

## 審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ユニシア配合錠 LD 及び同配合錠 HD  
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 26 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、カンデサルタン シレキセチル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 22 年 2 月 9 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] ユニシア配合錠 LD、同配合錠 HD
- [一 般 名] カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日
- [剤形・含量] 1 錠中、カンデサルタン シレキセチル及びアムロジピンとして、それぞれ 8mg 及び 2.5mg、8mg 及び 5mg 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 22 年 2 月 9 日

- [販 売 名] ユニシア配合錠 LD、同配合錠 HD  
[一 般 名] カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、ユニシア配合錠 LD 及び同配合錠 HD (カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 及び 8mg/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 (カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/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 12 月 22 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] ユニシア配合錠 LD、同配合錠 HD  
[ 一 般 名 ] カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩  
[ 申 請 者 名 ] 武田薬品工業株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 21 年 3 月 30 日  
[ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 錠中、カンデサルタン シレキセチル及びアムロジピンとして、それぞれ 8mg 及び 2.5mg、8mg 及び 5mg を含有する素錠  
[ 申請時効能・効果 ] 高血圧症  
[ 申請時用法・用量 ] 成人には 1 日 1 回 1 錠 (カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/5mg) を経口投与する。

### 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」) における審査の概略は、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

ユニシア配合錠 (以下、「本剤」) は、アンジオテンシン II 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.」) とカルシウム拮抗薬 (以下、「CCB」) であるアムロジピンベシル酸塩 (以下、「AMLB」) を有効成分とする配合剤である。本邦において、C.C.の製剤は1999年に、AMLBの製剤は1993年に承認され、それぞれ市販されている。C.C.はアンジオテンシン II タイプ1受容体に選択的に結合してアンジオテンシン II の作用を阻害することにより、血管平滑筋の収縮や副腎皮質でのアルドステロン分泌等を抑制して持続的な降圧作用を発現する。一方、アムロジピン (以下、「AML」) はジヒドロピリジン系CCBであり、電位依存性カルシウムチャンネルを選択的に遮断することで、主として血管平滑筋細胞へのカルシウム流入を抑制し降圧効果を示す。

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009 (以下、「JSH2009」) では、降圧効果が不十分な場合には降圧薬の併用治療が推奨されているが、なかでもARBとCCBの併用治療は、有効性及び安全性の点から合理的な組合せとされ、推奨される組合せの一つに挙げられており、そのうち、本邦の高血圧症治療において汎用されているC.C.とAMLを組み合わせた本剤は、両剤を併用投与している患者や各単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得ると考えられる。

本剤の開発は、武田薬品工業株式会社により2009年に開始され、今般、国内臨床試験成績を基に、原則として、C.C.又はAML単剤では効果不十分な高血圧症患者に対する降圧薬として、C8/A2.5mg錠 (C.C. 8mg及びAML 2.5mgを含有、以下同様) 及びC8/A5mg錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、本剤は、外国において承認申請、承認取得及び販売は行われていない (2009年10月現在)。

## 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 $C_{33}H_{34}N_6O_6$ 、分子量610.66）及びAMLB（分子式 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ 、分子量567.05）として、それぞれ8mg及び3.47mg（AMLとして2.5mg）、又は8mg及び6.93mg（AMLとして5mg）を含有する素錠である。

#### (1) 原薬

##### 1) C.C.

C.C.は、既承認製剤「プロプレス錠2mg、同4mg、同8mg、同12mg」で使用されている武田薬品工業株式会社 光工場及び[ ]で製造される原薬を用いる。また、「プロプレス錠2mg、同4mg、同8mg、同12mg」では、[ ]により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている「カンデサルタン シレキセチル」（MF登録番号[ ]、登録年月日 平成[ ]年[ ]月[ ]日）の追加に係る一部変更承認申請がなされており、当該原薬は本剤にも用いる予定である。

##### 2) AMLB

AMLBは日本薬局方収載品であり、[ ]によりMFに登録されている「アムロジピンベシル酸塩」（MF登録番号[ ]、登録年月日 平成[ ]年[ ]月[ ]日）を用いる。なお、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は、規格及び試験方法として[ ]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、C.C.、AMLB、[ ]剤（D-マンニトール、結晶セルロース）、[ ]剤（ヒドロキシプロピルセルロース）、[ ]剤（クロスカルメロースナトリウム）、[ ]剤（マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム）及び[ ]剤（C8/A2.5mg錠：黄色三二酸化鉄、C8/A5mg錠：三二酸化鉄）を含有する素錠である。

##### 2) 製剤設計

[ ]は[ ]剤として[ ]を用いているが、[ ]は[ ]ため、本剤は[ ]剤として[ ]を用いて処方設計された。用量間の識別を考慮して、C8/A2.5mg錠は「淡黄色」、C8/A5mg錠は「淡赤色」とされた。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。

さらに、申請後、C.C.とヒドロクロロチアジドの配合剤である「エカード配合錠」との識別性を向上させるため、着色剤の配合量を[ ]で増量する旨申請者より申し出がなされた。当該処方変更は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」（平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号）における[ ]水準の変更に該当することから[ ]条件下で溶出試験が実施され、処方変更前後の溶出挙動の同等性が確認された。

### 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 ( ) 工程) : C.C.、AMLB、  
、  
又は  
を  
を  
し  
する。  
を行う。

第二工程 ( ) 工程) :   
を  
にて  
する。

第三工程 ( ) 工程) :   
と  
及び  
を  
にて  
する。

第四工程 ( ) 工程) :   
にて  
を  
し、  
を  
する。

第五工程 (包装工程) : Press Through Pack (PTP) 包装又はガラス容器包装を行う。

①PTP 包装工程: PTP 包装機を用い、  
と  
の  
に素錠を充填し、アルミニウム箔を加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。PTP シートをアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム又はアルミニウム・ポリエチレンラミネート袋に入れてシールし、アルミ袋充てん品とし、紙箱に入れる。

②ガラス容器包装工程: 褐色ガラス瓶に素錠を充てんし、緩衝材としてポリエチレンフィルムを挿入後、ポリエチレンパッキン付金属キャップで閉栓し、ラベルを貼付する。

なお、第 工程 ( ) 工程)、第 工程 ( ) 工程) 及び第 工程 ( ) 工程) 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 (紫外可視吸光度測定法)、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 [含量均一性 (HPLC)]、溶出性 (HPLC)、含量 (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 シート/アルミ袋、18 ヶ月)
- ②長期保存試験 (25°C/60%RH、ガラス容器、18 ヶ月)
- ③加速試験 (40°C/75%RH、PTP シート/アルミ袋、6 ヶ月)
- ④加速試験 (40°C/75%RH、ガラス容器、6 ヶ月)
- ⑤苛酷試験—光に対する影響 (シャーレ (無包装))
- ⑥苛酷試験—光に対する影響 (PTP シート)
- ⑦苛酷試験—光に対する影響 (PTP シート/アルミ袋)
- ⑧苛酷試験—光に対する影響 (ガラス容器)

※⑤～⑧の条件: D<sub>65</sub> 光源: 総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup> 以上

性状、類縁物質、溶出性、含量、乾燥減量及び硬度が各試験の全測定時点で測定され、確認試験及び[ ]が①及び②の開始時及び12ヵ月保存時、③及び④の開始時及び6ヵ月保存時、⑤、⑥、⑦及び⑧の開始時及び120万lx・h照射時、微生物限度試験が①及び②の開始時及び12ヵ月保存時、③及び④の開始時及び6ヵ月保存時に実施された。また、包装材料由来不純物が①、②、③及び④の3ヵ月保存時を除く測定時点で測定された。

長期保存試験（①及び②）においては、C.C.由来及び AMLB 由来の類縁物質が増加したが、その他の項目では経時変化はほとんど認められなかった。加速試験（③及び④）においては、C.C.由来及び AMLB 由来類縁物質が増加し、③においては包装材料由来の不純物（

A\*）が検出された。その他の項目では経時変化はほとんど認められなかった。苛酷試験（⑤、⑥、⑦及び⑧）においては、無包装（⑤）及び直接包装である PTP シート（⑥）保存下で[ ]由来類縁物質の増加、含量（[ ]）及び溶出率（[ ]）の低下傾向が認められたが、市販包装（⑦及び⑧）では、経時変化はほとんど認められなかった。

長期保存試験及び加速試験において、類縁物質の経時的な増加が認められたものの、加速条件で6ヵ月保存しても明確な品質の変化が認められなかったことから、「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ヵ月までの長期保存試験の結果（類縁物質及び含量）に統計解析を適用した結果、いずれの用量及び包装形態においても室温で30ヵ月まで安定と判断され、PTP包装及びガラス容器包装で室温保存するときの本剤の有効期間は30ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続される予定である。

## <審査の概要>

### (1) 溶出試験液について

機構は、本剤の溶出試験における AMLB の試験液として、pH X\* の試験液よりも溶出率の高い pH Y\* の試験液を用いることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。[ ]は[ ]を起こしやすく、[ ]で、[ ]で起こりやすいと考えられる。本剤の溶出試験では、[ ]や pH X\* の試験液において[ ]が[ ]し、[ ]と考えられ、pH X\* の試験液における[ ]は pH Y\* の試験液に比べ低く、試料溶液の調製方法を変更しても[ ]の改善はみられなかった。[ ]が低い条件で試験を行った場合、溶出率が大きくばらつくと考えられることから、pH X\* の試験液を採用することは難しいと判断した。

機構は、pH X\* と pH Y\* の試験液における AMLB の溶出率の差異が、AMLB の溶解度の差異等の要因による可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。医療用医薬品品質情報集（（財）日本公定書協会編、（株）薬事日報社発行）によると、AMLB の溶解度（37℃）は[ ]であり、AMLB 錠の公的溶出条件（日本薬局方外医薬品規格第三部（平成18年12月28日、薬食発第1228001号））である水と、pH Y\* の試験液ではほぼ同等の溶解度を示す。また、AMLB の[ ]条件（[ ]～[ ]mg/mL）から考えて、pH Y\* と pH X\* でいずれも十分に大きな溶解度が得られ、これらの差が溶出率の差に影響を与えるとは考えにくい。





