

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アテディオ配合錠
[一 般 名] バルサルタン/シルニジピン
[申 請 者 名] 味の素製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 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。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬又は毒薬に該当せず、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された。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
2	7	味の素製薬株式会社	■■■■製薬株式会社

審査報告書

平成 26 年 2 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アテディオ配合錠
[一 般 名]	バルサルタン/シルニジピン
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中、バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
[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 26 年 2 月 12 日

[販 売 名] アテディオ配合錠
[一 般 名] バルサルタン/シルニジピン
[申 請 者 名] 味の素製薬株式会社*
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アテディオ配合錠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、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者等における安全性等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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 80 mg 及びシルニジピンとして 10 mg)を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：■■■■製薬株式会社）

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アテディオ配合錠
[一 般 名]	バルサルタン/シルニジピン
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中、バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
[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 80 mg 及びシルニジピンとして 10 mg）を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び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。

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

アテディオ配合錠（以下、「本剤」）は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であるバルサルタンとカルシウム拮抗薬（以下、「CCB」）であるシルニジピンを有効成分とする配合剤である。本邦において、バルサルタンの製剤は 2000 年に、シルニジピンの製剤は 1995 年に「高血圧症」の効能・効果で承認され、それぞれ市販されている。バルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ 1 受容体とアンジオテンシンⅡの結合を選択的に阻害し、血管平滑筋の収縮を抑制すること等により、降圧作用を示す。一方、シルニジピンはジヒドロピリジン系 CCB であり、L 型カルシウムチャンネルを遮断することで血管平滑筋の収縮を抑制し、降圧効果を示す。また、シルニジピンは N 型カルシウムチャンネルも同時に遮断することにより、降圧時の心拍数の上昇等を抑制することも期待される。ARB と CCB の併用治療は、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 において、推奨される組合せの一つに挙げられている。

本剤の開発は、味の素製薬株式会社により 20 年開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、原則として、バルサルタン 80 mg 単剤又はシルニジピン 10 mg 単剤で効果不十分な高血圧症患者に対する降圧薬として、V80/C10 mg（バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を含有、以下同様）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されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) バルサルタン

バルサルタンは日本薬局方収載品であり、**XXXXXXXXXX** (**XXXXXX**) により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている原薬（MF 登録番号：**XXXXXXXXXX**）を用いる。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、**XXXXXXXXXX** 及び **XXXXXXXXXX** が純度試験に設定され、管理されている。

2) シルニジピン

シルニジピンは、既承認製剤「アテレック錠5及び同錠10」で用いている原薬（MF 登録番号：**XXXXXXXXXX**）と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中にバルサルタンとして80mg及びシルニジピンとして10mgを含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、マクロゴール400、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、**XXXXXXXXXX** の **XXXXXX** ・ **XXXXXX** ・ **XXXXXX** により製造される **XXXXXXXXXX** の **XXXXXX** 及び **XXXXXX**、**XXXXXXXXXX** の **XXXXXX** により製造される **XXXXXXXXXX** と **XXXXXXXXXX** の **XXXXXX**、**XXXXXX**、**XXXXXX**、**XXXXXX**、打錠、コーティング、充てん、包装及び表示からなる工程により製造される。

XXXXXXXXXX 工程、**XXXXXXXXXX** 工程並びに **XXXXXXXXXX** 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。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（肉眼観察）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3ロット	25℃	60%RH	PTP ^a /アルミニウム袋 ^b	18ヵ月
				ボトル ^c	
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a /アルミニウム袋 ^b	6ヵ月
				ボトル ^c	

a：ポリプロピレン及びアルミニウム箔

b：アルミラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン）

c：容器：ポリエチレン、キャップ：ぶりき（乾燥剤（シリカゲル）/ポリタンク（ポリエチレン）付）、カットチューブ：ポリエチレン

製剤の有効期間は、「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日付医薬審発第0603004号）に基づき、PTP/アルミニウム袋及びポリエチレンボトル包装で室温保存するとき30ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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における降圧作用（添付資料4.2.1.1-1）

雄性高血圧自然発症ラット（SHR）（20～21週齢、n=8/群）に、バルサルタン15mg/kg、シルニジピン3mg/kg、バルサルタン15mg/kgとシルニジピン3mg/kgの併用又は溶媒を1日1回14日間反復経口投与した。投与1日目の投与5時間後の収縮期血圧（以下、「SBP」）のベースラインからの変化量は、溶媒群-1±1mmHg（平均値±標準誤差、以下同様）、バルサルタン群-33±2mmHg、シルニジピン群-29±3mmHg、併用群-50±2mmHgであり、各単独投与群で溶媒群と比較して有意な血圧の低下が認められ、併用投与群では各単独投与群と比較して有意な血圧の低下が認められた。なお、投与1日目の投与24時間後のSBP変化量については、いずれの投与群間においても有意差は認められなかった。投与7及び14日目の投与5及び24時間後のSBP変化量についても、投与1日目と同様の結果が認められた。また、心拍数については、全ての時点において、いずれの群間でも有意差は認められなかった。

(2) 安全性薬理試験

資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、本剤の薬理試験について、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、投与5時間後の評価では、バルサルタンとシルニジピンの併用投与により各単独投与と比べて降圧効果が増強することが示されており、本剤の各単剤に優る有効性を示唆するものと判断する。

本剤の申請にあたり、バルサルタンとシルニジピンの併用による安全性薬理試験は実施されていないが、各単剤の既承認時に実施された一般薬理試験において、一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び水・電解質代謝に及ぼす作用等が評価済みであり、臨床での十分な両薬剤の併用投与経験があることも踏まえると、併用による安全性薬理試験を実施しなかったことが臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

資料は提出されていない。

<審査の概略>

本剤の申請にあたり、バルサルタンとシルニジピンの併用投与による非臨床薬物動態試験は実施されていないが、申請者は、バルサルタンとシルニジピン併用時の薬物動態について、以下のように説明した。

シルニジピンは、*in vitro*の試験系においてP-糖蛋白質（以下、「P-gp」）の弱い阻害作用を有している（Kato M. et al. *Pharm Res.* 17: 1189-1197, 2000）。非臨床薬物動態試験からバルサルタンの吸収量は、P-gp阻害作用を有する薬剤との併用によって増加する可能性が示されていることから（Challa V. R. et al. *Drug Dev Ind Pharm.* 39: 865-872, 2013）、バルサルタンとシルニジピンを同時投与したときに、シルニジピンがP-gp阻害作用を介してバルサルタンの吸収量を上昇させる可能性は否定できない。しかしながら、臨床薬物相互作用試験（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）では、バルサルタンとシルニジピンを併用投与したときのバルサルタンの血漿中濃度が、バルサルタン単剤投与時と比べ上昇する傾向は認められなかった。なお、排泄に関しては、バルサルタンとシルニジピンの主排泄経路はいずれも胆汁を介した糞中排泄であるが、バルサルタンは有機アニオン系のトランスポーターの基質と考えられるとの報告があり（Yamashiro W. et al. *Drug Metab Dispos.* 34: 1247-1254, 2006）、シルニジピンは化学構造にアニオンを有することはなく、有機アニオン系のトランスポーターの基質になるという報告はないことから、両薬剤の胆汁中への排泄機構は異なり、バルサルタンとシルニジピンを同時投与することによる両化合物の排泄への影響はほとんどないと考えた。

また、シルニジピンの代謝にはCytochrome P450（以下、「CYP」）のうちCYP3A4及びCYP2C19の2種の分子種、バルサルタンの代謝にはCYP2C9の関与が認められている。しかしながら、*in vitro*の試験系においてシルニジピンはCYPの典型基質の代謝に与える影響は軽微であるとの報告がある（Kato M. et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 55: 843-852, 2000）。また、バルサルタンはCYP2C9の代謝を*in vitro*で阻害するものの（Nakashima A. et al. *Xenobiotica* 35: 589-602, 2005）、その阻害作用を示す濃度はヒトにおける遊離型最高血漿中濃度よりも十分に高い。したがって、バルサルタンとシルニジピンを併用した際にCYPの代謝を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えた。

以上より、バルサルタンとシルニジピンの併用時に互いの薬物動態に及ぼす影響は小さいと判断した。

機構は、以下のように考える。バルサルタンとシルニジピン各単剤の既承認時試験及び公表論文より、両薬剤を併用したときに薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示唆されており、臨

床薬物相互作用試験においてバルサルタンとシルニジピンの併用投与により、臨床上問題となるようなバルサルタンとシルニジピンの薬物動態の変化が認められなかったこと（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）を踏まえると、併用時の吸収、分布、代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験を新たに実施しなかったことは了承可能である。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、本剤の毒性試験について、以下のように考える。本剤の申請にあたり、バルサルタンとシルニジピンの併用による毒性試験は実施されていないが、各単剤の毒性は既承認時に実施された毒性試験において評価済みであり、毒性標的器官の類似等の毒性学的な懸念は示唆されていない。また、臨床での十分な両薬剤の併用投与経験があることも踏まえると、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 4 号）に基づく併用による毒性試験を実施しなかったことが、臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

バルサルタン及びシルニジピンの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定され、定量下限は、2.00 及び 0.100 ng/mL であった。

第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、配合剤（臨床試験用製剤）が用いられた。なお、臨床試験用製剤と申請製剤は黄色三二酸化鉄の有無のみ異なっており、両製剤間の生物学的同等性（以下、「BE」）は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発第 0229 第 10 号）に準じて溶出試験で確認された。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

(1) V80/C10 mg 錠とバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg 併用投与の BE 試験 (AJH801/CP₁ 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 52 例を対象に、V80/C10 mg 錠投与時とバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg 併用（以下、「V80 mg+C10 mg」）投与時の BE を検討するため、V80/C10 mg 錠又は V80 mg+C10 mg を空腹時単回経口投与する 4 期クロスオーバー試験（休薬期間：7 日間）が実施された。なお、V80 mg+C10 mg 投与では国内既承認製剤であるバルサルタン 80 mg 錠 1 錠及びシルニジピン 10 mg 錠 1 錠が投与された。V80 mg+C10 mg 投与時に対する、V80/C10 mg 錠投与時のバルサルタンの最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び投与開始時から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{last}」）の幾何平均値の比は、0.974 [90%信頼区間：0.907~1.045、以下同様] 及び 0.987 [0.932~1.045] であり、シルニジピンの C_{max} 及び

