

審議結果報告書

令和 3 年 9 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アジルバ錠10mg、同錠20mg、同錠40mg、同顆粒 1 %
[一 般 名] アジルサルタン
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 9 月 30 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、アジルバ錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg の一部変更承認申請及びアジルバ顆粒 1 %の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。

アジルバ顆粒 1 %は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、アジルバ錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg、同顆粒 1 %の再審査期間は 4 年とされた。

[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] ①アジルバ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg、②同顆粒 1%
- [一 般 名] アジルサルタン
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和2年9月30日
- [剤形・含量] ①1錠中にアジルサルタン 10 mg、20 mg 又は 40 mg 含有する錠剤
②1 g 中にアジルサルタン 10 mg 含有する顆粒剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [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6歳以上の小児で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]

高血圧症

(変更なし)

[用法及び用量]

＜成人＞

通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

＜小児＞

通常、6歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重50 kg未満の場合は2.5 mg、体重50 kg以上の場合は5 mgの1日1回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は体重50 kg未満の場合は20 mg、体重50 kg以上の場合は40 mgとする。

(①：下線部追加)

[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 8 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] ①アジルバ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg、②同小児用顆粒 1% (同顆粒 1%に変更予定)
- [一 般 名] アジルサルタン
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和 2 年 9 月 30 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にアジルサルタン 10 mg、20 mg 又は 40 mg 含有する錠剤
②1 g 中にアジルサルタン 10 mg 含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

高血圧症

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

<成人>

通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

<小児>

通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。

(①：下線部追加)

[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	6
7. 臨床の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	13

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	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[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、武田薬品工業株式会社により創製された ARB であり、AT₁ 受容体へのアンジオテンシン II (A II) の結合を選択的に阻害し、降圧作用を示す。

本邦では、本薬の錠剤 (20 mg 錠及び 40 mg 錠) が 2012 年 1 月に「高血圧症」の効能・効果で承認され、成人患者に対する用法・用量が設定されている。また、2014 年 3 月に本薬の 10 mg 錠が承認されている。

海外では本薬は開発されていないが、本薬のプロドラッグ体 (アジルサルタン メドキシミルーカリウム塩、TAK-491) が開発され、高血圧症に係る効能・効果で 2011 年 2 月に米国で承認されて以降、2021 年 6 月現在、欧米を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。また、海外では、TAK-491 の小児の高血圧症に係る適応について開発中である。

今般、小児の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、高血圧症における小児の用法・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、アジルバ小児用顆粒 1%については、小児のみならず成人患者においても使用されることが想定されるとの申請者の説明を踏まえて販売名を変更するよう求め、申請者は当該製剤の販売名を「アジルバ顆粒 1%」とする旨回答した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、アジルバ小児用顆粒 1%については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び BE に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみ記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、特段の問題は認められなかった。

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」は本薬の錠剤の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。

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」は本薬の錠剤の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

本薬の毒性試験として、幼若動物試験の成績が提出された。試験は、TAK-491、本薬を経口投与されたヒトの血漿中に検出される主要な代謝物である M-II の単独投与、又はこれらの併用投与により実施された。申請者は、TAK-491 は生体内で速やかに加水分解され活性本体である本薬に変換されること、M-II はラットにおいて本薬投与後の血漿中では定量限界未満であったことから (「アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg 審査報告書」(平成 23 年 11 月 17 日) 参照)、TAK-491 及び M-II を幼若ラットに投与することにより、幼若動物に対する本薬及びその代謝物の毒性を評価することが可能であると判断した。

5.1 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験

7、14 及び 21 日齢のラットを用いて反復投与毒性試験が実施された（表 1）。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に起因した変化が腎臓及び心臓に認められた。

表 1：反復投与毒性試験

試験系	試験期間	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD、7 日齢)	13 週間 + 休薬 4 週間 (20/2000 投与群)	経口	0/0 ^a 、5/2000、 20/2000	死亡 ^b : 0/0 (雄1/24例、雌3/24例)、5/2000 (雄 3/12例、雌4/13例)、20/2000 (雄10/24例、 雌9/24例) ^c 、歩行異常、振戦、平伏、立毛、 旋回、頭部振動、後ずさり等 > 5/2000: 体重低値、亀頭包皮分離の遅延、 赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリ ット値・網状赤血球数の低値、平均赤血球 血色素濃度・平均赤血球血色素量・平均赤 血球容積の高値、アルブミン・総タンパク・ A/G比の低値、尿素窒素・クレアチニンの高 値、腎臓の表面粗造、心臓重量の低値、水 腎症（腎盂の拡張、好塩基性尿細管、間質 の線維化、リンパ球浸潤、小葉間動脈の中 膜肥厚、傍糸球体細胞の肥大） 20/2000: 心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚 回復性: あり ^d (心臓及び腎臓の組織学的変 化、赤血球数の低値、平均赤血球血色素量・ 平均赤血球容積・網状赤血球数の高値及び 尿素窒素・クレアチニンの高値を除く)	< 5/2000	4.2.3.5.4-5 4.2.3.5.4-6
雌雄 ラット (SD、14 日齢)	2 週間 + 休薬 4 週間 (0 及び TAK-491 10 投与群)	経口	0 ^e 、TAK-491 0.1、 同 0.5、同 10、 M-II 2000	【TAK-491】 > 0.5: 体重・摂餌量の低値、白血球数・リン パ球数の低値、尿素窒素・クレアチニン の高値、頭殿長の低値、腎臓重量の低値、 好塩基性尿細管 10: 赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマト クリット値の低値、総タンパクの低値、大 腿骨・上腕骨長の低値 ^f 、心臓重量の低値 ^g 、 腎臓の乳頭浮腫 【M-II】 2000: 白色便 回復性: あり (腎臓の乳頭浮腫を除く)	TAK-491: 0.1 M-II: 2000	4.2.3.5.4-9
雌雄 ラット (SD、21 日齢)	13 週間 + 休薬 4 週間 (0 及び 10/1000 投与 群)	経口	0/0 ^e 、0.1/1000、 0.5/1000、10/1000	10/1000: 体重・摂餌量の低値、赤血球数・ヘモグロ ビン濃度・ヘマトクリット値の低値、尿素 窒素・クレアチニンの高値、心臓重量の低 値 ^g 、腎臓重量の高値、傍糸球体細胞の肥大、 好塩基性尿細管、単核細胞浸潤 回復性: あり (腎臓重量の高値を除く)	0.5/1000	4.2.3.5.4-10

TAK-491 及び M-II を併用投与する際の用量は、TAK-491/M-II と表記。

a: 0.25 w/v%クエン酸を含む0.5 w/v%メチルセルロース

b: 申請者は、対照群でも死亡例が観察されたことから、死亡例の一部は投与過誤による死亡と推察したが、5/2000 及び 20/2000 mg/kg 群
の死亡頻度の増加は、投薬に関連すると判断した。

c: うち1例は投薬終了2週後（生後111日）に死亡した。本例では回復期間中に歩行異常、振戦、うずくまり及び立毛がみられ、剖検では
腎臓に腎盂拡張及び表面粗造がみられ、病理組織学的検査で死因は明らかではなかったが水腎症に起因していると推測された。

d: 休薬期間終了後に心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚の発現頻度の増加及び心筋変性が認められた。

e: 0.5 w/v%クエン酸を含む0.5 w/v%メチルセルロース

f: 休薬後には認められず、申請者は、投薬による発達遅延に関連した可能性があると判断した。

g: 投薬による成長抑制に伴うものであり、病理組織学的変化がなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の既承認製剤の承認時に示された所見を上回る問題は認められていないと判断した。

5.R.1 腎臓への影響について

申請者は、7及び14日齢のラットを用いた反復投与毒性試験において、成熟ラットの毒性試験では認められなかった、回復性を示さない水腎症に関連する腎症（腎盂拡張、及び乳頭浮腫、好塩基性尿細管、尿細管拡張、間質の線維化等の尿細管の変化で特徴づけられる）並びに乳頭浮腫がそれぞれ認められたことについて、以下のように説明した。これらの腎臓の所見はARB及びACE阻害薬で報告されている薬理作用に起因した、腎臓における血行動態の変化又はそれに伴う虚血によるものとする（Acta Physiol Scand 2004; 181: 529-35）。ラットではネフロン形成が生後11日に完了し、尿細管の分化が離乳（生後約21日）まで、尿細管の形態学的発達が生後28日まで、機能的成熟（糸球体濾過率）が生後42日まで継続するとされており（Birth Defects Research 2017; 109: 1243-56、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 111-20）、幼若ラットではARBの薬理作用に起因して水腎症が発現し、その程度はより生後早期の投与で増悪することが知られている（Int J Toxicol 1999; 18: 369-78）。TAK-491又はTAK-491/M-II投与時も投与開始日齢によって病理組織学的評価における腎臓の器質的変化及びその回復性に差が認められたが、これは、腎臓が形態学的及び機能的に未熟な若齢のラットでARBの薬理作用による腎臓への影響が強く発現し、腎臓の所見が増悪したためと考えた。21日齢からTAK-491/M-IIの投与を開始したラットでは、成熟ラットと類似の所見のみが認められたことから、ある程度腎臓が成熟した状態で投与を開始した場合は、成熟動物と同等の腎臓への影響に留まると考える。ヒトの腎臓の構造的な発達は生後52週までに、機能的な発達は生後104週までに完了するとされていることから（Birth Defects Research 2017; 109: 1243-56）、2歳以上の小児への投与において、7及び14日齢ラットへの投与で認められた腎臓所見の増悪が発現する懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、幼若ラットを用いた毒性試験で認められた腎臓への影響が本申請の対象年齢である6歳以上の小児において発現する可能性は低いと考える。

5.R.2 心臓への影響について

申請者は、7日齢のラットを用いた13週間反復投与毒性試験で認められた心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚及び右心室壁の心筋変性について、以下のように説明した。RAAS阻害薬投与は、RAASのネガティブフィードバックを減弱させ、傍糸球体細胞の肥大及びレニン産生細胞の肥大を引き起こすことが知られている（Toxicol Pathol 1995; 23: 609-19）。また、Zucker FattyラットにARBであるオルメサルタンを長期間投与することにより、腎輸入細動脈から小葉間動脈に及ぶ動脈において平滑筋細胞の増加が認められること（J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011; 12: 65-74）、並びに（プロ）レニンは、A II非依存性経路を介して、ラットの胸部大動脈から単離された血管平滑筋細胞の増殖及び肥大を促進すること（J Hypertens 2011; 29: 696-705）が報告されている。これらの報告から、TAK-491/M-IIの投与期間中に認められた心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚は、RAASのネガティブフィードバックの減弱により血中（プロ）レニン濃度が上昇し、腎動脈と同じ筋型動脈である心臓の冠状動脈平滑筋細胞がA II非依存性経路を介して増殖及び肥大促進されたことにより発現した可能性があると考えられる。

休薬期間中に頻度の増加が認められた心臓の壁内冠状動脈の中膜肥厚の発現機序は、上記機序とは異

なる可能性がある。すなわち、AT₁受容体を介するNAD(P)Hオキシダーゼの活性化は、血管壁の炎症及び線維化等を引き起こす活性酸素種の産生を誘導することが知られており（Am J Physiol Cell Physiol 2007; 292: C82-97）、ARBの投与を停止したことによって再開したA II 依存性経路を介して、心臓壁内冠状動脈の中膜に影響を及ぼした可能性がある。さらに、本試験で認められた回復性を示さない水腎症（腎盂拡張及び腎症）による血圧上昇（J Hypertens 2006; 7: 1437-43）も関連していた可能性がある。

休薬期間終了後の雄2例に認められた右心室の心筋変性の発現機序は明確ではないものの、上述の回復性を示さない水腎症による血圧上昇に加え、休薬期間における速やかな心重量の回復/増加に伴う心臓内の血行動態の変化により限局的な虚血を生じ、その結果、心筋変性に至った可能性があると考ええる。

以上の心臓の所見は回復性を示さない水腎症と同様に7日齢のラットを用いた試験のみで認められ、14及び21日齢ラットを用いた試験では認められていないことから、心臓の未発達な若齢ラットにおいてTAK-491/M-IIに対する感受性が高かったため発現したと考えている。ラットでは3週齢までは心臓の構造的・機能的発達が活発である一方（Birth Defects Research (part B) 2003; 68: 309-20）、ヒトでは離乳までが心血管系の機能的成熟が活発な時期とされていることから（ICH S11 ガイドライン）、2歳以上の小児への投与において、臨床的に問題となるような心臓への影響が発現する懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、幼若ラットを用いた毒性試験で認められた心臓への影響が本申請の対象年齢である6歳以上の小児において発現する可能性は低いと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表2のとおりであった。

