

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エックスフォージ配合錠
[一 般 名] バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 11 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 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 4 年とし、原体については、バルサルタンは毒薬又は劇薬に該当せず、アムロジピンベシル酸塩は毒薬に該当し、製剤については劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成21年11月11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] エックスフォージ配合錠
- [一般名] バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
- [申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成20年11月7日
- [剤形・含量] 1錠中、バルサルタン及びアムロジピンとして、それぞれ80mg及び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 21 年 11 月 11 日

- [販 売 名] エックスフォージ配合錠
[一 般 名] バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 11 月 7 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、エックスフォージ配合錠（バルサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 5mg）の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、75 歳以上の高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等における安全性等については、製造販売後調査等において情報収集することが重要と考える。

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（バルサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 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 21 年 10 月 2 日

I. 申請品目

- [販 売 名] エックスフォージ配合錠
[一 般 名] バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
[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 20 年 11 月 7 日
[剤 型 ・ 含 量] 1 錠中、バルサルタン及びアムロジピンとして、それぞれ 80mg 及び 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 (バルサルタンとして 80mg 及びアムロジピンとして 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

エックスフォージ配合錠 (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) とカルシウム (以下、Ca) 拮抗薬 (以下、CCB) であるアムロジピンベシル酸塩 (以下、AML) を有効成分とする配合剤である。本邦において、VAL の製剤は 2000 年に、AML の製剤は 1993 年に承認され、それぞれ市販されている。

AML は、電位依存性 Ca チャネルでの細胞内への Ca^{2+} 流入を阻害し、血管を拡張することにより降圧作用を示すが、交感神経系を活性化させ、結果として昇圧物質である AⅡ の産生が惹起される。一方、VAL は AⅡ 受容体タイプ 1 (以下、AT₁) と AⅡ の結合を選択的に阻害し、血管収縮を抑制すること等により降圧作用を示すため、降圧効果の増大が期待できる。また、AML は動脈拡張作用により末梢での体液浸出を亢進するため、末梢性浮腫が発現する可能性があるが、VAL の静脈拡張作用により毛細血管内腔血圧が正常化され、末梢での体液浸出が抑制されるために、VAL は、AML による末梢性浮腫の発現を抑制することが期待できる。以上のように、理論的には、VAL と AML は降圧効果の増強と副作用の軽減が期待できる合理的な組合せの一つと考えられる。

VAL と AML の配合剤 (治験成分記号: VAA489) は、19 年 から Novartis Pharmaceuticals Corporation, US (現、Novartis US (米国)) により開発が開始され、2006 年にスイスで承認されたのを初めとして、主に単剤では十分な効果が得られない高血圧症患者に対する降圧薬として、2009 年 6 月現在、欧米及びアジアを含む 94 カ国で承認され、V80/A5mg 錠 (VAL 80mg、アムロジピン 5mg を含有、以下同様)、V160/A5mg 錠、V160/A10mg 錠、V320/A5mg 錠及び V320/A10mg 錠が市販されている。本邦では、20 年 から ノバルティス ファーマ株式会社により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、単剤では十分な効果が得られない高血圧症患者に対する降圧薬として、

V80/A5mg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 AML (分子式 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ 、分子量 567.05) 6.93mg (アムロジピンとして 5mg) を含有するフィルムコート錠である。

(1) 原薬

1) VAL

VAL は既承認製剤である「ディオバン錠 20mg、同 40mg、同 80mg、同 160mg」の原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

2) AML

AML は日本薬局方収載品であり、「アムロジピンベシル酸塩」(原薬等登録原簿 登録番号：[REDACTED]) が使用されている。なお、規格及び試験方法として、日本薬局方で「別に規定する」とされている残留溶媒について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定され、管理されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、VAL、AML、[REDACTED] 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)、[REDACTED] 剤 (軽質無水ケイ酸)、[REDACTED] 剤 (タルク、ステアリン酸マグネシウム) からなる素錠部と、[REDACTED] 剤 (ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000) 及び [REDACTED] 剤 (酸化チタン、黄色三二酸化鉄) 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

[REDACTED] の [REDACTED] の処方に AML を加えた処方とした。

3) 製造方法

本剤は下記の工程により製造される。

第一工程 (混合工程) :

[REDACTED]、VAL、AML、[REDACTED] 及び [REDACTED] を混合機で混合する。

第二工程 ([REDACTED] / 整粒 / 篩過工程) :

混合品を [REDACTED] にて [REDACTED] とし、整粒機で整粒した後に篩過する (以下、[REDACTED] 品)。なお、[REDACTED] 品については [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程を繰り返す (以下、[REDACTED] 品)。

第三工程 (混合工程) :

[REDACTED] 品及び [REDACTED] 品と、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] を混合機で混合した後、[REDACTED] を加えて更に混合

し、打錠用顆粒とする。

第四工程（打錠工程）：

打錠用顆粒を打錠機にて打錠し、素錠とする。

第五工程（フィルムコーティング工程）：

コーティング機にて、素錠にフィルムコーティング液（ 、 、 、 、酸化チタン及び黄色三二酸化鉄を精製水中に分散させたもの）をスプレーした後、乾燥し、フィルムコート錠とする。

第六工程（一次包装／二次包装工程）：

- ①ガラス瓶包装工程：フィルムコート錠をガラス瓶に充填し、キャップを装栓する（ガラス瓶包装品）。
- ②Press Through Pack（以下、PTP）包装機で加熱成型したポリ塩化ビニルフィルムにフィルムコート錠を充填し、アルミニウム箔を加熱シールし、裁断して PTP シートとする。PTP シートをピロー包装機にてアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムで包装する（PTP/アルミピロー包装品）。

第七工程（最終包装工程）：

- ①ガラス瓶包装品は、ラベルを貼付後、紙箱に詰め、製品とする。
- ②PTP/アルミピロー包装品は、紙箱に詰め、製品とする。

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ている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、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）が設定されている。

5) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いた下記の安定性試験の成績が提出された。

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP/アルミピロー包装（100錠）、24ヵ月）
- ② 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP/アルミピロー包装（700錠）、24ヵ月）
- ③ 長期保存試験（25℃/60%RH、ガラス瓶包装（500錠）、24ヵ月）
- ④ 加速試験（40℃/75%RH、PTP/アルミピロー包装（100錠）、6ヵ月）
- ⑤ 加速試験（40℃/75%RH、PTP/アルミピロー包装（700錠）、6ヵ月）
- ⑥ 加速試験（40℃/75%RH、ガラス瓶包装（500錠）、6ヵ月）
- ⑦ 苛酷試験-温度（50℃、PTP/アルミピロー包装（100錠）、2ヵ月）
- ⑧ 苛酷試験-温度（50℃、PTP/アルミピロー包装（700錠）、2ヵ月）
- ⑨ 苛酷試験-温度（50℃、ガラス瓶包装（500錠）、2ヵ月）
- ⑩ 苛酷試験-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）、硬度、水分、溶出性及び含量が、各試験の全測定時

点で測定され、確認試験及び純度試験（██████████）が、①、②及び③では0及び12ヵ月、④、⑤及び⑥では0及び6ヵ月、⑦、⑧、⑨及び⑩では全測定時点で実施された。

長期保存試験（①、②及び③）において、分解物 D のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目では、試験開始時からの経時的変化はほとんど認められなかった。

加速試験において、⑤では分解物 D のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目では、試験開始時からの経時的変化はほとんど認められず、④及び⑥ではすべての試験項目で試験開始時からの経時的変化はほとんど認められなかった。

苛酷試験-温度において、⑦及び⑧では、硬度の上昇及び平均溶出率の遅延傾向が、⑨では、分解物 D のわずかな増加、硬度の上昇及び平均溶出率の遅延傾向が認められたが、その他の試験項目では、試験開始時からの経時的変化はほとんど認められなかった。

苛酷試験-光安定性試験（⑩）において、試験開始時と比較して分解物 D の増加が認められた。また、その他の試験項目については、試験開始時と比較して変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は長期保存試験において安定性が確認されている24ヵ月間に12ヵ月間を加えた3年間は規格に適合すると推定され、PTP/アルミピロー包装及びガラス瓶包装で室温保存するときの本剤の有効期間は3年間と設定された。なお、長期保存試験は、36ヵ月まで継続して実施される予定である。

<審査の概要>

機構は、AML 原薬の規格に設定されている残留溶媒のうち、██████████については、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成10年3月30日、医薬審第307号別紙）（以下、残留溶媒ガイドライン）において限度値が定められていないことから、AML 原薬における██████████の規格値を████ ppm と設定した根拠と妥当性について説明を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。AML 原薬の合成に使用している██████████中に含まれる成分は██████████、██████████、██████████、██████████及び██████████である。██████████及び██████████は、残留溶媒ガイドラインで規定されている限度値（████ ppm 及び████ ppm）よりも低い。また、██████████、██████████及び██████████については、遺伝毒性がなく（██████████：████, 19██）、当該3成分を含む██████████を用いた2年間のがん原性試験（吸入投与）において、一般毒性を含む無毒性量はマウスで3,000ppm、ラットで900ppm 未満であった（██████████：████, 19██）。なお、ラットにおいて900ppm 投与群で認められた所見は上気道の変化のみであり、吸入投与に伴う刺激性により生じた変化と考えられるため、本剤の使用に際しヒトで起こりうる変化ではないと考えられた。ppm 濃度から算出された██████████の基準用量（ヒトが生涯に亘り摂取しても健康に影響がない1日当たりの摂取量）は112～350mg/日であり（██████████（██████████）（██████████）（██████████）（██████████）, 19██）、本剤の最大臨床用量における██████████の含有量は最大でも████ mg/日である。また、上記がん原性試験で投与された██████████の組成比より、██████████、██████████及び██████████についても十分な安全域が得られていると考えられた。したがって、AML 原薬に規格値上限の濃度の██████████が含まれていたとしても、本剤が臨床用量でヒトに投与されたときの健康上の被害が発現する可能性は極めて低いものと考えられた。

機構は、以上の回答を了承し、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を用いた血圧及び心拍数に対する作用の検討（飲水投与法）（添付資料 4.2.1.1-1）

雄性高血圧自然発症ラット（Spontaneously Hypertensive Rat、以下、SHR）（15～16 週齢、n=13～15）に、VAL 240mg/L、AML 120mg/L、VAL と AML の併用（V240+A120mg/L（VAL、AML の順、以下同様））及び溶媒を 6 週間飲水投与し、平均動脈圧（Mean Arterial Pressure、以下、MAP）及び心拍数をテレメトリー法により測定した（10 分毎に 10 秒間連続的測定）。飲水量及び体重から算出した 1 日あたりの平均投与量は、VAL 240mg/L 群 28 ± 1 mg/kg（平均値±標準誤差、以下同様）、AML 120mg/L 群 10 ± 0 mg/kg であり、V240+A120mg/L 群は VAL が 21 ± 0 mg/kg、AML が 11 ± 1 mg/kg であった。

溶媒群以外では、MAP は投与 4 日目以降ほぼ変化がなく、最大降圧度は、VAL 240mg/L 群 -26 ± 3 mmHg、AML 120mg/L 群 -22 ± 1 mmHg 及び V240+A120mg/L 群 -29 ± 1 mmHg であり、いずれの絶対値も溶媒群での最大降圧度 -4 ± 1 mmHg の絶対値より有意に大きかった。なお、各薬物投与群の心拍数は、溶媒群と同様に推移した。

2) SHR を用いた血圧に対する作用の検討（強制経口投与法）（添付資料 4.2.1.1-3）

雄性 SHR（20～22 週齢、n=5～6）に、VAL 10mg/kg、AML（2.5 及び 5mg/kg）、VAL と AML の併用（V10+A2.5 及び V10+A5mg/kg）及び溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、MAP をテレメトリー法により測定した（10 分毎に 10 秒間連続的測定）。

投与 14 日後におけるベースライン（被験薬投与前の 2 日間にわたり測定した MAP の平均値）からの MAP の変化量は、VAL 10mg/kg 群 -9 ± 3 mmHg（平均値±標準誤差、以下同様）、AML 2.5mg/kg 群 -4 ± 1 mmHg、AML 5mg/kg 群 -15 ± 1 mmHg、V10+A2.5mg/kg 群 -15 ± 2 mmHg、V10+A5mg/kg 群 -21 ± 2 mmHg 及び溶媒群 2 ± 1 mmHg であり、V10+A2.5mg/kg 群及び V10+A5mg/kg 群における MAP の変化量の絶対値は、それぞれの単独投与群よりも投与期間を通じて大きかった。また、薬物投与開始時から 14 日間の MAP の時間曲線下面積は、VAL 10mg/kg 群 -150 ± 15 mmHg·days、AML 2.5mg/kg 群 -96 ± 16 mmHg·days、AML 5mg/kg 群 -214 ± 13 mmHg·days、V10+A2.5mg/kg 群 -226 ± 10 mmHg·days、V10+A5mg/kg 群 -306 ± 15 mmHg·days 及び溶媒群 13 ± 10 mmHg·days であった。VAL と AML の併用群の MAP の時間曲線下面積の絶対値は、それぞれの単独投与群より有意に大きかった。

(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 と AML の併用による反復投与毒性試験（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照）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ラットを用いた 2 及び 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2（参考資料）及び-3）

雌雄 Sprague-Dawley（以下、SD）ラットに、V80+A5、V240+A15 及び V480+A30mg/kg を 2 週間（雌雄各 n=5）、V48+A4.2、V120+A10.4 及び V240+A20.8mg/kg を 13 週間（雌雄各 n=10）、それぞれ反復経口投与した結果、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

②マーモセットを用いた 2 及び 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-6（参考資料）及び-7）

雌雄マーモセットに、V80+A6.9、V240+A20.8 及び V480+A41.6mg/kg を 2 週間（雌雄各 n=2）、V40+A3.5、V80+A6.9 及び V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg を 13 週間（雌雄各 n=3～5）、それぞれ反復経口投与した結果、2 週間反復経口投与毒性試験の V240+A20.8mg/kg 群及び V480+A41.6mg/kg 群で投与液の苦みによると考えられる嘔吐が認められたものの、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

2) 心電図に及ぼす影響の検討（添付資料 4.2.3.2-6（参考資料）及び-7）

上記の雌雄マーモセットを用いた 2 及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、臨床上問題となると考えられるような心電図の変化は認められなかった。

(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、安全性薬理試験において、心電図及び中枢神経系以外の器官系に及ぼす影響を評価する必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びマーモセットを用いた反復経口投与毒性試験（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照）において、VAL 及び AML を併用投与したときに腎臓、赤血球系、消化器、心臓及び副腎で認められた組織学的変化等は各単独の過度の薬理作用に起因した所見と考えた。また、毒性と判断した腎尿細管及び腺胃における組織学的変化、並びに食道、前胃、盲腸及び結腸における組織学的変化については、それぞれ VAL 及び AML 投与に起因した既知の毒性であり、併用投与により特異的に発現した毒性ではないと考えた。以上より、VAL と AML の併用投与による安全性薬理試験において、心電図及び中枢神経系以外の器官系を評価する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。提出された薬効薬理試験の成績は、VAL と AML の併用により降圧効果が増大することは示している。しかしながら、SHR に強制経口投与した試験では、V10+A2.5mg/kg 群と AML 5mg/kg 群の降圧効果にほとんど差はなく、例えば、AML 2.5mg/kg 群を起点にした場合、有効性の観点からは、VAL 10mg/kg を追加したとき（V10+A2.5mg/kg 投与）の

メリットは、AML 2.5mg/kg を追加したとき（AML 5mg/kg 投与）と同程度である可能性を示唆するとも考えられる。ただし、薬効薬理試験に用いられた VAL と AML の併用時の用量比は、臨床用量とは異なることもあり、このような有効性の位置関係が本剤についても同様に認められるとは限らないものと考えられ、本剤のメリットの詳細は臨床試験成績から判断する必要がある。また、毒性試験において、VAL と AML の併用投与による安全性薬理試験が必要と考えられるような所見等は認められていないとする申請者の主張は受入れ可能だが、申請者が言う「過度の薬理作用」が VAL と AML の併用時に相乗的な毒性的变化をもたらしていないか精査する必要がある（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」参照）。