AUC_{last}の幾何平均値の比は、0.990 [0.926~1.058] 及び 1.058 [1.014~1.103] であった。

(2) 食事の影響試験 (AJH801/CP₄ 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

日本人健康成人男性 14 例を対象に、V80/C10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。V80/C10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのバルサルタンの C_{max} 到達時間 (以下、「t_{max}」) の中央値はいずれも 3.0 時間、C_{max} は 3320±1122 及び 2697±879 ng/mL、投与開始時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{24h}」) は 20768±7446 及び 13508±4995 ng・h/mL、消失半減期 (以下、「t_{1/2}」) は 5.241±0.605 及び 5.401±0.597 時間であり、バルサルタンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、0.809 [90%信頼区間: 0.630~1.039、以下同様] 及び 0.644 [0.537~0.771] であった。V80/C10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのシルニジピンの t_{max} の中央値は 3.0 及び 2.0 時間、C_{max} は 5.609±1.685 及び 16.082±5.860 ng/mL、AUC_{24h} は 38.684±9.039 及び 61.102±10.526 ng・h/mL、t_{1/2} は 5.999±0.754 及び 7.684±1.545 時間であり、シルニジピンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、2.777 [2.240~3.444] 及び 1.595 [1.436~1.771] であった。

<審査の概略>

機構は、本剤投与時の薬物動態に対する食事の影響について、以下のように考える。本剤投与後のシルニジピンの血漿中濃度は、シルニジピン単剤投与後と同様に空腹時投与に比べて食後投与で高くなっていたことから、本剤の臨床試験での用法・用量及び申請時用法・用量に、シルニジピン単剤と同様に朝食後投与と規定したことは妥当である。

一方、本申請に際し実施された食事の影響試験 (AJH801/CP₄ 試験) と、シルニジピン単剤の製造販売承認申請に際し実施された試験とを比較すると、異なる試験間での比較であることに留意する必要があるものの、本剤投与時の C_{max} の増加の程度 (食後/空腹時の比約 2.9 倍) は、シルニジピン 10 mg 単剤投与時 (食後/空腹時の比約 1.4 倍) に比べて高かった。また、本剤の食後投与時のシルニジピンの C_{max} の値は、シルニジピン 10 mg 単剤の食後投与時の C_{max} より 2 倍程度高かった。単剤併用で実施された第Ⅱ相試験では、シルニジピンにバルサルタンを併用したときにシルニジピン単剤を上回る降圧効果が認められていることを踏まえると、第Ⅲ相試験で認められた各単剤を上回る本剤の有効性は、必ずしも本剤群とシルニジピン単剤群のシルニジピンの C_{max} の差異によるものではなく、バルサルタンを追加することによるものであったと推察できる。なお、長期投与試験では、バルサルタン及びシルニジピンの併用から V80/C10 mg に切り替えて投与された症例も 94 例含まれており、有効性及び安全性に特段の懸念は示されていない。

各単剤併用投与時と本剤投与時との BE が示されていること、各単剤併用により実施された薬物相互作用試験において、バルサルタン併用によるシルニジピンの薬物動態への影響は認められていないことから、本剤の食事の影響は、シルニジピン単剤との製剤上の差異やバルサルタン併用による影響とは考えにくい。

配合剤の食事の影響が単剤と異なることは好ましいこととは言えないものの、上記の検討結果に加え、第Ⅲ相試験及び長期投与試験で「朝食後投与」と規定した上で配合剤を用いて有効性及び安全性が示されていること、本剤の食事の影響については添付文書 (案) に情報提供されていることから、シルニジピンの薬物動態に食事の影響が認められる本剤を、各単剤投与への上乗せ

や各単剤併用からの切り替えに使用することに、臨床上大きな問題はないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (添付資料 5.3.2.1-1)

ヒト血漿を用いて、バルサルタン及びシルニジピンの血漿タンパク結合率に及ぼす各薬剤の影響を検討した。シルニジピン 0、20、200 ng/mL を添加したときのバルサルタンの遊離型分率の平均は 0.399、0.479、0.451% であり、バルサルタン 0、3000、30000 ng/mL を添加したときのシルニジピンの遊離型分率の平均は 3.33、3.09、3.32% であった。

(2) 薬物相互作用試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

バルサルタンとシルニジピンの薬物動態学的相互作用を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例にバルサルタン 80 mg 錠単剤、シルニジピン 10 mg 錠単剤又はバルサルタン 80 mg 錠及びシルニジピン 10 mg 錠併用で、空腹時経口投与する 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。バルサルタン単剤投与又は V80 mg+C10 mg 投与時のバルサルタンの t_{max} の中央値は 3.5 及び 3.0 時間、 C_{max} は 4925 ± 1694 及び 4621 ± 2055 ng/mL、 AUC_{24h} は 30471 ± 12485 及び 27803 ± 11701 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 5.457 ± 0.968 及び 5.523 ± 0.759 時間であり、バルサルタン単剤投与に対する V80 mg+C10 mg 投与時のバルサルタンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間、以下同様] は、0.890 [0.760~1.041] 及び 0.890 [0.784~1.010] であった。シルニジピン単剤投与又は V80 mg+C10 mg 投与時のシルニジピンの t_{max} の中央値は 2.0 及び 3.0 時間、 C_{max} は 7.629 ± 3.473 及び 7.226 ± 3.390 ng/mL、 AUC_{24h} は 37.510 ± 16.477 及び 39.162 ± 14.710 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.655 ± 2.671 及び 7.224 ± 1.338 時間であり、シルニジピン単剤投与に対する V80 mg+C10 mg 投与時のシルニジピンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比は、0.977 [0.804~1.187] 及び 1.077 [0.975~1.189] であった。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。本申請にあたり実施された薬物相互作用試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験) から、バルサルタンとシルニジピンの単回併用投与時に臨床上問題となるようなバルサルタンとシルニジピンの薬物動態の変化は認められていない。当該試験成績に加え、これまでに得られているバルサルタンとシルニジピンの各単剤の薬物動態の情報、並びにバルサルタン及びシルニジピンの単剤投与時と比較した配合剤 (又は各単剤併用) 投与時の有効性及び安全性 (「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」参照) も踏まえると、バルサルタンとシルニジピン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) 有効性及び安全性試験成績の概要

<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 3 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験の計 6 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) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照)。

(1) 臨床薬理試験

1) 食事の影響試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \sim \blacksquare 月)

V80/C10 mg 錠を単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 14 例を対象に、V80/C10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する非盲検 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 7 日間)。空腹時投与先行群の 1 例が被験者都合により第 2 期の治験薬投与前に治験を中止した。

有害事象の発現割合は、空腹時投与時 21.4% (3/14 例)、食後投与時 15.4% (2/13 例) であり、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象は、頭痛 (空腹時 2 例、食後 0 例) のみであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) V80/C10 mg 錠とバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg 併用投与の BE 試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \sim \blacksquare 月)

V80/C10 mg 錠投与時とバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg 併用投与時の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 52 例を対象に、V80/C10 mg 錠又は V80 mg+C10 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 7 日間)。シークエンス 1 (V80/C10 mg \rightarrow V80 mg+C10 mg \rightarrow V80/C10 mg \rightarrow V80 mg+C10 mg) に割付けられた 2 例は第 1 期の治験薬投与後に中止基準に抵触したことにより中止したため、これらの 2 例は第 1 期の治験薬のみが投与された。

有害事象の発現割合は、V80/C10 mg 錠投与時 12.7% (13/102 例)、V80 mg+C10 mg 投与時 5.0% (5/100 例) であり、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象は、血中ビリルビン増加 (V80/C10 mg 錠投与時 4 例、V80 mg+C10 mg 投与時 2 例、以下同順)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (3 例、1 例)、鼻咽頭炎及び頭痛 (各 2 例、各 1 例)、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (2 例、0 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は配合剤投与時に 1 例 (AST 増加・血中乳酸脱水素酵素増加・血中クレアチンホスホキナーゼ増加) 認められた。

3) 薬物相互作用試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \sim \blacksquare 月)

バルサルタンとシルニジピンの薬物動態学的相互作用を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例にバルサルタン 80 mg 錠単剤、シルニジピン 10 mg 錠単剤又はバルサルタン 80 mg 錠及びシルニジピン 10 mg 錠併用で、空腹時経口投与する非盲検 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 7 日間)。治験薬が投与された 18 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、バルサルタン単剤投与時 16.7% (3/18 例)、シルニジピン単剤投与時 16.7% (3/18 例)、併用投与時 22.2% (4/18 例) であり、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象はなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相試験 (AJH801/ET1 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \sim 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月)

本態性高血圧症患者を対象にバルサルタン及びシルニジピン併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化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: 各群 30 例、計 270 例)。

4週間の観察期にプラセボが1日1回朝食後に経口投与され、その後8週間の治療期に、プラセボ、バルサルタン 40 mg、バルサルタン 80 mg、シルニジピン 5 mg、シルニジピン 10 mg、V40 mg+C5 mg、V80 mg+C5 mg、V40 mg+C10 mg 又は V80 mg+C10 mg が1日1回朝食後に経口投与された。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上 75 歳未満の本態性高血圧症患者、②観察期開始時に、降圧薬による治療を受けている患者では診察時の坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）が 189 mmHg 以下かつ拡張期血圧（以下、「DBP」）が 109 mmHg 以下（降圧薬を服用していない患者には本基準を適用しない）、③観察期 2 週目及び終了時のトラフ時坐位 SBP がいずれも 150 mmHg 以上 199 mmHg 以下かつトラフ時坐位 DBP がいずれも 95 mmHg 以上 114 mmHg 以下、④観察期 2 週目及び終了時のトラフ時坐位 SBP の差の絶対値が 30 mmHg 以内かつトラフ時坐位 DBP の差の絶対値が 15 mmHg 以内の患者とされた。

無作為化された 308 例（プラセボ群 35 例、バルサルタン 40 mg 群 34 例、バルサルタン 80 mg 群 35 例、シルニジピン 5 mg 群 34 例、シルニジピン 10 mg 群 34 例、V40 mg+C5 mg 群 35 例、V80 mg+C5 mg 群 34 例、V40 mg+C10 mg 群 33 例、V80 mg+C10 mg 群 34 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、有効性評価項目に関する利用可能なデータが全くない 2 例を除く 306 例（35 例、34 例、35 例、34 例、34 例、35 例、34 例、32 例、33 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 10 例（3 例、1 例、1 例、0 例、1 例、0 例、0 例、2 例、2 例）であり、主な中止理由は、被験者の都合による中止の申し出 3 例（プラセボ群、シルニジピン 10 mg 群、V80 mg+C10 mg 群各 1 例）、有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師の治験薬の投与継続が困難と判断 2 例（バルサルタン 80 mg 群、V80 mg+C10 mg 群各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期 8 週時におけるトラフ時坐位 DBP の 0 週時（治療期開始時、以下同様）からの変化量及び副次評価項目である 8 週時のトラフ時坐位 SBP の 0 週時からの変化量は表 2 及び表 3 のとおりであった。

主要な解析として、主要評価項目であるトラフ時坐位 DBP の変化量について、併用群（V40 mg+C5 mg 群、V80 mg+C5 mg 群、V40 mg+C10 mg 群、V80 mg+C10 mg 群、以下同様）の降圧効果と単剤群（バルサルタン 40 mg 群、バルサルタン 80 mg 群、シルニジピン 5 mg 群、シルニジピン 10 mg 群、以下同様）の降圧効果を比較する目的で、表 4 の対比係数に基づく対比統計量が算出され検定が実施された。主要な解析の結果、併用群の降圧効果は単剤群の降圧効果に比し有意に大きいことが示された（ $p < 0.0001$ 、表 4 の対比を用いた検定）。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量についても主要な解析と同様の検討を行った結果、併用群の降圧効果は単剤群の降圧効果に比し比較して有意に大きいことが示された（ $p = 0.0008$ 、表 4 の対比を用いた検定）。

