

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] ①ザクラス配合錠 LD、②ザクラス配合錠 HD
[一 般 名] アジルサルタン/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 25 年 4 月 24 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アジルバ錠の再審査期間の残余期間（平成 32 年 1 月 17 日まで）、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
36	14	本剤の再審査期間はアジルバ錠の再審査期間の残余期間（平成 32 年 1 月 17 日まで）、	本剤の再審査期間は 4 年

審査報告書

平成 26 年 2 月 6 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]	①ザクラス配合錠 LD、②ザクラス配合錠 HD
[一般名]	アジルサルタン/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 25 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	①1錠中に、アジルサルタンを 20 mg 及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中に、アジルサルタンを 20 mg 及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 5 mg 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 6 日

[販売名] ①ザクラス配合錠 LD、②ザクラス配合錠 HD
[一般名] アジルサルタン/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 25 年 4 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、ザクラス配合錠 LD 及びザクラス配合錠 HD（アジルサルタン/アムロジピンとして 20 mg/2.5 mg 及び 20 mg/5 mg）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（アジルサルタン/アムロジピンとして 20 mg/2.5 mg 又は 20 mg/5 mg）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 25 年 12 月 6 日

I. 申請品目

[販売名]	①ザクラス配合錠 LD、②ザクラス配合錠 HD
[一般名]	アジルサルタン/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 25 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	①1 錠中に、アジルサルタンを 20 mg 及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中に、アジルサルタンを 20 mg 及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして 5 mg 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 (アジルサルタン/アムロジピンとして 20 mg/2.5 mg 又は 20 mg/5 mg) を経口投与する。

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

ザクラス配合錠（以下、「本剤」）は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であるアジルサルタン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、アジルサルタンの製剤は 2012 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。アジルサルタン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 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おり、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いる。

本剤の開発は、武田薬品工業株式会社により 〇〇〇年に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、原則として、アジルサルタン若しくは AMLB 単剤では効果不十分な高血圧症患者又はアジルサルタン及び AMLB を併用している高血圧症患者に用いる降圧薬として、20/2.5 mg 錠（アジルサルタン 20 mg 及び AMLB を AML として 2.5 mg 含有、以下同様）及び 20/5 mg 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) アジルサルタン

アジルサルタンは、申請者が製造販売している「アジルバ錠 20 mg、同錠 40 mg」で用いている原薬と同じである。

2) アムロジピンベシル酸塩

AMLB は日本薬局方収載品であり、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、[REDACTED]に設定され、管理されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にアジルサルタン及び AMLB を、それぞれ 20 mg 及び 3.47 mg (AML として 2.5 mg) 又は 20 mg 及び 6.93 mg (AML として 5 mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、三二酸化鉄 (20/2.5 mg 錠のみ) 及び黄色三二酸化鉄 (20/5 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]、並びに [REDACTED] からなる工程により製造される。

[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 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。

なお、欠陥モード影響解析を用いて実施された品質特性に関するリスク分析結果等*に基づき重要な工程パラメータ及び重要工程が特定され、管理項目が設定されている。

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 (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 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (回転バスケット法 (HPLC))、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。

[REDACTED] 工程では、品質特性に関するリスク分析は実施されていない。

表 1：製剤の安定性試験

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 包装+内袋 [redacted] [redacted] +紙箱	18 ヶ月
				ポリエチレン瓶包装 ^b	
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a 包装+内袋 [redacted] [redacted] +紙箱	6 ヶ月
				ポリエチレン瓶包装 ^b	

a: [redacted]

b: ポリエチレンパッキン付ポリプロピレンキャップで閉栓したもの。

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 包装及びポリ瓶包装で室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ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に対する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) (46 週齢、n=5/群) に、アジルサルタン 1 mg/kg、AMLB 5 mg/kg、アジルサルタン 1 mg/kg 及び AMLB 5 mg/kg (併用)、又は溶媒を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。投与前、投与 5 時間後、及び投与 24 時間後の収縮期血圧 (以下、「SBP」) と心拍数を 1 及び 7 日目に測定した。7 日目の投与 5 及び 24 時間後における投与前からの SBP の変化量 (平均値±標準誤差) は、溶媒群-10±2 及び-1±3 mmHg、アジルサルタン群-53±4 及び-45±5 mmHg、AMLB 群-64±5 及び-3±3 mmHg、併用群-91±6 及び-57±6 mmHg であった。また、心拍数については、7 日目の投与 5 時間後において、AMLB 群で増加が認められたが、併用群で AMLB 群を上回る増加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、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、互いに異なる作用機序を有するアジルサルタンと AMLB の併用投与により各単独投与と比べてより強い降圧効果が得られ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考えられる。

本剤の申請にあたり、アジルサルタンと AMLB 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安全性薬理試験及び一般薬理試験から、安全性上問題となるような薬理作用が併用により発現する懸念は示されていないと判断できることから、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>

ラット及びイヌ血漿中のアジルサルタン及び AML 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 (以下、「LC/MS/MS」) 法を用いて測定された。LC/MS/MS 法によるラット及びイヌ血漿中のアジルサルタン及び AML の定量下限はそれぞれ 2.5 ng/mL 及び 0.5 ng/mL であった。

なお、薬物動態パラメータは平均値を記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性ラット (n=3/群) にアジルサルタン 1 mg/kg 単独、AMLB を AML として 2 mg/kg 単独及びアジルサルタン 1 又は 10 mg/kg と AMLB を AML として 2 又は 10 mg/kg の併用 (1 mg/kg+2 mg/kg、1 mg/kg+10 mg/kg 及び 10 mg/kg+2 mg/kg) で単回経口投与したとき、アジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

雄性イヌ (n=4/群) にアジルサルタン 1 mg/kg 単独、AMLB を AML として 0.5 mg/kg 単独及びアジルサルタン 1 又は 10 mg/kg と AMLB を AML として 0.5 mg/kg の併用 (1 mg/kg+0.5 mg/kg 及び 10 mg/kg+0.5 mg/kg) で単回経口投与したとき、アジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 2: ラットにアジルサルタン及び AMLB を併用経口投与したときの
アジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータ

アジルサルタン (mg/kg)	AMLB (mg/kg)	アジルサルタン				AMLB			
		t _{max} ^a (時間)	C _{max} ^b (ng/mL)	t _{1/2} ^c (時間)	AUC ₀₋₇₂ ^d (ng·h/mL)	t _{max} ^a (時間)	C _{max} ^b (ng/mL)	t _{1/2} ^c (時間)	AUC ₀₋₇₂ ^d (ng·h/mL)
-	2	-	-	-	-	3.3	8.0	5.1	82.4
1	-	1.3	1224.2	6.4	10988.5	-	-	-	-
1	2	1.0	1740.6	6.4	11509.4	2.3	7.1	7.2	74.1
1	10	1.0	1742.3	6.5	12262.3	3.3	79.5	5.0	917.4
10	2	1.0	34017.5	6.4	175295.5	3.3	7.8	4.2	67.8

a: 最高血漿中濃度到達時間、b: 最高血漿中濃度、c: 半減期、
d: 投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

表3：イヌにアジルサルタン及び AMLB を併用経口投与したときの
アジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータ

アジルサルタン (mg/kg)	AML (mg/kg)	アジルサルタン				AML			
		t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)
-	0.5	-	-	-	-	5.8	16.7	13.7	385.5
1	-	2.9	158.0	3.7	1014.2	-	-	-	-
1	0.5	2.0	181.5	2.1	959.0	5.3	15.2	12.6	351.0
10	0.5	3.4	3203.0	1.6	12166.9	5.8	17.6	12.5	384.5

(2) 分布

資料は提出されていない。

(3) 代謝

資料は提出されていない。

(4) 排泄

資料は提出されていない。

<審査の概略>

申請者は、アジルサルタンと AMLB を同時に投与したときの各成分の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。吸収過程における相互作用に関しては、アジルサルタン及び AMLB をラット及びイヌに併用経口投与した結果から、アジルサルタン及び AML は相互の体内動態に影響を与えず、Caco-2 細胞を用いた検討結果から、アジルサルタンと AML の間に P-糖たん白 (P-gp) 等排出トランスポーターを介した薬物相互作用は生じないと考えた (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

また、アジルサルタン及び AML の血漿たん白結合への影響については、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験の結果、互いの血漿たん白結合に影響を与えなかった (アジルサルタン既承認時資料)。

代謝過程における相互作用に関しては、本申請にあたり実施したヒト初代肝細胞を用いた試験において、アジルサルタンはヒトチトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用、並びに各 CYP 分子種に対する阻害作用を示さず (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、CYP3A4/5 に対する誘導作用を示さなかった (アジルサルタン既承認時資料)。AML は主に CYP3A4 で代謝されることから、以上の結果よりアジルサルタンが AML の代謝に及ぼす影響はないと考えた。一方、ヒト肝ミクロソーム又はヒト初代肝細胞を用いた試験において、AML は CYP2B6、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2C9 に対する阻害作用、並びに CYP1A2 に対する誘導作用を示した (「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。しかしながら、臨床試験 (TAK-491_110 試験) において、アジルサルタンのプロドラッグ体であるアジルサルタンメドキシミル-カリウム塩 (以下、「TAK-491」) 及び AMLB を併用投与した際の投与 12 日目における AML の C_{max} の幾何平均値は 18.9 ng/mL (46.2 nmol/L) であり、各種 CYP に対する 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) 値 (>1.6 µmol/L) 及び CYP1A2 誘導作用が確認された濃度 (3~10 µmol/L) に比べ

て十分低いこと(「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)及びアジルサルタンは主に CYP2C9 で代謝されることから、AML がアジルサルタンの代謝に対して影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えた。

なお、アジルサルタン及び AML はヒトにおいて主に代謝により体内から消失すると考えられることから、排泄を介した薬物相互作用の検討は実施しなかった。

以上より、アジルサルタンと AMLB の併用において、薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考える。

機構は、申請者の説明を了解し、アジルサルタンと AMLB の併用による薬物相互作用が起こる機序は考えにくく、分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験を新たに実施しなかったことは了承可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たり、TAK-491、アジルサルタン経口投与時のヒト血漿中に検出されるアジルサルタンの代謝物である M-II 及び AMLB を併用投与した反復投与毒性試験、及び生殖発生毒性試験が実施された。

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

雌雄 F344/Jcl ラット(雌雄各 n=10/群)に TAK-491/M-II/AMLB を併用群として 40/2000/5 (TAK-491 40 mg/kg+M-II 2000 mg/kg+AMLB を AML として 5 mg/kg、以下同様)、80/2000/10、及び 160/2000/20 mg/kg/日、TAK-491/M-II 群として 160/2000/0 mg/kg/日、AMLB 単独群として 0/0/20 mg/kg/日、又は媒体を 13 週間反復経口投与した。

