

表：最終トラフ時臥位 DBP 下降度の予測値 (mmHg)

		テルミサルタン用量 (mg)		
		0	40	80
HCTZ 用量 (mg)	0	2.8±0.7 (1.4-4.2) n=63	9.1±0.7 (7.7-10.5) n=63	10.4±0.7 (9.0-11.8) n=65
	6.25	4.8±0.6 (3.7-5.9) n=67	11.1±0.6 (10.0-12.3) n=62	12.5±0.6 (11.3-13.6) n=66
	12.5	6.9±0.7 (5.5-8.3) n=66	13.2±0.7 (11.8-14.6) n=64	14.5±0.7 (13.1-15.9) n=63

平均値±標準誤差 (95%信頼区間)、n：症例数

また、国内外の用量比検討試験の用量反応性の比較のために、海外用量比検討試験 (502.204 試験) についても、国内用量比検討試験と同様の手順により変数選択を行ったところ、同様の変数を含む最終モデルが得られた。

最終来院時におけるトラフ時臥位 DBP の下降度 (実測値) 及び副次評価項目である最終来院時におけるトラフ時臥位 SBP の下降度 (実測値) は下表のとおりであった。

表：最終トラフ時血圧下降度 (臥位・実測値)

		DBP (mmHg)			SBP (mmHg)		
		テルミサルタン用量 (mg)					
		0	40	80	0	40	80
HCTZ 用量 (mg)	0	3.7±6.7 n=63	8.1±7.3 n=63	9.7±8.2 n=65	5.2±9.5 n=63	11.8±12.0 n=63	16.3±13.3 n=65
	6.25	4.0±7.9 n=67	11.5±8.1 n=62	14.5±8.5 n=66	6.1±12.6 n=67	19.8±14.9 n=62	22.5±13.1 n=66
	12.5	6.8±7.9 n=66	13.9±7.9 n=64	13.1±7.9 n=63	12.6±13.8 n=66	23.9±12.4 n=64	23.6±11.9 n=63

平均値±標準偏差、n：症例数

また、坐位 SBP/DBP 下降度は、プラセボ群 5.4±14.9/3.1±7.6mmHg (平均値±標準偏差、以下同様)、T40mg 群 11.1±13.1/7.3±9.7mmHg、T40mg+H12.5mg 群 23.3±15.2/13.2±8.8mmHg、T80mg 群 16.5±13.6/9.8±9.0mmHg、T80mg+H12.5mg 群 22.0±13.6/13.0±9.7mmHg であった。

安全性については、有害事象は 41.7% (243/583 例) に認められ、各群における有害事象発現割合及び T40mg+H12.5mg 群又は T80mg+H12.5mg 群で 2%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

表：T40mg+H12.5mg 群又は T80mg+H12.5mg 群で 2%以上認められた有害事象

	プラセボ (n=64)	T40mg (n=63)	T80mg (n=66)	H6.25mg (n=68)	H12.5mg (n=66)	T40mg+ H6.25mg (n=62)	T80mg+ H6.25mg (n=66)	T40mg+ H12.5mg (n=64)	T80mg+ H12.5mg (n=64)
総発現割合	53.1 (34)	39.7 (25)	31.8 (21)	45.6 (31)	37.9 (25)	32.3 (20)	47.0 (31)	46.9 (30)	40.6 (26)
鼻咽頭炎	12.5 (8)	7.9 (5)	9.1 (6)	10.3 (7)	15.2 (10)	8.1 (5)	10.6 (7)	12.5 (8)	7.8 (5)
上気道感染	9.4 (6)	6.3 (4)	1.5 (1)	8.8 (6)	4.5 (3)	3.2 (2)	4.5 (3)	4.7 (3)	6.3 (4)

体位性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	9.1 (6)	4.7 (3)	4.7 (3)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.7 (3)	0.0 (0)
頭痛	3.1 (2)	4.8 (3)	0 (0)	4.4 (3)	3.0 (2)	1.6 (1)	3.0 (2)	3.1 (2)	3.1 (2)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)	1.6 (1)
アレルギー性 鼻炎	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	3.1 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	3.1 (2)	3.2 (2)	6.1 (4)	2.9 (2)	0.0 (0)	1.6 (1)	1.5 (1)	1.6 (1)	4.7 (3)
頻尿	0.0 (0)	1.6 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.6 (1)	3.0 (2)	1.6 (1)	3.1 (2)
高尿酸血症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は、二重盲検治療期あるいは最終投与から 24 時間以内に T40mg 群で 1 例（上腕骨骨折）及び T80mg 群で 3 例（挫傷・頸部損傷、高血圧性クレーゼ、細菌感染）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止例は、プラセボ群 2 例（嘔吐・血圧上昇・筋痛・浮動性めまい、悪心・筋骨格痛・頸部痛各 1 例）、T40mg 群 2 例（耳鳴、上腕骨骨折各 1 例）、T80mg 群 4 例（洞性頻脈、挫傷・頸部損傷、高血圧、高血圧性クレーゼ各 1 例）、H6.25mg 群 2 例（高血圧、不眠症各 1 例）、H12.5mg 群 3 例（血圧上昇 2 例、胸部不快感 1 例）、T80mg+H6.25mg 群 1 例（回転性めまい）、T40mg+H12.5mg 群 1 例（胸痛）、T80mg+H12.5mg 群 1 例（筋骨格硬直・頭痛）であった。

臨床検査値については、BUN 及び血清尿酸値は、HCTZ の用量増加に伴ってベースラインからの変化量の絶対値が増加した（BUN: プラセボ及びテルミサルタン単剤群で 0.6mg/dL、H6.25mg の単剤及びテルミサルタンとの併用群で 1.3～1.7mg/dL、H12.5mg の単剤及びテルミサルタンとの併用群で 1.7～2.0mg/dL、血清尿酸値：プラセボ及びテルミサルタン単剤群で -0.2～0.0mg/dL、H6.25mg の単剤及びテルミサルタンとの併用群で 0.2～0.3mg/dL、H12.5mg の単剤及びテルミサルタンとの併用群で 0.6～0.8mg/dL）。また、臨床検査値の臨床的に重要な変動（以下、CSA : Clinically Significant Abnormalities）については、血清 Na 値、血清 K 値、血糖値及び総コレステロールの上昇、総コレステロールの低下が、それぞれ各群に数例ずつみられたが、これらの項目で HCTZ の用量依存的な上昇又は低下はみられなかった。BUN の上昇は、T80mg 群で 1/65 例（1.5%）及び T80mg+H12.5mg 群で 1/64 例（1.6%）にみられた。血清尿酸値の上昇は、H12.5mg 群で 1/66 例（1.5%）、T40mg+H6.25mg 群で 1/62 例（1.6%）、T40mg+H12.5mg 群で 1/64 例（1.6%）、T80mg+H12.5mg 群で 2/64 例（3.1%）にみられた。中性脂肪は上昇の頻度が低下より多かったが、プラセボ群でも同様であった。心電図の異常が 3 例（H6.25mg 群、T80mg+H6.25mg 群、T80mg+H12.5mg 群で各 1 例）にみられ、T80mg+H6.25mg 群の 1 例（軽度の心室内伝導障害）のみ因果関係が否定されなかった。

(4) 国内第Ⅲ相検証試験（502.436 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施時期 20 年 月～ 月）

T40mg 投与により十分な降圧効果が得られない日本人本態性高血圧症患者（目標症例 200 例）を対象に、本剤 T40/H12.5mg 投与による降圧効果が T40mg 単剤と比較して優れていることを検証することを目的とした無作為化実薬対照二重盲検比較試験が、国内 2 施設で実施された。4 週間の非盲検適格性判定期後、8 週間の二重盲検治療期が設定され、非盲検適格性判定期には T40mg が、二重盲検治療期には T40mg 又は T40/H12.5mg のいずれかが 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、非盲検適格性判定期開始時に坐位 DBP が 95～114mmHg かつ坐位 SBP が 140～200mmHg で、非盲検適格性判定期終了時に坐位 DBP が 90～114mmHg かつ坐位 SBP が 200mmHg 以下の本態性高血圧症患者（30～70 歳）とされた。主な除外基準は、国内用量比較試験とほぼ同様に設定されたが、初回来院時に 4 剤以上の降圧薬を服用している患者が除外されたこと、痛風又はその既往のない高尿酸血症患者及び糖化ヘモグロビン（以下、HbA1c）が 10% 未満の糖尿病患者の組み入れが可能とされたこと、基準となる血圧の測定方法が坐位と規定されたこと等に違いがあった。

二重盲検治療期に移行した 218 例（T40mg 群、T40/H12.5mg 群ともに 109 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、有効なトラフ時血圧がなかった 5 例（1 例、4 例）を除く 213 例（108 例、105 例）が FAS 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 218 例のうち中止・脱落した 10 例を除いた 208 例が投与期間を完了した（107 例、101 例）。主な中止・脱落理由は有害事象 8 例（2/109 例、6/109 例）であった。

有効性の主要評価項目である、最終トラフ時（二重盲検治療期 8 週目又は最終来院時）の坐位 DBP 下降度は、T40mg 群で $5.0 \pm 0.8 \text{ mmHg}$ （最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、T40/H12.5mg 群で $9.7 \pm 0.8 \text{ mmHg}$ であり、群間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、投与群及び施設を固定効果、ベースライン（非盲検適格性判定期終了時）を共変量とした共分散分析、以下同様）。

有効性の副次評価項目である、最終トラフ時坐位 SBP の下降度は、T40mg 群で $8.4 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ 、T40/H12.5mg 群で $14.0 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ であり、群間に有意差が認められた（ $p = 0.0010$ ）。

有害事象発現割合は、安全性解析集団において、T40mg が投与された非盲検適格性判定期では 11.0%（24/218 例）であった。二重盲検治療期では、T40mg 群で 8.3%（9/109 例）、T40/H12.5mg 群で 14.7%（16/109 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、鼻咽頭炎のみであり、発現割合は T40mg 群で 1.8%（2/109 例）、T40/H12.5mg 群で 3.7%（4/109 例）であった。重篤な有害事象は、二重盲検治療期に T40mg 群で 2 例（薬疹・薬物過敏症、小脳出血）、T40/H12.5mg 群で 1 例（低血圧）に発現し、T40mg 群の薬疹・薬物過敏症と T40/H12.5mg 群の低血圧は治験薬との因果関係が否定されなかった。二重盲検治療期移行後に発現した有害事象による中止例は T40mg 群 2 例（薬疹・薬物過敏症、小脳出血）、T40/H12.5mg 群 4 例（低血圧 2 例、喘息及び発疹各 1 例、）にみられた。移行前から発現していた有害事象により、移行後中止となった症例が 2 例認められた。

主な臨床検査値の CSA として、血清尿酸値の上昇が T40/H12.5mg 群で 2/109 例（1.8%）にみられた。心電図の異常は T40mg 群で 2 例、T40/H12.5mg 群で 1 例みられ、いずれもスクリーニング時にみられた所見であった。

（5）国内長期投与試験（502.516 試験、添付資料 5.3.5.2-7、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 100 例：T40/H12.5mg 群 50 例、T80/H12.5mg 群 50 例）を対象に、本剤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 3 施設で実施された。

