

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] コディオ配合錠 6.25 及び同配合錠 12.5

[一 般 名] バルサルタン・ヒドロクロロチアジド

[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 12 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、医療事故防止の観点から、販売名を「コディオ配合錠 6.25、同配合錠 12.5」から「コディオ配合錠 MD、同配合錠 EX」に変更することとされた。

審査報告書

平成 20 年 11 月 12 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〕	コディオ配合錠 6.25、コディオ配合錠 12.5
〔一般名〕	バルサルタン／ヒドロクロチアジド
〔申請者〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 12 月 10 日
〔剤型・含量〕	1 錠中、バルサルタン及びヒドロクロチアジドとして、それぞれ 80mg 及び 6.25mg、 又は 80mg 及び 12.5mg を含有するフィルムコート錠
〔申請区分〕	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
〔特記事項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 11 月 12 日

[販売名] コディオ配合錠 6.25、コディオ配合錠 12.5
[一般名] バルサルタン／ヒドロクロチアジド
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 10 日（医薬品製造販売承認申請）
[審査結果]

提出された資料から、高血圧症に対するコディオ配合錠（以下、本剤）6.25 及び本剤 12.5 の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性について、本態性高血圧症患者を対象とした国内臨床試験において、バルサルタン（以下、VAL）及びヒドロクロチアジド（以下、HCTZ）の併用又は配合剤（VAL/HCTZ として 80mg/6.25mg 及び 80mg/12.5mg）では、主要評価項目とされた平均坐位拡張期血圧（MSDBP）の変化量において、対応する各単剤との間に有意差が認められたこと等から、VAL 80mg に HCTZ 6.25 又は 12.5mg を配合する意義はあると判断した。

安全性について、国内臨床試験成績から、尿酸値上昇を始めとする HCTZ で懸念される副作用が、用量依存的に増加する可能性も考えられる。しかしながら、これらの副作用も含め、臨床試験で認められた副作用は VAL 及び HCTZ の各単剤で知られている副作用であり、添付文書で注意喚起されていること、臨床試験で必ずしも十分に検討できなかった高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）に本剤を投与する際の注意喚起、並びに腎機能悪化及び血糖値増加に関する注意喚起が添付文書においてなされていること、更に、過度の血圧低下の懸念があるものの、本剤は高血圧治療の第一選択薬としないことが添付文書に記載されていること等から、本剤は適正に使用されれば、承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。

HCTZ の配合量を 6.25 又は 12.5mg とする 2 製剤を臨床現場に提供することについては、高血圧症患者の患者背景は多様であること、HCTZ に起因する副作用が用量依存的に増加する可能性があること等を踏まえ、意義があるものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、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した。

【効能・効果】 高血圧症

【用法・用量】 成人には 1 日 1 回 1 錠（バルサルタン/ヒドロクロチアジドとして 80mg/6.25mg 又は 80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

審査報告（１）

平成 20 年 10 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] コディオ配合錠 6.25、コディオ配合錠 12.5
[一 般 名] バルサルタン／ヒドロクロロチアジド
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 19 年 12 月 10 日
[剤 型 ・ 含 量] 1 錠中、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ 80mg 及び 6.25mg、又は 80mg 及び 12.5mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果] 高血圧症
[申請時用法・用量] 成人には 1 日 1 回 1 錠、80/6.25mg～80/12.5mg（バルサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 6.25mg、あるいはバルサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）を経口投与する。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

コディオ配合錠（以下、本剤）は、アンジオテンシンⅡ（以下、AⅡ）受容体拮抗薬（以下、ARB）であるバルサルタン（以下、VAL）とサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）を含有する配合剤である。本邦において、VAL の製剤及び HCTZ の製剤は、それぞれ 2000 年及び 1959 年に承認され、市販されている。VAL は AⅡ と AⅡ タイプ 1（以下、AT₁）受容体との結合に拮抗することにより降圧効果を示す。HCTZ は尿細管でのナトリウム（以下、Na）再吸収抑制作用により循環血液量を減少させ、降圧効果を示すが、これに伴いレニン分泌が亢進し、レニン・アンジオテンシン系（以下、RAS）を賦活化させ、昇圧物質である AⅡ を生成し、血圧を維持させる。VAL は AⅡ の昇圧作用を抑制することから、両単剤の降圧作用が維持又は増強されることが期待できる。また、HCTZ は血清カリウム（以下、K）を尿中に排泄させるため、副作用として低 K 血症が懸念されるが、VAL は副腎からのアルドステロン分泌抑制を介して血清 K の尿中排泄を抑制するため、両薬剤の併用は、HCTZ による血中 K 低下を軽減することが期待できる。更に、HCTZ の副作用である尿酸値上昇や糖代謝・脂質代謝等への悪影響は、HCTZ の用量を低用量にすることにより軽減されると考えられるため、VAL と低用量の HCTZ を組み合わせた本剤の開発には意義があると考えられる。

VAL と HCTZ の配合剤（治験成分記号：VAH631）は、単剤では十分な効果が得られない高血圧患者に対する降圧薬として 1997 年にフランスで承認されたのを初め、2008 年 2 月現在、欧米、アジア諸国を含む 90 以上の国又は地域で承認され、80mg/12.5mg 錠（VAL、HCTZ の順、以下同様）、160mg/12.5mg 錠、160mg/25mg 錠、320mg/12.5mg 錠及び 320mg/25mg 錠が市販されている。本邦では、

20 年に本剤の開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、原則として、VAL80mgで十分な血圧のコントロールが得られない患者に対する降圧薬として、80mg/6.25mg錠及び80mg/12.5mg錠の製造販売承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は1錠中に、いずれも既承認薬であるVAL（分子式 $C_{24}H_{29}N_5O_3$ 、分子量435.52）80mg、及びHCTZ（分子式 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 、分子量297.74）6.25又は12.5mgを含有するフィルムコート錠である。

(1) 原薬

VALは、既承認のディオバン錠20mg、同40mg、同80mg及び同160mg（以下、ディオバン錠）の原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。また、HCTZは、日本薬局方収載品であり、「HYDROCHLOROTHIAZIDE」（原薬等登録原簿 登録番号： ）を精製、粉砕して用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、VAL、HCTZ、 剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース）、 剤（軽質無水ケイ酸）、 剤（タルク、ステアリン酸マグネシウム）からなる素錠部と、 （ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000）及び 剤（酸化チタン、三二酸化鉄）からなるコーティング部より構成されるフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

本剤の処方は、既承認のディオバン錠の処方を基本として設計された。本剤80mg/6.25mg錠及び80mg/12.5mg錠の の含有量を調整することにより、それぞれうすい赤色及びごくうすい赤色とし、製剤間の識別を可能にした。

3) 製造方法

本剤は、以下の工程により製造された。

第一工程（混合工程）： 、VAL、HCTZ、
及び を混合機で混合した。

第二工程（ /整粒/篩過工程）：混合品を で とし、整粒機で整粒した後に篩過した。

第三工程（混合工程）： 及び と、
及び を混合機で混合した後、
を加えて更に混合し、打錠用顆粒とした。

第四工程（打錠工程）：打錠用顆粒を打錠機で、打錠し、素錠とした。

第五工程（フィルムコーティング工程）：素錠をコーティング機に入れ、（
、
、
、
）を精製水中に分散し

たもの) をスプレーした後、乾燥減量値が ■■■%以下になるまで乾燥し、フィルムコート錠とした。

第六工程（一次包装（Press Through Pack：以下、PTP）工程／二次包装工程）：PTP 包装機でフィルムコート錠をポリ塩化ビニルフィルムに充填し、アルミニウム箔で加熱シールし、PTP シートとした。ピロー包装機で PTP シートをアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムでアルミピロー包装、又はガラス瓶にフィルムコート錠を充填し、キャップを装栓し、ガラス瓶包装した。

第七工程（最終包装工程）：アルミピロー包装品又はガラス瓶包装品を紙箱に詰めた。

第■■工程（■■■工程）が重要工程と位置付けられ、工程管理項目及び管理値が設定された。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（目視）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（溶出試験法、パドル法）及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定された。

5) 安定性

製剤の安定性試験として、本剤 80mg/6.25mg 錠及び 80mg/12.5mg 錠について下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25°C/60%RH、PTP+アルミピロー包装（100 錠）、24 ヶ月（36 ヶ月まで継続予定））
- ②長期保存試験（25°C/60%RH、PTP+アルミピロー包装（700 錠）、24 ヶ月（36 ヶ月まで継続予定））
- ③長期保存試験（25°C/60%RH、ガラス瓶（500 錠）、24 ヶ月（36 ヶ月まで継続予定））
- ④加速試験（40°C/75%RH、PTP+アルミピロー包装（100 錠）、6 ヶ月）
- ⑤加速試験（40°C/75%RH、PTP+アルミピロー包装（700 錠）、6 ヶ月）
- ⑥加速試験（40°C/75%RH、ガラス瓶（500 錠）、6 ヶ月）
- ⑦苛酷試験（50°C、PTP+アルミピロー包装（100 錠）、2 ヶ月）
- ⑧苛酷試験（50°C、PTP+アルミピロー包装（700 錠）、2 ヶ月）
- ⑨苛酷試験（50°C、ガラス瓶（500 錠）、2 ヶ月）
- ⑩光安定性試験（D65 ランプ：120 万 lx・h、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 、無包装）

性状、純度試験（その他の類縁物質）、水分、溶出試験、硬度及び含量は各試験の全測定時点で実施され、確認試験及び純度試験（■■■■■）は、①、②及び③では 0 及び 12 ヶ月、④、⑤及び⑥では、0 及び 6 ヶ月、⑦、⑧、⑨及び⑩では全測定時点で実施された。

安定性試験の結果、いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。

以上より、本剤の PTP+アルミピロー包装及びガラス瓶において、室温保存するとき、長期保存試験（①、②及び③）において安定性が確認されている 24 ヶ月間に 12 ヶ月間を加えた 3 年間は規格に適合すると推定でき、有効期間を 3 年間とした。なお、長期保存試験（①、②及び③）は 36 ヶ月まで継続して実施する予定である。

<審査の概要>

機構は、提出された資料に基づき本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題はみられな
いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat : 以下、SHR) に対する 2 日間反 復経口投与による降圧効果 (添付資料 4.2.1.1-1)

雄性 SHR (n=5) に、蒸留水、VAL (2mg/kg)、HCTZ (10mg/kg) 又は VAL (2mg/kg) と
HCTZ (10mg/kg) の併用 (以下、VAL/HCTZ (2/10mg/kg)) を 1 日 1 回 2 日間経口投与した。
左大腿動脈にカテーテルを留置して無拘束下で平均血圧及び心拍数を測定し、投与前値と比べ
た 1 回目の投与から 36 時間後の変化量を比較した。平均血圧については、蒸留水、VAL、HCTZ
及び VAL/HCTZ 群で、それぞれ -8.1 ± 3.0 、 -18.5 ± 4.1 、 -16.7 ± 4.6 及び -29.9 ± 3.9 mmHg (平均値±
標準誤差、以下同様) であり、心拍数については、それぞれ 3.7 ± 4.5 、 1.4 ± 10.2 、 16.3 ± 3.3 及び
 15.2 ± 8.0 拍数/分であった。

2) SHR に対する 2 週間連続皮下投与による降圧効果 (添付資料 4.2.1.1-2)

雄性 SHR (20~30 週齢、n=5~7) に、溶媒 (0.15N NaOH)、VAL (1 及び 3mg/kg)、HCTZ
(3 及び 10mg/kg) 又は VAL/HCTZ (1/3、1/10、3/3 及び 3/10mg/kg) を 2 週間連続皮下投与し
た。無拘束下で、平均血圧及び心拍数を投与開始前 (3 日間)、投与期間 (2 週間) 及び投与
終了後の回復期間 (1 週間) を通じて 10 分間隔で測定し、投与開始前 3 日間の平均値をベー
スラインとして終日測定の日平均血圧変化量をプロットし、血圧については曲線上面積、心
拍数については曲線下面積をそれぞれの変化量の指標とした。VAL/HCTZ (1/3、1/10、3/3 及
び 3/10mg/kg) では、それぞれの単独投与と比較して降圧効果の増強が認められた。VAL/HCTZ
投与終了後、血圧のリバウンド現象はみられなかった。血圧の曲線上面積は、VAL (1mg/kg)、
HCTZ (3mg/kg) 及び HCTZ (10mg/kg) の -171 ± 18 、 -110 ± 30 及び -79 ± 17 mmHg・日に対し、
VAL/HCTZ (1/3mg/kg) 及び VAL/HCTZ (1/10mg/kg) では -260 ± 86 及び -268 ± 15 mmHg・日であ
り、降圧効果の相加的な増大が認められた。また、VAL (3mg/kg)、HCTZ (3mg/kg) 及び
HCTZ (10mg/kg) の -292 ± 17 、 -110 ± 30 及び -79 ± 17 mmHg・日に対し、VAL/HCTZ (3/3mg/kg) 及
び VAL/HCTZ (3/10mg/kg) では -518 ± 34 及び -532 ± 43 mmHg・日であり、VAL が 1mg の併用時
より大きな増大が認められた。心拍数の曲線下面積は、VAL (1 及び 3mg/kg) 及び VAL/HCTZ
(3/10mg/kg) で増大がみられた。

3) 正常血圧マーマセットに対する 4 週間反復経口投与による降圧効果 (添付資料 4.2.1.1-3)

雄性マーマセット (2~8 年齢、n=3~12) に、VAL (3mg/kg)、HCTZ (1 及び 37.5mg/kg)
又は VAL/HCTZ (3/1、10/3.1、30/9.3 及び 120/37.5mg/kg) を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。
収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数を覚醒下で、投与開始前、投与後 1、2、3 及び 4 週目の各

時点で2日間連続的に測定し、1時間ごと解析した。血圧及び心拍数の変化量は、投与開始前2日間の平均値をベースラインとして、各週の測定2日間の平均値よりそれぞれ変化量を算出し、更に、血圧変化量については曲線下面積を算出した。また、投与開始前、投与後2及び4週の血漿中クレアチニン及び尿素窒素を測定した。

VAL (3mg/kg) 及び HCTZ (1 及び 37.5mg/kg) は、収縮期及び拡張期血圧にはほとんど影響を及ぼさなかったのに対し、VAL/HCTZ は用量依存的に収縮期及び拡張期血圧を低下させた。また、併用投与したすべての用量において、降圧の程度は投与期間に依存して大きくなる傾向を示し、投与後2~3週目には定常状態に達した。投与初日に VAL/HCTZ の用量に依存的な心拍数の一過性の上昇がみられた。なお、VAL/HCTZ (120/37.5mg/kg) 群では、過度の降圧による二次的な作用が原因と考えられた死亡例 (1/3 例) が認められ、投与2週で中止された。同用量で生存した2例では血漿中の尿素窒素が増加を示した。血漿中クレアチニン値はいずれの投与群においてもほとんど影響を受けなかった。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

VAL/HCTZ (重量比で 16:5) の単回及び反復経口投与毒性試験において、中枢神経系及び心電図に及ぼす影響が評価された。

1) 中枢神経系に及ぼす影響の検討

①ラットに対する単回投与毒性試験 (添付資料4.2.3.1-1)

雌雄 Sprague-Dawley (以下、SD) ラットに VAL/HCTZ (1523.8/476.2mg/kg) (雌雄各 n=5) を単回経口投与したとき、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

②マーモセットに対する単回投与毒性試験 (添付資料4.2.3.1-2)

マーモセットに VAL/HCTZ (320/100 及び 761.9/238.1mg/kg) (それぞれ雄 n=1 及び雌雄各 n=1) を単回経口投与したとき、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

③ラットに対する反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1 及び-2)

雌雄 SD ラットに、VAL/HCTZ (50/15.625、200/62.5 及び 600/187.5mg/kg) (雌雄各 n=5) を1ヵ月間、VAL/HCTZ (30/9.375、100/31.25 及び 300/93.75mg/kg) (雌雄各 n=25) を6ヵ月間、それぞれ反復経口投与したとき、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

④マーモセットに対する反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3、-4 及び-5)

雌雄マーモセットに VAL/HCTZ (30/9.375、120/37.5 及び 400/125mg/kg) (雌雄各 n=3) を1ヵ月間、VAL/HCTZ (30/9.375、60/18.75、120/37.5 及び 240/75→120/37.5mg/kg) (雌雄各 n=6) を6ヵ月間反復経口投与したとき、投与直後から投与後2時間までの間にすべての群で嘔吐が認められた。また、投与量を減量し、VAL/HCTZ (3/0.938、10/3.125 及び 30/9.375mg/kg) (雌雄各 n=4) を6ヵ月間反復経口投与したとき、VAL/HCTZ (30/9.375mg/kg) 群でのみ嘔吐が認められた。なお、嘔吐は、投与液の苦みによるものであり、中枢神経系への作用を示唆するものではないと判断された (「3. (iii) <提出された資料の概略>3) マーモセット1ヵ月間反復投与毒性試験」参照)。

