

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①ミコンビ配合錠 AP
②同配合錠 SP
- [一 般 名] テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド
- [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] ①平成 18 年 4 月 28 日
②平成 19 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、医療事故防止の観点から、「ミコンビ配合錠 SP」について、販売名を「ミコンビ配合錠 BP」に変更することとされた。

審査報告書

平成 21 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] ミコンビ配合錠 AP
(ミカルディスプラス錠 40mg/12.5mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド
- [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 18 年 4 月 28 日
- [剤型・含量] 1 錠中、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドとして、40mg 及び 12.5mg を含有する素錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査報告書

平成 21 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] ミコンビ配合錠 SP
(ミカルディスプラス錠 80mg/12.5mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド
- [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 19 年 6 月 29 日
- [剤型・含量] 1 錠中、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドとして、80mg 及び 12.5mg を含有する素錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 2 月 12 日

- [販 売 名] ①ミコンビ配合錠 AP (ミカルディスプラス錠 40mg/12.5mg (申請時) から変更)
②ミコンビ配合錠 SP (ミカルディスプラス錠 80mg/12.5mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド
- [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] ①平成 18 年 4 月 28 日
②平成 19 年 6 月 29 日 (医薬品製造販売承認申請)

[審 査 結 果]

提出された資料から、高血圧症に対するミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 SP (以下、本剤) の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性について、本態性高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験において、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド (以下、HCTZ) として 40mg/12.5mg 配合錠が投与された群のトラフ時座位拡張期血圧下降度 (主要評価項目) は、テルミサルタン 40mg 単剤が投与された群と比較して有意に大きかった。また、国内用量比検討試験において、テルミサルタン 80mg と HCTZ 12.5mg の併用投与群はテルミサルタン 80mg 群と比較して上乗せ効果が認められ、国内長期投与試験では非対照ではあるものの、40mg/12.5mg 配合錠での 4 週間の治療で効果不十分と判断された症例において 80mg/12.5mg 配合錠への切り替えの有効性が示唆された。以上より、テルミサルタン 40mg 又は 80mg に HCTZ 12.5mg を配合する意義はあると判断した。

安全性について、高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者)、糖尿病合併患者、腎機能障害患者等における検討は限られているものの、臨床試験における副作用はテルミサルタン及び HCTZ の単剤それぞれで知られている副作用が発現したものであり、また、配合された両薬剤の性質から腎機能悪化並びに血糖値及び尿酸値の増加等の可能性は否定できないが、これらに関する注意喚起は添付文書に記載されている。更に、過度の血圧低下の懸念があるものの、本剤は高血圧治療の第一選択薬としないこと、及び原則として、テルミサルタン 40mg 又は 80mg で効果不十分な場合に本剤の投与を検討する旨が添付文書に記載されていること等から、本剤は適正に使用されれば、承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。

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 (テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg 又は 80mg/12.5mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ミカルディスプラス錠 40mg/12.5mg
②ミカルディスプラス錠 80mg/12.5mg
- [一 般 名] テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド
- [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] ①平成 18 年 4 月 28 日
②平成 19 年 6 月 29 日
- [剤 型 ・ 含 量] 1 錠中、テルミサルタン及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ 40mg 及び 12.5mg、又は 80mg 及び 12.5mg を含有する素錠
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] 高血圧症
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] 通常、成人には 40mg/12.5mg (テルミサルタンとして 40mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。
また、テルミサルタン 80mg の単独療法または 40mg/12.5mg (テルミサルタンとして 40mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg) によって血圧が十分にコントロールできない患者には、80mg/12.5mg (テルミサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg) を 1 日 1 回 1 錠経口投与する。
ただし、1 日最大投与量は 80mg/12.5mg (テルミサルタンとして 80mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg) とする。
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ミカルディスプラス錠（以下、本剤）は、アンジオテンシンⅡ（以下、AⅡ）受容体拮抗薬（以下、ARB）であるテルミサルタンとサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）を含有する配合剤である。本邦において、テルミサルタンの製剤は2002年にカプセル剤が、2004年に錠剤がそれぞれ承認され、HCTZの製剤は1959年に承認されている。

テルミサルタンはAⅡタイプ1受容体結合を介した血管収縮及びアルドステロン遊離抑制により降圧効果を示し、HCTZはナトリウム（以下、Na）再吸収抑制作用により循環血液量を減少させ、降圧効果を示す。しかし、HCTZによる貯留Na量の減少は、レニン・アンジオテンシン系（以下、RAS）を賦活化させるため血圧を上昇させようと働くが、テルミサルタンはRASの賦活化を抑制することから、両薬剤の併用により降圧効果の増強が期待できる。また、テルミサルタンは副腎からのアルドステロン分泌抑制を介して血清カリウム（以下、K）の尿中排泄を抑制するため、HCTZで懸念さ

れる代謝性の有害事象である低K血症の軽減も期待できる。以上より、テルミサルタンとHCTZの配合剤である本剤は、その薬理学的作用から適した組み合わせであると考えられる。

本剤は2000年に米国で、2002年に欧州で承認されたのを初め、2008年11月現在、世界92カ国で承認され、T40/H12.5mg錠（テルミサルタン40mg及びHCTZ 12.5mgを含有、以下同様）、T80/H12.5mg錠、T80/H25mg錠が市販されている。本邦においては、20[]年[]月より開発に着手されたが、海外で上市されている製剤は、[]等の理由から、国内に適した独自の製剤の開発が行われ、今般、T40/H12.5mg錠及びT80/H12.5mg錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、1錠中に既承認薬であるテルミサルタン（分子式 $C_{33}H_{30}N_4O_2$ 、分子量 514.63）40mg又は80mg、及び日本薬局方（以下、日局）収載品であるHCTZ（分子式 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 、分子量 297.74）12.5mgを含有する[]錠である。

(1) 原薬

テルミサルタンは既承認製剤である「ミカルデイス錠 20mg、同 40mg」の原薬と同一である。また、HCTZはヒドロクロロチアジド「A*」（原薬等登録原簿 登録番号：[]）を用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、テルミサルタン、[]剤（メグルミン）、[]剤（ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール）、[]剤（D-マンニトール）、[]剤（黄色三酸化鉄）及び[]剤（ステアリン酸マグネシウム）[]と、HCTZ、[]剤（D-マンニトール、結晶セルロース）、[]剤（ヒドロキシプロピルセルロース）、[]剤（黄色三酸化鉄）及び[]剤（ステアリン酸マグネシウム）からなる[]。

2) 製剤設計

申請製剤として、T40/H12.5mg錠とT80/H12.5mg錠の2用量の製剤が開発された。海外の市販製剤は、[]の理由から、国内においては独自に申請製剤の開発が行われた（T40/H12.5mg錠：直径8.5mmの円形錠、T80/H12.5mg錠：直径11mmの円形錠）。

なお、申請時において、海外製剤T40mg錠及びT80mg錠並びにH12.5mg錠（T40mg及びT80mgは海外市販製剤）と申請製剤であるT40/H12.5mg錠及びT80/H12.5mg錠の生物学的同等性（以下、BE）が確認されている（「4.（i）<提出された資料の概略>（1）製剤間でのBE」参照）。

3) 製造方法

*：新薬承認情報提供時に置き換え

本剤は下記の9工程により製造される。なお、第[]～第[]工程については[]の製造に係る工程、第[]～第[]工程については[]の製造に係る工程である。

第一工程 ([]工程) : []
[]を入れ、[]
[]する。

第二工程 ([]) : []の一部と []を []し、 []
[]とともに []に入れ、 []する。そ
の後、 []する。

第三工程 (整粒工程) : []を整粒機に入れ、整粒する。

第四工程 (最終混合工程) : 整粒品及び篩過したステアリン酸マグネシウムを []混合機
に入れ、混合する。

第五工程 ([]工程) : []の一部と []を []する。
[]、 []品、 []及び []を
[]に入れ、 []する。その後、 []
[]する。

第六工程 (整粒工程) : []を整粒機に入れ、整粒する。

第七工程 (最終混合工程) : 整粒品及び篩過したステアリン酸マグネシウムを []混合機
に入れ、混合する。

第八工程 (打錠工程) : []を打錠機に
て、 []打錠する。

第九工程 (PTP 包装) : Press Through Pack (PTP) 包装機を用い、 []シ
ートをポケット成形して錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセット
して加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。更に
PTP シートと乾燥剤をアルミニウム袋に充てんする。

