

(3/260 例) ]、トリグリセリド増加 [7.9% (21/265 例)、6.9% (18/260 例)] であった。

**(5) T40mg 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 (1235.14 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20■年■月～20■年■月)**

T40mg 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 T40mg 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 5 施設で実施された (目標症例数: T40/A5mg 群 140 例、T40mg 群 140 例、計 280 例)。6 週間の適格性判定期の開始後 2 週間に T20mg が、その後 4 週間に T40mg 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 T40mg が 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、適格性判定期開始時に坐位 DBP が 95mmHg 以上 114mmHg 以下かつ坐位 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 357 例のうち、二重盲検期に移行した 314 例 (T40/A5mg 群 156 例、T 40mg 群 158 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 3 例 (3 例、0 例) を除く 311 例 (153 例、158 例) が 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 12 例 (各群 6 例) であり、中止理由は有害事象 7 例及びその他 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 3 のとおりであり、DBP、SBP の下降度はともに T40mg 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 3 : ベースラインから最終評価時までのトラフ時坐位血圧変化 (mmHg)

	DBP		SBP	
	T40/A5mg 群 (N=153)	T40mg 群 (N=158)	T40/A5mg 群 (N=153)	T40mg 群 (N=158)
ベースライン <sup>1</sup>	96.76±5.30	96.57±6.05	145.66±12.18	144.77±13.38
最終評価時 <sup>1</sup>	83.00±7.90	90.90±9.55	127.51±11.83	138.30±14.49
血圧下降度 <sup>2</sup>	13.49±0.63	5.47±0.62	17.86±0.86	6.51±0.84
群間差 <sup>2</sup>	8.02±0.82		11.35±1.12	

<sup>1</sup> 平均値±標準偏差

<sup>2</sup> 最小二乗平均値 (治療群及び施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより推定) ±標準誤差

二重盲検期における有害事象発現割合は、T40/A5mg 群 30.1% (47/156 例)、T40mg 群 22.2% (35/158 例) であった。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4：いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

	T40/A5mg 群 N=156	T40mg 群 N=158
総発現割合	30.1 (47)	22.2 (35)
鼻咽頭炎	12.2 (19)	10.1 (16)
肝機能異常	1.3 (2)	1.9 (3)
胃腸炎	1.3 (2)	1.9 (3)
貧血	1.3 (2)	0.6 (1)
下痢	1.3 (2)	0.6 (1)
背部痛	1.3 (2)	0.6 (1)
血圧上昇	0.0 (0)	1.3 (2)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	1.3 (2)

% (例数)

重篤な有害事象は T40/A5mg 群で 1 例 (前腕骨折) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例に認められ、T40/A5mg 群 3 例 (肝機能異常、血中カリウム増加、喘息)、T40mg 群 3 例 (血圧上昇 2 例、一過性脳虚血発作 1 例) であった。

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 CSA は、トリグリセリド増加 [T40/A5mg 群 8.5% (13/153 例)、T40mg 群 4.4% (7/158 例)] であった。

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

日本人本態性高血圧症患者を対象に、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 7 施設で実施された。

主な選択基準は、1235.13 試験及び 1235.14 試験 (以下、「先行試験」) において、治験薬の投与中止を要する有害事象を発現せず二重盲検期を完了し、先行試験終了後、治験責任医師により T20mg+A5mg への切り替えが可能と判断された患者とされた。

治療第 I 期では、T20mg+A5mg が 2 週間、ついで T40/A5mg が 6 週間 1 日 1 回経口投与された。治療第 II 期では、治療第 I 期終了後、トラフ時 DBP が 90mmHg 未満の場合は T40/A5mg が (T40/A5mg 群)、トラフ時 DBP が 90mmHg 以上の場合は T80/A5mg が (T80/A5mg 群) 8 週間投与された。治療第 III 期では、治療第 II 期終了後、T40/A5mg 又は T80/A5mg が 1 日 1 回 40 週間経口投与された。なお、治療第 III 期では、治験責任医師の判断により、T40/A5mg (T80/A5mg) から T80/A5mg (T40/A5mg) への増量 (減量)、並びに T80/A5mg 投与で効果不十分な場合の ARB 及び CCB 以外の他の降圧薬の併用が可能とされた [目標症例数: 240 例 (治療第 III 期移行症例として 200 例: T40/A5mg 群 140 例、T80/A5mg 群 60 例)]。

治療第 I 期に組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された 259 例 (T40/A5mg 群 211 例、T80/A5mg 群 48 例、以下同順) が安全性解析対象集団とされ、治療第 I 期で投与が中止された 3 例及び治療第 II 期で有効な坐位 DBP が得られなかった 1 例を除く 255 例 (207 例、48 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 259 例のうち、中止・脱落した 9 例を除く 250 例（205 例、45 例）が治験を完了した。主な中止・脱落理由は、有害事象 8 例であった。

有効性について、先行試験の適格性判定期における AML 5mg 又は T40mg 単剤投与開始前からの坐位 DBP の推移を図 1 に示す。なお、T40/A5mg 群及び T80/A5mg 群の坐位 DBP コントロール率（坐位 DBP が 90mmHg 未満の症例の割合）は、治療第 II 期 8 週後で 91.8%（190/207 例）及び 52.1%（25/48 例）、治療第 III 期終了時では 92.8%（192/207 例）及び 66.7%（32/48 例）であった。他の降圧薬の併用が可とされた治療第 III 期に治験薬の用量が変更された症例は T40/A5mg 群で 17/211 例（8.1%）、T80/A5mg 群で 1/48 例（2.1%）、降圧薬が追加された症例は T40/A5mg 群で 4/211 例（1.9%）、T80/A5mg 群で 15/48 例（31.3%）であった。