2) 心血管系に及ぼす影響の検討 (添付資料4.2.3.2-3及び-4)

雌雄マウモセットに VAL/HCTZ (30/9.375、120/37.5 及び 400/125mg/kg) (雌雄各 n=3) を 1 ヶ月間、VAL/HCTZ (30/9.375、60/18.75、120/37.5 及び 240/75→120/37.5mg/kg) (雌雄各 n=6) を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、心電図への影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、SHR を用いた薬効薬理試験において、臨床検討用量とは異なり、VAL より HCTZ の用量比が大きい併用において降圧効果を検討した理由及びその妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。VAL について、SHR の血圧を高度に低下させる用量では HCTZ との併用での増強作用を観察することができないと考え、軽度から中等度に降圧させる用量として 1~3mg/kg を選択し、HCTZ については、SHR において RAS を活性化させる 3 及び 10mg/kg を選択した。SHR を用いた 2 日間反復経口投与試験及び 2 週間連続皮下投与試験で、臨床用量とは異なる用量比を用いたが、VAL と HCTZ の併用により降圧効果の増強作用が認められており、効力を裏付ける試験における VAL/HCTZ の用量比は妥当であったと考える。

機構は、SHR の 2 週間連続皮下投与試験において、VAL が低用量である VAL/HCTZ (1/3 及び 1/10mg/kg) に比して、VAL が高用量である VAL/HCTZ (3/3 及び 3/10mg/kg) でより大きな降圧作用の増強が認められた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HCTZ は、その Na 利尿作用により循環血液量と細胞外液量の減少をもたらす血圧を低下させるが、その代償作用として RAS が賦活化するため AII の産生が増大する。一方、VAL は、HCTZ により産生が増大した AII の AT₁ 受容体への結合とそれに伴う血管収縮反応及び昇圧反応を用量依存的に抑制した結果、VAL が低用量の VAL/HCTZ (1/3 及び 1/10mg/kg) に比較して高用量の VAL/HCTZ (3/3 及び 3/10mg/kg) でより大きな降圧効果の増強を示したと考える。

機構は、SHR の 2 週間連続皮下投与試験において、最高用量の VAL/HCTZ (3/10mg/kg) のみ、投与終了後の 1 週間の回復期間においても血圧がベースライン値に回復しなかった理由及びその回復性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウサギ摘出大動脈標本において、VAL は AII と AT₁ 受容体との結合を競合的に阻害することにより血管収縮反応曲線を右方に移動させるとともに、AII の最大反応を減少させる insurmountable な拮抗作用 (見かけ上の非競合的拮抗作用) を示す (ディオバン錠 20mg、40mg、80mg 製造承認申請時添付資料概要 (以下、ディオバン錠既承認時資料) 「ホ.薬理試験」参照)。この拮抗様式は、VAL の AT₁ 受容体からの遅い解離に基づくことが示唆されており、長時間持続すると考えられている (Vauquelin G et al. *Fund Clin Pharmacol* 16: 263-72, 2002)。また、VAL (10mg/kg) を SHR に 28 日間連続経口投与した際、最終投与 2 週間後の時点でも血漿レニン活性 (以下、PRA) 及び AII 濃度は溶媒対照に比較して上回ることが示されており、この原因にも、VAL の AT₁ 受容体からの遅い解離が関与している可能性が考えられる (ディオバン錠既承認時資料「ホ.薬理試験」参照)。以上より、投与終了後も VAL の AII 受容体への拮抗作用が持続するため、PRA は亢進し AII の血中濃度も上昇すると推察している。一方、HCTZ (10mg/kg)

も、SHRでPRAを有意に亢進(約2倍)させること(Wada et al. *Hypertens Res* 19: 247-54, 1996)から、VAL/HCTZ(3/10mg/kg)投与終了後もRASの活性化が強く持続し、血中のAII濃度も高いレベルを推移するため、投与終了後も持続的な降圧効果が示されたと推察している。なお、このような効果は他のARB(オルメサルタン及びテルミサルタン)においても報告されている(Koike H et al. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 55: 15-39, 2003、Wienen W et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2: 123-8, 2001)。

機構は、SHRの2週間連続皮下投与試験において、VAL併用の有無によらず、3mg/kgのHCTZが含まれる群では一貫して心拍数の低下傾向が認められた一方で、10mg/kgのHCTZが含まれる群で心拍数の増加傾向が認められた理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。3mg/kgのHCTZが含まれる群で認められた心拍数減少の機序は不明であるが、10mg/kgのHCTZが含まれる群で認められた心拍数の増加については、SHRにHCTZを投与したとき、3mg/kgより10mg/kgの降圧効果が少なかったこと(平均血圧の曲線上面積はそれぞれ -110 ± 30 及び -79 ± 17 mmHg・日)より、HCTZを10mg/kg投与した際の利尿作用によりRASが強く活性化されたことに伴い血中のAII量が上昇し、AIIのノルアドレナリン遊離促進による心臓の β_1 受容体を活性化する陽性変時作用(Knape JTA et al. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 338: 185-90, 1988)により心拍数が増加した可能性がある。

機構は、現時点で得られている知見に鑑み、申請者の説明は妥当なものと判断した。また、効力を裏付ける試験において検討されたVAL及びHCTZ併用時の用量比は、臨床用量とは異なるものの、VALとHCTZの併用により降圧効果が増大することは確認されていること、中枢神経系及び心電図に及ぼす影響が単回及び反復経口投与毒性試験の中で検討され、臨床上特に問題となることが予想されるような所見がみられていないことから、提出された資料より、VALとHCTZの併用による有用性は推察できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収(添付資料4.2.2.2-1~4)

雌雄ラット(雌雄各n=3)に、VAL/HCTZ(30/9.375、100/31.25及び300/93.75mg/kg)を1日1回26週間反復経口投与したとき、血漿中VAL濃度は投与1時間後に最高濃度(以下、 C_{max})に到達し、投与1日目の血漿中VAL濃度の C_{max} は雄で7.60、13.4及び15.3 $\mu\text{g/mL}$ (平均値、以下同様)、雌で4.80、7.58及び15.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、投与26週目の血漿中VAL濃度の C_{max} は雄で3.74、9.73及び7.16 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で3.59、4.80及び4.09 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与1日目のVALの投与24時間後までの血漿中濃度-曲線下面積(以下、 AUC_{0-24h})は、雄で20.5、58.0及び118 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で17.9、29.7及び80.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、投与26週目のVALの AUC_{0-24h} は雄で22.0、63.2及び73.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で25.5、28.1及び68.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

雌雄マーモセット(雌雄各n=2~3)に、VAL/HCTZ(3/0.938、10/3.125及び30/9.375mg/kg)を1日1回26週間反復経口投与したとき、血漿中VAL濃度は投与後1時間で C_{max} に到達し、投与1日目の血漿中VAL濃度の C_{max} は雄で1.20、4.32及び12.6 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で0.531、2.40及び7.28 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、投与26週目の血漿中VAL濃度の C_{max} は雄で0.967、1.57及び4.02 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で0.292、1.77及び4.51 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与1日目のVALの AUC_{0-24h} は、雄で4.15、15.3及び42.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で1.88、8.47及び28.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、投与26週目のVALの

AUC_{0-24h} は雄で 2.24、6.57 及び 17.1µg·h/mL、雌で 0.945、6.18 及び 17.0µg·h/mL であった。なお、雌雄マーマセット（雌雄各 n=2~3）に、VAL/HCTZ（60/18.75mg/kg）を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したときと、VAL（60mg/kg）を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときを比較すると、投与 1 日目の血漿中 VAL の AUC_{0-24h} は、併用及び単独投与で雌雄とも大きな差は認められず、いずれの場合も反復投与後（26 週目又は 13 週目）の AUC_{0-24h} は、雌雄とも投与 1 日目に比べて低かった。

VAL 及び HCTZ それぞれのヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞の単層膜透過に対する影響が検討された試験で、それぞれ単独添加時（粘膜側添加濃度：VAL は 80、400 及び 2,000µmol/L、HCTZ は 20、100 及び 500µmol/L）と同時添加時（各濃度の VAL と HCTZ 500µmol/L、及び各濃度の HCTZ と VAL 2,000µmol/L）の基底膜側（pH7.4）へのみかけの透過係数の比（同時添加/単独添加）は、粘膜側の緩衝液 pH 5.0~7.4 の範囲で VAL が 0.75~1.96 倍、HCTZ が 0.76~1.94 倍であった。

(2) 分布（添付資料 4.2.2.3-1）

「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」参照

(3) 代謝

新たな資料は提出されていない。

(4) 排泄（添付資料 4.2.2.5-1）

雌雄マーマセット（雌雄各 n=5~6）に、VAL/HCTZ（3/0.938、10/3.125 及び 30/9.375 mg/kg）を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目の投与 24 時間後までの HCTZ の尿中排泄率は、雄で 57.1、53.0 及び 60.2%（平均値、以下同様）、雌で 55.0、68.7 及び 51.2%、投与 26 週目の投与 24 時間後までの HCTZ の尿中排泄率は、雄で 124、84.1 及び 99.0%、雌で 91.3、50.6 及び 53.8%であった。

<審査の概要>

機構は、VAL と HCTZ の併用時の吸収及び排泄について以下のように考える。ラット及びマーマセットを用いて VAL と HCTZ の併用時の吸収及び排泄を検討した非臨床試験成績が提出されたが、同一試験でそれぞれの単独投与時の吸収及び排泄については検討されていないこと、ディオバン錠承認申請時に提出された VAL 単独投与の非臨床試験と今回提出された VAL と HCTZ 併用時の非臨床試験における VAL の用量範囲が異なること、HCTZ 単独投与時の成績は文献等の引用であること等から、VAL と HCTZ の単独投与時と併用投与時の薬物動態の異同について、非臨床試験において明らかになったとは言い難い。一方、ラットに VAL 及び HCTZ を併用して 26 週間反復経口投与したとき、高用量投与時に、用量の増加に伴う血漿中 VAL 濃度の上昇が認められなかったこと、1 回目投与時に比べ 26 週間反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は低値を示すこと等が認められたことについては、HCTZ 併用の影響であるか否かは不明であるものの、少数例（n=2~3）での検討であり個体間差も大きいこと、臨床用量に比べ非常に高用量での検討であること、マーマセットでは用量の増加に伴う C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇が認められたこと等から、上記のラットでの成績が、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、非臨床での検討が

十分とも言い難いため、両有効成分間の薬物相互作用については、臨床試験成績に基づき、更に検討する必要がある。（「4. (ii) <審査の概要> (1) VAL と HCTZ の薬物相互作用」参照）

また、申請者は、VAL と HCTZ の代謝について、以下のように説明した。VAL をヒトに経口投与したときの尿及び糞中には、代謝物である 4-ヒドロキシ体が検出された。しかしながら、4-ヒドロキシ体として尿糞中に排泄される割合は投与量の 9% であり、大部分 (81%) は代謝を受けずに未変化体のまま排泄された。なお、4-ヒドロキシ体の生成には、チトクローム P450 2C9 が関与していると考えられた。一方、HCTZ は、ヒトに経口投与後の尿中に投与量の 57.5~82.7% が排泄され、その大部分 (95% 以上) は未変化体が占める。他に加水分解物である 2-アミノ-4-クロロ-m-ベンゼンジスルホンアミドがわずかに検出される。

機構は、VAL と HCTZ はほとんど代謝されず、主に未変化体が胆汁又は尿中に排泄されることが示されており、代謝に起因する薬物相互作用の有無について、新たな試験を実施して検討を行わないことが臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験は、VAL と HCTZ の併用経口投与による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）が実施された。投与する VAL と HCTZ の重量比は、海外において当初想定された配合量（80/12.5mg、160/12.5mg 及び 80/25mg）のうち HCTZ の配合比が高い 16 : 5 が選択された。動物種は、VAL の毒性試験で使用した動物が選択された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1 及び-2）

雌雄ラットに VAL/HCTZ（1,523.8/476.2mg/kg）、雌雄マーモセットに VAL/HCTZ（320/100（雄のみ）及び 761.9/238.1mg/kg）を経口投与した結果、死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見に VAL/HCTZ 投与の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 1 ヶ月間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1）

雌雄ラットに、VAL/HCTZ（50/15.625、200/62.5 及び 600/187.5mg/kg）、HCTZ（187.5mg/kg）又は媒体が 28 日間反復経口投与された。いずれの群においても一般状態に異常はみられなかった。体重増加の抑制及び摂餌量の低下が 200/62.5mg/kg 以上の雄で、摂水量の増加が 50/15.625mg/kg 以上及び HCTZ の雌雄で認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビンの低下が 200/62.5mg/kg の雌及び 600/187.5mg/kg の雌雄で、網状赤血球数の増加が 600/187.5mg/kg の雌雄で認められ、血液生化学的検査では、尿素窒素の増加が 50/15.625mg/kg 以上及び HCTZ の雌雄でみられた。尿検査では、K 排泄量の増加が 50/15.625mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌で、Na 排泄量の増加が 50/15.625mg/kg の雄、200/62.5mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雄で、尿量の増加が 200/62.5mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌雄で、尿比重の低下が 200/62.5mg/kg の雄、600/187.5mg/kg の雌雄及び HCTZ の雌雄で認められた。臓器重量に関しては、VAL/HCTZ で変化はみられなかったが、腎臓重量の増加が HCTZ の雄で認められた。病理組織学的検査では、腎臓の糸球体輸入細動脈の肥大が 600/187.5mg/kg の雌雄でみられた。体重増加の抑制、摂餌量の低下、摂水量の増加、赤血

球系パラメータの低下、器質的な変化を伴わない尿素窒素等の増加、血液中及び尿中電解質の変動、尿量の増加、尿比重の低下並びに腎糸球体の輸入細動脈肥大は VAL 又は HCTZ の薬理作用に関連した変化であると判断された。本試験における無毒性量は、毒性を示唆する変化が 600/187.5mg/kg において認められなかったことから、600/187.5mg/kg と判断された。

2) ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄ラットに VAL/HCTZ (30/9.375、100/31.25 及び 300/93.75mg/kg)、HCTZ (93.75mg/kg) 又は媒体が 26 週間反復経口投与された。また、投与期間終了後 4 週間休薬の後、回復性について検討された。死亡又は切迫殺が HCTZ の雌 4 例で認められ、剖検において腎盂腎炎及び膀胱炎が観察されたが、同群の生存例で同様の所見はみられなかった。一般状態の変化として、300/93.75mg/kg の雄で流涎が散発的にみられた。体重増加の抑制及び摂餌量の低下が 30/9.375mg/kg 以上及び HCTZ の雄で、摂水量の増加が 100/31.25mg/kg の雄及び 300/93.75mg/kg の雌雄で認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビンの低下が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄で、網状赤血球数の増加及び赤血球の形態異常が 100/31.25mg/kg 以上の雌雄でみられ、血液生化学的検査では、尿素窒素の増加が 30/9.375mg/kg 以上及び HCTZ の雌雄でみられた。尿検査では、尿量の増加及び尿比重の低下が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄で、Na 排泄量の増加が 100/31.25mg/kg の雌雄、300/93.75mg/kg の雌及び HCTZ の雌雄で、K 排泄量の増加が 100/31.25mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雄で認められた。臓器重量に関しては、心臓重量の低下が 30/9.375mg/kg 以上及び HCTZ の雌雄で認められ、病理組織学的検査では、腎臓の尿細管好塩基性化の程度及び頻度の増加が 300/93.75mg/kg の雄で観察された。これらの変化は、腎臓の組織学的変化を除いてすべて回復性が確認された。体重増加の抑制、摂餌量の低下、摂水量の増加、赤血球系パラメータの低下、器質的な変化を伴わない尿素窒素の増加、血液中及び尿中電解質の変動、尿量の増加、尿比重の低下及び腎糸球体の輸入細動脈肥大は VAL 又は HCTZ の薬理作用に関連した変化であると判断された。本試験における無毒性量は、腎尿細管の組織学的変化が 300/93.75mg/kg で認められたことから、100/31.25mg/kg と判断された。

3) マーモセット 1 ヶ月間反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3)