原薬 C.C.の品質については、「プロプレス錠 2mg、同 4mg、同 8mg、同 12mg」における一部変更承認申請の審査を踏まえ、審査報告 (2) で検討する。

### 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

新たな資料は提出されていない。

##### (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

新たな資料は提出されていない。

##### (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>

申請者は、本剤の申請に当たり、新たな非臨床薬理試験を実施しなかったが、C.C.と AML の併用時の薬理作用に関し、以下のように説明した。

C.C.と AML の併用時の降圧効果を検討した非臨床試験成績及び公表文献はないものの、AML と同じジヒドロピリジン系 CCB であるマニジピン塩酸塩と、C.C.との併用により相加的な降圧作用が認められていることから (C.C.及びプロプレス錠の製造承認申請書添付資料 (以下、「C.C.既承認時資料」))、異なる作用機序を有する ARB と CCB の併用により降圧作用の増強が得られると考えた。

また、C.C.の既承認時に実施された一般薬理試験において、末梢血流量の増加等の循環器系に対する薬理作用が認められたものの、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、腎機能、消化器系及び平滑筋機能に対して明らかな急性の薬理作用は高用量においても認められなかった (C.C.既承認時資料)。AML は、広く医療現場で使用されている医薬品であり、アンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」) 阻害薬や ARB との併用も行われているが、C.C.と AML を併用投与した臨床試験の報告 (Farsang C et al. *Clin Drug Invest*, 21:17-23, 2001) 及び各種 ARB と AML を併用投与した臨床試験の報告 (Andreadis EA et al. *J Hum Hypertens*, 19:491-496, 2005) 等からは、ARB と CCB の併用による相互作用が示唆されるような安全性上の問題は認められていない。さらに、既承認の自社製品である「プロプレス錠」、「アデカット錠 (一般名: デラプリル塩酸塩)」及び「カルスロット錠 (一般名: マニジピン塩酸塩)」の市販後の安全性情報において、これら薬剤と ARB、ACE 阻害薬、CCB との併用によると疑われた副作用の多くは各薬剤でこれまでに報告されている事象であり、その他の予想し得ない副作用においても新たな対応が必要とされた事象はなかった。また、C.C.は加水分解を受けて活性代謝物である M-I に変換され、その後 CYP2C9 により M-II へと代謝されること、AML は主に CYP3A4 で代謝されると考えられていること (JSH2009) 及び

C.C.投与時の血中における主成分である M- I は CYP3A4 を阻害しないこと (C.C.既承認時資料) から、C.C.と AML を併用しても両剤の代謝を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えた。さらに、今回の申請に当たり実施した治験 (CPH-001 試験) においても、C.C.と AML を併用投与した場合の M- I 及び AML の血中濃度推移は各単剤投与時と比べて大きな変動はなく (「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照)、C.C.と AML の併用投与による有害事象発現頻度の上昇や各単剤でみられなかった有害事象の発現は認められなかった (「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照)。

以上より、C.C.と AML はそれぞれ異なる作用機序を有する薬剤であること、及び C.C.と AML の併用投与による新たな薬理作用が発現する可能性は低いと考えられたことから、新たに非臨床薬理試験を実施しなかったことは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。C.C.及び AML それぞれの単独の降圧効果と、C.C.及び AML を併用したときの降圧効果が比較できる非臨床薬理試験成績は示されておらず、C.C.及び AML を配合することの妥当性を裏付ける非臨床試験の成績はない。また、本来、非臨床薬理試験は、ヒトでの有効性及び安全性を臨床試験実施前に想定する根拠を得ることも目的の一つとして実施されるものであり、類薬の非臨床薬理試験の成績があることや、本剤の申請に当たり実施された治験において、結果的に C.C.と AML の併用時に臨床上問題となるような事象等が認められなかったことを、非臨床薬理試験を実施しなかった理由とすることは不適切である。一方で、C.C.と AML の併用による治験を実施する以前に、C.C.と AML を併用投与した臨床試験の成績が公表されており (Farsang C et al. *Clin Drug Invest*, 21:17-23, 2001)、C.C.と AML の併用時の有効性及び安全性が確認されていたことを踏まえると、本剤の開発において新たに非臨床薬理試験を実施しなかったことは了承できる。

## (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

新たな資料は提出されていない。

#### (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、本剤の申請に当たり、新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったが、C.C.と AML 併用時の各薬剤の薬物動態について、既承認時に実施した C.C.の非臨床薬物動態試験成績、AML

の文献報告、本剤の臨床試験成績等に基づいて以下のように説明した。

C.C.は、小腸からの吸収過程で活性代謝物である M- I に代謝され、門脈を介して吸収される。M- I はその後、脱エチル化により M- II に、また、グルクロン酸抱合により N-グルクロニド及びアシルグルクロニドに代謝される。<sup>14</sup>C 標識 C.C.を経口投与したラット及びイヌで、95%以上の放射能が糞中に排泄される。なお、ヒトでは M- I から M- II への代謝に主に CYP2C9 が関与する。一方、AML は、ラット及びイヌにおいて、代謝を受けてから排泄され、<sup>14</sup>C 標識 AML を経口投与したラット、マウス及びイヌで、尿中に 22~44%、糞中に 43~58%の放射能が排泄される (Stopher DA et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 12 Suppl 7:S55-9, 1988)。なお、ヒトでは AML の代謝に主に CYP3A4 が関与することが知られている (JSH2009)。ラット、イヌ及びヒトにおける血漿 (血清) 蛋白結合率は、M- I が 97%以上であり、AML は 94%以上であると報告されている (Stopher DA et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 12 Suppl 7:S55-9, 1988)。

また、C.C.と AML はヒトにおける主な代謝酵素が異なることから、代謝を介した相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、実際、今回の申請に当たり実施した臨床試験 (CPH-001 試験) においても、C.C.と AML を併用投与した際の M- I 及び AML の血中濃度推移は、各単剤投与時と比べ大きな変動はなく、両薬剤を併用投与しても臨床上問題となる薬物間相互作用はなかった。

以上のことから、新たに非臨床薬物動態試験を実施しなかったことは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。非臨床試験において併用投与時の C.C.及び AML の吸収が検討されておらず、C.C.及び AML の単剤投与時と併用投与時の薬物動態の異同については不明であること、AML の蛋白結合率に及ぼす C.C.の影響は不明であること等、本剤投与時の薬物動態学的相互作用の有無について、示された各単剤の非臨床試験成績からは十分な検討はできない。しかしながら、C.C.及び AML 各単剤の薬物動態プロファイルからの申請者の考察、及び臨床試験において、C.C.と AML の併用投与により、臨床上問題となるような C.C.と AML の薬物動態の変化が認められなかったこと (「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照) を踏まえると、新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったことは了承できる。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (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

新たな資料は提出されていない。

##### (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

新たな資料は提出されていない。

### <審査の概要>

申請者は、本剤の申請に当たり、新たな毒性試験を実施しなかった妥当性について、C.C.及びAML各単剤の既存の非臨床試験成績、並びに公表文献に基づき、以下のように説明した。

本剤はC.C.及びAMLを、既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内で組み合わせた薬剤であり、それぞれ単剤の毒性試験成績が報告されている。各単剤に関する単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果（C.C.既承認時資料、飯島ら *応用薬理* 42: 177-187, 1991）、C.C.の主たる毒性学的標的臓器は腎臓であるのに対し、AMLは腎臓に形態学的変化を及ぼさないことから、腎臓はAMLの直接的な毒性学的標的臓器ではないと考えられ、さらに、両薬剤の代謝を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いことから（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」参照）、併用により両薬剤の毒性所見が著しく増強される危惧は低いものと判断した。また、両薬剤は既に承認されている医薬品であり、併用投与は広く医療現場で行われているが、それらの薬効用量において各単剤の実績から予想し得ない有害作用は報告されていない（Farsang C et al. *Clin Drug Invest*, 21:17-23, 2001）。今回の申請に当たり実施した臨床試験においても、各単剤でみられる薬理作用以外、臨床上問題となるような作用は認められなかった（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照）。

以上より、新たに毒性試験を実施しなかったことは、科学的に妥当と判断した。

機構は、各単剤の毒性試験の結果から、C.C.とAMLの毒性学的標的臓器が異なっていること、ヒトにおける薬物相互作用試験（CPH-001試験）において、C.C.併用投与下でのAMLの曝露量が増加する傾向が認められたが、AMLの毒性試験の結果を踏まえると問題となる増加ではないことから、本剤において新たな毒性及び毒性学的に問題となる相互作用が現れる可能性は低く、新たに毒性試験を実施しなかったことは了承できると考える。

## 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) C8/A5mg錠とC.C. 8mg錠及びAML 5mg錠併用の生物学的同等性試験

##### ①CPH-006試験（添付資料5.3.1.2-10）

健康成人男性84例（各グループ28例）を対象に、製剤処方・製造法の異なるC8/A5mg錠3種類\*（配合錠D、E及びF）投与時と、C.C. 8mg錠及びAML 5mg錠併用（以下、「C8mg+A5mg」）投与時の生物学的同等性（以下、「BE」）について検討するため、2群2期クロスオーバー試験（休薬期間：22日間）が絶食下投与で実施された。各グループは配合錠先行群と併用投与先行群の2群から構成され、配合錠投与期に配合錠D、E及びFが投

