

## 審議結果報告書

平成 22 年 5 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミカムロ配合錠 AP  
[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 21 年 6 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 23 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 4 年とし、原体については、テルミサルタンは毒薬又は劇薬に該当せず、アムロジピンベシル酸塩は毒薬に該当し、製剤については劇薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 22 年 4 月 7 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 AP (ロムレット配合錠 AP (申請時) から変更)
- [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 21 年 6 月 30 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、それぞれ 40mg 及び 5mg を含有するフィルムコート錠
- [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 22 年 4 月 7 日

[販 売 名] ミカムロ配合錠 AP (ロムレット配合錠 AP (申請時) から変更)

[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 21 年 6 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、ミカムロ配合錠 AP (テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg) の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、75 歳以上の高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等における安全性等については、製造販売後調査等において情報収集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、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/アムロジピンとして 40mg/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 22 年 3 月 1 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] ロムレット配合錠 AP、同配合錠 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 21 年 6 月 30 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、それぞれ 40mg 及び 5mg、80mg 及び 5mg 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 40mg/5mg 又は 80mg/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。
- [ 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

ロムレット配合錠は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であるテルミサルタンとカルシウム拮抗薬（以下、「CCB」）であるアムロジピンベシル酸塩（以下、「AMLB」）を有効成分とする配合剤である。本邦において、テルミサルタンの製剤はカプセル剤が 2002 年、錠剤が 2004 年に、AMLB の製剤は 1993 年にそれぞれ承認されている。テルミサルタンはアンジオテンシンⅡのアンジオテンシンⅡタイプ 1 受容体への結合を選択的に阻害し、当該受容体を介した血管収縮及びアルドステロン遊離を抑制し降圧作用を発現する。一方、アムロジピン（以下、「AML」）はジヒドロピリジン系の CCB であり、電位依存性カルシウムチャネルを選択的に遮断することで、緩徐かつ持続的な降圧作用を発現する。テルミサルタンの代謝はグルクロン酸抱合に大きく依存しており、チトクローム P450（以下、「CYP」）依存的な代謝を受けず、他の CYP を介した代謝を阻害しないのに対し、AML は CYP3A4 による酸化を経て代謝されることから、併用によって代謝及び排泄における相互作用を起こす可能性は低い組合せと考えられた。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「JSH2009」）では、降圧薬 1 剤で目標血圧を達成できない患者に対しては 2～3 剤の併用が推奨されており、ARB と CCB は推奨される組合せの一つに挙げられている。高血圧治療において、配合剤により服薬する薬剤数を減らすことは、アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。

テルミサルタンとAMLBの配合剤は、海外では、2008年からベーリンガーインゲルハイム社（ドイツ）により開発が開始され、米国で2008年12月、欧州で2009年9月に承認申請がなされた。米国では2009年10月に承認され、T40/A5mg（テルミサルタン40mg及びAML 5mgを含有、以下同様）錠、

T40/A10mg錠、T80/A5mg錠及びT80/A10mg錠が市販されている。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本剤の開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、テルミサルタン又はAML単剤では十分な効果が得られない高血圧症患者に対する降圧薬として、T40/A5mg錠及びT80/A5mg錠の製造販売承認申請がなされた。なお、T80/A5mg錠の有効性を適切に評価した臨床試験成績が不足していたことから、20■年■月にT80/A5mg錠の申請が取り下げられた。

## 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>

ロムレット配合錠 AP (以下、「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 514.62) 及び AMLB (分子式  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ 、分子量 567.05) として、それぞれ 40mg 及び 6.93mg (AML として 5mg) を含有するフィルムコート錠である。

#### (1) 原薬

##### 1) テルミサルタン

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」の原薬と同一であり、新たな資料は提出されていない。

##### 2) AMLB

AMLB は日本薬局方収載品であり、■により MF に登録されている「アムロジピンベシル酸塩」 (MF 登録番号: ■、登録年月日 平成■年■月■日) を用いる。なお、日本薬局方で「別に規定する」とされている残留溶媒については、規格及び試験方法として ■、■、■及び ■が設定され、管理されている。

#### (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 (軽質無水ケイ酸) 及び ■剤 (ステアリン酸マグネシウム) ■と、AMLB、■剤 (D-マンニトール、トウモロコシデンプン)、■剤 (ヒドロキシプロピルセルロース)、■剤 (軽質無水ケイ酸) 及び ■剤 (ステアリン酸マグネシウム) ■と、■剤 (ヒプロメロース)、■剤 (マクロゴール 6000)、■剤 (酸化チタン、三酸化鉄) 及び ■剤 (タルク) からなるフィルムコート層より構成される。

##### 2) 製剤設計

本剤は、配合安定性の観点から二層錠とされ、他剤との識別と分包時における他剤との接触の回避のため淡赤色のフィルムコート錠とされた。なお、海外 T40/A5mg 錠の大きさ (長径 14.0mm×短径 6.8mm のオーバル錠) や特性 (吸湿性が高い) 等を考慮し、国内においては独自に製剤 (直径 8.5mm の円形錠) の開発が行われた。

### 3) 製造方法

本剤は下記の 10 工程により製造される。なお、第 [ ] 工程～第 [ ] 工程については [ ] の製造に係る工程、第 [ ] 工程～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、[ ]・[ ] し、溶解後脱気する。

第二工程 ( [ ]・[ ]・[ ] 工程) : [ ] と [ ] を [ ]  
にて混合する。その後、第一工程で調製した [ ] して [ ] し、乾燥する。

第三工程 ( 整粒工程) : [ ] を整粒機にて整粒する。

第四工程 ( 最終混合工程) : 整粒品及び [ ] を [ ] 混合機にて混合す  
る。

第五工程 ( [ ]・[ ]・[ ] ) : [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、  
[ ] を [ ] にて混合する。その後、[ ]  
[ ] を入れ、[ ]・[ ] したものを  
[ ] して [ ] し、乾燥する。

