者は、健康成人及び高血圧症患者における本薬の PK について、以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした A2119 試験及び外国人高血圧症患者を対象とした B2225 試験（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」初回承認時資料参照）において、本薬 400 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：本薬 400 mg を反復経口投与したときの PK パラメータ

対象	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)
サクビトリル			
健康成人	28	3740±1590	4820±1550
高血圧症患者	27	2470±865	3400±1000
LBQ			
健康成人	28	19700±3940	179000±45500
高血圧症患者	27	14900±2250	143000±26300
VAL			
健康成人	28	6360±2890	35000±15200
高血圧症患者	27	5300±1750	33000±12400

サクビトリル、LBQ 及び VAL の曝露量は、高血圧症患者と比較して健康成人で高い傾向が認められるものの、その差は個体間変動の範囲内であり、健康成人及び高血圧症患者における本薬の PK は概ね類似していると考ええる。

機構は、提示された試験成績を踏まえると、健康成人及び高血圧症患者における本薬の PK に大きな違いはないと考ええる。

6.R.2 本薬の PK の国内外差について

申請者は、用量設定試験である国際共同第 II 相試験（A2219 試験）に参加した地域（日本、中国、台湾、韓国及びタイ）における本薬の PK の異同について、以下のように説明した。

日本人健康成人を対象とした A1101 試験及び中国人健康成人を対象とした B2115 試験（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」初回承認時資料参照）において、本薬 200 又は 400 mg を単回投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の PK パラメータは表 5 のとおりであり、いずれの PK パラメータも日本人と中国人で類似していた。

表 5：本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	日本人			中国人		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
サクビトリル						
200	8	2470±923	2580±325	10	2130±1130	2540±623
400	8	3110±1350	4470±1120	10	3050±1620	4390±951
LBQ						
200	8	8480±1540	71600±13100	10	8930±1240	86500±11200
400	8	16200±3160	138000±26700	10	16300±2710	162000±23200
VAL						
200	8	3980±1390	22100±6690	10	4450±1220	27600±7410
400	8	7400±1490	42800±11200	10	5550±1520	37600±9670

また、日本人と白人（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日）参照）及び健康成人と高血圧症患者（「6.R.1 健康成人及び高血圧症患者における本薬の PK について」の項参照）の本薬の PK に大きな差は認められていないことから、日本人健康成人、白人健康成人及び白人高血圧症患者とアジア人高血圧症患者の本薬の PK を比較した。日本人健康成人を対象とした B2122 試験、アジア人（韓国人、台湾人、シンガポール人及び米国在住アジア人）高血圧症患者を対象とした A2222 試験、白人健康成人を対象とした A2119 試験、A2120 試験及び A2124 試験、並びに白人高血圧症患者を対象とした B2225 試験（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」初回承認時資料参照）において、本薬 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の PK パラメータは表 6 のとおりであり、アジア人高血圧症患者の PK パラメータは日本人健康成人、白人健康成人及び白人高血圧症患者の PK パラメータのばらつきの範囲内であると考えられる。

表 6：本薬 400 mg を反復経口投与したときの PK パラメータ

対象	例数	サクビトリル		LBQ		VAL	
		C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)
日本人 (B2122 試験)	26	3010±1180 [918, 5460]	3600±992 [1840, 5930]	16500±3080 [7400, 21200]	148000±27900 [93100, 194000]	5580±2090 [3150, 9560]	32200±11500 [14100, 52400]
韓国人 (A2222 試験)	21	5170±1860 [2420, 8680]	5460±1370 [3390, 9640]	18600±4510 [11300, 31600]	175000±37900 [107000, 296000]	3560±1520 [1240, 7800]	18900±4930 [9680, 28100]
台湾人 (A2222 試験)	10	4990±2630 [2070, 11200]	5260±2880 [2960, 12900]	19000±3500 [14500, 24000]	184000±52100 [142000, 289000]	3640±1480 [1650, 7280]	24600±19900 [11600, 79200]
白人 (A2119 試験)	27	3750±1620 [1160, 6330]	4840±1570 [2960, 9360]	19700±4020 [12400, 27500]	179000±46300 [96400, 292000]	6410±2930 [888, 12900]	35300±15400 [6740, 71900]
白人 (A2120 試験)	27	3140±1510 [1180, 7380]	3910±1090 [1820, 6380]	17400±2460 [12500, 22700]	152000±31100 [90500, 212000]	4650±2110 [1120, 8490]	28700±13000 [9040, 61600]
白人 (A2124 試験)	22	3300±1500 [1290, 7050]	4460±1210 [2580, 7150]	20500±4110 [11400, 27500]	177000±38200 [119000, 270000]	5530±2390 [1020, 10800]	32100±15600 [9530, 66900]
白人 (B2225 試験)	27	2470±865 [1180, 4430]	3400±1000 [1780, 6030]	14900±2250 [10600, 18900]	143000±26300 [94700, 197000]	5300±1750 [1560, 9180]	33000±12400 [12800, 63400]

平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]

以上より、タイ人の PK データはないものの、日本人、中国人、韓国人及び台湾人の PK パラメータは類似しており、A2219 試験に参加した地域間で本薬の PK に大きな差はないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人と比較して韓国人及び台湾人でサクビトリルの曝露量はやや高く、VALの曝露量はやや低い傾向が認められているものの、日本人と白人のPKに大きな国内外差は認められておらず（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日）参照）、韓国人及び台湾人の PK パラメータの分布は概ね白人を対象とした各臨床試験における PK パラメータの分布の範囲内であったとの申請者の説明を踏まえ、PK については、A2119 試験に参加した地域間で本薬の用法・用量設定及び用量反応性に影響を与えるほどの差は認められていないと判断する。

6.R.3 腎機能障害を有する高血圧症患者への本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する高血圧症患者への本薬の投与について、以下のように説明した。中等度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：30 以上 60 未満）及び重度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：15 以上 30 未満）腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした A1304 試験において、腎機能（eGFR）の低下に伴い LBQ の C_{trough} が上昇する傾向が認められた。A1306 試験では軽度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：60 以上 90 未満）腎機能障害患者 767 例、中等度腎機能障害患者 334 例に本薬が投与され、良好な忍容性が確認されている。A1304 試験で報告された有害事象及びその発現割合は A1306 試験と大きく異ならなかったことから（「7.2.4 腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照）、中等度又は重度腎機能障害を有する高血圧症患者に対する本薬 100、200 及び 400 mg の 1 日 1 回の投与は忍容であると考え。しかしながら、重度腎機能障害を有する高血圧症患者における本薬の使用経験は A1304 試験に組み入れられた 7 例に限られること、本試験では eGFR の低下に伴い LBQ の C_{trough} が上昇する傾向が認められたこと及び本試験では本薬の開始用量は 1 日 1 回 100 mg と設定されていたことを踏まえ、添付文書において、腎機能障害を有する高血圧症患者は、慢性心不全患者と同様に、本薬投与中は血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察する必要があることを注意喚起した上で、重度腎機能障害（eGFR（mL/min/1.73 m²）：30 未満）を有する高血圧症患者では 1 日 1 回 200 mg よりも低用量からの開始を考慮する必要がある旨注意喚起することとした（「7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者においては腎機能が正常な患者と比較して LBQ の AUC が増加することが示されており（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日）参照）、本申請で提出された試験成績において、中等度及び重度腎機能障害を有する高血圧症患者でも腎機能（eGFR）の低下に伴い LBQ の C_{trough} が上昇する傾向が認められたことから、LBQ の曝露量の観点からは、腎機能障害を有する高血圧症患者への投与に際しては本薬の減量を考慮する必要がある。腎機能障害を有する高血圧症患者における用法・用量及び添付文書における注意喚起の妥当性は、臨床試験における腎機能障害の程度別での有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 7 に示す 7 試験の成績が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。以下に、提出された国際共同治験のうち、日本人での有効性及び安全性評価に重要な A2219 試験、A2316 試験及び A2219E1 試験は全体集団の結果に加え、日本人集団の結果を記載する。なお、本薬の投与量はサクビトリルバルサルタン換算量で記載する。

表 7：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	A2219	II	本態性高血圧症患者	389	プラセボ、本薬 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	国際共同	A2219E1	II	A2219 試験を完了した患者	341	本薬 100～400 mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 有効性
	国内	A1306	III	本態性高血圧症患者	1161	本薬 200 若しくは 400 mg 又は OLM 20 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	A2316	III	高齢の本態性高血圧症患者	588	本薬 100～400 mg 又は OLM 10～40 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	国際共同	A2319	III	AML で効果不十分な本態性高血圧症患者	266	AML 5 mg に本薬 200 mg 又はプラセボを併用し、1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
	国内	A1304	III	腎機能障害を有する高血圧症患者	32	本薬 100～400 mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 有効性 PK
	国内	A1305	III	重症の高血圧症患者	35	本薬 200～400 mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 有効性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2219 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2010 年 8 月～2011 年 4 月）

本態性高血圧症患者に対する本薬 100、200 及び 400 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含むアジア³⁾ 34 施設で実施された（目標無作為化被験者数：各群 98 例、合計 392 例⁴⁾）。

4 週間の観察期の後半 2 週間でプラセボが投与され、その後の 8 週間の治療期にプラセボ、本薬 100、200 又は 400 mg（本薬 400 mg 群は 200 mg で開始し、治療期開始 1 週後に 400 mg へ増量）が 1 日 1 回経口投与された。試験期間中は、治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の軽症又は中等症の本態性高血圧症患者とされた。

- 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断、又は高血圧症の既往を有するが観察期前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない）の場合：
 - 観察期開始時及び観察期開始 2 週後、並びに治療期開始時について、msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 既治療患者の場合：
 - 観察期開始 2 週後の msDBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ治療期開始時の msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、及び msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 治療期開始時とその直前の来院時の msDBP の差が 10 mmHg 以下

被験者は、プラセボ群若しくは本薬 100 mg 群、200 mg 群又は 400 mg 群に 1:1:1:1 で無作為に割り付けられた。

³⁾ 中国、台湾、韓国、タイ

⁴⁾ 治療期終了時におけるトラフ時 msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量について、本薬 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群のうち少なくとも 1 つの本薬群とプラセボ群の差を -4.5 mmHg、標準偏差を 8 mmHg と仮定し、有意水準を両側 0.05、各群 86 例とすると、検出力は 90% 以上となる。脱落割合を 12% と仮定し、目標無作為化被験者数は 392 例（各群 98 例）とされた。

<全体集団>

無作為化された 389 例（プラセボ群 92 例、本薬 100 mg 群 100 例、200 mg 群 101 例、400 mg 群 96 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 27 例（12 例、5 例、7 例、3 例）であり、主な中止理由は、効果不十分 12 例（8 例、3 例、1 例、0 例）、同意撤回 8 例（1 例、2 例、4 例、1 例）、有害事象 5 例（3 例、0 例、1 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時 msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量とされた。各群の成績は表 8 のとおりであり、いずれの本薬群においてもプラセボ群と比較して有意に大きい血圧の低下が認められた。

表 8：トラフ時 msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	プラセボ群 (92 例)	本薬 100 mg 群 (100 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 400 mg 群 (96 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	99.8±3.87	99.9±3.83	100.1±4.10	99.9±4.16
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	96.4±10.20	88.6±10.53	89.6±9.52	87.8±9.54
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	-3.69±0.92	-11.53±0.88	-10.98±0.89	-12.45±0.90
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-	-7.84 [-10.79, -4.89]	-7.29 [-10.25, -4.32]	-8.76 [-11.73, -5.78]
p 値 ^a		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA（本薬各用量群とプラセボ群の比較については Dunnett 法により検定の多重性を調整）

副次評価項目である治療期終了時におけるトラフ時 msSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量の成績は、表 9 のとおりであった。

表 9：トラフ時 msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	プラセボ群 (92 例)	本薬 100 mg 群 (100 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 400 mg 群 (96 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	154.6±9.90	155.7±10.77	155.7±9.24	153.9±9.36
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	150.6±15.19	139.3±14.04	139.0±13.83	134.8±13.03
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	-4.97±1.30	-16.83±1.25	-17.54±1.27	-20.35±1.28
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-	-11.86 [-16.07, -7.65]	-12.57 [-16.80, -8.34]	-15.38 [-19.63, -11.13]