表2：主な臨床試験で使用された製剤

試験名	製剤
BE試験（CPH-101試験）	錠剤（10 mg 錠 ^a ）、ドライシロップ剤、非コーティング顆粒剤
BE試験（Azilsartan-1004試験）	錠剤（10 mg 錠 ^a ）、コーティング顆粒剤 ^b
食事の影響試験（Azilsartan-1005試験）	コーティング顆粒剤 ^b
国内PK試験（CPH-103試験）	錠剤（5 mg 錠 ^c 及び10 mg 錠 ^a ）
国内第Ⅲ相試験（OCT-101試験）	錠剤（5 mg 錠 ^c 並びに10、20及び40 mg 錠 ^a ）、非コーティング顆粒剤

a：国内市販製剤、b：市販予定製剤、c：含量違い BE ガイドラインに従い、溶出試験により10 mg 錠とのBEが示されている。

本薬は体内で脱炭酸及びO-脱エチル化によりそれぞれM-I及びM-II（いずれもAT₁受容体の阻害作用は本薬の約1/1000）に代謝される。国内臨床試験における本薬、M-I及びM-IIの血漿中及び尿中濃度は、LC/MS/MSにより測定され、定量下限はいずれも血漿中濃度として1 ng/mL、尿中濃度として20 ng/mLであった。

海外臨床試験におけるTAK-491の遊離体、本薬、及びM-IIの血漿中濃度並びに本薬及びM-IIの尿中濃度は、LC/MS/MSにより測定され、定量下限は血漿中濃度としてそれぞれ1、10及び2 ng/mL、尿中濃度としていずれも50 ng/mLであった。

6.1.1 BE 試験① (CPH-101 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2015 年 3 月～5 月)

日本人健康成人男性 52 例を対象に、ドライシロップ剤、非コーティング顆粒剤及び錠剤を用いて本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与し、ドライシロップ剤及び非コーティング顆粒剤と錠剤の BE をそれぞれ評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：6 日間以上)。

錠剤投与時に対するドライシロップ剤投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.906 [0.880, 0.933] 及び 0.963 [0.927, 1.001] であった。

錠剤投与時に対する非コーティング顆粒剤投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.979 [0.938, 1.022] 及び 0.985 [0.958, 1.011] であった。

6.1.2 BE 試験② (Azilsartan-1004 試験、CTD 5.3.1.2-2、実施期間 2017 年 2 月～3 月)

日本人健康成人男性 14 例を対象に、コーティング顆粒剤及び錠剤を用いて本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与し、コーティング顆粒剤と錠剤の BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：6 日間以上)。

錠剤投与時に対するコーティング顆粒剤投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.913 [0.854, 0.976] 及び 0.930 [0.897, 0.963] であった。

6.1.3 食事の影響試験 (Azilsartan-1005 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 2018 年 2 月～3 月)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、コーティング顆粒剤を用いて本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：6 日間以上)。

空腹時投与時に対する食後投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.937 [0.890, 0.986] 及び 0.997 [0.942, 1.056] であった。

6.2 臨床薬理試験

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。

6.2.1 国内 PK 試験 (CPH-103 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間 2015 年 8 月)

6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者 6 例を対象に、錠剤を用いて本薬 5 mg (体重 50 kg 未満) 又は 10 mg (体重 50 kg 以上) を食後に単回経口投与したとき、本薬、M-I 及び M-II の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 : 6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者に本薬を単回経口投与したときの

本薬、M-I 及び M-II の PK パラメータ

体重区分 (kg)	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2z} (h)	尿中排泄率 ^b (%)
本薬の PK パラメータ							
50 未満	5	3	888.3±291.11	3.00	6635.7±3279.58	4.727±1.0083	6.640±2.9182
50 以上	10	3	831.3±180.79	4.00	7433.3±1227.49	6.147±0.67575	5.505±4.3654
M-I の PK パラメータ							
50 未満	5	3	191.3±31.39	3.00	1674.7±403.91	5.437±0.45938	0.1348±0.20771
50 以上	10	3	141.3±36.50	6.00	971.0 ^c	5.870 ^c	0 ^d
M-II の PK パラメータ							
50 未満	5	3	227.7±64.38	5.90	1798.0 ^c	5.510 ^c	13.53±2.6839
50 以上	10	3	179.3±41.50	8.00	—	—	8.175±6.4689

a : 中央値、b : 本薬投与量に対する分子量で補正した投与 24 時間後までの本薬、M-I 及び M-II の総尿中排泄量の割合、c : 1 例の個別値、d : 定量下限未満、— : 算出せず

6.2.2 海外第 I 相試験 (TAK-491_109 試験、CTD 5.3.3.2-2、実施期間 2010 年 5 月～2013 年 7 月)

1 歳以上 17 歳未満の外国人高血圧症患者 20 例及び健康成人 9 例を対象に、錠剤又は顆粒剤を用いて、TAK-491 を 1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者には 0.66 mg/kg、6 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者には 20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)、40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) 又は 60 mg (体重 80 kg 以上 100 kg 未満)、健康成人には 80 mg を空腹時に単回経口投与したとき、本薬及び M-II の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 : 1 歳以上 17 歳未満の外国人高血圧症患者及び健康成人に TAK-491 を単回経口投与したときの

本薬及び M-II の PK パラメータ

年齢	体重区分 (kg)	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2z} (h)	尿中排泄率 ^b (%)
本薬の PK パラメータ								
1 歳以上 6 歳未満	—	0.66 mg/kg	3	3320 (20)	1.00	17771 (30)	4.59 (35)	—
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	2960 (12)	2.00	19543 (32)	5.37 (17)	7.94 (46)
	40 以上 80 未満	40 mg	4	3858 (35)	2.00	23792 (26)	5.75 (13)	11.36 (58)
	80 以上 100 未満	60 mg	1	2810 ^c	2.00 ^c	16563 ^c	5.07 ^c	9.57 ^c
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	2512 (28)	2.00	18686 (20)	5.75 (20)	9.04 (32)
	80 以上 100 未満	60 mg	3	3170, 3320 ^d	2.00, 2.02 ^d	21671, 31151 ^d	7.30, 8.17 ^d	9.50 (23)
18 歳以上 45 歳未満	—	80 mg	9	5699 (24)	2.00	44820 (26)	7.35 (15)	16.65 (44)
M-II の PK パラメータ								
1 歳以上 6 歳未満	—	0.66 mg/kg	3	488 (43)	6.00	9477 (49)	10.35 (27)	—
6 歳以上 12 歳未満	20 以上 40 未満	20 mg	3	561 (7)	4.00	14230 (24)	13.97 (21)	9.89 (19)
	40 以上 80 未満	40 mg	4	561 (38)	4.03	11387 (48)	11.56 (29)	9.22 (43)
	80 以上 100 未満	60 mg	1	514 ^c	6.00 ^c	8961 ^c	8.50 ^c	9.85 ^c
12 歳以上 17 歳未満	40 以上 80 未満	40 mg	6	535 (37)	6.00	12532 (31)	14.00 (17)	9.11 (56)
	80 以上 100 未満	60 mg	3	427, 532 ^d	4.00, 6.00 ^d	9769, 11422 ^d	10.72, 14.84 ^d	6.52 (20)
18 歳以上 45 歳未満	—	80 mg	9	736 (33)	6.00	19188 (35)	16.60 (41)	11.01 (78)

平均値 (変動係数%)

a : 中央値、b : TAK-491 投与量に対する分子量で補正した投与 24 時間後までの本薬及び M-II の総尿中排泄量の割合、c : 1 例の個別値、d : 2 例の個別値、— : 測定せず

6.2.3 日本人小児の高血圧症患者及び日本人健康成人に本薬を投与した臨床試験に基づく PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者を対象とした PK 試験 (CPH-103 試験) 及び第Ⅲ相試験 (OCT-101 試験)、並びに日本人健康成人を対象とした BE 試験 (CPH-101 試験) の被験者 85 例から得られた 969 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢は 20 [6, 35] 歳 (平均値 [最小値, 最大値])、性別は男性 72 例、女性 13 例、体重は 54 ± 16 kg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 CL_{cr} は 128 ± 41 mL/min であった。

本薬の PK は、ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、 CL/F 及び V_d/F に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込んだものが基本モデルとされた。年齢、性別及び CL_{cr} が本薬の PK パラメータ (CL/F 及び V_d/F) の共変量の候補とされたが、いずれも有意な影響を及ぼさなかったことから、体重のみが共変量として最終モデルに組み込まれた。

最終モデルを用いて推定した OCT-101 試験の被験者における本薬の PK パラメータについて、体重区分及び投与量別の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 : OCT-101 試験の被験者における本薬の PK パラメータ (PPK 解析による推定値)

体重区分 (kg)	投与量 (mg)	例数	$AUC_{tau, ss}$ (ng·h/mL)	$C_{max, ss}$ (ng/mL)
50 未満	2.5	22	2565 ± 734	402 ± 139
	5	14	5309 ± 1712	888 ± 316
	10	5	10714 ± 2959	1522 ± 592
	20	2	$18250, 24680^a$	$2022, 2408^a$
50 以上	5	5	3158 ± 593	485 ± 195
	10	4	5851 ± 660	900 ± 414
	20	3	12107 ± 1287	1866 ± 1002
	40	1	26550^b	4985^b

a : 2 例の個別値、b : 1 例の個別値

6.2.4 外国人小児の高血圧症患者に TAK-491 を投与した臨床試験に基づく PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

6 歳以上 18 歳未満の外国人高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AR14.001 試験) の被験者 例のうち少なくとも 1 点の血漿中本薬濃度データを有する 例から得られた 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢は [,] 歳 (平均値 [最小値, 最大値])、性別は男性 例、女性 例、体重は $\pm$ kg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 CL_{cr} は $\pm$ mL/min、ビリルビンは $\pm$ μ mol/L、高血圧症の種類は本態性高血圧症 例、二次性高血圧症 例であった。

本薬の PK は、ラグタイムを含む一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、 CL/F 及び V_d/F に及ぼす体重の影響をアロメトリック式で組み込んだものが基本モデルとされた。年齢、性別、 CL_{cr} 、ビリルビン及び高血圧症の種類が本薬の PK パラメータ (CL/F 及び V_d/F) の共変量の候補とされたが、いずれも有意な影響を及ぼさなかったことから、体重のみが共変量として最終モデルに組み込まれた。

最終モデルを用いて推定した AR14.001 試験の被験者に TAK-491 を反復投与したときの本薬の PK パラメータについて、体重区分及び投与量別の結果は表 6 のとおりであった。

表 6：AR14.001 試験の被験者に TAK-491 を反復投与したときの
本薬の PK パラメータ (PPK 解析による推定値)

体重区分 (kg)	投与量 (mg)	例数	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	C _{max, ss} (ng/mL)
25 以上 50 以下	10	■	■ (■)	■ (■)
	20	■	■ (■)	■ (■)
	40	■	■ (■)	■ (■)
50 超 75 以下	10	■	■ (■)	■ (■)
	20	■	■ (■)	■ (■)
	80	■	■ (■)	■ (■)
75 超 150 以下	10	■	■ (■)	■ (■)
	20	■	■ (■)	■ (■)
	80	■	■ (■)	■ (■)