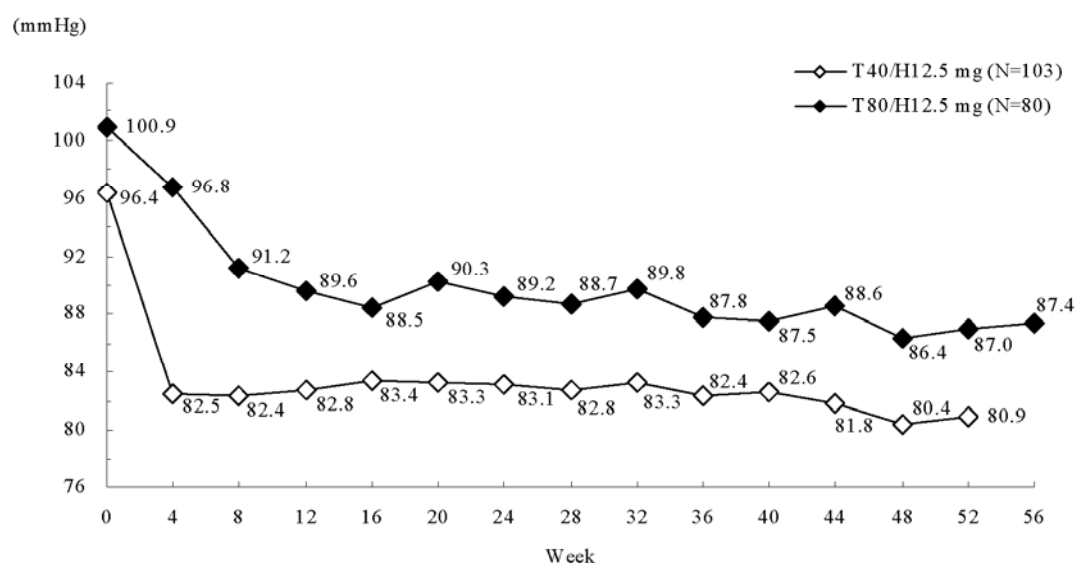
主な選択基準は、スクリーニング時の坐位 DBP の平均が前治療ありの場合 90～114mmHg、前治療なしの場合 95～114mmHg であり、かつ T40mg を 4 週間投与後の坐位 DBP の平均が 90mmHg 未満にコントロールされない本態性高血圧症患者（20～80 歳）とされた。除外基準は国内第Ⅲ相検証試験と同様に設定された。

前治療中断後、T40mg が 1 日 1 回 4 週間経口投与され、上記選択基準に適合する症例には更に T40/H12.5mg が 4 週間投与された（計 8 週間：漸増期）。漸増期後、T40/H12.5mg でコントロール不良な症例には T80/H12.5mg が 1 日 1 回 52 週間経口投与され、それ以外の症例には T40/H12.5mg が 48 週間投与された（治療維持期）。なお、他の降圧薬の併用は、本剤投与後 12 週間までは禁止された。

本剤による治療が開始された 184 例（T40/H12.5mg 群 104 例、T80/H12.5mg 群 80 例）が安全性解析対象集団とされ、T40/H12.5mg 投与開始後の血圧測定がない 1 例を除く 183 例（T40/H12.5mg 群 103 例、T80/H12.5mg 群 80 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。本剤による治療が開始された 184 例のうち、中止・脱落した 31 例を除く 153 例が治験を完了した（T40/H12.5mg 群 84 例、T80/H12.5mg 群 69 例）。主な中止・脱落理由は、有害事象 20 例（T40/H12.5mg 群 13/104 例、T80/H12.5mg 群 7/80 例）、有効性の欠如 2 例（T80/H12.5mg 群 2/80 例）、同意の撤回 7 例（T40/H12.5mg 群 5/104 例、T80/H12.5mg 群 2/80 例）等であった。

なお、有効性の解析においては、血圧が欠測又は、（i）血圧への影響が考えられる併用禁止薬使用下で測定された、（ii）服薬コンプライアンス不良（80%未満または 120%超）下で測定された、（iii）治験薬の最終服薬から 20～30 時間の範囲外で測定された、（iv）午前 7:00～11:00 の範囲外で測定された、のいずれかの場合、Last Observation Carried Forward（LOCF）法により直近の測定値による補填が行われた。

有効性について、坐位 DBP の推移を下図に示す。なお、T40/H12.5mg 群及び T80/H12.5mg 群の坐位 DBP コントロール率（<90mmHg の割合）は、12 週後で 78.6%（81/103 例）及び 57.5%（46/80 例）、52 週後では 84.5%（87/103 例）及び 62.5%（50/80 例）であった。また、坐位 SBP のコントロール率（<140mmHg の割合）は、12 週後が 79.6%（82/103 例）及び 67.5%（54/80 例）、52 週後は 83.5%（86/103 例）及び 78.8%（63/80 例）であった。他の降圧薬の併用が可とされた 13 週目以降治験終了時までには降圧薬が追加された症例は T40/H12.5mg 群で 9/96 例（9.4%）、T80/H12.5mg 群で 7/76 例（9.2%）であった。



図：DBP 推移図－FAS-LOCF

安全性について、いずれかの群で2%以上認められた有害事象は下表のとおりであった。

表：いずれかの群で2%以上認められた有害事象

	T40/H12.5mg 群 (n=104)	T80/H12.5mg 群 (n=80)
総発現割合	78.8 (82)	81.3 (65)
鼻咽頭炎	34.6 (36)	48.8 (39)
浮動性めまい	5.8 (6)	3.8 (3)
背部痛	4.8 (5)	7.5 (6)
体位性めまい	4.8 (5)	3.8 (3)
胃腸炎	4.8 (5)	3.8 (3)
尿路感染	4.8 (5)	1 (1.3)
齲歯	3.8 (4)	8.8 (7)
不眠症	3.8 (4)	1.3 (1)
肝機能異常	3.8 (4)	1.3 (1)
高尿酸血症	2.9 (3)	3.8 (3)
胃炎	2.9 (3)	2.5 (2)
痔核	2.9 (3)	0.0 (0)
光線過敏性反応	2.9 (3)	0.0 (0)
発疹	2.9 (3)	0.0 (0)
下痢	1.9 (2)	2.5 (2)
咽頭炎	1.9 (2)	2.5 (2)
鼻炎	1.9 (2)	2.5 (2)
回転性めまい	1.0 (1)	3.8 (3)
結膜炎	1.0 (1)	3.8 (3)
頭痛	1.0 (1)	3.8 (3)
歯周炎	1.0 (1)	2.5 (2)
湿疹	0.0 (0)	5.0 (4)
倦怠感	0.0 (0)	2.5 (2)
末梢性浮腫	0.0 (0)	2.5 (2)
麦粒腫	0.0 (0)	2.5 (2)
関節捻挫	0.0 (0)	2.5 (2)
糖尿病	0.0 (0)	2.5 (2)
骨関節炎	0.0 (0)	2.5 (2)
感覚鈍麻	0.0 (0)	2.5 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は、T40/H12.5mg 群で 8 例（白内障・黄斑症、出血性胃潰瘍、足関節部骨折、転倒・椎骨損傷、結腸癌、胃癌、てんかん、くも膜下出血各 1 例）、T80/H12.5mg 群で 4 例（心筋梗塞、外傷性ショック、骨転移・リンパ節転移・腎細胞癌、尿路障害各 1 例）にみられた。外傷性ショックは死亡例であり、運転中に自損事故を起こしたものであったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治療維持期後に発現した有害事象による投与中止例は、T40/H12.5mg 群 11 例（光線過敏性反応、てんかん、低血圧、心房細動、胃癌、出血性胃潰瘍、心筋梗塞、肝機能異常、くも膜下出血、高尿酸血症、うつ病各 1 例）、T80/H12.5mg 群 6 例（浮動性めまい、心筋梗塞、外傷性ショック、肝機能異常、腎機能障害、骨転移・リンパ節転移・腎細胞癌各 1 例）であった。

主な臨床検査値の CSA として、両群で中性脂肪の低下及び上昇がみられたが、上昇の方が多く、血清尿酸値は T40/H12.5mg 群で上昇 3/104 例 (2.9%) 及び低下 2/104 例 (1.9%)、T80/H12.5mg 群で上昇が 3/80 例 (3.8%) みられた。心電図の異常は、T40/H12.5mg 群で心房細動と心筋梗塞が各 1 例に、T80/H12.5mg 群で心筋梗塞が 1 例にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(6) 海外用量比検討試験 (4×5 要因二重盲検比較試験) (502.204 試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

外国人本態性高血圧症患者 (目標症例数 780 例) を対象に、テルミサルタンと HCTZ の併用と単剤投与の降圧効果を比較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米国 48 施設で実施された。4 週間のプラセボ観察期後、8 週間の二重盲検治療期が設定され、二重盲検治療期には T20mg、T40mg、T80mg、T160mg、H6.25mg、H12.5mg、H25mg 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、年齢は 18～80 歳、観察期間中の臥位 DBP の変動は 7mmHg 以内である等を除いて国内用量比検討試験と同様であった。また、除外基準として、肝機能障害は AST 又は ALT が正常値上限の 2 倍超、腎機能障害は血清クレアチニン値>2.3mg/dL と設定された。

二重盲検治療期に割り付けられた 828 例のうち、GCP 不適合 (二重盲検治療期に非盲検で投与) のため除外された 1 施設 10 例を除く 818 例が安全性解析対象集団とされた。また、バイタルサインを測定せずに中止した 9 例及び二重盲検治療期の最終投与から 10 時間以内に血圧測定のみで中止した 2 例を除く 807 例が ITT (Intent-To-Treat set) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団とされた 818 例のうち、中止・脱落した 69 例を除く 749 例が投与期間を完了し、主な中止・脱落理由は有害事象 24 例、効果不十分 18 例、服薬不良によるプロトコル逸脱 7 例、同意撤回 6 例であった。

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 下降度は下表のとおりであった。テルミサルタンと HCTZ 併用時 (T40mg+H12.5mg 群及び T80mg+H12.5mg 群) のトラフ時臥位 DBP の下降度は、それらを構成するテルミサルタン単剤及び HCTZ 単剤よりも大きく ($p<0.05$ 、Global AVE 検定 (Hung et al. *Biometrics* 49: 85-94, 1993)、片側有意水準 5%)、更に、T80mg+H12.5mg 群と T80mg 群の間に有意差が認められたが ($p=0.0059$ 、Min 検定 (Laska and Meisner. *Biometrics* 45: 1139-1151, 1989)、片側有意水準 5%、以下同様)、T40mg+H12.5mg 群と T40mg 群との間には有意差は認められなかった ($p=0.0793$)。

表：最終トラフ時 DBP 下降度 (臥位・実測値、mmHg)

		テルミサルタン用量 (mg)				
		0	20	40	80	160
HCTZ 用量 (mg)	0	3.8±7.6 n=73	10.1±7.6 n=23	10.7±8.4 n=75	11.5±8.9 n=77	10.5±9.5 n=33
	6.25	4.6±6.0 n=21	10.4±7.4 n=25	14.5±7.6 n=21	10.8±10.9 n=20	12.6±8.2 n=31
	12.5	7.3±7.4 n=73	11.7±6.7 n=21	12.6±9.4 n=70	14.9±7.2 n=73	12.7±6.3 n=33
	25	10.3±7.8 n=24	14.7±5.9 n=25	13.0±7.1 n=25	14.4±7.8 n=32	18.0±7.8 n=32

