

審査報告書

令和 6 年 7 月 3 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、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 5 年 10 月 20 日
[剤形・含量] ①1 錠中にアジルサルタン 10 mg 又は 20 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] 医療用医薬品 (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 2 歳以上 6 歳未満の小児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。

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1 mg/kg（最大2.5 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0.8 mg/kg（最大20 mg）とする。

（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 6 年 5 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、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 5 年 10 月 20 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にアジルサルタン 10 mg 又は 20 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。

通常、2 歳以上 6 歳未満の小児には、アジルサルタンとして 0.1 mg/kg (最大 2.5 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 0.8 mg/kg (最大 20 mg) とする。

(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	3
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	6
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	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[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 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、本薬の 10 mg 錠が 2014 年 3 月に承認され、さらに、2021 年 9 月に 6 歳以上の小児に対する用法・用量、及び本薬の顆粒剤が承認されている。

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、2024 年 3 月現在、欧米を含む 45 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、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相試験成績を主要な根拠として、10 mg 錠、20 mg 錠及び顆粒剤について、高血圧症における小児の用法・用量を追加する一変申請がなされた。

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り、新たな試験成績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

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2 歳以上 6 歳未満の日本人高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（Azilsartan-3004 試験）では、市販製剤と同一の顆粒剤が使用された。

臨床試験における本薬の血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定され、定量下限は 1 ng/mL 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±標準偏差で示す。

6.2.1 PPK 解析（CTD 5.3.3.5-1）

2 歳以上 6 歳未満の日本人高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（Azilsartan-3004 試験）、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）における被験者 94 例（健康被験者 52 例、高血圧症患者 42 例）から得られた 992 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、性別：男性 77 例、女性 17 例、年齢：22 [2, 35] 歳（中央値 [最小値, 最大値]、以下同順）、体重：56.5 [9.6, 80.0] kg、CL_{cr}：124 [37, 313] mL/min、eGFR：102 [39, 161] mL/min/1.73 m²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、Q/F、V_d/F 及び V_p/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。eGFR が CL/F、製剤（顆粒剤又は錠剤）¹⁾ が k_a 及び ALAG 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 Azilsartan-3004 試験及び OCT-101 試験の患者における本薬の PK パラメータについて、投与量及び体重区分別の結果はそれぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1：Azilsartan-3004 試験の患者における本薬の PK パラメータ（PPK 解析による推定値）

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{τ, ss} (ng・h/mL)
0.1	9	461±139	3011±1044
0.2	6	986±169	6158±2071
0.4	5	1909±338	11112±3245
0.8	2	3929.9, 4494.2 ^a	20250, 20280 ^a

a：個別値

表 2：OCT-101 試験の患者における本薬の 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	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{τ, ss} (ng・h/mL)
50 未満	2.5	22	348±120	2749±983
	5	14	723±295	5668±2252
	10	5	1384±553	12156±3708
	20	2	1274.8, 2562.0 ^a	20420, 21110 ^a
50 以上	5	5	434±151	2976±560
	10	4	831±337	5555±787
	20	3	1723±812	11857±590
	40	1	4480 ^a	25050 ^a

a：個別値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 Azilsartan-3004 試験における用法・用量について

申請者は、Azilsartan-3004 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第Ⅲ相試験（OCT-101 試験）では、成人に本薬 5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度又はやや下回る程度の曝露量が得られる用量として、体重 50 kg 以上の場合は本薬 5、10、20 及び 40 mg、体重 50 kg 未満の場合は、本薬 2.5、5、10 及び 20 mg の 1 日 1 回投与を設定した。OCT-101 試験の結果、想定していた本薬の曝露量が得られ、有効性及び安全性の観点から当該用量は妥当と判断されたことから（「アジルバ錠 10 mg 他」

¹⁾ Azilsartan-3004 試験では顆粒剤、CPH-103 試験では錠剤、OCT-101 試験では 2.5 mg は顆粒剤、その他の用量は錠剤、CPH-101 試験では錠剤が使用された。

審査報告書（令和 3 年 8 月 5 日付け）参照）、Azilsartan-3004 試験においても、成人に本薬 5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と同程度又はやや下回る程度の曝露量が得られる用量を設定することとした。

2 歳以上 6 歳未満の小児に本薬 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8 及び 1.0 mg/kg を単回投与したときの曝露量を 6 歳以上の小児に対する用法・用量を追加する一変申請時に構築された PPK モデル（「アジルバ錠 10 mg 他」審査報告書（令和 3 年 8 月 5 日付け）参照）を用いて推定した結果、本薬 0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg を単回投与したときの曝露量は、それぞれ健康成人に本薬 5²⁾、10、20 及び 40 mg を投与したときの曝露量と同程度又はやや下回ると推定された（図 1）。以上の検討を踏まえ、Azilsartan-3004 試験における本薬の用量を 0.1～0.8 mg/kg と設定した。