TAK-491/M-II 群においては、摂餌量の低値、赤血球数の低値、ヘモグロビン濃度の低値及びヘマトクリット値の低値、血漿尿素窒素の高値、心臓重量の低値、腺胃のびらん、腎臓傍糸球体細胞の肥大、動脈壁の中膜肥厚並びに副腎球状帯の萎縮、AMLB 単独群においては、摂餌量の低値、下垂体の出血性梗塞及び前葉の色素沈着、並びに副腎の球状帯の肥大、束状帯の脂肪滴及び網状帯の単細胞壊死が認められた。併用群においては、TAK-491/M-II 群において認められた変化の他に、高用量群 (160/2000/20 mg/kg) で体重増加量の低値及び腺胃のびらんの程度の増強が認められた。TAK-491/M-II 及び AMLB 併用投与による体重増加量の低値及び腺胃のびらんの程度の増強については、高用量群のアジルサルタンの曝露量が TAK-491/M-II 群と比べて高かったことに起因すると考えられたが、これらの所見が認められなかった低用量群 (40/2000/5 mg/kg/日) におけるアジルサルタンの曝露量は臨床投与量における曝露量の約 39~51 倍とヒトで想定される曝露量をはるかに上回るものでありヒトで問題となる可能性は低いと申請者は説明した。以上より、併用により臨床使用上懸念される毒性所見の増強及び新たな毒性発現は認められなかった。

(2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-2)

雌性 SD ラット (n=20/群) に TAK-491/M-II/AMLB 併用群として 80/2000/10 mg/kg/日、TAK-491/M-II 群として 80/2000/0 mg/kg/日、AMLB 単独群として 0/0/10 mg/kg/日又は媒体を妊娠 6~

17日に反復経口投与した。TAK-491/M-II群及び AMLB 単独群の母動物においては、体重増加量及び摂餌量の低値、TAK-491/M-II群の胎児においては、胎児体重の減少及び骨化仙尾椎数の減少、AMLB 単独群の胎児においては、胎児体重の減少及び膜性部心室中隔欠損が認められた。併用群の母動物においては、体重増加量及び摂餌量の低値の程度の増加、併用投与群の胎児においては、骨化仙尾椎数の減少及び膜性部心室中隔欠損等、TAK-491/M-II群及び AMLB 単独群と同様の所見が認められた他、骨格変異（波状肋骨）の所見が認められた。骨格変異（波状肋骨）については、併用群と TAK-491/M-II群又は AMLB 単独群の間に統計学的な有意差が認められなかったことから、TAK-491/M-II及び AMLB の併用によって増強される変化ではないと判断し、AMLB 併用投与により胚・胎児の発生及び発育に対する毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかったと申請者は判断した。

<審査の概略>

機構は、ラット胚・胎児発生に関する試験において TAK-491/M-II群又は AMLB 単独群では認められず、TAK-491/M-II/AMLB 併用群でのみ認められた波状肋骨について、TAK-491/M-II及び AMLB の併用投与による影響の可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。波状肋骨の発現割合は、媒体群、TAK-491/M-II群及び AMLB 単独群で 0%、TAK-491/M-II/AMLB 併用群で 2.7%であり、併用群の値は実験施設における背景データ (0.0~1.1%) の上限を上回った。しかしながら、これらの群間に統計学的有意差がなかったことから TAK-491/M-II及び AMLB の併用投与によって増強される変化ではないと判断した。また、波状肋骨が認められた個体の母動物においては、著しい摂餌量及び体重の低下、並びにその胎児体重の低下が認められており、SD ラットでは摂餌制限すると胎児体重が減少し波状肋骨が発生することが知られていることから (Fleeman TL, *Birth Defects Research(Part B)*, 2005, 74(5), 442-449)、TAK-491/M-II及び AML の直接的な作用ではないと考える。

機構は、波状肋骨の発現機序は、申請者の説明を踏まえると TAK-491/M-II及び AMLB 併用時の体重減少に起因すると考えられることから、TAK-491/M-II及び AMLB の併用投与による影響を否定できないものとする。しかしながら、TAK-491/M-II及び AMLB 併用時の体重減少に起因する変化については反復経口投与毒性試験の結果から約 39~51 倍の十分な安全域が確保されていることから、TAK-491/M-II及び AMLB 併用時に毒性学的に懸念される所見ではないと判断した。なお、TAK-491/M-II及び AMLB 併用投与した胚・胎児発生に関する試験において AML に起因すると考えられる膜性部心室中隔欠損が認められており、アジルサルタン単剤や AMLB 単剤と同様に本剤でも催奇形性について注意喚起を行う必要があり、妊婦への本剤投与は禁忌とする申請者の対応は妥当なものとする。

機構は、以上の検討を踏まえ、アジルサルタン及び AMLB 併用投与において、各薬剤単剤投与时より増強する毒性所見及び毒性学的に問題となる新たな所見は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

本項においては、AMLB 製剤の用量について、AML としての量で表示する。

(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>

アジルサルタン及び AML のヒト血漿中濃度は、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た。国内臨床試験における血漿中アジルサルタン及び AML の定量下限は、1 ng/mL 及び 0.01 ng/mL であった。海外臨床試験 (TAK-491_110 試験) における血漿中アジルサルタン及び AML の定量下限は、10 ng/mL 及び 0.1 ng/mL であった。

検証試験 (CCT-001 試験) 及び長期投与試験 (OCT-001 試験) では、いずれも本剤の治験用製剤が用いられた。

なお、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) 生物学的同等性

1) 治験用製剤 20/5 mg 錠とアジルサルタン 20 mg 錠及び AMLB 5mg 錠併用の生物学的同等性試験 (CPH-003 試験、添付資料 5.3.1.2-10)

日本人健康成人男性 26 例を対象に、20/5 mg 錠投与時とアジルサルタン 20 mg 錠 (アジルバ錠) 及び AMLB 5 mg 錠 (ノルバスク錠) 併用 (以下、「20 mg+5 mg」) 投与時の生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討するため、20/5 mg 錠又は 20 mg+5 mg を絶食下单回経口投与する 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)。なお、20 mg+5 mg 投与では既承認製剤であるアジルサルタン 20 mg 錠 1 錠及び AMLB 5 mg 錠 1 錠が投与された。20 mg+5 mg 投与時に対する、20/5 mg 錠投与時のアジルサルタンの最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与後 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-48} 」) の幾何平均値の比は、1.009 [両側 90%信頼区間: 0.977~1.042、以下同様] 及び 1.039 [1.019~1.060] であり、AML の C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値の比は、0.966 [0.929~1.005] 及び 0.958 [0.934~0.982] であった。

2) 治験用製剤 20/5 mg 錠と治験用製剤 20/2.5 mg 錠の BE 試験 (添付資料 5.3.1.2-1、5.3.1.2-2、5.3.1.2-5)

20/5 mg 錠と 20/2.5 mg 錠の処方の違いは、アジルサルタンについては「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 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) (以下、「処方変更 BE ガイドライン」) における処方変更水準の \bullet 水準に該当する。また、AMLB については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) (以下、「含量違い BE ガイドライン」) における処方変更水準の \bullet 水準に該当する。標準製剤を 20/5 mg 錠、試験製剤を 20/2.5 mg 錠とし、アジルサルタン及び AMLB について、それぞれ処方変更水準に基づく溶出試験を実施した結果、 \bullet 溶出試験条件において判定基準に適合し、両製剤は生物学的に同等と判断された。

3) 治験用製剤と申請製剤間の BE を検討する溶出試験 (添付資料 5.3.1.2-3、5.3.1.2-4)

検証試験 (CCT-001 試験) 及び長期投与試験 (OCT-001 試験) で用いた治験用製剤と申請製剤の処方は、いずれの含量の製剤でも \bullet の \bullet が異なる。この違い

は、処方変更 BE ガイドラインにおける処方変更水準の [] 水準に該当し、 [] 溶出試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等と判定された。

(2) 薬物動態に及ぼす食事の影響

1) 申請製剤を用いた食事の影響試験 (CPH-005 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、20/5 mg 錠の申請製剤を絶食下又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休業期間：22 日間以上)。アジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、アジルサルタンの C_{max} 及び投与後 0 時間から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-inf} 」) の幾何平均値の比 (食後/絶食下) は、1.006 [両側 90%信頼区間：0.914~1.107、以下同様] 及び 0.934 [0.862~1.012]、AML の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 (食後/絶食下) は、1.011 [0.948~1.079] 及び 1.045 [0.985~1.109] であった。

表 4：絶食下及び食後投与におけるアジルサルタン及び AML の薬物動態パラメータ

	アジルサルタン		AML	
	絶食下投与	食後投与	絶食下投与	食後投与
t_{max} (時間) ^a	1.75	2.75	5.0	5.0
C_{max} (ng/mL)	1763.8±280.54	1774.2±287.86	3.803±0.6104	3.845±0.6060
$t_{1/2}$ (時間)	11.42±1.0704	11.04±1.2527	38.43±7.6910	36.00±6.6915
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	14934.8±3466.28	13981.8±3276.10	131.604±33.7967	137.358±32.3579

a：中央値

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。申請製剤 20/5 mg 錠及び 20/2.5 mg 錠とそれぞれの単剤併用とのバイオアベイラビリティを直接比較した成績は示されていない。しかしながら、治験用製剤 20/5 mg 錠と市販製剤 20 mg+5 mg は、ヒト BE 試験で BE が確認されており、治験用製剤 20/5 mg 錠と治験用製剤 20/2.5 mg 錠の BE 及び治験用製剤と申請製剤間の BE は、処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験により確認されていることから、申請製剤 20/5 mg 錠及び 20/2.5 mg 錠とそれぞれの単剤併用とのバイオアベイラビリティを直接比較するための試験を実施しなかったことに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

1) アジルサルタンの Caco-2 細胞透過に及ぼす AML の影響 (添付資料 4.2.2.2-3)

Caco-2 細胞を用いて、アジルサルタンの ^{14}C -標識体 (最終濃度：30 $\mu\text{mol/L}$) の頂端膜 (apical：以下、「A」) 側から基底膜 (basolateral：以下、「B」) 側、及び B 側から A 側への輸送が検討された。また、AML (最終濃度：1~30 $\mu\text{mol/L}$) 並びに P-糖たん白 (P-gp) 及び breast cancer resistant protein (BCRP) 阻害剤である GF120918 (最終濃度：10 $\mu\text{mol/L}$) のアジルサルタンの透過に対する影響も検討された。

みかけの透過係数 (以下、「 P_{app} 」) から算出したアジルサルタンの排出比 ($P_{app} B \rightarrow A / P_{app}$

A→B) は AML の添加による影響を受けず、GF120918 の添加により低下した。

2) アジルスアルタンによる CYP 活性の誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)