(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 4.2.3.2-3、-4、-7 及び 4.2.3.5.2-1）

雄性 SD ラット (n=10) に、V4+A0.35、V16+A1.4 及び V48+A4.2mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 1 及び 72 日目の血漿中 VAL 濃度は投与 0.5~1 時間後に最高濃度（以下、 C_{max} ）に到達し、VAL の C_{max} は、投与 1 日目では 1.13、5.32 及び 10.7 μ g/mL（平均値、以下同様）、投与 72 日目では 1.28、3.78 及び 13.5 μ g/mL であった。VAL の投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、 AUC_{0-24h} ）は、投与 1 日目では 5.05、21.6 及び 63.1 μ g \cdot h/mL、投与 72 日目では 4.13、16.6 及び 53.3 μ g \cdot h/mL であった。一方、投与 1 及び 72 日目の血漿中 AML 濃度は投与 2~6 時間後に C_{max} に到達し、AML の C_{max} は、投与 1 日目では 1.28、6.49 及び 15.5ng/mL、投与 72 日目では 2.04、15.4 及び 48.3ng/mL であった。AML の AUC_{0-24h} は、投与 1 日目では 17.2、91.1 及び 209ng \cdot h/mL、投与 72 日目では 28.1、180 及び 518ng \cdot h/mL であった。

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=10）に VAL 240mg/kg、AML 20.8mg/kg、並びに V48+A4.2、V120+A10.4 及び V240+A20.8mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの投与 1 日目と 64 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比較から VAL の蓄積傾向はみられず、また、V240+A20.8mg/kg 群と VAL 240mg/kg 群の VAL の AUC_{0-24h} は同様であった。一方、各群の投与 64 日目の AML の AUC_{0-24h} はそれぞれの投与 1 日目の 1.6~3.4 倍の高値を示した。V240+A20.8mg/kg 群の AML の AUC_{0-24h} は、AML 20.8mg/kg 群と比較して投与 1 日目では低値を示したが投与 64 日目では同様であった。

雌性 SD ラット (n=6) に VAL 320mg/kg、AML 20mg/kg、並びに V80+A5、V160+A10 及び V320+A20mg/kg を妊娠 6 日目から 17 日目に 1 日 1 回反復経口投与したとき、VAL の AUC_{0-24h} は用量の増加に伴い増大したが、用量比を上回った。V320+A20mg/kg 群と VAL 320mg/kg 群の VAL の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は同様であり、併用による影響は認められなかった。一方、併用投与群の AML の AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って増大したが、V320+A20mg/kg 群の AML の AUC_{0-24h} は AML 20mg/kg 群よりも低かった。

雌雄マーモセット（雌雄各 n=3~5）に①V40+A3.5 及び V80+A6.9mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。また、②VAL 160mg/kg、AML 13.9mg/kg 及び V160+A13.9mg/kg を 1 日 1 回 9 日間反復投与し、投与 10 日目から 5 日間休薬後、投与 15 日目にそれぞれ VAL 80mg/kg、AML 6.9mg/kg 及び V80+A6.9mg/kg に減量し、計 13 週間反復経口投与した。血漿中 VAL 濃度は、投与 1 日目の V80+A6.9mg/kg 群の雄 (①) では投与 8 時間後に C_{max} に到達したが、その他の群 (① 及び ②) はいずれも、単独、併用投与によらず投与 1~3 時間後に C_{max} に到達した。VAL の用量比で補正した単回及び反復投与時の AUC_{0-24h} の比較では VAL の蓄積の傾向はみられなかった。

また、単回投与時の V160+A13.9mg/kg 群と VAL 160mg/kg 群の VAL の AUC_{0-24h}、及び反復投与時の V80+A6.9mg/kg 群と VAL 80mg/kg 群の VAL の AUC_{0-24h} はそれぞれ同程度であり、AML との併用によって VAL の薬物動態は単回及び反復投与の双方で大きな影響を受けなかった。

(2) 分布

新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝

新たな資料は提出されていない。

(4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

申請者は、VAL と AML を同時に投与したときの各成分の薬物動態について、以下のように説明した。ラットを用いた反復投与毒性試験において、VAL と AML の併用投与時 (VAL: 4~320mg/kg、AML: 0.35~20.8mg/kg) の VAL 及び AML の C_{max} 並びに AUC_{0-24h} は、用量依存的に増加し、VAL 及び AML 単独投与群と比較しても同様であった。また、マーモセットを用いた反復投与毒性試験においても VAL と AML の併用投与時 (VAL: 40~160mg/kg、AML: 3.5~13.9mg/kg) の VAL 及び AML の C_{max} 並びに AUC_{0-24h} は用量依存的に増加し、対応する用量の VAL 及び AML 単独投与群と同様な曝露量を示した。以上のように、VAL と AML の併用投与時の VAL 及び AML のトキシコキネティクスは、VAL 及び AML を単独投与したときと同様のプロファイルを示し、これら両成分の間に明らかな相互作用は認められなかった。VAL は体内での代謝率が低く、そのほとんどは未変化体として主に胆汁排泄され、AML はヒトでは主に CYP3A4 で代謝され、広範な代謝を受けて尿中に排泄される。また、ラット及びマーモセットにおいて VAL と AML を高用量で反復併用投与したが、VAL の曝露量に併用の影響はみられず、AML は大部分の VAL 併用群で投与量に伴った曝露量の増大がみられた。VAL と AML の単独及び併用試験の成績を総合すると、本剤の薬物動態学的評価は VAL 及び AML 単独での薬物動態から推測可能であると考えられた。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり新たに提出された反復投与毒性試験では、血漿中濃度の個体間差が大きい上に試験に用いた動物数も少なく、臨床用量での薬物相互作用の有無及び程度を推測することは困難であり、また、一方の有効成分の分布、代謝及び排泄に及ぼすもう一方の有効成分の影響については、各成分の単独投与時と併用投与時の状況が比較検討されておらず、不明である。しかしながら、申請者も説明しているように、両薬剤の代謝経路は異なっており、高い用量を投与したときにも併用による顕著な曝露量の相違は認められなかったこと、及び本剤は、既承認の VAL 及び AML を承認用法・用量の範囲内で組み合わせた配合剤であり、両薬剤が臨床現場で併用して投与されている経験が集積されていることも踏まえると、分布、代謝及び排泄に関する検討を行うための新たな非臨床試験を実施しなかったことは了承できる。臨床用量における両成分併用投与時の薬物相互作用について、臨床の項において引き続き検討する。(「4. (ii) <審査の概要>参照」)

(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 AML の併用経口投与による反復経口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。

(1) 単回投与毒性試験

新たな資料は提出されていない。

(2) 反復投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラットについては、投与量漸増試験、2週間投与量設定試験及び2週間反復経口投与毒性試験の成績から、マーモセットについては、2週間反復経口投与毒性試験の成績から、急性毒性が考察された。それぞれの試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP：Good Laboratory Practice）非適用で実施された。

また、ラット及びマーモセットを用いた13週間反復経口投与毒性試験がGLP適用で実施された。なお、ラット13週間反復経口投与毒性試験では雄で無毒性量が得られなかったため、低用量を用いた雄性ラット13週間反復経口投与毒性試験が追加実施された。

1) VAL/AML 併用投与時の急性毒性変化について（添付資料 4.2.3.2-1、-2 及び-6）

雌雄 Wister ラット（雌雄各 n=3）に、V80+A10、V160+A20 及び V320+A40mg/kg を 1、3 及び 5 日目に単回強制経口投与し、3 日間休薬後、V400+A50mg/kg を 2 日間投与したとき、V400+A50mg/kg 投与時の雌 1/3 例で死亡が認められたため、本試験における概略の致死量は、雄で V400+A50mg/kg 超、雌で V400+A50mg/kg と判断された（投与量漸増試験）。

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=5）に、V80+A10、V160+A20 及び V320+A40→V240+A30mg/kg を 2 週間強制経口投与したとき、V320+A40→V240+A30mg/kg 群の雄 2/5 例及び雌 3/5 例で死亡が認められたため、本試験における概略の致死量は V320+A40mg/kg と判断された（2 週間投与量設定試験）。

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=5）に V80+A5、V240+A15 及び V480+A30mg/kg を 2 週間強制経口投与したとき、死亡例は認められなかったため、本試験における概略の致死量は V480+A30mg/kg 超と判断された。投与量漸増試験において V400+A50mg/kg 群の雌で認められた死亡の原因は胃穿孔、2 週間投与量設定試験において V320+A40→V240+A30mg/kg 群で認められた死亡の原因は食道潰瘍又は前胃潰瘍であると考えられた。なお、生存例における一般状態の変化として、糞量の減少、口周囲の赤い汚れ、被毛の汚れ、下腹部の汚れ、立毛、赤色耳介、削瘦及び円背位が認められた。

雌雄マーモセット（雌雄各 n=2）に、V80+A6.9、V240+A20.8 及び V480+A41.6mg/kg を 2 週間強制経口投与したとき、死亡例は認められなかったため、本試験における概略の致死量は V480+A41.6mg/kg 超と判断された。なお、投与動物の一般状態の変化として、糞便の変化及び嘔吐が認められた。

2) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-3）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=10）に、媒体、VAL 240mg/kg、AML 20.8mg/kg、並びに V48+A4.2、

V120+A10.4 及び V240+A20.8mg/kg が 13 週間反復経口投与された。V240+A20.8mg/kg 群において、一般状態の悪化が認められたため、雌雄各 1/10 例が切迫殺された。一般状態悪化の原因は、びらん又は潰瘍を伴う胃の炎症であると考えられた。生存例における一般状態の変化として、V240+A20.8mg/kg 群の雄、VAL 240mg/kg 群の雄及び AML 20.8mg/kg 群の雌雄で皮膚の発赤が、すべての被験薬投与群の雌雄で体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少傾向がみられた。血液学的検査では、V120+A10.4mg/kg 群の雌雄、V240+A20.8mg/kg 群の雌雄及び VAL 240mg/kg 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が、V120+A10.4mg/kg 群の雄、V240+A20.8mg/kg 群の雄及び VAL 240mg/kg 群の雄で網状赤血球数の減少がみられた。血液生化学的検査では、V120+A10.4mg/kg 群の雌雄、V240+A20.8mg/kg 群の雌雄及び VAL 240mg/kg 群の雌雄で血中尿素窒素（以下、BUN）、クレアチニン及びカリウム（以下、K）の増加がみられた。剖検では、V240+A20.8mg/kg 群の雄で腺胃の暗色巣がみられた。病理組織学的検査では、V48+A4.2mg/kg 群の雄、V120+A10.4mg/kg 群の雌雄及び V240+A20.8mg/kg 群の雌雄で腺胃の炎症が、V120+A10.4mg/kg 群の雌雄、V240+A20.8mg/kg 群の雌雄及び VAL 240mg/kg 群の雌雄で腎臓の変化（尿細管の好塩基性化、間質性リンパ球性炎症、皮質細動脈の中膜肥厚の発現等）、腺胃のびらん又は潰瘍が、V240+A20.8mg/kg 群の雌雄及び VAL 240mg/kg 群の雌雄で骨髄の赤血球造血低下がみられた。なお、V48+A4.2mg/kg 群の雌及び V120+A10.4mg/kg 群の雌における体重増加抑制及び摂餌量の減少は、対照群と比較して有意差がみられず、用量相関性もみられなかったことより、被験物質の投与に起因する変化ではないと判断された。以上より、本試験における VAL と AML の併用投与時の無毒性量は、雄で V48+A4.2mg/kg 未満、雌で V48+A4.2mg/kg と判断された。

3) 雄性ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-4）

雄性 SD ラット（n=10）に、V4+A0.35、V16+A1.4 及び V48+A4.2mg/kg 並びに媒体が 13 週間強制経口投与された。いずれの群においても死亡例は認められなかった。病理組織学的検査では、V48+A4.2mg/kg 群で胃の炎症、腺胃の浮腫及び腺胃のびらんが認められた。一般状態等、その他の変化は認められなかった。以上より、本試験における VAL と AML の併用投与時の無毒性量は、V16+A1.4mg/kg と判断された。

4) マーモセットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7）

雌雄マーモセット（雌雄各 n=3）に、媒体、VAL 160mg/kg、AML 13.9mg/kg、並びに V40+A3.5、V80+A6.9 及び V160+A13.9mg/kg が 13 週間反復経口投与された。なお、V160+A13.9mg/kg 群及び VAL 160mg/kg 群の雌各 1 例では重度の一般状態の変化、摂餌量の低下、体重減少が認められ、投与 8 日目に死亡又は瀕死による早期切迫殺となったため、VAL 160mg/kg 群、AML 13.9mg/kg 群及び V160+A13.9mg/kg 群では、投与 10～14 日目の期間の投与が中止され、15 日目にそれぞれの投与量を VAL 80mg/kg、AML 6.9mg/kg 及び V80+A6.9mg/kg に減量し投与が再開された。V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌及び VAL 160→80mg/kg 群の雌の各 1/3 例で被験物質投与に関連した瀕死又は死亡が認められ、死因は、それぞれびらん性大腸炎及び潰瘍性大腸炎を伴う全身性アミロイドーシスと考えられた。生存例における一般状態の変化として、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雄及び AML 13.9→6.9mg/kg 群の雄で削瘦が、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌雄、VAL 160→80mg/kg 群の雌雄、AML 13.9→6.9mg/kg

群の雄で便性状の変化（血液様便、軟便、下痢の増加等）が、すべての被験薬投与群の雌雄で体重減少傾向が、V80+A6.9mg/kg 群の雄、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌雄及び AML 13.9→6.9mg/kg 群の雄で摂餌量減少がみられた。血液学的検査では、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌雄及び VAL 160→80mg/kg 群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下がみられた。血液生化学的検査では、V80+A6.9mg/kg 群の雌雄及び VAL 160→80mg/kg 群の雌で BUN の増加がみられた。剖検では、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌で腎臓の斑状の外観及び肥大がみられた。病理組織学的検査では、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌及び VAL 160→80mg/kg 群の雌で腎臓の変化（尿細管の好塩基性化、間質性リンパ球性炎症及び皮質細動脈の中膜肥厚等）が、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雄及び AML 13.9→6.9mg/kg 群の雌で心房の軽微から軽度のリンパ球性炎症が、V160+A13.9→V80+A6.9mg/kg 群の雌雄、VAL 160→80mg/kg 群の雌及び AML 13.9→6.9mg/kg 群の雄で盲腸又は結腸のびらん又は潰瘍がみられた。なお、V40+A3.5mg/kg 群の雌雄における体重減少量は対照群とほぼ同程度であり、発生頻度も対照群と差がみられなかったことより、問題となる所見ではないと判断された。以上より、本試験における VAL と AML の併用投与時の無毒性量は、V40+A3.5mg/kg であると判断された。

(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) ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-1）

妊娠 SD ラット (n=24~25) に媒体、VAL 320mg/kg、AML 20mg/kg、V80+A5、V160+A10 及び V320+A20mg/kg が妊娠 6~17 日目まで反復経口投与された。いずれの群においても死亡例は認められなかった。V160+A10mg/kg 群、V320+A20mg/kg 群及び AML 20mg/kg 群で体重増加抑制が、V320+A20mg/kg 群及び AML 20mg/kg 群で摂餌量の減少が、V320+A20mg/kg 群で妊娠子宮重量の減少がみられたが、いずれの被験薬投与群においても、生殖パラメータ、母動物剖検所見、並びに胎児の性比及び外表に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。胎児において、V320+A20mg/kg 群及び VAL 320mg/kg 群で尿管拡張、V320+A20mg/kg 群で指節骨未骨化及び胸骨分節形態異常の発現割合の増加がみられた。本試験において VAL と AML の併用による催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する VAL と AML の併用投与時の無毒性量は V80+A5mg/kg、生殖発生毒性に対する VAL と AML の併用投与時の無毒性量は V320+A20mg/kg、胎児に対する VAL と AML の併用投与時の無毒性量は V160+A10mg/kg と判断された。