平均値±標準偏差、n：症例数

プラセボ群、テルミサルタン単剤群、HCTZ 単剤群及び併用群のいずれかの群で 2%以上みられた有害事象は下表のとおりであった。浮動性めまい及びその関連有害事象の発現割合が最も高かった群は、血圧下降度も最も高かった。低血圧、失神及び回転性めまいの発現割合は高くないものの（1%未満）、ほとんどが併用群であった。

表：プラセボ群、テルミサルタン単剤群、HCTZ 単剤群、併用群でいずれかの群で 2%以上みられた有害事象

	プラセボ群 (n=74)	テルミサルタン 単剤群 (n=209)	HCTZ 単剤群 (n=121)	併用群 (n=414)
総発現割合	41.9 (31)	45.9 (96)	49.6 (60)	47.6 (197)
上気道感染	6.8 (5)	7.2 (15)	9.9 (12)	8.0 (33)
浮動性めまい	1.4 (1)	3.8 (8)	5.8 (7)	5.1 (21)
頭痛	16.2 (12)	7.2 (15)	9.1 (11)	4.1 (17)
副鼻腔炎	2.7 (2)	2.9 (6)	5.8 (7)	4.1 (17)
下痢	0.0 (0)	5.3 (11)	1.7 (2)	3.4 (14)
疲労	1.4 (1)	2.9 (6)	2.5 (3)	3.4 (14)
疼痛	6.8 (5)	3.8 (8)	4.1 (5)	2.4 (10)
インフルエンザ様症候群	1.4 (1)	1.9 (4)	2.5 (3)	2.2 (9)
背部痛	0.0 (0)	3.8 (8)	2.5 (3)	1.7 (7)
尿路感染	2.7 (2)	1.9 (4)	2.5 (3)	1.7 (7)
低 K 血症	0.0 (0)	0.0 (0)	4.1 (5)	1.0 (4)
不眠症	4.1 (3)	0.5 (1)	2.5 (3)	0.5 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は、二重盲検治療期中又は最終投与の 24 時間以内にプラセボ群で 1 例（食道潰瘍形成）、テルミサルタン単剤群で 2 例（子宮内膜炎、自殺企図）、HCTZ 単剤群で 2 例（子宮頸線維症、失神）、併用群 1 例（胸痛）発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例はなかった。有害事象による中止例は 24 例であった。有害事象による中止例の内訳は、予期されなかった高血圧の悪化が 3 例（H12.5mg 群、T20mg 群及び T40mg+H12.5mg 群各 1 例）、合併症の悪化 2 例、その他の有害事象 19 例であった。その他の有害事象には、起立性低血圧 4 例（T20mg+H12.5mg 群、T160mg+H12.5mg 群、T80mg+H25mg 群及び T160mg+H6.25mg 群各 1 例）、心疾患イベント 3 例、血管浮腫の疑い、糖尿病、肝炎、Barrett 潰瘍各 1 例等がみられた。

主な臨床検査値の CSA として、BUN の上昇が併用群でみられ、血清尿酸値の上昇が各群で 0～3 例にみられた。また、プラセボ群及び HCTZ 単剤群と比較すると、HCTZ の用量増加に伴い血清 K 値の減少及び血清尿酸値の上昇、BUN の上昇、Cl の上昇、血糖値の上昇について、それぞれの変化量の絶対値が増加した。また、心電図異常が 5 例、身体所見の異常が 21 例にみられた。

(7) 外国人高血圧症患者への単剤併用による 8 週間投与時の腎機能パラメータへの影響 (502.213 試験、添付資料 5.3.5.4-1、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

外国人軽症・中等症本態性高血圧症患者（目標症例数 30 例、各群 15 例）を対象に、テルミサ

ルタン単剤投与又は HCTZ を併用したときの腎機能及び血圧に対する影響について検討することを目的とした無作為化二重盲検試験が、米国 2 施設で実施された。4 週間のプラセボ観察期後、8 週間の二重盲検期が設定され、T80mg 又は T80mg+H12.5mg が 1 日 1 回空腹時に経口投与された。

主な選択基準は、観察期間中の臥位 DBP の平均が 95～114mmHg、前来院時からの変動が 7mmHg を超えない、また、観察期の開始時と最終時の変動が 10mmHg を超えない軽症・中等症本態性高血圧症患者（18～80 歳）とされた。

単剤群及び併用群に 15 例ずつ組み入れられ、安全性解析対象とされた。そのうち最終測定値欠測又はベースライン測定値欠測のため、単剤群 2 例、併用群 1 例を除いた 27 例が腎機能パラメータの解析対象とされた。

単剤群及び併用群の平均動脈圧、アルブミン排泄率、血清 Na、並びに併用群の尿蛋白はベースラインからの有意な低下が認められ、単剤群及び併用群の血漿レニン活性はベースラインから有意に上昇した（いずれも $p<0.05$ 、符号付き順位和検定）。いずれの群においても、腎血流量、糸球体濾過率及び腎血管抵抗に変化は認められなかった。併用群の Na 排泄が単剤群に比べて有意に高かった（ $p=0.04$ 、Wilcoxon 順位和検定）点を除き、両群間の腎機能パラメータに差は認められなかった。単剤群 2 例で腎血流量が大きく低下し（1169→359 及び 1234→255mL/min/1.73m²）、腎血管抵抗の上昇がみられたが、糸球体濾過率及び他の腎機能パラメータの変化を伴わなかった。

有害事象発現割合は、単剤群で 46.7%（7/15 例）、併用群で 53.3%（8/15 例）であり（以下同順）、その程度は軽度又は中等度であった。併用群で 2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい（13.3%（2/15 例）、20.0%（3/15 例））及び疲労（0.0%（0/15 例）、13.3%（2/15 例））であった。有害事象による中止例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 申請データパッケージについて

申請者は、国内外の用量比検討試験において、重回帰分析によって得られた最終トラフ時 DBP 下降度に対する国内外の最終モデルが、テルミサルタン及び HCTZ の用量に関して同じ項を説明変数としたこと、及び国内外の最終モデルより予測された DBP の下降度は国内外ではほぼ同様であったこと等から（下表 1 参照）、国内用量比検討試験における用量反応性が海外と類似していると考え、更に T40mg 投与で効果不十分な症例を対象とした第Ⅲ相検証試験で T40/H12.5mg の有効性及び安全性が国内外で大きな違いがなかったこと等から、海外臨床試験成績をもって T80/H12.5mg の国内患者における有効性及び安全性を検討できると考えた旨説明している。しかし、機構は、用量比検討試験における用量反応性については、血圧下降度の実測値での評価も重要であるとする。実測値においては、国内では T40mg については HCTZ の用量依存的な DBP 下降度の増加が認められているが、T80mg+H12.5mg 群の DBP 下降度は T80mg+H6.25mg 群の DBP 下降度よりも小さい。一方海外では、T80mg については HCTZ の用量依存的な DBP 下降度の増加が認められているが、T40mg+H12.5mg 群の DBP 下降度は T40mg+H6.25mg 群の DBP 下降度よりも小さくなっており、各用量間の関係が国内外で異なっていることから（下表 2 参照）、国内外の用量反応性の類似性が示されていると結論づけることは困難である。したがって、本剤の有効性及び安全性については、国内で実施された用量比検討試験、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験（以下、国内臨床試験）のデータを中心に審査を行った。

表 1：国内外の最終トラフ時臥位 DBP 下降度の予測値 (mmHg)

		国内用量比検討試験			海外用量比検討試験		
		テルミサルタン用量 (mg)					
		0	40	80	0	40	80
HCTZ 用量 (mg)	0	2.8±0.7 n=63	9.1±0.7 n=63	10.4±0.7 n=65	5.2±0.6 n=73	9.7±0.5 n=75	12.1±0.5 n=77
	6.25	4.8±0.6 n=67	11.1±0.6 n=62	12.5±0.6 n=66	6.4±0.5 n=21	10.9±0.4 n=21	13.4±0.5 n=20
	12.5	6.9±0.7 n=66	13.2±0.7 n=64	14.5±0.7 n=63	7.7±0.5 n=73	12.2±0.4 n=70	14.7±0.5 n=73

平均値±標準誤差、n：症例数

表 2：国内外の最終トラフ時臥位 DBP 下降度の実測値 (mmHg)

		国内用量比検討試験			海外用量比検討試験		
		テルミサルタン用量 (mg)					
		0	40	80	0	40	80
HCTZ 用量 (mg)	0	3.7±6.7 n=63	8.1±7.3 n=63	9.7±8.2 n=65	3.8±7.6 n=73	10.7±8.4 n=75	11.5±8.9 n=77
	6.25	4.0±7.9 n=67	11.5±8.1 n=62	14.5±8.5 n=66	4.6±6.0 n=21	14.5±7.6 n=21	10.8±10.9 n=20
	12.5	6.8±7.9 n=66	13.9±7.9 n=64	13.1±7.9 n=63	7.3±7.4 n=73	12.6±9.4 n=70	14.9±7.2 n=73

平均値±標準偏差、n：症例数

(2) 本剤の配合意義について

機構は、テルミサルタン及び HCTZ の配合意義に関して以下のように考える。薬理学的観点から、テルミサルタンと低用量の HCTZ の配合は、サイアザイド系利尿薬で懸念される副作用を軽減し、より高い降圧効果が期待できる。また、高血圧治療ガイドライン 2004（日本高血圧学会編、以下、本邦ガイドライン）において、サイアザイド系利尿薬は低用量からの投与が推奨されているものの、本邦では 25mg よりも低用量の HCTZ 製剤は市販されていないことから、より低用量の利尿薬の投与を可能にする製剤を臨床現場に提供することは意義がある。一方で、本申請において選択されたテルミサルタン及び HCTZ の配合量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえ、有効性及び安全性を総合的に評価して判断する必要があると考える（「(4) 用量選択及び用法・用量について」参照）。

(3) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績より、本剤の「効能・効果」を「高血圧症」とすることは妥当であると考えているが、申請時における添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤は高血圧症の初期治療には使用せず、単独療法で血圧が十分にコントロールできない患者に対して本剤による治療を開始すること。」と記載していたことから、本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤の投与が適切な対象として、前治療に、利尿薬、カルシウム拮抗剤、βブロッカー、αブロッカー、ARB 又は ACE 阻害剤等の 1 種類の降圧薬が通常用量（維持用量）で使用されても血圧が十分にコントロールできない患者を想定している。また、テルミサルタン以外の各種降圧薬から本剤に切り替えた場合の新たな 2 成分が同時に投与開始されることによるリスクと 2 成分の配合がもたらすベネフィットのバランスについては以下のように考える。①本剤の臨床試験成績から、テルミサルタン、HCTZ 各単剤で効果不十分な患者に対して本剤を投与することにより、十分な降圧効果が期待できること、②海外で実施された実薬（エナラプリル、リシノプリル、HCTZ、アテノロール）対照長期投与試験で、対照群（対照薬と HCTZ の併用を含む）よりテルミサルタン群（HCTZ の併用を含む）の有害事象発現割合が低い傾向がみられたこと（CTD2.7.6.3.6.1～4）、③降圧薬の無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（合計 354 試験）のメタアナリシスの結果（Law MR et al. *Br Med J* 326:1427-1434, 2003）から、本剤のリスクは標準用量の半量の HCTZ に起因するものが主であり、プラセボ投与時と比較して高いものではなく、ARB 以外の降圧薬で効果不十分な患者に対して、投与中の降圧薬を増量した場合又は他の降圧薬の標準用量に変更した場合のリスクと比較して、本剤への切り替え時に予測されるリスクは低いと推察されること等から、テルミサルタン以外の各種降圧薬単剤で効果不十分な患者にとっても本剤は有用な治療薬である。更に、本剤の国内外臨床試験成績を年齢で層別し検討した結果、高齢者においても十分な降圧効果が認められ、安全性についても 65 歳未満と 65 歳以上の患者でほぼ同様であったこと（「(5) 6 高齢者」参照）、日本人高齢者には低レニン性高血圧が多いと考えられること等から、本剤への切り替えは日本人高齢患者においてとりわけ有用である。

