

審査報告書

平成 24 年 11 月 13 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] ミカムロ配合錠 BP
[一 般 名] テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中、テルミサルタン及びアムロジピンとして、80 mg 及び 5 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 (6) 新用量医薬品、(8) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

- [販 売 名] ミカムロ配合錠 BP
[一 般 名] テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ミカムロ配合錠 BP の高血圧症における有効性は示され、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、製造販売後に、ミカムロ配合錠 BP の使用により、既存の情報から想定できないような安全性の問題が新たに生じていないか確認することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ミカムロ配合錠BPについて、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（テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg 又は 80 mg/5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ミカムロ配合錠 BP
[一 般 名]	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、テルミサルタン及びアムロジピンとして、80 mg 及び 5 mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	高血圧症
[申請時用法・用量]	成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg <u>又は 80 mg/5 mg</u> ）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。

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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。

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、「臨床に関する資料」と「品質に関する資料」が提出されている。機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかったため、本報告書では新用量の審査に係る事項のみを記載する。また、「非臨床に関する資料」は、2010 年のミカムロ配合錠 AP の承認時に申請資料として既に提出済みであったことから、今回提出されていない。

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

ミカムロ配合錠は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるテルミサルタンとカルシウム拮抗薬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り、本邦では 20 年 から日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により開発が開始され、2010 年 7 月にテルミサルタン 40 mg 及びアムロジピン 5 mg を含有する配合剤（T40/A5 mg 錠、以下同様）である「ミカムロ配合錠 AP」が承認された。T40/A5 mg 錠の承認申請時に T80/A5 mg 錠も併せて承認申請されたが、T80/A5 mg 錠については、有効性を適切に評価した臨床試験成績が不足していたため、20 年 月に申請が取り下げられた。その後、T80/A5 mg 錠の有効性を検討する国内臨床試験等が実施され、それらの成績を基に T80/A5 mg 錠の製造販売承認申請がなされた。

なお、テルミサルタンと AMLB の配合剤は、2012 年 9 月現在、70 カ国で承認されており、米国では 2009 年 10 月に、欧州では 2010 年 10 月に、T40/A5 mg 錠、T40/A10 mg 錠、T80/A5 mg 錠及び T80/A10 mg 錠の含量が承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

テルミサルタン及びアムロジピン（以下、「AML」）の血漿中濃度は、以下に示すバリデートされた測定法により測定された。テルミサルタンの血漿中濃度は、相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）試験（1235.18 試験）では enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) 法、食事の影響試験（1235.27 試験）及び生物学的同等性（以下、「BE」）試験（1235.28 試験）では高速液体クロマトグラフィー-蛍光検出法により測定され、定量下限は 1235.18 試験、1235.27 試験及び 1235.28 試験で 0.3 ng/mL、0.5 ng/mL 及び 1.0 ng/mL であった。AML の血漿中濃度は、全ての試験で高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) 法により測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

薬物動態パラメータは、特に記載のない限り幾何平均値を記す。

(1) T80/A5 mg 錠投与時とテルミサルタン 80 mg 及び AML 5 mg 併用投与時の相対的 BA 試験 (1235.18 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

日本人健康成人男性 30 例を対象に、T80/A5 mg 錠投与時とテルミサルタン 80 mg 及び AML 5 mg 併用（以下、「T80 mg+A5 mg」）投与時の相対的 BA を検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：14 日間以上）が空腹時単回経口投与で実施された。なお、1 例の被験者の AML の血漿中濃度が事前の解析除外規定に抵触したとされ解析対象から除外され、当該症例のテルミサルタンの血漿中濃度が申請者により外れ値であると判断され解析対象から除外された。

T80 mg+A5 mg 投与時に対する T80/A5 mg 錠投与時のテルミサルタンの最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-tz} 」）の幾何平均値の比（両側 90%信頼区間、以下同様）は、1.165 (0.967~1.405) 及び 1.025 (0.961~1.094) であり、AML の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比は、1.021 (0.978~1.066) 及び 1.039 (1.001~1.080) であった。

(2) T80/A5 mg 錠投与時と T80 mg+A5 mg 投与時のテルミサルタンの BE 試験 (1235.28 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 64 例を対象に、T80/A5 mg 錠投与時と T80 mg+A5 mg 投与時のテルミサルタンの BE を検討するため、2 群 4 期クロスオーバー試験（休薬期間：14 日間以上）が空腹時単回経口投与で実施された。なお、自己都合により第 2 期以降投与中止した 1 例が解析対象から除外された。

T80 mg+A5 mg 投与時に対する T80/A5 mg 錠投与時のテルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比（両側 90%信頼区間、以下同様）は、0.972 (0.872~1.083) 及び 1.009 (0.977~1.042) であった。

(3) 食事の影響試験 (1235.27 試験、添付資料 5.3.1.2-3)

日本人健康成人男性 32 例（各規格 16 例）を対象に、T40/A5 mg 錠及び T80/A5 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、各規格について 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施され

であったことから、T80/A5 mg錠と各単剤併用のテルミサルタンのBEも示されたと判断した。

(2) T80/A5 mg錠投与時の薬物動態に対する食事の影響について

機構は、以下のように考える。T80/A5 mg錠投与時の血漿中テルミサルタン濃度は、空腹時投与時に比べて食後投与時で明らかに低かったが、その影響の程度はテルミサルタン 40 mg単剤投与時及び T40/A5 mg錠投与に対する影響と大きく変わらなかった（テルミサルタン及び T40/A5 mg錠の既承認時資料）。したがって、テルミサルタン単剤及びミカムロ配合錠 APと同様に、添付文書（案）において、「本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。〔本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。〕」と注意喚起された上で使用されれば、現時点では、T80/A5 mg錠投与時のテルミサルタンの薬物動態に及ぼす食事の影響が臨床問題となる可能性は低く、T80/A5 mg錠投与時の食事の影響についての注意喚起を、テルミサルタン単剤及びミカムロ配合錠 APの添付文書の記載と同様にすることで差し支えないものと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験 4 試験、比較対照試験 2 試験及び長期投与試験 1 試験、並びに海外で実施された臨床薬理試験 2 試験の計 9 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「2. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) T80/A5 mg錠投与時と T80 mg+A5 mg投与時のテルミサルタンの BE 試験（1235.28 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20■■年■■月～■■月）

T80/A5 mg錠投与時と T80 mg+A5 mg投与時のテルミサルタンの BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 64 例を対象に、T80/A5 mg錠及び T80 mg+A5 mg を単回経口投与する非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上）。なお、1 例が同意撤回により投与を中止した。

有害事象の発現及び臨床検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインについて、投与順序別の投与各期（31～32 例）において 21～31 例の被験者で血圧の低下が認められたが、血圧の低下のために治療を必要とした被験者はいなかった。

