

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アイミクス配合錠LD、同配合錠HD
〔一 般 名〕 イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩
〔申 請 者〕 大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成23年11月18日

〔審 議 結 果〕

平成24年8月31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、イルベ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、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 8 月 9 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〕	アイミクス配合錠 LD、同配合錠 HD
〔一 般 名〕	イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩
〔申 請 者〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 11 月 18 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、イルベサルタン及びアムロジピンとして、それぞれ 100 mg 及び 5 mg、 100 mg 及び 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（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 24 年 8 月 9 日

[販 売 名] アイミクス配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アイミクス配合錠 LD 及び同配合錠 HD（イルベサルタン/アムロジピンとして 100 mg/5 mg 及び 100 mg/10 mg）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、高齢者、腎機能障害患者、肝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検討することが必要と考える。

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] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（イルベサルタン/アムロジピンとして 100 mg/5 mg 又は 100 mg/10 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 5 日

I. 申請品目

- 〔販 売 名〕 アイミクス配合錠 LD、同配合錠 HD
- 〔一 般 名〕 イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩
- 〔申 請 者 名〕 大日本住友製薬株式会社
- 〔申 請 年 月 日〕 平成 23 年 11 月 18 日
- 〔剤 形・含 量〕 1 錠中、イルベサルタン及びアムロジピンとして、それぞれ 100 mg 及び 5 mg、100 mg 及び 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
- 〔申請時効能・効果〕 高血圧症
- 〔申請時用法・用量〕 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（イルベサルタン/アムロジピンとして 100 mg/5 mg 又は 100 mg/10 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
- 〔特 記 事 項〕 なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

アイミクス配合錠（以下、「本剤」）は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であるイルベ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、イルベサルタンの製剤は 2008 年に高血圧症の効能・効果で、AMLB の製剤は 1993 年に高血圧症及び狭心症の効能・効果で承認されている。イルベ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する等して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、血管平滑筋の収縮を抑制し降圧作用を示す。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 では、降圧効果が不十分な場合には降圧薬の併用治療が推奨されているが、なかでも ARB と CCB の併用治療は、有効性及び安全性の点から合理的な組合せとされ、推奨される組合せの一つに挙げられており、ARB と CCB を配合剤とすることにより各単剤で降圧効果不十分な患者等に対する治療選択肢となることが期待される。

本剤の開発は、大日本住友製薬株式会社により 20 年間に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、原則として、イルベサルタン又は AML 単剤では効果不十分な高血圧症患者に対する降圧薬として、I 100/A 5 mg 錠（イルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg を含有、以下同様）及び I 100/A 10 mg 錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、本剤は、外国において承認申請、承認取得及び販売はされていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) イルベサルタン

イルベサルタンは、既承認製剤「アバプロ錠 50 mg、同錠 100 mg、イルベタン錠 50 mg、同錠 100 mg」で用いている原薬（MF 登録番号 218MF10951）と同じである。

2) AMLB

AMLB は日本薬局方収載品であり、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、[REDACTED] が純度試験に設定され、管理されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にイルベサルタン及び AMLB として、それぞれ 100 mg 及び 6.93 mg（AML として 5 mg）又は 100 mg 及び 13.87 mg（AML として 10 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（I 100/A 10 mg 錠のみ）、三二酸化鉄（I 100/A 10 mg 錠のみ）及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、打錠工程、コーティング工程及び包装・表示工程により製造される。

[REDACTED] 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（パドル法（HPLC））並びに定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は [REDACTED] であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a /AL ピロー ^b	18 ヶ月
				HDPE ボトル ^c	
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a /AL ピロー ^b	6 ヶ月
				HDPE ボトル ^c	

a: ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔

b:

c: ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP/AL ピロー包装及び HDPE ボトル包装で室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概要>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

機構は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）において、経口固形製剤に相応しい試験項目として水分含量、硬度及び微生物限度試験が示されていることを踏まえ、製剤の規格及び試験方法として、水分含量、硬度及び微生物限度試験を設定しないことの妥当性について、これらの項目が本剤の品質に及ぼす影響や、安定性試験においてこれらの項目を検討しなかった経緯も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。で 安定性試験において、PTP/AL ピロー及び HDPE ボトルのいずれの包装形態でも水分含量はほとんど変化しなかったことから、保存により は変化しないと考え、安定性試験（表 1）において 及び は測定しなかった。なお、保存検体を用いて水分含量及び硬度を測定したところ、保存による変化は認められなかった。

また、本剤は適切に管理された製造環境下で製造され、本剤の製造に用いる は に を実施しており、 は に 準じた管理を行っていることから、本剤の微生物汚染リスクは低いと考える。さらに、本剤は内服固形製剤であり、 は 、保存中の にほとんど変化がないことから、保存中に が は極めて低いと考えられるため、安定性試験（表 1）において微生物限度試験を測定項目に設定しなかった。なお、 において で につき微生物限度試験を実施した結果、 及び の は 、 も ことから、本剤の微生物学的品質は保たれると考えられ、規格及び試験方法として微生物限度試験を設定する必要はないと判断した。

機構は、以上の回答を了承し、水分含量、硬度及び微生物限度試験を規格及び試験方法に設定しなくても、本剤の品質は適正に保たれると判断した。

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

1) 高血圧自然発症ラットを用いた降圧作用の検討 (添付資料 4.2.1.1.1)

雄性高血圧自然発症ラット (SHR) (16 週齢、n=8/群) に、イルベサルタン 20 mg/kg、AML 5 mg/kg、イルベサルタン 20 mg/kg 及び AML 5 mg/kg (併用)、又は溶媒を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

溶媒群、イルベサルタン群、AML 群、及び併用群 (以下同順) の投与 1 日目の投与前の収縮期血圧は、 192 ± 3.7 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様)、 193 ± 3.5 、 199 ± 2.9 及び 200 ± 4.2 mmHg であった。投与 7 日目の投与 5 時間後において、各群の収縮期血圧は、 196 ± 3.3 、 161 ± 6.1 、 132 ± 3.4 及び 115 ± 3.5 mmHg であり、いずれの群においても溶媒群と比較して有意に低かった。さらに、併用群の収縮期血圧は、イルベサルタン群及び AML 群のいずれの群との比較でも有意に低かった。なお、投与 7 日目の投与 24 時間後の各群の収縮期血圧も測定され、それぞれ 200 ± 2.7 、 173 ± 6.1 、 192 ± 5.5 及び 168 ± 7.1 mmHg であった。また、各群の投与 7 日目の投与 5 並びに 24 時間後の心拍数は、 347 ± 11.3 及び 334 ± 8.4 beats/min、 357 ± 17.9 及び 334 ± 13.6 beats/min、 414 ± 15.0 及び 335 ± 8.8 beats/min、並びに 394 ± 15.3 及び 330 ± 10.3 beats/min であった。

(2) 安全性薬理試験

資料は提出されていない。

<審査の概要>

申請者は、本剤の申請にあたり安全性薬理試験を実施しなかったことの妥当性について、以下のように説明した。臨床においてイルベサルタンは循環器系以外の作用はほとんどないことが知られており、医療現場では AML との併用療法が行われているが、それらの薬効量において各単剤の実績から予想し得ない有害な急性作用は報告されていない。また、本剤の申請にあたり実施した臨床試験においても、イルベサルタンと AML の併用投与はそれぞれ単剤投与とは異なる安全性上の懸念はなく、単剤投与の安全性とほぼ同様と考えられた (「4. (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>」参照)。したがって、イルベサルタンと AML を併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられ、安全性薬理試験を実施しなかったことは妥当と考える。

機構は、各単剤の安全性薬理試験で認められた所見や標的臓器等も踏まえ、イルベサルタンと AML 併用投与時に新たな安全性上の懸念が想定されないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各単剤の既承認時の安全薬理試験あるいは一般薬理試験において、イルベサルタンが中枢神経系、呼吸・心血管系、自律神経系・平滑筋、胃腸管系、水・電解質代謝、血液系に及ぼす影響、AML が中枢神経系、自律神経系・平滑筋、胃腸管系、水・電解質代謝、血液系、神経筋伝達及び骨格筋、抗炎症、局所麻酔、血糖・血清脂質に及ぼす影響をそれぞれ評価している。各単剤の試験でイルベサルタンと AML に共通に認められた影響は、ヘキソバルビタール誘発睡眠の延長、摘出回腸・輸精管のアゴニスト収縮抑制及び水・電解質代謝における尿量及び尿中電解質排泄量の増加であったが、これらの影響は、いずれも単剤の臨床用

量（イルベサルタン 100 mg、AML 10 mg）を上回る高用量（イルベサルタン 60 mg/kg 以上、AML 5 mg/kg 以上）で認められていた。また、ラットを用いた反復投与毒性試験においてイルベサルタンと AML の併用投与によって、中枢神経系、胃腸管、腎等、各単剤で確認されている毒性所見の増強及び質的に異なる新たな毒性の発現はみられなかった（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」参照）。したがって、各単剤における安全性薬理試験あるいは一般薬理試験及び両薬剤の併用反復投与毒性試験の結果からも、イルベサルタンと AML を併用投与しても新たな薬理作用が発現する可能性は極めて低いと考えられ、新たな安全性上の懸念は想定されなかった。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において検討されたイルベサルタンと AML の用量比は、本剤の用量比とは異なるものの、互いに異なる作用機序を有する両薬剤の併用投与により降圧効果が増強することが示されており、本剤の各単剤に優る有効性を示唆するものと考ええる。また、イルベサルタンと AML の併用投与による安全性薬理試験は実施されていないものの、各単剤における安全性薬理試験あるいは一般薬理試験及び両薬剤の併用反復投与毒性試験において、単剤投与時より毒性の増強が示唆される所見は認められていないこと（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」参照）、両薬剤は既に本邦の臨床現場で使用されており、併用投与の経験も少なからずあると想定されることから、安全性薬理試験の実施を不要とした申請者の判断は受入れ可能であり、安全性薬理試験を実施しなかったことが临床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ラット血漿中のイルベサルタン及び AML 濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法を用いて測定された。LC-MS/MS 法によるラット血漿中のイルベサルタン及び AML の定量下限は 10 及び 0.1 ng/mL であった。

（1）吸収（添付資料 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2（参考資料））

ラットの反復投与毒性試験において、トキシコキネティクスの評価が行われた。

雌雄ラットに、イルベサルタン及び AML を併用（I 50 mg/kg+A 2.5 mg/kg、I 100 mg/kg+A 5 mg/kg、I 200 mg/kg+A 10 mg/kg）、若しくはイルベサルタン 200 mg/kg 又は AML 10 mg/kg を単独で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときの初回投与及び最終投与後のイルベサルタン及び AML の薬物動態パラメータは表 2 に示すとおりであった。