本剤の臨床的位置付けに関して、機構は以下のように考える。配合剤は、基本的には同用量の併用療法からの切り替えに用いるべきであるが、本邦では HCTZ 12.5mg 製剤が存在しないことから、本剤の主たる臨床的位置付けはテルミサルタン単剤で効果不十分であった症例に対して HCTZ を追加する目的で使用する薬剤とすることが妥当である。一方、申請者の主張するテルミサルタン以外の降圧薬が投与されている患者からの切り替えについて、上記②及び③は降圧薬を他の種類に切り替える際の安全性を評価したものではなく、また、本剤の両有効成分はともに腎血流量や糸球体濾過量等に影響を及ぼす可能性があるため、単純に有害事象の総発現割合を比較することにより安全性を論じることは適切ではない。降圧薬の種類の変更と同時に HCTZ の追加を行うことにより、個々の症例における有効性及び安全性の評価が困難になる可能性も考えられるため、高齢者及び非高齢者によらず本剤の使用法としてテルミサルタン以外の降圧薬からの切り替えは推奨すべきではない。更に、テルミサルタン単剤は、用量と血中濃度の関係が非線形であること、個体間の血中濃度のばらつきが大きいこと、吸収が食事の影響を受けること等の薬物動態学的特徴を有することから、個々の患者の有効性及び安全性を確認した上で用量設定を行うよう、用法・用量は「1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する」と規定されているため、テルミサルタンの初期用量として 40mg 及び 80mg は適切ではない。

以上より、本剤を第一選択薬としないことについては妥当であるが、前治療を規定しないで使用できる根拠は十分ではなく、1 錠あたりのテルミサルタンの配合量が 40mg 及び 80mg である本剤は、原則としてテルミサルタン単剤で効果が不十分な患者に対する降圧薬と位置付けることが妥当であると考え。また、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書（案）の「効能・効果

に関連する使用上の注意」の項には以下のように記載することが適当であると考え、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい（用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意については、「（4）用量選択及び用法・用量について」参照）。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

（4）用量選択及び用法・用量について

1) HCTZ の配合量選択の妥当性について

機構は、国内用量比検討試験で、HCTZ の用量を 6.25mg 及び 12.5mg と設定した理由を説明した上で、本剤の HCTZ 配合量として 12.5mg を選択した理由及びその妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内用量比検討試験の計画立案時に以下について検討した。

- ・ テルミサルタン単剤の承認用量は、維持用量では国内外に違いがない。
- ・ 国内外の HCTZ 単剤の承認用量の最小用量は、国内の方が高い（国内 25mg、米国 12.5mg）。
- ・ 海外用量比検討試験では T40mg+H12.5mg 及び T80mg+H12.5mg の降圧効果を各単剤と比較したが、T40mg+H12.5mg の DBP 下降度は T40mg に対して優越性を示さなかった。
- ・ 海外用量比検討試験において、HCTZ 6.25mg 併用群と 12.5mg 併用群の安全性は同様の結果であった。

これらの調査結果を踏まえて検討した結果、日本人では HCTZ による代謝性の副作用が外国人と比較して強く出る可能性もあることから、既に承認されている海外配合剤の HCTZ 用量の半量である 6.25mg の単剤群及び併用群を含め、その有効性及び安全性を確認することが望ましいと考えた。また、国内外での降圧効果の類似性を検討することを目的としていたことから、HCTZ の複数の用量を設定し、用量反応曲面を示す必要があると判断した。以上のことから、HCTZ については 6.25mg 及び 12.5mg を国内用量比検討試験の用量として設定した。

その結果、国内用量比検討試験において、T40mg+H12.5mg 群は各単剤群及び T40mg+H6.25mg 群と比較して、DBP 及び SBP において高い降圧効果を示した。安全性については、有害事象発現割合はプラセボ群を含めて全ての群でほぼ同程度であり、HCTZ 併用による用量依存的な増加傾向は認められなかった。また、因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合も、HCTZ 併用群で 4.8～12.1%と、プラセボ群及びテルミサルタン単剤群（4.7～6.1%）と比較してやや高かったものの、用量依存的な増加傾向は認められなかったことから、HCTZ の配合量として 12.5mg を選択することが妥当と判断した。

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、テルミサルタン単剤に HCTZ 6.25mg 又は 12.5mg のいずれを併用しても降圧効果の増強が期待できることが示唆された。一方、国内用量比検討試験の成績において、BUN 及び血清尿酸値の変化量（上昇）の絶対値が、HCTZ の用量に依存して増加する傾向が示唆され（「4. (iii) ＜提出された資料の概略＞（3）国内用量比検討試験」参照）、サイアザイド系利尿薬による代謝系の副作用は用量依存的に発現するとの報告（Law MR et al. *Br Med J* 326: 1427-1434, 2003）もあることから、国内用量比検

討試験で検討された用量の中から、HCTZ 12.5mg を配合用量として選択したことの妥当性についてはリスク・ベネフィットバランスを踏まえ、より詳細な検討が必要である。そこで、機構は、国内臨床試験において中止・脱落の原因となった有害事象を踏まえ、HCTZ 12.5mg 含有配合剤の投与で発現した有害事象により投与継続が困難となった場合における HCTZ 6.25mg 含有配合剤の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において中止・脱落の原因となった有害事象を踏まえると、テルミサルタン単剤と比較して特に本剤の投与継続が困難になる可能性がある有害事象として、高い降圧効果による低血圧関連症状（低血圧及びめまい）、光線過敏症、血清尿酸値の上昇が挙げられる。

低血圧関連症状に関しては、国内用量比検討試験で、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象のうち、器官別大分類が神経系、血管障害系の事象（浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、傾眠、起立性低血圧）の発現割合は、プラセボ群 4.7%（3/64 例）、T40mg 群 4.8%（3/63 例）、T80mg 群 6.1%（4/66 例）、T40mg+H6.25mg 群 4.8%（3/62 例）、T80mg+H6.25mg 群 12.1%（8/66 例）、T40mg+H12.5mg 群 9.4%（6/64 例）、T80mg+H12.5mg 群 9.4%（6/66 例）であり、HCTZ 併用群でやや高いものの、HCTZ の用量依存的な増加傾向はみられなかった。また、本剤の対象を単剤で効果不十分な患者とした場合、より高い降圧効果を本剤に期待することから、有効性の観点からも HCTZ 6.25mg を含む配合剤の選択肢は必要ないと考える。

光線過敏症に関しては、HCTZ 単剤の添付文書に記載された発現頻度（頻度不明）と比較して、本剤の発現頻度（0.5～5%未満）が高くなる傾向はみられなかったため、HCTZ 6.25mg を含む配合剤の選択肢は必要ないと考える。なお、実際に投与継続が困難となった場合には、まず投与を中止し、日光への曝露を避け、更に必要な場合は、抗ヒスタミン剤やステロイド等の対症療法を行う。これらの対応は他の薬剤性光線過敏症を誘発する薬剤と同様であり、本剤で特に問題となるリスクではない。

血清尿酸値に関して、国内臨床試験の結果では、本剤の投与開始後に中止・脱落の原因となった血清尿酸値の上昇（高尿酸血症の悪化）は、国内長期投与試験の T40/H12.5mg 群で 1 例のみであった。また、国内用量比検討試験において、血清尿酸値の上昇が発現した症例は HCTZ 単剤群及び併用群で認められたものの、各群 0～2 例であり、HCTZ の用量による大きな差は認められなかった。また、国内臨床試験において、本剤による降圧効果は、血清尿酸値で層別した各集団で十分な降圧効果が得られていることから、本剤が持つ強い降圧効果から目標コントロール血圧を達成・維持させ、その結果として脳・心血管イベントのリスクを低下させるという最終目的と軽度の尿酸値上昇のバランスを考慮すると、HCTZ 12.5mg を含む本剤を使用する意義は高いと考える。

機構は以下のように考える。本剤の投与継続が困難となった有害事象のうち、低血圧関連症状及び光線過敏症に関しては、HCTZ の用量を 12.5mg より減量する積極的な理由とはならないとする申請者の説明については受け入れ可能である。一方で、血清尿酸値に関しては、テルミサルタン及び HCTZ の併用による降圧効果の増強で得られる脳・心血管イベント減少のベネフィットが血清尿酸値上昇のリスクを上回るとする申請者の説明は、理解可能ではあるものの、それを直接的に示した資料はなく、推察の域を出ない。国内臨床試験において、治験薬投与後に尿酸値が 7mg/dL を超え、かつ投与前値の 20%以上上昇した症例の割合は、試験間、投

与群間でばらつきはあるものの、HCTZ 12.5mg 併用及び配合群で 6～19%認められ、一方、HCTZ 6.25mg 併用群では 5%未満であったこと、国内用量比検討試験では HCTZ 6.25mg でもテルミサルタンとの併用で各単剤に比して高い降圧効果がみられたこと、並びに HCTZ の用量に依存した血清尿酸値の上昇がみられたことを踏まえると、申請者の回答は HCTZ 6.25mg を含有する配合剤が不要であることの説明としては十分ではない。HCTZ 12.5mg 投与による血清尿酸値上昇に対して高尿酸血症治療薬の投与が必要になること、あるいは痛風発作による日常生活動作低下の可能性があること等を考慮すれば、より低用量で有効性を示した HCTZ 6.25mg を配合用量に含めることも検討すべきであったと考える。しかしながら、HCTZ で懸念される副作用については適切な注意喚起を行うことにより対応が可能であり、患者によっては HCTZ の併用による降圧効果の増強が HCTZ に懸念される副作用のリスクを上回る可能性も考えられることから、HCTZ 6.25mg の配合剤を提供しないことによる不利益は少なからずあるものの、患者におけるリスク・ベネフィットのバランスを踏まえた上で投与が検討されるのであれば、本剤 T40/H12.5mg 及び T80/H12.5mg の有効性及び安全性は実用に耐え得るものと考えられる。なお、T80/H12.5mg の臨床的位置付けについては、次項にて詳細に検討する。

2) T80/H12.5mg の臨床的位置付けについて

機構は、国内用量比検討試験において、T80mg+H12.5mg 群の臥位 DBP 下降度（実測値）が T40mg+H12.5mg 群と比較してやや劣る成績となったことも踏まえ、T80/H12.5mg の有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内用量比検討試験は、国内外の用量反応曲面を比較することを目的としており、T40mg+H12.5mg 群と T80mg+H12.5mg 群での降圧効果の差を検証するための症例数は設定されていなかった。したがって、当該試験の結果から T40mg+H12.5mg 群と T80mg+H12.5mg 群の降圧効果の位置関係を明確にすることはできないと考える。また、当該試験は軽症及び中等症の本態性高血圧症患者全般を対象に検討を行ったため、降圧薬単剤治療で血圧を十分にコントロールできる症例が潜在的に含まれ、降圧効果において飽和傾向がみられた可能性が考えられるが、本剤が対象とする降圧薬単剤治療で血圧を十分にコントロールできない患者集団においても同様の飽和傾向が示唆されるかどうかは当該試験の結果から推察することはできない。