また、体重 25 kg を超える 2 歳以上 6 歳未満の小児に投与したときの投与量が、体重 50 kg 未満の 6 歳以上の小児の推奨用量（2.5～20 mg）を超えることがないように、Azilsartan-3004 試験では、本薬 0.1 mg/kg（2.5 mg を超えない）、0.2 mg/kg（5.0 mg を超えない）、0.4 mg/kg（10 mg を超えない）及び 0.8 mg/kg（20 mg を超えない）と用量の上限を設定した。

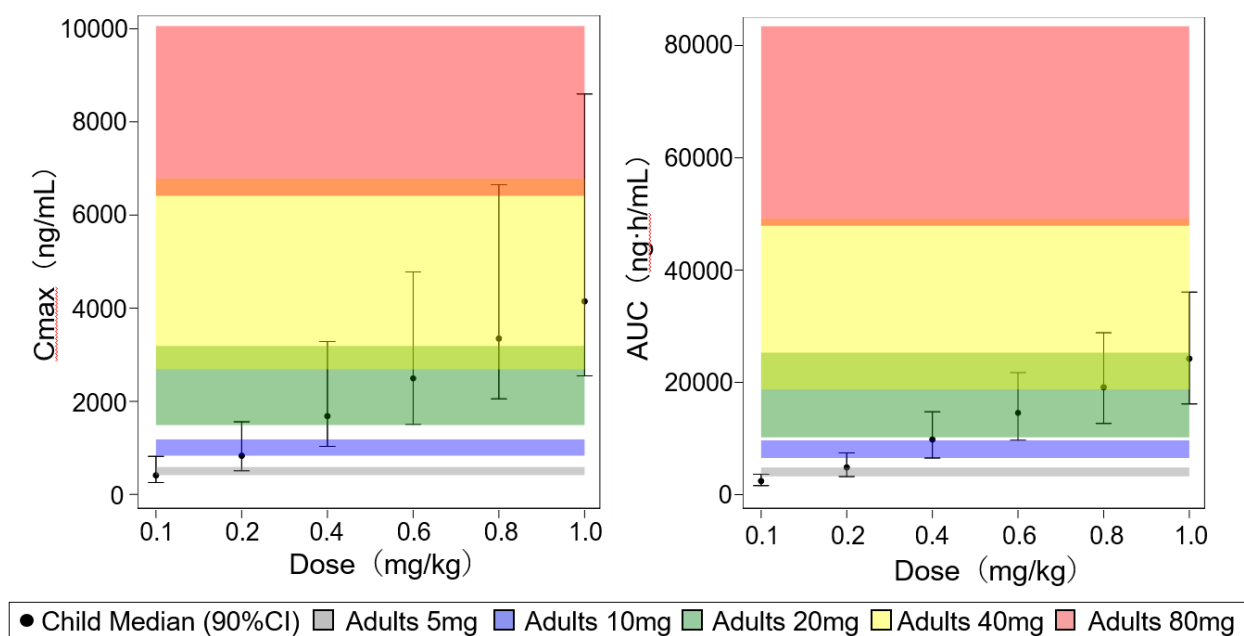


図 1：2 歳以上 6 歳未満の小児における本薬の C_{max} と AUC（PPK 解析による推定値）と健康成人における本薬の C_{max} と AUC（最小値－最大値）の比較

Azilsartan-3004 試験で得られた血漿中本薬濃度データも含めて構築された PPK モデルを用いて推定された 2 歳以上 6 歳未満の小児の曝露量（表 1）は、OCT-101 試験における 6 歳以上の小児の本薬の曝露量（表 2）と同様に成人と同程度又はやや下回る程度であり、PK の観点から Azilsartan-3004 試験で設定した用量の妥当性が確認されたと考える。

機構は、提出された試験成績及び検討内容を踏まえると、Azilsartan-3004 試験で設定された本薬の用法・用量は、PK の観点から妥当であったと考える。

²⁾ 本薬の PK が線形であることを踏まえ、10 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC に基づき推定された。

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 3 に示す 3 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）。なお、国内第Ⅲ相試験（OCT-101 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AR14.001 試験）については、6 歳以上の小児の高血圧症に係る本薬の承認申請時に評価済みであることから（「アジルバ錠 10 mg 他」審査報告書（令和 3 年 8 月 5 日付け）参照）、試験の概略の記載を省略した。

表 3：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	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	Azilsartan-3004	Ⅲ	2 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者	9 例	本薬 0.1 mg/kg（2.5 mg を超えない）1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 0.2 mg/kg（5 mg を超えない）、0.4 mg/kg（10 mg を超えない）及び 0.8 mg/kg（20 mg を超えない）の 1 日 1 回へ漸増	安全性 有効性 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	TAK-491 群：TAK-491 10 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、投与 ■ 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 ■ 週目以降はそれぞれ 50 又は 100 mg に増量	有効性 安全性
					中断期：■ 例	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と同一	
					長期非盲検期：■ 例	TAK-491 10 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、投与 ■ 週以降は最大 40 mg（体重 50 kg 未満）又は 80 mg（体重 50 kg 以上）まで漸増可能	