(2) 第 III 相試験

1) テルミサルタン 80 mg で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした検証試験（1235.36 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

テルミサルタン 80 mg 単剤投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者において、T80/A5 mg錠投与による降圧効果がテルミサルタン 80 mg 単剤投与と比較して優れて

いることを検証する目的で、本態性高血圧症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内4施設で実施された（目標症例数：無作為化割付例として各群80例、計160例）。

8週間の適格性判定期において、テルミサルタン20mgが開始後2週間、次いでテルミサルタン40mgが2週間、その後テルミサルタン80mgが4週間、1日1回経口投与され、その後8週間の二重盲検期にT80/A5mg錠又はテルミサルタン80mgが1日1回経口投与された。

主な選択基準は、適格性判定期開始時（Visit 1b）に平均坐位拡張期血圧（以下、「DBP」）が95 mmHg（同意取得前28日以内に降圧剤による治療を受けている場合は90 mmHg）以上114 mmHg以下で、適格性判定期2週目（Visit 2）及び4週目（Visit 3）並びに二重盲検期開始時（Visit 4）の平均坐位DBPが90 mmHg以上114 mmHg以下であり、かつVisit 1b、2、3及び4における平均坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）が200 mmHg以下の20歳以上の本態性高血圧症患者とされた。

適格性判定期に組み入れられた197例のうち、二重盲検期に移行し、二重盲検期用治験薬が投与された174例（T80/A5mg群87例、テルミサルタン80mg群87例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、二重盲検期のトラフ時血圧値のない1例（0例、1例）を除く二重盲検期のベースライン血圧値及び投与期間に1つ以上の血圧値が存在した173例（87例、86例）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3例（1例、2例）であり、中止理由はT80/A5mg群で治験薬盗難（1例）、テルミサルタン80mg群で有害事象及び効果不十分（各1例）であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期投与8週後（Last Observation Carry-forward（以下、「LOCF」））におけるトラフ時坐位DBP下降度（ベースライン値（二重盲検期開始時）－二重盲検期投与8週後（LOCF）の値、以下同様）及び副次評価項目である二重盲検期投与8週後（LOCF）におけるトラフ時坐位SBP下降度は表1のとおりであった。

表1：ベースラインから二重盲検期投与8週後（LOCF）までのトラフ時坐位血圧変化（mmHg）

	DBP		SBP	
	T80/A5 mg 群 (N=87)	テルミサルタン 80 mg 群 (N=86)	T80/A5 mg 群 (N=87)	テルミサルタン 80 mg 群 (N=86)
ベースライン ^a	98.03±6.03	98.46±6.74	143.70±13.80	144.31±14.52
二重盲検期投与8週後 ^a	85.62±8.48	95.16±8.85	125.28±13.24	140.63±15.35
血圧下降度 ^b	12.28 (10.83～13.72)	3.14 (1.69～4.59)	18.37 (16.20～20.54)	3.49 (1.31～5.66)
血圧下降度 ^b の群間差	9.14 (7.09～11.18)		14.88 (11.82～17.94)	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値（95%信頼区間）（治療群及び施設を要因、二重盲検期のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより推定）

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、T80/A5mg群13.8%（12/87例）、テルミサルタン80mg群16.1%（14/87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2のとおりであった。

表 2：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

	T80/A5 mg 群 N=87	テルミサルタン 80 mg 群 N=87
総発現割合	13.8 (12)	16.1 (14)
鼻咽頭炎	5.7 (5)	2.3 (2)
胃腸炎	0.0 (0)	2.3 (2)
頭痛	0.0 (0)	2.3 (2)
歯周炎	0.0 (0)	2.3 (2)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

二重盲検期において治験薬の投与中止に至った有害事象はテルミサルタン 80 mg 群で 1 例 (頭痛) 認められた。

臨床検査値について、いずれかの群で 5%以上に認められた臨床的に重要な臨床検査値の変動 (clinically significant abnormalities、以下、「CSA」) は、トリグリセリド上昇 [T80/A5 mg 群 8.1% (7/86 例)、テルミサルタン 80 mg 群 8.1% (7/86 例)、以下同順]、好酸球上昇 [3.5% (3/86 例)、5.8% (5/86 例)]、尿酸値上昇 [1.2% (1/86 例)、5.8% (5/86 例)] であった。

2) T80/A5 mg 錠と T40/A5 mg 錠の降圧効果比較試験 (1235.37 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20■■年■■月～■■月)

T80/A5 mg 錠と T40/A5 mg 錠投与による降圧効果を比較検討する目的で、本態性高血圧症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された (目標症例数: 無作為化割付例として各群 100 例、計 200 例)。なお、本試験では T40/A5 mg 錠投与時の反応性 (DBP が 90 mmHg 以上あるいは 90 mmHg 未満)、性別及び治験実施施設を因子とした動的割付けが実施された。

12 週間の観察期において、テルミサルタン 20 mg が開始後 2 週間、次いでテルミサルタン 40 mg が 4 週間、その後 T40/A5 mg 錠が 6 週間、1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検期に T80/A5 mg 錠又は T40/A5 mg 錠が 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、観察期開始時 (Visit 1b) に平均坐位 DBP が 95 mmHg (同意取得前 28 日以内に降圧剤による治療を受けている場合は 90 mmHg) 以上 114 mmHg 以下で、観察期 2 週目 (Visit 2) 及び 6 週目 (Visit 3) における平均坐位 DBP が共に 95 mmHg 以上 114 mmHg 以下であり、二重盲検期開始時 (Visit 4) における平均坐位 DBP が 80 mmHg 以上 114 mmHg であり、かつ Visit 1b、2、3 及び 4 における平均坐位 SBP が 200 mmHg 以下の 20 歳以上の本態性高血圧症患者とされた。

観察期に組み入れられた 292 例のうち、二重盲検期に移行し、二重盲検期用治験薬が投与された 225 例 (T80/A5 mg 群 112 例、T40/A5 mg 群 113 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、適切な血圧測定値のない (血圧測定時点が二重盲検期の直近の服薬から 20~30 時間でない) 1 例 (0 例、1 例) を除く、二重盲検期のベースライン血圧値及び投与期間に 1 つ以上の血圧値が存在した 224 例 (112 例、112 例) が有効性の解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 3 例 (1 例、2 例) であり、中止理由は T80/A5 mg 群で有害事象 (1 例)、T40/A5 mg 群で有害事象及び同意撤回 (各 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期投与 8 週後 (LOCF) におけるトラフ時坐位 DBP 下降度及び副次評価項目である二重盲検期投与 8 週後 (LOCF) におけるトラフ時坐位 SBP 下降度は表 3 のとおりであった。

表 3：ベースラインから二重盲検期投与 8 週後 (LOCF) までのトラフ時坐位血圧変化 (mmHg)