ヒト初代肝細胞をアジルスアルタン 3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を含む培地中で培養後、肝細胞のフェナセチン *O*-脱エチル化活性 (チトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A2 活性) 及びブプロピオン水酸化活性 (CYP2B6 活性) を測定し、CYP1A2 及び CYP2B6 に対するアジルスアルタンの誘導作用が検討された。陽性対照として、オメプラゾール 50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及びフェノバルビタール 1000 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を曝露した細胞での CYP1A2 及び CYP2B6 活性誘導率を 100% としたとき、アジルスアルタン 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び陰性対照 (ジメチルスルホキシド 0.1vol%) を曝露した細胞での CYP1A2 活性誘導率は 6.9~7.5% 及び 6.4~7.1%、CYP2B6 活性誘導率は 11.0~19.6% 及び 10.5~14.3% であり、アジルスアルタンは CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導を示さなかった。

3) AML による CYP 活性の阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-3)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する AML 3~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用が検討された。AML はフェナセチン *O*-脱エチル化 (CYP1A2) 活性、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性、ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9) 活性及び (*S*)-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19) 活性に対する阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} は 4.3、1.6、7.3、6.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、パクリタキセル 6 α -水酸化 (CYP2C8) 活性、ブフラロール 1'-水酸化 (CYP2D6) 活性、ミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4/5) 活性及びテストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4/5) 活性に対する弱い阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} は 21、68、21、31 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種については阻害を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

4) AML による CYP 活性の誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6)

ヒト初代肝細胞を AML 3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を含む培地中で培養後、肝細胞のフェナセチン *O*-脱エチル化活性 (CYP1A2 活性)、ブプロピオン水酸化活性 (CYP2B6 活性) 及びテストステロン水酸化活性 (CYP3A4/5 活性) を測定し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する AML の誘導作用が検討された。オメプラゾール 50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)、フェノバルビタール 1000 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及びリファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を曝露した細胞での CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の各活性誘導率を 100% としたとき、AML 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び陰性対照 (ジメチルスルホキシド 0.1vol%) を曝露した細胞での CYP1A2 活性誘導率は 17.7~19.3% 及び 3.5~4.9%、CYP2B6 活性誘導率は 17.1~18.5% 及び 12.1~16.2%、並びに CYP3A4/5 活性誘導率は 0.9~1.4% 及び 3.4% であり、AML は CYP1A2 に対する弱い誘導を示し、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する誘導を示さなかった。なお、AML 30 $\mu\text{mol/L}$ を曝露した細胞での CYP1A2 活性誘導率は陰性対照未満であり、AML 100 $\mu\text{mol/L}$ を曝露した細胞での CYP1A2 により生成する代謝物量、並びに AML 30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ を曝露した細胞での CYP2B6 及び CYP3A4/5 により生成する代謝物量は定量下限未満であった。

(2) アジルサルタンと AMLB の薬物相互作用試験

1) 国内薬物相互作用試験 (CPH-002 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 18 例を対象に、アジルサルタン 40 mg 単独、AMLB 5 mg 単独及びアジルサルタン 40 mg と AMLB 5 mg の併用で絶食下单回経口投与する 6 投与順序 3 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)。アジルサルタン単独投与時に対するアジルサルタンと AMLB 併用投与時のアジルサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比は 1.026 [両側 90%信頼区間: 0.957~1.100、以下同様] 及び 1.049 [1.008~1.091] であった。AMLB の単独投与時に対するアジルサルタンと AMLB 併用投与時の AMLB の C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値の比は 1.014 [0.958~1.073] 及び 1.001 [0.974~1.029] であった。

2) 海外薬物相互作用試験 (TAK-491_110 試験、添付資料 5.3.3.1-2)

外国人健康成人 24 例を対象に、アジルサルタンのプロドラッグである TAK-491 80 mg 単独、AMLB 10 mg 単独及び TAK-491 80 mg と AMLB 10 mg の併用で絶食下 1 日 1 回 12 日間反復投与する 6 投与順序 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 21 日間以上)。TAK-491 単独投与に対する TAK-491 と AMLB の併用投与時のアジルサルタンの C_{max} 及び投与後 0 時間から tau 時間 (投与間隔) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-tau} 」) の幾何平均値の比は 0.944 [両側 90%信頼区間: 0.884~1.008、以下同様] 及び 1.022 [0.984~1.062] であった。AMLB 単独投与時に対する TAK-491 と AMLB の併用投与時の AMLB の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の幾何平均値の比は 1.000 [0.970~1.030] 及び 0.988 [0.966~1.010] であった。

<審査の概略>

アジルサルタンと AMLB の薬物相互作用試験は単回投与で実施されており、AMLB の血中濃度が定常状態になる反復投与では実施されていないが、アジルサルタンと AMLB 反復併用投与時に薬物相互作用が起こる可能性について、申請者は、以下のように説明した。日本人健康成人男性を対象として実施したアジルサルタンと AMLB の単回併用投与での薬物相互作用試験 (CPH-002 試験) において、アジルサルタンと AMLB の薬物相互作用は認められなかった。また、外国人健康成人を対象として実施した TAK-491 と AMLB の薬物相互作用試験 (TAK-491_110 試験) は反復併用投与で実施しており、当該試験において TAK-491 と AMLB の間にも薬物相互作用は認められなかった。TAK-491 投与時のアジルサルタンの薬物動態特性は、アジルサルタン投与時と比較してバイオアベイラビリティは異なるが、吸収後の薬物動態に大きな違いはなく、吸収後の反復投与時のアジルサルタン及び AMLB の薬物相互作用の評価として TAK-491_110 試験成績を利用可能と考えた。

以上より、反復投与時にもアジルサルタンと AMLB に薬物相互作用が起こる可能性は示されず、本剤投与後のアジルサルタン及び AMLB の薬物動態は、アジルサルタン及び AMLB をそれぞれ単独投与したときと同様の薬物動態を示すと考えた。

機構は、申請者の説明を了解し、アジルサルタンと AMLB 反復併用投与時における薬物相互作用試験を実施しなかったことは了承可能と判断した。

(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、検証試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験、並びに海外で実施されたアジルサルタンのプロドラッグ体を用いた臨床薬理試験 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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。本申請の根拠となる主な臨床試験成績を以下に示す。

(1) 臨床薬理試験

1) 食事の影響試験 (CPH-005 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 〇〇年〇月～〇月)

20/5 mg 錠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 12 例を対象に、20/5 mg 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国内 1 施設で実施された (休薬期間: 22 日間以上)。治験薬が投与された 12 例全例が治験を完了した。

有害事象は、絶食下投与時に 2 例 (鼻咽頭炎、失神寸前の状態、各 1 例) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2) BE 試験 (CPH-003 試験、添付資料 5.3.1.2-10、実施期間 〇〇年〇月～〇月)

20/5 mg 錠と 20 mg+5 mg の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 26 例を対象に、20/5 mg 錠及び 20 mg+5 mg を絶食下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国内 1 施設で実施された (休薬期間: 22 日間以上)。1 例が、第 2 期治験薬 (本剤投与) 投与前に同意撤回により中止した。

有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

3) 薬物相互作用試験 (CPH-002 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 〇〇年〇月～〇月)

アジルサルタン又は AMLB 単回投与時と両薬剤併用単回投与時の薬物動態を比較検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、アジルサルタン 40 mg、AMLB 5 mg 及びアジルサルタン 40 mg と AMLB 5 mg 併用を絶食下に単回経口投与する非盲検 6 投与順序 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: 22 日間以上)。治験薬が投与された 18 例全例が治験を完了した。

有害事象は、アジルサルタン単回投与時に 1 例 (異常感)、AMLB 単回投与時に 1 例 (血中トリグリセリド (以下、「TG」) 増加) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見について、有害事象として認められた血中 TG 増加以外に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(2) 検証試験 (CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 〇〇年〇月～〇〇年〇月)

本態性高血圧症患者を対象に、本剤による降圧作用をアジルサルタン単独及び AMLB 単独と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された (計画被

験者数：無作為化被験者数として 568 例（20/5 mg 群、20/2.5 mg 群及びアジルサルタン 20 mg 群各 142 例、AMLB 5 mg 及び AMLB 2.5 mg 群各 71 例）。

4 週間の単盲検観察期にプラセボが 1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検治療期に、20/5 mg、20/2.5 mg、アジルサルタン 20 mg、AMLB 5 mg、及び AMLB 2.5 mg が 1 日 1 回経口投与された。なお、本試験の治療期開始時には観察期（-2 週）における血漿レニン活性（0.4 ng/mL/h 以下、0.5 ng/mL/h 以上）を層別因子とした動的割付け（割付比率は 2 : 2 : 2 : 1 : 1）が実施された。

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観察期の 2 時点（-2 週及び 0 週）において、坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）がいずれも 150 mmHg 以上、180 mmHg 未満であり、かつ坐位拡張期血圧（以下、「DBP」）がいずれも 95 mmHg 以上、110 mmHg 未満とされた。

無作為化された 603 例（20/5 mg 群 150 例、20/2.5 mg 群 151 例、アジルサルタン 20 mg 群 151 例、AMLB 5 mg 群 75 例、AMLB 2.5 mg 群 76 例、以下同順）全例に治療期用治験薬が投与されたため、全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされた。有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。治療期における中止例は 15 例（4 例、2 例、6 例、1 例、2 例）であり、主な中止理由は、有害事象 9 例（2 例、1 例、4 例、1 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治療期終了時（8 週、LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位 DBP の変化量とされ、副次評価項目は治療期終了時（8 週、LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位 SBP の変化量とされた。各群の成績は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5：治療期終了時（8 週、LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位 DBP 変化量（mmHg）

	20/5 mg 群 (N=150 ^a)	20/2.5 mg 群 (N=151)	アジルサルタン 20 mg 群 (N=151)	AMLB 5 mg 群 (N=75)	AMLB 2.5 mg 群 (N=76)
観察期終了時 [平均値 (標準偏差)]	100.3 (4.15)	99.9 (4.09)	100.4 (4.12)	100.0 (3.83)	101.0 (4.08)
治療期終了時の変化量 [調整済み平均値(標準誤差) ^c]	-22.3 (0.69)	-19.2 (0.68)	-13.9 (0.68)	-15.5 (0.97)	-11.6 (0.96)
20/5 mg 群との変化量の差 ^b [調整済み平均値 [両側 95% 信頼区間] ^c]	—	-3.1 [-4.99, -1.19]	-8.4 [-10.31, -6.52]	-6.7 [-9.06, -4.41]	—
20/2.5 mg 群との変化量の差 ^d [調整済み平均値 [両側 95% 信頼区間] ^c]	—	—	-5.3 [-7.21, -3.43]	—	-7.6 [-9.95, -5.33]

a：治療期終了時 N=149、b：20/5 mg 群—各群、c：一元配置分散分析モデルより求めた、d：20/2.5 mg 群—各群

表 6：治療期終了時（8 週、LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位 SBP 変化量（mmHg）