表 2：ラット 2 週間反復投与毒性試験における薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	雄						雌					
		イルベサルタン			AML			イルベサルタン			AML		
		$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}
1 日 目	I 200	3.3	1,383	16,313	-	-	-	4.0	12,090	48,603	-	-	-
	A 10	-	-	-	3.3	54.6	687	-	-	-	2.7	47.9	497
	I 50+A 2.5	3.3	587	8,093	5.3	7.10	29.9	2.7	1,041	10,284	4.0	11.3	50.4
	I 100+A 5	3.3	702	9,637	2.0	16.4	128	2.7	3,260	18,406	2.7	31.9	246
	I 200+A 10	2.0	1,353	17,776	2.7	43.6	398	3.3	4,050	33,400	5.3	44.5	643
14 日 目	I 200	2.0	1,600	19,919	-	-	-	2.0	4,857	30,021	-	-	-
	A 10	-	-	-	2.0	119	1,110	-	-	-	2.0	105	1,203
	I 50+A 2.5	2.7	1,047	11,004	2.0	10.9	41.9	2.0	2,627	17,416	2.0	15.6	58.0
	I 100+A 5	2.7	1,217	18,367	2.7	32.2	128	2.0	1,510	14,596	2.0	61.3	528
	I 200+A 10	2.7	4,533	30,915	4.7	79.1	1,028	2.0	9,767	36,839	2.0	109	929

数値：平均値 (n=3)

 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間 (時間)、 $C_{\max}$ ：最高血漿中濃度 (ng/mL)、 AUC_{0-t} ：0 時間から投与 t 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (ng・h/mL)

雌雄ラットに、イルベサルタン及び AML を併用 (I 10 mg/kg+A 0.5 mg/kg、I 30 mg/kg+A 1.5 mg/kg、I 100 mg/kg+A 5 mg/kg)、若しくはイルベサルタン 100 mg/kg 又は AML 5 mg/kg を単独で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの初回投与及び最終投与後イルベサルタン及び AML の薬物動態パラメータは表 3 に示すとおりであった。

表 3：ラット 13 週間反復投与毒性試験における薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	雄						雌					
		イルベサルタン			AML			イルベサルタン			AML		
		$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}	$t_{\max}$	$C_{\max}$	AUC_{0-t}
1 日 目	I 100	3.3	1,250	15,100	-	-	-	3.3	2,840	20,700	-	-	-
	A 5	-	-	-	2.0	29.1	325	-	-	-	2.7	37.2	378
	I 10+A 0.5	11.3	600	11,700	4.7	1.10	11.6	4.0	451	8,620	4.0	1.83	19.2
	I 30+A 1.5	2.7	757	10,800	3.3	3.82	44.7	2.7	1,390	15,100	2.7	6.59	74.8
	I 100+A 5	3.3	1,320	16,000	2.0	23.1	223	4.0	2,930	27,900	2.0	23.2	306
91 日 目	I 100	2.0	2,550	23,300	-	-	-	2.0	6,150	37,100	-	-	-
	A 5	-	-	-	2.0	55.2	633	-	-	-	2.0	106	1,170
	I 10+A 0.5	2.0	892	17,400	3.3	1.87	19.4	2.0	850	14,800	2.0	4.49	41.9
	I 30+A 1.5	2.0	1,080	20,800	2.0	7.02	79.0	2.0	1,360	16,500	2.0	15.1	148
	I 100+A 5	2.0	1,970	25,200	2.7	34.8	431	2.0	3,800	27,400	2.0	69.3	722

数値：平均値 (n=3)

 $t_{\max}$ ：時間、 $C_{\max}$ ：ng/mL、 AUC_{0-t} ：ng・h/mL

(2) 分布

資料は提出されていない。

(3) 代謝

資料は提出されていない。

(4) 排泄

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、分布、代謝及び排泄に関するイルベサルタンと AML の併用による非臨床薬物動態試験を実施していないが、イルベサルタンと AML 併用時の薬物動態について、既承認時に実施した各単剤の非臨床薬物動態試験及び本剤の臨床試験の成績等に基づいて以下のように説明した。

AML の薬物動態に対するイルベサルタンの影響について、AML はジゴキシンの蛋白結合率をやや低下させることから、アルブミンの SiteⅢに主として結合していると推察され、アルブミンの Site I に結合しているイルベサルタンが AML の蛋白結合率に影響を与える可能性は低いと考えられた。AML は主に Cytochrome P450 (以下、「CYP」) 3A4 によって代謝されるが、イルベサルタンの CYP3A4 に対する 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) はイルベサルタンの臨床血漿中濃度よりも 20 倍以上高いこと、イルベサルタンが CYP3A4 基質であるシンバスタチンの薬物動態に影響を与えなかったこと及びイルベサルタンは CYP3A4 誘導能を有さないことから、AML の代謝がイルベサルタンにより影響を受ける可能性は低いと考えられた。AML は、P-glycoprotein (以下、「P-gp」) の弱い基質であるが、イルベサルタンの P-gp に対する IC₅₀ は臨床血漿中濃度よりも 5~9 倍高いこと及びイルベサルタンが P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかったことから、AML の P-gp による輸送がイルベサルタンの影響を受ける可能性は低いと考えられた。

イルベサルタンの薬物動態に対する AML の影響について、イルベサルタンはアルブミンの Site I に結合しており、AML はワルファリンの蛋白結合に影響を与えないため、AML がイルベサルタンの蛋白結合率に影響を与える可能性は低いと考えられた。イルベサルタンの主代謝酵素は CYP2C9 及び UDP-glucuronosyltransferase (以下、「UGT」) であるが、AML の CYP2C9 に対する IC₅₀ は AML の臨床血漿中濃度よりも 200 倍以上高いことから、CYP2C9 阻害に起因する相互作用の可能性は低いと考えられた。また、AML は CYP3A4 基質であるシンバスタチン及び HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビル、リトナビル) の血漿中濃度を低下させないことから、CYP3A4 を誘導しないと推察される。一方、CYP2C の転写調節因子である Pregnane X receptor (PXR) 及び Constitutive androstane receptor (CAR) が CYP3A と重複しており、CYP2C と CYP3A の誘導様式が類似していることが報告されている (Sahi J et al. *J Biochem Mol Toxicol*. 23: 43-58, 2009) ことから、AML が CYP2C9 を誘導する可能性も低いと考えられた。以上より、AML による CYP2C9 の誘導に起因する相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、AML の UGT の阻害及び誘導は知られておらず、イルベサルタンの UGT による代謝が AML による影響を受ける可能性は低いと考えられた。AML の P-gp に対する IC₅₀ は臨床血漿中濃度よりも 400 倍以上高いこと及び AML は臨床において P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかったことから、イルベサルタンの P-gp 親和性に関する情報は得られていないものの、イルベサルタンが P-gp 基質であったとしても、イルベサルタンの P-gp による輸送が AML の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

以上、これまでに得られている各単剤の薬物動態情報に基づき、代謝阻害、酵素誘導、蛋白結合、P-gp 輸送の観点から併用時の薬物相互作用の可能性を考察した結果、いずれの観点からも併用時に相互作用を生ずる可能性は低いと考えた。

また、本剤は、イルベサルタンと AML の既承認用量・用法の範囲内での組み合わせた製剤であり、イルベサルタンと AML は既に医療現場において多くの患者で併用されているが、併用により安全性上の大きな問題は報告されていない。したがって、ラットの反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス以外に、新たに非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。現時点までに得られたイルベサルタン及び AML 各単剤の薬物動態試験成績等から、併用による薬物相互作用が起こる機序は考えにくく、併用による分布、代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験を新たに実施しなかったことは了承可能と考える。ヒトでの臨床用量における配合成分同士の薬物動態学的相互作用については、臨床の項において検討する（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たり、イルベサルタン及び AML を併用投与した反復投与毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

資料は提出されていない。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.1）

雌雄 SD ラット（各 n=10~16/群）にイルベサルタン及び AML を併用（低用量：I 10 mg/kg +A 0.5 mg/kg、中用量：I 30 mg/kg +A 1.5 mg/kg、高用量：I 100 mg/kg +A 5 mg/kg）、或いはイルベサルタン 100 mg/kg 又は AML 5 mg/kg を単独投与で 13 週間反復経口投与したとき、イルベサルタン単独投与群及び併用高用量群では、体重、摂餌量及び摂水量の低値、血液生化学的検査値の変化（尿素窒素及びカリウムの高値、ナトリウムの低値等）、器官重量の変化（腎臓重量の高値及び心臓重量、胸腺重量の低値）が認められた。なお、これらの変化について、併用投与することによる毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかった。また、血中カリウムの高値を除いて、全ての変化に回復性が認められた。

<審査の概要>

機構は、提出された資料から、イルベサルタン及び AML 併用投与において、イルベサルタン又は AML 単独投与時より毒性学的に問題となる新たな所見は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

イルベサルタン及び AML のヒト血液試料中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィ

ータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定された。臨床試験における血漿中イルベサルタンの定量下限は海外薬物動態相互作用試験 (03838 試験) で 10 ng/mL、それ以外の臨床試験で 2 ng/mL であり、血漿中及び血清中 AML の定量下限はいずれの臨床試験でも 0.05 ng/mL であった。

2 つの国内後期第 II 相試験では既承認製剤であるイルベサルタン 50 mg 錠及び AML 2.5 mg 錠が組み合わせて用いられ、食事の影響試験では I 100/A 10 mg 錠、長期投与試験では I 100/A 5 mg 錠及び I 100/A 10 mg 錠が用いられた。なお、臨床試験で用いられた I 100/A 5 mg 及び I 100/A 10 mg 製剤は申請製剤と同一処方である。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

(1) I 100/A 10 mg 錠とイルベサルタン 100 mg 及び AML 10 mg 併用投与の生物学的同等性試験 (D7501033 試験、添付資料 5.3.1.2.1)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、I 100/A 10 mg 錠投与時とイルベサルタン 100 mg 及び AML 10 mg 併用 (以下、「I 100 mg+A 10 mg」) 投与時の生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討するため、I 100/A 10 mg 錠又は I 100 mg+A 10 mg を空腹時単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 13 日間以上) が実施された。なお、I 100 mg+A 10 mg 投与では既承認製剤であるイルベサルタン 50 mg 錠 2 錠及び AML 2.5 mg 錠 4 錠が投与された。I 100 mg+A 10 mg 投与時に対する、I 100/A 10 mg 錠投与時のイルベサルタンの最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与 48 時間後 (最終サンプリング時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-48} 」) の幾何平均値の比は、1.0373 (90%信頼区間: 0.9192~1.1706、以下同様) 及び 1.0170 (0.9168~1.1281) であり、AML の C_{max} 及び投与 96 時間後 (最終サンプリング時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-96} 」) の幾何平均値の比は、1.0000 (0.9721~1.0288) 及び 0.9957 (0.9674~1.0248) であった。

(2) I 100/A 5 mg 錠と I 100/A 10 mg 錠の BE を検討する溶出試験 (添付資料 5.3.1.3.2)