< 審査の概要 >

機構は、VAL と AML の併用投与による反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で認められた変化は VAL あるいは AML の各単独投与において認められる毒性プロファイルを超えるものでは

なく、配合による新たな毒性が現れる可能性は低いと考え、VAL と AML の併用に安全性にかかわる大きな問題はないと判断した。

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) 生物学的同等性

1) V80/A5mg 錠の市販予定製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性

V80/A5mg 錠の市販予定製剤では、色の調整を目的に、臨床試験用製剤からフィルム層の微量記載成分である [] の量を変更したため、「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、医薬審発第 786 号) に従って製剤間での溶出挙動の同等性が確認され、両製剤は生物学的に同等と判定された。

2) 国内 1104 試験 (添付資料 5.3.1.2-3)

V80/A5mg 錠と VAL 80mg 錠及び AML 5mg 錠 (アムロジピン 5mg を含有、以下同様) 併用 (以下、V80mg+A5mg) の生物学的同等性 (以下、BE) を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。

V80mg+A5mg 単回投与時に対する V80/A5mg 錠単回投与時の VAL の C_{max} 及び投与 48 時間後までの AUC (以下、 AUC_{0-48h}) の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 (90%信頼区間: 0.77~0.96、以下同様) 及び 0.88 (0.82~0.96) であり、 AUC_{0-48h} は BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあったが、 C_{max} は BE の判断基準の範囲を逸脱した。また、V80mg+A5mg 投与時に対する V80/A5mg 錠投与時の AML の C_{max} 及び投与 168 時間後までの AUC (以下、 AUC_{0-168h}) の幾何平均値の比は、それぞれ 0.96 (0.93~0.99) 及び 0.98 (0.95~1.00) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあった。

3) 国内 1101 試験 (添付資料 5.3.1.2-1)

V40/A5mg 錠と V40mg+A5mg の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。

V40mg+A5mg 単回投与時に対する V40/A5mg 錠単回投与時の VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.94 (0.87~1.00) 及び 0.95 (0.89~1.01) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあった。また、V40mg+A5mg 投与時の AML の C_{max} 及び AUC_{0-168h} に対する V40/A5mg 錠投与時の AML の C_{max} 及び AUC_{0-168h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.01 (0.98~1.04) 及び 1.00 (0.97~1.03) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあった。

4) 国内 1102 試験 (添付資料 5.3.1.2-2)

V80/A2.5mg 錠と V80mg+A2.5mg の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。

V80mg+A2.5mg 単回投与時に対する V80/A2.5mg 錠単回投与時の VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h}

の幾何平均値の比は、それぞれ 0.94 (0.84~1.05) 及び 0.95 (0.87~1.05) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあった。また、V80mg+A2.5mg 投与時の AML の C_{max} 及び AUC_{0-168h} に対する V80/A2.5mg 錠投与時の AML の C_{max} 及び AUC_{0-168h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.00 (0.97~1.03) 及び 1.00 (0.97~1.04) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.8~1.25) にあった。

(2) 食事の影響

1) 国内 1105 試験 (添付資料 5.3.1.1-1)

V80/A5mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、日本人の健康成人男性 18 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。なお、試験途中で 1 例が治験を中止したため、空腹時投与期の薬物動態は 17 例で評価された。

V80/A5mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、VAL の C_{max} は $2,810 \pm 1,250$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $2,330 \pm 530$ ng/mL、最終定量可能時点までの AUC (以下、 AUC_{0-last}) は $16,400 \pm 6,810$ 及び $12,900 \pm 2,850$ ng·h/mL、消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$) は 7.94 ± 1.62 及び 8.62 ± 1.85 時間、 C_{max} 到達時間 (以下、 t_{max}) の中央値は 2 及び 4 時間であった。一方、AML の C_{max} はそれぞれ 3.07 ± 0.59 及び 2.95 ± 0.40 ng/mL、 AUC_{0-last} は 123 ± 29 及び 126 ± 26 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 45.0 ± 6.1 及び 44.4 ± 7.1 時間であり、 t_{max} の中央値はいずれも 6 時間であった。空腹時投与時に対する食後投与時の VAL の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比は、0.91 (0.71~1.16) 及び 0.84 (0.68~1.03) であり、AML では、0.97 (0.90~1.05) 及び 1.03 (0.99~1.08) であった。

<審査の概要>

本剤の開発においては、有効性及び安全性を検討した臨床試験で配合剤が使用されている。しかしながら、機構は、本邦において、市販されている薬剤同士を承認用法・用量の範囲内で組み合わせた配合剤を臨床現場に提供する場合、各市販製剤単剤の併用から切り替えて同用量の配合剤が使用される場合があることを考慮し、申請された配合剤と各市販製剤単剤併用との間で生物学的に同等であることを示す必要があると考える。したがって、国内 1104 試験において、申請製剤である V80/A5mg 錠と VAL 80mg 錠の BE が示されなかったことは問題であると考え、VAL の C_{max} について BE が示されなかった理由を考察した上で、試験デザインを修正した BE 試験を実施し、改めて BE を示すことを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VAL と AML の配合剤 (以下、VAA489 錠) の製剤処方 は現在国内で市販されている VAL 錠 (ディオバン錠) の処方を基に設計されており、VAA489 錠の素錠部における [] 以外の成分及び分量は [] と [] である。本剤の開発においては、ヒトにおける BE 試験とは別に「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン (平成 9 年 12 月 22 日、医薬審第 487 号及び平成 13 年 5 月 31 日、医薬審発第 786 号)」(以下、BE ガイドライン) で規定される溶出試験条件及び BE ガイドラインより厳しい判定基準である「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)」で規定される溶出試験条件において、V80/A5mg 錠と VAL 80mg 錠の VAL の溶出挙動は類似していると判定された。したがって、V80/A5mg 錠と VAL 80mg 錠の VAL の溶出性には AML を配合したことに起因する差はないと判断されるため、製剤上の問題はないと考えている。しかしながら、VAA489 錠は既承認のディオバン錠に対して有効成分として AML を追加配合した薬

剤であり、添加物の分量等を変更した処方変更には当たらないとの判断から、BE ガイドラインに基づいた BE 試験を実施した。過去の臨床試験では VAL の血漿中濃度の個体内変動が比較的大きかったことを考慮し、BE 試験は 2 群 4 期クロスオーバー法（日本人健康被験者 32 例）により実施した。申請製剤である V80/A5mg 錠では、VAL の C_{max} について、併用投与時に対する配合剤投与時の比の 90%信頼区間下限値が BE の基準範囲の下限をわずかに下回り、BE が示されなかったものの、配合剤及び併用投与時の両群で VAL の被験者個別の血漿中濃度推移、並びに C_{max} 及び AUC_{0-48h} は同様であり、大きな個体間及び個体内変動が認められたことも含め、配合剤投与時と併用投与時でそれらの変動に一定の傾向はみられなかった。

V80/A2.5mg 錠及び V40/A5mg 錠では VAL 錠と AML 錠の併用投与時との BE が確認されていることから、VAL への AML の配合では、互いの薬物動態に干渉することなく BE は保たれていると思われた。また、VAA489 錠を投与したときの VAL の血漿中濃度推移を、既に得られている VAL 錠の成績と比較しところ、いずれも個体間変動が大きく、その範囲も含め同様であった。VAL は、吸収過程の変動が曝露に大きな影響を及ぼす薬剤であり、VAL の溶解度は pH の上昇に伴い溶解度は増大すること（pH2.2 : 0.05mg/mL、pH4.0 : 0.13mg/mL、pH7.0 : 26.21mg/mL）、VAL は酸性化合物（ pK_a : 3.9、4.7）であり、低 pH 条件下で脂溶性が高く、Caco-2 小腸上皮モデルでは pH の上昇（5.0~7.4）に伴って VAL の細胞膜透過性が減少する傾向が認められていること等から、胃内及び腸内の生理的変化が VAL の吸収過程に影響を及ぼすと推定される。

以上より、国内 1104 試験で VAL の C_{max} が BE の基準からはずれた原因として、VAL の物理学的特性に起因した吸収過程における個体内及び個体間変動が影響したものと推察され、国内 1104 試験の V80/A5mg 投与時における VAL の C_{max} の個体内変動は 46%であり、併用投与時に対する配合剤投与時の C_{max} 比の平均値の差 14%よりも大きいものであったことも考えると、BE 試験を再実施したとしても、BE の基準範囲を満たさない結果になる可能性は否定できないと考える。

本剤の場合、国内 1301 及び 1302 試験では、VAA489 錠を使用して有効性及び安全性の検討を行っている。これらの試験において本剤の降圧効果及び安全性が確認されており、VAL 含量の異なる各用量を投与したときの降圧度の違いは、VAL の曝露量の違いほど急峻ではなく、血中 VAL 濃度-反応曲線の関係は比較的緩やかなものであると推測された。本剤は長期にわたって投与される薬剤であり、ARB である VAL は一般に反復投与により持続的な降圧効果を示すことが知られており、その降圧効果には血中濃度の維持が重要であり、吸収速度である C_{max} は重要ではないとされている（Csajka C et al. *Clin Pharmacokinet* 41: 137-52, 2002）。V80/A5mg 錠投与後の VAL の AUC_{0-48h} は併用投与時と生物学的に同等であることが示されており、VAL の C_{max} が併用投与時と比べてわずかに低いとしても、その差が有効性及び安全性に直ちに影響するとは考えられない。したがって、各市販製剤の単剤併用から本剤に切り替えて使用したとしても同様に持続的な降圧効果が得られるものと考えられる。

以上より、V80/A5mg 錠の BE 試験の再実施が意義のあるものではなく、V80/A5mg 錠と V80mg+A5mg の BE が BE ガイドラインで求められる基準を満たしていても、各市販製剤の単剤併用から本剤に切り替えて使用される場合を含めて、本剤の臨床使用に問題はなく、さらに何らかの試験を追加して対応する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の高血圧症患者における検証試験において本剤が使用され

ているとはいえ、本剤は、各市販製剤単剤の併用から切り替えて使用されることが重要な臨床的位置付けの一つであることを考えると、併用投与時との降圧効果の非劣性を検証しないのであれば、VAA489錠と各市販製剤単剤併用との間のBEを示す必要があると考える。一方、異なる製剤間のBEについては、現時点ではBEガイドラインに沿って評価する以外の方法はないが、VALの C_{max} の大きな個体間変動はVALの吸収過程の影響が大きいと考えられることから、実施可能な試験規模でBEガイドラインの規定に基づくBEを示すことが困難なことは理解できる。VAA489錠投与時のVALの C_{max} には大きな個体間変動が認められるが、VALを単独投与した際に認められる個体間変動と乖離したものは考えられないこと、VAA489錠の溶出挙動はVAL単独と類似しており、製剤上の問題は示唆されていないことから、BEガイドラインの規定に基づくBEが示されないことが臨床的に大きな問題になるとは考えないが、同用量の単剤併用から切り替えたときのBEが保証されていない配合剤が臨床現場に届けられることの是非及び臨床現場に本剤を提供する際の注意喚起の必要性については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、VALとAML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、VAA489錠等の薬物動態を検討した国内外の臨床試験計3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) 健康成人における薬物動態

1) 単回及び反復投与試験 (海外2101試験、添付資料5.3.3.1-2 (参考資料))

外国人健康成人を対象に、18例にV80/A5mg (外国製剤) を単回投与したとき、及び7例に9日間反復投与したときの薬物動態が検討された。単回及び反復投与9日目のVALの C_{max} は $1,997.2 \pm 1,088.7$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $1,902.9 \pm 1,192.7$ ng/mLであり、単回投与時の AUC_{0-24h} 及び反復投与9日目の AUC_{tau} (投与間隔におけるAUC) は $12,438.3 \pm 6,379.5$ 及び $10,601.3 \pm 6,023.8$ ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.7 ± 2.5 及び 8.6 ± 2.6 時間、 t_{max} の中央値は3及び3時間であり、AMLの C_{max} は 2.5 ± 0.6 及び 7.8 ± 3.2 ng/mL、 AUC_{0-24h} 及び AUC_{tau} は 40.6 ± 8.1 及び 148.3 ± 62.3 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 47.0 ± 8.7 及び 45.4 ± 7.3 時間、 t_{max} の中央値は6及び6時間であった。

2) 製剤間のVALの薬物動態の比較 (国内VAL489B1101試験、添付資料5.3.3.4-1 (参考資料))

日本人健康成人男性24例を対象に、VAL 80mg錠、VAL 80mgカプセル及びVAL 160mgカプセルを空腹時単回経口投与する3期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間:3日以上)。

VAL 80mg錠、VAL 80mgカプセル及びVAL 160mgカプセル投与時のVALの C_{max} は、 $3,229 \pm 1,160$ 、 $1,918 \pm 731$ 及び $3,884 \pm 1,611$ ng/mL、 AUC_{0-24h} は $19,438 \pm 6,779$ 、 $12,548 \pm 4,528$ 及び $25,525 \pm 9,208$ ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 4.6 ± 0.9 、 5.3 ± 1.0 及び 5.0 ± 0.8 時間、 t_{max} の中央値は3、4及び4時間であった。

(2) VALとAMLの薬物相互作用

1) 海外 37 試験 (添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 1994 年 4 月～8 月)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、VAL 160mg カプセル単独及び AML 5mg 錠単独、並びに VAL 160mg カプセル及び AML 5mg 錠併用を空腹時単回経口投与する 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。

VAL 及び VAL と AML の併用投与時における VAL の C_{max} は $2,307 \pm 1,024$ 及び $2,269 \pm 1,571$ ng/mL、 AUC_{0-48h} は $17,750 \pm 8,719$ 及び $17,993 \pm 12,228$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 5.4 ± 1.9 及び 6.2 ± 3.1 時間、 t_{max} の中央値は 4 及び 3 時間であり、VAL と AML の併用投与時に対する VAL 単独投与時の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.69～1.04 及び 0.81～1.07 であった。

また、AML 及び VAL と AML の併用投与時における AML の C_{max} は 3.37 ± 0.94 及び 3.54 ± 0.65 ng/mL、 AUC_{0-168h} は 189 ± 43 及び 192 ± 43 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 52.3 ± 11.5 及び 60.1 ± 30.9 時間、 t_{max} の中央値は 9 及び 8 時間であり、VAL と AML の併用投与時に対する AML 単独投与時の C_{max} 及び AUC_{0-168h} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.98～1.16 及び 0.96～1.08 であった。

< 審査の概要 >

本剤投与時には常に VAL と AML の二つの有効成分が同時に投与されるが、両有効成分の薬物相互作用については、VAL の既承認時資料として提出された、外国人を対象として VAL 160mg のカプセル剤が使用された海外 37 試験の成績しか提出されていない。機構は、当該試験成績から、本剤を日本人に投与したときの薬物相互作用が推定可能であるか検討することとし、海外 37 試験では VAL 単独投与時と比較して AML 併用投与時の VAL の C_{max} に低下傾向がみられたことから、国内外における VAL の薬物動態の違い、VAL 製剤の違い、VAL と AML の用量比の違い等を踏まえ、日本人に本剤を投与したときの VAL と AML 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。海外 37 試験は BE の基準 (比の 90%信頼区間 0.80～1.25) に従って相互作用を評価することを意図したものではないため、被験者数が 12 例と少なく、VAL の薬物動態は変動が大きいことから C_{max} に関しては単独投与時と比較した併用投与時の比の信頼区間の下限が 0.80 を下回ったが、AUC に関しては AML 併用による影響は認められず、当該試験では VAL と AML の間に薬物動態学的相互作用はないと判断された。VAL 及び AML の薬物動態特性からも、VAL は代謝される割合が低く、主に胆汁を介して糞中排泄されること、一方、AML は主に CYP3A4 により代謝され、尿中排泄されることから、両薬剤間に体内挙動における相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