第六工程 ( 整粒工程) : [ ] を整粒機にて整粒する。

第七工程 ( 最終混合工程) : 整粒品及び [ ] を [ ] 混合機にて混合す  
る。

第八工程 ( 打錠工程) : [ ] を打錠機に  
て [ ]、[ ] の順に打錠し、核錠を製する。

第九工程 ( [ ] 工程) : 核錠をコーティング機にてフィルムコーティング  
液 [ [ ]、[ ]、[ ]、[ ] した  
もの] を [ ]、[ ] を入れ、[ ]  
[ ]・[ ] したものに [ ] 混合後、[ ] したものを [ ] した後、乾燥し、  
[ ] とする。

第十工程 ( 包装工程)

①Press Through Pack ( 以下、「PTP」) 包装工程 : PTP 包装机を用い、ポリ塩化ビニリデン  
シートをポケット成形して錠剤を充てんし、アルミニウム箔を加熱シールする。シール品  
を裁断し、PTP シートとする。さらに PTP シートをアルミニウム袋に充てんする。

②ガラス瓶包装工程 : 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)、第 [ ] 工程 ( [ ]  
[ ] 工程) 及び第 [ ] 工程 ( [ ] 工程) が重要工程とされ、第 [ ] 工程及び第 [ ] 工程を除  
き、工程管理項目及び管理値が設定されている。

### 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) 、確認試験 [ 液体クロマトグラフ

ィー（以下、「HPLC」）]、純度試験[類縁物質（HPLC）]、製剤均一性[含量均一性試験法（HPLC）]、溶出性[溶出試験法（HPLC）]、定量法（HPLC）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ロット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、PTPシート/アルミピロー包装、12ヵ月）
- ②長期保存試験（25°C/60%RH、褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装、12ヵ月）
- ③加速試験（40°C/75%RH、PTPシート/アルミピロー包装、6ヵ月）
- ④加速試験（40°C/75%RH、褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装、6ヵ月）
- ⑤苛酷試験－温度に対する安定性（50°C、無包装、1ヵ月）
- ⑥苛酷試験－温度に対する安定性（50°C、PTPシート、1ヵ月）
- ⑦苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/93%RH、無包装、1ヵ月）
- ⑧苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/93%RH、PTPシート、1ヵ月）
- ⑨苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/75%RH、無包装、1ヵ月）
- ⑩苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/75%RH、PTPシート、1ヵ月）
- ⑪苛酷試験－光に対する安定性（無包装）

※⑪の条件： 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約 8,140W・h/m<sup>2</sup>

性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）、平均錠剤質量、乾燥減量及び硬度が、各試験の全測定時点で測定された。また、微生物限度試験が①及び②の開始時及び12ヵ月保存時、並びに③及び④の開始時及び6ヵ月保存時に実施された。なお、微生物限度、平均錠剤質量、乾燥減量及び硬度は、参考値として測定された。

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、全ての試験項目で経時的な変化は認められなかった。苛酷試験－温度に対する安定性（⑤及び⑥）及び光に対する安定性（⑪）においては、全ての試験項目で明確な変化は認められなかった。苛酷試験－湿度に対する安定性（⑦及び⑧）においては、無包装（⑦）保存下で、AMLB 定量値の低下、テルミサルタン及び AMLB の溶出率の低下、並びに吸湿による錠剤の軟化が認められたが、PTP シート（⑧）保存下では、経時変化は認められなかった。また、苛酷試験－湿度に対する安定性（⑨及び⑩）においては、無包装（⑨）保存下で、AMLB の溶出率の低下及び吸湿による硬度の低下が認められたが、PTP シート（⑩）保存下では、経時変化は認められなかった。

以上より、加速試験（6ヵ月）及び継続中の長期保存試験（12ヵ月）で品質の明確な変化は認められなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日、医薬審発第0603004号）に基づき、PTPシート/アルミピロー包装及び褐色ガラス瓶包装で室温保存するときの本剤の有効期間は2年間と設定された。なお、長期保存試験は、36ヵ月まで継続される予定である。

### <審査の概要>

#### (1) 純度試験（類縁物質）におけるテルミサルタン原薬由来類縁物質の除外について

機構は、純度試験（類縁物質）において、製剤の類縁物質量を製剤に用いたテルミサルタンの原薬と同じロットの原薬から検出される全ての類縁物質を除外して算出することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請時の試験方法では、テルミサルタンの原薬ロット毎に除外する類縁物質が異なる可能性があるため、予めテルミサルタン由来類縁物質Ⅰ、Ⅲ、A、B及び六種類の未同定化合物を除外する類縁物質として規定し、規定した類縁物質以外の類縁物質が検出された場合は、その含量を製剤の類縁物質量として算出する試験方法に変更する。なお、予め除外すると規定した上記類縁物質は、原薬及び製剤の安定性試験において含量の経時的な変化は認められていないことから、分解生成物ではないと判断し、製剤の類縁物質量の算出から除くことが可能と判断した。

機構は、テルミサルタン原薬の規格及び試験方法において、テルミサルタン由来類縁物質が一定の限度値以下に管理されていることを踏まえ、類縁物質Ⅰ、Ⅲ、A、B及び六種類の未同定化合物を製剤の類縁物質量の算出から除外することは可能と判断し、申請者の回答を了解した。

#### (2) 純度試験（類縁物質）における類縁物質量の算出方法について

機構は、純度試験（類縁物質）において、テルミサルタン由来の類縁物質を含む全ての類縁物質を、AMLに対する含量で算出することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。測定波長として設定した■■■nmにおけるテルミサルタンの比吸光度はAMLの比吸光度の約■■■倍となること、及び本剤に含まれるテルミサルタンの含量（40mg）はAMLの含量（5mg）の■■■倍であることから、類縁物質量をAMLに対する含量で算出した場合、テルミサルタンに対する含量で算出した場合に比べ、約■■■倍高い値として算出されることになる。製剤の類縁物質として測定の対象とする各類縁物質は、AMLとテルミサルタンのどちらに由来するか区別することができないことから、より高い値が算出される方が厳しい規格となるため、AMLに対する含量で算出することは妥当であると考えた。