標準製剤を I 100/A 10 mg 錠、試験製剤を I 100/A 5 mg 錠とし、イルベサルタンを主薬、AML を の両剤の処方変更水準は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発 1124004 号) (以下、「処方変更 BE ガイドライン」) における 水準に該当し、AML を主薬、イルベサルタンを の両剤の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発 1124004 号) (以下、「含量違い BE ガイドライン」) における 水準に該当する。イルベサルタンについては処方変更 BE ガイドラインの 水準で要求される溶出試験、AML については含量違い BE ガイドラインの 水準で要求される溶出試験の成績に基づき、I 100/A 5 mg 錠と I 100/A 10 mg 錠の溶出挙動における同等性が確認された。

(3) 食事の影響試験 (D7501050 試験、添付資料 5.3.1.1.1)

日本人健康成人男性 16 例を対象に、I 100/A 10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する 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)。I 100/A 10 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのイルベサルタンの C_{max} 到達時間 (以下、「 t_{max} 」) の中央値は 1.50 及び 2.50 時間、 C_{max} は 1,771.9±669.9 及び 1,670.0±583.1 ng/mL、 AUC_{0-48} は 6,885.5±2,217.4

及び $6,201.8 \pm 1,909.5$ ng·h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 13.922 ± 5.935 及び 17.330 ± 8.851 時間であり、イルベサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比（食後/空腹時）は、 0.9742 （90%信頼区間： $0.8417 \sim 1.1277$ 、以下同様）及び 0.9046 （ $0.8396 \sim 0.9747$ ）であった。I 100/A 10 mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与した時の AML の $t_{\max}$ の中央値は 6.0 及び 6.0 時間、 $C_{\max}$ は 5.34 ± 1.24 及び 5.57 ± 0.85 ng/mL、 AUC_{0-96} は 188.40 ± 37.73 及び 195.19 ± 37.79 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 35.18 ± 4.61 及び 37.59 ± 7.89 時間であり、AML の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-96} の幾何平均値の比（食後/空腹時）は、 1.0598 （ $0.9789 \sim 1.1473$ ）及び 1.0394 （ $0.9828 \sim 1.0993$ ）であった。

(4) I 100/A 5 mg 錠とイルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg 併用投与の薬物動態比較試験 (D7501051 試験、添付資料 5.3.1.2.2)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、I 100/A 5 mg 錠又は I 100 mg+A 5 mg を空腹時単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：13 日間以上）が実施された。なお、I 100 mg+A 5 mg 投与では既承認製剤であるイルベサルタン 100 mg 錠及び AML 5 mg 錠が投与された。I 100/A 5 mg 錠及び I 100 mg+A 5 mg 投与時のイルベサルタンの $t_{\max}$ の中央値は 1.50 及び 1.50 時間、 $C_{\max}$ は $1,370.1 \pm 505.9$ 及び $1,497.3 \pm 656.1$ ng/mL、 AUC_{0-48} は $6,758.1 \pm 1,173.1$ 及び $7,234.1 \pm 1,435.9$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 11.294 ± 3.685 及び 12.516 ± 4.901 時間であり、AML の $t_{\max}$ の中央値は 6.0 及び 4.0 時間、 $C_{\max}$ は 2.20 ± 0.39 及び 2.29 ± 0.48 ng/mL、 AUC_{0-96} は 78.30 ± 15.30 及び 81.10 ± 22.57 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 34.32 ± 5.76 及び 33.06 ± 6.09 時間であった。なお、I 100 mg+A 5 mg 投与時に対する、I 100/A 5 mg 錠投与時のイルベサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は $0.7609 \sim 1.1288$ 及び $0.8625 \sim 1.0310$ であり、AML の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-96} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は $0.9052 \sim 1.0462$ 及び $0.9271 \sim 1.0502$ であった。

<審査の概要>

申請者は、本剤と各単剤併用との BE を以下のように説明した。

本剤 I 100/A 10 mg 錠と I 100 mg+A 10 mg との BE は、日本人健康成人男性を対象に実施したヒト BE 試験（以下、「D7501033 試験」）で示された。配合剤として最高用量の I 100/A 10 mg 錠で、各単剤併用との BE が示されたため、I 100/A 10 mg 錠を標準製剤とした上で、I 100/A 10 mg 錠と I 100/A 5 mg 錠の溶出試験による BE の検討を行った。

I 100/A 10 mg 錠と I 100/A 5 mg 錠の BE を評価するにあたり、イルベサルタンと AML との薬物相互作用の可能性、XXXXXXXXXX の可能性及び XXXXXXXXXX を検討した。イルベサルタンと AML の既存の薬物動態情報を基に併用時に薬物相互作用を生じる可能性は低いと考察され、海外薬物動態相互作用試験（XXXXXXXXXX 03838 試験）でもイルベサルタンと AML の薬物動態学的相互作用は認められなかった。イルベサルタン及び AML 原薬を XXXX し、XXXX（XXXXXX・XXXX）及び XXXX・XXXXXX（XXXXXX・XXXX）で XXXX の XXXX を評価した結果、XXXXXXXXXX で XXXXXX の XXXX は認められなかった。本剤の XXXX の XXXX を XXXXXX（XXXXXX）に XXXXXX（XXXXXX、XXXXXX）及び XXXXXX（XXXXXX）を XXXX し、それらの XXXX と本剤の XXXXXX を本剤の規格及び試験方法で設定された XXXXXX に従った XXXXXX により比較検討した結果、XXXXXXXXXX は XXXXXX で XXXXXX の XXXX を示し、XXXXXX の XXXXXX の XXXXXX 及び XXXXXX の XXXXXX は XXXXXX の XXXXXX の XXXXXX であった。これらの結果から、2 つの有効成分間で一方を主薬とした

場合にはもう一方は[]と判断した。更に、イルベサルタン及び AML は共に非難溶性物質であることから、I 100/A 10 mg 錠と I 100/A 5 mg 錠の BE は、処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドラインに準じた溶出試験で評価可能と判断でき、溶出試験により BE が示された。

以上の結果より、いずれの本剤の配合量においても、本剤投与と同用量の各単剤併用投与は生物学的に同等と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験は、各有効成分の市販製剤を併用して実施されたことから、本邦の BE に関するガイドライン（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）（以下、「後発品 BE ガイドライン」）、処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドライン）に沿って本剤と同量の各単剤併用時の BE を評価する必要がある。

I 100/A 10 mg 錠と I 100 mg+A 10 mg 投与時のイルベサルタン及び AML の BE は、D7501033 試験成績より示されていると判断する。I 100/A 5 mg 錠については、I 100/A 10 mg 錠と I 100 mg+A 10 mg 投与の BE がヒト BE 試験で示されていることを踏まえ、申請者の行った処方変更水準の検討に基づき処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドラインに沿った溶出試験で I 100/A 10 mg 錠を標準製剤として、I 100/A 5 mg 錠との BE が示されていることを確認した。また、D7501051 試験では、I 100 mg+A 5 mg 投与時とイルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg 投与時の薬物動態が評価されている。以上より、提出された資料及び申請者の説明に問題はないと判断した。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）薬物相互作用試験（[] 03838 試験、添付資料 5.3.3.4.1）

イルベサルタンと AML の薬物動態学的相互作用を検討する目的で、外国人健康成人男性 24 例を対象に、イルベサルタン 300 mg 錠を単独、AML 10 mg カプセルを単独又はイルベサルタン 300 mg 錠及び AML 10 mg カプセル併用で空腹時単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：イルベサルタン 300 mg 錠単独投与後は 7 日間以上、AML 10 mg カプセル単独投与後、及び I 300 mg+A 10 mg 投与後は 21 日以上）。イルベサルタン単独投与に対する I 300 mg+A 10 mg 投与時のイルベサルタンの C_{max} 及び最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）の幾何平均値の比（90%信頼区間、以下同様）は 0.921（0.83～1.02）及び 0.927（0.84～1.02）であった。AML 単独投与に対する I 300 mg+A 10 mg 投与時の AML の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比は 1.007（0.94～1.08）及び 0.962（0.93～0.99）であった。

＜審査の概要＞

イルベサルタンと AML の薬物相互作用試験（[] 03838 試験）は単回投与で実施されており、本剤反復投与時には単回投与時に比べ、AML の曝露量は高くなると考えられることから、機構は、イルベサルタンと AML 併用反復投与時に薬物動態学的相互作用が起こる可能性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。イルベサルタン未変化体の尿中排泄率は投与量の約 2%であ

り、イルベサルタンの主要消失経路は肝臓と考えられる。AML 10 mg 単回投与後の肝初回通過時の肝入口 AML 血中濃度を、 $F_a \times K_a \times \text{Dose} / Q_h$ [F_a (消化管吸収率) = 0.96、 K_a (吸収速度定数) = 0.59 hr^{-1} 、 Q_h (肝血流量) = 97 L/h/70 kg] の式により推定すると、58 ng/mL となった。単回投与による薬物相互作用試験 (03838 試験) で AML はイルベサルタンの薬物動態に影響を与えなかったことから、このアムロジピン濃度 (58 ng/mL) で相互作用は生じないと考えられた。AML 10 mg 反復投与後の定常状態での AML の循環血液中 $C_{\max}$ は、AML 10 mg 単回投与時の成績を用いて血液中濃度/血漿中濃度比を 0.5 として推定すると 8 ng/mL となり、58 ng/mL と比べて十分低い濃度であることから、肝臓で相互作用は生じないと考えられた。また、AML 10 mg 反復投与後にイルベサルタンを投与した場合、肝入口 AML 血中濃度は 66 ng/mL (AML 10 mg 反復投与後の定常状態での循環血液中 $C_{\max}$ (8 ng/mL) と AML 10 mg 単回投与後の肝初回通過時の肝入口 AML 血中濃度 (58 ng/mL) の和) と推定される。これは、単回投与後の肝初回通過時の肝入口 AML 血中濃度 (58 ng/mL) の 1.14 倍程度と推定され、単回投与と反復投与で肝臓内の AML の最高濃度は大きく異ならないと考える。単回投与時に相互作用が認められなかったことから、AML 反復投与後でも、肝臓でイルベサルタンとの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は極めて低いと考えられた。

また、これまでに得られているイルベサルタンと AML の薬物動態の情報に基づくと、代謝阻害、酵素誘導、蛋白結合、P-gp 輸送の観点から併用時の薬物相互作用の可能性を考察した結果、いずれの観点からも併用時に薬物動態学的相互作用を生ずる可能性は低いと考えられた (「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」参照)。

機構は、以下のように考える。単回投与で実施した 03838 試験では、申請者が推定した初回通過に由来する肝入口 AML 血中濃度 (58 ng/mL) に常に曝露されていないため、03838 試験でイルベサルタンと AML に薬物動態学的相互作用が認められなかったことを根拠として、AML 58 ng/mL で相互作用は生じないと結論付けることはできない。また、申請者が用いた簡易的な生理学的モデルでは、03838 試験で曝露された最大の肝入口 AML 血中濃度を過大評価している可能性があること、初回通過に由来する肝入口 AML 血中濃度と循環血液中の AML 濃度の最大値のみを推定した比較に基づき肝臓での相互作用の有無を推定するのは適切ではないこと等から、申請者の説明に基づき反復投与時の薬物動態学的相互作用が起こらないと結論付けることは困難であるとする。

