

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] エカード配合錠 4 及び同配合錠 8
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 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「エカード配合錠 4、同配合錠 8」から「エカード配合錠 LD、同配合錠 HD」に変更することとされた。

審査報告書

平成 20 年 11 月 19 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] エカード配合錠 4、エカード配合錠 8
[一般名] カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 日
[剤型・含量] 1錠中、カンデサルタン シレキセチル及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ 4mg 及び 6.25mg、8mg 及び 6.25mg を含有する素錠
[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 19 日

[販 売 名] エカード配合錠 4、エカード配合錠 8

[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 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、高血圧症に対するエカード配合錠 4 及び同配合錠 8（以下、本剤）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第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）において、カンデサルタン シレキセチル（以下、C.C.）／ヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）として 4mg/6.25mg の配合錠が投与された群のトラフ時坐位拡張期血圧下降量（主要評価項目）は、HCTZ6.25mg 群に比べて有意に大きく、C.C.8mg 群を点推定値で上回った。また、8mg/6.25mg の配合錠が投与された群の拡張期血圧下降量も、C.C.8mg 群及び HCTZ6.25mg 群に比べて有意に大きかったこと等から、C.C.4 又は 8mg に HCTZ6.25mg を配合する意義はあると判断した。

安全性について、高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）、糖尿病合併患者、腎機能障害患者等における検討は限られているものの、臨床試験における副作用は C.C. 及び HCTZ の単剤それぞれで知られている副作用が発現したものであり、また、配合された両薬剤の性質から腎機能悪化及び血糖値、尿酸値の増加等の可能性は否定できないが、これらに関する注意喚起は添付文書に記載されている。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、及び原則として、C.C.4mg 又は 8mg で効果不十分な場合に本剤の投与を検討する旨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。

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（カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg）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] エカード配合錠4、エカード配合錠8
[一般名] カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成20年3月14日
[剤型・含量] 1錠中、カンデサルタン シレキセチル及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ4mg及び6.25mg、8mg及び6.25mgを含有する素錠
[申請時効能・効果] 高血压症
[申請時用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド量として4mg/6.25mg又は8mg/6.25mg）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

エカード配合錠（以下、本剤）は、アンジオテンシンIIタイプ1（以下、AT1）受容体拮抗薬（以下、ARB）であるカンデサルタン シレキセチル（以下、C.C.）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）との配合剤である。本邦においてC.C.の製剤及びHCTZの製剤は、それぞれ1999年及び1959年に承認され、市販されている。本剤は、C.C.による血管の緊張緩和作用とHCTZによる循環血液量減少作用により拡張期血圧及び収縮期血圧の両方に対して強い降圧効果を示し、更に、C.C.はAT1を介した昇圧作用を抑制することから、HCTZのレニン・アンジオテンシン系（以下、RA系）への賦活作用による降圧効果の減弱が補われ、相乗的に長期間持続する強力な降圧効果が期待できる。また、HCTZの副作用の一つとして知られる低カリウム（以下、K）血症は、HCTZの尿細管におけるナトリウム（以下、Na）再吸収抑制に伴い尿中K排泄が促進される結果引き起こされると考えられるが、C.C.にはアルドステロン分泌低下によるK增加作用が知られていることから、C.C.とHCTZを併用することによりHCTZによる低K血症の軽減が期待でき、C.C.とHCTZの併用は、その薬理学的作用からも適した組み合せであると考えられる。

C.C.とHCTZの配合剤（治験成分記号、TCV-116C）は、海外では1998年にスウェーデンで承認されたのを初め、2008年4月現在、90カ国で承認され、TCV-116C 8/12.5mg錠（C.C.、HCTZの順、以下同様）、16/12.5mg錠、32/12.5mg錠及び32/25mg錠が市販されている。本邦においては、2002年12月にTCV-116C 8/12.5mg錠及び4/12.5mg錠が承認申請されたが、海外臨床試験成績を外挿することを目的として実施されたブリッジング試験（CCT-001試験）成績より、有効性及び安全性プロファイルが国内外で類似しているとは言い難く、承認の前提であった海外臨床試験成績の外挿は困難であるとの結論に至り、20■年■月に申請が取り下げられた。その後、HCTZの配合量を6.25mgとした4/6.25mg

錠及び8/6.25mg錠の開発が行われ、2008年3月に再度、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錠中に既承認薬であるC.C.（分子式C₃₃H₃₄N₆O₆、分子量610.66）4mg又は8mg、及び日本薬局方収載品であるHCTZ（分子式C₇H₈ClN₃O₄S₂、分子量297.74）6.25mgを含有する素錠である。

(1) 原薬

C.C.は、既承認製剤である「プロプレス錠2、同4、同8、同12」（以下、プロプレス錠）の原薬と同一である。また、HCTZは、「ヒドロクロロチアジド」（原薬等登録原簿 登録番号：[REDACTED]）を用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、C.C.、HCTZ、[REDACTED]剤（乳糖水和物、トウモロコシデンプン）、[REDACTED]剤（ヒドロキシプロピルセルロース）、[REDACTED]剤（カルメロースカルシウム）、[REDACTED]剤（マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム）及び[REDACTED]剤（4/6.25mg錠：黄色三二酸化鉄、8/6.25mg錠：三二酸化鉄）より構成される素錠である。

2) 製剤設計

本剤の処方開発においては、既承認のプロプレス錠の処方を基本として設計された。申請製剤については、用量間の識別を考慮して、4/6.25mg錠は「ごくうすい黄色」、8/6.25mg錠は「ごくうすい紅色」の錠剤として設計された。また、プロプレス錠との識別を考慮して、プロプレス錠の「円形」に対して、本剤は「楕円形」とされた。

なお、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002試験）及び長期投与試験（OCT-001試験）で使用された製剤と申請製剤の生物学的同等性は確認されている。（「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 製剤間での生物学的同等性」参照）。

3) 製造方法

本剤は下記の5工程により製造される。

第一工程 [REDACTED]

第二工程 [REDACTED]

第三工程 [REDACTED]

第四工程 [REDACTED]

第五工程（包装・表示工程）： [REDACTED]

①PTP 包装工程 :

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

②ガラス容器包装工程 :

なお、[REDACTED]
が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

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（肉眼観察）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、純度試験[類縁物質]（液体クロマトグラフィー（以下、HPLC））、製剤均一性（HPLC）、溶出性（溶出試験法）、定量法（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットプラントスケールで製造されたロットを用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 包装、18 カ月（36 カ月まで継続予定））
- ②長期保存試験（25°C/60%RH、褐色ガラス容器包装、18 カ月（36 カ月まで継続予定））
- ③加速試験（40°C/75%RH、PTP 包装、6 カ月）
- ④加速試験（40°C/75%RH、褐色ガラス容器包装、6 カ月）
- ⑤苛酷試験-温度に対する影響（[REDACTED] °C、褐色ガラス瓶（密栓）、[REDACTED] カ月）
- ⑥苛酷試験-温度に対する影響（[REDACTED] °C、褐色ガラス瓶（密栓）、[REDACTED] カ月）
- ⑦苛酷試験-温度に対する影響（50°C、褐色ガラス瓶（密栓）、3 カ月）
- ⑧苛酷試験-温度に対する影響（[REDACTED] °C、[REDACTED] %RH、褐色ガラス瓶（開栓）、[REDACTED] カ月）
- ⑨苛酷試験-温度に対する影響（25°C/93%RH、褐色ガラス瓶（開栓）、6 カ月）
- ⑩苛酷試験-温度に対する影響（[REDACTED] °C、[REDACTED] %RH、褐色ガラス瓶（開栓）、[REDACTED] カ月）
- ⑪苛酷試験-光に対する影響（D65 光源：総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った））

性状、類縁物質、溶出性、含量、[REDACTED] 及び [REDACTED] が、各試験の全測定時点で測定され、確認試験及び [REDACTED] が、①及び②の開始時、6 及び 12 カ月保存時、③、④、[REDACTED] の開始時及び 6 カ月保存時、[REDACTED] の開始時及び [REDACTED] カ月保存時、並びに⑪の開始時及び 120 万 lx・h 照射時に測定された。また、[REDACTED] が、①及び②の開始時、6 及び 12 カ月保存時、並びに③及び④の開始時及び 6 カ月保存時に測定された。

長期保存試験（①及び②）において、4/6.25mg PTP 包装、4/6.25mg 褐色ガラス容器包装、8/6.25mg PTP 包装及び 8/6.25mg 褐色ガラス容器包装における C.C.由來の類縁物質量は、経時的な増加 [最大値（開始時からの増加量）：[REDACTED] %（[REDACTED] %）、[REDACTED] %（[REDACTED] %）、[REDACTED] %（[REDACTED] %）]

及び [] % ([] %)、以下同順] が認められたが、その他の項目では経時変化はほとんど認められなかつた。加速試験 (③及び④) においては、C.C.由来、HCTZ 由来双方の類縁物質量の経時的な増加 [C.C.由来類縁物質 : [] % ([] %)、[] % ([] %)、[] % ([] %) 及び [] % ([] %)、HCTZ 由来類縁物質 : [] % ([] %)、[] % ([] %)、[] % ([] %) 及び [] % ([] %)] が認められたが、その他の項目では経時変化はほとんど認められなかつた。苛酷試験－湿度に対する影響 (⑤、⑥及び⑦) においては、保存温度に依存して C.C. 及び HCTZ 由来の類縁物質量が増加する傾向を示し、[] °C で [] カ月保存時には、4/6.25mg 及び 8/6.25mg の C.C.由来類縁物質の最大値 (開始時からの増加量) は、それぞれ [] % ([] %) 及び [] % ([] %)、並びに HCTZ 由来の類縁物質の最大値 (開始時からの増加量) は、それぞれ [] % ([] %) 及び [] % ([] %) であった。苛酷試験－温度に対する影響においては、⑧では湿度に依存した経時変化は認められなかつたが、⑨及び⑩では、HCTZ 由来の類縁物質である [] が長期保存試験及び加速試験の条件と比較して著しい増加を示し、⑨の 4/6.25mg 及び 8/6.25mg における最大値 (開始時からの増加量) は、それぞれ [] % ([] %) 及び [] % ([] %)、⑩では、それぞれ [] % ([] %) 及び [] % ([] %) であった。また、[] 、[] 及び [] が認められた。⑪においては、HCTZ 由来の類縁物質量のわずかな増加を認めたものの、その他の試験項目では明確な変化は認めず、光に対しては安定と判断された。

本剤は、長期保存試験及び加速試験の結果において、類縁物質量の経時的な増加が認められたものの、加速条件下で 6 カ月保存しても明確な品質の変化が認められなかつたことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号)に基づき 18 カ月までの長期保存試験の結果 ([]) に統計解析を適用した。外挿に基づいて得られた結果から、いずれの用量及び包装形態においても室温で 30 カ月まで安定と推定されたことから、本剤の PTP 包装品及び褐色ガラス容器包装品の室温保存での有効期間を 30 カ月と設定した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続される予定である。

<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、特段の問題は見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 (以下、SHR : Spontaneously Hypertensive Rat) における C.C. 及び HCTZ の併用による降圧作用 (C.C. 及びプロプレス錠の製造承認申請書添付資料 (以下、既承認時資料) ホ-③))

本申請に当たり、新たな試験は実施されていないが、既承認申請時に実施された試験成績に基づき説明がなされた。

SHR (20~22 週齢、n=4) に C.C.1mg/kg 及び HCTZ 10mg/kg を単独又は併用により 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。投与期間中、C.C. 単独群では安定した降圧作用が認められた。一方、

HCTZ 単独群では降圧作用は認められなかつたが、C.C.と HCTZ の併用群で認められた降圧作用は、C.C.単独群に比し、有意に大きかつた。また、C.C.単独群で脈拍数の減少が認められたが、HCTZ 単独群及び C.C.と HCTZ の併用群には脈拍数の変化は認められなかつた。HCTZ 10mg/kg 単独投与で認められた利尿作用に対して、C.C.は有意な影響を及ぼさなかつた。

以上より、C.C.と HCTZ の併用は、それを単独投与した場合よりも強力な降圧作用を示すと判断された。

(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（一般薬理試験）

本申請に当たり、新たな資料は提出されていないが、C.C.及び HCTZ の配合剤を投与した時の安全性について、以下に示す試験成績等に基づき考察がなされた。

- 1) 毒性試験（既承認時資料ニ-②～⑤、添付資料 4.2.3.2-1～4、4.2.3.5.2-1、3）、薬物動態試験（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」参照）及び国内外で実施された臨床試験においても両薬剤の薬物動態における顕著な相互作用は認められなかつた（「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。
- 2) ラット単回毒性試験において、C.C.2,000mg/kg 及び HCTZ 1,000mg/kg 併用投与時に中枢作用等の異常は認められず、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、新たな毒性の発現は認められなかつた（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」参照）。
- 3) 本申請に当たり実施された臨床試験においても、各単剤で見られる薬理作用以外、臨床上問題となるような特異的作用を示唆する有害事象は認められなかつた（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要参照」）。

以上を踏まえ、本剤の安全性薬理試験（一般薬理試験）は不要であると判断された。

(4) 薬力学的相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、本剤の薬理学的特徴の確認のため、SHR に対する効果のみではなく、高レニン性高血圧モデル（腎性高血圧ラット等）及び低レニン性高血圧モデル（デオキシコルチコステロンアセテート-食塩高血圧ラット等）での検討の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。C.C.の有効性は SHR 及び腎性高血圧ラットで既に確認されており（既承認時資料）、SHR はヒトで最も多く本態性高血圧症のモデル動物であることから、C.C.が主に処方される本態性高血圧症患者への有効性を外挿する上で最も適していると考えた。また、臨床において HCTZ との併用効果が確認されている各種 RA 系阻害薬は、SHR においても HCTZ との併用により単独投与時よりも大きい降圧作用を示すことから（Lai FM et al. *Clin Exp Hypertens A* 4: 1001-1018, 1982、Webb RL et al. *Am J Hypertens* 11: 59-65, 1998）、SHR を用いて C.C.の薬効評価を行うことにより、C.C.と HCTZ の併用投与の科学的合理性を十分に判断できると考えた。