表 2 : 8 週時^aにおけるトラフ時坐位 DBP の 0 週時からの変化量 (mmHg) (FAS)

例数 ベースライン値 (平均値±標準偏差) 変化量 (平均値±標準偏差)		バルサルタン		
		0 mg	40 mg	80 mg
シルニジピン	0 mg	N=35	N=34	N=35
		101.4±5.3	101.1±5.4	102.5±6.1
		-2.9±8.8	-7.3±6.4	-6.4±7.4
	5 mg	N=34	N=35	N=34
		101.6±6.1	102.8±6.3	102.0±5.5
		-7.2±7.6	-11.0±9.0	-11.8±7.0
	10 mg	N=34	N=32	N=33
		103.3±5.6	101.5±5.0	101.7±6.2
		-10.0±8.7	-12.3±9.0	-11.1±6.1

a : 8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

表 3 : 8 週時^aにおけるトラフ時坐位 SBP の 0 週時からの変化量 (mmHg) (FAS)

例数 ベースライン値 (平均値±標準偏差) 変化量 (平均値±標準偏差)		バルサルタン		
		0 mg	40 mg	80 mg
シルニジピン	0 mg	N=35	N=34	N=35
		163.6±10.4	161.5±11.5	162.7±10.4
		-7.9±10.4	-13.9±11.9	-16.0±8.9
	5 mg	N=34	N=35	N=34
		161.9±5.7	163.6±12.3	163.0±10.9
		-11.4±10.2	-18.0±12.5	-22.5±12.0
	10 mg	N=34	N=32	N=33
		163.1±8.8	164.3±9.3	164.8±10.4
		-16.1±11.2	-16.1±14.6	-19.9±12.4

a : 8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

表 4 : 主解析の対比の構成

		バルサルタン		
		0 mg	40 mg	80 mg
シルニジピン	0 mg	0	-1	-1
	5 mg	-1	1	1
	10 mg	-1	1	1

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.6% (10/35 例)、バルサルタン 40 mg 群 44.1% (15/34 例)、バルサルタン 80 mg 群 51.4% (18/35 例)、シルニジピン 5 mg 群 26.5% (9/34 例)、シルニジピン 10 mg 群 47.1% (16/34 例)、V40 mg+C5 mg 群 40.0% (14/35 例)、V80 mg+C5 mg 群 47.1% (16/34 例)、V40 mg+C10 mg 群 45.5% (15/33 例)、V80 mg+C10 mg 群 44.1% (15/34 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ (N=35)	V40 (N=34)	V80 (N=35)	C5 (N=34)	C10 (N=34)	V40+C5 (N=35)	V80+C5 (N=34)	V40+C10 (N=33)	V80+C10 (N=34)
鼻咽頭炎	2.9 (1)	8.8 (3)	22.9 (8)	5.9 (2)	2.9 (1)	17.1 (6)	17.6 (6)	9.1 (3)	14.7 (5)
血中尿酸増加	0	2.9 (1)	5.7 (2)	0	2.9 (1)	0	2.9 (1)	3.0 (1)	5.9 (2)
浮動性めまい	0	2.9 (1)	2.9 (1)	0	0	2.9 (1)	0	0	5.9 (2)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9 (2)
血中トリグリセリド 増加	0	0	2.9 (1)	2.9 (1)	5.9 (2)	0	2.9 (1)	12.1 (4)	2.9 (1)
血中コレステロール 増加	0	0	0	0	2.9 (1)	0	0	6.1 (2)	2.9 (1)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	0	2.9 (1)	5.7 (2)	0	5.9 (2)	0	0	3.0 (1)	2.9 (1)
頭痛	11.4 (4)	2.9 (1)	2.9 (1)	5.9 (2)	2.9 (1)	0	0	6.1 (2)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	6.1 (2)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	5.9 (2)	0	0	3.0 (1)	0
上気道の炎症	0	2.9 (1)	5.7 (2)	0	5.9 (2)	5.7 (2)	2.9 (1)	0	0
背部痛	2.9 (1)	0	0	5.9 (2)	0	0	0	0	0

% (例数)、V40、V80 : パルサルタン 40 及び 80 mg、C5、C10 : シルニジピン 5 及び 10 mg

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例（肺炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、パルサルタン 80 mg 群で 1 例（高血圧）、V80 mg+C10 mg 群で 1 例（高血圧）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(3) 第Ⅲ相試験（AJH801/CT1 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～ 月）

本態性高血圧症患者を対象に V80/C10 mg 錠のパルサルタン 80 mg 単剤投与及びシルニジピン 10 mg 単剤投与に対する降圧効果の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された（目標症例数：各群 200 例、計 600 例）。

4 週間の観察期にプラセボが 1 日 1 回朝食後に経口投与され、その後 8 週間の治療期に、V80/C10 mg 錠、パルサルタン 80 mg 又はシルニジピン 10 mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与された。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者、②観察期開始時に、降圧薬による治療を受けている患者では診察時の坐位 SBP が 189 mmHg 以下かつ DBP が 109 mmHg 以下（降圧薬を服用していない患者には本基準を適用しない）、③観察期 2 週目のトラフ時坐位 SBP が 140 mmHg 以上 199 mmHg 以下かつトラフ時坐位 DBP が 90 mmHg 以上 114 mmHg 以下、④観察期終了時のトラフ時坐位 SBP が 150 mmHg 以上 199 mmHg 以下かつトラフ時坐位 DBP がいずれも 95 mmHg 以上 114 mmHg 以下、⑤観察期 2 週目及び終了時のトラフ時坐位 SBP の差の絶対値が 30 mmHg 以内かつトラフ時坐位 DBP の差の絶対値が 15 mmHg 以内の患者とされた。

無作為化された 618 例（V80/C10 mg 群 210 例、パルサルタン 80 mg 群 202 例、シルニジピン 10 mg 群 206 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、有効性評価項目に関する利用可能なデータが全くない 3 例を除く 615 例（210 例、201 例、204 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 16 例（4 例、7 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象の発現による被験者からの

中止の申し出 5 例（1 例、3 例、1 例）及び被験者の都合による中止の申し出 4 例（1 例、1 例、2 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期 8 週時におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の 0 週時（治療期開始時、以下同様）からの変化量は表 6 及び表 7 のとおりであった。

主要な解析の結果は以下のとおりである。トラフ時坐位 DBP の変化量について、V80/C10 mg 群とバルサルタン 80 mg 群の間、V80/C10 mg 群とシルニジピン 10 mg 群との間で対比較したところ、V80/C10 mg 群の変化量の絶対値はバルサルタン 80 mg 群及びシルニジピン 10 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった*。また、閉検定手順**に基づき、トラフ時坐位 SBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、V80/C10 mg 群の変化量の絶対値はバルサルタン 80 mg 群及びシルニジピン 10 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった***。

表 6：8 週時^aにおけるトラフ時坐位 DBP の 0 週時からの変化量（mmHg）（FAS）

	V80/C10 mg (N=210)	バルサルタン 80 mg (N=201)	シルニジピン 10 mg (N=204)
ベースライン (平均値±標準偏差)	100.9±4.8	99.9±4.7	100.3±5.0
変化量 (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	-14.0976 [-15.1613~-13.0339]	-9.9214 [-11.0083~-8.8345]	-10.8838 [-11.9612~-9.8064]
変化量の V80/C10 mg 群との 群間差 ^c (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	—	-4.1762 [-5.6993~-2.6530]	-3.2138 [-4.7281~-1.6994]

a：8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

b：投与群を因子とし、治療期開始時の DBP 値を共変量とした共分散分析より求めた

c：(V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

*検定の多重性を考慮し、DBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、DBP 変化量において V80/C10 mg 群が各単剤群に比べ有意に優れると判断することとされた。

**検定の多重性を考慮し、DBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、SBP 変化量に関する 2 つの検定を行うこととされた。

***検定の多重性を考慮し、SBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、SBP 変化量において V80/C10 mg 群が各単剤群に比べ有意に優れると判断することとされた。

表 7 : 8 週時^aにおけるトラフ時坐位 SBP の 0 週時からの変化量 (mmHg) (FAS)

	V80/C10 mg (N=210)	バルサルタン 80 mg (N=201)	シルニジピン 10 mg (N=204)
ベースライン (平均値±標準偏差)	160.5±9.5	160.1±8.9	160.5±9.4
変化量 (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	-21.6453 [-23.2074~-20.0831]	-17.5730 [-19.1700~-15.9761]	-16.7908 [-18.3758~-15.2058]
変化量の V80/C10 mg 群との 群間差 ^c (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	—	-4.0723 [-6.3063~-1.8382]	-4.8545 [-7.0799~-2.6291]

a : 8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

b : 投与群を因子とし、治療期開始時の SBP 値を共変量とした共分散分析より求めた

c : (V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

安全性について、有害事象の発現割合は、V80/C10 mg 群 39.5% (83/210 例)、バルサルタン 80 mg 群 38.1% (77/202 例)、シルニジピン 10 mg 群 42.7% (88/206 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 : いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	V80/C10 mg N=210	バルサルタン 80 mg N=202	シルニジピン 10 mg N=206
鼻咽頭炎	5.7 (12)	5.4 (11)	5.3 (11)
高尿酸血症	3.8 (8)	1.0 (2)	1.5 (3)
湿疹	2.9 (6)	1.0 (2)	0.5 (1)
血中トリグリセリド増加	2.4 (5)	2.0 (4)	3.4 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.4 (5)	1.0 (2)	2.4 (5)
背部痛	1.9 (4)	2.0 (4)	0.5 (1)
頭痛	1.4 (3)	2.5 (5)	4.9 (10)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.4 (3)	2.0 (4)	2.4 (5)
浮動性めまい	0	2.0 (4)	1.0 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は V80/C10 mg 群で 1 例 (臍ヘルニア)、バルサルタン 80 mg 群で 1 例 (虫垂炎) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、バルサルタン 80 mg 群で 1 例 (高血圧・感覚鈍麻)、シルニジピン 10 mg 群で 1 例 (下痢) 認められ、シルニジピン 10 mg 群の下痢は、治験薬との因果関係ありと判断された。

(4) 長期投与試験 (AJH801/LT1 試験、添付資料 5.3.5.2-2、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

本態性高血圧症患者に本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験が国内 10 施設で実施された (目標症例数 : 120 例)。

前治療にカルシウム拮抗薬 (以下、「CCB」) 単剤を使用していた場合シルニジピン 10 mg が、

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）単剤を使用していた場合バルサルタン80 mgが、CCB及びARBを併用していた場合バルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mgが併用で、前治療にCCB又はARB以外の降圧薬も使用していた場合はバルサルタン80 mg、シルニジピン10 mgのいずれかの単剤又は併用で、4週間の観察期に投与された。観察期終了後52週間の治療期に、V80/C10 mg錠が1日1回朝食後に経口投与された。