海外 37 試験はカプセル剤を使用した試験であったこと、及び検討した VAL と AML の用量比は申請用量である V80/A5mg とは異なっていたことから、BE 試験 (国内 1101、1102 及び 1104 試験) における VAA489 錠投与時及び VAL と AML の併用投与時の薬物動態パラメータ値と、過去の臨床試験での VAL 錠単独投与時の値を比較した。3 用量 (V80/A5、V80/A2.5 及び V40/A5mg) のいずれにおいても、VAA489 錠投与時と VAL 及び AML の併用投与時における VAL の薬物動態パラメータ値は、過去の試験の VAL 80mg 錠及び VAL 40mg 錠単独投与時の値と同程度であった。したがって、AML 併用時と非併用時で VAL の C_{max} 及び AUC_{0-48h} に差は認められず、海外 37 試験と同様、AML 併用による影響はないものと考えられた。また、既承認時のデータ等では VAL 及び AML の薬物動態に人種差は認められておらず、上記の通り、国内 BE 試験における日本人被

験者での VAA489 錠及び VAL 錠の成績の比較においても外国人被験者の海外 37 試験と同様に AML 併用による影響は認められなかった。さらに、VAL 160mg は VAL の薬物動態に線形性が認められる用量範囲内であり、用量比が相互作用に及ぼす影響はないと考えられた。以上より、日本人に VAA489 錠を投与した場合、VAL と AML の間に薬物動態学的相互作用が生じるとは考えられず、VAL の薬物動態に AML 併用による影響はないと判断した。

機構は、以下のように考える。既承認の薬剤の配合剤を申請するにあたり、配合成分同士の薬物相互作用を厳密に評価するためには、日本人を対象に VAL 80mg 錠と AML 5mg 錠の薬物相互作用試験を実施するべきであったと考えるが、海外 37 試験成績及び申請者の説明より、VAL と AML との間に臨床上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、国内で実施されたバイオアベイラビリティ試験 1 試験、BE 試験 3 試験、第Ⅲ相試験 2 試験及び海外で実施された薬物動態試験 1 試験の計 7 試験の成績が提出された (BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照)。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 国内第 I 相試験

1) 食事の影響試験 (国内 1105 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 20 年 月 月)

空腹時及び食後投与時における V80/A5mg 錠の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、V80/A5mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：14 日以上)。V80/A5mg 錠投与を受けた全例が安全性解析対象集団とされた。なお、有害事象の発現により 1 例が治験を中止したため、空腹時投与期に V80/A5mg 錠投与を受けたのは 17 例であった。

有害事象は、空腹時投与期で 5.9% (1/17 例)、食後投与期で 11.1% (2/18 例) に認められ、その内訳は、血中アミラーゼ増加・リパーゼ増加 (空腹時投与期 1 例)、心房細動 (食後投与期 1 例)、胃腸炎 (食後投与期 1 例) であった。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査等に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2) V40/A5mg 錠と V40mg+A5mg の BE 試験 (国内 1101 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

V40/A5mg 錠と V40mg+A5mg の BE、並びに V40/A5mg 錠投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、V40/A5mg 錠及び V40mg+A5mg を単回経口投与する非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：14 日以上)。全例が治験を完了し、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、V40/A5mg 錠投与期に 28.1% (9/32 例)、V40mg+A5mg 投与期に 18.8% (6/32 例) で認められ、主な有害事象 (いずれかの投与期で 2 例以上) は、頭痛 (V40/A5mg 錠：5 例及び V40mg+A5mg：2 例、以下同順)、腹痛 (1 例及び 2 例)、下痢 (2 例及び 2 例)、咽喉紅斑 (2 例及び 0 例)、咽喉頭疼痛 (2 例及び 0 例) であった。臨床検査値、身体検査等に臨床上問題となる変動は認められなかった。

3) V80/A2.5mg錠とV80mg+A2.5mgのBE試験（国内1102試験、添付資料5.3.1.2-2、実施期間20■■年■■月～■■月）

V80/A2.5mg錠とV80mg+A2.5mgのBE、並びにV80/A2.5mg錠投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性32例を対象に、V80/A2.5mg錠及びV80mg+A2.5mgを単回経口投与する非盲検2群4期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14日以上）。全例が治験を完了し、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、V80mg+A2.5mg投与期に1例（血中ブドウ糖増加）認められた。バイタルサイン、身体検査等に臨床上問題となる変動は認められなかった。

4) V80/A5mg錠とV80mg+A5mgのBE試験（国内1104試験、添付資料5.3.1.2-3、実施期間20■■年■■月～■■月）

V80/A5mg錠とV80mg+A5mgのBE、並びにV80/A5mg錠投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性32例を対象に、V80/A5mg錠及びV80mg+A5mgを単回経口投与する非盲検2群4期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14日以上）。全例が治験を完了し、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、V80/A5mg投与期に28.1%（9/32例）、V80mg+A5mg投与期に18.8%（6/32例）で認められ、主な有害事象（いずれかの投与期に2例以上）は血圧低下（V80/A5mg錠：4例及びV80mg+A5mg：2例、以下同順）、咽喉頭疼痛（2例及び0例）であった。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査等に臨床上問題となる変動は認められなかった。

(2) 海外第I相試験（海外37試験、添付資料5.3.3.1-1、実施期間19■■年■■月～■■月）

VALとAMLの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人男性20例を対象に、VAL160mgカプセル単独及びAML5mg錠単独、並びにVAL160mgカプセル及びAML5mg錠併用を空腹時単回経口投与する非盲検6群3期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14日以上）。治験薬を投与された全例が安全性解析対象集団とされた。なお、同意撤回2例、有害事象の発現1例、治験実施計画書からの逸脱1例、コンプライアンスの低下1例、管理上の理由1例が治験を中止したため、VALとAMLの併用投与を受けたのは16例、VALの投与を受けたのは17例、AMLの投与を受けたのは16例であった。

有害事象は、VALとAMLの併用投与期に50.0%（8/16例）、VAL投与期に11.8%（2/17例）、AML投与期に31.3%（5/16例）で認められ、主な有害事象（いずれかの投与期で2例以上）は、悪心（VALとAMLの併用：2例、VAL：1例及びAML：0例、以下同順）、腹痛（2例、0例及び1例）、胸痛（0例、0例及び2例）、嘔吐（2例、0例及び0例）であった。VAL投与期に有害事象の発現により治験を中断した1例以外は、いずれも軽度から中等度であった。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査等に臨床上問題となる変動は認められなかった。

(3) 国内第III相試験（1301試験、添付資料5.3.5.1-1、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

VAA489錠による降圧作用がVAL錠、AML錠及びプラセボより優れていることを検証する目的で、日本人本態性高血圧症患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験が国内73施設で実施された（目標症例数：各群156例、計1,404例）。4週間の観察期の後、8週間の治療期にプラセボ、VAL40mg錠、VAL80mg錠、AML2.5mg錠、AML5mg錠、V40/A2.5mg錠、V40/A5mg錠、

V80/A2.5mg 錠及び V80/A5mg 錠が 1 日 1 回午前 8 時頃に経口投与された。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の本態性高血圧症外来患者で、観察期開始時 (Visit 1) において平均坐位拡張期血圧 (以下、MSDBP) が 110mmHg 未満、平均坐位収縮期血圧 (以下、MSSBP) が 180mmHg 未満、観察期開始 2 週間後 (Visit 2) において MSDBP が 90mmHg 以上かつ 110mmHg 未満、MSSBP が 180mmHg 未満、治療期開始時 (Visit 3) において MSDBP が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満、MSSBP が 180mmHg 未満で、かつ Visit 2 と Visit 3 の MSDBP の差が 10mmHg 以下とされた。

観察期に組み入れられた 2,231 例のうち、1,474 例が治療期に移行し、重複登録の 6 例を除いた、1,468 例 (プラセボ群 166 例、VAL 40mg 群 169 例、VAL 80mg 群 163 例、AML 2.5mg 群 161 例、AML 5mg 群 161 例、V40/A2.5mg 群 159 例、V40/A5mg 群 167 例、V80/A2.5mg 群 160 例及び V80/A5mg 群 162 例、以下同順) が主要な有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治療期中止症例は 67 例 (各群、18、10、9、7、10、5、3、3 及び 2 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現 (28 例)、同意撤回 (15 例)、効果不十分 (12 例)、治験実施計画書からの逸脱 (10 例) であった。

有効性の主要評価項目である、8 週間投与時 (最終評価時) の MSDBP の治療期開始時 (ベースライン) からの変化量は表 1 の通りであった。AVE 検定 (Hung HM et al. *Biometrics* 49: 85-94, 1993, Hung HM *Statistics in Medicine* 19: 2079-87, 2000) により、VAA489 の MSDBP 変化量が VAL 単独及び AML 単独より大きいことを確認した上で、VAA489 各用量群とそれに対応する VAL 及び AML の各単独群の MSDBP 変化量について対比較したところ、いずれの用量の VAA489 群においても、対応する VAL 及び AML の単独群との間に有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$ 、ベースライン値を共変量とし、投与群及び施設を要因とした共分散分析、以下同様)。なお、各実薬投与群における MSDBP 変化量とプラセボ群における MSDBP 変化量の間には有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$)。

副次評価項目である、最終評価時の MSSBP のベースラインからの変化量は表 1 の通りであった。AVE 検定により、VAA489 の MSSBP 変化量が VAL 単独及び AML 単独より大きいことを確認した上で、VAA489 各用量群とそれに対応する VAL 及び AML の各単独群の MSSBP 変化量について対比較したところ、いずれの用量の VAA489 群においても、対応する VAL 及び AML の単独群との間に有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$)。なお、各実薬投与群における MSSBP 変化量とプラセボ群における MSSBP 変化量の間には有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$)。

表 1 : 最終評価時の MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量 (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=166)	-4.8 (0.61)	-4.8 (0.68)	-4.4 (0.86)	-4.7 (1.04)
VAL 40mg (N=169)	-8.5 (0.60)	-8.4 (0.61)	-9.3 (0.85)	-9.2 (0.82)
VAL 80mg (N=163)	-8.8 (0.61)	-8.7 (0.65)	-9.5 (0.87)	-10.0 (0.97)
AML 2.5mg (N=161)	-10.3 (0.61)	-10.3 (0.59)	-13.6 (0.87)	-13.3 (0.96)
AML 5mg (N=161)	-13.4 (0.61)	-13.3 (0.59)	-16.6 (0.87)	-16.9 (0.91)
V40/A2.5mg (N=159)	-13.5 (0.62)	-13.5 (0.57)	-16.7 (0.88)	-16.5 (0.93)
V40/A5mg (N=167)	-16.5 (0.60)	-16.5 (0.55)	-22.0 (0.86)	-21.7 (0.94)
V80/A2.5mg (N=160)	-12.6 (0.62)	-12.6 (0.62)	-16.9 (0.88)	-16.6 (0.91)

V80/A5mg (N=162)	-17.0 (0.61)	-17.0 (0.63)	-22.9 (0.87)	-23.6 (0.93)
------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

SE：標準誤差

*投与群及び施設を要因とし、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

副次評価項目である、最終評価時のレスポonder率（MSDBPが90mmHg未満に低下又はベースラインから10mmHg以上低下した被験者の割合）、血圧コントロール率（MSDBPが90mmHg未満かつMSSBPが140mmHg未満に低下した被験者の割合）及び拡張期血圧コントロール率（MSDBPが90mmHg未満に低下した被験者の割合）は表2の通りであった。いずれの項目についても、VAA489投与群と、それぞれ対応する単独群及びプラセボ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としたロジスティック回帰分析（レスポonder率及び拡張期血圧コントロール率に関する解析ではcentered-baseline MSDBPを共変量として含むモデルを採用））。

表2：最終評価時のレスポonder率、血圧コントロール率及び拡張期血圧コントロール率（CTD一部改変）

	レスポonder率 % (n/N)	血圧コントロール率 % (n/N)	拡張期血圧コントロール率 % (n/N)
プラセボ	36.1 (60/166)	18.7 (31/166)	31.9 (53/166)
VAL 40mg	52.1 (88/169)	33.1 (56/169)	46.2 (78/169)
VAL 80mg	47.9 (78/163)	30.1 (49/163)	41.1 (67/163)
AML 2.5mg	62.1 (100/161)	41.0 (66/161)	55.3 (89/161)
AML 5mg	74.5 (120/161)	57.1 (92/161)	67.1 (108/161)
V40/A2.5mg	77.4 (123/159)	55.3 (88/159)	67.3 (107/159)
V40/A5mg	88.0 (147/167)	75.4 (126/167)	82.6 (138/167)
V80/A2.5mg	80.6 (129/160)	59.4 (95/160)	72.5 (116/160)
V80/A5mg	86.4 (140/162)	72.2 (117/162)	80.9 (131/162)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群で36.1%（60/166例）、VAL 40mg群で33.7%（57/169例）、VAL 80mg群で35.0%（57/163例）、AML 2.5mg群で31.7%（51/161例）、AML 5mg群で31.1%（50/161例）、V40/A2.5mg群で40.3%（64/159例）、V40/A5mg群で37.1%（62/167例）、V80/A2.5mg群で33.1%（53/160例）及びV80/A5mg群で29.6%（48/162例）であった。いずれかの群で2%以上に発現した有害事象を表3に示す。

表3：有害事象の発現割合（いずれかの群で2%以上に発現）（CTD一部改変）

	プラセボ N=166	VAL 40mg N=169	VAL 80mg N=163	AML 2.5mg N=161	AML 5mg N=161	V40/A2.5mg N=159	V40/A5mg N=167	V80/A2.5mg N=160	V80/A5mg N=162
総発現割合	36.1 (60)	33.7 (57)	35.0 (57)	31.7 (51)	31.1 (50)	40.3 (64)	37.1 (62)	33.1 (53)	29.6 (48)
鼻咽頭炎	10.2 (17)	13.6 (23)	11.7 (19)	7.5 (12)	7.5 (12)	10.7 (17)	12.0 (20)	5.6 (9)	8.6 (14)
血中CK増加	1.2 (2)	1.8 (3)	3.7 (6)	1.2 (2)	2.5 (4)	3.1 (5)	2.4 (4)	1.9 (3)	2.5 (4)
γ-GTP増加	1.2 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.2 (2)	2.5 (4)	1.9 (3)	0.6 (1)	2.5 (4)	1.9 (3)
頭痛	1.2 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)	1.2 (2)	2.5 (4)	1.3 (2)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.2 (2)
血圧上昇	3.0 (5)	1.8 (3)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	2.5 (4)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)

% (例数)

CK：クレアチンキナーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は治療期に5例で認められ、その内訳は、プラセボ群2例（急性腎盂腎炎、潰

瘍性角膜炎)、AML 2.5mg 群 1 例 (上室性頻脈)、V40/A5mg 群 1 例 (胃腸炎) 及び V80/A2.5mg 群 1 例 (圧迫骨折) であった。このうち AML 2.5mg 群の上室性頻脈では治験薬の投与が中止され、治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治療期完了又は中止後の追跡調査で報告された重篤な有害事象は 3 例で認められ、その内訳は、AML 5mg 群 1 例 (胸痛)、V40/A5mg 群 1 例 (脳梗塞) 及び V80/A5mg 群 1 例 (緩徐進行性 1 型糖尿病の悪化及び糖尿病性ケトアシドーシス) であった。このうち V80/A5mg 群の緩徐進行性 1 型糖尿病の悪化及び糖尿病性ケトアシドーシスは治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例は認められなかった。

