

衛研発第 3253 号  
平成 14 年 8 月 13 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、カルブロック錠 16mg

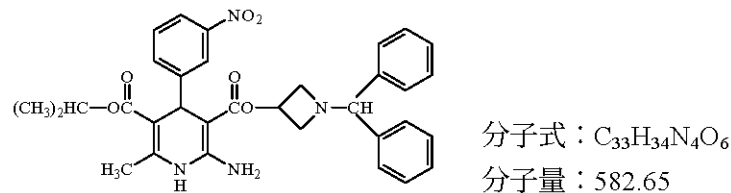
[一般名] アゼルニジピン

[申請者] 宇部興産株式会社、三共株式会社

[申請年月日] 平成9年7月30日（製造承認申請）

[申請区分] 1-（1） 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



[化学名] 英名：(±)-3-(1-diphenylmethylazetidin-3-yl) 5-isopropyl 2-amino -1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate  
日本名：(±)-2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-(1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル)エステル 5-イソプロピルエステル

[審査担当部] 審査第二部

## 審査結果

平成 14 年 8 月 13 日作成

[販 売 名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、カルブロック錠 16mg

[一 般 名] アゼルニジピン

[申 請 者] 宇部興産株式会社、三共株式会社

[申請年月日] 平成 9 年 7 月 30 日（製造承認申請）

### [審査結果]

有効性に関しては、第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本薬の申請用量 8～16mg と対照薬ニトレンジピン 5～10mg との非劣性が検証されたこと、及び臨床薬理試験において本薬は対照薬アムロジピンと同程度の降圧効果持続性が認められたことから、本薬の申請用法・用量における有効性は認められると判断した。

安全性に関しては、類薬と比べて特に問題となる副作用は認められなかったことから、特段の問題はないと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

#### <効能・効果>

高血圧症

#### <用法・用量>

通常、成人にはアゼルニジピンとして 8～16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与する。なお、1 回 8mg あるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1 日最大 16mg までとする。

# 審査報告(1)

平成12年2月29日

## 1. 申請品目

[販売名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、同 16mg  
[一般名] アゼルニジピン  
[申請者] 原体：宇部興産株式会社、製剤：三共株式会社  
[申請年月日] 平成9年7月30日（製造承認申請）  
[剤型・含量] 1錠中、アゼルニジピン8又は16mgを含有する素錠

[申請時効能・効果]

高血圧症

[申請時用法・用量]

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回経口投与する。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、宇部興産株式会社及び三共株式会社において見出されたジヒドロピリジン（DHP）系 Ca 拮抗薬であり、作用の発現が緩徐かつ持続的で1日1回投与が可能な薬剤として開発が行われたものである。DHP系Ca拮抗薬は、本邦ではこれまでに13成分承認されている。

今回申請が行われた「高血圧症」以外に を対象としたプレパイロット試験も実施されたが、類薬以上の効果が期待できないことからに対する試験はその後行われていない。なお、現在までに外国での承認取得を目的とした開発は行われていない。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬は、ジヒドロピリジン誘導体のラセミ体であり、光学分割による検討の結果、このうちR体のみが薬理的活性を持つと推定されている。本薬1gを溶かすのに必要な水の量は約2500Lであり、また、各種pH緩衝液（pH2～12）に対しても本薬はほとんど溶けない。本薬の結晶形のうち、安定な結晶として得られるものには、 $\alpha$ 体と $\beta$ 体の2種類があり（溶媒付加体は除く）、これらは融点や結晶の形等によって識別し得る。イヌにおける吸収性の検討結果において、 $\beta$ 体に比べて $\alpha$ 体では吸収が2.6倍（AUC<sub>0-24</sub>比）良好であったことから本薬の開発は $\alpha$ 体で進めることとされ、また、製造方法についても $\alpha$ 体を選択的に得ることのできる方法が採用された。製剤カルブロック錠8mg及び同16mgにおいては、原薬の溶解性を改善するために、 が原薬の 倍量添加されている。

原薬の規格試験項目として、性状（外観、溶解性、旋光性）、確認試験、比吸光度、融点、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、乾燥減量、強熱残分及び含量（電位差滴定法による定量）が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状（外観、重量）、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量均一性試験及び含量（液体クロマトグラフ法による定量）が設定された。

審査センターでは、本薬が水にほとんど溶けないことから、申請者に対して、製剤設計

上の工夫及びその根拠データ、臨床試験に使用した製剤と申請製剤との処方との異同、並びにこれら製剤間での生物学的同等性について詳しく説明するよう求めた。それに対して申請者からは、  
として  
を選択した理由及びその配合量決定の根拠、並びに配合されている  
及び配合量決定の根拠について、データに基づいた説明がなされた。また、臨床試験に用いられた製剤の処方が示されて、第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、並びに一部の一般臨床試験、薬物動態試験及び臨床薬理試験においては、  
が原薬の 倍量添加された製剤が投与され、その他の添加物に関しても、試験によっては添加物の種類及び配合量に違いがあることが明らかにされた。しかしながら、前期第Ⅱ相試験に使用された製剤、後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験に使用された製剤及び最終処方製剤について追加実施された溶出試験（日局第1液、パドル法、毎分100回転）において、これら3製剤は同様の溶出挙動を示したことから、生物学的同等性の点において、臨床試験に使用した製剤はいずれも申請製剤と大きく異ならないと考えるとの回答が提出された。これらの回答に対して、審査センターでは、バイオアベイラビリティ（BA）に対する  
添加量の影響、及びBAに及ぼす胃酸度の影響について詳しい説明を求めたところ、  
配合量を原薬（10mg）の 倍量とした6種の製剤（他の添加物の配合比も製剤ごとに異なる）を用いた高胃酸度イヌ及び低胃酸度イヌにおける薬物動態試験成績が示された。その結果、低胃酸度イヌにおいては、  
の配合量の増加に伴って、本薬の $C_{max}$ 及びAUCが増加する傾向にあり、また、原薬の又は 倍量の  
を配合した製剤（錠剤）各2種類のうち、それぞれ1種類において、低胃酸度イヌに投与した際の $C_{max}$ 及びAUCが、  
を含有しない製剤（カプセル剤）を高胃酸度イヌに投与した場合と同様の値であったことから、  
の配合量が増加するにつれてBAは向上し、また、BAに対する胃酸度の影響は小さいものと判断したとの回答が提出された。この回答について、審査センターでは、当該薬物動態試験については、製剤間での剤形の統一がなされていないこと、製剤間で  
以外の添加物の配合比が異なっており、かつその点について詳細な考察がなされていないこと等の問題点があることから、申請者の主張する結論は、当該試験成績からだけでは明確には説明されていないものと考えた。しかしながら、後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験及び第Ⅲ相二重盲検比較試験に用いられた8mg錠及び16mg錠の処方、8mg錠におけるステアリン酸マグネシウムの含量の違い（  
）を除いて申請処方と同一であることから、本剤の添加物とBAの関連について、これ以上の追加データを求める必要はないと判断した。

また、審査センターでは、原薬の純度試験（残留溶媒）に規格として設定した溶媒の種類を選定根拠及びその規格値の妥当性、溶出性及びBAからみた原薬の粒子径の規格化の必要性、並びに溶出試験における試験条件の設定根拠及びその規格値の妥当性について申請者に説明を求め、さらに、原薬及び製剤の純度試験（類縁物質）、並びに製剤の含量規格については、実測値に基づいた規格値の見直しを検討するよう求めたところ、いずれの点についても、規格値の変更を含めた適切な説明及び対応がなされたので、これらを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

## ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、低密度ポリエチレン袋（二重）に入れ、さらにファイバードラムに入れた状態で、暗所、25℃、60%RHの条件で長期保存試験（39カ月）を実施したところ、類縁物質が総量で約0.4%増加した以外、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、安定であった。また、光に関する苛酷試験において、光照射（120万ルクス・時）により、類縁物質が僅かに増加したが、その他の測定項目では経時変化は認められず、安定であった。以上の結果から、原薬を気密容器中、室温で保存するとき、長期間安定であると考えられた。