機構は、以上の回答を了解し、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

欧州医薬品審査庁（以下、「EMA（現：EMA）」）よりテルミサルタンとAMLの併用投与による薬効薬理試験の実施を求められたため、本邦においても申請後に当該試験の成績が提出された。

#### 1) 自然発症高血圧モデルラットを用いた血圧低下作用の検討（添付資料 4.2.1.1-25）

雄性自然発症型高血圧モデルラット（Spontaneously Hypertensive Rat、以下、「SHR」）（27～29週齢、n=5）にテルミサルタン1mg/kg、AML5mg/kg、又は溶媒を1日1回5日間経口投与した。投与開始5日後の平均動脈圧のベースラインからの変化量は、テルミサルタン群



-20.9±10.0mmHg (平均値±標準偏差、以下同様)、AML 群-29.7±1.9mmHg、溶媒群 4.0±5.3mmHg であり、各単剤投与群で溶媒群と比較して有意な血圧の低下が認められた。1 週間の Wash out 期間を経て、同一実験系で、SHR (n=5) にテルミサルタンと AML の併用 (T1+A5mg/kg (テルミサルタン、AML の順、以下同様) 及び T0.5+A2.5mg/kg)、又は溶媒を 1 日 1 回 5 日間経口投与した。併用投与開始 5 日後の平均動脈圧のベースラインからの変化量は、T1+A5mg/kg 群-52.5±3.8mmHg、T0.5+A2.5mg/kg 群-32.6±6.9mmHg、溶媒群 0.9±2.2mmHg であり、各併用投与群で溶媒群と比較して有意な血圧の低下が認められた。

## (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

新たな資料は提出されていない。

## (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、テルミサルタンと AML の併用による安全性薬理試験の実施を不要と申請者が判断したことに関し、テルミサルタンによる心筋活動持続時間の延長に AML が影響を及ぼす可能性はないのか等、特に、両薬剤併用時に同一の標的臓器に対する各単剤の作用が増強しないことをデータに基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌプルキンエ線維において認められたテルミサルタンの活動電位持続時間延長作用は、臨床用量の 800 倍以上という高濃度においてのみでみられたこと (テルミサルタンの製造承認申請書添付資料 (以下、「既承認時資料」)) から、臨床において致死的不整脈を誘発する可能性は低いと考えられる。AML では、hERG チャネルを用いた検討も含め、非臨床試験において、電気生理学的試験 (*in vitro* 試験) を実施していないが、高血圧症患者の心電図を測定した試験において、QT 延長に関連すると考えられる心筋の再分極過程には、影響を与えないことが報告されている (Porthan K et al. *Ann Med*, 41:29-37,2009)。さらに、テルミサルタン及び AML とともに非臨床薬物動態試験 (既承認時資料、Stopher DA et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 12 (Suppl.7) :S55-S59,1988) において、心臓への集積は認められていない。また、各単剤の毒性試験成績 (既承認時資料、飯島護丈ら *応用薬理* 42:177-187,1991、堀本政夫ら *応用薬理* 42:167-176,1991、Almeida SA et al. *Exp Toxic Pathol*, 52:353-356,2000) から、テルミサルタンと AML に共通の毒性は認められていない。以上に加え、テルミサルタンと AML による薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられること (「3 (ii) 薬物動態試験成績の概要」、「4 (ii) 臨床薬理の概要」参照) も考慮すると、テルミサルタンと AML の併用により、QT 延長等の心臓に対する作用が発現する可能性は低いと考えられた。さらに、同一の標的臓器に対する各単剤の作用が増強する可能性、並びに新たな有害事象が生じる可能性は低いと考えられ、併用による安全性薬理試験の実施は不要であると判断した。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験として追加提出された、テルミサルタンと

AML の併用により、降圧効果が増強する薬効薬理試験の成績は、本剤の各有効成分単剤に優る有効性を示唆するものとする。また、提示されたテルミサルタンの非臨床試験成績及び AML の公表論文、並びに両薬剤の薬物動態学的相互作用に対する考察から、テルミサルタンと AML の併用投与により QT 延長等の心臓に対する作用が発現する可能性は低いとの申請者の主張は受入れ可能であるが、AML の安全性薬理試験の成績なしに、その他の各単剤の薬理的標的臓器の異同は判断できないため、両薬剤併用投与時に特定の臓器に対する各単剤の作用が相加的に発現する可能性は否定できない。また、両成分の併用により共通の薬理的標的臓器に新たな有害事象が生じる可能性も評価できない。テルミサルタンと AML の併用による安全性薬理試験の実施の要否を検討するためには、少なくとも両単剤の安全性薬理試験の成績を比較した上でなければ判断できないと考えられることから、提示された資料を基に新たな安全性薬理試験の実施が必要ないとした申請者の判断は適切ではない。しかしながら、安全性薬理試験の目的は、本来、本剤の臨床試験を実施する前にヒトでの安全性を推定するものであること、及び結果として、本剤の臨床試験において、併用時の薬理的機序を検討し直さなければならないような有害事象等がみられていないことから、現時点では、両成分の併用の安全性薬理試験を実施する必要まではないと考える。