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA（両側 95%CI は Dunnett 法に基づき算出）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 32.6% (30/92 例)、本薬 100 mg 群 38.0% (38/100 例)、200 mg 群 37.6% (38/101 例)、400 mg 群 37.5% (36/96 例) であり、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (92 例)	本薬 100 mg 群 (100 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 400 mg 群 (96 例)
鼻咽頭炎	7.6 (7)	6.0 (6)	5.9 (6)	7.3 (7)
上気道感染	4.3 (4)	9.0 (9)	3.0 (3)	4.2 (4)
浮動性めまい	5.4 (5)	1.0 (1)	2.0 (2)	3.1 (3)
頭痛	3.3 (3)	1.0 (1)	4.0 (4)	2.1 (2)
高血圧	4.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 200 mg 群 1 例（虫垂炎）、400 mg 群 2 例（足関節部骨折、構語障害・肝機能異常・発熱）に認められ、このうち本薬 400 mg 群の肝機能異常は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例（高血圧 2 例、浮動性めまい、勃起不全各 1 例）、本薬 200 mg 群 2 例（血圧上昇、女性化乳房）、400 mg 群 1 例（肝機能異常）に認められた。

<日本人集団>

無作為化された 179 例（プラセボ群 43 例、本薬 100 mg 群 43 例、200 mg 群 48 例、400 mg 群 45 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 13 例（6 例、3 例、3 例、1 例）であり、主な中止理由は、効果不十分 7 例（4 例、2 例、1 例、0 例）、有害事象 3 例（2 例、0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治療期終了時におけるトラフ時 msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は表 11 のとおりであった。

表 11：トラフ時 msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、日本人集団、LOCF)

	プラセボ群 (43 例)	本薬 100 mg 群 (43 例)	本薬 200 mg 群 (48 例)	本薬 400 mg 群 (45 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	100.2±4.18	100.2±4.21	100.9±4.01	100.3±4.42
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	97.3±10.24	89.0±11.58	91.8±9.94	90.0±10.00
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	-2.81±1.41	-11.16±1.41	-9.18±1.33	-10.23±1.37
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-	-8.36 [-13.06, -3.65]	-6.37 [-10.96, -1.78]	-7.43 [-12.08, -2.77]

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA（両側 95%CI は Dunnett 法に基づき算出）

副次評価項目である治療期終了時におけるトラフ時 msSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は、表 12 のとおりであった。

表 12：トランプ時 msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、日本人集団、LOCF)

	プラセボ群 (43 例)	本薬 100 mg 群 (43 例)	本薬 200 mg 群 (48 例)	本薬 400 mg 群 (45 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	155.7±10.52	155.7±11.55	157.9±8.74	154.1±9.57
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	154.3±15.58	139.7±14.70	141.2±14.10	138.5±12.74
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)})	-1.44±1.93	-16.08±1.93	-16.05±1.83	-16.21±1.89
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^{a)})	-	-14.64 [-21.09, -8.19]	-14.61 [-20.91, -8.31]	-14.77 [-21.16, -8.38]

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA (両側 95%CI は Dunnett 法に基づき算出)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 25.6% (11/43 例)、本薬 100 mg 群 30.2% (13/43 例)、200 mg 群 41.7% (20/48 例)、400 mg 群 35.6% (16/45 例) であり、主な事象は鼻咽頭炎 (プラセボ群 16.3% (7/43 例)、本薬 100 mg 群 9.3% (4/43 例)、200 mg 群 12.5% (6/48 例)、400 mg 群 13.3% (6/45 例)、以下、同順)、上気道の炎症 (0% (0/43 例)、4.7% (2/43 例)、4.2% (2/48 例)、0% (0/45 例))、咽頭炎 (0% (0/43 例)、0% (0/43 例)、0% (0/48 例)、4.4% (2/45 例)) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (勃起不全、高血圧)、本薬 200 mg 群 1 例 (女性化乳房) に認められた。

7.1.2 国際共同長期投与試験 (A2219E1 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2010 年 11 月～2012 年 4 月)

本態性高血圧症患者に対する本薬 100、200 及び 400 mg の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、A2219 試験の継続試験として非盲検非対照試験がアジア³⁾ 33 施設で実施された (目標完了被験者数：344 例)。

治療期は 12 カ月とされ、本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬の用量は 200 mg から開始され、投与開始 4 週後以降、増量基準⁵⁾ を満たす場合は 400 mg まで増量、減量基準⁶⁾ を満たす又は低血圧の症状を発現した場合は 100 mg まで減量が可能とされた。本薬 400 mg を 4 週間以上投与してもコントロール基準⁷⁾ を満たさない場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、試験参加地域の規制内容に準じて AML、HCTZ の順に追加投与が可能とされた。

主な選択基準は、A2219 試験を服薬遵守率が 80%以上で完了し、非盲検継続投与試験に引き続き参加することが可能と治験責任医師が判断した患者とされた。

<全体集団>

本試験に移行した 341 例全例に治験薬が投与され、TRT とされた。また、TRT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 21 例であり、主な中止理由は、同意撤回 8 例、有害事象 7 例であった。本薬 100 mg が 1 回以上投与された患者は 12 例、400 mg が 1 回以上投与された患者は 201 例、1 回以上 AML が追加投与された患者が 112 例、1 回以上 AML 及び HCTZ が追加投与された患者が 4 例であった。

⁵⁾ msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上

⁶⁾ msSBP が 100 mmHg 未満又は msDBP が 55 mmHg 未満

⁷⁾ msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満

有効性について、ベースライン（A2219 試験の観察期終了時）のトラフ時 msDBP 及び msSBP（平均値±標準偏差、以下同様）は、99.7±3.82 mmHg 及び 154.4±9.56 mmHg であり、治療期終了時におけるトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、-16.2±7.55 mmHg 及び -24.7±12.62 mmHg であった（TRT、LOCF）。また、トラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の推移は表 13 のとおりであった。

表 13：トラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の推移（mmHg）（TRT）

	本薬単独投与	本薬併用投与	全体
トラフ時 msDBP			
ベースライン	228 例 99.0±3.75	113 例 101.1±3.60	341 例 99.7±3.82
3 カ月時点の変化量	223 例 -16.7±7.40	112 例 -12.5±7.91	335 例 -15.3±7.81
6 カ月時点の変化量	218 例 -17.9±7.07	111 例 -16.9±8.62	329 例 -17.6±7.63
12 カ月時点の変化量	212 例 -16.0±7.36	109 例 -17.6±7.34	321 例 -16.6±7.38
トラフ時 msSBP			
ベースライン	228 例 152.1±8.82	113 例 159.2±9.23	341 例 154.4±9.56
3 カ月時点の変化量	223 例 -24.6±12.19	112 例 -22.2±12.32	335 例 -23.8±12.27
6 カ月時点の変化量	218 例 -26.6±11.73	111 例 -28.4±14.20	329 例 -27.2±12.62
12 カ月時点の変化量	212 例 -23.4±11.30	109 例 -28.8±12.68	321 例 -25.2±12.04

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、63.9%（218/341 例）であり、3%以上に認められた事象は、鼻咽頭炎（18.2%（62/341 例））、浮動性めまい（8.8%（30/341 例））、上気道感染（7.6%（26/341 例））、頭痛（3.2%（11/341 例））であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3.8%（13/341 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は虫垂炎及び失神各 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.1%（7/341 例）に認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。

<日本人集団>

本試験に移行した 157 例全例に治験薬が投与され、TRT とされた。中止例は 9 例であり、主な中止理由は、同意撤回（4 例）、有害事象（3 例）であった。本薬 100 mg が 1 回以上投与された患者は 4 例、400 mg が 1 回以上投与された患者は 101 例、1 回以上 AML が追加投与された患者が 62 例、1 回以上 AML 及び HCTZ が追加投与された患者が 1 例であった。

有効性について、ベースラインのトラフ時 msDBP 及び msSBP（平均値±標準偏差、以下同様）は、100.3±4.18 mmHg 及び 155.1±9.87 mmHg であり、治療期終了時におけるトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、-16.1±7.56 mmHg 及び -24.1±12.25 mmHg であった（TRT、LOCF）。また、トラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の推移は表 14 のとおりであった。

表 14：トラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の推移 (mmHg)
(TRT、日本人集団)

	本薬単独投与	本薬併用投与	全体
トラフ時 msDBP			
ベースライン	95 例 99.3±4.04	62 例 101.9±3.90	157 例 100.3±4.18
3 カ月時点の変化量	94 例 -15.3±7.23	62 例 -11.5±7.60	156 例 -13.8±7.59
6 カ月時点の変化量	91 例 -17.9±6.04	61 例 -18.0±8.42	152 例 -17.9±7.07
12 カ月時点の変化量	89 例 -15.9±7.87	60 例 -17.5±6.52	149 例 -16.5±7.38
トラフ時 msSBP			
ベースライン	95 例 151.9±8.96	62 例 159.9±9.26	157 例 155.1±9.87
3 カ月時点の変化量	94 例 -21.4±11.18	62 例 -21.1±12.96	156 例 -21.3±11.88
6 カ月時点の変化量	91 例 -25.5±10.75	61 例 -29.6±14.76	152 例 -27.1±12.63
12 カ月時点の変化量	89 例 -21.9±10.82	60 例 -29.0±12.03	149 例 -24.8±11.82

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、66.2% (104/157 例) であり、3%以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 (30.6% (48/157 例))、浮動性めまい (7.0% (11/157 例))、季節性アレルギー及び挫傷 (各 3.8% (6/157 例))、頭痛及び気管支炎 (各 3.2% (5/157 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (脳梗塞、虫垂炎) に認められ、脳梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例 (脳梗塞、てんかん、不眠症) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (A1306 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2012 年 6 月～2013 年 4 月)

本態性高血圧症患者に対する本薬 200 及び 400 mg の有効性及び安全性を、OLM 20 mg と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 61 施設で実施された (目標無作為化被験者数：各群 380 例、合計 1140 例⁸⁾)。

2～4 週間⁹⁾ の観察期にプラセボが投与され、その後の 8 週間の治療期に本薬 200 若しくは 400 mg (本薬 400 mg 群は 200 mg で開始し、治療期開始 1 週後に 400 mg へ増量) 又は OLM 20 mg が 1 日 1 回経口投与された。試験期間中は、治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の軽症又は中等症の本態性高血圧症患者とされた。

- 未治療患者 (新たに本態性高血圧症と診断、又は高血圧症の既往を有するが観察期前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない) の場合：
 - 観察期開始時及び治療期開始時の msSBP がいずれも 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満

⁸⁾ 治療期終了時におけるトラフ時 msSBP のベースライン (観察期終了時) からの変化量について、本薬 200 mg 群と OLM 群の差を -3.5 mmHg、標準偏差を 14 mmHg と仮定し、有意水準を両側 0.05、各群 342 例とすると、本薬 200 mg 群の OLM 群に対する優越性の評価において、検出力は 90% となる。脱落割合を 10% と仮定し、目標無作為化被験者数は 1140 例 (各群 380 例) とされた。

⁹⁾ 未治療患者は 2 週間、既治療患者は 3 又は 4 週間

- 既治療患者の場合：
 - 治療期開始時直前の来院時の msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ治療期開始時の msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 治療期開始時とその直前の来院時の msSBP の差が 15 mmHg 以下

被験者は、本薬 200 mg 群若しくは 400 mg 群又は OLM 群に 1:1:1 で無作為に割り付けられた。

無作為化された 1161 例（本薬 200 mg 群 387 例、400 mg 群 385 例、OLM 群 389 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 56 例（16 例、14 例、26 例）であり、主な中止理由は、有害事象 25 例（7 例、6 例、12 例）、効果不十分 18 例（4 例、4 例、10 例）、医師の判断 7 例（3 例、2 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時 msSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量とされた。本試験の主要目的は、主要評価項目に関する本薬 200 mg 群と OLM 群の比較とされ、本薬 400 mg 群と OLM 群の比較は副次目的とされた。主要評価項目について、各群のトラフ時 msSBP の変化量は表 15 のとおりであり、本薬 200 mg 群で OLM 群より有意に大きい血圧の低下が認められた。なお、本試験を本邦以外の地域での申請データパッケージに含める可能性等も考慮して、本薬 200 mg 群と OLM 群の比較において、非劣性（非劣性限界値：2 mmHg）が示された後に優越性が評価される計画とされたが、本邦において本試験は本薬 200 mg 群の OLM 群に対する優越性を評価する試験と位置付けられており、非劣性のみが示された場合には本邦で申請可能な成績が得られたと主張する事前の計画はなかった。