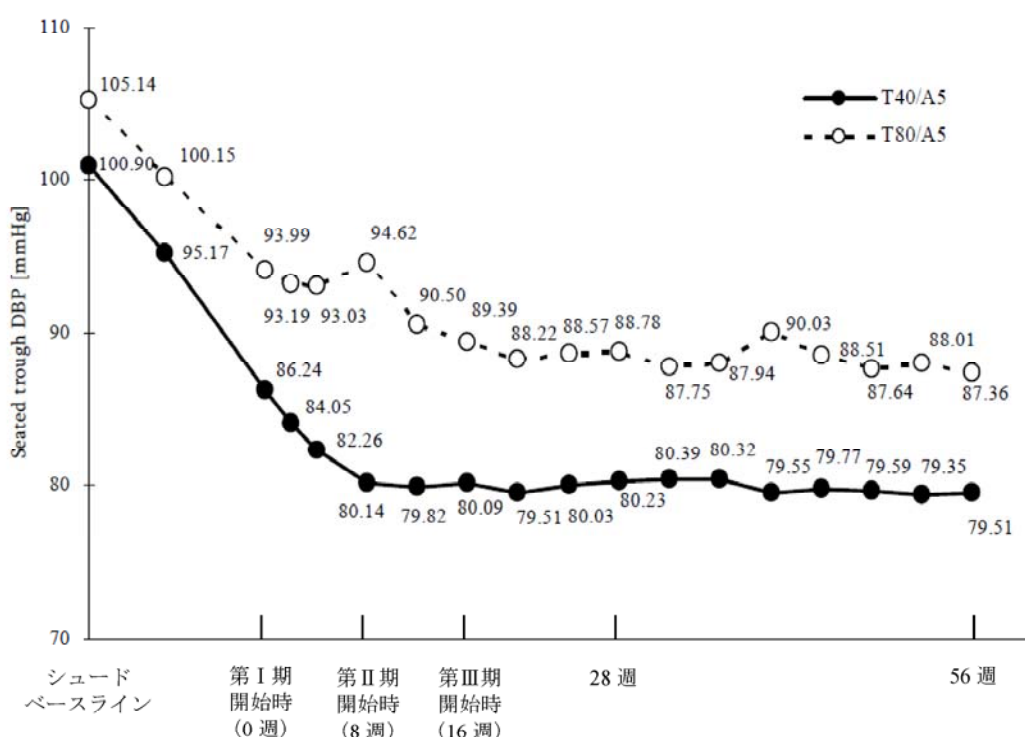


図 1：先行試験の適格性判定期における AML 5mg 又は T40mg 単剤投与開始前（シュードベースライン）からのトラフ時坐位 DBP の推移

安全性について、いずれかの群で3%以上認められた有害事象は表5のとおりであった。

表5：いずれかの群で3%以上認められた有害事象

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

% (例数)

重篤な有害事象は、T40/A5mg 群の9例（尿管結石、肺塞栓症、胃癌、兎径ヘルニア、腎嚢胞・腎出血、良性前立腺肥大症、てんかん、前立腺特異性抗原増加、扁平上皮癌）、T80/A5mg 群の3例（脳梗塞、鎖骨骨折、急性心筋梗塞）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、治療第I期のT20mg+A5mg投与時に4例（心房細動、網膜出血、徐脈、肝機能異常）、T40/A5mg投与時に3例（肝機能異常、湿疹、肺塞栓症）、治療第II期移行後T40/A5mg群で2例（胃癌、心室性期外収縮）、T80/A5mg群で3例（疲労、急性心筋梗塞、脳梗塞）に発現し、治療第I期の徐脈及び肝機能異常、並びに治療第II期移行後の湿疹及び疲労は治験薬との因果関係が否定されなかった。

臨床検査値について、いずれかの群で5%以上認められたCSAは、トリグリセリド上昇 [T40/A5mg 群 16.3% (34/208例)、T80/A5mg 群 12.5% (6/48例)、以下同順]、好酸球上昇 [7.7% (16/208例)、10.4% (5/48例)]、尿酸値上昇 [3.4% (7/208例)、14.6% (7/48例)]、ヘモグロビン減少 [3.8% (8/208例)、8.3% (4/48例)]であった。

#### <審査の概要>

##### (1) 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。JSH2009では、降圧薬単剤で目標血圧に達しない患者に対し、異なる作用機序の降圧薬を組み合わせ使用（併用）することが推奨されており、ARBとCCBの組合せもその一つである。ARBであるテルミサルタンは、アンジオテンシンIIタイプ1受容体に選択的に結合し、アンジオテンシンIIが関与する血管収縮作用やアルドステロン分泌を介した体液貯留作用を抑制することで、降圧作用を示す。ジヒドロピ