有害事象発現による投与中止例はプラセボ群 6 例 (血圧上昇 5 例、潰瘍性角膜炎)、VAL 40mg 群 3 例 (血圧上昇 2 例、頭位性回転性めまい)、VAL 80mg 群 4 例 (消化性潰瘍・逆流性食道炎、動悸、発疹、難聴)、AML 2.5mg 群 2 例 (上室性頻脈、血圧上昇)、AML 5mg 群 3 例 (発疹、高血圧、血圧上昇)、V40/A2.5mg 群 2 例 (発疹、心房細動)、V40/A5mg 群 2 例 (動悸、胃腸炎) 及び V80/A5mg 群 1 例 (成人潜在性自己免疫性糖尿病) であった。

臨床検査値異常変動について、いずれかの群で 1%以上認められた事象は、表 4 の通りであった。

表 4：臨床検査値異常変動割合 (いずれかの群で 1%以上に発現) (CTD 一部改変)

	プラセボ N=166	VAL 40mg N=169	VAL 80mg N=163	AML 2.5mg N=161	AML 5mg N=161	V40/A2.5mg N=159	V40/A5mg N=167	V80/A2.5mg N=160	V80/A5mg N=162
BUN の 50% を超える増加	1.8 (3)	5.3 (9)	3.1 (5)	2.5 (4)	5.0 (8)	2.5 (4)	7.8 (13)	3.8 (6)	4.9 (8)
白血球数の 50%を超える 増加	1.8 (3)	3.6 (6)	0.6 (1)	1.2 (2)	1.9 (3)	3.2 (5)	2.4 (4)	2.5 (4)	3.1 (5)
K の 20%を超 える増加	2.4 (4)	3.0 (5)	1.2 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.2 (2)	5.0 (8)	2.5 (4)
CK の 300% を超える増加	0.6 (1)	1.2 (2)	1.8 (3)	1.2 (2)	1.2 (2)	1.9 (3)	1.2 (2)	0.6 (1)	1.9 (3)
総ビリルビン の 100%を超 える増加	3.6 (6)	1.8 (3)	3.7 (6)	3.1 (5)	1.2 (2)	1.3 (2)	1.8 (3)	4.4 (7)	1.2 (2)
ALT の 150% を超える増加	2.4 (4)	1.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (2)	1.3 (2)	0.6 (1)	1.9 (3)	0.6 (1)
白血球数の 50%を超える 減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (2)	1.3 (2)	0.6 (1)
AST の 150% を超える増加	1.2 (2)	1.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)
K の 20%を超 える減少	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)

% (例数)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(4) 国内長期投与試験 (国内 1302 試験、添付資料 5.3.5.2-4、実施期間 20 年 月～20 年 月)

V80/A5mg 錠を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する目的で、日本人本態性高血圧症患者を対象に、非盲検非対照試験が国内 34 施設で実施された (目標症例数：400 例)。

主な組入れ基準は、国内 1301 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 が 90mmHg 未満かつ MSSBP が 140mmHg 未満と定義）が確認された患者、並びに、MSDBP が 90mmHg 以上又は MSSBP が 140mmHg 以上で十分な血圧コントロールが確認されなかった患者であっても、MSDBP が 100mmHg 未満かつ MSSBP が 160mmHg 未満である患者で、治験責任医師又は治験分担医師が当該患者にとって血圧コントロールの程度が許容範囲内であると判断した場合等とされた。

VAL 及び AML の単剤投与期 2 週間、VAA489 治療期 52 週間、追跡調査期 1 週間が設けられ、単剤投与期に、被験者は VAL 80mg 錠又は AML 5mg 錠のいずれかにランダム化され、非盲検下で 1 日 1 回 2 週間投与された。VAA489 治療期では、単剤投与期終了後、血圧コントロールが不十分（MSDBP が 85mmHg 以上又は MSSBP が 130mmHg 以上）な被験者に対し、V80/A5mg 錠 1 錠が 1 日 1 回 52 週間投与された。また、V80/A5mg 錠投与 4 週間以降は、血圧コントロールが不十分（MSDBP が 90mmHg 以上又は MSSBP が 140mmHg 以上）な場合、利尿薬の追加投与が可能とされた。追跡調査期は、治験薬投与が中止されたことによる影響の有無が確認された。

国内 1301 試験を完了し、国内 1302 試験に組み入れられた被験者は 403 例であった。そのうち、単剤投与期を完了し、VAA489 治療期に V80/A5mg 錠を少なくとも 1 回投与された 365 例が継続投与対象集団とされ、有効性評価及び安全性評価の解析対象とされた。また、試験期間中いずれかの時点で利尿薬を併用した症例の割合は 9.3%（34/365 例）であった。継続投与対象集団のうち、31/365 例（8.5%）が治験を中止し、334 例が治験薬の投与を完了した。V80/A5mg 投与時の中止の理由は、有害事象の発現（13 例）、同意撤回（7 例）、治験実施計画書からの逸脱（6 例）、追跡不能（3 例）であり、利尿薬追加投与時の中止の理由は、有害事象の発現（2 例）であった。

有効性について、MSDBP のベースラインからの変化量の推移を図 1 に示す。ベースライン（国内 1301 試験の治療期開始時）の MSDBP（平均値±標準偏差、以下同様）は、V80/A5mg 投与集団（331 例）で 98.6±3.58mmHg、利尿薬追加投与集団（34 例）で 102.3±4.64mmHg であり、最終評価時（54 週）のベースラインからの変化量は V80/A5mg 投与集団で -19.6±7.89mmHg、利尿薬追加投与集団で -19.9±7.97mmHg であった。

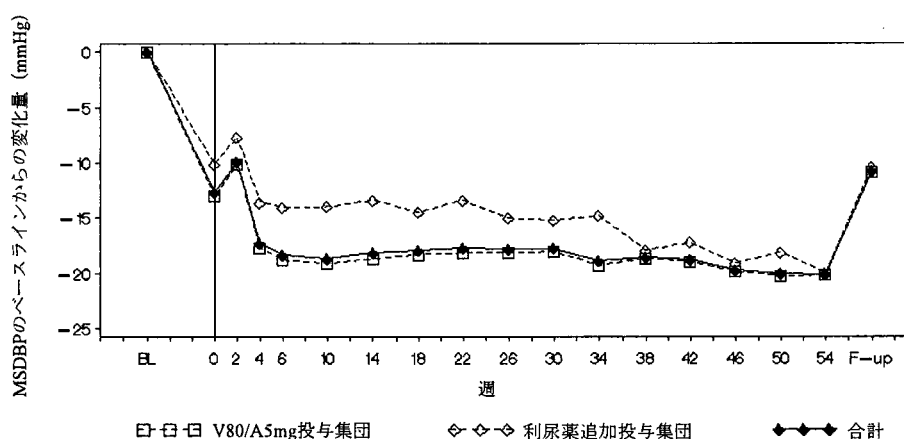


図 1 : MSDBP のベースラインからの変化量推移

MSSBP のベースラインからの変化量について、ベースラインの MSSBP は V80/A5mg 投与集団で 151.3±10.81mmHg、利尿薬追加投与集団で 157.5±10.31mmHg であり、最終評価時（54 週）

のベースラインからの変化量は V80/A5mg 投与集団で -24.9±13.46mmHg、利尿薬追加投与集団で -28.5±11.78mmHg であった。また、レスポonder率 (MSDBP が 90mmHg 未満に低下した又はベースラインから 10mmHg 以上低下した被験者の割合)、血圧コントロール率 (MSDBP が 90mmHg 未満かつ MSSBP が 140mmHg 未満に低下した被験者の割合)、拡張期血圧コントロール率 (MSDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合) については表 5 の通りであった。

表 5：最終評価時のレスポonder率、血圧コントロール率及び拡張期血圧コントロール率 (継続投与対象集団)
(CTD 一部改変)

	レスポonder率 % (n/N)	血圧コントロール率 % (n/N)	拡張期血圧コントロール率 % (n/N)
全体	93.7 (342/365)	85.5 (312/365)	91.5 (334/365)
V80/A5mg 投与集団	94.0 (311/331)	85.8 (284/331)	92.1 (305/331)
利尿薬追加投与集団	93.7 (31/34)	82.4 (28/34)	85.3 (29/34)

安全性について、有害事象の発現割合は、全体で 75.9% (277/365 例)、V80/A5mg 投与時で 73.4% (268/365 例)、利尿薬追加投与時で 52.9% (18/34 例) であった。全体で 2%以上に発現した有害事象を表 6 に示す。

表 6：有害事象の発現割合 (全体で 2%以上に発現) (CTD 一部改変)

	全体 N=365 % (n)	V80/A5mg 投与時* N=365 % (n)	利尿薬追加投与時* N=34 % (n)
総発現割合	75.9 (277)	73.4 (268)	52.9 (18)
鼻咽頭炎	31.0 (113)	29.6 (108)	20.6 (7)
咽頭炎	4.4 (16)	4.4 (16)	2.9 (1)
背部痛	4.1 (15)	4.1 (15)	0.0 (0)
上気道の炎症	4.1 (15)	3.8 (14)	2.9 (1)
血中 CK 増加	3.3 (12)	3.3 (12)	0.0 (0)
挫傷	3.0 (11)	3.0 (11)	0.0 (0)
ALT 増加	2.7 (10)	2.7 (10)	0.0 (0)
γ-GTP 増加	2.5 (9)	2.2 (8)	2.9 (1)
胃腸炎	2.2 (8)	2.2 (8)	0.0 (0)
発疹	2.2 (8)	2.2 (8)	0.0 (0)
肝機能異常	2.2 (8)	2.2 (8)	0.0 (0)
高脂血症	2.2 (8)	1.9 (7)	2.9 (1)

*実際に投与された治療法別 (有害事象発現日の前日に投与された薬剤が V80/A5mg の場合又は V80/A5mg と利尿薬の併用の場合) に集計

重篤な有害事象は、V80/A5mg 投与時に 8 例 (副腎新生物、狭心症、足関節部骨折、脛骨骨折、小脳梗塞及び腎新生物、切除不能な膀胱癌、静脈瘤、小脳梗塞)、利尿薬追加投与時で 1 例 (足関節部骨折) に認められた。このうち、V80/A5mg 投与時の副腎新生物及び小脳梗塞は、治験薬との因果関係が否定されなかった。副腎新生物が定期検査で発見された被験者は、クッシング症候群と診断され、これは副腎新生物に続発するものと考えられた。副腎新生物が良性か悪性であるかの判断はできず、VAL 及び AML の安全性プロファイルに基づくと治験薬との関連がある可能性は低いと考えられるものの、完全には否定できないと治験責任医師により判断された。小脳梗塞を発現した被験者は、高脂血症及び心肥大を合併し、本事象発現時に 75 歳と高齢であったこ

と、約1年間治験薬が投与されており偶発的に発現した可能性は高いが、治験薬投与期間中に小脳梗塞が発現していることを考慮すると、治験薬との関連は完全には否定できないと治験責任医師により判断された。また、3例の被験者が骨折を発現したが、いずれの事象も血圧の低下に伴う転倒とは関連なかった。死亡例は認められなかった。

有害事象の発現による投与中止例は、V80/A5mg 投与時に13例（小脳梗塞2例、足関節部骨折、血圧低下及び浮動性めまい、狭心症、脛骨骨折、切除不能な腓癌、ビタミンB12欠乏性貧血、浮動性めまい、耳鳴、心房細動、歯肉炎、慢性糸球体腎炎）、利尿薬追加投与時に1例（足関節部骨折）であった。

血液学的検査で、集中測定機関が設定した基準範囲内から基準範囲下限を超えて低下した被験者の割合が10%以上であった項目とその発現割合は、赤血球数14.0%（51/365例）、ヘモグロビン12.3%（45/365例）、ヘマトクリット11.5%（42/365例）であった。これらの項目に関連する有害事象として報告された事象は、貧血4例及びビタミンB12欠乏性貧血1例であった。血液生化学検査で、集中測定機関が設定した基準範囲内から基準範囲上限を超えて上昇した被験者の割合が10%以上であった項目とその発現割合は、総コレステロール23.3%（85/365例）、 γ -GTP16.2%（59/365例）、ALT15.6%（57/365例）、CK15.6%（57/365例）、尿酸14.0%（51/365例）及びAST12.3%（45/365例）であった。VAA489治療期のいずれかの時点で、臥位から立位への体位変換時における収縮期血圧20mmHg以上の低下又は拡張期血圧10mmHg以上の低下（以下、起立性の血圧の変動）が認められた患者の割合は、11.8%（43/363例）であり、うち8例で、起立性の血圧の変動が2回以上認められた。心電図でみられた有害事象は、上室性期外収縮、心室性期外収縮及びウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群が各1例であった。このうち、心室性期外収縮及びウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの事象も重症度は軽度であり、特に処置を要することなく治験は継続された。

<審査の概要>

(1) 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。VALとAMLの併用意義を薬理学的観点からみると、有効性について、AMLが交感神経を活性化することにより、ノルエピネフリンの血漿中濃度が上昇した結果、レニン-アンジオテンシン系（以下、RAS）が亢進してAIIの産生が増え、血圧調節におけるRASへの依存度が増大するため、VALの降圧効果が増強されるものと考えられる（大蔵ら *血圧* 12: 1060-4, 2005、Grassi G *J Hypertens* 19: 1713-6, 2001）。安全性について、AMLの動脈拡張作用に伴って末梢での体液浸出が亢進するため、末梢性浮腫を発現する場合があるが、VALは静脈拡張作用に伴って毛細血管内腔血圧を正常化し、末梢での体液浸出を抑制するため、VALを併用することでAMLによる末梢性浮腫の発現を抑制することが期待できる（Fogari R et al. *J Hum Hypertens* 21: 220-4, 2007、Philipp T et al. *Clin Ther* 29: 563-80, 2007）。したがって、VALとAMLは、効果的な降圧効果の増強と副作用の軽減が期待できる合理的な組合せといえる。臨床的には、高血圧治療ガイドライン2004（日本高血圧学会編、以下、JSH2004）で、推奨される併用療法の組合せの一つとしてARBとCCBが挙げられている。医療現場での実態をみると、降圧薬の作用機序別の処方率は、CCBが56.1%で最も高く、次いでARBが35.9%であった（藤田ら *Prog Med* 26: 2297-306, 2006）。各クラス中の処方割合をみると、ARBの中でVALが27%、CCBの中でAMLが52%を占めていた（IMSジャパン株式会社、MDI 2008）。

VAL 及び AML の 1 日用量としての処方実態をみると、VAL 80mg の使用が VAL 全体の処方のうち 80.3% (添付資料 5.3.6-5)、AML 5mg の使用が AML 全体の処方のうち 80.9% を占めていた (香本ら *新薬と臨床* 52: 1553-72, 2003)。医師を対象に実施した、配合剤として望む高血圧症治療薬の組合せの調査 (荻原ら *血圧* 10: 936-42, 2003) では、ARB と CCB の組合せが 77.6% で最も高かった。以上のことから、VAL と AML の併用投与は、薬理的、臨床的に極めて意義が高く、配合剤として医療現場での必要性が高い組合せであり、中でも VAL 80mg と AML 5mg の組合せは医療現場での必要性がより高いことが示唆されている。また、配合剤とすることにより、降圧薬の併用投与に比べて服薬薬剤数が少なくなり、患者が薬剤数の増加により感じる抵抗感を緩和できることから、服薬コンプライアンスの向上に伴う血圧コントロールの改善が期待できる。

