

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イルトラ配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] イルベサルタン/トリクロルメチアジド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 5 月 24 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、本剤の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬又は毒薬に該当せず、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された。

審査報告書

平成 25 年 5 月 10 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〕	イルトラ配合錠 LD、同配合錠 HD (イルトラン配合錠 LD、同配合錠 HD (申請時) から変更)
〔一 般 名〕	イルベサルタン/トリクロルメチアジド
〔申 請 者〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 7 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドとして、それぞれ 100 mg 及び 1 mg、200 mg 及び 1 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 25 年 5 月 10 日

[販 売 名] イルトラ配合錠 LD、同配合錠 HD
 (イルトラン配合錠 LD、同配合錠 HD (申請時) から変更)
[一 般 名] イルベサルタン/トリクロルメチアジド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、イルトラ配合錠 LD 及び同配合錠 HD (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 及び 200 mg/1 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、低血圧、尿酸増加、電解質異常、糖代謝に関連する有害事象の発現状況、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] 成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 又は 200 mg/1 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 25 年 3 月 29 日

I. 申請品目

- [販 売 名] イルトラン配合錠 LD、同配合錠 HD
(イルトラ配合錠 LD、同配合錠 HD に変更予定)
- [一 般 名] イルベサルタン/トリクロルメチアジド
- [申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 24 年 7 月 30 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドとして、それぞれ 100 mg 及び 1 mg、200 mg 及び 1 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] 成人には 1 日 1 回 1 錠 (イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 又は 200 mg/1 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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

イルトラン配合錠（以下、「本剤」）は、イルベサルタンとトリクロルメチアジド（以下、「TCM」）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、TCM の製剤は 1960 年に承認されている。イルベサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であり、アンジオテンシンⅡタイプ 1 受容体を選択的に阻害し、アンジオテンシンⅡによる昇圧を抑制する。一方、TCM はチアジド系利尿薬であり、遠位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制して循環血液量を減少させることにより降圧作用を示す。ARB であるイルベサルタンは、利尿薬投与により亢進したレニン・アンジオテンシン（以下、「RA」）系を抑制し、降圧効果を増強することが期待される。また、ARB はアルドステロン分泌を低下させ尿中カリウム排泄を抑制することから、チアジド系利尿薬である TCM の副作用である血清カリウム低下の軽減が期待でき、イルベサルタンと TCM の配合は、各単剤の薬理作用からも適切な組合せであると考えられる。

本剤の開発は、塩野義製薬株式会社により 20 年に開始され、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 100 又は 200 mg 単剤で効果不十分な高血圧症患者に対する降圧薬として、I 100/T 1 mg 錠（イルベサルタン 100 mg 及び TCM 1 mg を含有、以下同様）及び I 200/T 1 mg 錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、海外では本剤の申請、承認のいずれも行われていない。

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 [REDACTED]）と同じである。

2) トリクロルメチアジド

トリクロルメチアジドは日本薬局方収載品であり、既承認製剤「フルイトラン錠 1 mg、同錠 2 mg」で用いている原薬（MF 登録番号： [REDACTED]）と同じである。

(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 TCM として、それぞれ 100 mg 及び 1 mg 又は 200 mg 及び 1 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク及び三二酸化鉄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、 [REDACTED] 工程、打錠工程、コーティング工程及び充てん・表示・包装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（薄層クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））〕、製剤均一性〔イルベサルタンは質量偏差試験（質量測定）、TCM は含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性〔パドル法（HPLC）〕、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、製剤は光に安定であった。

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 +紙箱	18 ヶ月
				ポリエチレン瓶	
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a +紙箱	6 ヶ月
				ポリエチレン瓶	

a: ポリプロピレン/アルミニウム箔

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+紙箱包装及びポリエチレン瓶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。

＜審査の概略＞

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。

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におけるイルベサルタン及び TCM 併用による降圧作用（添付資料 4.2.1.1-01）

雄性高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」）（13～15 週齢、n=16/群）に、イルベサルタン 30 mg/kg、TCM 3 mg/kg、イルベサルタン 30 mg/kg と TCM 3 mg/kg との併用、又は溶媒を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。Day 1（投与開始日）、3、8 及び 15 の投与前並びに投与 5 時間後の血圧及び心拍数を測定した。

溶媒群、TCM 群、イルベサルタン群、併用群（以下同順）の各群の収縮期血圧は、Day 1 の投与前で 198.1±1.3、199.9±1.5、199.1±1.5 及び 198.3±1.2 mmHg（平均値±標準誤差、以下同様）、Day 15 の投与前で 209.6±2.3、207.4±3.9、192.5±3.0 及び 177.0±2.8 mmHg であった。Day 15 の投与前において、TCM 群と溶媒群の収縮期血圧に有意差は認められなかったが、イルベサルタン群及び併用群での収縮期血圧は、溶媒群より有意に低く、さらに、併用群では各単独投与前より収縮期血圧が有意に低かった。Day 15 の投与 5 時間後においても、各投与前群間の比較結果は投与前と同様であった。いずれの測定時点においても各薬剤投与前群と溶媒群の心拍数に有意差は認められなかった。

2) SHR におけるイルベサルタン及び TCM 併用による利尿作用（添付資料 4.2.1.1-02）

雄性 SHR（12 週齢、n=6/群）に、イルベサルタン 30 mg/kg、TCM 0.3、1 及び 3 mg/kg、イルベサルタン 30 mg/kg と TCM 3 mg/kg との併用、又は溶媒を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。Day 1（投与開始日）、8 及び 15 に投与後 5 時間の尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量を測定した。

Day 15 において、TCM 群では溶媒群と比較して、いずれの用量でも尿量、尿中ナトリウム

排泄量及び尿中カリウム排泄量の有意な増加又は増加傾向を示したが、イルベサルタン群では変化が認められなかった。併用群では、尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量について、TCM 3 mg/kg 群と同程度の増加が認められた。

(2) 安全性薬理試験

資料は提出されていない。

<審査の概略>

本申請において、イルベサルタンと TCM の併用による安全性薬理試験が実施されていなかったことから、機構は、イルベサルタン及び TCM の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 TCM 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。イルベサルタン単剤の安全性薬理試験（イルベサルタンの製造承認申請書添付資料、以下「既承認時資料」）において認められた所見は、ヘキシバルビタール麻酔時間の延長、胃排出能の抑制、ペンチレンテトラゾール痙攣発現潜時の延長、尿比重及び尿浸透圧の増加、並びに尿量及び尿中へのナトリウム排泄量の増加であった。一方、TCM 単剤の一般薬理試験（TCM の既承認時資料）において認められた所見は、活動性低下及びわずかな筋緊張性の低下であった。SHR におけるイルベサルタン及び TCM 併用による利尿作用試験において、TCM 投与群では溶媒投与群と比較して尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量が増加したが、イルベサルタン投与群では変化がなく、TCM 投与群と両薬剤併用群の間で大きな差はなかった。また、ラット 3 ヶ月反復併用経口投与毒性試験において、イルベサルタンと TCM の併用投与によって各単剤投与時と比較して両薬剤のトキシコキネティクスパラメータに影響はほとんど認められず、中枢症状や呼吸器系への影響も含めて、一般症状に影響は認められなかった。以上より、両薬剤を併用投与しても、各単剤投与時とは異なる安全性上の懸念が生じる可能性は少ないと考えられる。

機構は、イルベサルタンと TCM 併用投与時の薬理作用について、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、イルベサルタンと TCM の併用投与によりイルベサルタン単剤を上回る降圧効果が認められており、両薬剤の併用投与によりイルベサルタン単剤を上回る降圧効果が期待できる。イルベサルタンと TCM 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、各単剤の安全性薬理試験又は一般薬理試験で認められた所見や標的臓器を踏まえると安全性上問題となるような薬理作用が併用により発現する懸念は示されていない。また、併用経口投与毒性試験の結果を踏まえると、併用投与に起因して器質的な障害をもたらすような薬理作用の増強は起こらないことが想定できることから、本剤を用いた安全性薬理試験を新たに実施しなかったことは了承可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

イルベサルタン及び TCM の ^{14}C -標識体投与後の生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。ラット血漿中のイルベサルタン及び TCM 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 TCM の定量下限は 30 及び 3 ng/mL であった。

イルベサルタンの薬物動態については、単剤の承認時に評価済みであり、本申請では、TCM の薬物動態及びイルベサルタンと TCM の併用時の薬物動態が検討された。

なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値で示す。

(1) 吸収（添付資料 4.2.2.2-01）

雄性ラット（n=4/群）にイルベサルタンの ^{14}C -標識体 30 mg/kg 単独及びイルベサルタンの ^{14}C -標識体 30 mg/kg と TCM 0.3 mg/kg を併用で単回経口投与したとき、血漿中放射能の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{\max}$ 」）は 1.00 及び 2.75 時間、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）は 1960 及び 1680 ng eq./mL、投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は 51900 及び 49600 ng eq.・h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 22.6 及び 20.3 時間であり、血漿中イルベサルタンの $t_{\max}$ は 0.500 及び 2.63 時間、 $C_{\max}$ は 1450 及び 1330 ng/mL、 AUC_{inf} は 48600 及び 50300 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 25.2 及び 25.9 時間であった。