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、以下の基準を満たす患者とされた。

- ・観察期開始時の直前4週間に降圧薬1剤又は2剤で治療中
- ・観察期開始時の診察時坐位DBPが110 mmHg未満かつSBPが180 mmHg未満
- ・観察期にバルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mgを併用で処方されていた場合は、治療期開始時のトラフ時坐位DBPが90 mmHg未満かつ坐位SBPが140 mmHg未満、バルサルタン80 mg又はシルニジピン10 mgのいずれか一方が処方されていた場合は、治療期開始時のトラフ時坐位DBPが90 mmHg以上110 mmHg未満又は坐位SBPが140 mmHg以上180 mmHg未満

観察期を完了した128例（観察期にバルサルタン又はシルニジピン単剤の処方例（以下、「単剤処方例」）34例、バルサルタン及びシルニジピン併用の処方例（以下、「併用処方例」）94例、以下同順）にV80/C10 mgが投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、有効性の評価に関するデータがない2例を除く126例（34例、92例）が有効性解析対象集団とされた。治療期における中止例は13例（7例、6例）であり、主な中止理由は、「有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が治験の継続が困難であると判断又は被験者が治験の中止を希望」が4例（3例、1例）、「被験者の都合により治験継続が困難」が4例（2例、2例）であった。

有効性について、トラフ時坐位DBPのベースライン（治療期開始時、以下同様）の値（平均値±標準偏差、以下同様）は90.5±7.8 mmHg（単剤処方例）及び82.1±6.8 mmHg（併用処方例）であり、投与終了時のベースラインからの変化量は-11.0±8.6 mmHg（単剤処方例）及び0.4±7.9 mmHg（併用処方例）であった。トラフ時坐位SBPのベースラインの値は146.1±9.2 mmHg（単剤処方例）及び130.5±8.0 mmHg（併用処方例）であり、投与終了時のベースラインからの変化量は-14.6±14.8 mmHg（単剤処方例）及び3.6±10.9 mmHg（併用処方例）であった。また、トラフ時坐位DBPの推移は、図1のとおりであった。なお、トラフ時坐位SBPもDBPと同様の推移を示した。

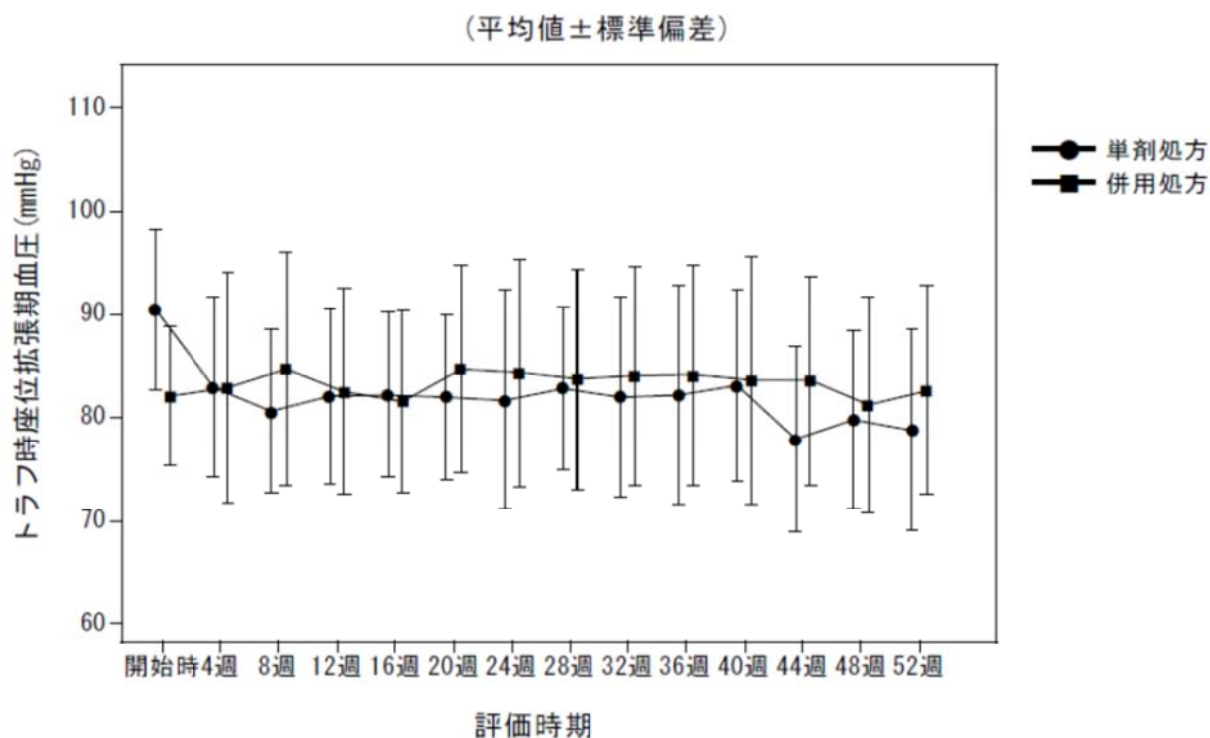


図1：最終投与量別のトラフ時坐位 DBP の推移（添付資料 5.3.5.2-2 図 11.4-1）

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、89.8%（115/128 例）であり、5%以上で認められた有害事象は、表9のとおりであった。

表9：発現割合が5%以上であった有害事象

	N=128
鼻咽頭炎	37.5 (48)
気管支炎	7.8 (10)
上気道感染	7.8 (10)
下痢	7.8 (10)
背部痛	6.3 (8)
胃炎	5.5 (7)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期に2例（蜂巣炎、急性心筋梗塞各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、5例（頭痛2例、筋骨格硬直、血中カリウム増加、急性心筋梗塞、ほてり各1例）認められ、頭痛、筋骨格硬直及びほてりは、治験薬との因果関係ありと判断された。

<審査の概略>

(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。バルサルタンとシルニジピンは、併用したときに薬物動態学的な相互作用を生じる可能性が低い組合せであり、作用機序の異なる

バルサルタンとシルニジピンを併用することで、複数の高血圧の成因に作用し、各単剤よりも優れた降圧効果が期待されることから、バルサルタンとシルニジピンの併用意義は高いと判断した。また、ARB と CCB の組合せは、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「JSH2009」）で推奨されている降圧薬併用療法の中でも最も多く用いられている組合せであると推定できる（藤原健司. *Monthly ミクス* 35: 38-41, 2007）。さらに、複数の研究から、降圧配合剤の使用により服薬錠数を少なくすることは、アドヒアランス改善と、それに伴う血圧コントロールの改善が期待されることが示唆されている（齊藤郁夫. *血圧* 13: 1019-1025, 2006、Dezii C. M. *Manag. Care.* 9: 2-6, 2000）。したがって、本剤は、配合意義のある薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。ARB と CCB の併用投与は、日本高血圧学会の 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) において推奨される高血圧症治療の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、臨床的意義は期待できると判断する。申請者が主張するアドヒアランス改善が期待できることのみでは配合意義として認められないものの、バルサルタンは ARB の一つとして、またシルニジピンは CCB の一つとして既に本邦の臨床現場で使用されており、本申請において実施された本剤の臨床試験のデザイン及び試験成績（「4. (iii) <審査の概略> (2) 申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について」参照）を踏まえると、バルサルタンとシルニジピンの同時投与の科学的合理性が認められ、バルサルタンとシルニジピンの併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することに意義はあると判断する。

(2) 申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について

申請者は、本剤の配合用量の妥当性及び申請時用法・用量について、以下のように説明した。バルサルタン及びシルニジピンの市販製剤はともに1日1回経口投与であり、シルニジピン単剤は「朝食後投与」としている。本剤の食事の影響試験 (AJH801/CP \blacksquare 試験) では、血漿中バルサルタン濃度は空腹時投与時に比べ食後投与時で低く、血漿中シルニジピン濃度は空腹時投与よりも食後投与の方が高かったが、この傾向はバルサルタン単剤及びシルニジピン単剤における食事の影響試験の結果と同様であった。また、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験は全て1日1回朝食後経口投与にて実施したことから、本剤の用法を「1日1回朝食後に経口投与する」とした。

第II相試験 (AJH801/ET1試験) では、バルサルタンとシルニジピンの併用投与群の降圧効果を確認するため、単剤群 (バルサルタン40 mg群、バルサルタン80 mg群、シルニジピン5 mg群、シルニジピン10 mg群) と併用群 (V40 mg+C5 mg群、V80 mg+C5 mg群、V40 mg+C10 mg群、V80 mg+C10 mg群) の降圧効果に関する対比の検定を主解析とし、バルサルタンとシルニジピンの用量反応関係を検討するため、応答曲面モデルを用いた解析を副解析とした。副解析として実施した応答曲面モデルによる検討の結果、DBP変化量の絶対値が最も大きくなるバルサルタンとシルニジピンの用量の組合せは、バルサルタン56 mg及びシルニジピン9.2 mgであり、SBP変化量の絶対値が最も大きくなるバルサルタンとシルニジピンの用量の組合せは、バルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mgであった。また、第II相試験における有害事象の発現割合は、単剤群と併用群で大きな違いはなく、併用群のバルサルタン40又は80 mgとシルニジピン5又は10 mgのいずれの組合せにおいても、有害事象の発現割合は同程度であったことから、安全性の面からもバルサルタン80 mgとシルニジピン10 mgの併用に問題はないと考えた。以上の第II相試験の結果から、

DBPとSBPの両方の降圧効果が最大を示し、許容可能な安全性を示すバルサルタン80 mg、シルニジピン10 mgの組合せを最適配合量と判断した。

第Ⅲ相試験（AJH801/CT1試験）では、V80/C10 mgの治療期8週時のトラフ時坐位DBP及びSBPの0週時（治療期開始時）からの変化量をバルサルタン80 mg単剤投与及びシルニジピン10 mg単剤投与と比較した。その結果、治療期8週時におけるDBP及びSBPの変化量の調整済み最小二乗平均値に関して、V80/C10 mg群とバルサルタン80 mg群の群間差*[95%信頼区間] は、-4.1762 [-5.6993~-2.6530] mmHg及び-4.0723[-6.3063~-1.8382] mmHg、V80/C10 mg群とシルニジピン10 mg群の群間差は、-3.2138[-4.7281~-1.6994] mmHg及び-4.8545[-7.0799~-2.6291] mmHgであり、V80/C10 mgの各単剤に対する優越性が検証された。また、V80/C10 mg群の降圧有効率及び血圧コントロール率も各単剤群に比し高かった。