	DBP		SBP	
	T80/A5 mg 群 (N=112)	T40/A5 mg 群 (N=112)	T80/A5 mg 群 (N=112)	T40/A5 mg 群 (N=112)
ベースライン ^a	90.11±6.71	90.65±7.96	133.73±10.59	134.49±13.61
二重盲検期投与 8 週後 ^a	85.27±8.49	87.12±8.08	128.33±12.92	130.93±12.18
血圧下降度 ^b	4.93 (3.73~6.13)	3.47 (2.27~4.67)	5.55 (3.77~7.33)	3.41 (1.62~5.19)
血圧下降度 ^b の群間差	1.46 (-0.22~3.14)		2.14 (-0.36~4.64)	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値 (95%信頼区間) (治療群及び施設を要因、二重盲検期のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより推定)

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群 17.0% (19/112 例)、T40/A5 mg 群 23.0% (26/113 例) であった。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4：いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

	T80/A5 mg 群 N=112	T40/A5 mg 群 N=113
総発現割合	17.0 (19)	23.0 (26)
鼻咽頭炎	5.4 (6)	5.3 (6)
末梢性浮腫	1.8 (2)	1.8 (2)
咽頭炎	0.9 (1)	1.8 (2)
転倒	0.9 (1)	1.8 (2)
挫傷	0.0 (0)	1.8 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は、T80/A5 mg 群で 1 例 (大脳動脈閉塞)、T40/A5 mg 群で 1 例 (鎖骨骨折) 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。死亡例は認められなかった。

二重盲検期において治験薬の投与中止に至った有害事象は T80/A5 mg 群で 1 例 (低血圧)、T40/A5 mg 群で 1 例 (鎖骨骨折) 認められた。

臨床検査値について、いずれかの群で 5%以上に認められた CSA は、トリグリセリド上昇 [T80/A5 mg 群 8.0% (9/112 例)、T40/A5 mg 群 5.5% (6/110 例)、以下同順]、尿酸値上昇 [5.4% (6/112 例)、1.8% (2/110 例)] であった。

3) 国内長期投与試験 (1235.16 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20■年■月~20■年■月)

日本人本態性高血圧症患者を対象に、T80/A5 mg 錠の長期安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 7 施設で実施された (目標症例数：240 例 (治療第 III 期移行症例として 200 例：T40/A5 mg 群 140 例、T80/A5 mg 群 60 例))。

主な選択基準は、1235.13 試験及び 1235.14 試験（以下、「先行試験¹」）において、治験薬の投与中止を要する有害事象を発現せず二重盲検期を完了し、先行試験終了後、治験責任医師により継続して T20 mg+A5 mg への切替えが可能と判断された患者とされた。

治療第 I 期では、T20 mg+A5 mg が 2 週間、次いで T40/A5 mg 錠が 6 週間、1 日 1 回経口投与された。治療第 II 期では、治療第 I 期終了後、トラフ時 DBP が 90 mmHg 未満の場合は T40/A5 mg 錠が（T40/A5mg 群）、トラフ時 DBP が 90 mmHg 以上の場合は T80/A5 mg 錠が（T80/A5 mg 群）8 週間、1 日 1 回経口投与された。治療第 III 期では、治療第 II 期終了後、T40/A5 mg 錠又は T80/A5 mg 錠が 1 日 1 回 40 週間経口投与された。なお、治療第 III 期では、治験責任医師の判断により、T40/A5 mg 錠（T80/A5 mg 錠）から T80/A5 mg 錠（T40/A5 mg 錠）への増量（減量）、並びに T80/A5 mg 錠投与で効果不十分な場合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」）以外の他の降圧薬の併用が可能とされた。

治療第 I 期に組み入れられ、治療第 I 期用治験薬が 1 回以上投与された 259 例（T40/A5 mg 群 211 例、T80/A5 mg 群 48 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治療第 I 期で投与が中止された 3 例（3 例、0 例）及び治療第 II 期で有効な坐位 DBP が得られなかった 1 例（1 例、0 例）を除く、リファレンスベースライン（本試験第 II 期開始時）の血圧値と治療第 II 期用治験薬服薬後のトラフ時坐位 DBP 値が存在した 255 例（207 例、48 例）が有効性解析対象集団とされた。治療第 I 期用治験薬が 1 回以上投与された 259 例のうち、中止・脱落した 9 例（6 例、3 例）を除く 250 例（205 例、45 例）が治験を完了した。主な中止・脱落理由は、有害事象 8 例（5 例、3 例）であった。

有効性について、先行試験の適格性判定期における各単剤投与開始前（シュードベースライン）からの坐位 DBP の推移を図 1 に示す。T40/A5 mg 群及び T80/A5 mg 群の坐位 DBP コントロール率（坐位 DBP が 90 mmHg 未満の症例の割合）は、16 週時点（治療第 II 期 8 週後）で 91.8%（190/207 例）及び 52.1%（25/48 例）、56 週時点（治療第 III 期終了時）では 92.8%（192/207 例）及び 66.7%（32/48 例）であった。他の降圧薬の併用が可とされた治療第 III 期に治験薬の用量が変更された症例は T40/A5 mg 群で 17/211 例（8.1%）、T80/A5 mg 群で 1/48 例（2.1%）、降圧薬が追加された症例は T40/A5 mg 群で 4/211 例（1.9%）、T80/A5 mg 群で 15/48 例（31.3%）であった。

¹ テルミサルタン 40mg（1235.14 試験）又は AML 5mg（1235.13 試験）の単剤投与により、十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者に対する、T40/A5 mg 錠の降圧効果を検討した二重盲検比較試験。当該試験成績は T40/A5 mg 錠の審査時に評価済み。