雌雄マーモセットに VAL/HCTZ (30/9.375、120/37.5 及び 400/125mg/kg)、HCTZ 125mg/kg 又は媒体が 28 日間反復経口投与された。死亡が 400/125mg/kg の雌 1 例で、切迫殺 (一般状態悪化のため) が 400/125mg/kg の雌 2 例で認められた。これらの動物では、嘔吐、下痢、並びに口及び舌の潰瘍が観察され、病理組織学的検査において、舌の潰瘍、胃の潰瘍、粘膜下炎症及び陰窩化膿性炎症、十二指腸の陰窩化膿性炎症、並びに腎臓の尿細管鉍質沈着及び拡張が認められた。生存例の一般状態の変化として、嘔吐が 30/9.375mg/kg の雌、120/37.5mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌で認められ、体重及び摂餌量の低下が 120/37.5mg/kg 以上の雌雄でみられた。嘔吐は、主として投与直後から投与後 2 時間に発現していること、及びマーモセットを用いた VAL の反復投与毒性試験においても認められ、投与液の苦みによるものと考えられていることから (デオバン錠既承認時資料「ニ.毒性」参照)、本試験でみられた嘔吐も投与液の苦みによるものであり、中枢神経系への作用を示唆するものではないと判断された。血液学的検査では、フィブリノーゲンの増加が 120/37.5mg/kg 以上の雄

及び HCTZ の雄で認められた。血液生化学的検査では、尿素窒素の増加が 30/9.375 及び 120/37.5mg/kg の雌雄、400/125mg/kg の雄、並びに HCTZ の雌雄で認められた。病理組織学的検査では、腎臓の尿細管好塩基性が 30/9.375 及び 120/37.5mg/kg の雌、120/37.5mg/kg 以上の雄、並びに HCTZ の雌雄で認められ、腎臓の尿細管鉍質沈着が 30/9.375mg/kg 以上の雄及び 120/37.5mg/kg の雌でみられた。器質的な変化を伴わない尿素窒素の増加は、VAL 又は HCTZ の薬理作用に関連した変化であると判断され、30/9.375mg/kg でみられたクレアチニンの増加及び腎尿細管の組織学的変化については、いずれも異なる動物で 1 例ずつに認められたごく軽度又は軽度の変化であることから、毒性学的意義は低いと判断された。本試験における無毒性量は、腎尿細管の組織学的変化が 120/37.5mg/kg で認められたことから、30/9.375mg/kg と判断された。

4) マーモセット 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-4)

雌雄マーモセットに VAL/HCTZ (30/9.375、60/18.75、120/37.5 及び 240/75mg/kg)、HCTZ (75mg/kg) 又は媒体が 26 週間反復経口投与された。また、240/75mg/kg 以外で投与期間終了後 4 週間休薬の後、回復性について検討された。投与 14~18 日の間に死亡が 240/75mg/kg の雌 1 例で、切迫殺 (一般状態悪化のため) が 240/75mg/kg の雄 1 例及び雌 2 例で認められた。また、240/75mg/kg の他の動物においても体重の低下がみられたため、投与 18 日に投与が中断された。その後、体重が回復したことから投与 22 日に 120/37.5mg/kg で投与が再開されたが、再開後、切迫殺 (一般状態悪化のため) が雌 2 例で認められた。

240/75mg/kg 以外に関して、切迫殺 (一般状態悪化のため) が 30/9.375 及び 60/18.75mg/kg の雌各 1 例、120/37.5mg/kg の雄 1 例で認められた。これらの動物では、嘔吐、下痢、並びに舌の先端白色化又は潰瘍等が観察され、剖検において舌、胃、盲腸又は結腸に変色、びらん、脱出、暗赤色液貯留、並びに暗色、黒褐色又はタール状内容物が、病理組織学的検査において、舌にびらん又は潰瘍、消化管に潰瘍、粘膜浮腫又は出血、及び腎臓に生存例と同様の組織学的変化が認められた。生存例の一般状態の変化として、嘔吐が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄で、下痢が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌で、流涎が 60/18.75mg/kg 以上の雄及び 120/37.5mg/kg の雌で、舌の潰瘍が 120/37.5mg/kg の雄で認められた。体重に関して、投与初期の低下が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌雄で、その後の体重増加の抑制が 120/37.5mg/kg 以上の雄で、体重低下の投与中期までの継続が 120/37.5mg/kg の雌でみられ、摂餌量の低下が 30/9.375mg/kg の雄及び 60/18.75mg/kg 以上の雌雄で認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビンの低下が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄及び HCTZ の雌雄で認められ、血液生化学的検査では、尿素窒素の増加が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄でみられた。尿検査では、尿量及び Na 排泄量の増加、並びに尿比重の低下が 30/9.375mg/kg 以上の雌及び 120/37.5mg/kg 以上の雄で認められた。臓器重量の変化では、肝臓及び腎臓重量の低下が HCTZ の雄でみられ、病理組織学的検査では、腎臓において糸球体細動脈肥大、尿細管鉍質沈着、尿細管腎症及び細動脈壁細胞増殖が 30/9.375mg/kg 以上の雌雄でみられた。4 週間の回復性試験において、投与終了後にみられた変化の回復性が確認された。本試験における無毒性量は、30/9.375mg/kg で一般状態悪化による切迫殺が認められたことから、30/9.375mg/kg 未満と判断された。

5) マーモセット 6 ヶ月間反復投与毒性追加試験 (添付資料 4.2.3.2-5)

雌雄マーモセットに VAL/HCTZ (3/0.938、10/3.125 及び 30/9.375mg/kg) 又は媒体が 26 週間反復経口投与された。一般状態の変化として、嘔吐が 30/9.375mg/kg の雌雄でみられた。体重に関して、増加の抑制が 10/3.125mg/kg の雄で、投与初期における低下が 30/9.375mg/kg の雄で認められた。尿検査では、Na 排泄量の増加が 30/9.375mg/kg の雄で認められた。病理組織学的検査では、腎臓において鉍質沈着を伴う尿細管腎症が 10/3.125mg/kg 以上の雌雄で、糸球体輸入細動脈の肥大が 30/9.375mg/kg の雌雄で認められた。体重増加量の低下は VAL の薬理作用に関連した変化と判断され、また、10/3.125mg/kg でみられた腎尿細管の組織学的変化については、雌雄各 1/4 例に発現したごく軽度の変化であることから、毒性学的意義は低いと判断された。本試験における無毒性量は 30/9.375mg/kg で腎尿細管の組織学的変化が認められたことから、10/3.125mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

新たな資料は提出されていない。

(4) がん原性試験

新たな資料は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスを用いた試験 (添付資料 4.2.3.5.2-1)

妊娠マウスに VAL/HCTZ (60/18.8、200/62.5 及び 600/187.5mg/kg)、HCTZ (187.5mg/kg) 又は媒体が妊娠 6~15 日まで経口投与された。母動物の一般状態、体重、摂餌量、剖検、黄体数及び着床数に VAL/HCTZ の影響はみられず、生存胎児数、着床後死亡率、胎児体重、胎児の性比、並びに胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査に VAL/HCTZ に起因した異常は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量、並びに胎児に対する無毒性量は、600/187.5mg/kg と判断された。

② ラットを用いた試験 (添付資料 4.2.3.5.2-2)

妊娠ラットに VAL/HCTZ (50/15.6、200/62.5 及び 600/187.5mg/kg)、HCTZ (187.5mg/kg) 又は媒体が妊娠 6~15 日まで経口投与された。母動物の死亡又は切迫殺が 200/62.5mg/kg の 2 例、及び 600/187.5mg/kg の 11 例で認められた。流涎及び糞便異常が 200/62.5mg/kg 以上でみられ、死亡又は切迫殺動物においては、被毛の汚れ、消沈、嗜眠、喘ぎ、眼瞼下垂及びラ音も観察された。母動物の体重減少又は体重増加の抑制が 50/15.6mg/kg 以上及び HCTZ で、摂餌量の低下が 50/15.6mg/kg 以上で認められたが、VAL 又は HCTZ の薬理作用に関連した変化であると判断された。母動物の剖検、黄体数及び着床数に VAL/HCTZ の影響はみられなかった。生存胎児数、着床後死亡率、胎児の性比、及び胎児の外表検査に VAL/HCTZ に起因した異常は認められなかった。胎児において体重の低下、及び腎盂拡張の発現頻度の増加が 200/62.5mg/kg 以上で認められ、波状肋骨又は屈曲肋骨の発現頻度の増加が 50/15.6mg/kg 以上で、胸骨分節の未骨化の発現頻度の増加が 200/62.5mg/kg 以上で、椎体/椎骨の不完全骨化又は未骨化の発現頻度の増加が 600/187.5mg/kg でみられた。母動物

の一般毒性に対する無毒性量は 200/62.5mg/kg で死亡が認められたことから 50/15.6mg/kg、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 600/187.5mg/kg、胎児に対する無毒性量は 50/15.6mg/kg 群で骨格変異が認められたことから 50/15.6mg/kg 未満と判断された。

③ラットを用いた追加試験（添付資料 4.2.3.5.2-3）

妊娠ラットに VAL/HCTZ（10/3.1、25/7.8 及び 100/31.3mg/kg）、HCTZ（31.3mg/kg）又は媒体が妊娠 6～15 日まで経口投与された。一般状態、剖検、黄体数及び着床数に VAL/HCTZ の影響はみられなかった。母動物の体重増加の抑制及び摂餌量の低下が 100/31.3mg/kg でみられたが、これらは VAL の薬理作用に関連した変化であると判断された。生存胎児数、着床後死亡率、胎児体重、胎児の性比、並びに胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査に VAL/HCTZ 投与に起因した異常は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量、並びに胎児に対する無毒性量は、いずれも 100/31.3mg/kg と判断された。

④ウサギを用いた投与量設定試験（添付資料 4.2.3.5.2-4）

妊娠ウサギに VAL/HCTZ（1/0.3、5/1.6 及び 10/3.1mg/kg）、HCTZ（3.1mg/kg）又は媒体が妊娠 7～19 日まで経口投与された。母動物の死亡が 5/1.6mg/kg の 2 例及び 10/3.1mg/kg の 1 例で、早産が 10/3.1mg/kg の 1 例で認められた。これらの動物では、糞便減少、無便及び肛門周囲の汚れがみられた。体重の低下が 5/1.6mg/kg 以上で認められ、摂餌量の低下が 1/0.3mg/kg 以上でみられた。体重の低下は同一群内の死亡動物の体重減少によるものと判断された。母動物の剖検、黄体数及び着床数に VAL/HCTZ 投与の影響は認められず、生存胎児数及び胎児の外表検査に VAL/HCTZ に起因した異常は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験に用いる投与量として 5/1.6～10/3.1mg/kg の間が適切であると判断された。

⑤ウサギを用いた試験（添付資料 4.2.3.5.2-5）

妊娠ウサギに VAL/HCTZ（1/0.3、3/0.9 及び 10/3.1mg/kg）、HCTZ（3.1mg/kg）又は媒体が妊娠 7～19 日まで経口投与された。母動物の死亡が 3/0.9mg/kg の 1 例にみられた。摂餌量の低下が 1/0.3mg/kg 以上で認められたが、VAL の薬理作用に関連した変化であると考えられた。母動物の一般状態、体重、剖検、黄体数及び着床数に VAL/HCTZ の影響はみられなかった。胎児への影響として、10/3.1mg/kg で後期吸収胚数及び着床後死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少がみられた。胎児体重、胎児の性比、並びに胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査に VAL/HCTZ に起因した異常は認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 3/0.9mg/kg で死亡が認められたことから 1/0.3mg/kg 未満、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 10/3.1mg/kg と判断された。胎児に対する無毒性量は 10/3.1mg/kg で後期吸収胚数及び着床後死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少がみられたことから 3/0.9mg/kg と判断された。

<審査の概要>

機構は、ラット 1 ヶ月間反復投与毒性試験において認められた、体重及び摂餌量の低下（対照群と比べ 13.4 及び 13.2%減少）について、VAL/HCTZ の毒性ではなく薬理作用と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。体重増加抑制及び摂餌量の低下が、アンジオテンシン変換酵

素阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩）及び VAL 以外の ARB（公表文献から検討した薬剤名は不明）において、生理食塩水の補給（RAS の抑制）により改善することが報告（Bagdon WJ et al. *薬理と治療* 13: 425-66, 1985、Mochizuki Y et al. *J Toxicol Sci* 20: 510, 1995）されていることから、VAL の薬理作用から予期される変化であると判断した。また、ラットを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験において、体重及び摂餌量の減少（対照群と比べ 14.7 及び 4.0% 減少）を示したラットで休薬による回復性が確認されていることから、体重増加抑制及び摂餌量低下は、薬理作用から予期される重篤度が低く可逆的な変化と判断した。以上より、体重増加抑制及び摂餌量低下を毒性とは判断しなかった。

機構は、体重増加抑制及び摂餌量の低下が VAL の薬理作用であることを示唆する報告があること、重篤性の低い可逆的な変化と判断できることから回答を了承し、単回投与試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、VAL 及び HCTZ の併用により各単剤の単独投与で認められた毒性以外の新たな毒性が認められず、併用により毒性が増強されていないことから、本剤投与により新たな毒性が誘発される可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

(1) 製剤間の生物学的同等性

1) VAH631 と VAL 及び HCTZ 併用時の生物学的同等性

①国内 1101 試験（添付資料 5.3.1.2-1）

VAH631 と同用量の VAL 錠及び HCTZ カプセル併用における生物学的同等性（以下、BE）を検討する目的で、日本人健康成人男性 64 例（1 群 16 例）を対象として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間）。VAL40mg 及び HCTZ12.5mg 併用（以下、VAL/HCTZ（40/12.5））を空腹時単回経口投与したときの VAL の C_{max} 及び投与 48 時間後までの AUC（以下、 AUC_{0-48h} ）に対する VAL40mg 及び HCTZ12.5mg 配合剤（以下、VAH631（40/12.5））投与時の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は、それぞれ 0.951（90%信頼区間：0.850～1.06、以下同様）及び 0.926（0.856～1.00）、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 0.932（0.875～0.992）及び 0.977（0.924～1.01）であり、それぞれ BE の判断基準として設定した範囲内（0.8～1.25）にあった。一方、VAL80mg 及び HCTZ12.5mg 配合剤（以下、VAH631（80/12.5））、VAL80mg 及び HCTZ12.5mg 併用（以下、VAL/HCTZ（80/12.5））を経口投与したときの VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 0.772（0.697～0.854）及び 0.876（0.810～0.949）、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 1.02（0.943～1.10）及び 1.00（0.958～1.05）であり、VAL の C_{max} は BE の判断基準として設定した範囲（0.8～1.25）を下回った。

以上より、申請者は、本試験にて検討した VAH631（80/12.5）と VAL/HCTZ（80/12.5）は、生物学的に同等ではないと判断した。

②国内 1102 試験（添付資料 5.3.1.2-2）

国内 1101 試験で使用された製剤の処方を改良した VAH631（80/12.5）と VAL/HCTZ（80/12.5）の BE、及び改良した VAH631（80/12.5）と ████████ の ████████ 以外の ████████ が ████████

■である VAH631 (80/6.25) と VAL/HCTZ (80/6.25) の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 52 例 (1 群 13 例) を対象として、2 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。VAL/HCTZ (80/12.5) を空腹時単回経口投与したときの VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} に対する VAH631 (80/12.5) 投与時の VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は、それぞれ 0.92 (0.84~1.00) 及び 0.94 (0.88~1.01)、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 1.04 (0.99~1.10) 及び 1.03 (1.00~1.05) であり、それぞれ BE の判断基準として設定した範囲内 (0.8~1.25) にあった。また、VAH631 (80/6.25) 及び VAL/HCTZ (80/6.25) を経口投与したときの VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 0.91 (0.80~1.02) 及び 0.94 (0.86~1.02)、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の比は 1.04 (0.99~1.09) 及び 1.02 (0.99~1.04) であり、それぞれ BE の判断基準として設定した範囲内 (0.8~1.25) にあった。

2) VAH631 間の生物学的同等性

VAL40mg 及び HCTZ6.25mg 配合剤 (以下、VAH631 (40/6.25)) と VAH631 (80/12.5) の処方変更水準は、「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」(平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号及び平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)における A 水準であることから、製剤間の溶出挙動の同等性を確認し、生物学的に同等と判定された。また、VAH631 (80/12.5) の市販予定製剤の処方 は臨床試験用製剤と同一処方である。一方、VAH631 (80/6.25) の市販予定製剤は、VAH631 (80/12.5) との識別性を高めるためにフィルムコート部の微量記載成分である ■■■■■ の量を変更し、色の調整を行ったため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 67 号及び平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)に従って変更前後の製剤間での溶出挙動の同等性を確認し、変更前後の VAH631 (80/6.25) は生物学的に同等と判定された。

以上の BE 試験に加えて、国内製剤と海外製剤は処方が異なること、海外臨床試験において、VAL はカプセル剤 (海外製剤) を使用していることから、参考資料として海外 BE 試験 3 試験 (海外 302 試験、303 試験及び C2304 試験) が提出された。これらの外国人健康成人を対象とした臨床試験成績より、海外における VAL と HCTZ の配合量が 80mg/12.5mg、160mg/12.5mg 並びに 320mg/12.5mg である VAH631 投与時と VAL カプセル (海外製剤) 及び HCTZ カプセルの併用投与時の各 BE については、生物学的に同等であると判断された。