表 15：トラフ時 msSBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS、LOCF）

	本薬 200 mg 群 (387 例)	本薬 400 mg 群 (385 例)	OLM 群 (389 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	157.7±6.89	158.4±7.29	157.6±6.78
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	139.5±13.67	138.2±15.28	144.5±16.87
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	-18.21±0.702	-20.18±0.704	-13.20±0.700
OLM 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-5.01 [-6.949, -3.061]	-6.97 [-8.922, -5.025]	-
p 値 ^a	p<0.001		

a：投与群を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA

副次評価項目である治療期終了時におけるトラフ時 msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16：トラフ時 msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	本薬 200 mg 群 (387 例)	本薬 400 mg 群 (385 例)	OLM 群 (389 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	94.3±9.38	94.8±9.76	93.8±9.65
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	86.5±10.63	85.9±10.94	88.0±11.34
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	-7.76±0.404	-8.79±0.406	-5.91±0.404
OLM 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^a)	-1.85 [-2.976, -0.734]	-2.89 [-4.008, -1.762]	-

a：投与群を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 200 mg 群 34.9% (135/387 例)、400 mg 群 35.3% (136/385 例)、OLM 群 39.1% (152/389 例) であり、主な事象は表 17 のとおりであった。

表 17：いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群 (387 例)	本薬 400 mg 群 (385 例)	OLM 群 (389 例)
鼻咽頭炎	12.4 (48)	12.2 (47)	11.8 (46)
頭痛	1.8 (7)	0.8 (3)	1.0 (4)
咽頭炎	1.3 (5)	1.0 (4)	0.3 (1)
浮動性めまい	1.3 (5)	0.5 (2)	0.8 (3)
血中 CPK 増加	1.0 (4)	0.8 (3)	1.0 (4)
膀胱炎	1.0 (4)	0.5 (2)	0.3 (1)
上気道感染	0.5 (2)	1.0 (4)	0.5 (2)
血中ビリルビン増加	0.5 (2)	0.8 (3)	1.0 (4)
下痢	0.5 (2)	0.3 (1)	1.3 (5)
インフルエンザ	0.3 (1)	1.3 (5)	0.3 (1)
接触性皮膚炎	0.3 (1)	1.0 (4)	0.3 (1)
ALT 増加	0.3 (1)	0 (0)	1.0 (4)
高血圧	0.3 (1)	0 (0)	1.0 (4)
背部痛	0 (0)	1.3 (5)	0.3 (1)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	1.3 (5)

% (例数)

死亡は、治験中止後の追跡調査期間に OLM 群で 1 例 (心肺停止) 認められた。重篤な有害事象は本薬 200 mg 群 1 例 (くも膜下出血)、400 mg 群 1 例 (肝胆道系疾患・冠動脈硬化症)、OLM 群 7 例 (ALT 増加、胆管結石、白内障、脳梗塞、変形性関節症、橈骨骨折、上室性頻脈) に認められ、このうち本薬 200 mg 群のくも膜下出血、400 mg 群の肝胆道系疾患、OLM 群の白内障は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 200 mg 群 7 例、400 mg 群 6 例、OLM 群 12 例に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は高血圧 (本薬 200 mg 群 1 例、400 mg 群 0 例、OLM 群 4 例) であった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（A2316 試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2012 年 8 月～2013 年 7 月）

高齢の本態性高血圧症患者に対する本薬の有効性及び安全性を OLM と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含むアジア¹⁰⁾ 82 施設で実施された（目標無作為化被験者数：各群 288 例、合計 576 例¹¹⁾）。

2～4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後の 14 週間の治療期に本薬（100 mg で開始し、治療期開始 4 週後に 200 mg へ増量）又は OLM（10 mg で開始し、治療期開始 4 週後に 20 mg に増量）が 1 日 1 回経口投与された。また、治療期開始 10 週後に血圧コントロールが不十分¹²⁾ な被験者は、本薬群では 400 mg、OLM 群では 40 mg に増量することとされた。試験期間中は、治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 65 歳以上の軽症又は中等症の本態性高血圧症患者とされた。

- 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断、又は高血圧症の既往を有するが観察期前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない）の場合：
 - 観察期開始時及び治療期開始時のいずれにおいても、msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 既治療患者の場合：
 - 治療期開始時の msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ治療期開始時直前の来院時の msSBP が 140 mmHg 以上
- 治療期開始時とその直前の来院時の msSBP の差が 15 mmHg 以下
被験者は、本薬群又は OLM 群に 1:1 で無作為に割り付けられた。

<全体集団>

無作為化された 588 例（本薬群 296 例、OLM 群 292 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 43 例（24 例、19 例）であり、主な中止理由は、有害事象 16 例（11 例、5 例）、同意撤回 10 例（5 例、5 例）、効果不十分 7 例（1 例、6 例）、医師の判断 6 例（5 例、1 例）であった。本薬群では 105 例が 400 mg に、OLM 群では 147 例が 40 mg に増量された。

有効性について、主要評価項目は、治療期 10 週時におけるトラフ時 msSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量とされた。各群の成績は表 18 のとおりであり、本薬群で OLM 群より有意に大きい血圧の低下が認められた。

¹⁰⁾ 中国、香港、韓国、台湾、フィリピン、タイ

¹¹⁾ 治療期 10 週時におけるトラフ時 msSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量について、本薬群と OLM 群の差を -4 mmHg、標準偏差を 14 mmHg と仮定し、有意水準を両側 0.05、各群 259 例とすると、検出力は 90%となる。脱落割合を 10%と仮定し、目標無作為化被験者数は 576 例（各群 288 例）とされた。

¹²⁾ msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上

表 18：トラフ時 msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	本薬群 (296 例)	OLM 群 (292 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	160.5±8.41	160.0±7.99
治療期 10 週時 ^a (平均値±標準偏差)	137.6±15.99	143.7±18.25
変化量 ^a (最小二乗平均値±標準誤差 ^b)	-22.71±0.91	-16.11±0.92
OLM 群との変化量の差 ^a (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^b)	-6.60 [-9.09, -4.12]	-
p 値 ^b	p<0.001	

a：ベースライン及び治療期 10 週時に血圧が測定された被験者数（本薬群 295 例、OLM 群 291 例）に基づき算出

b：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA

副次評価項目である、治療期 10 週時におけるトラフ時 msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は、表 19 のとおりであった。

表 19：トラフ時 msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	本薬群 (296 例)	OLM 群 (292 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	84.6±9.74	85.2±9.83
治療期 10 週時 ^a (平均値±標準偏差)	76.2±10.13	78.7±11.01
変化量 ^a (最小二乗平均値±標準誤差 ^b)	-8.58±0.47	-6.49±0.48
OLM 群との変化量の差 ^a (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^b)	-2.09 [-3.37, -0.81]	-

a：ベースライン及び治療期 10 週時に血圧が測定された被験者数（本薬群 295 例、OLM 群 291 例）に基づき算出

b：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群 47.6% (141/296 例)、OLM 群 38.7% (113/292 例) であり、主な事象は表 20 のとおりであった。

表 20 : いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (296 例)	OLM 群 (292 例)
鼻咽頭炎	8.1 (24)	6.2 (18)
高尿酸血症	3.7 (11)	6.5 (19)
上気道感染	3.4 (10)	2.1 (6)
浮動性めまい	2.0 (6)	0.7 (2)
頭痛	1.7 (5)	1.4 (4)
下痢	1.7 (5)	1.0 (3)
脂質異常症	1.7 (5)	0.7 (2)
胃腸炎	1.4 (4)	0.7 (2)
咳嗽	1.4 (4)	0.7 (2)
アレルギー性鼻炎	1.4 (4)	0 (0)
高コレステロール血症	1.0 (3)	0.7 (2)
血中クレアチニン増加	1.0 (3)	0.3 (1)
血中尿酸増加	1.0 (3)	0.3 (1)
変形性関節症	1.0 (3)	0.3 (1)
胃炎	1.0 (3)	0 (0)
口内炎	1.0 (3)	0 (0)
背部痛	0.3 (1)	1.7 (5)
低カリウム血症	0.3 (1)	1.4 (4)
高血圧	0.3 (1)	1.0 (3)
挫傷	0.3 (1)	1.0 (3)
高カリウム血症	0.3 (1)	1.0 (3)
便秘	0 (0)	1.0 (3)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 7 例 (ALT・AST 増加、不整脈、心房細動、脳梗塞、子宮頸部癌、筋萎縮、回転性めまい)、OLM 群 2 例 (ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、肝機能検査異常) に認められ、このうち OLM 群のヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 10 例、OLM 群 5 例に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は心房細動 (本薬群 2 例、OLM 群 0 例) であった。

<日本人集団>

無作為化された 224 例 (本薬群 113 例、OLM 群 111 例、以下、同順) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 17 例 (7 例、10 例) であり、主な中止理由は有害事象 6 例 (4 例、2 例) であった。本薬群では 38 例が 400 mg に、OLM 群では 64 例が 40 mg に増量された。

有効性について、主要評価項目である治療期 10 週時におけるトラフ時 msSBP のベースライン (観察期終了時) からの変化量、及び副次評価項目である治療期 10 週時におけるトラフ時 msDBP のベースライン (観察期終了時) からの変化量は、表 21 及び 22 のとおりであった。

表 21：トラフ時 msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、日本人集団、LOCF)

	本薬群 (113 例)	OLM 群 (111 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	159.0±7.32	159.1±7.94
治療期 10 週時 (平均値±標準偏差)	137.0±14.27	146.5±16.82
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)})	-21.98±1.30	-12.59±1.31
OLM 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^{a)})	-9.39 [-13.03, -5.76]	-

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA

表 22：トラフ時 msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、日本人集団、LOCF)

	本薬群 (113 例)	OLM 群 (111 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	88.2±9.81	88.0±9.37
治療期 10 週時 (平均値±標準偏差)	79.6±9.90	83.2±9.53
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)})	-8.58±0.70	-4.81±0.70
OLM 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^{a)})	-3.77 [-5.72, -1.82]	-

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群 58.4% (66/113 例)、OLM 群 45.9% (51/111 例) であり、主な事象は表 23 のとおりであった。

表 23：いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	本薬群 (113 例)	OLM 群 (111 例)
上咽頭炎	21.2 (24)	15.3 (17)
アレルギー性鼻炎	3.5 (4)	0 (0)
下痢	2.7 (3)	2.7 (3)
高尿酸血症	2.7 (3)	2.7 (3)
胃腸炎	2.7 (3)	0.9 (1)
血中尿酸増加	2.7 (3)	0 (0)
頭痛	1.8 (2)	0.9 (1)
湿疹	1.8 (2)	0.9 (1)
口内炎	1.8 (2)	0 (0)
骨粗鬆症	1.8 (2)	0 (0)
咳嗽	1.8 (2)	0 (0)
挫傷	0.9 (1)	1.8 (2)
高カリウム血症	0.9 (1)	1.8 (2)
筋骨格硬直	0.9 (1)	1.8 (2)
背部痛	0 (0)	2.7 (3)
便秘	0 (0)	1.8 (2)
帯状疱疹	0 (0)	1.8 (2)
糖尿病	0 (0)	1.8 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 1 例（不整脈）、OLM 群 2 例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、肝機能検査異常）に認められ、このうち OLM 群のヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 3 例（不整脈、心房細動、高カリウム血症）、OLM 群 2 例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、肝機能検査異常）に認められた。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（A2319 試験、CTD 5.3.5.1-6、実施期間 2012 年 8 月～2013 年 5 月）

AML 5 mg で効果不十分な本態性高血圧症患者に本薬 200 mg を上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含むアジア¹³⁾ 29 施設で実施された（目標無作為化被験者数：各群 118 例、合計 236 例¹⁴⁾）。

1～2 週間のスクリーニング期に使用中の降圧薬の中止又は漸減中止が行われた後、4 週間の観察期に AML 5 mg と本薬 200 mg のプラセボが投与され、その後の 8 週間の治療期にプラセボと AML 5 mg、又は本薬 200 mg と AML 5 mg が 1 日 1 回経口投与された。観察期以降は、治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の軽症又は中等症の本態性高血圧症患者とされた。

- 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断、又は高血圧症の既往を有するがスクリーニング期前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない）の場合：
 - スクリーニング期開始時及び観察期開始時のいずれにおいても、msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 既治療患者の場合：
 - 観察期開始時の msSBP が 145 mmHg 以上 180 mmHg 未満

観察期終了時に msSBP が 145 mmHg 以上 180 mmHg 未満で、かつ、適切な ABPM の測定結果が得られた被験者が無作為化され、二重盲検治療期に移行した。被験者は、AML 群又は本薬+AML 群に 1:1 で無作為に割り付けられた。