## (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

新たな資料は提出されていない。

#### (2) 分布

新たな資料は提出されていない。

#### (3) 代謝

新たな資料は提出されていない。

#### (4) 排泄

新たな資料は提出されていない。

### <審査の概要>

申請者は、本剤の申請に当たり、テルミサルタンと AML の併用による非臨床薬物動態試験を実施しなかったが、テルミサルタンと AML 併用時の薬物動態について、既承認時に実施したテルミサルタンの非臨床薬物動態試験成績、AML の公表論文、本剤の臨床試験成績等に基づいて、以下のように説明した。

テルミサルタン及び AML の血漿蛋白結合率はともに高いが、ヒト血漿を用いた *in vitro* での AML 及びテルミサルタン共存下及び非共存下における血漿蛋白結合の検討の結果、テルミサルタン及び AML の血漿蛋白結合率は、それぞれ AML 及びテルミサルタン共存下においても変化しなかった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) テルミサルタン及び AML 共存下における血漿蛋白結合」参照）。また、テルミサルタンは CYP 依存的な代謝を受けず、グルクロン酸抱合

には複数の UDP グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）が関与するが、AML の UGT 阻害作用は知られていない。一方、AML の代謝には CYP3A4 が関与すると考えられ（Stopher DA, et al. *J Cardio Pharm*, 12:55-59, 1988、Guengerich FP et al. *J Med Chem*, 34:1838-1844, 1991）、10 $\mu$ M のテルミサルタンは CYP3A4 が触媒するニフェジピンの酸化反応を抑制したが、阻害率は 10%以下であり（既承認時資料）、また、臨床使用においてテルミサルタンの血漿中濃度が 10 $\mu$ M（日本人健康成人に絶食下でテルミサルタン 80mg と AML 5mg を併用投与したときの C<sub>max</sub> の幾何平均値の 8 倍以上）に至る可能性は低いことから、臨床使用においてテルミサルタンが AML の CYP3A4 による代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。さらに、テルミサルタンの輸送には、アニオン取り込みトランスポーターが関与する（既承認時資料）が、AML は生理学的 pH 下ではカチオンとして存在するためトランスポーターを介した相互作用を起こさないと考えられる。以上より、両薬剤間で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。

機構は、以下のように考える。非臨床試験において併用投与時のテルミサルタン及び AML の薬物動態について検討されておらず、示された各単剤の非臨床試験の成績からは、テルミサルタン及び AML の単独投与時と併用投与時の薬物動態の異同について十分な検討はできない。しかしながら、テルミサルタン及び AML 各単剤の薬物動態プロファイルからの申請者の考察、テルミサルタン及び AML の血漿蛋白結合率は、それぞれ AML 及びテルミサルタン共存下において変化しなかったことに加え、本剤は AML 及びテルミサルタンを既承認用法・用量の範囲内で組み合わせた配合剤であり、両薬剤が臨床現場で併用して投与されていることも踏まえると、新たな非臨床薬物動態試験を実施しなかったことが問題となる可能性は低いと考える。臨床用量における両成分併用投与時の薬物動態学的相互作用については、臨床の項において引き続き検討する（「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。

### (iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

#### (1) 単回投与毒性試験

新たな資料は提出されていない。

#### (2) 反復投与毒性試験

EMA よりテルミサルタンと AML の併用投与による反復経口投与毒性試験の実施を求められたため、本邦においても申請後に当該試験の成績が提出された。

##### 1) テルミサルタンと AML の併用反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-8）

雌雄ラットにテルミサルタン 40mg/kg、AML 10mg/kg、テルミサルタンと AML の併用（T3.2+A0.8mg/kg（テルミサルタン、AML の順、以下同様）、T10+A2.5mg/kg、T40+A10mg/kg）が 13 週間経口投与された。投与 7 週目に T40+A10mg/kg 群の雌 1 例が一般状態不良のため安楽死された。この動物は剖検 4 日前の検査で顕著な部分活性化トロンボプラスチン時間の低下、血中尿素窒素（以下、「BUN」）、クレアチニン、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、カリウム、無機リン及びマグネシウムの顕著な上昇、並びにナトリウム及びクロライドの低下が認められ、剖検では前胃と腺胃粘膜のびらんと潰瘍、直腸の重積、副腎肥大、脾臓と胸腺の萎縮及び心室壁の菲薄化が観察された。しかし、他のいずれの動物にも消化管をはじめとするこれらの所見が全くみられず、必ずしも被験物質投与に起因するものではないと判断された。体重

増加量及び摂餌量は T10+A2.5 及び T40+A10mg/kg 群で低下し、摂餌量の低下はテルミサルタン 40mg/kg 群にもみられた。血液学的検査では、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数及び部分活性化トロンボプラスチン時間が T40+A10mg/kg 群で低下した。テルミサルタン 40mg/kg 群においてもヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の低下が認められた。一方、AML 10mg/kg 群では、赤血球検査値が上昇した。血液生化学的検査では、T40+A10mg/kg 群で BUN、クレアチニン、無機リン及びマグネシウムが上昇し、T40+A10mg/kg 群の雄ではビリルビンの上昇も認められた。BUN とマグネシウムの上昇はテルミサルタン 40mg/kg 群並びに AML 10mg/kg 群にも認められた。尿検査では、併用投与全群、テルミサルタン 40mg/kg 群及び AML 10mg/kg 群で尿量の増加と尿比重の低下が認められた。腎の脳相対重量が T40+A10mg/kg 群で上昇した。しかしながら、病理組織学的検査では被験物質投与に起因すると考えられる所見は腎を含めいずれの臓器にも認められなかった。テルミサルタンと AML の併用投与による新たな毒性所見、及び各単剤の毒性所見に併用投与による増強効果は認められず、本試験の無毒性量は T3.2+A0.8mg/kg/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験

新たな資料は提出されていない。

### (4) がん原性試験

新たな資料は提出されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

新たな資料は提出されていない。

## <審査の概要>

機構は、本剤はテルミサルタンと AML の既に承認されている効能・効果、用法・用量の範囲内で組み合わせた薬剤であり、併用投与による毒性試験成績において新たな毒性及び毒性学的に問題となる相互作用が認められていないことから、本剤の毒性に関して大きな懸念はないと判断した。