<審査の概要>

本剤の生物薬剤学に関する検討のうち、承認申請時までには、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための臨床試験は実施されていなかった。申請者は VAL 及び HCTZ 単独投与時の食事の影響から、本剤の食事の影響について説明したが、機構は、①VAL の薬物動態は食事の影響を受けること、②本剤には HCTZ が配合されているため、VAL 錠とは異なる製剤と考えるのが妥当であること、③HCTZ については日本人を対象とした食事の影響試験が実施されておらず、海外で実施された食事の影響試験については、検討用量が本配合剤の配合用量と異なることから、最終製剤を用いて食事の影響試験を実施するよう求めた。

申請者は、日本人健康成人を対象として最終製剤を用いた食事の影響試験を実施すると回答した。平成 ■■ 年 ■■ 月現在、日本人健康成人男性 18 例 (1 群 9 例) を対象に、VAH631 (80/12.5) を空

腹時及び食後に単回投与する 2 処置 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：5 日以上）が実施されており、当該試験成績については、審査報告（2）において検討する。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

VAL のヒト血漿たん白結合率は 93.0～95.9% と高いことから（ディオバン錠既承認時資料「へ、吸収・分布・代謝・排泄」参照）、VAL と HCTZ をヒト血漿中に同時に添加したときの、VAL の血漿たん白への結合に対する HCTZ の影響が検討された。*In vitro* において、ヒト血漿に VAL の ^{14}C -標識体（以下、 ^{14}C -VAL）を 0.05 及び 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、HCTZ を 0～0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で同時に添加したとき、 ^{14}C -VAL のヒト血漿たん白結合率は 90.2～97.3% で、HCTZ の添加及びその濃度によらずほぼ一定であった。

(2) 健康成人における薬物動態

評価資料として、VAL と HCTZ の薬物相互作用を検討した健康成人対象の国内臨床試験 1 試験が、参考資料として、VAL の薬物動態の人種差を検討した海外臨床試験 1 試験及び海外臨床試験で使用されたカプセル剤投与時の薬物動態と国内臨床試験で使用された錠剤投与時の薬物動態を比較し製剤間差を検討した国内試験 1 試験の計 2 試験が提出された。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

1) VAL と HCTZ の薬物相互作用（国内 VAL489A1101 試験、添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 24 例（1 群 8 例）を対象として、空腹時に VAL 錠 80mg 単独、HCTZ カプセル 12.5mg 単独、VAL 錠 80mg 及び HCTZ カプセル 12.5mg 併用を投与する 3 処置 3 期のクロスオーバー試験（休薬期間：4 日間）が実施された。VAL 及び VAL/HCTZ 投与時の血漿中 VAL 濃度の C_{max} は 3,233±842 及び 3,126±635ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は 19,688±5,958 及び 20,639±4,356ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.42±1.17 及び 7.38±1.08 時間であり、両投与でほぼ同様であった。また、VAL の尿中排泄量及び排泄率も両投与でほぼ同様であった。一方、HCTZ 及び VAL/HCTZ 投与時の血漿中 HCTZ 濃度の C_{max} は 102.0±30.8 及び 89.9±27.6ng/mL、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は 623±114 及び 555±128ng·h/mL であり、併用投与時の方が低値を示したものの、単独投与時に対する併用投与時の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の比の 90% 信頼区間は、それぞれ 81.6～97.0% 及び 83.9～93.5% であった。 $t_{1/2}$ は 9.87±1.33 及び 9.57±1.30 時間であり、両投与で同様であった。

薬力学的パラメータについて、VAL の投与 2、4 及び 8 時間後の各血漿中の PRA 及び A II 濃度は投与前に比べ上昇し、アルドステロン濃度は減少した。一方、HCTZ による PRA、A II 濃度及びアルドステロンの濃度推移では、投与前後の差は小さかった。VAL/HCTZ の投与時は、VAL 投与時と比較して PRA 及び A II 濃度が高い傾向が認められたが、アルドステロン濃度については、投与後 24 時間では VAL 単独投与のほうが低く、その他の時点では VAL 単独投与との間に差は認められなかった。

<審査の概要>

(1) VAL と HCTZ の薬物相互作用

本剤は長期にわたり反復投与される薬剤であるにもかかわらず、VAL と HCTZ の薬物相互作用は単回投与でしか検討されていないことから、機構は、反復投与時の VAL と HCTZ の薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VAL は 4-ヒドロキシ体に代謝されるが、その割合は低く、主に未変化体として胆汁中に排泄され、一方、HCTZ はそのほとんどが代謝を受けず未変化体として尿中に排泄される。VAL と HCTZ の代謝・排泄経路を考慮すると、両成分間に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、ヒト腸管モデル細胞である Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験により、HCTZ の透過に対する VAL の影響及び VAL の透過に対する HCTZ の影響がないことが確認されており、VAL の血漿たん白結合率が HCTZ の添加による影響を受けなかったことから考えても、吸収過程及びたん白結合における VAL 及び HCTZ の薬物相互作用が起きる可能性は低いと推察された。VAL 及び HCTZ の薬物相互作用については、VAL (80mg) と HCTZ (12.5mg) を併用単回投与で検討しており、各薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間はいずれも相互作用の判断基準として設定した範囲 (0.8~1.25) 内であり、両薬剤の間に薬物動態学的相互作用はないと判断した。VAL 及び HCTZ の薬物動態は臨床用量範囲で線形であり、両薬剤とも反復投与による蓄積は認められていないことから、VAL 及び HCTZ の併用又は本剤の反復投与時においても、VAL 及び HCTZ の単回投与時と同様に VAL と HCTZ の間に薬物相互作用はないと考えられた。

機構は、VAL と HCTZ の間に臨床問題となるような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断し、申請者の回答を了承した。

(2) 本剤の患者における薬物動態について

高血圧症患者において、本剤の薬物動態は検討されていないことから、機構は、本剤を高血圧症患者に反復投与した際の薬物動態について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時の VAL 及び HCTZ の薬物動態は同用量の両単剤を併用投与したときと生物学的に同等であること、両単剤の間に薬物動態学的相互作用がないことから、本剤の薬物動態は VAL 及び HCTZ で報告されている薬物動態と同様であると考えられる。日本人高血圧症患者における反復投与時の VAL の薬物動態は、VAL 開発時に国内で実施された腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験において検討されている。当該試験で高血圧症患者に VAL (国内製剤) 40mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人における値と大きくは異ならず、腎機能障害の悪化による血中曝露量の増加も認められなかった。また、血漿中濃度推移は 1 日目と 7 日目でほぼ同様であると考えられた (ディオバン錠既承認時資料「ト.臨床試験」参照)。一方、高血圧症患者における HCTZ 反復投与時の薬物動態として、外国人高血圧患者に HCTZ 75mg を反復投与したときの投与後 2 及び 6 週間後のトラフ濃度はほぼ同様であり、反復投与時の蓄積が認められないことが報告されている (Beermann B et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 13: 195-201, 1978)。また疾患が薬物動態に及ぼす影響は小さく、反復投与により薬物動態は変化しないと考えられ、高血圧患者でも、本剤を健康成人に単回投与したときと類似した薬物動態を示すと考えられた。

機構は、以下のように考える。高血圧症患者における本剤投与時の VAL 及び HCTZ の薬物動態は、健康成人における単回投与での試験成績並びに VAL 承認申請時に提出された試験成績よ

り、ある程度説明可能と判断した。しかしながら、国内外の高血圧症患者を対象とした臨床試験において VAL 及び HCTZ の血中濃度が測定されていないことから、本剤投与時の VAL 及び HCTZ の血中濃度と有効性及び安全性との関係については不明であること、及び HCTZ の申請用量範囲における薬物動態の線形性については不明であることから、本剤の有効性及び安全性と各有効成分の用量との関係については、薬物動態学的見地から検討することは困難である。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、いずれも国内で実施された生物薬剤学試験 2 試験、臨床薬物動態試験 1 試験、有効性及び安全性試験 3 試験の計 6 試験の成績が提出された。また、参考資料として、生物薬剤学試験 3 試験、臨床薬物動態試験 2 試験、有効性及び安全性試験 10 試験の計 15 試験の成績が提出された。

(1) 生物学的同等性試験

1) 国内 1101 試験 (添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人に VAH631 (40/12.5 又は 80/12.5) と VAL 錠及び HCTZ カプセル併用の単回投与の BE を検討することを目的に、2 処置 2 期クロスオーバー非盲検試験が実施された。

試験期間は 8 日間とされ、試験 1 期 (Day 1~3) の Day1 及び試験 2 期 (Day 6~8) の Day6 に VAL/HCTZ (40/12.5 及び 80/12.5)、VAH631 (40/12.5 又は 80/12.5) のいずれかが単回経口投与され、Day 4~5 は休薬期とされた。

組み入れられた 64 例に治験薬が投与され、PK 解析対象及び安全性解析対象とされた。試験 1 期終了後に同意撤回により中止となった 1 例を除く 63 例が試験を完了した。

有害事象の発現割合は、VAH631 (40/12.5)、VAL/HCTZ (40/12.5)、VAH631 (80/12.5) 及び VAL/HCTZ (80/12.5) (以下同順) では、それぞれ 6.3% (2/32 例)、15.6% (5/32 例)、16.1% (5/31 例) 及び 31.3% (10/32 例) であった。いずれかの群で 5% 以上に発現した事象は、頭痛 (3.1% (1/32 例)、9.4% (3/32 例)、3.2% (1/31 例) 及び 0% (0/32 例))、白血球増加 (0% (0/32 例)、3.1% (1/32 例)、6.5% (2/31 例) 及び 0% (0/32 例))、下痢 (3.1% (1/32 例)、0% (0/32 例)、0% (0/32 例) 及び 6.3% (2/32 例))、倦怠感 0% (0/32 例)、0% (0/32 例)、0% (0/31 例) 及び 6.3% (2/32 例))、体位性めまい (0% (0/32 例)、0% (0/32 例)、0% (0/31 例) 及び 6.3% (2/32 例)) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 国内 1102 試験 (添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人に VAH631 (80/6.25 又は 80/12.5) と VAL 錠及び HCTZ カプセル併用の単回投与の BE を検討することを目的に、2 処置 4 期のクロスオーバー非盲検試験が実施された。

試験期は 24 日間とされ、試験 1 期 (Day 1~3) の Day1、試験 2 期 (Day 8~10) の Day8、試験 3 期 (Day 15~17) の Day15、試験 4 期 (Day 22~24) の Day22 に、VAH631 (80/12.5)、VAH631 (80/6.25)、VAL/HCTZ (80/12.5) 又は VAL/HCTZ (80/6.25) のいずれかが投与され、Day 4~7、Day 11~14、Day 18~21 がそれぞれ休薬期とされた。

組み入れられた 52 例に治験薬が投与され、PK 解析対象及び安全性解析対象とされた。試験 1 期の治験薬投与後に同意撤回により中止となった 1 例を除く 51 例が試験を完了した。

有害事象の発現割合は、VAH631 (80/12.5)、VAL/HCTZ (80/12.5)、VAH631 (80/6.25) 及び VAL/HCTZ (80/6.25) で、それぞれ 26.9% (7/26 例)、15.4% (4/26 例)、16.0% (4/25 例) 及び 26.9% (7/26 例) であった。いずれかの群で 5% 以上発現した事象は、頭痛 (3.8% (1/26 例)、0% (0/26 例)、4.0% (1/25 例) 及び 15.4% (4/26 例))、異常感 (0% (0/26 例)、11.5% (3/26 例)、0% (0/25 例) 及び 0% (0/26 例))、鼻漏 (7.7% (2/26 例)、0% (0/26 例)、0% (0/25 例) 及び 3.8% (1/26 例)) 及び白血球数増加 (3.8% (1/26 例)、0% (0/26 例)、8.0% (2/25 例) 及び 0% (0/26 例)) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 臨床薬物動態試験

1) 国内 VAL489A1101 試験 (添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人に VAL 錠及び HCTZ カプセル併用を単回投与したときと VAL 錠又は HCTZ カプセルを単回投与したときの血漿中 VAL 並びに HCTZ の PK パラメータを求め、それぞれの治験薬が薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的に、3 処置 3 期のクロスオーバー非盲検試験が実施された。(薬物動態は「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) VAL と HCTZ の薬物相互作用」参照)

試験期は 11 日間とされ、試験 1 期 (Day1~3) の Day1、試験 2 期 (Day5~7) の Day5、試験 3 期 (Day9~11) の Day9 に、VAL80mg、HCTZ12.5mg、VAL/HCTZ (80/12.5) のいずれかが投与され、Day 4 及び Day 8 が休薬期とされた。

組み入れられた 24 例に治験薬が投与され、PK 解析対象及び安全性解析対象とされた。試験 1 期の治験薬投与後に同意撤回により中止となった 1 例を除く 23 例が試験を完了した。

有害事象は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 国内 1301 試験 (添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月 月~20 年 月 月)

本態性高血圧症患者を対象に、VAL 錠及び HCTZ カプセル併用投与時の降圧効果を検討することを目的に、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

本試験に組み入れられた被験者は、4 週間の観察期間後、プラセボ群、VAL 40mg 群、VAL 80mg 群、HCTZ 12.5mg 群、VAL/HCTZ (40/12.5) 群、VAL/HCTZ (80/12.5) 群のいずれかへ無作為に割付けられ、治療期に治験薬が 1 日 1 回朝に 8 週間投与された。なお、観察期間開始 2 週間後 (Visit2) において平均坐位拡張期血圧 (以下、MSDBP) が 95mmHg 未満又は 115mmHg 超の場合、及び観察期間開始 4 週間後 (Visit3) の MSDBP が Visit2 の MSDBP と比較し、10mmHg を超えて変動していた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により観察期間を 6 週間とすることが可能とされた。

血圧に関する選択基準は、Visit3（第0週）を含む観察期最終2時点におけるMSDBPが、いずれも95mmHg以上、115mmHg以下であり、かつその最終2時点の差が10mmHg以内とされた。

1次登録された769例のうち、観察期間中に中止となった156例を除く613例が無作為化され治療期に移行し、全例に治験薬が投与された。ベースライン後の有効性に関するデータが少なくとも1回以上収集された613例（プラセボ群102例、VAL40mg群102例、VAL80mg群101例、HCTZ12.5mg群103例、VAL/HCTZ（40/12.5）群102例、VAL/HCTZ（80/12.5）群103例：以下同順）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。このうち21例（各群それぞれ、6、4、2、3、3及び3例）が、有害事象の発現（14例）、同意撤回（4例）等の理由により治療期間中に治験を中止し、592例が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である治験終了時のトラフ時MSDBPのベースラインからの変化量は、表1の通りであった。MSDBPの変化量について、併用群とプラセボ群及び単剤群を対比較したところ、VAL/HCTZ（80/12.5）群とプラセボ群、VAL/HCTZ（80/12.5）群とHCTZ12.5mg群及びVAL/HCTZ（80/12.5）群とVAL80mg群の比較において有意差が認められ（それぞれ $p < 0.001$ ；投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析、閉手順、以下同様）、また、VAL/HCTZ（40/12.5）群とプラセボ群、VAL/HCTZ（40/12.5）群とHCTZ12.5mg群及びVAL/HCTZ（40/12.5）群とVAL40mg群の比較においても有意差が認められた（それぞれ $p < 0.001$ ）。

副次的評価項目である治験終了時のトラフ時平均坐位収縮期血圧（以下、MSSBP）のベースラインからの変化量は、表1の通りであった。MSSBPの変化量について、各併用群とプラセボ群及び対応する各単剤群との対比較においてそれぞれ有意差が認められた（それぞれ $p < 0.001$ ）。

表1：治験終了時のMSDBP及びMSSBPのベースラインからの変化量（申請時CTD一部改変）

	MSDBPのベースラインからの変化量 (mmHg)		MSSBPのベースラインからの変化量 (mmHg)	
	最小二乗平均値* (SE)	平均値 (SE)	最小二乗平均値* (SE)	平均値 (SE)
プラセボ (N=102)	-3.01 (0.79)	-3.02 (0.91)	-4.04 (1.16)	-3.67 (1.30)
VAL40mg (N=101)	-6.52 (0.79)	-6.53 (0.80)	-7.61 (1.16)	-7.81 (1.20)
VAL80mg (N=101)	-6.02 (0.79)	-6.03 (0.74)	-9.35 (1.16)	-9.39 (1.24)
HCTZ12.5mg (N=103)	-6.24 (0.79)	-6.24 (0.67)	-9.79 (1.15)	-9.75 (1.08)
VAL/HCTZ (40/12.5) (N=102)	-11.65 (0.79)	-11.65 (0.84)	-17.43 (1.16)	-17.22 (1.22)
VAL/HCTZ (80/12.5) (N=103)	-12.02 (0.79)	-11.98 (0.76)	-19.84 (1.15)	-20.22 (1.22)