機構は、薬理試験で用いた両薬剤の投与量 (C.C.1mg/kg、HCTZ 10mg/kg) 及び投与比率の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。C.C.の投与量は単独で AT1 受容体拮抗作用を示す 1mg/kg を、HCTZ の投与量はラットにおいて利尿効果を示す 10mg/kg を用い (Lai FM et al. *Clin Exp Hypertens A* 4: 1001-1018, 1982、Webb RL et al. *Am J Hypertens* 11: 59-65, 1998)、他の ARB と同様、C.C.と利尿薬の併用により降圧作用が増強されることが確認された。したがって、今回用いた C.C. 及び HCTZ の投与量は、併用による有用性を実証するために妥当なものであったと考えた。また、本試験は、本剤の配合意義に関する科学的根拠の立証を目的としたもので、臨床における本剤配合比の妥当性の検討を目的としたものではない。今回用いた用量比は 1:10 であり、本剤の申請用量の配合比 (1:0.78~1.56) よりも HCTZ の比率が高いが、他の ARB を用いた試験において、HCTZ との配合比を変えた場合でも、RA 系の賦活作用を示す用量の HCTZ と ARB を組み合わせることによって、SHR での降圧作用の増強が認められている (Webb RL et al. *Am J Hypertens* 11: 59-65, 1998)。したがって、C.C.と HCTZ に関しても申請用量と同様の用量比で増強効果を確認できる可能性はあると考えられるが、臨床での配合比に関しては、降圧効果の増強だけでなく安全性確保など総合的な判断により決定されることから、本試験成績から申請に用いた配合比の妥当性を議論することは困難と考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において検討された C.C.と HCTZ の用量比は、本剤の用量比とは異なるものの、両薬剤の併用により降圧効果が増強することが確認されており、また、C.C.と HCTZ の配合剤に対する安全性薬理試験は実施されていないものの、単回及び反復経口投与毒性試験において、中枢神経系への影響を含め、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 (「3. (ⅲ) 毒性試験成績の概要」参照)、及び本申請に当たり実施された臨床試験において、臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用並びに薬理作用等が認められなかつたことから (「4. 臨床に関する資料」参照)、新たに試験を実施しなかつたことが臨床上大きな問題になる可能性は低く、C.C.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>

本申請に当たり、新たに実施されたヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験成績及び既承認申請時に実施された C.C.と HCTZ の非臨床薬物動態試験成績に基づき説明がなされた。

(1) 吸収 (既承認時資料へ-⑪)

ラットに C.C.1.0mg/kg 単独及び C.C.1.0mg/kg と HCTZ 10mg/kg の併用で単回経口投与した時、C.C.の活性代謝物である M-I はともに 1 時間後に最高血漿中濃度 (以下、 C_{max}) に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.399 ± 0.019 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び $0.344 \pm 0.088 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、半減期 (以下、 $t_{1/2}$) はそれぞれ 3.6 ± 0.2 及び 3.5 ± 0.4 時間、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、 AUC_{0-24h}) はそれぞれ 2.01 ± 0.25 及び $2.07 \pm 0.29 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。一方、HCTZ 10mg/kg 単独及び C.C.1.0mg/kg と HCTZ 10mg/kg の併用投与時の HCTZ は、それぞれ 1.0 及び 1.3 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.848 ± 0.085 及び $0.711 \pm 0.061 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.3 ± 0.1 及び 2.4 ± 0.7 時間、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 4.09 ± 0.38 及び $3.78 \pm 0.42 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。

イヌに C.C.1.0mg/kg 単独及び C.C.1.0mg/kg と HCTZ 10mg/kg の併用で単回経口投与した時、M- I はそれぞれ 2.5 及び 2.3 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.008 ± 0.002 及び 0.008 ± 0.003 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.5 ± 2.4 及び 4.4 ± 2.2 時間、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 0.046 ± 0.025 及び $0.055 \pm 0.015 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。一方、HCTZ 10mg/kg 単独及び C.C.1.0mg/kg と HCTZ 10mg/kg の併用投与時の HCTZ は、それぞれ 3.8 及び 3.5 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 1.224 ± 0.226 及び $1.327 \pm 0.547 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.0 ± 1.1 及び 4.4 ± 1.1 時間、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 14.8 ± 0.8 及び $12.1 \pm 1.9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

(2) 分布（既承認時資料へ-⑥、⑦）

新たな資料は提出されていない。（「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（添付資料 4.2.2.4-1）

本申請に当たり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験が実施された。（「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）

(4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、分布、代謝及び排泄に関して新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったことの妥当性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。既承認申請時に実施された非臨床試験成績より、①イヌに C.C. と HCTZ を併用投与した場合、C.C. の活性代謝物 M- I の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増加傾向、及び HCTZ の $t_{1/2}$ の短縮と AUC の減少傾向が見られたが、ラットではこれらの薬物の体内動態はほとんど変化しなかった、②M- I 及び M- II (C.C. 投与時ヒト血清中に比較的多く検出される代謝物) と HCTZ はヒト血清アルブミン（以下、HSA）に対してたん白結合の競合作用を示さなかった、③C.C. を反復経口投与したラットの肝ミクロソームのたん白量、酵素活性及び含量を測定した結果、いずれの投与量においても全く影響はみられず、M- I には肝酵素誘導及び低下作用はないことが確認された。M- I はヒト CYP 発現ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、いずれのヒト CYP 分子種に対しても代謝反応を阻害する作用は認められなかった。また、C.C. から M- I への変換は加水分解によって起こり、M- I から M- II への代謝は主に CYP2C9 によって起こることが確認された。一方、HCTZ は、添付文書において、ヒトではほとんど代謝されることなく尿中に排泄される旨記載されている。また、本申請に当たり、M- I 及び HCTZ、更に M- I と HCTZ の混液は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でいずれのヒト CYP 分子種に対しても代謝反応を阻害する作用は認められないことを新たに確認した（「4. (ii) <提出された試験の概略> (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」参照）。

本申請において提出した海外臨床試験成績（SH-AHK-0001 試験）より、8/12.5mg 投与時の AUC_{0-24h} と C_{max} は各単剤に比して M- I では増加傾向を示し、HCTZ では低下傾向を示した（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外反復投与試験」参照）。しかし、M- I の血漿中濃度が一

過性に高かったとしても、C.C.の作用が緩徐に発現すること、またM-Iの吸収量（AUC_{0-24h}）は本剤投与時と併用投与時で類似していること、C.C.とHCTZそれぞれの用量反応曲線勾配が比較的緩やかで広い治療係数を有することから、臨床上問題になるものではないと考えた。日本人に8/12.5mgを投与した時の薬物動態も海外と同様の結果が示され（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内反復投与試験」参照）、C.C.とHCTZとは大きな薬物相互作用はないと判断した。

また、薬物動態試験（CPH-004試験）における4/6.25mg及び8/6.25mgの投与48時間後までのC.C.未変化体+M-I+M-IIの尿中排泄率（それぞれ13.1±2.9及び11.1±3.6%）及びHCTZの尿中排泄率（それぞれ81.2±9.0及び69.0±15.9%）は、健康成人にC.C.単剤を経口投与したときの投与後24時間までのM-I+M-IIの総排泄率が9～13%であったという結果（既承認時資料）、及び[¹⁴C]HCTZ(5mg)を経口投与したときの放射能の尿中排泄率が投与量の58～83%（尿中放射能の95%以上が未変化体）であったという報告（Beermann B et al. *Clin Pharmacol Ther* 19: 531-537, 1976）とほぼ同程度であった。なお、CPH-004試験における尿中C.C.未変化体濃度は、全被験者の全測定時点での定量限界未満であった。したがって、排泄過程においてもC.C.とHCTZとは大きな薬物相互作用はないと判断した。

以上より、本剤の承認申請に当たり、分布、代謝及び排泄に関して新たな非臨床試験を実施する必要はないと考えた。

機構は、本剤投与時の吸収プロファイルについては、既承認申請時に各成分の単独及び併用投与した非臨床試験において検討されていることから、本申請に当たって新たな非臨床試験を実施しなかつたことは了承できる。一方、分布、代謝及び排泄のプロファイルについては、非臨床試験成績により明らかにされていないものの、C.C.単剤の非臨床試験成績が参考にでき、また、TCV-116Cを用いた臨床試験において、血中濃度及び尿中排泄率等の情報が得られていること、薬物相互作用については、非臨床及び臨床試験において検討されていること等から、分布、代謝及び排泄に関して新たな非臨床試験を実施しなかつたことが臨床上大きな問題に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>

本申請に当たり、新たに単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験に関する資料が提出された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料4.2.3.1-1）

C.C.及びHCTZが0/0(C.C.、HCTZの順、以下同様)、0/1,000、2,000/0、1,000/1,000及び2,000/1,000mg/kgの用量で雌雄ラットに単回経口投与された。いずれの群においても死亡例は見られず、一般状態、体重及び剖検においても特記すべき変化は見られなかった。概略の致死量は2,000/1,000mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット13週間経口投与毒性試験（試験I）（添付資料4.2.3.2-1）

雌雄ラットにC.C.及びHCTZが0/0、1/10、10/10及び100/10mg/kg/日の用量で13週間経口投与された。投与期間を通じて死亡例は見られず、一般状態の変化及び眼科学的検査における異常も見られなかった。全投薬群で、尿量と飲水量（雄）の増加及び尿浸透圧の減少、並びに電解

質（クロライド（以下、Cl）、K、Na）及びクレアチニン排泄量の増加（雄）が見られた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、並びに活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、APTT）の短縮が10/10mg/kg群（雌）と100/10mg/kg群に見られ、100/10mg/kg群では、プロトロンビン時間（以下、PT）の短縮等も見られた。血液生化学的検査では、無機リンの増加が10/10mg/kg群（雌）と100/10mg/kg群に、尿素窒素の増加が10/10及び100/10mg/kg群に、クレアチニンの増加が100/10mg/kg群に見られた。剖検時には100/10mg/kg群（雄）の腎臓に白色点が観察され、器官重量では1/10mg/kg群（雄）を除く全投薬群で腎臓重量及び精囊重量の増加、並びに心臓重量の減少が見られた。病理組織学的検査においては、腎臓における好塩基性尿細管の病変の程度と出現頻度が、10/10mg/kg群（雌）と100/10mg/kg群で増加した。また、尿細管における尿円柱が100/10mg/kg群（雄）で見られたほか、腎乳頭における石灰沈着の頻度が10/10mg/kg群及び100/10mg/kg群（雌）でやや高かった。更に、全投薬群で腎旁糸球体細胞の肥大が、100/10mg/kg群で腎小葉間動脈内膜の増殖が見られた。副腎では、球状帶の萎縮が100/10mg/kg群に見られた。胃では腺胃におけるびらん又は粘膜の再生が100/10mg/kg群（雌）に見られた。

以上より、無毒性量は1/10mg/kg/日と判断された。

なお、M-Iの血漿中濃度はC.C.投与量の増加に伴い上昇し、HCTZの血漿中濃度はC.C.の投与量にかかわらずほぼ一定の値を示したが、初回投与時と比べて13週投与後では約2倍に增加了。

2) ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験Ⅱ）（添付資料 4.2.3.2-2）

上記1) 試験Ⅰの成績と比較することによりHCTZの用量反応性を確認する目的で、雌雄ラットにC.C.及びHCTZが0/0、0/30、100/0及び100/30mg/kg/日の用量で13週間経口投与された。投与期間を通じて死亡例は見られず、一般状態の変化及び眼科学的検査における異常も見られなかった。尿量と飲水量の増加が0/30及び100/0mg/kg群（雄）並びに100/30mg/kg群に、浸透圧の減少が0/30、100/0及び100/30mg/kg群に、電解質（Cl、K、Na）及びクレアチニン排泄量の増加傾向が0/30及び100/30mg/kg群（雄）に見られた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下が100/0及び100/30mg/kg群に見られ、100/30mg/kg群では更にPT（雄）及びAPTTの短縮、分節核好中球比率（雌）及び白血球数の増加、並びにリンパ球比率の減少が見られた。血液生化学的検査では、尿素窒素の増加が100/0及び100/30mg/kg群に、100/30mg/kg群では更にクレアチニン及び無機リンの増加が見られた。剖検時には100/30mg/kg群において、雄の腎臓では白色点が、雌雄の腺胃では暗赤色点がそれぞれ認められた。器官重量は、腎臓重量の増加及び心臓重量の減少が100/0及び100/30mg/kg群に見られ、胸腺重量の減少が100/30mg/kg群（雌）に見られた。病理組織学的検査では、100/0mg/kg群（雌）と100/30mg/kg群の腎臓における好塩基性尿細管の病変の程度が強く、高頻度に発現した。また、腎旁糸球体細胞の肥大と腎小葉間動脈における内膜の増殖が100/0及び100/30mg/kg群に見られた。更に、腎乳頭における石灰沈着が100/0mg/kg群で高頻度に見られた。副腎では、球状帶の萎縮が100/0及び100/30mg/kg群に見られた。また、100/0mg/kg群（雄）及び100/30mg/kg群の腺胃では、剖検所見の暗赤色点に対応して、びらん又は粘膜の再生像が見られた。

試験Ⅱの100/30mg/kg投与時における変化を、試験Ⅰにおける100/10mg/kg群の変化と比較すると、体重增加抑制、尿素窒素及びクレアチニンの変化、並びに腎旁糸球体細胞肥大及び腎小

葉間動脈の内膜増殖についてはHCTZの用量増加に伴って強くなる傾向が見られたが、好塩基性尿細管と胃のびらん又は粘膜の再生といった毒性変化の増強は顕著ではなかった。

なお、100/30mg/kg群におけるM-I及びHCTZの血漿中濃度は、C.C.又はHCTZをそれぞれ単独で投与した時の濃度と同様であり、性差や反復投与による変化もなかった。