しかしながら、国内長期投与試験において、T40/H12.5mg 投与 4 週後に坐位 DBP が 90mmHg 以上であった症例 80 例に対して T80/H12.5mg を投与したところ、坐位 DBP コントロール率は 12 週後（変更後 8 週）で 51.3%（41/80 例）、56 週後（変更後 52 週）で 62.5%（50/80 例）であった。T40/H12.5mg から T80/H12.5mg への変更直前と変更後の坐位 DBP の下降度は、変更後 4 週目で 5.6mmHg、8 週目で 7.1mmHg、12 週目で 8.3mmHg であった。以上より、高用量（T80/H12.5mg）への移行で反応性を示す患者がみられ、テルミサルタン増量による上乗せの効果が得られていると考える。

機構は、以下のように考える。国内用量比検討試験の対象集団の全てが併用療法を必要とする症例ではなかったため、反応性の飽和がみられた可能性があり、症例数の設定も併用群間での有効性の差を検出することを目的としていなかったとする申請者の説明は理解でき、当該試験成績のみから併用群間の有効性の関係に結論を出すことは必ずしも適切でない。また、国内用量比検討試験で T80mg+H12.5mg 群は T80mg 群との比較においては上乗せ効果が認められ

ていること、国内長期投与試験は非対照ではあるものの、T40/H12.5mg 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 T80/H12.5mg への切り替えの有効性が示唆されていること等も踏まえれば、本剤 T80/H12.5mg は、T80mg 単剤又は T40/H12.5mg に比して高い有効性が期待できる。

以上 1) 及び 2) の検討、また、上記 (3) 項で検討した本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書 (案) における本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意として以下のよう記載することが適当であると考えるが (肝機能に関連する使用上の注意は「(5) 3) 肝機能障害」参照)、HCTZ の配合用量選択の妥当性、T80/H12.5mg の有用性、並びに用法・用量及び用法・用量に関連する記載の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 原則としてテルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg 又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の投与を検討すること。
- ・ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg を 1 日 1 回 1 錠を超えて投与しないこと。[「慎重投与」の項参照]

(5) 安全性について

1) 腎機能障害

機構は、血清クレアチニン値の CSA (上昇) の定義が申請者独自に +0.5mg/dL 超と設定されていたことから、臨床検査値の異常変動として捉えられる事象が限定されていた可能性もあると考え、血清クレアチニン値 (mg/dL) について施設毎の正常値上限～2 未満、2 以上 4 未満、4 以上で分類し、投与前より重篤度が悪化した症例に関して再集計を求めた。

申請者は、再集計結果を提出し、以下のように説明した。国内用量比較検討試験で投与前値より血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例は、プラセボ群で 1/64 例 (1.6%)、T40mg 群で 1/63 例 (1.6%)、T80mg 群で 1/65 例 (1.5%)、H12.5mg 群で 2/66 例 (3.0%) であるのに対して併用群では T40mg+H12.5mg 群で 1/64 例 (1.6%)、T80mg+H12.5mg 群で 2/64 例 (3.1%) であり、HCTZ 併用により単剤より腎機能増悪の頻度が増加する傾向は認められなかった。同様に国内第Ⅲ相検証試験では T40mg 群で 1/107 例 (0.9%) であるのに対して T40/H12.5mg 群で 2/109 例 (1.8%) であり、HCTZ 併用により特に腎機能増悪の頻度が増加する傾向は認められなかった。国内長期投与試験で血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例は T40/H12.5mg 群で 12/103 例 (11.7%)、T80/H12.5mg 群で 13/80 例 (16.3%) であった。また、軽症・中等症高血圧症患者を対象にテルミサルタン単剤及び HCTZ 併用投与による腎機能に対する影響を検討した海外臨床試験において、8 週間の投与で、腎血流量、糸球体濾過率、濾過比、腎血

管抵抗、クレアチニークリアランスに有意な変化は認められなかった（「4. (iii) <提出された資料の概略> (7) 外国人高血圧症患者への単剤併用による 8 週間投与時の腎機能パラメータへの影響」参照）。以上より、本剤は、高血圧症患者の腎機能に影響を及ぼすことなく安全に投与できる。

機構は、腎機能に関連した添付文書（案）の注意喚起について、国内臨床試験に組み入れられた患者を糸球体濾過量推算値（以下、 $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094}$ 、女性ではこの値に 0.739 を乗じる）に基づいて層別し（30 以上 60 未満（腎機能中等度低下）、60 以上 90 未満（腎機能軽度低下）及び 90 以上（腎機能正常））、腎機能別に有害事象の発現状況を比較検討した上で、腎機能に応じたモニタリングを行う必要性を追記することも含めて再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能別に有害事象の発現状況を比較検討した結果、全有害事象の発現割合は、T40/H12.5mg 群（併用含む、以下同様）では $eGFR$ 30 以上 60 未満の患者層で 29.1%（23/79 例）、60 以上 90 未満の患者層で 36.4%（88/242 例）、90 以上の患者層で 66.7%（24/36 例）（以下同順）、T80/H12.5mg 群では 55.0%（11/20 例）、65.0%（65/100 例）、58.3%（14/24 例）であり、 $eGFR$ の低い患者層で発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、腎機能に関連する有害事象として、高尿酸血症及び腎機能障害等が認められ、高尿酸血症の発現割合は、T40/H12.5mg 群では 0.0%（0/79 例）、1.2%（3/242 例）、0.0%（0/36 例）、T80/H12.5mg 群では、5.0%（1/20 例）、3.0%（3/100 例）、4.2%（1/24 例）、腎機能障害の発現割合は、T40/H12.5 群では 1.3%（1/79 例）、0.0%（0/242 例）、0.0%（0/36 例）、T80/H12.5 群では、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/100 例）、0.0%（1/24 例）であった。腎機能が低下している患者で腎機能障害が認められたものの、今回の申請用量において、本剤投与後に血清クレアチニン値及びクレアチニークリアランスが投与前に悪化傾向を示していた患者に特徴的な有害事象はなかったこと、投与前の血清クレアチニン値にかかわらず本剤投与後に血清クレアチニン値が大きく逸脱した上昇を示さなかったこと、本剤投与後に腎機能低下が示唆された患者に特徴的な背景因子がみられなかったこと等から、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 未満の患者については一律に慎重投与とすることで問題ないと判断した。

機構は以下のように考える。本邦ガイドラインでは、降圧目的での利尿薬の使用において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の患者にはループ利尿薬が推奨され、サイアザイド系利尿薬は推奨されていない。また、本剤の国内臨床試験では血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の症例に対する使用経験がないこと、テルミサルタン及び HCTZ の各単剤の添付文書では腎機能障害患者が「慎重投与」とされていることから、本剤の添付文書（案）において「血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむをえないと判断される場合を除き、投与はさけること。」等の注意喚起を追記することが妥当と考える。血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 未満の腎機能障害患者については、国内臨床試験成績において本剤（併用含む）投与によって血清尿酸値上昇のリスクが認められていること、腎機能障害が認められた症例はいずれも腎機能低下患者であったこと等から、本剤を腎機能障害患者に使用する場合、血清尿酸値上昇のリスクや腎機能悪化のリスクが増大する懸念があると考え。よって、本剤の添付文書（案）において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 未満の腎機能障害患者についても、「血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血

清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。」等の注意喚起を追記することが望ましいと考えるが、注意喚起の内容の妥当性に関しては、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。また、製造販売後調査において、腎機能障害患者に本剤が投与された場合の安全性及び有効性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 血清尿酸値

国内用量比検討試験において、投与前後の尿酸値の変動（平均値）は、HCTZ の用量に依存した増加がみられたこと（「4. (iii) <提出された資料の概略> (3) 国内用量比検討試験」参照）から、機構は、国内臨床試験の投与群毎に高尿酸血症の発現割合を示し、高尿酸血症発現に関わる背景因子、及び高尿酸血症治療薬の併用頻度を検討した上で、添付文書（案）における注意喚起を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内用量比検討試験において、尿酸値が投与前値から 10% 及び 20% 以上上昇した症例数の割合は、HCTZ 単剤と比較してテルミサルタン併用により増加する傾向は認められなかった。また、国内長期投与試験における尿酸値の変動では、本剤の投与開始直後に尿酸値の上昇が認められたものの、経時的に上昇する傾向は T40/H12.5mg 群、T80/H12.5mg 群いずれにもみられなかった。本剤の投与開始後に中止・脱落の原因となった尿酸値の上昇は T40/H12.5mg 群で 1 例のみだった。また、その発現時期は投与開始約 4 週間後であり、投与中止により回復した。一方、国内用量比検討試験で治験薬との因果関係が否定されなかった高尿酸血症の発現割合は H12.5mg 群 1.5% (1/66 例) 及び T80mg+H12.5mg 群 3.1% (2/64 例) であった。尿酸値の上昇は、投与開始後 5 週までの初期の段階で主に発現しており、服薬開始後数ヵ月程度の十分なモニタリングにより HCTZ 12.5mg 併用による尿酸値上昇はコントロール可能なリスクであると考ええる。

国内外の試験の併合解析による検討で、男性及び投与前の尿酸値が高いことが尿酸値上昇に関与する背景因子として示唆され、更に国内試験では肝機能障害が関係している可能性が示唆された。一方、腎機能障害は、組み入れられた患者が少なかったこともあり、明らかな分布の違いは認められなかった。投与開始後に高尿酸血症治療薬が併用開始又は用量変更された頻度は、国内外とも単剤群、併用群、配合剤群間で差はなかった。

以上の考察より、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に以下のように記載し、注意喚起を行う。

「本剤の成分であるヒドロクロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。特に、服薬開始後早期に血清尿酸値が上昇するおそれがあることから、血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて高尿酸血症治療薬の併用、あるいは投与の中止など適切な処置を行うこと。」

機構は以下のように考える。HCTZ の血清尿酸値上昇に関連するリスクは投与後の慎重なモニタリングにより管理可能であるという申請者の主張は概ね理解できる。しかし、本剤による尿酸値上昇は持続的に増悪し続けるものではないものの、投与中は上昇した状態が継続しており、また、腎機能障害の進展等に伴い血清尿酸値が更に悪化することもあるため、血清尿酸値のモニタリングの必要性は服薬開始後数ヵ月にとどまるものではない。また、併用療法

とは異なり、固定用量の配合剤ではより慎重な対応が必要であり、血清尿酸値上昇のリスクが認められた場合は投与中止等の適切な処置がなされることが重要であるため、本剤投与開始後並びに投与中には適切な頻度で血清尿酸値のモニタリングを行うよう注意喚起する必要があると考える。申請者の提示した注意喚起は概ね妥当と考えるが、記載の詳細については専門協議で更に検討した上で判断したい。

3) 肝機能障害

機構は、血清クレアチニン値と同様、肝機能検査値の異常変動についても、独自の定義が設定されていたため、肝機能検査値についても重篤度別の分類を行った上で、投与前より重篤度が悪化した症例について再集計するよう求め、その結果を踏まえて検討を行った。投与中の肝機能検査値増悪の発現割合は、国内用量比較検討試験の T80mg+H12.5mg 群で ALT の増悪が 9/64 例と他の群よりも多かったが、同群において、他の肝機能検査値の増悪はみられておらず、ALT の増悪は 9 例とも軽度であった。また、T40mg+H12.5mg 群においては同様の傾向はみられなかった。それ以外の項目については、各単剤と比較して併用時における肝機能検査値増悪の頻度の明らかな増加はみられなかった。国内長期投与試験において、テルミサルタンの投与量の増加に伴う肝機能検査値増悪の頻度の増加はみられなかった。