製剤に関して、最終包装形態（着色PTP／アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋包装、又は褐色ガラス瓶包装。いずれも乾燥剤入り）での長期保存試験（36カ月）が、暗所、25℃、60%RHの条件で実施された。その結果、8mg錠及び16mg錠の双方で、いずれの包装形態においても、類縁物質が総量で1～2%増加したものの、この増加は規格値の範囲内であり、また、その他の測定項目においては経時変化を認めず、安定であったことから、両製剤とも、通常の流通条件において、最終包装形態では長期間安定であると判断された。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施された。

単回経口投与によるLD<sub>50</sub>値はマウスでは雄で979mg/kg、雌で785mg/kg、ラットでは雄で1971mg/kg、雌で1267mg/kgであり、イヌでの概略の致死量は800mg/kg超であった。また、ラットへの単回腹腔内投与による概略のLD<sub>50</sub>値は雄で140～190mg/kg、雌で190～270mg/kgであった。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な毒性所見として、ラットでは心重量の増加、腎系球体の腫大、尿量の増加、歯肉の過形成及び副腎球状帯細胞の肥大が、イヌでは心筋の変性・壊死が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラットでは1mg/kg/日、イヌでは3mg/kg/日であった。慢性毒性試験における無毒性量はラットでは3mg/kg/日、イヌでは1mg/kg/日であった。また、14日間反復経口投与時のC<sub>max</sub>はラット3mg/kg/日で55.6～155.6ng/mL、イヌ1mg/kg/日で9.8～38.7ng/mLであった。

審査センターではラット12カ月間投与試験でみられた歯肉の過形成及び副腎球状帯細胞の肥大について考察を求め、同様の所見は類薬においても報告されており、また、最高用量群でのみ認められる変化であることから臨床において発現する可能性は低いとの回答を了承した。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は雄親動物、雌親動物及び次世代の発生に対して30mg/kg/日超と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において摂餌量の減少、自発運動の減少及び死亡が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して10mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して30mg/kg/日超と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において摂餌量の減少が認められたが、胚

致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物に対して 30mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 100mg/kg/日超と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物において体重増加抑制、摂餌量の減少及び死亡が認められた。また、生殖に対する影響として出産異常、出生児数の減少及び出生率の低下が認められたが、次世代の発生に対する影響はみられなかった。無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、次世代の発生に対して 10mg/kg/日超と推定された。

審査センターではラット胎児器官形成期投与試験でみられた胎児の所見について考察を求め、いずれも背景データの範囲内であり、本薬投与の影響ではないとの回答を了承した。

抗原性試験ではウサギの FCA 併用免疫群において遅延型皮膚反応が認められたが、モルモット及びマウス抗原性試験は陰性であり、本薬の抗原性が問題となる可能性は低いと考えられた。

変異原性試験及びがん原性試験の結果は陰性であった。

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

光学異性体、強制劣化品及び類縁物質の急性毒性試験及び亜急性毒性試験では、特に問題となる所見は認められなかった。強制劣化品の抗原性試験の結果は陰性であった。また、強制劣化品及び類縁物質の変異原性試験では代謝物 M1 の復帰突然変異試験において代謝活性化法により一部陽性の結果が得られた。しかしながら、審査センターでは TA1537 における陽性がより感受性の高い TA97a において再現されなかったこと及びマウス小核試験において陰性の結果が得られたことから、生体での変異原性は問題ないものと判断した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の降圧作用については、高血圧自然発症ラット (SHR) において、ニカルジピン、ベニジピン及びアムロジピンとの比較がなされた。本薬経口投与後、平均血圧は用量依存的に有意な下降を示し (0.1~3mg/kg)、最大降圧は投与後 4~5 時間で、その後も持続的な降圧作用が認められた。心拍数は最高用量の 3mg/kg で反射性の有意な上昇を示した。本薬に比べニカルジピン及びベニジピンの降圧作用発現は速やかで回復も速かった。また、アムロジピンは緩徐で持続的な降圧作用を示した。臨床試験の対照薬であるニトレンジピンとの比較については、当初薬理試験は実施されていなかったが、審査センターの求めにより SHR における追加実験がなされ、ニトレンジピンに比較し作用発現が緩徐で持続的であることが示された。2 腎 1 クリップ腎性高血圧ラット (1~3mg/kg)、DOCA (deoxycorticosterone acetate) 食塩高血圧ラット (1~3mg/kg)、正常血圧ラット (3~10mg/kg) 及び腎周囲炎性高血圧イヌ (1~3mg/kg) などを用いて検討した結果、いずれも経口投与で用量依存的に緩徐な降圧作用が示されたが、心拍数には類薬を上回る影響を与えていない。また、SHR における静脈内投与においても降圧作用は緩徐で持続的であり、門脈内投与においても静脈内と同程度の降圧作用を示すことから、肝初回通過効果の影響をほとんど受けないと考えられた。反復投与 (SHR 及び腎性高血圧イヌ) においても安定した降圧作用を示し、作用の減弱はみられていない。

腎臓に対する作用としては、SHR において尿細管系球体フィードバック抑制作用が認められ、水及び Na 利尿作用に関与しているとの推察がなされた。また、輸入・輸出細動脈拡張作用により糸球体内圧の上昇に対して抑制的に作用していることが示された。心臓に

対する作用としては、麻酔開胸イヌにおいて心刺激伝導系及び心機能に大きな影響を及ぼさなかった。

作用機序としては、 $[^3\text{H}]$ ニトレンジピンの特異的結合を濃度依存的に阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値は  $3.1\text{nM}$ 、 $\text{K}_i$  値は  $2.1\text{nM}$  であることが示された。また、単一血管平滑筋細胞を用いたパッチクランプ法による電気生理学的実験及び摘出血管を用いたカリウム収縮抑制実験により、本薬が L 型  $\text{Ca}$  チャネルを特異的に阻害することにより細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入を抑制し、血管拡張作用を示すことが明らかにされた。

審査センターでは、薬理用量と臨床用量との乖離について説明を求めたところ、ヒトの薬効用量はラットのほぼ  $1/10$  であり、腎機能低下 SHR に対する作用の試験は降圧の薬効量よりも高用量で行われているが、これは高用量投与時においても腎機能の低下が生じにくいことを確認するための試験であるとの説明がなされ、これを了承した。

1 日 1 回投与の用法設定については、24 時間にわたる降圧作用の持続性、臨床用量と薬理用量の乖離、血漿中濃度推移及び組織分布等に基づく説明を求めた。SHR における降圧パターンはアムロジピン（臨床で 1 日 1 回服用）と類似しており、SHR において降圧作用が発現し始める低用量においても持続性の降圧パターンを示し、長期経口投与では血圧のトラフ値も徐々に低下しているとの説明がなされた。さらに、審査センターでは SHR において降圧作用の発現は血漿中濃度の上昇にやや遅れ、血漿中からの消失にもかかわらず作用が持続していること及び降圧作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴について説明を求めた。申請者からは本薬の特徴として徐々に代謝を受けること、静脈内投与による試験の結果、血管平滑筋細胞への作用そのものが緩徐に作用し持続すること、及び摘出血管レベルで薬物除去後も  $\text{Ca}$  拮抗作用が持続することが説明された。しかしながら、本薬の  $t_{1/2}$  ( $14.6\sim 20.9$  時間) は類似の降圧パターンを示すアムロジピンの  $t_{1/2}$  ( $33.3\sim 39.4$  時間) より短く、本薬はアムロジピン ( $1\text{g}$  溶かすのに水  $470\sim 540\text{mL}$  を要する) に比べ溶解度が低いことから ( $1\text{g}$  溶かすのに水  $2.5\times 10^6\sim 3.0\times 10^6\text{mL}$  を要する) 蓄積性が高く、洗浄しても作用が残りやすいことが考えられ、アムロジピンと同様の用法でよいかさらに検討する必要があると考える。

本薬の特徴として血圧下降に伴う反射性の頻脈、あるいは交感神経系及びレニン・アンジオテンシン系の活性化が少ないとの記載については、申請者からは類薬との比較で示されているとの回答がなされた。しかしながら、腎周囲炎性高血圧イヌにおいて単回経口投与時には血漿レニン活性に有意な上昇は認められなかったが、腎性高血圧イヌへの反復投与において有意ではないものの血漿レニン活性及びエピネフリン濃度の上昇が認められることから、本薬の特徴として記載することの妥当性についてさらに検討したい。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 動物における成績

ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回経口投与後、血漿中濃度は  $3.5\sim 5.3$  時間に最高に達し、 $t_{1/2}$  はラットで 10 時間、イヌで 22 時間であり、吸収率はラットで 23%、イヌで 56% であった。 $\text{C}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}$  はともに投与量に対し直線性を示した。また、初回通過効果は受けにくく、ラットでは体内動態に性差が認められた。ラットに単回経口投与したとき、肝臓、副腎、腎臓及び脂肪等で血漿中濃度よりも高い濃度を示し、反復投与したときの投



与終了後 96 時間では脂肪及び肝臓に高濃度に認められた。妊娠ラットにおける検討では胎児及び乳汁への移行が認められた。*invitro* でのラット、イヌ、サル及びヒト血漿蛋白結合率はいずれも 90%以上を示し、ヒト血清中での結合蛋白はリポ蛋白であった。また、ラット赤血球への移行率は約 30%であった。本薬は CYP3A4 分子種で酸化的代謝を受け、その後さまざまな代謝を受けるが、ラット及びイヌの血漿中主代謝物は M1 及び M2 であった。主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄と考えられ、腸肝循環は 24%であった。

審査センターではラットの体内動態に性差が認められる理由について説明を求めたところ、本薬はラットではヒトの CYP3A4 に相当する CYP3A2 で代謝され、肝臓における CYP3A2 の含量は雌よりも雄の方が高いため、雌では代謝を受けにくく未変化体の血漿中濃度が高くなるとの回答を了承した。また、脂肪組織への蓄積の形態については、未変化体及び代謝物 M1 が白色脂肪に取り込まれたとの回答を了承した。

### ヒトにおける成績

健常成人男子に本薬 5、10 及び 15mg を単回経口投与したときの  $T_{max}$  は 2~3 時間で、 $t_{1/2}$  は 14.6~20.9 時間であり、非線形の薬物動態を示した ( $C_{max}$  及び AUC に投与量依存性が認められた)。食後投与時の  $C_{max}$  は空腹時の 2.6 倍であったが、その他のパラメータに有意な差は認められなかった。8mg の 1 日 1 回 7 日間連続投与では、投与 2 日目から投与後 24 時間の血漿中濃度がほぼ一定の値を示し、投与 1 日目と 7 日目の薬物速度論的パラメータに有意な差は認められなかった。また、16mg を単回経口投与したときの M1 及び M2 の  $AUC_{0-24}$  は未変化体の 1/10 程度であり、尿中には M2 のみが検出され、投与後 24 時間までの排泄率は 0.63%であった。腎機能低下を伴う高血圧症患者に連続投与した結果、投与 7 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は 1 日目に比較し有意に高い値を示したが、投与後 24 時間の血漿中濃度は 6 日目以降ほぼ一定の値を示した。グレープフルーツジュースとの併用により、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は 2.5 及び 3.3 倍、 $T_{max}$  及び  $MRT_{0-24}$  は 1.8 及び 1.9 時間延長し、 $CL/F$  は 1/3 に減少し、いずれのパラメータにおいても有意差が認められた。

審査センターでは、食事により  $C_{max}$  が 2 倍以上、AUC が 40%以上増大していることから、食事に関する規定を用法に反映させる必要性について検討を求めた。申請者からは、血圧推移に差は認められず有効性及び安全性に影響は及ぼさないものと考えられたが、第 II 相試験以降は朝食後で実施したことを考慮し、用法を「1 日 1 回朝食後経口投与」に変更するとの回答がなされた。また、食事の影響に関する成績が添付文書に追記された。

審査センターでは、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する用量調節の必要性及び使用上の注意(案)への記載について検討を求めた。その結果、肝機能障害患者の薬物動態については、英国で実施された軽度・中等度の肝機能障害患者及び健常人に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討した結果が追加提出され、肝機能障害患者 8 例 (Childs Pugh 分類の Grade A 5 例、Grade B 3 例) 及び健常人 8 例に本薬 8mg を単回投与した際の患者の薬物動態パラメータは健常人とほぼ同様の値を示し、肝機能障害患者を軽度及び中等度に分けて比較しても薬物動態パラメータに有意な差は認められなかったことが説明された。審査センターは、対象患者数が少ないこと、また、軽度障害患者と中等度障害患者を比較すると中等度障害患者の方が血漿中濃度が低いことから、本薬の肝障害患者における薬物動態については本試験のみでは評価できないと考える。なお、申請者からは、重篤な肝機

能障害のある患者には慎重投与すべきと考えられたことから、使用上の注意(案)に記載がなされ注意喚起されている。また、尿中への未変化体の排泄がほとんどないこと、代謝物は尿中に排泄されるが薬理作用を示さないことから、腎機能低下時には問題にならないとの回答がなされた。腎機能低下患者に連続投与したときの本薬の蓄積係数(5.20)は類薬であるアムロジピン(6.36)より下回るもののマニジピン(3.0)を上回っていたが、投与6日以降は定常状態にあり、蓄積するような傾向は認められないとの説明がなされた。さらに、副作用の発現と腎機能の程度とは関連性がなく、投与後腎機能が悪化することも認められないとの説明が加えられた。これらのことから、用量を調節する必要はないものの重篤な腎機能障害のある患者には慎重投与すべきと考えられ、使用上の注意(案)に記載がなされ注意喚起された。

グレープフルーツジュースとの併用による血漿中濃度上昇については、*in vitro*での代謝に及ぼす影響及びヒト血漿中濃度に及ぼす影響が追加提出され、使用上の注意(案)の相互作用の項にCYP3A4による本薬の代謝が抑制されることが追記された。また、薬物動態の項に併用時の薬物動態パラメータの上昇率が記載された。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### ト-(1) 提出された資料の概略

第Ⅰ相試験は、健常成人男子を対象に単回投与(0.5~20mg)及び7日間連続投与(1日1回8mg)試験として実施され、耐受性に問題は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験(血圧日内変動試験)は、軽症・中等症本態性高血圧症入院患者を対象に1日1~8mg(3~5日間隔、漸増)投与する試験として、1日1回投与23例、1日2回投与16例に対して実施され、いずれの投与法も血圧日内プロフィール及び変動幅に影響を与えなかった。この結果、本薬の用法としては1日1回投与、2回投与のいずれも可能であるが、コンプライアンスを考慮し、以後の臨床試験は1日1回投与法により実施することとされた。

前期第Ⅱ相試験(用量検討試験)は、軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象にプレパイロット試験(1日1回0.5~8mg)、パイロットⅠ試験(1日1回1~8mg)及びパイロットⅡ試験(1日1回4~16mg)の3試験が実施され、解析対象例はそれぞれ35、58及び45例であった。その結果、初回投与量として4mgでは効果の面で不十分であり、8mg前後の用量が適当とされた。また、16mgまでではほぼ十分な降圧率が得られたことから最高用量は16mg前後の用量が適当とされた。

後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験は、軽症・中等症本態性高血圧症外来患者259例を対象に1日1回6~12mg(L群)と8~16mg(H群)を用いた8~10週間投与により実施された。解析対象例は222例であった。降圧効果が「下降」と判定された症例の割合(降圧率)は、L群68.2%(75/110)、H群75.0%(84/112)であり、両群間に差は認められなかった( $p=0.298$ 、Fisherの直接確率法)。投与量別累積降圧率は、L群の6mgで33.6%(37/110)、12mgで68.2%(75/110)であり、H群の8mgで24.1%(27/112)、16mgで75.0%(84/112)であった。血圧が正常化(150/90mmHg未満に下降)した症例の割合は、L群では45.5%(50/110)、H群では42.9%(48/112)であり、差は認められなかった( $p=0.787$ 、Fisherの直接確率法)。副作用(自他覚症状)はL群2例2件、H群3例3件に発現し、「全