\* 配合錠D：C.C.及びAMLを[ ]錠剤、配合錠E：C.C.及びAMLを[ ]錠剤、打錠した錠剤、配合剤F：C.C.及びAMLを配合剤Dとは[ ]錠剤。

与されるグループがそれぞれグループ D、E 及び F とされた。3 製剤のうち [REDACTED] である配合錠 D が市販用製剤として選択されたことから、グループ D の 27 例（治験実施計画書逸脱のあった 1 例を除く）の結果を以下に示す。

配合錠 D 投与時及び C8mg+A5mg 投与時の M-I の  $C_{max}$  は、 $86.0 \pm 31.33$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び  $85.4 \pm 25.03$  ng/mL、0 時間から 48 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-48h}$ 」）は  $964.8 \pm 250.62$  及び  $979.9 \pm 228.61$  ng $\cdot$ h/mL であった。一方、AML の  $C_{max}$  は  $3.6 \pm 0.66$  及び  $3.6 \pm 0.77$  ng/mL、0 時間から 120 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-120h}$ 」）は、 $117.0 \pm 28.24$  及び  $116.5 \pm 31.42$  ng $\cdot$ h/mL であった。以上の結果から、M-I の  $AUC_{0-48h}$  及び  $C_{max}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差（配合錠投与時－併用投与時）の両側 90%信頼区間は、 $\ln(0.919) \sim \ln(1.048)$  及び  $\ln(0.911) \sim \ln(1.086)$ 、また、AML の  $AUC_{0-120h}$  及び  $C_{max}$  では、 $\ln(0.986) \sim \ln(1.035)$  及び  $\ln(0.964) \sim \ln(1.050)$  であり、「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、以下、「BE ガイドライン」）で定める BE の判定基準  $\ln(0.80) \sim \ln(1.25)$  の範囲内であった。

#### ②CPH-008 試験（添付資料 5.3.1.2-15）

健康成人男性 18 例を対象に、食後投与時における C8/A5mg 錠及び C8mg+A5mg の BE について検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：22 日間以上）が実施された。M-I の  $AUC_{0-48h}$  及び  $C_{max}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差（配合錠投与時－併用投与時）の両側 90%信頼区間は、 $\ln(0.966) \sim \ln(1.094)$  及び  $\ln(0.920) \sim \ln(1.075)$ 、また、AML の  $AUC_{0-120h}$  及び  $C_{max}$  では、 $\ln(0.970) \sim \ln(1.060)$  及び  $\ln(0.942) \sim \ln(1.051)$  であり、BE ガイドラインで定める BE の判定基準の範囲内であった。

### 2) C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg の BE 試験

#### ①CPH-004 試験（添付資料 5.3.1.2-11）

健康成人男性 56 例（各コホート 28 例）を対象に、C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg（コホート A）、及び C4/A2.5mg 錠と C4mg+A2.5mg（コホート B）の BE について検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：22 日間以上）が実施された。なお、申請製剤と同じ有効成分量の検討であるコホート A で薬物動態の解析対象とされた 26 例（同意撤回の 1 例、及び血漿検体の測定不備の 1 例を除く）の結果を以下に示す。

M-I の  $AUC_{0-48h}$  及び  $C_{max}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差（配合錠投与時－併用投与時）の両側 90%信頼区間は、 $\ln(0.747) \sim \ln(1.119)$  及び  $\ln(0.762) \sim \ln(1.117)$ 、AML の  $AUC_{0-120h}$  及び  $C_{max}$  の両側 90%信頼区間は、 $\ln(0.758) \sim \ln(1.108)$  及び  $\ln(0.715) \sim \ln(1.110)$  であり、いずれも BE の判定基準の範囲を逸脱した。

#### ②CPH-010 試験（添付資料 5.3.1.2-12）

CPH-004 試験で C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg の BE が示せなかったことから、BE ガイドラインで規定された例数追加試験として、健康成人男性 42 例（各 21 例）を対象に C8/A2.5mg 錠及び C8mg+A2.5mg を単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：22 日間以上）が実施され、本試験の薬物動態の解析対象とされた 41 例（同意撤回の 1 例を

除く)と CPH-004 試験での 26 例(合計 67 例)の併合解析が行われた。

C8/A2.5mg 錠投与時及び C8mg+A2.5mg 投与時の M-I の  $C_{max}$  は、 $76.3 \pm 24.76$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)及び  $76.3 \pm 23.14$  ng/mL、 $AUC_{0-48h}$  は  $933.2 \pm 235.19$  及び  $943.9 \pm 203.21$  ng $\cdot$ h/mL であった。一方、AML の  $C_{max}$  は、 $1.7 \pm 0.41$  及び  $1.7 \pm 0.35$  ng/mL、 $AUC_{0-120h}$  は、 $53.3 \pm 14.05$  及び  $53.0 \pm 13.15$  ng $\cdot$ h/mL であった。以上の結果から、M-I の  $AUC_{0-48h}$  及び  $C_{max}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差(配合錠投与時-併用投与時)の両側 90%信頼区間は、 $\ln(0.881) \sim \ln(1.043)$  及び  $\ln(0.893) \sim \ln(1.063)$ 、また、AML の  $AUC_{0-120h}$  及び  $C_{max}$  では、 $\ln(0.910) \sim \ln(1.054)$  及び  $\ln(0.899) \sim \ln(1.071)$  であり、いずれも BE の判定基準の範囲内であった。

### 3) C8/A5mg 錠の処方変更の BE 試験ガイドラインによる溶出試験(添付資料 5.3.1.2-9)

C8/A5mg 錠の市販用製剤は、C8/A2.5mg 錠との識別性を考慮し、CPH-006 試験で用いた配合錠 D と処方( )及び形状(円形 $\rightarrow$ 楕円形)が変更された。

「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)において、C8/A5mg 錠の配合錠 D から市販用製剤への処方変更水準は 水準に該当するため、配合錠 D を標準製剤とし、市販用製剤を試験製剤として 溶出試験が実施された。その結果、C.C.及び AML の両成分とも溶出挙動の同等性の判定基準を満たし、両製剤の BE が示された。

### (2) 市販用製剤の食事の影響検討試験(CPH-007 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

健康成人男性 12 例を対象に、C8/A5mg 錠の市販用製剤の絶食下投与時及び食後投与時の C.C. 及び AML の薬物動態を検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験(休薬期間: 22 日間以上)が実施された。

絶食下及び食後投与時の M-I の  $C_{max}$  は、 $78.9 \pm 29.62$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)及び  $160.0 \pm 36.64$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $1,117.1 \pm 205.73$  及び  $1,286.7 \pm 214.87$  ng $\cdot$ h/mL、半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は  $16.3 \pm 9.16$  及び  $10.8 \pm 2.03$  時間、最高血漿中濃度到達時間(以下、「 $t_{max}$ 」)は  $4.8 \pm 0.83$  及び  $2.9 \pm 0.79$  時間であった。一方、絶食下及び食後投与時の AML の  $C_{max}$  は  $3.5 \pm 0.72$  及び  $3.1 \pm 0.60$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $120.3 \pm 28.51$  及び  $122.6 \pm 30.41$  ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  は  $37.3 \pm 6.35$  及び  $36.7 \pm 4.18$  時間、 $t_{max}$  は両条件下とも約 5 時間であった。

### <審査の概要>

申請者は、CPH-007 試験において本剤食後投与時の M-I の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  が、絶食投与時に比べそれぞれ約 2.1 及び 1.2 倍に増加したことを踏まえ、本剤の食事の影響の有無に関し以下のように説明した。今回得られた C8/A5mg 錠食後投与時の薬物動態パラメータを用いて算出した C8/A5mg 錠を食後反復投与した際の定常状態における推定血漿中 M-I 濃度と、日本人の健康成人男性を対象とした C.C.単剤の臨床薬理試験(日本人の健康成人男性 6 例を対象とした C.C. 1 日 1 回 16mg の反復投与試験及び日本人の健康成人男性 20 例を対象とした C.C. 12mg 錠と 4mg 錠との BE 試験、C.C.既承認時資料)から得られた薬物動態パラメータを用いて算出した C.C. 12mg を反復投与した際の定常状態における推定血漿中 M-I 濃度とを比較した。その結果、C8/A5mg 錠の食後投与時の M-I の曝露量は、C.C.単剤で既に忍容性が確認されている 12mg 反復投与時の



との BE が確認できた（「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 1) ②CPH-008 試験」参照）。したがって、各単剤併用で食事の規定を設けずに実施した CCT-001 試験及び OCT-001 試験の有効性及び安全性成績を本剤の成績として読み込むことは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。各単剤併用で、食事の規定を設けずに実施された要因試験（CCT-001 試験）及び長期併用投与試験（OCT-001 試験）を本剤の試験成績として評価するために、CPH-007 試験成績も踏まえて、空腹時投与の BE 試験に加えて、食後投与時の BE 試験を実施した申請者の対応は妥当なものとする。同一の試験で各単剤併用の食事の影響を検討した試験成績がないため、食事の影響が本剤の製剤的特性に起因するのか、あるいは AML 併用の影響であるのかについては不明であるものの、申請者が実施したすべての BE 試験成績を踏まえ、要因試験（CCT-001 試験）及び長期併用投与試験（OCT-001 試験）を本剤の試験成績として評価することは可能であり、添付文書（案）の用法・用量の項に、食事に関する投与条件を制限する記載の必要はないとの申請者の説明も了承できる。

## (ii) 臨床薬理の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) 配合成分間の薬物動態学的相互作用試験（CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1）

健康成人男性 23 例に、C.C. 8mg 錠を単回投与（1 日目）、AML 5mg 錠を 1 日 1 回 16 日間反復投与（4～19 日目）、C.C. 8mg 錠及び AML 5mg 錠を併用投与（17 日目）し、1 及び 17 日目の血漿中 M-I 濃度が測定された（いずれも朝食後投与）。また、別の健康成人男性 23 例に、AML 5mg 錠を単回投与（1 日目）、C.C. 8mg 錠を 1 日 1 回 13 日間反復投与（14～26 日目）、AML 5mg 錠及び C.C. 8mg 錠を併用投与（20 日目）し、1 及び 20 日目の血漿中 AML 濃度が測定された（いずれも朝食後投与）。