*：投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた
SE：標準誤差

安全性について、有害事象の発現割合は、それぞれ52.0%（53/102例）、48.0%（49/102例）、46.5%（47/101例）、61.2%（63/103例）、55.9%（57/102例）及び58.3%（60/103例）であった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象を表2に示す。

表2：有害事象発現割合（いずれかの群で5%以上に発現）（申請時CTD一部改変）

	プラセボ (N=102)	VAL40mg (N=102)	VAL80mg (N=101)	HCTZ 12.5mg (N=103)	VAL/HCTZ (40/12.5) (N=102)	VAL/HCTZ (80/12.5) (N=103)
鼻咽頭炎	16 (15.7)	11 (10.8)	10 (9.9)	19 (18.4)	12 (11.8)	12 (11.7)
血中尿酸増加	5 (4.9)	4 (3.9)	5 (5.0)	9 (8.7)	15 (14.7)	10 (9.7)
γ-GTP 増加	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (8.7)
血中ブドウ糖増加	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	7 (6.8)
ALT 増加	4 (3.9)	2 (2.0)	3 (3.0)	6 (5.8)	4 (3.9)	6 (5.8)
頭痛	2 (2.0)	5 (4.9)	5 (5.0)	5 (4.9)	5 (4.9)	4 (3.9)
血圧上昇	7 (6.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

例数 (%)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は3例（メニエール病、鼻出血、背部痛）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

有害事象による中止例は14例であり、VAL/HCTZ（80/12.5）群で2例3件（上室性期外収縮・房室ブロック、浮動性めまい）、VAL/HCTZ（40/12.5）群で1例1件（鼻咽頭炎）、VAL80mg群で2例2件（神経痛及び血圧上昇）、HCTZ12.5mg群で2例2件（発疹及び光線過敏性反応）、VAL40mg群で2例3件（頭痛、血圧上昇、浮動性めまい各1例）プラセボ群で5例5件（血圧上昇5件）であった。

2) 国内 1303 試験（添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

本態性高血圧症患者を対象に、有効性に関し、VAL 及び HCTZ に対する本剤の優越性を検証することを目的に、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

本試験に組み入れられた被験者は、4週間の観察期間後、プラセボ群、VAL40mg群、VAL80mg群、HCTZ6.25mg群、VAH631（40/6.25）群、VAH631（80/6.25）群、HCTZ12.5mg群、VAH631（40/12.5）群又はVAH631（80/12.5）群のいずれかへ無作為に割付けられ、治療期に治験薬が1日1回朝に8週間経口投与された。

血圧に関する選択基準は、水銀血圧計を用いて本態性高血圧症と診断された患者で、観察期開始2週間後（Visit2）におけるMSDBPが90mmHg以上かつ110mmHg未満、観察期終了時（Visit3）におけるMSDBPが95mmHg以上かつ110mmHg未満、Visit2とVisit3に測定したMSDBPの差が10mmHg以下とされた。

治験に組み入れられた789例のうち、観察期中に治験を中止した207例を除く582例が無作為化され治療期に移行し、全例に治験薬が投与された。ベースライン後の有効性に関するデータが少なくとも1回以上収集された582例（プラセボ群66例、VAL40mg群65例、VAL80mg群68例、HCTZ6.25mg群61例、VAH631（40/6.25）群61例、VAH631（80/6.25）群64例、HCTZ12.5mg群66例、VAH631（40/12.5）群65例、VAH631（80/12.5）群66例：以下同順）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。このうち、24例（各群それぞれ、6、4、4、3、3、1、0、0及び3例）が、有害事象（10例）、効果不十分（8例）、被験者の同意撤回（2例）、来院せず（2例）等の理由により治療期間中に治験を中止し、558例が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である治験終了時のMSDBP（来院前日の治験薬投与から22～26時間後に測定）のベースラインからの変化量は表3の通りであった。AVE検定（Hung, *Statistics in Medicine* 19: 2079-87, 2000）により、VAH631のMSDBP変化量がVAL単独及びHCTZ単独より大きいことを確認した上で、VAH631各用量群とそれに対応するVAL及びHCTZの各単独群のMSDBP変化量について対比較したところ、VAH631(80/6.25)群、VAH631(40/12.5)群及びVAH631(80/12.5)群では、VAL及びHCTZの各単独群との間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.05$ ：投与群及び地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析、以下同様）。一方、VAH631(40/6.25)群では、MSDBP変化量について、HCTZ6.25mg群との間に有意差が認められたが、VAL40mg群との間には有意差が認められなかった（それぞれ、 $p=0.0117$ 、 $p=0.4205$ ）。

副次評価項目であるMSSBPのベースラインからの変化量は表3の通りであった。MSSBPの変化量について、VAH631各用量群とそれに対応するVAL及びHCTZの各単独群との間で対比較したところ、VAH631(80/6.25)群、VAH631(40/12.5)群及びVAH631(80/12.5)群では、VAL及びHCTZの単独群との間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.05$ ）。一方、VAH631(40/6.25)群では、MSDBP変化量について、HCTZ6.25mg群との間に有意差が認められたが、VAL40mg群との間には有意差が認められなかった（それぞれ、 $p=0.0026$ 、 $p=0.0840$ ）。治験終了時における治療成功例（MSDBPが90mmHg未満に低下するか、ベースラインから10mmHg以上低下した被験者）の割合は、プラセボ群、VAL40mg群、VAL80mg群、HCTZ6.25mg群、VAH631(40/6.25)群、VAH631(80/6.25)群、HCTZ12.5mg群、VAH631(40/12.5)群及びVAH631(80/12.5)群で、34.8%（23/66例）、58.5%（38/65例）、54.4%（37/68例）、32.8%（20/61例）、62.3%（38/61例）、70.3%（45/64例）、53.0%（35/66例）80.0%（52/65例）及び83.3%（55/66例）であった。

表3：治験終了時のMSDBP及びMSSBPのベースラインからの変化量（申請時CTD一部改変）

	MSDBPのベースラインからの変化量 (mmHg)		MSSBPのベースラインからの変化量 (mmHg)	
	最小二乗平均値* (SE)	平均値 (SE)	最小二乗平均値* (SE)	平均値 (SE)
プラセボ (N=66)	-5.56 (0.913)	-5.65 (0.884)	-5.04 (1.427)	-4.97 (1.445)
VAL40mg (N=65)	-9.32 (0.916)	-9.28 (0.810)	-12.41 (1.434)	-12.33 (1.327)
VAL80mg (N=68)	-9.12 (0.895)	-9.12 (0.858)	-12.97 (1.402)	-13.02 (1.618)
HCTZ 6.25mg (N=61)	-7.02 (0.949)	-6.89 (0.782)	-9.64 (1.485)	-9.50 (1.406)
VAH631 (40/6.25) (N=61)	-10.38 (0.950)	-10.27 (0.997)	-15.97 (1.493)	-17.32 (1.618)
VAH631 (80/6.25) (N=64)	-13.50 (0.921)	-13.51 (1.027)	-17.95 (1.443)	-18.04 (1.820)
HCTZ 12.5mg (N=66)	-9.15 (0.909)	-9.13 (0.821)	-11.18 (1.424)	-10.75 (1.262)
VAH631 (40/12.5) (N=65)	-12.96 (0.917)	-12.97 (0.940)	-19.77 (1.436)	-20.29 (1.530)
VAH631 (80/12.5) (N=66)	-13.44 (0.909)	-13.45 (1.073)	-21.95 (1.424)	-21.33 (1.533)

*：投与群及び地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた
SE：標準誤差

安全性について、有害事象の発現割合は、それぞれ56.1%（37/66例）、61.5%（40/65例）、55.9%（38/68例）、55.7%（34/61例）、59.0%（36/61例）、62.5%（40/64例）、66.7%（44/66例）、64.6%（42/65例）及び74.2%（49/66例）であった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象を表4に示す。

表4：有害事象発現割合（いずれかの群で5%以上に発現）（申請時CTD一部改変）

	プラセボ N=66	VAL 40mg N=68	VAL 80mg N=68	HCTZ 6.25mg N=61	VAH631 40/6.25 N=61	VAH631 80/6.25 N=64	HCTZ 12.5mg N=66	VAH631 40/12.5 N=65	VAH631 80/12.5 N=66
血中尿酸増加	0	4 (6.2)	2 (2.9)	3 (4.9)	4 (6.6)	10 (15.6)	10 (15.2)	11 (16.9)	10 (15.2)
高尿酸血症	2(3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.3)	1 (1.6)	6 (9.4)	3 (4.5)	5 (7.7)	8(12.1)
鼻咽頭炎	9 (13.6)	3 (4.6)	5 (7.4)	4 (6.6)	5 (8.2)	7 (10.9)	5 (7.6)	3 (4.6)	4 (6.1)
γ-GTP 増加	5 (7.6)	1 (1.5)	4 (5.9)	1 (1.6)	0	3 (4.7)	2 (3.0)	2 (3.1)	4 (6.1)
背部痛	0	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	2 (3.0)	0	4 (6.1)
尿中血陽性	0	5 (7.7)	2 (2.9)	2 (3.3)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	2(3.0)
血中CK増加	3 (4.5)	2 (3.1)	3 (4.4)	3 (4.9)	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (4.5)	4 (6.2)	1 (1.5)
頭痛	6 (9.1)	6 (9.2)	1 (1.5)	3 (4.9)	3 (4.9)	2 (3.1)	6 (9.1)	2 (3.1)	1 (1.5)

例数 (%)

CK：クレアチンキナーゼ、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は6例（虚血性大腸炎、中毒性皮疹、血管筋脂肪腫、胃腸炎、薬疹、ウイルス性腸炎）で認められた。このうち、因果関係が否定されなかった2例（薬疹及びウイルス性腸炎）の詳細は、以下の通りである。薬疹の症例は、55歳男性で、VAH631（80/12.5）投与開始14日目に発現し、有害事象発現3日後に投与を中止し、投与中止33日目に回復を確認した。ウイルス性腸炎の症例は、41歳男性でVAH631（80/12.5）投与23日目に発現し、投与継続下で6日目後に回復した。死亡例は認められなかった。

有害事象による中止例は11例であり、VAH631（80/12.5）群で2例3件（薬疹、倦怠感・浮動性めまい）、VAH631（80/6.25）群で1例2件（頭痛・血圧上昇）、VAL80mg群で2例3件（胃腸炎、頭痛・血圧上昇）、VAL40mg群で2例3件（頭痛・血圧上昇、倦怠感）、プラセボ群で4例5件（頭痛・高血圧、血圧上昇、中毒性皮疹、血管筋脂肪腫）であった。

(4) 長期投与試験

1) 国内1303E1試験（添付資料5.3.5.2-5、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

本態性高血圧症患者を対象に、VAH631（40/6.25又は80/12.5）を1日1回、52週間投与したときの長期的な安全性及び忍容性を評価する目的で、非盲検長期投与試験が国内1303試験から継続して実施された。

国内1303試験において、治験薬の投与を問題なく完了した患者のうち、十分な血圧コントロール（MSDBP 90mmHg未満かつMSSBP 140mmHg未満と定義）が確認された患者、又は、MSDBPが90mmHg以上100mmHg未満、かつMSSBPが140mmHg以上160mmHg未満である患者で、血圧コントロールの程度が許容範囲内であると治験責任医師が判断した場合等が選択基準とされた。治療期I（8週間）は、VAH631（40/6.25）1日1回で投与開始され、4週後に十分な降圧作用が認められない場合（MSDBPが90mmHg以上又はMSSBPが140mmHg以上）には、VAH631（80/12.5）に増量された。治療期Iの終了までに有害事象等のためVAH631（80/12.5）の投与継続が困難となった場合には、治験責任医師の判断によりVAH631（40/6.25）に減量された。治療期II（44週間）は、治療期I終了時の用量を継続したが、VAH631（40/6.25）投与により、十分な降圧作用が認められない場合（MSDBPが90mmHg以上又はMSSBPが140mmHg以上）はVAH631（80/12.5）への増量は可とされ、有害事象等のためVAH631（80/12.5）の投与継続が困難となった場合はVAH631（40/6.25）への減量が可とされた。また、VAH631（40/6.25）及びVAH631（80/12.5）群のいずれの用量の投与時においても、十分な血圧コントロールが認められ

ない場合、治験責任医師の判断によるカルシウム拮抗薬の併用は可とされた。他の降圧薬の使用は禁止された。

国内 1303 試験より本治験に移行した 362 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち同意撤回までに有効性の評価が 1 回も実施されなかった 1 例を除く 361 例が Intent-to-treat (ITT) 集団とされた。このうち 42 例が本治験期間中に治験を中止され、中止の理由は、来院せず (21 例)、有害事象 (16 例)、治験実施計画書からの違反 (4 例)、被験者の同意撤回 (1 例) であった。320 例 (最終投与量の内訳 ; VAH631 (40/6.25) : 176 例、VAH631 (80/12.5) : 144 例) が治験薬の投与を完了した。また、試験期間中いずれかの時点でカルシウム拮抗薬を併用した症例の割合は 23.5% (85/362 例、最終投与量 ; VAH631 (40/6.25) : 28 例、VAH631 (80/12.5) : 57 例) であった。

有効性に関して、ITT 集団における MSDBP (平均値 \pm 標準偏差) は、ベースライン (国内 1303 試験の観察期終了時)、国内 1303E1 の 0 週時 (国内 1303 試験の治療期終了時)、4 週時、28 週時及び最終評価時で、それぞれ、99.15 \pm 3.805、88.08 \pm 7.396、87.06 \pm 8.121、85.58 \pm 7.338 及び 83.92 \pm 7.613 mmHg と推移し、最終評価時の MSDBP のベースラインからの変化量 (最終評価時の値-ベースラインの値) は -15.23 \pm 7.321 mmHg であった。VAH631 (40/6.25) 又は VAH631 (80/12.5) の降圧効果に 52 週間投与による減弱は認められず、長期にわたり安定した降圧効果が認められた。なお、ITT 集団のうち、治験薬の最終投与量が VAH631 (40/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) であった被験者はそれぞれ 202 及び 159 例であり、MSDBP の変化量はそれぞれ -15.26 \pm 7.521 及び -15.19 \pm 7.081 mmHg であった。

安全性に関して、有害事象の発現割合は、90.3% (327/362 例) であった。5% 以上に発現した有害事象及び発現割合は、鼻咽頭炎 35.1% (127/362 例)、血中 CK 増加 11.0% (40/362 例)、血中尿酸増加 10.8% (39/362 例)、背部痛 7.7% (28/362 例)、 γ -GTP 増加 6.6% (24/362 例)、頭痛 6.4% (23/362 例)、上気道の炎症 6.4% (23/362 例)、尿中血陽性 6.1% (22/362 例)、高尿酸血症 6.1% (22/362 例)、咽頭炎 5.8% (21/362 例)、ALT 上昇 5.5% (20/362 例) 及び季節性アレルギー 5.0% (18/362 例) であった。

治療中に、重篤な有害事象は 6 例 8 件 (腎結石症、痔瘻、鼻咽頭炎、卵巣新生物、亜イレウス・結腸癌、原田病及び前立腺特異抗原 (以下、PSA) 上昇) で認められ、このうち、因果関係が否定されなかった 2 例 2 件 (原田病及び PSA 上昇) の詳細は、以下の通りである。原田病の症例は 63 歳男性で、VAH631 (40/6.25) を内服開始後、151 日目に両目に違和感を自覚し、眼科で原田病と診断された。162 日目に、原田病に対するステロイドパルス治療が必要と判断され、治験を中止した。プレドニゾンが投与され、軽快したため、治験薬投与中止 225 日でプレドニゾンの投与が中止され、治験薬投与中止 304 日時の診察で原田病の再発がないことから回復と判断された。PSA 上昇の症例は、71 歳男性で、前立腺肥大症を合併しており、国内 1303E1 試験開始直前の PSA 6.58 ng/mL であったが、358 日目 (VAH631 (80/12.5) 内服中) に 11.16 ng/mL であった。前立腺生検を施行したところ良性で、その後の PSA 6.42 ng/mL であり、回復と判断された。死亡例は認められなかった。

有害事象による中止例は 16 例 20 件であり、心室性期外収縮及び胃潰瘍各 2 件、前立腺炎、良性前立腺肥大症、逆流性食道炎、心房細動、メニエール病、亜イレウス、結腸癌、低血圧、AST 増加、ALT 増加、網膜静脈閉塞、突発難聴、浮動性めまい、フォークト・小柳・原田症候群、筋骨格痛、視力低下各 1 件であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の配合意義について