	20/5 mg 群 (N=150 ^a)	20/2.5 mg 群 (N=151)	アジルサルタン 20 mg 群 (N=151)	AMLB 5 mg 群 (N=75)	AMLB 2.5 mg 群 (N=76)
観察期終了時 [平均値 (標準偏差)]	160.7 (7.77)	161.1 (8.25)	160.2 (8.30)	161.1 (8.49)	160.3 (7.78)
治療期終了時の変化量 [調整済み平均値 (標準誤差) ^c]	-35.3 (0.98)	-31.4 (0.98)	-21.5 (0.98)	-26.4 (1.39)	-19.3 (1.38)
20/5 mg 群との変化量の差 ^b [調整済み平均値 [両側 95% 信頼区間] ^c]	—	-4.0 [-6.69, -1.24]	-13.9 [-16.58, -11.14]	-8.9 [-12.25, -5.58]	—
20/2.5 mg 群との変化量の差 ^d [調整済み平均値 [両側 95% 信頼区間] ^c]	—	—	-9.9 [-12.61, -7.18]	—	-12.1 [-15.42, -8.78]

a：治療期終了時 N=149、b：20/5 mg 群—各群、c：一元配置分散分析モデルより求めた、d：20/2.5 mg 群—各群

主要評価項目であるトラフ時坐位 DBP の変化量に対する主要な解析結果を以下に示す。20/5 mg 群の有効性の検証を目的として実施された、20/5 mg 群とアジルサルタン 20 mg 群の対比検定及び 20/5 mg 群と AMLB 5 mg 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 $p < 0.0001$ 、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用いた対比検定、以下同様）。さらに、20/2.5 mg 群の有効性の検証を目的として実施された、20/2.5 mg 群とアジルサルタン 20 mg 群の対比検定及び 20/2.5 mg 群と AMLB 2.5 mg 群の対比検定においても、いずれも有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）*。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同様の対比検定を行った結果、20/5 mg 群とアジルサルタン 20 mg 群の対比検定、20/5 mg 群と AMLB 5 mg 群の対比検定、20/2.5 mg 群とアジルサルタン 20 mg 群の対比検定及び 20/2.5 mg 群と AMLB 2.5 mg 群の対比検定のいずれにおいても、有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）。

安全性について、有害事象の発現割合は、20/5 mg 群 34.0% (51/150 例)、20/2.5 mg 群 45.0% (68/151 例)、アジルサルタン 20 mg 群 40.4% (61/151 例)、AMLB 5 mg 群 38.7% (29/75 例)、AMLB 2.5 mg 群 31.6% (24/76 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、表 7 のとおりであった。

*検定の多重性を調整するために、まず、20/5 mg 群の有効性の検証を目的とした 2 つの対比検定を実施し、2 つの対比検定結果がいずれも有意であった場合に、20/5 mg 群の各単剤群（アジルサルタン 20 mg 群及び AMLB 5 mg 群）に対する優越性が検証されたと結論付けることとされた。20/5 mg 群の有効性が検証された場合には、さらに、20/2.5 mg 群の有効性の検証を目的とした 2 つの対比検定を実施することとし、2 つの対比検定結果がいずれも有意であった場合に、20/2.5 mg 群の各単剤群（アジルサルタン 20 mg 群及び AMLB 2.5 mg 群）に対する優越性が検証されたと結論付けることとされた。

表7：いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

	20/5 mg 群 (N=150)	20/2.5 mg 群 (N=151)	アジルサルタン 20 mg 群 (N=151)	AMLB 5 mg 群 (N=75)	AMLB 2.5 mg 群 (N=76)
鼻咽頭炎	8.0 (12)	12.6 (19)	7.3 (11)	13.3 (10)	7.9 (6)
浮動性めまい	2.7 (4)	0.7 (1)	1.3 (2)	1.3 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	1.3 (2)	4.6 (7)	2.6 (4)	4.0 (3)	0.0 (0)
気管支炎	1.3 (2)	0.0 (0)	1.3 (2)	1.3 (1)	2.6 (2)
血中CK増加	0.7 (1)	3.3 (5)	2.0 (3)	2.7 (2)	1.3 (1)
背部痛	0.7 (1)	1.3 (2)	2.6 (4)	4.0 (3)	0.0 (0)
血中尿酸増加	0.7 (1)	0.7 (1)	1.3 (2)	0.0 (0)	2.6 (2)
筋骨格硬直	0.7 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	2.6 (2)
インフルエンザ	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	1.3 (2)	2.6 (4)	0.0 (0)	2.6 (2)
血中TG増加	0.0 (0)	0.7 (1)	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝機能検査異常	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (2)	0.0 (0)

% (例数)、CK：クレアチンホスホキナーゼ

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、20/5 mg 群 5.3% (8/150 例)、20/2.5 mg 群 9.3% (14/151 例)、アジルサルタン 20 mg 群 8.6% (13/151 例)、AMLB 5 mg 群 0% (0/75 例)、AMLB 2.5 mg 群 7.9% (6/76 例) であり、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、血中CK増加 (20/5 mg 群 0%、20/2.5 mg 群 3.3%、アジルサルタン 20 mg 群 0%、AMLB 5 mg 群 0%、AMLB 2.5 mg 群 1.3%、以下同順)、肝機能検査異常 (0%、0%、2.6%、0%、0%)、浮動性めまい (2.7%、0%、0.7%、0%、0%) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、20/5 mg 群で1.3% (2/150 例：ストレス心筋症、甲状腺新生物)、20/2.5 mg 群で0.7% (1/151 例：大腸癌)、アジルサルタン 20 mg 群で1.3% (2/151 例：完全房室ブロック、鼻出血) であった。このうち、アジルサルタン 20 mg 群の完全房室ブロック及び鼻出血は治験薬との関連はありと判断されたが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、20/5 mg 群 1.3% (2/150 例)、20/2.5 mg 群 0.7% (1/151 例)、アジルサルタン 20 mg 群 2.0% (3/151 例)、AMLB 5 mg 群 1.3% (1/75 例)、AMLB 2.5 mg 群 1.3% (1/76 例) であり、いずれかの群で2例以上に認められた事象はなかった。

(3) 長期投与試験 (OCT-001 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 〇〇年〇〇月～〇〇年〇〇月)

本態性高血圧症患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内23施設で実施された (計画被験者数：治療期移行被験者数として330例)。

4週間の観察期の後、治療期第1期 (0～8週) と第2期 (8～52週) からなる治療期において、表8に示すとおり観察期の降圧薬の使用状況に応じて20/2.5 mg又は20/5 mgが1日1回経口投与された。

表 8 : OCT-001 試験の治験薬投与方法の概略

観察期開始前	観察期	治療期第1期		治療期第2期
-4週以前	-4週～0週	0～4週	4～8週	8～52週
日常診療において AMLB併用なし ^a	未治療 ^b	20/2.5 mg	20/2.5 mg投与例：トラフ時血圧が降圧目標に達していない場合、20/5 mgに増量 ^d	
	アジルサルタン20 mg ^b	20/2.5 mg		
		20/5 mg		
日常診療において AMLB併用あり ^a	AMLB 2.5 mg ^c	20/2.5 mg	20/5 mg投与例：20/5 mgを継続 ^d	
	AMLB 5 mg ^c	20/5 mg		
AMLB以外の併用は問わない	他の降圧薬の併用禁止			本剤の最大忍容量を投与して、降圧目標に達していない場合、他の降圧薬の併用可

a : 他剤の併用を問わない

b : 治験担当医師が個々の被験者の状態（血圧値、前治療降圧薬等）を確認した上で、未治療又はアジルサルタン20 mgのいずれかを選択

c : 観察期間中は服用しているAMLBの用量を変更せず、継続する

d : 過度の血圧低下やその他の有害事象が発現した場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、20/2.5 mgへの減量が可能。ただし、他の降圧薬を併用している場合は、先に他の降圧薬の減量又は中止する

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観察期の2時点（-2週及び0週）において、坐位SBPがいずれも150 mmHg以上、180 mmHg未満（観察期中に降圧薬を服用していない場合）又は140 mmHg以上、180 mmHg未満（観察期中にアジルサルタン20 mg、AMLB 2.5 mg又はAMLB 5 mgのいずれかを単独で服用している場合）であり、かつ坐位DBPがいずれも95 mmHg以上、110 mmHg未満（観察期中に降圧薬を服用していない場合）又は90 mmHg以上、110 mmHg未満（観察期中にアジルサルタン20 mg、AMLB 2.5 mg又はAMLB 5 mgのいずれかを単独で服用している場合）とされた。

観察期を完了した、368例〔未治療→20/2.5 mg（観察期の治療内容→治療期の開始用量、以下同様）群95例、アジルサルタン→20/2.5 mg群68例、アジルサルタン→20/5 mg群17例、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg群92例、AMLB 5 mg→20/5 mg群96例、以下同順〕が治療期に移行し、全例に治療期用治験薬を投与されたため、368例が安全性解析対象集団及びFASとされた。有効性解析対象集団はFASとされたが、治療期第1期終了時点のトラフ時坐位DBP及びトラフ時坐位SBPについて、他の降圧薬の併用を開始した日より後のデータは集計から除外することとされた。治療期における中止例は43例（11例、10例、2例、16例、4例）であり、主な中止理由は、有害事象16例（6例、4例、1例、3例、2例）であった。他の降圧薬が併用された症例は75例（11例、12例、6例、15例、31例）であった。

有効性について、各群の52週時における観察期終了時からのトラフ時坐位DBP及びトラフ時坐位SBP変化量は、表9及び表10のとおりであった。

表 9 : 治療期 52 週 (LOCF) における観察期終了時からのトラフ時坐位 DBP 変化量 (mmHg)

	未治療 →20/2.5 mg 群	アジルサルタン →20/2.5 mg 群	アジルサルタン →20/5 mg 群	AMLB 2.5 mg →20/2.5 mg 群	AMLB 5 mg →20/5 mg 群
観察期終了時					
例数	95	68	17	92	96
平均値 (標準偏差)	96.6 (8.12)	86.9 (10.09)	93.8 (9.48)	90.6 (10.08)	92.4 (8.34)
治療期 52 週 (LOCF) の変化量					
例数	94	68	17	91	96
平均値 (標準偏差)	-20.9 (8.27)	-11.5 (7.31)	-15.1 (10.93)	-14.0 (8.01)	-13.6 (7.39)

表 10：治療期 52 週（LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位 SBP 変化量（mmHg）

	未治療 →20/2.5 mg 群	アジルサルタン →20/2.5 mg 群	アジルサルタン →20/5 mg 群	AMLB 2.5 mg →20/2.5 mg 群	AMLB 5 mg →20/5 mg 群
観察期終了時					
例数	95	68	17	92	96
平均値（標準偏差）	152.9（11.03）	143.6（9.56）	158.7（10.92）	147.2（9.19）	143.8（10.49）
治療期 52 週（LOCF）の変化量					
例数	94	68	17	91	96
平均値（標準偏差）	-34.9（13.52）	-20.1（11.33）	-29.5（15.28）	-23.4（12.18）	-18.6（10.99）