リジン系 CCB である AML は、膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルを阻害し、血管平滑筋へのカルシウム流入を抑制し、末梢血管を弛緩させ、降圧作用を示す。また、AML に特有の末梢性浮腫は、AML による顕著な細動脈拡張作用に細静脈の拡張が伴わず、その結果、毛細血管圧が上昇することで生じると考えられているが、ARB は細動脈拡張に加え細静脈拡張作用を有することから、AML で生じる浮腫を抑制する可能性がある。さらに、テルミサルタンと AML は薬物代謝経路が異なり互いの代謝経路に作用しないことから、薬物相互作用が生じる可能性が低い。このような異なる作用機序を有する降圧薬の併用（配合）は、安全性上の懸念を増大させることなく、更なる降圧効果（相加効果）が得られることが期待される。T40mg 又は AML 5mg 単剤の治療で降圧効果不十分であった日本人本態性高血圧症患者を対象とした国内検証試験（1235.13 及び 1235.14 試験）においては、いずれの試験においても T40/A5mg 群は単剤継続群に比べ、トラフ時 DBP 及び SBP を有意に低下させ、また、テルミサルタンと AML を組み合わせることにより懸念される明確なリスクの増大はみられなかった。JSH2009 には、降圧目標を達成するためには、多くの場合 2、3 剤の併用が必要となること、また、その際に合剤により処方を単純化することはアドヒアランスの改善、血圧コントロールの改善に有用であることが記載されており、合剤により降圧薬の服薬数を少なくすることは、「医薬品の承認申請に際して医療用配合剤として認められる事由について」（平成 17 年 3 月 30 日薬食審査発第 0330001 号）において示されている患者の利便性の明らかな向上に繋がると考える。さらに、テルミサルタンの長期使用に関する特定使用成績調査（添付資料 5.4-23、安全性解析対象症例 5,936 例、有効性解析対象症例 5,327 例）では、テルミサルタン服用中の患者のうち他の降圧薬の併用例が 46.6%（2,765/5,936 例）であった。このうち他の降圧薬を 2 剤以上併用した症例は 30.2%（836/2,765 例）であり、配合剤により高血圧治療の服薬数の一つ減ることの意義は大きいと考えられる。併用降圧薬の種類では CCB が 81.9%（2,264/2,765 例）と最も多く、CCB が併用された有効性解析対象例のうち AML の併用例は 53.4%（1,114/2,087 例）であった。これらのことから、テルミサルタン服用中の他の降圧薬併用患者のうち、約 40% が AML を併用しており、多くの患者が本剤により降圧薬の服薬数を少なくすることが可能になると推測される。以上のことからテルミサルタンと AML を配合剤として組み合わせることは有用であると考えられる。

機構は、以下のように考える。ARB と CCB の併用投与は、JSH2009 及び欧州高血圧学会-欧州心臓病学会高血圧ガイドライン 2007 (*Eur Heart J.* 28: 1462-1536, 2007) においても推奨される選択肢の一つであり、十分な血圧管理を行うために、作用機序の異なる ARB と CCB を併用することに一定の臨床的意義はあると考える。また、臨床試験において、T40/A5mg 投与群で各単剤継続投与群を上回る降圧効果が示されていること、両剤の併用により安全性の懸念が大きく増加することを示すデータはないことから、両剤を同時投与することに科学的合理性はあり、併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することには意義があると考えられる。

なお、本剤が患者の利便性の明らかな向上に繋がるという申請者の主張については、本剤により患者のアドヒアランスが改善するという客観的なデータは示されておらず、利便性が「明らかに」向上するとまでは言えないと考える。

## (2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。テルミサルタン及び



証試験（1235.5 試験：添付資料 5.3.5.4-1）からは、テルミサルタン 20mg との併用を経ずに T40/A5mg、T80/A5mg を直接投与した場合、両群の安全性は AML 5mg 継続時と同程度であり、AML10mg 増量時よりも高いことが示された。また、テルミサルタンとヒドロクロチアジドの配合剤であるミコンビ配合錠の開発時に、T40mg の降圧効果不十分を確認する run-in 期に、T20mg の初期投与を行わず T40mg を 4 週間投与する臨床試験を実施しており（502.436 試験：ミコンビ配合剤製造販売承認申請時添付資料）、この試験の T40mg 投与 4 週間の有害事象発現状況及び血圧の推移等を、1235.14 試験の T20mg 投与 2 週間に続く T40mg 投与 4 週間の結果と比較したところ、降圧作用に起因すると考えられる有害事象の発現頻度は、T40mg を直接投与した場合でも T20mg を経由した場合と同程度であると考えられた。また、これらの試験における二重盲検期に治験薬が投与され有効性解析対象とされた患者集団（FAS）及び run-in 期で治験を中止した患者集団のいずれの集団においても、run-in 期の DBP 及び SBP 下降度は、T40mg を直接投与した場合と T20mg を経由した場合とで同程度であり、過度な降圧はないと考えられた。以上のように、AML 5mg 単剤で降圧効果不十分な高血圧症患者に対する二次治療として本剤を使用する場合、T20mg を経由しなければならない安全性の懸念は低いものと考えられる。したがって、本剤の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、AML 5mg で効果不十分な患者に対し、T20mg の投与を経由することを制限する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。テルミサルタンの承認用法・用量において、開始用量が 20mg と設定された理由が、血中薬物動態の個体差が大きいことによる安全性上の懸念であったことを考慮すると、特定の臨床試験の有害事象発現状況を根拠として、テルミサルタンの開始時に T20mg を経由することの可否を議論することは適切ではなく、AML 5mg で効果不十分な場合に T20mg の投与を経ずに T40mg/A5mg の投与を推奨するような添付文書（案）の記載は注意喚起として望ましくない。

以上を踏まえ、機構は、本剤の添付文書（案）における「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を以下のように変更することを検討するよう申請者に求めた。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