申請者は、肝疾患・肝機能障害患者に対する本剤の投与について、以下のように説明した。テルミサルタンが胆汁を主たる排泄経路とする薬剤であること、HCTZ が肝性昏睡を誘発する可能性があること、また、両薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえ、本剤の添付文書（案）においては以下のように記載している。

【禁忌】

胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝障害のある患者に投与する場合、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 錠を超えて投与しないこと。

「慎重投与」

肝障害・肝疾患のある患者〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約 3～4.5 倍上昇することが報告されている。ヒドロクロロチアジドでは、肝性昏睡を誘発することがある。〕

機構は、国内臨床試験において本剤投与による肝機能検査値増悪の頻度の増加は認められておらず、発現した肝機能障害も軽度であったことから、併用投与によるリスクが各単剤のリスクを上回る懸念はなく、申請者が添付文書（案）に提示した、肝疾患・肝機能障害患者に対する注意喚起は妥当なものとする。

4) 血清 K 値

本剤では配合成分の特徴から、血清 K 値の上昇及び低下のいずれの有害事象も懸念される。申請資料において、国内の各臨床試験で、本剤群（併用含む）における血清 K 値の変動（中央値）は-0.1～0.1mEq/L の範囲にあり、単剤群と比較してほとんど差はみられず、また、海外試験においても平均値では同様の結果であった旨記載されていることから、機構は、評価資料とした各試験において、血清 K 値が 3.5mEq/L 以下又は 5.0mEq/L 以上になった症例の割合を示し、不整脈又は重篤な副作用を伴った症例がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内用量比検討試験及び第Ⅲ相検証試験の統合データでは血清 K 値が 3.5mEq/L 以下となった症例は、プラセボ群 0/64 例（0.0%）、T40mg 群 0/171 例（0.0%）、T80mg 群 3/65 例（4.6%）、H12.5mg 群 1/66 例（1.5%）、T40/H12.5mg 群（併用含む）5/173 例（2.9%）、T80/H12.5mg 群（併用含む）0/64 例（0.0%）であった（以下同順）。血清 K 値が 5.0mEq/L 以上となった症例は 2/64 例（3.1%）、6/171 例（3.5%）、0/65 例（0.0%）、1/66 例（1.5%）、2/173 例（1.2%）、0/64 例（0.0%）であった。また、国内長期投与試験においては、3.5mEq/L 以下となった症例が T40/H12.5mg 群 12/103 例（11.7%）及び T80/H12.5mg 群 12/80 例（15.0%）であり、5.0mEq/L 以上となった症例がそれぞれ 6/103 例（5.8%）及び 9/80 例（11.3%）であった。

血清 K 値が投与後 3.5mEq/L 以下又は 5.0mEq/L 以上となった症例のうち、不整脈を伴った症例は国内ではみられなかった。海外では 10/762 例にみられ、そのうち治験薬の中止に至ったのは 1 例のみで、T80mg+H25mg 併用中に上室性頻拍を来した症例であり、治験薬の中止後軽快した。また、投与後 3.5mEq/L 以下又は 5.0mEq/L 以上となった症例のうち重篤な副作用を伴った症例は国内外ともになかった。

機構は、本剤投与時の高 K 血症及び低 K 血症の発現割合は、それぞれの単剤使用時と比較して明らかに高いとはいえないと考えるが、本剤投与時には高 K 血症及び低 K 血症がいずれも発現し得ると考えられること、並びに国内臨床試験の結果では、低 K 血症の発現割合がやや高いと考えられることから、機構は、添付文書（案）において適切に注意喚起する必要性について尋ねた。

申請者は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、配合された各単剤の添付文書の記載に則して、高 K 血症及び低 K 血症に関する注意喚起を記載する旨回答した。

機構は、申請者の回答を妥当と考えるが、専門協議で更に検討した上で判断したい。

5) 糖代謝に及ぼす影響について

機構は、本剤投与前後の空腹時血糖及び HbA1c を測定した臨床試験成績について、上昇例の発現割合と程度を、糖尿病の有無別で検討し、耐糖能が低下する可能性を踏まえて適切な注意喚起をするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験で HbA1c を投与前後で測定したものはなく、空腹時血糖についてのみ検討した。国内用量比検討試験及び国内第Ⅲ相検証試験において、空腹時血糖の重篤度が悪化した症例は、糖尿病患者、非糖尿病患者の順に、テルミサルタン単剤群では 2/19 例（10.5%）、5/217 例（2.3%）、本剤群（併用含む）で 7/36 例（19.4%）、11/329 例（3.3%）であった。

また、投与前後の血糖値の変動（平均値）については、国内用量比検討試験でプラセボ群：3mg/dL に対して、T40mg 群：3mg/dL、T80mg 群：3mg/dL、H12.5mg 群：3mg/dL、T40mg+H12.5mg

群：4mg/dL、T80mg+H12.5mg 群：2mg/dL であり、国内第Ⅲ相検証試験で T40mg 群：0mg/dL に対して、T40/H12.5mg 群：3mg/dL、国内長期投与試験で T40/H12.5mg 群：2mg/dL、T80/H12.5mg 群：4mg/dL であった。

以上より、糖尿病患者、非糖尿病患者別、最終投与群別の投与前後の空腹時血糖の変動を検討した結果、本剤群（併用含む）の変動はテルミサルタン単剤群と比較して一貫して高いものではなく、糖尿病の合併の有無による相関で空腹時血糖のベースラインが大きく異なっていることを考慮すると、糖尿病患者において本剤を投与したとき、空腹時血糖が大きく増加することはないと考えた。本申請に当たって高血圧症患者を対象として実施された国内外の臨床試験に組み入れられた糖尿病患者の割合は、全体の約 8～10%程度であったが、テルミサルタン単剤群と比較して、本剤群（併用含む）で血糖値上昇や糖尿病の悪化といった有害事象の発現頻度が高くなる傾向はなかった。また、非糖尿病患者においても同様であった。したがって、テルミサルタン及び HCTZ の添付文書に記載されている以上の特別な注意喚起は必要ないと考ええる。

機構は、耐糖能障害について、テルミサルタンあるいは HCTZ の単剤と比較して、明らかな悪化がみられるとまでは言えないことから、各単剤でなされている以上の注意喚起は必要ないとする申請者の説明は妥当と考えるが、国内臨床試験において、糖尿病患者の組み入れ数が少数であったことも踏まえ、製造販売後調査で引き続き耐糖能関連の情報収集を行う必要があると考える。製造販売後調査における調査項目及び、収集方法等は専門協議での議論も踏まえて決定したい。

6) 高齢者

申請者は、高齢者における本剤の有効性に関して以下のように考察した。国内用量比検討試験における 65 歳未満、65 歳以上の症例の最終トラフ時 DBP 下降度は、T40mg+H12.5mg 群では 14.4 ± 8.5 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）（51 例）及び 11.9 ± 5.3 mmHg（13 例）、T80mg+H12.5mg 群では 13.2 ± 8.0 mmHg（52 例）及び 12.9 ± 7.8 mmHg（11 例）であった。国内第Ⅲ相検証試験における 65 歳未満、65 歳以上の症例の最終トラフ時 DBP 下降度は、T40/H12.5mg 群で 9.4 ± 7.8 mmHg（83 例）及び 10.7 ± 11.2 mmHg（22 例）であった。国内長期投与試験における 65 歳未満、65 歳以上の症例の最終トラフ時 DBP 下降度は、T40/H12.5mg 群では 15.0 ± 9.3 mmHg（83 例）及び 17.3 ± 7.9 mmHg（20 例）、T80/H12.5mg 群では 12.7 ± 9.3 mmHg（69 例）及び 18.4 ± 6.8 mmHg（11 例）であった。また、75 歳以上の症例については、国内臨床試験のうち用量比検討試験に 2 例（T40mg+H6.25mg 群及び T80mg+H12.5mg 群各 1 例）組み入れられ、最終トラフ時 DBP 下降度はそれぞれ T40mg+H6.25mg 群で 20.7 mmHg、T80mg+H12.5mg 群で 23.3 mmHg であった。以上より、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても本剤により十分な降圧効果が得られると考える。

機構は、本申請に当たり実施された臨床試験における 65 歳未満及び 65 歳以上の症例、並びに 75 歳未満及び 75 歳以上の症例における有害事象の発現割合について比較し、高齢者への投与に関する注意喚起を検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験における年齢別の有害事象発現割合は、65 歳未満では、テルミサルタン単剤群で 23.1%（46/199 例）、HCTZ 単剤群で 40.2%（45/112 例）、本剤群（併用含む）で 49.1%（220/448 例）、65 歳以上ではテルミサルタン単剤群で 23.1%（9/39

例)、HCTZ 単剤群で 50.0% (11/22 例)、本剤群 (併用含む) で 49.5% (50/101 例) であり、65 歳未満と 65 歳以上の症例の間で差はみられなかった。本剤群 (併用含む) における因果関係を否定できない有害事象のうち、65 歳以上の症例で複数例発現し 65 歳未満より発現割合の高かったものは体位性めまい [65 歳未満 : 3.1% (14/448 例)、65 歳以上 : 4.0% (4/101 例)、以下同様]、高尿酸血症 [1.1% (5/448 例)、2.0% (2/101 例)]、浮動性めまい [1.8% (8/448 例)、2.0% (2/101 例)]、頻尿 [0.2% (1/448 例)、2.0% (2/101 例)]、低血圧 [0.2% (1/448 例)、2.0% (2/101 例)] であったが、いずれの発現割合も低く、65 歳以上で顕著な発現を示していると考えられる有害事象はなかった。また、臨床検査値 (血清クレアチニン値、血清 K 値、血清尿酸値等) の異常変動についても、65 歳以上の症例で発現割合が顕著に増加することはなかった。75 歳以上の症例については、国内臨床試験において 1 例 (T80mg+H12.5mg 群) に老人性そう痒症が認められた。

以上のことから、65 歳以上及び 75 歳以上の高齢者に本剤を投与する際、テルミサルタン及び HCTZ の添付文書に記載されている以上の特別な注意喚起は必要ないとする。

機構は、国内臨床試験において、高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) に対する投与経験は限られているものの、65 歳以上の高齢者に対して本剤を投与することによる危険性の増大は明らかでなく、また、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、過度の降圧や立ちくらみ等、高齢者に対する一般的注意事項も記載されていることから、概ね妥当なものとする。また、65 歳以上及び 75 歳以上の高齢者における本剤の安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集し、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。本剤は、長期にわたって使用されることが予測されるため、製造販売後調査は、本剤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) を予定している。また、特別な患者背景を有する患者については、当該調査の中で該当症例を抽出し、評価を行う計画としており、目標症例数を 1,000 例とすることで、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者はそれぞれ 50 例及び 130 例程度が収集可能と推定している。