また、トラフ時坐位 DBP 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。

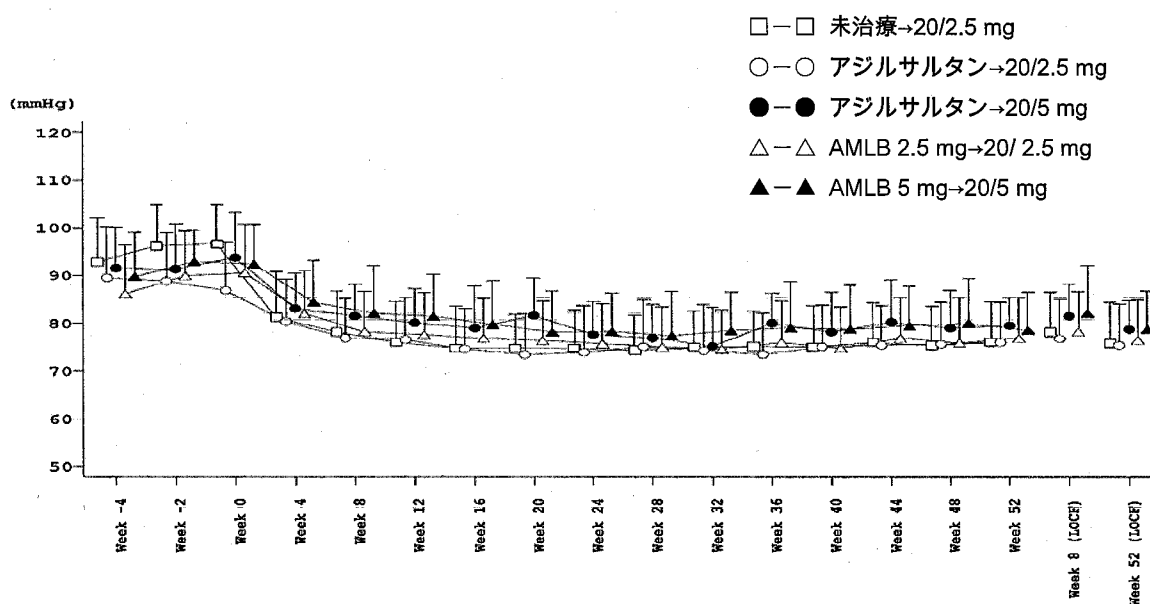


図 1：トラフ時坐位 DBP の推移（平均値、標準偏差）
（添付資料 5.3.5.2-1 図 11.a 一部改変）

安全性について、有害事象の発現割合は未治療→20/2.5 mg 群 73.7%（70/95 例）、アジルサルタン→20/2.5 mg 群 86.8%（59/68 例）、アジルサルタン→20/5 mg 群 82.4%（14/17 例）、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg 群 83.7%（77/92 例）、AMLB 5 mg→20/5 mg 群 87.5%（84/96 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 11 のとおりであった。

表 11：いずれかの群で5%以上に認められた有害事象

	未治療 →20/2.5 mg 群 (N=95)	アジルサルタン →20/2.5 mg 群 (N=68)	アジルサルタン →20/5 mg 群 (N=17)	AMLB 2.5 mg →20/2.5 mg 群 (N=92)	AMLB 5 mg →20/5 mg 群 (N=96)
鼻咽頭炎	13.7 (13)	17.6 (12)	17.6 (3)	20.7 (19)	26.0 (25)
季節性アレルギー	8.4 (8)	7.4 (5)	0.0 (0)	1.1 (1)	4.2 (4)
上気道の炎症	7.4 (7)	14.7 (10)	5.9 (1)	15.2 (14)	18.8 (18)
胃炎	5.3 (5)	4.4 (3)	5.9 (1)	5.4 (5)	3.1 (3)
浮動性めまい	5.3 (5)	1.5 (1)	0.0 (0)	7.6 (7)	3.1 (3)
体位性めまい	5.3 (5)	0.0 (0)	5.9 (1)	4.3 (4)	5.2 (5)
胃腸炎	4.2 (4)	8.8 (6)	17.6 (3)	5.4 (5)	7.3 (7)
背部痛	4.2 (4)	4.4 (3)	5.9 (1)	5.4 (5)	12.5 (12)
湿疹	4.2 (4)	0.0 (0)	5.9 (1)	4.3 (4)	5.2 (5)
咽頭炎	3.2 (3)	5.9 (4)	23.5 (4)	5.4 (5)	5.2 (5)
気管支炎	3.2 (3)	5.9 (4)	5.9 (1)	5.4 (5)	4.2 (4)
齲歯	3.2 (3)	2.9 (2)	0.0 (0)	4.3 (4)	8.3 (8)
高尿酸血症	2.1 (2)	4.4 (3)	11.8 (2)	2.2 (2)	6.3 (6)
挫傷	2.1 (2)	2.9 (2)	5.9 (1)	3.3 (3)	3.1 (3)
血中尿酸増加	2.1 (2)	1.5 (1)	5.9 (1)	2.2 (2)	8.3 (8)
転倒	1.1 (1)	5.9 (4)	11.8 (2)	4.3 (4)	7.3 (7)
アレルギー性鼻炎	1.1 (1)	5.9 (4)	0.0 (0)	4.3 (4)	1.0 (1)
筋肉痛	1.1 (1)	4.4 (3)	5.9 (1)	2.2 (2)	2.1 (2)
頭位性回転性めまい	1.1 (1)	2.9 (2)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
創傷	1.1 (1)	1.5 (1)	5.9 (1)	1.1 (1)	2.1 (2)
膀胱炎	1.1 (1)	0.0 (0)	5.9 (1)	3.3 (3)	0.0 (0)
結腸ポリープ	0.0 (0)	1.5 (1)	11.8 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)
痔核	0.0 (0)	1.5 (1)	11.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部膨満感	0.0 (0)	1.5 (1)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
インフルエンザ	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.3 (3)	7.3 (7)
筋骨格痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	1.1 (1)	1.0 (1)
内皮細胞機能不全	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	1.1 (1)	1.0 (1)
皮膚乳頭腫	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	1.1 (1)	0.0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)
血中ビリルビン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
口唇乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
痔出血	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
結腸癌	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
前立腺癌	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、未治療→20/2.5 mg群14.7% (14/95例)、アジルサルタン→20/2.5 mg群10.3% (7/68例)、アジルサルタン→20/5 mg群11.8% (2/17例)、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg群14.1% (13/92例)、AMLB 5 mg→20/5 mg群20.8% (20/96例)であり、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、体位性めまい (未治療→20/2.5 mg群5.3%、アジルサルタン→20/2.5 mg群0%、アジルサルタン→20/5 mg群0%、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg群2.2%、AMLB 5 mg→20/5 mg群4.2%、以下同順)、浮動性めまい (1.1%、0%、0%、3.3%、2.1%)、血中尿酸増加 (1.1%、0%、5.9%、0%、3.1%)、湿疹 (1.1%、0%、0%、1.1%、2.1%)、高尿酸血症 (1.1%、0%、0%、0%、2.1%)、動悸 (0%、0%、0%、0%、2.1%)、結腸ポリープ (0%、0%、5.9%、0%、0%)、肝機能異常 (2.1%、0%、0%、0%、0%)であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、未治療→20/2.5 mg群で3.2% (3/95例：足関節部骨折・挫傷・足骨折、硬膜下血腫、隣癌)、アジルサルタン→20/2.5 mg群で10.3% (7/68例：橈骨骨折、熱中症、外傷性気胸・橈骨骨折、腎盂腎炎、頭位性回転性めまい、帯状疱疹、脳幹梗塞)、アジルサルタン→20/5 mg群で11.8% (2/17例：結腸ポリープ、結腸癌・前立腺癌)、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg群で3.3% (3/92例：下肢骨折、挫傷、肋骨骨折・創傷)、AMLB 5 mg→20/5 mg群で3.1% (3/96例：腸閉塞、橈骨骨折、尿路結石)であった。このうち、アジルサルタン→20/5 mg群の結腸ポリープは治験薬との関連はありと判断されたが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は未治療→20/2.5 mg群6.3% (6/95例)、アジルサルタン→20/2.5 mg群5.9% (4/68例)、アジルサルタン→20/5 mg群5.9% (1/17例)、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg群3.3% (3/92例)、AMLB 5 mg→20/5 mg群2.1% (2/96例)であり、いずれかの群で2例以上に認められた事象はなかった。

<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。作用機序の異なるクラスの降圧薬による併用療法のなかでも ARB と CCB との併用療法は、その作用機序の違いから、個々の降圧効果を減じることなく、有効性及び安全性の観点から合理的な組合せであり、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 (以下、「JSH2009」)でも推奨される併用療法の組合せの一つに挙げられている。本邦の降圧薬 2 剤以上による併用実態についての調査

では、ARB と CCB を含む併用療法を受ける高血圧症患者は、併用療法全体の約 % であったことから、ARB と CCB の併用は医療現場で汎用されている併用療法であり、本邦の高血圧治療において臨床的に重要な治療選択肢の一つと考える。ARB であるアジルサルタンと CCB である AMLB の組合せは、強力かつ持続的な降圧効果が期待され、その組合せの配合剤である本剤は医療現場のニーズを満たす新たな治療選択肢になると考える。また、日本人の高血圧症患者に対する治療の選択肢として、処方単剤の単純化及び服薬錠数の削減を通じてアドヒアランス改善に寄与し、強力かつ確実な治療効果が期待される本剤を日本の医療現場に提供することは有用と考える。

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 2013 (*Eur Heart J.* Jul;34(28):2159-219, 2013)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。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が、アジルサルタン及び AMLB は既に本邦の臨床現場で使用されており、実施された本剤の臨床試験のデザイン及び試験成績 (「(2) 各申請製剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項参照)を踏まえると、アジルサルタンと AMLB の同時投与の科学的合理性が認められる。したがって、アジルサルタンと AMLB 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) 各申請製剤の臨床的位置付け及び用法・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用法・用量について、以下のように説明した。

1) 配合用量の選択について

配合剤の主な使用方法が両単剤の併用治療からの切替え又は各単剤で効果不十分例からの切替えであることから、本剤の配合用量は、医療ニーズに沿った併用頻度の高い通常用量の組合せとすることが妥当と考えた。CCT-001試験及びOCT-001試験の計画当時、AMLBの承認用法・用量における通常用量は2.5～5 mgである一方で、アジルサルタンは開発途中の薬剤であり医療現場における臨床的位置付けが明確でなかった。したがって、アジルサルタン単剤の臨床試験成績から医療現場で最も頻用される通常用量を20 mgと想定し、CCT-001試験及びOCT-001試験における本剤の検討用量を20/5 mg及び20/2.5 mgと設定した。2012年1月18日に製造販売承認を取得したアジルサルタンの通常用量は20 mgであり、現在実施中のアジルサルタンの特定使用成績調査の中間集計（2012年12月データロック）によると、アジルサルタンの1日投与量は、全登録症例1453名のうち通常用量の20 mgが1078名（74.2%）、最大投与量の40 mgが346名（23.8%）であった。AMLBの用量別の処方動向に関する最近の調査結果によると、AMLBの全処方のうち2.5 mgの処方割合は \blacksquare %であり、5 mgの処方割合は \blacksquare %であった \blacksquare 。これらの使用実態から、アジルサルタンとの併用療法としてAMLB 5 mgとの併用が最も高頻度を選択されており、20/5 mgは、中心的な製剤になると考える。