(瓶包装) : 褐色ガラス瓶に錠剤充てん機で規定量の錠剤を充てんした後、乾
燥剤入り []キャップで締栓する。

なお、第 []工程 ([]工程)、第 []工程 ([]工程)、第 []工程 ([]
工程)、第 []工程 ([]工程)、第 []工程 ([]工程) 及び第 []工程 ([]工程) が重要工程
とされ、工程管理項目及び管理値等により管理されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状(外観検査)、確認試験(液体クロマトグラフィー(以下、HPLC)、紫外吸収スペクトル)、製剤均一性[含量均一性試験(HPLC)]、純度試験[類縁物質(HPLC)]、溶出性[溶出試験法(HPLC)]、定量(HPLC)及び微生物

物限度試験が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットスケールで製造された T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠 (B* 社製の HCTZ を使用) を用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験 (25°C/60%RH、暗所、PTP/アルミピロー包装、36 ヶ月)
- ②長期保存試験 (25°C/60%RH、暗所、瓶包装、36 ヶ月)
- ③加速試験 (40°C/75%RH、暗所、PTP/アルミピロー包装、6 ヶ月)
- ④加速試験 (40°C/75%RH、暗所、瓶包装、6 ヶ月)
- ⑤苛酷試験-温度に対する影響 (50°C、暗所、無包装、1 ヶ月)
- ⑥苛酷試験-湿度に対する影響 (25°C/93%RH、暗所、無包装、1 ヶ月)
- ⑦苛酷試験-湿度に対する影響 (25°C/93%RH、暗所、PTP 包装、1 ヶ月)
- ⑧苛酷試験-湿度に対する影響 (25°C/93%RH、暗所、瓶包装、1 ヶ月)
- ⑨苛酷試験-湿度に対する影響 (25°C/75%RH、暗所、無包装、1 ヶ月)
- ⑩苛酷試験-湿度に対する影響 (25°C/60%RH、暗所、無包装、1 ヶ月)
- ⑪苛酷試験-光に対する影響 (25°C、キセノンランプ：総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー：6,160 W・h/m²、無包装)

また、申請製剤には A* 社製の HCTZ を用いることから、B* 社製及び A* 社製の HCTZ を使用した製剤の安定性を比較するため、A* 社製の HCTZ を使用して製造された T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠を用いて、下記の試験が実施された。

- ⑫比較試験 (40°C/75%RH、暗所、PTP/アルミピロー包装、6 ヶ月)
- ⑬比較試験 (40°C/75%RH、暗所、瓶包装、6 ヶ月)

性状、純度試験 (類縁物質)、溶出性、定量及び水分含量が、⑥を除く各試験の全測定時点で測定された。なお、⑥については性状の変化 (吸湿による軟化に起因すると考えられる ████████ 黄変・膨潤) が著しかったことから、性状以外の項目の測定は実施されなかった。また、①及び②の開始時、12、24 及び 36 ヶ月保存時、並びに③及び④の開始時及び 6 ヶ月保存時において、微生物限度試験が実施された。

長期保存試験 (①及び②) 及び加速試験 (③及び④) においては、4-Amino-6-chloro-1,3-benzene-disulfonamide (HCTZ 由来の不純物、以下、ACB-disamide) の増加 (①及び②：████~████% (個々のロットの最大値、以下同様)、③及び④：████~████%) が認められたが、その他の試験項目で明確な変化は認められなかった。苛酷試験においては、⑤、⑧及び⑩について、全ての試験項目で明確な変化は認められず、⑦、⑨及び⑪においては、ACB-disamide の増加 (⑦：████%、⑨：████~████%、⑩：████~████%) が認められたものの、その他の試験項目で明確な変化は認められなかった。

また、⑫及び⑬において、ACB-disamide が開始時の █████~████% から █████~████% 程度増加したものの、その他の試験項目で明確な変化は認めなかったことから、A* 社製の HCTZ を使用した製剤も、B* 社製の HCTZ を使用した製剤と同様、安定であることが示唆された。

以上を踏まえ、PTP/アルミピロー包装又は瓶包装した本剤の有効期間を 36 ヶ月と設定した。

<審査の概要>

(1) 類縁物質の規格について

機構は、HCTZ 由来の類縁物質である ACB-disamide の規格を「■%以下」と設定することの妥当性について、ロット分析結果及び安定性試験における純度試験の実測値に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。36 ヶ月時点の長期保存試験成績を踏まえ、ACB-disamide の規格を「■%以下」に変更する。申請製剤に使用される HCTZ は、日局規格だけでなく欧州薬局方（以下、Ph. Eur.）の HCTZ の規格に適合するよう規定されている。日局には、個々の類縁物質を分離、定量する試験法は設定されていないが、Ph. Eur.には HPLC 法による類縁物質試験が規定されており、ACB-disamide の限度値は「0.5%以下」と規定されている。したがって、申請製剤に使用される HCTZ には、最大で 0.5%の ACB-disamide が含まれている可能性がある。一方、申請製剤の長期保存試験において、36 ヶ月時点の ACB-disamide 増加量は ■%~■%と経時的な増加が認められている。以上のことから、製剤の製造時点で含まれる可能性のある最大量 0.5%に、経時的に生成する可能性のある量を加味し、ACB-disamide の規格を「■%以下」と設定することは妥当と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 溶出試験の規格について

機構は、テルミサルタンの溶出試験の規格を「■%以上」とすることの妥当性について、テルミサルタンの溶出試験の実測値に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。パイロットスケールで製造した T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠各 3 ロットにつき、繰り返し 3 回溶出試験を実施した結果、■分時点におけるテルミサルタンの溶出率（平均値±標準偏差）は、T40/H12.5mg 錠で ■%±■%（最小値 ■%、最大値 ■%）、T80/H12.5mg 錠で ■%±■%（最小値 ■%、最大値 ■%）であったことから、T40/H12.5mg 錠の溶出規格を「■%以上」から「■%以上」に変更する。一方、T80/H12.5mg 錠は ■分時点において T40/H12.5mg 錠よりも低い溶出率を示したことから、T80/H12.5mg 錠については溶出規格を「■%以上」と設定することが妥当と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

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

本申請に当たり、新たな試験は実施されていないが、既承認申請時に実施された試験成績に基づき説明がなされた。

- 1) 高血圧自然発症ラット（以下、SHR : Spontaneously Hypertensive Rat）における降圧作用（添付資料 4.2.1.1-1）

雄性 SHR (週齢不明、n=10) に、溶媒、並びにテルミサルタン 3mg/kg 及び HCTZ 10mg/kg の単独又は併用により 1 日 1 回 5 日間経口投与した。血圧及び心拍数は、投与開始から投与終了 10 日目まで経時的に測定した。テルミサルタン群では溶媒群と比較して有意な降圧効果が認められた。HCTZ 群では溶媒群と比較して有意な降圧作用は認められなかったが、テルミサルタン/HCTZ 併用群 (以下、併用群) ではテルミサルタン群と比較して有意に高い降圧効果が認められた。一方、併用群でのみ、投与期間中に溶媒群と比較して有意な心拍数増加が認められたが、投与終了後、速やかに消失した。

2) SHR における利尿作用 (添付資料 4.2.1.1-2)

雄性 SHR (週齢不明、n=8~9) に溶媒、並びにテルミサルタン 3mg/kg 及び HCTZ 10mg/kg の単独又は併用により 1 日 1 回 5 日間経口投与した。薬物又は溶媒の投与前、連続投与 5 日目の薬物又は溶媒投与後及び投与終了 9 日目に、SHR に水道水を負荷し、0~4、4~8 及び 8~24 時間の尿を採取して、尿量、電解質濃度 (Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-) を測定した。

薬物投与前及び投与終了 9 日目の尿量及び電解質濃度は、いずれの薬物投与群も溶媒群と同程度であった。連続投与 5 日目において、テルミサルタン群の尿量及び電解質濃度に、有意な変化は認められなかったが (溶媒群との比較、以下同様)、HCTZ 群及び併用群では投与後 0~4 時間において尿量及び電解質濃度の有意な増加が認められた。投与後 4~8 時間では、HCTZ 群及び併用群の尿量は溶媒群と同程度に戻ったが、HCTZ 群の Na^+ 及び Cl^- 濃度は有意に増加し、併用群でも Na^+ 及び Cl^- 濃度の増加傾向が認められた。投与後 8~24 時間では、HCTZ 群及び併用群において尿量及び電解質濃度に、有意な変化は認められなかった。また、投与後 0~24 時間では、HCTZ 群で尿量の増加傾向及び電解質濃度の有意な増加が認められ、併用群で尿量及び Cl^- 濃度の有意な増加、並びに Na^+ 及び K^+ 濃度の増加傾向が認められた。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

高濃度テルミサルタンは、摘出イヌプルキンエ線維において、心筋活動電位の持続時間を延長することから (テルミサルタンカプセル申請概要 (以下、既承認時資料) ホ項参照)、テルミサルタンと HCTZ の併用が摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に及ぼす影響を検討した。