無作為化された 266 例（AML 群 136 例（日本人 33 例）、本薬+AML 群 130 例（日本人 30 例）、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 11 例（7 例、4 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 5 例（2 例、3 例）、治験実施計画書からの逸脱 5 例（4 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、治療期終了時における 24 時間 maSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量とされた。各群の成績は表 24 のとおりであり、本薬+AML 群で AML 群より有意に大きい血圧の低下が認められた。

¹³⁾ 中国、韓国、マレーシア、フィリピン、台湾

¹⁴⁾ 治療期終了時における 24 時間 maSBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量について、本薬+AML 群と AML 群の差を -6 mmHg、標準偏差を 13 mmHg と仮定し、有意水準を両側 0.05、各群 100 例とすると、検出力は 90%となる。脱落割合を 15%と仮定し、目標無作為化被験者数は 236 例（各群 118 例）とされた。

表 24 : 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	AML 群 (128 例 ^a)	本薬+AML 群 (123 例 ^a)
ベースライン (平均値±標準偏差)	139.6±10.38	138.3±10.03
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^b)	-0.82±0.56	-13.93±0.56
AML 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^b)	—	-13.11 [-14.43, -11.79]
p 値 ^b		p<0.001

a : ベースライン及び治療期終了時に ABPM が測定された被験者

b : 投与群、地域及び投与後時間 (1~24 時間) 及び投与群と投与後時間の交互作用を要因とし、ベースラインの 24 時間 maSBP を共変量とした ANCOVA

副次評価項目である最終評価時における 24 時間 maDBP のベースライン (観察期終了時) からの変化量の成績は、表 25 のとおりであった。

表 25 : 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	AML 群 (128 例 ^a)	本薬+AML 群 (123 例 ^a)
ベースライン (平均値±標準偏差)	86.4±8.82	85.9±8.73
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^b)	-0.33±0.37	-8.03±0.38
AML 群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^b)	—	-7.70 [-8.59, -6.82]

a : ベースライン及び最終評価時に ABPM が測定された被験者

b : 投与群、地域及び投与後時間 (1~24 時間) 及び投与群と投与後時間の交互作用を要因とし、ベースラインの 24 時間 maDBP を共変量とした ANCOVA

安全性について、治療期における有害事象の発現割合は、AML 群 21.3% (29/136 例)、本薬+AML 群 20.0% (26/130 例) であり、主な事象は表 26 のとおりであった。

表 26 : いずれかの群で 1% 以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	AML 群 (136 例)	本薬+AML 群 (130 例)
鼻咽頭炎	3.7 (5)	3.8 (5)
上気道感染	3.7 (5)	2.3 (3)
脂質異常症	3.7 (5)	0 (0)
低カリウム血症	2.9 (4)	1.5 (2)
浮動性めまい	1.5 (2)	2.3 (3)
インフルエンザ	1.5 (2)	1.5 (2)
頭痛	1.5 (2)	0.8 (1)
回転性めまい	0 (0)	1.5 (2)

% (例数)

治療期において死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4 腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1304 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2012 年 5 月～2013 年 3 月）

中等度及び重度腎機能障害を有する高血圧症患者に対する本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された（目標治療期登録被験者数：28 例）。

1～2（未治療被験者）又は 3～5 週間（既治療被験者）の観察期にプラセボが投与され、その後の 8 週間の治療期に本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬の用量は 100 mg から開始され、投与 2 若しくは 4 週時、又はそれ以降において、msSBP が 130 mmHg 以上又は msDBP が 80 mmHg 以上で、かつ安全性に問題²⁾ がなければ、200 mg、次いで 400 mg に増量することとされた。

観察期から治療期を通して、1 種類の降圧薬が投与されている既治療患者及び未治療患者では治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。2 種類以上の降圧薬が投与されている既治療患者では、ARB、ACE 阻害薬又はそれらを含む配合剤¹⁵⁾ 以外の 1 種類の降圧薬が、治療期の 3 週間前から用法・用量を変更しない場合、併用が可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の軽症又は中等症の高血圧症患者とされた。

- 未治療患者（降圧薬による治療歴がない、又は観察期開始時の 4 週間以上前から降圧薬の投与を受けていない）の場合：
 - 観察期開始時及び治療期開始時のいずれにおいても、msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 既治療患者の場合：
 - 治療期開始時の msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- eGFR¹⁾ が 15 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満であり、観察期開始時の 4 週間以上前から腎機能が安定している

治療期に登録された 32 例（eGFR (mL/min/1.73 m²) 15 以上 30 未満：7 例、30 以上：25 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 1 例（中止時の本薬の用量は 100 mg）であり、中止理由は有害事象であった。26 例が本薬 200 mg に増量され、そのうち 18 例が本薬 400 mg に増量された。

有効性について、治療期終了時におけるトラフ時 msSBP 及び msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は表 27 のとおりであった。

表 27：トラフ時座位 msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	msSBP	msDBP
	(32 例)	
ベースライン	151.6±10.26	86.9±10.79
治療期終了時	131.1±10.92	78.6±10.59
治療期終了時点のベースラインからの変化量	-20.50±11.329	-8.32±6.308

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、43.8%（14/32 例）であり、5%以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 18.8%（6/32 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 100 mg 投与時の 1 例（頭痛）に認められた。

¹⁵⁾ ACE 阻害薬を含む降圧配合剤は本邦では承認されていない。

7.2.5 重症の高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1305 試験、CTD 5.3.5.2-3、実施期間 2012 年 7 月～2013 年 2 月）

重症の高血圧症患者に対する本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された（目標治療期登録被験者数：34 例）。

1（未治療被験者）又は 1～4 週間（既治療被験者）の観察期に使用中の ARB、ACE 阻害薬又はそれらを含む配合剤の中止又は漸減中止が行われた後、8 週間の治療期に本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬の用量は 200 mg から開始され、治療期 2 週後に msDBP が 100 mmHg 以上又は msSBP が 160 mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、400 mg に増量することとされた。治療期 2 週時で増量しなかった被験者では、治療期 4 週時又はそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、400 mg に増量することとされた。本薬 400 mg へ増量した被験者では、治療期 4 週時又はそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、ARB、ACE 阻害薬又はそれらを含む配合剤¹⁵⁾以外の降圧薬を追加又は併用中の降圧薬を増量することが可能とされた。

観察期及び治療期において、既治療患者では、ARB、ACE 阻害薬又はそれらを含む配合剤以外の降圧薬で、スクリーニング開始時から治療期開始 4 週間まで用法・用量を変更しない場合、併用が可能とされた。

主な選択基準は、観察期開始時（未治療患者のみ）及び治療期開始時の msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上の 20 歳以上の高血圧症患者とされた。

本試験の治療期に登録された 35 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。32 例が本薬 400 mg に増量され、そのうち 21 例は降圧薬の追加又は併用中の降圧薬の増量が行われた。

有効性について、治療期終了時におけるトラフ時 msSBP 及び msDBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量は表 28 のとおりであった。

表 28：トラフ時座位 msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS、LOCF）

	msSBP	msDBP
	(35 例)	
ベースライン	173.4±12.71	112.4±6.80
治療期終了時	138.1±12.54	90.3±7.76
治療期終了時点のベースラインからの変化量	-35.31±15.348	-22.12±9.167

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、48.6%（17/35 例）であり、5%以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 17.1%（6/35 例）、血中 CPK 増加 8.6%（3/35 例）、高尿酸血症 5.7%（2/35 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（ALT 増加・AST 増加）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明した。高血圧症の薬物治療において、高血圧治療ガイドライン 2019 では、積極的適応がない場合の高血圧に対して最初に投与すべき降圧薬（第

一選択薬)としてCCB、ARB、ACE阻害薬及び利尿薬が挙げられ、これらにβ遮断薬を加えた5種類が主要降圧薬と位置付けられている。しかし、異なる作用機序を有する複数の降圧薬が投与可能となった現在でも血圧を適切にコントロールすることは必ずしも容易でない。実際に、全国的な循環器疾患基礎調査からの報告によると、降圧薬服用者のうち血圧140/90 mmHg未満の患者の割合は過去36年間(1980～2016年)にわたり改善がみられているものの、2016年の時点で男性は約40%前後、女性では約45%前後にとどまっている(NIPPON DATA 80/90/2010/2020)。また、近年では、家庭血圧又は24時間ABPMは脳心血管疾患リスク予測能が高いとされ、24時間にわたって降圧することが重要とされているが、既存の降圧薬では降圧効果が24時間持続しないことが少なくない(高血圧治療ガイドライン2019)。したがって、24時間にわたり安定した強力な降圧作用を発揮し、さらなる良好な血圧コントロールをもたらす新規の薬剤があれば臨床上的意義は大きいと考える。本薬は、経口投与後速やかにサクビトリルとバルサルタンに解離し、サクビトリルによるNEP阻害(血管拡張作用、ナトリウム排泄作用及び利尿作用)とバルサルタンによるRAAS阻害を同時に行うことから、それぞれの機序の組合せに基づく効率的な降圧効果が期待できるという新規性の高い薬剤として位置付けられると考える。

国内検証的試験であるA1306試験において、本薬200 mg群及び400 mg群の治療期終了時のトラフ時msSBP及びmsDBPのベースラインからの低下量はOLM 20 mg群に比べて大きかった(「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照)。また、治療期終了時の24時間maSBPのベースラインからの変化量についても、OLM群と比較して、本薬200 mg群及び400 mg群での低下量は大きく、24時間にわたり安定した降圧効果を示した(「7.R.3.1 通常用量、最大用量について」の項参照)。本薬の安全性についてもOLM 20 mgと比較して大きな問題は認められなかった(「7.R.4 安全性について」の項参照)。

臨床試験成績から、未治療患者及び既治療患者を含む幅広い背景の高血圧症患者に対して有効であることが示され、安全性上のリスクも対照薬として用いられたOLMと同程度であったことから、本薬は、未治療及び既治療のいずれも含む高血圧症患者への使用が推奨されると考える。なお、本薬の作用機序、臨床効果等を踏まえると、本薬の投与により特にベネフィットが期待される患者集団は、既存の降圧薬単独で効果不十分であった患者、24時間にわたる降圧が求められるnon-dipper型の患者、利尿作用を有する薬剤の投与が適切と考えられる減塩困難な患者等であると考えられる。

以上より、本薬は既存のRAAS阻害薬による単独療法よりも強い降圧効果が得られ、前治療の有無によらず投与可能な降圧薬であり、本薬を日本の医療現場へ提供することで、降圧治療のアンメットニーズを充足することが期待される。

機構は、以下のように考える。高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、既承認のRAAS阻害薬であるOLMを上回る本薬の有効性が示され、安全性についても大きな問題は認められなかった(「7.R.3 有効性及び用法・用量について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)。しかし、以下の点を踏まえると、現時点で本薬を高血圧症治療における既存の第一選択薬と同じ位置付けとみなすことはできず、特に未治療の高血圧症患者や既承認のRAAS阻害薬(VAL単剤含む)でも低用量からの投与が推奨されているような背景を有する患者については、本薬投与の必要性を慎重に判断すべきであり、投与する場合であっても適切な用量を選択する必要があると考える(「7.R.3 有効性及び用法・用量について」の項参照)。

- ・ A1306試験において、本薬の通常用量(200 mg)の降圧効果は、OLMの通常用量(20 mg)を上回ったこと

- ・ 高血圧治療ガイドライン 2019 では、高血圧症に対する薬物治療は合併症がない I 度高血圧の場合、単剤で少量から開始とすることが推奨されているのに対し、本薬は降圧作用に関して異なる 2 つの作用機序で降圧作用をそれぞれ示すこと
- ・ 本薬 200 mg 投与時の VAL の曝露量は、既承認の VAL 単剤の高血圧症に対する本邦の通常用量の上限 (80 mg) 投与時を上回ること (「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」、表 1 参照)
- ・ 本薬は RAAS 阻害作用に加え NEP 阻害作用を有し、既存薬と作用機序が異なる新規作用機序の降圧薬であり、降圧薬として使用された実績は極めて限られること等から、降圧薬としての臨床的な位置付けが確立しているとは言い難いこと

以上を踏まえた添付文書での適切な注意喚起等を為した上であれば、本薬を未治療患者及び既治療患者のいずれにも投与可能な高血圧症治療薬の選択肢の一つと位置付けて臨床現場に提供する意義はあるものと判断するが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 内因性・外因性民族的要因の異同及び国際共同第 II 相試験に日本が参加したことの妥当性について