##### テルミサルタン

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

##### アムロジピン

###### ・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

②原則として、テルミサルタン 40mg あるいは 20mg と、アムロジピン 5mg を併用している場合、

あるいはテルミサルタン 40mg を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

申請者は以下のように回答した。テルミサルタン単剤の添付文書における、「用法・用量」の記載「ただし、1日 20mg から投与を開始し漸次増量する。」の内容を踏まえることは必要と判断し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に①を記載する。ただし②については、本剤の臨床開発は、テルミサルタン 40mg あるいは AML 5mg のいずれかを使用し血圧のコントロールが不十分な場合の本剤の有効性を検討したものであるため、添付文書（案）にはそれを反映した、「テルミサルタン 40mg あるいはアムロジピン 5mg のいずれかを使用し血圧のコントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討する」という記載が必要であると考え。また、AML 5mg を使用し血圧コントロールが不十分な患者に対する本剤投与の記載がないことから、本剤への切り替えを行う際にテルミサルタン 20mg の投与を経る必要があることが判りにくい。したがって、以下の記載がより適切であると考え。

②原則として、テルミサルタン 40mg あるいは 20mg と、及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはテルミサルタン 40mg いずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

③但し、アムロジピン 5mg からの切り替えを検討する際には、テルミサルタンの開始用量が 20mg であることを考慮すること。

(下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分)

機構は、以下のように考える。「用法・用量に関連する使用上の注意」には、申請者が説明しているような本剤の開発コンセプトを反映した記載を行うことが、必ずしも適切ではなく、重大な副作用又は事故等を防止するために必要なものや具体的な指示内容のあるものを記載すべきである。また、申請者が追記を主張する「アムロジピン 5mg からの切り替えを検討する際には、テルミサルタンの開始用量が 20mg であることを考慮すること」との記載に関しては、「1日 20mg から投与を開始し漸次増量する」というテルミサルタン単剤の注意喚起の内容と齟齬がみられるので不適切と考える。テルミサルタン 40mg あるいは 20mg と AML 5mg を併用している場合、あるいはテルミサルタン 40mg を使用している場合からの切り替えが、本剤の基本的な投与方法である。したがって、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、テルミサルタンについては、1日 20mg から投与を開始し漸次 40mg まで増量する用法・用量であることを明確に示す、適切な注意喚起がなされることが重要と考える。

また、テルミサルタン単剤の添付文書において、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回 40mg とする」と記載し、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重に投与するよう注意喚起していること、並びに AML 単剤の添付文書において、「本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では血中濃度半減期の延長及び血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。」と注意喚起していることを踏まえ、本剤の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「肝障害のある患者に投与す



る場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと」と記載していることについては、妥当と考える（「(3) 3」肝機能障害患者における投与について」参照）。

以上を踏まえ、機構は、本剤の「効能・効果」を高血圧症とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」で本剤を第一選択薬としない旨注意喚起することは妥当と考える。一方、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえ、さらに検討する必要があるものと考ええる。

### (3) 安全性について

#### 1) 低血圧関連の有害事象について

機構は、本剤投与時に、各単剤投与時よりも高頻度に発現する可能性のある副作用があれば、その理由を説明し、添付文書における注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は降圧薬である ARB と CCB の組合せであることから、降圧作用の増強に起因する有害事象が、各単剤投与時よりも高頻度に発現する可能性がある。そこで、降圧作用に起因すると考えられる有害事象（浮動性めまい、体位性めまい、血圧低下、低血圧、失神等）の国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）における発現割合を検討した（T40/A5mg 群 425 例、T40mg 群 158 例、AML 5mg 群 262 例）。降圧作用に起因すると考えられる有害事象は、T40/A5mg 群に 2.1% (9/425 例)、AML 5mg 群に 1.5% (4/262 例) 発現し、T40mg 群では発現しなかった。これらのうち、重篤な有害事象はみられなかった。以上のように、降圧作用の増強に起因すると考えられる有害事象は、各単剤投与に比べ本剤投与により発現頻度が増加する傾向がみられたことから、本剤の添付文書（案）には、各単剤の「重要な基本注意」における血圧低下に関連する注意喚起の記載に加え、「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、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと」を付記し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「②原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討すること。③但し、アムロジピン 5mg からの切り替えを検討する際には、テルミサルタンの開始用量が 20mg であることを考慮すること。」を付記することにより、本剤の降圧作用の増強による過度な血圧低下について、より注意喚起を行うこととしている。

機構は、以下のように考える。国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）の T40/A5mg 群の成績を AML 5mg 群及び T40mg 群と比較すると、本剤使用時の低血圧関連の副作用リスクは単剤使用時より高まる可能性が示唆されているものの、発現頻度、重篤度等を踏まえると、機構が考える用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意（「(2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」参照）に基づき本剤が使用される場合においては、臨床上重大な懸念は生じないものと考ええる。また、本剤の添付文書（案）における血圧低下に関連する事象についての注意喚起は、各単剤の添付文書の記載に準じたものとするに大きな問題はないと考える。