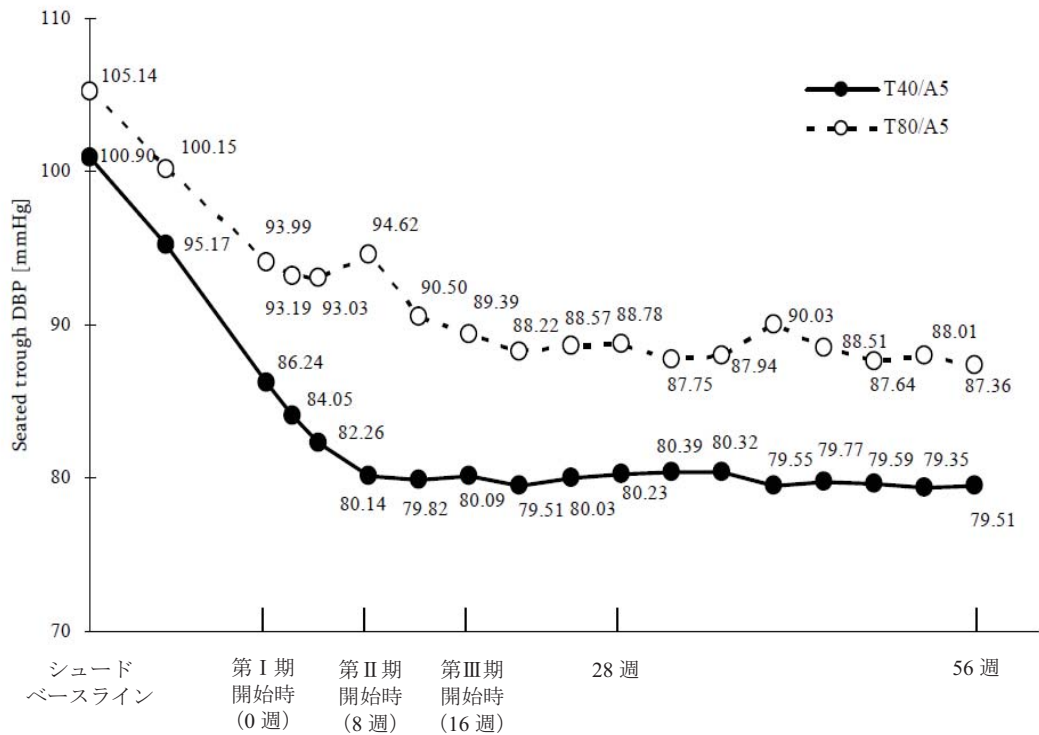


図1：先行試験の適格性判定期における各単剤投与開始前（シールドベースライン）からのトラフ時坐位DBPの推移（治療第II期及び第III期についてはLOCFを適用）

安全性について、有害事象の発現割合は、T40/A5 mg群 77.3%（163/211例）、T80/A5 mg群 77.1%（37/48例）であった。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象は表5のとおりであった。

表5：いずれかの群で3%以上に認められた有害事象

	T40/A5mg群 (N=211)	T80/A5mg群 (N=48)
総発現割合	77.3 (163)	77.1 (37)
鼻咽頭炎	43.1 (91)	41.7 (20)
背部痛	8.5 (18)	4.2 (2)
齲歯	5.7 (12)	6.3 (3)
挫傷	4.7 (10)	0.0 (0)
転倒・転落	3.8 (8)	2.1 (1)
季節性アレルギー	3.3 (7)	4.2 (2)
関節痛	3.3 (7)	2.1 (1)
アレルギー性鼻炎	3.3 (7)	0.0 (0)
膀胱炎	1.9 (4)	4.2 (2)
頭痛	0.9 (2)	4.2 (2)
麦粒腫	0.5 (1)	4.2 (2)
爪囲炎	0.5 (1)	4.2 (2)
痛風	0.0 (0)	4.2 (2)
頻尿	0.0 (0)	4.2 (2)
鼻出血	0.0 (0)	4.2 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は、T40/A5 mg 群で 9 例（尿管結石、肺塞栓症、胃癌、単径ヘルニア、腎嚢胞・腎出血、良性前立腺肥大症、てんかん、前立腺特異性抗原増加、扁平上皮癌）、T80/A5 mg 群で 3 例（脳梗塞、鎖骨骨折、急性心筋梗塞）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。死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、治療第 I 期の T20 mg+A5 mg 投与時に 4 例（心房細動、網膜出血、徐脈、肝機能異常）、T40/A5 mg 錠投与時に 3 例（肝機能異常、湿疹、肺塞栓症）、治療第 II 期移行後の T40/A5 mg 群で 2 例（胃癌、心室性期外収縮）、T80/A5 mg 群で 3 例（疲労、急性心筋梗塞、脳梗塞）に発現し、治療第 I 期の徐脈及び肝機能異常、並びに治療第 II 期移行後の湿疹及び疲労では治験薬との因果関係が否定されなかった。

臨床検査値について、いずれかの群で 5%以上に認められた CSA は、トリグリセリド上昇 [T40/A5 mg 群 16.3% (34/208 例)、T80/A5 mg 群 12.5% (6/48 例)、以下同順]、好酸球上昇 [7.7% (16/208 例)、10.4% (5/48 例)]、尿酸値上昇 [3.4% (7/208 例)、14.6% (7/48 例)]、ヘモグロビン減少 [3.8% (8/208 例)、8.3% (4/48 例)] であった。

<審査の概要>

(1) T80/A5 mg 錠の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、既承認の T40/A5 mg 錠に加え、T80/A5 mg 錠を追加する根拠及び T80/A5 mg 錠の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) では、「降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。ただし ACE 阻害薬や ARB 以外の降圧薬は、増量した場合、副作用の出現頻度が増加する。」とされている。したがって、T80/A5 mg 錠はテルミサルタン 80 mg 単剤又は T40/A5 mg 錠（あるいはテルミサルタン 40 mg 単剤と AML 5 mg 単剤の併用）で治療されている患者において降圧効果が不十分な場合に使用されると想定される。T40/A5 mg 錠又はテルミサルタン 40 mg 単剤と AML 5 mg 単剤の併用で降圧効果が不十分な場合、AML の増量も考えられるが、AML を 10 mg に増量すると浮腫等の副作用の発現頻度が増加する懸念がある。20██年度の処方用量調査 (██████████) により、テルミサルタン 40 mg 又はテルミサルタン 80 mg と AML を併用している患者のうち、AML 5 mg を併用している患者の割合は、テルミサルタン 40 mg で██%、テルミサルタン 80 mg で██%であり、テルミサルタン 40 mg 又はテルミサルタン 80 mg と AML 5 mg の組合せは、医療現場でよく処方される用量の組合せであることが確認された。T40/A5 mg 錠に加え T80/A5 mg 錠が使用可能な場合、服薬錠数や用法の変更を伴わずにテルミサルタンの用量調整が可能となり、アドヒアランスの向上が期待できる。以上より、継続的な血圧コントロールが重要な降圧治療の薬剤として、既承認の T40/A5 mg 錠に加え、T80/A5 mg 錠を使用できるメリットは大きい。

1235.36試験では、テルミサルタン80 mgを4週間投与し、坐位DBPが90 mmHg未満に下がらなかった本態性高血圧症患者にT80/A5 mg錠又はテルミサルタン80 mgを1日1回8週間投与した。その結果、T80/A5 mg群の降圧効果は、テルミサルタン80 mg群に比べ、トラフ時坐位DBPで9.14 mmHg（最小二乗平均値、以下同様）、トラフ時坐位SBPで14.88 mmHg上回り、いずれの評価項目においてもT80/A5 mg群の降圧効果はテルミサルタン80 mg群の降圧効果を有意に上回った。また、T80/A5 mg群の安全性及び忍容性はテルミサルタン80 mg群と同様であった。