申請者は、本申請において用量設定試験と位置付けられる国際共同第 II 相試験 (A2219 試験) に日本が参加したことの妥当性について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、本薬の PK に関しては、A2219 試験に参加した地域間で本薬の用法・用量設定及び用量反応性に影響を与えるほどの差はなかった (「6.R.2 本薬の PK の国内外差について」の項参照)。また、高血圧症患者に関する一般的な人口統計学的特性において、高血圧症の治療薬の評価に影響を及ぼす地域間差があるという報告は得られていない。事後的な確認として、A2219 試験に参加した被験者の人口統計学的データ (日本人集団 (179 例) 及び日本人以外の集団 (210 例)、以下、同順) を比較したところ、年齢 (平均値±標準偏差) は 53.1 ± 10.35 及び 50.4 ± 9.19 歳、性別 (男性の割合) は 84.9% (152/179 例) 及び 58.6% (123/210 例)、BMI (平均値±標準偏差) は 25.4 ± 3.77 及び 26.4 ± 3.49 であり、日本人集団では、日本人以外の集団と比べて男性の割合が高かった。A2219 試験における治療期終了時のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、男性と比べて女性のほうがやや低下の程度が大きかったが、プラセボ群でも同様の傾向であり、本薬の降圧効果は性別を問わず認められた。本薬の臨床試験において、本薬の安全性プロファイルは性別により大きく異ならなかったことも踏まえると、A2219 試験の日本人集団と日本人以外の集団で男女比が異なることは、本薬の有効性及び安全性評価に大きな影響は及ぼさないと考える。

表 29 : A2219 試験の治療期終了時における性別のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	男性				女性			
	プラセボ群 (68 例)	本薬群			プラセボ群 (24 例)	本薬群		
		100 mg 群 (60 例)	200 mg 群 (74 例)	400 mg 群 (73 例)		100 mg 群 (40 例)	200 mg 群 (27 例)	400 mg 群 (23 例)
msDBP								
ベースライン	100.0±3.86	100.6±3.90	100.7±4.03	100.2±4.45	99.3±3.95	98.8±3.51	98.2±3.79	99.3±3.04
変化量	-2.2±7.97	-9.8±9.96	-9.4±8.11	-11.5±8.80	-6.9±9.34	-13.6±8.03	-14.0±8.95	-14.2±6.56
msSBP								
ベースライン	153.3±9.51	155.1±10.83	155.7±9.32	153.9±9.34	158.2±10.29	156.6±10.75	155.6±9.21	154.1±9.61
変化量	-2.9±13.58	-12.5±11.62	-14.8±11.85	-17.5±11.72	-7.3±15.55	-22.2±15.08	-23.3±10.75	-24.1±10.05

平均値±標準偏差

外因性民族的要因について、A2219 試験実施当時の各国・地域のガイドラインが規定する高血圧の診断基準はいずれも msSBP が 140 mmHg 以上、msDBP が 90 mmHg 以上又はその両方を満たす場合とされ、同一であった。また、いずれのガイドラインにおいても、治療を進める際の目標血圧値は患者の年齢・リスク因子別に設定され、ほぼ同様の値であり、高血圧治療の基本方針及び治療に用いられる薬剤の種類や用量にも大きな違いはなかった。以上より、A2219 試験に参加した地域間において、試験成績の評価に影響するような差異はなく、A2219 試験をアジア共同試験として実施したことは適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、試験参加にあたっての内因性及び外因性民族的要因に関する本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因等に大きな国内外差は認められず、国際共同第Ⅱ相試験（A2219 試験）に日本が参加したことは妥当であると判断する。A2219 試験の結果も踏まえた有効性評価、及び日本人患者での推奨用法・用量の妥当性は、「7.R.3 有効性及び用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7.R.3 有効性及び用法・用量について

7.R.3.1 通常用量、最大用量について

申請者は、高血圧症における本薬の用法・用量について、以下のように説明した。国際共同第Ⅱ相試験（A2219 試験）での主な副次評価項目も含む本薬の有効性の結果は、表 30 のとおりであった。

表 30：A2219 試験の治療期終了時におけるトラフ時 msDBP、トラフ時 msSBP、24 時間 maDBP 及び 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS、全体集団及び日本人集団、LOCF)

		プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 400 mg 群
msDBP の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)})	全体集団	92 例 -3.69±0.92	100 例 -11.53±0.88	98 例 -10.98±0.89	96 例 -12.45±0.90
	日本人集団	43 例 -2.81±1.41	43 例 -11.16±1.41	48 例 -9.18±1.33	45 例 -10.23±1.37
msSBP の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{b)})	全体集団	92 例 -4.97±1.30	100 例 -16.83±1.25	98 例 -17.54±1.27	96 例 -20.35±1.28
	日本人集団	43 例 -1.44±1.93	43 例 -16.08±1.93	48 例 -16.05±1.83	45 例 -16.21±1.89
24 時間 maDBP の変化量 ^c (最小二乗平均値±標準誤差 ^{d)})	全体集団	73 例 0.28±0.52	81 例 -8.34±0.50	84 例 -9.33±0.49	82 例 -9.69±0.50
	日本人集団	34 例 1.46±0.78	38 例 -8.33±0.74	40 例 -8.69±0.72	41 例 -9.88±0.71
24 時間 maSBP の変化量 ^e (最小二乗平均値±標準誤差 ^{e)})	全体集団	73 例 0.19±0.68	81 例 -13.07±0.65	84 例 -15.18±0.64	82 例 -15.98±0.65
	日本人集団	34 例 2.70±1.02	38 例 -12.78±0.96	40 例 -13.32±0.93	41 例 -14.75±0.92

a：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msDBP 値を共変量とした ANCOVA

b：投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP 値を共変量とした ANCOVA

c：ベースライン及び治療期終了時に ABPM による血圧が測定された被験者数に基づき算出

d：投与群、地域及び投与後時間（1～24 時間）を要因、ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた反復測定 ANCOVA（共分散構造：一次自己回帰）

e：投与群、地域及び投与後時間（1～24 時間）を要因、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた反復測定 ANCOVA（共分散構造：一次自己回帰）

A2219 試験では、本薬のいずれの群についても治療期終了時のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて大きかった。また、本薬群の忍容性は良好であり、本薬 100

～400 mg の範囲で用量増加に伴う有害事象発現割合の増加も認められなかった（「7.1.1 国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）。日本人集団では、本薬 100～400 mg の範囲でトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に明確な差は認められなかったが、24 時間 maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量については、本薬 400 mg まで用量依存的に降圧効果が大きい傾向が示されたことから、国内第Ⅲ相試験（A1306 試験）では、24 時間を通じて確実に降圧効果を示すと考えられる本薬 200 及び 400 mg の 2 用量を検討することとした。

A1306 試験において、主要評価項目である治療期終了時におけるトラフ時 msSBP のベースラインからの変化量について本薬 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性が検証され、本薬 200 mg 投与から開始した本薬 400 mg 群も含め、安全性に大きな問題はなかった（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。また、24 時間 maDBP 及び maSBP 結果は表 31 のとおりであり、本薬は 24 時間にわたり安定した降圧効果を示した。

表 31：A1306 試験の治療期終了時における 24 時間 maSBP 及び 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS、LOCF）

	本薬 200 mg 群 (216 例)	本薬 400 mg 群 (216 例)	OLM 群 (200 例)
24 時間 maSBP の変化量 ^a (最小二乗平均値±標準誤差 ^b)	-13.44±0.445	-14.99±0.445	-8.78±0.462
24 時間 maDBP の変化量 ^a (最小二乗平均値±標準誤差 ^c)	-7.65±0.295	-8.44±0.295	-5.56±0.307

a：ベースライン及び治療期終了時に ABPM による血圧が測定された被験者数に基づき算出

b：投与群及び投与時間（1～24 時間）を要因、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与時間の交互作用を含めた反復測定 ANCOVA（共分散構造：一次自己回帰）

c：投与群及び投与時間（1～24 時間）を要因、ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし、投与群と投与時間の交互作用を含めた反復測定 ANCOVA（共分散構造：一次自己回帰）

A2219 試験を完了した被験者を対象に実施された A2219E1 試験では、340 例が本薬 200 mg で治療を開始したが、100 mg へ減量した被験者は 12 例（日本人 4 例）のみであった。このうち 5 例（日本人 2 例）は有害事象（浮動性めまい、頭痛、低血圧）の発現による減量であったが、これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治療薬の減量又は休薬により消失したことから、200 mg で投与開始することに安全性の問題はないと考える。

以上の結果から、本剤の開始用量及び通常用量を 200 mg とした。

最大用量については、A1306 試験において、本薬 200 mg 群と比較して 400 mg 群でより大きな降圧効果が認められ、かつ本薬 400 mg の忍容性は良好であり、本薬の用量に依存した有害事象の増加は認められなかった（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。A2219 試験の継続試験として実施された A2219E1 試験では全体の 59.0%（201/341 例）が本薬 200 mg から 400 mg へ増量し、増量後の安全性に大きな問題はみられなかった。また、重症の高血圧症患者を対象とする A1305 試験では、本薬 200 mg から 400 mg へ増量した被験者は 35 例中 32 例であり、そのうち 21 例が他の降圧剤を追加又は増量したものの、中止例は認められなかった（「7.2.5 重症の高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照）。以上の結果から、本薬 200 mg で効果不十分な場合には、安全性に問題がなく、200 mg より優れた降圧効果が期待できる 400 mg を最大用量とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績より OLM 20 mg を上回る本薬 200 mg の降圧効果は示されており、安全性について OLM を上回るような懸念は示されていないことから、「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示した本薬の特性を踏まえた上で本薬の投与が適切と判断された高血圧症患者においては、200 mg を開始用量及び通常用量とすることは可能と判断する。また、用量設定試験である A2219 試験では、日本人集団において本薬の明確な用量反応関係は示されなかったものの、A1306 試験において、本薬 400 mg の降圧効果は 200 mg と比較して大きい傾向が認められ、本薬 400 mg 群に特有の有害事象や、発現割合や重症度が顕著に増加する有害事象は認められなかったこと、並びに長期投与試験である A2219E1 試験及び重症の高血圧症患者を対象とした A1305 試験では、それぞれ被験者の 59% (201/340 例) 及び 91% (32/35 例) に本薬 400 mg が投与され、継続投与可能であったことを踏まえると、本薬を 400 mg まで増量可能とすることが妥当と判断する。

より低用量から開始すべき患者集団及び注意喚起の妥当性については、「7.R.3.2 低用量 (100 mg) 投与について」の項でさらに検討する。

7.R.3.2 低用量 (100 mg) 投与について

機構は、A1306 試験の本薬 200 mg 群において、OLM の通常用量である 20 mg を投与した OLM 群を上回る降圧効果が認められたこと、A2219 試験において本薬 100 mg でも一定の降圧効果が示されたこと、及び本薬 200 mg 投与時の VAL の曝露量は、既承認の VAL 単剤の高血圧症に対する本邦の通常用量の上限 (80 mg) 投与時を上回ること (「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」、表 1 参照) から、本薬 100 mg からの開始を考慮する必要のある患者について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。A1306 試験及び高齢の高血圧症患者を対象とした A2316 試験で認められた低血圧関連事象を含む本薬の安全性プロファイルは、本薬 200 mg 群、400 mg 群ともに対照薬群である OLM 群と同程度であり、ARB 投与で一般的にみられる安全性の懸念を超えるものではなかった (「7.R.4 安全性について」の項参照)。

しかしながら、実臨床では、臨床試験で除外された患者や結果的に試験に含まれなかった多様な背景、状態の患者に対する本薬の投与が想定されることから、本薬適用の可否又は用量を適切に判断する旨注意喚起することを目的として、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本剤の作用機序及び降圧効果、並びに患者の状態等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、100 mg からの開始も考慮する旨、注意喚起することとする。

本薬 100 mg からの開始を考慮すべき具体的な患者背景については、サクビトリルの活性代謝物である LBQ の AUC が 2.7 倍に増加することが示されている重度の腎機能障害のある高血圧症患者 (「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書 (令和 2 年 4 月 15 日) 参照)、及びサクビトリルの AUC が 3.4 倍に増加することが示されており (「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書 (令和 2 年 4 月 15 日) 参照)、本薬の使用経験が得られていない中等度の肝機能障害のある高血圧症患者が該当すると考え、それぞれ添付文書で注意喚起することとする。また、本薬は VAL を含有することから、VAL の添付文書と同様に、高齢者、嚴重な減塩療法中の患者、血液透析中の患者及び利尿降圧剤投与中の患者に対しても、低用量からの投与開始や慎重な増量等を行うよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項で述べたとおり、本薬の通常用量 (200 mg) 投与時の VAL の曝露量は VAL 単剤の通常用量の上限 (80 mg) の曝露量を上回り、降圧