1) 摘出イヌプルキンエ線維の心筋活動電位に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1)

4 頭の雄性イヌ (体重 10.70~12.80kg) から得られたプルキンエ線維 6 標本ずつを用いて検討した。テルミサルタンは 10^{-5}M 以上の濃度で有意に活動電位持続時間を延長したが、HCTZ (10^{-5}M 及び $3\times 10^{-5}\text{M}$) の併用はテルミサルタンの活動電位持続時間延長作用を増強しなかった。T80/H12.5mg を日本人健康成人に経口投与したときのテルミサルタン及び HCTZ の平均最高血漿中濃度 (以下、 C_{max}) はそれぞれ 744ng/mL ($1.4\times 10^{-6}\text{M}$) 及び 97.5ng/mL ($0.33\times 10^{-6}\text{M}$) であり (CTD2.7.1.4)、両薬剤の蛋白結合率 (それぞれ 99% 以上及び 58%) を考慮すると (既承認時資料へ項参照)、両薬剤の非結合型血中濃度はそれぞれ $1.4\times 10^{-8}\text{M}$ 以下及び $1.4\times 10^{-7}\text{M}$ と推定されることから、有意な活動電位持続時間の延長が認められたテルミサルタン (10^{-5}M) 及び HCTZ (10^{-5}M) の濃度は、T80/H12.5mg 投与時の非結合型血中

濃度のそれぞれ約 700 倍及び 70 倍と考えられると申請者は説明した。

(4) 薬力学的相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、SHR におけるテルミサルタン投与量 (3mg/kg)、HCTZ 投与量 (10mg/kg) 及び両薬剤の投与比率の妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。テルミサルタン 3mg/kg の連続経口投与は、SHR 及び腎血管性高血圧ラットにおいて顕著な降圧作用を示した。また、テルミサルタン 3 及び 10mg/kg の単回経口投与は、Na 欠乏カニクイザルにおいて顕著な降圧作用を示したが、両用量に降圧作用の差は認められず、更に十分量のエナラプリラート (ACE 阻害薬エナラプリルの活性代謝物) を追加静脈内投与してもテルミサルタンの最大効果以上の降圧作用は観察されなかった (既承認時資料ホ項参照)。以上から、テルミサルタン 3mg/kg は、ほぼ最大の効果を示す用量であると考えられた。一方、HCTZ の降圧作用は非臨床試験において 3~100mg/kg の用量で検討されている (Huang XH et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 46: 863-869, 2005、Chan PS et al. *Federation Proc.* 43: 1346-1350, 1984、Inada Y et al. *Jpn J Pharmacol.* 47: 311-322, 1988、Webb RL et al. *Am J Hypertens.* 11: 59-65, 1998) が、高血圧モデルや投与方法の違いにより、降圧作用にばらつきが認められている。HCTZ の臨床用量 (25~200mg) を体重比用量に換算すると 0.5~4mg/kg となることから、動物モデルにおける HCTZ の降圧作用は、ヒトに投与した場合に比し弱いと考えられる。また、げっ歯類において、HCTZ 10mg/kg は有意な利尿作用を示すが、HCTZ 単独投与では降圧作用はほとんど認められていない (Wada T et al. *Hypertens Res.* 19: 247-254, 1996、Inada Y et al. *Arzneim-Forsch.* 28: 1105-1111, 1978)。以上から、本試験における両薬剤の投与比率は、臨床における配合比率とは異なっているが、本試験の目的はテルミサルタンの降圧作用が HCTZ の併用時の RAS の活性化によって増強されるか否かを薬理的に検討することであるため、本試験で用いた投与量は妥当であったと考える。

機構は、SHR におけるテルミサルタンと HCTZ 併用投与時の心拍数増加の機序について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。テルミサルタンの単独投与では心拍数に影響はなかったが、テルミサルタンと HCTZ を併用投与した場合には、テルミサルタンの単独投与に比し速やかに血圧を低下させたため、代償的な交感神経系の亢進によって反射性に心拍数が増加したと考える。しかし、この心拍数の増加は投与後速やかに消失しており、可逆的反応と考えられる。また、国内の臨床試験においては頻脈が観察されていないことから、特に臨床上問題にならないと考える。なお、このような心拍数の増加は、バルサルタンと HCTZ の併用によっても報告されている (Webb RL et al. *Am J Hypertens.* 11: 59-65, 1998)。

機構は、SHR において 0~24 時間の尿量では、併用群のみで有意な増加が認められた理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。投与後 8~24 時間で、いずれの群においても溶媒群に対する有意差は認められなかったものの、HCTZ 群と比較して併用群の尿量が多かったことが投与後 0~24 時間の尿量の差に影響したと考えられる。併用群において 8~24 時間の尿量が多かった原因は明らかでないが、HCTZ 群においても尿量は増加傾向にあり、併用群でみられた尿量の増加

は投与後 0～4 時間で認められた HCTZ の利尿作用に起因する可能性が高いと考えられる。

機構は、効力を裏付ける試験において検討されたテルミサルタンと HCTZ の用量比は、本剤の用量比とは異なるものの、その理由についての申請者の説明は妥当なものであり、提出された資料において、両薬剤の併用により降圧効果が増強することが示されていると考える。また、テルミサルタンと HCTZ の併用による心拍数増加は生理的変化と考えられ、安全性薬理試験において認められたテルミサルタンの心筋活動電位の延長作用についても HCTZ の併用により影響を受けていない。以上を踏まえると、HCTZ 群と併用群で尿量に差が認められた理由は不明確であるものの、臨床上特に問題となるような安全性上の懸念が両薬剤の併用により生じるとは考え難く、提出された資料より、テルミサルタンと HCTZ の併用による薬理的な有用性は推察できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) ラットにおける相互作用試験 (添付資料 4.2.2.2-1)

雄性ラット (n=5) にテルミサルタン 3mg/kg 及び HCTZ 10mg/kg を単独又は併用単回経口投与した。テルミサルタン単独及び HCTZ と併用投与したとき、テルミサルタンはそれぞれ 5.2 (平均値、以下同様) 及び 3.6 時間後に C_{max} (それぞれ 94.71 及び 113.0ng/mL) に達し、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、 AUC_{0-24h}) はそれぞれ 1,069 及び 1,389ng·h/mL、半減期 (以下、 $t_{1/2}$) はそれぞれ 5.4 及び 10.5 時間であった。テルミサルタン単独投与時と併用投与時の血漿中濃度は、投与 24 時間後の値を除いた推移では顕著な差は認められなかった。一方、HCTZ 単独及びテルミサルタンと併用投与したとき、HCTZ はそれぞれ 1.8 及び 1.6 時間後に C_{max} (それぞれ 1,259 及び 1,239ng/mL) に達し、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 3,933 及び 3,604ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.8 及び 4.9 時間であり、HCTZ の血漿中濃度推移は、単独投与時と併用投与時で類似していた。

2) イヌにおける相互作用試験 (添付資料 4.2.2.2-2)

雌雄イヌ (雄 : n=2、雌 : n=2) に HCTZ 0.3mg/kg 単独及びテルミサルタン 1mg/kg と HCTZ 0.3mg/kg を併用単回経口投与したとき、HCTZ はそれぞれ 1.5 (平均値、以下同様) 及び 1.3 時間で C_{max} (81.76 及び 72.06ng/mL) に達し、 AUC_{0-7h} はそれぞれ 244.6 及び 239.4ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.6 及び 2.0 時間であった。

3) ラット 26 週間経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

雌雄ラット (雄 : n=20～30、雌 : n=20～30) にテルミサルタン及び HCTZ を 50/0 (テルミサルタン、HCTZ の順、以下同様)、50/7.8 及び 50/15.6 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したとき、26 週目のテルミサルタンの C_{max} (幾何平均値、以下同様) はそれぞれ 26,860、26,080 及び 16,650ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 92,330、73,820 及び 62,240ng·h/mL であった。また、テルミサルタン及び HCTZ を 1 日 0/15.6 及び 50/15.6 mg/kg の用量で 26 週間経口投与したとき、26 週目の HCTZ の C_{max} はそれぞれ 1,282 及び 1,652ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 2,059 及び 2,722ng·h/mL であった。

4) イヌ 26 週間経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2-12)

雌雄イヌ (雄: n=4、雌: n=4) にテルミサルタン及び HCTZ を 4/0、4/0.63 及び 4/1.25 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したとき、26 週目のテルミサルタンの C_{max} (平均値、以下同様) はそれぞれ 577/637 (雄/雌、以下同様)、270/769 及び 577/643 ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 2,725/3,631、1,707/3,615 及び 2,253/4,952 ng·h/mL であった。また、テルミサルタン及び HCTZ を 0/1.25 及び 4/1.25 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したとき、26 週目の HCTZ の C_{max} はそれぞれ 519/715 及び 563/643 ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 1,431/2,325 及び 2,212/2,064 ng·h/mL であった。