C.C. 8mg 単回投与期及び AML 5mg との併用投与期における M-I の  $C_{max}$  は  $96.1 \pm 27.32$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) 及び  $99.7 \pm 27.64$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $732.0 \pm 179.01$  及び  $732.2 \pm 178.17$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $13.7 \pm 5.75$  及び  $11.2 \pm 3.85$  時間であった。一方、AML 5mg 単回投与期と C.C. 8mg との併用投与期の AML の  $C_{max}$  は  $3.71 \pm 0.727$  及び  $4.15 \pm 0.981$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $149.02 \pm 31.38$  及び  $184.3 \pm 43.56$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $38.1 \pm 6.71$  及び  $42.7 \pm 6.71$  時間であった。M-I の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差（併用投与－単回投与）の両側 90% 信頼区間は、 $\ln(0.972) \sim \ln(1.106)$  及び  $\ln(0.946) \sim \ln(1.058)$ 、また、AML の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  では、 $\ln(1.054) \sim \ln(1.169)$  及び  $\ln(1.178) \sim \ln(1.288)$  であった。

### <審査の概要>

C.C. 及び AML の相互作用試験（CPH-001 試験）で、AML の  $AUC_{0-inf}$  が約 20% 増加した原因について、申請者は以下のように説明した。AML と C.C. の併用時には、AML の  $AUC_{0-inf}$  だけでなく  $C_{max}$  についてもわずかに増加していることから、吸収過程において薬物間相互作用が生じた可能性が考えられる。また、主に代謝を受けて消失する AML の  $t_{1/2}$  が C.C. 併用により 38 時間から 43 時間に変化したことから、吸収過程及び代謝過程において薬物間相互作用が生じた可能性が考えられた。しかしながら、 $t_{max}$  には変化がみられないことから（単回投与 5.7 時間、併用投与 5.8 時間）、吸収速度が変化している可能性は低いこと、代謝に関与する主な CYP 分子種が C.C. と AML で異なること、AML の主な消失経路は代謝によるが C.C. の主代謝物である M-I は CYP



阻害作用を示さないことから、吸収過程や代謝過程に起因した相互作用が原因であるとは考えにくく、AML と C.C.併用時に AML の AUC が約 20%増加した明確な理由是不明である。なお、CPH-001 試験では C.C.と AML 併用投与による有害事象発現頻度の上昇や新たな有害事象の発現はみられなかったこと、CCT-001 試験においても C.C.及び AML の単剤投与時に比べて併用投与時に有害事象の明確な増加及び特定のリスクの増加もみられなかったことから、臨床的に問題となる薬物間相互作用が発現する可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。CPH-001 試験において、AML の  $AUC_{0-inf}$  の対数変換後の最小 2 乗平均値の差（併用投与－単剤投与）の両側 90%信頼区間  $[\ln(1.178) \sim \ln(1.288)]$  の BE の判定基準からの逸脱の程度及び申請者の説明を踏まえ、さらに、CCT-001 試験では、単剤投与時に比べ、併用投与時に安全性上特段の問題は生じていないこと、及び本剤は既承認の C.C.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中で安全性上特段の問題は報告されていないことも考慮し、C.C.及び AML の単剤投与時と併用投与時の薬物動態パラメータの差異が臨床上問題とな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、国内で実施された臨床薬理試験 5 試験、要因試験 1 試験、及び長期併用投与試験 1 試験の計 7 試験の成績が提出された。また、申請後に、食後投与時の C8/A5mg 錠と C8mg+A5mg の BE 試験（CPH-008 試験）が新たに実施され、試験成績が追加提出された。（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）。

#### (1) 国内第 I 相試験

##### 1) 薬物相互作用試験（CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月）

AML 反復投与後の C.C.単回上乘せ投与時、又は C.C.反復投与後の AML 単回上乘せ投与時の C.C.と AML の薬物間相互作用を検討する目的で、健康成人男性 48 例（各群 24 例）を対象に、C.C. 8mg 及び AML 5mg を 1 日 1 回単剤又は併用で食後経口投与する非盲検試験が実施された。C.C.上乘せ群では、1 日目に C.C. 8mg、4 日目から 19 日目までに AML 5mg が投与され、17 日目のみ C.C. 8mg が併用された。AML 上乘せ群では、1 日目に AML 5mg、14 日目から 26 日目までに C.C. 8mg が投与され、20 日目のみ AML 5mg が併用された。C.C.上乘せ群で 1 例（有害事象）、AML 上乘せ群で 1 例（他剤の使用）が中止された。

有害事象発現割合は、いずれの群でも 7/24 例（29.2%）であり、C.C.上乘せ群では鼻出血・鼻咽頭炎、鼻出血、鼻咽頭炎、頭痛、腹痛、下痢及び呼吸音異常が各 1 例、AML 上乘せ群では発疹が 2 例、発疹・下痢、歯膿瘍、咽喉頭疼痛、鼻漏及び湿疹が各 1 例で認められた。AML 上乘せ群の下痢 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により C.C.上乘せ群の 1 例（呼吸音異常）が中止されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

##### 2) C8/A5mg 錠と C8mg+A5mg の BE 試験（CPH-006 試験、添付資料 5.3.1.2-10、実施期間 20 年 月 月）

製剤処方・製造法の異なる 3 種類の C8/A5mg 錠（配合錠 D、E 及び F）と C8mg+A5mg の

BE を検討する目的で、健康成人男性 84 例（1 グループ 28 例）を対象に、C8/A5mg 錠及び C8mg+A5mg を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：22 日間）。各グループは配合錠先行群と併用投与先行群の 2 群から構成され、配合錠投与時に配合錠 D、E 及び F が投与されるグループがそれぞれグループ D、E 及び F とされた。治験実施計画書逸脱のあった 1 例（グループ D）、有害事象により治験を中止した 1 例及び同意撤回のあった 1 例（グループ E）の計 3 例が中止された。

有害事象の発現割合は、グループ D では配合錠投与時 17.9%（5/28 例）、単剤併用投与時 3.7%（1/27 例）、グループ E では配合錠投与時 11.1%（3/27 例）、グループ F では配合錠投与時 10.7%（3/28 例）であり、グループ E 及びグループ F の単剤併用投与時に有害事象は認められなかった。グループ D では、配合錠投与時に、浮動性めまい 2 例、鼻咽頭炎、血中クレアチンキナーゼ（以下、「CK」）増加及び尿蛋白が各 1 例、単剤併用投与時に、浮動性めまいが 1 例、グループ E では配合錠投与時に、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及び血中 CK 増加が各 1 例、グループ F では配合錠投与時に、血中 CK 増加、血中アミラーゼ増加及び血中トリグリセリド（以下、「TG」）増加が各 1 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

### 3) C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg、及び C4/A2.5mg 錠と C4mg+A2.5mg の BE 試験 (CPH-004 試験、添付資料 5.3.1.2-11、実施期間 20 年 月 月)

C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg の BE、及び C4/A2.5mg と C4mg+A2.5mg の BE を検討する目的で、健康成人男性 56 例を対象に、C8/A2.5mg 錠及び C8mg+A2.5mg（コホート A）、又は C4/A2.5mg 錠及び C4mg+A2.5mg（コホート B）を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：22 日間以上）。コホート A では 2 例（同意撤回 1 例、薬物濃度測定用の血漿検体に溶血(±)がみられ、主要評価項目が評価できなかった症例 1 例）、コホート B では 4 例（同意撤回 3 例、有害事象 1 例）が中止され、コホート A で 26 例、コホート B で 24 例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、コホート A では、配合錠投与時 14.3%（4/28 例）、単剤併用投与時 0%、コホート B では、配合錠投与時 12.5%（3/24 例）、単剤併用投与時 7.1%（2/28 例）であった。コホート A の配合錠投与時には、血中 CK 増加が 2 例、鼻漏、発熱、好酸球数増加、好中球数増加及び白血球数増加が各 1 例、コホート B の配合錠投与時には、ALT 増加、血中 CK 増加及び血中尿酸増加が各 1 例、コホート B の単剤併用投与時には、伝染性単核球症及び ALT 増加が各 1 例に認められた。伝染性単核球症の症例は当該事象に伴う ALT 及び AST の上昇により治験が中止されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

### 4) C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg の BE 試験② (CPH-010 試験、添付資料 5.3.1.2-12、実施期間 20 年 月 月)

C8/A2.5mg 錠と C8mg+A2.5mg の BE を検討する目的で、健康成人男性 42 例を対象に、C8/A2.5mg 錠及び C8mg+A2.5mg を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：22 日間以上）。同意撤回 1 例を除く 41 例で治験を完了した。本試験で

治験薬が投与された 42 例と CPH-004 試験の 28 例を併合した成績を以下に示す。

有害事象の発現割合は、配合錠投与時 8.7% (6/69 例)、単剤併用投与時 5.9% (4/68 例) であった。配合錠投与時には、鼻漏、好酸球数増加及び血中 CK 増加が各 2 例、発熱、くしゃみ、血中尿酸増加、好中球数増加及び白血球数増加が各 1 例、単剤併用投与時には、好酸球数増加 2 例、創傷及び血中尿酸増加が各 1 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### 5) 食事の影響試験 (CPH-007 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 20 年 月 月)

絶食下及び食後投与時における C8/A5mg 錠の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に、C8/A5mg 錠を絶食下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: 22 日間以上)。全例が治験を完了し、有害事象は認められなかった。