平均値 (変動係数%)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、6 歳以上の小児の高血圧症患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人成人に本薬 20～80 mg を投与した場合に対する、外国人成人に TAK-491 20～80 mg を投与した場合の本薬の相対的 BA (AUC 比) は約 50%～60% であり、BA に差は認められたものの、吸収後の本薬の PK に大きな国内外差は認められなかった (「アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg 審査報告書」(平成 23 年 11 月 17 日) 参照)。一方で、CPH-103 試験において日本人小児に本薬 5 mg (体重 50 kg 未満) 又は 10 mg (体重 50 kg 以上) を投与した場合と、TAK-491_109 試験において外国人小児に TAK-491 20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満) 又は 40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) を投与した場合では、TAK-491 の投与量は本薬の 4 倍であったのに対し、TAK-491 投与時の本薬の AUC_{0-∞} は本薬投与時の約 2.5～3.2 倍であり、成人で確認された国内外の相対的 BA と異なる傾向であった。さらに、OCT-101 試験及び AR14.001 試験の被験者における本薬の PK パラメータ (表 5 及び 6) を同じ体重区分で比較した場合でも、日本人小児への本薬投与時に対する外国人小児への TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA (AUC 比) は約 ■%～■% であり、CPH-103 試験と TAK-491_109 試験の本薬の AUC_{0-∞} を比較した場合と同様の傾向が示された。この成人と小児の間で認められた国内外の相対的 BA の違いには、OCT-101 試験 (日本人小児) では AR14.001 試験 (外国人小児) と比較して高用量で投与したときの血漿中本薬濃度データが少なかったことに加え、AR14.001 試験の一部の被験者が非常に高い曝露量を示した一方、OCT-101 試験ではそのような被験者が認められなかったため、日本人小児における本薬の曝露量の推定値の上限が外国人小児より低くなったことが影響した可能性があると考ええる。BA の違いにより、同じ体重区分の日本人又は外国人小児に同一用量の本薬又は TAK-491 を投与したときの C_{max} 及び AUC は成人と同様に異なると考えるものの、その他の PK パラメータ (t_{max} 及び t_{1/2z}) は日本人小児と外国人小児で大きく異ならなかった (表 3 及び表 4)。また、同一用量を投与した場合、体重 50 kg 以上の小児は成人と同程度、体重 50 kg 未満の小児は成人の約 2 倍の曝露量が得られるという関係も日本人 (本薬) と外国人 (TAK-491) の間で類似していた (「6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について」の項参照)。以上より、吸収後の本薬の PK に大きな国内外差はないと考える。

機構は、提出された試験成績を踏まえると、成人と小児の間で本薬投与時に対する TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA (AUC 比) に違いがある可能性は否定できないものの、C_{max} 及び AUC 以外の PK パラ

メータは日本人小児と外国人小児の間で類似していたことを踏まえると、成人と同様に、6 歳以上の日本人小児の高血圧症患者に本薬を投与した場合と外国人小児の高血圧症患者に TAK-491 を投与した場合で、吸収後の本薬の PK に大きな国内外差はないとする申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について

本薬及び TAK-491 の成人に対する承認用量及び小児に対する主な臨床試験（OCT-101 試験及び AR14.001 試験）での設定用量は、表 7 のとおりである。

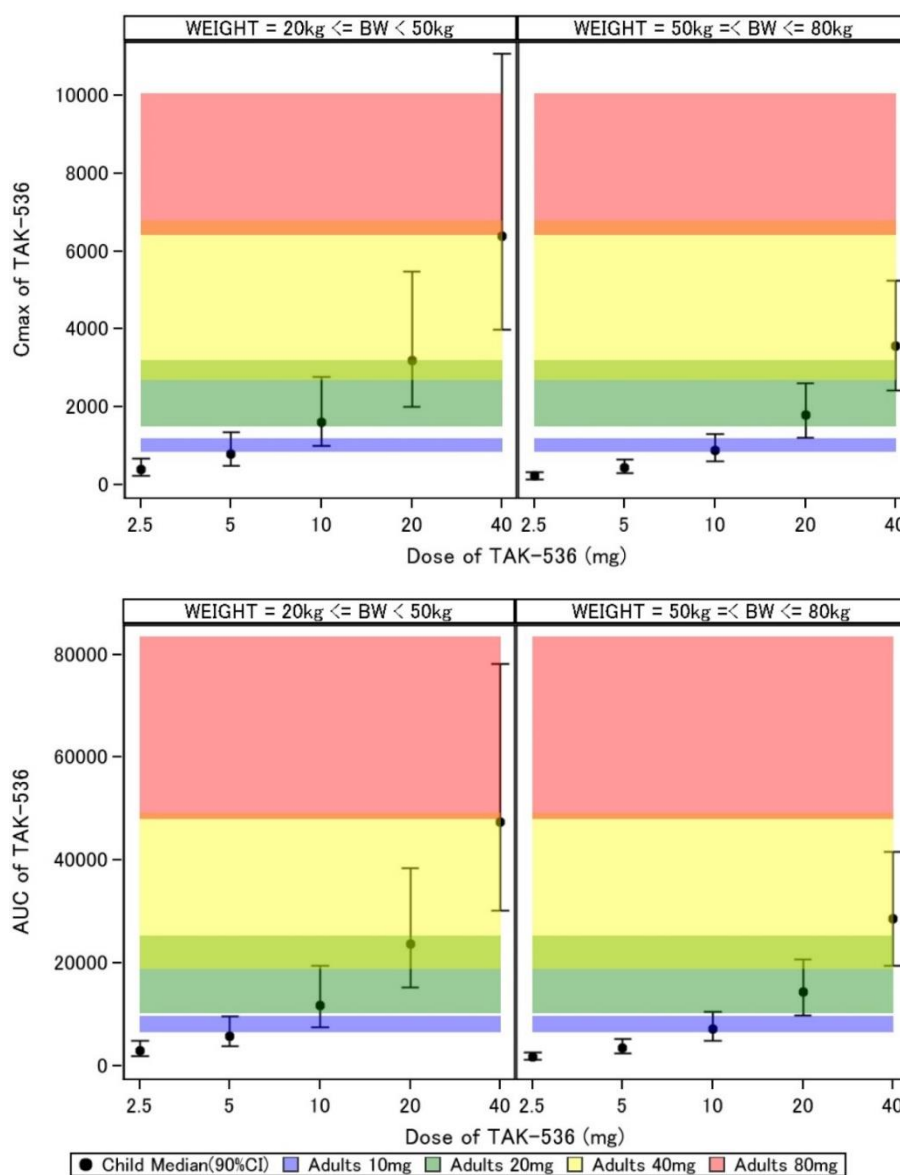
表 7：本薬及び TAK-491 の用量

	薬剤名	通常（開始）用量	最大用量
成人 ^a	本薬	20 mg	40 mg
	TAK-491	40～80 mg	80 mg
小児 ^b	本薬	体重 50 kg 未満：2.5 mg 体重 50 kg 以上：5 mg	体重 50 kg 未満：20 mg 体重 50 kg 以上：40 mg
	TAK-491	体重 50 kg 未満：10 mg 体重 50 kg 以上：10 mg	体重 50 kg 未満：40 mg 体重 50 kg 以上：80 mg

a：承認用量

b：主な臨床試験での設定用量

申請者は、OCT-101 試験における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者を対象とした PK 試験（CPH-103 試験）及び日本人健康成人を対象とした BE 試験（CPH-101 試験）から得られた血漿中本薬濃度データを用いて PPK 解析を実施し、小児の高血圧症患者に本薬 2.5、5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の推定値の分布（中央値及び 90%CI）と健康成人に本薬 10、20、40 及び 80 mg を 1 日 1 回投与したとき（TAK-536/CPH-001 試験）の曝露量の実測値（最小値、最大値）を比較した（図 1）。その結果、体重 50～80 kg の小児に本薬 2.5、5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、成人に同一用量を投与したときの曝露量と同程度であり、体重 20～49 kg の小児に本薬 2.5、5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、成人に同一用量を投与したときの曝露量の 2 倍をやや下回る程度であると推定された。以上の結果、及び被験者の安全性を担保するために、OCT-101 試験の開始用量は、体重 50 kg 以上では本薬の通常の成人用量の半量である 10 mg のさらに半量である 5 mg を 1 日 1 回、体重 50 kg 未満ではさらにその半量である 2.5 mg を 1 日 1 回と設定した。最大用量は、上記 PPK 解析による推定に基づき、本薬の成人における最大の承認用量である 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量を超えない用量として、体重 50 kg 以上では 40 mg、50 kg 未満では 20 mg を 1 日 1 回と設定した。



TAK-536 : 本薬

図 1 : 小児の高血圧症患者における本薬の C_{max} と AUC (PPK 解析による推定値) と健康成人における本薬の C_{max} と AUC (最小値－最大値) の比較

AR14.001 試験における TAK-491 の用法・用量について、外国人成人の高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が確認された TAK-491 20、40 及び 80 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度の曝露量が得られる投与量範囲を、外国人小児の高血圧症患者を対象とした第Ⅰ相試験 (TAK-491_109 試験) で得られた血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析により推定した。その結果、体重 50～100 kg の小児では成人に同一用量を投与したときと同程度、体重 25～50 kg の小児では成人に同一用量を投与したときの約 2 倍の曝露量となると推定されたことから、体重 50 kg 以上では TAK-491 20 及び 80 mg、体重 50 kg 未満では 10、20 及び 40 mg を設定し、さらに体重 50 kg 以上ではより低い用量も含めた範囲での用量反応関係を評価するために 10 mg を設定した。

以上の用量設定のもとに実施した OCT-101 試験及び AR14.001 試験で得られた血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析により小児の曝露量を推定し、成人に本薬又は TAK-491 を投与したときの曝露量と

比較した結果、いずれの試験においても、開始用量については試験開始前に想定していた曝露量が得られ、最大用量についても成人における承認最大用量での曝露量を大きく超えることはなく、PK の観点から OCT-101 試験及び AR14.001 試験で設定した用量の妥当性が確認されたと考える（「6.2.3 日本人小児の高血圧症患者及び日本人健康成人に本薬を投与した臨床試験に基づく PPK 解析」及び「6.2.4 外国人小児の高血圧症患者に TAK-491 を投与した臨床試験に基づく PPK 解析」の項参照）。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績や検討内容を踏まえると、OCT-101 試験で設定された本薬の用法・用量は、6 歳以上の日本人小児において日本人成人に本薬の承認用法・用量を投与したときと同程度又はそれ以下の曝露量を得るという観点では妥当と判断する。ただし、日本人への本薬投与時に対する外国人への TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA (AUC 比) が成人と比較して小児で高い可能性が否定できないこと（「6.R.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における本薬の PK の国内外差について」の項参照）を踏まえると、OCT-101 試験では高用量側の PK データが少ないことによる PK パラメータの推定の限界等に留意する必要があるが、OCT-101 試験で検討した用量範囲における日本人小児での本薬の曝露量は、AR14.001 試験で検討した用量範囲における外国人小児での本薬の曝露量と比較して低い可能性がある。したがって、6 歳以上の日本人小児の高血圧症患者における用法・用量の妥当性については、6 歳以上の日本人小児の高血圧症患者に対する本薬の用量設定、有効性及び安全性の評価は AR14.001 試験成績も利用して行うという申請者の方針（「7.R.2 臨床データパッケージ及び有効性について」の項参照）のとおり、OCT-101 試験及び AR14.001 試験における有効性及び安全性等も踏まえて検討する必要がある（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

7. 臨床的有效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 8 に示す 6 試験が提出された（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）。

表 8：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	海外	TAK-491_109	I	1 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者及び健康成人	29 例	以下を単回経口投与 [コホート 1 (12 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者及び健康成人) 及び 2 (6 歳以上 12 歳未満の高血圧症患者)] 高血圧症患者: TAK-491 20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)、40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) 又は 60 mg (体重 80 kg 以上 100 kg 未満) 健康成人: TAK-491 80 mg [コホート 3 (1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者)] TAK-491 0.66 mg/kg	PK 安全性
	国内	Azilsartan-1005	I	健康成人	12 例	本薬 10 mg (コーティング顆粒剤) を空腹時又は食後に単回経口投与	PK 安全性
	国内	Azilsartan-1004	I	健康成人	14 例	本薬 10 mg (コーティング顆粒剤又は錠剤) を空腹時に単回経口投与	PK 安全性
	国内	CPH-103	III	6 歳以上 16 歳未満の高血圧症患者	6 例	本薬 5 mg (体重 50 kg 未満) 又は 10 mg (体重 50 kg 以上) (いずれも錠剤) を単回経口投与	安全性 PK
	国内	OCT-101	III	6 歳以上 16 歳未満の高血圧症患者	27 例	体重 50 kg 未満: 本薬 2.5 mg (非コーティング顆粒剤) 1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 5、10 及び 20 mg (錠剤) の 1 日 1 回へ漸増 体重 50 kg 以上: 本薬 5 mg (錠剤) 1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 10、20 及び 40 mg (錠剤) の 1 日 1 回へ漸増	安全性 有効性 PK
	海外	AR14.001	III	6 歳以上 18 歳未満の高血圧症患者	二重盲検期: 215 例 中断期: 1 例 長期非盲検期: 1 例	TAK-491 群: TAK-491 10 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、投与 1 週目以降は 10 mg (低用量群)、20 mg (中用量群)、40 mg (高用量群で体重 50 kg 未満) 又は 80 mg (高用量群で体重 50 kg 以上) に増量 ロサルタン群: ロサルタン 25 mg (体重 50 kg 未満) 又は 50 mg (体重 50 kg 以上) を 1 日 1 回経口投与から開始し、投与 1 週目以降はそれぞれ 50 又は 100 mg に増量 TAK-491、ロサルタン又はプラセボを 1 日 1 回経口投与、実薬群の用量は二重盲検期の増量後に同じ TAK-491 10 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、投与 1 週目以降は最大 40 mg (体重 50 kg 未満) 又は 80 mg (体重 50 kg 以上) まで漸増可能	有効性 安全性