なお、シルニジピンと最も併用投与されているARBはバルサルタンであることが報告されており（永濱忍ら、*診療と新薬* 43: 195-209, 2006）、申請者が実施したシルニジピンとARBの併用例に関する調査に基づく、バルサルタンとシルニジピンの2剤のみが併用投与された症例のうち、バルサルタン80 mgとシルニジピン10 mgとが最も使用頻度の多い用量の組合せであることが示されている。

本剤は、既承認医薬品であるバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg を含有する配合剤であり、臨床試験において各単剤と比べて優れた降圧効果が認められ、各単剤と同様の安全性が確認された。本剤の臨床上的位置付けは、バルサルタン 80 mg 単剤又はシルニジピン 10 mg 単剤では血圧コントロールが不十分な患者に対して、単剤から切り替えて投与する降圧薬、及びバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg の併用で血圧が安定している患者に対して、併用から切り替えて投与する降圧薬であり、また、高血圧治療の第一選択薬として用いる薬剤ではないと考える。以上のことから、本剤の用法・用量を以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意として、「1. 以下のバルサルタンとシルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること」と設定し、それぞれの承認されている用法・用量を明記した上で、2.を以下のように設定した。

<用法・用量>

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80 mg及びシルニジピンとして10 mg）を朝食後に経口投与する。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>

2. 原則として、バルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mg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。

機構は、以下のように考える。プラセボ群も設定した要因試験のデザインで実施された第Ⅱ相試験において、バルサルタンとシルニジピンの併用により各単剤を上回る降圧効果が得られること、及び第Ⅱ相試験での検討用量の範囲ではバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg の組合せで最大効果に近い降圧効果が得られることが示唆されており、第Ⅲ相試験では、V80/C10 mg

* (V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

の各単剤を上回る降圧効果が示されている。長期投与試験（AJH801/LT1 試験）では、V80/C10 mg の長期投与時の有効性に問題はなく、安全性は許容可能と判断できる成績が得られている。以上の臨床試験成績、及びバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg は臨床現場で両薬剤を併用する場合の使用頻度が高い用量の組合せであることも踏まえると、V80/C10 mg を配合用量として選択することは妥当である。また、シルニジピン単剤が食後投与であり、シルニジピンの薬物動態に食事の影響が認められていること、及び第Ⅲ相試験及び長期試験でも朝食後投与と規定されていたことを踏まえると、本剤の用法を 1 日 1 回朝食後投与とすることは妥当と考える。さらに、本剤を各単剤で効果不十分な場合に用いる薬剤、及び各単剤の併用により血圧が安定している場合からの切り替えに用いる薬剤と位置付けること、並びに本剤を高血圧治療の第一選択薬とはしないことについても妥当と考える。

(3) 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、「低血圧」、「血圧低下」、「失神」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」及び「起立性低血圧」を血圧低下に関連した有害事象として発現状況を検討し、以下のように説明した。血圧低下に関連した有害事象の発現割合は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg 群（V80 mg+C10 mg を含む、以下同様）2.9%（7/244 例）、バルサルタン 80 mg 群 2.5%（6/237 例）、シルニジピン 10 mg 群 0.8%（2/240 例）であり、V80/C10 mg 群はシルニジピン 10 mg 群に比べやや高い傾向を示したが、バルサルタン 80 mg 群とほぼ同じであった。長期投与試験の V80/C10 mg 投与時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 3.1%（4/128 例）及び体位性めまい 0.8%（1/128 例）であった。以上より、本剤投与により血圧低下に関連した有害事象の発現リスクが単剤投与に比べて高くなる可能性は低いと考える。したがって、添付文書（案）において、バルサルタン又はシルニジピンの添付文書と同様の血圧低下に関連する注意喚起を行った。しかしながら、各臨床試験において体位性めまい等の血圧低下に関連した有害事象が認められたこと、また本剤の降圧効果は各単剤よりも大きいことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、「過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。」との注意喚起を記載することとした。

機構は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、V80/C10 mg 群で認められた血圧低下に関連した有害事象の発現頻度及び重篤度は、各単剤群を大きく上回ることがなかったことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」、並びに上記（2）で示された「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って本剤が使用されれば、臨床的に大きな問題はないものと判断した。

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

申請者は、シルニジピン並びにバルサルタンの単剤投与時の薬理作用及び安全性プロファイルを踏まえて、ジヒドロピリジン系 CCB による「浮腫」及び「その他の血管拡張作用」、並びに ARB による「貧血」、「高カリウム血症」及び「腎機能障害」のリスクについて、以下のように説明した。

ジヒドロピリジン系 CCB の末梢血管拡張作用に伴う副作用として浮腫が報告されていることから、浮腫に関連した有害事象として、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg 群及びバルサルタン 80 mg 群では浮腫に関連した有害事象は認められず、シルニジピン 10 mg 群で浮腫 0.4% (1/240 例) 及び末梢性浮腫 0.4% (1/240 例) が認められたが、いずれも軽度であり、処置をすることなく治験の継続が可能であった。

ジヒドロピリジン系 CCB の末梢血管拡張作用に伴う有害事象として、「潮紅」及び「ほてり」の発現状況を検討したところ、V80/C10 mg 群のみにほてりが 0.4% (1/244 例) 認められたが、軽度であり、処置をすることなく発現から 3 日後には消失した。

レニン・アンジオテンシン (以下、「RA」) 系に作用する薬剤は赤血球の産生に影響することが示唆されており (Kato H. et al. *FASEB J.* 19: 2023-2025, 2005)、ARB やアンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」) 阻害薬の副作用として貧血が報告されていることから、貧血に関連した有害事象として、「貧血」、「赤血球数減少症」、「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、貧血が V80/C10 mg 群のみに 0.4% (1/244 例) 認められ、ヘモグロビン減少がバルサルタン 80 mg 群のみに 0.4% (1/237 例) 認められたが、いずれも軽度であり、治験終了後に回復した。

ARB や ACE 阻害薬は、アルドステロン分泌を抑制することによりカリウム排泄が抑制され、血清カリウムを上昇させると報告されている (Perazella M. A. *Am J Med.* 109: 307-314, 2000) ことから、「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、血中カリウム増加が、V80/C10 mg 群 0.8% (2/244 例)、バルサルタン 80 mg 群 1.3% (3/237 例)、シルニジピン 10 mg 群 0.4% (1/240 例) で認められたが、いずれも軽度であり、治験終了後に回復した。

RA 系に作用する薬剤では、血圧低下及び輸出細動脈の拡張により糸球体内圧が低下し、一時的に腎機能に影響を与えることが報告されている (Bakris G. L. et al. *Arch Intern Med.* 160: 685-693, 2000) ことから、腎機能障害に関連した有害事象として、「腎および尿路障害」、「血中尿素増加」、「血中クレアチニン増加」及び「尿中蛋白陽性」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg で認められた腎機能障害に関連した有害事象は、血中尿素増加のみであり、血中尿素増加の発現割合は、V80/C10 mg 群 0.4% (1/244 例)、バルサルタン 80 mg 群 0.8% (2/237 例)、シルニジピン 10 mg 群 0.8% (2/240 例) であった。V80/C10 mg 群の 1 例は、軽度であり、治験終了後に回復した。

以上、各単剤の単剤投与時の薬理作用及び安全性プロファイルを踏まえて検討したジヒドロピリジン系 CCB 又は ARB に特徴的と考えられる「浮腫」、「その他の血管拡張作用」、「貧血」、「高カリウム血症」及び「腎機能障害」について、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況から、各単剤投与に比べ本剤投与において発現頻度の増加や程度の悪化が認められる可能性は低いと考える。

また、申請者は、脈拍数に対する影響について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれにおいても、治療期 0 週時から 8 週時で脈拍数の変化はみられず、各単剤群と V80/C10 mg 群で大きな違いは認められなかった。長期投与試験においても、治療期 0 週時から投与終了時で脈拍数の大きな変化は認められなかった。また、脈拍数に関連した有害事象

(頻脈、徐脈、不整脈)は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、上室性頻脈がV80/C10 mg群に0.4% (1/244例)、動悸がバルサルタン80 mg群に0.4% (1/237例)認められたが、いずれの症例も治験の継続は可能であり、治験薬との因果関係は否定された。長期投与試験では、動悸が2.3% (3/128例)、第二度房室ブロックが0.8% (1/128例)認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係ありと判断された動悸の1例も、処置をすることなく症状は回復し、治験の継続は可能であった。以上より、本剤投与において、臨床上問題となるような脈拍数の変動が認められる可能性は低いと考える。

機構は、提出された臨床試験成績を確認する限り、本剤投与時に、バルサルタン及びシルニジピンの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認められなかったことから、現時点では、本剤の添付文書における注意喚起を、バルサルタン及びシルニジピンの添付文書における注意喚起をいずれも含めた内容とすることは妥当と判断した。

3) 肝機能障害患者における投与について

機構は、バルサルタン及びシルニジピンはともに、肝機能障害者では肝機能正常者よりも血中濃度が上昇することが示されていることから、本剤投与時の注意喚起の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、肝機能障害を有する患者 (AST若しくはアラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) が100 IU/L以上、又は総ビリルビンが3.0 mg/dL以上の患者) を除外しているため、各試験における治療期0週時のAST、ALT、又は総ビリルビンのいずれか一つが中央検査機関の基準値を超えている症例を「肝機能低下傾向あり」とし、各試験における肝機能低下傾向の有無別の有害事象の発現状況を評価した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析で、V80/C10 mg群において、肝機能低下傾向なしの部分集団と比べて肝機能低下傾向ありの部分集団で明らかに発現割合が高い有害事象はなく、肝機能低下傾向ありの部分集団でバルサルタン80 mg群及びシルニジピン10 mg群に比べてV80/C10 mg群で明らかに発現割合が高い有害事象もなかった。長期投与試験で、肝機能低下傾向なしの部分集団と比べて肝機能低下傾向ありの部分集団で発現割合が高かった有害事象はインフルエンザ11.1% (3/27例) 及び1.0% (1/101例) (肝機能低下傾向あり、及び肝機能低下傾向なし、以下同順)、高尿酸血症7.4% (2/27例) 及び0% (0/101例)、不眠症7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例)、肝機能異常7.4% (2/27例) 及び0% (0/101例)、筋骨格硬直11.1% (3/27例) 及び1.0% (1/101例)、変形性脊椎症7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例)、腱鞘炎7.4% (2/27例) 及び0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例)であったが、いずれも軽度であった。以上より、各単剤投与に比べて本剤投与時に肝機能障害患者へのリスクが高くなる可能性は低いものと考え、各単剤の添付文書における注意喚起を踏まえて、肝障害のある患者への投与については慎重に投与することと注意喚起する。

機構は、以下のように考える。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得られておらず、当該患者における薬物動態及び安全性について検討はできない。しかしながら、