## 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>

#### (1) T40/A5mg 錠と T40mg 錠及び AML 5mg 錠併用の相対バイオアベイラビリティ試験(1235.17 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、T40/A5mg 錠投与時と T40mg 錠及び AML 5mg 錠併用(以下、「T40mg+A5mg」)投与時の相対バイオアベイラビリティ(以下、「BA」)について検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験(休薬期間:14 日間以上)が空腹時投与で実施された。なお、1 例で運動制限に関する治験実施計画書不遵守により最終採血ポイント(投与 144 時間後)の採血が実施されなかったため、AUC<sub>0-tz</sub>の評価は 29 例で行われた。

T40mg+A5mg 投与時に対する T40/A5mg 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、「 $AUC_{0-tz}$ 」) の幾何平均値の比は、それぞれ 1.020 (90%信頼区間: 0.900~1.156、以下同様) 及び 0.955 (0.902~1.011) であり、AML の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.056 (1.001~1.112) 及び 1.053 (1.015~1.092) であった。

(2) 食事の影響試験 (1235.27 試験、添付資料 5.3.1.2-3、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

日本人の健康成人男性 32 例を対象に、T40/A5mg 錠及び T80/A5mg 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た (休業期間: 14 日間以上)。なお、T80/A5mg 錠の申請が取り下げられたことから、T40/A5mg 錠の結果のみを以下に示す。

T40/A5mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与した時のテルミサルタンの  $C_{max}$  は 108 (幾何平均値、以下同様) 及び 39.4ng/mL、 $AUC_{0-tz}$  は 1,050 及び 711ng·h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 24.1 及び 22.1 時間であり、 $C_{max}$  到達時間 (以下、「 $t_{max}$ 」) の中央値は 1.5 及び 4 時間であった。テルミサルタンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、それぞれ 0.366 (90%信頼区間: 0.311~0.429、以下同様) 及び 0.678 (0.600~0.766) であった。一方、AML の  $C_{max}$  はそれぞれ 3.03 及び 2.87ng/mL、 $AUC_{0-tz}$  は 111 及び 111ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 37.7 及び 37.1 時間であり、 $t_{max}$  の中央値はいずれも 6 時間であった。AML の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、それぞれ 0.946 (0.880~1.016) 及び 1.003 (0.956~1.052) であった。

<審査の概要>

機構は、本剤と各単剤併用の BE 及び食事の影響について以下のように考える。本申請において実施された相対 BA 試験 (1235.17 試験) は、本剤と各単剤併用の生物学的同等性 (以下、「BE」) の検証を目的とした試験ではなかったが、「後発医薬品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、以下、BE ガイドライン) に準拠したデザインで実施されており、テルミサルタン及び AML の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも BE ガイドラインで規定された BE の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であったことから、本剤と各単剤併用の BE は示されたと判断した。また、食事の影響については、本剤投与時のテルミサルタンの血漿中濃度は、空腹時投与に比べて食後投与で明らかに低かったが、その影響の程度は T40mg 単剤投与時と大きく変わらず (既承認時資料)、テルミサルタン単剤と同様に添付文書 (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ぼす食事の影響が臨床問題となる可能性は低いと判断した。一方、AML については、AML の薬物動態に対する食事の影響は認められず、特段の問題はないと判断した。

(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

EMA よりテルミサルタンと AML の共存下のヒト血漿蛋白結合試験の実施を求められたため、

本邦においても申請後に当該試験の成績が提出された。

1) テルミサルタン及び AML 共存下における血漿蛋白結合 (添付資料 5.3.2.1-1)

ヒト血漿にテルミサルタン 200ng/mL を添加したときの血漿蛋白結合率は 99.0% であり、テルミサルタン 200ng/mL 及び AML 10,000ng/mL を同時に添加したときのテルミサルタンの血漿蛋白結合率は 98.9% であった。また、ヒト血漿に AML 20ng/mL を添加したときの血漿蛋白結合率は 92.4% であり、AML 20ng/mL 及びテルミサルタン 1,000ng/mL を同時に添加したときの AML の血漿蛋白結合率は 92.3% であった。

(2) 国内第 I 相試験

1) 単回及び反復投与試験 (1235.9 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、T40mg+A5mg 及び T80mg+A5mg を空腹時に単回投与し、安全性を確認した後、1 日 1 回 10 日間反復投与する非盲検試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。なお、反復投与は同意撤回の 1 例を除く 23 例に行われた。

T40mg+A5mg 及び T80mg+A5mg を単回投与したとき、テルミサルタンの  $C_{max}$  は  $70.6 \pm 37.8$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び  $430 \pm 353$  ng/mL、投与 24 時間後までの AUC (以下、「 $AUC_{0-24h}$ 」) は  $504 \pm 258$  及び  $1,340 \pm 981$  ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  は  $21.8 \pm 10.3$  及び  $19.1 \pm 5.26$  時間であった。一方、AML の  $C_{max}$  は  $2.96 \pm 0.663$  及び  $3.40 \pm 0.953$  ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は  $49.6 \pm 11.3$  及び  $58.1 \pm 18.4$  ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  は  $41.2 \pm 5.88$  及び  $41.9 \pm 8.81$  時間であった。

T40mg+A5mg 及び T80mg+A5mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき、10 日目のテルミサルタンの  $C_{max}$  は  $129 \pm 63.9$  及び  $599 \pm 810$  ng/mL、投与間隔  $\tau$  での AUC (以下、「 $AUC_{\tau}$ 」) は  $841 \pm 435$  及び  $1,770 \pm 1,810$  ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  は  $19.9 \pm 6.02$  及び  $19.4 \pm 4.97$  時間であった。一方、AML の  $C_{max}$  は  $9.28 \pm 2.67$  及び  $10.2 \pm 3.79$  ng/mL、 $AUC_{\tau}$  は  $173 \pm 50.0$  及び  $200 \pm 70.0$  ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  は  $40.8 \pm 5.06$  及び  $41.2 \pm 6.90$  時間であった。

