日薬連発第 833 号
2026 年 11 月 25 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

**「治療抵抗性高血圧症に対する治療薬の開発にあたっての留意事項（Early Consideration）」について**

標記について，令和 8 年 11 月 25 日付け事務連絡にて（独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部より通知がありました.

つきましては，本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく，ご配慮の程よろしくお願い申しあげます.

事　務　連　絡
令和 8 年 11 月 25 日

（別記）御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部

「治療抵抗性高血圧症に対する治療薬の開発にあたっての留意事項（Early Consideration）」
について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

治療抵抗性高血圧症（以下、「rHTN」）は、利尿薬を含む異なるクラスの 3 種類以上の降圧薬を用いても降圧目標を達成できない高血圧症と定義され、有病割合は降圧治療中患者の約 14 ～16%程度とされています。昨今、rHTN の病態に即した治療薬の開発が進められている状況を踏まえ、今般、rHTN に対する治療薬の臨床開発における留意事項（Early Consideration）を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。また、別添の英文仮訳を参考として添付いたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

（別記）

日本製薬団体連合会
一般社団法人　日本製薬工業協会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人　欧州製薬団体連合会

（別添）

# 治療抵抗性高血圧症に対する治療薬の開発にあたっての留意事項
# （Early Consideration）

令和 8 年 11 月 25 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部

## 1. はじめに

高血圧症治療の主な目的は、血圧をコントロールすることにより、脳心血管病の発症・進展・再発及び死亡を抑制することである。高血圧症治療では、まず生活習慣の改善を行い、降圧目標を達成できない場合に薬物療法を行うことが推奨されている [1)]。本邦における高血圧症の薬物療法では、カルシウム拮抗薬、レニンーアンジオテンシン系阻害薬、利尿薬、β 遮断薬等の降圧薬が単独又は併用で使用されている。治療抵抗性高血圧症（以下、「rHTN」）は、利尿薬を含む異なるクラスの 3 種類の降圧薬を用いても降圧目標を達成できない高血圧症と定義され、4 種類以上の降圧薬を用いて血圧が目標値に達している場合も含まれるとされる [1)]。rHTN の有病割合は、診断基準や降圧目標等により異なり得るため正確な推定は困難であるものの、降圧治療中の患者の概ね 14～16%程度とされている [1)]。近年、rHTN 患者では交感神経系の亢進及びアルドステロン過剰による体液貯留が血圧上昇に関与していることが報告されており [1)]、rHTN の病態に即した治療薬の開発が進められている。

本文書の目的は、現時点での本邦における rHTN に対する治療薬の臨床開発における留意事項を提示することであるが、対象患者に係る考え方を除いては、高血圧症全般の臨床開発においても考慮できる事項である。なお、本文書に示す留意事項は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

2.　開発戦略全体の留意点

rHTN に対する治療薬の臨床開発においても、高血圧症治療薬と同様に「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日付け医薬審発第 0128001 号）が適用される。

3.　検証的試験に関する留意点

3.1　対象患者

rHTN 患者を組み入れる際には、利尿薬を含む異なるクラスの 3 種類以上の降圧薬が適切な用法及び用量（忍容性のある最大用量）で一定期間投与されているものの、血圧がコントロールできない患者を選択する必要がある。

処方されている降圧薬の数え方については、以下の点に留意した上で、患者間で差異が生じないように治験実施計画書において明確に規定する必要がある。

- 配合剤については配合成分のクラスごとに種類を数えること（例えば 2 つの異なるクラスの有効成分から成る配合剤の場合には 2 種類と数える）
- 同一クラスの降圧薬が複数処方されている場合は 1 種類として数えること
- 高血圧症の他に心不全や狭心症等の適応も有する降圧薬が処方されている患者においては、治療目的に依らず、高血圧症に対する承認用法・用量の範囲内、かつ当該患者における忍容性のある最大用量で使用されている場合には、降圧薬として数えること