各単剤の添付文書では、肝機能障害患者で血中濃度が上昇するおそれがあることが記載された上で、肝障害のある患者又は重篤な肝機能障害のある患者が慎重投与とされ既に必要な注意喚起がなされている。また、健康成人を対象とした薬物相互作用試験（AJH801/CP■試験）において、バルサルタンとシルニジピンの併用時に、各有効成分の曝露量が単剤投与時より増加する傾向は認められていないことも踏まえると、現時点では、本剤の肝機能障害患者に対する注意喚起を、バルサルタンの添付文書における注意喚起に加え、重篤な肝機能障害患者でシルニジピンの血中濃度が上昇する可能性がある旨の情報提供を加えた注意喚起とする申請者の対応は妥当と判断した。なお、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に基づき、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

申請者は、推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」、単位：mL/min/1.73 m²）別の本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg群の有害事象の発現割合は、治療期0週時のeGFRが30以上60未満 34.5%（10/29例）、60以上90未満 42.9%（76/177例）、90以上 32.4%（12/37例）であり、eGFRが低い部分集団で発現割合が増加する傾向はなかった。eGFR30未満の症例は1例であったが、有害事象の発現はなかった。また、eGFR30以上60未満の部分集団でeGFR60以上の部分集団と比べ発現割合が明らかに高い有害事象はなかった。長期投与試験においても、V80/C10 mgを投与したときの有害事象の発現状況に、eGFRの低い部分集団と腎機能が正常な部分集団との間で違いはなかった。以上より、本剤投与において、各単剤に比べて腎機能障害患者へのリスクが高くなる可能性は低いものと考え、添付文書に腎機能障害患者への注意喚起が記載されているバルサルタン単剤と同様の注意喚起を行うこととした。

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、各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、シルニジピンの添付文書では腎機能障害患者に対する特段の注意喚起が行われていないため、本剤の注意喚起をバルサルタンの注意喚起と同様とした申請者の対応は、了承できる。しかしながら、今回、臨床試験に組み入れられた患者の腎機能の程度の範囲は限られているため、腎機能障害患者における本剤の安全性は、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

5) 高齢者における投与について

申請者は、高齢者における投与について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を併合し、V80/C10 mg群における年齢別（65歳未満及び65歳以上）に有害事象の発現状況を確認したところ、65歳未満44.9%（88/196例）、65歳以上20.8%（10/48例）であった。65歳未満に比べて65歳以上の部分集団で特に発現割合が高い有害事象は認められず、65歳以上の部分集団で重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験における有害事象の発現割合は、65歳未満90.6%（77/85例）、65歳以上88.4%（38/43例）であり、65歳以上の部分集団で重篤な有害事象として急性心筋梗塞が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。各試験における年齢別（65歳未満と65歳以上）での有害事象の発現状況等の比較検討の結果、本剤投与に

において高齢者でリスクが高まる可能性は低いと考え、本剤の高齢者に対する注意喚起を、バルサルタン及びシルニジピンの添付文書における注意喚起をいずれも含む内容とした。

機構は、以下のように考える。65歳以上の高齢者において、65歳未満の非高齢者に比しバルサルタン及びシルニジピンを併用投与することにより明らかに危険性が增大することを示唆するような成績は得られていないと判断した。申請者は、本剤の添付文書（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了承できる。しかしながら、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を合わせても、75歳以上の高齢者に対するV80/C10 mgの投与例は5例のみであることから、高齢者における本剤の安全性は製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

(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。本剤の製造販売後の使用実態下で、本剤の長期使用における安全性及び有効性を検討することを目的として、観察期間を12ヵ月間とした予定症例数2200例の特定使用成績調査を実施する。なお、2200例を収集することで、臨床試験での投与経験が限られていた75歳以上の高齢者、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、それぞれ100例以上収集できると予測しており、患者背景を考慮した安全性評価が可能であると考え。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験の対象となった患者の背景は限られており、肝機能障害、腎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）の成績は限られていたことから、これらの患者集団を含め、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としている申請者の計画は適切であり、申請者の計画する特定使用成績調査の実施計画書案は概ね妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-2、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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が認められ、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る。また、本剤の降圧効果は各単剤を上回ることが示されたことから、

バルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg の配合に科学的合理性は認められ、高血圧症治療薬の選択肢の一つとして、配合剤という形で提供することに臨床的意義があると考え。なお、肝機能障害、腎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 26 年 2 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アテディオ配合錠
[一 般 名]	バルサルタン/シルニジピン
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 17 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. 申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について

本剤の臨床試験の成績及び臨床現場で使用頻度が高いバルサルタンとシルニジピンの用量の組合せは 80 mg 及び 10 mg であることを踏まえ、V80/C10 mg（バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg を含有、以下同様）を本剤の配合用量として選択することは妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、シルニジピン単剤と同様に本剤の用法を 1 日 1 回朝食後投与とすること、既承認のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）及びカルシウム拮抗薬（以下、「CCB」）の配合剤の臨床的位置付け及び用法・用量等も考慮し、本剤を各単剤で効果不十分な場合、及び各単剤の併用により血圧が安定している場合に用いる薬剤と位置付けること、並びに本剤を高血圧治療の第一選択薬とはしないことは妥当であるとした機構の判断についても専門委員に支持された。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に各単剤の用法・用量の提示とともに「バルサルタンとシルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。」と注意喚起されている点については、専門委員より、各単剤の最高用量と本剤の配合用量を考慮した場合、本剤 2 錠投与が可能と解釈されるおそれがあるとの意見が出された。これに対し、機構は、以下のように説明した。当該注意喚起は、各単剤を併用で使用する場合は複数用量使用可能であるのに対して、本剤は各単剤の一つの用量の組合せのみであることに留意して本剤投与の適否を判断する必要があることを意図しており、注意喚起としては必要と考える。また、投与錠数については、承認事項である「用法・用量」において「1日1回1錠」と規定しているため、申請者が提示した上記の注意喚起を行うことで、本剤は適正に使用されるものとする。

以上の議論を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」は妥当であるとした機構の判断は最終的に専門委員に支持された。

2. 腎機能障害患者における投与について

本剤の腎機能障害患者に対する注意喚起をバルサルタンの注意喚起と同様とした申請者の対応は妥当とした機構の判断に対し、専門委員より、以下のような意見が出された。

慎重投与に設定する「重篤な腎機能障害のある患者」を血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上の患者とした場合、本剤の臨床試験でほとんど投与経験がない「推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」）30 mL/min/1.73 m²未満」の患者の一部が慎重投与の対象外となる。一般に「eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満」の患者では ARB の投与により高カリウム血症が合併しやすいと考えられているため、「eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の患者」を慎重投与の対象とすべきである。また、血圧が低下することにより血清カリウム値の上昇リスクが高くなることが知られており、配合剤である本剤は単剤よりも降圧効果が増強するため、単剤よりも血清カリウム値の上昇リスクが高くなる可能性も想定されることから、腎機能障害患者に対する注意喚起を単剤よりも厳しくすることも考慮すべきと考える。

これに対し、機構は、以下のように説明した。本剤の臨床試験では、組み入れられたほとんどの患者は eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上であったため限られた範囲での検討とはなるものの、バルサルタン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認められていない。また、本剤と同様に、バルサルタンを有効成分の一つとする既承認の ARB と CCB の配合剤においても、血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上の腎機能障害患者を慎重投与の対象としていることを踏まえると、本剤に対して、バルサルタン単剤及び既承認のバルサルタンと CCB の配合剤と異なる、更なる注意喚起が必要とまでは言えない。ただし、腎機能障害患者（特に、eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の患者）の成績が十分に得られているとは言い難いため、製造販売後にも引き続き安全性情報を収集し、必要に応じて注意喚起の適切性を検討する。

以上の議論を踏まえ、腎機能障害患者に対する注意喚起に関する機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

3. 製造販売後調査等について

専門委員より、本剤長期投与時の安全性及び有効性を確認すること、また、肝機能障害、腎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）の安全性情報を収集することは重要であり、提示された製造販売後調査計画案は妥当であるとの意見が出された。

一方、以下のような意見も出された。臨床試験での投与経験が限られていた上記の各患者集団の安全性情報を製造販売後調査において適切に収集するためには、注視すべき副作用の発現割合に着目した上で、上記の各患者集団の症例規模で安全性のシグナルを十分に検出可能なのかを調査計画時に予め確認することが重要である。今回設定された各患者集団の症例数は、特定の副作用に着目した上で設定されたものではないため、各患者集団の症例数が妥当とは判断できず、提示された根拠からは調査目標症例数が妥当とは判断できない。

これに対し、機構は、以下のように説明した。本剤に配合されているバルサルタン及びシルニジピンは既に承認されているため、本剤の製造販売後調査では、既承認単剤の安全性プロファイルと比較して明らかに異なる点がないかという観点で症例数の妥当性を判断した。今回、副作用発現割合の他に、発現した副作用の詳細（重篤性、転帰等を含む）にも着目した情報収集を行うこととしており、類薬での製造販売後調査の規模も踏まえると、上記の各患者集団での安全性も含め、発現した副作用の詳細も考慮して各単剤と本剤の安全性に明らかに異なる点がないかを確認することが可能と判断した。

以上の議論を踏まえ、機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えるが、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

4. 製剤の有効期間について

機構は、申請時に提出された資料から本剤の有効期間を30ヵ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）4）製剤の安定性」の項参照）、審査報告（1）確定後申請者は、本剤のPTP/アルミニウム袋及びポリエチレンボトル包装の24ヵ月までの長期保存試験成績を追加提出し、当該データに基づき本剤の有効期間の設定を36ヵ月に延長したいと申し出た。

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ヵ月までの長期保存試験成績に問題はなく、36ヵ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。

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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（1）確定後、他社の治験におけるデータ改ざん疑いの事案を踏まえ、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、5.3.5.1-2）について、機構は、追加のGCP実地調査を実施した。追加調査の結果、第Ⅲ相試験（添付資料5.3.5.1-2）を実施した一実施医療機関において、①被験者の組み入れに用いる血圧値に関し、症例報告書は原資料（ワークシート）に基づき作成されていたが、当該原資料に記載された血圧値は修正が行われており、修正前の値が不明瞭であった事例、②組み入れられた被験者のうち59.3%の被験者が、観察期間直前に降圧薬を服薬しておらず、また、そのうち50.0%の被験者がVisit3における選択基準の下限値（150/95 mmHg）付近の値で組み入れられていた事例、③被験者の組み入れに用いるVisit1からVisit3の血圧測定ポイントのうち、46.2%のポイントにおいて、各Visitで測定された2回の血圧値の収縮期及び拡張期の変動幅が同じであり、特に、組み入れの最終判断に用いるVisit3においては、59.3%のポイントにおいてこの事象が生じていた事例が認められた。以上のことから、機構は、申請者に対し、見解及び対応について説明を求めた。また、申請者は治験の信頼性について自主点検を実施し、その結果も踏まえ、第Ⅲ相試験を実施した当該実施医療機関で取得された治験データについて、信頼性が確保されていないと判断し、承認申請資料から自主的に削除すると説明した。

また、申請者による自主点検の過程で、第Ⅲ相試験を実施した他の一実施医療機関において、原資料の紛失が確認された。このため、申請者は、当該実施医療機関で取得された治験データについても、信頼性が確保されていないと判断し、承認申請資料から自主的に削除すると説明した。