3) イヌ 13週間経口投与毒性試験（試験 I）（添付資料 4.2.3.2-3）

雌雄イヌにC.C.及びHCTZが0/0、0.8/10、4/10及び20/10mg/kg/日の用量で13週間経口投与された。20/10mg/kg群の雌2例は投与第5～6週に瀕死状態に陥ったため、切迫屠殺された。これらの例においては、自発運動減少、体温低下、眼結膜及び口腔粘膜の蒼白化及び著しい摂餌量減少と体重減少が見られた。更に、切迫屠殺直前に実施した血液学的検査では被験物質に起因する変化は認められなかつたが、血液生化学的検査では、尿毒症を示唆する尿素窒素、クレアチニン及び無機リンの顕著な増加に加え、血清電解質の減少も見られ、また、病理組織学的検査では腎尿細管の拡張及び再生像、腎旁糸球体細胞の肥大が見られた。切迫屠殺前（投薬1カ月目）に実施された尿検査では尿毒症を示唆する変化は認められなかつたが、瀕死状態は尿毒症に起因すると考えられた。更に、このうちの1例には胃粘膜のびらん、舌の潰瘍、種々の実質臓器又は腺組織の萎縮などが見られた。その他、切迫屠殺例においては、飲水量、眼科学的検査、心電図検査及び器官重量には被験物質投与に起因する変化は認められなかつた。生存例では、併用投与全群において、C.C.又はHCTZの薬理作用を反映した尿浸透圧の低値、腎旁糸球体細胞の肥大が見られた。

以上より、C.C./HCTZの無毒性量は4/10mg/kg/日と判断された。

なお、C.C.及びその代謝物（M-I及びM-II）とHCTZとの間には薬物動態における相互作用はなく、C.C.及びその代謝物の濃度は用量に依存して上昇した。

4) イヌ13週間経口投与毒性試験（試験 II）（添付資料4.2.3.2-4）

上記3) 試験 I と比較することによりHCTZの用量反応性を確認する目的で、雌雄イヌにC.C.及びHCTZが0/0、0/30、4/0及び4/30mg/kg/日の用量で13週間経口投与された。各投薬群に死亡例はなく、一般状態にも被験物質投与による所見は見られなかつた。0/30mg/kg群（雄）及び4/30mg/kg群で尿量の増加が見られた。血液生化学的検査では0/30mg/kg群及び4/30mg/kg群で血清K、Cl及び無機リンの減少が見られた。病理組織学的検査では腎旁糸球体細胞の肥大が4/0及び4/30mg/kg群の全例に見られたが、両群の所見に差は見られなかつた。

以上より、無毒性量は4/30mg/kg/日と判断された。

なお、M-Iの血漿中濃度は、個体差がみられたものの、4/0mg/kg群と4/30mg/kg群の間に大きな差は見られなかつた。HCTZの血漿中濃度についても0/30mg/kg群と4/30mg/kg群に差はなかつた。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1-1～3、4.2.3.3.2-1～3）

C.C./HCTZについて細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス小核試験、ラット骨髄染色体異常試験、ラット肝細胞 *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が行われたが、いずれの試験においても、遺伝毒性は見られなかつた。

更に、HCTZ を単独又は C.C.の活性代謝物である M-I と併用した、マウスリンフォーマ L5178Y (TK+/-) 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、及びチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いる染色体異常試験が行われ、遺伝子突然変異試験では変異誘発作用の増強は見られず、染色体異常試験では、S9 mix 存在下の HCTZ の最高用量 [医薬品毒性試験法ガイドライン (平成元年 9 月 11 日、薬審 1 第 24 号) で定められている 10mmol/L (2977.4μg/mL) をわずかに上回る 3,000μg/mL] でのみ異常誘発作用の増強が見られた。

(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) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

C.C.単独、HCTZ 単独 (NIH Publication No.89-2812: National Toxicology Program, Technical Report Series No.357, 1989) 及び C.C.と HCTZ 併用の反復投与毒性試験、並びに C.C.単独投与の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌雄の生殖器又は親動物の繁殖能に投薬に起因した変化が見られていないことから、新たな試験は実施されなかった。

2) 胚・胎児発生に関する毒性試験

①マウスを用いた試験 (添付資料 4.2.3.5.2-1)

C.C.及び HCTZ が 0/0、0/10、10/10、100/10 及び 1,000/10mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 15 日まで経口投与された。母動物及び胎児において投薬の影響は見られなかつたことから、母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胎児に対する無毒性量は 1,000/10mg/kg/日以上であり、C.C.の単独投与と同等であると判断された。

なお、母動物における M-I の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれも用量に相関して増加し、反復投与及び妊娠経過による変化は見られなかつた。HCTZ については、反復投与及び C.C.との併用投与による影響は見られなかつた。

②ラットを用いた試験 (添付資料 4.2.3.5.2-2)

C.C.及び HCTZ が 0/0、0/10、10/10、30/10 及び 100/10mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで経口投与された。母動物においては、すべての C.C./HCTZ 投与群で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、死亡はなく、一般状態、剖検所見、胎盤観察においても異常は見られなかつた。胎児においては、30/10 及び 100/10mg/kg 群で骨化仙尾椎数の減少、100/10mg/kg 群で胎児体重の減少が見られたが、胚・胎児死亡率、性比及び外表・内臓・骨格異常又は変異の発現頻度に異常は見られなかつた。認められた変化は、C.C.を単独投与した試験において観察されたものと同様であったが、HCTZ との併用投与によりやや強く見られた。これは併用投与により C.C.の薬理作用が増強され、母動物の体重増加及び摂餌量に対する減少傾向が、胎児の発育に影響を及ぼしたと考えられた。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10/10mg/kg/日未満、母動物の生殖毒性に対する無毒性量は 100/10mg/kg/日以上、胎児に対する無毒性量は 10/10mg/kg/日と判断された。

③ウサギを用いた試験（添付資料 4.2.3.5.2-3）

C.C.及び HCTZ が 0/0、0/10、0.3/10、1/10 及び 3/10mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。母動物においては、1/10mg/kg 群の 18 例中 5 例及び 3/10mg/kg 群の 18 例中 14 例が妊娠 14 日から 28 日間に死亡した。これらの死亡例では糞便量、体重及び摂餌量の減少、下痢、血漿中の尿素窒素及びクレアチニンの増加、腎臓の退色、並びに胃粘膜のうっ血が見られた。一方、生存例においては、1/10 及び 3/10mg/kg 群で一過性の糞便量の減少が見られたものの、体重、摂餌量、血漿中の尿素窒素及びクレアチニン、並びに剖検所見に異常は見られなかった。胎盤、胎児においても、投与に関連した影響は見られなかった。母動物の死亡例で見られた変化は、C.C.を単独投与した試験においても観察されており、HCTZ との併用投与でその発現例数が増加したことから、併用投与により C.C.の母動物に対する腎毒性が強く発現したと判断された。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.3/10mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対する無毒性量は 3/10mg/kg/日以上であり、また、3/10mg/kg/日群では胎児に投薬起因性の異常はなかったが、同群では 18 母動物中 4 母動物の胎児しか評価できなかつたことから、胎児に対する無毒性量は 1/10mg/kg/日と判断された。

なお、母動物において投与 1 時間後に測定した M-I の血漿中濃度は、用量に相関して増加した。しかし、1/10 及び 3/10mg/kg 群の死亡動物における妊娠 13 及び 18 日における投与 1 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 0.497～1.016 及び 1.229～3.781 μ g/mL であり、同群の生存動物の投与 1 時間後の血漿中濃度 0.025～0.311 及び 0.064～0.453 μ g/mL に比べて高い値を示した。HCTZ については、生存例では C.C.との併用投与による影響は見られなかつたが、死亡例では M-I と同様に反復投与により血漿中濃度の増加が見られた。

(6) その他の毒性試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験 I）において、HCTZ の C_{max} が初回投与時に比べ 13 週投与後で約 2 倍になったことから、C.C.が HCTZ の代謝に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験 II）では HCTZ の C_{max} の増加は認められず、再現性が認められなかつたこと、及び試験 I 内の群間比較において、C.C.の用量が 10 あるいは 100 倍も異なるにもかかわらず、HCTZ の C_{max} に顕著な群間差は認められなかつたことから、C.C.が HCTZ の代謝に影響を及ぼしている可能性は低いと考えると回答した。

機構は、ラット 13 週間経口投与毒性試験（試験 II）において、腎臓と胃における病理組織学的变化が C.C.と HCTZ の併用投与により増強されたことを踏まえ、本剤をヒトに長期投与した際の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎臓と胃における病理組織学的变化は、C.C.の薬理作用が HCTZ によって増強されたことによると考えられる。これらの変化を含め、単剤の成績から予想できない新規の毒性所見が併用投与によって発現していなかつたことから、本剤をヒトに長期投

与した際の影響についても、各単剤における副作用プロファイルを考慮し、それらの増強の可能性を視野に入れた対応が必要と考える。また、長期投与試験（OTC-001 試験）において認められた主な副作用は、いずれも C.C.単剤又は HCTZ 単剤で知られているものであり、新たな副作用の発現は認められなかった。更に、52 週間投与による遅発性の有害事象も認められず、長期投与に伴う安全性プロファイルの変化はないと考えられ、ヒトに本剤を長期投与する際には C.C.及び HCTZ 各単剤投与時と同様の注意を要するものの、本剤に特有の安全性上の問題はないと考える。

機構は回答を了承し、両薬剤を併用すること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) 製剤間での生物学的同等性

日本人軽・中等症高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）及び長期投与試験（OCT-001 試験）で使用された製剤と市販用製剤の処方は、微量成分である着色剤（無色→着色）及び形状（円形→楕円形）が異なる。この違いは「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 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）に示された処方変更水準の A 水準に該当したため、規格及び試験方法の溶出性に規定する溶出試験により、両製剤は生物学的に同等と判定された。

<審査の概要>

本剤の生物薬剤学に関する検討のうち、申請時において、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討するための臨床試験は実施されていなかったが、機構は、C.C.単剤と本剤の生物学的同等性は検討されていないこと、本剤は C.C. と HCTZ が配合された新しい製剤であり、製剤的な特徴を含めた製剤全体に対する食事の影響を確認する必要があること、HCTZ 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の検討用量（75mg）が本剤の配合用量と異なっていること等を踏まえ、日本人を対象に市販予定製剤を用いた食事の影響試験を実施するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。C.C.及び HCTZ 各単剤を投与したときの薬物動態に対する食事の影響はほとんどないことから、本剤の薬物動態に対する食事の影響はほとんどないと推測し、食事の影響は検討しなかった。また、CCT-002 試験における各 Visit の服薬タイミングについてデータを収集し、服薬タイミング別に有効性及び安全性を検討した結果、安全性の成績は服薬タイミングの違いにより若干の違いは見られるものの、有効性の成績には差は認められず、服薬タイミングを規制するほどの差はないものと考えられた。しかし、機構の指摘を踏まえ、日本人健康成人男性を対象として市販予定製剤を用いた食事の影響試験を実施する。

2008 年 ■ 月現在、健康成人男性 12 例（1 群 6 例）を対象に、8/6.25mg を絶食下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：6 日以上）が実施されており、結果については審査報告書（2）で検討する。

(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

1) 血清たん白結合を介した M- I 、 M- II と HCTZ との相互作用 (既承認時資料へ-⑥、⑦)

M- I 及び M- II と HCTZ との HSA 結合における相互作用が *in vitro* で検討された。HCTZ 0.2 μ g/mL に M- I 0.2 及び 2 μ g/mL を添加した時の非結合型 HCTZ 濃度は、それぞれ 71.5±1.3 (平均値±標準偏差、以下同様) 、 71.4±2.7 及び 71.8±2.5ng/mL であった。一方、M- I 0.2 μ g/mL に HCTZ 0.2 及び 2 μ g/mL を添加した時の非結合型 M- I 濃度はそれぞれ 1.19±0.05 、 1.14±0.03 及び 1.13±0.02ng/mL であった。また、M- II と HCTZ においても影響は認められなかった。

以上より、ヒトに C.C. と HCTZ を併用投与しても、たん白結合の競合によってそれぞれの血中非結合型薬物濃度が著しく変化することはないと考えられた。

2) ヒト肝薬物代謝酵素系に対する作用 (添付資料 5.3.2.2 (4.2.2.4-1))

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種 (CYP1A1/2 、 2A6 、 2B6 、 2C8/9 、 2C19 、 2D6 、 2E1 、 3A4) による特異的基質代謝に対する M- I 、 HCTZ (1 、 10 及び 100 μ mol/L) 及びその混合物 (それぞれ 1 、 10 及び 100 μ mol/L ずつ) の阻害作用が検討された。各 CYP 分子種特異的基質代謝に対する阻害率は、 M- I 、 HCTZ 及びその混合物のいずれの濃度においても 20% 以下であり、 50% 阻害濃度 (以下、 IC₅₀ 値) は 100 μ mol/L 以上であった。 8/12.5mg をヒトに 7 日間経口投与した時の C.C. の最大血中濃度は 98.1ng/mL (0.22 μ mol/L) 、 HCTZ は 87.2ng/mL (0.29 μ mol/L) であり、上記 IC₅₀ 値の 1/300 以下であった。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 国内単回投与試験 (CPH-004 及び CPH-002 、添付資料 5.3.3.1-1 、 3)

日本人健康成人男性 (11 例) に 4/6.25 及び 8/6.25mg をクロスオーバー法 (休薬期間 : 6 日間以上) にて、絶食下で単回投与した。 4/6.25 及び 8/6.25mg 投与時の M- I の AUC_{0-48h} は 489.6±117.5 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 920.8±225.7ng·h/mL 、 C_{max} は 49.7±13.6 及び 95.4±32.6ng/mL であった。また、最高濃度到達時間 (以下、 t_{max}) は 4.6±0.9 及び 4.0±1.1 時間、 t_{1/2} は 10.6±2.6 及び 10.7±2.7 時間であった。一方、HCTZ の AUC₀₋₄₈ は 245.1±54.1 及び 245.4±48.5ng·hr/mL 、 C_{max} は 53.6±9.8 及び 58.0±16.5ng/mL 、 t_{max} は 2.4±0.8 及び 2.0±0.8 時間、 t_{1/2} は 3.7±2.1 及び 3.1±1.0 時間であった。 4/6.25 及び 8/6.25mg 投与後 48 時間までの C.C. 未変化体 +M- I +M- II の累積尿中排泄率は 13.1±2.9 及び 11.1±3.6% 、 HCTZ の累積尿中排泄率は 81.2±9.0 及び 69.0±15.9% であった。