(2) 分布

新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝 (添付資料 4.2.2.4-1)

本申請に当たり、ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた *in vitro* 試験が実施された。(「4. (ii) <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」参照)

(4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、分布及び排泄に関して新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったことの妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。テルミサルタンは、主に胆汁を介して糞中に排泄され、代謝クリアランスはグルクロン酸抱合に依存すると考えられている (既承認時資料へ項)。一方、HCTZ は生体内でほとんど代謝を受けず、主に未変化体として尿中に排泄されることが報告されている (Beermann B et al. *Clin Pharmacol Ther* 19: 531-537, 1976)。したがって、両薬剤が相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。また、ラット及びイヌにおけるテルミサルタンと HCTZ の薬物相互作用試験 (上記「(1) 吸収」参照)、並びにヒトの肝及び腎ミクロソームを用いたテルミサルタンと HCTZ の *in vitro* 薬物相互作用試験及び海外薬物相互作用試験 (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び (2) 健康成人における薬物動態」参照) において、顕著な薬物動態の相互作用は認められなかった。

以上より、テルミサルタンと HCTZ の併用時の薬物動態は各薬剤の単独投与時と同様であると考えられ、本剤の承認申請に当たり、分布及び排泄に関して新たな非臨床試験を実施しなかった。

機構は、ラットにおける薬物相互作用試験において、テルミサルタンの投与 24 時間後の血漿中濃度に、単独投与時と併用投与時で差がみられ、テルミサルタンの $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24h} もテルミサルタン単独投与時と比較して HCTZ 併用投与時に増加傾向が認められていることから、テルミサルタンと HCTZ の薬物相互作用について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおける薬物相互作用試験において、テルミサルタンの投与 24 時間後の血漿中濃度は単独投与時より併用投与時で高い傾向が認められているが、

HCTZ との併用投与時のテルミサルタンの $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24h} がテルミサルタン単独投与時と比較して増加傾向が認められた理由として、当該試験の例数が 5 例と少なかったこと、採血ポイントが 5 点と限られていたこと及び個体間変動が要因として含まれることが考えられた。一方、ラット 26 週間経口投与試験においては、テルミサルタンの血漿中濃度推移は、個体間差が大きいため、各群の推移は重なり、特に消失相における血漿中濃度推移に違いは認められなかった。また、HCTZ 併用投与時のテルミサルタンの AUC は、テルミサルタン単独投与時よりも低下しており、ラットの薬物相互作用試験とは異なる傾向を示した（上記「(1) 吸収」参照）。ラットにおける薬物相互作用試験では、HCTZ の併用によりテルミサルタンの消失相及び AUC に増加傾向が示されたものの、投与 24 時間後の値を除けば血漿中濃度推移に顕著な違いは認められなかったこと、ラット 26 週間経口反復投与試験ではテルミサルタンの消失相の血漿中濃度はテルミサルタン単独投与と HCTZ の併用投与で類似しており、併用投与による AUC の増加傾向は認められなかったことから、HCTZ がテルミサルタンの薬物動態に与える影響はほとんどないと考えられた。

機構は、テルミサルタンと HCTZ の併用による薬物相互作用については、単独投与時と併用投与時のテルミサルタン及び HCTZ の薬物動態パラメータに違いがみられたものの、試験間で必ずしも同様の傾向が認められていないこと、個体間差を踏まえれば、著しい違いではないこと、血漿中濃度推移は類似していたこと等から、臨床上問題となるような薬物相互作用は示唆されていないと判断した。また、テルミサルタンと HCTZ 併用投与時の分布及び排泄プロファイルが、非臨床試験成績により明らかにされていないことについては、上述したように両薬剤間で大きな薬物相互作用はないと考えられること、並びにテルミサルタン単剤の非臨床試験成績及び HCTZ の排泄に関する報告から各単剤の代謝及び排泄等の情報が得られていることから、本申請に当たり分布及び排泄に関して新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったことは了承できる。なお、両薬剤の薬物相互作用については、臨床の項において、引き続き検討したい（「4. (ii) <審査の概要>」参照）。

(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、新たに単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験に関する資料が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) げっ歯類による単回経口投与毒性評価（添付資料 4.2.3.1-3、5）

マウス及びラットにテルミサルタン及び HCTZ を 2,000/625 mg/kg の用量で単回経口投与した。いずれの動物種においても、一般状態、体重及び剖検に特記すべき所見は認められず、概略の致死量は雌雄とも 2,000/625 mg/kg 以上と判断された。

2) げっ歯類による単回静脈内投与毒性評価（添付資料 4.2.3.1-4、6）

マウスにテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、100/31.25、150/46.875、200/62.5 及び 250/78.125 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。150/46.875 mg/kg 以上の群で雌雄ともに死亡がみられ、概略の致死量は雌雄とも 100/31.25～150/46.875 mg/kg と判断された。また、ラットにテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、150/46.875、200/62.5 及び 250/78.125 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。200/62.5 mg/kg 群以上で雌雄ともに死亡が認められ、概略の致死量は雌雄とも 150/46.875

～200/62.5 mg/kg と判断された。

3) 非げっ歯類による単回経口投与の毒性評価 (参考資料) (添付資料 4.2.3.2-11)

当初、イヌにテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、1.6/0.25、24/7.5、48/7.5 及び 48/0 mg/kg/日の用量で 8 週間経口投与する計画とされたが、24/7.5 及び 48/7.5 mg/kg/日の両群を投与 2 週目の状態悪化により全例切迫屠殺したため、新たに 12/1.9 mg/kg/日群を設けた。しかし、12/1.9 mg/kg/日群においても毒性が強く発現したため、投与 29 日目からは 6/1 mg/kg/日に投与量を下げて投与した。これに併せて 48/0 mg/kg/日群は 12/0 mg/kg/日に、更に 6/0 mg/kg/日に変更して投与した。また、対照群 (0/0 mg/kg/日群) には試験開始後 29 日目から 3/0.5 mg/kg/日に変更して投与した。

1.6/0.25 mg/kg/日以上群で初回投与直後から軽度の強膜充血が認められた。24/7.5 mg/kg/日群と 48/7.5 mg/kg/日群では投与 2 日目以降に摂餌量の減少と血圧低下が観察され、投与 2 週目以降には一般状態の悪化及び体重減少がみられた。投与 10 日目あるいは投与 12 日目には瀕死状態となったため全例を切迫屠殺した。12/1.9 mg/kg/日より 6/1 mg/kg/日に変更した群、及び 48/0 mg/kg/日より 12/0 mg/kg/日、更に 6/0 mg/kg/日に変更した群では強膜充血、血圧低下、赤血球減少、ヘマトクリット値減少及びヘモグロビン値減少がみられた。病理組織学変化としては、切迫屠殺例を含む全例に、腎糸球体の肥大及び尿細管の拡張が認められ、これらは投与に関連した変化と考えられた。

以上より、イヌ 8 週間経口投与用量設定試験結果に基づいて単回経口投与を想定すると、単回投与による概略の致死量は 48/7.5 mg/kg 近辺と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 26 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

ラットにテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、0.1/0.03、4/1.25、50/7.8、50/15.6、50/0 及び 0/15.6 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与し、0/0 及び 50/15.6 mg/kg/日群には 8 週間の回復期間を設定した。体重増加量の抑制が 4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群及び 50/0 mg/kg/日群の雄でみられ、摂餌量の低値がテルミサルタン 50mg/kg/日の 3 群 (50/7.8、50/15.6 及び 50/0 mg/kg/日) の雄で、摂水量の高値がテルミサルタン 50mg/kg/日の 3 群の雌雄 (50/0 mg/kg/日群の雌を除く) でみられた。血圧の低下は 4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群及び 50/0 mg/kg/日群で認められた。尿量は 4/1.25 mg/kg/日群及び 0/15.6 mg/kg/日群で高値を示したが、テルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群の雄及び 50/15.6 mg/kg/日群の雌では低値を示した。尿比重に関しては、テルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群では高値を示し、0/15.6 mg/kg/日群の雌では低値を示した。血液学的検査では、赤血球系検査値 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) の低値が 4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群及びテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群の雄でみられ、プロトロンビン時間の短縮がテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群で認められた。血液生化学的検査では、総コレステロールの高値がテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群 (50mg/kg/日群の雌を除く) でみられた。総グリセロールの低値は 4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群及び 50/0 mg/kg/日群の雄でみられた。血中尿素窒素 (以下、BUN) の高値は 4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群及び 50/0 mg/kg/日群の雌雄及び 0/15.6 mg/kg/日群の雄でみられた。クレアチニンの高値はテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群でみられた。総蛋白の低値は、4/1.25 mg/kg/日以上群の併用群並びに 50/0