機構は、以下のように考える。VAL に低用量の HCTZ を配合する意義に関して、薬理的観点から、VAL 単剤より高い降圧効果が期待できること、サイアザイド系利尿薬に特有な副作用が軽減されることが期待できることから、適切な組み合わせであると考えられる。また、本邦では 25mg よりも低用量の HCTZ 製剤は市販されておらず、高血圧治療ガイドライン 2004（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：以下、本邦ガイドライン）においてサイアザイド系利尿薬については低用量からの投与が推奨されていることも踏まえ、低用量の HCTZ を配合した製剤を臨床現場に提供することにも意義がある。

(2) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。国内 1303 試験において、VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) は VAL80mg 単剤及び HCTZ6.25 又は 12.5mg 単剤と比較しベースラインからの降圧効果の変化量が有意に大きかったこと、海外の VAL 単剤投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に HCTZ の上乗せ効果を検討した試験（海外 19 試験、海外 201 試験及び海外 C2302 試験）において、VAL80、160 及び 320mg の単剤投与に比し、VAL と HCTZ の併用投与又は VAH631 投与で HCTZ の上乗せ効果が認められたこと、ディオバン錠の使用成績調査において VAL が使用されていた患者の約 80% で VAL80mg が使用されていること、現在上市されている HCTZ は 25mg 錠のみであること等から、本剤は原則として VAL80mg で効果が不十分な患者に投与する薬剤と位置付けることが妥当である。また、本剤により、服薬錠数を減らすことによる服薬コンプライアンスの低下の防止、及び低用量の HCTZ との併用療法を行う際の煩雑な作業（錠剤の分割等）の軽減が期待される。HCTZ の副作用の発現割合は用量依存的（M R Law et al. *BMJ* 326: 1427-31, 2003）であり、本剤のように既存の市販製剤より低用量（6.25 及び 12.5mg）の HCTZ の用量調節が可能であることは、副作用発現のリスクを軽減させるための一助となり得る。以上より、本剤を原則として VAL80mg で十分な血圧のコントロールが得られない患者に対する降圧薬として位置付け、申請効能・効果を「高血圧症」とした上で、効能又は効果に関連する使用上の注意において「過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。有効性については、国内臨床試験において、VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) の降圧効果は VAL80mg よりも有意に大きく、安全性についても VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) 投与により臨床的に大きな問題となるような事象等は認められていないことから、本剤を「原則として VAL80mg で効果が不十分な患者に対する降圧薬」と位置付け、効能・効果を「高血圧症」とすることが妥当と考える。更に、本剤の位置付けを踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意で本剤を高血圧症に対する第一選択薬として使用しないよう注意喚起することは妥当と考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量を「成人には1日1回1錠、80/6.25mg～80/12.5mg（バルサルタンとして80mg及びヒドロクロロチアジドとして6.25mg、あるいはバルサルタンとして80mg及びヒ

ドロクロロチアジドとして12.5mg)を経口投与する。」とし、併せて、用法・用量に関連する使用上の注意を「原則として、バルサルタン80mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。」とした根拠について、以下のように説明した。本剤の有効性について、国内1303試験の主要評価項目であるMSDBPのベースライン時から最終評価時までの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)について、VAH631(80/12.5)群、VAH631(80/6.25)群、VAH631(40/12.5)群及びVAH631(40/6.25)群で、それぞれ-13.44±0.909、-13.50±0.921、-12.96±0.917及び-10.38±0.950mmHgであり、プラセボ群の変化量との間にそれぞれ有意差が認められ、また、VAH631(80/12.5)群、VAH631(80/6.25)群及びVAH631(40/12.5)群ではそれぞれ対応するVAL及びHCTZ単独群との間に有意差が認められた。一方、VAH631(40/6.25)群では、HCTZ6.25mg群との間に有意差が認められたもののVAL40mg群との間には有意差は認められなかった。副次評価項目であるMSSBPのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)についても主要評価項目と同様の結果であった。MSDBPの変化量はVAH631(80/12.5)とVAH631(80/6.25)で同様に大きく、また、MSSBPの変化量はVAH631(80/12.5)で最も大きく、治療成功例の割合も、VAH631(80/12.5)で最も高かった。以上より、VAH631(80/12.5)の有効性がVAH631の用量の中で最も優れていると判断した。安全性について、国内1303及び1301試験の併合解析の結果、VAH631及びVAL/HCTZ群(80/12.5群、80/6.25群、40/12.5群及び40/6.25群をあわせたもの)、VAL単独群(VAL40mg群及び80mg群をあわせたもの)、HCTZ単独群(HCTZ6.25mg群及び12.5mg群をあわせたもの)及びプラセボ群の有害事象発現割合は、それぞれ、61.6%(284/461例)、51.8%(174/336例)、61.3%(141/230例)及び53.6%(90/168例)であり、VAH631及びVAL/HCTZ群では、VAL単独群及びプラセボ群と比較して高かったものの、HCTZ単独群と同程度であった。以上より、有効性に優れたVAH631(80/12.5)を推奨用量の一つとして選択した。一方、医療現場では、降圧剤は、患者背景による用量調節、安全性の問題による減量が行われることがあることを踏まえ、複数用量を医療現場に提供することが望ましいと考え、本剤80mg/12.5mgと共に臨床現場に提供すべき配合用量を検討した。VALの配合量については、ディオバン錠の使用成績調査の用量別の使用割合において、1日用量としてVAL80mgが80.3%、VAL160mgが2.5%であったことから、VAL80mgで効果不十分であった場合には、VAL160mgへ増量するよりも他の降圧薬との併用投与に移行している割合が高いと推測され、VAL160mgを含む配合剤の必要性は低いと判断した。一方、HCTZの配合量については、HCTZに特有な副作用が用量依存的に発現することから、低用量のHCTZ6.25mgを含有する製剤の必要性がより高いと考えた(詳細は、本項にて後述)。したがって、本剤80mg/12.5mgより低用量のHCTZを含有し、国内臨床試験で一定の有効性が認められ、HCTZに起因するリスクを低減することが期待できる本剤80mg/6.25mgを臨床現場に提供することが適当であると判断した。

機構は、国内1303試験において、VAH631(80/12.5及び80/6.25)群とともに一定の有効性が認められたVAH631(40/12.5)を申請用量に含めなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。有効性について、VAL開発時の後期第Ⅱ相試験(漸増)及び第Ⅲ相比較試験の累積降圧率について、VAL40mgで十分な降圧効果が得られない患者において、VAL 80mg への増量効果が認められた。安全性については、国内1303試験においてVAL80mgはVAL40mgと比較して有害事象発現割合が高いとはいえず、発現した有害事象の重症度等からも、VAL40及び80mgの安全性は同程度と考えられたが、VAH631(40/12.5)群の有害事象発現割合はVAL40及び80mg群を上回っており、特に、HCTZに特有な有害事象である血中尿酸増加、

高尿酸血症の有害事象発現割合は、VAH631 (40/12.5) 群でVAL40及び80mg群と比較して高かった。国内1301試験においても、VAL/HCTZ (40/12.5) 群ではVAL40及び80mg群と比較して有害事象発現割合が高かった。以上より、VAL40mgで効果が不十分な患者には、VAL80mgへの増量、VAL80mgで効果が不十分な患者には、本剤80mg/6.25mg又は80mg/12.5 mgの投与が適切であると考え、VAH631 (40/12.5) は申請用量には含めなかった。

機構は、安全性に関して、本剤の臨床試験で、申請者の主張するHCTZに特有な有害事象が用量依存的に発現していたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内1303試験におけるHCTZの用量別の血中尿酸増加の有害事象発現割合は、VAL80mg、VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) 群で2.9、15.6及び15.2%であり、VAH631 (80/6.25) と VAH631 (80/12.5) の群間に明確な差異はみられなかったが、プラセボ、HCTZ6.25及び12.5mg、並びにVAL40mg、VAH631 (40/6.25) 及び VAH631 (40/12.5) では、HCTZの用量増加に伴う血中尿酸増加の有害事象発現割合の増加が示唆された。一方、高尿酸血症の有害事象発現割合は、VAL80mg、VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) 群で1.5、9.4及び12.1%であり、プラセボ、HCTZ6.25及び12.5mg、並びにVAL40mg、VAH631 (40/6.25) 及び VAH631 (40/12.5) 群と同様に、HCTZの用量増加に伴う発現割合の増加が示唆された。また、尿酸値のベースラインからの変化量は、VAL80mg、VAH631 (80/6.25) 及び VAH631 (80/12.5) 群で 0.05 ± 0.659 (平均値 \pm 標準偏差)、 0.70 ± 0.849 及び 0.90 ± 0.767 mg/dLであり、プラセボ、HCTZ6.25及び12.5mg、並びにVAL40mg、VAH631 (40/6.25) 及び VAH631 (40/12.5) 群と同様に、HCTZの用量増加に伴う尿酸値の上昇が示唆された。血清K低下に関連する有害事象については、VAH631群では認められなかったものの、血清K値のベースラインからの変化量は、VAL80mg、VAH631 (80/6.25) 及びVAH631 (80/12.5) 群で 0.08 ± 0.337 (平均値 \pm 標準偏差)、 0.03 ± 0.360 及び -0.05 ± 0.322 mEq/Lであり、プラセボ、HCTZ6.25及び12.5mg、並びにVAL40mg、VAH631 (40/6.25) 及び VAH631 (40/12.5) 群と同様に、HCTZの用量増加に伴って血清K値が低下する傾向が認められたが、減少の程度はわずかであった。血清Na低下、脂質異常についてはHCTZの用量により変化する傾向は特に認められなかった。耐糖能異常に関連する有害事象(糖尿病、グリコヘモグロビン増加、尿中ブドウ糖陽性、糖尿)は、各群0~1例と発現割合は低く、HCTZの用量との関連は検討できなかった。

機構は、以下のように考える。申請製剤である本剤80mg/6.25mg及び80mg/12.5mgについて、国内1301及び1303試験において、VAL及びHCTZの併用又は配合剤(配合用量80mg/6.25mg及び80mg/12.5mg)では、有効性の評価項目であるMSDBP及びMSSBPの変化量に関して、対応する各単剤との間に有意差が認められていることから、本剤80mg/6.25mg及び80mg/12.5mgをVAL80mgで効果不十分な高血圧症患者に対する治療の選択肢の一つとすることは可能である。VAH631 (40/12.5) については、有効性に関して、プラセボ群、HCTZ12.5mg群及びVAL40mg群との間に、それぞれ有意差が認められており、VAL40mgで効果不十分な患者に対する選択肢の一つになる可能性は示されたものの、有害事象の発現状況等の安全性の面を考慮すると、VAL40mgからVAH631 (40/12.5) よりもVAL40mgからVAL80mgへの増量の方が適切と判断し、VAH631 (40/12.5) 群を申請用量に含めないとの申請者の判断も理解できる。また、本剤80mg/12.5mg及び80mg/6.25mgにおけるHCTZの配合量の選択に関して、国内臨床試験成績から、HCTZの用量増加に伴って尿酸値上昇のリスクが増大すると考えられ、その他のHCTZに特有な副作用についても、用量依存的に増加する可能性もあることから、HCTZを既承認の単剤より低

用量とし、当該試験で、配合剤としての有効性及び安全性が確認された本剤を臨床現場に提供することは妥当と考える。国内1303及び1301試験において、ベースラインの尿酸高値など潜在的にHCTZに特有の有害事象が生じやすいリスクファクターを単独で、又は複数有していた患者の割合は、それぞれ46.0% (268/582例) 及び51.5% (316/613例) であった。高血圧症患者の患者背景の多様性も踏まえると、2製剤の使い分けについて具体的な判断基準を示すことは困難であるが、HCTZの配合量を6.25mgにするという選択肢を必要とする患者は存在すると考えられる。

以上より、機構は、以下の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意とすることが適切であると判断するが、詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

<用法・用量>

成人には1日1回1錠、80/6.25mg又は80/12.5mg（バルサルタンとして80mg及びヒドロクロロチアジドとして6.25mg、あるいはバルサルタンとして80mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、バルサルタン80mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。

(4) 安全性について

1) 腎機能障害

機構は、VAL及びHCTZはいずれも重篤な腎機能障害患者に対しては慎重投与とされており、特にHCTZは利尿作用を介して降圧効果を得ることから、腎機能障害患者に対する本剤投与の是非については慎重な検討が必要と考えた。今回、腎機能障害患者を対象とした国内外臨床試験成績は提出されておらず、国内臨床試験においては、血清クレアチニン値が1.4mg/dLを超える患者が組み入れられていないことも踏まえ、腎機能障害患者に対する本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦ガイドラインにおいて、血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者に、利尿薬を投与する場合には、サイアザイド系利尿薬ではなく、ループ利尿薬を使用することが原則とされているため、添付文書(案)の重要な基本的注意において、「血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下するおそれがあるので、治療上やむをえないと判断される場合を除き、投与はさけること」と注意喚起した。これより軽度の腎機能障害患者における注意喚起の必要性等について、詳細に検討するために、国内1303、1301及び1301E1試験に組み入れられた患者における腎機能と有害事象の発現状況を、ベースラインの推定糸球体濾過量（以下、eGFR： $0.741 \times 175 \times \text{年齢}^{-0.203} \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.154}$ (mL/min/1.73m²)、女性ではこの値に0.742を乗じる）が90以上を腎機能正常、60以上90未満を腎機能軽度低下、30以上60未満を腎機能中等度低下として層別し、腎機能別で有害事象の発現割合等を比較検討した。腎機能正常、軽度低下及び中程度低下の患者数は、それぞれ国内1303試験で40、437及び105例、国内1301試験で64、437及び112例、国内1301E1試験で25、278及び59例であった。なお、いずれの試験においても、eGFRが30未満の患者は組み入れられなかった。国内1303試験での腎機能中等度低下及び軽度低下患者における有害事象の発現割合は、VAH631(80/12.5)群で78.6% (11/14例) 及び70.8% (34/48例)、VAH631(80/6.25)群で81.8% (9/11例) 及び57.1% (28/49例) であり、腎機能軽度低下の集団と比較して腎機能中等度低下の集団で有害事象発現割合が

増加する傾向がみられた。いずれかの集団の VAH631 (80/12.5) 及び VAH631 (80/6.25) 群で発現割合が 10%以上に発現した有害事象は、高尿酸血症 (VAH631 (80/12.5) 群: 28.6% (4/14 例) 及び 8.3% (4/48 例)、VAH631 (80/6.25) 群: 9.1% (1/11 例) 及び 10.2% (5/49 例))、血中尿酸増加 (VAH631 (80/12.5) 群: 14.3% (2/14 例) 及び 12.5% (6/48 例)、VAH631 (80/6.25) 群: 27.3% (3/11 例) 及び 12.2% (6/49 例))、背部痛 (VAH631 (80/12.5) 群: 14.3% (2/14 例) 及び 4.2% (2/48 例)、VAH631 (80/6.25) 群: 0% (0/11 例) 及び 0% (0/49 例))、鼻咽頭炎 (VAH631 (80/12.5) 群: 0% (0/14 例) 及び 8.3% (4/48 例)、VAH631 (80/6.25) 群: 18.2% (2/11 例) 及び 8.2% (4/49 例)) であった。また、VAH631 (80/6.25 及び 80/12.5) において高度の有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。腎機能障害者を対象とした臨床試験成績はなく、また、国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 1.4mg/dL を超える患者は組み入れられておらず、当該患者における本剤の安全性は検討できなかったが、国内臨床試験の eGFR に基づく腎機能別の検討から、腎機能障害患者で尿酸値上昇等の有害事象発現リスクが高まる可能性が示唆されたことから、「腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値等のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと」等の注意喚起を添付文書 (案) に追記することが望ましいと考える。なお、現時点の添付文書 (案) において、「無尿及び透析患者」を禁忌とし、「重篤な腎機能障害のある患者」を慎重投与としていることは適切であり、血清クレアチニン値 2.0mg/dL を越える腎機能障害患者に対する注意喚起については、妥当であると考え。また、製造販売後調査において、腎機能障害患者に投与された場合の安全性についても引き続き情報収集する必要があると考える。添付文書 (案) における注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