#### 6) 食後投与時の C8/A5mg 錠と C8mg+A5mg の BE 試験 (CPH-008 試験、添付資料 5.3.1.2-15、実施期間 20 年 月 月)

食後投与時の C8/A5mg 錠と C8mg+A5mg の BE を検討する目的で、健康成人男性 18 例を対象に、C8/A5mg 錠及び C8mg+A5mg を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: 22 日間以上)。全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、配合錠投与時 11.1% (2/18 例)、単剤併用投与時 22.2% (4/18 例) であった。配合錠投与時には、血中 CK 増加・血中クレアチニン増加及び好酸球数増加が各 1 例、単剤併用投与時には、潜在性感染、鼻咽頭炎、好酸球数増加・血中ビリルビン増加及び血中コレステロール増加が各 1 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### (2) 要因試験 (CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

C.C.及び AML 併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、本態性高血圧症患者を対象に、二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された (目標症例数: プラセボ群 35 例、AML 5mg 群 95 例、C4mg+A2.5mg 群 35 例、C4mg+A5mg 群 35 例、C.C. 8mg 群 95 例、C8mg+A2.5mg 群 35 例、C8mg+A5mg 群 95 例、計 425 例)。

4 週間の対照観察期にプラセボが投与された後、12 週間の治療期に、プラセボ、AML 5mg、C4mg+A2.5mg、C4mg+A5mg、C.C. 8mg、C8mg+A2.5mg 及び C8mg+A5mg が 1 日 1 回経口投与された。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者で、対照観察期最終 2 時点 (-2 週及び 0 週) でいずれも、坐位 DBP が 90mmHg 以上、110mmHg 未満、かつ坐位 SBP が 140mmHg 以上、180mmHg 未満とされた。なお、本試験では対照観察期 (-2 週) における血漿レニン活性 (0.50ng/mL/h 未満、0.50ng/mL/h 以上 2.30ng/mL/h 未満、2.30ng/mL/h 以上の 3 水準に分類) を層別因子とした動的割付けが実施された。

対照観察期に組み入れられた 548 例のうち、444 例 (プラセボ群 36 例、AML 5mg 群 100 例、C4mg+A2.5mg 群 35 例、C4mg+A5mg 群 36 例、C.C. 8mg 群 100 例、C8mg+A2.5mg 群 36 例、8mg+A5mg 群 101 例、以下同順) が治療期に移行し、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 444 例全例が安全性解析対象集団とされた。さらに、治療期用治験薬投与後に有効性の主要評価

項目に関する採用データがない AML 5mg 群の 1 例を除いた 443 例で、有効性の主要評価項目の解析が実施された。中止例は、19 例（2 例、4 例、0 例、1 例、7 例、0 例、5 例）であり、中止理由は、自発的な中止 7 例、有害事象 4 例、有効性の欠如 2 例、その他 6 例であった。

有効性の主要評価項目は、トラフ時坐位 DBP（治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量）とされ、有効性の副次評価項目はトラフ時坐位 SBP（治療期終了時点における対照観察期最終時点からの変化量）とされた。各群の成績は表 1 のとおりであった。

表 1：治療期終了時点における対照観察期最終時点からの血圧変化量

	坐位 DBP のベースラインからの変化量 (mmHg)	坐位 SBP のベースラインからの変化量 (mmHg)
プラセボ (N=36)	-3.00±8.349	-6.22±11.996
AML 5mg (N=99)	-11.23±7.057	-19.91±10.710
C4mg+A2.5mg (N=35)	-10.20±8.450	-16.31±12.347
C4mg+A5mg (N=36)	-17.14±6.912	-27.08±11.626
C.C. 8mg (N=100)	-7.79±8.185	-13.91±11.168
C8mg+A2.5mg (N=36)	-11.88±5.554	-20.15±9.562
C8mg+A5mg (N=101)	-16.18±8.476	-26.77±10.520

平均値±標準偏差

トラフ時坐位 DBP の変化量を従属変数とし、C.C.の 1 日用量及び AML の 1 日用量を独立変数とした応答曲面モデルを本試験成績に適用することにより求めた、各独立変数（C.C.の 1 日用量及び AML の 1 日用量）の係数の推定値±標準誤差は、 $-0.600 \pm 0.108$  及び  $-1.767 \pm 0.172$  であり、いずれの独立変数の効果も有意であった（いずれも  $p < 0.0001$ 、t 検定）。

さらに、トラフ時坐位 DBP の変化量を従属変数とし、投与群を独立変数とした一元配置分散分析モデルを本試験成績に適用し、トラフ時坐位 DBP の変化量について C8mg+A5mg 群と C.C. 8mg 群の群間差（C8mg+A5mg 群－C.C. 8mg 群）及び C8mg+A5mg 群と AML 5mg 群の群間差（C8mg+A5mg 群－AML 5mg 群）を求めたところ、 $-8.388\text{mmHg}$  及び  $-4.946\text{mmHg}$  であり、C8mg+A5mg 群と C.C. 8mg 群の対比検定及び C8mg+A5mg 群と AML 5mg 群の対比検定ではいずれも有意差が認められた（いずれも  $p < 0.0001$ 、F 検定）。同様に、上記の一元配置分散分析モデルより求められた、C4mg+A2.5mg 群とプラセボ群の間のトラフ時坐位 DBP の変化量の群間差（C4mg+A2.5mg 群－プラセボ群）は  $-7.200\text{mmHg}$  であり、C4mg+A2.5mg 群とプラセボ群の対比検定では有意差が認められた（ $p = 0.0001$ 、F 検定）。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 44.4%（16/36 例）、AML 5mg 群 49.0%（49/100 例）、C4mg+A2.5mg 群 45.7%（16/35 例）、C4mg+A5mg 群 41.7%（15/36 例）、C.C. 8mg 群 42.0%（42/100 例）、C8mg+A2.5mg 群 47.2%（17/36 例）、C8mg+A5mg 群 44.6%（45/101 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	プラセボ N=36	AML 5mg N=100	C4mg+A2.5mg N=35	C4mg+A5mg N=36	C.C. 8mg N=100	C8mg+A2.5mg N=36	C8mg+A5mg N=101
総発現割合	44.4 (16)	49.0 (49)	45.7 (16)	41.7 (15)	42.0 (42)	47.2 (17)	44.6 (45)
鼻咽頭炎	16.7 (6)	8.0 (8)	20.0 (7)	2.8 (1)	8.0 (8)	19.4 (7)	8.9 (9)
上気道の炎症	0.0 (0)	5.0 (5)	5.7 (2)	5.6 (2)	1.0 (1)	8.3 (3)	5.9 (6)
血中 CK 増加	5.6 (2)	5.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.0 (6)	0.0 (0)	3.0 (3)
浮動性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	3.0 (3)
背部痛	0.0 (0)	5.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)	2.0 (2)
血中 TG 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (2)	2.8 (1)	2.0 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)
下痢	0.0 (0)	1.0 (1)	5.7 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)
γ-GTP 増加	0.0 (0)	3.0 (3)	2.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)
関節痛	5.6 (2)	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (2)	0.0 (0)
頭痛	2.8 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
季節性アレルギー	0.0 (0)	1.0 (1)	2.9 (1)	5.6 (2)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
歯痛	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

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 C.C. 8mg 群で 2 例（膵癌及び突発難聴各 1 例）に発現した。膵癌の 1 例（65 歳男性）は死亡例であり、治験薬投与開始約 4 週後に食欲不振等が認められ、治験薬投与を中止した。その後、膵臓癌と診断され、化学療法を施行するも、約半年後に死亡した。突発難聴の 1 例（60 歳男性）は、治験薬投与開始約 10 週後に、突然の左耳の聴力低下が発現し、突発難聴と診断され、無処置で軽快した。治験は継続して完了した。いずれの症例も治験薬との因果関係はないと判断された。

有害事象発現による投与中止は 2 例認められ、そのうちの 1 例でみられた有害事象は上述した膵癌（C.C. 8mg 群）であった。もう 1 例でみられた有害事象は中等度の心房細動（C.C. 8mg 群）であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

### (3) 長期併用投与試験（OCT-001 試験、添付資料 5.3.5.2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

C.C.と AML の長期併用投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、本態性高血圧症患者を対象に、非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された（目標症例数：150 例）。

主な選択基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者であり、観察期開始 4 週以上前から C.C. 4 又は 8mg もしくは AML 2.5 又は 5mg のいずれかのみによる単独治療が行われているが降圧効果が不十分な患者、又は観察期開始 4 週以上前から降圧薬による治療が行われていない患者とされ、治療期開始時（0 週）のトラフ時の平均坐位 SBP が 140mmHg 以上、かつトラフ時の平均坐位 DBP が 90mmHg 以上とされた。なお、観察期開始時（-2 週）又は治療期開始時（0 週）の坐位 SBP が 200mmHg を超える患者は除外された。

観察期（-2～0 週）における C.C.効果不十分例には AML 2.5mg が、AML 効果不十分例には C.C. 4mg が追加投与され、観察期終了時の血圧値が中等症以上（トラフ時坐位 SBP が 160mmHg 以上又はトラフ時 DBP が 100mmHg 以上、以下同様）を示す等、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には、それぞれの高用量（C.C. 8mg 又は AML 5mg）から追加投与を行うことも可能とされた。また、観察期における降圧薬未投与例については、観察期終了時の血圧値に

かかわらず C4mg+A2.5mg から投与が開始された。治療期第 I 期 (0~12 週) 開始後、4 及び 8 週においてトラフ時血圧が降圧目標値 (トラフ時坐位 SBP 130mmHg 未満、かつトラフ時坐位 DBP 85mmHg 未満、以下同様) に到達していない場合、治療期の開始時に併用 (追加) された治験薬が増量された。増量は、原則としてそれぞれの治験薬の 1 用量ずつ (C.C.の場合 4→8mg、AML の場合 2.5→5mg) 行うこととされ、治療期の開始時に併用された治験薬が増量されても降圧目標値に到達しない場合には、観察期に投与されていた薬剤が増量された。ただし、第 I 期開始後も血圧値が中等症以上の状態が続く場合で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には、1 用量ずつの増量を行うことなく C8mg+A5mg への増量も可能とされた。