1235.37試験では、T40/A5 mg錠を6週間投与し、坐位DBPが80 mmHg未満に下がらなかった本態性高血圧症患者にT80/A5 mg錠又はT40/A5 mg錠を1日1回8週間投与した。その結果、T80/A5 mg群の降圧効果はT40/A5 mg群に比べ、トラフ時坐位DBPで1.46 mmHg（最小二乗平均値、以下同様）、トラフ時坐位SBPで2.14 mmHg上回っていた。また、T80/A5 mg錠の安全性及び忍容性はT40/A5 mg錠と同様であった。

1235.16試験では、先行試験（1235.13試験及び1235.14試験）から移行後、T20 mg+A5 mgを2週間、次いでT40/A5 mg錠を6週間1日1回投与し、トラフ時坐位DBPが90 mmHg未満に下がらなかった患者にT80/A5 mg錠を1日1回投与した。その結果、1235.16試験開始8週以後、56週まで良好な血圧コントロールが維持された。安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。

以上より、T80/A5 mg錠ではテルミサルタン 80 mg に比し有意な降圧効果が示されたこと、T80/A5 mg錠の降圧効果はT40/A5 mg錠の降圧効果を上回ったこと、T80/A5 mg錠が長期にわたる良好な血圧コントロールを維持したこと、T80/A5 mg錠の安全性が確認できたことから、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」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（テルミサルタン/アムロジピンとして40 mg/5 mg 又は80 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

テルミサルタン

通常、成人にはテルミサルタンとして40 mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20 mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80 mgまでとする。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 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 ミカムロ配合錠 AP（テルミサルタン/アムロジピンとして40 mg/5 mg）については、原則として、テルミサルタン40 mg及びアムロジピン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。

- ③ ミカムロ配合錠 BP（テルミサルタン/アムロジピンとして80 mg/5 mg）については、原則として、テルミサルタン80 mg及びアムロジピン5 mgを併用している場合、あるいは以下のいずれか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。

・テルミサルタン80 mg

・テルミサルタン40 mg及びアムロジピン5 mgの併用

・ミカムロ配合錠 AP

- ④ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg を超えて投与しないこと。[「慎重投与」の項参照]

(下線部：今回追加、変更部分)

機構は、以下のように考える。テルミサルタン 80 mg と AML 5 mg の組合せに関しては、1235.36 試験における降圧効果の比較で、試験の目的通り T80/A5 mg 群のテルミサルタン 80 mg 群に対する優越性が認められたこと、1235.37 試験において、試験の目的通り T80/A5 mg 群の降圧効果が T40/A5 mg 群の降圧効果を上回ることが期待できる成績が得られたこと、1235.36 試験、1235.37 試験及び 1235.16 試験の結果から T80/A5 mg 錠の安全性について、テルミサルタン 80 mg 及び T40/A5 mg 錠と比較して新たな懸念を認めないことから、既承認の T40/A5 mg 錠に加え、T80/A5 mg 錠を追加することは妥当と考える。また、テルミサルタンの開始用量が 20 mg であること及び既承認の T40/A5 mg 錠は高血圧治療の第一選択薬として推奨されていないことから、T80/A5 mg 錠も第一選択薬としないとした申請者の判断は妥当と考える。以上より、T80/A5 mg 錠の「用法・用量」を上記のように設定すること及び「用法・用量に関連する使用上の注意」についてミカムロ配合錠 AP の記載内容に上記③を追加することとした申請者の方針は妥当と考える。「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の具体的な内容については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 安全性について

1) 低血圧関連の有害事象について

申請者は、T80/A5 mg 錠投与による過度の血圧低下について、以下のように説明した。有害事象のうち、MedDRA PT レベルで、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧、血圧低下、低血圧に加え、回転性めまい、頭位性回転性めまい、失神に該当する有害事象を合算したものを「降圧作用に起因すると考えられる有害事象」とした。T40/A5 mg 錠及び T80/A5 mg 錠を用いた国内臨床試験 5 試験（1235.36 試験、1235.37 試験、1235.13 試験、1235.14 試験、1235.16 試験）で発現した降圧作用に起因すると考えられる有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群で 0.8% (2/264 例)（低血圧、起立性低血圧各 1 例）、T40/A5 mg 群で 2.7% (18/667 例)（浮動性めまい 9 例、体位性めまい 5 例、血圧低下 2 例、起立性低血圧、回転性めまい各 1 例）、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5 mg の各単剤群を併合した集団では 0.8% (4/507 例)（浮動性めまい 3 例 (AML 5 mg 単剤群 3 例)、頭位性回転性めまい 1 例 (AML 5 mg 単剤群 1 例)) であった。T80/A5 mg 群のみで発現した低血圧は 1235.37 試験で報告されたものであり、程度は中等度、治験薬との因果関係はありと判断され、当該有害事象の発現により治験薬の投与を中止したところ回復した。T80/A5 mg 錠投与による降圧作用の増強に起因すると考えられる有害事象の発現割合は低く、T40/A5 mg 錠投与時、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5 mg の単剤投与時の発現割合とほとんど変わらないことから、T80/A5 mg 錠投与により発現頻度が増加することはないと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における T80/A5 mg 群の成績を、T40/A5 mg 群、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5 mg の各単剤群の成績と比較す

ると、T80/A5 mg 群の降圧効果が T40/A5 mg 群の降圧効果を上回ることが期待できる成績が得られたものの、T80/A5 mg 錠の低血圧関連の副作用リスクが T40/A5 mg、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5 mg の各単剤投与時より高まる可能性は否定できない。しかしながら、国内臨床試験において認められた有害事象の発現頻度、重篤度等を踏まえると、それら各薬剤投与時のリスクに臨床的に重大な差があるとは言えず、申請時用法・用量及び添付文書（案）における用法・用量に関連する使用上の注意（「（1）T80/A5 mg 錠の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項参照）に基づき T80/A5 mg 錠が使用される場合においては、T80/A5 mg 錠による過度な降圧に関する安全性は T40/A5 mg 錠より大きく劣ることはなく、臨床的に許容されるものと考ええる。また、T80/A5 mg 錠の添付文書（案）における血圧低下に関連する事象についての注意喚起を、各単剤の添付文書に準じた記載であるミカムロ配合錠 AP の添付文書の記載と同様にすることで差し支えないものと考ええる。