7.1 臨床薬理試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (TAK-491_109 試験、CTD 5.3.3.2-2、実施期間 2010 年 5 月～2013 年 7 月)

1 歳以上 17 歳未満の外国人高血圧症患者及び健康成人を対象に、TAK-491 単回投与時の PK 及び安全性を検討することを目的として、6 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者に TAK-491 20 mg (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)、40 mg (体重 40 kg 以上 80 kg 未満) 又は 60 mg (体重 80 kg 以上 100 kg 未満)、健康成人に 80 mg、1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者に 0.66 mg/kg を単回経口投与する非盲検試験が海外 9 施設で実施された [目標症例数 32 例 (各年齢区分 8 例)]。

治験薬が投与された 29 例 [12 歳以上 17 歳未満の高血圧症患者 9 例、6 歳以上 12 歳未満の高血圧症患者 8 例、1 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者 3 例、健康成人 9 例 (以下、同順)] 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現割合は、55.6% (5/9 例)、37.5% (3/8 例)、0% (0/3 例)、22.2% (2/9 例) であり、いずれかの年齢区分で複数例に認められた事象は、腹部不快感 (2 例、0 例、0 例、0 例) 及び頭痛 (2 例、1 例、0 例、0 例) であった。

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。

7.1.2 国内第 I 相試験 (Azilsartan-1005 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 2018 年 2～3 月)

日本人健康成人を対象に、本薬の PK 及び安全性に及ぼす食事の影響を検討することを目的として、本薬 10 mg (コーティング顆粒剤) を空腹時又は食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数: 12 例、休薬期間: 6 日以上)。

無作為化された 12 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象 (第 2 期の治験薬投与前に発現) であった。

有害事象は 1 例 (食後投与時、好酸球数増加) に認められた。

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。

7.1.3 国内第 I 相試験 (Azilsartan-1004 試験、CTD 5.3.1.2-2、実施期間 2017 年 2～3 月)

日本人健康成人を対象に、本薬のコーティング顆粒剤と錠剤の BE を検討することを目的として、それぞれ 10 mg を空腹時に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数: 14 例、休薬期間: 6 日以上)。

無作為化された 14 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象、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。

7.1.4 国内 PK 試験 (CPH-103 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間 2015 年 8 月)

6 歳以上 16 歳未満の日本人高血圧症患者を対象に、本薬単回投与時の安全性及び PK を検討することを目的として、本薬 5 mg (体重 50 kg 未満) 又は 10 mg (体重 50 kg 以上) の錠剤を単回経口投与する非盲検試験が国内 3 施設で実施された (目標症例数 6 例)。

治験薬が投与された 6 例 [本薬 5 mg 群 3 例、10mg 群 3 例] 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象は 1 例 (本薬 5 mg 群、胃腸炎) に認められた。

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 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (OCT-101 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2016 年 8 月～2019 年 6 月)

6 歳以上 16 歳未満の日本人本態性又は二次性高血圧症患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性、有効性及び PK を検討する目的で、単盲検観察期及び非盲検治療期からなる臨床試験が国内 17 施設で実施された (目標症例数: 治療期移行例として ■ 例)。本試験の主目的は安全性の評価であり、目標症例数は実施可能性を考慮して設定された。なお、当初計画されていた登録期間 ■ 年間のうち ■ 年 ■ カ月を経過した時点でも目標症例数 ■ 例に対して治療期移行例が ■ 例にとどまっていたことから、申請者により目標症例数の登録は困難と判断され、当初計画された登録期間の終了をもって症例の組入が終了された。

1～4 週間の観察期にプラセボ、その後の 52 週間の治療期に本薬が 1 日 1 回経口投与された。

治療期第1期（投与0～12週）では、体重50 kg未満の患者は本薬2.5 mgの非コーティング顆粒剤、体重50 kg以上の患者は5 mgの錠剤から開始され、治療期2、4又は8週時（血圧をさらに下げる必要があると治験責任（分担）医師が判断した場合、規定外の6週の来院時も可能）に、降圧目標¹⁾に到達せず忍容性に問題がないと判断された場合に、治験責任（分担）医師の判断により表9のとおり段階的に増量が可能とされた。増量により忍容性に問題がみられた場合は、本薬を減量することとされた。

表9：本薬の増量方法

体重50 kg未満	2.5 mg（非コーティング顆粒剤）→5 mg→10 mg→20 mg（いずれも錠剤）
体重50 kg以上	5 mg→10 mg→20 mg→40 mg（いずれも錠剤）

観察期開始時までにはRAAS阻害薬以外の降圧薬を服用していた患者については、本薬に加えてさらに降圧治療が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合、1種類のみ観察期開始時と同一の用法・用量で併用可能とされた。その他の場合は観察期開始時（観察期開始時に完全に中止することが困難な場合は、遅くとも治療期第1期開始1週間前）までに降圧薬を中止することとされた。

治療期第2期（投与12～52週）では、治療期第1期終了時の用量で投与が継続された。ただし、降圧目標¹⁾に到達せず忍容性に問題がないと判断された場合は、表9と同様の方法で段階的に増量が可能とされた。本薬を最大用量まで投与しても降圧目標に達しない場合は、RAAS阻害薬以外の降圧薬の追加又は用量変更が可能とされた。忍容性に問題が認められた場合、本薬以外の降圧薬が併用されていれば併用薬の減量又は中断を優先し、さらに必要な場合は本薬の減量又は中断を行うこととされた。

主な選択基準は、以下に該当する6歳以上16歳未満、体重20 kg以上の高血圧症患者とされた。

・診察室座位DBP又はSBPが、「小児の性別・年齢別血圧基準値」（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン2012）の95パーセンタイル以上（本態性高血圧）又は90パーセンタイル以上（二次性高血圧）

▶観察期開始時に降圧薬による治療を実施している場合：過去に高血圧症と診断されており、かつ観察期終了時（0週）に上記血圧の基準を満たす。

▶観察期開始時に降圧薬による治療を実施していない場合：スクリーニング時と観察期終了時（0週）を含む異なる3時点で、上記血圧の基準を満たす。さらに本態性高血圧の場合は、スクリーニング開始前1年以内に、食事や運動による非薬物療法を3カ月以上実施したうえで高血圧が持続している。

登録された35例のうち、27例（体重50 kg未満22例、体重50 kg以上5例、以下、同順）が治療期に移行し、治療期用治験薬が投与された。治療期用治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は4例（3例、1例）であり、中止理由は、代諾者による中止2例（2例、0例）、有害事象1例（1例、0例）、被験者の自発的な中止1例（0例、1例）であった。治療期終了時の投与量別の被験者の割合（安全性解析対象集団）は、体重50 kg未満で本薬2.5 mg 27.3%（6例）、5 mg 45.5%（10例）、10 mg 13.6%（3例）及び20 mg 13.6%（3例）、体重50 kg以上で本薬5 mg 20.0%（1例）、10 mg 0%（0例）、20 mg 20.0%（1例）及び40 mg 60.0%（3例）であった。

¹⁾ 本態性高血圧では「小児の性別・年齢別血圧基準値」（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン2012）の95パーセンタイル未満、二次性高血圧では同基準値の90パーセンタイル未満。

有効性の主な評価項目は、診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースライン（観察期終了時）からの変化量、並びに診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP が降圧目標¹⁾を達成した被験者の割合とされ、それぞれの結果は表 10 及び 11 のとおりであった。

表 10：診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	体重 50 kg 未満 (22 例)	体重 50 kg 以上 (5 例)	全体 (27 例)
診察室トラフ時座位 DBP			
ベースライン	72.1±14.01	71.6±11.87	72.0±13.43
治療期第 1 期終了時	57.3±6.74	61.6±6.80	58.1±6.84
治療期第 1 期終了時のベースラインからの変化量	-14.8±13.80	-10.0±10.77	-13.9±13.24
治療期第 2 期終了時	61.8±7.01	58.0±7.07	61.1±7.05
治療期第 2 期終了時のベースラインからの変化量	-10.3±13.97	-13.6±10.06	-10.9±13.23
診察室トラフ時座位 SBP			
ベースライン	123.2±12.55	136.6±8.32	125.7±12.89
治療期第 1 期終了時	109.7±9.29	129.0±4.64	113.3±11.46
治療期第 1 期終了時のベースラインからの変化量	-13.5±10.27	-7.6±10.21	-12.4±10.33
治療期第 2 期終了時	114.4±10.19	121.2±8.93	115.7±10.16
治療期第 2 期終了時のベースラインからの変化量	-8.8±11.79	-15.4±9.02	-10.0±11.47

平均値±標準偏差

表 11：診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP が降圧目標¹⁾を達成した被験者の割合 (FAS)

	体重 50 kg 未満 (22 例)	体重 50 kg 以上 (5 例)	全体 (27 例)
治療期第 1 期終了時	68.2 (15)	40.0 (2)	63.0 (17)
治療期第 2 期終了時	36.4 (8)	60.0 (3)	40.7 (11)

% (例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、体重 50 kg 未満の患者で 86.4% (19/22 例)、体重 50 kg 以上の患者で 100% (5/5 例)、全体で 88.9% (24/27 例) であり、主な事象は表 12 のとおりであった。

表 12：全体で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	体重 50 kg 未満 (22 例)	体重 50 kg 以上 (5 例)	全体 (27 例)
上咽頭炎	40.9 (9)	40.0 (2)	40.7 (11)
便秘	13.6 (3)	20.0 (1)	14.8 (4)
インフルエンザ	13.6 (3)	20.0 (1)	14.8 (4)
胃腸炎	18.2 (4)	0 (0)	14.8 (4)
鼻出血	9.1 (2)	20.0 (1)	11.1 (3)
腹痛	13.6 (3)	0 (0)	11.1 (3)
発熱	13.6 (3)	0 (0)	11.1 (3)
中耳炎	13.6 (3)	0 (0)	11.1 (3)
浮動性めまい	13.6 (3)	0 (0)	11.1 (3)
頭痛	13.6 (3)	0 (0)	11.1 (3)
腎機能障害	4.5 (1)	20.0 (1)	7.4 (2)
口内炎	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
副鼻腔炎	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
上気道感染	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
挫傷	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
靱帯捻挫	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
血中クレアチニン増加	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
喘息	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
咳嗽	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
アトピー性皮膚炎	9.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 50 kg 未満の患者で 2 例（腎移植拒絶反応・移植腎の合併症・急性腎障害、水痘）に認められ、急性腎障害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、50 kg 未満の患者で 1 例（血中クレアチニン増加）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（AR14.001 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 20 年 月～2019 年 11 月）

6 歳以上 18 歳未満の外国人本態性又は二次性高血圧症患者を対象に、TAK-491 の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検プラセボ導入期、無作為化二重盲検比較期（二重盲検期、中断期）及び非盲検非対照期（長期非盲検期）からなる臨床試験が海外 67 施設で実施された〔目標症例数：二重盲検期開始時に 208 例（各群 52 例）²⁾〕。

本試験は、 週間の 期、6 週間の二重盲検期、2 週間の中断期、44 週間の長期非盲検期及び 週間の 期から構成された。被験者は、二重盲検開始時に、年齢（Tanner stage < 、 ≥ ）、体重（ kg 未満、 kg 以上）、人種（ 、それ以外）を因子として、TAK-491 低用量群、中用量群、高用量群又はロサルタン群に 1 : 1 : 1 : 1 で層別割付され、中断期開始時に、群ごとに二重盲