及び 0/15.6 mg/kg/日群でみられた。K の高値が 4/1.25 mg/kg/日以上の併用群及び 50/0 mg/kg/日群でみられた。4/1.25 及び 0/15.6 mg/kg/日群においてマグネシウム（以下、Mg）の低値が認められたが、テルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群では Mg の高値がみられた。無機リンに関しては 50/7.8 及び 50/15.6 mg/kg/日群では高値を示し、50/0 mg/kg/日群では投与初期に低値を示したが、投与終了時には高値を示した。器官重量では 4/1.25 mg/kg/日以上の併用群及び 50/0 mg/kg/日群で腎臓重量の高値及び心臓重量、雄の肝臓及び脾臓重量の低値がみられた。副腎重量はテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群及び 0/15.6 mg/kg/日群の雄で高値を示し、50/7.8 及び 50/0 mg/kg/日群の雌は低値を示した。テルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群の雄で胸腺及び甲状腺重量の低値がみられ、50/15.6 mg/kg/日群では雌の甲状腺も低値を示した。剖検所見では胃粘膜の損傷（退色及び沈着）が 4/1.25 mg/kg/日群の雌雄及びテルミサルタン 50mg/kg/日投与の 3 群の雄でみられた。病理組織学的検査では胃粘膜の炎症、びらん及び潰瘍が 4/1.25 mg/kg/日以上以上の併用群でみられ、50/7.8 及び 50/15.6 mg/kg/日群では 50/0 mg/kg/日群に比べて頻度が増加した。腎臓では腎糸球体及び尿細管の変化が 4/1.25 mg/kg/日以上以上の併用群及び 50/0 mg/kg/日群でみられた。8 週間回復期間終了時には尿細管での変化を除き、上記の変化は回復した。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1/0.03 mg/kg/日と判断された。

2) イヌ 26 週間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.-12）

イヌにテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、0.25/0.08、1/0.31、4/0.63、4/1.25、4/0 及び 0/1.25 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与した。4/1.25 mg/kg/日群の雄 1 匹（投与 40 日）、雌 1 匹（投与 180 日）を状態悪化のため切迫屠殺した。4/0.63 mg/kg/日群の雌及び 4/1.25 mg/kg/日群では自発運動低下がみられ、4/1.25 mg/kg/日群では脱水症状及び薬物投与に起因すると考えられる嘔吐物/糞中の潜血が確認された。摂餌量の低下を伴う体重増加量の抑制が 4/0.63 及び 4/0 mg/kg/日群の雌及び 4/1.25 mg/kg/日群の雄でみられた。薬物投与による血圧低下が全てのテルミサルタン投与群でみられたが、用量増加に応じた変化ではなかった。血液学的検査では、赤血球系検査値の低値が全てのテルミサルタン投与群でみられたが、4/0 mg/kg/日群と 4/1.25 mg/kg/日群との間で差は認められなかった。血液生化学的検査では、1/0.31 mg/kg/日以上以上の併用群及び 4/0 mg/kg/日群において BUN 及び Mg の高値が、4/0.63 mg/kg/日以上以上の併用群及び 4/0 mg/kg/日群においてクレアチニンの高値がみられたが、HCTZ の投与はこれらの変化を増強していた。特に 4/1.25 mg/kg/日における尿毒症が、2 匹の切迫屠殺の原因と考えられた。血漿中レニン活性の高値が全てのテルミサルタン投与群でみられたが、用量に応じた変化ではなかった。病理組織学的検査では、腎糸球体の肥大及び過形成が 1/0.31 mg/kg/日以上以上の併用群及び 4/0 mg/kg/日群でみられ、テルミサルタンの薬理学的作用により生じた変化と考えられた。尿細管の拡張がテルミサルタンの 4mg/kg/日投与の 3 群でみられ、4/1.25 mg/kg/日群の雌雄各 1 匹の切迫屠殺動物では、尿細管の変性が認められた。切迫屠殺動物では尿毒症によると考えられる消化管の障害（びらん及び潰瘍）がみられた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.25/0.08 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、テルミサルタン（既承認時資料ニ項参照）及び HCTZ（PDR Physicians Desk

Reference, Medical Economics Company, Inc., 2003) それぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及び HCTZ のいずれにおいても遺伝毒性を示す報告が認められていないことから、新たな遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

がん原性試験は、テルミサルタン（既承認時資料二項参照）及び HCTZ（Bucher JR et al. *J Appl Toxicol* 10: 359-367, 1990）それぞれ単独で実施されており、テルミサルタン及び HCTZ のいずれにおいても、ヒトでの発がん性を示す報告が認められていないことから、新たながん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験（添付資料 4.2.3.5.2-4）

ラット胚・胎児発生に関する試験が実施され、妊娠ラットの妊娠 7~16 日（交尾日を妊娠 1 日とする）にテルミサルタン及び HCTZ を 0/0、3.2/1、15/4.7、50/15.6、0/15.6 mg/kg/日の用量で 10 日間経口投与した。母動物に対しては 3.2/1 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられ、15/4.7 mg/kg/日以上で摂餌量の減少がみられたが、平均体重の差は対照群と比べていずれも 5%以内であり、体重増加抑制の毒性学的意義は低いと判断された。HCTZ による影響は認められなかった。胎児に対しては、胚致死作用、発育抑制作用及び催奇形性はいずれの投薬群でも認められなかった。

以上より、母動物に対する無毒性量は 3.2/1 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 50/15.6 mg/kg/日と判断された。

(6) 代謝物及び類縁物質の毒性試験（参考資料）（添付資料 4.2.3.7.5-1、2）

本剤中の原薬テルミサルタン中に含まれる不純物については、化合物 II（中間体）及び化合物 V（副生成物）の原薬における規格がそれぞれ ■%以下に設定されている。これらの不純物については、既存の毒性試験及び臨床試験において規格値までの安全性は確認できているものと判断された。また、HCTZ の不純物（出発原料、分解生成物）であり、代謝物である ACB-disamide については、製剤での規格が ■%以下に設定されている（「2.<審査の概要> (1) 類縁物質の規格について」参照）。ACB-disamide はヒト代謝物であり、HCTZ 単剤が広く臨床現場で使用されていること、本剤の HCTZ 配合量は HCTZ 単剤の用量よりも低いこと、ACB-disamide の毒性は既に評価されている（Lund A et al. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 15: 300-306, 1959）ことから、本剤の不純物の安全性評価を目的とした試験は実施されていない。

<審査の概要>

機構は、実施された毒性試験において、併用群にテルミサルタン及び HCTZ それぞれ単剤での毒性を上回る毒性が認められなかったことから、併用による新たな毒性及び毒性学的に問題となる相互作用が現れる可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

国内用量比検討試験では海外製剤 T40mg 錠及び T80mg 錠並びに H12.5mg 錠（T40mg 錠及び T80mg 錠については海外市販製剤）が使用されたことから、これらの製剤の併用時と本剤の BE 試験成績が、申請時に提出された。

(1) 製剤間での BE

1) 本剤 T40/H12.5mg 錠と T40mg 錠及び H12.5mg 錠併用（以下、T40mg+H12.5mg）（海外製剤）の BE 試験（添付資料 5.3.1.2-1）

日本人健康成人男性 30 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー法により本剤 T40/H12.5mg 又は T40mg+H12.5mg（海外製剤）が空腹時に単回経口投与された（休薬期間：14 日以上）。

テルミサルタン及び HCTZ の C_{max} 及び投与後最終測定可能時間までの濃度曲線下面積（以下、 AUC_{0-tz} ）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.895（0.802-1.000）及び 0.988（0.933-1.047）、HCTZ ではそれぞれ 0.891（0.836-0.949）及び 0.945（0.900-0.991）であり、生物学的に同等であると判断された。

2) 本剤 T80/H12.5mg 錠と T80mg+H12.5mg（海外製剤）の BE 試験（添付資料 5.3.1.2-2）

日本人健康成人男性 36 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバーにより本剤 T80/H12.5mg 又は T80mg+H12.5mg（海外製剤）が空腹時に単回経口投与された（休薬期間：14 日以上）。

テルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.143（0.963-1.357）及び 1.084（1.019-1.154）、HCTZ ではそれぞれ 0.929（0.875-0.987）及び 0.974（0.936-1.014）であり、HCTZ に関しては生物学的に同等であると判断されたが、テルミサルタンに関しては、 C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が生物学的に同等であると判断される基準の範囲（1.25）を上回った。