(3) 海外薬物動態相互作用試験

1) AML の薬物動態に与えるテルミサルタンの影響を検討した薬物動態相互作用試験 (502.126 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施期間 19 年 月 月)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、AML 10mg (海外市販製剤) 単独、及び T120mg+A10mg (いずれも海外市販製剤) を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 13 日間以上)。

投与 9 日目における AML 10mg 単独及び T120mg+A10mg 投与時の AML の  $C_{max}$  は  $17.7 [29.6\%]$  (幾何平均値 [幾何変動係数]、以下同様) 及び  $18.7 [29.6\%]$  ng/mL、 $AUC_{\tau}$  は  $331 [32.1\%]$  及び  $352 [30.9\%]$  ng $\cdot$ h/mL であり、AML 10mg 単独投与時に対する T120mg+A10mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の幾何平均値の比は、1.06 (90%信頼区間: 0.97~1.14、以下同様) 及び 1.06 (0.98~1.16) であった。

2) テルミサルタンの薬物動態に与える AML の影響を検討した薬物動態相互作用試験 (1235.2 試験、添付資料 5.3.3.4-2、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 38 例 (男性 18 例、女性 20 例) を対象に、T80mg 錠 (海外市販製剤) 単独、及び T80mg+A10mg (いずれも海外市販製剤) を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与する 2

群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休業期間：15 日間以上）。薬物動態の解析対象とされた 36 例の結果を以下に示す。

投与 9 日目における T80mg 単独及び T80mg+A10mg 投与時のテルミサルタンの  $C_{max}$  は 272[105%]（幾何平均値[幾何変動係数]、以下同様）及び 242[118%]ng/mL、 $AUC_{\tau}$  は 1,023[74.0%]及び 999[95.1%]ng·h/mL であり、T80mg 単独投与時に対する T80mg+A10mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の幾何平均値の比は、0.89（90%信頼区間：0.76～1.04、以下同様）及び 0.98（0.89～1.07）であった。

#### <審査の概要>

機構は、テルミサルタンと AML の薬物動態相互作用試験が外国人を対象に海外製剤を用いて実施されていることから、日本人と外国人の薬物動態の異同、海外薬物動態相互作用試験（502.126 及び 1235.2 試験）でのテルミサルタンと AML の用量と本剤の用量の違い、並びに海外薬物動態相互作用試験に用いたテルミサルタン及び AML 製剤を考慮した上で、日本人にテルミサルタン及び AML を併用投与したときの薬物動態学的相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人と外国人の薬物動態の異同について、テルミサルタンの  $C_{max}$  及び  $AUC$  は個体間変動、試験間変動が大きいことから、T40mg+A5mg を外国人（1235.3 試験：添付資料 5.3.1.2-4）及び日本人（1235.9 及び 1235.17 試験）健康成人男性に空腹時単回あるいは反復投与したときの幾何平均値の比較に加え、各試験の被験者毎の  $C_{max}$  及び  $AUC$  の値をプロットし、日本人と外国人の分布を比較した結果、被験者毎の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は広範に分布し、分布範囲は日本人と外国人で重複しており、日本人と外国人のテルミサルタンの曝露量に顕著な違いは認められなかった。AML については、AML が臨床用量範囲で線形の薬物動態を示すこと（Williams DM, Cubeddu LX. *J Clin Pharmacol*, 28:990-994, 1988、中島光好ら *臨床医薬* 7:1407-1435, 1991）、及び 502.126 試験の結果、テルミサルタンが AML の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられることから、1235.9、502.126 及び 1235.2 試験のテルミサルタンの併用及び非併用時における用量補正した定常状態の AML の  $C_{max}$  及び  $AUC$  の幾何平均値を比較したところ、その範囲は日本人と外国人で類似していた。したがって、日本人と外国人の間にテルミサルタン及び AML の薬物動態に顕著な違いはないと考える。

海外薬物動態相互作用試験で用いられた治験薬と T40/A5mg 錠との用量比の違いについて、502.126 試験では、T40/A5mg 錠のテルミサルタンの配合量を超える 120mg 投与時においても相互作用が認められなかったことから、T40/A5mg 錠の用量比で併用投与した際でもテルミサルタンが AML の薬物動態に与える影響はないと考える。一方、1235.2 試験では T40/A5mg 錠の AML の配合量を超える 10mg が投与され、T40/A5mg 錠投与時の AML の曝露量を超える状況下で相互作用の検討がされた。AML 10mg を併用したときのテルミサルタン 80mg 投与時の  $C_{max}$  は個体内変動が大きく（幾何変動係数 40%）、単独投与時と比較した幾何平均値の比は、0.89（90%信頼区間：0.76～1.04）と併用投与時においてやや低値を示したが、T80mg 錠単独投与後と T80mg+A10mg 投与後の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似しており、テルミサルタンの個体内変動、個体間変動の大きさを考慮すると、AML 併用投与によるテルミサルタンの薬物動態への影響はほとんどないものと考えられる。

海外薬物動態相互作用試験に用いられた製剤について、海外薬物動態相互作用試験で用いられた海外市販 AML 5mg 錠と国内市販 AML 5mg 錠の相対 BA に関する情報はないものの、同一会社

から販売されている製剤であり、両製剤間の曝露量に大きな違いはないと考える。一方、海外薬物動態相互作用試験で用いられた海外市販 T40mg 錠及び T80mg 錠と国内市販 T40mg 錠は、それぞれテルミサルタン 80mg とヒドロクロチアジド 12.5mg の配合剤であるミコンビ配合錠 BP と BE が確認されていること（ミコンビ配合錠の製造販売承認申請書添付資料）から曝露量の類似した製剤であると考えられる。