効果は OLM の通常用量（20 mg）を上回る事等から、高血圧症の程度、合併症、年齢等の患者の状態に基づき、通常用量以下の ARB の投与が適切と考えられるような患者に対しては、本薬 200 mg 以上の投与が望ましいとは考えられず、本薬以外の薬剤の投与を考慮すべきであり、本薬を投与する場合であっても低用量（100 mg）から投与を開始することが妥当である。したがって、用法・用量に関連する注意において本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、患者の背景次第で 100 mg からの開始も考慮する旨注意喚起するとして申請者の方針は概ね妥当と判断するが、添付文書における具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。また、低用量からの投与を考慮する必要がある患者として、中等度の肝機能障害のある高血圧症患者及び VAL の添付文書において低用量からの投与が注意喚起されている患者（高齢者、嚴重な減塩療法中の患者、血液透析中の患者、利尿薬投与中の患者）について注意喚起する方針も妥当と判断する。なお、重度の腎機能障害のある高血圧症患者に対する注意喚起については、「7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.3 慢性心不全を合併する高血圧症患者の用法・用量について

申請者は、慢性心不全を合併する高血圧症患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明した。慢性心不全患者の用法・用量は、持続的かつ最大の NEP 阻害作用の発現と投与後の低血圧の発現リスクの最小化を両立するために、本薬 50 mg の 1 日 2 回から開始し、忍容性が認められれば目標用量である 200 mg の 1 日 2 回まで増量することとされている。一方、高血圧症患者の用法・用量は、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与で 24 時間安定した降圧効果が得られたことから、通常用量を 200 mg とし、年齢や症状により適宜増減を可能とした。そのため、慢性心不全を合併する高血圧症患者において、本薬を慢性心不全の治療に用いる場合には、慢性心不全に対する本薬の有効性が最大限得られるように、慢性心不全の用法及び用量が優先されるべきと考える。しかしながら、現行の添付文書において、慢性心不全患者に本薬を投与する際には 1 回 50 mg から開始すること並びに ACE 阻害薬又は ARB からの切替えを行うことが規定されていることから、本薬で治療中の高血圧症患者が慢性心不全を合併した場合、本薬 100～400 mg の 1 日 1 回投与に対する忍容性が認められているにもかかわらず 50 mg の 1 日 2 回投与から改めて開始する、又は本薬から一旦 ACE 阻害薬又は ARB に切り替えた後に再び本薬に戻す等、使用方法全てについて慢性心不全での方法を優先することは患者に不利益をもたらす可能性がある。以上より、慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法・用量が推奨されるが、患者の状態に応じて適切に用法・用量を選択する旨を添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。慢性心不全患者と高血圧症患者での推奨用法・用量は、それぞれの疾患を対象に実施された検証的試験の用法・用量に基づき設定されているため、基本的にはどちらの疾患の治療を目的とするかによって本薬の用法・用量を選択すべきと考える。慢性心不全を合併し、本薬の投与経験がない高血圧症患者の場合は、申請者の説明するように、安全性に配慮して慢性心不全の用法・用量（本薬 50 mg の 1 日 2 回からの開始）が優先されることが適切であると考えられる。一方、先に高血圧症に対する治療を目的として本薬を投与されている患者が慢性心不全を合併した場合には、必ずしも一旦本薬 50 mg の 1 日 2 回から改めて開始したり、ACE 阻害薬又は ARB に切り替えた後に再び本薬に戻したりする必要はなく、患者の背景と投与中の本薬の用量を考慮し、適切な用量での 1 日 2 回投与に切り替えることが適切である。以上を踏まえると申請者の方針は概ね妥当と判断する。

以上、「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.3.1 通常用量、最大用量について」～「7.R.3.3 慢性心不全を合併する高血圧症患者の用法・用量について」の項における検討結果を踏まえ、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが妥当と判断するが、用法・用量及び本薬の投与量に関する添付文書上の注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

〔用法・用量〕

<高血圧症>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200mg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、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。

〔用法・用量に関連する注意〕

<高血圧症>

- ・ 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量、本剤の降圧効果、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、1回100mgを1日1回からの開始も考慮すること。
- ・ 慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法及び用量に従うこととするが、慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本薬を使用している場合等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択すること。

7.R.4 安全性について

機構は、本剤の初回承認時から現時点までに国内外の製造販売後に得られた本薬の安全性情報において、新たな懸念は示されていないと判断する。また、本申請において提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.3 有効性及び用法・用量について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、高血圧症患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、本項における安全性評価は、特に記載のない限り、短期比較対照試験（A2219試験、A1306試験、A2316試験及びA2319試験の併合データ）及び国際共同長期投与試験（A2219E1試験）の結果に基づき行うこととした。

7.R.4.1 低血圧について

申請者は、本薬の低血圧の発現リスクについて、以下のように説明した。短期比較対照試験及び国際共同長期投与試験（A2219E1試験）における低血圧関連事象¹⁶⁾（「低血圧」及び「ショック／失神／意識消失」）の発現状況は、表32及び33のとおりであった。短期比較対照試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

¹⁶⁾ 「低血圧」は、MedDRA PT：意識変容状態、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、CT 低血圧コンプレックス、意識変動、意識レベルの低下、拡張期低血圧、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、低血圧、不安定血圧、意識消失、平均動脈圧低下、新生児低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態、処置による低血圧、シェロング試験、失神、傾斜試験陽性

「ショック／失神／意識消失」は、MedDRA PT：ショック、意識変容状態、意識変動、意識レベルの低下、意識消失、失神寸前の状態、失神

表 32：低血圧関連事象の発現状況（短期比較対照試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (92 例)	本薬群				OLM 群 (681 例)
		100 mg 群 (100 例)	200 mg 群 (488 例)	400 mg 群 (481 例)	全体 (1495 例)	
低血圧	5.4 (5)	1.0 (1)	1.4 (7)	1.7 (8)	1.7 (25)	1.5 (10)
ショック／失神／意識消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.3 (2)

%（例数）

表 33：低血圧関連事象の発現状況（A2219E1 試験、安全性解析対象集団）

	本薬単独 (340 例)	本薬併用 (113 例)	全体 (341 例)
低血圧	7.6 (26)	9.7 (11)	10.9 (37)
ショック／失神／意識消失	1.2 (4)	0 (0)	1.2 (4)
重篤な有害事象	0.6 (2)	0 (0)	0.6 (2)
治験薬投与中止に至った有害事象	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)

%（例数）

本薬による低血圧関連事象の発現割合は低く、プラセボや OLM と比較して発現割合が高い傾向や、本薬の長期投与に伴って発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。本薬投与時に認められた重篤な有害事象の 2 例（いずれも失神）は治験薬との因果関係が否定され（「7.1.2 国際共同長期投与試験」の項参照）、治験薬の投与中止に至った有害事象についても、特に処置を要することなく管理可能であった。本薬投与による低血圧リスクについては初回承認時にも認められており、現行の添付文書の重大な副作用の項や重要な基本的注意の項において、低血圧に関する注意喚起を行っていること、本申請において初回承認時にみられた低血圧リスクを上回る傾向は示されていないことから、高血圧症患者に対しても慢性心不全患者と同様の注意喚起により想定されるリスクの管理は可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬は AT₁ 受容体拮抗作用と NEP 阻害作用を併せ持つことから、他の降圧薬を単独で投与する場合と比較して、投与開始時や増量時に低血圧リスクが高い可能性は否定できない。一方で、組み入れられた被験者の患者背景が限られるとはいえ、高血圧症患者を対象とした本薬の臨床試験成績からは、本薬投与によりプラセボ及び既承認の ARB である OLM と比較して、低血圧関連事象の発現リスクが明らかに高い傾向は認められず、添付文書では既に本薬投与時の低血圧に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、現時点では、高血圧症に係る効能・効果を追加するにあたって、低血圧について追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 高カリウム血症について

申請者は、本薬の高カリウム血症の発現リスクについて、以下のように説明した。短期比較対照試験における高カリウム血症関連事象¹⁷⁾の発現状況は、表 34 のとおりであった。

¹⁷⁾ MedDRA PT：血中カリウム異常、血中カリウム増加、高カリウム血症

表 34：高カリウム血症関連事象の発現状況（短期比較対照試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (92 例)	本薬群				OLM 群 (681 例)
		100 mg 群 (100 例)	200 mg 群 (488 例)	400 mg 群 (481 例)	全体 (1495 例)	
高カリウム血症	0 (0)	0 (0)	1.0 (5)	0.6 (3)	0.7 (10)	0.4 (3)
治験薬の投与中止に至った有害事象 % (例数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)

重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも最終観察時までには消失した。

国際共同長期投与試験（A2219E1 試験）では、高カリウム血症関連事象は認められなかった。

以上より、本薬投与開始後に高カリウム血症関連事象は認められたものの、その発現割合は低く、OLMと比較して発現割合が高い傾向や、本薬の長期投与に伴ってその発現割合が高くなる傾向は認められなかった。本薬の作用機序を踏まえると、高カリウム血症の患者で高カリウム血症を増悪させる可能性があることから、現行の添付文書において、重大な副作用の項で高カリウム血症について注意喚起するとともに、高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では血清カリウム値をモニタリングする旨注意喚起している。本申請において初回承認時にみられた高カリウム血症リスクを上回る傾向は示されていないことから、高血圧症患者に対しても慢性心不全患者と同様の注意喚起により想定されるリスクの管理は可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与時の高カリウム血症の発現リスクについては、十分な注意が必要である。特に、カリウム排泄能が低下する腎機能障害を有する患者への投与や高カリウム血症の副作用が既に知られている薬剤と本薬との併用時には、高カリウム血症の発現リスクが高まる可能性があるが、臨床試験成績からは、既承認の ARB である OLM と比較して、高カリウム血症リスクが上昇する明らかな傾向は認められていないことから、既承認の ARB 以上の注意喚起は不要と判断する（腎機能障害を有する高血圧症患者における安全性、注意喚起は「7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について」の項参照）。添付文書では既に本薬投与時の高カリウム血症に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、現時点では、高血圧症に係る効能・効果を追加するにあたって、高カリウム血症について追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4.3 腎機能障害について

7.R.4.3.1 腎機能障害のリスクについて

申請者は、本薬の腎機能障害の発現リスクについて、以下のように説明した。短期比較対照試験における腎機能障害関連事象¹⁸⁾の発現割合は表 35 のとおりであり、重篤な有害事象は認められなかった。また、治験薬投与中止に至った有害事象（血中クレアチニン増加）については最終観察時に持続中であったが、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁸⁾ MedDRA SMQ：急性腎不全（広域）

表 35：腎機能障害関連事象の発現状況（短期比較試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (92 例)	本薬群				全体 (1495 例)	OLM 群 (681 例)
		100 mg 群 (100 例)	200 mg 群 (488 例)	400 mg 群 (481 例)			
腎機能障害	1.1 (1)	1.0 (1)	0.6 (3)	0.2 (1)	0.7 (11)	0.9 (6)	
治験薬の投与中止に至った有害事象 % (例数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	

国際共同長期投与試験（A2219E1 試験）での腎機能障害関連事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体で 2.9%（10/341 例）、本薬単独投与時で 2.4%（8/340 例）、本薬併用投与時で 1.8%（2/113 例）であり、重篤な事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬投与開始後に腎機能障害関連事象は認められたものの、その発現割合は低く、プラセボや OLM と比較して発現割合が高い傾向や、本薬の長期投与に伴って発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。本薬の作用機序の一つである RAAS 阻害作用により腎機能障害が悪化する可能性があることから、現行の添付文書において、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については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与は避ける旨を既に注意喚起している。本申請において初回承認時にみられた腎機能障害リスクを上回る傾向は示されていないことから、高血圧症患者に対しても慢性心不全患者と同様の注意喚起により想定されるリスクの管理は可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序、VAL の添付文書において腎機能障害に関する注意喚起が行われていること、さらに、既承認時に提出された国内外の臨床試験において、高齢者、腎機能低下例、MRA 又は利尿薬併用例では腎機能障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向がみられたこと（「エンレスト錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日）参照）から、本薬投与中は、腎機能障害に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。一方で、提出された臨床試験成績によると、既承認の ARB である OLM と比較して、腎機能障害リスクが明らかに高い傾向は認められず、添付文書では既に本薬投与時の腎機能障害に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、高血圧症に係る効能・効果を追加するにあたって、腎機能障害について追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と判断する（腎機能障害を有する高血圧症患者への投与については、「7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について」、高齢者への投与については、「7.R.4.6 高齢者への投与について」の項参照）。