しかしながら、イルベサルタンと AML の薬物動態学的な特徴を踏まえると全身循環血に到達後に代謝等に起因する薬物動態学的相互作用が起こる懸念は少ないと考えられ、03838 試験の結果を踏まえると少なくとも吸収過程における薬物動態学的相互作用は起こる可能性が低いと考えられる。さらに、イルベサルタン及び AML の各単剤投与時と比較した各単剤併用投与の有効性及び安全性が示されている (「4. (iii) 臨床の有効性及び安全性の概要」参照) ことを踏まえると、本剤を反復投与したときにイルベサルタンと 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) 臨床の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 3 試験、後期第 II 相試験 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 1 試験の計 7 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）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4.（ii）臨床薬理試験の概要」参照）。

(1) 国内第Ⅰ相試験

1) 食事の影響試験 (D7501050 試験、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20 年 月 月～ 月)

I 100/A 10 mg 錠を単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 16 例を対象に、I 100/A 10 mg 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国内 1 施設で実施された（休薬期間：13 日間以上）。治験薬を投与された 16 例全例が治験を完了した。

有害事象は、食後投与時に1例（血中ビリルビン増加）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) I 100/A 10 mg 錠と I 100 mg 及び A 10 mg 併用投与の BE 試験 (D7501033 試験、添付資料 5.3.1.2.1、実施期間 20 年 月 月)

I 100/A 10 mg錠と、イルベサルタン及び AML の各単剤併用の BE を検証する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、I 100/A 10 mg錠及び I 100 mg+A 10 mg を空腹時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国内 1 施設で実施された（休薬期間：13 日間以上）。治験薬を投与された 24 例全例が治験を完了した。

有害事象は、I 100/A 10 mg 錠投与時に 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加）、I 100 mg+A 10 mg 投与時に 1 例（血中ビリルビン増加）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) I 100/A 5 mg 錠と I 100 mg+A 5 mg の薬物動態比較試験 (D7501051 試験、添付資料 5.3.1.2.2、実施期間 20 年 月 ～ 月)

I 100/A 5 mg錠と、イルベサルタン 100 mg錠及び AML 5 mg錠併用の薬物動態を比較する
 目的で、日本人健康成人男性 12 例を対象に、I 100/A 5 mg錠及び I 100 mg+A 5 mgを空腹時に
 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国内 1 施設で実施された（休薬期間：
 13 日間以上）。第 1 期に I 100 mg+A 5 mgを投与され後に「参加取りやめの申し出」により中
 止した 1 例以外の 11 例が治験を完了した。

有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図にも、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 薬物相互作用試験 (03838 試験、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 20 年 月～ 月)

イルベサルタンと AML の薬物動態学的相互作用を検討する目的で、外国人健康成人男性 24 例を対象に、イルベサルタン 300 mg 錠を単独、AML 10 mg カプセルを単独又はイルベサルタン 300 mg 錠及び AML 10 mg カプセル併用で空腹時に単回経口投与する非盲検 3 群 3 期クロスオー

バー試験が実施された（休薬期間：イルベサルタン 300 mg 錠単独投与後は 7 日間以上、AML 10 mg カプセル単独投与後、及び I 300 mg+A 10 mg 投与後は 21 日以上）。治験薬を投与された 24 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、イルベサルタン単独投与時 0% (0/24 例)、AML 単独投与時 12.5% (3/24 例)、併用投与時 16.7% (4/24 例) であり、いずれかの投与期で 2 例以上認められた有害事象は、頭痛（イルベサルタン単独投与時 0 例、AML 単独投与時 1 例、併用投与時 2 例、以下同順）、鼻咽頭炎（0 例、0 例、2 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び身体所見に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図では、治験薬投与前に I 度房室ブロックが 2 例の被験者で認められたが、投与 48 時間後はいずれも基準範囲内であった。

(3) 国内後期第Ⅱ相試験 (I) (D7501014 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2009 年 6 月～2010 年 1 月)

イルベサルタン 100 mg 単独投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に I 100 mg+A 2.5 mg、I 100 mg+A 5 mg 及び I 100 mg+A 10 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、イルベサルタン 100 mg 単独投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された（目標被験者数：無作為化された被験者数として、各群 95 例、計 380 例）。8 週間のスクリーニング期にイルベサルタン 100 mg 及び AML のプラセボが 1 日 1 回朝食後に併用で経口投与され、降圧効果不十分な場合のみ 8 週間の二重盲検期に移行し、イルベサルタン 100 mg に加えて、AML 2.5 mg、5 mg、10 mg 又は AML のプラセボが 1 日 1 回朝食後に経口投与された。なお、スクリーニング期は血圧が安定しない場合には 2 週間を限度として延長することが可能とされた。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者、②スクリーニング期開始時に、降圧治療薬を服用している患者、又は降圧治療薬を服用していない患者で坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）が 160 mmHg 以上あるいは坐位拡張期血圧（以下、「DBP」）が 100 mmHg 以上の患者、③スクリーニング期終了時にトラフ時坐位 SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満であり、さらにスクリーニング期終了時とその 2 週間前のトラフ時坐位 SBP の差が 10 mmHg 以下の患者とされた。

スクリーニング期に治験薬の投与を開始した 705 例のうち、二重盲検期に移行した 484 例（イルベサルタン 100 mg 群 123 例、I 100 mg+A 2.5 mg 群 122 例、I 100 mg+A 5 mg 群 123 例、I 100 mg+A 10 mg 群 116 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、二重盲検期のトラフ時坐位 SBP のデータがなかった 2 例（2 例、0 例、0 例、0 例）を除く 482 例（121 例、122 例、123 例、116 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。二重盲検期における中止例は 22 例（8 例、3 例、4 例、7 例）であり、主な中止理由は有害事象 11 例（3 例、1 例、1 例、6 例）及び原疾患の悪化 6 例（5 例、1 例、0 例、0 例）であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期における最終評価時のトラフ時坐位 SBP のベースライン（スクリーニング終了時、以下同様）からの変化量及び副次評価項目である最終評価時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量は表 4 及び 5 のとおりであった。

主要な解析として、主要評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量について、閉検定手順を用いて各 AML 併用群とイルベサルタン 100 mg 群を対比較したところ、I 100 mg+A 10 mg 群、I

100 mg+A 5 mg 群及び I 100 mg+A 2.5 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 100 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった（いずれも $p<0.001$ 、共分散分析モデル）。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 DBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、I 100 mg+A 10 mg 群、I 100 mg+A 5 mg 群及び I 100 mg+A 2.5 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 100 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった（いずれも $p<0.001$ ）。

表 4：最終評価時のトラフ時坐位 SBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	I 100 mg (N=121)	I 100 mg+A 2.5 mg (N=122)	I 100 mg+A 5 mg (N=123)	I 100 mg+A 10 mg (N=116)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	153.33 (9.84)	153.15 (10.00)	152.58 (10.27)	152.59 (9.67)
最終評価時 [平均値（標準偏差）]	148.10 (14.87)	139.71 (13.70)	133.81 (14.19)	127.75 (11.88)
変化量 [調整済み平均値 ^a （標準誤差）]	-5.15 (1.01)	-13.39 (1.00)	-18.83 (1.00)	-24.90 (1.03)
変化量の I 100 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a (95%信頼区間)]	—	-8.24 (-11.03, -5.45)	-13.68 (-16.46, -10.89)	-19.75 (-22.58, -16.92)

a：投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルより求めた

b：（各併用群）－（I 100 mg 群）

表 5：最終評価時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	I 100 mg (N=121)	I 100 mg+A 2.5 mg (N=122)	I 100 mg+A 5 mg (N=123)	I 100 mg+A 10 mg (N=116)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	97.10 (5.77)	96.80 (5.99)	96.92 (5.75)	97.44 (6.44)
最終評価時 [平均値（標準偏差）]	93.33 (10.58)	87.77 (9.99)	83.79 (9.51)	79.30 (8.57)
変化量 [調整済み平均値 ^a （標準誤差）]	-3.76 (0.70)	-9.03 (0.70)	-13.13 (0.70)	-18.14 (0.72)
変化量の I 100 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a (95%信頼区間)]	—	-5.27 (-7.21, -3.32)	-9.37 (-11.31, -7.43)	-14.37 (-16.34, -12.40)

a：投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルより求めた

b：（各併用群）－（I 100 mg 群）

二重盲検期以降の有害事象発現割合は、イルベサルタン 100 mg 群 35.8%（44/123 例）、I 100 mg+A 2.5 mg 群 29.5%（36/122 例）、I 100 mg+A 5 mg 群 39.8%（49/123 例）、I 100 mg+A 10 mg 群 41.4%（48/116 例）であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	I 100 mg N=123	I 100 mg+A 2.5 mg N=122	I 100 mg+A 5 mg N=123	I 100 mg+A 10 mg N=116
総発現割合	35.8 (44)	29.5 (36)	39.8 (49)	41.4 (48)
鼻咽頭炎	12.2 (15)	5.7 (7)	10.6 (13)	9.5 (11)
血中 CK 増加	1.6 (2)	2.5 (3)	3.3 (4)	6.9 (8)
ALT 増加	1.6 (2)	0.8 (1)	1.6 (2)	2.6 (3)
頭痛	1.6 (2)	0.0 (0)	1.6 (2)	2.6 (3)
インフルエンザ	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	2.6 (3)
血中 LDH 増加	3.3 (4)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

死亡は認められなかった。二重盲検期以降に発現した重篤な有害事象は 6 例で認められ、その内訳はイルベサルタン 100 mg 群 2 例（大動脈解離、良性前立腺肥大症）、I 100 mg+A 2.5 mg 群 2 例（前立腺癌、粉碎骨折）、I 100 mg+A 10 mg 群 2 例（脳梗塞、胃癌）であった。このうち大動脈解離、脳梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも治験薬投与中止後に回復した。

二重盲検期以降に治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 例に認められ、その内訳はイルベサルタン 100 mg 群 2 例（大動脈解離、良性前立腺肥大症）、I 100 mg+A 2.5 mg 群 1 例（粉碎骨折）、I 100 mg+A 5 mg 群 1 例（動悸）、I 100 mg+A 10 mg 群 5 例（脳梗塞、倦怠感、末梢性ニューロパチー、心房細動、異常感・頻脈、各 1 例）であり、このうち、イルベサルタン 100 mg 群の良性前立腺肥大症及び I 100 mg+A 2.5 mg 群の粉碎骨折以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 国内後期第Ⅱ相試験 (A) (D7501013 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2010 年 4 月～11 月)