²⁾ 診察室トラフ時座位 DBP の二重盲検期終了時（6 週）から中断期終了時（8 週）までの変化量について、事前の計画では TAK-491 群（全体）とプラセボ群（全体）の差を -4.5 mmHg、標準偏差を 10.5 mmHg と仮定し、有意水準を両側 0.05、検出力を 80%とした場合、中断期における必要症例数は 174 例（TAK-491 群（全体）：87 例、プラセボ群（全体）：87 例）となり、二重盲検期及び中断期における脱落割合を 10%と仮定し、ロサルタン群の 65 例を加えると、二重盲検期開始時における目標症例数は計 260 例（TAK-491 低用量：65 例、TAK-491 中用量：65 例、TAK-491 高用量群：65 例、ロサルタン群：65 例）とされた。しかしながら、盲検下で投与群を併合したデータの標準偏差が事前の想定よりも小さかったことから、標準偏差の仮定を 8.3 mmHg に変更し、中断期における必要症例数を 138 例（TAK-491 群（全体）：69 例、プラセボ群（全体）：69 例）とすると、検出力は 80%を上回った。二重盲検期及び中断期における脱落割合を 10%と仮定し、ロサルタン群の 52 例を加えて、二重盲検期開始時における目標症例数を 208 例（TAK-491 低用量：52 例、TAK-491 中用量：52 例、TAK-491 高用量：52 例、ロサルタン群：52 例）とした。

			<二重盲検期>		<中断期>
			投与 0～ ■ 週	投与 ■ ～6 週	投与 6～8 週
TAK-491 群	低用量		TAK-491 10 mg	TAK-491 10 mg	投与 ■ ～6 週時と同一用量の実薬（TAK-491 又はロサルタンカリウム）又はプラセボ
	中用量			TAK-491 20 mg	
	高用量	体重 ^a 50 kg 未満		TAK-491 40 mg	
		体重 ^a 50 kg 以上		TAK-491 80 mg	
ロサルタン群		体重 ^a 50 kg 未満	ロサルタンとして 25 mg	ロサルタンとして 50 mg	
		体重 ^a 50 kg 以上	ロサルタンとして 50 mg	ロサルタンとして 100 mg	

a：ベースライン時の体重

TAK-491 10 mg	TAK-491 20 mg	TAK-491 40 mg	TAK-491 40 mg ^c + 他の降圧薬、又は TAK-491 80 mg ^d	TAK-491 40 mg ^c + 他の降圧薬、又は TAK-491 80 mg ^d + 他の降圧薬	TAK-491 40 mg ^c + 他の降圧薬、又は TAK-491 80 mg ^d + 他の降圧薬
投与 8～ 週 ^{ab}	投与 ～ 週 ^a	投与 ～ 週 ^a	投与 ～ 週 ^a	投与 ～ 週 ^a	投与 ～52 週
＜長期非盲検期＞					

図2：長期非盲検期の推奨治療アルゴリズム

主な選択基準は、以下に該当する 6 歳以上 18 歳未満、体重 25 kg 以上の高血圧症患者とされた。

① 二重盲検期及び中断期

登録された 例のうち、215 例（TAK-491 低用量群 例、TAK-491 中用量群 例、TAK-491 高用量群 例、ロサルタン群 例、以下、同順）が二重盲検期に移行し、全例が安全性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 例（ 例、 例、 例、 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 例（ 例、 例、 例、 例）であった。

例 [TAK-491 低用量（TAK-491 群 例、プラセボ群 例）、TAK-491 中用量（TAK-491 群 例、プラセボ群 例）、TAK-491 高用量（TAK-491 群 例、プラセボ群 例）、ロサルタン（ロサルタン群 例、プラセボ群 例）、以下、同順] が中断期に移行し、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中断期中止例は 例（ 例、 例、 例、 例、 例、 例、 例、 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 例（ 例、 例、 例、 例、 例、 例、 例、 例）であった。

有効性の主要評価項目は、診察室トラフ時座位 DBP の二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの変化量とされ、結果は表 14 及び 15 のとおりであった。なお、本試験での有効性の主たる評価は TAK-491 とプラセボの比較とされていたことから、ロサルタン群の結果は省略した。診察室トラフ時座位 DBP の変化量について、TAK-491 群（全体）とプラセボ群（全体）、TAK-491 高用量における TAK-491 群とプラセボ群、TAK-491 中用量における TAK-491 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（検定の多重性を調整するため、初めに TAK-491 群（全体）とプラセボ群（全体）の比較を行い、有意であった場合は次に TAK-491 高用量における TAK-491 群とプラセボ群の比較を行い、以降 TAK-491 中用量、TAK-491 低用量の順で同様に比較を行うこととされた）。

表 14：二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの
診察室トラフ時座位 DBP の変化量（mmHg）（FAS ^a）

	プラセボ群（全体） （ 例）	TAK-491 群（全体） （ 例）
二重盲検期終了時 ^b	±	±
二重盲検期終了時から中断期終了時までの変化量 ^{c, d}	±	±
群間差 ^d [両側 95%CI]	[,]	
p 値 ^d		

a：二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b：平均値±標準偏差

c：最小二乗平均値±標準誤差

d：投与群、Tanner stage（ 未満、 以上）、人種（ 、それ以外）、体重（ kg 未満、 kg 以上）を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 DBP を共変量とした共分散分析。欠測値については多重代入法を適用して補完

表 15：二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの
診察室トラフ時座位 DBP の変化量（mmHg）（FAS ^a）

	TAK-491 低用量		TAK-491 中用量		TAK-491 高用量	
	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)
二重盲検期終了時 ^b	 ± 	 ± 	 ± 	 ± 	 ± 	 ±
二重盲検期終了時から中断期 終了時までの変化量 ^{c, d}	 ± 	 ± 	 ± 	 ± 	 ± 	 ±
群間差 ^d [両側 95%CI]	 [,]		 [,]		 [,]	
p 値 ^d	 		 		 	

a：二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b：平均値±標準偏差

c：最小二乗平均値±標準誤差

d：投与群、Tanner stage (未満、 以上)、人種 (、それ以外)、体重 (kg 未満、 kg 以上) を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 DBP を共変量とした共分散分析。欠測値については多重代入法を適用して補完

副次評価項目は、診察室トラフ時座位 SBP の二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの変化量とされた。結果は表 16 及び 17 のとおりであった。

表 16：二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの
診察室トラフ時座位 SBP の変化量（mmHg）（FAS ^a）

	プラセボ群（全体） (例)	TAK-491 群（全体） (例)
二重盲検期終了時 ^b	 ± 	 ±
二重盲検期終了時から中断期終了時までの変化量 ^{c, d}	 ± 	 ±
群間差 ^d [両側 95%CI]	 [,]	
p 値 ^d	 	

a：二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b：平均値±標準偏差

c：最小二乗平均値±標準誤差

d：投与群、Tanner stage (未満、 以上)、人種 (、それ以外)、体重 (kg 未満、 kg 以上) を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 SBP を共変量とした共分散分析。欠測値については多重代入法を適用して補完

表 17：二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの
診察室トラフ時座位 SBP の変化量（mmHg）（FAS^a）

	TAK-491 低用量		TAK-491 中用量		TAK-491 高用量	
	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)
二重盲検期終了時 ^b	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
二重盲検期終了時から中断 期終了時までの変化量 ^{c, d}	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
群間差 ^d [両側 95%CI]	■, ■		■, ■		■, ■	
p 値 ^d	■		■		■	

a：二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b：平均値 ± 標準偏差

c：最小二乗平均値 ± 標準誤差

d：投与群、Tanner stage（■ 未満、■ 以上）、人種（■、それ以外）、体重（■ kg 未満、■ kg 以上）を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 SBP を共変量とした共分散分析。欠測値については多重代入法を適用して補完

安全性について、二重盲検期における有害事象発現割合は、TAK-491 低用量群 40.4%（■/■ 例）、TAK-491 中用量群 35.7%（■/■ 例）、TAK-491 高用量群 24.1%（■/■ 例）、ロサルタン群 32.1%（■/■ 例）であり、主な事象は表 18 のとおりであった。

表 18：二重盲検期においていずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団）

	TAK-491 群			ロサルタン群 (例)
	低用量群 (例)	中用量群 (例)	高用量群 (例)	
上気道感染	9.6 (■)	1.8 (■)	3.7 (■)	0 (■)
頭痛	3.8 (■)	5.4 (■)	5.6 (■)	5.7 (■)
上咽頭炎	0 (■)	5.4 (■)	3.7 (■)	5.7 (■)

% (例数)

二重盲検期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、TAK-491 群で 2 例（低用量群 1 例（自閉症スペクトラム障害）、中用量群 1 例（肺炎））、ロサルタン群で 2 例（意識消失、高血圧）認められ、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、TAK-491 群で 1 例（中用量群（失神寸前の状態））、ロサルタン群で 2 例（意識消失、高血圧）認められた。

中断期における有害事象の発現割合は、TAK-491 低用量の TAK-491 群 19.2%（■/■ 例）、TAK-491 中用量の TAK-491 群 19.2%（■/■ 例）、TAK-491 高用量の TAK-491 群 8.0%（■/■ 例）、ロサルタン群 8.7%（■/■ 例）、プラセボ群（全体）12.6%（■/■ 例）（以下、同順）であり、主な事象は頭痛（2 例、0 例、1 例、0 例、6 例）であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、TAK-491 低用量群で 1 例（上気道感染）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。

② 長期非盲検期

中断期を完了した ■ 例のうち ■ 例が長期非盲検期に移行し、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。長期非盲検期中の中止例は ■ 例であり、主な中止理由は、同意撤回 ■ 例であった。他の降圧薬が併用された症例は ■/■ 例であった。

有効性について、診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP の █████ 終了時（投与 0 週）から投与 52 週までの変化量（平均値±標準偏差）は、TAK-491 単独集団で █████ ± █████ mmHg 及び █████ ± █████ mmHg、他の降圧薬併用集団で █████ ± █████ mmHg 及び █████ ± █████ mmHg あった。

安全性について、長期非盲検期における有害事象発現割合は、TAK-491 単独集団で 32.7% (████/████ 例)、他の降圧薬併用集団で 82.9% (████/████ 例)、全体で 43.1% (████/████ 例) であり、主な事象は表 19 のとおりであった。

表 19：長期非盲検期においていずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	TAK-491 単独 (████ 例)	他の降圧薬併用 (████ 例)	全体 (████ 例)
頭痛	7.1 (████)	14.6 (████)	8.6 (████)
下痢	3.2 (████)	7.3 (████)	4.1 (████)
上気道感染	1.9 (████)	14.6 (████)	4.6 (████)
上咽頭炎	1.9 (████)	12.2 (████)	4.1 (████)
口腔咽頭痛	1.9 (████)	7.3 (████)	3.0 (████)
胃腸炎	1.3 (████)	7.3 (████)	2.5 (████)
インフルエンザ	0.6 (████)	7.3 (████)	2.0 (████)
鼻出血	0.6 (████)	7.3 (████)	2.0 (████)
咽頭扁桃炎	0 (████)	7.3 (████)	1.5 (████)
ウイルス性上気道感染	0 (████)	7.3 (████)	1.5 (████)
筋肉痛	0 (████)	7.3 (████)	1.5 (████)
高血圧	0 (████)	7.3 (████)	1.5 (████)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、TAK-491 単独集団で 7 例（嘔吐、移植拒絶反応、腹膜炎、ウイルス性気道感染、上気道感染、血圧上昇、自然流産）、他の降圧薬併用集団で 2 例（肺炎、尿路感染）認められ、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、小児の高血圧症治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。小児の高血圧症においては、小児期から高血圧が持続することで、心血管疾患や腎障害等の臓器障害をきたし、小児期及び将来にわたって患者の生活の質及び予後に重大な影響を及ぼすおそれがあることから、早期からの適切な血圧管理が重要である。本邦において、成人に対しては数多くの降圧薬が承認されている一方で、6 歳以上の小児に対する用法・用量が承認されている降圧薬は、ARB であるバルサルタン及びカンデサルタン シレキセチル、ACE 阻害薬であるエナラプリルマレイン酸及びリシノプリル水和物、並びにカルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の 5 成分である。小児の高血圧症の薬物療法は、これらの降圧薬の単独投与から開始され、降圧効果及び副作用の発現状況を踏まえて、他の種類の降圧薬の併用投与が検討される。ARB である本薬は、これら既存の降圧薬と同様、薬物療法の選択肢の一つとして単独又は他の種類の治療薬（主にカルシウム拮抗薬）との併用で投与されると考える。また、左室肥大、蛋白尿／微量アルブミン尿を有する CKD 又は糖尿病を合併する患者の治療では ACE 阻害薬と ARB が推奨されていることから（高血圧治療ガイドライン 2019）、これらの患者において、本薬は重要な選択肢になると考える。加えて、新たに本薬の顆粒剤を上市予定であることから、錠剤の服