## 2) その他の各単剤において懸念される有害事象について

機構は、各単剤により発現することが知られている副作用について、国内臨床試験における本剤投与時の有害事象の発現状況を各単剤投与時と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）における有害事象の発現割合を検討した（T40/A5mg 群 425 例、T40mg 群 158 例、AML 5mg 群 262 例）。テルミサルタンと AML に共通する副作用として挙げられる肝機能障害に関連する有害事象は、T40/A5mg 群で 0.9% (4/425 例)、T40mg 群で 1.9% (3/158 例) 発現したが、AML 5mg 群では発現しなかった。テルミサルタンに関連する副作用として挙げられる、腎機能障害、高カリウム血症、低血糖及び間質性肺炎については、高カリウム血症に関連する有害事象が、T40/A5mg 群で 0.2% (1/425 例)、AML 5mg 群で 0.4% (1/262 例) 発現したが、T40mg 群では発現せず、腎機能障害、低血糖及び間質性肺炎に関連する有害事象も発現しなかった。また、AML に関連する副作用として挙げられる、血小板減少、白血球減少、房室ブロック及び浮腫、並びにその他の血管拡張作用に関連する事象として、ほてり、熱感及び顔面紅潮を集計した結果、血小板減少に関連する有害事象は、T40mg 群で 0.6% (1/158 例) 発現したが、T40/A5mg 群及び AML 5mg 群では発現せず、浮腫に関連する有害事象は、T40/A5mg 群に 0.2% (1/425 例)、AML 5mg 群で 0.4% (1/262 例) 発現したが、T40mg 群では発現しなかった。また、白血球減少、房室ブロック、ほてり、熱感及び顔面紅潮に関連する有害事象も発現しなかった。なお、上記のいずれの項目に関しても、重篤な有害事象はみられなかった。以上より、各単剤に高頻度に発現する可能性のある、あるいは各単剤の作用機序から特徴的と考えられる副作用について、本剤と各単剤を比較した国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）における有害事象の発現状況から検討したところ、本剤と各単剤での発現頻度及び重篤性に違いはみられなかったことから、これら有害事象に関する本剤の添付文書（案）の記載は、各単剤の添付文書の記載に沿った内容とすることで、適切な注意喚起がなされていると考える。

機構は、国内臨床試験成績をみる限り、本剤投与時に、各単剤投与時と比較して著明に発現リスクの高まる有害事象がみられなかったことから、これらの有害事象及び副作用について、現時点では、基本的には各単剤の添付文書における注意喚起と同様のものとする事で差し支えないと判断した。

## 3) 肝機能障害患者における投与について

機構は、国内外の臨床試験における肝機能別の有害事象の発現状況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。本剤の国内外の臨床試験では、血清 ALT 値又は血清 AST 値が基準値上限の 2 倍以上の患者は除外されていたため、組入れ時の肝炎、肝硬変等の合併症の有無により集計を行い、有害事象の発現状況を検討した。国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）では、合併ありの患者の割合は 23% (197/845 例) であった。これら合併ありの患者集団での有害事象の発現割合は、T40/A5mg 群で 39.8% (41/103 例)、AML 5mg 群で 33.8% (24/71 例)、T40mg 群で 21.7% (5/23 例)、合併なしの患者集団では、T40/A5mg 群で 27.0% (87/322 例)、AML 5mg 群で 28.3% (54/191 例)、T40mg 群で 22.2% (30/135 例) であり、T40/A5mg 群、AML 5mg 群では、合併ありの患者集団での有害事象発現頻度は合併

なしの患者集団よりも高い傾向にあった。一方、合併症の有無にかかわらず、各単剤と比べ T40/A5mg 群で有害事象発現頻度が顕著に増加する傾向はみられなかった。国内長期投与試験 (1235.16 試験) で合併ありの患者の割合は 19% (50/259 例) であった。合併ありの患者集団での有害事象の発現頻度は、T40/A5mg 群で 65.8% (25/38 例)、T80/A5mg 群で 83.3% (10/12 例)、合併なしの患者集団では、T40/A5mg 群で 57.8% (100/173 例)、T80/A5mg 群で 58.3% (21/36 例) であり、有害事象発現頻度は、合併なしの患者集団と比べ合併ありの患者集団で高い傾向にあった。

海外検証試験 (1235.5 試験) における肝炎、肝硬変等の合併症ありの患者の割合は 1.6% (18/1,097 例、内訳: T40/A5mg 群 2 例、T80/A5mg 群 6 例、AML 5mg 群 5 例、AML 10mg 群 5 例) であった。このうち有害事象を発現した患者は、T40/A5mg 群 1 例、T80/A5mg 群 4 例、AML 5mg 群 2 例、AML 10mg 群 2 例であった。海外長期投与試験 (1235.7 試験: 添付資料 5.3.5.4-3) では、合併ありの患者の割合は 1.7% (17/976 例、内訳: T40/A5mg 群 11 例、T80/A5mg 群 6 例) であった。このうち有害事象を発現した患者は T40/A5mg 群の 6 例、T80/A5mg 群の 4 例であった。いずれの試験においても、重篤な有害事象及び投与中止を必要とした有害事象は、合併ありの患者ではみられなかった。以上より、合併ありの患者集団では合併なしの患者集団よりも有害事象の発現頻度は高い傾向が認められたものの、T40/A5mg 群及び単剤群ともに同様の傾向であり、T40/A5mg 投与による顕著な発現頻度の増加はなかったこと、及び発現した有害事象のほとんどは軽度の有害事象であったことから、合併症の有無による有害事象の発現状況が、本剤と各単剤で大きく異なることはないと考えられた。