また、3 種類以上の降圧薬を用いても降圧目標を達成できない患者の中には、生活習慣や服薬アドヒアランス、正確な血圧値の把握等に問題があり、降圧目標を達成できていない患者が含まれることから、臨床試験でこれらの患者を除外するために、表 1 も参考に rHTN 患者を適切に組み入れるための方策を講じる必要がある。

表 1　臨床試験での患者選択時の留意事項

| 目標未達成の要因 | 適切な患者組入れのための方策 |
|---|---|
| 白衣高血圧による不正確な血圧評価 | 白衣高血圧等による見かけ上治療抵抗性を示す患者を除外するために、スクリーニング時には、原則として、24 時間自由行動下血圧測定を用いた 24 時間平均血圧を測定する。やむを得ず、家庭血圧測定を用いる場合には、系統誤差（測定方法や測定機器、環境等による測定値の偏り）や測定者による報告バイアスを排除するために、測定方法や報告様式をあらかじめ明確に規定する。 |
| 不適切な生活習慣及び薬物治療 | 生活習慣の改善や安定した薬物治療を行っても降圧効果が認められない患者を適切に組み入れられるよう以下の点を検討する。<br>• 組入れ前に一定の導入期間（run-in 期間）を設定した上で、導入期間終了時点の血圧に基づき組入れ可否を判断する。<br>• 服薬アドヒアランス不良の患者を除外するために、スクリーニング時に、服薬記録等を確認する。 |
| 二次性高血圧の存在 | 二次性高血圧の患者については、その診断基準及び試験における取扱いをあらかじめ明確に規定する。 |

3.2　試験デザイン及び対照群

rHTN 患者を対象とする検証的試験では、既存の降圧治療下での被験薬の上乗せ効果を評価する観

点から、プラセボ対照無作為化比較試験が主要な選択肢となり得る。ただし、開発目的、対象患者、臨床的位置付け等に応じて、実薬対照無作為化比較試験を実施することが適切な場合もある。

### 3.3 有効性の評価項目

降圧薬の有効性評価では、収縮期血圧及び拡張期血圧の両者に対する効果を評価することが基本となる。特に、収縮期血圧の上昇は、重要かつ治療可能な危険因子であり[2,3]、降圧治療の収縮期血圧低下量が主要心血管イベントリスク低減と相関することが複数の大規模メタ解析で報告されている[4-6]。また、rHTN では主に収縮期血圧の管理が困難であることが臨床上問題となっている[7,8]。したがって、rHTN 患者を対象とする検証的試験では、主要評価項目として収縮期血圧のベースラインからの変化量を、副次評価項目として拡張期血圧のベースラインからの変化量を設定すべきである。

また、降圧薬の治療目標は降圧目標の達成であるため、副次評価項目として降圧目標を達成した患者の割合を設定することは有用と考えられる。

### 3.4 用法・用量

本邦で承認されている降圧薬の中には、薬剤に対する反応、体格、忍容性などの国内外差を考慮し、国内外で異なる用法・用量が設定されているものがある。したがって、国際共同開発の場合も、検証的試験の実施に先立ち、薬物動態、用量反応性に係るデータ等から、日本人においても当該試験の設定用法・用量が適切であることを説明できる必要がある。

また、被験薬の複数の維持用量について製造販売承認を目指す場合には、各用量群を設定したランダム化（無作為化）比較試験において、用量反応関係が説明できることに加え、いずれの維持用量でも臨床的意義のある降圧効果及び許容可能な安全性が認められる必要がある。

### 3.5 併用薬

評価期間中の被験薬以外の降圧薬の開始、用法・用量の変更及び中止は、被験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすことから、原則、禁止すべきである。やむを得ず評価期間中に被験薬以外の降圧薬の開始、用法・用量の変更又は中止が可能な計画とする場合には、当該対応を行った被験者の取扱いを治験実施計画書において規定したうえで、それらが有効性及び安全性の評価に及ぼした影響を説明できるよう、その内容及び理由に係る情報を収集する必要がある。

## 4. 参考文献


1) 高血圧管理・治療ガイドライン 2025. 日本高血圧学会; 2025. P176-182
2) 「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日付け医薬審発第 0128001 号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知）.
3) Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002;360:1903-1913.
4) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death. Lancet. 2016;387:957-967.

5) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure. Lancet. 2021;397:1625-1636.
6) Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. JAMA Cardiol. 2017;2:775-781.
7) Calhoun DA, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. AHA Scientific Statement. Hypertension. 2008.
8) Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management. A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72:e53-e90.

（参考）

Provisional Translation（as of November 2026）*

# Considerations for the Development of Drugs for Resistant Hypertension
(Early Consideration)

November 25, 2026

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Office of New Drug II

## 1. Introduction

The primary goal of treatment of hypertension is to prevent the onset, progression, and recurrence of cerebrovascular and cardiovascular disease and to reduce mortality through blood pressure control. In the treatment of hypertension, lifestyle modifications are recommended as the initial treatment, followed by pharmacotherapy when the target blood pressure cannot be achieved.[1)] At present, calcium channel blockers, renin-angiotensin system inhibitors, diuretics, β-blockers, and other antihypertensive drugs are used alone or in combination in Japan. Resistant hypertension (rHTN) is defined as hypertension in which the target blood pressure cannot be achieved despite treatment with three different classes of antihypertensive drugs, including a diuretic, and also includes patients whose blood pressure is controlled with four or more antihypertensive drugs.[1)] The prevalence of rHTN among patients receiving antihypertensive treatment is reported to be approximately 14% to 16%, although accurate estimation is difficult because it varies with the diagnostic criteria, blood pressure targets, and other factors.[1)] In recent years, increased sympathetic nervous system activity and fluid retention due to aldosterone excess have been reported to contribute to elevated blood pressure in patients with rHTN,[1)] and drugs targeting the pathophysiology of rHTN are being developed.

This document presents current considerations for the clinical development of drugs for rHTN in Japan. Except for those concerning the study population, these considerations may also apply to the clinical development of drugs for hypertension in general. They are based on currently available knowledge and may be revised as new evidence emerges.

* This English version of the Japanese Early Consideration is provided for reference purposes only. In the event of any inconsistency between the Japanese original and the English translation, the former shall prevail.

2. Considerations for Overall Development Strategy

As with conventional antihypertensive drugs, the “Principles for Clinical Evaluation of Antihypertensive Drugs” (PMSB/ELD Notification No. 0128001, dated January 28, 2002) applies to the clinical development of drugs for rHTN.

3. Considerations for Confirmatory Trials

3.1 Study Population

The study population should consist of patients whose blood pressure remains uncontrolled despite treatment for an adequate period with at least three antihypertensive drugs from different classes, including a diuretic, each at an appropriate dosage regimen (i.e., the maximum tolerated dose).

The protocol should clearly define how antihypertensive drugs are counted so that the count is applied consistently across patients, taking the following points into account:

- Each component of a fixed-dose combination product should be counted by drug class; for example, a combination of active ingredients from two different classes counts as two classes.
- Multiple antihypertensive drugs from the same class should be counted as a single class.
- An antihypertensive drug that is also approved for other indications, such as heart failure or angina pectoris, should be counted as an antihypertensive drug, irrespective of the indication for which it was prescribed, if it is used within the approved dosage and administration for hypertension and at the maximum dose tolerated by the patient.

Patients who do not achieve target blood pressure on at least three antihypertensive drugs may include those with lifestyle factors, poor medication adherence, inaccurate blood pressure assessment, or other issues. To exclude such pseudoresistance and appropriately enroll patients with true rHTN, measures such as those in Table 1 should be implemented.