機構は、全体としては治験がGCPに従って行われたものの、第Ⅲ相試験については以上の事項が認められたため、上述の二実施医療機関で組み入れられた全症例のデータが申請者によって自主的に削除された後の承認申請資料に基づいて審査を行うことが適切であると判断した。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

1. 症例削除に伴う訂正並びに審査報告（1）及び専門協議の結論への影響について

上記「III.1.GCP実地調査結果に対する機構の判断」に示すように、第Ⅲ相試験（添付資料5.3.5.1-2）については、一部症例が削除されたが、症例削除に伴う訂正後も審査報告（1）及び専門協議の結論に影響がないことを確認した。症例削除に伴う訂正後の第Ⅲ相試験の概略及び関連する審査の概略の記載は別紙のとおりである。

2. その他の訂正

上記 1.の修正の他、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	訂正前	訂正後
11	33	比し比較して	比較して（下線部削除）

V. 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、本剤を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、製剤は劇薬又は毒薬に該当せず、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及びシルニジピンとして10mg）を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

(別紙)

審査報告 (1) 「II.4.臨床に関する資料」における第Ⅲ相試験 (AJH801/CT1 試験、添付資料 5.3.5.1-2) に係る資料の概略及び審査の概略の訂正 (下線部は、症例削除に伴う訂正箇所)

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(3) 第Ⅲ相試験 (AJH801/CT1 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20■年■月～■月)

本態性高血圧症患者を対象に V80/C10 mg 錠のバルサルタン 80 mg 単剤投与及びシルニジピン 10 mg 単剤投与に対する降圧効果の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された (目標症例数: 各群 200 例、計 600 例)。

4 週間の観察期にプラセボが 1 日 1 回朝食後に経口投与され、その後 8 週間の治療期に、V80/C10 mg 錠、バルサルタン 80 mg 又はシルニジピン 10 mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与された。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者、②観察期開始時に、降圧薬による治療を受けている患者では診察時の坐位 SBP が 189 mmHg 以下かつ DBP が 109 mmHg 以下 (降圧薬を服用していない患者には本基準を適用しない)、③観察期 2 週目のトラフ時坐位 SBP が 140 mmHg 以上 199 mmHg 以下かつトラフ時坐位 DBP が 90 mmHg 以上 114 mmHg 以下、④観察期終了時のトラフ時坐位 SBP が 150 mmHg 以上 199 mmHg 以下かつトラフ時坐位 DBP がいずれも 95 mmHg 以上 114 mmHg 以下、⑤観察期 2 週目及び終了時のトラフ時坐位 SBP の差の絶対値が 30 mmHg 以内かつトラフ時坐位 DBP の差の絶対値が 15 mmHg 以内の患者とされた。

無作為化された 618 例のうち症例削除の行われた 44 例を除く 574 例 (V80/C10 mg 群 195 例、バルサルタン 80 mg 群 188 例、シルニジピン 10 mg 群 191 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、有効性評価項目に関する利用可能なデータが全くない 3 例を除く 571 例 (195 例、187 例、189 例) が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、安全性解析対象集団のうち 15 例 (4 例、6 例、5 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現による被験者からの中止の申し出 4 例 (1 例、2 例、1 例) 及び被験者の都合による中止の申し出 4 例 (1 例、1 例、2 例) であった。

有効性の主要評価項目である治療期 8 週時におけるトラフ時坐位 DBP 及び SBP の 0 週時 (治療期開始時、以下同様) からの変化量は表 6 及び表 7 のとおりであった。

主要な解析の結果は以下のとおりである。トラフ時坐位 DBP の変化量について、V80/C10 mg 群とバルサルタン 80 mg 群の間、V80/C10 mg 群とシルニジピン 10 mg 群との間で対比較したところ、V80/C10 mg 群の変化量の絶対値はバルサルタン 80 mg 群及びシルニジピン 10 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった*。また、閉検定手順**に基づき、トラフ時坐位 SBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、V80/C10 mg 群の変化量の絶対値はバルサルタン 80 mg

*検定の多重性を考慮し、DBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、DBP 変化量において V80/C10 mg 群が各単剤群に比べ有意に優れると判断することとされた。

**検定の多重性を考慮し、DBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、SBP 変化量に関する 2 つの検定を行うこととされた。

群及びシルニジピン 10 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった*。

表 6：8 週時^aにおけるトラフ時坐位 DBP の 0 週時からの変化量 (mmHg) (FAS)

	V80/C10 mg (N=195)	バルサルタン 80 mg (N=187)	シルニジピン 10 mg (N=189)
ベースライン (平均値±標準偏差)	100.9±4.9	100.1±4.8	100.5±5.0
変化量 (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	-13.9470 [-15.0637~-12.8303]	-9.7007 [-10.8409~-8.5605]	-10.6471 [-11.7802~-9.5140]
変化量の V80/C10 mg 群との 群間差 ^c (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	—	-4.2463 [-5.8438~-2.6488]	-3.2999 [-4.8910~-1.7088]

a：8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

b：投与群を因子とし、治療期開始時の DBP 値を共変量とした共分散分析より求めた

c：(V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

表 7：8 週時^aにおけるトラフ時坐位 SBP の 0 週時からの変化量 (mmHg) (FAS)

	V80/C10 mg (N=195)	バルサルタン 80 mg (N=187)	シルニジピン 10 mg (N=189)
ベースライン (平均値±標準偏差)	160.5±9.6	160.3±9.0	160.7±9.5
変化量 (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	-21.3088 [-22.9274~-19.6902]	-17.0758 [-18.7288~-15.4228]	-16.5376 [-18.1818~-14.8934]
変化量の V80/C10 mg 群との 群間差 ^c (調整済み最小二乗平均値 ^b [95%信頼区間])	—	-4.2330 [-6.5465~-1.9195]	-4.7712 [-7.0784~-2.4640]

a：8 週時の値が欠測している場合、治験薬投与開始後の最後の観測値により補完された

b：投与群を因子とし、治療期開始時の SBP 値を共変量とした共分散分析より求めた

c：(V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

安全性について、有害事象の発現割合は、V80/C10 mg 群 40.5% (79/195 例)、バルサルタン 80 mg 群 38.3% (72/188 例)、シルニジピン 10 mg 群 42.9% (82/191 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 8 のとおりであった。

*検定の多重性を考慮し、SBP 変化量に関する 2 つの検定でいずれも有意な結果が得られた場合のみ、SBP 変化量において V80/C10 mg 群が各単剤群に比べ有意に優れると判断することとされた。

表 8：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	V80/C10 mg N=195	バルサルタン 80 mg N=188	シルニジピン 10 mg N=191
鼻咽頭炎	6.2 (12)	4.8 (9)	5.8 (11)
高尿酸血症	4.1 (8)	1.1 (2)	1.0 (2)
血中トリグリセリド増加	2.6 (5)	2.1 (4)	3.7 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.6 (5)	1.1 (2)	2.6 (5)
湿疹	2.6 (5)	1.1 (2)	0.5 (1)
頭痛	1.5 (3)	2.7 (5)	5.2 (10)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.5 (3)	2.1 (4)	2.6 (5)
下痢	1.0 (2)	1.6 (3)	2.1 (4)
浮動性めまい	0	2.1 (4)	1.0 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は V80/C10 mg 群で 1 例（臍ヘルニア）、バルサルタン 80 mg 群で 1 例（虫垂炎）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、バルサルタン 80 mg 群で 1 例（高血圧・感覚鈍麻）、シルニジピン 10 mg 群で 1 例（下痢）認められ、シルニジピン 10 mg 群の下痢は、治験薬との因果関係ありと判断された。

<審査の概略>

(2) 申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について

申請者は、本剤の配合用量の妥当性及び申請時用法・用量について、以下のように説明した。バルサルタン及びシルニジピンの市販製剤はともに1日1回経口投与であり、シルニジピン単剤は「朝食後投与」としている。本剤の食事の影響試験（AJH801/CP4試験）では、血漿中バルサルタン濃度は空腹時投与時に比べ食後投与時で低く、血漿中シルニジピン濃度は空腹時投与よりも食後投与の方が高かったが、この傾向はバルサルタン単剤及びシルニジピン単剤における食事の影響試験の結果と同様であった。また、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験は全て1日1回朝食後経口投与にて実施したことから、本剤の用法を「1日1回朝食後に経口投与する」とした。

第Ⅱ相試験（AJH801/ET1試験）では、バルサルタンとシルニジピンの併用投与群の降圧効果を確認するため、単剤群（バルサルタン40 mg群、バルサルタン80 mg群、シルニジピン5 mg群、シルニジピン10 mg群）と併用群（V40 mg+C5 mg群、V80 mg+C5 mg群、V40 mg+C10 mg群、V80 mg+C10 mg群）の降圧効果に関する対比の検定を主解析とし、バルサルタンとシルニジピンの用量反応関係を検討するため、応答曲面モデルを用いた解析を副解析とした。副解析として実施した応答曲面モデルによる検討の結果、DBP変化量の絶対値が最も大きくなるバルサルタンとシルニジピンの用量の組合せは、バルサルタン56 mg及びシルニジピン9.2 mgであり、SBP変化量の絶対値が最も大きくなるバルサルタンとシルニジピンの用量の組合せは、バルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mgであった。また、第Ⅱ相試験における有害事象の発現割合は、単剤群と併用群で大きな違いはなく、併用群のバルサルタン40又は80 mgとシルニジピン5又は10 mgのいずれの組合せにおいても、有害事象の発現割合は同程度であったことから、安全性の面からもバルサルタン80 mgとシルニジピン10 mgの併用に問題はないと考えた。以上の第Ⅱ相試験の結果から、DBPとSBPの両方の降圧効果が最大を示し、許容可能な安全性を示すバルサルタン80 mg、シルニジピン10 mgの組合せを最適配合量と判断した。

第Ⅲ相試験（AJH801/CT1試験）では、V80/C10 mgの治療期8週時のトラフ時坐位DBP及びSBPの0週時（治療期開始時）からの変化量をバルサルタン80 mg単剤投与及びシルニジピン10 mg単剤投与と比較した。その結果、治療期8週時におけるDBP及びSBPの変化量の調整済み最小二乗平均値に関して、V80/C10 mg群とバルサルタン80 mg群の群間差*[95%信頼区間] は、-4.2463 [-5.8438~-2.6488] mmHg及び-4.2330 [-6.5465~-1.9195] mmHg、V80/C10 mg群とシルニジピン10 mg群の群間差は、-3.2999 [-4.8910~-1.7088] mmHg及び-4.7712 [-7.0784~-2.4640] mmHgであり、V80/C10 mgの各単剤に対する優越性が検証された。また、V80/C10 mg群の降圧有効率及び血圧コントロール率も各単剤群に比し高かった。