AML 5 mg 単独投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、I 50 mg+A 5 mg、I 100 mg+A 5 mg 及び I 200 mg+A 5 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、AML 5 mg 単独投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 39 施設で実施された（目標被験者数：無作為化された被験者数として、各群 130 例、計 520 例）。8 週間のスクリーニング期にイルベサルタンのプラセボ及び AML 5 mg が 1 日 1 回朝食後に経口投与され、降圧効果不十分な場合のみ 8 週間の二重盲検期に移行し、AML 5 mg に加えて、イルベサルタン 50 mg、100 mg、200 mg 又はイルベサルタンのプラセボが 1 日 1 回朝食後に経口投与された。なお、スクリーニング期は血圧が安定しない場合には 2 週間を限度として延長することが可能とされた。

主な選択基準は、D7501014 試験と同様とされた。

スクリーニング期に治験薬の投与を開始した 831 例のうち、二重盲検期に移行した 588 例（AML 5 mg 群 151 例、I 50 mg+A 5 mg 群 146 例、I 100 mg+A 5 mg 群 144 例、I 200 mg+A 5 mg 群 147 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、二重盲検期のトラフ時坐位 SBP のデータがなかった 3 例（2 例、0 例、1 例、0 例）を除く 585 例（149 例、146 例、143 例、147 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 16 例（6 例、2 例、7 例、1 例）であり、主な中止理由は有害事象 11 例（4 例、2 例、5 例、0 例）及び治験実施計画書遵守困難 4 例（2 例、0 例、1 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期における最終評価時のトラフ時坐位 SBP のベースライン（スクリーニング終了時、以下同様）からの変化量及び副次評価項目である最終評価時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量は表 7 及び 8 のとおりであった。

主要な解析として、主要評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量について、閉検定手順を用いて各イルベサルタン併用群と AML 5 mg 群を対比較したところ、I 200 mg+A 5 mg 群、I 100 mg+A 5 mg 群及び I 50 mg+A 5 mg 群の変化量の絶対値は AML 5 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった（いずれも $p<0.001$ 、共分散分析モデル）。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 DBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、I 200 mg+A 5 mg 群、I 100 mg+A 5 mg 群及び I 50 mg+A 5 mg 群の変化量の絶対値は AML 5 mg 群と比較してそれぞれ有意に大きかった（いずれも $p<0.001$ ）。

表 7：最終評価時のトラフ時坐位 SBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	AML 5 mg (N=149)	I 50 mg+A 5 mg (N=146)	I 100 mg+A 5 mg (N=143)	I 200 mg+A 5 mg (N=147)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	148.72 (7.86)	148.93 (7.72)	148.32 (7.39)	147.88 (6.78)
最終評価時 [平均値（標準偏差）]	141.96 (12.69)	136.91 (12.41)	133.98 (14.16)	134.03 (10.97)
変化量 [調整済み平均値 ^a （標準誤差）]	-6.72 (0.90)	-11.94 (0.91)	-14.37 (0.92)	-13.95 (0.90)
変化量の AML 5 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a (95%信頼区間)]	—	-5.22 (-7.73, -2.72)	-7.65 (-10.17, -5.13)	-7.23 (-9.74, -4.73)

a：投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルより求めた

b：（各併用群）－（AML 5 mg 群）

表 8：最終評価時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	AML 5 mg (N=149)	I 50 mg+A 5 mg (N=146)	I 100 mg+A 5 mg (N=143)	I 200 mg+A 5 mg (N=147)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	94.67 (4.34)	95.63 (5.45)	94.76 (4.55)	94.33 (4.48)
最終評価時 [平均値（標準偏差）]	88.78 (9.36)	85.37 (11.01)	83.61 (10.40)	84.04 (9.69)
変化量 [調整済み平均値 ^a （標準誤差）]	-5.88 (0.72)	-10.33 (0.73)	-11.14 (0.73)	-10.25 (0.72)
変化量の AML 5 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a (95%信頼区間)]	—	-4.45 (-6.46, -2.44)	-5.27 (-7.28, -3.26)	-4.38 (-6.38, -2.38)

a：投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルより求めた

b：（各併用群）－（AML 5 mg 群）

二重盲検期以降の有害事象発現割合は、AML 5 mg 群 39.1%（59/151 例）、I 50 mg+A 5 mg 群 32.9%（48/146 例）、I 100 mg+A 5 mg 群 31.3%（45/144 例）、I 200 mg+A 5 mg 群 22.4%（33/147 例）であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 9 のとおりであった。

表9：いずれかの群で発現割合が2%以上であった有害事象

	AML 5 mg N=151	I 50 mg+A 5 mg N=146	I 100 mg+A 5 mg N=144	I 200 mg+A 5 mg N=147
総発現割合	39.1 (59)	32.9 (48)	31.3 (45)	22.4 (33)
鼻咽頭炎	14.6 (22)	6.2 (9)	9.0 (13)	7.5 (11)
血中CK増加	0.7 (1)	3.4 (5)	0.7 (1)	3.4 (5)
湿疹	1.3 (2)	0.0 (0)	0.7 (1)	2.0 (3)
ALT増加	0.0 (0)	0.7 (1)	2.1 (3)	0.0 (0)
肝機能異常	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.7 (1)	2.1 (3)	1.4 (2)	0.0 (0)
挫傷	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。二重盲検期以降に発現した重篤な有害事象はI 100 mg+A 5 mg 群の1例に認められた尿管結石であり、治験薬との因果関係は否定された。

二重盲検期以降に治験薬の投与中止に至った有害事象は6例に認められ、その内訳はAML 5 mg 群1例（喘息）、I 50 mg+A 5 mg 群2例（薬疹、蕁麻疹）、I 100 mg+A 5 mg 群3例（頭痛、血中CK増加、脱毛症、各1例）であり、このうち、AML 5 mg 群の喘息以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

（5）長期投与試験（D7501049 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2010 年 9 月～2011 年 12 月）

イルベサルタン100 mg、AML 5 mg又はAML 10 mg単独投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者にI 100/A 5 mg錠及びI 100/A 10 mg錠を52週投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内29施設で実施された（目標被験者数：登録被験者数として500～600例、治療期移行被験者数として340例）。5～8週間のスクリーニング期に、イルベサルタン100 mg、AML 5 mg、又はAML 10 mgが投与され、降圧効果不十分な場合のみ52週間の治療期（用量固定8週間）に移行し、イルベサルタン100 mg又はAML 5 mgが投与されていた場合はI 100/A 5 mg錠が、AML 10 mgが投与されていた場合はI 100/A 10 mg錠が1日1回朝食後に経口投与された。用量固定期間終了後は以下の規定に従い増減可能とされた。

- ・増量規定：安全性に問題がなく、トラフ時坐位SBP 140 mmHg又はDBP 90 mmHg以上の場合、I 100/A 5 mg錠投与例ではI 100/A 10 mg錠に増量し、I 100/A 10 mg錠投与例では降圧利尿薬（カリウム保持性利尿薬を除く）を1剤のみ追加可能とする。
- ・減量規定：降圧効果が過剰な場合、あるいは安全性に問題があり、治験責任医師又は治験分担医師が、減量が必要と判断した場合、I 100/A 10 mg錠投与例ではI 100/A 5 mg錠に減量し、I 100/A 10 mg+降圧利尿薬投与例では、降圧利尿薬を減量又は中止する。

主な選択基準は、スクリーニング期開始時は、①同意取得時に年齢20歳以上80歳未満の本態性高血圧症患者、②スクリーニング期にイルベサルタン100 mg又はAML 5 mgを服用する場合は、降圧治療薬を服用している患者、又は降圧治療薬を服用しておらず坐位SBPが160 mmHg 以上又は坐位DBPが100 mmHg以上の患者、③スクリーニング期にAML 10 mgを服用する場合は、降圧治療薬を1剤（AML 10 mgを除く）服用しており坐位SBPが160 mmHg以上又は坐位DBPが100 mmHg以上の患者、降圧治療薬を2剤又はAML 10 mgのみを服用しており坐位SBPが140 mmHg以

上又は坐位DBPが90 mmHg以上の患者、あるいは降圧治療薬を3剤以上又はAML 10 mgと降圧治療薬を1剤以上服用しており坐位SBPが180 mmHg未満かつ坐位DBPが110 mmHg未満の患者とされた。治療期の組入れ時には、トラフ時坐位のSBPが140 mmHg以上かつDBPが90 mmHg以上、及びスクリーニング期4週後以降に測定した最終の2回の測定(6日間以上間隔を空けていること)のトラフ時坐位SBPの差が10 mmHg以下とされた。

スクリーニング期に治験薬の投与を開始した 624 例のうち、496 例(開始用量 I 100/A 5 mg : 432 例、I 100/A 10 mg : 64 例、最終用量 I 100/A 5 mg : 213 例、I 100/A 10 mg : 283 例)が治療期の投与を開始した。この 496 例が安全性解析対象集団となり、治療期のトラフ時坐位 SBP のデータがなかった 4 例を除いた 492 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。投与期間の中央値は 353 日であり、12 ヶ月以上投与された被験者は 459 例であった。利尿薬が併用された症例は 59 例であった。

有効性の主要評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量について、ベースライン(スクリーニング終了時、以下同様)のトラフ時坐位 SBP は 153.48 ± 11.84 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差)、最終評価時のベースラインからの変化量は -22.70 ± 12.92 mmHg であり、最終投与量別では、I 100/A 5 mg でベースライン値 148.62 ± 7.96 mmHg 及び最終評価時までの変化量 -20.66 ± 11.41 mmHg、I 100/A 10 mg でベースライン値 157.09 ± 12.92 mmHg 及び最終評価時までの変化量 -24.23 ± 13.76 mmHg であった。また、トラフ時坐位 SBP の推移は、図 1 のとおりであった。なお、副次評価項目であるトラフ時坐位 DBP も SBP と同様の推移を示した。