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（Azilsartan-3004 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2021 年 5 月～2023 年 12 月）

2 歳以上 6 歳未満の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 を検討することを目的として、単盲検観察期及び非盲検治療期からなる非対照試験が国内 8 施設で実施された（目標症例数：治療期移行例として 10 例³⁾）。

主な選択基準は、以下に該当する 2 歳以上 6 歳未満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」（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））の 95 パーセンタイル以上（本態性高血圧症）又は 90 パーセンタイル以上（二次性高血圧症）で、かつ下記の基準を満たす。
 - 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。

³⁾ 本試験の主要な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。

- 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し、加えて、本態性高血圧症の場合は、スクリーニング開始前1年以内に、食事及び運動による非薬物療法を3カ月以上実施しても高血圧が持続している。

観察期（1～4週間）には、プラセボを1日1回経口投与することとされた。

治療期（52週間）には、0.1 mg/kg（2.5 mg を超えない）を開始用量として本薬を1日1回経口投与することとされ、2、4又は8週時（血圧をさらに下げる必要があると治験担当医師が判断した場合、規定外の6週の来院時も可能）に、忍容性に問題がないと判断され、降圧目標⁴⁾に到達していなかった場合に、治験担当医師の判断により0.2 mg/kg（5 mg を超えない）、0.4 mg/kg（10 mg を超えない）及び0.8 mg/kg（20 mg を超えない）と段階的に増量することが可能とされた。本薬の増量により忍容性に問題が認められた場合は、本薬を段階的に減量することとされた。

観察期開始時に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担当医師が判断した場合、観察期開始時と同一の用法・用量で1剤の降圧薬のみ併用可能とされた。なお、治療期12週以降に本薬0.8 mg/kgを投与しても降圧目標に到達しない場合は、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。

登録された11例のうち、9例（2歳：2例、3歳：3例、4歳：2例、5歳：2例）が治療期に移行し、治験薬が投与された。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2例であり、中止理由は、いずれも「その他」⁵⁾であった。治療期終了時の本薬の投与量別の割合は、本薬0.1 mg/kg 33.3%（3例）、0.2 mg/kg 11.1%（1例）、0.4 mg/kg 33.3%（3例）及び0.8 mg/kg 22.2%（2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⁴⁾を達成した患者の割合に基づき評価され、それぞれの結果は表4及び表5のとおりであった。

表4：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（FAS）

	診察室トラフ時 座位 DBP (mmHg)	診察室トラフ時 座位 SBP (mmHg)
ベースライン ^a	67.7±5.48	111.0±7.63
12週時の測定値 ^a	56.8±8.74	103.0±6.89
12週時のベースラインからの変化量 ^c	-10.9±11.04	-8.0±6.73
52週時の測定値 ^b	51.8±6.24	98.0±13.91
52週時のベースラインからの変化量 ^c	-14.8±8.39	-10.9±8.30

平均値±標準偏差

a：9例、b：6例

c：変化量の算出にあたって欠測値はLOCF法により補完された。

⁴⁾ 本態性高血圧症では「米国小児高血圧ガイドラインにおける50パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値」（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））の各年齢の血圧基準値の95パーセンタイル未満、二次性高血圧症では同基準値の90パーセンタイル未満とされた。

⁵⁾ 降圧薬不要1例、BKウイルス感染による腎不全1例

表 5：診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP が降圧目標⁴⁾ を達成した患者の割合 (FAS)

	全体 (9 例)
12 週時	44.4 (4)
52 週時	44.4 (4)

% (例数)

欠測値は LOCF 法により補完された。

安全性について、20%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6：有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	全体 (9 例)
すべての有害事象	100 (9)
上咽頭炎	77.8 (7)
気管支炎	22.2 (2)
COVID-19	22.2 (2)
胃腸炎	22.2 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 4 例 (COVID-19、蛋白尿・COVID-19・急性腎障害、コロナウイルス感染、大腸炎各 1 例) 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。本邦において、小児に対する用法・用量が承認されている本薬以外の降圧薬のうち、6 歳未満の小児に対する用法・用量が承認されている降圧薬はカンデサルタン及びエナラプリルのみであるものの、小児の高血圧症に対する薬物療法は、年齢によらず、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、他のクラスの降圧薬との併用投与が検討される。本邦の診療ガイドライン (高血圧治療ガイドライン 2019 等) において、ARB は小児の高血圧症患者に対する薬物療法の重要な選択肢として位置付けられ、ARB の中でも本薬は、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、適切な用法・用量が検討されており、加えて、顆粒剤の剤形も有することから、錠剤の服用が困難な小児患者に対して有用な治療選択肢になり得る。