日本人の健康成人男性 (11 例) に、 4/12.5 及び 8/12.5mg をクロスオーバー法 (休薬期間 : 6 日間以上) にて、絶食下で単回投与した。 4/12.5 及び 8/12.5mg 投与時の M- I の AUC_{0-24h} は、 335±71 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 691±168ng·h/mL 、 C_{max} は 39.8±11.8 及び 76.8±15.8ng/mL であった。また、 t_{max} は 4.2±1.2 及び 4.4±1.1 時間、 t_{1/2} は 7.0±0.9 及び 8.0±3.7 時間であった。一方、HCTZ の AUC_{0-24h} は 468±67 及び 473±51ng·h/mL 、 C_{max} は 88.9±17.4 及び 91.7±23.6ng/mL 、 t_{max} は 2.0±0.6 及び 2.1±0.8 時間、 t_{1/2} は 4.2±1.0 及び 4.6±2.2 時間であった。 4/12.5 及び 8/12.5mg 投与後 24 時間までの M- I +M- II の累積尿中排泄率は 9.4±3.1 及び 9.3±2.4% 、 HCTZ の累積尿中排泄率は 66.1±10.7 及び 71.1±6.8% であった。

2) 国内反復投与試験 (CPH-001、添付資料 5.3.3.1-2)

日本人健康成人男性（19例）に、8/12.5mgを1日1回7日間反復投与した時、1及び7日目のM-IのAUC_{0-24h}は762±201（平均値±標準偏差、以下同様）及び953±250ng·h/mL、C_{max}は78.9±24.1及び98.1±31.7ng/mL、t_{max}は4.5±1.1及び4.5±1.0時間、t_{1/2}は6.6±1.3及び6.5±1.1時間であった。一方、HCTZのAUC_{0-24h}は447±72及び522±95ng·h/mL、C_{max}は74.6±11.0及び87.2±19.8ng/mL、t_{max}は2.2±0.9及び2.1±0.5時間、t_{1/2}は4.5±1.3及び5.6±2.5時間であった。M-I及びHCTZの薬物濃度は7日までに定常状態に達したが、24時間毎の血漿トラフ濃度は7日目まで変化が見られず、蓄積性はほとんど見られなかった。

3) 海外反復投与試験 (SH-AHK-0001、添付資料 5.3.3.1-4)

外国人健康成人男性（30例）にC.C.8mgとHCTZ12.5mgの各単剤及び併用、並びに8/12.5mgを4期クロスオーバー法（休薬期間：1～2週間）にて1日1回7日間反復投与した時、C.C.単独、C.C.とHCTZの併用及び8/12.5mg投与時のM-IのAUC_{0-24h}は677±228（平均値±標準偏差、以下同様）、695±155及び773±193ng·h/mL、C_{max}は67.9±34.7、71.2±24.5及び82.7±28.1ng/mL、t_{max}は4.53±1.28、4.47±1.20及び3.77±1.30時間、t_{1/2}は9.07±2.06、8.51±1.98及び9.77±8.71時間であった。一方、HCTZ単独、C.C.とHCTZの併用及び8/12.5mg投与時のHCTZのAUC_{0-24h}は520±99.9、442±84.1及び433±78.9ng·h/mL、C_{max}は68.3±14.6、60.0±12.1及び61.4±19.2ng/mL、t_{max}は2.60±0.854、2.34±0.757及び2.00±0.710時間、t_{1/2}は8.83±0.993、9.17±1.32及び9.03±1.01時間であった。

(3) 患者における薬物動態

1) 高血圧症患者を対象に8/6.25mg投与時の薬物動態の検討 (CPH-005、添付資料 5.3.3.2-1)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者（8例）に8/6.25mgを1日1回15日間、1、8及び15日目は絶食下で、2～7日目及び9～14日目は絶食・食前・食後を問わず反復投与した時、1及び15日目のM-IのAUC_{0-24h}は1,186.9±425.8（平均値±標準偏差、以下同様）及び1,390.4±631.0ng·h/mL、C_{max}は131.4±47.2及び142.9±63.5ng/mL、t_{max}は4.0±1.2及び3.8±0.7時間、t_{1/2}は5.6±0.9及び6.9±1.5時間であった。一方、1及び15日目のHCTZのAUC_{0-24h}は338.6±96.1及び377.4±119.7ng·h/mL、C_{max}は62.3±16.4及び61.0±14.6ng/mL、t_{max}は1.8±0.7及び2.0±0.5時間、t_{1/2}は6.0±3.1及び7.9±3.9時間であった。投与後24時間までのC.C.未変化体+M-I+M-IIの累積尿中排泄率は12.3±2.8及び15.8±4.9%、HCTZは71.1±8.3及び80.4±4.1%であった。

血漿中M-I及びHCTZ濃度と坐位収縮期及び拡張期血圧の推移について、投与1日目では、坐位血圧は血漿中薬物濃度の上昇に伴い下降し、血漿中薬物濃度が低下に転じた後も24時間まで低値を維持した。投与15日目では、血漿中薬物濃度の上昇に伴い更に坐位血圧が下降し、投与後24時間まで低値を維持した。

2) 高血圧症患者を対象に8/12.5mg投与時の薬物動態の検討 (CPH-003、添付資料 5.3.3.2-2)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者（9例）に、8/12.5mgを1日1回15日間、1、8及び15日目は絶食下で、2～7及び9～14日目は絶食・食前・食後を問わず反復投与した時、1及

び15日目のM-IのAUC_{0-24h}は1,005±433(平均値±標準偏差、以下同様)及び1,132±435ng·h/mL、C_{max}は111.3±47.0及び123.7±38.0ng/mL、t_{max}は3.4±0.9及び3.6±1.3時間、t_{1/2}は6.9±1.4及び7.6±1.4時間であった。一方、1及び15日目のHCTZのAUC_{0-24h}は643±143及び718±187ng·h/mL、C_{max}は112.8±44.9及び111.1±28.7ng/mL、t_{max}は2.0±0.7及び2.0±0.5時間、t_{1/2}は6.5±2.5及び7.6±2.4時間であった。投与後24時間までのC.C.未変化体+M-I+M-IIの累積尿中排泄率は、10.3±3.1及び12.7±4.2%、HCTZは70.6±9.3及び75.6±7.3%であった。

<審査の概要>

(1) C.C.とHCTZの薬物相互作用について

機構は、C.C.とHCTZの薬物相互作用試験について、外国人を対象に実施された試験における用量は申請用量と異なることから、C.C.4及び8mgとHCTZ 6.25mgとの相互作用を新たに検討しなかった理由及びその妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。*in vitro*試験により、M-I及びM-IIとHCTZとのHSA結合率に対する影響は互いに認められなかったこと、C.C.から活性代謝物であるM-Iへの代謝はカルボキシルエステラーゼが関与し、HCTZは95%以上が未変化体として尿中排泄されることから、分布及び代謝において相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、外国人健康成人男性30例を対象にC.C.8mgとHCTZ 12.5mgの各単剤及び併用、並びに8/12.5mgをクロスオーバー法にて1日1回7日間反復投与したときの薬物動態パラメータを比較したところ、8/12.5mg投与時のM-IのAUC及びC_{max}は、C.C.単独投与と比較してそれぞれ16及び24%上昇し、HCTZのAUC及びC_{max}は、HCTZ単独投与と比較して17及び11%低下する結果が得られたが、C.C.の降圧作用は緩徐に発現すること、両薬剤それぞれの用量反応曲線勾配は比較的緩やかで治療域も広いことから、臨床上問題にはならないと判断した。一方、当該薬物動態学的相互作用試験(SH-AHK-0001試験)と同じ製剤処方の製剤(8/12.5mg)を日本人健康成人男性に1日1回7日間投与した時(CPH-001試験)のM-IとHCTZのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、外国人健康成人男性に投与した場合と比較して高い値が得られた。しかし、これらの薬物動態パラメータを体重で補正した値で比較した場合は、HCTZのC_{max}以外は日本人と外国人で生物学的同等性の基準を満たしたため、TCV-116Cの薬物動態における国内外の差異は民族差ではなく、主に体重差であると考察し、海外での薬物動態学的相互作用試験(SH-AHK-0001試験)成績を日本人のデータとして活用できると判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の薬物動態には、体重差に起因する国内外差があり、薬物相互作用を検討した海外試験成績をそのまま日本人に当てはめることは困難であるが、HCTZの併用によりM-Iの血漿中濃度が上昇する可能性については、国内申請用量より高いHCTZの用量で検討されていること、また、8/6.25mgの方が8/12.5mgよりもHCTZに対するC.C.の配合比が高いことから、C.C.の併用によりHCTZの血漿中濃度が低下する可能性も懸念されるが、C.C.単剤に対するHCTZ併用の有効性が臨床試験で検証されていることを踏まえると、新たにHCTZ 6.25mgとC.C.4及び8mgとの薬物相互作用試験を実施しないことが、臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断し、海外試験成績に基づき、C.C.とHCTZの薬物相互作用について検討することは可能と考える。

(2) 配合比の違いによる尿中排泄率の違いについて

機構は、健康成人を対象とした単回投与試験（CPH-004 試験）において、C.C.と HCTZ の配合比の違いによって、HCTZ の平均累積尿中排泄率が異なったことから、この違いが本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。試験に参加した 11 例中 6 例は配合比にかかわらず HCTZ の尿中排泄率は同程度であったが、他の 5 例では、4/6.25mg 投与時の尿中排泄率の方が高く、8/6.25mg 投与時の尿中排泄率が低いという結果であった。8/6.25mg 投与時の尿中排泄率が低かつた全被験者では、特に投与後 12 時間までの尿量が少なく、この尿量の差異が尿中排泄率の差異に起因したと推察した。なお、M-I 及び M-II の血漿中濃度は、配合剤の C.C.含有量に比例し、HCTZ については C.C.含有量の違いによる影響は見られなかった。一般的に尿中排泄率よりも血漿中濃度から得られるパラメータの方が、信頼性が高いと考えられていることに鑑み、この尿中排泄率の差異が有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考えた。

機構は、申請者が示した CPH-004 試験における各被験者（11 例）の尿中排泄率と尿量の推移を確認した上で、以上の申請者の説明を了承した。

（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、国内で実施された臨床薬物動態試験 5 試験、有効性及び安全性試験 3 試験、及び海外で実施された薬物動態試験 1 試験の計 9 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された臨床試験 1 試験の成績が提出された。そのうち、主な試験成績を以下に示す。（薬物動態については、「4.（ii）臨床薬理の概要」参照）

（1）健康成人を対象とした反復投与試験（CPH-001、添付資料 5.3.3.1-2、実施期間 20[]年[]月）

日本人健康成人男性を対象に、8/12.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の C.C.及び HCTZ の薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検試験が実施された。

治験薬が投与された 25 例（8/12.5mg 群：20 例、プラセボ群：5 例）が安全性データの解析対象とされ、8/12.5mg 群で感染性腸炎のため投与を中止した 1 例以外は投与の継続に問題となるような自他覚的症状・疾患、臨床検査値異常等は認められなかった。有害事象は、8/12.5mg 群で 20 例中 12 例（60%）に 21 件、プラセボ群で 5 例中 1 例に 1 件認められたが、いずれも軽度と判断され、安全性上問題となるものではなかった。8/12.5mg 群で 2 件以上に認められた有害事象はヘマトクリット値低下、尿素窒素上昇各 4 件、ヘモグロビン濃度低下、赤血球数減少、総ビリルビン上昇各 2 件であった。

（2）健康成人を対象とした 2 製剤（8/12.5mg 錠及び 4/12.5mg 錠）の薬物動態の検討（CPH-002、添付資料 5.3.3.1-3、実施期間 20[]年[]月）

日本人健康成人男性を対象に、8/12.5 及び 4/12.5mg を単回投与した時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験（休薬期間：6 日以上）が実施された。

治験薬が投与された 12 例が安全性データの解析対象とされ、第 1 期の 4/12.5mg 投与後に発現したインフルエンザのため第 2 期の 8/12.5mg を投与できなかつた 1 例を除き問題となるような自他覚的症状・疾患、臨床検査値異常等は認められなかつた。有害事象は、5 例 7 件（8/12.5mg 投与後に 2 例 2 件、4/12.5mg 投与後に 4 例 5 件）に認められ、その内訳は、クレアチニンホスホキ

ナーゼ（以下、CK）上昇及びインフルエンザ様症候群各 1 件（8/12.5mg 投与時）、頭痛 2 件、尿蛋白陽性、体温上昇、及びインフルエンザ様症候群各 1 件（4/12.5mg 投与時）であり、両期ともに発現した 1 例では第 1 期に頭痛、第 2 期に CK 上昇と異なる事象であった。

(3) 健康成人を対象とした 2 製剤(8/6.25mg 錠及び 4/6.25mg 錠*)の薬物動態の検討(CPH-004、

添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～■月)

日本人健康成人男性を対象に、8/6.25 及び 4/6.25mg を単回投与した時の薬物動態を評価することを目的とした、非盲検クロスオーバー試験（休薬期間：6 日以上）が実施された。

治験薬が投与された 12 例が安全性データの解析対象とされ、有害事象は、2 例 2 件（4/6.25 及び 8/6.25mg 投与後に各 1 例 1 件）に血中 CK 増加が認められ、いずれも軽度であった。

(4) 高血圧症患者を対象に 8/12.5mg 投与時の薬物動態及び血圧に及ぼす影響の検討(CPH-003、

添付資料 5.3.3.2-2、実施期間 20■年■月～■月)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、8/12.5mg を 1 日 1 回 15 日間反復投与した時の C.C.及び HCTZ の薬物動態並びに血圧に及ぼす影響について検討することを目的とした非盲検試験が実施された。なお、1、8 及び 15 日目は朝絶食下に、2～7 及び 9～14 日目は絶食・食前・食後を問わず投与された。

血圧に関する選択基準は、観察期 2 時点の坐位血圧値が収縮期 140mmHg/拡張期 90mmHg 以上の外来患者とされた。

治験薬が投与された 9 例が薬理学データ及び安全性のデータの解析対象とされ、坐位拡張期血圧の平均値は、服薬直前の 97.0mmHg から投与 24 時間後に 85.8mmHg、最終投与 24 時間後には 78.3mmHg となった。有害事象は認められなかった。

