

CTD 2.5 臨床に関する概括評価

カルディオテンシン錠50mg（抗高血圧薬・ARB）

2.5.1 製品開発の根拠

本態性高血圧症は日本の成人の約30%が罹患する重要な疾患であり、脳卒中・心筋梗塞の主要なリスク因子である。本剤は選択的AT1受容体拮抗薬（ARB）として、レニン-アンジオテンシン系を抑制し降圧効果を発揮する。既存ARBと比較して1日1回投与で24時間安定した降圧効果を示すことが非臨床試験で確認された。

2.5.2 生物薬剤学

錠剤50mg製剤を選択。バイオアベイラビリティは約65%。

2.5.3 臨床薬理

Phase I試験（健康成人24名）：

単回投与：10-200mg（用量比例的なPK）

反復投与：50mg×14日（定常状態到達）

薬物動態パラメータ（50mg単回投与）：

Cmax: 185 ± 32 ng/mL

Tmax: 2.5 ± 0.8 時間

T1/2: 8.5 ± 1.2 時間

AUC0-24: 1850 ± 280 ng・h/mL

薬力学：用量依存的な血圧低下（10-100mg）

薬物相互作用：CYP3A4基質、ワルファリンとの相互作用なし

2.5.4 有効性の概括評価

Phase II試験（用量設定試験）：

対象：本態性高血圧症患者150名

デザイン：無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

用量群：25mg、50mg、100mg、プラセボ（各群n=37-38）

投与期間：12週間

主要評価項目：12週後の診察室収縮期血圧変化量

結果：

25mg群：-10.2 ± 7.5 mmHg

50mg群：-14.8 ± 8.1 mmHg（プラセボ群との差 $p < 0.001$ ）

100mg群：-15.1 ± 7.9 mmHg（50mg群との差 NS）

結論：50mgが最適用量（100mgで追加効果なし）

Phase III試験（検証試験）：

対象：本態性高血圧症患者420名

デザイン：無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

用量：50mg 1日1回vs プラセボ（各群n=210）

投与期間：12週間

主要評価項目：12週後の診察室収縮期血圧変化量

薬剤群：-15.2 ± 8.3 mmHg

プラセボ群：-3.1 ± 7.8 mmHg

群間差：-12.1 mmHg (95%CI: -13.8 to -10.4, $p < 0.001$)

副次評価項目：

家庭血圧変化量：-12.8 mmHg vs -2.9 mmHg ($p < 0.001$)

降圧目標達成率（<140/90）：68.3% vs 22.1% ($p < 0.001$)

サブグループ解析：年齢・性別・併存疾患で一貫した有効性

統計解析：ANCOVA（ベースライン調整）、ITT解析、LOCF法

2.5.5 安全性の概括評価

Phase III試験における安全性プロファイル:

有害事象発現率:

薬剤群: 23.4% (49/210例)

プラセボ群: 18.7% (39/210例)

主な有害事象（薬剤群）:

頭痛: 6.2% (13例)

めまい: 4.8% (10例)

疲労感: 3.3% (7例)

悪心: 2.4% (5例)

重篤な有害事象: 2例

心筋梗塞1例（65歳男性、因果関係なし）

骨折1例（72歳女性、因果関係なし）

臨床検査値異常:

血清カリウム上昇: 軽度（5.5-5.8 mEq/L）、臨床的意義なし

肝機能・腎機能: 異常認めず

投与中止:

薬剤群: 9例（4.3%）- 有害事象による中止5例

プラセボ群: 6例（2.9%）

2.5.6 ベネフィット・リスク評価

有効性:

Phase III試験で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある降圧効果

降圧目標達成率は既存ARBと同等以上

安全性:

既知のARBクラスエフェクトの範囲内

重篤な有害事象は薬剤との因果関係なし

忍容性良好（投与中止率4.3%）

結論:

有効性と安全性のバランスは良好

1日1回投与でアドヒアランス向上が期待される

2.5.7 添付文書（案）の根拠

効能・効果：本態性高血圧症

根拠：Phase III試験で本態性高血圧症患者に有効性確認

用法・用量：通常、成人にカルディオテンシンとして1日1回50mgを経口投与

根拠：Phase II試験で50mgが最適用量

Phase III試験で50mg 1日1回投与の有効性・安全性確認

使用上の注意（重要な項目）：

禁忌：

- 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

慎重投与：

- 腎機能障害患者（血清カリウム上昇のおそれ）
- 高齢者（一般に生理機能が低下）

重要な基本的注意：

- 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがある

品質・非臨床への参照：

Module 2.3（品質）：

- 原薬・製剤の規格試験適合
- GMP適合性確認済み
- 安定性試験（室温3年間安定）

Module 2.4（非臨床）：

- 反復投与毒性試験NOAEL: 100 mg/kg/日（ラット、52週）
- 遺伝毒性試験：陰性
- がん原性試験：陰性
- 生殖発生毒性：催奇形性あり（妊婦禁忌の根拠）