Table 1. Considerations for Patient Selection in Clinical Trials

| Factors contributing to failure to achieve target blood pressure | Measures to ensure appropriate patient enrollment |
|---|---|
| Inaccurate blood pressure assessment due to white-coat hypertension | To exclude pseudoresistance due to white-coat hypertension or other factors, 24-hour mean blood pressure should, in principle, be measured by ambulatory blood pressure monitoring at screening. If home blood pressure monitoring must be used instead, the measurement method and reporting format should be clearly prespecified to minimize systematic error (e.g., due to the measurement method, device, or environment) and reporting bias by the person taking the measurements. |
| Inadequate lifestyle | To ensure appropriate enrollment of patients whose blood pressure remains |

| | |
|---|---|
| modification and pharmacotherapy | inadequately controlled despite lifestyle modification and stable pharmacotherapy, the following should be considered:<br>• An adequate run-in period should be established before enrollment, and eligibility should be determined based on blood pressure at the end of the run-in period.<br>• Medication records or other relevant information should be reviewed at screening to exclude patients with poor medication adherence. |
| Presence of secondary hypertension | The diagnostic criteria for secondary hypertension and how such patients will be handled in the trial (e.g., excluded) should be clearly prespecified. |

3.2 Study Design and Control Group

In confirmatory trials in patients with rHTN, placebo-controlled randomized trials may be a primary option for evaluating the add-on effect of the investigational product on existing antihypertensive therapy. However, active-controlled randomized trials may be appropriate depending on the development objective, study population, anticipated place in therapy, and other factors.

3.3 Efficacy Endpoints

As a general principle, the efficacy of antihypertensive drugs should be evaluated based on their effects on both systolic and diastolic blood pressure. Elevated systolic blood pressure is an important and modifiable risk factor,[2, 3] and multiple large-scale meta-analyses have reported that the magnitude of systolic blood pressure reduction with antihypertensive treatment correlates with a reduction in the risk of major cardiovascular events.[4-6] Moreover, the main clinical challenge in rHTN is controlling systolic blood pressure.[7, 8] Therefore, in confirmatory trials in patients with rHTN, the primary endpoint should be the change from baseline in systolic blood pressure, and the change from baseline in diastolic blood pressure should be a secondary endpoint.

Because the goal of antihypertensive therapy is to achieve target blood pressure, the proportion of patients achieving target blood pressure is also a useful secondary endpoint.

3.4 Dosage and Administration

Some antihypertensive drugs are approved in Japan at dosages different from those used in other countries, reflecting differences in drug response, body size, tolerability, and other factors. Therefore, even in a global development program, the appropriateness in Japanese patients of the dosage and administration selected for the confirmatory trial should be justified before the trial starts, based on pharmacokinetic data, dose-response data, and other relevant information.

If marketing authorization is sought for more than one maintenance dose of the investigational product, a randomized controlled trial including a group for each dose should characterize the dose-response relationship, and each maintenance dose should provide a clinically meaningful blood pressure-lowering effect with acceptable safety.

3.5 Concomitant Medications

During the evaluation period, starting, stopping, or changing the dosage of antihypertensive drugs other than the investigational product should, in principle, be prohibited, because such changes may affect the evaluation of the efficacy and safety of the investigational product. If such changes are unavoidable and permitted by the protocol, the protocol should prespecify how affected participants will be handled, and the details of and reasons for each change should be collected so that their impact on the efficacy and safety evaluation can be assessed.

References


1) Japanese Society of Hypertension. Guidelines for the Management and Treatment of Hypertension 2025. 2025. pp. 176-182. [In Japanese]
2) “Principles for Clinical Evaluation of Antihypertensive Drugs” (PMSB/ELD Notification No. 0128001, dated January 28, 2002). [In Japanese]
3) Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002;360:1903-1913.
4) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death. Lancet. 2016;387:957-967.
5) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure. Lancet. 2021;397:1625-1636.
6) Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. JAMA Cardiol. 2017;2:775-781.
7) Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008;51:1403-1419.
8) Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management. A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72:e53-e90.