7.R.4.3.2 腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する高血圧症患者における本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。中等度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：30 以上 60 未満）又は重度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：15 以上 30 未満）の腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした A1304 試験において、治療期終了時におけるトラフ時座位 msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ -20.50±11.329 及び -8.32±6.308 mmHg であり、良好な降圧効果が認められた。また、安全性にも特段の問題は認められなかった（「7.2.4 腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

A1306 試験の治療期終了時における腎機能区分別の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、本薬の降圧効果に腎機能障害の程度による差は認められなかった。

表 36 : A1306 試験における腎機能区分別の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量
(mmHg) (FAS、LOCF)

	中等度腎機能障害 ^a			軽度腎機能障害 ^b /腎機能正常 ^c		
	本薬 200 mg 群 (90 例)	本薬 400 mg 群 (113 例)	OLM 群 (131 例)	本薬 200 mg 群 (297 例)	本薬 400 mg 群 (272 例)	OLM 群 (258 例)
msSBP						
ベースライン	158.27±7.261	159.01±7.334	158.52±7.148	157.53±6.777	158.17±7.276	157.20±6.547
治療期終了時	140.86±13.543	137.29±16.593	145.12±19.611	139.09±13.709	138.61±14.715	144.11±15.325
変化量	-17.41±12.518	-21.72±14.710	-13.40±17.532	-18.44±12.478	-19.57±12.826	-13.09±14.121
msDBP						
ベースライン	92.72±10.067	93.65±9.525	92.40±11.112	94.73±9.132	95.25±9.833	94.54±8.753
治療期終了時	86.18±10.134	84.29±11.386	87.38±12.015	86.60±10.793	86.54±10.705	88.33±10.984
変化量	-6.54±7.800	-9.36±8.868	-5.02±8.895	-8.13±7.649	-8.70±8.557	-6.21±7.902

平均値±標準偏差

a : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 30 以上 60 未満

b : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 60 以上 90 未満

c : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 90 以上 (本薬 200 mg 群 22 例、本薬 400 mg 群 22 例、OLM 群 16 例)

短期比較対照試験における腎機能区分別の低血圧関連事象¹⁶⁾、高カリウム血症関連事象¹⁷⁾及び腎機能障害関連事象¹⁸⁾の発現状況は表 37 のとおりであった。低血圧関連事象の発現割合は、腎機能区分によらずプラセボ群と同程度又は低く、いずれも非重篤であり、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は OLM 群と同程度であった。高カリウム血症関連事象もいずれも非重篤で、本薬群の治験薬投与中止に至った有害事象は、軽度腎機能障害患者の 2 例のみで認められ、腎機能区分によらず OLM 群と同様に少なかった。腎機能障害関連事象については、腎機能区分によらずプラセボ群、OLM 群と同様に低かった。

表 37 : 腎機能区分別の低血圧関連事象、高カリウム血症関連事象及び腎機能障害関連事象の発現状況
(短期比較対照試験、安全性解析対象集団)

	中等度腎機能障害 ^a			軽度腎機能障害 ^b			腎機能正常 ^c		
	プラセボ群 (16 例)	本薬群 (308 例)	OLM 群 (193 例)	プラセボ群 (59 例)	本薬群 (913 例)	OLM 群 (427 例)	プラセボ群 (16 例)	本薬群 (143 例)	OLM 群 (60 例)
低血圧関連事象									
全事象	6.3 (1)	2.6 (8)	0.5 (1)	6.8 (4)	1.4 (13)	2.1 (9)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	1.7 (1)	0.1 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高カリウム血症関連事象									
全事象	0 (0)	1.0 (3)	1.0 (2)	0 (0)	0.8 (7)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害関連事象									
全事象	0 (0)	0.6 (2)	1.0 (2)	1.7 (1)	0.9 (8)	0.9 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 30 以上 60 未満

b : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 60 以上 90 未満

c : eGFR (mL/min/1.73 m²) : 90 以上

また、国際共同長期投与試験 (A2219E1 試験) における腎機能区分別の安全性について、低血圧関連事象の発現割合は中等度腎機能障害患者で 14.6% (7/48 例)、軽度腎機能障害患者で 11.0% (25/228 例)、

腎機能が正常な患者で7.9% (5/63例)であり、腎機能低下に伴い増加する傾向が認められたが、重篤な有害事象は軽度腎機能障害患者の2例(失神)でのみ認められ、うち1例が治験薬の投与中止に至ったものの、その他の有害事象は治験薬の投与中止に至らなかった。高カリウム血症関連事象の発現はなく、腎機能障害関連事象の発現割合は中等度腎機能障害患者で6.3% (3/48例)、軽度腎機能障害患者で2.2% (5/228例)、腎機能が正常な患者で3.2% (2/63例)であり、中等度腎機能障害患者でやや高かったものの、いずれも非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった。

以上の結果から、腎機能低下に伴い、低血圧、高カリウム血症及び腎機能障害に関連する有害事象が増加する傾向は認められていないと考える。腎機能障害患者においては、腎機能が正常な患者と比較してLBQのAUCが増加することが示されていること等(「エンレスト錠50mg、同錠100mg、同錠200mg」審査報告書(令和2年4月15日)参照)から、現行の添付文書において、腎機能障害患者に本薬を投与する際には、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与する旨注意喚起している。軽度及び中等度腎機能障害を有する高血圧症患者(eGFR (mL/min/1.73 m²) : 30以上90未満)については、200mg 1日1回から開始したA1306試験において安全性に特段の問題が認められなかった。重度腎機能障害を有する患者(eGFR (mL/min/1.73 m²) : 15以上30未満)については、慢性心不全患者を対象とする臨床試験では除外されていた一方、高血圧症患者を対象とするA1304試験では投与経験があるものの7例と少なく、A1304試験では本薬の開始用量を100mg 1日1回とした。したがって、重度腎機能障害を有する高血圧症患者では、1回200mgよりも低用量からの開始も考慮し、本薬投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある旨、添付文書において注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。腎機能障害を有する高血圧症患者における本薬の有効性及び安全性について、臨床試験成績からは腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかったものの、本薬の作用機序、腎機能障害によるLBQの曝露量への影響(「6.R.3 腎機能障害を有する高血圧症患者への本薬の投与について」の項参照)、及び既承認時に腎機能障害患者では患者の状態を十分に観察しながら投与する旨注意喚起されていることを踏まえると、腎機能障害を有する高血圧症患者に本薬を投与する場合も、血清カリウム値、腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与する必要がある。特に、重度腎機能障害を有する高血圧症患者については、投与経験が限られ、1回100mgを1日1回投与から開始したときの安全性しか確認されていないこと、VALの添付文書においても投与量を減らす等慎重に投与する旨注意喚起されていることから、100mgの1日1回投与からの開始も考慮する必要がある。したがって、腎機能障害を有する高血圧症患者に対する申請者の対応は概ね妥当であると判断するが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 血管浮腫について

申請者、本薬の血管浮腫の発現リスクについて、以下のように説明した。短期比較対照試験での血管浮腫関連事象¹⁹⁾の発現割合は、プラセボ群で0% (0/92例)、本薬群全体で0% (0/1495例)、OLM群で0.1% (1/681例)であった。国際共同長期投与試験(A2219E1試験)では、血管浮腫関連事象は1/341例に認められた。当該事象は非重篤な血管浮腫(本薬200mg投与時)であり、治験薬の投与中止に至ったものの、特に処置をすることなく消失した。

¹⁹⁾ 血管浮腫が疑われる事象のうち、申請者が臨床試験で設置した血管浮腫判定委員会により血管浮腫と判定された事象

以上より、本薬投与による血管浮腫関連事象の発現割合は低く、OLMと比較して発現割合が高い傾向や、本薬の長期投与によってその発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、現行の添付文書において、血管浮腫の既往歴のある患者への投与及びACE阻害薬との併用を禁忌とし、本薬とACE阻害薬の切換え時はウォッシュアウト期間を設ける旨注意喚起していることから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、高血圧症患者を対象とした臨床試験において、本薬投与により既承認のARBであるOLMと比較して血管浮腫リスクが高い傾向は認められず、添付文書では既に本薬投与時の血管浮腫に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、現時点では、高血圧症に係る効能・効果を追加するにあたって、血管浮腫について追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と考える。

7.R.4.5 脱水について

申請者は、本薬の脱水の発現リスクについて、以下のように説明した。短期比較対照試験での脱水関連事象²⁰⁾の発現割合は、プラセボ群で0% (0/92例)、本薬群全体で0.1% (1/1495例)、OLM群で0% (0/681例)であった。本薬群で認められた有害事象(口渇)は非重篤で、特に処置を要することなく本薬の投与継続が可能であった。国際共同長期投与試験(A2219E1試験)での脱水関連事象の発現割合は0.6% (2/341例)であり、重篤な事象はなかった。また、特に処置を要することなく治療薬の投与継続が可能であった。

以上より、本薬投与開始後に脱水関連事象は認められたものの、その発現割合は低く、プラセボと比較して発現割合が高い傾向や、本薬の長期投与に伴ってその発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、現行の添付文書の重要な基本的注意の項において、脱水があらわれるおそれがあるため観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨、注意喚起していることから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、高血圧症患者を対象とした臨床試験において、本薬投与によりプラセボと比較して脱水に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、添付文書では既に本薬投与時の脱水に関連する注意喚起が行われていることも踏まえると、高血圧症に係る効能・効果を追加するにあたって、脱水について追加の注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と考える。

7.R.4.6 高齢者への投与について

申請者は、高齢の高血圧症患者における本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。有効性について、A1306試験の治療期終了時における年齢別のmsSBP及びmsDBPのベースラインからの変化量は表38のとおりであり、msDBPの変化量は非高齢者に比べて高齢者で小さい傾向が認められたものの、高齢者と非高齢者で本薬の降圧効果に大きな差は認められなかった。

²⁰⁾ MedDRA SMQ：脱水（狭域）、MedDRA PT：口内乾燥、口渇

表 38 : A1306 試験における年齢別の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 (mmHg)
(FAS、LOCF)

	65 歳未満			65 歳以上		
	本薬 200 mg 群 (268 例)	本薬 400 mg 群 (258 例)	OLM 群 (253 例)	本薬 200 mg 群 (119 例)	本薬 400 mg 群 (127 例)	OLM 群 (136 例)
msSBP						
ベースライン	157.56±6.947	157.53±6.674	157.03±6.342	158.01±6.780	160.22±8.146	158.78±7.405
治療期終了時	139.62±13.707	137.00±14.354	142.93±15.981	139.24±13.652	140.70±16.792	147.28±18.137
変化量	-17.94±12.335	-20.53±12.956	-14.10±14.646	-18.78±12.830	-19.52±14.354	-11.51±16.457
msDBP						
ベースライン	97.45±7.860	97.94±8.170	97.76±7.221	87.08±8.550	88.35±9.591	86.48±9.325
治療期終了時	89.17±10.073	88.25±10.394	91.02±10.512	80.49±9.361	81.07±10.476	82.41±10.700
変化量	-8.28±7.939	-9.69±8.837	-6.74±8.449	-6.58±7.035	-7.29±8.029	-4.07±7.618

平均値±標準偏差

安全性について、日本人を含むアジア人の高齢（65 歳以上）の高血圧症患者を対象とした A2316 試験（年齢の平均値 70.7 歳）及び 20 歳以上の日本人の高血圧症患者を対象とした A1306 試験（年齢の平均値 58.7 歳）における有害事象の発現状況、「カリウム、クレアチニン、BUN、ナトリウムの臨床的に注目すべき測定値」の基準²¹⁾ に該当した被験者の割合、及び「体位変換に伴う血圧変化」の基準²²⁾ に該当した被験者の割合は、それぞれ表 39～41 のとおりであった。

表 39 : A2316 試験及び A1306 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	A2316 試験		A1306 試験		
	本薬群 (296 例)	OLM 群 (292 例)	本薬 200 mg 群 (387 例)	本薬 400 mg 群 (385 例)	OLM 群 (389 例)
全有害事象	47.6 (141)	38.7 (113)	34.9 (135)	35.3 (136)	39.1 (152)
主な事象 ^a					
上咽頭炎	8.1 (24)	6.2 (18)	12.4 (48)	12.2 (47)	11.8 (46)
高尿酸血症	3.7 (11)	6.5 (19)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.5 (2)
上気道感染	3.4 (10)	2.1 (6)	0.5 (2)	1.0 (4)	0.5 (2)
浮動性めまい	2.0 (6)	0.7 (2)	1.3 (5)	0.5 (2)	0.8 (3)