雄性ラット（n=4/群）に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg 単独及び TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg とイルベサルタン 30 mg/kg を併用で単回経口投与したとき、血漿中放射能の $t_{\max}$ は 1.13 及び 0.750 時間、 $C_{\max}$ は 90.6 及び 99.8 ng eq./mL、 AUC_{inf} は 445 及び 421 ng eq.・h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.71 及び 2.56 時間であり、血漿中 TCM の $t_{\max}$ は 1.25 及び 0.750 時間、 $C_{\max}$ は 79.6 及び 87.7 ng/mL、 AUC_{inf} は 371 及び 325 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.54 及び 2.06 時間であった。

(2) 分布（添付資料 4.2.2.3-01）

雄性ラット（n=1/時点）に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、8、24、72、168 及び 336 時間後の放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。組織中放射能濃度は、盲腸壁、大腸壁及び眼球を除く全ての組織において投与 1 時間後に最高濃度を示し、盲腸壁及び眼球は投与 4 時間後に、大腸壁は投与 8 時間後に最大濃度を示した。腎皮質、腎乳頭、腎髄質、小腸壁、盲腸壁、大腸壁、肝臓の順で高い放射能濃度を示し、大脳、小脳、脊髄及び眼球の放射能濃度は低かった。血液、腎皮質、腎髄質、腎乳頭、肝臓、肺、皮膚、盲腸壁、大腸壁及び膀胱壁を除く組織における放射能濃度は投与 24 時間後には定量下限未満まで低下し、投与 336 時間後には皮膚を除く全ての組織において放射能濃度は定量下限未満であり、皮膚でもわずかに放射能が検出されるのみであった。放射能濃度の血球移行率は投与 24 時間後まで上昇し、投与 24 時間後で 100%を示した。

(3) 代謝（添付資料 4.2.2.4-01）

雄性ラット（n=4）に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 4 時間後のいずれの時点においても、血漿中放射能濃度の約 86%が TCM として存在しており、TCM 以外に 2 種類の代謝物が検出されたが、ともに 7%未満であった。

雄性ラット（n=2）に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の 43.92%が投与 24 時間後までの尿中に排泄され、尿中に排泄された放射能の 76.46%が TCM であった。投与放射能の 40.88%が投与 24 時間後までの糞中に排泄されたが、糞中に排泄された放

射エネルギーに対する TCM の割合は 7.05%であった。

(4) 排泄 (添付資料 4.2.2.5-01)

雄性ラット (n=4) に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 55.14%が尿中に、32.44%が糞中に排泄された。

胆管カニューレーションを施した雄性ラット (n=4) に TCM の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 69.00%が尿中、20.53%が糞中、1.75%が胆汁中に排泄された。

<審査の概略>

申請者は、イルベサルタンと TCM の薬物動態的相互作用について、上記 (1) ～ (4) の試験成績及びイルベサルタン承認時の試験成績に基づき以下のように説明した。ラットにイルベサルタンの ^{14}C -標識体を単独又は TCM と併用経口投与したときの血漿中放射能濃度及びイルベサルタン濃度を比較した結果、TCM 併用投与による影響は認められず、TCM の ^{14}C -標識体を単独又はイルベサルタンと併用経口投与したときの血漿中放射能濃度及び TCM 濃度にもイルベサルタン併用投与による影響は認められなかった。ラットに TCM の ^{14}C -標識体を経口投与したときの放射能の主排泄経路は尿中排泄であることに対し、イルベサルタンの主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることから、両薬剤が互いの排泄過程を競合的に阻害する可能性は低いと考えられる。イルベサルタンの主排泄経路である胆汁中には、イルベサルタンの代謝物であるグルクロン酸抱合体や水酸化体が検出されているが、ラットに TCM の ^{14}C -標識体を経口投与したとき、TCM の主排泄経路である尿中には大部分が代謝を受けずに未変化体のまま排泄されていることから、両薬剤が代謝過程を競合的に阻害する可能性も低いと考えられる。したがって、イルベサルタン及び TCM を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、非臨床試験成績から、イルベサルタンと TCM の薬物動態学的相互作用の懸念は示されていないと判断した。

(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 TCM 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 3 ヶ月反復併用経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-01)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=12 又は 18/群) にイルベサルタンと TCM の併用 (I 30 mg/kg+T 0.3 mg/kg、I 30 mg/kg+T 1 mg/kg、I 30 mg/kg+T 3 mg/kg)、イルベサルタン 30 mg/kg 単独、TCM 3 mg/kg 単独、又は溶媒を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与したとき、イルベサルタンと TCM の全ての併用投与群において、体重増加抑制、臓器重量の変化、尿素窒素及びクレアチニンの高値、ナトリウム、カリウム及び塩素の低値、無機リンの増加、トリグリセリド、リン脂質、カ

ルシウム、総たん白質、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少、尿比重の低値、尿 pH の高値、雄で摂餌量の減少、カリウム排泄量の減少、I 30 mg/kg+T 1 又は 3 mg/kg 併用投与群で血液学的パラメータの変化（平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加、血小板数の増加、単球数の減少、活性化トロンボプラスチン時間の短縮等）、I 30 mg/kg+T 3 mg/kg 併用投与群の雄で副腎皮質球状帯細胞における脂肪滴、並びに雌で腺胃粘膜の糜爛が認められた。1 ヶ月間の休薬期間後、精巣相対重量の高値及び心臓相対重量の低値以外のこれらの変化は回復した。臓器重量の変化については、イルベサルタンの薬理作用又は低体重による二次的変化と考えられ、関連する組織学的変化を伴わない変化であること、血液学的パラメータ、血液及び尿検査値の変化については、イルベサルタン若しくは TCM の薬理作用に起因する変化、又は低体重の二次的変化と考えられることから、毒性学的な意義はないと判断された。副腎皮質球状帯細胞における脂肪滴については、TCM 単独群において併用投与群に比し高頻度で認められた変化であった。体重増加抑制や腺胃粘膜の糜爛については本試験のイルベサルタン単独投与群では観察されなかったものの、いずれもイルベサルタン単独投与で生じる変化として知られている（イルベサルタンの既承認時資料）。以上より、併用による新たな毒性発現や増強は認められなかったと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、イルベサルタン及び TCM 併用投与において、各薬剤単独投与時に比して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 TCM のヒト血漿中濃度は、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及び TCM の定量下限は、2.5 及び 0.5 ng/mL であった。

薬物相互作用試験以外の臨床試験は、いずれも本剤が用いられた。また、第Ⅲ相試験 (E6931 試験) で用いた I 100/T 1 mg 錠 (イルベサルタン 100 mg 及び TCM 1 mg を含有、以下同様) と市販予定製剤である I 100/T 1 mg 錠の処方、XXXXXXXXXXが異なる。この違いは、「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 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号) に示された処方変更水準の XXXXXX 水準に該当したため、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX溶出試験により、両製剤は生物学的に同等と判定された。なお、食事の影響に関する試験 (E6912 試験)、生物学的同等性試験 (E6913 試験)、高血圧症患者を対象とした薬物動態試験 (E6921 試験)、第Ⅲ相試験 (E6933 試験) 及び長期投与試験 (E6932 試験) で用いられた本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) 食事の影響 (E6912 試験、添付資料 5.3.1.1-01)

日本人健康成人男性 20 例を対象に、本剤 I 200/T 1 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: 8 日間以上)。I 200/T 1 mg 錠を空腹

時又は食後に単回経口投与し、投与 72 時間後まで血漿中イルベサルタン濃度を測定したとき、イルベサルタンの最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{\max}$ 」）の中央値は 1.0 及び 2.5 時間、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）は 2660 ± 810 及び 2540 ± 690 ng/mL、定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{last} 」）は 12050 ± 3739 及び 9232 ± 2296 ng·h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 9.72 ± 5.68 及び 11.3 ± 6.46 時間であり、イルベサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比（食後/空腹時）は、 0.972 [90%信頼区間：0.868～1.088、以下同様] 及び 0.773 [0.702～0.851] であった。I 200/T 1 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与し、投与 72 時間後まで血漿中 TCM 濃度を測定したとき、TCM の $t_{\max}$ の中央値は 1.5 及び 3.0 時間、 $C_{\max}$ は 28.7 ± 7.02 及び 20.5 ± 5.97 ng/mL、 AUC_{last} は 90.80 ± 12.87 及び 66.21 ± 10.65 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.45 ± 0.436 及び 2.58 ± 0.395 時間であり、TCM の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比（食後/空腹時）は、 0.720 [0.643～0.806] 及び 0.739 [0.720～0.758] であった。

(2) 生物学的同等性試験 (E6913 試験、添付資料 5.3.1.2-01)

1) I 100/T 1 mg 錠

日本人健康成人男性 48 例を対象に、I 100/T 1 mg 錠投与時と、既承認のイルベサルタン 100 mg 錠及び既承認の TCM 1 mg 錠の併用（以下、「I 100 mg+T 1 mg」）投与時の生物学的同等性（以下、「BE」）を検討するため、I 100/T 1 mg 錠又は I 100 mg+T 1 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が実施された（休薬期間：8 日間以上）。I 100 mg+T 1 mg 投与時に対する、I 100/T 1 mg 錠投与時のイルベサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は、 1.058 [90%信頼区間：0.984～1.138、以下同様] 及び 1.000 [0.956～1.046] であり、TCM の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は、 1.029 [0.968～1.093] 及び 1.014 [0.993～1.035] であった。