3) 本剤 T80/H12.5mg 錠と T80mg+H12.5mg（海外製剤）の BE 試験Ⅱ（添付資料 5.3.1.2-3）

日本人健康成人男性 68 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー法により本剤 T80/H12.5mg 又は T80mg+H12.5mg（海外製剤）が空腹時に単回経口投与された（各休薬期間：14 日以上）。第 1 期で 68 例、第 2 期で 66 例、第 3 期で 65 例、第 4 期で 64 例が各投与期を完了し、薬物動態が評価された。なお、上記 2) の試験でテルミサルタンの BE が示されなかった原因として、個体内変動が大きいことが考えられたため、テルミサルタンに関しては 4 期のデータを用いて BE が評価され、HCTZ については最初の 2 期のみデータで BE が評価された。

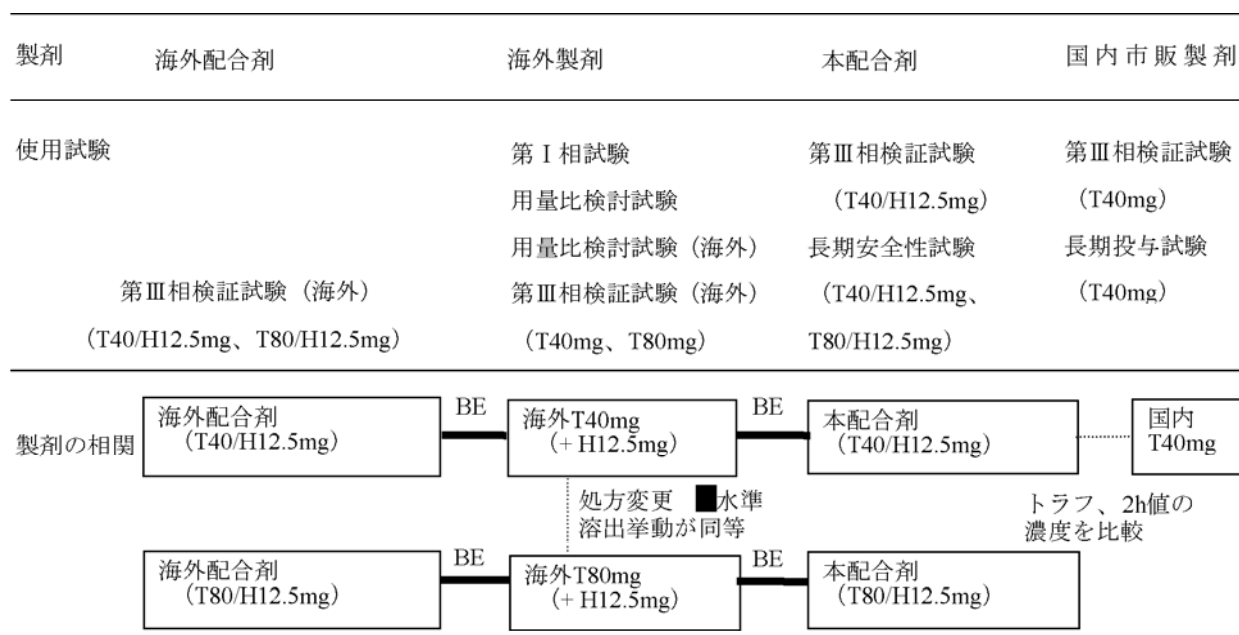
テルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.008（0.919-1.105）及び 0.990（0.960-1.022）、HCTZ ではそれぞれ 0.911（0.872-0.951）及び 0.959（0.928-0.990）であり、生物学的に同等であると判断された。

<審査の概要>

(1) 臨床試験で使用された製剤間のテルミサルタンの BE について

機構は、テルミサルタン製剤（錠剤）の国内市販製剤と海外市販製剤の処方変更水準を、「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」（以下、経口固形製剤の処方変更ガイドライン、平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）に基づき示すとともに、申請パッケージに含まれる主な臨床試験で使用された製剤の BE について、相関図を用いて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請データパッケージに含まれている主な臨床試験で使用された製剤の BE の相関を下図に示す。



図：主な臨床試験で使用された製剤の BE の相関図

国内第 I 相試験及び国内用量比検討試験は、海外臨床試験成績と比較することを目的としたため、海外市販製剤 (T40mg 錠及び T80mg 錠) が用いられ、本剤 T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠と海外製剤 T40mg+H12.5mg 及び T80mg+H12.5mg の BE をそれぞれ確認している。なお、海外市販製剤 T40mg 錠と T80mg 錠の処方、処方成分の組成比が同一で、国内の「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 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号) に基づくと処方変更水準は ■水準であり、安定性試験の溶出試験において両剤の溶出挙動は同等と考えられた。一方、テルミサルタン国内市販製剤と海外市販製剤の処方変更水準は、経口固形製剤の処方変更ガイドラインに基づく ■水準であるが、国内第 III 相検証試験において、国内市販製剤 (T40mg 錠) と本剤 (T40/H12.5mg 錠) でテルミサルタンの曝露レベルに大きな違いがないことが確認され、海外市販製剤 T40mg 錠と T80mg 錠は同等の溶出挙動を示すことから、国内市販製剤 (T40mg 錠及び T40mg 錠を 2 錠) と海外市販製剤 (T40mg 錠及び T80mg 錠) においてもテルミサルタンの曝露に大きな違いはないと考えられる。

機構は、国内第 III 相検証試験において、国内市販製剤 T40mg 錠に対する本剤 T40/H12.5mg 錠の降圧効果の増強が認められたことから、本邦においてテルミサルタン 40mg が投与されている患者が、本剤 T40/H12.5mg に切り替えて投与された場合の有効性及び安全性は説明可能であると考えられる。しかしながら、本邦でテルミサルタン 80mg (国内市販製剤 T40mg 錠 2 錠) が投与されている患者が、本剤 T80/H12.5mg に切り替えて投与された場合の有効性及び安全性については、国内用量比検討試験成績から説明する必要があることから、国内用量比検討試験で使用された海外市販製剤と、実際の国内の医療現場で本剤に切り替えられて使用される国内市販製剤との間の BE を示す必要があると考え、BE 試験を実施することの必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤と国内市販製剤、並びに海外市販製剤と国内市販製剤との BE 試験は実施していないものの、上述したように、いずれの製剤間でもテルミサルタンの曝露に大きな違いはないと考えられ、また、国内市販製剤 T40mg 錠を投与されていた患者が、本剤 (T40/H12.5mg 錠又は T80/H12.5mg 錠) に切り替えて投与された場合の有効性と安全性が国内第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験において確認されていることから、テルミサルタンの海外市販製剤と国内市販製剤の BE を示さなくとも、本剤の切り替え時の有効性及び安全性が説明できるものとする。

機構は、以下のように考える。国内用量比検討試験において国内市販製剤が使用されず、海外市販製剤 (T40mg 錠及び T80mg 錠) が使用されたことは、当該試験が海外臨床試験成績との比較を目的としたことから、ある程度理解できるが、海外市販製剤と国内市販製剤の BE についての申請者の説明は、複数の過程が存在する上に、本剤と国内市販製剤、並びに海外市販製剤と国内市販製剤との BE は示されていない。国内市販製剤 T40mg 錠と海外市販製剤 T40mg 錠及び T80mg 錠の BE、あるいは国内市販製剤 T40mg 錠と本剤 T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠の BE が示されていない場合、国内用量比検討試験において認められた海外市販製剤 T80mg 錠と海外製剤 T80mg+H12.5mg の関係が、国内市販製剤 T40mg 錠 2 錠と本剤 T80/H12.5mg 錠の間でも同様に認められるかどうか不明確であり、本邦でテルミサルタン 80mg (国内市販製剤 T40mg 錠 2 錠) を投与されている患者が、本剤 T80/H12.5mg 錠に切り替えて投与された場合の有効性及び安全性について臨床試験成績から説明することは困難である。

以上より、機構は、国内市販製剤 T40mg 錠、海外市販製剤 T40mg 錠及び T80mg 錠、並びに本剤 T40/H12.5mg 錠及び T80/H12.5mg 錠の製剤間のテルミサルタンの BE を示すために、最低限必要と考えられる試験を実施するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、日本人健康成人男性 64 例を対象に、国内市販製剤 T40mg (2 錠) と本剤 T80/H12.5mg の BE を確認することを目的とした 2 群 4 期クロスオーバー試験 (休薬期間：14 日以上) を実施すると回答した。