身痒痒感」が発現した症例は本薬の投与が中止された。臨床検査値異常はL群10例15件、H群11例11件に主に「GOT、GPT上昇」が認められた。安全性において「全く問題がない」とされた症例の割合（安全率）は、L群で80.0%（88/110）、H群で80.4%（90/112）であり、差は認められなかった（ $p=1.000$ 、Fisherの直接確率法）。有用性において「有用」とされた症例の割合（有用率）は、L群で64.5%（71/110）、H群で70.5%（79/112）であり、差は認められなかった（ $p=0.390$ 、Fisherの直接確率法）。これらの結果、降圧率はH群の方が6.8%高く、当初目的とした10%以上の差は得られなかったものの有効性の優れる群を選択する際の検出力より8~16mgを至適用量幅とすることに問題はないと考えられたこと、また、副作用の発現頻度に差は認められなかったことから、8~16mgが至適用量幅として適当とされた。

第Ⅲ相二重盲検比較試験は、軽症・中等症本態性高血圧症外来患者450例を対象に、ニトレンジピン5~10mgを対照薬として、1日1回8~16mg投与を用いた12週間投与により実施された。解析対象例は408例であった。降圧率は、本薬群72.6%（151/208）、対照薬群74.5%（149/200）であり同等性が検証された（差の90%信頼区間：-9.08~5.27）。投与量別累積降圧率は、本薬群の8mgで32.2%（67/208）、16mgで72.6%（151/208）、対照薬群の52mgで38.5%（77/200）、10mgで74.5%（149/200）であった。血圧正常化率は、本薬群51.0%（106/208）、対照薬群54.0%（108/200）であり、両群間に差は認められなかった（ $p=0.553$ 、Fisherの直接確率法）。副作用（自覚症状）は本薬群22例27件、対照薬群49例74件に発現し、本薬群の発現頻度が有意に低かった（ $p=0.0002$ 、Fisherの直接確率法）。臨床検査値異常変動は本薬群14例16件、対照薬群20例22件に認められ、両群間に差は認められなかった（ $p=0.283$ 、Fisherの直接確率法）。安全率は、本薬群で71.2%（148/208）、対照薬群で59.5%（119/200）であり、本薬群の方が有意に安全性が高かった（ $p=0.017$ 、Fisherの直接確率法）。有用率は、本薬群で64.4%（134/208）、対照薬群で64.0%（128/200）であり、両群間に差は認められなかった（ $p=0.100$ 、Fisherの直接確率法）。

このほかの臨床試験として、長期投与試験、Ca拮抗薬以外の降圧薬との併用投与試験、各種高血圧症を対象とする臨床試験等が実施されている。長期投与においても安全性に問題はなく、他の降圧薬との併用試験、重症高血圧症あるいは腎障害を伴う高血圧症に対しても有効であり、安全性に問題はないとされた。

## ト-(2) 審査センターにおける審査の概要

[有効性について]

### <臨床試験の質>

本薬の臨床試験成績については、過去に降圧薬の臨床試験を実施して大きな問題のあった施設の成績が予め除外されたものが提出された。このことに関連し、その他の施設における試験成績の信頼性について見解を求めたところ、申請者により症例記録と診療録の照合が行われ、臨床試験実施当時のデータが確認できなかった症例など9例が評価から除外されたが、資料全般についての信頼性は確保されていたものと考えられるとの見解が示された。審査センターでは、申請者により実施された信頼性確認調査について、申請者が定めた調査条件及びそれによる調査結果は受け入れられるものと判断した。

後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験及び第Ⅲ相二重盲検比較試験におけるプロトコ-

ル逸脱例のうち症例検討会等で採用とされた症例について、逸脱事項及び採用理由を示すよう求め、資料概要に記載させた。申請者によると、症例検討会ではプロトコル作成時に作成した症例取扱い基準をもとに検討しており、この取扱い基準は降圧薬開発において従来から使われているものであること、また、治験実施前に作成していることから実際にはプロトコルの一部として扱われているとの説明があった。審査センターは、そのような説明通りのことが行われているのであれば、実態に合うようなプロトコルを当初から作成すべきであると考えた。なお、申請者からは、今後はプロトコルをより現実的なものにする、また、プロトコル遵守の働きかけをすることが重要と考えたとの見解が示されたが、今後はそのように実施するとの明確な意志表示はされていない。

#### <用法>

これまでの審査で最も大きな論点となったのは、第Ⅱ相試験における投与回数及び用量の設定であった。

前期第Ⅱ相血圧日内変動試験における1日2回投与と1回投与の比較について、降圧効果が「下降」と判定されたのはそれぞれ93.8% (15/16)、72.7% (16/22)であったにもかかわらず、以後の試験及び用法で1日1回投与を採用した理由の説明を求めた。申請者は、本試験の目的は1日1回投与を選択することが可能かどうかを検討することであり、2回投与と著しい差がないことを確認するためのものであったと主張し、その結果2法間で著しい差はなく、患者のコンプライアンスにおいてより優れていると考えられることから1日1回を採用したと回答した。しかしながら、本試験の症例数は計38例と少数であること、また、本試験の用量は申請用量を下回るものであることから、本試験成績を用法として1日1回を選択する根拠とするには不十分である。

なお、血圧日内変動に及ぼす影響の検討としては、前期第Ⅱ相血圧日内変動試験（資料ト-2）、臨床薬理試験（24時間血圧推移と血中濃度：ト-14）及び24時間血圧変動等への影響試験（ト-15）の3試験が実施されたが、ト-2試験に関しては用量が申請用量を下回るものであること、ト-14試験に関しては単回投与であることから、これらは1日1回投与を選択する根拠にはならない。ト-15試験における平均血圧のTP比は57.5%であり、10例中7例で50%以上であった。

#### <用量>

後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験では、臨床推奨用量幅の検討として、高用量群（8～16mg）、低用量群（6～12mg）の比較が行われている。本試験での用量設定について申請者は、前期第Ⅱ相プレパイロット試験、パイロット試験Ⅰ、Ⅱの3試験の結果より、①4mgは初回投与量として不十分であること、②16mgの降圧効果で他のDHP系Ca拮抗薬と同様の効果を示したと考えられたことから、8～16mgを至適用量幅と考え、8mgの初期の安全性を確認し、高用量群の有効性、安全性を確認するため低用量群との比較を行ったと主張している。結果として、低用量群と高用量群の安全率に差はみられていない。

審査センターとしては、低用量群と高用量群の安全率に差はみられなかったが、降圧効果（降圧率、血圧正常化率）、有用率にも差はみられないにもかかわらず、それ以降至適用量幅についての詳細な検討を行わずに、試験実施前より至適用量幅と考えていた高用量群を以降の第Ⅲ相二重盲検比較試験の用量として選択していることから、本試験において臨床推奨用量幅が十分に検討されたとは言い難いと考えた。

#### <比較試験>

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、降圧効果に関しては対照薬（ニトレンジピン）との同等性が検証されており、血圧正常化率についても対照薬との差は認められていない。審査センターでは、血圧下降度について検定を求めたところ、対照薬との差は認められなかった。

#### <プラセボとの比較>

本薬の臨床試験でプラセボを用いた試験は循環動態・交感神経系に及ぼす影響試験のみであった。本試験の結果、症例数は少ないものの本薬はプラセボに対し有意な降圧作用を有することが示され、脈拍数については有意差は認められなかった。この結果から、申請者は「本薬は脈拍数に影響しない」ことを主張したが、本試験結果のみからは結論づけることは適切でないことを指摘したところ主張が取り下げられ、資料概要の記載が改められた。

#### <その他>

申請者は、本薬は類薬に比較して心保護作用を有することや本薬は抗動脈硬化作用を有することを強調しているが、提出された資料からはこれらの主張が実証的根拠に乏しいことを指摘したところ、資料概要の記載が改められた。

#### [安全性について]

#### <肝障害>

英国での薬物動態試験では、軽度・中等度の肝機能障害患者でも健常人に比べて、薬物動態パラメータに差が認められなかったことが説明されているが、吸収・分布・代謝・排泄の項に記載した通り、本薬の肝障害患者における薬物動態については本試験のみでは評価できないと考える。なお、重篤な肝障害患者には慎重投与すべきであることから、使用上の注意(案)の慎重投与の項に記載されている。

#### <腎障害>

血清クレアチニン値 4.0mg/dL 未満の本態性高血圧症患者又は腎実質性疾患を合併した高血圧症患者を対象とした試験において腎機能の程度によって安全性に一定の傾向は認められなかったことから、当初使用上の注意(案)に記載する必要はないとされていたが、再検討を求めたところ、重篤な腎機能障害のある患者では降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある旨使用上の注意(案)の慎重投与の項に記載された。