% (例数)

a : いずれかの群で 2%以上に発現した事象

表 40 : A2316 試験及び A1306 試験における「カリウム、クレアチニン、BUN、ナトリウムの臨床的に注目すべき測定値」の基準²¹⁾ に該当した被験者の割合（安全性解析対象集団）

		A2316 試験		A1306 試験		
		本薬群 (295 例 ^a)	OLM 群 (291 例 ^a)	本薬 200 mg 群 (387 例)	本薬 400 mg 群 (385 例)	OLM 群 (388 例 ^a)
カリウム (mmol/L)	6.0 以上	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
	5.5 超	1.7 (5)	0.7 (2)	1.8 (7)	1.6 (6)	0.8 (3)
	3.5 未満	6.1 (18)	4.1 (12)	0.3 (1)	0.5 (2)	0.3 (1)
BUN		0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)
クレアチニン		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ナトリウム		0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : ベースライン後の測定値がある被験者数

²¹⁾ カリウム : 6.0 mmol/L 以上、5.5 mmol/L 超又は 3.5 mmol/L 未満、クレアチニン : 176.8 µmol/L 超、BUN : 14.28 mmol/L 超、ナトリウム : 130 mmol/L 未満

²²⁾ 座位から立位への体位変換時に、SBP が 20 mmHg 以上低下、又は DBP が 10 mmHg 以上低下した場合

表 41：A2316 試験及び A1306 試験における「体位変換による血圧変化」の基準²²⁾ に該当した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	A2316 試験		A1306 試験		
	本薬群	OLM 群	本薬 200 mg 群	本薬 400 mg 群	OLM 群
ベースライン	3.0 (9/296)	6.5 (19/292)	2.6 (10/387)	4.2 (16/385)	2.1 (8/389)
治療期 1 週時	—	—	2.3 (9/387)	2.9 (11/385)	1.0 (4/389)
治療期 2 週時	2.4 (7/294)	1.4 (4/291)	2.6 (10/382)	3.7 (14/382)	0.8 (3/382)
治療期 4 週時	1.4 (4/289)	1.7 (5/288)	1.3 (5/378)	1.6 (6/379)	1.9 (7/370)
治療期 6 週時	2.4 (7/286)	2.8 (8/283)	—	—	—
治療期 8 週時	—	—	2.9 (11/375)	1.3 (5/374)	1.9 (7/366)
治療期 10 週時	1.4 (4/279)	2.5 (7/275)	—	—	—
治療期 14 週時	2.6 (7/272)	2.2 (6/273)	—	—	—
ベースライン後全体	8.1 (24/295)	9.6 (28/291)	8.0 (31/387)	7.0 (27/385)	4.9 (19/389)

%（発現例数／測定被験者数）

—：測定せず

A2316 試験及び A1306 試験は投与期間や用法・用量が異なることから、試験間の比較には特に注意が必要であるものの、以上の結果から、65 歳以上の高齢者の高血圧症患者と 20 歳以上の高血圧症患者での本薬の安全性は同様であると考えられる。現行の添付文書において、一般的に高齢者では、過度な降圧は好ましくない旨注意喚起しており、さらに、VAL の添付文書を踏まえて、高齢の高血圧症患者では低用量から本薬を投与する等、慎重に投与する旨、追加の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。高血圧症患者を対象とした本薬の臨床試験の結果では非高齢者と高齢者の部分集団間で有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められていないが、一般的に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされていることに加えて、低用量から本薬を投与することも含めて慎重に投与する旨を注意喚起するという申請者の対応は、現時点で妥当と考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について以下のように説明した。日本人の軽症又は中等症の高血圧症患者を対象に、既存の降圧薬（OLM）に対する本薬の有効性及び安全性を検討した A1306 試験によって、本薬の有効性は示され、安全性上の問題も認められなかった。中等度又は重度の腎機能障害（eGFR¹⁾ 15 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）を有する日本人の高血圧症患者を対象とした非盲検非対照試験である A1304 試験及び重症の日本人の高血圧症患者を対象とした非盲検非対照試験である A1305 試験において報告された有害事象及びその発現割合は、A1306 試験等、軽症又中等症の高血圧症患者を対象とした試験と同様であり、これらの高血圧症患者に対しても本薬は忍容であることが確認された。また、いずれの試験においても良好な降圧効果が確認された。以上より、高血圧症患者での本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の申請効能・効果を「高血圧症」とした。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付けについて」～「7.R.4 安全性について」の項での検討結果を踏まえ、本薬の効能・効果を「高血圧症」とすることは妥当であると判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。高血圧症患者における低血圧、腎機能障害／腎不全及び高カリウム血症の発現状況の確認を目的とした製造販売後データベース

調査を実施する。低血圧は一般に降圧薬投与時に注意が必要であり、腎機能障害／腎不全及び高カリウム血症は重症化すると生命予後に影響を及ぼすおそれがあることから、これらの事象の発生状況を適切に把握し、安全性に影響を及ぼす要因を探索・検討することには一定の意義があると考え。なお、血管浮腫、脱水等、他の既知のリスクの発現状況については、通常の安全性監視活動で情報収集する。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び「7.R.4 安全性について」の項の検討等を踏まえると、低血圧、腎機能障害、高カリウム血症の発現、及び臨床試験で使用経験が限られている重度腎機能障害患者での安全性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-5、CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は AT₁ 受容体と NEP の阻害薬であり、高血圧症治療に新規作用機序を含む選択枝を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年8月4日

申請品目

[販売名] エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年11月12日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

複数の専門委員より、本剤は、薬理作用からは ARB を含む配合剤に似た位置付けと考えられることから、未治療の高血圧症患者に安易に投与することは必ずしも適切ではなく、ARB 単剤等で十分な効果が得られない患者での切替え又は上乘せで使用することが妥当との意見が出された。一方で、慢性心不全に対して本薬の有効性が示されていることを考慮すると、未治療の高血圧症患者であっても、例えば心病変のある患者においては本薬の投与を考慮し得るとの意見も出され、本薬の国内第Ⅲ相試験の対象患者及び試験成績も加味して、適切な注意喚起を為した上であれば（審査報告(2)「1.2 有効性及び用法・用量について」の項参照）、本剤を未治療の高血圧症患者に投与できる余地を残すことは可能との意見も出され、審査報告(1)「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性及び用法・用量について

通常用量について、専門委員より、本剤の通常用量（200 mg）には、国内承認の VAL 単剤の通常用量の上限である 80 mg を超える VAL（100 mg）が含まれること、国際共同第Ⅱ相試験（A2219 試験）において、本薬 100 mg 群と 200 mg 群のトラフ時 msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量に明確な差が認められなかったことから（審査報告(1)「7.R.3.1 通常用量、最大用量について」、表 30 参照）、通常用量は 100～200 mg とすることが適切ではないかとの意見が出された。機構は、国内第Ⅲ相試験（A1306 試験）において有効性が検証された用量は 200 mg であったこと、安全性について、臨床試験からは本薬 200 mg を臨床現場に提供する上で問題となるような成績は得られていないことから、通常用量は 200 mg とした上で、本薬の作用機序、降圧効果等を踏まえて本薬適用の是非や 100 mg からの開始

の必要性を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起することが適切であると説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

最大用量について、A1306 試験、長期投与試験である A2219E1 試験及び重症の高血圧症患者を対象とした A1305 試験の結果等から、本薬を 400 mg まで増量可能とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

低用量について、より安全性を担保する観点から、本薬 100 mg よりさらに低用量の 50 mg の選択も考慮すべきではないかとの意見が出されたものの、本薬 50 mg の有効性及び安全性は臨床試験で検討されていないことから、患者の背景次第で本薬 100 mg からの開始も考慮する旨注意喚起することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

審査報告 (2) 1.1 項及び上記の議論を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[用法・用量] (抜粋)

<高血圧症>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200 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、最大投与量は 1 回 400 mg を 1 日 1 回とする。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

<高血圧症>

- ・ 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず 1 回 100 mg を 1 日 1 回からの開始も考慮すること。
- ・ 慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法及び用量に従うこととするが、慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本剤を使用している場合等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択すること。

1.3 安全性について

低血圧について追加の注意喚起を行う必要はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

腎機能障害を有する高血圧症患者への投与について、専門委員より、以下の理由から、十分な注意が必要であり、使用する場合には腎機能を慎重に確認しながら用量を決定する必要があるとの意見が出された。

- ・ RAAS 阻害薬は腎機能障害患者、特に心疾患を合併している患者での使用において注意が必要であり、本剤は VAL 単剤の通常用量の上限である 80 mg を超える VAL 100 mg 相当の作用に加えサクビトリルの作用も有すること
- ・ 腎機能障害患者では腎機能が正常な患者と比較してサクビトリルの活性代謝物 (LBQ) の曝露量が増加することが示されていること (審査報告 (1) 「6.R.3 腎機能障害を有する高血圧症患者への本薬の投与について」の項参照)

以上の議論を踏まえ、機構は、投与経験が7例と少ない重度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）を有する患者では、本剤投与の可否を慎重に判断するよう注意喚起する必要があると判断し、適切に添付文書を修正するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表42に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表43に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、情報収集の手法等の詳細を引き続き検討する。

表42：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 ・腎機能障害／腎不全 ・高カリウム血症 ・血管浮腫 ・肝炎 ・ショック／失神／意識消失 ・無顆粒球症／白血球減少／血小板減少 ・間質性肺炎 ・低血糖 ・横紋筋融解症 ・中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑 ・天疱瘡／類天疱瘡 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱水 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

表43：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（<u>高血圧症</u>） ・特定使用成績調査（<u>慢性心不全</u>） ・製造販売後臨床試験（<u>慢性心不全</u>） ・製造販売後データベース調査（<u>高血圧症</u>） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（<u>高血圧症</u>） ・医療従事者向け資材（エンレスト錠を適正にご使用いただくために）の作成・配布（<u>慢性心不全</u>） ・患者向け資材（エンレスト錠はじめてガイド）の作成・配布（<u>慢性心不全</u>） ・医療従事者向け資材（エンレスト錠を適正にご使用いただくために）の作成・配付（<u>高血圧症</u>）

下線部：本申請での追記箇所

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	表 24、表 25 脚注 b	ANCOVA	反復測定 ANCOVA (共分散構造：一次自己回帰)
24	23	本薬の投与により特にベネフィットが期待される患者集団は、既存の降圧薬単独で効果不十分であった患者、24 時間にわたる降圧が求められる non-dipper 型の患者、利尿作用を有する薬剤の投与が適切と考えられる減塩困難な患者等であると考えられる。	本薬の投与によりベネフィットが期待される患者集団は、既存の降圧薬単独で効果不十分であった患者、24 時間にわたる降圧が求められる non-dipper 型の患者、利尿作用を有する薬剤の投与が適切と考えられる減塩困難な患者等であると考えられる。
33	表 35 (表題)	短期比較試験	短期比較対照試験

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和12年6月28日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

高血圧症

(下線部今回追加)

[用法・用量]

<慢性心不全>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

<高血圧症>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200mg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、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Amlodipine	アムロジピン
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT ₁ 受容体	Angiotensin II receptor type 1	アンジオテンシンII 1型受容体
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与後0時間から無限大時間までのAUC
AUC _{last}	—	投与後0時間から最終測定可能時点までのAUC
AUC _{tau,ss}	—	定常状態における投与間隔のAUC
BMI	Body mass index	体格指数 [体重 kg/ (身長 m) ²]
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CCB	Calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximal drug plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximal drug plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C _{trough}	Trough drug plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DSS	Dahl salt-sensitive	Dahl食塩感受性
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HCTZ	Hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
LBQ	Sacubitrilat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
maDBP	Mean ambulatory diastolic blood pressure	自由行動下測定による平均拡張期血圧
maSBP	Mean ambulatory systolic blood pressure	自由行動下測定による平均収縮期血圧
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
msDBP	Mean sitting diastolic blood pressure	平均座位拡張期血圧
msSBP	Mean sitting systolic blood pressure	平均座位収縮期血圧
NEP	Nepilysin; Neutral endopeptidase	ネプリライシン
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLM	Olmesartan Medoxomil	オルメサルタン メドキシミル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TRT	Treated set	投与された集団
VAL	Valsartan	バルサルタン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エンレスト錠
本薬	—	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物