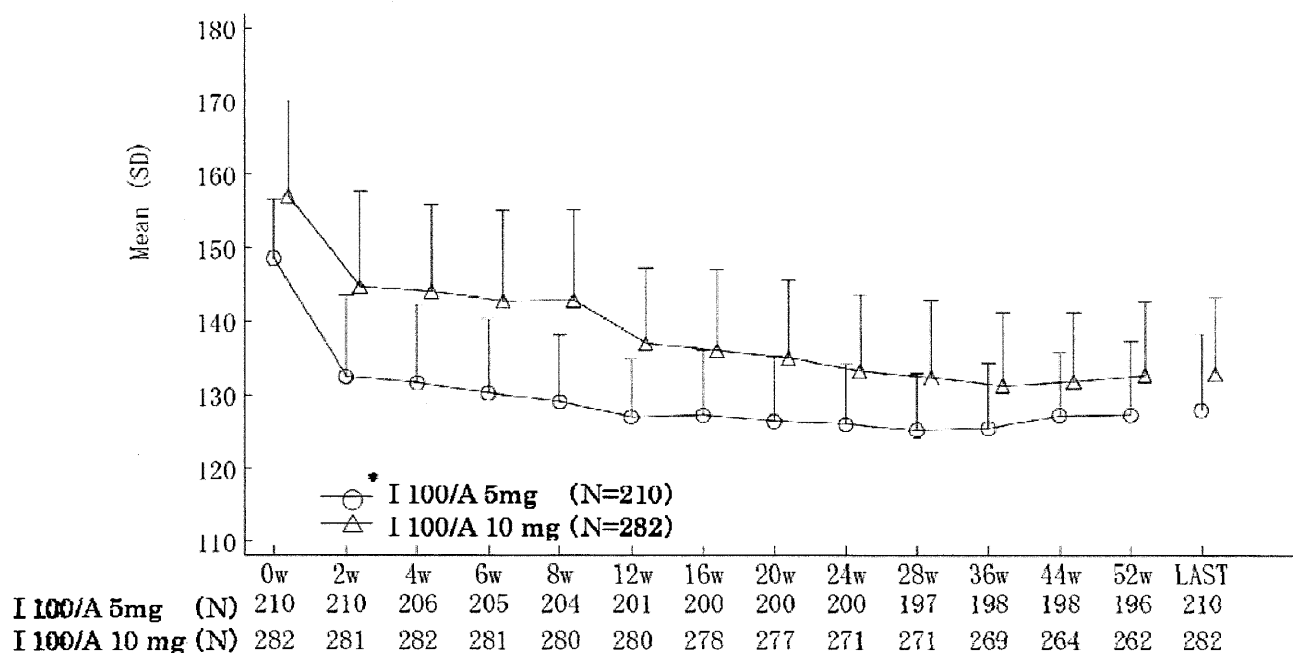


図 1 : 最終投与量別のトラフ時坐位 SBP の推移 (提出資料一部改変)

治療期に発現した有害事象の発現割合は、80.8% (401/496 例) であり、発現時投与量別では、I 100/A 5 mg 61.3% (266/434 例)、I 100/A 10 mg 72.9% (223/306 例) であった。いずれかの発現時投与量において、3%以上で発現した有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10：発現割合が 3%以上であった有害事象

	発現時投与量 I 100/A 5 mg (N=434)	発現時投与量 I 100/A 10 mg (N=306)
総発現割合	61.3 (266)	72.9 (223)
鼻咽頭炎	26.7 (116)	26.5 (81)
上気道の炎症	7.8 (34)	4.9 (15)
背部痛	3.9 (17)	4.2 (13)
末梢性浮腫	1.2 (5)	4.9 (15)
挫傷	1.6 (7)	3.3 (10)

% (例数)

治療期に死亡は認められなかった。治療期以降に発現した重篤な有害事象は、17例であり、内訳は、I 100/A 5 mg投与時の7例（挫傷、不安定狭心症、脳梗塞、白内障、胃癌、結腸ポリープ及び脳出血、各1例）、並びにI 100/A 10 mg投与時の10例（結腸癌、粉碎骨折、直腸ポリープ、尿管結石、潰瘍性大腸炎、带状疱疹、虫垂炎・憩室炎、肺炎・腎細胞癌、結腸ポリープ及び心房細動、各1例）であった。胃癌、結腸癌及び心房細動は転帰が未回復であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定され、その他の事象は軽快又は回復した。

治療期に有害事象による投与中止は15例に認められ、その内訳はI 100/A 5 mg投与時の8例（不安定狭心症、脳梗塞、パニック発作、胃癌、末梢性浮腫、意識消失、結腸ポリープ及び脳出血、各1例）、I 100/A 10 mg投与時の7例（末梢性浮腫2例、結腸癌、光線性皮膚症、睡眠時無呼吸症候群、心電図QT延長及び肺炎、各1例）であった。胃癌、結腸癌及び睡眠時無呼吸症候群は転帰が未回復であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定され、その他の事象は軽快又は回復した。

<審査の概要>

(1) 本剤の配合意義について

申請者は、イルベサルタンと AML の配合意義について、以下のように説明した。イルベサルタンは、選択的にアンジオテンシンⅡタイプ1受容体を遮断することにより血管収縮及びナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロンの遊離を抑制し、降圧作用を発現する。AML は、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（以下、「CCB」）であり、主として L 型カルシウムチャネル阻害作用による血管平滑筋の収縮抑制に基づく降圧効果を示す一方、強い血管拡張作用に伴う圧受容体反射を介して交感神経系を活性化させ、その結果、レニン-アンジオテンシン系が賦活され、アンジオテンシンⅡの産生が増大する。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）はアンジオテンシンⅡの昇圧作用を受容体レベルで抑制することから、CCB と ARB を併用することで各単剤による降圧効果を増強すると考えられ、各単剤の単独投与で降圧効果不十分な患者等に対しても良好な降圧効果が期待される。また、CCB を投与すると動脈拡張作用に伴って末梢での体液の浸出が亢進するため、末梢性浮腫が発現する場合があるが、ARB は動脈のみならず静脈の拡張作用も有するため、ARB を CCB と併用することで毛細血管内腔血圧の正常化とそれに伴う末梢での浸出体液の減少により末梢性浮腫の発現を抑制することが期待される。イルベサルタン単剤 100 mg 又は AML 単剤 5 mg の投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象として国内後期第Ⅱ相試験（I）及び国内後期第Ⅱ相試験（A）を実施し、それぞれの上乗せ投

与による有意な降圧効果を確認し、臨床的に大きな問題となる有害事象は発現しなかった。また、薬物相互作用試験（██████03838 試験）においてイルベサルタンと AML の間に薬物動態学的相互作用がないことが確認された。以上のことから、イルベサルタンと AML の配合は妥当であると判断した。さらに、配合剤とすることにより、服薬錠数の減少に伴ってアドヒアランスが改善し、長期間にわたる血圧コントロールがより容易になることが期待される。

機構は、以下のように考える。ARB と CCB の併用投与は、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「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高血圧症治療の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。イルベサルタンは ARB の一つとして、また AML は CCB の一つとして既に本邦の臨床現場で使用されており、臨床試験において各単剤を上回る降圧効果を示した場合には、イルベサルタンと AML の同時投与の科学的合理性が認められ、イルベサルタンと AML の併用療法の選択肢を配合剤という形で提供することに意義はあると考える。

（2）各申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について

申請者は、I 100/A 5 mg 及び I 100/A 10 mg を申請製剤とした根拠について、イルベサルタンと AML の同時投与の有効性、安全性及び使用実態の観点から以下のように説明した。

有効性について、最終評価時のトラフ時坐位血圧のベースラインからの変化量及び血圧コントロール割合（最終評価時の血圧が降圧目標値（64 歳以下では 130/85 mmHg 未満、65 歳以上では 140/90 mmHg 未満）に達した被験者の割合）を指標として検討し、国内後期第Ⅱ相試験（I）及び国内後期第Ⅱ相試験（A）で I 100 mg+A 5 mg 群は、イルベサルタン 100 mg 群及び AML 5 mg 群に比べ有意に大きな降圧効果を示した。I 100 mg+A 5 mg 群の降圧効果と比較して I 200 mg+A 5 mg 群の降圧効果は同程度であったが、I 100 mg+A 10 mg 群の降圧効果は有意に高かった。I 100 mg+A 10 mg 群の降圧効果は全併用投与群の中で最も高かった。また、イルベサルタン 100 mg あるいは AML 5 又は 10 mg の単剤投与で降圧効果が不十分な被験者を対象とし、患者の血圧等を踏まえて I 100/A 5 mg 及び I 100/A 10 mg を投与した長期投与試験においても、I 100/A 5 mg の各単剤を上回る降圧効果並びに I 100/A 10 mg の AML 10 mg 及び I 100/A 5 mg を上回る降圧効果が確認された。

安全性について、国内後期第Ⅱ相試験（I）及び国内後期第Ⅱ相試験（A）の有害事象の発現頻度や種類に基づき検討したところ、有害事象の発現割合は、いずれの試験でも各併用投与群は単剤投与群と同程度であった。また、両試験で発現した有害事象は、いずれも各単剤で既に知られているものであり、併用による新たな事象はなかったことからイルベサルタンと AML の併用により、それぞれの単剤投与時と異なる安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

併用実態については、20██年██月～20██年██月のイルベサルタン及び AML の処方件数を調査した（██████）ところ、イルベサルタンが処方された患者のうち、イルベサルタン 100 mg が処方された患者の割合は 71.6%、AML が処方された患者のうち、AML 5 mg が処方された患者の割合は 61.1%であり、イルベサルタンでは 100 mg、AML では 5 mg が臨床現場で最も汎用されている用量であることが確認された。また、イルベサルタン及び AML が併用処方された患者における各薬剤の用量の組合せでは、イルベサルタン 100 mg と AML 5 mg との併用が 51.8%と最も高く、イルベサルタンと AML の最高用量である 10 mg が併用処方されたイル

ベサルタンの各用量の併用割合は、イルベサルタン 100 mg との併用が 9.5%と最も高かった。

以上より、I 100/A 5 mg は対応する用量の各単剤を上回る降圧効果が示され、汎用されている用量の組合せであること、I 100/A 10 mg は検討した各用量の組合せの中で最も強い降圧効果を示し、高度の高血圧症患者や高リスクの高血圧症患者に対する有用な治療選択肢となると考えられたこと、これらの用量においてイルベサルタンと AML の併用により単剤投与時と異なる安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられたことから、I 100/A 5 mg と I 100/A 10 mg を申請製剤とした上で、本剤の用法・用量を「イルベサルタン/アムロジピンとして 100 mg/5 mg 又は 100 mg/10 mg」と設定した。

続いて、申請者は、各申請製剤の臨床的位置付け及び使用法について以下のように説明した。

JSH2009 では降圧が不十分な場合の降圧効果を増強する方法として「(それまで使用していた降圧薬の) 増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬に変更、あるいは作用機序の異なる降圧薬を併用する」とされており、本剤は、原則としてイルベサルタン及び AML の併用で治療効果が安定している併用療法からの切り替え、及びいずれか一方の薬剤を使用して降圧効果が不十分な患者での降圧効果増強のための処方変更として使用されると考えられる。したがって、本剤の適正使用のためには、添付文書で各単剤の承認用量に関して情報提供する必要があると考え、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「1. 以下のイルベ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、患者毎に用量を決めること」と設定し、それぞれの承認されている用法及び用量を明記した。また、長期投与試験ではイルベサルタン 100 mg 又は AML 5 mg の投与で降圧効果不十分な場合の I 100/A 5 mg への切り替え、AML 10 mg 又は I 100/A 5 mg の投与で降圧効果不十分な場合の I 100/A 10 mg への切り替えにおいて更なる降圧効果が確認できたことから、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「2. 原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピン 5~10 mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること」と明記した。