2) I 200/T 1 mg 錠

日本人健康成人男性 48 例を対象に、I 200/T 1 mg 錠投与時と、既承認のイルベサルタン 100 mg 錠 2 錠及び既承認の TCM 1 mg 錠の併用（以下、「I 200 mg+T 1 mg」）投与時の BE を検討するため、I 200/T 1 mg 錠又は I 200 mg+T 1 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が実施された（休薬期間：8 日間以上）。I 200 mg+T 1 mg 投与時に対する、I 200/T 1 mg 錠投与時のイルベサルタンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は、 1.125 [90%信頼区間：1.056～1.199、以下同様] 及び 1.030 [0.971～1.093] であり、TCM の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は、 1.059 [0.997～1.124] 及び 1.042 [1.019～1.065] であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) TCM の *in vitro* 代謝 (添付資料 5.3.2.2-01)

ヒト凍結肝細胞に TCM の ^{14}C -標識体 2 及び $20 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、 37°C で 4 時間反応させたとき、いずれの濃度においても約 87% 以上が代謝されずに TCM として残存していた。

2) TCM のヒトチトクローム P450 に対する阻害作用 (添付資料 5.3.2.2-02)

ヒトのチトクローム P450 (以下、「CYP」) に対する TCM の阻害作用が検討された。ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種の基質と TCM (0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) を同時に添加したとき、エトキシレゾルフィン O-脱エチル化反応 (CYP1A2)、ブプロピオン水酸化反応 (CYP2B6)、パクリタキセル 6 α -水酸化反応 (CYP2C8)、ジクロフェナク 4'-水酸化反応 (CYP2C9)、S-メフェニトイン 4-水酸化反応 (CYP2C19)、ブフラロール 1'-水酸化反応 (CYP2D6)、クロルゾキサゾン 6-水酸化反応 (CYP2E1)、ミダゾラム 1'-水酸化反応 (CYP3A4/5) 及びテストステロン 6 β -水酸化反応 (CYP3A4/5) に対する TCM の阻害の程度は弱く、TCM 非存在下に対する TCM 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下での代謝活性は、いずれの反応でも 79.0%以上であった。また、ヒト肝ミクロソームと TCM (0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) を 30 分間プレインキュベーションした後に各 CYP 分子種の基質を添加したとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の代謝活性はほとんど阻害されなかった。

(2) 薬物相互作用試験 (E6911 試験、添付資料 5.3.3.1-01)

日本人健康成人男性 10 例に TCM 1 mg を空腹時単回経口投与し、3 日目からイルベサルタン 200 mg (100 mg 錠 2 錠、以下同様) を空腹時 3 日間反復経口投与し、さらにその翌日に I 200 mg+T 1 mg を空腹時単回経口投与したとき、TCM 単独投与に対する I 200 mg+T 1 mg 投与時の TCM の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間、以下同様] は 1.109 [0.977~1.258] 及び 0.958 [0.888~1.034] であった。

日本人健康成人男性 10 例にイルベサルタン 200 mg を空腹時単回経口投与し、5 日目から TCM 1 mg を空腹時 3 日間反復経口投与し、さらにその翌日に I 200 mg+T 1 mg を空腹時単回経口投与したとき、イルベサルタン単独投与に対する I 200 mg+T 1 mg 投与時のイルベサルタン C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 1.052 [0.932~1.188] 及び 0.938 [0.852~1.033] であった。

(3) 高血圧症患者における薬物動態 (E6921 試験、添付資料 5.3.3.2-01)

日本人本態性高血圧症患者 14 例に I 200/T 1 mg 錠を 1 日 1 回 8 日間食後経口投与したとき、血漿中イルベサルタン及び血漿中 TCM の薬物動態パラメータは表 2 及び 3 のとおりであった。

表 2 : I 200/T 1 mg 錠反復投与時の血漿中イルベサルタンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ※1	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL) ※2	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	3420±773	1.5 (1.0-4.0)	13340±3486	-	-
8 日目	3500±790	1.5 (1.0-3.0)	-	14360±3887	14.4±5.39

平均値±標準偏差

※1 : 中央値 (最小値-最大値)

※2 : AUC_t は投与から投与間隔までの血漿中濃度-時間曲線下面積

表 3：I 200/T 1 mg 錠反復投与時の血漿中 TCM の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ※1	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _τ (ng・h/mL) ※2	t _{1/2} (h)
1 日目	27.3±5.17	2.0 (1.5-4.0)	102.7±18.13	-	-
8 日目	27.5±6.01	2.0 (1.5-3.0)	-	102.4±19.72	2.40±0.335

平均値±標準偏差

※1：中央値（最小値-最大値）

※2：AUC_τは投与から投与間隔までの血漿中濃度-時間曲線下面積

イルベサルタン及び TCM の薬物動態パラメータに年齢（非高齢者：54～64 歳、高齢者：65～70 歳）及び性別の影響はみられなかった。

また、8 日間反復投与終了日の最終投与開始時点から投与 24 時間後までのイルベサルタン及び TCM の尿中累積排泄率は、投与量に対してそれぞれ 0.287±0.176%及び 68.7±8.98%であった。

<審査の概略>

申請者は、本剤の薬物動態について、以下のように説明した。イルベサルタンの酸化的代謝の主代謝酵素は CYP2C9 と考えられるが、CYP2C9 に対する TCM の IC₅₀ 値は 10 μmol/L 以上、TCM 1 mg を単独及びイルベサルタン 200 mg と併用投与したときの C_{max} の幾何平均値は 21.9 及び 24.3 ng/mL (0.058 及び 0.064 μmol/L) であり、CYP2C9 を介したイルベサルタンと TCM の薬物相互作用の懸念はほとんどないと考えられる。また、イルベサルタン及び TCM が結合する血漿蛋白、各薬物の蛋白結合率、主消失臓器、消失臓器における抽出率等も踏まえると、イルベサルタンと TCM の蛋白結合を介した薬物相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。薬物相互作用試験 (E6911 試験) においては、イルベサルタン及び TCM の単独投与時と併用投与時の薬物動態パラメータは類似していた。以上より、イルベサルタン及び TCM の相互の薬物動態への影響はほとんどないと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明は了承でき、イルベサルタンと TCM の配合剤を臨床現場に提供する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと考える。なお、本剤は食事の影響が若干認められているが、添付文書に適切に情報提供されており、臨床使用上大きな問題とはならないと判断した。

(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、第Ⅲ相試験 2 試験及び長期投与試験 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) 臨床薬理試験

1) 食事の影響試験 (E6912 試験、添付資料 5.3.1.1-01、実施期間 20 年 月)

I 200/T 1 mg 錠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 20 例を対象に、I 200/T 1 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：8 日間以上）。1 例が有害事象により第 2 期の投与を中止した。

有害事象は、空腹時投与時に 1 例（血中尿酸増加）、食後投与時に 2 例（咽頭炎、筋緊張亢進、各 1 例）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。

2) BE 試験（E6913 試験、添付資料 5.3.1.2-01、実施期間 20 年 月～ 月）

I 100/T 1 mg 錠及び I 200 mg/T 1 mg 錠と対応する用量のイルベサルタン及び TCM 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 96 例（各用量グループ 48 例）を対象に、I 100/T 1 mg 錠及び I 100 mg+T 1 mg 又は I 200/T 1 mg 錠及び I 200 mg+T 1 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：8 日間以上）。高用量グループの 1 例が第 1 期に被験者の申し出により中止した。

有害事象は、I 100/T 1 mg 錠投与時に 1 例（血中ビリルビン増加）、I 200/T 1 mg 錠投与時に 3 例（鼻咽頭炎、咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、各 1 例）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。

3) 薬物相互作用試験（E6911 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期間 20 年 月～ 月）

イルベサルタンと TCM の薬物動態学的相互作用を検討する目的で、日本人健康成人男性 20 例（各ステップ 10 例）にイルベサルタン 200 mg 単独、TCM 1 mg 錠単独、及びイルベサルタン 200 mg と TCM 1 mg 併用を、空腹時経口投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。ステップ 1 では、TCM 1 mg 錠単回投与の 2 日後にイルベサルタン 200 mg が 1 日 1 回 3 日間単独投与され、その翌日に I 200 mg+T 1 mg が単回投与された。ステップ 2 では、イルベサルタン 200 mg 単回投与の 4 日後に TCM が 1 日 1 回 3 日間単独投与され、その翌日に I 200 mg+T 1 mg が単回投与された。治験薬が投与された 20 例全例が治験を完了した。

有害事象は、ステップ 1 の併用投与時に 1 例（C-反応性蛋白増加）、ステップ 2 の併用投与時に 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加・血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CK」）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。

4) 高血圧症患者対象薬物動態試験（E6921 試験、添付資料 5.3.3.2-01、実施期間 20 年 月～ 月）

高血圧症患者における I 200/T 1 mg 錠投与時の薬物動態を検討する目的で、日本人本態性高血圧症患者 14 例を対象に、I 200/T 1 mg 錠を 1 日 1 回 8 日間食後経口投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

主な選択基準は、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で、降圧薬による治療を受けている場合は降圧薬を 7 日間以上 wash out できる患者、又は降圧薬による治療を受けていない場合は坐位収縮期血圧（以下、「SBP」）140 mmHg 以上 180 mmHg 未満あるいは坐位拡張期血圧（以下、「DBP」）90 mmHg 以上 110 mmHg 未満の患者とされた。治験薬が投与された 14 例全例が治験を完了した。

有害事象は、1 例（血中尿酸増加）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。

(2) 第Ⅲ相試験

1) イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験 (E6931 試験、添付資料 5.3.5.1-01、実施期間 20 年 月～20 年 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/T 0.5 mg 及び I 100/T 1 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 28 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 120 例、計 360 例)。6 週間の適格性判定期 (単盲検期) にイルベサルタン 100 mg が 1 日 1 回経口投与され、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、I 100/T 0.5 mg 又は I 100/T 1 mg が 1 日 1 回経口投与された。なお、二重盲検期移行時に、ベースライン時 (適格性判定期終了時、以下同様) のトラフ時坐位 DBP (「100 mmHg 未満」又は「100 mmHg 以上」) を因子とする最小化法により、被験者は各群に無作為化された。