#### <心及び脳合併症>

本薬投与時の心及び脳合併症の発現率についての文献的比較考察を求めた。本薬長期投与例で脳・心合併症（関連性不明）の罹患率（件/1000人・年）は、21.8で、そのうち脳合併症が6.2、心合併症が15.6であった。これらは、外国における類薬の大規模介入試験の報告と同様の傾向を示した。また、死に至った合併症は2例（いずれも心合併症）であり、罹患率は6.2であった。これに関し、心合併症に対する注意が他のCa拮抗薬と同様に使用上の注意(案)に記載された。

#### <過度の降圧>

審査センターでは、本薬が緩徐で持続的な降圧作用を示すことから過度な降圧が生じた場合、体内から消失せず安全性の観点から問題にならないかについて説明を求めた。臨床

試験では「血圧が下がり過ぎた」ために投与が中止された症例が1例認められている。申請者からは、本薬の投与24時間後の血漿中濃度は $C_{max}$ の約10%であり（アムロジピンは約50%）、本薬反復投与時の血漿中濃度推移に差は認められていないとの回答がなされた。しかしながら、本薬は血漿中濃度が低下しても薬効が持続することが特徴であると申請者は主張しており、過度の降圧に対し「体内動態を考慮すると問題ないとする」との説明は不適切である。

なお、本薬による過度の血圧下降の可能性は否定できないことから、使用上の注意(案)に「本薬の投与により、まれに過度の血圧下降を起こすおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと」と追記がなされ注意喚起された。

#### <相互作用>

本薬はCYP3A4で代謝される他剤の血漿中濃度を増加させる可能性が考えられたことから、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用における薬物相互作用の有無について説明を求めたところ、申請用法・用量を用いた治験対象766例中20例のシンバスタチン併用例が示され、併用による影響は認められなかったことが説明された。

グレープフルーツジュースとの相互作用に関する薬物動態パラメータの増加率を明示するよう求めたところ、添付文書に具体的な数値が記載された。

#### <併用薬>

Ca拮抗薬以外の降圧薬との併用投与試験における併用降圧薬別概括安全度は、β遮断薬との併用で58.1% (25/43)、ACE阻害薬、α遮断薬、利尿薬はいずれも70%台であった。β遮断薬との併用では、合併症・偶発症として起立性低血圧・徐脈が1例みられている。また、β遮断薬との併用で急性心筋梗塞による死亡1例が認められている。類薬でカテコールアミンが上昇し、β遮断薬が併用されている場合、休薬するに際して十分な注意が必要であることが一般的に知られているが、薬理試験において本薬のカテコールアミンに対する影響が検討されておらず、本薬とβ遮断薬併用に際しての安全性情報が不足しているとする。なお、使用上の注意(案)には、併用注意として「他の降圧剤」が記載されている。

#### <妊婦、産婦、授乳婦>

妊婦、産婦、授乳婦に対しては、非臨床試験成績に基づき、また、類薬の記載も参考に「禁忌」とされている。

#### <高齢者>

本薬の臨床試験では、65才で層別した場合の有効性、安全性に関して差はみられなかった。また、75才以上の高齢者でも同様であった。高齢者薬物動態試験では、投与1日目と7日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ に有意差が認められたが、症例数も少ないことから高齢者に対する蓄積性については評価できない。なお、使用上の注意(案)では、高齢者は慎重投与とされている。

#### <その他>

臨床試験全般について安全性問題例（重大な問題がありうる、禁使用等と判断された症例）に関し症例の詳細な説明を求めたところ、次のようなものであった。前期第Ⅱ相プレパイロット試験で顔面紅潮・顔面発疹1例、後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験で全身痒感1例、脳梗塞1例、第Ⅲ相二重盲検比較試験で脳梗塞2例、浮遊感・ほてり感・動悸1例、皮膚痒感1例、併用投与試験で起立性低血圧・徐脈1例、脳血栓・右半身麻痺

1例、頭痛・動悸1例、GOT上昇・GPT上昇・LDH上昇1例、腎障害を伴う高血圧症に対する試験で脳内出血1例であった。他に禁使用と判断されたものは、血圧上昇1例、不十分な降圧効果1例であった。また、死亡例は3例あり〔くも膜下出血（観察期）、急性心不全、急性心筋梗塞〕、いずれも本薬との因果関係はないとのことであった。なお、これらのうち心合併症に関しては上述した通り、使用上の注意(案)に記載された。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があった。審査センターではその報告に関して、血清脂質に及ぼす影響試験及び高齢者薬物動態試験において併用禁止薬が併用されていた症例を除外することが適当と判断し、申請者に検討を求めたところ、該当症例は除外された。その他については承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「適合」とされ、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本薬の承認の可否については、至適用量幅及び1日1回投与の妥当性並びに安全性についてさらに検討した上で判断したい。

## 審査報告 (2)

平成 14 年 7 月 22 日

[販 売 名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、同 16mg  
[一 般 名] アゼルニジピン  
[申請年月日] 平成 9 年 7 月 30 日 (製造承認申請)  
[申 請 者] 原体：宇部興産株式会社、製剤：三共株式会社

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)を基に専門協議を行った。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 毒性

専門協議での議論を踏まえて、審査センターは、ラット及びイヌ 12 カ月間反復投与試験 (資料ニ-6、7) においてそれぞれ認められた心重量の増加及び心筋の壊死について、動物種による所見の差異を類薬の例も含めて考察するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。ラットの心重量増加及びイヌの心臓乳頭筋の障害はいずれも血圧低下に伴う反射性頻脈に起因するものと考えているが、心拍数の多いラット (平常時 300~400 拍/分) の方がイヌ (同 60~100 拍/分) よりも反射性頻脈に適応する能力が高いため、ラットは反射性頻脈の程度が軽度でイヌのように心筋障害に至らなかったものと推察する。類薬 (バルニジピン、エホニジピン、ニトレンジピン) においてもラット及びイヌにおいて同様の報告がなされている (基礎と臨床 24: 4357-4381, 1990、*ibid* 24: 4383-4398, 1990、薬理と治療 19: S1349-S1376, 1991、*ibid* 19: S1377-S1409, 1991、*ibid* 19: S1411-S1432, 1991、応用薬理 36: 1-27, 1988、*ibid* 36: 29-52, 1988)。審査センターは、この回答を了承した。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (資料ニ-9、10) の本薬 30mg/kg 投与群において、着床前及び着床後の胚死亡率が対照群に比べて有意に上昇していたことから、審査センターは無毒性量について再考するよう申請者に求めた。これに対して、申請者は、30mg/kg 投与群における胚死亡率の上昇は本薬投与の影響が否定できないことから、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験における次世代の発生に対する無毒性量を 30mg/kg 超から 10mg/kg に変更すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

ラット胎児器官形成期投与試験 (資料ニ-11) において、本薬 10mg/kg 投与群の雌児及び本薬 30mg/kg 投与群の雄雌児に、対照群と比べて有意に低い体重が観察されているが、飼育条件の違いが原因であり、投薬による影響ではないとされていることについて、審査センターは申請者に再度説明を求めた。申請者は、対照群の方が 1 ケージあたりの飼育動物数が少なかったことから体重増加の程度が大きくなったと考えていたが、10mg/kg 群の雌 (生後 57 日) 及び 30mg/kg 群の雄雌 (生後 43、50、57 日) の体重は対照群に比べて有意に低かったことから、10mg/kg 群の雌児での低体重は偶発的な事象と考えられるものの、30mg/kg 群の雄雌児については背景データと比較しても低値であることから、本薬投与による影響と考え、次世代の発生に対する無毒性量を 30mg/kg から 10mg/kg に変更すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。



以上の回答を踏まえて、審査センターは、使用上の注意(案)中、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載に生殖発生毒性試験の成績を反映させるよう申請者に求めた。申請者は、動物実験(ラット)で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、並びに妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている旨、当該項に追記すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