さらに、国内後期第Ⅱ相試験 (I)、国内後期第Ⅱ相試験 (A) 及び長期投与試験は、イルベサルタン又は AML の各単剤で降圧効果不十分な患者を対象として実施したこと、JSH2009 では「降圧が不十分であれば増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬に変更、あるいは作用機序の異なる降圧薬を併用する」とされており、降圧薬治療開始後、間もない患者の初期投与の段階では用量調節が必要となる可能性が高く、併用ではなく配合剤を使用するメリットが特に高いと考え難いこと、両有効成分の各用量を含有する製剤は既に上市されていること、及び本剤がイルベサルタン又は AML の各単剤より強力な降圧効果を有しており、過度の血圧低下を来す可能性が否定できないことから、本剤を第一選択薬としないよう用法・用量の項で規定することとした。

機構は、以下のように考える。まず、イルベサルタン 100 mg と AML 5 mg の組合せについて、国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) の成績から対応する各単剤の用量を上回る降圧効果が示されており、臨床現場で最も使用されている用量の組合せであること、また、より低い用量の組合せ (I 50 mg+A 5 mg、I 100 mg+A 2.5 mg) と比較してもそれらを上回る降圧効果が示唆されたことから、I 100/A 5 mg を申請用量として選択することは妥当と考える。

次に、イルベサルタン 100 mg と AML 10 mg の組合せについて、国内後期第Ⅱ相試験 (I) で、イルベサルタン 100 mg 単剤を上回る降圧効果が示され、I 100 mg+A 5 mg よりも降圧効果が大きかったことから、I 100/A 5 mg に加えて申請用量として I 100/A 10 mg を選択することは妥当と考

える。また、本剤を第一選択薬として用いないとの方針も妥当と考える。

以上より、本剤の用法・用量を以下のように設定することは妥当と考える。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(イルベサルタン/アムロジピンとして100 mg/5 mg 又は 100 mg/10 mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

しかしながら、I 100/A 10 mg と AML 10 mg との比較については、長期投与試験で AML 10 mg 効果不十分例に非盲検非対照で I 100/A 10 mg を投与した成績しか得られておらず、AML 10 mg と I 100/A 10 mg を二重盲検下で並行群間比較した試験成績は得られていないことから、I 100/A 10 mg の降圧効果が AML 10 mg の降圧効果を上回ることを明確に示した試験成績はないと考える。したがって、I 100/A 10 mg を AML 10 mg 単剤で効果不十分な患者に使用することの妥当性は、提出された試験成績においては示されていないと判断した。また、AML は 2.5～5 mg から投与を開始し、効果不十分の場合に 10 mg に増量する用法・用量であることを踏まえると、I 100 mg で効果不十分な患者に対して I 100/A 10 mg を使用することは推奨できない。以上より、基本的には、I 100/A 10 mg はイルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg の併用又は I 100/A 5 mg で降圧効果が不十分であった患者への治療選択として提供されることが妥当であると考ええる。

I 100/A 10 mg に対する上記の機構見解を踏まえ、申請者は、以下のように「用法・用量に関連する使用上の注意」の 2. を変更し、3. を追記した。

2. 原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピンとして 5 mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
3. イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピンとして 5 mg を併用若しくは 100 mg/5 mg で血圧コントロールが不十分な場合、100 mg/10 mg に切り替えることが推奨される。

(下線部：追記、変更部分)

機構は、I 100/A 10 mg の位置付けを踏まえた申請者の修正案は概ね妥当と考えるが、イルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg を併用している場合又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切り替えを検討する用量は I 100/A 5 mg であることを明記し、「100 mg/10 mg に切り替えることが推奨される」との記載については、I 100/A 10 mg への切り替え以外の降圧剤の選択肢もあるため、「100 mg/10 mg への切り替えを検討すること」等の表現に変更することが望ましいと考える。

「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の具体的な内容については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 低血圧関連の有害事象について

申請者は、本剤による過度の血圧低下について、以下のように説明した。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) では、過度の血圧低下に関連する有害事象の発現割合

は、単独投与群で0.0% (0/274 例)、併用投与群全体で0.5% (4/798 例) に発現し、その内訳はI 100 mg+A 5 mg 群が1 例(浮動性めまい)、I 100 mg+A 10 mg 群が2 例(異常感、倦怠感、各1 例)、I 50 mg+A 5 mg 群が1 例(浮動性めまい) であった。いずれの有害事象も軽度であり、投与開始から2~4 週間の間に発現し、異常感及び倦怠感は治験薬の投与中止後に、浮動性めまいは治験薬の投与継続中に処置なく回復した。長期投与試験では、過度の血圧低下に関連する有害事象は、発現時投与量I 100/A 5 mg で0.7% (3/434 例) (浮動性めまい、体位性めまい・意識消失、低血圧)、I 100/A 10 mg で2.6% (8/306 例) (浮動性めまい3 例、浮動性めまい・回転性めまい・傾眠、洞性頻脈、倦怠感、筋痙縮、起立性低血圧) に認められた。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) では過度の血圧低下に関連する有害事象の発現割合は単剤投与と併用投与で大きな違いはなく、長期投与試験ではI 100/A 10 mg 投与時にI 100/A 5 mg 投与時より発現割合が高かったが、いずれも軽度又は中等度であった。しかしながら、本剤が、各単剤より過度の血圧低下をきたす可能性は否定できないため、「効能・効果に関連する使用上の注意」として「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」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) のI 100 mg+A 5 mg 群及びI 100 mg+A 10 mg 群の成績を各単剤群と比較すると、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否定できないものの、認められた有害事象の発現頻度、重篤度等を踏まえると、臨床的に重大な懸念はなく、「効能・効果に関連する使用上の注意」、並びに上記 (2) で示された「用法・用量」を規定し「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って使用されることで大きな問題は生じないものと考ええる。

2) その他の各単剤において懸念される有害事象について

申請者は、AMLの副作用として挙げられている浮腫に関して、「浮腫」又は「末梢性浮腫」を浮腫に関連する有害事象とみなして、以下のように説明した。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) では、併用投与群全体で0.1% (1/798例、I 200 mg+A 5 mg群) に軽度の末梢性浮腫が発現した。単独投与群ではAML 5 mg群 (151例) には発現せず、I 100 mg群 (123例) で軽度の浮腫が1例発現した。長期投与試験では、I 100/A 5 mg投与時に1.2% (5/434 例)、I 100/A 10 mg投与時に4.9% (15/306例) で認められ、いずれも軽度又は中等度の末梢性浮腫であった。長期投与試験で軽度又は中等度の浮腫を発現した19例の背景について、6例が肝機能検査値異常、4例が65歳以上、2例が中等度腎機能低下であった。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) では浮腫に関連する有害事象の発現割合はAML単剤投与と併用投与は同程度で、長期投与試験ではI 100/A 5 mgと比較してAMLが高用量のI 100/A 10 mg投与時にやや高かったが、AML単剤の既承認時に実施されたAML 10 mgの長期投与試験(アムロジピンベシル酸塩申請資料概要(平成21年2月23日承認)) よりも低かった。国内後期第Ⅱ相試験 (I)、国内後期第Ⅱ相試験 (A) 及び長期投与試験で発現した浮腫は軽度又は中等度の末梢性浮腫であり、投与期間が長期になるにつれて多くなることはなかった。以上より、本剤投与による浮腫のリスクがAML単剤投与時と比較して増加する可能性は低く、AML単剤と同様に注意喚起することが適切と考える。

機構は、浮腫の他に各単剤で知られている副作用に関するリスクが、配合(併用)することにより高まる可能性はないのか尋ねた。

申請者は、各単剤の添付文書に「重大な副作用」として記載されている血管浮腫、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、腎不全、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、血小板減少、白血球減少、房室ブロックについて、それぞれ国内後期第Ⅱ相試験（Ⅰ）、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅱ）及び長期投与試験で発現した有害事象等を検討した上で、これらに関連した重篤な有害事象は認められておらず、単剤投与と比較して本剤投与で大きく増加した事象はないこと等から、イルベサルタン及びAMLで認められている重大な副作用のリスクは併用により増加することではなく、各単剤と同様に注意喚起することが適切であると説明した。

機構は、提出された臨床試験成績を見る限り、I 100/A 5 mg 又は I 100/A 10 mg の投与時に、イルベサルタン及びAMLの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や、特に留意すべき新たな有害事象が認められなかったことから、これらの有害事象について、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

申請者は、肝機能障害患者における本剤投与について、以下のように説明した。肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、また、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅰ）、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅱ）及び長期投与試験では安全性上の配慮から、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はALTが基準値上限の2.5倍超、総ビリルビンが3.0 mg/dL以上、黄疸・胆汁性肝硬変等の肝障害又は胆汁うっ滞のある患者を除外した。肝機能障害患者での薬物動態は、各単剤申請時に検討しており、イルベサルタンを外国人肝硬変患者に投与した試験では、肝硬変患者でのC_{max} 及びAUCが健康成人に比べて高かったものの有意差はなかった。また、AMLを日本人肝硬変患者に投与した試験では、肝硬変患者でのt_{max} 及びC_{max} は健康成人とほぼ同じであったが、t_{1/2}は延長し、AUC_{0-∞}は増大した。一方、イルベサルタンとAMLとの間に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から、肝機能障害患者での本剤の薬物動態は、イルベサルタンとAMLの各単剤投与時と同様であると考えられた。国内後期第Ⅱ相試験（Ⅰ）、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅱ）の成績について、肝機能検査値異常の有無別に有害事象の発現状況を検討した結果、有害事象全体の発現割合は、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅰ）のI 100 mg+A 5 mg群及びI 100 mg+A 10 mg群、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅱ）のI 100 mg+A 5 mg群では、肝機能検査値異常の有無にかかわらず同程度であった。併用投与群で比較的多く発現した有害事象は鼻咽頭炎、血中CK増加であったが、発現割合は肝機能検査値異常の有無別で同程度であった。長期投与試験においても、肝機能検査値異常の有無別で発現割合が大きく異なる事象はなく、長期投与試験全体で肝機能検査値異常の有無にかかわらず多かった有害事象は鼻咽頭炎、上気道の炎症であり、発現割合も肝機能検査値異常の有無別で同程度であった。これらの結果から、肝機能検査値異常の有無が本剤の安全性に大きく影響することはないと、単剤投与と比較しても、本剤を肝機能障害患者に投与した場合の安全性に大きな違いはないと考えられた。また、I 100/A 10 mg製剤についても、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅰ）、国内後期第Ⅱ相試験（Ⅱ）のI 100 mg+A 10 mg群及び長期投与試験のI 100/A 10 mg投与時の結果から、肝機能検査値異常の有無が安全性に大きく影響することはないと考えられた。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者に本剤を投与したときの臨床試験成績は示されておらず、当該患者における薬物動態及び安全性について直接的な検討はできない。イルベ