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適格性判定期開始時に、降圧薬による治療を受けている患者、又は降圧薬による治療を受けていない患者で坐位 SBP が 160 mmHg 以上若しくは坐位 DBP が 100 mmHg 以上の患者、③適格性判定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 未満の患者とされた。

適格性判定開始時に治験薬の投与を開始した 496 例のうち、二重盲検期に移行した 397 例 (イルベサルタン 100 mg 群 133 例、I 100/T 0.5 mg 群 132 例、I 100/T 1 mg 群 132 例、以下同順) に二重盲検期用治験薬が投与され、397 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、二重盲検期の有効性に関するデータが全くない「投与後未観測例」2 例 (0 例、1 例、1 例) を除く 395 例 (133 例、131 例、131 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が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 12 例 (5 例、4 例、3 例) であり、主な中止理由は有害事象 5 例 (2 例、2 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 8 週時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量及び副次評価項目である二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位 SBP 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 DBP の変化量について、各配合剤群とイルベサルタン 100 mg 群を対比較したところ、I 100/T 1 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 100 mg 群の変化量の絶対値と比較して有意に大きかった ($p=0.0001$ 、Mixed-effects model repeated measures approach (以下、「MMRM 法」)) が、I 100/T 0.5 mg 群の変化量の絶対値とイルベサルタン 100 mg 群の変化量の絶対値の間で有意差は認められなかった* ($p=0.2076$ 、MMRM 法)。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、I 100/T 1 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 100 mg 群の変化量の絶対値と比較して有意に大きかった ($p<0.0001$ 、MMRM 法) が、I 100/T 0.5 mg 群の変化量の絶対値とイルベサルタン 100 mg 群の変化量の絶対値の間で有意差は認められなかった ($p=0.0958$ 、

* 検定の繰り返しによる多重性を調整するために、まず、I 100/T 1 mg 群とイルベサルタン 100 mg 群とを比較し、この比較で統計的に有意な差が認められた場合に限り、イルベサルタン 100 mg 群に対する I 100/T 0.5 mg 群の優越性を検討することとされた。

MMRM 法)

表 4：二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	イルベサルタン 100 mg (N=133)	I 100/T 0.5 mg (N=131)	I 100/T 1 mg (N=131)
ベースライン [平均値 (標準偏差)]	97.37 (5.63)	97.08 (5.96)	97.77 (5.74)
変化量 [調整済み平均値 ^a (標準誤差)]	-4.96 (0.79)	-6.24 (0.79)	-8.85 (0.77)
変化量のイルベサルタン 100 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a [95%信頼区間]]	—	-1.28 [-3.27, 0.71]	-3.90 [-5.88, -1.91]

a：群、観測時点（二重盲検期 2,4,6,8 週時）、群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースライン DBP 値、年齢、性別、罹病期間を共変量とし、誤差分散に特定の共分散構造を仮定しない線形モデルより求めた (MMRM 法)

b：(各配合剤群) — (イルベサルタン 100 mg 群)

表 5：二重盲検期 8 週時のトラフ時坐位 SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	イルベサルタン 100 mg (N=133)	I 100/T 0.5 mg (N=131)	I 100/T 1 mg (N=131)
ベースライン [平均値 (標準偏差)]	153.86 (9.52)	154.45 (9.20)	155.00 (10.26)
変化量 [調整済み平均値 ^a (標準誤差)]	-4.27 (1.10)	-6.88 (1.11)	-12.87 (1.11)
変化量のイルベサルタン 100 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a [95%信頼区間]]	—	-2.61 [-5.69, 0.46]	-8.60 [-11.68, -5.53]

a：群、観測時点（二重盲検期 2,4,6,8 週時）、群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースライン SBP 値を共変量とし、誤差分散に特定の共分散構造を仮定しない線形モデルより求めた (MMRM 法)

b：(各配合剤群) — (イルベサルタン 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 25.6% (34/133 例)、I 100/T 0.5 mg 群 26.5% (35/132 例)、I 100/T 1 mg 群 31.8% (42/132 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

	イルベサルタン 100 mg N=133	I 100/T 0.5 mg N=132	I 100/T 1 mg N=132
血中尿酸増加	0.8 (1)	6.1 (8)	10.6 (14)
血中トリグリセリド増加	0.8 (1)	2.3 (3)	5.3 (7)
鼻咽頭炎	3.8 (5)	6.1 (8)	4.5 (6)
ALT 増加	0.8 (1)	4.5 (6)	2.3 (3)
AST 増加	0.8 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)
背部痛	0.8 (1)	2.3 (3)	0.8 (1)

% (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/T 1 mg 群で 1

例（虫垂炎）が認められたが、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、イルベサルタン 100 mg 群で 3 例（感覚鈍麻、血圧上昇・浮動性めまい・頭痛、血圧上昇）、I 100/T 0.5 mg 群 1 例（細菌性関節炎）、I 100/T 1 mg 群 1 例（虫垂炎）認められた。

2) I 200/T 1 mg の優越性検証試験（E6933 試験、添付資料 5.3.5.1-02、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本態性高血圧症患者を対象に I 200/T 1 mg のイルベサルタン 200 mg に対する降圧効果の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 27 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 140 例、計 420 例）。4 週間の観察期（単盲検）にプラセボが 1 日 1 回で経口投与され、その後 8 週間の治療期（二重盲検）に移行し、イルベサルタン 200 mg、I 100/T 1 mg 又は I 200/T 1 mg が二重盲検下で 1 日 1 回経口投与された。なお、治療期移行時に、ベースライン時（観察期終了時、以下同様）のトラフ時坐位 DBP（「100 mmHg 未満」又は「100 mmHg 以上」）、年齢（「65 歳未満」又は「65 歳以上」）、性別及び罹病期間（「5 年未満」又は「5 年以上」）を因子とする最小化法により、被験者は各群に無作為化された。

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観察期開始時に、降圧薬による治療を受けている患者、又は降圧薬による治療を受けておらず、坐位 SBP が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満かつ坐位 DBP が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満の患者、③観察期終了時にトラフ時坐位 SBP が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満かつトラフ時坐位 DBP が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満の患者とされた。

無作為化された 422 例（イルベサルタン 200 mg 群 141 例、I 100/T 1 mg 群 140 例、I 200/T 1 mg 群 141 例、以下同順）に治療期用治験薬が投与され、422 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治療期の有効性に関するデータが全くない「投与後未観測例」2 例（0 例、1 例、1 例）を除く 420 例（141 例、139 例、140 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 8 例（1 例、5 例、2 例）であり、主な中止理由は有害事象 3 例（1 例、1 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期 8 週時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量及び副次評価項目である治療期 8 週時のトラフ時坐位 SBP 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 DBP の変化量について、I 200/T 1 mg 群とイルベサルタン 200 mg 群を対比較したところ、I 200/T 1 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 200 mg 群の変化量の絶対値と比較して有意に大きかった（ $p=0.0018$ 、MMRM 法）。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 SBP の変化量についても同様の対比較を行った結果、I 200/T 1 mg 群の変化量の絶対値はイルベサルタン 200 mg 群の変化量の絶対値と比較して有意に大きかった（ $p=0.0007$ 、MMRM 法）。

表 7：治療期 8 週時のトラフ時坐位 DBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	イルベサルタン 200 mg (N=141)	I 100/T 1 mg (N=139)	I 200/T 1 mg (N=140)
ベースライン [平均値 (標準偏差)]	101.72 (6.08)	100.97 (5.64)	101.46 (5.86)
変化量 [調整済み平均値 ^a (標準誤差)]	-11.43 (0.79)	-13.12 (0.80)	-14.79 (0.79)
変化量のイルベサルタン 200 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a [95%信頼区間]]	—	—	-3.36 [-5.46, -1.25]

a：投与群、観測時点（治療期 2,4,6,8 週時）、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースライン DBP 値、年齢、性別、罹病期間を共変量とし、誤差分散に特定の共分散構造を仮定しない線形モデルより求めた (MMRM 法)

b：（各配合剤群）－（イルベサルタン 200 mg 群）

表 8：治療期 8 週時のトラフ時坐位 SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	イルベサルタン 200 mg (N=141)	I 100/T 1 mg (N=139)	I 200/T 1 mg (N=140)
ベースライン [平均値 (標準偏差)]	161.49 (10.38)	161.60 (9.93)	160.72 (9.16)
変化量 [調整済み平均値 ^a (標準誤差)]	-18.13 (1.16)	-21.64 (1.17)	-23.54 (1.16)
変化量のイルベサルタン 200 mg 群との群間差 ^b [調整済み平均値 ^a [95%信頼区間]]	—	—	-5.40 [-8.50, -2.31]

a：投与群、観測時点（治療期 2,4,6,8 週時）、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースライン SBP 値、年齢、性別、罹病期間を共変量とし、誤差分散に特定の共分散構造を仮定しない線形モデルより求めた (MMRM 法)

b：（各配合剤群）－（イルベサルタン 200 mg 群）

治療期の有害事象発現割合は、イルベサルタン 200 mg 群 29.8% (42/141 例)、I 100/T 1 mg 群 36.4% (51/140 例)、I 200/T 1 mg 群 36.9% (52/141 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