(5) 高血圧症患者を対象に 8/6.25mg 投与時の薬物動態及び血圧に及ぼす影響の検討(CPH-005、

添付資料 5.3.3.2-1、実施期間 20■年■月～■月)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、8/6.25mg を 1 日 1 回 15 日間反復投与した時の C.C.及び HCTZ の薬物動態並びに血圧に及ぼす影響について検討することを目的とした非盲検試験が実施された。なお、1、8 及び 15 日目は絶食下で、2～7 及び 9～14 日目は絶食・食前・食後を問わず投与された。

血圧に関する選択基準は、観察期開始前 2 週間以内に降圧薬が投与されていない、観察期の 2 時点で坐位血圧値がいずれも収縮期 140mmHg/拡張期 90mmHg 以上の患者とされた。

治験薬が投与された 10 例が薬理学データ及び安全性データの解析対象集団とされ、坐位拡張期血圧の平均値は、服薬直前の 98.6mmHg から投与 24 時間後に 80.2mmHg、最終投与 24 時間後には 74.0mmHg となった。有害事象は、10 例中 2 例に 5 件認められ、内訳は頭痛 2 例 3 件、浮動性めまい 1 例 1 件、恶心 1 例 1 件であった。いずれも軽度で無処置にて消失した。

(6) 高血圧症患者を対象とした 2 要因用量反応試験 (CCT-001、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間

20■年■月～20■年■月)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、C.C.及び HCTZ の単剤又は配合剤投与時の降圧効果及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 19

*新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：4/12.5mg 錠）

施設で実施された。投与期間は、4週間の観察期後、8週間の治療期が設定され、治療期には8/12.5mg、4/12.5mg、C.C.8及び4mg（以下、8/0及び4/0mg）、HCTZ 12.5mg（以下、0/12.5mg）又はプラセボ（以下、0/0mg）が1日1回経口投与された。

血圧に関する選択基準は、観察期最終2時点（-2及び0週）のそれぞれの坐位拡張期血圧値が95mmHg以上110mmHg未満とされた。主な除外基準は、脳血管障害、心疾患、腎疾患（血清クレアチニン2.0mg/dL超）、肝障害及び重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変等）を有する患者、電解質異常（Na及びK）、痛風・高尿酸血症で治療の有無を問わず尿酸が男性8.5mg/dL、女性7.5mg/dLを超える患者、インスリンで治療中の糖尿病患者、同意取得前直前にC.C.とHCTZの併用治療を受けていた患者とされた。併用禁止薬として、降圧薬、血圧に影響を及ぼすと判断される薬剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬、インスリン、ジギタリス製剤、K補給薬等が設定された。

同意を取得した553例のうち、無作為化された414例（8/12.5mg群：68例、4/12.5mg群：69例、8/0mg群：68例、4/0mg群：69例、0/12.5mg群：71例、0/0mg群：69例、以下同順）が最大の解析対象集団（以下、FAS：Full Analysis Set）及び安全性データの解析対象集団とされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。FASのうち15例の中止例を除いた399例が治験を完了した。主な中止理由は、「有害事象」が5例、「同意撤回」、「併用禁止薬の使用又は用法・用量を変更できない併用可能薬の用法・用量の変更」が各4例であった。

主要評価項目である坐位拡張期血圧下降量（治療期最終時点における観察期最終時点からの下降量、mmHg）の平均値（95%信頼区間）は、8/12.5mg群：-14.0（-15.85～-12.12）、4/12.5mg群：-11.8（-13.43～-10.13）、8/0mg群：-7.7（-9.58～-5.83）、4/0mg群：-8.1（-10.02～-6.13）、0/12.5mg群：-5.5（-7.16～-3.77）、0/0mg群：-3.0（-4.58～-1.34）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、8/12.5mg群72.1%（49/68例）、4/12.5mg群66.7%（46/69例）、8/0mg群70.6%（48/68例）、4/0mg群63.8%（44/69例）、0/12.5mg群70.4%（50/71例）、0/0mg群69.6%（48/69例）であり、8/12.5mg群又は4/12.5mg群で5%以上認められた有害事象は表1の通りであった。

表1：8/12.5mg群又は4/12.5mg群で5%以上認められた有害事象

	8/12.5mg群 (N=68)	4/12.5mg群 (N=69)	8/0mg群 (N=68)	4/0mg群 (N=69)	0/12.5mg群 (N=71)	0/0mg群 (N=69)
血中尿酸上昇	11（16.2）	5（7.2）	5（7.4）	1（1.4）	5（7.0）	1（1.4）
γ-GT上昇	9（13.2）	4（5.8）	3（4.4）	2（2.9）	9（12.7）	3（4.3）
血清コレステロール上昇	7（10.3）	5（7.2）	1（1.5）	2（2.9）	4（5.6）	5（7.2）
CK上昇	6（8.8）	2（2.9）	6（8.8）	5（7.2）	6（8.5）	4（5.8）
かぜ症候群	4（5.9）	5（7.2）	8（11.8）	11（15.9）	7（9.9）	6（8.7）
血中尿素窒素上昇	4（5.9）	2（2.9）	1（1.5）	1（1.4）	3（4.2）	1（1.4）
咽頭炎	2（2.9）	4（5.8）	7（10.3）	1（1.4）	1（1.4）	4（5.8）
上気道感染	1（1.5）	5（7.2）	4（5.9）	5（7.2）	4（5.6）	4（5.8）
頻尿	1（1.5）	5（7.2）	1（1.5）	2（2.9）	0（0）	1（1.4）
尿沈渣陽性	0（0）	4（5.8）	2（2.9）	1（1.4）	2（2.8）	1（1.4）

例数（%）、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡及び重篤な有害事象は治験中には認められず、治験終了後に狭心症（男性、57歳、観察

期中止被験者)、急性心筋梗塞(女性、58歳、プラセボ群)、大腸憩室炎・腹壁膿瘍(男性、59歳、0/12.5mg群)、頭重・倦怠感・気分不快・血圧上昇(女性、60歳、4/12.5mg群)が発現したがいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は5例に認められ、8/0mg群の2例(浮動性めまい・異常感・回転性めまい、胸痛・血中CK増加)、0/12.5mg群の2例(発疹2件)、8/12.5mg群の1例(γ-GT増加・倦怠感・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)に発現した。

(7) 第III相二重盲検比較試験 (CCT-002、添付資料5.3.5.1-1、実施期間20■年■月～■月)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、本剤の降圧効果及び安全性について検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内27施設で実施された。投与期間は、4週間の対照観察期後、8週間の治療期が設定され、対照観察期には全例にプラセボが、治療期には8/6.25、4/6.25、8/0及び0/6.25mgが1日1回経口投与された。

CCT-001試験と比較して本試験では、除外基準における尿酸値に関する上限値の設定が削除され、併用禁止薬に尿酸降下薬が追加された。また、割付けに際しては、対照観察期(-2週)の血漿レニン活性(0.5ng/mL/h未満、0.5～2.29ng/mL/h、2.30ng/mL/h以上)を因子とした動的割付けが行われた(8/6.25mg群：4/6.25mg群：8/0mg群：0/6.25mg群=2：2：2：1)。

対照観察期に754例が組み入れられ、236例の中止例を除いた518例が治療期に移行した。治療期に移行した518例全例(8/6.25mg群：148例、4/6.25mg群：148例、8/0mg群：148例、0/6.25mg群：74例、以下同順)が、安全性データの解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。FASのうち、治療期で治験を中止した20例を除く498例が治験を完了した。主な中止理由は、「有害事象」が12例、「治験実施計画書からの重大な逸脱」、「自発的な中止」、「追跡不能」及び「有効性の欠如」が各1例であった。

有効性について、トラフ時坐位拡張期血圧(主要評価項目)及びトラフ時坐位収縮期血圧(副次評価項目)の治療期終了時における対照観察期終了時からの変化量は、表2の通りであった。トラフ時坐位拡張期血圧の変化量は、8/6.25mg群と8/0mg群及び8/6.25mg群と0/6.25mg群の間にそれぞれ有意差($p=0.0132$ 及び $p<0.0001$)が認められた(投与群を独立変数とした一元配置分散分析モデルを用いた、2つの対比係数(8/0mg群、0/6.25mg群、4/6.25mg群、8/6.25mg群について、[-1、0、0、1]及び[0、-1、0、1])による検定、以下同様)。トラフ時坐位収縮期血圧の変化量は、8/6.25mg群と8/0mg群及び8/6.25mg群と0/6.25mg群の間にそれぞれ有意差($p<0.0001$ 及び $p<0.0001$)が認められた。

表2：治療期終了時における対照観察期終了時からの血圧変化量

	トラフ時坐位拡張期血圧変化量 (mmHg)	トラフ時坐位収縮期血圧変化量 (mmHg)
	平均値(95%信頼区間)	平均値(95%信頼区間)
8/6.25mg群(N=148)	-14.49 (-15.654～-13.325)	-20.74 (-22.747～-18.732)
4/6.25mg群(N=146)	-12.60 (-13.939～-11.266)	-18.08 (-20.196～-15.962)
8/0mg群(N=148)	-12.22 (-13.530～-10.903)	-14.80 (-16.811～-12.797)
0/6.25mg群(N=74)	-6.95 (-8.830～-5.076)	-8.28 (-10.571～-5.983)

安全性について、有害事象の発現割合は8/6.25mg群44.6%(66/148例)、4/6.25mg群46.6%

(69/148 例)、8/0mg 群 38.5% (57/148 例)、0/6.25mg 群 44.6% (33/74 例) であった。8/6.25mg 群又は 4/6.25mg 群で 5%以上に認められた有害事象は表 3 の通りであった。

表 3 : 8/6.25mg 群又は 4/6.25mg 群で 5%以上認められた有害事象

	8/6.25mg 群 (N=148)	4/6.25mg 群 (N=148)	8/0mg 群 (N=148)	0/6.25mg 群 (N=74)
血中尿酸增加	10 (6.8)	6 (4.1)	4 (2.7)	6 (8.1)
鼻咽頭炎	9 (6.1)	12 (8.1)	12 (8.1)	4 (5.4)
上気道の炎症	8 (5.4)	6 (4.1)	7 (4.7)	0 (0)

例数 (%)

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 8/6.25mg 群の治療期に敗血症が 1 例、治験終了後に硬膜下血腫、転倒による股関節脱臼、大腸ポリープ、及び急性虫垂炎・穿孔性腹膜炎が各 1 例、対照観察期に狭心症及び急性期脳梗塞が各 1 例発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、8/6.25mg 群 6 例 (敗血症、光線性皮膚炎、疲労、脱水、高尿酸血症、麻痺が各 1 件)、4/6.25mg 群 3 例 (動悸・体位性めまい、上気道の炎症、勃起不全各 1 件)、8/0mg 群 3 例 (脊椎すべり症・浮動性めまい、頭痛、感覺障害各 1 件)、0/6.25mg 群 1 例 (頭痛) であった。

(8) 長期投与試験 (OCT-001、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20[]年[]月～20[]年[]月)

日本人軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性について検討することを目的とした非盲検試験が国内 11 施設で実施された。投与期間は、2 週間の観察期後、52 週間の治療期が設定され、観察期には、C.C.4 又は 8mg の使用を可能とし、治療期開始後 8 週間は 8/6.25 又は 4/6.25mg が 1 日 1 回経口投与され、8 週以降は適宜増減が可能とされた。

選択基準及び除外基準は CCT-002 試験と同様に設定された。ARB、ACE 阻害薬、及び利尿薬は観察期及び治療期を通じて、また、その他の降圧薬は治療期開始後 8 週間併用禁止とされた。

本試験に組み入れられた 152 例全例が治療期に移行し、FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。治療期に移行した 152 例のうち 137 例が治療期を終了した。治療期に中止した被験者 15 例の中止理由は、「有害事象」7 例、「自発的な中止」6 例、「有効性の欠如」1 例及び「その他」1 例であった。

有効性について、トラフ時坐位拡張期血圧の推移を図 1 に示す。全被験者を対象とした最終投与時における観察期終了時からの変化量 (mmHg) の平均値 (95%信頼区間) は、-11.82 (-13.240 ~ -10.405) であった。被験者を最終投与時服薬用量で群分けすると、8/6.25mg 群の拡張期血圧の変化量の平均値は-10.89 (-12.511 ~ -9.261)、4/6.25mg 群は-14.63 (-17.469 ~ -11.794) であった。全被験者を対象としたトラフ時坐位収縮期血圧の最終投与時における観察期終了時からの変化量は、-18.20 (-20.319 ~ -16.089) であった。被験者を最終投与時服薬用量で群分けすると、8/6.25mg 群の収縮期血圧の変化量の平均値は-18.84 (-21.426 ~ -16.258)、4/6.25mg 群は-16.29 (-19.797 ~ -12.782) であった。