（ ）が考えられた。目標症例数を確保するために、 ）を行ったが、以下の理由等から、目標症例数を達成しなくても有効性及び安全性の一定の評価も可能と考え、当初計画された登録期間の終了をもって組入れを終了し、治療期移行例として 27 例が組み入れられた。

- ・ 症例数の大幅な増加が見込めなかったこと
- ・ OCT-101 試験の主目的は安全性の評価であり、当初から実施可能性を考慮して目標症例数が設定されていたこと
- ・ 海外の小児の高血圧症患者を対象とする AR14.001 試験の成績も踏まえ本薬の有効性及び安全性を評価する方針であったこと

② 海外臨床試験（AR14.001 試験）の利用可能性

本邦における小児の高血圧症患者数は限られており、適切な対照を設定し、小児の高血圧症患者を対象に本薬の降圧効果の用量反応関係を検討する臨床試験を実施することは困難と考えた。そのため、日本人小児の高血圧症患者を対象に CPH-103 試験及び OCT-101 試験を実施した上で、外国人小児の高血圧症患者を対象とした TAK-491 の二重盲検比較試験（AR14.001 試験）の成績を利用することにより、日本人小児における本薬の用量設定並びに有効性及び安全性の評価を行うこととした。

内因性民族的要因について、OCT-101 試験（27 例）及び AR14.001 試験（215 例）の被験者背景を比較した結果、年齢 [9.7 ± 2.91 及び $\pm$ 歳（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下、同様）]、身長 (134.3 ± 17.26 及び $\pm$ cm)、体重 (37.83 ± 15.180 及び $\pm$ kg)、BMI (20.32 ± 4.513 及び $\pm$ kg/m²)、ベースラインの座位 DBP (72.0 ± 13.43 及び $\pm$ mmHg) 及び SBP (125.7 ± 12.89 及び $\pm$ mmHg)、並びに高血圧症の種類（本態性高血圧症の割合：11.1%（3/27 例）及び %（/215 例））に違いがみられた。身長、体重及び BMI は年齢の違いが影響したと考えた。また、ベースラインの座位 DBP 及び SBP は性別、年齢及び身長により血圧基準値が異なることに起因すると考えた。表 20 及び 21 のとおり年齢別及び Tanner stage⁴⁾ 別の部分集団解析で有効性に大きな違いは認められず、高血圧症の種類別の部分集団解析でも同様であった（「7.R.4 効能・効果について」の項参照）。また、いずれの試験においても、年齢又は Tanner stage 別、及び高血圧症の種類別で有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

³⁾ 全身性ステロイドは、副腎機能障害のある被験者での代替療法として、ヒドロコルチゾン1日の服用可能な用量の上限を12 mg/m²（その他のステロイド剤を服用する場合は、これと同等の適切な用量）とし、一定の低用量／維持用量での使用を可能とする。腎移植後又は糸球体疾患を有する患者に対する免疫抑制治療としてのプレドニゾロンは、1日の服用可能な用量の上限を15 mg/m²（その他のステロイド剤を服用する場合は、これと同等の適切な用量）とする。ステロイドはスクリーニング時の30日以上前から治療期第1期終了時まで一定の用量であれば使用可能とする（隔日投与も可能）。局所及び吸入ステロイドは、使用可能とするが、医療上必要でない限り、これらの薬剤の用量は変更しない。

⁴⁾ Tanner が提唱した思春期の評価方法。男子においては、精巣の大きさ、陰茎の大きさ、陰毛の発毛状態が、女子においては乳房、陰毛の発毛状態が評価される。未だ思春期が始まらない時期を Tanner stage 1、成人の成熟状態を Tanner stage 5 とし、思春期の開始（女子で乳房の発育開始、男子で精巣の 4 ml 以上の増大）を Tanner stage 2 として評価する。

表 20 : OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時における年齢別の
診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	6 歳以上 10 歳以下 (19 例)	11 歳以上 15 歳以下 (8 例)
診察室トラフ時座位 DBP の変化量	-13.2±13.85	-15.6±12.37
診察室トラフ時座位 SBP の変化量	-12.1±10.10	-13.1±11.53

平均値±標準偏差

表 21 : AR14.001 試験の二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの
Tanner stage 別の診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP の変化量 (mmHg) (FAS^a)

	Tanner stage 3 未満		Tanner stage 3 以上	
	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)	プラセボ群 (例)	TAK-491 群 (例)
診察室トラフ時座位 DBP の変化量 ^{b, c}	±	±	±	±
群間差 [両側 95%CI]	[,]		[,]	
診察室トラフ時座位 SBP の変化量 ^{b, c}	±	±	±	±
群間差 [両側 95%CI]	[,]		[,]	

a : 二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 投与群、人種 (、それ以外)、体重 (kg 未満、 kg 以上) を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 DBP 又は SBP を共変量とした共分散分析。欠測値については多重代入法を適用して補完

PK について、成人と小児の間で本薬投与時に対する TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA (AUC 比) に違いが認められたものの、本薬の PK に大きな国内外差はないと考えた（「6.R.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における本薬の PK の国内外差について」の項参照）。

外因性民族的要因について、国内外の小児の高血圧症の治療ガイドラインを比較検討した結果、小児の高血圧症の治療方法及び治療環境に大きな違いはないと考えた。

以上より、国内外の小児の高血圧症患者において、有効性及び安全性に大きく影響する内因性・外因性民族的要因の差異はないと考え、AR14.001 試験の成績も踏まえて本薬の有効性及び安全性を検討することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。本邦では、50 歳以上の男性と 60 歳以上の女性における高血圧症有病率が 50%を超えており（NIPPON DATA80/90/2010/2020; 2019）、健康な小児を対象とした血圧健診において小中学生の約 0.1%~4.4%に高血圧が認められるとされ（肥満研究 2005; 11: 69-73）、小児の高血圧症の疫学研究を対象としたメタ解析においても、高血圧症の患者割合は約 3%とされる（Hypertens Res. 2017; 40: 496-503）。以上のように、成人の高血圧症患者と比較して小児の高血圧症患者は格段に少ない上に、申請者が説明するように既に治療薬（本薬と同様の作用機序の薬剤も含む）が存在する疾患領域であること等から、プラセボ又は実薬対照試験を実施できる数の被験者を確保することは困難と考えられ、OCT-101 試験を非盲検非対照のデザインで実施したことはやむを得ない。OCT-101 試験は非盲検非対照デザインとされたものの、申請者が説明するように観察期のプラセボ投与によりプラセボ効果及び前治療薬の降圧薬の影響を可能な限り排除していることに加え、有効性の主な評価項目とされた診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量、並びに降圧目標を達成した被験者の割合は客観的な指標であること等を考慮すると、小児の高血圧症患者における降圧効果について一定の評価は可能であると判断する。

OCT-101 試験を当初の目標症例数に達する前に終了したことについては、上述したように、本邦における小児の高血圧症患者数は少なく、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 及び試験途中で被験者の組み入れ状況から、被験者確保に関する様々な対策を講じた上でも目標症例数の確保が困難であると申請者が判断したことには一定の合理性がある。また、予定していた XXXX 例における安全性情報は得られなかったものの、7.R.2.2 項で後述するように、OCT-101 試験に組み入れられた症例数は AR14.001 試験の結果と一定の比較が可能な規模であったと考えられることから、当初計画された登録期間の終了をもって試験を終了したことはやむを得ないと判断する。

海外臨床試験（AR14.001 試験）の利用可能性に関する申請者の説明、及び AR14.001 試験と OCT-101 試験の評価項目を踏まえると、国内で非盲検非対照試験として OCT-101 試験を実施し、その結果を海外の二重盲検比較試験である AR14.001 試験と比較した上で、AR14.001 試験の成績も利用して日本人小児における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。また、本薬の PK について、成人と小児の間で本薬投与時に対する TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA（AUC 比）に違いが認められたものの（「6.R.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における本薬の PK の国内外差について」の項参照）、後述する OCT-101 試験及び AR14.001 試験の成績を踏まえると（「7.R.2.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、国内外で本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす程の明らかな差異はないと推定できる。

7.R.2.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。OCT-101 試験では、主な評価項目である診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP は、治療期第 1 期終了時（12 週）及び治療期第 2 期終了時（52 週）のいずれにおいてもベースラインと比較して低下し、体重 50 kg 未満及び 50 kg 以上のいずれにおいても同様の結果であった（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。小児の性別・年齢別血圧基準値（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012）を踏まえた年齢別・性別の降圧効果は表 22 のとおりであり、各区分の例数が少なく解釈に限界はあるものの、年齢・性別により本薬の降圧効果に大きな差異は認められなかった。また、降圧目標を達成した被験者の割合も年齢、性別によらず 50%以上であった。

表 22：OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時における年齢別・性別の診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量（mmHg）、並びに降圧目標¹⁾を達成した被験者の割合（FAS）

	6～10 歳		11～15 歳	
	男性 (12 例)	女性 (7 例)	男性 (5 例)	女性 (3 例)
診察室トラフ時座位 DBP の変化量 ^a	-15.3±16.47	-9.6±7.39	-12.6±10.60	-20.7±15.82
診察室トラフ時座位 SBP の変化量 ^a	-12.6±11.74	-11.3±7.25	-9.4±9.02	-19.3±14.50
降圧目標を達成した被験者の割合 ^b	50.0 (6)	85.7 (6)	60.0 (3)	66.7 (2)

a：平均値±標準偏差

b：%（例数）

治療期第 2 期では RAAS 阻害薬以外の降圧薬の追加や用量変更が可能であったが、体重 50 kg 未満の被験者において診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量、並びに降圧目標を達成した被験者の割合は治療期第 1 期終了時より小さかった（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。この原因については、体重 50 kg 未満の被験者では治療期第 1 期終了時に降圧目標を達成しなかった被験

者のほとんどが第2期終了時も未達であったこと（6/7例）、第1期終了時は達成したものの第2期終了時は未達となった被験者がみられたこと（8例）、及びこれらの被験者の多くで、家庭血圧が低い、治験開始時と比較して降圧効果が得られている等の理由から、担当医により本薬の増量又は最大用量まで増量後のRAAS阻害薬以外の降圧薬の追加投与が行われなかったことと考えた。本薬の増量又は降圧薬の追加投与が行われなかった被験者においては、有害事象は発現しなかったか、発現しても1例（腎移植拒絶反応・移植腎の合併症・急性腎障害）を除き非重篤であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

AR14.001試験の長期非盲検期の有効性の結果（「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）も踏まえると、本薬の長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められていないと考える。また、AR14.001試験では、有効性の主要評価項目である診察室トラフ時座位DBPの二重盲検終了時（投与6週）から中断期終了時（投与8週）までの変化量について、TAK-491群（全体）とプラセボ群（全体）との間に統計学的有意差が認められた（「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。さらに、OCT-101試験とAR14.001試験の投与4週における診察室トラフ時座位DBP及びSBPのベースラインからの変化量は表23のとおりであり、試験デザインが異なることから直接の比較には限界はあるものの、国内外で大きな差異は認められなかった。以上より、日本人小児の高血圧症患者における本薬の有効性は示されていると判断した。

表 23：OCT-101 試験及び AR14.001 試験の投与 4 週における
診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	OCT-101 試験 (27 例)	AR14.001 試験 (TAK-491 群（全体）) (例)
診察室トラフ時座位 DBP		
ベースライン	72.0±13.43	 ± ^a
投与 4 週	60.6±8.81	 ± ^b
ベースラインからの変化量	-11.4±13.30	 ± ^b
診察室トラフ時座位 SBP		
ベースライン	125.7±12.89	 ± ^a
投与 4 週	114.5±11.03	 ± ^b
ベースラインからの変化量	-11.1±12.25	 ± ^b