以上より、本薬は既存の降圧薬と同様、2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症における薬物療法の選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。本邦において、6 歳未満の高血圧症患者数に関する詳細な疫学データは得られていないものの、日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会が実施した 16 歳未満の患者を対象としたカンデサルタンの使用実態調査では、登録された 372 例のうち 136 例 (36.6%) は 6 歳未満の患者であったことから、6 歳未満の患者に対する降圧薬に一定の医療ニーズがあることが示唆されている。小児の高血圧症は、成人の高血圧症と比較して二次性高血圧症の割合が高く (5~8 割程度)、低年齢の小児ではその割合がさらに高くなり、幼児期~6 歳における高血圧症は主に腎実質性疾患、大動

脈縮窄症及び腎動脈狭窄による二次性高血圧症とされている（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））。小児の高血圧症のうち、①症候性高血圧、②二次性高血圧、③高血圧に伴う標的臓器障害（左室肥大、高血圧性眼症、腎瘢痕等）の合併、④糖尿病や慢性腎疾患に合併する高血圧、及び⑤非薬物治療（食事・運動療法）後も持続する高血圧が、薬物療法の適応とされている（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））。高血圧症の原因疾患に対する治療が行われても、高血圧が持続すれば心血管障害や腎障害等の臓器障害をきたす可能性があり、生活の質及び予後に重大な影響を及ぼすという病態は成人と同様であり、早期からの適切な血圧管理を要するという治療方針も成人と小児で大きな相違はない。

本薬は、国内外で実施された OCT-101 試験及び AR14.001 試験の成績に基づき 6 歳以上の小児の高血圧症患者に対する用法・用量が既に承認され、臨床使用されており、今般、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児の高血圧症患者を対象に実施された Azilsartan-3004 試験の結果、有効性及び許容可能な安全性が確認された（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。日本人の低年齢小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験における有効性及び安全性の検討結果に基づき、当該患者に対する用法・用量の適切性が評価されたことは重要であり、さらに本薬は低年齢の小児患者への投与可能な剤形を有することも考慮すると、本薬を 2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症治療で使用する薬剤の選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 開発計画について

申請者は、2 歳以上 6 歳未満の小児に対する開発計画について、以下のように説明した。本邦において小児の血圧健診より高血圧と判定される割合は、中学生、小学校高学年、小学校低学年の順に低下することが報告されている（血圧 2014; 21: 836-40）ことから、臨床試験の対象となる 6 歳未満の小児の患者数はさらに少ないと考えた。したがって、適切な対照群を設定し、統計学的な有効性評価が可能な規模の臨床試験の実施は困難と考え、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児の高血圧症患者を対象に非盲検非対照試験（Azilsartan-3004 試験）を実施した上で、6 歳以上の小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験（OCT-101 試験）の成績を利用することにより、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児における本薬の有効性及び安全性の評価を行うこととした。ただし、非盲検非対照試験として実施されることを踏まえ、有効性評価におけるバイアスを可能な限り低減するため、DBP 及び SBP に影響しうる要因（プラセボ効果、前治療又は併用薬として投与された他の降圧薬の影響等）に係る規定を設けることとした。

6 歳以上の小児患者の試験成績を利用して、2 歳以上 6 歳未満の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の妥当性については、以下のように考える。

内因性要因について、乳幼児（28 日目から 23 カ月目）の期間に肝及び腎クリアランスが急速に成熟し続け、2 歳以上では十分に成熟していることから（ICHE11 ガイドライン）、2 歳以上 6 歳未満の小児と 6 歳以上の小児でクリアランスに大きな違いはないと考えた。また、小児における高血圧症の種類は、低年齢になるほど、本態性高血圧症の割合が減少し、二次性高血圧症が増加するとされている（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））ものの、6 歳以上の小児の高血圧症患者を対象とした OCT-101 試験では高血圧症の種類の違いは本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示されている（「アジルバ錠 10 mg 他」審査報告書（令和 3 年 8 月 5 日付け）参照）。外因性要因について、2 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上の小児の高血圧症に対する治療方針に大きな違いはなく（高血圧治療ガイドライン 2019）、有効性及び安全性に影響する要因はない。

Azilsartan-3004 試験の結果、2 歳以上 6 歳未満の小児における本薬の曝露量は、6 歳以上の小児と同様であり（表 1 及び表 2）、各用量での曝露量は成人と同程度又はやや下回る程度であった。有効性について、Azilsartan-3004 試験と OCT-101 試験における診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP は、いずれの試験でもベースラインと比較して低下し、2 歳以上 6 歳未満の小児と 6 歳以上の小児で降圧目標を達成した患者の割合は同程度であった（「7.R.3 有効性について」の項参照）。また、上記の試験間で安全性プロファイルに明確な違いは認められなかった（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

なお、患者背景について、成長に伴い変動する要因（身長、体重、BMI、並びにベースラインの座位 DBP 及び SBP）、高血圧症の種類に Azilsartan-3004 試験と OCT-101 試験で違いが認められたものの（表 7）、上述のとおり、OCT-101 試験における検討に基づき、高血圧症の種類の違いは本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考える。