CCT-001試験の結果、20/5 mg及び20/2.5 mg投与時の治療期終了時（8週、LOCF）における観察期終了時からのトラフ時坐位DBP及びSBPの変化量の絶対値は、対応する用量の各単剤投与時と比較して有意に大きかった（表5及び表6）。また、20/5 mgは20/2.5 mgと比較して高い降圧効果を示した（表5及び表6）。したがって、20/5 mg及び20/2.5 mgの用量はいずれも各単剤と比較して強力な降圧効果を持ち良好な血圧コントロールを可能とすること、及び20/5 mgの降圧効果は20/2.5 mgの降圧効果を上回ることが示された。また、OCT-001試験では、20/5 mg又は20/2.5 mgをベース治療として、長期にわたり良好な血圧コントロールが可能であることが示された。

安全性の観点からは、CCT-001試験では、20/5 mg及び20/2.5 mg投与時の有害事象の発現割合及び内容は各単剤投与時と比較して大きな違いはなく、忍容性は良好であった。OCT-001試験では、20/5 mg及び20/2.5 mgを長期投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、投与期間に応じて有害事象の発現割合が増加することはなかった。以上より、本剤のいずれの用量も安全性上懸念すべき問題はなかった。

以上の2試験の成績より、本剤の申請用量として20/5 mg及び20/2.5 mgの2用量を設定することは妥当であると判断した。

2) 各申請製剤の使い分けと用法・用量について

本剤の主な使用方法として、両単剤の併用治療からの切替え又は各単剤で効果不十分例からの切替えが想定される。また、医師がアジルサルタン又はAMLB各単剤の用法・用量を踏まえ、患者の前治療の内容や血圧値・血圧コントロール状況等に応じて20/5 mg又は20/2.5 mgを使い分けることが考えられる。AMLBは非高齢者と比べて高齢者では血中濃度が高く、半減期が長くなる傾向が認められているため、低用量（2.5 mg）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よう注意喚起されている。また、本剤の投与対象には高齢者や腎機能障害合併の高血圧患者等の緩徐な降圧が必要な患者も多く含まれることが予想され、AMLB

2.5 mgを必要とする患者が存在することから、通常用量の組合せで強力な降圧効果が期待できる20/5 mgに加えて、通常用量同士のもう一つの組合せである20/2.5 mgを提供することで、本剤により適正な血圧コントロールが可能となる患者層が広がるものとする。

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) 以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。」と設定し、各単剤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（アジルサルタン/アムロジピンとして20 mg/2.5 mg又は20 mg/5 mg）を経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(2) 原則として、アジルサルタン20 mg及びアムロジピンとして2.5～5 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。CCT-001 試験では、20/5 mg 及び 20/2.5 mg はいずれも対応する用量の各単剤を有意に上回る降圧効果を示し、また 20/5 mg の降圧効果は 20/2.5 mg の降圧効果を上回ることが示された。OCT-001 試験では、本剤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 20/5 mg と 20/2.5 mg の用量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、20/5 mg 及び 20/2.5 mg を配合用量として選択することは妥当である。また、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についても妥当である。ただし、アジルサルタン単剤の添付文書では、その降圧効果を考慮し、適用の可否又はより低用量からの投与を検討する必要がある旨注意喚起がなされており、アジルサルタン単剤では 20 mg より低用量からの投与が可能であることを踏まえると、アジルサルタンの用量が 20 mg より適用となる本剤においては、投与対象となる患者は慎重に判断する必要がある。したがって、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意には、アジルサルタンの用法・用量に関連する使用上の注意も記載した上で、患者毎の背景を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断する必要がある旨記載することが適切と考える。

なお、機構は、降圧配合剤である本剤の位置付けを踏まえ、用法・用量に、既承認の降圧配合剤と同様「本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない」と明記するよう求めたところ、申請者より追記する旨回答が得られたことから、機構は了承した。

本剤の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 低血圧関連の有害事象について

CCT-001 試験において、低血圧関連の有害事象*の発現割合は AMLB 5 mg 群で 1.3% (1/75 例)、AMLB 2.5 mg 群で 0.0% (0/76 例)、アジルサルタン 20 mg 群で 4.0% (6/151 例)、20/5 mg 群で 3.3% (5/150 例)、20/2.5 mg 群で 2.6% (4/151 例) であり、AMLB 単剤群に比べて、本剤群で高い結果が示されている。また、アジルサルタン単剤の添付文書ではその降圧効果を考慮して「20 mg より低用量からの開始も考慮すること。」と記載されている。以上のことから、機構は、AMLB 単剤を使用している患者に対して、アジルサルタン 20 mg よりも低用量の併用投与を介さずに、直接、本剤に切り替えても安全性上問題がないと考えた理由を説明し、添付文書 (案) において、低血圧関連の有害事象に対して十分な注意喚起がなされているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験では、AMLB 単剤群と比較し、本剤群で低血圧関連の有害事象の発現割合が高い結果であったが、本剤群でみられた低血圧関連の有害事象のほとんどが軽度であり、重篤な有害事象はみられなかった。また、治験薬の投与中止に至った低血圧関連の有害事象は 20/5 mg 群の「血圧低下」1 例のみで、それ以外の低血圧関連の有害事象は投与継続のうで回復した。アジルサルタン単剤の開始用量が 20 mg であることを踏まえ、OCT-001 試験では、観察期に AMLB 単剤を投与された被験者に対しては、アジルサルタン 20 mg を上乗せした用量の本剤を投与して安全性を評価する試験デザインとした (表 8 参照)。OCT-001 試験の治療期に発現した低血圧関連の有害事象の発現割合を、観察期における治療→開始用量別で検討したところ、未治療→20/2.5 mg 群 11.6% (11/95 例)、アジルサルタン→20/2.5 mg 群 7.4% (5/68 例)、アジルサルタン→20/5 mg 群 11.8% (2/17 例)、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg 群 10.9% (10/92 例)、AMLB 5 mg→20/5 mg 群 8.3% (8/96 例) であり、AMLB 2.5 mg 又は 5 mg からアジルサルタン 20 mg を上乗せした群で、その他の群に比べて低血圧関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、AMLB 単剤からアジルサルタン 20 mg を上乗せした群で、治療期で本剤投与後に有害事象により治験を中止した被験者は、AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg 群 3.3% (3/92 例)、AMLB 5 mg→20/5 mg 群 2.1% (2/96 例) であり、それら有害事象はいずれも過度の降圧に基づくものではなかった。以上の結果より、AMLB 単剤を使用している患者に対して、アジルサルタン 20 mg よりも低用量の併用投与を介さずに、直接、本剤に切り替えても安全性上問題はないと考えた。

しかしながら、本剤投与に際しては過度の降圧による低血圧関連の有害事象に十分注意する必要があること、及びアジルサルタン単剤の添付文書において緩やかな降圧が必要な患者集団である高齢者及び腎機能障害患者等に対しては、20 mg より低用量からの投与開始を検討するよう注意喚起していることを踏まえて、本剤の添付文書 (案) の「用法・用量に関連する使用上の注意」にはアジルサルタン単剤の用法・用量として「年齢、症状により適宜増減する」旨を記載した。また、アジルサルタン単剤の低用量からの開始も考慮される患者集団である高齢者及び重篤な腎機能障害患者に対しては、「慎重投与」と設定し注意喚起しており、さらに、アジルサルタン投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある血液透析中の患者、嚴重な減塩療法中の患者及び利尿降圧剤投与中の患者に対しても、「重要な基本的注意」として注意喚

* 血圧低下、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧、失神、意識消失、回転性めまい、頭位性回転性めまい

起している。以上より、現在の添付文書（案）にて、本剤の低血圧関連の有害事象に対して十分な注意喚起は行われていると考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験において低血圧関連の有害事象の発現割合は AMLB 単剤群に比べて、本剤群で高かったが、本剤群でみられた低血圧関連の有害事象には、重篤な有害事象は認められず、OCT-001 試験において AMLB 2.5 mg→20/2.5 mg 群及び AMLB 5 mg→20/5 mg 群で、アジルサルタン→20/2.5 mg 群及びアジルサルタン→20/5 mg 群に比べて低血圧関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向もみられていない。臨床試験成績からは、AMLB 2.5 又は 5 mg を使用している患者に対して、アジルサルタン 20 mg よりも低用量の併用投与を介さずに、直接、本剤に切り替えることによる明かなリスクは示されていない。また、アジルサルタン単剤の低用量からの投与開始を考慮することが必要とされる患者集団に対しては、「慎重投与」の項で注意喚起がされている。以上より、「(2) 2) 各申請剤の使い分けと用法・用量について」の項での検討に基づき、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意においても適切な注意喚起がなされれば、AMLB 単剤投与で効果不十分な患者に対しても適切な使用がなされるものとする。

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

申請者は、アジルサルタン及び AMLB の投与で注意が必要な有害事象として、各単剤の添付文書における重大な副作用を参考に、腎機能障害関連事象、高カリウム関連事象、浮腫関連事象、肝機能障害関連事象、血小板減少及び白血球減少、並びに房室ブロックに注目した結果、関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況は表 12 及び表 13 のとおりであったと説明した。

表 12：腎機能障害関連事象、高カリウム関連事象、浮腫関連事象、肝機能障害関連事象、血小板減少及び白血球減少、並びに房室ブロックに関連する有害事象

	CCT-001					OCT-001 (N=368)
	20/5 mg (N=150)	20/2.5 mg (N=151)	アジルサルタン 20 mg (N=151)	AMLB 5 mg (N=75)	AMLB 2.5 mg (N=76)	
腎機能障害 ^a	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (8)
高カリウム	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
浮腫 ^b	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.8 (3)
肝機能障害 ^c	2.0 (3)	2.0 (3)	5.3 (8)	1.3 (1)	2.6 (2)	5.7 (21)
血小板減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (2)
白血球減少	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)
房室ブロック	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

a: 血中クレアチニン増加及び血中尿素増加、b: 末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面腫脹、c: 肝機能異常、アルコール性肝疾患、脂肪肝、肝障害、γ-GTP、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常