治療期第 II 期 (12~52 週) では、第 I 期終了時点で降圧目標値に到達している場合は第 I 期終了時点の用量が継続され、第 I 期終了時点で降圧目標値に到達していない場合で、かつ C8mg+A5mg に増量されていない場合は、第 I 期における増量方法に準じた増量が行われた。ただし、第 I 期に忍容性に問題が認められ治験薬が減量された被験者については、12 週以降も第 I 期終了時点の用量が継続された。第 II 期中の 4 週毎の被験者の血圧コントロールの状態と治験薬に対する忍容性を考慮した上で、治験薬の投与量は適宜増減された。なお、第 II 期移行後、最大忍容用量を併用投与したにもかかわらず、降圧目標値に達しない場合は、ARB、ACE 阻害剤及び CCB を除く他の降圧薬 (例えば、利尿薬の少量投与等) の併用も可能とされた。

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 165 例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 (開始用量 C4mg+A2.5mg : 85 例、C4mg+A5mg : 57 例、C8mg+A2.5mg : 16 例、C8mg+A5mg : 7 例)。23 例が治験を中止し (中止理由 : 有害事象 11 例、自発的な中止 8 例、有効性の欠如 2 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、その他 1 例)、142 例が治験を完了した。また、治療期終了時 (52 週) までに 35 例に他の降圧薬が併用された。

有効性について、トラフ時坐位 DBP 及び SBP の観察終了時 (0 週) からの変化量 (平均値±標準偏差) は治療期終了時 (52 週) で -14.02±8.933mmHg 及び -22.30±13.048mmHg であった。最終投与量別のトラフ時坐位 DBP の観察期終了時 (0 週) からの変化量の推移は図 1 のとおりであり、SBP も DBP と同様の推移を示した。

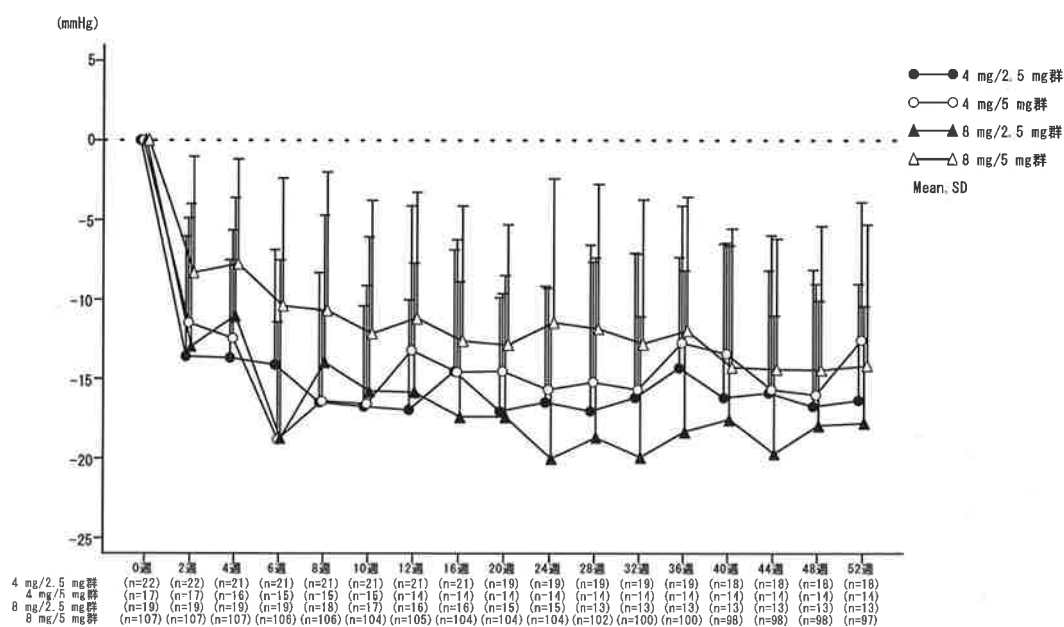


図 1 : 最終投与量別のトラフ時坐位 DBP の観察期終了時 (0 週) からの変化量推移

有害事象の発現割合は、87.9% (145/165例) であり、3%以上に認められた有害事象及び発現割合は、表3のとおりであった。

表3：3%以上に認められた有害事象

	治療期移行例 (N=165)
総発現割合	87.9 (145)
鼻咽頭炎	41.2 (68)
季節性アレルギー	13.3 (22)
上気道の炎症	6.7 (11)
背部痛	6.1 (10)
浮動性めまい	6.1 (10)
転倒	4.8 (8)
胃腸炎	4.2 (7)
下痢	4.2 (7)
湿疹	4.2 (7)
関節痛	3.6 (6)
糖尿病	3.6 (6)
気管支炎	3.0 (5)
膀胱炎	3.0 (5)
関節周囲炎	3.0 (5)
γ-GTP 増加	3.0 (5)

% (例数)

重篤な有害事象は、9例認められ、転倒が2例 [C8mg+A5mg (治療期52週までの最終用量、以下同様) 及びC8mg+A2.5mg]、肺炎 (C8mg+A5mg)、感音性難聴 (C8mg+A2.5mg)、頭位性回転性めまい (C4mg+A2.5mg)、脊柱管狭窄症 (C8mg+A5mg)、尿管結石 (C8mg+A5mg)、結腸癌 (C4mg+A2.5mg) 及び脳梗塞 (C8mg+A5mg) が各1例に認められ、いずれも、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

有害事象による中止は、14例認められ、血圧低下及び転倒が各2例、肺炎、感染性腸炎、感音性難聴、回転性めまい、狭心症、脊柱管狭窄症、結腸癌、胸痛、血中CK増加・糖尿病及び脳梗塞が各1例であった。

## <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。C.C.は、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体に選択的に結合し、アンジオテンシンⅡの昇圧作用を受容体レベルで競合阻害することにより、血管平滑筋の収縮や、アルドステロンの副腎球状層細胞からの分泌等を抑制して降圧作用を発揮するのに対し、AMLは、主として血管平滑筋において膜電位依存性L型カルシウムチャネルを阻害し、細胞内へのカルシウムイオンの流入を抑制し、血管平滑筋を弛緩、末梢血管抵抗を減じることにより降圧作用を発揮することから、両剤を配合することにより相加的な降圧効果が期待できる。JSH2009では、降圧効果が不十分な場合には降圧薬の併用治療を推奨しており、ARBとCCBの併用治療は、合理的な組合せの一つとして推奨されている。さらに、降圧剤の併用治療のうち、ARBとCCBの併用は本邦において最も汎用されている治療選択肢の一つである。また、C.C.はM-Iに変換された後CYP2C9によりM-IIへと代謝され、AMLは主にCYP3A4

で代謝されるが、C.C.投与時の血中における主成分である M- I は CYP3A4 を阻害しないことから、両剤を併用しても代謝を介した薬物動態上の相互作用が生じる可能性は低いと考える。実際、CCT-001 試験において、C.C.と AML の併用投与により降圧作用の増強が認められ、C.C.と AML の薬物間相互作用試験 (CPH-001 試験) において、臨床上問題となる薬物間相互作用が発現する可能性は低いと判断されたことから、両剤の併用は科学的に妥当であり、両剤を配合することは適切であると考えた。なお、本邦では ARB の中で C.C.は汎用されており、C.C.の使用実態は単独使用が 37%、併用での使用が 63%、C.C.の全体処方数 (重複集計) でみると 51%に CCB が併用されているが、このうち 54%が AML であった<sup>#</sup>。

このことから、C.C.と AML の併用治療は本邦において汎用されていることが伺え、両剤の配合剤を供給することは、両剤を併用投与している患者や両単剤で効果不十分な患者の新たな治療選択肢となり得ると考えた。また、アドヒアランス (治療継続) の改善に寄与し、降圧目標達成率の向上と長期間の持続した血圧管理が可能になると考えた。

機構は、以下のように考える。ARB と CCB の併用投与は、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 (*Eur Heart J.* 28: 1462-1536, 2007) においても推奨される選択肢の一つであり、十分な血圧管理を行うために、作用機序の異なる ARB と CCB を併用することに、一定の臨床的意義はあると考える。また、臨床試験において、C.C.及び AML の併用投与時に各単剤を上回る降圧効果が示唆されていること (C8/A5mg 及び C8/A2.5mg それぞれの有効性の詳細は「(2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」参照)、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、両剤を同時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考えた。

## (2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・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。CCT-001 試験では、治療期終了時点のトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量について、一元配置分散分析モデルにより C8mg+A5mg 群と C.C. 8mg 群及び C8mg+A5mg 群と AML 5mg 群の群間比較を行った結果、いずれの比較においても C8mg+A5mg 群の変化量の絶対値が有意に大きかった。また、有効症例<sup>\*</sup>の割合及び血圧正常化症例<sup>\*\*</sup>の割合も、各単剤投与時と比較して C8mg+A5mg 群で大きかった。

CCT-001 試験におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量の群間差は、C8mg+A5mg 群と C.C. 8mg 群との間の方が C8mg+A5mg 群と AML 5mg 群との間より大きかったことから、C8/A5mg との用量調整を前提としてもう 1 製剤を選択する場合、C.C. 8mg を主軸として AML の用量を変える方がより良好な血圧コントロールが得やすいと考えた。さらに、C8mg+A2.5mg 群のトラフ時坐位 DBP の変化量 (mmHg) の両側 95%信頼区間は-13.754~-9.996 であり、C.C. 8mg 群及び C8mg+A5mg 群のトラフ時坐位 DBP の変化量 (mmHg) の両側 95%信頼区間である-9.414~-6.166 及び-17.851~-14.505 と重複していなかったことから、2 製剤目として C8/A2.5mg を選択することが適当であると考えた。なお、CCT-001 試験において、C4mg+A5mg 群は C8mg+A5mg 群と同程度の降圧効果を示したが、OCT-001 試験の成績も含めて検討すると、C8mg+A5mg の併用投与の方がより高い有効性を得ることができると考えた。