サルタンと AML の併用時に、各有効成分の曝露量が単剤投与時より増加する傾向は認めていないことから、現時点では、基本的には、単剤の添付文書と同様の注意喚起を行うことで対応可能と考える。AML の添付文書では、肝機能障害のある患者を慎重投与とし、高用量 (10 mg) 投与時に副作用の発現率が高まる可能性について注意喚起していることから、I 100/A 10 mg についても、同様の注意喚起が必要であると考え。申請者は、肝機能障害患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者を慎重投与とし、審査の過程で、AML 単剤と同様に、I 100/A 10 mg 投与時に副作用の発現率が高まる可能性についても注意喚起する予定としているため、現時点では申請者の対応は妥当と考える。なお、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と考える。

4) 腎機能障害患者における投与について

申請者は、腎機能障害患者における本剤投与について、以下のように説明した。腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、また、国内後期第Ⅱ相試験 (I)、国内後期第Ⅱ相試験 (A) 及び長期投与試験では安全性上の配慮から、慢性腎不全等の腎機能障害のある患者、血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者を除外した。ベースライン時の腎機能別 [糸球体濾過量推算値 (以下、「eGFR」) : 30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満 (中等度低下)、60 mL/min/1.73 m²以上90 mL/min/1.73 m²未満 (軽度低下)、90 mL/min/1.73 m²以上 (正常)] に有害事象の発現状況を検討したところ、国内後期第Ⅱ相試験 (I) のI 100 mg+A 5 mg群では腎機能の程度にかかわらず同程度で、I 100 mg+A 10 mg群では中等度低下で有害事象が発現せず、軽度低下及び正常での発現割合はそれぞれ47.9% (39/82例)、33.3% (9/27例) であった。国内後期第Ⅱ相試験 (A) のI 100 mg+A 5 mg群では中等度低下では60.0% (9/15例)、軽度低下では24.0% (24/100例)、正常では41.4% (12/29例) と中等度低下でやや高かった。併用投与群で腎機能の程度にかかわらず多かったのは鼻咽頭炎、血中CK増加であったが、それらも含めて、単剤と比較して特定の事象が多くなることはなかった。また、長期投与試験において、腎機能中等度低下 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満) の集団で多く認められた事象は鼻咽頭炎 [31.8% (14/44例)]、上気道の炎症、血中尿酸増加 [各9.1% (4/44例)] であり、腎機能の程度が本剤の安全性に大きく影響することはなく、単剤投与と比較しても大きな違いはないと考えられた。腎機能障害患者では本剤の各有効成分の薬物動態は各単剤と同様と考えられ、本剤の臨床試験及びイルベサルタンの特定使用成績調査 (AML併用例を含む) で腎機能の程度が本剤の安全性に大きく影響することはなかったことから、腎機能障害患者でのリスクが単剤投与と比較して高くなる可能性は低いと考えた。各単剤の添付文書では、過度の降圧により腎機能を悪化させることがあることから、重篤な腎機能障害のある患者を慎重投与としており、本剤でも同様の注意喚起をすることが適切であると考え。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験成績では、腎機能障害患者において、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懸念は示されていない。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した申請者の対応は、妥当であると考え。また、腎機能障害患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する必要がある。

5) 高齢者における投与について

申請者は、高齢者における本剤の投与について以下のように説明した。国内後期第Ⅱ相試験 (I) に組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、64 歳以下 392 例、65 歳以上 92 例、75 歳以上 8 例であり、国内後期第Ⅱ相試験 (A) では、64 歳以下 488 例、65 歳以上 100 例、75 歳以上 13 例であった。長期投与試験に組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、64 歳以下 405 例、65 歳以上 91 例、75 歳以上 11 例であった。いずれの試験においても、年齢別の有害事象全体の発現割合は、各用量において「65 歳以上」の層は「64 歳以下」の層と同程度かやや低かった。国内後期第Ⅱ相試験 (I) 及び国内後期第Ⅱ相試験 (A) において、いずれかの年齢層のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎及び血中 CK 増加であり、「65 歳以上」の層での発現割合は、「64 歳以下」と同様であった。重篤な有害事象は併用投与群の「65 歳以上」の層で認められなかった。また、75 歳以上の症例は併用投与群全体で 16 例であり、5 例に有害事象が発現した。長期投与試験において、いずれかの年齢層で、10% 以上認められた事象は、鼻咽頭炎及び背部痛であったが、発現割合は「65 歳以上」の層と「64 歳以下」の層とで大きな違いはなかった。重篤な有害事象は、「65 歳以上」の層では 3 例（結腸癌、粉碎骨折、白内障）が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。75 歳以上の症例は 11 例であり、10 例に有害事象（鼻咽頭炎 4 例、挫傷及び背部痛各 2 例等）が発現した。以上の試験成績からは、本剤を高齢者に投与したときの安全性について、非高齢者よりもリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。しかしながら、高齢者では緩徐な降圧を心がける必要があること、各単剤では高齢者を慎重投与としていることから、本剤でも各単剤と同様に注意喚起することが適切であると考え。なお、本剤の臨床試験では 75 歳以上の高齢者への投与経験が限られているため、安全性について製造販売後に情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験では、65 歳以上の高齢者において、65 歳未満の非高齢者に比しイルベサルタン及び AML を併用投与することにより明らかに危険性が増大する成績は得られておらず、さらに、75 歳以上の高齢者についても、限られた例数での検討結果ではあるものの、特段安全性が損なわれる懸念は見出されなかった。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、申請者も説明しているように、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。本剤は新医療用配合剤であり、本剤の使用実態下における長期投与時の安全性を確認することを目的として、観察期間を 12 ヶ月間とした予定症例数 2,000 例の「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施する。なお、2,000 例を収集することで、臨床試験での投与経験が限られていた 75 歳以上の高齢者及び肝機能又は腎機能障害を有する患者については、それぞれ 500 例及び 100～200 例程度収集可能であり、患者背景を考慮した安全性評価が可能であると考え。

機構は、本剤の臨床試験の対象となった患者の背景は限られており、腎機能障害、肝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）の成績は限られていたことから、これらの

患者集団を含め、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適切と考える。申請者の提案する製造販売後調査の案は、概ね妥当と考えるが、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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、I 100/A 5 mg が各単剤を上回り、I 100/A 10 mg が I 100/A 5 mg 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ることから、イルベサルタン 100 mg と AML 5 及び 10 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。イルベサルタンと 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。本剤の臨床的位置付け及び用法・用量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 24 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] アイミクス配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 18 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. 各申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について

現時点で、本剤を第一選択薬として用いないとすることは妥当とした機構の判断、及び I 100/A 5 mg（イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピン（以下、「AML」）5 mg を含有、以下同様）は、イルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg を併用している場合又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切り替えを検討する用量であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

I 100/A 10 mg の臨床的位置付けについて、専門協議で議論された。専門委員より、機構の意見を支持する意見として、I 100/A 10 mg の降圧効果が AML 10 mg の降圧効果を上回ることを明確に示した試験成績はなく、AML 単剤の承認用法・用量も踏まえると、基本的には、I 100/A 10 mg はイルベサルタン 100 mg 及び AML 5 mg の併用又は I 100/A 5 mg で降圧効果が不十分であった患者への治療選択として提供されることが妥当であるとの意見が出された。一方、AML 10 mg で血圧コントロールが不十分な場合にイルベサルタン 100 mg を追加することは臨床現場では想定される使用方法であること、本剤の長期投与試験において AML 10 mg を上回る I 100/A 10 mg の降圧効果が示唆されていることを踏まえると、AML 10 mg から I 100/A 10 mg への切り替えも許容できるとの意見が出された。また、I 100/A 10 mg は既存の AML を含む配合剤の AML 含量（2.5～5 mg）より高用量の AML 10 mg を含有する製剤であることから、より強い降圧効果が期待できる用量を提供することは意義があるのではないかと意見が出された。さらに、イルベサルタン 100 mg と AML 10 mg を併用している場合に I 100/A 10 mg に切り替えを行うことは問題ないと考えられるとの意見、審査報告（1）で示された「用法・用量に関連する使用上の注意」（「審査報告（1）II.4.（iii）＜審査の概要＞（2）各申請製剤の臨床的位置付け並びに用法・用量について」参照）の記載に基づくと、AML 10 mg とイルベサルタン 100 mg の併用から I 100/A 10 mg に切り替えるには、まず I 100/A 5 mg を投与して、それから I 100/A 10 mg に増量しなければならないとも解釈できることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」にイルベサルタン 100 mg と AML 10 mg を併用している場合に I 100/A 10 mg に切り替えを行うことも可能であることも記載した方がよいとの意見も出された。

機構は、以上の意見に対し、以下のように説明した。本剤を AML 10 mg から I 100/A 10 mg への切り替えも推奨できるようにするには、並行群間試験を実施し、AML 10 mg に比し I 100/A 10 mg の降圧効果が上回ることを示す必要があると考えるが、本申請で提示された臨床試験成績にはそのデータは含まれていない。本剤については、イルベサルタン 100 mg と AML 5 mg の各単剤に比し降圧効果が有意に上回った I 100/A 5 mg が臨床現場に提供されることから、さらに増量する用量の配合剤として I 100/A 5 mg の降圧効果を上回ることが示された I 100/A 10 mg を併せて提供することに意義はあると考えるが、得られている臨床試験成績に基づき推奨できる使用方法を「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載することが適切であると判断した。また、機構は、AML 10 mg に比し I 100/A 10 mg の降圧効果が上回ることが臨床試験で明確に示されていない以上、AML 10 mg とイルベサルタン 100 mg の併用を前提とした「用法・用量に関連する使用上の注意」は提示できないものと考えたと説明した。

これらの機構の説明について、専門委員より、各推奨用法を提示する際にも、臨床現場での使用を極端に制限しないよう、あくまで原則的な使用方法であることがわかるような記載とすることが望ましいとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが適切と判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

イルベサルタン

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 200 mg 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 2.5～5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10 mg まで増量することができる。

2. 原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピンとして 5 mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100 mg/5 mg への切り替えを検討すること。
3. 原則として、イルベサルタン 100 mg 及びアムロジピンとして 5 mg を併用若しくは 100 mg/5 mg で血圧コントロールが不十分な場合に、100 mg/10 mg への切り替えを検討すること。

(下線部：申請時からの追記、変更部分)

2. 製造販売後の調査等について

専門委員から、製造販売後において本剤の使用が想定される 75 歳以上の高齢者及び慢性腎臓病 (CKD) ステージ 3 以上の腎機能障害者については十分に情報収集することが必要との意見も出され、観察期間 12 ヶ月で、2,000 例を収集する使用成績調査を実施し、高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者)、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者集団を含め、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妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。なお、使用成績調査の実施計画の詳細については今後検討が必要である。

Ⅲ. 審査報告（１）の訂正事項

審査報告（１）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（１）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	32	製剤は[]であった。	[]由来の類縁物質の増加が認められた。
25	40	有害事象の発現割合は	有害事象は
26	16	各単剤群	各単独投与群
26	18	重篤度等を	重症度等を
29	24	65 歳未満	64 歳以下

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は４年とすることが妥当であり、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〕 通常、成人には１日１回１錠（イルベサルタン/アムロジピンとして 100 mg/5 mg 又は 100 mg/10 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。