表 13：腎機能障害、高カリウム、肝機能障害、並びに血小板減少及び白血球減少に関連する臨床検査値異常

		CCT-001					OCT-001 (N=368)
		20/5 mg (N=150)	20/2.5 mg (N=151)	アジルサル タン 20 mg (N=151)	AMLB 5 mg (N=75)	AMLB 2.5 mg (N=76)	
血中クレアチニン ^a		0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)	4.6 (17)
血中尿素窒素 ^b		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (6)
血中 カリウム	5.0 mEq/L 以上 5.4 mEq/L 以下	4.7 (7) ^h	3.3 (5)	5.3 (8)	0.0 (0)	5.3 (4)	10.1 (37)
	5.5 mEq/L 以上 5.9 mEq/L 以下	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (2)
	6.0 mEq/L 以上	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST ^c		0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)	1.1 (4)
ALT ^d		0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (4)
γ-GTP ^e		2.3 (3)	3.5 (5)	5.0 (7)	4.5 (3)	5.9 (4)	10.5 (34)
総ビリル ビン	1.6 mg/dL 以上 2.9 mg/dL 以下	4.0 (6)	4.0 (6)	2.6 (4)	8.1 (6)	3.9 (3)	5.2 (19)
	3.0 mg/dL 以上	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血小板数 ^f		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)
白血球数 ^g		0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

a: 治験薬投与後の変化率の最大値が 30.0%以上、b: 治験薬投与後の最大値が 30 mg/dL 以上、c: 治験薬投与後の最大値が基準値上限の 2.5 倍以上、d: 治験薬投与後の最大値が基準値上限の 2.5 倍以上、e: 治験薬投与後の最大値が基準値上限の 1.5 倍未満と 1.5 倍以上、f: 治験薬投与後の血小板数が $7.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下、g: 治験薬投与後の最小値が基準値下限の 0.5 倍未満、h: N=149。

各試験におけるこれらの有害事象及び臨床検査値異常の発現割合に加え、認められた関連する有害事象の程度及び転帰も検討した結果、本剤のリスクは各単剤のリスクを超えるものではないと考えた。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績を確認する限り、本剤投与時に、アジルサルタン及び AMLB 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は認められなかった。したがって、現時点では、本剤の添付文書における注意喚起を、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こで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

機構は、CCT-001試験及びOCT-001試験に組み入れられた患者の肝機能障害の有無別の、各有害事象の発現割合や程度、重篤な有害事象の発現割合、及び治験薬投与の中止の有無等を踏まえて、肝機能障害の有無が本剤投与時のリスクに及ぼす影響を説明し、添付文書(案)において、肝機能障害患者に対して十分な注意喚起がなされているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験において、肝機能障害が有の層の各群の症例数が16~33例と少数であり、有害事象の発現割合に基づく考察には限界があると考えられる。有の層における投与群別の比較では、有害事象の発現割合は各単剤群(アジルサルタン20 mg群、AMLB 5 mg群、AMLB 2.5 mg群)の29.6%~37.5%と比較し、本剤群では20/5 mg群が42.4%、20/2.5 mg群が56.0%と高い結果であったが、単剤群と比較し本剤群で明らかに発現割合が高く

なる有害事象は認めなかった。有の層の程度別の有害事象については、高度の有害事象が20/2.5 mg群で大腸癌1例、中等度の有害事象が20/5 mg群で関節痛及び筋肉痛（同一症例）1例、20/2.5 mg群でインフルエンザ1例及び末梢性ニューロパチー（高度の大腸癌と同一症例）1例に認められた。転帰は、大腸癌及び末梢性ニューロパチーが未回復であったが、その他の事象は回復又は軽快であり、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。有の層における重篤な有害事象は20/2.5 mg群の大腸癌1例、治験薬の投与中止に至った有害事象は20/5 mg群で頻脈及び血圧低下（同一症例）1例、筋肉痛及び関節痛（同一症例）1例、20/2.5 mg群で大腸癌1例（重篤な有害事象と同一症例）が認められた。これらのうち、血圧低下1例のみ治験薬と関連ありと判断された。転帰は、大腸癌のみが未回復、その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。肝機能障害の有無別における本剤投与群の比較では、有害事象の発現割合は有の層で20/5 mg群42.4%（14/33例）、20/2.5 mg群56.0%（14/25例）、無の層で20/5 mg群31.6%（37/117例）、20/2.5 mg群42.9%（54/126例）であり、無の層と比較し有の層で高い結果であったが、無の層と比較し有の層で明らかに発現割合が高くなる有害事象はなかった。

OCT-001試験において、有害事象の発現割合及び程度に、肝機能障害の有無で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、有の層でそれぞれ8.2%（7/85例）及び8.2%（7/85例）、無の層でそれぞれ3.9%（11/283例）及び3.2%（9/283例）と有の層で高かったが、無の層と比較し有の層で明らかに発現割合が高くなる有害事象はなかった。肝機能障害が有の層でみられた重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は結腸ポリープ1例のみであった。転帰は、未回復であった前立腺癌1例を除き、回復又は軽快した。有の層でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象については、歯肉増殖1例、浮動性めまい及び体位性めまい（同一症例）1例、肝機能検査異常1例、湿疹1例が治験薬と関連ありと判断された。転帰は未回復であった前立腺癌1例を除いて回復又は軽快した。

以上の臨床試験成績を踏まえ、肝機能障害が有の患者において、各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することはなく、肝機能障害の有無によって本剤の安全性のリスクが大きく異なることはないと考え。また、健康成人における薬物動態の観点から、アジルサルタン単剤とAMLB単剤で薬物間相互作用がないことが確認されている。以上より、本剤の添付文書でも各単剤と同様の注意喚起が適切と考え、肝機能障害患者を慎重投与と設定しており、肝機能障害患者に対して十分な注意喚起は行われていると考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001試験及びOCT-001試験の結果からは、肝機能障害が有の患者において、各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇する傾向は認められていない。各単剤の添付文書では、肝機能障害のある患者が既に慎重投与とされていること、及び健康成人を対象とした薬物相互作用試験において、アジルサルタンとAMLB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、アジルサルタン及びAMLBの添付文書における注意喚起と同様とする申請者の対応は妥当と判断した。なお、臨床試験に組み入れられた肝機能障害患者は少数であることから、肝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。

4) 腎機能障害患者における投与について

申請者は、推定糸球体濾過率（以下、「eGFR」）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。CCT-001試験では、本剤投与時の有害事象の発現割合と腎機能の程度との間に明らかな関係はみられなかった。腎機能別の有害事象の発現割合を検討した結果、eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の層で、20/5 mg群43.8%（7/16例）、20/2.5 mg群57.1%（8/14例）、アジルサルタン 20 mg群28.6%（4/14例）、AMLB 5 mg群33.3%（2/6例）、AMLB 2.5 mg群33.3%（3/9例）であり、本剤群が各単剤群と比べ有害事象の発現割合が高かった。その他の層では、投与群間の有害事象の発現割合の関係は腎機能の程度にかかわらず、全体の結果とほぼ同様であった。OCT-001試験では、腎機能別の有害事象の発現割合は、eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の層で90.5%（19/21例）、60.0～89.9 mL/min/1.73 m²の層で82.3%（204/248例）、90.0 mL/min/1.73 m²以上の層で81.8%（81/99例）であった。以上の結果より、腎機能の程度は本剤の安全性に臨床上的問題となる影響を及ぼさないと考えた。

機構は、CCT-001試験において、eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の層では、各単剤群と比べて本剤群で有害事象の発現割合が高くなっており、また、20/5 mg群では腎機能が低い集団ほど有害事象の発現割合が増加する傾向が認められていることを踏まえてもなお、腎機能の程度によらず本剤投与時のリスクが高くなる可能性はないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験において、eGFR低下例（eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満の層、以下同様）は、本剤群では、14～16例、アジルサルタン単剤群では14例、AMLB単剤群では6～9例と少数であり、有害事象の発現割合に基づいた考察には限界があると考えます。eGFR低下例において、いずれかの群で10%以上に認められた事象の投与群別の発現割合は表14のとおりであり、個別の有害事象で各単剤群と比較して、本剤群で発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 14 : eGFR 低下例において、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (CCT-001 試験)

	20/5 mg (N=16)	20/2.5 mg (N=14)	アジルサルタン 20 mg (N=14)	AMLB 5 mg (N=6)	AMLB 2.5 mg (N=9)
口内炎	0.0 (0)	14.3 (2)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)
嘔吐	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)
血中CK増加	0.0 (0)	14.3 (2)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)
尿中血陽性	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)
ALT増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)
AST増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)

% (例数)

eGFR低下例における重篤な有害事象は20/5 mg群で1例（ストレス心筋症）、治験薬の投与中止に至った有害事象は20/5 mg群で1例（関節痛・筋肉痛）であり、転帰はいずれも軽快、治験薬との関連は否定された。

eGFR別における本剤群の比較では、程度別の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合について、大きな違いはなかった。また、腎機能が低下した患

者では急激かつ過度な降圧による腎機能障害が懸念されるため、腎機能障害関連の有害事象*及び低血圧関連の有害事象について検討した結果、eGFR低下例では腎機能障害関連の有害事象はみられず、低血圧関連の有害事象は20/2.5 mg群及びアジルサルタン20 mg群で浮動性めまいが各1例にみられたのみであった。20/2.5 mg群でみられた浮動性めまいは中等度と判断されたが、治験薬との関連は否定され、治験薬を投与継続した上で回復した。以上より、CCT-001試験から、eGFR低下例で各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇する傾向は示されていないと考えた。

OCT-001試験において、有害事象は、eGFR低下例の方がeGFR 60 mL/min/1.73 m²以上の層に比べて発現割合が高かったが、程度別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象については、eGFRの低下に伴い発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、eGFR低下例では、腎機能障害関連の有害事象としてマイクロアルブミン尿が1例、血中クレアチニン増加が2例及び腎機能障害が1例、低血圧関連の有害事象として浮動性めまいが3例及び頭位性回転性めまいが1例みられたが、いずれも軽度であった。転帰は、未回復であった血中クレアチニン増加1例を除いて回復又は軽快であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。以上の臨床試験成績を踏まえ、腎機能障害患者において各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することはなく、腎機能の程度によって本剤の安全性リスクが大きく異なることはないと考ええる。

また、機構は、臨床試験において本剤の投与経験のないeGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者における安全性についても考察した上で、添付文書（案）において、腎機能障害患者に対して十分な注意喚起がなされているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者では本剤の投与経験はない。上記のように、eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上の腎機能障害患者においては各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することはなかった。薬物動態の観点から、アジルサルタン単剤では添付文書の記載のとおり腎機能の低下に伴いAUC及びC_{max}が大きくなる傾向がみられるが、AMLB単剤では腎機能障害患者における血中濃度は腎機能障害の程度とは相関せず健康成人とほぼ同様であったと報告されている（Laher MS, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12(Suppl 7):S60-3）。腎機能障害患者へ本剤を投与したときの薬物動態の成績はないが、健康成人を対象とした臨床試験にてアジルサルタン単剤とAMLB単剤で薬物間相互作用がないことが確認されていることから（CPH-002試験及びTAK-491_110試験）、腎機能障害患者での本剤の薬物動態は各単剤投与時と同様であると考ええる。以上より、eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者に対しても各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することはないと想定する。よって、本剤の添付文書において、本剤を第一選択薬として用いないことを注意喚起し、各単剤と同様に慎重投与と設定することで、重篤な腎機能障害患者に対しても安全性を担保できると考える。