機構は、回答を了承した。なお、結果については審査報告 (2) で検討する。

(2) 食事の影響について

本剤の生物薬剤学に関する検討のうち、申請時において、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する臨床試験は実施されていなかったが、その妥当性について、申請者は以下のように説明した。テルミサルタンについては、本剤と生物学的に同等な海外市販製剤単剤の処方を用いて、40mg から本邦での承認用量を超える 160mg までの用量範囲で食事の影響試験が外国人健康成人を対象に実施されており、その結果、吸収速度並びに吸収量が低下する点は、日本人健康成人のカプセル剤で得られた結果と同様であること (既承認時資料へ項参照)、食後投与による曝露の低下はテルミサルタンの有効性に有意な差を与えず、安全性に一定の傾向を示さなかったこと (既承認時資料ト項参照)、HCTZ とテルミサルタンの間には薬物動態の相互作用が認められないこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 海外薬物相互作用試験」参照) から、本剤における食事の影響は、テルミサルタン単剤投与時の試験成績から十分に推察できるものであり、追加の食事の影響試験の実施の必要性はないと考えた。また、HCTZ については、臨床的に意味のある食事の影響は報告されていないことから、最終製剤を用いた食事の影響試験を実施する必要はないと考えた。

機構は、①本剤は HCTZ が配合された新しい製剤であり、製剤的な特徴を含めた製剤全体に対する食事の影響を確認する必要があること、②日本人を対象としたテルミサルタン単剤の食事の影響試験はカプセル剤を用いて実施されていること、③テルミサルタンの薬物動態は非線形であり、食事の影響を受けることが示されており、カプセル剤と本剤の BE は検討されていないこと、④HCTZ 12.5mg の薬物動態に対する食事の影響について検討されたデータがないこと等を踏まえ、日本人を対象に最終製剤を用いた食事の影響試験を実施するよう求めた。

申請者は、上記①～④の機構の指摘を踏まえ、日本人健康成人男性 32 例（1 群 8 例）を対象に、本剤の最終製剤 T40/H12.5mg 又は T80/H12.5mg を空腹時及び食後に単回投与する 4 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：10 日以上）を実施すると回答した。

機構は、回答を了承した。なお、結果については審査報告（2）で検討する。

（ii）臨床薬理の概要

<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) ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた検討（添付資料 4.2.2.4-1）

ヒト肝及び腎ミクロソームを用いて、テルミサルタンのグルクロン酸抱合に与える HCTZ の影響が検討された。HCTZ 1～100 μ M 添加したときのテルミサルタン 100 μ M のグルクロン酸抱合率（% of control）は、肝ミクロソームで 85.4～100.0%、腎ミクロソームで 90.1～99.4% であり、HCTZ は臨床治療濃度域（0.17～0.5 μ M）ではテルミサルタンの代謝クリアランスに影響しないと考えられた。

（2）健康成人における薬物動態

1) 国内単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 10 例を対象に、T40mg+H12.5mg（海外製剤）又は T80mg+H12.5mg（海外製剤）が空腹時に単回投与された。

T40mg+H12.5mg 群及び T80mg+H12.5mg 群のテルミサルタンの AUC_{0-24h} はそれぞれ 821 ± 464 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び $2,020 \pm 974 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は 108 ± 76.8 及び $493 \pm 205 \text{ ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 21.1 ± 9.08 及び 21.1 ± 8.81 時間であった。 C_{max} はテルミサルタンの用量比以上に増加する傾向がみられた。一方、T40mg+H12.5mg 群及び T80mg+H12.5mg 群の HCTZ の AUC_{0-24h} はそれぞれ 472 ± 83.5 及び $503 \pm 72.3 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は 73.6 ± 22.5 及び $81.9 \pm 20.0 \text{ ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 11.1 ± 2.27 及び 8.73 ± 0.877 時間であった。HCTZ の平均尿中排泄率は投与量の約 80～90% であった。

2) 国内反復投与試験（添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 10 例を対象に、T80mg+H12.5mg（海外製剤）が空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復投与された。投与 1 及び 7 日目の AUC 及び C_{max} から算出したテルミサルタン蓄積率は、それぞれ 1.34 ± 0.423 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 1.50 ± 0.783 であった。また、投与 1 及び 7 日目の AUC 及び C_{max} から算出した HCTZ 蓄積率は、それぞれ 1.11 ± 0.197 及び 1.10 ± 0.286 であった。

3) 海外薬物相互作用試験（添付資料 5.3.3.4-1）

外国人健康成人 14 例を対象に、T160mg 及び H25mg（海外製剤）の単独又は併用を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復投与する 3 処置 3 期クロスオーバー試験（休薬期間：14 日間）が実施された。なお、第 1 期 H25mg 投与終了後に 1 例、第 1 期 T160mg 初回投与後に 1 例が治験を中止された。

投与 7 日目における T160mg 及び T160mg+H25mg 投与時のテルミサルタンの血漿中濃度の C_{max} はそれぞれ 2,093.0 [102.3%] 及び 2,052.9 [101.2%] ng/mL（平均値 [変動係数（以下、CV）]、以下同様）、 AUC_{0-24h} は 4,202.7 [89.0%] 及び 4,464.0 [89.4%] ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 22.3 [29.3%] 及び 22.0 [40.1%] 時間であった。一方、H25mg 及び T160mg+H25mg 投与時の HCTZ の血漿中濃度の C_{max} は 170.0 [26.4%] 及び 159.6 [30.3%] ng/mL、 AUC_{0-24h} は 1,130.2 [19.9%] 及び 1,095.2 [30.1%] ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.5 [16.9%] 及び 10.0 [18.6%] 時間であった。

投与 7 日目の T160mg 群に対する T160mg+H25mg 群における AUC_{0-24h} の調整幾何平均値（個体間差、投与時期及び投与群の影響を調整して算出した幾何平均値）の比は、1.072（90%信頼区間：0.955-1.203、以下同様）であったが、 C_{max} の調整幾何平均値の比は、107.3（0.808-1.353）であった。一方、投与 7 日目の H25mg 群に対する T160mg+H25mg 群における AUC_{0-24h} の調整平均値（個体間差、投与時期及び投与群の影響を調整して算出した平均値）の比は、0.947（0.884-1.009）であり、 C_{max} の調整平均値の比は、0.906（0.823-0.989）であった。

(3) 患者における薬物動態

1) 日本人高血圧症患者への単剤及び配合剤反復投与時の薬物動態（添付資料 5.3.5.1-2）

日本人本態性高血圧症患者 208 例を対象に、国内市販製剤 T40mg が 1 日 1 回 4 週間反復投与され（非盲検適格性判定期）、その後引き続き国内市販製剤 T40mg 又は本剤 T40/H12.5mg が 1 日 1 回 8 週間反復投与された（二重盲検治療期）。非盲検適格性判定期では同意の取得できた 97 例について、二重盲検治療期では T40mg 群で 48 例及び T40/H12.5mg 群で 49 例についてテルミサルタンの血漿中濃度が測定された。

T40mg 及び T40/H12.5mg（二重盲検治療期）の最終投与日の投与前の血漿中濃度は、それぞれ 64.6 ± 66.6 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 64.2 ± 63.1 ng/mL であり、投与 2 時間後の血漿中濃度は、 230 ± 152 及び 239 ± 157 ng/mL であった。

<審査の概要>

機構は、申請時に提出された資料では、海外薬物相互作用試験成績について、テルミサルタン単独投与に対する併用投与の定常状態における C_{max} （以下、 $C_{max,ss}$ ）及び AUC_{0-24h} （以下、 $AUC_{0-24h,ss}$ ）の幾何平均値の比の 90%信頼区間の範囲の基準をテルミサルタンの個体内変動が大きいことを理由に、同等性の基準（0.80-1.25）ではなく、独自に設定した基準（0.70-1.43）を用いて薬物相互作用の有無が説明されていたことから、テルミサルタン単独及び HCTZ との併用投与時のテルミサルタンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移、並びに個体間差を比較した上で、併用投与によるテルミサルタンの薬物動態への影響について、再度考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外薬物相互作用試験において、テルミサルタン単独投与に対する併用投与の $C_{max,ss}$ の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、テルミサルタンの $C_{max,ss}$ は個体内変動が大きく（CV：57%）、同等性の基準である 0.80-1.25 の上限を上回ったものの、点推定値は 1.073 であり、1.00 からの大きな乖離は認められなかった。また、テルミサルタ

ン単独及び併用投与群ともに、投与 0.75 時間（中央値）後に C_{max} に達し、約 22 時間の $t_{1/2}$ で消失し、 $AUC_{0-24h,ss}$ の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準の範囲内であったことから、テルミサルタンの個体内及び個体間変動を考慮すると HCTZ 併用投与のテルミサルタンの薬物動態に与える影響はほとんどないと考えられた。