機構は、以下のように考える。腎機能障害又は肝機能障害を有する患者に加え、高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) への投与経験も限られていることから、これらの患者を含め、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は重要と考える。更に、血清尿酸値、血清クレアチニン値、血清 K 値、血糖値等に関しても、情報収集することが望ましいと考えるが、詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められず、提出された資料に基づき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（5.3.1.2-1、5.3.1.2-2、5.3.1.2-3、5.3.3.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-7）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与等）、原資料と症例報告書の不整合（併用薬の未記載）が認められた。治験実施計画書からの逸脱及び原資料と症例報告書の不整合について手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、本剤の各単剤使用時を上回る降圧効果が示され、安全性に関しても単剤投与時のリスクを明らかに上回るほどの問題点は認められないことから、本剤は、適切に投与対象が選択され、使用上の注意等が遵守されれば、高血圧治療薬の選択肢の一つとなり得ると判断した。また、本剤は、医療用配合剤であるが、配合意義に科学的合理性が認められ、患者の利便性の向上に資すると考える。本剤の投与対象、注意喚起の内容及び製造販売後調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 2 月 12 日

I. 申請品目

- [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)
- [特記事項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付け及び効能・効果について

テルミサルタンに低用量の HCTZ を配合する意義に関して、臨床試験で降圧効果の増大が認められたこと、薬理的観点からサイアザイド系利尿薬で懸念される副作用の軽減が期待できること、及び 25mg よりも少量の HCTZ 製剤が市販されていないこと等から、配合剤という形で併用療法の選択肢を臨床現場に提供することには意味があるという機構の判断は、専門委員より支持された。

本剤の臨床的位置付けに関して、配合剤は基本的には同用量の併用療法からの切り替えに用いるべきであるが、本邦では HCTZ の 12.5mg 製剤が存在しないことから、本剤の主たる臨床的位置付けはテルミサルタン単剤で効果不十分であった症例に対して HCTZ を追加する目的で使用する薬剤とすることが妥当であると機構は考える。更に、テルミサルタン単剤は、用量と血中濃度の関係が非線形であること、個体間の血中濃度のばらつきが大きいこと、吸収が食事の影響を受けること等の薬物動態学的特徴を有することから、個々の患者の有効性及び安全性を確認した上で用量設定を行うよう、用法・用量は「1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する」と規定されているため、テルミサルタンとして 40mg 又は 80mg を含有する本剤をテルミサルタン以外の降圧薬からの切り替えに用いることは妥当ではないと機構は判断した。これらの機構の見解に対して専門委員より、本剤はテルミサルタン単剤からの切り替えとし、第一選択薬としないということで問題はないとの意見、他の降圧薬で十分な降圧効果が得られない場合には、まずテルミサルタン単剤に変更又は追加という方法が優先されるべきであり、すぐに本剤に変更することは個々の症例における安全性の確保 (過度の降圧を避ける等) という点から、推奨すべき方法ではないとの意見等が出され、機構の判断は専門委員に支持された。また、80 歳以上の高齢者の外国人高血圧症患者を対象とした HYVET 試験 (Hypertension in the very elderly trial) では、第一選択薬にサイアザイド類似薬であるインダパミド

を用いた治療の有効性が示されたことから (Beckett NS et al. *N Engl J Med.* 358: 1887-1898, 2008)、今後初期治療として降圧利尿薬が用いられる症例が増加することが予測されるため、HCTZ 12.5mg (25mg の 1/2 錠) からの切り替えもあり得るのではないかとの意見等が出された。

機構は、HCTZ 12.5mg から本剤への切り替えについて、切り替えられる可能性は否定しないが、本邦における HCTZ の承認用量の下限は 25mg であるため、現時点で推奨すべき用法・用量として低用量の HCTZ からの切り替えを添付文書に記載すべきではないと考えたと述べ、専門委員からも了解された。

本剤の効能・効果を高血圧症とすること、及び本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書 (案) の「効能・効果に関連する使用上の注意」に、過度な血圧低下のおそれ等があり、第一選択薬としない旨記載することが妥当であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書 (案) の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、過度な血圧低下のおそれ等がある旨記載するように申請者に求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用量選択及び用法・用量について

国内臨床試験 (用量比検討試験、第Ⅲ相検証試験、長期投与試験) において、治験薬投与後に尿酸値が 7mg/dL を超え、かつ投与前値の 20% 以上上昇した症例の割合は、試験間、投与群間でばらつきはあるものの、HCTZ 12.5mg 併用及び配合群で 6~19% 認められたのに対し、HCTZ 6.25mg 併用群では 5% 未満であったこと、更に、国内用量比検討試験では HCTZ 6.25mg でもテルミサルタンとの併用で各単剤に比して高い降圧効果がみられ、血清尿酸値は HCTZ の用量に依存して上昇していたことを踏まえると、HCTZ の配合量として、より低用量で有効性を示した HCTZ 6.25mg も含めることを検討すべきであったと機構は考える。しかしながら、HCTZ 12.5mg の配合剤を使用しても、HCTZ で懸念される副作用については適切な注意喚起を行うことにより対応が可能であり、単剤で十分な降圧効果が得られていない患者においては HCTZ の併用による降圧効果の増強によるベネフィットが HCTZ に懸念される副作用のリスクを上回る可能性が高いと考えられることから、HCTZ 6.25mg の配合剤を提供しないことによる不利益は少なからずあるものの、患者におけるリスク・ベネフィットのバランスを踏まえた上で本剤の投与が検討されるのであれば、本剤 T40/H12.5mg 及び T80/H12.5mg は承認可能であるとの機構の判断について、専門協議で議論された。

専門委員より、T80mg+H12.5mg の降圧効果は頭打ちとの印象があり、HCTZ 6.25mg を併用した場合でも降圧効果が認められていることから、HCTZ 6.25mg を含有した配合剤がないことは残念であるが、薬剤の種類をむやみに増やすことによるデメリットもあるのでやむを得ないとの意見、T80mg+H6.25mg と T80mg+H12.5mg で明らかな降圧効果の差はみられず、血清尿酸値の上昇は一般的に用量依存적であると考えられるため、T80/6.25mg を提供しないことによる不利益は少なくないと思われるが、患者によっては HCTZ 12.5mg の併用による降圧効果の増強が HCTZ に懸念される副作用のリスクを上回る可能性もあるとの意見等が出され、T80/12.5mg についても承認可能であるとの機構の判断は一部の専門委員に支持された。一方、申請資料や照会事項回答における申請者の説明は論拠に欠けたものや恣意的なものが散見され、申請者の対応に疑問を感じるなどの意見、既承認

の ARB と HCTZ の配合剤（プレミネント錠：ロサルタンカリウムと HCTZ の配合剤、以下、類薬）ではロサルタンが HCTZ による血清尿酸値上昇を抑制するのに対し、本剤ではそのような傾向が示されていないこと、本剤は肝機能障害者に尿酸上昇例が多いこと、及び血清尿酸値上昇は、痛風のリスク因子のみにとどまらず、骨破壊を伴う慢性関節炎、腎不全、心血管事故のリスク因子となり得るため、軽視できるリスクではないことを踏まえると、テルミサルタンと HCTZ 12.5mg の配合剤には安全性に関して重篤な懸念を持たざるを得ず、HCTZ を 6.25mg とした配合剤の開発を検討すべきであり、既に ARB と HCTZ の配合剤が市販されていることから、テルミサルタンと HCTZ の配合剤が存在しないことが医療現場に不利益をもたらすものではないとの意見、降圧効果は T80mg+H12.5mg と T40mg+H12.5mg でほとんど変わらず、T40/H12.5mg でもテルミサルタン 80mg を上回る降圧効果が期待できることから、承認する剤としては、医療経済的にもメリットが大きいと考えられる T40/H12.5mg のみで十分であり、2 剤型が存在する必要性は乏しいとの意見等が出された。

機構は、以下のように述べた。国内用量比検討試験成績において、T40mg と HCTZ の併用群においては HCTZ の増量に伴う降圧作用の増加が示唆されていること、及び国内第Ⅲ相検証試験では T40mg で十分な効果が得られない患者において T40/H12.5mg の降圧効果が確認されたことから、T40/H12.5mg の有効性は示されていると考える。一方、HCTZ の配合用量を 12.5mg とした場合、6.25mg よりも血清尿酸値上昇等のリスクが増加する懸念があるものの、血清尿酸値上昇は定期的なモニタリングの実施を徹底させ、場合によっては投与中止も検討するよう添付文書において注意喚起することで管理することは可能であると考えた。したがって、添付文書（案）の注意喚起に基づき、適切に使用されるのであれば、本剤のリスクがベネフィットを上回る可能性は低いと判断した。

また、T40/H12.5mg の 1 剤型のみで十分であるとの意見があったものの、T80/H12.5mg は T80mg 単剤又は T40/H12.5mg に比して高い有効性が期待されるという機構の見解は多くの専門委員より支持され、特に本剤 T40/H12.5mg を投与してもなお目標血圧に到達しない患者に対して、より降圧効果が期待できる高用量の選択肢を提供することには意義があるとの意見も専門委員より出されたことから、T40/H12.5mg 及び T80/H12.5mg の 2 剤型を承認することは可能であると判断した。

なお、専門委員より、添付文書（案）における注意喚起を臨床現場に周知させることが重要であるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、本剤を臨床現場に提供するに当たり、適正使用を推進するために血清尿酸値上昇に対してどのような安全対策を実施するのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清尿酸値上昇のリスクについては、添付文書（案）の「重要な基本的注意」において注意喚起を行う予定であるが、本剤を使用する上で必要な注意及び血清尿酸値上昇のリスクに係る安全性情報については、医薬情報担当者を通じた医療機関への情報提供を行う目的で、情報提供資料を作成し、適正使用の推進を図ることとしたい。また、本剤の市販直後調査及び製造販売後調査において、血清尿酸値、血清クレアチニン、血中尿素窒素、血清 K 値、血糖値の推移等の情報も収集し、得られた結果により更なる安全対策の必要性について検討する予定である。

機構は、申請者の対応は妥当であると判断した。

また、本剤の使用方法について、専門委員より、テルミサルタン 80mg 単剤から T40/H12.5mg への切り替えは理論上有用と考えられるとの意見が出された。機構は、以下のように説明した。テルミサルタン 80mg 単剤から T40/H12.5mg への切り替えを否定するものではないが、添付文書には臨

床現場で行われる使用方法をすべて記載することはできず、推奨すべき使用方法を記載すべきと考える。したがって、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「原則として、テルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の投与を検討すること。」と記載することは適切であるとする。

「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に関する機構の判断は、専門委員より支持されたことから、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下の記載に修正するよう申請者に求めたところ、申請者は修正に同意する旨回答したことから、機構は申請者の回答を了承した。

【用法・用量（改訂前）】

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。

【用法・用量（改訂後）】（下線部修正箇所）

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意（改訂前）>

肝障害のある患者に投与する場合、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 錠を超えて投与しないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意（改訂後）>（下線部修正箇所）

- ・ 原則として、テルミサルタン 40mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg の投与を、テルミサルタン 80mg、又はテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 40mg/12.5mg で効果不十分な場合にテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド 80mg/12.5mg の投与を検討すること。
- ・ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 40mg/12.5mg を超えて投与しないこと。

3. 安全性について

(1) 腎機能障害

本邦ガイドラインでは、降圧目的での利尿薬の使用において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以