機構は、以下のように考える。十分な血圧管理を行うために、作用機序の異なる降圧薬を併用することは、合理的であり、ARB と CCB の併用投与は、JSH2004 の改訂版である高血圧治療ガイドライン 2009 (日本高血圧学会編、以下、JSH2009) 及び欧州高血圧学会-欧州心臓病学会高血圧ガイドライン 2007 (ESH-ESC2007) (The Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2007) においても選択肢の一つとされており、実際に広く行われていることから、臨床現場での併用実績が高い ARB 及び CCB を配合剤とすることに一定の臨床的意義はあると考える。本剤の場合、国内臨床試験において、VAL 及び AML の各単剤より高い降圧効果が示されていること、両剤の併用により安全性の懸念が大きく増加することを示すデータはないことから、VAL 80mg 及び AML 5mg を配合剤という形で臨床現場に提供することに科学的合理性はあるものとする。

(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、本剤の治療上の位置付けについて、以下のように説明した。高血圧症治療の基本方針について、JSH2004 では「一般的には低・中等リスクの高血圧であれば単薬で少量より降圧薬治療を開始し、降圧が不十分であれば増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬に変更、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬と併用する。」とされている。また、JSH2009 でも「主要降圧薬のなかから 1 剤を選んで少量から開始する。」「降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。」とされている。本剤はいずれも通常用量範囲内の最大量の VAL 80mg 及び AML 5mg を含有することから、通常用量範囲内の最大量の単剤で降圧効果が不十分な場合に、本剤の使用を検討することが原則であるとする。したがって、VAL 及び AML の各単剤からの切り替えについては、VAL 40mg 又は AML 2.5mg の各単剤を服用している患者は本剤の投与対象とはならず、それぞれ VAL 80mg 又は AML 5mg まで増量しても降圧効果が不十分な患者が V80/A5mg の使用を検討することが原則であるとした。有効性について、国内 1301 試験において、V80/A5mg 群の最終評価時の MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、VAL 80mg 群及び AML 5mg 群のいずれに対しても有意に大きかった (いずれも $p < 0.05$ 、共分散分析)。また、V80/A5mg 群の最終評価時のレスポンス率、血圧コントロール率、拡張期血圧コントロール率についても、VAL 80mg 群及び AML 5mg 群のいずれに対しても有意に大きかった (いずれも $p < 0.05$ 、ロジスティック回帰分析)。国内 1302 試験では、VAL 80mg 又は AML 5mg を 2 週間投与した後、V80/A5mg に切り替えて 2 週間投与した結果、いずれの単独投与から切り替えてもさらなる降圧が認められた。安全性について、国内 1301 試験における VAA489 群の有害事象の発現割合は、プラセボ群、VAL 群及び AML 群と同様であり、試験全体 (1,468 例) における、血圧低下に関連した有害事象の発現割合は、浮動

性めまい 0.5%、血圧低下 0.1%であり、VAA489 の用量との関連はみられなかった。また、国内 1301 試験における、RAS に作用する薬剤で懸念される事象（腎機能障害、高 K 血症、貧血）、及び CCB により懸念される血管拡張作用に関連した事象（浮腫に関連した事象、血管拡張作用によるその他の事象）の発現割合については、VAA489 群とプラセボ群、VAL 群及び AML 群との間に大きな差はなく、VAA489 の用量との関連はみられなかった。以上より、VAL 80mg 又は AML 5mg からの切り替えに問題はないと考えた。

VAL 以外の ARB 単剤又は AML 以外の CCB 単剤からの切り替えの妥当性については、以下のように考える。VAL 及び VAL 以外の ARB であるカンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、ロサルタンカリウム、イルベサルタンの国内での単剤開発時の第Ⅲ相二重盲検群間比較試験の成績より、VAL と VAL 以外の ARB の有効性及び安全性を比較検討した。同一の臨床試験ではないため厳密な比較はできないが、ARB 各単剤は、いずれも同程度の降圧効果を有するものと推察され、また、ARB の薬剤間で安全性に大きな差はないと考えた。AML と AML 以外の CCB のうち使用患者の割合が高かったニフェジピン及びベニジピン塩酸塩、さらに AML の臨床試験で対照薬とされていたニカルジピン塩酸塩の国内での単剤開発時の第Ⅲ相二重盲検群間比較試験の成績より、AML と AML 以外の CCB の有効性及び安全性を比較検討した。同一の臨床試験ではないため厳密な比較はできず、試験毎のばらつきが大きかったが、これらの各 CCB の降圧効果の有効率に意義のある差はないと考えた。また、安全性について、副作用の発現割合は CCB によってばらつきが認められたが、AML の安全性は他の CCB と比べて劣らないものと考えた。以上より、原則として通常用量範囲内での最大量で降圧効果が不十分な患者が、VAL 以外の ARB 各単剤又は AML 以外の CCB 各単剤から本剤に切り替えた場合、本剤の優れた有効性及び安全性が期待できると考えた。

ARB、CCB 以外の降圧薬単剤からの切り替えについては、以下のように考える。降圧薬 1 剤での治療で血圧コントロールが不十分な患者を対象に、ウォッシュアウト期間を設けずに V160/A10mg 又は V160/A5mg を 16 週間投与し、有効性及び安全性を評価した海外 2401 試験の成績では、V160/A10mg 又は V160/A5mg を 8 週間投与した結果、MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量は、前治療薬の種類にかかわらず、大きく異ならなかった。また、国内 1301 試験では VAA489 投与前にプラセボ観察期 4 週間を設けているため、各単剤投与から V80/A5mg に直接切り替えたデータではないが、前治療別の集団で追加解析を実施し、有効性及び安全性を検討したところ、部分集団毎の被験者数は少ないものの、有効性について、V80/A5mg が前治療薬の種類にかかわらず高い降圧効果を有することを否定するものではなく、安全性について、有害事象及び副作用の発現割合と前治療薬の種類に、一定の傾向はみられなかった。したがって、ARB 及び CCB 以外の降圧薬から本剤へ切り替えることは適切と判断した。

以上より、原則として通常用量範囲内での最大量の単剤で降圧効果が不十分な場合では、以下のいずれの場合においても、本剤への切り替えにより優れた有効性及び安全性を示すと考えられた。

- ① VAL 及び AML の各単剤で降圧効果が不十分
- ② VAL 以外の ARB 各単剤及び AML 以外の CCB 各単剤で降圧効果が不十分
- ③ その他の降圧薬で降圧効果が不十分

また、安全性や利便性の問題から他の降圧薬の使用が適さない患者に対して、速やかで確実な降圧効果を得るために本剤に切り替えるという治療機会を残すことが患者の利益に繋がる場合

があることも考慮すると、降圧薬の種類にかかわらず、原則として通常用量範囲内での最大量の単剤で降圧効果が不十分な場合に、単剤増量に比べて副作用の懸念が少なく、併用治療への移行と異なり服薬コンプライアンスを低下させることなく、優れた降圧効果が期待できることから、本剤に切り替えることは適切と考えた。さらに、既に複数の降圧薬を併用している患者に対しては、服薬薬剤数を減らすことで服薬コンプライアンスの向上による血圧コントロールの改善が期待できる。

重症や高リスクの高血圧症患者に対する降圧薬治療について、JSH2004 には、「重症高血圧や高リスク高血圧では初期から併用療法を考慮する。併用薬としては、RA 系抑制薬と利尿薬あるいは Ca 拮抗薬、Ca 拮抗薬（ジヒドロピリジン系）とβ遮断薬あるいは RA 系抑制薬が好ましい組み合わせである。」とされており、ARB と CCB の併用が重症や高リスクの高血圧症患者に対する初期治療の選択肢の一つとして推奨されている。重症や高リスクの高血圧症患者の割合は高くないが、このような患者に対しては急速で確実な降圧が必要とされる場合が想定されることから、重症や高リスクの高血圧症患者に対する第一選択薬としても期待される。

なお、既述の通り、ARB 及び CCB の各薬剤間で有効性及び安全性に大きな差はないと考えられることから、VAL 80mg 以外の ARB 及び AML 5mg 以外の CCB の併用のうち、通常用量範囲内での最大量同士の併用からの切り替えは可能と考える。一方、国内 1301 試験において V80/A5mg 群の降圧効果は、4 用量の VAA489（V40/A2.5mg、V40/A5mg、V80/A2.5mg 及び V80/A5mg）の中で最も大きかったため、ARB と CCB のどちらか一方又は両方が低用量の ARB と CCB の併用から本剤へ切り替えた場合でも、さらなる降圧効果が期待できると考える。また、国内 1301 試験において VAA489 群の安全性プロファイルはプラセボ群、VAL 群及び AML 群と同様であったことから、VAL 80mg 及び AML 5mg 以外の ARB 及び CCB のどちらか一方又は両方が低用量の ARB 及び CCB の併用から本剤へ切り替えた場合、さらなる降圧効果が期待できるとともに、増量に伴う安全性の懸念は少ないと考える。以上より、VAL 80mg 及び AML 5mg 以外の ARB 及び CCB の併用投与から本剤への切り替えは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、VAL 80mg と AML 5mg の併用で治療効果が安定した時点での併用療法から配合剤への切り替え、及び既に VAL 80mg 又は AML 5mg を内服している患者における降圧療法強化のための処方変更において使用されることが基本であり、通常の単剤併用で行われる範囲を超えた新たな処方変更方法を用法・用量に規定して推奨することはできない。すなわち、2つの降圧薬を同時に開始又は変更することは、現時点では、臨床現場において広く一般的に推奨されている投与方法とはいえ、かつ投与対象となる患者の背景によっては、安全性の面から、過度の降圧の懸念も払拭できないことから、VAL 及び AML のいずれの用量も VAL 80mg 及び AML 5mg に達していない VAL 及び AML の併用で降圧効果が不十分な患者、VAL 以外の ARB 各単剤、及び AML 以外の CCB 各単剤で降圧効果が不十分な患者、並びに VAL 以外の ARB 各単剤、及び AML 以外の CCB の併用で降圧効果が不十分な患者は、本剤の一般的な投与対象とは判断できない。同様に、その他の降圧薬で降圧効果が不十分な患者についても、臨床現場において、必ずしも推奨されている一般的な処方選択とはいえないことから、本剤の適切な投与対象とは判断できない。また、重症や高リスクの高血圧症患者に対して第一選択薬として本剤を使用することについては、現時点では、用量調節の途中であり、さらなる用量調節が必要となる可能性が高い初期投与の段階で、併用ではなく配合剤を使用することによって得られるメ

リットが、特に高いとは考え難く、既承認の ARB 配合剤と同様に、「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない」とすることが適切であると考え。なお、JSH2009 では「Ⅱ度以上（160/100mmHg 以上）の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の 2 剤併用から開始してよい」との提言もされているが、各有効成分の各用量を含有する製剤は既に上市されていることから、配合剤を使用しないことが、実質的に患者に不利益をもたらすことはないものとする。本剤の効能・効果を「高血圧症」とすることは妥当と考えるが、投与対象については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 本剤の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本剤の有効成分である VAL 及び AML で承認されている用法は、いずれも「1 日 1 回経口投与」である。さらに、外国人高血圧症患者を対象とした海外 2315 試験で、V80/A5mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの 24 時間自由行動下平均拡張期血圧及び 24 時間自由行動下平均収縮期血圧は、ベースラインに比べて有意に低下し、昼間と夜間のいずれもベースラインから低下した。これらのことから、VAA489 の 1 日 1 回投与で、24 時間にわたる持続的な降圧効果が期待できると考えた。また、国内 1105 試験で VAA489 を食後に投与したところ、VAL の曝露量は空腹時に比べて低下したが、この低下は臨床上問題にならないと考えられ、AML の曝露量は食事の影響を受けなかった。以上より、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、本剤の用法を「1 日 1 回経口投与」と設定した。

申請用量は、国内 1301 試験の成績に基づいて設定した。国内 1301 試験で主要評価項目とした最終評価時における MSDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、V80/A5mg 群で -17.0mmHg であり、4 用量の VAA489（V40/A2.5mg、V40/A5mg、V80/A2.5mg 及び V80/A5mg）の中で効果が最も大きかった。また、V80/A5mg 群では VAL 80mg 群及び AML 5mg 群に比べて優れた降圧効果が確認された。VAA489 群の MSDBP 及び MSSBP は、いずれも投与 2 週間後までに速やかに低下し、投与 2 週間後の MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量（平均値）は、V80/A5mg 群で最も大きく（MSDBP：-15.1mmHg、MSSBP：-21.2mmHg）、投与 2 週間後のレスポonder率、血圧コントロール率及び拡張期血圧コントロール率のいずれについても、V80/A5mg 群で最も高かった（82.1%、66.0%及び 75.9%）。したがって、V80/A5mg は VAA489 の 4 用量の中で早期から最も高い降圧効果を発揮すると判断した。また、最終評価時での MSDBP の低下量について応答曲面解析を実施したところ、VAL、AML、VAA489 のいずれについても正の用量-反応関係が認められた。以上より、有効性については、VAA489 の 4 用量の中で V80/A5mg が最も優れていると判断した。安全性については、有害事象の発現状況が VAA489 のすべての用量でプラセボ、VAL 単独及び AML 単独と同様であり、VAA489 の用量との関連はみられなかった。さらに、上記 (1) で述べたように、併用療法として VAL 80mg 及び AML 5mg の組合せの使用が最も多いと推測されることから、医療現場での必要性も考慮し、本剤の申請用量を V80/A5mg とした。

機構は、国内 1301 試験において、最終評価時の各有効性評価項目（血圧低下量、レスポonder率及び血圧コントロール率）が V80/A5mg 群と V40/A5mg 群で同程度であったことから、その理由を考察した上で、本剤の VAL の配合用量を 40mg でなく 80mg とすることの妥当性を、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1301 試験の主要目的は、VAA489 の降圧効果が VAL 単剤、AML 単剤及びプラセボに比べて優れていることの検証であったため、V80/A5mg と V40/A5mg の各有効性評価項目（血圧低下量、レスポンド率及び血圧コントロール率）の差を統計学的に検討できる試験デザインではなかった。また、実際に国内 1301 試験に組み入れられた患者集団のベースラインの血圧値は比較的 low、両群間の降圧効果の差が現れにくかったことが両群間で同程度の成績になった原因の一つである可能性が考えられた。

本剤の VAL の配合用量として 40mg ではなく 80mg を選択することについては、国内 1301 試験における V80/A5mg と V40/A5mg の有効性及び安全性、及び VAL 単剤の臨床試験成績を比較し、以下のことから妥当と考えた。主要評価項目である最終評価時の MSDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、V40/A5mg 群で-16.5mmHg、V80/A5mg 群で-17.0mmHg であり、降圧効果は V40/A5mg 群より V80/A5mg 群の方が高かった。副次評価項目である、最終評価時における MSSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）についても、V40/A5mg 群で-22.0mmHg、V80/A5mg 群で-22.9mmHg であり、V80/A5mg 群が VAA489 の 4 用量の中で最も大きかった。最終評価時での MSDBP の低下量について応答曲面解析により正の用量-反応関係が示された。また、投与 2 週間後の評価でも、VAA489 投与群での MSDBP 及び MSSBP のベースラインからの変化量（平均値）は、V80/A5mg 群で-15.1mmHg 及び-21.2mmHg と最も大きく、V40/A5mg 群では-13.9mmHg 及び-17.5mmHg であり、V80/A5mg の方が V40/A5mg よりも早期に優れた降圧効果が得られるものと判断した。VAA489 による治療対象は、主に既存の単剤による治療で効果不十分な患者であることから、治療対象には脳・心血管イベントの発症リスクの高い患者が多く含まれると想定され、JSH2009 ではこれらの患者について「心血管病発症リスクが高い患者においては、治療開始後 1-3 か月の間の降圧度の差が疾患発症に影響したという成績があり、数週以内に降圧目標に達することが望ましい。」とされていること等から、薬物治療により速やかな降圧効果を得ることが临床上重要であり、降圧効果の発現時期も考慮することは適切であると考え、投与 2 週間後の有効性も申請用量を選択する根拠の一つとした。以上より、有効性の観点からは、VAL の配合用量として 40mg より 80mg を選択する方が適切であると考えた。一方、安全性について、国内の VAL 単剤開発時の臨床試験成績及び海外での VAL 単剤の用量反応試験成績より、VAL 高用量で安全性が低下する傾向は認められなかった。また、国内 1301 試験における VAA489 群の有害事象及び副作用の発現割合は、VAL の用量にかかわらずプラセボ群と同程度もしくはそれより低かった。以上より、安全性プロファイルについては、VAL の用量との関連はみられなかった。

