

ユニシア配合錠LD
ユニシア配合錠HD

2.6.1 緒言

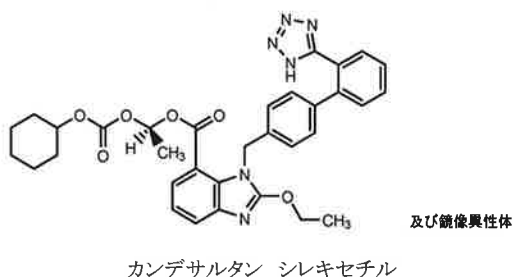
武田薬品工業株式会社

2.6 非臨床概要

2.6.1 緒言

(1) 化学構造式及び薬理的特性

1) 化学構造式



2) 薬理的特性

TCV-116CCB 錠は、カンデサルタン シレキセチル（以下、C.C.）及びアムロジピンベシル酸塩（以下、AMLB）の配合剤である。C.C.はカンデサルタンのプロドラッグで、消化管からの吸収時にエステル加水分解により速やかにカンデサルタンに変換される。カンデサルタンはAIIタイプ1(AT₁)受容体に選択的かつ強力に結合し、解離が緩徐な拮抗薬で、受容体を介した血管平滑筋の収縮抑制や副腎皮質でのアルドステロン分泌抑制などにより、持続的な降圧作用を発現する。

一方、AMLBはCa拮抗薬であり、主として血管平滑筋細胞へのCa流入を抑制することにより降圧作用を発現する。

両薬剤の作用機序は異なっており、配合により降圧効果が増強することが期待される。

(2) 効能・効果、用法・用量

1) 効能・効果

高血圧症

2) 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。

ユニシア配合錠LD

ユニシア配合錠HD

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

武田薬品工業株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	1
2.6.3 薬理試験概要表.....	4

2.6 非臨床概要

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
TCV-116CCB 錠 (8/5) (8/2.5)	カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠 カンデサルタン シレキセチル 8mg/アムロジピン 5mg カンデサルタン シレキセチル 8mg/アムロジピン 2.5mg
[¹⁴ C]AML	4位の炭素を放射能で標識したアムロジピン
[¹⁴ C]C.C.	放射能で標識したカンデサルタン シレキセチル
[¹⁴ C-cyclohexyl]C.C.	シクロヘキシル部位を放射能で標識したカンデサルタン シレキセチル
AII	アンジオテンシンII
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ARB	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AT ₁	アンジオテンシンIIタイプ1
AUC _{0-30h}	薬物投与後30時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
C.C.	カンデサルタン シレキセチル
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DOCA	デオキシコルチコステロンアセテート
LD ₅₀	50%致死量
M-I-AG	M-I アシルグルクロニド
M-I-NG	M-I N-グルクロニド
RA	レニン アンジオテンシン
RHR	腎性高血圧ラット
SHR	高血圧自然発症ラット
SHRSP	脳卒中易発症高血圧自然発症ラット
t _{1/2}	半減期
t _{1/2α}	α相の半減期
t _{1/2β}	β相の半減期
T _{max}	最大血中濃度到達時間

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

「医薬品の承認申請について」(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号 厚生労働省医薬食品局長通知)において、新医療用配合剤の承認申請書への添付が必要とされる「効力を裏付ける試験」及び個々の医薬品により判断される「安全性薬理試験」については、TCV-116CCB 錠 (以下、本配合剤) がカンデサルタン シレキセチル (以下、C.C.) 及びアムロジピン (以下、AML) の既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内での組み合わせであり、それぞれ単剤の非臨床試験成績が報告されていること、両薬剤とも既に併用により医療現場で広く使用され患者での有効性が認識されていること、薬効用量において C.C.と AML の併用における安全性について大きな問題は報告されていないこと等から、新たに非臨床試験を実施する必要はないと考えた。

以下に、C.C.及び AML のそれぞれ単剤での既存の非臨床試験成績、文献をもとに、C.C.及び AML の併用投与に関する薬理試験成績の概要を記載した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

C.C.はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、ARB) であり、レニン・アンジオテンシン系を抑制することにより高血圧自然発症ラット (SHR)、腎性高血圧ラット (RHR)、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) 等各種高血圧モデルにおいて単独で降圧作用を示す¹。

一方 AML は Ca 拮抗薬であり、L-type Ca channel を介した細胞内への Ca 流入を遮断することにより SHR、RHR 及びデオキシコルチコステロンアセテート (DOCA) 食塩高血圧ラットにおいて血管拡張により単独で降圧作用を示す^[1]。

C.C.と AML 併用時の薬理学的作用を検討している試験成績又は公表論文はないが、ARB と Ca 拮抗薬の併用治療は、それぞれ作用機序が異なることから有効性及び安全性の点から合理的な組合せであり、「高血圧治療ガイドライン 2009」においても併用治療の組合せの一つとして推奨されている。

また、高血圧自然発症ラット (SHR) において C.C.及び AML と同じジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬であるマニジピン塩酸塩を併用したところ、相加的な降圧作用が認められた²。したがって、作用機序の異なる ARB と Ca 拮抗薬の併用は、降圧作用の増強が得られると考えられた。