	イルベサルタン 200 mg N=141	I 100/T 1 mg N=140	I 200/T 1 mg N=141
鼻咽頭炎	7.8 (11)	8.6 (12)	7.1 (10)
血中尿酸増加	0 (0)	5.0 (7)	4.3 (6)
上気道感染	1.4 (2)	0 (0)	2.8 (4)
浮動性めまい	0.7 (1)	0 (0)	2.1 (3)
ALT 増加	1.4 (2)	3.6 (5)	1.4 (2)
高尿酸血症	0.7 (1)	2.1 (3)	1.4 (2)
頭痛	0 (0)	2.1 (3)	1.4 (2)
血中 CK 増加	0 (0)	5.0 (7)	0.7 (1)
上腹部痛	0 (0)	2.1 (3)	0.7 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。治療期に発現した重篤な有害事象はイルベサルタン 200 mg 群で 2 例（結腸ポリープ、出血性腸憩室炎）、I 200/T 1 mg 群で 1 例（急性胆嚢炎）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、イルベサルタン 200 mg 群で 1 例（肝機能異常）、I 100/T 1 mg 群で 1 例（血圧上昇）、I 200/T 1 mg 群で 1 例（急性胆嚢炎）認められた。

(3) 長期投与試験（E6932 試験、添付資料 5.3.5.2-01、5.3.5.2-02、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本態性高血圧症患者に本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内4施設で実施された（目標被験者数：130例）。52週間の治療期間のうち、最初の8週間は治療第1期とされ、その後の44週間が治療第2期とされた。治療第1期の最初の4週間ではI 100/T 1 mg錠が1日1回経口投与され、降圧効果が不十分な場合（トラフ時坐位SBP 140 mmHg以上かつDBP 90 mmHg以上の場合）は、I 200/T 1 mg錠へ増量された。治療第2期においては、治験責任（分担）医師の判断で降圧効果に応じてI 100/T 1 mg錠とI 200/T 1 mg間の用量調節並びにレニン・アンジオテンシン（以下、「RA」）系阻害薬及び利尿薬を除く降圧薬を1剤追加・増量できることとされた。

主な選択基準は、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で、以下のいずれかの基準を満たす患者とされた。

- ・治療期開始時に2週間前から降圧薬による治療薬を受けておらず坐位SBP 160 mmHg以上又は坐位DBP 100 mmHg以上で、坐位SBP 180 mmHg未満かつ坐位DBP 110 mmHg未満
- ・治療期開始時に2週間前から降圧薬1剤による治療薬を受けおり治療内容に変更がなく、坐位SBP 140 mmHg以上又は坐位DBP 90 mmHg以上で、坐位SBP 180 mmHg未満かつ坐位DBP 110 mmHg未満
- ・治療期開始時に2週間前から降圧薬2剤による治療薬を受けおり治療内容に変更がなく、坐位SBP 140 mmHg未満かつ坐位DBP 90 mmHg未満

治験薬が投与された 135 例（最終投与量が I 100/T 1 mg の患者：66 例、I 200/T 1 mg の患者：69 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 7 例であり、主な中止理由は被験者の申し出 5 例及び有害事象発現 2 例（心房細動、頻脈）であった。治療第 2 期に他の降圧薬が併用された症例は 39 例であった。

有効性について、治療期間開始時（以下、「ベースライン」）におけるトラフ時坐位 DBP（平均値±標準偏差）は 81.73±11.84 mmHg（全体集団）、76.58±10.16 mmHg（I 100/T 1 mg、最終投与量、以下同様）、86.66±11.27 mmHg（I 200/T 1 mg）であり、最終観測時におけるベースラインからの変化量は-3.60±10.16 mmHg（全体集団）、-1.93±10.16 mmHg（I 100/T 1 mg）、-5.20±9.97 mmHg（I 200/T 1 mg）であった。ベースラインにおけるトラフ時坐位 SBP（平均値±標準偏差）は、135.15±14.66 mmHg（全体集団）、130.20±14.46 mmHg（I 100/T 1 mg）、139.88±13.31 mmHg（I 200/T 1 mg）であり、投与開始 52 週後におけるベースラインからの変化量は-7.55±15.21 mmHg（全体集団）、-5.88±15.59 mmHg（I 100/T 1 mg）、-9.15±14.78 mmHg（I 200/T 1 mg）であった。トラフ時坐位 DBP の経時的推移は図 1 のとおりであった。なお、トラフ時坐位 SBP も DBP と同様の推移を示した。

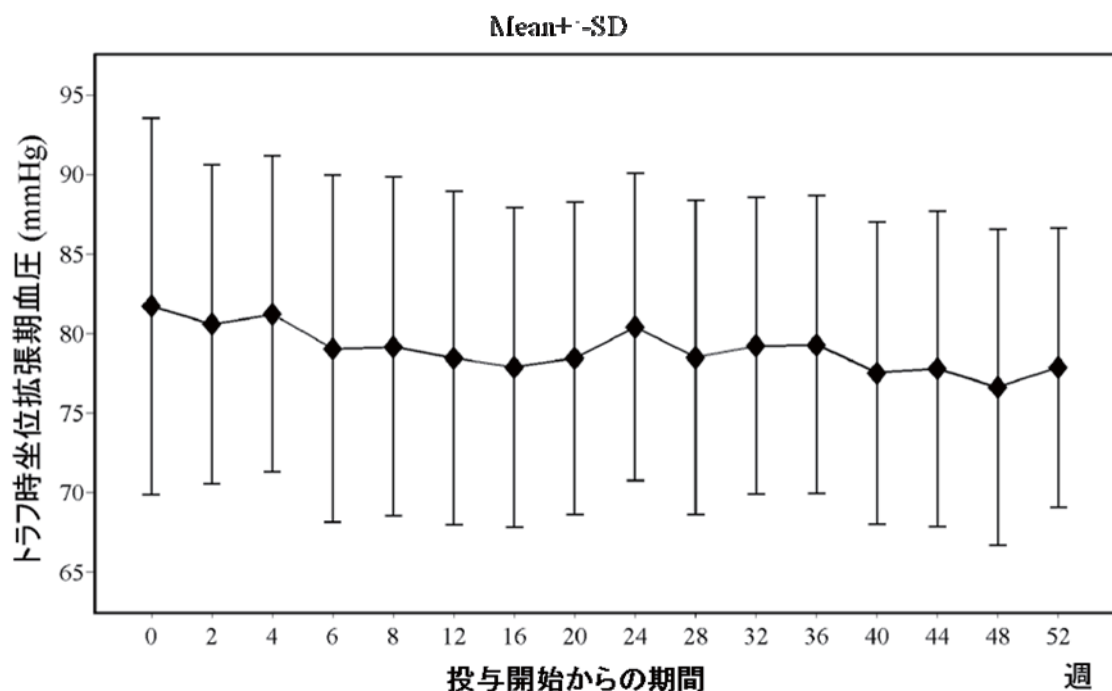


図 1：トラフ時坐位 DBP の経時的推移 (mmHg) (全体)
(添付資料 5.3.5.2-01 図 11.4-1 一部改変)

有害事象の発現割合は 68.9% (93/135 例) であり、5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 14.1% (19/135 例)、上気道感染 8.9% (12/135 例)、血中尿酸増加 6.7% (9/135 例)、背部痛 6.7% (9/135 例)、上気道の炎症 5.2% (7/135 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例 (痔瘻、結腸ポリープ、網膜剥離、虫垂炎・感染性腹膜炎、椎間板突出) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、心房細動及び頻脈が各 1 例認められた。

<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、ベネフィットとリスクを踏まえて、以下のように説明した。ARB であるイルベサルタンは血管の緊張を緩和し、利尿薬である TCM は循環血液量を減少させるため、本剤は、血圧に大きな影響を及ぼす末梢血管抵抗と血液循環量を減少させることにより降圧効果を示す。イルベサルタン 100 mg 単剤で効果不十分な高血圧症患者を対象とした E6931 試験で、本剤 I 100/T 1 mg 投与はイルベサルタン 100 mg 単剤投与と比較して有意な降圧効果を示し、E6933 試験で、本剤 I 200/T 1 mg 投与はイルベサルタン 200 mg 単剤投与と比較して有意な降圧効果を示したことから、本剤はイルベサルタン単剤よりも強い降圧効果が得られると考えられる。次に、一般に利尿薬服用により血流量が減少するとレニン・アンジオテンシン (以下、「RA」) 系が賦活され、長期間使用すると降圧効果が減弱すると考えられるが、イルベサルタンが RA 系の賦活を抑制することから、本剤では降圧効果の長期間の持続が期待される。また、高血圧治療ガイドライン 2009 (日本高血圧学会編、以下、「JSH2009」) では、「降圧目標を達成するためには、多くの場合 2、3 剤の併用が必要になる。その際、少量の利尿薬を積極的

に併用すべきである」とされており、本剤はこれに適合する薬剤である。さらに、配合剤とすることによる服薬錠数の減少に伴い服薬コンプライアンスが向上し、降圧目標の達成率の増加と長期間持続する血圧管理が期待される。本剤は、日本で汎用されているチアジド系降圧利尿薬である TCM を含有する、本邦で初の配合剤であり、高血圧症治療の新たな選択肢となりうる。

一方で、本剤の主なリスクとして、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における腎機能及び肝機能の悪化、TCM による高尿酸血症や高血糖症の発現、痛風、血糖値の悪化や顕性化、イルベサルタン及び TCM による高カリウム血症及び低カリウム血症の発現、降圧作用に基づくめまいやふらつきの発現等があるが、これらのリスクについては、注意喚起を行うこととした。