また、申請者は、日本人と外国人の薬物動態を比較して、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行った単回経口投与試験成績と外国人健康成人を対象として行った BE 試験の成績を用いて、海外製剤単剤併用時の日本人と外国人におけるテルミサルタン及び HCTZ の薬物動態を探索的に比較したところ、T40mg+H12.5mg 及び T80mg+H12.5mg 投与後の日本人における HCTZ の C_{max} 及び AUC は、外国人に比べてそれぞれ 1.2~1.3 倍及び 1.1~1.2 倍であった。また、最高濃度到達時間（以下、 T_{max} ）及び $t_{1/2}$ の値はほぼ同様であり、HCTZ の薬物動態は日本人と外国人とで大きな違いはないと考えられた。一方、日本人におけるテルミサルタンの C_{max} 及び AUC は、外国人に比べてそれぞれ 2.2~3.9 倍及び 1.4~3.6 倍であり、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ の値はほぼ同様であった。T40mg+H12.5mg 及び T80mg+H12.5mg 投与後の日本人におけるテルミサルタンの体重補正後の C_{max} 及び AUC は、外国人に比べてそれぞれ 1.7~3.1 倍及び 1.1~2.8 倍となったことから、日本人と外国人との体重の差が、テルミサルタンの血漿中濃度の差の要因の一部であることが示唆された。また、日本人高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験並びに外国人高血圧症患者を対象としたテルミサルタンの第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2）及びテルミサルタンの食事の影響試験（既承認時資料ト項参照）の血漿中濃度を比較したところ、T40mg を 4 週間反復投与したときの投与前のテルミサルタンの血漿中濃度の日本人患者の平均値は外国人患者の約 1.5~1.8 倍であった。

機構は、薬物相互作用試験は申請用量とは異なる用量で実施されたこと、外国人を対象として実施されたこと等から、日本人患者における薬物相互作用について厳密に評価することは困難であると考えるが、テルミサルタンの個体間変動が大きいことも踏まえ、試験成績より、テルミサルタンと HCTZ 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) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された生物薬剤学試験 3 試験、臨床薬物動態試験 1 試験、有効性及び安全性試験 3 試験、及び海外で実施された生物薬剤学試験 2 試験、臨床薬物動態試験 1 試験、有効性及び安全性試験 16 試験の計 26 試験の成績が提出された。そのうち、主な試験成績を以下に示す。（薬物動態については、「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）

(1) 国内 BE 試験

1) 本剤 T40/H12.5mg 錠と T40mg+H12.5mg（海外製剤）の BE 試験（502.437 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20■■年■■月～■■月）

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 T40/H12.5mg 又は T40mg+H12.5mg（海外製剤）を空腹時に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。

有害事象は、本剤群で低血圧が 1 例 1 件、併用群で心拍数増加が 1 例 1 件みられ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、いずれも軽度かつ一過性であり、処置を

必要とすることなく回復した。重篤な有害事象はなかった。臨床検査値に、臨床的に問題となるものはみられなかった。

2) 本剤 T80/H12.5mg 錠と T80mg+H12.5mg (海外製剤) の BE 試験 (502.438 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20■■年■■月)

日本人健康成人男性 36 例を対象に、本剤 T80/H12.5mg 又は T80mg+H12.5mg (海外製剤) を空腹時に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。

有害事象は、本剤群でふらつきが 1 例 1 件にみられたのみであり、治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、軽度かつ一過性であり、有害事象に対する処置を必要とすることなく回復した。重篤な有害事象はなかった。臨床検査値に、臨床的に問題となるものはみられなかった。

3) 本剤 T80/H12.5mg 錠と T80mg+H12.5mg (海外製剤) の BE 試験 II (502.495 試験、添付資料 5.3.1.2-3、実施期間 20■■年■■月～■■月)

日本人健康成人男性 68 例を対象に、本剤 T80/H12.5mg 又は T80mg+H12.5mg (海外製剤) を空腹時に単回経口投与する 2 群 4 期クロスオーバー非盲検試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。なお、第 2 投与期に、各クロスオーバー群で 1 例ずつ同意の撤回があり、配合剤及び単剤併用の投与を受けた症例数は各 67 例となった。

本剤投与期及び併用投与期での有害事象発現割合はそれぞれ 6.0% (4/67 例) 及び 13.4% (9/67 例) であった。全ての有害事象は軽度であり、処置の必要はなかった。

各投与期で発現割合 3.0% 以上であった有害事象は、本剤投与期では体位性めまい 3.0% (2/67 例)、併用投与期では体位性めまい 3.0% (2/67 例) 及び頭痛 3.0% (2/67 例) であった。重篤な有害事象はなかった。臨床検査値、心電図、血圧及び脈拍数に臨床的に問題となるものはみられなかった。

(2) 国内第 I 相試験 (502.453 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

1) 単回投与試験

日本人健康成人男性 10 例を対象に、T40mg+H12.5mg 及び T80mg+H12.5mg を空腹時に単回経口投与する非盲検試験が実施された。

いずれの群でも有害事象はなく、臨床検査値、心電図、血圧及び脈拍数に臨床的に問題となるものはみられなかった。

2) 反復投与試験

日本人健康成人男性 10 例を対象に、T80mg+H12.5mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する非盲検試験が実施された。

有害事象は 10 例中 1 例 3 件 (投与 2 日目に起立性低血圧、3 日目には動悸、4 日目に筋不快感) 認められたが、いずれも軽度で特に対症療法は実施されず、治験薬の投与は継続された。いずれの事象も治験薬投与期間中に消失し、治験薬との因果関係は否定されなかった。臨床検

査値、心電図、血圧及び脈拍数に臨床的に問題となるものはみられなかった。

(3) 国内用量比検討試験 (3×3 要因二重盲検比較試験) (502.439 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

日本人本態性高血圧症患者 (目標症例数 540 例: 1 群 60 例、9 群) を対象に、テルミサルタンと HCTZ との併用療法に関する用量反応性を検討すること、及び本試験成績から構築した回帰モデルを海外用量比検討試験 (502.204 試験) 成績から構築した回帰モデルと比較し、国内外の用量反応関係の類似性を検討することを目的とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が、国内 24 施設で実施された。4 週間のプラセボ観察期の後、8 週間の二重盲検治療期が設定され、T40mg、T80mg、H6.25mg、H12.5mg の単独及び併用又はプラセボのいずれかが 1 日 1 回空腹時に経口投与された。

主な選択基準は、観察期 2 及び 4 週目のトラフ時臥位拡張期血圧 (以下、DBP) がいずれも 95～114mmHg であり、変動が 10mmHg 以内、かつ、観察期 4 週目のトラフ時臥位収縮期血圧 (以下、SBP) が 140～200mmHg の本態性高血圧症患者 (20～80 歳) とされた。また、主な除外基準は、二次性高血圧、不整脈、心不全 (NYHA クラス III～IV)、6 ヶ月以内の心筋梗塞、心臓手術及び脳血管障害、3 ヶ月以内の不安定狭心症及び冠動脈血行再建、その他心疾患 (心筋症、弁膜症)、肝機能障害 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) が正常値上限の 2 倍以上、又は直接ビリルビン値 $\geq 2.0\text{mg/dL}$)、腎機能障害 (血清クレアチニン値 $\geq 2.1\text{mg/dL}$) を有する患者等とされた。

二重盲検治療期に割り付けられた 583 例 (プラセボ群 64 例、T40mg 群 63 例、T80mg 群 66 例、H6.25mg 群 68 例、H12.5mg 群 66 例、T40mg+H6.25mg 群 62 例、T80mg+H6.25mg 群 66 例、T40mg+H12.5mg 群 64 例、T80mg+H12.5mg 群 64 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。有効なトラフ時血圧がなかった 4 例 (プラセボ群、T80mg 群、H6.25mg 群、T80mg+H12.5mg 群各 1 例) を除く 579 例が FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検治療期移行例 583 例のうち中止・脱落した 35 例を除いた 548 例が投与期間を完了した。主な中止・脱落理由は有害事象又は効果不十分が 27 例 (プラセボ群 6/64 例、テルミサルタン単剤群 9/129 例、HCTZ 単剤群 7/134 例、併用群 5/256 例) であった。

有効性の主要評価項目である最終来院時におけるトラフ時臥位 DBP の下降度 (ベースライン値 (観察期終了時) - 最終来院時の値、以下同様) について、テルミサルタンと HCTZ との併用療法に関する用量反応性を検討するために、最終来院時におけるトラフ時臥位 DBP の下降度を目的変数、ベースライン DBP を共変量とし、テルミサルタンの用量及び HCTZ の用量の 1 次項、2 次項及び交互作用項の中から変数選択された説明変数を組み入れた最終モデル (DBP の下降度を目的変数とし、ベースライン DBP を共変量、テルミサルタンの用量及び HCTZ の用量の 1 次項、テルミサルタンの用量の 2 次項を説明変数とした回帰モデル) が構築された。最終モデルより予測された最終来院時におけるトラフ時臥位 DBP の下降度は、下表のとおりであった。