## 2) 薬理

専門協議での議論も踏まえ、審査センターは、本薬の降圧プロファイルを薬理学的に明らかにするため、以下の点について特に注目して検討した。

審査センターは、高血圧自然発症ラット(SHR)での投与後24時間までの試験成績(資料ホ-19)において、本薬が血漿中から消失しているにもかかわらず降圧作用が持続していることから、申請者に対して、投与後24時間以降の血圧及び本薬の血中濃度の推移について説明するよう求めた。申請者は、同様の試験を再度実施し、48時間までの血圧及び血中濃度の測定を行った(資料ホ-33)。その結果、投与後24時間以降の血漿中濃度は検出限界(4ng/mL)以下であったが、血圧の下降は投与後30時間まで認められると回答した。

また、申請者は本薬の降圧作用の持続性を裏付ける根拠として、ラット及びイヌ摘出血管を用いたカリウム(K)収縮抑制実験の成績(資料ホ-13、14)及びSHR動脈壁への本薬の分布に関する試験成績(資料ホ-20)を示していた。しかし、審査センターは類似の経時的降圧パターンを示すアムロジピンの $t_{1/2}$ に比べて本薬の $t_{1/2}$ が短い(本薬14.6~20.9時間、アムロジピン33.3~39.4時間)など、薬物動態に類薬と違いがみられること〔審査報告(1)ホ項参照〕から、降圧作用の持続性についてアムロジピン等の類薬との比較検討結果を整理して示すよう申請者に対して求めた。申請者は、ラット摘出血管における①K収縮抑制作用発現の時間推移、②K収縮抑制作用の持続性を、本薬、アムロジピン、ニトレンジピン、ベニジピン(②のみ)及びニカルジピン(②のみ)について新たに検討した。その結果、本薬はアムロジピンより緩徐にK収縮抑制作用を発現し、薬物除去後も抑制作用が持続するが、アムロジピン等の類薬は薬物除去後に抑制作用が徐々に消失すると説明した(資料ホ-31)。SHR動脈壁への分布に関する検討結果(資料ホ-20)も併せて、本薬の作用持続性は、本薬の血管への親和性の高さによるものと考えていると回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

審査センターは、申請者が本薬の特徴とする、「血圧下降に伴う反射性の頻脈が少ない」、並びに「交感神経系及びレニン・アンジオテンシン系の活性化が少ない」との主張に関して、実際の試験成績に基づき定量的に説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。「血圧下降に伴う反射性の頻脈」に関しては、SHR、腎性高血圧ラット(RHR)等、各種モデル動物における心拍数の変化率がモデル動物の種類又は実験条件により異なることから、互いに比較可能な定量的な値として心拍数の変化率を示すことは困難である。しかし、各々の試験において心拍数の変化量を類薬と比較した場合、本薬による心拍数増加率又は増加量は類薬に比し全体的に下方に位置していることから、本薬による心拍数の変化が相対的に少ないことは示されていると考える。一方、「交感神経系及びレニン・アンジオテンシン系の活性化」に関しては、腎周囲炎性高血圧イヌ及び腎性高血圧イヌにおける本薬と類薬(ニカルジピンのみ、又はニカルジピン及びマニジピン)の試験成績(資料ホ

ー2、5)の比較から、本薬では交感神経系及びレニン・アンジオテンシン系の活性化が少ないとしていたが、腎性高血圧への本薬の反復投与では血漿レニン活性及びノルエピネフリン濃度の上昇が認められたこと(資料ホー5)等から、これを本薬の特徴とはしない。

審査センターは、「交感神経系及びレニン・アンジオテンシン系の活性化が少ない」ことを本薬の特徴としないとの回答は了承する。しかし、「血圧下降に伴う反射性の頻脈が少ない」ことを本薬の特徴とすることは、①各種高血圧モデル動物を用いた個々の試験において本薬及び類薬の投与量が全て一律に定められており、臨床用法・用量を反映していないこと、②臨床試験成績で確認された結果ではないことから、不適切であると考える。

### 3)臨床

審査センターは専門協議での議論を踏まえて、第Ⅲ相二重盲検比較試験(資料トー6)において、本薬群で脳梗塞が1件及び一過性脳虚血発作(TIA)と考えられる有害事象が2件認められていることから、申請者に対して、申請用法・用量における安全性を確認するために、携帯型自動血圧計を用いた連続測定(ABPM)により本薬投与時の24時間の血圧推移を確認する必要はないか申請者に尋ねた。これに対して、申請者は、①過去に実施された臨床試験において随時血圧に比べてABPMによる血圧測定はプラセボの影響を受けにくいことが示されていること(J Hypertens 12: 1035-1039, 1994)、②ABPMによる検討において、アムロジピンはプラセボに対して有意な降圧効果が報告されていること[Blood Press Monit 3: 295-302, 1998、ibid 5 (suppl 1): S35-S40, 2000]の2点を踏まえて、アムロジピンを対照薬と設定すれば本薬の客観的な降圧プロファイルの検討が可能と考え、以下のアムロジピンを対照薬とした臨床試験を実施した。

#### 第Ⅲ相臨床薬理試験(資料トー19)

軽症・中等症本態性高血圧症患者46例を対象に、本薬による夜間血圧推移を含めた24時間の血圧推移を明らかにすることを目的に、アムロジピンを対照薬として二重盲検無作為化試験が追加実施された。本薬16mg/日又は対照薬5mg/日を1日1回朝食後に6週間経口投与し、投与開始前(観察期)及び投与終了時にABPMが行われた。46例全例(本薬群23例、対照薬群23例)が安全性解析対象及び最大の解析対象集団(FAS)とされた。FASのうち、投与終了時のABPM実施状況が適切でなかった1例(本薬群)を除いた45例(本薬群22例、対照薬群23例)が治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)とされ、有効性評価の主解析集団とされた。主要評価項目は血圧及び脈拍数日内変動とされた。24時間血圧平均値は、本薬群及び対照薬群とも観察期に比較して投与終了時で有意に低く、また、昼間及び夜間血圧平均値も同様に投与終了時で有意に低かった。本薬群と対照薬群の降圧度を比較すると、24時間血圧平均値、並びに昼間及び夜間血圧平均値のいずれにおいても両群間に有意な差は認められず、本薬とアムロジピンは同程度の降圧作用を示すものと考察された。投与終了時における脈拍数平均値は、24時間、並びに昼間及び夜間いずれも、本薬群では観察期に比較して有意な変化は認められなかったが、対照薬群では観察期に比べて、いずれにおいても脈拍数の有意な増加が認められた。安全性に関しては、本薬群及び対照薬群とも死亡例はなく、重篤な有害事象は対照薬群に1例(尿路結石)認められたが、薬剤投与との関連性は否定された。有害事象は本薬群で11/23例(47.8%)19件、対照薬群で10/23例(43.5%)15件が認められた。これらの有害事象のうち因果関

係が否定できないものは、本薬群で1例（軟便）、対照薬群で2例（喉の違和感、頭痛・めまい）あり、いずれも軽度と判定された。臨床検査値異常変動は、本薬群で3/23例（13.0%）7件、対照薬群で4/23例（17.4%）5件が認められ、そのうち因果関係が否定できないものは、本薬群で1例（総コレステロール上昇）、対照薬群で1例（K上昇）あり、いずれも軽度と判定された。

この試験成績から、申請者は以下のような考察を行った。本薬の夜間血圧（22～6時）に及ぼす影響を調べるため、時間帯をさらに22～0時、1～3時及び4～6時に分けて検討した。投与終了時の血圧は本薬群及び対照薬群とも1～3時に最も低下しており、その間の平均血圧は本薬群114/75mmHg（収縮期/拡張期）、対照薬群120/78mmHgで、本薬群がより低い値を示したが、収縮期及び拡張期血圧の各平均値における観察期と投与終了時の差（ $\Delta$ BP）は両群とも-12mmHgであった。さらに、夜間血圧について、各測定時点及びその前後を含む連続3時点ごとの移動平均を求め、そのうち最も低い値を夜間基底血圧として投与群ごとに検討した。その結果、本薬群及び対照薬群とも、夜間基底血圧は観察期に比較して投与終了時で有意に低く、 $\Delta$ BPは本薬群-12/-9mmHg、対照薬群-12/-7mmHgであった。以上から、申請者は、本薬はアムロジピンと同様の降圧プロファイルを有し、夜間血圧の過度の低下を来すことはないと考えた。さらに、血漿中薬物濃度と平均血圧との関連性について、申請者は、本薬群 $t_{1/2}$  8.68時間、対照薬群 $t_{1/2}$  38.5時間であったのに対して、 $\Delta$ BPは両群とも投与後24時間までほぼ一定の値で推移していたことを踏まえると、本薬は血管組織に対する高い親和性を示すことから血漿中薬物濃度の半減期が短くても降圧効果が持続するが、アムロジピンは血漿中濃度が持続することにより降圧効果が持続すると考察した。