これまでに得られた臨床試験成績から、本剤はイルベサルタン及び TCM 各単剤と同様の安全性プロファイルを示し、単剤より強力な降圧効果を有する薬剤であることが確認された。本剤は、イルベサルタン及び TCM に準じた適切な注意喚起及び情報提供を行うことによって、利便性の高い安全で有効な高血圧症治療薬として医療現場での良好な血圧コントロールが期待できるものと考えられる。

機構は、イルベサルタンと低用量の TCM の配合は、薬理的観点から、チアジド系利尿薬に特有な副作用を最小限にしつつ、イルベサルタン単独投与に比し、より高い降圧効果が期待できると考える。また、JSH2009 において、降圧利尿薬としてはチアジド系利尿薬が主に用いられるとした上で、低用量の投与が推奨されており、臨床試験において低用量の TCM を含む本剤がイルベサルタン単独投与を上回る降圧効果を示した場合には、配合の科学的合理性が認められ、本剤を臨床現場に提供することは意義があると考ええる。

(2) 各申請製剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、申請時効能・効果を「高血圧症」とした上で、臨床試験で本剤がイルベサルタン単剤より強力な降圧効果を示したこと及び既に市販されている ARB とチアジド系利尿薬の配合剤の臨床的位置付けを踏まえ、「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。」と記載することとした。

本剤の申請時用法・用量について、申請者は、以下のように説明した。本剤の有効性を評価した試験は、いずれも 1 日 1 回経口投与で実施した。イルベサルタン 100 mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした E6931 試験において、I 100/T 1 mg はトラフ時坐位血圧による評価でイルベサルタン 100 mg に比べて有意に大きい降圧効果を示した一方、I 100/T 0.5 mg とイルベサルタン 100 mg の間ではトラフ時坐位血圧による評価で有意差が認められなかったため、本剤の TCM の配合量として 1 mg を選択した。TCM の配合用量決定後、I 200/T 1 mg のイルベサルタン 200 mg に対する降圧効果の優越性の検証を目的とした E6933 試験において、I 200/T 1 mg は、トラフ時坐位血圧による評価でイルベサルタン 200 mg 群に比べて有意に大きい降圧効果を示した。また、E6933 試験では、副次的に I 200/T 1 mg と I 100/T 1 mg の降圧効果の関係を検討するために、I 100/T 1 mg 群も設定され、治療期 8 週時のトラフ時坐位 DBP 及びトラフ時坐位 SBP のベースラインからの変化量の調整済み平均値に関して、I 200/T 1 mg 群と I 100/T 1 mg 群の群間差*[95%信頼区間] は-1.67[-3.79, 0.45] mmHg 及び-1.90[-5.02, 1.22] mmHg であり、I 200/T 1 mg 群の降圧

* I 200/T 1 mg 群-I 100/T 1 mg 群

効果はI 100/T 1 mg の降圧効果を上回ることが示唆された。さらに、E6932 試験では、I 100/T 1mg 及びI 200/T 1 mg のいずれについても、52 週間持続する降圧効果が確認された。以上の成績から、本剤の用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のように設定した。なお、本邦の高血圧症治療において、TCM の単独使用は極めて少ないことから、TCM 単剤からの切り替えを本剤の用法に含める意義が低いと考え、TCM 単剤の効果不十分例を対象とした臨床試験は実施しなかった。このため、本剤の使用法としては、イルベサルタン単剤からの切り替え及び配合されている両薬剤の併用治療からの切り替えとした。

<用法・用量>

成人には1日1回1錠（イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして100 mg/1 mg又は200 mg/1 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、イルベサルタン100 mgで効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド100 mg/1 mgの投与を、イルベサルタン200 mg、又はイルベサルタン/トリクロルメチアジド100 mg/1 mgで効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロルメチアジド200 mg/1 mgの投与を検討すること。

機構は、以下のように考える。イルベサルタンの承認用量において100 mgは通常用量、200 mgは最大投与量とされていること、また、TCM については高血圧治療に対する既承認用法・用量より低用量ではあるが、JSH2009 において利尿薬は少量投与が推奨されていることを踏まえると、E6931 試験及びE6933 試験におけるイルベサルタンの検討用量（100 及び200 mg）とTCM の検討用量（0.5 及び1 mg）は妥当であったと判断する。また、本邦においてTCM 1 mg の製剤が市販されているものの、降圧目的でTCM を単独投与している症例は極めて少なく、TCM 単剤の効果不十分例を対象とした臨床試験は実施しなかったとの申請者の主張は了承できる。臨床試験の結果、I 100/T 1 mg の降圧効果はイルベサルタン100 mg の降圧効果を有意に上回ること、及びI 200/T 1 mg の降圧効果はイルベサルタン200 mg の降圧効果を有意に上回ることが示されており、さらにI 200/T 1 mg の降圧効果はI 100/T 1 mg の降圧効果を上回ることが示唆されている。したがって、原則として、I 100/T 1 mg をイルベサルタン100 mg で効果不十分な場合の選択肢、I 200/T 1 mg をイルベサルタン200 mg 又はI 100/T 1 mg で効果不十分な場合の選択肢として位置付けた申請者の用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は、適切であると考ええる。また、本剤を第一選択薬としないことについても妥当である。

(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、本剤投与時の低血圧関連の有害事象のリスクについて、以下のように説明した。低血圧に関連する有害事象として、回転性めまい、頭位回転性めまい、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧及び低血圧を集計した。低血圧に関連する有害事象の発現割合は、E6931 試験では、I 100/T 1 mg群で0% (0/132例)、イルベサルタン100 mg群で0.8% (1/133例)、E6933 試験では、I 200/T 1 mg群で4.3% (6/141例)、I 100/T 1 mg群で0.7% (1/140例)、イルベサル

タン200 mg群で1.4% (2/141例) であり、本剤群 (I 100/T 1 mg及びI 200/T 1 mg) と対応する用量のイルベサルタン単独群との間で大きな差はなかった。E6932試験では、I 100/T 1 mg群で4.5% (3/66例)、I 200/T 1 mg群で2.9% (2/69例) であり、I 100/T 1 mg群とI 200/T 1 mg群との間で大きな差はなかった。よって、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこととした上で、低血圧の発現リスクについては各単剤の添付文書と同様の注意喚起が妥当と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、イルベサルタン単剤投与時と比較して、本剤投与時に低血圧関連の有害事象の発現割合が著しく高い結果ではなかったが、特に長期間の投与においては、低血圧に関連する有害事象が多く認められている。現時点では、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこととした上で、各単剤と同様の注意喚起とすることが妥当と考えるものの、製造販売後調査において情報収集を行い、必要に応じて適切な注意喚起を行うことが重要と考える。

2) 血清尿酸値上昇について

申請者は、本剤投与による尿酸値上昇リスクについて、以下のように説明した。尿酸増加に関連する有害事象として、血中尿酸増加、痛風、高尿酸血症をまとめ、発現割合を臨床試験毎に用量別に集計した。尿酸増加に関連する有害事象の発現割合は、E6931試験では、I 100/T 1 mg群で11.4% (15/132例)、I 100/T 0.5 mg群で6.1% (8/132例)、イルベサルタン100 mg群で0.8% (1/133例)、E6933試験では、I 100/T 1 mg群で7.1% (10/140例)、I 200/T 1 mg群で5.7% (8/141例)、イルベサルタン200 mg群で0.7% (1/141例) であり、尿酸増加に関する有害事象の発現状況は本剤とイルベサルタン単独との比較では本剤の方が高い結果であった。E6932試験では、最終投与量別ではI 100/T 1 mg群で9.1% (6/66例)、I 200/T 1 mg群で5.8% (4/69例) であった。なお、尿酸降下薬の使用状況は、E6931試験及びE6933試験において、本剤群 (I 100/T 1 mg群及びI 200/T 1 mg群) とイルベサルタン単独群 (100及び200 mg群) とで同程度であり、治療期以降に尿酸降下薬が使用開始又は増量された症例数は、本剤とイルベサルタン単独との間で大きな差は認められなかった。以上より、イルベサルタンから本剤に切り替えた場合には、尿酸増加のリスクが高まることから、本剤の添付文書 (案) ではTCMの添付文書の注意喚起に加え、尿酸増加のリスクがあること及び定期的な血清尿酸値のモニタリングを注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本剤はTCMを含有していることから、尿酸値上昇はイルベサルタン単独に比べ高頻度に発現しうる。申請者は、E6931試験の成績に基づき、TCMの配合量として0.5 mgではなく、イルベサルタン単独と比較して有意な降圧効果を認めた1 mgを選択したが、E6931試験において血中尿酸増加の発現割合はI 100 /T 0.5 mgに比べI 100/T 1 mgで高くなっており、TCMの用量に依存して増加する尿酸値上昇のリスクがI 100/T 1 mg及びI 200/T 1 mgで許容可能であるかを判断する必要がある。E6931試験及びE6933試験にはTCMの単独群が設けられていないため、TCMにイルベサルタンを併用したときにTCM単独投与時と比較して尿酸値上昇リスクが増大するの可否かを尿酸値の変化から評価できるデータは得られていない。しかしながら、本剤の臨床試験において尿酸値上昇に関連して治験薬の投与中止に至った症例は認められず、治験薬開始後に尿酸低下薬の開始又は増量が行われた患者の数はイルベサルタン単独投与群と同程度であった。臨床試験における本剤群の尿酸値上昇の程度及び尿酸増加に関連する有害事象の発現状況を踏まえても、本剤の尿酸値上昇リスクは臨床的に管理で