平均値±標準偏差

a：二重盲検期開始時

b： 例

機構は、以下のように考える。OCT-101試験において、有効性の主な評価項目とされた診察室トラフ時座位DBP及びSBPについて、治療期第1期終了時（投与12週）及び治療期第2期終了時（投与52週）のいずれの時点においてもベースラインと比較して低下し、診察室トラフ時座位DBP及びSBP並びに降圧目標を達成した被験者の割合に関しても、被験者の年齢別・性別でも大きな差異は認められていない（表22）。体重50kg未満の被験者において、治療期第2期終了時の診察室トラフ時座位DBP及びSBPのベースラインからの変化量並びに降圧目標を達成した被験者の割合が治療期第1期終了時より小さかったことに関しては、本薬の増量やRAAS阻害薬以外の降圧薬の追加投与が行われなかった理由についての申請者の説明を踏まえると、個々の患者の状態や血圧値を踏まえて担当医師が適切な判断と対応を行っていた結果と考えられ、本薬の有効性の欠如や忍容性の問題を示唆するものではないと判断する。AR14.001試験では、有効性の主要評価項目である診察室トラフ時座位DBPの二重盲検終了時（投与6週）から中断期終了時（投与8週）までの変化量について、TAK-491群（全体）とプラセボ群（全体）との間に統計学的有意差が認められており、OCT-101試験とAR14.001試験の成績の比較から

の考察には限界はあるものの、両試験の投与 4 週における診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量に大きな差は認められていない（表 23）。以上の国内外の臨床試験における有効性の評価結果と 7.R.2.1 項における海外臨床試験（AR14.001 試験）の利用可能性に関する検討結果に加え、成人において本薬の有効性が確立していること、OCT-101 試験の用法・用量で本薬を日本人小児に投与したとき、成人に承認用法・用量で本薬を投与したときと同程度の曝露量が得られると考えられること（「6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について」の項参照）も踏まえると、6 歳以上の日本人小児の高血圧症患者において、年齢、性別、体重区分によらず本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、本薬及び TAK-491 の既承認効能・効果での国内外の製造販売後に得られた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、本申請に係る国内外の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.2.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、6 歳以上の小児の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。

7.R.3.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における安全性プロファイルについて

申請者は、成人と小児における本薬の安全性プロファイルの異同について、6 歳以上の日本人小児の高血圧症患者を対象とした OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時（投与 12 週）までと日本人成人の高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CCT-005 試験）の治療期終了時（投与 16 週）までとの比較等に基づき、以下のように説明した。

OCT-101 試験における治療期第 1 期終了時までの有害事象の発現割合は全体で 77.8%（21/27 例）であり、主な事象は、鼻出血、便秘、発熱、上咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、咳嗽等であった。重篤な有害事象は 1 例（腎移植拒絶反応）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。CCT-005 試験の本薬群における有害事象の発現割合は 58.1%（182/313 例）であり、主な事象は、上咽頭炎、上気道の炎症、咽頭炎等であった。本薬群における重篤な有害事象は 1 例（女性乳癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された（「アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg 審査報告書」（平成 23 年 11 月 17 日）参照）。特に注目すべき有害事象である低血圧関連事象⁵⁾、高カリウム血症関連事象⁶⁾、腎機能障害関連事象⁷⁾、肝機能障害関連事象⁸⁾及び横紋筋融解症⁹⁾の発現状況は以下のとおりであった。発現割合は小児で高かった事象がみられたものの大きな違いはなく、小児で認められた事象のほとんどは軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であり、投与量に応じて発現割合が増加する傾向は認められなかったこと等から、小児における本薬の安全性に問題はないと考える。なお、低血圧関連事象については高い割合で認められていたことから、使用実態下での発現状況を検討するための製造販売後調査を実施し、当該結果を踏まえて新たなリスク最小化活動の要否等を検討する予定である（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

① 低血圧関連事象⁵⁾

⁵⁾ MedDRA PT：外来血圧低下、拡張期血圧低下、拡張期低血圧、起立血圧低下、血圧低下、収縮期血圧低下、術後低血圧、処置による低血圧、浮動性めまい、体位性めまい、低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態、失神、回転性めまい、頭位性回転性めまい、意識消失、意識レベルの低下、循環虚脱、ショック、ショック症状

⁶⁾ MedDRA PT：血中カリウム増加、高カリウム血症

⁷⁾ MedDRA SMQ：急性腎不全（広域）

⁸⁾ MedDRA SMQ：薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）

⁹⁾ MedDRA SMQ：横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）

OCT-101 試験における治療期第 1 期終了時までの低血圧関連事象の発現割合は全体で 14.8% (4/27 例) であり、その内訳は、浮動性めまい 7.4% (2 例)、失神及び起立性低血圧が各 3.7% (1 例) であった。CCT-005 試験の本薬群における低血圧関連事象の発現割合は全体で 3.5% (11/313 例) であり、その内訳は、体位性めまい 1.9% (6 例)、浮動性めまい 1.6% (5 例) 及び頭位性回転性めまい 0.3% (1 例) であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

② 高カリウム血症関連事象⁶⁾

OCT-101 試験における治療期第 1 期終了時までの高カリウム血症関連事象の発現割合は 3.7% (1/27 例) であり、CCT-005 試験の本薬群における高カリウム血症関連事象の発現割合は 0.3% (1/313 例) であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

③ 腎機能障害関連事象⁷⁾

OCT-101 試験における治療期第 1 期終了時までの腎機能障害関連事象の発現割合は全体で 3.7% (1/27 例) であり、当該事象は、血中クレアチニン増加であった。CCT-005 試験の本薬群における腎機能障害関連事象の発現割合は 1.3% (4/313 例) であり、その内訳は、腎機能障害 0.6% (2 例)、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各 0.3% (1 例) であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

④ 肝機能障害関連事象⁸⁾

OCT-101 試験において、肝機能障害関連事象は認められなかった。CCT-005 試験の本薬群における肝機能障害関連事象の発現割合は 1.9% (6/313 例) であり、その内訳は、肝機能異常及び脂肪肝が各 0.6% (2 例)、血中ビリルビン増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.3% (1 例) であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

⑤ 横紋筋融解症⁹⁾

OCT-101 試験及び CCT-005 試験を含む成人の臨床試験の本薬群において、横紋筋融解症は認められなかった。

また、申請者は、本薬及びTAK-491の製造販売後の情報に基づき、小児における本薬の安全性について、以下のように説明した。本薬及びTAK-491の製造販売後における小児への使用例について調査した結果（データカットオフ：20■年■月■日）、臨床試験以外で本薬又はTAK-491が投与された小児（6歳以上15歳未満、又は年齢不明の小児）は7例（本薬6例、TAK-491 1例）であった。このうち有害事象が認められたのは本薬が投与された2例（血中クレアチニン増加、各種物質毒性各1例）であった。血中クレアチニン増加の1例は合併症（膜性糸球体腎炎）の影響も考えられ、各種物質毒性の1例は詳細情報が不明であり、本薬との関連性を評価することが困難であった。公表文献を調査した結果（検索日時：2020年12月14日、検索式：((azilsartan) OR (azilva) OR (edarbi)) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]))）、臨床試験以外で18歳未満の患者に対するTAK-491の投与が1例確認されたが、その詳細は不明であった。以上のように、製造販売後の情報から、本薬又はTAK-491の小児への使用に関して、問題となるような事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬及び TAK-491 の小児の高血圧症患者を対象とした国内外の臨床試験並びに本薬の成人の高血圧症患者を対象とした国内臨床試験での有害事象の発現状況、製造販売後の情報等について検討した結果等を踏まえると、現時点では、小児の高血圧症患者で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。しかしながら、小児の高血圧症患者では成人よりも長期にわたって本薬を服用することが想定されること、腎疾患や内分泌疾患に対する治療薬との併用や本薬の増量を行う際には慎重な判断が必要となること等を考慮すると、本薬の処方小児の高血圧治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われることが望ましく、現時点で小児に対して適用されている ARB 及び ACE 阻害薬と同様の注意のもとで使用されることが妥当である。また、OCT-101 試験における低血圧関連事象の発現状況を踏まえると、製造販売後調査において使用実態下での低血圧関連事象の発現状況を検討するという申請者の方針は妥当と判断する。

以上の機構の判断の妥当性、及び臨床現場に対してどのような注意喚起、情報提供を行うべきかについては、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果を高血圧症の種類によらない「高血圧症」とすることの妥当性について、以下のように説明した。OCT-101 試験及び AR14.001 試験は本態性高血圧症又は二次性高血圧症を対象とした。高血圧症の種類別の有効性について、OCT-101 試験及び AR14.001 試験の診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP の成績を表 24 及び 25 に示す。

表 24：OCT-101 試験の治療期第 1 期終了時における高血圧症の種類別の
診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	本態性高血圧症 (3 例)	二次性高血圧症 (24 例)
診察室トラフ時座位 DBP		
ベースライン	62.3±3.21	73.2±13.76
治療期第 1 期終了時のベースラインからの変化量	-5.3±2.08	-15.0±13.68
診察室トラフ時座位 SBP		
ベースライン	134.7±3.79	124.5±13.22
治療期第 1 期終了時のベースラインからの変化量	-6.7±2.08	-13.1±10.74

平均値±標準偏差

表 25：AR14.001 試験の二重盲検期終了時（投与 6 週）から中断期終了時（投与 8 週）までの高血圧症の種類別の診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP の変化量（mmHg）（FAS^a）

	本態性高血圧症 ^b		二次性高血圧症	
	プラセボ群 (■ 例)	TAK-491 群 (全体) (■ 例)	プラセボ群 (■ 例)	TAK-491 群 (全体) (■ 例)
診察室トラフ時座位 DBP				
二重盲検期終了時 ^c	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
二重盲検期終了時から中断期終了時までの変化量 ^{d, e}	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
群間差 ^e [両側 95%CI]	■ [■ , ■]		■ [■ , ■]	
診察室トラフ時座位 SBP				
二重盲検期終了時 ^c	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
二重盲検期終了時から中断期終了時までの変化量 ^{d, e}	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
群間差 ^e [両側 95%CI]	■ [■ , ■]		■ [■ , ■]	

a：二重盲検期にロサルタンを投与された被験者は除外された

b：欠測値については多重代入法を適用して補完

c：平均値±標準偏差

d：最小二乗平均値±標準誤差

e：投与群、Tanner stage (■ 未満、■ 以上)、人種 (■、それ以外)、体重 (■ kg 未満、■ kg 以上) を固定効果、二重盲検期終了時（投与 6 週）の診察室トラフ時座位 DBP 又は SBP を共変量とした共分散分析

OCT-101 試験では、本態性高血圧症の患者集団と比較して二次性高血圧症の患者集団で診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP の変化量が大きい傾向が認められたものの、本態性高血圧症が 3 例と少数であり、解釈に限界はある。AR14.001 試験では、両患者集団間に大きな差は認められなかった。

安全性について、OCT-101 試験では、有害事象の発現割合は本態性高血圧症 100% (3/3 例)、二次性高血圧症 87.5% (21/24 例) であり、大きな差は認められなかった。AR14.001 試験では、中断期及び長期非盲検期の TAK-491 群 (全体) の有害事象の発現割合は本態性高血圧症で 10.2% (■/■ 例) 及び 40.0% (■/■ 例)、二次性高血圧症で 33.3% (■/■ 例) 及び 53.2% (■/■ 例) であり、本態性高血圧症の患者集団と比較して二次性高血圧症の患者集団で高い傾向が認められたものの、二次性高血圧症の患者集団で特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、二重盲検期の TAK-491 群 (全体) の有害事象の発現割合 (本態性高血圧症 32.8% (■/■ 例)、二次性高血圧症 35.1% (■/■ 例)) には差は認められなかった。なお、臨床試験における二次性高血圧症の原因疾患の内訳は、OCT-101 試験で腎性高血圧 83.3% (20 例)、腎血管性高血圧 4.2% (1 例)、内分泌性高血圧 0% (0 例) 及びその他 20.8% (5 例)、AR14.001 試験で腎性高血圧 77.1% (■ 例)、腎血管性高血圧 0% (■ 例)、内分泌性高血圧 4.2% (■ 例) 及びその他 20.8% (■ 例) であり、いずれの試験においても大部分が腎性高血圧であった。