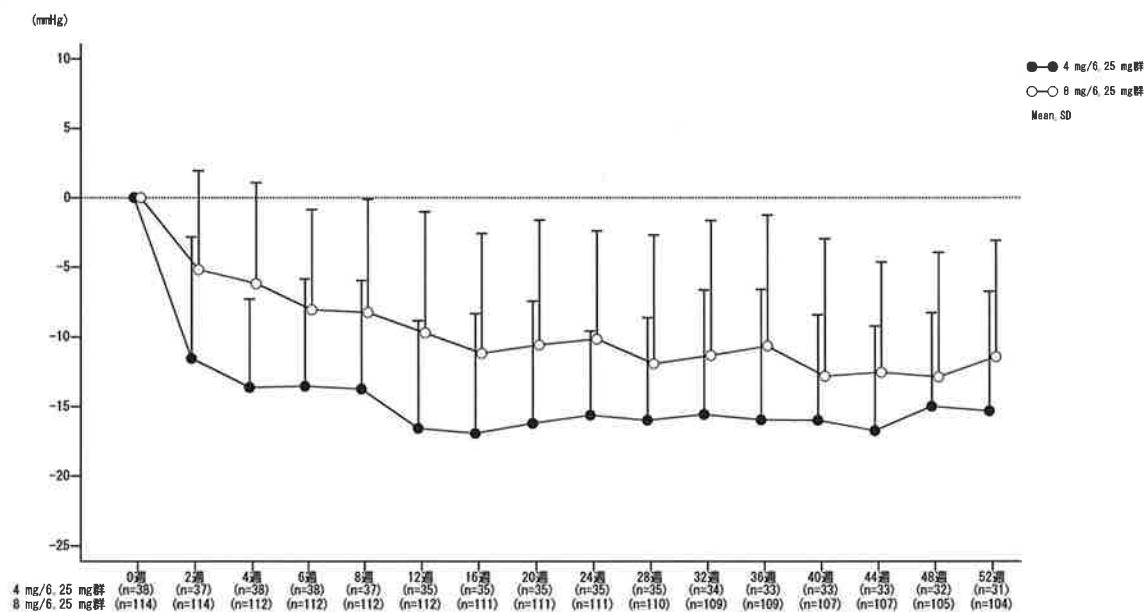


図1：トラフ時坐位拡張期血圧の変化量の推移（最終投与時服薬用量別）

安全性について、有害事象の発現割合は、86.8%（132/152例）であった。5%以上に認められた有害事象及び発現割合は、鼻咽頭炎21.7%（33/152例）、上気道の炎症9.2%（14/152例）、血中尿酸増加8.6%（13/152例）、背部痛7.2%（11/152例）、季節性アレルギー7.2%（11/152例）、頭痛7.2%（11/152例）、気管支炎6.6%（10/152例）、咽頭炎6.6%（10/152例）、アレルギー性鼻炎6.6%（10/152例）、湿疹5.3%（8/152例）であった。

有害事象の発現割合は、全投与期間を通して大きな違いは見られなかった。糖・脂質代謝に関する有害事象は少なかったが、全投与期間を通して認められた。尿酸値の上昇に関連する有害事象は投与初期に多く認められ、投与継続に伴い発現頻度が低下した。また、52週間投与による遅発性の有害事象は認められなかった。

死亡は認められず、治療期中に発現した重篤な有害事象は、クッシング症候群、急性心筋梗塞、狭心症が各1例であった。最終投与時の服薬用量は、クッシング症候群を発現した被験者及び狭心症を発現した被験者が8/6.25mg、急性心筋梗塞を発現した被験者が4/6.25mgであった。いずれも治験終了後に軽快し、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、光線過敏性反応が2件、帯状疱疹、急性心筋梗塞、狭心症、洞性頻脈、アルコール性肝疾患、クッシング症候群がそれぞれ1件の合計7例8件であった。投与中止時に4/6.25mgを服用していた被験者が3例、8/6.25mgを服用していた被験者が4例であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の配合意義について

機構は、C.C.及びHCTZの配合意義に関して以下のように考える。C.C.と低用量のHCTZの配合は、薬理学的観点から、サイアザイド系利尿薬に特有な副作用を軽減し、より高い降圧効果が期待でき、また、高血圧治療ガイドライン2004（日本高血圧学会編、以下、本邦ガイドライン）において、サイアザイド系利尿薬は低用量からの投与が推奨されているものの、本邦では25mg

よりも低用量の HCTZ 製剤は市販されていないことから、より低用量の利尿薬の投与を可能にする製剤を臨床現場に提供することは意義がある。HCTZ による代謝系の副作用は、HCTZ を減量することで回避できることが知られており (Law MR et al. BMJ 326:1427-1431, 2003)、本剤の用量検討過程において、安全性の観点から HCTZ 配合量を 6.25mg と設定したことは妥当である。

(2) 本剤の臨床的位置付け、効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績より、本剤の「効能・効果」を「高血圧症」とすることは妥当であると考えるが、本剤の臨床的位置付けに関して、降圧配合剤を含む他剤や配合成分単剤との使い分けも含めて説明するとともに、「効能・効果」に関連する添付文書（案）の記載を検討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。本剤の使用法として、1) 併用治療からの切り替え (C.C. と HCTZ の併用及び他の ARB と HCTZ の併用 (配合剤を含む))、2) 単剤からの切り替え (C.C. を含む ARB で効果不十分の場合、第二選択薬として) の 2 通りが想定される。本剤が C.C. をはじめとする ARB 単剤からの切り替えとして用いることのできる根拠として、本邦ガイドラインにおいて、降圧目標に達しない場合には、增量又は相加・相乗作用の期待できる他のクラスの降圧薬を併用する旨記載され、ほとんど降圧作用がない場合には、他のクラスの降圧薬に変更する旨記載されており、併用例として ARB と利尿薬が挙げられている。更に、本邦で承認されている ARB 単剤間で、直接有効性や安全性を比較した臨床試験成績はないが、いずれの薬剤の検証試験も「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成元年 3 月 31 日、薬審 1 第 8 号)に基づき、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に、ほぼ同じ試験デザインにて実施され、全てエナラプリルマレイン酸塩 (以下、エナラプリル) が対照薬とされているため、各 ARB の有効性及び安全性は、エナラプリルを介した相対的な比較が可能であり、治療法選択において ARB を一つの薬剤群として捉えることは可能と考えた。なお、本剤の位置付けを踏まえ、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「本剤は原則としてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤で効果不十分な場合に使用し、投与にあたっては患者の状態を考慮して本剤の投与量を選択するとともに、投与開始後の血圧の推移等を十分に観察すること。」を記載する。

機構は、以下のように考える。配合剤は、基本的には同用量の併用療法からの切り替えに用いるべきであるが、本剤の場合 HCTZ の 6.25mg 製剤が存在しないことから、主たる臨床的位置付けは C.C. 単剤で効果不十分であった症例に対して HCTZ を追加する目的で使用する薬剤することが妥当である。一方、異なる ARB が投与されている患者 (配合剤を含む) からの切り替えについては、ARB の種類の変更と同時に HCTZ の追加又は用量を変更することにより、個々の症例における有効性・安全性の評価が困難になる可能性があるため、本剤の使用方法として推奨すべきではないと考える。

以上より、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないことについては妥当と考えるが、前治療について「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬」と包括的に規定する根拠は十分なものではなく、他の ARB で効果不十分の症例に対する切り替えに関して、添付文書上の記載として明記することは妥当でないと考える。本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

機構は、本剤 8/6.25mg の C.C.8mg 及び HCTZ 6.25mg に対する優越性については第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）において示されたと考えるが、当該試験において C.C.4mg 単剤群が設定されておらず、4/6.25mg の位置付けが不明確であることから、4/6.25mg の有効性及び C.C.4、8mg 並びに本剤 8/6.25mg との使い分けについて申請者に説明を求めた。

申請者は 4/6.25mg の位置付けについて、1) 臨床試験成績、及び 2) 想定される投与対象の観点から、以下のように回答した。

1) 臨床試験成績

有効性については、本邦において、本剤 4/6.25mg 及び 8/6.25mg と C.C.4mg を直接比較した臨床試験成績がないことから、それらの位置関係は不明であるものの、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）において、4/6.25mg 群のトラフ時坐位拡張期血圧下降量（mmHg）は、0/6.25mg 群に比べて有意に大きく、平均値の差（95%信頼区間）は-5.7（-7.9～-3.4）であった。また、4/6.25mg 群の拡張期血圧下降量は 8/0mg 群を点推定値で上回り、平均値の差は-0.4（-2.2～1.4）であった。一方、8/6.25mg 群のトラフ時坐位収縮期血圧下降量は、8/0mg 群及び 0/6.25mg 群に比べて有意に大きく、その差はそれぞれ-5.9（-8.7～-3.1）及び-12.5（-15.9～-9.0）であり、4/6.25mg 群の収縮期血圧下降量も 8/0mg 群及び 0/6.25mg 群に比べて有意に大きく、その差はそれぞれの差は-3.3（-6.1～-0.5）及び-9.8（-13.2～-6.4）であった。また、長期投与試験（OCT-001 試験）では、4/6.25mg は長期にわたって持続的な降圧効果を示した。安全性については、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）で、有害事象の発現割合に投与群間差はなく、尿酸値上昇の有害事象は C.C.単剤群と比較して HCTZ を含有する群でやや高い頻度で認められたが、HCTZ 6.25mg を含む 3 群における発現割合は同程度だった。長期投与試験（OCT-001 試験）においても遅発性の有害事象は認められなかった。なお、4/6.25mg 群を各単剤群及びプラセボ群と比較した海外臨床試験（SH-AHK-0004、添付資料 5.3.5.1-3）において、トラフ時坐位拡張期血圧下降量は 4/6.25mg 群が 4/0mg 群、0/6.25mg 群及びプラセボ群に比べて有意に大きかった。

以上より、C.C.8mg 及び HCTZ 6.25mg 単剤群との比較、及び海外臨床試験における C.C.4mg 及び HCTZ 6.25mg 単剤投与時との比較から、4/6.25mg の配合意義が推察された。

2) 想定される投与対象

4/6.25mg の想定される投与対象は、①C.C.4mg 又は他の ARB の通常用量のうち低用量の投与で効果が不十分な場合、②C.C.8mg 又は他の ARB の通常用量のうち高用量の投与で効果が不十分な場合、③本剤 8/6.25mg の投与中に血圧値の推移を考慮して減量する場合、の 3 通りがあり、現在の治療における効果が不十分な場合に次の治療法を選択する際の判断材料として、本邦ガイドラインにおける「主要降圧薬の積極的な適応や禁忌」に係る記載、現在の治療内容及び血圧値等を組み合わせることによって C.C.4 及び 8mg、本剤 4/6.25 及び 8/6.25mg が投与されるべき患者が明確にできると考えた。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）及び長期投与試験（OCT-001 試験）において 4/6.25mg の一定の有効性及び安全性が認められていることから、降圧薬として 4/6.25mg の有用性が否定されるものではないが、日本人において 4/6.25mg と C.C.4mg を直接比較した臨床試験成績はなく、4/6.25mg と C.C.4mg の位置関係は明らかになっていない。

しかしながら、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）において、本剤 4/6.25mg は C.C.8mg 単剤と比較してトラフ時坐位収縮期血圧下降量が大きく、トラフ時坐位拡張期血圧下降量はほぼ同程度であったこと、及び海外臨床試験（AHK-SH-0004 試験）で 4/6.25mg のトラフ時坐位拡張期血圧下降量が C.C.4mg よりも有意に大きかったこと等も考慮すれば、4/6.25mg は C.C. 4mg と比較し、高い有効性が期待でき、日本人においても C.C.4mg で効果不十分な場合の選択肢になり得る。一方、C.C.8mg で効果不十分な場合にも 4/6.25mg が投与できるとの申請者の説明は、臨床試験成績に基づく根拠も乏しく、C.C.8mg より強い降圧作用を期待するのであれば 8/6.25mg を投与することが合理的であると考えられることから、4/6.25mg の位置付けとしては妥当でないと考える。また、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）において、HCTZ 6.25mg が配合された 3 用量（C.C.0mg、4mg、8mg）間で用量反応性が示されたこと等を考慮すると、血圧の推移を踏まえ、4/6.25mg を 8/6.25mg からの減量等を目的として使用することは一定の理解は可能である。

なお、申請者の主張する他の ARB からの切り替えに関しては上記（2）項で検討している。

以上を踏まえ、添付文書（案）における本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意として以下のように記載することが適当であると考えるが、本剤 4/6.25mg の有効性の解釈及び臨床的位置付けについて専門協議において議論した上で、用法・用量及び用法・用量に関連する記載の妥当性について最終的に判断したい。

【用法・用量】

成人には 1 日 1 回 1 錠（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg 又は 4mg/6.25mg）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、カンデサルタン シレキセチル 4mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg の投与を検討すること。

（4）安全性について

1) 腎機能障害

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）及び 2 要因用量反応試験（CCT-001 試験）に関して、腎不全の定義の違いが試験成績の評価に影響を与えた可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。除外基準における腎不全の定義は、CCT-001 試験では「血清クレアチニンが 2.0mg/dL を超える」、CCT-002 試験では「血清クレアチニン値が基準値上限の 2.0 倍以上」とされた。しかし、CCT-002 試験では中央測定を行い、その基準値は 1.0mg/dL であったことから、CCT-001 試験との相違は上限値として 2.0mg/dL を含むか否かのみであり、両試験とも実際に組み入れられた患者の血清クレアチニン値の最高値（CCT-001 試験 1.50mg/dL、CCT-002 試験 1.18mg/dL）は、上限値に比して低かった。したがって、CCT-002 試

験及び CCT-001 試験における腎不全の定義の違いが試験成績の評価に影響を与えた可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験に組み入れられた対象集団の血清クレアチニン値の平均値は、それぞれ 0.91、0.75、及び 0.76mg/dL、糸球体濾過量推算値（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）は、それぞれ 61.23、74.86、及び 73.75mL/min/1.73m² であったことから、CCT-001 試験での対象集団の腎機能が CCT-002 試験及び OCT-001 試験と異なっていたことが、試験結果に影響を与えた可能性は否定できないが、本剤が用いられた臨床試験である CCT-002 試験及び OCT-001 試験の対象集団の eGFR は、35~140mL/min/1.73m² 程度となっており、通常、低用量のサイアザイド系利尿薬を併用した治療を行う対象として妥当な集団であったと判断した。

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）及び長期投与試験（OCT-001 試験）において、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL を超える患者がほとんど組み入れられていなかったこと、サイアザイド系利尿薬は腎機能障害患者に対して有効性を示さない可能性があること等を踏まえ、有効性及び安全性の観点から、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL を超える腎機能障害患者に本剤を投与することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦ガイドラインでは、腎機能障害患者に対する降圧薬治療に関して、ARB については、血清クレアチニン値 2.0mg/dL 以上では少量から使用し、血清クレアチニン値及び血清 K 値の増加に注意する旨記載され、利尿薬については、少量のサイアザイド系利尿薬が有効であること、及び血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者ではループ利尿薬が推奨されている旨記載されている。また、C.C.については、腎機能障害患者（血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上）においても降圧効果が期待できること（藤島正敏 他 臨床医薬 12: 2343-2371, 1996）、HCTZ については、無尿にまで至らない腎機能障害患者に対しては有効性が期待できると考えていることから、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える患者への本剤の投与には懸念があるものの、血清クレアチニン値 1.5~2.0mg/dL の患者については、本剤の有効性が期待できると考える。一方、安全性については、C.C.及び HCTZ の各単剤いずれの添付文書にも、腎機能障害患者は「慎重投与」とされていること、及び血清尿酸値の上昇や腎機能を悪化させるおそれがある旨記載されていることを踏まえると、本剤を腎機能障害患者に使用する場合、血清尿酸値の上昇や腎機能が更に悪化する懸念があると考える。本剤においては、腎機能障害患者に対する検討は実施されていないため、本剤の投与経験が極めて乏しい血清クレアチニン値が 1.5mg/dL を超える患者についてはベネフィットがリスクを上回ると期待できる場合にのみ投与すべきであると考えるが、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら投与するならば安全性を確保できると考える。