2) その他の各単剤において懸念される有害事象について

申請者は、各単剤で知られている有害事象について、以下のように説明した。国内臨床試験 5 試験（1235.36 試験、1235.37 試験、1235.13 試験、1235.14 試験、1235.16 試験）を合算した各投与群における有害事象の発現割合を求めた。ARB に特徴的な有害事象として貧血及び高カリウム血症、ジヒドロピリジン系 CCB に特徴的な有害事象として浮腫（MedDRA PT レベルで、末梢性浮腫、全身性浮腫、浮腫と報告された有害事象を合算）並びに肝機能障害及び腎機能障害に相当する有害事象に着目した。T80/A5 mg 群では、肝機能障害に相当する有害事象の発現割合は 0.4%（1/264 例）と低かったこと、貧血、高カリウム血症及び腎機能障害に相当する有害事象は認められなかったことから、T80/A5 mg 錠投与により、これらの有害事象の発現頻度が T40/A5 mg 錠、あるいはテルミサルタン又は AML 単剤の投与時に比べて増加することはないと考えられた。浮腫に分類される有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群で 1.5%（4/264 例）、T40/A5 mg 群で 0.7%（5/667 例）、AML 5 mg 単剤群で 0.4%（1/262 例）であり、テルミサルタン 40 mg 又はテルミサルタン 80 mg 単剤群では認められなかった。発現した有害事象はいずれも末梢性浮腫であった。T80/A5 mg 錠投与による浮腫に分類される有害事象の発現割合は、T40/A5 mg 錠、AML 5 mg 単剤投与時の発現割合よりやや高いものの、発現した有害事象はいずれも軽度であり、特に T80/A5 mg 錠で問題となることはない判断した。

なお、本邦において、2011 年 5 月から実施しているミカムロ配合錠 AP の特定使用成績調査の第 3 回新医療用医薬品に関する安全性定期報告の調査単位期間終了（2011 年 10 月 15 日）時点では、登録症例数 825 例、データ収集症例数 19 例であり、データ固定された症例はないものの、データ収集症例のうち 1 例に「薬疹」の副作用報告があった。本事象は、既知、非重篤であり、現時点において使用上の注意の改訂等が必要な副作用は報告されていない。

機構は、T80/A5 mg 錠の国内外の臨床試験成績を踏まえ、テルミサルタン 80 mg 単剤又は T40/A5 mg 錠投与時と比較して、T80/A5 mg 錠投与時に高頻度に発現した、あるいはより重篤であった有害事象の有無の検討と、その検討結果を踏まえた新たな注意喚起等の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験（1235.36 試験及び 1235.37 試験）において、T80/A5 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象のうち、①テルミサルタン 80mg 単剤群より高頻度であった事象、②T40/A5 mg 群より高頻度であった事象は、いずれも鼻咽頭炎のみで

あった。海外においてテルミサルタンと AML の配合剤の開発時に実施された海外臨床試験（1235.1 試験、1235.5 試験、1235.29 試験、1235.31 試験）において、T80/A5 mg 群で 2%以上発現し、T40/A5 mg 又はテルミサルタン 80 mg 群より発現頻度が高率であった事象は、浮動性めまい（T80/A5 mg 群 2.6%、T40/A5 mg 群 2.9%、テルミサルタン 80 mg 群 0.7%、以下同順）、末梢性浮腫（2.3%、3.8%、0.7%）であった。国内外の臨床試験で発現した因果関係が否定できない有害事象の発現割合を T80/A5 mg 錠投与時とテルミサルタン 80 mg 単剤又は T40/A5 mg 錠投与時と比較したところ、添付文書（案）に記載のない事象で、T80/A5 mg 錠投与時に高頻度に発現した事象はなかった。

国内臨床試験において T80/A5 mg 群で認められた重篤な有害事象は、大脳動脈閉塞、脳梗塞、急性心筋梗塞及び鎖骨骨折の各 1 例であった。海外臨床試験において T80/A5 mg 群で認められた重篤な有害事象は、腓骨骨折、肋骨骨折、脛骨骨折、深部静脈血栓症、胸痛、胸部不快感、筋緊張低下、肛門膿瘍、浮動性めまい、心窩部不快感、急性心筋梗塞、心不全、僧帽弁閉鎖不全、呼吸不全、甲状腺新生物、関節痛、鼻出血、処置後蜂巣炎及び卵巣嚢胞の各 1 例であった。因果関係の否定できない重篤な有害事象は、筋緊張低下の 1 例であった。この症例は 1235.5 試験において、AML 5 mg 錠を 35 日間投与後に、T40/A5 mg 錠を 53 日間投与された。その後、1235.5 試験に参加した患者を対象とした長期試験 1235.7 試験において、T40/A5 mg 錠を 26 日間投与した後に、T80/A5 mg 錠に増量され、65 日後に、筋緊張低下を発症した。発症 3 日目に回復し、その翌日から投与は中止された。筋緊張低下の原因は明らかでないが、T80/A5 mg 錠の投与期間中に発現しているという理由から、因果関係を否定できないと判断された。T80/A5 mg 錠でこれまでに国内及び海外での製造販売後調査から「筋緊張低下」の報告はなく、T80/A5 mg 錠及びテルミサルタン単剤の CCDS にも記載はないことから、現時点において「筋緊張低下」を T80/A5 mg 錠の添付文書（案）に記載し注意喚起を行う必要はないと考える。

以上より、添付文書（案）に副作用に関する新たな注意喚起等は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された国内の臨床試験成績からは、T80/A5 mg 錠投与時に、T40/A5 mg 錠（あるいはテルミサルタン 40 mg 単剤と AML 5 mg 単剤の併用）又は各単剤投与時と比較して明らかに発現リスクの高まる有害事象はなく、因果関係の否定できない重篤な有害事象が認められなかったことから、特に留意すべき新たな有害事象はないと判断した。また、海外の臨床試験成績において、因果関係の否定できない重篤な有害事象として筋緊張低下が認められているが、発現時期や、T80/A5 mg 錠投与下において回復していること、及びこれまでの国内外の製造販売後調査から「筋緊張低下」の報告はないことから、因果関係を否定はできないものの当該事象が偶発症である可能性も示唆され、現段階で新たな副作用として T80/A5 mg 錠の添付文書に記載が必要とまでは考えない。以上より、T80/A5 mg 錠の添付文書（案）における注意喚起は、各単剤の添付文書に準じた記載であるミカムロ配合錠 AP の添付文書における注意喚起と同様のものとする事で差し支えないと考える。

3) 肝機能障害患者における投与について

申請者は、肝機能障害患者における T80/A5 mg 錠の投与について、以下のように説明した。テルミサルタンの大部分は胆汁を介して糞中に排泄されるため、肝機能障害患者ではテルミサルタンのクリアランスが低下することがある。そのため、テルミサルタンの添付文書では、「用

法・用量に関連する使用上の注意」に「肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は 1 日 1 回 40 mg とする。」と記載され、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重投与とされている。AML は、主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者が慎重投与とされ、「肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。」と記載されている。以上より、T80/A5 mg 錠の添付文書（案）では、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、ミカムロ配合錠 AP と同様に、「肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg を超えて投与しないこと。」と設定した。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者に対するテルミサルタンの 1 日最大投与量は 40 mg とされていることから、ミカムロ配合錠 AP の添付文書では、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg を超えて投与しないこと。」と注意喚起されている。同様の理由で、ミカムロ配合錠 AP の添付文書における注意喚起と同様のものとした添付文書（案）は妥当と考える。