きる範囲のリスクであると考えられること等から、尿酸値上昇に十分留意して、定期的にモニタリングを行えば、TCMの配合用量を1 mgとしたときの尿酸値上昇のリスクは許容可能であり、本剤を臨床現場に提供することは可能と考える。

本剤の尿酸値上昇リスクを踏まえ、必要な注意喚起については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

3) 電解質異常について

①血清ナトリウム値低下について

申請者は、本剤投与による血清ナトリウム値低下リスクについて、以下のように説明した。各臨床試験における血清ナトリウム値 (mEq/L、平均値±標準偏差、以下同様) の推移は、E6931 試験では、I 100/T 1 mg 群で、 $141.1 \pm 1.7 \rightarrow 140.4 \pm 1.8$ (ベースライン時の値→8 週時の値、以下同様)、I 100/T 0 mg 群で、 $141.3 \pm 1.7 \rightarrow 140.6 \pm 1.9$ であり、E6933 試験では、I 200/T 1 mg 群で、 $140.9 \pm 1.6 \rightarrow 140.1 \pm 1.8$ 、イルベサルタン 200 mg 群で、 $140.9 \pm 1.7 \rightarrow 140.3 \pm 1.8$ であり、I 100/T 1 mg 群及び I 200/T 1 mg 群でイルベサルタン単独投与時と比較してやや低下しているものの、その変化量は小さかった。また、E6931 試験及び E6933 試験において、8 週時又は中止時の血清ナトリウム値が、135 mEq/L 未満となった症例は、本剤群には認められなかった。TCM は血清ナトリウム値を低下させることが知られている。後ろ向き観察研究の結果では、TCM 1 mg 投与 (99 例、平均 57.8 日投与) により、血清ナトリウム値 (mmol/L、平均±標準誤差、以下同様) は 142.0 ± 0.3 (ベースライン時) → 141.1 ± 0.3 (投与後) と低下したと報告されており (Takahashi Y et al. *Cardiovascular Diabetology*. 10: 45-52, 2011)、E6931 試験及び E6933 試験における I 100/T 1 mg 及び I 200/T 1 mg の投与前後での変動と同程度と考える。なお、E6931 試験及び E6933 試験で低ナトリウム関連の有害事象は認められなかった。これらの結果から、本剤の血清ナトリウム値に与える影響は、TCM 単独投与時を上回るものではないと考え、TCM 単剤に準じて注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験において、本剤群では、イルベサルタン単独群と比較して、問題となるような頻度及び重症度の血清ナトリウム値低下は認められていない。しかしながら、本剤は TCM を含有しており、血清ナトリウム値の低下には注意が必要である。現時点では、TCM 単剤と同様の注意喚起をすることが妥当と考えるが、製造販売後調査でも血清ナトリウム値の変動について情報収集する必要がある。

②血清カリウム値変動について

申請者は、本剤投与による血清カリウム値変動について、以下のように説明した。血清カリウムに関する有害事象の発現割合は、E6931試験ではI 100/T 1 mg群で、血中カリウム増加 0.8% (1/132例)、血中カリウム減少0% (0/132例)、イルベサルタン100 mg群で、それぞれ 0% (0/133例)、0.8% (1/133例) であり、E6933試験のI 100/T 1 mg群及びI 200/T 1 mg群では、血清カリウム増加及び減少のいずれも認められなかった。各臨床試験における血清カリウム値 (mEq/L、平均値±標準偏差、以下同様) の推移は、E6931試験において、I 100/T 1 mg群では、 $4.15 \pm 0.29 \rightarrow 4.16 \pm 0.33$ (ベースライン時の値→8週時、以下同様)、イルベサルタン100 mg群では、 $4.14 \pm 0.33 \rightarrow 4.17 \pm 0.31$ であり、E6933試験では、I 200/T 1 mg群で、 $4.09 \pm 0.31 \rightarrow 4.19 \pm 0.35$ 、イルベサルタン200 mg群で、 $4.07 \pm 0.28 \rightarrow 4.23 \pm 0.35$ であった。臨床試

験成績等から、本剤での血清カリウム値への影響は各単剤の影響を上回るものではないと考えられる。ただし、ARBであるイルベサルタンは、RA系を抑制することにより高カリウム血症が発現することが知られており、TCMはその薬理作用から血清カリウム値を低下させることが知られていることから、各単剤の添付文書に準じて血清カリウム値上昇及び低下のいずれに対しても注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本剤はイルベサルタンに関連した血清カリウム値上昇及びTCMに関連した血清カリウム値低下のいずれも発現する可能性がある。提出された臨床試験においては、カリウム値の変動は問題となるような頻度及び重症度ではないものの、本剤投与時のカリウム値の増減には十分に注意する必要がある。現時点では、各単剤に準じた注意喚起を行うことが妥当と考えるが、製造販売後調査でも血清カリウム値の変動について情報収集する必要がある。

4) 糖代謝に及ぼす影響について

申請者は、本剤が糖代謝に及ぼす影響について、以下のように説明した。空腹時血糖 (mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様) の推移は、E6931試験において、I 100/T 1 mg群で $103.6 \pm 13.6 \rightarrow 104.6 \pm 13.7$ (ベースライン時の値→8週時の値、以下同様)、イルベサルタン100 mg群で $102.7 \pm 12.6 \rightarrow 104.0 \pm 13.1$ であり、E6933試験において、I 200/T 1 mg群で $101.2 \pm 12.8 \rightarrow 104.1 \pm 15.6$ 、イルベサルタン200 mg群で $102.2 \pm 14.1 \rightarrow 104.6 \pm 16.4$ であった。ヘモグロビンA1c (以下、「HbA1c」) (%)、JDS値は、E6931試験では、I 100/T 1 mg群で $5.40 \pm 0.41 \rightarrow 5.54 \pm 0.46$ 、イルベサルタン100 mg群で $5.42 \pm 0.40 \rightarrow 5.46 \pm 0.42$ であり、E6933試験では、I 200/T 1 mg群で $5.11 \pm 0.48 \rightarrow 5.27 \pm 0.54$ 、イルベサルタン200 mg群で $5.12 \pm 0.46 \rightarrow 5.21 \pm 0.50$ であった。糖代謝関連の有害事象 (血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、グリコヘモグロビン増加及び糖尿病) の発現割合は、E6931試験では、I 100/T 1 mg群で1.5% (2/132例)、イルベサルタン100 mg群で0% (0/133例)、E6933試験では、I 200/T 1 mg群で1.4% (2/141例)、イルベサルタン200 mg群で0.7% (1/141例)であり、E6932試験では糖代謝関連の有害事象は認められなかった。なお、これらの試験では、インスリン療法で治療中の糖尿病患者、コントロール不良の糖尿病患者、糖尿病に起因する重篤な合併症のある患者、及びHbA1cが8.0%以上の患者を除外したため、高度の糖尿病患者は評価対象に含まれなかった。以上より、各単剤の添付文書と同様の注意喚起をする。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、TCM単独群が設定されていないため、TCM単独投与時と比較して、本剤投与時に、糖代謝に関する有害事象の発現リスクが増加するか否かは、臨床試験成績から判断することはできない。一方で、本剤の臨床試験で検討した範囲では、本剤投与時の糖代謝関連の有害事象の発現状況、空腹時血糖及びHbA1cの変化について明らかに問題となるようなリスクは示されなかった。よって、現時点では、TCMで既に知られている糖代謝への影響も含め、糖代謝に関するリスクについて各単剤と同様の注意喚起を行うことは妥当と考える。なお、本剤が糖代謝に及ぼす影響については、製造販売後調査において情報収集を行い、必要に応じて適切な注意喚起を行うことが重要と考える。

5) 高齢者における投与について

申請者は、高齢者に対する本剤の安全性について、以下のように説明した。E6933試験にお

いて、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった事象について、年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）で検討を行い、いずれかの年齢カテゴリーで 5%以上に発現した事象は表 10 のとおりであった。

表 10：E6933 試験においていずれかの年齢カテゴリーで 5%以上に発現した有害事象

有害事象名	年齢	イルベサルタン 200 mg	I 100/T 1 mg	I 200/T 1 mg
鼻咽頭炎	65 歳未満	8.6 (10/116)	8.7 (10/115)	7.0 (8/115)
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/22)	9.1 (2/22)	8.7 (2/23)
	75 歳以上	33.3 (1/3)	0 (0/3)	0 (0/3)
血中尿酸増加	65 歳未満	0 (0/116)	4.3 (5/115)	4.3 (5/115)
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/22)	9.1 (2/22)	4.3 (1/23)
	75 歳以上	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)
血中 CK 増加	65 歳未満	0 (0/116)	6.1 (7/115)	0.9 (1/115)
	65 歳以上 75 歳未満	0 (0/22)	0 (0/22)	0 (0/23)
	75 歳以上	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)

%（有害事象発現例数/各群の年齢カテゴリー別の例数）

また、E6931 試験、E6932 試験及び E6921 試験についても同様に検討した上で、いずれの試験においても、年齢と有害事象の発現割合との間に特定の傾向は認められず、「比較的良好にみられる有害事象」で、年齢の増加に伴って発現割合が増加するものもなかった。これまでの臨床試験で、高齢者への投与で懸念される安全性上の問題は生じていないが、一般的に、高齢者では生理機能の低下がみられ、様々な臓器障害を合併していることが多いこと、各単剤では高齢者を慎重投与としていることから、各単剤と同様に注意を喚起することが適切と考える。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、製造販売後調査において引き続き注意して情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験からは、高齢者に本剤を投与したときに明らかにリスクが高くなる傾向は認められなかったが、極めて限られた被験者数での検討であり、高齢者に投与した際のリスクが明らかになっているとは言い難い。申請者も説明しているように、各単剤と同様の注意喚起を行った上で、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集を行い、更なる対応の要否を検討すべきである。