さらに、高血圧症患者において C.C.と AML との併用により降圧作用が増強することが報告されており^[2]、今回の申請にあたり実施した高血圧症患者を対象とした 2 要因二重盲検比較試験 (CCT-001 試験) においても、C.C.と AML の併用投与により降圧作用の増強が認められた。

¹ カンデサルタン シレキセチル及びプロプレス錠製造承認申請書添付資料概要 (特別部会用) 268-302頁

² カンデサルタン シレキセチル及びプロプレス錠製造承認申請書添付資料概要 (特別部会用) 281頁、図ホ-7

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

C.C.は既に承認済みの医薬品であり、一般薬理試験の結果より循環器系以外への作用はほとんどないことが知られている。また、AMLは広く医療現場で使用されている医薬品であり、ACE阻害薬やARBとの併用療法も行われているが、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な急性作用は報告されていない[3][4][5]。したがって、本配合剤投与により临床上危惧すべき新規の作用が発現する可能性はほとんどないものと考えた。

また、C.C.は加水分解を受けて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で代謝されること、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、C.C.とAMLを併用しても両剤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極めて低いと考えた。

以下にC.C.の安全性薬理試験成績に関する概要を記載する。

(1) C.C.の一般薬理試験

C.C.の一般薬理作用を各種実験動物を用いて検討した¹。C.C.は経口投与1000 mg/kgの用量でマウスの一般状態において極めて軽度な筋緊張の低下を示したが、300 mg/kgの用量でも中枢神経系の各種試験において作用を示さなかった。麻酔イヌの循環器系に対しては、十二指腸内投与3 mg/kg以上で顕著な腎動脈血流量の増加を示した。しかし、イヌの心機能（麻酔開胸、無麻酔）及び呼吸器系に対しては作用を示さなかった。モルモットの摘出灌流心標本及び摘出心房標本に対しても作用を示さなかった。麻酔ネコの自律神経系に対して、C.C.は高用量で洞反射による昇圧反応を軽度抑制した。しかし、モルモット回腸における各アゴニストの用量-反応曲線に対しては作用を示さなかった。ラットの腎機能、消化器系、各種摘出平滑筋標本及びラットのカラゲニン後肢浮腫に対しても作用を示さなかった。

以上より、C.C.は薬効に由来する末梢血流量の増加などの循環器系における作用を示したが、高用量においても中枢神経系及び体性神経系、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を示さなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

ARBであるC.C.とCa拮抗薬であるAMLは作用機序が異なることから、両成分を組み合わせた本剤は降圧作用の増強が期待される。実際SHRにおいてC.C.は、AMLと同じCa拮抗薬であるマニジピン塩酸塩との併用により、相加的な降圧作用が認められた。また、臨床においてもC.C.とAMLとの併用により降圧作用が増強する事が報告されており、両薬剤の

¹ カンデサルタン シレキセチル及びプロプレス錠製造承認申請書添付資料概要(特別部会用)303頁

2.6.2 薬理試験の概要文

併用治療は既に広く医療現場で行われている。今回の申請にあたり実施した臨床試験においても、C.C.とAMLの併用投与により降圧作用の増強が認められた。

したがって、C.C.とAMLの併用により降圧作用が増強することに関しては作用機序の面で科学的根拠があること、C.C.は非臨床及び臨床においてCa拮抗薬との併用により降圧作用の増強が示されていることから、新たに非臨床薬効薬理試験を実施しなかったことは妥当と判断した。

安全性薬理については、C.C.は循環器系以外への作用はほとんどないことが知られており、医療現場ではAMLとARBとの併用療法が広く行われているが、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な急性作用は報告されていない。また、C.C.は加水分解を受けて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で代謝されること、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、C.C.とAMLを併用しても両剤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極めて低いと考えた。さらに、今回の申請にあたり実施した臨床試験においても、両薬剤を併用投与した場合のM-I及びAMLの血中濃度推移に大きな変動はなく、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特異的な作用は認められなかった。

したがって、C.C.とAMLを併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられ、新たに安全性薬理試験を実施しなかったことは妥当と判断した。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 参考文献

- [1] 山中教造, 鈴木真, 宗蓮司朗, 石河醇一. 新規Ca拮抗薬Amlodipine Besilateの降圧作用. 日薬理誌. 1991;97:115-26. (4.3-1)
- [2] Farsang C, Kawecha-Jaszcz K, Langan J, Maritz F, Zannad F. Antihypertensive effects and tolerability of Candesartan cilexetil alone and in combination with Amlodipine. Clin. Drug Invest. 2001;21:17-23. (4.3-2)
- [3] Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV, et al. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. Journal of Human Hypertension. 2005; 19: 491-496.
- [4] 齊藤郁夫, 河邊博史, 辻岡三南子. ロサルタンとCa拮抗薬の併用の降圧効果の検討. 医学と薬学 2002; 47(5): 753-756.
- [5] Kohlmann Jr O, Oigman W, Mion Jr D, Rocha JC, Motagomes MA, Salgado N, et al. The "LOTHAR" Study: Evaluation of Efficacy and Tolerability of the Fixed Combination of Amlodipine and Losartan in the Treatment of Essential Hypertension. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2006; 86:

2.6.3 薬理試験概要表

該当資料なし。