4) 腎機能障害患者における投与について

申請者は、腎機能障害患者における T80/A5 mg 錠の投与について、以下のように説明した。AML は、一般的に腎機能障害のある患者では降圧に伴い腎機能が低下することがあることから、重篤な腎機能障害のある患者は慎重投与とされている。テルミサルタンは主として胆汁中に排泄されること、並びにテルミサルタンの薬物動態試験の結果及びポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果（テルミサルタンの既承認時資料）より、腎機能の低下によるテルミサルタンのクリアランスへの影響はないことが示されている。また、テルミサルタンを投与した国内臨床試験（テルミサルタンの既承認時資料）の結果から、腎機能障害合併例に特異的な副作用は認められなかった。以上のことから、腎機能の低下を考慮したテルミサルタンの用量調節は必要ないと考えたが、テルミサルタン単剤の使用上の注意に準じた注意喚起としたミカムロ配合錠 AP と同様に、T80/A5 mg 錠でも「慎重投与」の項に「重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0 mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。〕」と設定した。

機構は、1235.36 試験及び 1235.37 試験に組み入れられた患者を腎機能別の部分集団に層別し、各部分集団における有害事象の発現状況を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1235.36 試験及び 1235.37 試験に組み入れられた患者を、ベースライン時の糸球体濾過量推算値（以下、「eGFR」）により、正常（eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上）、軽度（eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満）、中等度（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）、重度（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満）の部分集団に層別した。重度腎機能障害に該当する患者はいなかった。腎機能の程度によって有害事象の発現状況には顕著な違いは見られず、いずれの部分集団においても、T40/A5 mg 群又はテルミサルタン 80 mg 単剤群と比較して T80/A5 mg 群で有害事象の発現割合が増加する傾向は見られなかった。

機構は、今回提出された臨床試験成績からは、腎機能障害患者において、T80/A5 mg 錠投与

時に、T40/A5 mg錠又はテルミサルタン 80 mg 単剤投与時と比較し、新たな安全性の問題が生じる懸念は示されていないことから、各単剤の添付文書に準じた記載であるミカムロ配合錠 AP の添付文書における注意喚起と同様の注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当と考える。

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 T80/A5 mg錠の投与について、以下のように説明した。国内臨床試験 5 試験（1235.36 試験、1235.37 試験、1235.13 試験、1235.14 試験、1235.16 試験）における年齢区分別の有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群では 65 歳未満 28.5%（67/235 例）、65 歳以上 27.6%（8/29 例）、T40/A5 mg 群では 65 歳未満 41.1%（218/530 例）、65 歳以上 42.3%（58/137 例）、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5mg の各単剤群を併合した集団では 65 歳未満 25.1%（104/415 例）、65 歳以上 25.0%（23/92 例）であった。また、降圧作用に起因すると考えられる有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群では 65 歳未満 0.9%（2/235 例）、65 歳以上 0%（0/29 例）、T40/A5 mg 群では 65 歳未満 2.6%（14/530 例）、65 歳以上 2.9%（4/137 例）、テルミサルタン 40 mg、テルミサルタン 80 mg 又は AML 5 mg の各単剤群を併合した集団では 65 歳未満 0.7%（3/415 例）、65 歳以上 1.1%（1/92 例）であった。降圧作用に起因すると考えられる有害事象は、T80/A5 mg 群で、65 歳未満、65 歳以上ともに発現割合は低く、65 歳以上の高齢者で増加することはなかった。T80/A5 mg錠の添付文書（案）における高齢者への投与に対する注意喚起は、各単剤の添付文書の記載に沿ったミカムロ配合錠 AP の添付文書における注意喚起と同様とした。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験では、65 歳以上の高齢者において、65 歳未満の非高齢者に比しテルミサルタン 80 mg 及び AML 5 mg を併用投与することにより明らかに危険性が増大する成績は得られていない。添付文書（案）において、各単剤と同様に高齢者を慎重投与に設定しており、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、高齢者に対する注意喚起は妥当なものとする。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、T80/A5 mg錠は、ミカムロ配合錠 AP と同一の有効成分を各単剤の承認用量の範囲内で組み合わせた製剤であることから、T80/A5 mg錠においてミカムロ配合錠 AP の製造販売後調査と同等の調査を改めて実施する必要があるとまでは考えないものの、ミカムロ配合錠 AP の製造販売後調査が実施中であることを踏まえると、T80/A5 mg錠の上市後、ミカムロ配合錠 AP の再審査申請時まで可能な限り T80/A5 mg錠の製造販売後の情報を収集すべきと考える。以上を踏まえ、T80/A5 mg錠の上市後、ミカムロ配合錠 AP の再審査申請時までに、どの程度（規模、期間）の T80/A5 mg錠の製造販売後調査の実施が可能であるのか検討した上で、T80/A5 mg錠の製造販売後調査に必要と考えられる調査期間、症例数等を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ミカムロ配合錠 AP の再審査申請時（2014 年 10 月）までに T80/A5 mg錠の調査を完了し、集計を行うことは、調査開始時期等を考慮すると困難であるとする。本申請で実施した臨床試験成績より、T80/A5 mg錠の安全性プロファイルは既承認のミカムロ配合錠 AP とほぼ同じであると考えているが、上市後に安全性に関する情報をより広く収集するためにはミカムロ配合錠 AP と同等程度の特定期間調査が必要とする。

製造販売後調査として、T80/A5 mg 錠の使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年、目標症例数 1,000 例）を実施する。

機構は、以下のように考える。①各単剤は降圧剤としての投与経験が国内外で蓄積され、併用薬や長期投与に関する情報も含め、安全性プロファイルが広く知られている薬剤であること、②各単剤成分を、併用としてではなく配合剤として投与した際の安全性に関する新たな懸念について検討するための情報は、現在実施中のミカムロ配合錠 AP の特定使用成績調査から得られる予定であることを考慮すると、T80/A5 mg 錠の安全性に関する情報を、ミカムロ配合錠 AP の使用成績調査とは別途調査を実施して収集し続けることに大きな意義はなく、ミカムロ配合錠 AP の再審査期間の終了までに収集可能な T80/A5 mg 錠の安全性情報を、ミカムロ配合錠 AP の調査結果も踏まえて評価し、速やかに臨床現場に提供することで差し支えないものとする。なお、T80/A5 mg 錠の承認後の使用実態下における情報については、自発報告等により情報収集し、必要に応じて対応することが妥当と考える。T80/A5 mg 錠の製造販売後調査の要否は、専門協議の議論を踏まえて、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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、T80/A5 mg 錠投与群でテルミサルタン 80 mg 単剤投与群を上回る降圧効果が示され、T80/A5 mg 錠投与群の降圧効果が T40/A5 mg 錠投与群の降圧効果を上回ることが期待できる成績が得られたことから、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。したがって、テルミサルタンと AML を有効成分とする配合剤として既承認の T40/A5 mg 錠に加え、テルミサルタン 80 mg 及び AML 5 mg を含有する T80/A5 mg 錠を追加することには、臨床的意義があると考えられる。