以上より、テルミサルタンと AML が互いの薬物動態に与える影響を、海外薬物動態相互作用試験を利用して検討することは可能と考え、日本人にテルミサルタン 40mg と AML 5mg を併用投与した場合でも、テルミサルタンと AML が互いの薬物動態に与える影響はほとんどなく、薬物動態学的相互作用は起きないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。テルミサルタンは、40mg 投与時と 80mg 投与時の薬物動態パラメータに非線形性が認められていること（既承認時資料）、国内市販 AML 製剤と海外市販 AML 製剤の相対 BA に関する情報はないことも踏まえると、T40/A5mg 錠の配合成分同士の薬物相互作用を厳密に評価するためには、日本人を対象に国内市販テルミサルタン 40mg 錠と国内市販 AML 5mg 錠の薬物相互作用試験を実施すべきであったと考える。しかしながら、日本人と外国人において、テルミサルタン及び AML の薬物動態に顕著な違いがないこと、海外薬物動態相互作用試験の結果、テルミサルタンと AML の用量と本剤の用量は異なるものの、テルミサルタンと AML は互いの薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかったこと、海外薬物動態相互作用試験に用いたテルミサルタンと本剤は曝露量が類似した製剤であるとの申請者の説明、海外薬物動態相互作用試験で用いられた海外市販 AML 5mg 錠と国内市販 AML 5mg 錠の相対 BA に関する情報はないものの、本剤より高用量の AML が投与されたこと、並びにテルミサルタン及び AML の薬物動態学的特性から相互作用が生じる可能性は低いとの申請者の説明（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要<審査の概要>」参照）より、海外薬物動態相互作用試験から T40/A5mg 錠を日本人に投与したときの薬物動態学的相互作用を推定することは可能と考えられる。

上記の申請者の説明、並びにテルミサルタン及び AML の各単剤投与時と比較した T40/A5mg の有効性及び安全性が示されていること（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照）から、テルミサルタンと AML との間に臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断した。

### (iii) 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、国内で実施された臨床薬理試験 4 試験、比較対照試験 2 試験、長期投与試験 1 試験、及び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、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

#### (1) 国内第 I 相試験

##### 1) T40/A5mg 錠と T40mg+A5mg の BA 試験 (1235.17 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月 月～ 月 月)

T40/A5mg 錠と T40mg+A5mg の BA を検討する目的で、日本人健康成人男性 30 例を対象に、



T40/A5mg 錠及び T40mg+A5mg を単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

有害事象発現割合は、T40/A5mg 錠投与時 6.7% (2/30 例)、T40mg+A5mg 投与時 16.7% (5/30 例) であった。T40/A5mg 錠投与時には、頭痛及び筋肉痛が各 1 例、T40mg+A5mg 投与時には頭痛、筋肉痛及び疲労が各 2 例、鼻咽頭炎、体位性めまい及び冷感が各 1 例であった。いずれも一過性であり、ほとんどの有害事象は処置なく回復した。重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査では、3 例でクレアチンキナーゼ（以下、「CK」）値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）値、乳酸脱水素酵素値等の上昇が認められたが、いずれも過剰な運動に起因するものと判断された。その他、臨床的に問題となるものは認められず、血圧、脈拍数、体温、体重及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 2) 食事の影響試験（1235.27 試験、添付資料 5.3.1.2-3、実施期間 20■年■月～20■年■月）

空腹時及び食後投与時における T40/A5mg 錠及び T80/A5mg 錠の薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、T40/A5mg 錠及び T80/A5mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

有害事象、並びに臨床検査、血圧、脈拍数、体温、体重及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

## 3) 単回及び反復投与試験（1235.9 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～■月）

テルミサルタンと AML 併用の単回投与及び反復投与時の薬物動態及び忍容性を確認する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、T40mg+A5mg 及び T80mg+A5mg を空腹時に単回経口投与し、その後 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する非盲検試験が実施された。T80mg+A5mg の単回投与は 12 例に実施されたが、反復投与は同意撤回の 1 例を除く 11 例に実施された。

有害事象は、T40mg+A5mg 単回投与時に鼻咽頭炎が 1 例認められた。重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査では、尿酸値の上昇が単回投与時に 3 例（T80mg+A5mg）、反復投与時に 7 例（T40mg+A5mg 4 例、T80mg+A5mg 3 例）認められたが、食事による生理的変動と考えられた。また、AST 値及び ALT 値の上昇が単回投与時に 2 例（T40mg+A5mg、T80mg+A5mg 各 1 例）、反復投与時に 5 例（T40mg+A5mg 4 例、T80mg+A5mg 1 例）認められたが、追跡検査時に正常範囲に回復又は減少傾向にあった。血圧、脈拍数、体温、体重及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

## (3) 海外薬物相互作用試験

### 1) AML の薬物動態に与えるテルミサルタンの影響を検討した薬物動態相互作用試験 (502.126 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施期間 19■年■月～19■年■月)

AML の薬物動態に与えるテルミサルタンの影響を検討する目的で、外国人健康成人男性 12 例を対象に、T120mg+A10mg（いずれも海外市販製剤）及び AML 10mg（海外市販製剤）単独を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：13 日間以上）。

有害事象発現割合は、併用投与時 66.7% (8/12 例)、AML 単独投与時 66.7% (8/12 例) であり、主な有害事象 (いずれかの投与時で 2 例以上) は、頭痛 (併用 6 例、AML 単独 7 例、以下同順)、浮動性めまい (2 例、1 例)、インフルエンザ様症候群 (2 例、0 例)、鼓腸 (2 例、1 例) であった。いずれも軽度及び中等度であり、後遺症なく消失した。臨床検査、心電図及び身体所見に臨床上問題となる変動は認められなかった。