表 7：Azilsartan-3004 試験及び OCT-101 試験の患者背景の分布

		Azilsartan-3004 試験 (9 例)	OCT-101 試験 (27 例)
性別	男性	55.6 (5)	63.0 (17)
	女性	44.4 (4)	37.0 (10)
年齢 (歳) ^{a, b}		3.4±1.13	9.7±2.91
		3.0 [2, 5]	9.0 [6, 15]
身長 (cm) ^a		99.2±11.98	134.3±17.26
体重 (kg) ^{a, b}		16.01±3.993	37.83±15.180
		15.20 [9.6, 22.0]	34.60 [18.8, 79.5]
BMI (kg/m ²) ^a		16.04±1.259	20.32±4.513
高血圧症の種類	本態性高血圧症	0	11.1 (3)
	二次性高血圧症	100 (9)	88.9 (24)
座位 SBP (mmHg) ^a		111.0±7.63	125.7±12.89
座位 DBP (mmHg) ^a		67.7±5.48	72.0±13.43
観察期開始前の RAAS 阻害薬使用	あり	22.2 (2)	22.2 (6)
	なし	77.8 (7)	77.8 (21)
治療期開始時の 降圧薬使用	あり	11.1 (1)	11.1 (3)
	なし	88.9 (8)	88.9 (24)
ベースライン eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30～59	11.1 (1)	7.4 (2)
	60～89	22.2 (2)	29.6 (8)
	90 以上	66.7 (6)	63.0 (17)

% (例数)

a：平均値±標準偏差、b：中央値 [最小値, 最大値]

以上より、Azilsartan-3004 試験と OCT-101 試験の結果の類似性を評価した上で、6 歳以上の小児の高血圧症患者を対象とした臨床試験成績を 2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症患者における本薬の有効性の説明に利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本邦では、50 歳以上の男性及び 60 歳以上の女性における高血圧症有病率が 50%を超えている（NIPPON DATA80/90/2010/2020; 2019）のに対し、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の報告（肥満研究 2005; 11: 69-73）、及び小児の高血圧症の疫学研究のメタアナリシスにおいて高血圧症の有病率は約 3%であったこと（Hypertens Res 2017; 40: 496-503）から、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。小児の高血圧症患者が少数であることに加え、2 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者はさらに少ないことが想定されること等から、プラセボ又は実薬を対照に統計学的な評価が可能な規模の症例数を確保

することは困難と考え、Azilsartan-3004 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。一方で、有効性評価におけるバイアスを低減するために一定の方策が講じられていること、有効性の主な評価項目はいずれも客観的な評価項目であること等を考慮すると、Azilsartan-3004 試験の結果に基づき、小児の高血圧症患者に対する本薬の有効性について一定の評価は可能であると判断する。

また、2 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上の小児の高血圧症患者の間で内因性及び外因性要因は類似していること、並びに OCT-101 試験と Azilsartan-3004 試験で同じ有効性評価項目が設定されていたことを踏まえると、Azilsartan-3004 試験と OCT-101 試験の結果の類似性を確認した上で、OCT-101 試験の成績を利用して 2 歳以上 6 歳未満の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。

7.R.3 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。Azilsartan-3004 試験では、主な有効性評価項目である診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP は、投与 12 週時及び 52 週時のいずれにおいてもベースラインと比較して低下し、治療期終了（52 週後）まで降圧効果が持続することが示された（「7.1.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

Azilsartan-3004 試験及び OCT-101 試験の投与 12 週時及び 52 週時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、並びに降圧目標を達成した患者の割合は、表 8 のとおりであり、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 8：Azilsartan-3004 試験及び OCT-101 試験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、並びに診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP が降圧目標を達成した患者の割合（FAS）

	Azilsartan-3004 試験 (9 例)	OCT-101 試験 (27 例)
12 週時		
DBP のベースラインからの変化量 (mmHg) ^a	-10.9±11.04	-13.9±13.24
SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) ^a	-8.0±6.73	-12.4±10.33
降圧目標を達成した患者の割合 ^b	44.4 (4)	63.0 (17)
52 週時		
DBP のベースラインからの変化量 (mmHg) ^a	-14.8±8.39	-10.9±13.23
SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) ^a	-10.9±8.30	-10.0±11.47
降圧目標を達成した患者の割合 ^b	44.4 (4)	40.7 (11)

a：平均値±標準偏差、b：%（例数）
欠測値は LOCF 法により補完された。

また、Azilsartan-3004 試験の投与 12 週時における患者背景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は表 9 のとおりであった。

表 9 : Azilsartan-3004 試験の投与 12 週時における患者背景別の
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 (FAS)