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、T80/A5 mg 錠を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名] ミカムロ配合錠 BP
[一 般 名] テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 29 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) T80/A5 mg の臨床的位置付け及び用法・用量について

T80/A5 mg 錠の有効性について、1235.36 試験において、試験の目的通り T80/A5 mg 群のテルミサルタン 80 mg 群に対する優越性が認められたこと、1235.37 試験において、試験の目的通り T80/A5 mg 群の降圧効果が T40/A5 mg 群の降圧効果を上回ることが期待できる成績が得られたこと、T80/A5 mg 錠の安全性について、1235.36 試験、1235.37 試験及び 1235.16 試験の結果から、テルミサルタン 80 mg 及び T40/A5 mg 錠と比較して新たな懸念を認めないことから、既承認の T40/A5 mg 錠に加え、T80/A5 mg 錠を追加することは妥当と機構は判断した。これに対し、専門委員より、1235.37 試験において認められた T80/A5 mg 群と T40/A5 mg 群の群間差は明確なものではないが、当該試験では観察期に T40/A5 mg 錠が投与されており二重盲検期開始時の血圧が正常値に近い被験者が多かったといった背景を考慮すると、当該試験成績より、T80/A5 mg 錠の降圧効果が T40/A5 mg 錠の降圧効果を上回るとの意見が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

また、テルミサルタンの開始用量が 20 mg であること及び既承認の T40/A5 mg 錠は高血圧治療の第一選択薬として推奨されないことから、T80/A5 mg 錠も第一選択薬としないことを規定した申請者の判断は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た。

(2) 安全性について

T80/A5 mg 錠の使用で安全性が懸念される低血圧関連の有害事象、肝機能障害患者における投与、腎機能障害患者における投与、高齢者における投与等について、いずれもミカムロ配合錠 AP の承認時に添付文書で既に注意喚起されていることから、T80/A5 mg 錠を追加承認しても新たな注意喚起を追記する必要はないと機構は判断した。これに対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出された一方、1235.36 試験及び 1235.37 試験において、重度腎機能障害患者に該当する患者がいなかったこと、65 歳以上の患者が少数であったことから、T80/A5 mg 錠を追加承認するにあたり新たな注意喚起は必要ないと判断できる根拠はなく、一般的に用量の増加により有害事象も増加

すると推測されることから、十分な注意喚起が必要との意見が出された。

専門委員の意見を踏まえ、機構は、1235.36 試験及び 1235.37 試験の成績に基づく検討には限界があるものの、当該試験の結果等から、T80/A5 mg 錠において注意喚起すべきと判断した「重篤な腎障害のある患者」及び「高齢者」等に関する注意については、ミカムロ配合錠 AP の添付文書でも「慎重投与」として既に注意喚起をしており、テルミサルタンの配合量を増量した T80/A5 mg 錠使用時の注意喚起としても妥当と考える旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 製造販売後調査等について

T80/A5 mg 錠の有効成分の各単剤について、国内の臨床現場で多くの併用実態があり、併用薬や長期投与に関する情報も含め、蓄積された情報から、テルミサルタン 80 mg 及び AML5 mg 併用時に特段の安全性に関する懸念は見い出されていないこと、各単剤成分を併用投与した場合と比較した、新たな製剤である配合剤として投与した場合の安全性に関する新たな懸念について検討するための情報は、現在実施中のミカムロ配合錠 AP の特定使用成績調査から得られる予定であることを考慮すると、T80/A5 mg 錠の安全性に関する情報については、ミカムロ配合錠 AP の再審査期間の終了までに自発報告等を利用して可能な限り収集し、ミカムロ配合錠 AP の調査結果も踏まえて評価し、その結果を速やかに臨床現場に提供することで差し支えないと機構は判断した。これに対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出された一方、ミカムロ配合錠 AP でコントロールできないより重症な患者に T80/A5 mg 錠が投与されること、現時点ではミカムロ配合錠 AP での製造販売後調査の結果が得られていないことから、T80/A5 mg 錠の製造販売後調査を実施しないことは適切ではないと考えるとの意見が出された。専門委員の意見を踏まえ、機構は、ミカムロ配合錠 AP との比較では、T80/A5 mg 錠で安全性に係る懸念がより大きいことは確かであるが、国内にテルミサルタン 80 mg 及び AML5 mg の多くの併用実態があり、既に蓄積している安全性に係る情報から併用時の安全性については評価可能と考えられること、テルミサルタンと AML を配合剤としたときの単剤併用との安全性に関する差分は、ミカムロ配合錠 AP の特定使用成績調査の結果から評価可能と考えられることから、T80/A5 mg 錠については、想定外の安全性に係る情報があれば、速やかに適切な対応を検討する体制を準備することで差し支えないと考える旨説明し、最終的に、T80/A5 mg 錠の安全性を確認するために新たな製造販売後調査を立ち上げる必要まではないとのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえ、T80/A5 mg 錠の製造販売後の情報収集の方法について再検討するよう求めた。

申請者は、T80/A5 mg 錠の製造販売後には、承認後の使用実態下における情報を自発報告等により収集し、特段の安全性上の懸念が検出された際には速やかに対応する旨回答した。

機構は、申請者の対応を妥当なものとして判断した。

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。(下線部変更)

頁	行	訂正前	訂正後
---	---	-----	-----

4	9	食後投与よりも血中濃度が高くなる	食後投与よりも <u>テルミサルタンの血中濃度が高くなる</u>
10	9	治療第Ⅰ期の徐脈及び肝機能異常、並びに治療第Ⅱ期移行後の <u>湿疹及び疲労</u> では	治療第Ⅰ期の徐脈、肝機能異常及び <u>湿疹</u> 、並びに治療第Ⅱ期移行後の <u>疲労</u> では
14	11	腓骨骨折、肋骨骨折、脛骨骨折、	腓骨骨折・肋骨骨折・脛骨骨折、
14	13	鼻出血、処置後蜂巣炎及び卵巣嚢胞の	鼻出血及び <u>処置後蜂巣炎</u> ・ <u>卵巣嚢胞</u> の

IV. 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ミカムロ配合錠 AP の再審査期間（平成 22 年 7 月 23 日から 4 年間）の残余期間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 高血圧症

[用法・用量] 成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg 又は 80 mg/5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

（下線部今回追加）