## 2) テルミサルタンの薬物動態に与える AML の影響を検討した薬物動態相互作用試験 (1235.2 試験、添付資料 5.3.3.4-2、実施期間 20 年 月 月)

テルミサルタンの薬物動態に与える AML の影響を検討する目的で、外国人健康成人 38 例を対象に、T80mg+A10mg (いずれも海外市販製剤) 及び T80mg 錠 (海外市販製剤) 単独を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 15 日間以上)。第 1 期に T80mg+A10mg が投与された 2 例が有害事象発現 (膀胱炎、胃腸感染) により治験を中止した。

有害事象発現割合は、併用投与時 28.9% (11/38 例)、テルミサルタン単独投与時 22.2% (8/36 例) であり、主な有害事象 (いずれかの投与時で 2 例以上) は、頭痛 (併用 6 例、テルミサルタン単独 5 例、以下同順)、鼻咽頭炎 (2 例、0 例)、末梢性浮腫 (2 例、0 例)、血栓性静脈炎 (1 例、2 例) であった。静脈穿刺による錯感覚が発現した 1 例を除き、全ての有害事象は回復した。臨床検査、血圧及び脈拍数に臨床上問題となる変動は認められなかった。

## (4) AML 5mg で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (1235.13 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

AML 5mg 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、T40/A5mg 錠投与による降圧効果が AML 5mg 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、無作為化二重盲検比較試験が国内 41 施設で実施された (目標症例数: T40/A5mg 群 190 例、AML 5mg 群 190 例、計 380 例)。6 週間の適格性判定期に AML 5mg が 1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検期に、T40/A5mg 又は AML 5mg が 1 日 1 回経口投与された。なお、T40/A5mg 群では、二重盲検期開始後 2 週間は漸増期として T20mg+A5mg が投与された。

主な選択基準は、適格性判定期開始時に坐位拡張期血圧 (以下、「DBP」) が 95mmHg 以上 114mmHg 以下かつ坐位収縮期血圧 (以下、「SBP」) が 140mmHg 以上 200mmHg 以下で、二重盲検期開始時に坐位 DBP が 90mmHg 以上 114mmHg 以下かつ坐位 SBP が 200mmHg 以下の本態性高血圧症患者 (20 歳以上) とされた。

適格性判定期に組み入れられた 636 例のうち、二重盲検期に移行した 531 例 (T40/A5mg 群 269 例、AML 5mg 群 262 例、以下同順) が安全性解析対象集団とされ、有効なトラフ時坐位血圧値がなかった 11 例 (6 例、5 例) を除く 520 例 (263 例、257 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 10 例 (各群 5 例) であり、主な中止理由は有害事象 5 例であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期の最終評価時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) - 最終評価時の値、以下同様) 及び副次評価項目である最終評価時におけるトラフ時坐位 SBP 下降度は表 1 のとおりであり、DBP、SBP の下降度はともに

AML 5mg 群に比べ T40/A5mg 群で有意に大きかった (p<0.0001、共分散分析)。

表 1：ベースラインから最終評価時までのトラフ時坐位血圧の変化 (mmHg)

	DBP		SBP	
	T40/A5mg 群 (N=263)	AML 5mg 群 (N=257)	T40/A5mg 群 (N=263)	AML 5mg 群 (N=257)
ベースライン <sup>1</sup>	95.95±5.02	95.64±4.88	144.64±11.75	145.31±10.36
最終評価時 <sup>1</sup>	85.37±8.24	90.19±7.70	130.65±12.30	138.36±11.92
血圧下降度 <sup>2</sup>	9.56±0.61	4.45±0.61	13.04±0.88	5.77±0.88
群間差 <sup>2</sup>	5.11±0.57		7.27±0.85	

<sup>1</sup> 平均値±標準偏差

<sup>2</sup> 最小二乗平均値 (治療群を固定効果、施設を变量効果、ベースライン値を共変量とした混合効果デルより推定) ±標準誤差

二重盲検期における有害事象の発現割合は、T40/A5mg 群 30.1% (81/269 例)、AML 5mg 群 29.8% (78/262 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 2 のとおりであった。

表 2：いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

	T40/A5mg 群 N=269	AML 5mg 群 N=262
総発現割合	30.1 (81)	29.8 (78)
鼻咽頭炎	9.3 (25)	13.0 (34)
浮動性めまい	1.9 (5)	1.1 (3)
気管支炎	1.9 (5)	0.8 (2)
背部痛	1.1 (3)	0.8 (2)
腹部膨満	1.1 (3)	0.0 (0)
関節痛	1.1 (3)	0.0 (0)
胃腸炎	0.7 (2)	1.5 (4)
上腹部痛	0.0 (0)	1.1 (3)
感覚鈍麻	0.0 (0)	1.1 (3)

% (例数)

重篤な有害事象は 3 例に認められ、T40/A5mg 群 1 例 (ギラン・バレー症候群)、AML 5mg 群 2 例 (狭心症、小脳梗塞) であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡例はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例に認められ、T40/A5mg 群 3 例 (ギラン・バレー症候群、浮動性めまい、眼痛・腹部膨満・口内乾燥・腰痛・傾眠)、AML 5mg 群 2 例 (顔面浮腫・末梢性浮腫、小脳梗塞) であった。T40/A5mg 群で発現した浮動性めまい及び眼痛・腹部膨満・口内乾燥・腰痛、並びに AML 5mg 群で発現した顔面浮腫・末梢性浮腫は治験責任医師により因果関係ありと判定された。

臨床検査値について、いずれかの群で 5 例以上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、ヘモグロビン減少 [T40/A5mg 群 1.9% (5/265 例)、AML 5mg 群 0.8% (2/260 例)、以下同順]、好酸球増加 [3.0% (8/265 例)、1.2%