上の患者にはループ利尿薬が推奨され、サイアザイド系利尿薬は推奨されていないこと、本剤の国内臨床試験では血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の症例に対する使用経験がないこと、テルミサルタン及び HCTZ の各単剤の添付文書では腎機能障害患者が「慎重投与」とされていることから、本剤の添付文書（案）において「血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむをえないと判断される場合を除き、投与はさけること。」及び血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 未満の腎機能障害患者についても、「血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。」等の注意喚起を追記することが望ましいとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、添付文書（案）の禁忌の項に、「急性腎不全の患者又は重篤な腎障害のある患者（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者）」と記載されているが、腎機能が低下した患者において、サイアザイド系利尿薬の利尿作用は減弱するものの、サイアザイド系利尿薬にループ利尿薬を併用することにより利尿作用を発揮させることが可能となり、本剤とループ利尿薬との併用が実臨床上有用となる場合もあることから、「血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者」と血清クレアチニン値で限定して投与が制限される記載は削除することが望ましいとの意見が出された。

機構は、申請者に腎機能障害患者に対する注意喚起を追記するよう求め、また、上記の議論を踏まえ、類薬及び HCTZ 単剤の添付文書の禁忌の項には「急性腎不全の患者」の記載はあるものの血清クレアチニン値の記載はないことから、禁忌として「重篤な腎障害のある患者（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者）」を規定した理由を説明した上で、「血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者」の記載を削除した場合であっても患者の安全性が担保できるのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。機構の指摘を踏まえ、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者に対する注意喚起、並びに腎機能障害患者における血清尿酸値及び血清クレアチニン値に関する注意喚起を行う。また、本剤の企業中核データシートには禁忌として「重篤な腎障害のある患者（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者）」が規定されているが、これは当該患者集団には腎性浮腫及び急性又は慢性腎不全による乏尿にも適応を持つループ利尿薬（腎不全患者（クレアチニンクリアランス 10mL/min）に大量投与しても蓄積されないため、）の方が望ましいという理由によるものであった。海外の臨床試験データベースや非臨床試験の結果からは「血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者」を禁忌とすべき明確な懸念は示されていないこと、更に国内の HCTZ 単剤及び類薬の禁忌には当該事項が規定されていないことに鑑み、記載を削除することにする。しかしながら、「血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者」のみを削除した場合、本剤での禁忌事項としての記載の意義が変わり、医療現場での混乱が予想されるため、以下のとおり記載を修正することが適切と考える。

[禁忌（次の患者には投与しないこと）（改訂前）]

- (5) 急性腎不全の患者又は重篤な腎障害のある患者（血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の患者
[腎機能を更に悪化させるおそれがある。])

[禁忌（次の患者には投与しないこと）（改訂後）]（下線部修正箇所）

- (5) 急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。])

機構は、腎機能障害が悪化した症例において、HCTZ よりもループ利尿薬が推奨されるため、本

剤の投与が適切でない可能性がある点については、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に「血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむをえないと判断される場合を除き、投与はさけること。」と記載され、既に注意喚起されていること、各単剤及び類薬では「重篤な腎障害のある患者」への投与は禁忌と規定されていないこと、及び現時点で本剤が各単剤及び類薬よりも腎機能障害を悪化させることを示唆する試験成績は得られていないことから、申請者の回答を了承した。

（2）血清尿酸値及び血清 K 値

本剤による血清尿酸値上昇は持続的に増悪し続けるものではないものの、国内長期投与試験において、投与中の血清尿酸値（平均値）が上昇した状態は持続しており、腎機能障害の進展等に伴い血清尿酸値が更に上昇することも考えられること、また、併用療法とは異なり、固定用量の配合剤ではより慎重な対応が必要であり、血清尿酸値上昇のリスクが認められた場合は投与中止等の適切な処置がなされることが重要であることから、血清尿酸値のモニタリングの必要性は服薬開始後数ヵ月にとどまるものではなく、本剤投与開始後並びに投与中には適切な頻度で行うよう注意喚起する必要があるとする機構の判断、及び申請者から提示された血清尿酸値に関する注意喚起は概ね妥当とする機構の判断の妥当性について、専門協議で議論された。上述したように、専門委員より本剤による血清尿酸値上昇については懸念があるとの意見（「2. 用量選択及び用法・用量について」参照）が出されたものの、臨床現場に適切に情報提供を行い、安全性対策が行われるのであれば、当該リスクを管理しつつ本剤を適正に使用することは可能との機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、添付文書（案）の血清尿酸値に関する注意喚起の記載は、かえって早期のみ血清尿酸値上昇に注意すればよいとの誤解を与える可能性があるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、本剤投与開始後のみならず、投与中は常に血清尿酸値に注意する必要がある旨記載するよう申請者に求めたところ、適切な回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

また、本剤投与時の高 K 血症及び低 K 血症の発現割合は、それぞれの単剤使用時と比較して明らかに高いとはいえないが、本剤投与時には高 K 血症及び低 K 血症がいずれも発現し得ると考えられること、並びに国内臨床試験の結果では、低 K 血症の発現割合がやや高いと考えられることから、添付文書（案）において適切に注意喚起する必要があるとする機構の判断、及び申請者の提示した血清 K 値に関する注意喚起の記載を概ね妥当とする機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 本剤 T80/H12.5mg 錠と T40mg 錠 2 錠（国内市販製剤）の BE 試験

日本人健康成人男性 64 例（1 群 32 例）を対象に、2 群 4 期クロスオーバー試験により本剤 T80/H12.5mg 又は T40mg 2 錠（国内市販製剤）が空腹時に単回経口投与された（休薬期間：14 日以上）。第 1 期で 64 例、第 2 期で 63 例、第 3 期で 63 例、第 4 期で 62 例が各投与期を完了し、薬物動態が評価された。

テルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} 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（配合剤/単剤）は、それぞれ 0.939 [90%信頼区間：0.866-1.019、以下同様] 及び 1.043 [1.013-1.074] であった。有害事象は本剤投与期、第 1 休薬期間、第 3 休薬期間で各 1 例ずつ認められたが、全ての有害事象は軽度であった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は休薬期間に発現した上気道感染及び鼻咽頭炎各 1 例であった。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。

機構は、本剤 T80/H12.5mg 錠及び国内市販製剤 T40mg 錠投与後の血漿中濃度推移及び C_{max} と AUC_{0-tz} の幾何平均値の比並びにその 90%信頼区間を確認し、両製剤間でテルミサルタンの BE が示されたと判断し、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を臨床試験成績から説明することは可能と考える。

4. 食事の影響

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 並びに 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）が実施された。空腹時及び食後に T40/H12.5mg を投与したときのテルミサルタンの C_{max} はそれぞれ 113 及び 43.1ng/mL（調整幾何平均値、以下同様）、 AUC_{0-tz} は 1,030 及び 734ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 23.6 及び 27.1 時間、 t_{max} の中央値は 1.25 及び 3.00 時間であった。一方、HCTZ の C_{max} はそれぞれ 98.5 及び 84.1ng/mL、 AUC_{0-tz} は 579 及び 501ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.3 及び 10.2 時間、 t_{max} の中央値は 2.25 及び 2.00 時間であった。また、空腹時及び食後に T80/H12.5mg を投与したときのテルミサルタンの C_{max} は 511 及び 195ng/mL、 AUC_{0-tz} は 3,020 及び 2,010ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 18.2 及び 20.8 時間、 t_{max} の中央値は 1.50 及び 2.50 時間であり、HCTZ の C_{max} はそれぞれ 97.4 及び 83.5ng/mL、 AUC_{0-tz} は 568 及び 494ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.88 及び 9.91 時間、 t_{max} の中央値は 2.00 及び 2.50 時間であった。T40/H12.5mg を投与したときのテルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} の比（食後投与/空腹時投与）は、0.382[90%信頼区間:0.321-0.454、以下同様] 及び 0.714 [0.665-0.766]、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の比は、0.853 [0.757-0.962] 及び 0.866 [0.798-0.941] であった。また、T80/H12.5mg を投与したときのテルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} の比は、0.382 [0.273-0.534] 及び 0.666 [0.589-0.753]、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の比は、0.866 [0.782-0.960] 及び 0.872 [0.812-0.935] であった。有害事象は、T40/H12.5mg 群で低血圧が 1 例認められたが、軽度であり、処置なく回復した。重篤な有害事象は認められず、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。

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たテルミサルタンの国内カプセル剤 40mg を用いた食事の影響試験（既承認時資料へ項参照）において、食後投与では空腹時投与に比べてテルミサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} がそれぞれ 57%及び 32%低下するという結果が得られている。本剤の最終製剤 T40/H12.5mg 及び T80/H12.5mg においても、テルミサルタン単剤投与時と同様、食事の影響を受け、吸収速度、吸収量ともに低下することが示された。一方、HCTZ については、本剤の食後投与における血漿中濃度推移は空腹時投与と類似しており、 C_{max} 及び AUC_{0-tz} は空腹時投与に比べてそれぞれ 13～15%及び 13%低下する程度であった。本剤投与時の HCTZ の薬物動態は、HCTZ 単剤の公表論文の成績（Beermann B et al. *Eur J Clin Pharmacol* 13: 125-128, 1978、Barbhaiya RH et al. *J Pharm Sci* 71: 245-248, 1982）と同様に、食事により吸収速度及び吸収量ともにあまり影響を受けないことが示された。

機構は、以下のように考える。本剤投与時のテルミサルタンの血漿中濃度は、食事により影響を受けることが明らかとなったが、その影響の程度はテルミサルタン単剤投与時と大きく変わらず、テルミサルタンと同様に、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。]」と注意喚起されており、当該注意喚起に基づき適正に使用されれば、テルミサルタンの薬物動態に及

ばす食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。一方、HCTZ については、本剤を食後投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} は空腹時投与時と比べてやや低下したものの、テルミサルタンの配合比により影響の程度が異なる傾向は認められず、HCTZ の薬物動態に及ぼす食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。なお、本試験成績を踏まえた添付文書（案）が提示され、機構は、添付文書（案）における当該記載を了承した。

5. 製造販売後の調査等

国内臨床試験における本剤の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者や高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）への投与経験は限られていることから、これらの患者を含めた高血圧症患者における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は重要であり、また、血清尿酸値に加え、血清クレアチニン値、血清 K 値、血糖値等に関しても、情報収集することが望ましいとする機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ミカルディス錠の長期特定使用成績調査では、75 歳以上の高齢者は 22.1%（1,313/5,936 例）組み入れられていたことから、1,000 例を予定症例数としている本剤の特定使用成績調査においても約 200 例以上の 75 歳以上の高齢者が確保できるものと推定され、安全性及び有効性を確認することが可能であると考えた。また、製造販売後調査等基本計画書の調査計画骨子（案）に臨床検査値に関する項目として「血清尿酸値、血清クレアチニン値、血中尿素窒素、血清カリウム値、血糖値」を明記し、各検査値の推移に関する情報を収集する。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えたが、提出された調査計画の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

6. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

14 頁 16 行目 病理組織学変化 → 病理組織学的変化

14 頁 17 行目、15 頁 32 行目 腎糸球体 → 腎臓の傍糸球体装置

15 頁 13 行目 腎糸球体 → 傍糸球体装置

17 頁 30 行目 幾何平均値 → 調整幾何平均値

20 頁 18 行目 腎ミクロソームで 90.1% → 腎ミクロソームで 90.2%

21 頁 20 行目 208 例を対象に → 218 例を対象に

38 頁 30～31 行目 投与前値より血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例→投与前値より投与後で血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例

38 頁 37 行目 血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例 → 投与中あるいは投与後に血清クレアチニン値の重篤度が悪化した症例

40 頁 38～39 行目 投与中は上昇した状態が継続しており → 国内長期投与試験において、投与中の血清尿酸値（平均値）が上昇した状態は持続しており

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新医療用配合剤に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来及び特定生物由来製剤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（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。