\* トラフ時坐位 SBP が 20mmHg 以上低下かつトラフ時坐位 DBP が 10mmHg 以上低下、あるいはトラフ時坐位 SBP が 130mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP が 85mmHg 未満に低下した症例

\*\* トラフ時坐位 SBP が 130mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP が 85mmHg 未満に低下した症例

# Copyright 2010 IMSジャパン株式会社 出典：MDI 2008年12月MAT 無断転載禁止



安全性についても、CCT-001 試験及び OCT-001 試験で発現した副作用は C.C.単剤や AML 単剤で既に知られているものであり、C.C. 8mg と AML 5mg 又は C.C. 8mg と AML 2.5mg のいずれの場合も、配合剤とすることによる特定のリスクの増加はないと考えられる。また、AML の添付文書において、AML は高齢者で血中濃度が高く、 $t_{1/2}$  が長くなる傾向が認められていることから、特に高齢者に対しては AML の低用量から投与を開始する等患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨注意喚起されていることから、2 製剤目として AML が半量となる C8/A2.5mg を選択することが妥当と考えた。

以上のことから、C.C. 8mg と AML 5mg 及び C.C. 8mg と AML 2.5mg の組合せを申請用量として選択した。また、JSH2009 では、Ⅱ度やⅢ度あるいは高リスク高血圧では初期から併用治療が推奨され、臨床試験において、未治療患者に対する両剤併用投与の有効性及び安全性が確認できたため、本剤を第一選択薬とすることも想定したが、配合剤の適正使用の観点から、原則として両単剤の併用治療からの切り替えや各単剤からの切り替えという使用法が主であると判断し、以下の申請用法・用量並びに効能・効果に関連する使用上の注意とすることが妥当と考えた。

#### <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。

#### <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/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/5mg）を経口投与する。

#### <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 シレキセチル又はアムロジピンベシル酸塩で効果不十分な場合に本剤の投与を検討すること。

機構は、以下のように考える。C.C. 8mg と AML 5mg の組合せに関しては、CCT-001 試験における降圧効果の比較で C8mg+A5mg の各単剤に対する優越性が認められたことから、申請用量として選択することは妥当である。次に、C.C. 8mg と AML 2.5mg の組合せに関しては、臨床試験において各単剤との降圧効果の直接比較がなされておらず、得られている情報に限りがあるものの、CCT-001 試験では C8mg+A2.5mg 群の降圧効果は C.C. 8mg 群を上回ることが期待できる結果が得られたこと等から、申請用量の選択肢になり得る。一方、申請者は、原則として両単剤の併用治療からの切り替えや各単剤からの切り替えという使用法が主であると説明しているのに対し、提示した「用法・用量に関連する使用上の注意」には、併用治療からの切り替えについては記載しておらず、単剤からの切り替えのみを推奨するような記載となっており、各単剤の既承認用法・用量の範囲内の組合せで提供される本剤の注意喚起として望ましくないとする。また、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」との提言がされているが、第一選択薬として本剤を使用することについては、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、さらに、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考え、現時点で、本剤を第一選択薬として推奨しないとの申請者の判断は妥当と考える。したがって、本剤の「効能・効果」を高血圧症とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」で本剤を第一選択薬としない旨注意喚起することは妥当と考えるが、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」については以下のように記載をすることが適切と考える。「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### <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/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/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以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

##### カンデサルタン シレキセチル

###### ・高血圧症

通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8mg を経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。

##### アムロジピン

###### ・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、カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びアムロジピン 2.5～5mg 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。

### (3) 安全性について

#### 1) 低血圧関連の有害事象について

申請者は、低血圧関連の有害事象（浮動性めまい、体位性めまい、血圧低下、起立性低血圧等）発現割合について、以下のように説明した。CCT-001 試験での低血圧関連の有害事象の発現割合は、C8mg+A5mg 群 4.0% (4/101 例)、C8mg+A2.5mg 群 2.8% (1/36 例)、C.C. 8mg 群 1.0% (1/100 例)、AML 5mg 群 0.0% (0/100 例)、プラセボ群 0.0% (0/36 例) であり、因果関係が否定されなかった 2 例（C8mg+A5mg 群の浮動性めまい及び C8mg+A2.5mg 群の体位性めまいの各 1 例）は、いずれも軽度であった。OCT-001 試験での発現割合は、12.1% (20/165 例) であり、発現時期を含めた背景に一定の傾向は認められず、また、発現した有害事象に対して、6 例は中止あるいは減量がなされたものの、14 例では無処置で回復した。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験の C8mg+A5mg 群及び C8mg+A2.5mg 群の成績を他の群と比較すると、本剤使用時の低血圧関連の副作用リスクは単剤使用時より高まる可能性が示唆されているものの、発現頻度、重篤度等を踏まえると、重大な懸念はなく、機構が考える用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意（「(2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」参照）に基づき本剤が使用される場合においては、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、各単剤で知られている副作用に関するリスクが、配合（併用）することにより高まる可能性はないのか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-001 試験及び OCT-001 試験の結果について、血清カリウム値、浮腫、貧血、顆粒球減少（白血球数減少及び好中球減少）及び低血糖に関連する有害事象の発現割合及び臨床検査値の変動を、C8mg+A5mg 群、C8mg+A2.5mg 群と各単剤群で比較した結果、これらの事象が各単剤投与時よりも併用投与時に高頻度に発現する懸念、あるいは、新たに発現する有害事象や臨床検査値の変動への懸念はないと考えられた。したがって、これらの事象については、単剤と同様の注意喚起をすることが妥当であると判断した。

機構は、国内臨床試験成績を見る限り、併用投与時に、各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、特に留意すべき新たな有害事象がみられなかったことから、これらの有害事象及び副作用について、現時点では、基本的には各単剤の添付文書における注意喚起と同様のものとするに差し支えないと判断した。

## 3) 肝機能障害患者における投与について

肝機能障害者に対する投与において、本剤の有効成分の一つである AML の曝露量の増加が想定されること、肝機能障害者では、C.C.のクリアランスが低下することが推定されていること、CPH-001 試験において AML と C.C.併用時に AML の AUC が約 20%増加したことから、機構は、肝機能障害患者に本剤を投与する際に副作用リスクが増加する可能性を検討するとともに、肝機能障害者に対する注意喚起が妥当なのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝障害を伴う高血圧症患者に対する C.C.単剤投与時の薬物動態は、肝機能正常の高血圧症患者と同様の血中濃度推移を示し（C.C.既承認時資料）、AML を肝機能障害例に投与した場合、肝機能正常例と比べて  $t_{1/2}$  が延長し、AUC が増加するものの、有意差は認められないとの報告がある（足立ら *薬理と治療* 19: 2923-2932, 1991）。したがって、肝機能障害患者における本剤投与時の副作用リスクは、各単剤投与時に比して上回ることはなく、本剤の添付文書（案）には、各単剤での注意喚起を記載することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者に対する本剤投与時に、特に AML に関しては、C.C.が併用されることで肝機能障害者に対する単剤投与時よりもさらに曝露量が増加する可能性はあるものの、本剤に含有される AML の用量は 5mg までであり、AML 単剤の最大承認用量が 10mg であることを踏まえると、それを上回る曝露量に達するとは考えにくい。一方、肝機能障害患者に本剤を投与したときの臨床試験成績は示されておらず、当該患者における薬物動態及び安全性について直接的な検討はできない。また、申請者は、AUC の増加が肝機能

正常例と比較して「有意」な差ではないという文献報告に基づき、安全性上問題がないと考察しているが、肝機能障害患者に対する投与時のリスクが肝機能正常患者と同じであるかは不明である。したがって、現時点では、基本的には、AML 単剤の添付文書と同様に、肝機能障害患者を慎重投与とした上で、併用時の薬物動態に関する特性を情報提供することで対応せざるを得ないものの、肝機能障害患者に本剤を投与したときの安全性については、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) 腎機能障害患者における投与について

C.C.の添付文書では腎機能障害のある患者が、AML の添付文書では重篤な腎機能障害のある患者が、それぞれ慎重投与の対象とされている。これらを踏まえ、機構は、臨床試験成績、本剤の薬物動態プロファイル等を基に、本剤を腎機能障害患者に投与する際の注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。腎機能障害を伴う高血圧症患者に C.C.単剤を投与したとき、C.C.の活性代謝物 M- I の血中濃度推移は腎機能が正常な症例と同様である (C.C.既承認時資料)。一方、AML では、腎機能障害を伴う高血圧症患者に投与したときの  $C_{max}$  及び AUC は、健康成人に比し高いとの報告もあるが、当該報告では加齢に起因する可能性が高いと考察されている (小野山ら *基礎と臨床* 25: 4073-4090, 1991)。これらのことから、腎機能障害の程度にかかわらず、C.C.及び AML の代謝を介した薬物動態上の相互作用が生じる可能性は低いと考えた。なお、国内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。CCT-001 試験において、C8mg+A5mg 群の全有害事象の発現割合は、糸球体濾過量推算値 (以下、「eGFR」) 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の層で 60.0% (6/10 例)、60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の層で 39.4% (28/71 例)、90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の層で 55.0% (11/20 例) (以下同順)、C8mg+A2.5mg 群では、それぞれ、0.0% (0/4 例)、55.6% (15/27 例) 及び 40.0% (2/5 例) であり、eGFR の低下に伴い有害事象の発現割合が高くなることはなかった。OCT-001 試験においては、それぞれ 90.5% (19/21 例)、89.2% (99/111 例) 及び 81.8% (27/33 例) であり、eGFR の低下に伴い、若干の有害事象発現割合の上昇を認めたが、ほとんどが治験薬との因果関係が否定された有害事象であった。以上より、腎機能障害患者に投与した場合のリスクは、各単剤を投与した場合を上回ることはないと考え、本剤の添付文書 (案) には、各単剤での注意喚起を記載することが妥当と考えた。