機構は、テルミサルタンの大部分は胆汁を介して排泄されるため、肝機能障害時にはクリアランスが低下する可能性があること、AML は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では血中濃度半減期の延長及び AUC が増大する可能性があること、並びに上記の説明を踏まえて、本剤の添付文書 (案) における肝機能障害患者に対する注意喚起の十分性につ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。テルミサルタンの添付文書では、肝機能障害患者における薬物動態を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は 1 日 1 回 40mg とする」と記載し、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重に投与するよう注意喚起している。また、AML の添付文書においても、肝機能障害のある患者は慎重に投与するよう注意喚起されている。薬物代謝経路の違いから、テルミサルタンと AML の間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、海外薬物動態相互作用試験 (502.126 及び 1235.2 試験) において、テルミサルタン及び AML は相互の薬物動態にほとんど影響を与えないことが確認されている。国内外の臨床試験では、肝機能関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、各単剤と比較し本剤で有害事象発現頻度が増加あるいは重症化することはなかった。また、上述のとおり肝炎、肝硬変等の合併症の有無による有害事象の発現状況が、本剤と各単剤で大きく異なることはなかった。以上より、本剤の添付文書 (案) には、各単剤の添付文書の注意喚起を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと」と記載し、胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者は投与禁忌、肝障害のある患者は慎重投与として注意喚起

することが適切と判断している。

機構は、以下のように考える。テルミサルタン及び AML は肝排泄型の薬剤であるため、肝機能障害患者では両成分の曝露量が増加する可能性があること、国内臨床試験において、T40/A5mg 群では、合併ありの患者集団で合併なしの患者集団よりも有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられたことから、肝機能障害患者における本剤投与時の有害事象発現のリスクは、各単剤投与時に予想されるリスクを上回る可能性は否定できない。また、国内外の臨床試験では、「血清 ALT 値又は血清 AST が基準値上限の 2 倍以上」の患者は除外されていたため、当該患者における本剤の薬物動態及び安全性は不明である。したがって、現時点では、テルミサルタン及び AML 単剤の添付文書を踏まえた注意喚起を行い、肝機能低下時の各単剤の薬物動態に関する情報を情報提供することで対応せざるを得ないものの、肝機能障害患者に本剤を投与したときの安全性については、製造販売後に収集される情報から評価し、逐次適切な対応をとる必要がある。肝機能障害患者に本剤を投与する際の注意喚起の内容の妥当性、及び製造販売後の情報収集の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### 4) 腎機能障害患者における投与について

機構は、国内外の臨床試験における腎機能別の有害事象の発現状況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。国内検証試験（1235.13 及び 1235.14 試験）、国内長期投与試験（1235.16 試験）、海外検証試験（1235.5 試験）及び海外長期投与試験（1235.7 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」）に基づく腎機能別に層別し、有害事象の発現状況を比較した。eGFR が  $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上を腎機能正常、 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上  $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満を腎機能軽度低下、 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上  $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満を腎機能中等度低下、 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満を腎機能高度低下とした。なお、国内臨床試験では「血清クレアチニン値が  $3.0\text{mg}/\text{dL}$  以上」、海外臨床試験では「血清クレアチニン値が  $3.0\text{mg}/\text{dL}$  を超える、クレアチニンクリアランスが  $30\text{mL}/\text{min}$  未満、もしくは重度腎機能障害を示す臨床マーカー」との除外基準が設けられ、重度の腎機能障害の患者は除外されていたため、腎機能高度低下の患者は、海外検証試験（1235.5 試験）で AML 10mg 群に割付けられ、続いて海外長期投与試験（1235.7 試験）にて本剤群に割付けられた 1 例のみであった。本剤投与時の腎機能別の有害事象発現割合は、国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）では腎機能正常 28.2%（20/71 例）、腎機能軽度低下 30.6%（97/317 例）、腎機能中等度低下 29.7%（11/37 例）（以下同順）、国内長期投与試験（1235.16 試験）では、81.5%（22/27 例）、75.3%（125/166 例）、88.9%（16/18 例）、海外検証試験（1235.5 試験）では、42.6%（43/101 例）、30.6%（48/157 例）、33.3%（3/9 例）であった。また、海外長期投与試験（1235.7 試験）では、腎機能正常 59.1%（127/215 例）、腎機能軽度低下 51.9%（177/341 例）、腎機能中等度以上低下 70.8%（17/24 例）であった。以上のように、海外長期試験でのみ、腎機能正常患者と比較し中等度以上腎障害患者の有害事象発生頻度が若干高い傾向がみられたが、他の国内外検証試験及び国内長期試験では、中等度までの腎機能障害患者で有害事象の発現頻度に腎機能による差はみられておらず、本剤は中等度までの腎機能障害患者において、腎機能の低下に伴い有害事象を増加することはないと考える。また、腎機能関連の有害事象に

については、発現頻度は低く、腎機能の低下により腎機能関連の有害事象が多く発現する傾向もみられなかった。

機構は、上記の説明、及び本剤の薬物動態プロファイル等を踏まえて、本剤の添付文書（案）における腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性につ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。テルミサルタン及び AML の薬物動態は腎機能の程度により影響を受ける可能性は低いと考えられ（既承認時資料、小野山薫ら 基礎と臨床 25:4073-4090,1991）、また、テルミサルタンと AML の薬物相互作用はほとんどないと考えられることから（「3（ii）薬物動態試験成績の概要」、「4（ii）臨床薬理の概要」参照）、単剤投与時と同様、腎機能障害により直接的に本剤の薬物動態が受ける影響は少ないと考える。また、本剤の臨床試験において腎機能関連の有害事象の発現頻度や重症度に各単剤と差が認められないこと、腎機能別の有害事象の発現頻度にて腎機能の低下に伴う有害事象発現頻度の増加が認められないことから、本剤の添付文書（案）における腎機能障害患者に対する注意喚起は、各単剤の記載を踏襲することで、適切な注意喚起がなされていると考える。