機構は、国内 1301 試験において、最終評価時の各有効性評価項目（血圧低下量、レスポンド率及び血圧コントロール率）について、V80/A5mg 群と V40/A5mg 群で同程度の成績が得られた理由については不明確であるものの、本剤の位置付けと国内 1301 試験の成績を踏まえた申請者の申請製剤選択に関する説明は受け入れ可能であり、本剤に含まれる各有効成分の用量として、VAL 80mg 及び AML 5mg が選択されたことは妥当と考える。本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意については、本剤の投与対象（2）「本剤の位置付けについて」参照も踏まえ、以下のように規定することが適切であると考え、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

<用法・用量>

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして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>

①以下のバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量に基づき、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

アムロジピンベシル酸塩

・ 高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

②原則として、バルサルタン80mg及びアムロジピン5mgを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

ただし、V80/A5mg錠とV80mg+A5mgのBEの検討で、VALがBEガイドラインで求められる基準を満たしていないことから、VAL 80mg及びAML 5mgを併用している場合やVAL 80mgを服用している場合に使用を検討する位置付けの配合剤が、同用量の単剤併用から切り替えたときのBEを保証されずに臨床現場に届けられることの是非等も専門協議で議論し、最終的に判断したい（「4. (i) 生物薬剤学の概要」参照）。

(4) 安全性について

1) 血圧低下に関連した有害事象について

申請者は、一般的に降圧薬投与時には、降圧作用に基づくめまい、ふらつき等の発現に注意する必要があることから、血圧低下に関連した有害事象として、低血圧、血圧低下、失神、体位性めまい、浮動性めまい及び起立性低血圧の臨床試験における発現状況を評価した。国内1301試験では、血圧低下の有害事象はV80/A5mg群の1例（0.6%）に発現したが、重症度は軽度であり、重篤とはされず、処置なしで治験継続可能であった。浮動性めまいの発現割合は、VAL 40mg群0.6%、VAL 80mg群0%、AML 2.5mg群0.6%、AML 5mg群0%、V40/A2.5mg群2.5%、V40/A5mg群0%、V80/A2.5mg群0.6%、V80/A5mg群0%であった。低血圧、失神、体位性めまい及び起立性低血圧はいずれの群においても発現しなかった。国内1302試験では、浮動性めまいの発現割合は全体で1.9%（7/365例）であった。重症度は4例（1.1%）が軽度であり、3例（0.8%）が中等度であった。軽度のうち3例は、処置なしで治験継続可能であり、

中等度の2例は併用薬の投与により治験継続可能であったが、軽度の1例及び中等度の1例が本事象のため投与を中止した。中等度の1例は、同時に発現した中等度の血圧低下及び本事象により投与中止したが、いずれも重篤とはされず、投与中止後、消失した。体位性めまいの発現割合は全体で0.8% (3/365例)であった。重症度はすべて軽度であり、処置なしで治験継続可能であり、重篤と判断されたものはなかった。血圧低下の発現割合は全体で0.3% (1/365例)であり、重症度は中等度であった。血圧低下を発現した1例は、前述のように中等度の浮動性めまいを同時に発現したが、投与中止により回復し、重篤な有害事象とはされなかった。低血圧、失神及び起立性低血圧は発現しなかった。

機構は、国内臨床試験でみられた本剤の血圧低下に関連した有害事象の発現状況は、有効成分である各単剤と比較して、特に懸念されるような結果ではなく、現時点では、本剤の添付文書(案)における血圧低下に関連する事象についての注意喚起は、各単剤の添付文書の記載に準じたものとするに大きな問題はないと考える。

2) その他の各単剤において懸念される有害事象について

機構は、VAL単剤及びAML単剤のそれぞれに高頻度に発現する可能性のある副作用、及び作用機序等から考えて特徴的と考えられる副作用(VALによる腎機能障害、高K血症及び貧血、並びにAMLによる浮腫及びその他の血管拡張作用に関連する事象等)に関して、国内臨床試験のVAA489群における有害事象の発現頻度や重篤性について、各単剤群と比較した上で、添付文書(案)における注意喚起の必要性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。VAL単剤及びAML単剤のそれぞれに高頻度に発現する可能性のある副作用(ALT増加、AST増加、血中LDH増加、血中尿酸増加に関連した有害事象(血中尿酸増加、高尿酸血症及び痛風性関節炎))、血圧低下に関連した有害事象(低血圧、血圧低下、失神、体位性めまい、浮動性めまい及び起立性低血圧)及び作用機序等から考えて特徴的と考えられる副作用(VALによる腎機能障害、高K血症、貧血、並びにAMLによる浮腫及び血管拡張作用に関連するその他の事象)に関して、国内1301試験のV80/A5mg群における発現頻度と重症度を、VAL群及びAML群と比較した。その結果、VAL群及びAML群と比較して、V80/A5mg群において顕著に発現割合が増加した事象はみられず、重症度が顕著に悪化した事象もみられなかった。V80/A5mg群において、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は発現せず、有害事象を発現した被験者はすべて、適切な薬剤の投与により治験継続可能であるか、もしくは処置なしで治験継続可能であった。また、国内1302試験成績より、V80/A5mgの長期投与によっても、重篤な有害事象は発現せず、有害事象を発現した被験者はすべて、投与中止によって回復するか、適切な薬剤の投与等の処置によって治験継続可能であるか、もしくは処置なしで治験継続可能であった。以上より添付文書においてさらなる注意喚起をする必要性はないと考える。

機構は、国内臨床試験成績では、VAA489投与時に、VAL又はAML単剤投与時と比較して著明に発現リスクの高まる有害事象や、VAA489投与時に特に留意すべき新たな有害事象がみられていないことから、これらの有害事象及び副作用について、現時点では、基本的には両有効成分の単剤の添付文書における注意喚起と同様のものとする事で、差し支えないと判断した。

3) 腎機能障害患者における投与について

VAL の添付文書では、重篤な腎機能障害のある患者は「腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。」とされ、慎重投与の対象とされている。また、AML の添付文書においても、重篤な腎機能障害のある患者は「一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。」とされ、慎重投与の対象とされている。これらを踏まえ、機構は、腎機能障害患者における本剤の投与について、本剤投与時の両成分の薬物動態プロファイル及び国内外の臨床試験における腎機能別の有害事象の発現状況を踏まえて、添付文書（案）で各単剤以上の注意を喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VAL と AML の間に薬物動態学的相互作用が生じないと考えられたことから、VAA489 を腎機能障害患者に投与したときの薬物動態は、VAL 及び AML の各単剤を投与したときのデータに基づいて検討可能であると判断した。中等度及び重度腎機能障害患者に VAL を投与した場合、いずれの薬物動態パラメータについても、腎機能正常患者との間に有意差は認められなかった。VAL は主として胆汁中に未変化体として排泄され、腎排泄は少ないことから、腎機能の低下は血中濃度に大きく影響しないと考えられた。一方、腎機能障害患者に AML を投与した試験で、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、健康被験者と比較して単回投与時でそれぞれ 1.6 及び 1.5 倍、反復投与時でいずれも 1.8 倍となったが、この試験では加齢に伴い AML の曝露量が増加する傾向も認められており、年齢の影響が交絡している可能性があると考えられた（小野山ら *基礎と臨床* 25: 4073-90, 1991）。外国人腎機能障害患者に AML 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験（Doyle GD et al. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 205-8, 1989）では、腎機能障害の程度による AML の薬物動態の差は認められていない。したがって、AML の薬物動態に及ぼす腎機能の影響はほとんどないと判断した。

国内外の臨床試験における腎機能別の有害事象の発現状況は以下の通りであった。国内 1301 試験では腎機能が高度に低下した被験者は組み入れられなかった。国内 1301 試験における腎機能別の有害事象発現割合は、腎機能中等度低下患者（ $30 \leq \text{糸球体ろ過率（以下、GFR）} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）で 39.3%（105/267 例）、腎機能軽度低下患者（ $60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）で 32.7%（352/1,078 例）、腎機能正常患者（ $\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）で 36.6%（45/123 例）であり、腎機能の低下の程度によらず大きな差はなかった。V80/A5mg 群の腎機能別の有害事象発現割合は、腎機能中等度低下患者で 40.5%（17/42 例）、腎機能軽度低下患者で 24.3%（27/111 例）、腎機能正常患者で 44.4%（4/9 例）であった。国内 1302 試験における、腎機能別の有害事象発現割合は、腎機能中等度低下患者で 79.7%（51/64 例）、腎機能軽度低下患者で 74.2%（204/275 例）、腎機能正常患者で 84.6%（22/26 例）であった。海外 2201 試験、海外 2307 試験、海外 2305 試験、海外 2306 試験及び海外 2308 試験では腎機能が高度に低下した被験者は認められず、VAL と AML の併用投与群での腎機能別の有害事象発現割合は、腎機能中等度低下患者で 42.1%（61/145 例）であり、腎機能軽度低下患者の 35.4%（513/1,450 例）に比べてやや高かったが、腎機能正常患者の 38.9%（392/1,008 例）とは大きな差はなかった。

VAL 単剤の開発時に実施した臨床試験において、腎機能障害患者 29 例に VAL を 8~10 週間投与したときの安全性に関する結果を以下に示す（吉永ら *臨床医薬* 14: 1923-49, 1998）。副作用症状は、4 例に 5 件認められ、内訳は、眠気、頭痛、全身倦怠感、めまい・頻脈であった。頭痛の 1 例については、副作用のために治験を中止したが、中止後に症状が消失した。その他

の3例については、いずれも治験継続可能であった。また、臨床検査値の異常変動の副作用は3例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。さらに、血清クレアチニン値、クレアチンクリアランス、BUNについて、VALの投与前後で有意な変動はみられなかった。AML単剤の開発時に実施した臨床試験において、腎機能障害患者35例にAMLを8週間投与したときの安全性に関する結果を以下に示す(猿田ら 薬理と治療 21: 505-26, 1993)。副作用症状は、1例に頭痛が認められたが、治験継続可能であった。また、臨床検査値の異常変動は5例に認められたが、いずれも軽度であった。さらに、血清クレアチニン値及びBUNについて、AMLの投与前後で有意な変動はみられなかった。

以上より、腎機能障害患者にVAA489を投与したときに安全性の懸念が単剤投与時に比べて増大することはほとんどないと考えられることから、添付文書(案)における腎機能障害患者への投与に関する注意喚起は、既承認のVAL及びAML各単剤でなされているものと同様とすることが適切であり、さらなる注意喚起は不要であると考えた。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験成績では、腎機能障害患者において、単剤投与時と比較し、本剤投与により新たな安全性の問題が生じる懸念は示されていないと考えられた。したがって、現時点では、単剤と同様の注意喚起を行うとの申請者見解は受入れ可能であるが、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は行われておらず、今回、臨床試験に組み入れられた患者の腎機能の範囲は限られているため、臨床試験の組入れ患者よりも重篤な腎機能障害患者における投与時の安全性に関する情報は、製造販売後に収集される情報から評価し、逐次適切な対応をとる必要がある。

4) 肝機能障害患者における投与について

本剤の有効成分は、共に肝機能障害患者では肝機能が正常な患者に比べて曝露量が増加すること、国内外の臨床試験における肝機能別の有害事象の発現状況、及びEUでは重度の肝機能障害患者は禁忌になっていることを踏まえて、機構は、添付文書(案)における肝疾患及び肝機能障害患者における本剤投与に関する注意喚起を各単剤以上とする必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外37試験の結果及びVAA489錠及びVAL錠の試験での薬物動態パラメータの比較より、日本人にVAA489を投与した場合、VALとAMLの間に薬物間相互作用は生じないと考えられたことから、VAA489を肝機能障害患者に投与したときの薬物動態について、VAL及びAMLの各単剤を投与したときのデータに基づいて検討可能であると考えた。肝機能障害患者にVALを投与した場合、VALの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値は健康被験者と比較して、軽度肝機能障害患者群では1.7及び2.2倍、中等度肝機能障害患者群では1.5及び2.3倍となった。VALは主として胆汁中に未変化体として排泄されることから、肝機能が低下している場合、VALのクリアランスが低下し、その結果、血中濃度は上昇すると考えられた。一方、肝機能障害患者にAMLを投与した場合、AMLの AUC_{0-inf} は健康被験者と比較して、約1.5倍となり、 $t_{1/2}$ は約10時間延長したが、 C_{max} 及び t_{max} にほとんど差は認められなかった(足立ら 薬理と治療 19: 2923-32, 1991)。

国内1301及び1302試験並びに海外試験(海外2201試験、海外2307試験、海外2305試験、海外2306試験及び海外2308試験)について、以下のような検討をした。いずれの試験でも

AST 又は ALT が基準範囲上限の 2 倍を超える患者等、肝疾患を合併している患者を除外してため、肝機能障害を、ベースライン（国内 1301 及び 1302 試験では国内 1301 試験治療期開始時、海外試験では各試験の治療期開始時）の AST、ALT、総ビリルビンの値のいずれか一つでも基準範囲を超えていた場合と定義した。国内 1301 試験での肝機能障害の有無別の有害事象発現割合は、肝機能障害ありで 31.8%（97/305 例）、肝機能障害なしで 34.8%（405/1,163 例）であった。また、肝機能障害の有無によらず、VAA489 群、VAL 群、AML 群及びプラセボ群の群間で有害事象の発現割合に大きな差はなかった。V80/A5mg 群における肝機能障害の有無別の有害事象発現割合は、肝機能障害ありで 22.5%（9/40 例）、肝機能障害なしで 32.0%（39/122 例）であった。国内 1302 試験での肝機能障害の有無別の有害事象発現割合は、肝機能障害ありで 79.7%（55/69 例）、肝機能障害なしで 75.0%（222/296 例）であった。海外試験（海外 2201 試験、海外 2307 試験、海外 2305 試験、海外 2306 試験及び海外 2308 試験）での有害事象の発現割合は、VAL と AML の併用、VAL、AML、プラセボ群のいずれにおいても、肝機能障害の有無によらず大きな差はなかった。以上より、VAA489 の肝機能障害患者に対する使用については、VAL 単剤及び AML 単剤と同様の注意喚起をすれば問題ないと考えた。

EU では、重度の肝機能障害患者等への VAA489 の使用が禁忌とされているが、これは、EU で VAL 単剤の重度の肝機能障害患者への使用が禁忌とされていることに基づいている。一方、米国では、「肝疾患を有する患者においては注意を払うこと」と注意喚起されるにとどまっております。肝機能障害患者への使用を禁忌とはされていない。本邦においては、VAL 単剤の添付文書で「肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者」と注意喚起され、慎重投与とされているが、肝機能障害患者への投与を禁忌とされていない。さらに、本邦での VAL 単剤の使用成績調査等の製造販売後調査では、肝機能が重点調査事項とされていたが、その結果に基づいてさらなる注意喚起は不要であると考えている。これらのことから、本邦での VAL 単剤の規定に合わせ、本剤についても、重度の肝機能障害患者への使用を禁忌とする必要はないと考えた。なお、本邦の AML の添付文書では、肝機能障害患者で血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積が増大することがあるため、慎重投与とする旨記載されているが、肝機能障害患者への使用を禁忌とはされていない。以上より、本剤の添付文書（案）における肝機能障害患者への投与に関する注意喚起は、既承認の VAL 及び AML 各単剤でなされているものと同様とすることが適切であり、さらなる注意喚起は不要であると考えた。