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、腎機能障害者において、単剤投与時と比較し、本剤投与時に新たな安全性の問題が生じる懸念は示されていない。したがって、現時点では、各単剤と同様の注意喚起を行うという申請者の見解は、受入れ可能であるが、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。また、腎機能障害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、各臨床試験の組み入れ患者よりも重篤な腎機能障害患者における本剤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。

#### 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、国内試験成績を踏まえて説明するよう求め

た。

申請者は、以下のように説明した。CCT-001 試験に組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、65 歳未満 249 例、65 歳以上 88 例、75 歳以上 15 例であった。65 歳未満及び 65 歳以上における有害事象の発現割合は、C8mg+A5mg 群で 41.7% (30/72 例) 及び 51.7% (15/29 例)、C8mg+A2.5mg 群で 46.4% (13/72 例) 及び 50.0% (4/8 例) であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎 [C8mg+A5mg 群 : 8.3% (6/72 例) 及び 10.3% (3/29 例)、C8mg+A2.5mg 群 : 17.9% (5/28 例) 及び 25.0% (2/8 例)、以下同順]、上気道の炎症 [6.9% (5/72 例) 及び 3.4% (1/29 例)、10.7% (3/28 例) 及び 0.0% (0/8 例)]、関節痛 [0.0% (0/72 例) 及び 0.0% (0/29 例)、3.6% (1/28 例) 及び 12.5% (1/8 例)]、体位性めまい [1.4% (1/72 例) 及び 0.0% (0/29 例)、0.0% (0/28 例) 及び 12.5% (1/8 例)]、腸炎、紅色汗疹、痒疹、膀胱炎、耳痛及び蕁麻疹 [0.0% (0/72 例) 及び 0.0% (0/29 例)、0.0% (0/28 例) 及び 12.5% (1/8 例)] であった。

OCT-001 試験に組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、65 歳未満 119 例、65 歳以上 46 例、75 歳以上 7 例であった。65 歳未満及び 65 歳以上における有害事象の発現割合は、85.7% (102/119 例) 及び 93.5% (43/46 例) であり、いずれかの年齢層で 5% 以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 [42.0% (50/119 例) 及び 39.1% (18/46 例)]、上気道の炎症 [6.7% (8/119 例) 及び 6.5% (3/46 例)]、転倒・転落 [3.4% (4/119 例) 及び 8.7% (4/46 例)]、筋肉痛 [0.8% (1/119 例) 及び 6.5% (3/46 例)]、季節性アレルギー [14.3% (17/119 例) 及び 10.9% (5/46 例)]、背部痛 [5.9% (7/119 例) 及び 6.5% (3/46 例)]、関節周囲炎 [1.7% (2/119 例) 及び 6.5% (3/46 例)]、節足動物刺傷 [0.0% (0/119 例) 及び 6.5% (3/46 例)]、浮動性めまい [7.6% (9/119 例) 及び 2.2% (1/46 例)] であった。高齢者に C.C. と AML を併用投与することにより、有害事象の発現頻度が上昇することはなく、また、特定の有害事象が好発することもなかったため、65 歳以上の高齢者の安全性に特に懸念される事項はないと判断した。また、75 歳以上の高齢者において認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、CCT-001 試験では中等度の血中カルシウム減少 1 例、OCT-001 試験の軽度の浮動性めまい 1 例であったが、いずれも無処置で回復しており、特段問題となる事象ではないと考えた。以上より、CCT-001 試験及び OCT-001 試験において安全性に懸念すべき事項はみられなかったが、高齢者への降圧剤療法にあたっての一般的な注意事項、及び AML 単剤の「使用上の注意」に準じた注意喚起とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。今回の申請に際して実施された臨床試験では、65 歳以上の高齢者において、65 歳未満の患者に比し C.C. と AML を併用投与することにより明らかに危険性が增大する成績は得られておらず、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出されなかった。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、現時点で高齢者に対する注意喚起は概ね妥当なものと考えられるが、上述のように、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。

#### (4) 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。本剤を長期使用した際の安全

性及び有効性の検討を目的として、観察期間 12 ヶ月で、3,000 例を収集する「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施し、部分集団解析を実施することにより、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性についても評価する。なお、プロプレス錠の使用成績調査の収集状況を踏まえると、3,000 例収集することで、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約 300 例以上の収集が見込めると判断した。

機構は、腎機能障害、肝機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）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。製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 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、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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

提出された資料から、本剤の高血圧症に対する有効性は、単剤を上回ることが示唆され、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考えられることから、本剤の配合意義に科学的合理性が認められると考える。C.C.と AML を有効成分とする本剤は、高血圧症治療薬の選択肢の一つとなるものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤の配合意義、臨床的位置付け、用法・用量及び安全性に関する機構の判断の妥当性については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。なお、腎機能障害、肝機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）における安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 9 日

### I. 申請品目

[販売名] ユニシア配合錠 LD、同配合錠 HD  
[一般名] カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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. 本剤の配合意義について

C.C.と AML を配合する意義に関して、C.C.及び AML 各単剤より高い降圧効果が期待できるデータ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、両剤を同時に投与することに科学的合理性はあり、併用療法を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、専門委員により支持された。

#### 2. 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

C.C. 8mg と AML 5mg、及び C.C. 8mg と AML 2.5mg の組合せが申請用量として選択されたことについて、①C.C. 8mg と AML 5mg の組合せに関しては、要因試験（CCT-001 試験）における降圧効果の比較で、C8mg+A5mg（C.C. 8mg と AML 5mg の併用、以下同様）の各単剤に対する優越性が認められたことから、申請用量として選択されたことは妥当であり、②C.C. 8mg と AML 2.5mg の組合せに関しては、得られている情報に限りがあるものの、要因試験（CCT-001 試験）では C8mg+A2.5mg 群の降圧効果が C.C. 8mg 群を上回ることが期待できる結果が得られたこと等から、申請用量の選択肢になり得るとする機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員より、CCT-001 試験の結果を見る限り、C.C. 4mg と AML 5mg の組合せも適切な用量比と考えられるとの意見、及び AML 2.5～5mg 単剤で効果不十分な患者に C.C. 8mg を追加した場合、患者によっては C.C.の過剰投与となる可能性があるため、C.C. 4mg を含有する配合剤も有用な選択肢になり得たと考えるとの意見も出された。

本剤の用法に関して、申請時の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」には、併用治療からの切り替えについては記載されておらず、単剤からの切り替えのみを推奨するような記載となっており、C.C. 8mg と AML 2.5mg（又は 5mg）の併用からの切り替えも行われる可能性がある本剤の注意喚起として望ましくないという機構の判断、配合剤の適正使用の観点から本剤を第一選択薬として推奨しないとの申請者の判断は、現時点では妥当とする機構の判断、並びに審査報告 (I) において機構が提案した「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は専門

委員により支持された。また、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」について、申請者の案は妥当とする機構の判断も専門委員により支持された。なお、専門委員より、C.C.単剤の「用法・用量」で、腎障害を伴う場合には1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する旨注意喚起されているように、高齢者や腎機能障害患者では、一旦低用量のC.C.を併用し、降圧効果と安全性を確認してから、本剤に切り替えることが適切であるが、本剤は、C.C.8mgが含有された製剤であるため、AML単剤で効果不十分であるからというだけで本剤が安易に投与されることがないように、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること」と記載し、注意喚起することは重要であるとの意見が出された。

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」を修正することを求めたところ、申請者は以下のように記載する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

#### <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/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/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) 以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

##### カンデサルタン シレキセチル

###### ・高血圧症

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4~8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

##### 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、カンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5~5mg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。

### 3. 安全性について

臨床試験成績を踏まえ、現時点では、低血圧やその他、C.C.及びAML各単剤で認められる有害事象、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。

なお、機構は、AMLの注意喚起を踏まえ、「重大な副作用」に白血球減少を追記する等、添付文



書（案）の記載整備を求めたところ、申請者は適切に対応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。

#### 4. 製造販売後の調査等について

観察期間 12 ヶ月で、3,000 例を収集する「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施し、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性についても評価する申請者の計画は概ね妥当とする機構の判断は、専門委員により支持された。なお、実施計画の具体的な内容については今後検討が必要である。

#### 5. 製剤の有効期間について

機構は、本剤の有効期間を30ヶ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袋包装品及びガラス瓶包装品の24ヶ月までの長期保存試験成績が追加提出され、当該データに基づき本剤の有効期間の設定を36ヶ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した結果、24ヶ月までの長期保存試験成績に問題はなく、36ヶ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。

#### 6. 原薬 C.C.の品質について

機構は、「プロプレス錠2mg、同4mg、同8mg、同12mg」の一部変更承認申請における審査の結果、原薬C.C.の品質に特段の問題はないと判断した。

#### 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
11	36-37	各グループは配合錠先行群と	各グループは配合錠投与先行群
17	3	各グループは配合錠先行群と	各グループは配合錠投与先行群
20	表 2	C4mg+A2.5mg 群の背部痛の発現割合： 0.0 (0)	C4mg+A2.5mg 群の背部痛の発現割合： 2.9 (1)
22	24	治療期 52 週までの最終用量	発現時用量
22	29	有害事象による中止は、	投与中止に至った有害事象は、
23	6	C.C.は汎用されおり	C.C.は汎用されており
28	5	C8mg+A2.5mg 群で 46.4% (13/72 例)	C8mg+A2.5mg 群で 46.4% (13/28 例)

### 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（カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/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。