		例数	診察室トラフ時 座位 DBP (mmHg)	診察室トラフ時 座位 SBP (mmHg)
全体集団		9	-10.9±11.04	-8.0±6.73
性別	男性	5	-9.4±13.83	-8.4±8.35
	女性	4	-12.8±7.85	-7.5±5.20
年齢	3 歳以下	5	-7.8±12.28	-7.4±7.83
	4 歳以上	4	-14.8±9.39	-8.8±6.13
高血圧症の種類	本態性高血圧症	0	—	—
	二次性高血圧症	9	-10.9±11.04	-8.0±6.73
観察期開始前の RAAS 阻害薬使用	あり	2	-7.0, -5.0 ^a	-4.0, -3.0 ^a
	なし	7	-12.3±12.32	-9.3±7.18
治療期開始時の 降圧薬使用	あり	1	-5.0 ^a	-4.0 ^a
	なし	8	-11.6±11.56	-8.5±7.01
ベースライン eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30～59	1	-7.0 ^a	-3.0 ^a
	60～89	2	-20.0, -13.0 ^a	-21.0, -7.0 ^a
	90 以上	6	-9.7±13.14	-6.8±5.64

平均値±標準偏差、a：個別値
欠測値は LOCF 法により補完された

以上より、2 歳以上 6 歳未満の高血圧症患者において本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。Azilsartan-3004 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、12 週及び治療終了時 (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が認められ、投与された患者のうち 44.4%で降圧目標の達成が得られた。降圧目標を達成しなかった患者については、それぞれの患者の症例経過を確認した結果、患者の状態、DBP 又は SBP のいずれかで降圧目標が達成されたこと等により、治験担当医師の判断で本薬の増量が行われなかったためと考えられ、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。

また、Azilsartan-3004 試験に組み入れられた個別症例の成績も精査した結果、年齢、性別、基礎疾患等の患者背景の違いにより降圧効果に大きな差異は認められていないと判断した。

以上の検討結果に加えて、下記の点を踏まえると、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児の高血圧症患者において、本薬の有効性が期待できると判断する。

- 成人及び 6 歳以上の小児の高血圧症患者において本薬の有効性が確立しており、Azilsartan-3004 試験で得られた有効性の結果は、6 歳以上の高血圧症患者を対象とした OCT-101 試験の結果と大きく異なるものではなかったこと (表 8)
- Azilsartan-3004 試験の用法・用量で本薬を 2 歳以上 6 歳未満の小児に投与したとき、成人や 6 歳以上の小児に承認用法・用量で投与したときと同程度又はやや下回る程度の曝露量が得られると考えられること (「6.R.1 Azilsartan-3004 試験における用法・用量について」の項参照)

7.R.4 安全性について

申請者は、2 歳以上 6 歳未満の小児と 6 歳以上の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、以下のように説明した。Azilsartan-3004 試験 (治療終了時 (投与 52 週) まで)、OCT-101 試験 (治療終了時 (投与 52 週) まで)、及び 6 歳以上 18 歳未満の外国人小児の高血圧症患者を対象とした AR14.001

試験⁶⁾（長期非盲検期）のいずれかの試験で 20%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10：Azilsartan-3004 試験、OCT-101 試験及び AR14.001 試験のいずれかの試験で 20%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Azilsartan-3004 試験 (9 例)	OCT-101 試験 (27 例)	AR14.001 試験 (例)
すべての有害事象	100 (9)	88.9 (24)	43.1 ()
上咽頭炎	77.8 (7)	40.7 (11)	4.1 ()
胃腸炎	22.2 (2)	14.8 (4)	2.5 ()
気管支炎	22.2 (2)	3.7 (1)	0.5 ()
COVID-19	22.2 (2)	0	0

発現割合％（発現例数）

また、既承認時に注意が必要とされた有害事象である低血圧関連事象⁷⁾、高カリウム血症関連事象⁸⁾、腎機能障害関連事象⁹⁾、肝機能障害関連事象¹⁰⁾、横紋筋融解症¹¹⁾及び血管浮腫¹²⁾の発現状況は、表 11 のとおりであった。このうち、重篤な有害事象は、いずれも腎機能障害関連事象であり、Azilsartan-3004 試験で 11.1%（1/9 例：急性腎障害・蛋白尿）、OCT-101 試験で 3.7%（1/27 例：急性腎障害）に認められ、急性腎障害はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬休薬後に回復した。

⁶⁾ 投与 0～6 週の二重盲検期（TAK-491 又はロサルタンが投与された）、投与 6～8 週の中断期、投与 8～52 週の長期非盲検期（TAK-491 を 10 mg から投与開始し、投与 12 週以降は 40 又は 80 mg まで増量可能で、降圧目標を達成するまで必要に応じて RAAS 阻害薬、アリスキレン以外の降圧薬の投与が可能とされた）からなる試験。

⁷⁾ 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、処置後低血圧、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、低血圧クリーゼ