以上より、OCT-101 試験では本態性高血圧症の例数が少なく、解釈に限界はあるものの、国内外の臨床試験を総合的に評価すると本態性高血圧症と二次性高血圧症における本薬の有効性及び安全性に臨床的に問題となるような違いはなかった。国内外のガイドラインにおいて、ARB が小児の本態性高血圧症だけでなく二次性高血圧症の治療薬としても推奨されていることも踏まえると、本剤の効能・効果を高血圧症の種類によらない「高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。小児の高血圧症治療において、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018 年改訂版) では、①症候性高血圧、②二次性高血圧、③高血圧にともなう標的臓器障害 (左室肥大や高血圧性眼症、腎瘢痕等の臓器障害) の合併、④糖尿病や慢性腎疾

患に合併する高血圧、⑤非薬物治療（食事・運動療法）後も持続する高血圧、⑥重度高血圧（ステージⅡ高血圧）が薬物療法の適用とされている。二次性高血圧症に関しては、原因疾患に対する治療により選択される降圧薬の種類は異なるものの、小児の高血圧症に対して使用される降圧薬として ACE 阻害薬、ARB、カルシウム拮抗薬、β遮断薬¹⁰⁾ 及び利尿薬¹⁰⁾ の記載がある。小児の高血圧症患者は少ないこと、及び二次性高血圧症（特に腎性高血圧）の割合が高いこと（「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえると、OCT-101 試験において二次性高血圧症患者が大半を占めたこと、及び二次性高血圧症患者のうち、腎性高血圧以外の原因疾患の患者数は限られたことはやむを得ない。一方で、国内外ガイドラインにおいて、小児の高血圧症患者全般に共通の薬物療法が推奨されていることは、原因疾患によらず治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられ、6 歳以上の小児に対する適応を有する既承認の ARB の効能・効果は原因疾患によらず「高血圧症」とされている。また本薬の成人に対する効能・効果も「高血圧症」とされている。これらの点に加え、OCT-101 試験及び AR14.001 試験において、本態性高血圧症及び二次性高血圧症の患者集団での本薬の有効性及び安全性に大きな差異はなかったとの申請者の説明も踏まえると、本剤の効能・効果を成人と同様に、高血圧症の種類によらない「高血圧症」とすることは妥当であると判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。開始用量について、OCT-101 試験では、本薬の成人と小児における曝露量を比較した結果に基づき、体重 50 kg 未満で 2.5 mg、体重 50 kg 以上で 5 mg を 1 日 1 回と設定した（「6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について」の項参照）。OCT-101 試験において、治療期第 1 期及び第 2 期終了時における診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP はベースラインから低下し、安全性に大きな問題は認められず、開始用量で治療期終了時まで降圧効果が継続した被験者も一定数認められた（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。したがって、開始用量は OCT-101 試験と同様に、体重 50 kg 未満で 2.5 mg、体重 50 kg 以上で 5 mg を 1 日 1 回とした。

最大用量について、OCT-101 試験では、成人における最大の承認用量である 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量を超えない用量として、体重 50 kg 未満では 20 mg、体重 50 kg 以上では 40 mg を 1 日 1 回と設定した（「6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について」の項参照）。OCT-101 試験では治療期で最大用量を必要とする被験者が一定数認められ、最大用量まで安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった（「7.2.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。したがって、最大用量についても OCT-101 試験と同様に体重 50 kg 未満で 20 mg、体重 50 kg 以上で 40 mg を 1 日 1 回とした。

用量調節について、OCT-101 試験における本薬の増量・減量の基準については、治療期第 1 期では、降圧目標に達しておらず、治験責任医師又は治験分担医師が忍容性に問題ないと判断した場合は、体重 50 kg 未満では 5、10、20 mg、体重 50 kg では 10、20、40 mg の順で、2 又は 4 週間ごとに段階的に増量することとされ、治療期第 2 期においても同様に段階的に最大用量まで増量することが可能とされた。また、いずれの治療期においても、増量により忍容性に問題が認められた場合は、治験責任（分担）医師の判断により、治験薬を減量することが可能とされた。しかし、実際には、治験責任（分担）医師の判断で、降圧目標を達成していないにもかかわらず増量しなかった被験者、及び有害事象が発現したものの減量しなかった被験者も認められ、被験者の状態を踏まえた用量調節の要否が判断されていたと考える（「7.R.2.2 有効性について」の項参照）。これらの結果、及び一般的に小児においては、年齢に

¹⁰⁾ 小児に対する用法・用量は承認されていない。

よって吸収、分布、代謝及び排泄が異なることを考慮した上で処方量を確認する必要があるとされていること（小児科領域の薬剤業務ハンドブック第2版、2016年）を踏まえると、実臨床においても各小児患者の年齢、体重又は症状等の状態に合わせて医師が適切な増量又は減量の方法を検討できるようにすることが重要と考える。以上より、OCT-101 試験で設定した本薬の具体的な増量・減量方法を添付文書で規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。「6.R.2 OCT-101 試験における用法・用量について」の項で述べたとおり、本薬投与時に対する TAK-491 投与時の本薬の相対的 BA（AUC 比）が成人と比較して小児で高い可能性が否定できないことから、OCT-101 試験で検討した用量範囲における日本人小児での本薬の曝露量は、AR14.001 試験で検討した用量範囲における外国人小児での本薬の曝露量と比較して相対的に低い可能性がある。しかしながら、OCT-101 試験において体重区分別に用法・用量が設定され、降圧目標に到達せず忍容性に問題がないと判断された場合に増量する規定で試験を実施した結果、治療期終了時の投与量は開始用量から最大用量の範囲で広く分布し、体重 50 kg 未満、50 kg 以上、及び全体集団において許容可能な安全性及び有効性が示されたことから（「7.R.2.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、OCT-101 試験で検討された用法・用量と同様とする申請用法・用量は妥当と判断する。また、本薬の用量調節の方法（用量幅）及び基準については、小児の高血圧症における治療実態を踏まえると個々の患者の状態に基づき判断することが重要とする申請者の説明は妥当であり、用法・用量又は用法・用量に関連する注意の項に本薬の用量調節の基準等を記載する必要はないと判断する。一方、用量調節を行う際の参考情報として、OCT-101 試験での規定を医療現場に情報提供することは有用と考えることから、添付文書の臨床成績の項で適切に情報提供する必要がある。以上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.6 6 歳未満の患者に対する本薬の開発について

申請者は、6 歳未満の患者に対する本薬の開発について、現在、2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験を実施中である旨説明している。

機構は、以下のように考える。ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎をはじめとする腎疾患、褐色細胞腫、クッシング症候群等が原因となっており、6 歳未満で高血圧を発症する小児患者も一定数存在するが、治療の選択肢が限られることから、当該患者を対象に本薬の開発を行うことの医療上の必要性は高い。現在実施中である 6 歳未満の小児を対象とした臨床試験を適切に完遂し、低年齢の高血圧症患者に対する用法・用量を速やかに追加することが望ましい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。OCT-101 試験における特に注目すべき有害事象の発現状況を踏まえ（「7.R.3.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における安全性プロファイルについて」の項参照）、6 歳以上の小児の高血圧症患者を対象とし、使用実態下での低血圧関連事象⁵⁾の発現状況等を検討することを目的として、観察期間 12 カ月、目標症例数 30 例（安全性評価症例数として）の特定使用成績調査を実施する。なお、OCT-101 試験において治験薬との因果関係が否定できない低血圧関連事象の発現割合が 22.2%（6/27 例）であったことから、30 例を収集することにより、低血圧関連事象の発現状況について一定の評価が可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の小児の高血圧症患者における使用経験は極めて限られていること、及び特に低血圧関連事象については、OCT-101 試験において高い割合で認められたことから（「7.R.3.1 6 歳以上の小児の高血圧症患者における安全性プロファイルについて」の項参照）、使用実態下での低血圧関連事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するとの申請者の方針は妥当と判断する。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 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験薬の被包（内袋を含む）等への記載事項の不備

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 6 歳以上の小児における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 ARB であり、6 歳以上の小児の高血圧症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、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] ①アジルバ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg、②同顆粒 1%
[一 般 名] アジルサルタン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年9月30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 臨床データパッケージ及び有効性について

国内で非盲検非対照試験である OCT-101 試験を実施し、その結果を海外の二重盲検比較試験である AR14.001 試験と比較した上で、AR14.001 試験の成績も利用して日本人小児における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能とした機構の判断、及び6歳以上の日本人小児の高血圧症患者において、年齢、性別、体重区分によらず本薬の有効性が期待できるとした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.2 臨床データパッケージ及び有効性について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

本薬の処方小児の高血圧治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われることが望ましく、現時点で小児に適用されている ARB 及び ACE 阻害薬と同様の注意を以て使用されることが妥当とした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.3 安全性について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、実臨床での腎機能障害関連事象や高カリウム血症関連事象の発現状況に関する情報を収集する必要があるとの意見が出されたことを踏まえ、製造販売後調査で腎機能障害(特に中等度以上)を有する小児患者での安全性、並びに腎機能障害関連事象及び高カリウム血症関連事象の発現状況等についても確認する計画とすることが適切と機構は判断した(審査報告(2)「1.4 医薬品リスク管理計画(案)について」の項参照)。

1.3 用法・用量について

申請用法・用量は妥当とした機構の判断、臨床で用量調節を行う際の参考情報として、OCT-101 試験での用量調節規定を添付文書の臨床成績の項で適切に情報提供する必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。また、OCT-101 試験ではスクリーニング時の体重が 20 kg 以上の患者が対象とされ

たことから、体重 20 kg 未満の患者に本薬を投与することの必要性について専門協議で議論された。専門委員より、実臨床では 6 歳以上であっても体格の小さい体重 20 kg 未満の患者に本薬の投与が必要となる可能性があることから、そのような患者も投与対象に含めることが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門協議の議論に加え、申請者が実施した PPK 解析から体重 20 kg 未満の 6 歳以上の小児に本薬 2.5 mg 又は 20 mg を投与したときの本薬の曝露量は、それぞれ成人に 5 mg 又は 40 mg を投与したときの本薬の曝露量と大きく異なることはないと推定されることを踏まえ、体重 20 kg 未満の小児での臨床試験成績は得られていないことを添付文書で適切に情報提供した上で、用法・用量には体重の下限を設定しないことが適切と判断した。

なお、専門委員より、顆粒剤により本薬 5 mg を投与可能であるが、小児の服薬アドヒアランスの観点からは剤形の選択肢が多いことが望ましく、今後、医療現場での必要性に応じて 5 mg 錠が医療現場に提供されることが期待されとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における小児等の項は以下のとおりとすることが適切と判断した。

〔用法・用量〕（抜粋）

<小児>

通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。

〔小児等〕（抜粋）

低出生体重児、新生児、乳児、6 歳未満の幼児又は体重 20 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

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.7 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における専門委員からの意見を踏まえ、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 26 に示す安全性検討事項を設定すること、表 27 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、並びに表 28 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 26：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
・低血圧関連事象 ・腎機能障害 ・高カリウム血症 ・肝機能障害 ・横紋筋融解症 ・血管浮腫 ・妊娠中の薬物曝露による胎児の障害	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 27：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
・小児の高血圧症患者を対象とした市販直後調査 ・特定使用成績調査「小児投与」	・小児の高血圧症患者を対象とした市販直後調査による情報提供

表 28：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療の使用実態下での本剤使用時の安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	6 歳以上の小児の高血圧症患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	安全性評価症例数として 30 例
主な調査項目	低血圧関連事象、腎機能障害関連事象、高カリウム血症関連事象、腎機能障害患者（特に中等度以上）における安全性

2. 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。本申請は新用量医薬品及び剤形追加に係る申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年、アジルバ顆粒 1%については、製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高血圧症

(変更なし)

[用法・用量]

＜成人＞

通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

＜小児＞

通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。

(②：下線部追加)

[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
A II	Angiotensin II	アンジオテンシン II
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
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AT ₁	Angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-48h}	—	投与後 0 時間から 48 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{tau, ss}	—	定常状態における投与間隔の AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	—	定常状態における C _{max}
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICH S11 ガイドライン	—	「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン」について」（令和 3 年 3 月 30 日付け薬生薬審発 0330 第 1 号）
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute	米国心臓、肺、血液研究所
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2z}	Terminal disposition phase half-life	見かけの終末消失相の消失半減期
TAK-491	—	アジルサルタン メドキシミルーカリウム塩
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _d /F	Volume of distribution for the central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積

含 量 違 い B E ガイドライン	—	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
機 構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本 薬	—	アジルサルタン
本 剤	—	アジルバ