機構は、肝機能障害者に対する投与について、今回提出された臨床試験には肝機能障害者が組み入れられていないものの、申請者の検討結果から、本剤投与が肝機能障害患者に対して、単剤投与時と比較して特に高いリスクをもたらすとは考えにくいことから、現時点では、各単剤に劣らない注意喚起を行い、製造販売後の副作用発現状況により対応を検討することで差し支えないと判断する。

5) 高齢者における投与について

機構は、高齢者における本剤の安全性について、臨床試験成績に基づいて説明した上で、添付文書（案）における注意喚起が適切であるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1301 試験における年齢別の有害事象発現割合は、65 歳未満の 34.6%（421/1,217 例）と 65 歳以上の 32.3%（81/251 例）であり、V80/A5mg 群で

は、65歳未満で31.6% (43/136例)、65歳以上で19.2% (5/26例)であった。65歳未満又は65歳以上のいずれかで1%以上に発現した事象は、鼻咽頭炎 (65歳未満10.1%及び65歳以上8.0%、以下同順)、血中CK増加 (2.1%及び3.2%)、 γ -GTP増加 (1.6%及び0.8%)、頭痛 (1.2%及び0.8%)、背部痛 (0.4%及び1.2%)、咽頭炎 (1.2%及び0%)、齲歯 (0.5%及び1.2%)であった。また、各投与群におけるこれらの事象の発現割合についても、年齢別 (65歳未満、65歳以上) で大きな差はみられなかった。治療中に発現した重篤な有害事象のうち65歳以上で認められたものは、圧迫骨折 (V80/A2.5mg群、75歳) のみであり、治験責任医師により治験薬との関連は否定された。75歳以上の被験者数は少ないため結果の解釈は困難であるが、年齢別の有害事象発現割合は75歳未満の34.1% (495/1,450例) と75歳以上の38.9% (7/18例)であった。

国内1302試験における年齢別の有害事象発現割合は、65歳未満が75.0% (234/312例)であるのに対し、65歳以上は81.1% (43/53例)であった。65歳未満に比べ65歳以上で2%以上発現割合が高かった事象は、背部痛 (65歳未満:2.6%、65歳以上:13.2%、以下同順)、浮動性めまい (1.3%、5.7%)、咳嗽 (0.6%、3.8%)、ヘルペス感染症 (0.3%、3.8%)、そう痒症 (0.3%、3.8%)であった。浮動性めまいを発現した7例の重症度はすべて軽度又は中等度であった。うち2例 (65歳未満:1例、65歳以上:1例) が本事象により中止に至ったが、治験薬中止後、回復した。VAA489治療中に発現した重篤な有害事象のうち65歳以上で認められた事象は、狭心症 (69歳)、脳梗塞・左腎腫瘍 (74歳)、静脈瘤 (72歳)であり、これらの事象のうち脳梗塞が治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。その他に認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、他の薬剤の投与及び治験薬投与中止により管理可能か、もしくは処置なしで治験継続可能な程度であった。75歳以上の被験者4例すべてで有害事象が発現したが、被験者数が少ないため結果の解釈は困難であった。

以上より、高齢者及び非高齢者でのVAA489の安全性に差はないと判断した。また、国内1302試験で高齢者において発現した重篤な有害事象のうち本剤との関連ありと判断された脳梗塞については、添付文書 (案) に高齢者への注意喚起として「高齢者では、一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞などが起こるおそれがある) ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること」とVAL単剤の添付文書と同様の記載としている。これらを総合的に判断して、本剤では、各単剤の添付文書中の高齢者への投与に記載されている注意喚起に加えて、さらに対応が必要と考えられる成績は得られていないことから、各単剤の添付文書の記載と同様に設定された添付文書 (案) での高齢者への注意喚起は十分であると考えた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、65歳以上の高齢者に対して、非高齢者に比して本剤を投与することによる明らかな危険性の増大は認めず、さらに、75歳以上の高齢者についても、限られた例数での検討結果ではあるものの、特段の安全性の懸念は見いだされなかった。申請者は、添付文書 (案) において、各単剤と同様に高齢者を慎重投与としており、過度の降圧に対する一般的な注意喚起もなされていることから、現時点では妥当なものと考えるが、上述のように、高齢者、特に75歳以上の高齢者に対する投与経験は限られていることから、製造販売後調査において引き続き注意して情報収集するべきである。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。使用実態下での本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認、及び特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について問題点の有無を検討することを目的として、第Ⅲ相試験（国内 1301 及び 1302 試験）で除外されていた腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に本剤が 1 年間投与された症例として 100 例が収集可能な特定使用成績調査を実施する。なお、ディオバン錠の長期使用の特定使用成績調査での収集状況を踏まえると、高齢者についても十分なデータが得られると考える。

機構は、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なかったことから、提出された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。

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、5.3.5.2-4）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実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められた。また、治験依頼者において上記の治験実施計画書からの逸脱について手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいことが認められたものの、提出された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、本剤の有効性について、各単剤を上回る降圧効果が示され、安全性に関しても単剤投与時のリスクを明らかに上回るような問題点は認められていないことから、配合意義に科学的合理性が認められると考えられ、適切に本剤の投与対象が選択され、使用上の注意等が遵守されれば、本剤は高血圧症治療薬の選択肢の一つとなると判断した。以上の判断の妥当性及び各単剤併用時との BE が示されていない本剤を臨床現場に提供することの妥当性について、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] エックスフォージ配合錠
[一 般 名] バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 11 月 7 日

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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1. 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

VAL と AML を配合する意義に関して、両剤の併用により、VAL 及び AML 各単剤より高い降圧効果が期待できること、安全性の懸念が大幅に増加することを示すデータはないことから、両剤を同時に投与することに科学的合理性はあり、併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することには意義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、本剤が、VAL 80mg と AML 5mg の併用で治療効果が安定した患者での併用療法からの切り替え、及び既に VAL 80mg 又は AML 5mg を内服している患者における降圧療法強化のための処方変更で使用されることは、一般に推奨される用法と考えられるが、VAL 及び AML を併用していても、いずれの用量もそれぞれ本剤と同じ 80mg 及び 5mg に達していない患者、VAL 以外の ARB 各単剤、及び AML 以外の CCB 各単剤、並びにその他の降圧薬を服用している患者、VAL 以外の ARB、及び AML 以外の CCB の併用で服用している患者において、降圧効果が不十分な場合の本剤への切り替えは、広く一般に推奨する投与方法として位置付けることは適切でないとする機構の判断について議論された。専門委員より、VAL 80mg と同等用量の他の ARB や AML 5mg と同等用量の他の CCB からの切り替えでは、VAL 80mg や AML 5mg からの切り替えと同様の有効性及び安全性が期待できると考えるとの意見、VAL 40mg と AML 2.5mg の併用から本剤への切り替えについても予測を超える過度な降圧が起きる懸念は小さく、安全性についても VAL 80mg や AML 5mg からの切り替えを超えるリスクはないと考えられるとの意見が出されたが、臨床現場では ARB と CCB は各剤の特徴を考慮した上での使い分けもなされており、VAL 以外の ARB、及び AML 以外の CCB から切り替えることで同様の有効性及び安全性が得られるとは一概に言えず、VAL 以外の ARB、及び AML 以外の CCB の各単剤及び併用投与から本剤への切り替えは一般的に推奨されるものではないとの意見、VAL 以外の ARB、及び AML 以外の CCB の有効性及び安全性が、VAL 80mg 及び AML 5mg とそれぞれ同程度ということが明確ではないため、切り替えを推奨すべきではなく、ARB 及び CCB 以外の降圧薬からの切り替えを推奨することはさらに困難であるとの意見、

降圧薬を増量する場合は、1種類ずつ増量していくのが基本であるため、VAL 40mg と AML 2.5mg の併用から本剤への切り替えも一般的に推奨されるものではないとの意見等が出された。また、臨床的には、VAL や AML 以外の ARB や CCB の標準量（通常用量の範囲での最大量）で治療されている患者に本剤を使用することで大きな問題は起きないと考えるが、VAL 以外の ARB、及び AML 以外の CCB で治療されている患者に本剤を投与した臨床試験は実施されておらず、現時点では機構の判断は妥当であるとの意見も出され、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。重症や高リスクの高血圧症患者に対して第一選択薬として本剤を使用することについては、専門委員から、現時点では機構の判断は妥当であると考え、海外ではⅡ度以上の高血圧症に第一選択薬として用いることも可能とされている配合剤もあることから、将来的には本剤や他の配合剤をⅡ度以上の高血圧症患者に対する第一選択薬として用いることができるように見直しを検討すべきであるとの意見が出されたが、初期投与の段階は用量調節の途中であり、さらなる用量調節が必要となる可能性が高いため、併用ではなく配合剤を使用することによって得られるメリットは、特に高いとは考え難く、一般的な本剤の対象ではないとする機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 本剤の用法・用量について

「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載について、上記「1. 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて」の項での結論も踏まえ、専門協議で議論された。

本剤を高血圧治療の第一選択薬としない旨の注意喚起について、専門委員より、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載することが適切ではないかとの意見が出されたが、既承認の降圧配合剤で「用法・用量」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」で第一選択薬としない旨記載されていることと差を付けるべきではないとのことで最終的に専門委員の意見は一致した。また、本剤の使用を検討すべき患者について、具体的に記載すべきとの専門委員からの意見等が出され、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のようにすることで、専門委員の意見は一致した。

<用法・用量>

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80mg 及びアムロジピンとして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>

- ① 以下のバルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mg を1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mg まで増量できる。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mg を1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜

増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

- ② 原則として、バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

過度の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。

以上を踏まえ、機構は、本剤の「用法・用量」を申請時の「用法・用量」(案)から変更すること、並びに添付文書(案)の「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載を修正すること、及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を新たに設け、本剤の投与対象について注意喚起することを申請者に求めたところ、申請者は添付文書(案)の修正案を提示し、機構は申請者の修正案を了承した。

3. 安全性について

臨床試験成績を踏まえ、現時点では、血圧低下に関連した有害事象やその他の各単剤において懸念される有害事象、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者に対する本剤投与時の注意喚起について、各単剤の添付文書と同様とすることで差し支えないとする機構の判断は、専門委員により支持された。

4. 既承認の単剤との BE が保証されていない配合剤を臨床現場に出すことについて

国内 1104 試験において、V80/A5mg 錠と既承認製剤の VAL 80mg 錠と AML 5mg 錠の併用との BE が示されなかったことから、同用量の既承認の単剤の併用から切り替えたときの BE が保証されていない配合剤を臨床現場に出すことの妥当性について、専門協議で議論された。

専門委員より、国内 1104、1101 及び 1102 試験のいずれでも、配合剤の方が単剤併用より VAL の C_{max} 及び AUC の平均値が低値を示したこと、特に低い血中濃度がみられたのは配合剤投与時であり、しかも複数例で認められたことには注目したいとの意見が出されたが、臨床試験は市販予定製剤と生物学的に同等な配合剤(フィルム層の色のみ異なる)を用いて実施され、有効性及び安全性が確認されたこと、 C_{max} の BE の判断基準からの逸脱はあまり大きくない上に配合剤の方が C_{max} や AUC が増加してもいないので安全性の懸念はないことから、本剤を臨床現場に出す上で大きな問題とはならないとの意見、VAL の C_{max} について BE が示されなかった理由は、VAL の薬物動態の個体内及び個体間変動が大きいことによると考えられるが、VAL による治療を行う上では、血中濃度を維持することが重要であることから C_{max} のばらつきは大きな問題とはならないとの意見、VAL には繰り返し投与による蓄積性がなく、単回投与における C_{max} の差が繰り返し投与で拡大することは考えられないため、 C_{max} の BE が示されなかったことが臨床効果の差に直結する可能性は低いとの意見が出された。最終的に、本剤を臨床現場に提供しても差し支えないとのことで専門委員の意見は一致したが、製剤の機能(溶出プロファイル等)が本剤と市販の VAL 80mg 錠と変わっていないことを確認しておくことは必要であるとの意見、臨床現場に、本剤では、同用量の単剤併用から切り替えたときの BE が保証されていない点を周知する必要があるとの意見、本剤投与時と各単剤併用時の薬物動態に関する情報を添付文書に記載することは、本剤を使用する上で有用な情報となると

の意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤及び市販の VAL 80mg 錠の溶出プロファイル並びに溶出試験の各測定時点における溶出率の平均値及び標準偏差に基づいて、2 つの製剤間の溶出挙動の変動の大きさに差がないことが示すことができるのかと申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。溶出試験における本剤及び市販の VAL 80mg 錠の VAL の溶出挙動の変動について、各測定時点における個々の溶出率と平均溶出率との最大偏差はそれぞれ ■■■% 及び ■■■% であった。これらのばらつきは、既存の BE 試験に係るガイドライン (BE ガイドライン、「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 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)」及び「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)」) 等で示される個々の溶出率を評価する基準値に当てはめて評価しても十分に小さいと考えられ、それぞれの標準偏差を比較しても変動の大きさに明確な偏りは認められなかった。したがって、本剤及び市販の VAL 80mg 錠の溶出挙動の変動の大きさには差がないと考える。

機構は、市販されている薬剤同士を承認用法・用量の範囲内で組み合わせた配合剤である本剤では、併用からの切り替えが想定されるものの、審査報告 (1) での検討内容、専門協議での議論も踏まえ、本剤の場合は、各市販製剤単剤併用との間で BE が示されていないことが本剤を臨床現場に出すことを否定する理由にはならないと考え、承認は可能と判断した。また、本剤投与時と各単剤併用時の薬物動態を添付文書等で適切に情報提供するように申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「薬物動態」の項に本剤投与時と各単剤併用時の薬物動態の情報 (血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ) を記載するとともに、本剤投与時における VAL の C_{max} が VAL 80mg 錠及び AML 5mg 錠の併用投与時と比較して低かったことを記載する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

5. 製造販売後の調査等について

審査の過程において、申請者より、本剤の長期使用時における安全性及び有効性等の検討を目的とした特定使用成績調査 (観察期間 1 年間、調査予定症例数 3,000 例) の基本計画 (案) の骨子が提出されている。当該特定使用成績調査においては、第Ⅲ相試験 (国内 1301 及び 1302 試験) で除外されていた腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者について、本剤が少なくとも 1 年間投与された症例として 100 例収集することが可能と推定され、また、調査対象患者の中には高齢者が約 5 割含まれると推定されると申請者は説明している。以上を踏まえ、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、提出された特定使用成績調査の基本計画 (案) は概ね妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤の投与経験が少ない 75 歳以上の高齢者における本剤の長期使用時の安全性及び有効性についての検討も必要との意見が出されたことから、機構は、当該特定使用成績調査において、75 歳以上の高齢者における本剤の長期使用時の安全性及び有効性がどの程度検討できると想定しているのかと申請者に尋ねた。

申請者は、当該特定使用成績調査においては、75 歳以上の高齢者を 500 例以上組み入れることが可能と推定され、本剤の長期使用時の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ていると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

6. AML 原薬について

日本薬局方収載品である「アムロジピンベシル酸塩」(原薬等登録原簿 登録番号: [REDACTED]) による AML 原薬について審査を行い、特段の問題はみられないと判断した。なお、規格及び試験方法として、日本薬局方で「別に規定する」とされている残留溶媒について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定され、管理されていることを確認した。

7. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	32	(混合工程)	(秤量/混合工程)
10	37	実施しなかった <u>と</u> ことは	実施しなかったことは
11	19	Wister ラット	Wistar ラット
11	23	SD ラット	Wistar ラット
21	21	施設	地域
22	3	施設	地域
25	13	93.7 (31/34)	91.2 (31/34)
35	14、17、18	腎機能障害者	腎機能障害患者
36	30 (2カ所)	肝機能障害者	肝機能障害患者

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品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(バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして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。