本薬が夜間血圧に及ぼす影響に関して、投与薬群ごとの平均値で考察されていたことから、審査センターは、個別の症例ごとについても説明するよう申請者に求めた。申請者は、症例ごとの夜間基底血圧の観察期から投与終了時の推移を示した上で、観察期の夜間基底血圧が対照薬群では本薬群に比較して広範囲に分布していたという違いがあったものの、それぞれの群で投与終了時の夜間基底血圧が最低を示した症例（本薬群：症例番号 対照薬群：症例番号 ）において、その投与終了時の夜間基底血圧は両群とも94/58mmHg（収縮期/拡張期）であり（本薬群：観察期117/75mmHg、対照薬群：同112/64mmHg）、過度の降圧が発現した症例はみられなかったと回答した。審査センターは、この回答を了承した。

なお、後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検試験（資料ト-5）及び第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-6）においては、治験実施計画書以外に、治験実施前に作成したとされている症例取扱い基準が別途存在し、症例検討会ではこの取扱い基準に基づき検討が行われていたことから、審査センターは問題であると考えていたが〔審査報告(1)ト項参照〕、今回新たに実施された本試験においては、適切に試験が実施された。

## 2. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

今回実施された追加臨床試験（資料ト-19）について医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施された結果、特に問題となる事項は認められず、

審査センターは追加提出資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 3. 総合評価

審査センターは、追加提出された資料を中心に以上のような検討を行った結果、本薬 1 日 1 回投与の妥当性も含めて、本薬の申請用法・用量における安全性・有効性について特段の問題は認められないと考える。今回実施される専門協議での議論において特段の問題がなければ、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告(3)

平成14年8月13日

### 1. 申請品目

- [販売名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、同 16mg  
[一般名] アゼルニジピン  
[申請年月日] 平成9年7月30日（製造承認申請）  
[申請者] 原体：宇部興産株式会社、製剤：三共株式会社

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告(2)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 用法・用量の妥当性について

専門委員より追加実施した第Ⅲ相臨床薬理試験（資料ト-19）の結果から、本薬の1日1回投与の用法の妥当性は説明可能と考えるが、後期第Ⅱ相至適用量検討二重盲検比較試験（資料ト-5）の結果から高用量群（8～16mg）を至適用量として選択したとする申請者の主張は受け入れられないのではないかとの意見が出された。

審査センターは後期第Ⅱ相至適用量設定試験（資料ト-5）において臨床推奨用量幅が十分に検討されたとは言い難いと考え [審査報告(1)、ト-(2)審査センターにおける審査の概要参照]。しかし、①第Ⅲ相二重盲検比較試験（資料ト-6）において、本薬8～16mgはニトレンジピン5～10mgに対する非劣性が検証されていること、②追加第Ⅲ相臨床薬理試験（資料ト-19）において、本薬16mgについてはアムロジピン5mgと同程度の有効性が認められたこと、③臨床試験全体において安全性に特段の問題が認められなかったことから、本薬の用量幅を8～16mgとすることには、問題はないと判断した。一方、用法・用量の記載に関しては、本薬は臨床試験において、①追加第Ⅲ相臨床薬理試験（資料ト-19）以外の試験において初回投与量は8mg以下であること、②患者に16mgを超える用量の投与例がないことから、これらの内容を反映した用法・用量の記載とするよう求めた。申請者は以下のように用法・用量の記載を変更することとし、審査センターはこれを了承した。

#### <変更後の用法・用量>

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

#### 2) その他

##### 市販後調査基本計画について

本剤の市販後調査基本計画書の骨子が申請者から提出された。本剤については使用成績調査を実施することとされ、長期使用例については特別調査を実施する予定であることを審査センターは確認した。

#### 審査報告(1)について

へ項、ヒトにおける成績に関して、健康成人男子に対する単回経口投与時の投与量と  $C_{max}$  及び AUC との関係は、申請時「投与量に依存した増加を示した」とされていたが、審査の過程において、「投与量に比例した増加を示した」に改められたので、p.9、ヒトにおける成績、2行目、「非線形の薬物動態を示した( $C_{max}$ 及びAUCは投与依存性が認められた)。」との記載を「 $C_{max}$ 及びAUCは投与量に比例した増加を示した。」に改める。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは提出された申請内容について用法・用量を以下のように改めた上で本申請を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であり、また原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

#### <変更後の用法・用量>

通常、成人にはアゼルニジピンとして8~16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

衛研発第 3848 号  
平成 14 年 11 月 28 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書 (2)

平成 14 年 8 月 30 日の医薬品第一部会の審議結果、再審議となった医薬品カルブロック、カルブロック錠 8mg、同 16mg にかかる医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を下記の通り報告する。

## 審査報告

平成 14 年 11 月 28 日

[販 売 名] カルブロック、カルブロック錠 8mg、同 16mg  
[一 般 名] アゼルニジピン  
[申 請 者] 原体：宇部興産株式会社、製剤：三共株式会社  
[申請年月日] 平成 9 年 7 月 30 日（製造承認申請）

平成 14 年 8 月 30 日開催の医薬品第一部会（以下、部会）での審議において、本薬は CYP3A4 による代謝を受け、グレープフルーツジュースにより血漿中薬物濃度が上昇することが示されていたが、CYP3A4 に関する薬物相互作用についての検討が不十分であるとされ、追加検討結果が提出された上で再度審議することとされた。併せて、本薬の副腎機能に与える影響並びに本薬の光毒性及び光感作性について、それぞれ検討することとされた。

部会の審議結果を踏まえ、審査センターは申請者に追加検討を求め、以下の内容の審査を行った。

### 1. 審査内容

#### (1) ラットで認められた副腎球状帯細胞の肥大に関して

ラット 12 カ月間反復投与試験において、副腎球状帯細胞の肥大が認められたことに関し、審査センターは副腎の機能に対する本薬の影響についての考察を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ラット 12 カ月間反復投与試験 (0.3、1、3、10mg/kg) における副腎球状帯細胞の肥大は対照群を含め雌雄全群で認められたが、本薬 10mg/kg 群の雄では出現頻度及び変化の程度が他群を上回っていた。しかし、ラット 90 日間投与試験 (1、3、10、30mg/kg)、ラット 24 カ月間がん原性試験 (1、3、10mg/kg)、マウス 18 カ月間 (3、10、30mg/kg) 及びイヌ 12 カ月間反復投与試験 (1、3、10mg/kg) においては、副腎の形態学的異常所見は認められていなかった。また新たに実施したラット単回 (30mg/kg) 及び 14 日間反復 (10、30mg/kg) 投与試験で血漿中各種ホルモン [レニン活性、アンジオテンシンⅡ、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、アルドステロンの各濃度] の測定を行った。その結果、単回投与においてアルドステロン濃度の上昇が認められたが、反復投与では変化はなく、ACTH 濃度は単回及び反復投与ともに変化がなかった。また同様の変化は、比較対照薬アムロジピン及びニカルジピン投与によっても認められた。以上から本薬の副腎機能に及ぼす影響としては、レニン・アンジオテンシン系を介した一過性のアルドステロンへの影響が考えられるが、ACTH を介したコルチコステロイドに及ぼす影響はなく、副腎関連ホルモンへの本薬の影響は殆どないと予想する。なお、ラットにおける副腎球状帯細胞の肥大は他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬においても報告されており (アムロジピン：応用薬理 42: 177-187, 1991、アラニジピン：薬理と治療 21: S947-S976, S1013-S1040, 1993、エホニジピン：薬理と治療 19: S1349-S1376, S1411, 1991、ニルバジピン：基礎と臨床 21: 1723-1764, 1987、フェロジピ