機構は、以下のように考える。今回の申請に際して実施された臨床試験では、海外長期投与試験において、腎機能正常患者と比較し中等度以上腎障害患者の有害事象発現頻度が若干高い傾向がみられたものの、腎機能障害者において、単剤投与時と比較し、本剤投与時に新たな安全性の問題が生じる可能性は高くないものと考えられる。したがって、現時点では、各単剤と同様の注意喚起を行うという申請者の見解は受入れ可能であるが、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、腎機能障害者を対象とした臨床試験は行われておらず、今回、臨床試験に組み入れられた患者の腎機能の範囲は限られており、腎機能が中等度以上に低下した日本人症例における本剤の投与経験は特に限られているため、腎機能障害患者における本剤の安全性に関する情報は、製造販売後に収集される情報から評価し、逐次適切な対応をとる必要がある。

#### 5) 高齢者における投与について

機構は、高齢者における有効性及び安全性について、臨床試験成績に基づき説明した上で、本剤の添付文書（案）における注意喚起の妥当性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。有効性について、国内検証試験（1235.13 試験と 1235.14 試験の併合）で本剤が投与された患者を年齢層毎に層別し、各層におけるトラフ時坐位 DBP/SBP 下降度を求めたところ、AML 5mg 単剤で降圧効果不十分な高血圧症患者では、65 歳未満で  $10.11 \pm 6.95 / 13.04 \pm 10.62 \text{mmHg}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）（195 例）、65 歳以上で  $11.92 \pm 6.71 / 16.70 \pm 12.55 \text{mmHg}$ （68 例）、T40mg 単剤で降圧効果不十分な高血圧症患者では、65 歳未満で  $13.36 \pm 7.69 / 17.61 \pm 10.03 \text{mmHg}$ （120 例）、65 歳以上で  $15.25 \pm 6.78 / 20.14 \pm 10.35 \text{mmHg}$ （33 例）であった。75 歳以上の患者は、国内検証試験 2 試験で合計 8 例のみであり、両試験を併合した結果では、トラフ時坐位 DBP/SBP 下降度は  $15.92 \pm 8.79 / 23.75 \pm 18.88 \text{mmHg}$  であった。以上より、AML 5mg 単剤又は T40mg 単剤で降圧効果不十分な高血圧症患者いずれにおいても、本剤の降圧効果に年齢区分による違いはみられなかった。

安全性について、国内臨床試験成績を年齢層毎に層別して検討した結果、国内検証試験

(1235.13 試験と 1235.14 試験の併合)における本剤投与群の有害事象の発現割合は、65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 28.9% (93/322 例) 及び 34.0% (35/103 例) であり、降圧作用に起因すると考えられる有害事象の発現割合は 1.9% (6/322 例) 及び 2.9% (3/103 例)、肝機能障害は 0.9% (3/322 例) 及び 1.0% (1/103 例) であった。本剤投与時の有害事象発現頻度は、65 歳未満と比較し 65 歳以上で若干高かったものの、大きな違いはみられず、また、本剤により懸念される有害事象の発現頻度に年齢の影響はみられなかった。国内長期投与試験 (1235.16 試験) での本剤投与時の有害事象の発現頻度は、65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 78.4% (127/162 例) 及び 73.5% (36/49 例) であり、降圧作用に起因すると考えられる有害事象は、4.9% (8/162 例) 及び 2.0% (1/49 例)、肝機能障害は 0.6% (1/162 例) 及び 2.0% (1/49 例) であった。本剤の長期投与による有害事象の発現及び本剤投与により懸念される有害事象の発現に年齢の影響はみられなかった。

以上より、本剤は、非高齢者と高齢者で効果や安全性に違いがみられないことから、本剤の添付文書 (案) における高齢者への投与に対する注意喚起は、各単剤の添付文書の記載に沿った記載が適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。今回の申請に際して実施された臨床試験では、65 歳以上の患者において、65 歳未満の患者に比し本剤投与時に明らかに危険性が增大する成績は得られておらず、さらに、75 歳以上の患者についても、限られた例数での検討結果ではあるものの、特段の安全性の懸念は見出されなかった。申請者は、添付文書 (案) において、各単剤と同様に高齢者を慎重投与としており、過度の降圧に対する一般的な注意喚起もなされていることから、現時点で高齢者に対する注意喚起は概ね妥当なものと考えるが、上述のように、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ことから、製造販売後調査において引き続き注意して情報収集するべきである。

#### (4) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、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 例以上) を実施する。肝機能障害、腎機能障害を有する患者及び高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) における安全性及び有効性については当該調査の中で該当症例を抽出し、評価を行う。ミカルディス錠の長期使用に関する特定使用成績調査の収集状況を踏まえると、本特定使用成績調査において、少なくとも肝機能障害、腎機能障害を有する患者はそれぞれ約 130 例及び約 50 例、75 歳以上の高齢者は 200 例程度の収集が見込めると判断した。

機構は、肝機能障害、腎機能障害を有する患者及び高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) 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。製造販売後調査等の詳細については、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。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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