2) 血清尿酸値

機構は、本剤が HCTZ を配合することから、HCTZ で特に懸念される副作用である尿酸値上昇の発現頻度及び程度の考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。申請製剤である本剤 80mg/12.5mg 及び 80mg/6.25mg を含む国内 1303 試験における尿酸関連の有害事象発現割合について、血中尿酸増加は、VAH631 (80/12.5) 群、VAH631 (80/6.25) 群、VAL80mg 群、VAH631 (40/12.5) 群、VAH631 (40/6.25) 群、VAL40mg 群、HCTZ 12.5mg 群、HCTZ6.25mg 群及びプラセボ群で 15.2% (10/66 例)、15.6% (10/64 例)、2.9% (2/68 例)、16.9% (11/65 例)、6.6% (4/61 例)、6.2% (4/65 例)、15.2% (10/66 例)、4.9% (3/61 例) 及び 0% (0/66 例)、高尿酸血症は、12.1% (8/66 例)、9.4% (6/64 例)、1.5% (1/68 例)、7.7% (5/65 例)、1.6% (1/61 例)、1.5% (1/65 例)、4.5% (3/66 例)、3.3% (2/61 例) 及び 3.0% (2/66 例) であった。同試験における、治験薬投与前後の尿酸の実測値 (投与前値及び治験終了時又は LOCF 値) は、それぞれ VAH631 (80/12.5) 群で 5.94 ± 1.329 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 6.83 ± 1.537 mg/dL、VAH631 (80/6.25) 群で 6.09 ± 1.216 及び 6.79 ± 1.559 mg/dL、VAL80mg 群で 5.91 ± 1.506 及び 5.95 ± 1.428 mg/dL、HCTZ12.5mg 群で 5.88 ± 1.175 及び 6.69 ± 1.358 mg/dL、HCTZ6.25mg 群で 5.51 ± 1.226 及び 5.93 ± 1.311 mg/dL、プラセボ群で 5.45 ± 1.255 及び 5.59 ± 1.420 mg/dL であり、変化量は、それぞれ 0.90 ± 0.767 、 0.70 ± 0.849 、 0.05 ± 0.659 、 0.81 ± 0.742 、 0.42 ± 0.618 、 0.14 ± 0.601 mg/dL であった。国

内 1303E1 試験では、最終評価時における国内 1303 試験のベースライン時からの変化量は、 $0.33\pm 0.937\text{mg/dL}$ であった。以上より、HCTZ 単剤で、HCTZ の用量に依存した尿酸値の上昇が認められ、配合剤においても同様の傾向がみられた。

機構は、尿酸値上昇に関与する背景因子について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 1303 及び 1301 試験において、治験終了時の尿酸値が 7mg/dL 超及び 8mg/dL 超の患者について、背景因子（ベースラインの尿酸値、年齢、性別及び腎機能）を検討したところ、尿酸値上昇に関して、ベースラインの尿酸値高値、男性及び腎機能低下がリスク因子であることが示唆された。しかし、VAH631 (80/12.5) 群での治験終了時の尿酸値が 7mg/dL 超及び 8mg/dL 超の患者の割合は、患者背景によらず HCTZ12.5mg と同程度であり、VAL を配合することによってリスクが増大する傾向はみられなかった。

機構は、以下のように考える。国内1303試験において、各用量群における血清尿酸値の平均値の推移及び尿酸値上昇に関する有害事象発現状況から、尿酸値上昇の程度がHCTZの用量に依存する可能性が示唆されている。しかしながら、国内臨床試験において、HCTZ単剤とVAH631における尿酸値の推移が同様であったこと、VAL単剤投与における尿酸値の変化量はわずかであったことから、VALとHCTZの配合により尿酸値上昇のリスクが増大するとは考えにくい。したがって、現時点では、添付文書（案）の重要な基本的注意において、「本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。」と注意喚起を行うことで差し支えないと考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) 血清 K 値

機構は、HCTZ の副作用として、血清 K 低下があること、VAL の副作用として、血清 K 増加があることを踏まえ、本剤投与時の血清 K 値の変動について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 1303 試験の有害事象として、血清 K 低下は HCTZ6.25mg 群及び 12.5mg 群の各 1 例、血清 K 増加は VAL40mg 群の 1 例に認められた。血清 K 低下について、治験終了時に血清 K 値が 3.5mEq/L 未満であった患者の割合は、国内 1303 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 3.0% (2/66 例)、VAH631 (80/6.25) 群 0% (0/64 例)、HCTZ12.5mg 群 1.5% (1/66 例)、HCTZ6.25mg 群 3.3% (2/61 例)、プラセボ群 3.0% (2/66 例)、国内 1301 試験では、VAL/HCTZ (80/12.5) 群 3.9% (4/103 例)、HCTZ12.5mg 群 1.0% (1/103 例)、プラセボ群 2.0% (2/102 例) であった。国内 1303E1 試験では、最終投与量が VAH631 (80/12.5) の群で 2.5% (4/159 例) であった。血清 K 増加について、治験終了時に血清 K 値が 5.0mEq/L 以上であった症例の割合は、国内 1303 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 0% (0/66 例)、VAH631 (80/6.25) 群 0% (0/64 例)、VAL80mg 群 1.5% (1/68 例)、プラセボ群 1.5% (1/66 例)、国内 1301 試験では、VAL/HCTZ (80/12.5) 群 1.9% (2/103 例)、VAL80mg 群 0% (0/101 例)、プラセボ群 1.0% (1/102 例) であった。国内 1303E1 試験では、最終投与量が VAH631 (80/12.5) の群で 1.3% (2/159 例) であった。国内 1303 試験において、治療終了時における血清 K 値のベースラインからの変化量は、VAH631 (80/12.5) 群 -0.05 ± 0.322 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、VAH631 (80/6.25) 群 0.03 ± 0.360 、VAL80mg 群 0.08 ± 0.337 、HCTZ12.5mg 群 -0.05 ± 0.327 、HCTZ6.25mg 群 -0.02 ± 0.367 及びプラセボ群 $0.07\pm 0.363\text{mEq/L}$ であった。国内 1301 試験では、治療終了時における血清 K 値のベースラインからの変化量は、VAH631 (80/12.5) 群 0.04 ± 0.366 、

VAL80mg 群 0.01 ± 0.286 、HCTZ12.5mg 群 0.00 ± 0.303 及びプラセボ群 0.04 ± 0.30 mEq/L であった。国内 1303E1 試験では、最終評価時で、 -0.03 ± 0.347 mEq/L であった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、HCTZ と VAL を配合することにより、各単剤による血清 K の変動をもう一方の有効成分が抑制するという明らかな傾向を見いだすことができないこと、HCTZ は低 K 血症を、VAL は高 K 血症を起こす可能性があることが知られていることを踏まえ、本剤の投与に際して、血清 K の低下及び増加のいずれに対しても注意する必要がある。添付文書（案）の重要な基本的注意では、各単剤と同様の血清 K に関する注意喚起がなされており、現時点で、更なる注意喚起は必要ないものと判断した。

4) 耐糖能異常及び血糖

機構は、HCTZ の副作用として耐糖能障害があることを踏まえ、本剤による耐糖能障害のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験に組み入れられた患者のうち、糖尿病合併患者の割合は、国内 1303 試験では、10.0% (58/582 例、各群 5~9 例)、国内 1301 試験では、5.7% (35/613 例、各群 4~9 例)、国内 1303E1 試験では、9.1% (33/362 例) であった。血糖に関連する有害事象（糖尿病、糖尿、グリコヘモグロビン増加、尿中ブドウ糖陽性及び血中ブドウ糖増加）の発現割合は、国内 1303 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 0% (0/66 例)、VAH631 (80/6.25) 群 0% (0/64 例)、VAL80 mg 群 1.5% (1/68 例)、HCTZ12.5mg 群 1.5% (1/66 例)、HCTZ6.25mg 群 0% (0/61 例)、プラセボ群 0% (0/66 例)、国内 1301 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 7.8% (8/103 例)、VAL80 mg 群 1.0% (1/101 例)、HCTZ12.5mg 群 1.9% (2/103 例)、プラセボ群 3.9% (4/102 例)、国内 1303E1 試験では、2.5% (9/362 例) であった。国内 1301 試験では、最終評価時におけるベースラインからの血糖の変化量は、VAH631 (80/12.5) 及び VAH631 (40/12.5) 群で $+3.8 \pm 11.30$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $+3.6 \pm 8.07$ mg/dL であり、プラセボ群 $+2.7 \pm 11.57$ mg/dL と比べて大きな差はみられなかった。なお、国内 1303 試験では血糖の測定は行わず、HbA1c を測定した。糖尿病患者における血糖に関連する有害事象の発現割合は、国内 1303 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 0% (0/9 例)、VAH631 (80/6.25) 群 0% (0/5 例)、VAL80 mg 群 0% (0/7 例)、HCTZ12.5mg 群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 0% (0/7 例)、国内 1301 試験では、VAH631 (80/12.5) 群 33.3% (2/6 例)、VAL80mg 群 0% (0/5 例)、HCTZ12.5mg 群 0% (0/5 例)、プラセボ群 0% (0/4 例)、国内 1303E1 試験では、18.2% (6/33 例) であった。国内 1303E1 試験における、最終評価時におけるベースラインからの HbA1c の変化量は、 0.00 ± 0.271 % であり、投与後の HbA1c が 1% 以上増加したのは 6 例でいずれも糖尿病患者であった（国内 1303E1 試験の糖尿病合併患者数は 33 例）。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験成績より、本剤による耐糖能低下のリスクが増大する可能性は否定できず、特に糖尿病患者に対する本剤投与は慎重に行う必要があると考える。国内臨床試験に組み入れられた糖尿病患者の組み入れはごく少数であり、糖尿病患者で認められた血糖に関連する有害事象の発現割合は、糖尿病の合併が無い患者と比較すると高い傾向にあったが、各用量群での一貫した傾向は見いだされず、本剤群が HCTZ 単剤群と比較して、より耐糖能異常をもたらすとは判断できない。添付文書（案）において、糖尿病患者について、HCTZ と同様の注意喚起がなされており、国内臨床試験において、HCTZ 単剤投与時を超えるリスクがあるとの成績は得られていないと考えられることから、製造販売後調査で引き続き糖

糖尿病患者等について検討を行う必要性はあるものの、現時点で、更なる注意喚起を行う必要はないと判断した。

5) 高齢者

申請者は、本剤の有効性及び安全性について、年齢別のデータを提出した。有効性について、国内 1301 及び 1303 試験の併合データ (1,195 例) における 65 歳未満及び 65 歳以上の症例の MSDBP のベースライン時から最終評価時までの変化量は、VAH631 (80/12.5) 群で -12.03 ± 8.141 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) (147 例) 及び -16.18 ± 7.692 mmHg (22 例)、VAH631 (80/6.25) 群で -13.74 ± 7.561 (50 例) 及び -12.68 ± 10.510 mmHg (14 例) であった。国内 1303E1 試験における、65 歳未満及び 65 歳以上の症例の最終評価時の MSDBP のベースラインからの変化量は -14.92 ± 7.467 (298 例) 及び -16.70 ± 6.437 mmHg (63 例) であり、MSDBP は同程度低下した。MSSBP についても同様の傾向であった。安全性について、国内 1301 及び 1303 試験の併合データにおける 65 歳未満及び 65 歳以上の症例の有害事象発現割合は、VAH631 (80/12.5) 群で 65.3% (96/147 例) 及び 59.1% (13/22 例)、VAH631 (80/6.25) 群で 58.0% (29/50 例) 及び 78.6% (11/14 例) であり、いずれかの集団において 10% 以上であった有害事象の発現割合は、それぞれ血中尿酸増加が VAH631 (80/12.5) 群で 10.9% (16/147 例) 及び 18.2% (4/22 例)、VAH631 (80/6.25) 群で 16.0% (8/50 例) 及び 14.3% (2/14 例)、鼻咽頭炎は VAH631 (80/12.5) 群で 10.9% (16/147 例) 及び 0% (0/22 例)、VAH631 (80/6.25) 群で 12.0% (6/50 例) 及び 7.1% (1/14 例)、高尿酸血症は VAH631 (80/12.5) 群で 5.4% (8/147 例) 及び 0% (0/22 例)、VAH631 (80/6.25) 群で 12.0% (6/50 例) 及び 0% (0/14 例) であった。国内 1303E1 試験において、65 歳未満及び 65 歳以上の症例の有害事象の発現割合は、89.0% (266/299 例) 及び 96.8% (61/63 例) であり、いずれかの集団で発現割合が 10% 以上であった有害事象の発現割合は、それぞれ鼻咽頭炎が 33.8% (101/299 例) 及び 41.3% (26/63 例)、咽頭炎が 4.3% (13/299 例) 及び 12.7% (8/63 例)、頭痛が 5.4% (16/299 例) 及び 11.1% (7/63 例)、血中尿酸増加が 11.0% (33/299 例) 及び 9.5% (6/63 例)、血中 CK 増加が 11.7% (35/299 例) 及び 7.9% (5/63 例) であった。申請者は、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても本剤により十分な降圧効果が得られ、安全性プロファイルは同様であると判断した。

また、75 歳以上の高齢者については、以下の通りであった。有効性について、国内 1303 試験に組み入れられた 75 歳以上の VAH631 (80/12.5) 群 2 例、VAH631 (80/6.25) 群 3 例における治験終了時の MSDBP のベースラインからの変化量は、 $-27.3 \sim -14.0$ mmHg であり、各群全体の変化量 (それぞれ -13.45 及び -13.51 mmHg) と同等以上であった。国内 1303E1 試験における 75 歳以上の患者 8 例全例が良好に降圧された。以上より、患者数が少なく限られた検討ではあるものの、本剤の投与による降圧効果は 75 歳以上で減弱することはなかった。一方、安全性に関して、国内 1301 及び 1303 試験で VAH631 又は VAL/HCTZ が投与された患者における、有害事象の発現割合は、75 歳未満で 57.4% (261/455 例)、75 歳以上で 50.0% (3/6 例) であった。国内 1301、1303 及び 1303E1 試験で、VAH631 又は VAL/HCTZ が投与された 75 歳以上の患者において、有害事象の発現による投与中止はなく、重篤な有害事象の発現もなかった。降圧に関連する有害事象は認められず、HCTZ に特有の有害事象としては、血中尿酸増加が 1 例に認められたのみであった。以上より、国内臨床試験における 75 歳以上の患者数は少数であったが、75 歳未満と比較し、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。高

高齢者に対する使用経験が少ないこと及び各単剤の添付文書の記載を勘案し、添付文書（案）において「高齢者」を慎重投与として注意喚起しており、75 歳以上の高齢者についても、高齢者に対する注意事項に留意して本剤の投与を行うことにより、安全性は担保できるものと判断した。なお、製造販売後調査で高齢者が組み入れられた場合、安全性及び有効性についての問題点の有無を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験に組み入れられた高齢者の患者数は限られており、高齢者及び非高齢者における本剤の有効性及び安全性の厳密な比較はできないものの、有効性について、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても十分な降圧効果が示され、安全性について、高齢者で特異的に発現する有害事象、及び高齢者のみで高率に認められる有害事象等はなかった。更に、75 歳以上の高齢者でも同様の傾向がみられたが、非高齢者と比較し高齢者で血圧の変化量がより大きい傾向が認められたことから、高齢者を慎重投与とし、各単剤と同様の注意喚起を行うとの申請者の判断は妥当であると考ええる。なお、申請者も計画しているように、製造販売後に、高齢者における本剤の有効性及び安全性について、引き続き情報収集することは重要であり、必要に応じて検討結果を適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

6) 長期投与について

申請者は、長期投与試験である国内 1303E1 試験においてみられた本剤の安全性に係る成績について以下のように説明した。

安全性評価対象集団のうち治療中に有害事象が発現した割合は90.3% (327/362例)、副作用が発現した割合は47.2% (171/362例)であった。用量に依存した有害事象及び副作用発現割合の増加はみられなかった。有害事象別、用量別の検討では、血中尿酸増加の有害事象発現割合が、VAH 631 (40/6.25) 投与中の被験者よりもVAH631 (80/12.5) 投与中の被験者で高かった。HCTZ に特有の有害事象のうち、尿酸に関連する有害事象が比較的高頻度で認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。VAH 631 (40/6.25) 又はVAH 631 (80/12.5) の52週間投与における忍容性は良好であり、VAH631の長期投与において安全性に新たな重大な問題はないものと考えられた。

機構は、国内 1303E1 試験が、VAH631 (40/6.25) で投与を開始し、血圧値に応じてVAH631 (80/12.5) へ増量するという、VAL が本剤の申請製剤より低用量のVAH631 (40/6.25) が必ず投与されるデザインで実施されたことから、本剤の安全性が過大評価された可能性がないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。治療期 I (8 週間) の終点にあたる Visit11 時点での被験者数は 352 例であり、VAH631 (80/12.5) を投与されていたのは 66 例、VAH631 (40/6.25) が投与されていたのは 286 例であった。治療期 II (44 週間) に用量変更された被験者は 99 例であり、VAH631 (40/6.25) から VAH631 (80/12.5) へ増量されたのは 96 例、VAH631 (80/12.5) から VAH631 (40/6.25) へ減量されたのは 5 例、治療期 II に複数回用量変更されたのは 2 例であった。最終投与量は VAH631 (40/6.25) が 203 例、VAH631 (80/12.5) が 159 例であった。治療期 II 全体を通して、申請製剤である VAH631 (80/12.5) が投与されていたのは 62 例であった。有害事象発現割合は、治療期 II 全体を通して VAH631 (80/12.5) のみ投与の群で 88.7% (55/62 例)、全体では 90.3% (327/362 例) であった。VAH631 (80/12.5) のみ投与群で 5% 以上の症例に認められた有害事象について、VAH631 (80/12.5) のみ投与群及び安全性解析対