⁸⁾ MedDRA PT：血中カリウム増加、高カリウム血症

⁹⁾ MedDRA SMQ：急性腎不全（広域）

¹⁰⁾ MedDRA SMQ：薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）

¹¹⁾ MedDRA SMQ：横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）

¹²⁾ MedDRA SMQ：血管浮腫（狭域）

表 11：既承認時に注意が必要とされた有害事象（安全性解析対象集団）

	Azilsartan-3004 試験 (9 例)	OCT-101 試験 (27 例)	AR14.001 試験 (■ 例)
低血圧関連事象	11.1 (1)	25.9 (7)	3.0 (■)
低血圧	11.1 (1)	3.7 (1)	1.0 (■)
浮動性めまい	0	11.1 (3)	2.0 (■)
体位性めまい	0	3.7 (1)	0
失神	0	3.7 (1)	0.5 (■)
起立性低血圧	0	3.7 (1)	0
高カリウム血症関連事象	0	3.7 (1)	1.5 (■)
高カリウム血症	0	3.7 (1)	1.5 (■)
腎機能障害関連事象	22.2 (2)	18.5 (5)	0.5 (■)
急性腎障害	11.1 (1)	3.7 (1)	0
蛋白尿	11.1 (1)	0	0
腎機能障害	11.1 (1)	7.4 (2)	0
血中クレアチニン増加	0	7.4 (2)	0.5 (■)
尿中蛋白陽性	0	3.7 (1)	0
肝機能障害関連事象	0	0	1.0 (■)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.5 (■)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.5 (■)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.5 (■)
横紋筋融解症	0	0	0
血管浮腫	0	3.7 (1)	0
蕁麻疹	0	3.7 (1)	0

発現割合%（発現例数）

2 歳以上 6 歳未満の小児と 6 歳以上の小児との間で発現した有害事象に大きな違いは認められず、2 歳以上 6 歳未満の小児で認められた事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度で、転帰が回復又は軽快であり、投与量の増加及び投与期間の延長に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。以上より、2 歳以上 6 歳未満の小児と 6 歳以上の小児との間における本薬の安全性に大きな違いはないと考える。

なお、本薬及び TAK-491 の製造販売後における小児の使用例（データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ■ 日）、及び公表論文を調査した¹³⁾ 結果、本薬又は TAK-491 を使用した小児が数例確認されたものの、いずれも安全性に関する明確なシグナルは検出されなかった。

機構は、以下のように考える。Azilsartan-3004 試験及び本薬の 6 歳以上の高血圧症患者を対象とした国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、製造販売後に得られた安全性情報等について検討した結果より、現時点で 2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症患者で 6 歳以上の小児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。また、「7.R.3 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、2 歳以上 6 歳未満の小児の高血圧症患者における本薬の安全性は臨牀的に許容可能と判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。Azilsartan-3004 試験では、小児患者の大部分が腎機能障害を合併していることを踏まえ、OCT-101 試験と同様に、本薬を低用量から開始し、

¹³⁾ 検索日時：2024 年 1 月 9 日、検索式：((azilsartan) OR (azilva) OR (edarbi) AND ((child[MeSH Terms]) OR (pediatric[MeSH Terms]) OR (adolescent[MeSH Terms]))

患者の状態を確認しながら増量することとした。投与量は、成人の承認用法・用量での曝露量と同程度又はやや下回る程度の曝露量が得られるように 0.1～0.8 mg/kg と設定した（「6.R.1 Azilsartan-3004 試験における用法・用量について」参照）。Azilsartan-3004 試験では、すべての患者で 0.1 mg/kg から投与が開始され、当該用量で診察室トラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの低下及び降圧効果の継続が認められた患者が一定数存在し、安全性に大きな問題は認められなかった。加えて、0.8 mg/kg までは増量が必要な患者が一定数認められ、当該患者で忍容性は良好であった。したがって、2 歳以上 6 歳未満の小児に対する本薬の申請用法・用量について、Azilsartan-3004 試験と同様に、本薬 0.1 mg/kg（最大 2.5 mg）を 1 日 1 回で経口投与から開始し、1 日最大量は 0.8 mg/kg（最大 20 mg）と設定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。Azilsartan-3004 試験では「6.R.1 Azilsartan-3004 試験における用法・用量について」の項の検討に基づき、体重あたりの用法・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治験担当医師の判断で増量可能な規定で試験が実施された結果、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、許容可能な安全性及び有効性が示されたことから（「7.1.1 国内第Ⅲ相試験」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、本薬の推奨用法・用量を Azilsartan-3004 試験と同じ用法・用量とすることは妥当と判断する。

なお、本薬の用量調節の方法については、6 歳以上の小児患者と同様に個々の患者の状態に応じて判断することが適切であるものの、用量調節を行う際の参考情報として、Azilsartan-3004 試験での用量調節の規定を添付文書の臨床成績の項に記載し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.2 投与対象の年齢について