以上のことから、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ける本剤の有効性及び安全性に懸念があり、原則として使用すべきでないと考えるものの、1.5~2.0mg/dL の患者については、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら投与することで本剤の適用対象とすることは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。本邦ガイドライン及び各単剤の腎機能への影響を踏まえ、本剤を血清クレアチニン 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者には原則として使用すべきでないと

する申請者の意見、及び各単剤の添付文書において腎機能障害患者が慎重投与とされていることから、腎機能障害患者については腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら投与する必要があるとの申請者の意見は妥当であるが、腎機能障害患者における本剤の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。」及び「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。」等の注意喚起を追記することが望ましいと考える。また、製造販売後調査において、腎機能障害患者に本剤が投与された場合の安全性及び有効性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

注意喚起の内容の妥当性に関しては、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 血清尿酸値

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）及び 2 要因用量反応試験（CCT-001 試験）に関して、痛風・高尿酸血症患者及び尿酸低下薬の規定等の違いが試験成績の評価に影響を与えた可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。痛風患者については、CCT-001 試験では組入れ可能であったが、CCT-002 試験では組入れ不可能であった。また、高尿酸血症患者は両試験とも組入れ可能であったが、CCT-001 試験では尿酸値の上限が設定され（男性 8.5mg/dL、女性 7.5mg/dL）、尿酸低下薬の使用量も一定とされたのに対し、CCT-002 試験では尿酸低下薬の使用が禁止された。痛風又は高尿酸血症の合併率は CCT-001 試験で 11.4%（47/414 例）に対して、CCT-002 試験では 2.1%（11/518 例）、尿酸低下薬の使用率は CCT-001 試験で 7.2%（30/414 例）に対して、CCT-002 試験では 0.2%（1/518 例）と差がみられたが、実際に組み入れられた患者の観察期における尿酸値の平均値は、CCT-001 試験で 4/12.5mg 群 5.58mg/dL、8/12.5mg 群 5.63mg/dL、CCT-002 試験では 4/6.25mg 群 5.40mg/dL、8/6.25mg 群 5.68mg/dL であり、差異は認められなかった。したがって、CCT-002 試験及び CCT-001 試験における痛風・高尿酸血症患者の組入れ、及び尿酸低下薬の併用の有無等の違いが試験成績評価に影響を与えた可能性は低いと考える。

また、申請者は、尿酸値の変動について以下のように説明した。各試験の HCTZ を含有する治験薬投与群では、いずれも投与後に尿酸値が上昇した。第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）では尿酸値の対照観察期から治療期終了時の変化量（平均値）は、4/6.25mg 群で 0.29mg/dL、8/6.25mg 群で 0.33mg/dL の上昇が認められたが、上昇の程度としては 0/6.25mg 群（0.35mg/dL）と同程度又はやや下回った。長期投与試験（OCT-001 試験）の 4/6.25mg 群及び 8/6.25mg 群でも尿酸値の上昇が一過性に認められたが、その後の投与継続による尿酸値の平均値の上昇あるいはピーク値の維持はみられなかった。尿酸値の観察期から投与後の各評価時点への変化量（mg/dL）は、治療期 4 週時で 0.64 ± 0.713 （平均値±標準偏差、以下同様）、8 週時で 0.61 ± 0.857 、16 週時で 0.67 ± 0.751 、24 週時で 0.51 ± 0.733 、36 週時で 0.35 ± 0.686 、52 週時で 0.45 ± 0.733 、最終投与時で 0.43 ± 0.736 であった。

機構は、本剤投与時の尿酸値上昇リスクは、HCTZ 6.25mg 単剤投与時を上回るものではなく、CCT-002 試験と同様に尿酸降下薬が併用禁止とされていた OCT-001 試験においても、尿酸値の上昇傾向の持続はみられなかったことを踏まえ、本剤の尿酸値に関連した注意喚起は、申請

者が添付文書（案）に提示した HCTZ 単剤と同様のものとすることで特段の問題はないと考える。

3) 血清 K 値

本剤は、各配合成分の特徴から、血清 K 値の増加及び低下のいずれの有害事象も懸念される。申請者は、血清 K 値の変動について以下のように考察した。治験薬投与前後の血清 K 値は CCT-002 試験では 0/6.25mg 群でわずかに低下し、8/0mg 群、4/6.25mg 群及び 8/6.25mg 群でわずかに増加したことから、C.C.が HCTZ の血清 K 低下作用を軽減したものと考えられた。しかしながら、その変動は大きなものではなく、HCTZ を低用量とすることにより、血清 K 値に及ぼす影響そのものが軽減されたと考えられる。

機構は、CCT-002 試験において、血清 K 値が 3.5mEq/L 以下又は 5.0mEq/L 以上になった症例の症例数、及び OCT-001 試験における血清 K 値の推移を踏まえ、申請者に注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-002 試験では 8/6.25mg 群及び 4/6.25mg 群において、投与前に 3.5mEq/L 未満であった被検者はそれぞれ 1 及び 3 例であったが、投与終了時にはそれぞれ 0 及び 1 例であった。一方、投与前に 5.0mEq/L 以上であった被検者はそれぞれ 1 及び 5 例であったが、投与終了時にはそれぞれ 0 及び 2 例であった。なお、投与終了時 5.0mEq/L 以上であった 2 例のうち 1 例は血清 K 値増加の副作用と判断され、投与前 3.9mEq/L→投与後 5.3mEq/L→追跡 5.1mEq/L と基準値上限をわずかに上回る変動であった。また、OCT-001 試験において、全被検者を対象とした血清 K 値の観察期から投与後の各評価時点への変化量 (mEq/L) は、治療期 4 週時で -0.04±0.321 (平均値±標準偏差、以下同様)、8 週時で -0.07±0.347、16 週時で -0.15±0.332、24 週時で -0.13±0.327、36 週時で -0.06±0.358、52 週時で -0.08±0.375、最終投与時で -0.09±0.369 であり、平均値の低下量は小さく、また、52 週まで投与継続した結果、血清 K 値はベースライン値に戻る方向で推移した。CCT-002 試験において、本剤群における血清 K 値の変化量が C.C.単剤群及び HCTZ 単剤群を上回ることはなかったことも踏まえると、本剤が C.C.単剤及び HCTZ 単剤投与時と比べ血清 K 値の増加あるいは低下のリスクを増大することはないと考えられ、添付文書（案）の禁忌及び使用上の注意の項に記載されている内容に加えて新たな注意喚起の必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。CCT-002 試験及び OCT-001 試験における血清 K 値の変化量 (平均値) は大きくないが、OCT-001 試験において、血清 K 値のベースラインからの変化量の最大値は、低下方向が -1.1mEq/L、増加方向が +1.0mEq/L であった。これらの結果から、血清 K 値は本剤により低下及び増加いずれにも同程度変動し得ると考えられ、血清 K 値の変化量の程度は、それぞれの単剤投与時と比較して小さいとまでは判断できないものの、単剤投与時と比較して特段の懸念は認められないことから、各単剤でなされている以上の注意喚起は必要ないと考えるが、その妥当性については専門協議での議論も踏まえて判断したい。

4) 糖代謝に及ぼす影響について

機構は、本剤投与前後の空腹時血糖値の推移について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。表 4 に試験別の糖尿病合併患者の空腹時血糖値の推移を示した。CCT-002 試験において、4/6.25mg 群の空腹時血糖値はやや大きな上昇を示したが、こ

れは十分な血糖コントロールができていなかった 3 例の上昇に起因するものであった。また、8/6.25mg 群と 0/6.25mg 群の間で、空腹時血糖値の変化量に大きな差は認められなかつた。OCT-001 試験では、4/6.25mg 群の空腹時血糖値にやや大きな上昇が認められたが、十分な血糖コントロールができていなかつた 1 例の上昇に起因するものであり、8/6.25mg 群の空腹時血糖値の変動は、CCT-002 試験における各単剤群と比較して大きな差が認められなかつたことから、本剤の空腹時血糖値に及ぼす影響は各単剤投与時の影響と大きく異ならないと考えられた。また、CCT-002 試験及び OCT-001 試験ともに、糖尿病を合併していない患者においては、医師が医学的に必要と判断した場合のみ空腹時血糖を測定するよう治験実施計画書にて規定されていたため、治験薬投与前後ともに空腹時血糖値の測定が行われた患者が少なかつたが、測定が行われた患者の空腹時血糖値については、糖尿病合併患者と同様に、CCT-002 試験においては治験薬投与期間中の変動は認められず、OCT-001 試験においても臨床的に問題となる変動は認められなかつた。

表 4: 糖尿病合併患者の空腹時血糖値の推移

検査項目 (単位)	試験 No.	投与群	症例数	投与前		最終評価時点 ^{a)}		変化量
				平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
空腹時血糖 (mg/dL) (糖尿病合 併患者のみ)	CCT-002	4/6.25	10	135.9	50.9	155.7	67.9	19.8
		8/6.25	8	131.6	15.1	141.1	12.3	9.5
		8/0	13	128.4	20.2	134.5	33.2	6.1
		0/6.25	10	129.2	21.1	138.4	31.0	9.2
	OCT-001	4/6.25	5	174.8	47.3	189.8	68.1	15.0
		8/6.25	14	141.1	28.1	144.7	37.7	3.6

a) CCT-002 は 8 週時又は中止時、OCT-001 は最終投与時

機構は、以下のように考える。糖尿病患者においては各投与群とも血糖値は上昇傾向にあるものの、少数例での検討であること、及び症例毎のばらつき等を考慮すれば、各単剤群と比較して、配合剤使用により悪化が認められるとまでは言えない。糖尿病合併患者以外で血糖値の測定が行われた症例は、空腹時血糖が 100mg/dL を超えている等、耐糖能障害又は糖尿病が疑われる症例と考えられるが、この集団では個別症例における血糖値の推移にもほとんど変化が認められていない。したがって、血糖値に関しては HCTZ 単剤でなされている以上の注意喚起は必要ないと考えるが、CCT-002 試験及び OCT-001 試験に組み入れられた糖尿病合併患者は少数であったことも踏まえ、製造販売後調査で引き続き情報収集を行う必要性があると考える。

5) 高齢者

申請者は、高齢者における本剤の有効性及び安全性に関して以下のように考察した。CCT-002 試験に 65 歳以上の症例は、8/6.25mg 群 22/148 例、4/6.25mg 群 28/146 例、8/0mg 群 28/148 例、0/6.25mg 群 7/74 例含まれていた。トラフ時坐位拡張期血圧の治療期終了時における対照観察期終了時からの平均変化量 (mmHg) は、8/6.25mg 群 : -15.8 及び-14.3 (65 歳以上、64 歳以下の順、以下同様)、4/6.25mg 群 : -12.7 及び-12.6、8/0mg 群 : -12.6 及び-12.1、0/6.25mg 群 : -10.1 及び-6.6 であった。

安全性については、CCT-002 試験、OCT-001 試験、CPH-005 試験、CCT-001 試験、及び CPH-003

試験の計 5 試験の成績に基づいて評価した結果、8/6.25mg 群の有害事象発現割合は、68.6% (35/51 例) 及び 60.2% (133/221 例) (65 歳以上、64 歳以下の順、以下同様) であり、4/6.25mg 群の有害事象発現割合は、57.1% (20/35 例) 及び 53.6% (81/151 例) であった。有害事象の発現割合は、64 歳以下の症例に比べて 65 歳以上の症例でやや高かった。8/6.25mg 群、4/6.25mg 群のいずれかで、65 歳以上の症例と 64 歳以下の症例の間で有害事象の発現割合に 5%以上の差がみられた事象は、8/6.25mg 群の鼻咽頭炎：5.9% (3/51 例) 及び 10.9% (24/221 例)、血中尿酸增加：3.9% (2/51 例) 及び 9.0% (20/221 例)、上気道の炎症：11.8% (6/51 例) 及び 5.4% (12/221 例)、浮動性めまい：5.9% (3/51 例) 及び 0.9% (2/221 例)、4/6.25mg 群の動悸：5.7% (2/35 例) 及び 0.7% (1/151 例)、血中尿素增加：5.7% (2/35 例) 及び 0.0% (0/151 例)、浮動性めまい：8.6% (3/35 例) 及び 0.0% (0/151 例) であった。

また、CCT-002 試験に 75 歳以上の高齢者は、8/6.25mg 群 5/148 例、4/6.25mg 群 3/146 例、8/0mg 群 2/148 例及び 0/6.25 群 2/74 例含まれており、トラフ時坐位拡張期血圧の治療期終了時における対照観察期終了時からの平均変化量 (mmHg) はそれぞれ-17.0、-21.7、-19.0 及び-15.5 であった。安全性について、本剤が投与された 14 例の有害事象発現割合は、「75 歳以上」で 71.4% (10/14 例)、「74 歳以下」で 58.3% (259/444 例) であり、75 歳以上の有害事象発現割合は 74 歳以下に比べてやや高かったが、75 歳以上の症例において、重篤な有害事象の発現はなく、有害事象による中止は 1 例 (高尿酸血症：軽度) であった。また、有害事象の程度は 1 例 (感冒：中等度) を除き、いずれも軽度であった。