なお、シルニジピンと最も併用投与されているARBはバルサルタンであることが報告されており（永濱忍ら、*診療と新薬* 43: 195-209, 2006）、申請者が実施したシルニジピンとARBの併用例に関する調査に基づくと、バルサルタンとシルニジピンの2剤のみが併用投与された症例のうち、バルサルタン80 mgとシルニジピン10 mgとが最も使用頻度の多い用量の組合せであることが示されている。

本剤は、既承認医薬品であるバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg を含有する配合剤であり、臨床試験において各単剤と比べて優れた降圧効果が認められ、各単剤と同様の安全性が確認された。本剤の臨床上的位置付けは、バルサルタン 80 mg 単剤又はシルニジピン 10 mg 単剤では血圧コントロールが不十分な患者に対して、単剤から切り替えて投与する降圧薬、及びバルサルタン 80 mg とシルニジピン 10 mg の併用で血圧が安定している患者に対して、併用から切り替えて投与する降圧薬であり、また、高血圧治療の第一選択薬として用いる薬剤ではないと考える。以上のことから、本剤の用法・用量を以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意として、「1. 以下のバルサルタンとシルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること」と設定し、それぞれの承認されている用法・用量を明記した上で、2.を以下のように設定した。

<用法・用量>

成人には1日1回錠（バルサルタンとして80 mg及びシルニジピンとして10 mg）を朝食後に経口投与する。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>

2. 原則として、バルサルタン80 mg及びシルニジピン10 mg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) 血圧低下に関連した有害事象について

申請者は、「低血圧」、「血圧低下」、「失神」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」及び「起立性低血圧」を血圧低下に関連した有害事象として発現状況を検討し、以下のように説明した。血圧低下に関連した有害事象の発現割合は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg 群（V80 mg+C10 mg を含む、以下同様）2.6% (6/229例)、バルサルタン

* (V80/C10 mg 群) - (各単剤群)

80 mg 群 2.7% (6/223 例)、シルニジピン 10 mg 群 0.9% (2/225 例) であり、V80/C10 mg 群はシルニジピン 10 mg 群に比べやや高い傾向を示したが、バルサルタン 80 mg 群とほぼ同じであった。長期投与試験の V80/C10 mg 投与時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 3.1% (4/128 例) 及び体位性めまい 0.8% (1/128 例) であった。以上より、本剤投与により血圧低下に関連した有害事象の発現リスクが単剤投与に比べて高くなる可能性は低いと考える。したがって、添付文書(案)において、バルサルタン又はシルニジピンの添付文書と同様の血圧低下に関連する注意喚起を行った。しかしながら、各臨床試験において体位性めまい等の血圧低下に関連した有害事象が認められたこと、また本剤の降圧効果は各単剤よりも大きいことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、「過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。」との注意喚起を記載することとした。

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

申請者は、シルニジピン並びにバルサルタンの単剤投与時の薬理作用及び安全性プロファイルを踏まえて、ジヒドロピリジン系 CCB による「浮腫」及び「その他の血管拡張作用」、並びに ARB による「貧血」、「高カリウム血症」及び「腎機能障害」のリスクについて、以下のように説明した。

ジヒドロピリジン系 CCB の末梢血管拡張作用に伴う副作用として浮腫が報告されていることから、浮腫に関連した有害事象として、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg 群及びバルサルタン 80 mg 群では浮腫に関連した有害事象は認められず、シルニジピン 10 mg 群で浮腫 0.4% (1/225 例) 及び末梢性浮腫 0.4% (1/225 例) が認められたが、いずれも軽度であり、処置をすることなく治験の継続が可能であった。

ジヒドロピリジン系 CCB の末梢血管拡張作用に伴う有害事象として、「潮紅」及び「ほてり」の発現状況を検討したところ、V80/C10 mg 群のみにほてりが 0.4% (1/229 例) 認められたが、軽度であり、処置をすることなく発現から 3 日後には消失した。

レニン・アンジオテンシン(以下、「RA」)系に作用する薬剤は赤血球の産生に影響することが示唆されており(Kato H. et al. *FASEB J.* 19: 2023-2025, 2005)、ARB やアンジオテンシン変換酵素(以下、「ACE」)阻害薬の副作用として貧血が報告されていることから、貧血に関連した有害事象として、「貧血」、「赤血球数減少症」、「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、貧血が V80/C10 mg 群のみに 0.4% (1/229 例) 認められ、ヘモグロビン減少がバルサルタン 80 mg 群のみに 0.4% (1/223 例) 認められたが、いずれも軽度であり、治験終了後に回復した。

ARB や ACE 阻害薬は、アルドステロン分泌を抑制することによりカリウム排泄が抑制され、血清カリウムを上昇させると報告されている(Perazella M. A. *Am J Med.* 109: 307-314, 2000) ことから、「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、血中カリウム増加が、V80/C10 mg 群 0.9% (2/229 例)、バルサルタン 80 mg 群 1.3% (3/223 例)、シルニジピン 10 mg 群 0.4% (1/225 例) で認められたが、いずれも軽度であり、治験終了後に回復した。

RA 系に作用する薬剤では、血圧低下及び輸出細動脈の拡張により糸球体内圧が低下し、一

時的に腎機能に影響を与えることが報告されている (Bakris G. L. et al. *Arch Intern Med.* 160: 685-693, 2000) ことから、腎機能障害に関連した有害事象として、「腎および尿路障害」、「血中尿素増加」、「血中クレアチニン増加」及び「尿中蛋白陽性」の発現状況を検討した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg で認められた腎機能障害に関連した有害事象は、血中尿素増加のみであり、血中尿素増加の発現割合は、V80/C10 mg 群 0.4% (1/229 例)、バルサルタン 80 mg 群 0.9% (2/223 例)、シルニジピン 10 mg 群 0.9% (2/225 例) であった。V80/C10 mg 群の 1 例は、軽度であり、治験終了後に回復した。

以上、各単剤の単剤投与時の薬理作用及び安全性プロファイルを踏まえて検討したジヒドロピリジン系 CCB 又は ARB に特徴的と考えられる「浮腫」、「その他の血管拡張作用」、「貧血」、「高カリウム血症」及び「腎機能障害」について、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況から、各単剤投与に比べ本剤投与において発現頻度の増加や程度の悪化が認められる可能性は低いと考える。

また、申請者は、脈拍数に対する影響について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれにおいても、治療期 0 週時から 8 週時で脈拍数の変化はみられず、各単剤群と V80/C10 mg 群で大きな違いは認められなかった。長期投与試験においても、治療期 0 週時から投与終了時で脈拍数の大きな変化は認められなかった。また、脈拍数に関連した有害事象 (頻脈、徐脈、不整脈) は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、上室性頻脈が V80/C10 mg 群に 0.4% (1/229 例)、動悸がバルサルタン 80 mg 群に 0.4% (1/223 例) 認められたが、いずれの症例も治験の継続は可能であり、治験薬との因果関係は否定された。長期投与試験では、動悸が 2.3% (3/128 例)、第二度房室ブロックが 0.8% (1/128 例) 認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係ありと判断された動悸の 1 例も、処置をすることなく症状は回復し、治験の継続は可能であった。以上より、本剤投与において、臨床上問題となるような脈拍数の変動が認められる可能性は低いと考える。

3) 肝機能障害患者における投与について

機構は、バルサルタン及びシルニジピンはともに、肝機能障害者では肝機能正常者よりも血中濃度が上昇することが示されていることから、本剤投与時の注意喚起の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、肝機能障害を有する患者 (AST若しくはアラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) が 100 IU/L以上、又は総ビリルビンが 3.0 mg/dL以上の患者) を除外しているため、各試験における治療期0週時のAST、ALT、又は総ビリルビンのいずれか一つが中央検査機関の基準値を超えている症例を「肝機能低下傾向あり」とし、各試験における肝機能低下傾向の有無別の有害事象の発現状況を評価した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析で、V80/C10 mg群において、肝機能低下傾向なしの部分集団と比べて肝機能低下傾向ありの部分集団で明らかに発現割合が高い有害事象はなく、肝機能低下傾向ありの部分集団でバルサルタン80 mg群及びシルニジピン10 mg群に比べてV80/C10 mg群で明らかに発現割合が高い有害事象もなかった。長期投与試験で、肝機能低下傾向なしの部分集団と比べて肝機能低下傾向ありの部分集団で発現割合が高かった有害事象はインフルエンザ11.1% (3/27例) 及び1.0% (1/101例) (肝機能低下傾向

あり、及び肝機能低下傾向なし、以下同順)、高尿酸血症7.4% (2/27例) 及び0% (0/101例)、不眠症7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例)、肝機能異常7.4% (2/27例) 及び0% (0/101例)、筋骨格硬直11.1% (3/27例) 及び1.0% (1/101例)、変形性脊椎症7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例)、腱鞘炎7.4% (2/27例) 及び0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加7.4% (2/27例) 及び1.0% (1/101例) であったが、いずれも軽度であった。以上より、各単剤投与に比べて本剤投与時に肝機能障害患者へのリスクが高くなる可能性は低いものと考え、各単剤の添付文書における注意喚起を踏まえて、肝障害のある患者への投与については慎重に投与することと注意喚起する。

4) 腎機能障害患者における投与について

申請者は、推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」、単位：mL/min/1.73 m²) 別の本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析において、V80/C10 mg群の有害事象の発現割合は、治療期0週時のeGFRが30以上60未満 35.7% (10/28例)、60以上90未満 43.5% (73/168例)、90以上 34.4% (11/32例) であり、eGFRが低い部分集団で発現割合が増加する傾向はなかった。eGFR30未満の症例は1例であったが、有害事象の発現はなかった。また、eGFR30以上60未満の部分集団でeGFR60以上の部分集団と比べ発現割合が明らかに高い有害事象はなかった。長期投与試験においても、V80/C10 mgを投与したときの有害事象の発現状況に、eGFRの低い部分集団と腎機能が正常な部分集団との間で違いはなかった。以上より、本剤投与において、各単剤に比べて腎機能障害患者へのリスクが高くなる可能性は低いものと考え、添付文書に腎機能障害患者への注意喚起が記載されているバルサルタン単剤と同様の注意喚起を行うこととした。

5) 高齢者における投与について

申請者は、高齢者における投与について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を併合し、V80/C10 mg群における年齢別 (65歳未満及び65歳以上) に有害事象の発現状況を確認したところ、65歳未満45.9% (84/183例)、65歳以上21.7% (10/46例) であった。65歳未満に比べて65歳以上の部分集団で特に発現割合が高い有害事象は認められず、65歳以上の部分集団で重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験における有害事象の発現割合は、65歳未満90.6% (77/85例)、65歳以上88.4% (38/43例) であり、65歳以上の部分集団で重篤な有害事象として急性心筋梗塞が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。各試験における年齢別 (65歳未満と65歳以上) での有害事象の発現状況等の比較検討の結果、本剤投与において高齢者でリスクが高まる可能性は低いと考え、本剤の高齢者に対する注意喚起を、バルサルタン及びシルニジピンの添付文書における注意喚起をいずれも含む内容とした。