申請者は、本薬の投与対象の年齢を 2 歳以上とすることの妥当性について、以下のように説明した。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、回復性を示さない水腎症に関連する腎症及び乳頭浮腫、並びに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が認められた（「アジルバ錠 10 mg 他」審査報告書（令和 3 年 8 月 5 日付け）参照）。当該所見について、21 日齢以降のラットで認められなかったこと、ラットの腎臓及び心血管系では約 21～25 日齢までが成長及び機能的成熟の活発な時期とされていること（ICH S11 ガイドライン）等から、形態学的及び機能的に未熟な腎臓及び心臓で本薬の薬理作用の影響が強く発現したことに起因すると考えられた。一方で、ヒトでは、腎臓及び心血管系における成長及び機能的成熟の活発な時期は離乳までとされ（ICH S11 ガイドライン）、また、腎臓の構造的な発達は生後 52 週、機能的な発達は生後 104 週までに完了すると報告されている（Birth Defects Res 2017; 109: 1243-56）ことから、7 及び 14 日齢ラットで認められた所見が、2 歳以上の小児への投与において問題となる可能性は低いと考えた。以上の検討を踏まえて、2 歳以上 6 歳未満の小児を対象に Azilsartan-3004 試験を実施した結果、本薬による有効性が示唆され、安全性に大きな問題が認められなかったことから、当該試験の設定のとおり、用法・用量に「2 歳以上」と明記することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。臓器が未成熟な時期の幼若ラットを用いた毒性試験において腎臓及び心臓の毒性所見が認められたことを踏まえ、Azilsartan-3004 試験の対象年齢をヒトにおいて腎臓及び心臓が形態学的及び機能的に十分発達していると想定される年齢である 2 歳以上の患者にしたことは妥当である。Azilsartan-3004 試験において新たな安全性上の懸念は認められなかった（「7.R.4 安全性につ

いて」の項参照）ことから、当該試験の設定のとおり、用法・用量に「2 歳以上」と明記することは妥当と判断する。

「7.R.5.1 用法・用量の妥当性」及び「7.R.5.2 投与対象の年齢について」の項における検討を踏まえ、本薬の用法・用量を以下のように申請どおり設定することが適切と判断する。

[用法・用量（本一変申請に係る用法・用量の抜粋）]

通常、2 歳以上 6 歳未満の小児には、アジルサルタンとして 0.1 mg/kg（最大 2.5 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 0.8 mg/kg（最大 20 mg）とする。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下の点を考慮すると、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動を実施するとして申請者の方針は妥当と判断する。

- 2 歳以上 6 歳未満の小児に本薬を投与した際の本薬の曝露量は、6 歳以上の小児の曝露量の範囲を超えないと考えられること。
- 2 歳以上 6 歳未満の小児を対象とした臨床試験と 6 歳以上の小児を対象とした臨床試験で安全性プロファイルが大きく異なること。

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 5.3.5.2-2）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 2 歳以上 6 歳未満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、2 歳以上 6 歳未満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。

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 6 年 7 月 3 日

申請品目

[販 売 名] アジルバ錠 10 mg、同錠 20 mg、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 5 年 10 月 20 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本薬の臨床的位置付け、開発計画、有効性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

専門委員より、以下の意見が出された。ACE 阻害薬及び ARB を投与している小児のうち、特に低年齢の小児では、脱水時に急性腎障害の発現リスクが高まることが報告されている (Eur J Pediatr 2016; 175: 631-7)。本薬の添付文書において、小児の高血圧症に対する適応を有する他の ARB と同様に、腎機能に影響を及ぼす状態 (発熱、脱水) の患者に投与する場合は注意する必要がある旨の注意喚起がなされているが、本一変申請の対象となる 2 歳以上 6 歳未満の小児に対する本薬の投与に際しては、脱水時に特に慎重な観察が必要であることについて注意喚起することが適切である。

機構は、Azilsartan-3004 試験において、他の ARB と比較して、本薬で特に注意喚起が必要となるような安全性上の懸念は示されていないことを踏まえると、本薬の添付文書は、小児の高血圧症に対する適応を有する他の ARB と同様の内容とすることが適切であり、低年齢の小児で、脱水時には特に慎重な観察を行い、必要に応じて本薬の中断も検討することについては、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上の機構の判断、及び審査報告 (1) 「7.R.4 安全性について」の項に示した機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、資材等を用い適切に医療現場に情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.2 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」の項における検討の結果、2歳以上6歳未満の高血圧症における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表12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が適切と判断した。

表12：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		

今般の一変申請において変更なし

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。なお、再審査期間は残余期間（令和7年9月26日まで）と設定する。

[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。

通常、2歳以上6歳未満の小児には、アジルサルタンとして0.1 mg/kg（最大2.5 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0.8 mg/kg（最大20 mg）とする。

(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
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALAG	Absorption lag time	吸収のラグタイム
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 _{τ, ss}	—	定常状態における投与間隔の AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
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
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
ICH E11 ガイドライン	—	「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審発第 1334 号）
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）
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
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
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
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
TAK-491	—	アジルサルタン メドキシミルーカリウム塩
V _c /F	Apparent 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

V _p /F	Apparent volume of distribution for the peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
アリスキレン	—	アリスキレンフマル酸塩
一変申請	—	医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
エナラプリル	—	エナラプリルマレイン酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
カンデサルタン	—	カンデサルタン シレキセチル
本薬	—	アジルサルタン
ロサルタン	—	ロサルタンカリウム