ン：薬理と治療 20: 2999-3024, 1992、シルニジピン：薬理と治療 20: S1693, S1797-S1822, 1992、ニソルジピン：基礎と臨床 22: 3297, 1988、ニカルジピン：応用薬理 18: 391-407, 1979)、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通した変化と考える。また、本薬においては観察されていないが、イヌにおいて同様の変化が報告されているカルシウム拮抗薬もある（エホニジピン：薬理と治療 19: S1377-S1409, S1433, 1991、シルニジピン：薬理と治療 20: S1719, S1823-S1903, 1992、フェロジピン：薬理と治療 20: 2963-2997, 1992）。一方、ヒトに関しては、長期投与試験（資料ト-7）において、鉍質コルチコイドの変動を示唆する血漿中カリウム及びナトリウム濃度にほとんど変化は認められていない。また、血漿中薬物濃度で比較すると、ヒト 16mg 単回投与時  $AUC_{0-24} 105.8 \pm 11.8 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  に対し、雄ラットでは 10mg/kg 単回投与時  $AUC_{0-24} 3529.9 \pm 202.98 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  であり、ラットで観察された副腎球状帯細胞の肥大が、直接ヒト投与時における危険性を示唆するものではないと考える。

審査センターは以上の回答を了承した。

## (2) 光毒性及び光感作性について

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬には、光線過敏症が副作用として報告されているものがあることから、審査センターは本薬の光毒性及び光感作性に関する考察を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の光毒性、光感作性に関して、非臨床での検討をしていなかったため、CPMP（Committee for proprietary medicinal products）の Note for guidance on photosafety testing (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/039801en.pdf>) を参考に、3T3 NRU PT phototoxicity test (*in vitro*) 及びモルモット光感作性試験 (*in vivo*) を実施したところ、いずれの試験系においても本薬は陰性であった。一方、添付文書、その他の副作用に「光線過敏症」が記載されている比較対照薬アムロジピンは、*in vitro* 及び *in vivo* の両試験とも陽性と判断された。さらに本薬の臨床試験症例の中で、何らかの皮膚症状を認めた7例について精査したが、光線過敏症との関連性が示唆される症例はなかった。以上から、添付文書、副作用に類薬で光線過敏症が認められている旨を記載して注意喚起を行う。

審査センターは以上の回答を了承した。

## (3) 薬物相互作用について

本薬の代謝に関与する主な酵素は CYP3A4 であるとされており、グレープフルーツジュースとの相互作用試験の結果（資料へ-37）より、CYP3A4 の阻害による本薬の薬物動態への影響が大きいと考えられた。審査センターは CYP3A4 に関する薬物相互作用についてさらに検討するよう申請者に求めた。申請者は、CYP3A4 代謝阻害薬物による本薬の *in vitro* 代謝阻害試験、健康成人を対象としたイトラコナゾール併用による本薬の血漿中濃度への影響（フェロジピン対照）、並びにシンバスタチン併用によるシンバスタチン及び本薬の血漿中濃度への影響をそれぞれ検討する相互作用試験 2 試験を実施した。

申請者は得られた試験成績について以下のように説明した。

本薬の *in vitro* 代謝に及ぼす影響に関し、ヒト肝臓ミクロソームを用いた検討において、

本薬の代謝は、リトナビル>ケトコナゾール、イトラコナゾール>シンバスタチン>シメチジンの順に阻害を受けたが、その程度は対照に用いたニフェジピン及びフェロジピンと同程度と考えられた。

イトラコナゾール 50mg 反復投与による本薬 8mg 単回投与時の薬物動態への影響をフェロジピンを比較対照薬として検討した。イトラコナゾールとの併用により、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-tz}$ （最終測定時点  $t_z$  までの AUC）及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 1.60、2.80 及び 2.82 倍増加し、フェロジピンではそれぞれ 1.75、2.45 及び 2.69 倍増加した。イトラコナゾール併用による本薬の血漿中濃度の上昇は、イトラコナゾールの CYP3A4 阻害により、本薬の肝臓あるいは消化管におけるクリアランスが低下したためと考えられた。本試験における有害事象及び臨床検査値異常で安全性上特に問題となるものはみられなかった。以上の結果を踏まえて、本試験はイトラコナゾール 50mg 投与で実施したがイトラコナゾールは 200mg まで増量可能であること、また、本薬の使用症例は今回申請資料とした臨床試験に限られることも考慮し、フェロジピン添付文書においては、イトラコナゾールは併用注意とされているが、本薬については、イトラコナゾールを含むトリアゾール系抗真菌剤及び HIV プロテアーゼ阻害剤を併用禁忌とする。

シンバスタチン 10mg 反復投与による本薬 8mg 単回投与時、本薬 8mg 反復投与によるシンバスタチン 10mg 単回投与時のそれぞれの薬物動態への影響を検討した。本薬とシンバスタチンとの併用では、本薬の血漿中濃度には影響がなかったが、シンバスタチンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-tz}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が非併用時に比べ、それぞれ 1.92、2.01 及び 1.93 倍増加した。これは代謝酵素が同じ CYP3A4 である本薬との併用により、シンバスタチンの消化管におけるクリアランスが低下したためと考えられた。なお、本試験において、本薬とシンバスタチンを併用した翌日 CK（CPK）上昇（88 から 234IU/L へ上昇）を認めた症例があったが、本薬との因果関係は「多分関連性なし」と判断された。その他、有害事象及び臨床検査値異常で安全性上特に問題になるものはみられなかった。以上を踏まえ、シンバスタチン、アトルバスタチン並びに代表的な CYP3A4 阻害薬であるマクロライド系抗生物質、シクロスポリン、ベンゾジアゼピン系薬剤及び経口黄体・卵胞ホルモンを併用注意として追加する。さらに本薬とシンバスタチンを始めとする HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用の可能性が高いことから、市販後における安全性確保の為に以下の検討を行う。①ヒトにおけるアトルバスタチン、プラバスタチン及びジゴキシンの薬物動態試験を実施する、②市販直後調査と並行して発売開始後 1 年間、中央登録方式による使用成績調査を実施し、その中から HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用例を抽出し、その安全性について検討する、③長期使用患者における特別調査で、使用実態下での本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用が安全性に与える影響を重点調査項目として調査する。

これらの回答に対し、審査センターは、シンバスタチンとの相互作用試験において認められた CK 上昇例について、申請者は因果関係は「多分関連性なし」としているが、本相互作用試験におけるシンバスタチンの用量は 10mg であり（承認用法・用量では 1 回 20mg まで投与可能）、また 8 例中 1 例で認められているため、本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用時の安全性については、市販後早期に使用実態下において、さらに慎重に確認することが必要であると考えた。また、薬物相互作用の機序として、P 糖蛋白質の関与も示唆されていることから、ジゴキシンの相互作用試験を速やかに実施する必要があると考え

た。以上の検討を踏まえて、審査センターは薬物動態試験と市販後の調査について、具体的な実施方法と実施時期について示すことを求めた。

申請者は、以下のように回答した。アトルバスタチン、プラバスタチン及びジゴキシンとの相互作用に関する薬物動態試験については、現在準備中であり発売前には試験成績を得られる予定である。また、市販後の使用成績調査に関しては発売後1年を目標に、3000症例の調査を実施する予定である。調査予定症例数のうち HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例は10%前後を見込んでおり、特に本薬の投与開始前後における横紋筋融解症関連有害事象（CK の推移など）について評価可能な調査内容とする。なお、目標とする使用成績調査結果が得られ、本薬の安全性が確認されるまでは、本薬の導入施設を使用成績調査の実施が可能な施設を中心に絞り込み、慎重な導入を行うこととする。

審査センターは、これらの回答を了承した。

#### (4) その他

以上の検討を踏まえ、相互作用に関する使用上の注意の記載において、新たに提出された相互作用試験成績に基づき、血中濃度への影響の程度を具体的に記載するとともに、試験成績の詳細が薬物動態の項に追記された。

## 2. 審査センターの総合評価

部会審議後に新たに提出された資料により、審査センターは本薬の薬物相互作用についてかなりの情報が得られたと考える。また、追加試験結果から明らかとなった新たな問題点については、薬物動態試験と使用成績調査の両面から検討する計画が提出されたことから、審査センターは本薬の安全性を確認しながら、医療現場に導入していくことは可能と考える。

以上を踏まえて、審査センターは本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において再度審議されることが妥当であると判断した。