象集団全体における発現割合は、鼻咽頭炎 29.0% (18/62 例) 及び 35.1% (127/362 例)、血中 CK 増加 14.5% (9/62 例) 及び 11.0% (40/362 例)、血中尿酸増加 12.9% (8/62 例) 及び 10.8% (39/362 例)、尿中血陽性 9.7% (6/62 例) 及び 6.1% (22/362 例)、背部痛 9.7% (6/62 例) 及び 7.7% (28/362 例)、急性気管支炎 8.1% (5/62 例) 及び 2.8% (10/362 例)、湿疹 8.1% (5/62 例) 及び 3.9% (14/362 例)、高尿酸血症 6.5% (4/62 例) 及び 6.1% (22/362 例)、上気道の炎症 6.5% (4/62 例) 及び 6.4% (23/362 例) であった。有害事象の重症度、重篤な有害事象の発現状況、有害事象による中止例についても検討され、いずれについても、VAH631 (80/12.5) のみ投与の群の安全性は、安全性解析対象集団全体における安全性と同様であった。

機構は、長期投与時の安全性が、申請製剤でない VAH631 (40/6.25) を含めて評価されたことは、問題視せざるを得ないものの、国内 1303E1 試験の結果からは、申請 2 製剤のうち、高用量製剤である VAH631 (80/12.5) 長期投与時の成績は、全体の結果と同様であることが示されていると考えられること、VAH631 (80/12.5) に増量された症例で、治療期Ⅱに VAH631 (40/6.25) へ減量された症例は 5 例とわずかであったこと等から、本成績をもって、本剤長期投与時の安全性を評価することは可能と考える。以上より、現時点で、本剤の長期投与において、新たな問題は認められないと判断しているが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。製造販売後調査は、集計対象予定症例を 3,000 例として、観察期間 1 年間の特定使用成績調査を実施する。本剤の第Ⅲ相試験では、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者が除外されていたことから、本製造販売後調査においては、これら患者における副作用発現状況を重点調査項目とする。集計対象予定症例を 2,000 例以上とすれば、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者で少なくとも本剤が 1 年間投与された症例が 100 例以上収集可能と推定される。また、血清尿酸、血清クレアチニン、血清尿素、血清 K の推移もあわせて重点調査項目として設定する。なお、本製造販売後調査に高齢者が組み入れられた場合には、上述の重点調査項目とともに安全性及び有効性に関する問題点の有無を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）への投与経験は限られており、これらの患者を含め、本剤長期投与時の安全性を製造販売後調査で情報収集することは重要と考える。なお、血糖値等に関しても、情報収集することが望ましいと考える。申請者が提示した製造販売後の調査計画の骨子案は概ね妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.2-1、5.3.1.2-2、5.3.3.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2及び5.3.5.2-5)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験薬管理者が治験薬を適切に管理していたとは言い難い事例(割り当てられた薬剤番号と異なる治験薬の交付)が認められたが、適切に対応がなされていたことから、承認申請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機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、本剤の、各単剤使用時を上回る降圧効果が示され、安全性に関しても特段の問題点は認められないことから、本剤は、適切に投与対象が選択され、使用上の注意等が遵守されれば、高血圧治療薬の選択肢の一つとなり得ると判断した。本剤は、医療用配合剤であるが、配合意義に科学的合理性が認められ、患者の利便性の向上に資すると考える。本剤の投与対象、注意喚起の内容及び製造販売後の調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 11 月 12 日

I. 申請品目

[販売名] コディオ配合錠 6.25、コディオ配合錠 12.5
[一般名] バルサルタン／ヒドロクロロチアジド
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 10 日 (医薬品製造販売承認申請)
[特記事項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付け及び効能・効果について

VAL に低用量の HCTZ を配合する意義に関して、薬理的観点からサイアザイド系利尿薬で懸念される副作用の軽減が期待できること、臨床試験で降圧効果の増大が認められたこと、及び 25mg よりも少量の HCTZ 製剤が市販されていないことから、配合剤という形で併用療法の選択肢を臨床現場に提供することには意味があるという機構の判断は、専門委員より支持された。

本剤の臨床的位置付けに関して、VAL と HCTZ の 2 成分が配合された薬剤であること及び臨床試験成績に鑑み、基本的には前治療薬として VAL80mg が投与されていた患者に本剤が適応されるのが妥当と考え、申請者が本剤は原則として VAL80mg で効果が不十分な患者に投与する薬剤と位置付ける旨を添付文書 (案) に記載したことは適切であると機構は判断した。機構の判断に対して専門委員より、臨床現場では ARB 及び HCTZ が広く使用され、その併用も行われている状況で、本剤の適応を VAL80mg で効果不十分な場合のみに限るのは厳しく、ARB の効果は Class Effect と考えてもよいのではないかと意見が出されたものの、VAL 以外の ARB で十分な降圧効果が得られない場合には、その ARB に少量のサイアザイド系利尿薬を併用するか、又は他の ARB (VAL を含む) に変更するという方法が優先されるべきで、直ちに本剤に変更するのは個々の症例における安全性の確保 (過度の降圧を避ける等) という観点から推奨すべき方法ではないとの意見、本剤は単剤に比べ過度の降圧作用を示すおそれがあるため、VAL80mg で効果不十分であった症例に対して低用量の HCTZ を追加する目的で使用すべき薬剤であるとの意見、HCTZ との組み合わせ時の有害事象の発現頻度等は ARB 毎に異なると考えられ、他の ARB からの切り替えは推奨できないとの意見、既承認の配合剤 (プレミネント錠：ロサルタンカリウムと HCTZ の配合剤) の位置付けとの間に差を設ける根拠はなく、整合させる必要があるとの意見、高齢者以外の重症高血圧症患者には、迅速な降圧治療が求められることから、高い効果が得られ、利便性もある配合剤は、将来的には第一選択薬としての使用を検討してもよいのではないかと考えるが、日本での知見が乏しい現状では、当面

本剤を第一選択薬としないことでよいとの意見等が出され、最終的に機構の判断は専門委員より支持された。

また、本剤の「効能・効果」を「高血圧症」とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、「過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと」と注意喚起する申請者の案を妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 用法・用量について

本剤 80mg/6.25mg 及び 80mg/12.5mg を VAL80mg で効果不十分な高血圧症患者に対する治療の選択肢の一つとすることは可能であり、これら 2 剤の使い分けに関しては、基本的には、本剤 80mg/12.5mg を VAL80mg で効果不十分な患者に投与するが、安全性の面から潜在的に HCTZ で懸念される有害事象が生じやすいリスクファクターを有する患者等には、本剤 80mg/6.25mg を投与するという申請者の主張を妥当とした機構の判断について、専門委員より機構の判断は妥当であるとの意見が出されたが、本剤 80mg/6.25mg と 80mg/12.5mg 間の降圧効果に大きな差はなく、80mg/12.5mg 群で高尿酸血症の発現頻度が高いことを考慮すると、まず 80mg/6.25mg を投与し、効果不十分の場合、80mg/12.5mg を投与するのがよいのではないかとの意見、HCTZ が低用量の 80mg/6.25mg で VAL80mg 単剤より優れた降圧効果が確認され、安全性に関する懸念が 80mg/12.5mg より相対的に低いのであれば、80mg/6.25mg を臨床現場に提供することで十分ではないかとの意見が出された。

機構は、以下のように説明した。国内 1303 試験では、有効性の主要評価項目とした MSDBP については 80mg/6.25mg と 80mg/12.5mg の間で降圧効果に大きな違いは認められなかったものの、MSSBP については 80mg/6.25mg に比し 80mg/12.5mg で大きな降圧効果が認められていたこと、治療成功例の割合も 80mg/12.5mg で多かったこと、80mg/12.5mg 投与群の安全性は容認できると考えられたことから、80mg/6.25mg に加えて 80mg/12.5mg を臨床現場に提供する意義はあるものと考えられ、また、添付文書（案）の記載も 80mg/6.25mg からの投与を制限するものではない。これらの議論等を経て、用法・用量に関する機構の判断は、専門委員より支持された。また、適正使用の観点から、既承認の配合剤の「用法・用量」に、本剤は高血圧症治療の第一選択薬と用いない旨記載されていることを踏まえると、本剤においても同様の注意喚起を行うことで専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、「用法・用量」を以下の記載に修正するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応したことから、機構は申請者の回答を了承した。

【用法・用量（改訂前）】

成人には 1 日 1 回 1 錠、80/6.25mg～80/12.5mg（バルサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 6.25mg、あるいはバルサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）を経口投与する。

【用法・用量（改訂後）】（下線部修正箇所）

成人には 1 日 1 回 1 錠（バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/6.25mg 又は 80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

3. 安全性について

本剤の各有効成分の単剤と同様に腎機能障害患者における本剤の安全性には懸念があるものの、国内臨床試験では、当該患者における有効性及び安全性が検討されていないことを踏まえ、本剤の添付文書（案）において、「血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむをえないと判断される場合を除き、投与はさけること。」と注意喚起すること、及び「無尿及び透析患者」を禁忌、「重篤な腎機能障害のある患者」を慎重投与とし注意喚起するという申請者の主張は妥当であるとの機構の判断は、専門委員により支持された。また、国内臨床試験において、血清クレアチニン値が 1.4mg/dL を超える患者は組み入れられていなかったが、国内臨床試験の eGFR に基づく腎機能別の検討で、腎機能障害患者で尿酸値上昇等の有害事象発現リスクが高まる可能性が示唆されたことから、「腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値等のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと」等の注意喚起を添付文書（案）に追記することが望ましいとした機構の判断についても、専門委員より支持された。なお、専門委員より、一般に、血清尿酸値は GFR に依存することが知られており、本剤では VAL80mg 投与による糸球体内圧低下に伴う GFR 低下作用が加わることによって、HCTZ6.25mg 単剤に比べてより高頻度に高尿酸血症が誘発される可能性は否定できないとの意見、ARB と HCTZ を併用することにより各単剤と比較して急性腎不全のリスクが増大すると考えられることから適切な注意喚起が必要との意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」の項に腎機能低下患者に対する注意喚起、及び血清 K 値について定期的にモニタリングする旨を追記するよう申請者に求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書（案）を修正した。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 食事の影響

日本人健康成人男性 18 例（1 群 9 例）を対象に、VAH631（最終製剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的に、2 期クロスオーバー非盲検試験が実施された（休薬期間：5 日間）。VAH631（80/12.5）を空腹時及び食後に単回経口投与した時、VAL の C_{max} はそれぞれ $3,170 \pm 785$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び $2,140 \pm 530$ ng/mL、最終定量可能時点までの血漿中濃度-曲線下面積（以下、 AUC_{0-last} ）はそれぞれ $19,500 \pm 4,230$ 及び $12,300 \pm 3,300$ ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.0 ± 1.0 及び 7.5 ± 1.2 時間、 t_{max} の中央値は 3.0 及び 4.0 時間であった。HCTZ の C_{max} はそれぞれ 97.3 ± 19.4 及び 62.5 ± 11.0 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ 586 ± 110 及び 454 ± 79.4 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.2 ± 0.9 及び 9.9 ± 1.5 時間、 t_{max} の中央値は 2.0 及び 3.0 時間であった。有害事象の発現割合は、空腹時投与 16.7%（3/18 例）、食後投与 16.7%（3/18 例）であり、空腹時投与及び食後投与（以下同順）の各事象の発現割合は、ALT 増加 5.6%（1/18 例）及び 11.1%（2/18 例）、AST 増加 5.6%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）、尿中血陽性 5.6%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）、尿中蛋白陽性 0%（0/18 例）及び 5.6%（1/18 例）、白血球数増加 5.6%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）であった。

申請者は、試験成績について以下のように説明した。VAH631（80/12.5）投与後の C_{max} 及び AUC_{0-last} の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、VAL ではそれぞれ 0.68（0.58～0.80）及び 0.63（0.55～0.72）、HCTZ ではそれぞれ 0.64（0.59～0.70）及び 0.78（0.75～0.81）であり、食後投与では空腹時投与と比べて、VAL ではそれぞれ 32%及び 37%低下し、HCTZ ではそれぞれ 36%及び 22%低下した。VAL 単剤開発時に検討した食事の影響の試験では、食後投与時の

VAL の C_{max} 及び AUC は空腹時投与と比べていずれも約 40% の減少が認められたが、降圧効果に対する影響は認められていない。HCTZ 単剤についても、空腹時投与と比べて食後投与時の HCTZ の C_{max} 及び AUC が 10~20% 減少したという成績が報告されている (Barbhaiya et al. *J Pharm Sci* 71: 245-248, 1982)。本試験で認められた本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は、VAL 及び HCTZ 単剤で既に認められている食事の影響の成績と大きく異なるものではなかった。したがって、本剤での食事の影響は臨床上問題となるとは考えられず、本剤の用法に食前又は食後投与の制限は不要であると判断した。

機構は、以下の点を検討した。VAH631 (80/12.5) を食後投与した際、HCTZ の C_{max} が低下していたことから、国内 1102 試験における VAH631 (80/12.5) 及び VAH631 (80/6.25) を空腹時投与した際の HCTZ の血漿中濃度と比較した。VAH631 (80/12.5) 及び VAH631 (80/6.25) 投与時の HCTZ の C_{max} はそれぞれ 93 ± 23 及び $47 \pm 8 \text{ ng/mL}$ であり、本剤 80mg/12.5mg 食後投与における HCTZ の血漿中濃度は、本剤 80mg/6.25mg 空腹時投与時における HCTZ の血漿中濃度に接近する可能性は否定できないと考える。しかしながら、基本的には VAL80mg で効果不十分な患者に本剤 80mg/12.5mg が投与され、安全性の面から潜在的に HCTZ で懸念される有害事象が生じやすいリスクファクターを有する患者等には本剤 80mg/6.25mg が投与されることを踏まえると、本剤 80mg/12.5mg の食後投与時に HCTZ の C_{max} が低下することが臨床上問題となる可能性は低いと判断した。また、服薬時期 (空腹時又は食後投与) の規定のない国内 1303 試験において本剤 80mg/6.25mg は各単剤より優れた降圧効果を示したことから、本剤 80mg/6.25mg の薬物動態に及ぼす食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。なお、本試験成績を踏まえた添付文書 (案) が提示され、機構は、添付文書 (案) における当該記載を了承した。

5. 製造販売後の調査等

国内臨床試験における本剤の高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) への投与経験は限られており、これらの患者を含め、本剤長期投与時の安全性を製造販売後調査で情報収集することは重要であり、血糖値等に関しても情報収集することが望ましいとの機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出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。75 歳以上の高齢者の副作用発現状況や血圧コントロール状況についても重点調査事項として調査を実施する。ディオバン錠の長期使用の特定使用成績調査では、65 歳以上の高齢者は約 5 割、75 歳以上の高齢者は約 2 割組み入れられていたことから、3,000 例を予定症例数とする特定使用成績調査において 500 例程度の 75 歳以上の高齢者が確保できるものと推定され、安全性及び有効性を確認するのに十分なデータが得られると考える。血糖値についても、糖尿病合併患者での副作用発現状況や血糖値に関連する臨床検査値の推移を重点調査事項として調査を実施する。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された調査計画の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

6. 審査報告書 (1) の訂正

審査報告書 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない (下線部は訂正箇所)。

- 11 頁 36 行目 増加が 200/62.5mg/kg 以上の雌雄及び → 増加が 200/62.5mg/kg 以上及び
12 頁 40 行目 120/37.5mg/kg 以上の雄及び → 120/37.5mg/kg 以上及び
13 頁 31 行目 30/9.375mg/kg 以上の雌雄及び → 30/9.375mg/kg 以上及び
15 頁 10 行目 VAL/HCTZ 投与に → VAL/HCTZ に
15 頁 19 行目 VAL/HCTZ 投与の → VAL/HCTZ の
16 頁 10 行目 単回投与試験 → 単回投与毒性試験
23 頁 18 行目 各 1 例) → 各 1 件)
33 頁 1 行目 0.04±0.30mEq/L → 0.04±0.300mEq/L
33 頁 28 行目 HCTZ12.5mg 群 0% (0/5 例) → HCTZ12.5mg 群 0% (0/4例)
33 頁 31 行目 は 6 例で → は 5例で

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新医療用配合剤に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが妥当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

成人には 1 日 1 回 1 錠（バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 80mg/6.25mg 又は 80mg/12.5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。