機構は、以下のように考える。eGFRに基づく腎機能別の部分集団解析の結果、各集団の有害事象の発現割合及び内容、並びに重篤度等を踏まえると、アジルサルタン及びAMLBを併

*腎盂腎炎、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、マイクロアルブミン尿

用投与することにより、腎機能障害患者において各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することを示唆する成績、及び腎機能の程度によって本剤の安全性リスクが大きく異なることを示唆する成績は得られていないと判断する。ただし、アジルサルタン及び AMLB の添付文書では重篤な腎機能障害のある患者に対して慎重投与とされていることから、本剤でも適切に注意喚起する必要がある。重篤な腎機能障害患者を慎重投与とする申請者の対応は妥当と考えるが、さらに、上記「(2) 2) 各申請製剤の使い分けと用法・用量について」の項で示したように、アジルサルタンの用量が 20 mg で固定された本剤では適用の可否を慎重に判断する必要がある旨注意喚起することが適切と考える。また、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

機構は、CCT-001試験及びOCT-001試験における年齢別（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）の、各有害事象の発現割合や程度、重篤な有害事象の発現割合、及び治験薬投与の中止の有無等を踏まえて、非高齢者に投与したときよりも高齢者に投与した際の本剤のリスクが高くなる可能性はないのか説明し、添付文書（案）において、75歳以上の高齢者も含め高齢者に対して十分な注意喚起がなされているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験において、65歳以上75歳未満の高齢者の層における投与群別の比較では、本剤群と各単剤群で有害事象、程度別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。75歳以上の高齢者の層においても同様に、本剤群と各単剤群で各有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。なお、75歳以上の高齢者の層における各群の症例数が3～6例と少なく発現割合に関する考察に限界があるため、発現した有害事象の内容についても確認したが、本剤群に発現した有害事象はすべて軽度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。年齢別における本剤投与群間の比較では、有害事象の発現割合は、65歳未満の非高齢者の層では20/5 mg群で30.4% (34/112例)、20/2.5 mg群で41.7% (50/120例)、65歳以上75歳未満の高齢者の層では20/5 mg群で46.9% (15/32例)、20/2.5 mg群で60.7% (17/28例) であり、65歳未満の非高齢者の層と比較し、65歳以上75歳未満の高齢者の層で高い結果となった。しかしながら、この傾向は本剤群だけでなく各単剤群でも同様の結果が得られている。また、65歳以上75歳未満の高齢者の層で65歳未満の非高齢者の層と比較し明らかに発現割合が高くなる有害事象はなかった。程度別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合においても、65歳未満の非高齢者の層と比較し、65歳以上75歳未満、75歳以上の高齢者の層で明らかに高くなる傾向はなかった。OCT-001試験において、65歳未満の非高齢者の層と比較し、65歳以上75歳未満の高齢者の層で、有害事象、副作用、程度別の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳未満の非高齢者の層でそれぞれ4.2% (11/259例) 及び3.5% (9/259例)、65歳以上75歳未満の高齢者の層でそれぞれ6.3% (6/96例) 及び6.3% (6/96例) であった。また、65歳以上75歳未満の高齢者の層で、65歳未満の非高齢者の層と比較して、明らかに発現割合が高くなる有害事象はなかった。75歳以上の高齢者は症例数が13例と少なく発現割合に関する考察に限界があるため、発現した有害事象の内容について確認した結果、75歳以上の高齢者の層で発現した有害事象はほとんど軽度

又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象として報告された硬膜下血腫1例のみであった。この硬膜下血腫は、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

以上の臨床試験成績を踏まえ、高齢者において各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することはなく、年齢によって本剤の安全性リスクが大きく異なることはないと考え。ただし、アジルサルタン単剤及びAMLBの添付文書では、高齢者に対して、一般に過度の降圧は好ましくないとされていることを踏まえ、慎重投与に設定している。本剤は配合剤であり、過度な血圧低下のおそれ等があることから、添付文書（案）のとおり「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量」に、本剤を高血圧治療の第一選択薬としない旨明記するとともに、高齢者を各単剤と同様に慎重投与と設定し、また「高齢者への投与」の項においても慎重に投与する旨を記載している。これらの情報により、75歳以上の患者も含め、現在の添付文書（案）で高齢者に対して十分な注意喚起は行われていると考える。

機構は、以下のように考える。65歳以上75歳未満の高齢者において、65歳未満の非高齢者に比べてアジルサルタン及びAMLB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。本剤の添付文書（案）においては、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。なお、CCT-001試験及びOCT-001試験を合わせても、75歳以上の高齢者に対する本剤の投与例は少数であることから、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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。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1000例の特定使用成績調査を実施する。なお、1000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腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、及び高齢者について、それぞれ70例、100例、500例（そのうち75歳以上の高齢者について200例）を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妥当である。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付、薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、各単剤を上回り、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ことから、アジルサルタン 20 mg と AMLB 2.5 mg 及びアジルサルタン 20 mg と AMLB 5 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。アジルサルタンと AMLB 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り得るものであり、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 6 日

I. 申請品目

[販売名] ①ザクラス配合錠 LD、②ザクラス配合錠 HD
[一般名] アジルサルタン/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 25 年 4 月 24 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) 各申請製剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

CCT-001試験の結果から、20/2.5 mg（アジルサルタン20 mg及びアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして2.5 mg含有、以下同様）及び20/5 mgを配合用量として選択することは妥当であり、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は妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。

また、アジルサルタン単剤の添付文書における注意喚起を踏まえ、アジルサルタンの用量が 20 mg である本剤では投与対象となる患者は慎重に判断する必要があるため、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意には、20 mg より低用量からの開始も考慮するよう注意喚起されているアジルサルタン単剤の用法・用量に関連する使用上の注意も記載した上で、患者毎の背景を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断する必要がある旨記載することが適切とした機構の判断について議論がなされた。専門委員より、機構の判断を支持するとの意見が出された一方で、本剤の添付文書にアジルサルタン単剤の用法・用量に関連する使用上の注意を記載するのみでは、どのような患者がアムロジピンベシル酸塩（以下「AMLB」）単剤で効果不十分な場合に本剤への切り替えではなく、アジルサルタン 20 mg より低用量からの開始を考慮すべきであるのか明確にならないとの意見も出された。

これに対し、機構は、以下のように説明し、最終的に機構の判断は、専門委員により支持された。AMLB 単剤で効果不十分な場合にアジルサルタン 20 mg より低用量からの開始を考慮すべき患者は、重篤な腎機能障害のある患者、利尿剤投与中の患者、高齢者等であるが、当該患者はアジルサルタン単剤の添付文書において、アジルサルタン 20 mg より低用量の投与を考慮すべきである旨注意喚起されている。アジルサルタンと AMLB の配合剤である本剤は、各単剤の添付文書の内容を十分に理解した上で投与される薬剤であることを踏まえると、本剤の添付文書では用法・用量に関連する使用上の注意に、各単剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を考慮の上、本剤の投与の可否を慎重に判断するよう記載することで、AMLB 単剤で効果不十分な場合にアジルサルタン 20 mg より低用量から投与を考慮すべき患者を選択することは可能と判断した。

以上の議論を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが適切と判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意等を踏まえ、患者毎に用量を決める本剤の適応を考慮すること。

アジルサルタン

用法・用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40 mg とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

アジルサルタンの降圧効果を考慮し、アジルサルタン適用の可否を慎重に判断するとともに、20 mg より低用量からの開始も考慮すること。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

用法・用量

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5 mg 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 10 mg まで増量することができる。

(2) 原則として、アジルサルタン 20 mg 及びアムロジピンとして 2.5～5 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。

(下線部：申請時からの追記部分、取り消し線部：申請時からの削除部分)

(2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「4. (iii) (4) 製造販売後の検討事項について」の項において、申請者の提示する製造販売後調査における情報収集の内容は概ね妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持され、申請者より適切な製造販売後調査の計画 (案) (表 17) が提出された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 15 のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 15 及び表 16 を踏まえた医薬品リスク管理計画 (案) が提出された。

表 15：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧関連事象 ・腎機能障害 ・高カリウム血症 ・肝機能障害 ・血小板減少、白血球減少 ・房室ブロック ・妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・血管浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者 ・肝機能障害患者 ・高齢者（75歳以上）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 16：医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査「長期使用」 ・市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査における情報提供

表 17：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症患者
観察期間	1年
予定症例数	1000例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（高血圧症診断時期、診療区分、合併症、既往歴、年齢、身長、体重等） ・治療内容（本剤の投与状況、本剤以外の降圧薬の投与状況、併用薬（降圧薬以外）の投与状況） ・血圧、脈拍数 ・臨床検査値 ・有害事象

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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
5	12	ポリ瓶	ポリエチレン瓶
7	35	AMLBを併用投与	AMLBを反復併用投与
18	17	②観察期の2時点（-2週及び0週）において、坐位SBPがいずれも150mmHg以上、180mmHg未満（観察期中に降圧薬を服用していない場合）又は140mmHg以上、180mmHg未満（観察期中にアジルサルタン20mg、AMLB2.5mg又はAMLB5mgのいずれかを単独で服用している場合）であり、かつ坐位DBPがいずれも95mmHg以上、110mmHg未満（観察期中に降圧薬を服用していない場合）又は90mmHg以上、110mmHg未満（観察期中にアジルサルタン20mg、AMLB2.5mg又はAMLB5mgのいずれかを単独で服用している場合）とされた。	②観察期の2時点（-2週及び0週）において、坐位SBPがいずれも150mmHg以上、180mmHg未満、若しくは坐位DBPがいずれも95mmHg以上、110mmHg未満（観察期中に降圧薬を服用していない場合）、又は坐位SBPがいずれも140mmHg以上、180mmHg未満、若しくは坐位DBPがいずれも90mmHg以上、110mmHg未満（観察期中にアジルサルタン20mg、AMLB2.5mg又はAMLB5mgのいずれかを単独で服用している場合）とされた。
20	表11	腹部膨満感	腹部膨満
25	表12 脚注c	γ-GTP	γ-GTP増加
26	表13 脚注e	基準値上限の1.5倍未満と1.5倍以上	基準値上限の1.5倍以上
26	表13 脚注f	治験薬投与後の血小板数が	治験薬投与後の最小値が

IV. 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（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）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。

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アジルバ錠の再審査期間の残余期間（平成32年1月17日まで）*、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（アジルサルタン/アムロジピンとして20 mg/2.5 mg又は20 mg/5 mg）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。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：再審査期間は4年）