以上より、64 歳以下と 65 歳以上及び 74 歳以下と 75 歳以上の患者間で有効性に大きな差はなく、有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。一般に高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら適宜用量を調整する等、慎重な投与が必要であると考え、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いることから、75 歳以上の高齢者に対して更なる注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた症例数は限られており、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出来ないものの、有効性について、65 及び 75 歳以上の高齢者においても本剤の降圧効果は示され、安全性について、65 及び 75 歳以上の高齢者において特異的に発現する有害事象及び発現割合が大きく増加する有害事象は認められなかつたことから、各単剤における高齢者に対する投与の一般的注意喚起に加え、新たな注意喚起は必要ないとする申請者の見解は了承できると考える。なお、65 及び 75 歳以上の高齢者における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、以下のように説明した。製造販売後調査は、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年、目標症例数 3,000 例）を予定している。本剤長期投与時 (12 カ月間) の安全性は、長期投与試験 (OCT-001 試験) において検討されているが、治験時の母集団と異なり、投与条件が多様化する製造販売後の日常診療下において、更なる症例数を重ねて長期投与時の安全性を評価することは必要と考えた。また、本剤は血清尿酸値の上昇に対する注意が必要であるサイアザイド系利尿薬を含有して

いることから、血清尿酸値を重点調査事項として情報を収集することとした。なお、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者については、当該調査の中で部分集団解析を計画しており、目標症例数を3,000例とすることで、高齢者は約1,500例、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者は各300例以上が収集可能と推定している。

機構は、以下のように考える。本剤の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者や高齢者（特に75歳以上の高齢者）への投与経験は限られていることから、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。更に、血清クレアチニン、血清K値、血糖値に関しても、情報収集することが望ましいと考えるが、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、特に問題は認められず、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（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.3.1-1、5.3.3.2-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3、5.3.3.2-2、5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、試験の結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、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。

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。また、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 19 日

I. 申請品目

- [販売名] エカード配合錠 4、エカード配合錠 8
[一般名] カンデサルタン シレキセチル／ヒドロクロロチアジド
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 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

C.C.に低用量の HCTZ を配合する意義に関して、薬理学的観点から、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、配合剤は、基本的には同用量の併用療法からの切り替えに用いるべきと考えるが、本剤の場合 HCTZ の 6.25mg 製剤が存在しないことから、主たる臨床的位置付けは C.C. 単剤で効果不十分であった症例に対して HCTZ を追加する目的で使用する薬剤とすることが妥当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 C.C. 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、その種類まで限定しなくてもよいのではないかとの意見が出されたものの、C.C.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（C.C.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、C.C. 単独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 を組み合わせた時の有害事象の発現頻度等は ARB 毎に異なると考えられるため、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（プレミネット錠：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。

本剤の効能・効果を高血圧症とし、本剤を高血圧治療の第一選択薬と位置付けないとする申請者の主張を妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、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も出された。また、高血圧症の適応を有する既承認の配合剤では、「効能・効果に関連する使用上の注意」に、過度な血圧低下のおそれ等があり、第一選択薬としない旨記載されており、本剤においても同様の注意喚起が必要ということで専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、過度な血圧低下のおそれ等がある旨記載するように申請者に求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

2. 用法・用量について

C.C.4mgに対する本剤4/6.25mgの位置関係は明らかになっていないものの、4/6.25mgの一定の有効性及び安全性が認められていることから、4/6.25mgはC.C.4mgで効果不十分な場合の選択肢になり得るとの機構の判断、C.C.8mgで効果不十分な場合にも4/6.25mgが投与できるとの申請者の説明は臨床試験成績に基づく根拠も乏しく、C.C.8mgより強い降圧作用を期待するのであれば8/6.25mgを投与することが合理的であると考えられることから、4/6.25mgの位置付けとしては妥当でないとの機構の判断、及びHCTZ 6.25mgが配合された3用量（C.C.0mg、4mg、8mg）間で用量反応性が示されたこと等を踏まえると、血圧の推移を考慮した上で、4/6.25mgを8/6.25mgからの減量等を目的として使用することは一定の理解が可能であるとの機構の判断について、専門協議で議論された。専門委員より、臨床試験成績からは根拠が乏しいものの、医療経済や安全性の面からC.C.8mgから4/6.25mgへの変更が有用と考えられることもあるのではないかとの意見が出された一方で、本剤の用法・用量に関する機構の説明は合理的であるとの意見、C.C.8mgから4/6.25mgへの変更が、血清尿酸値の上昇という副作用合併の危険性を凌駕するだけの有用性をもつのかは不明であることから、C.C.8mgで効果不十分な場合には8/6.25mgに変更するのが論理的であり、4/6.25mgへの変更はC.C.4mg単剤で効果不十分な場合に限るべきであるとの意見等が出された。

機構は、添付文書に臨床現場で行われる使用方法をすべて記載することはできず、また、推奨すべき使用方法を記載することは重要であり、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「原則として、カンデサルタン シレキセチル4mgで効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mgの投与を、カンデサルタン シレキセチル8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド4mg/6.25mgで効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド8mg/6.25mgの投与を検討すること。」と記載することが適切であると考えると説明した。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、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、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を以下の記載に修正するよう申請者に求めたところ、申請者は修正に同意する旨回答したことから、機構

は申請者の回答を了承した。

【用法・用量（改訂前）】

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド量として 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg）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（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド量として 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg）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（改訂前）>

本剤は原則としてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤で効果不十分な場合に使用し、投与にあたっては患者の状態を考慮して本剤の投与量を選択するとともに、投与開始後の血圧の推移等を十分に観察すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意（改訂後）>（下線部修正箇所）

原則として、カンデサルタン シレキセチル 4mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg の投与を検討すること。

3. 安全性について

本剤の各有效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。」及び「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。」等の注意喚起を追記することが望ましいとした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、専門委員より、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、臨床試験では各単剤群と比較して本剤群で血清尿酸値上昇等の有害事象発現割合に大きな差は認められていないものの、臨床試験は限られた症例での検討であり、本剤は HCTZ を含むことから、HCTZ に起因して生じ得る有害事象について注意喚起は必要であるとの意見、類薬の添付文書には記載されている定期的に血清尿酸値、血清 K 値等のモニタリングを実施する必要がある旨の注意喚起が本剤の添付文書（案）には記載されておらず、本剤では注意する必要がないと受け取られかねないため、同様の注意喚起を行うべきであるとの意見等が出された。

機構は、本剤の血清尿酸値及び血清 K 値に関連した注意喚起は、HCTZ 単剤と同様のものとすることで特段の問題はないと判断したもの、以上のような議論を踏まえ、CCT-002 試験及び OCT-001 試験に組み入れられた患者を eGFR に基づいて層別し、腎機能別に有害事象の発現状況を比較検討した上で、「重要な基本的注意」の項に腎機能障害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、以下のように説明した。CCT-002 試験及び OCT-001 試験に組み入れられた患者を eGFR に基づいて層別し（30 以上 60 未満（腎機能中等度低下）、60 以上 90 未満（腎機能軽度低下）及び 90 以上（腎機能正常））、腎機能別に有害事象の発現状況を比較検討した結果、CCT-002 試験の全有害事象の発現割合は、8/6.25mg 群では eGFR 90 以上の患者層で 52.2%（12/23 例）、60 以上 90 未満の患者層で 45.9%（51/111 例）、30 以上 60 未満の患者層で 21.4%（3/14 例）（以下同順）であり、各群で症例数は大きく異なるが、eGFR が低下している患者層でも発現割合が高くなることはなく、4/6.25mg 群でも同様であった。また、腎機能関連の有害事象（血清尿酸値、血清クレアチニン値、血中尿素及び血清 K 値の変動、並びに高尿酸血症）の発現割合は、8/6.25mg 群で 4.3%（1/23 例）、10.3%（12/111 例）、0.0%（0/14 例）と eGFR 60 以上 90 未満の患者層で高かった。4/6.25mg 群では、5.3%（1/19 例）、7.7%（9/117 例）、16.7%（2/12 例）と、eGFR が低下している患者層で発現割合が高くなつたが、いずれの層の発現割合も 0/6.25mg 群における発現割合と同程度であった。腎機能関連の有害事象を事象毎にみると、血中尿酸増加・高尿酸血症の発現割合が最も多かつたが、eGFR 30 以上 60 未満の患者層における発現割合は他の患者層に比して高くなつた。OCT-001 試験での全有害事象の発現割合は、85.0%（17/20 例）、87.0%（94/108 例）、87.5%（21/24 例）と、eGFR が低下している患者層でも、発現割合が高くなることはなかつたが、腎機能関連の有害事象の発現割合は、5.0%（1/20 例）、11.1%（12/108 例）、25.0%（6/24 例）と、eGFR 30 以上 60 未満の患者層で発現割合が高かつた。腎機能関連の有害事象を事象毎にみると、血中尿酸増加・高尿酸血症が最も多かつた。なお、血中クレアチニン増加は、CCT-002 試験、OCT-001 試験のいずれも eGFR 30 以上 60 未満の患者層でみられたが、両試験で本剤が投与された症例 448 例のうち 2 例のみの発現であった。

以上の結果及び機構の指摘を踏まえ、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対する注意喚起、腎機能障害患者における血清尿酸値及び血清クレアチニン値に関する注意喚起、及び血清 K 値に関する注意喚起等を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 食事の影響

日本人の健康成人男性（12 例）を対象に、クロスオーバー法（休薬期間：6 日間以上）により、本剤 8/6.25mg 錠（最終製剤）を絶食下及び朝食後に単回投与した時、C.C.の未変化体の血漿中濃度は、全被験者のほぼ全ての測定時点で定量下限未満であった。M-I の AUC_{0-48h} は絶食下及び朝食後でそれぞれ 976.79 ± 253.225 （平均値±標準偏差、以下同様）及び $937.69 \pm 192.003 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ 94.37 ± 30.994 及び $123.18 \pm 31.677 \text{ng/mL}$ 、 t_{max} はそれぞれ 3.83 ± 1.267 及び 2.92 ± 0.793 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.22 ± 1.325 及び 10.01 ± 1.785 時間であった。また、投与後 48 時間までの C.C.未変化体+M-I+M-II の平均累積尿中排泄率はそれぞれ 12.615 ± 3.4378 及び $12.827 \pm 2.6338\%$ であった。一方、HCTZ の AUC_{0-48h} はそれぞれ 281.3 ± 61.27 及び $228.7 \pm 30.44 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ 62.8 ± 16.77 及び $47.2 \pm 6.74 \text{ng/mL}$ 、 t_{max} はそれぞれ 1.92 ± 0.900 及び 2.00 ± 0.603 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.57 ± 3.258 及び 3.83 ± 1.365 時間であった。また、投与後 48 時間までの HCTZ の平均累積尿中排泄率はそれぞれ 75.780 ± 5.4955 及び $73.549 \pm 4.9726\%$ であった。有害事象は認められず、臨床的に重要な臨床検査の変動も見られなかつた。また、本剤の薬理作用によると考えられる血圧の変化を除き、バイタルサインの推移に特記すべき傾向は見られなかつた。

申請者は、以下のように説明した。自然対数変換した M-I の AUC_{0-48h} 及び C_{max} の投与条件差（朝食後投与－朝食絶食下投与）の 90% 信頼区間は、それぞれ 0.888～1.071 及び 1.179～1.490 であった。また、HCTZ の AUC_{0-48h} 及び C_{max} では 0.770～0.881 及び 0.671～0.880 であった。これらを「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）で定める生物学的同等の許容域に照らすと、食事によって M-I の C_{max} が上昇したが、AUC_{0-48h} は生物学的同等の許容域に入っていた。また、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は食事によって低下する傾向が見られたが、累積尿中排泄率はほとんど変化しなかった。したがって、本剤 8/6.25mg 錠（最終製剤）投与後の薬物動態は、食事によりやや変動するものの、その変動の程度は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

機構は、食事により M-I の C_{max} の上昇及び HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の低下が見られたものの、CCT-002 試験成績を服薬タイミングの情報に基づいて層別し（服薬の 70% 以上が食前、服薬の 70% 以上が食後、その他）、服薬タイミングが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討した結果、各層の血圧変化量及び有害事象発現割合に服薬タイミングを規制するほどの差は認められなかったとの申請者の説明も踏まえ、臨床上問題となる可能性は低いと判断し、申請者の説明を了承した。

5. 製造販売後の調査等

国内臨床試験における本剤の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者や高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）への投与経験は限られていることから、これらの患者を含めた高血圧症患者における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、また、血清尿酸値に加え、血清クレアチニン値、血清 K 値、血糖値に関しても、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。プロプレス錠の使用成績調査では、65 歳以上の高齢者は 53.2% (2,210/4,152 例)、75 歳以上の高齢者は 22.1% (917/4,152 例) 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も約 600 例以上の 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。また、製造販売後調査等基本計画書の調査計画骨子（案）の検査項目の臨床検査に「血清尿酸値、血清クレアチニン値、血中尿素窒素、血清カリウム値、血糖値」を明記し、可能な限り情報収集する。

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るが、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. 製剤の有効期間について

機構は、本剤の有効期間を 30 カ月と設定することが妥当であると判断したが（審査報告（1）「II. 2. (2) 5) 製剤の安定性」参照）、その後、申請者より、本剤の PTP 包装品及び褐色ガラス容器包装品の 24 カ月までの長期保存試験成績、及び 24 カ月までの長期保存試験成績（類縁物質及び含量）に基づく統計解析データが追加提出され、当該データに基づき本剤の有効期間の設定を 36 カ月に延長したいとの申し出がなされた。

追加提出された安定性試験成績について審査を行った結果、24 カ月までの長期保存試験成績に大

きな問題はなく、24 カ月までの長期保存試験成績からの外挿に基づき得られた解析結果から、36 カ月まで安定と推定されたことから、機構は、申請者の主張を了承した。

7. 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）。

6 頁 6 行目 苛酷試験－湿度 → 苛酷試験－温度

6 頁 8 行目 C.C.由来類縁物質の最大値 → C.C.由來の類縁物質量

6 頁 9 行目 類縁物質の最大値 → 類縁物質量

6 頁 10 行目 苛酷試験－温度 → 苛酷試験－湿度

6 頁 13 行目 最大値 → 測定値

17 頁 35 行目 低値を維持した。 → 投与前より低い値を維持した。

17 頁 36 行目 低値を維持した。 → 投与前より低い値を維持した。

21 頁 8 行目 同意取得前直前 → 同意取得直前

23 頁 15 行目 光線性皮膚炎 → 光線性皮膚症

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 年とすることが適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（カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg）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。