提出された資料から、本剤の高血圧症に対する有効性は、単剤を上回ることが示され、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考えられることから、本剤の配合意義に科学的合理性が認められると考える。テルミサルタンと AML を有効成分とする本剤は、高血圧症治療薬の選択肢の一つとなるものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤の配合意義、臨床的位置付け、用法・用量及び安全性に関する機構の判断の妥当性については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。なお、肝機能障害、腎機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）における安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 7 日

### I. 申請品目

- [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

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### 1. 本剤の配合意義について

テルミサルタンと AML を配合する意義に関して、テルミサルタン 40mg 及び AML 5mg の配合剤投与により各単剤を上回る降圧効果が示されていること、両剤の併用により安全性の懸念が大きく増加することを示すデータはないことから、両剤を同時に投与することに科学的合理性はあり、併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することには意義があるという機構の判断は専門委員より支持された。

#### 2. 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

テルミサルタン 40mg と AML 5mg の組合せに関しては、国内で実施した検証試験 (1235.13 及び 1235.14 試験) における降圧効果の比較でテルミサルタン 40mg 単剤及び AML 5mg 単剤に対する優越性が認められたことから、配合剤の用量として選択することは妥当であるとの機構の判断は、専門委員により支持された。また、本剤の「効能・効果」を高血圧症とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量」で本剤を第一選択薬としない旨注意喚起するという申請者案は妥当であるとの機構の判断についても、専門委員により支持された。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載 (審査報告 (1) 「II.4. (iii) <審査の概要> (2) 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」参照) について、機構は、以下のように説明した。テルミサルタン単剤の用法・用量において、20mg から投与を開始することが規定されていることから、テルミサルタン 40mg あるいは 20mg と、AML 5mg を併用している場合、あるいはテルミサルタン 40mg を使用している場合からの切り替えが、本剤の基本的な投与方法であると考え、「用法・用量に関連する使用上の注意」として「②原則として、テルミサルタン 40mg あるいは 20mg と、アムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはテルミサルタン 40mg を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。」を提示したが、当該案では、AML 5mg を使用し血圧コントロールが不十分な患者に対する本剤投与の記載がなく、本剤への切り替えを行う際にテルミサルタン 20mg の投与を経る必要があることが判りにくいという申請者の主張も理解でき



ること、テルミサルタンの開始用量については、①として各単剤の用法・用量を記載しており、再度記載する必要はないとも考えられること、さらに、類薬の添付文書の記載も踏まえると、申請者が新たに提示した「②原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。」は、開発コンセプトを反映した記載が必要との申請者の変更理由は適切ではないものの、記載自体は受入れ可能であると考え。一方、申請者が示した「アムロジピン 5mg からの切り替えを検討する際には、テルミサルタンの開始用量が 20mg であることを考慮すること」との記載に関しては、「1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する」というテルミサルタン単剤の注意喚起の内容と齟齬がみられるので不適切であり、当該記載は不要と考える。

以上の機構の説明に対し、専門委員から、AML 単剤投与から本剤に切り替える際にはテルミサルタンの初期用量 (20mg) の併用から開始し、降圧効果と安全性を確認してから、本剤に切り替えることが無難な手順であり、テルミサルタン 20mg を経由する必要性が明確となるような記載とすることが望ましいとの意見、臨床の現場では、AML 5mg で血圧コントロールが不十分な場合に直接テルミサルタン 40mg を併用する必要性を感じる患者もいるものの、テルミサルタン 40mg の併用によって過度の降圧がみられる可能性、また、その場合テルミサルタン 20mg の併用に再度処方の変更されることもあり得ることを考慮すると、AML 5mg 単剤から本剤に変更することの必要性及び患者にとっての利便性は決して高くないものと考えられ、テルミサルタン 40mg 単剤の併用を優先すべきであることから、機構が当初提示した②案の記載が妥当であるとの意見も出されたが、以前に審査した配合剤と同一の立場で判断しており、合理的であるとの意見等が出され、最終的に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、以下に示す「用法・用量に関連する使用上の注意」に修正することを求めたところ、申請者は同意する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

##### テルミサルタン

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

##### アムロジピンベシル酸塩

###### ・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5~5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。

- ②原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

③肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと [「慎重投与」の項参照]。

### 3. 安全性について

臨床試験成績を踏まえ、現時点では、テルミサルタン及び AML 各単剤で認められる有害事象、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者に対する本剤投与時の注意喚起について、各単剤の添付文書と同様とすることで差し支えないとする機構の判断は、専門委員により支持された。

### 4. 製造販売後の調査等について

観察期間 12 ヶ月で、1,000 例を収集する「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施し、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性についても評価する申請者の計画は概ね妥当とする機構の判断は、専門委員により支持された。肝機能障害、腎機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）を含め、本剤長期投与時の安全性の情報収集を適切に行えるよう、計画の詳細について今後検討する。

### 5. 製剤の有効期間について

機構は、本剤の有効期間を2年間と設定することが妥当であると判断したが（審査報告（1）「II. 2. (2) 5) 製剤の安定性」参照）、その後申請者より、本剤のPTP袋包装品及びガラス瓶包装品の24 ヶ月までの長期保存試験成績が追加提出され、当該データに基づき本剤の有効期間の設定を3年に延長したいとの申し出がなされた。

追加提出された安定性試験成績について審査した結果、24 ヶ月までの長期保存試験成績に問題はなく、36 ヶ月まで安定と推定されたことから、機構は申請者の主張を了承した。

## III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 高血圧症

[用法・用量] 成人には 1 日 1 回 1 錠（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。