6) 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の投与について、以下のように説明した。E6931 試験において、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象について、推算糸球体濾過量（以下、eGFR）（mL/分/1.73m²）別（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上）で検討を行い、いずれかの腎機能カテゴリーで 10%以上に発現した有害事象は表 11 のとおりであった。また、E6933 試験においていずれかの腎機能カテゴリーで 10%以上に発現した有害

事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染のみであった。

表 11：E6931 試験においていずれかの腎機能カテゴリーで 10%以上に発現した有害事象

E6931 試験	eGFR (mL/分/1.73m ²)	イルベサルタン 100 mg	I 100/T 0.5 mg	I 100/T 1 mg
鼻咽頭炎	30 未満	—	0 (0/1)	—
	30 以上 60 未満	0 (0/18)	6.3 (1/16)	11.8 (2/17)
	60 以上 90 未満	4.2 (4/95)	6.2 (6/97)	4.5 (4/89)
	90 以上	5.0 (1/20)	5.6 (1/18)	0 (0/26)
血中尿酸増加	30 未満	—	0 (0/1)	—
	30 以上 60 未満	0 (0/18)	6.3 (1/16)	17.6 (3/17)
	60 以上 90 未満	1.1 (1/95)	7.2 (7/97)	9.0 (8/89)
	90 以上	0 (0/20)	0 (0/18)	11.5 (3/26)
血中 TG 増加	30 未満	—	0 (0/1)	—
	30 以上 60 未満	0 (0/18)	0 (0/16)	0 (0/17)
	60 以上 90 未満	1.1 (1/95)	2.1 (2/97)	3.4 (3/89)
	90 以上	0 (0/20)	5.6 (1/18)	15.4 (4/26)

% (有害事象発現例数/各群の腎機能カテゴリー別の例数)

E6931 試験、E6933 試験、E6932 試験、E6921 試験のいずれにおいても、ベースライン時の腎機能 (eGFR) と有害事象の発現割合の間で特定の傾向は認められず、いずれかの群で 2%以上に認めた事象について、eGFR 別の腎障害の重症度に伴って発現割合が増加する傾向も認められなかった。臨床試験では、腎機能の低下している患者への投与で懸念される安全性上の問題は生じていないが、一般的に体液量の減少に伴う腎血流量の減少や過度の降圧により、腎機能を悪化させる恐れがあることから、各単剤の添付文書と同様に、重篤な腎機能障害患者を慎重投与として注意喚起をする。また、JSH2009 において、チアジド系利尿薬は、血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以上では使用を避けるよう記載されていること、本剤の臨床試験において、血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以上の腎機能障害患者への本剤の投与経験がなく、腎機能障害患者に対する本剤のリスクベネフィットバランスが十分に評価されていないことを踏まえ、審査の過程において、類薬 (ARB とチアジド系利尿薬の配合剤) と同様に「血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。」と注意喚起することとした。

なお、今回、臨床試験に組み入れられた患者の腎機能範囲は限られるため、腎機能障害患者における本剤の安全性に関する情報は、製造販売後調査にて収集する。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験からは、本剤投与時に、腎機能障害者で明らかに一貫して腎機能が正常な患者より増加する有害事象は認められなかったものの、E6931 試験では、血中尿酸増加の発現割合が eGFR 90 以上の層より eGFR 30 以上 60 未満の層で高かった等、腎機能障害者では注意が必要と考えられる所見も示されている。提出資料から

は、TCM 単独投与時のリスクとの比較はできず、臨床試験における腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性情報は非常に限られている。現時点では、各単剤投与時と同様に、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」等の項で腎機能障害患者に対する注意喚起をした上で、さらに血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者への使用や、血清クレアチニン値のモニタリングについての注意喚起を行う方針は妥当と考えるが、製造販売後調査において情報収集を行い、必要に応じて対応を検討する必要があると考える。

(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。本剤の臨床試験における使用経験は限られていることから、長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 52 週、調査予定症例数 1000 例）を実施し、血中尿酸値、血中カリウム値及び血中ナトリウム値の変動、糖尿病関連検査値、腎機能検査値、肝機能検査値、脂質検査値、高齢者及び腎機能障害患者に対する安全性について情報収集する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において TCM 単独との比較検討が実施されていないため、実臨床において、特に TCM で懸念される副作用の発現率や重篤度については、降圧薬としての使用において問題がないか、十分に情報収集する必要がある。また、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）における本剤の有効性及び安全性については、限られた検討が行われたのみであるため、これらの患者集団を含め、本剤長期投与の有効性及び安全性を製造販売後に十分に情報収集する必要がある。申請者が示した製造販売後調査の案は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、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（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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、イルベサルタン単剤を上回る有効性は示され、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考える。イルベサルタン単剤で効果不十分な場合にイルベサルタンと TCM を併用投与することの科学的合理性は示されており、高血圧症治療薬の選択肢の一つとして、配合剤という形で提供することに臨床的意義があると考ええる。なお、低血圧、

尿酸増加、電解質異常、糖代謝に関連する有害事象の発現状況、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等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

本剤の有効性及び安全性について、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 25 年 5 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] イルトラ配合錠 LD、同配合錠 HD
(イルトラン配合錠 LD、同配合錠 HD (申請時) から変更)
[一 般 名] イルベサルタン/トリクロルメチアジド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 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. 各申請製剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

専門委員より、イルベサルタン単剤を上回る降圧効果はトリクロルメチアジド（以下、「TCM」）0.5 mg を配合した剤では認められず、TCM 1 mg を配合した剤でのみ認められたことから、本剤の TCM の配合用量を 1 mg とすることは妥当であるとの意見が出された。

また、専門委員より、既に TCM 1 mg 錠が上市されており第一選択薬としても使用されている可能性が考えられることから、TCM 1 mg で降圧不十分な場合に、本剤を選択する余地はあるとの意見が出された。これに対し、機構は、TCM 1 mg 単独と本剤の降圧効果を比較できる臨床試験が実施されておらず、また、本剤を臨床現場に提供するにあたって TCM 1 mg 単独との比較が必須とまでは言えないと考えられたため、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旨説明し、専門委員の理解が得られた。

以上より、原則として、I 100/T 1 mg（イルベサルタン 100 mg 及び TCM 1 mg を含有、以下同様）をイルベサルタン 100 mg で効果不十分な場合の選択肢、I 200/T 1 mg をイルベサルタン 200 mg 又は I 100/T 1 mg で効果不十分な場合の選択肢と位置付けた申請時用法・用量及び申請者が提案した「用法・用量に関連する使用上の注意」は妥当であるとした機構の判断は専門委員に支持された。

2. 安全性について

(1) 血清尿酸値上昇について

専門委員より、利尿薬を配合する以上、尿酸値がある程度上昇することはやむをえず、本剤の臨床試験では治験薬の投与中止に至るまでの症例はないことから、適切な注意喚起により対応可能なリスクであるとの意見や、TCM 1 mg の血清尿酸値に対する影響は想定範囲内であり、類薬の配合剤（ARB とチアジド系利尿薬の配合剤）の注意喚起と同様とすることに異論はないとの意見が

出された。また、E6931 試験及び E6933 試験では、TCM 単独群が設定されておらず、TCM 1 mg をイルベサルタンに併用することによる相加的な作用の有無は不明であるとの意見が出され、尿酸値の上昇が長期化することにより潜在的に腎機能障害を惹起・増悪させる可能性があり、また、近年では高尿酸血症が心血管イベントのリスク因子であると認識されていることから、尿酸値に関する注意喚起は十分に行う必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者が提案した痛風のある患者だけでなく、高尿酸血症のある患者も「慎重投与」とした上で、「重要な基本的注意」の項において、血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投与の中止など適切な処置を行う旨注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(2) 電解質異常、糖代謝異常等について

電解質異常（血清ナトリウム値低下、及び血清カリウム値変動）及び糖代謝異常について、各単剤と同様に注意喚起することが妥当であるとした機構の判断、並びに腎機能障害患者への投与に対し、各単剤及び既承認の類薬（ARB とチアジド系利尿薬の配合剤）と同様に注意喚起を行うことが妥当であるとした機構の判断は専門委員に支持された。

また、専門委員より、厳格に減塩療法を遵守している高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症が生じることが多く、生じた場合には脱力、疲労感等の症状がときに重篤になることがあるため、十分注意する必要があるとの意見が出され、高齢者への投与に対し、各単剤及び既承認の類薬（ARB とチアジド系利尿薬の配合剤）と同様に注意喚起を行うことが妥当であるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

3. 製造販売後調査等について

申請者の提示する製造販売後調査における情報収集の内容は概ね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。

また、専門委員より、TCM 単剤でも注意喚起されている発疹及び光線過敏症について、特に軽い光線過敏症は、日常診療では見過ごされる可能性があることから、製造販売後調査の項目に加えることが望ましいとの意見が出された。

機構は、特定使用成績調査において、発疹及び光線過敏症の発現状況が情報収集できる計画とするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

以上の議論を踏まえ、機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

4. 販売名について

本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、申請時の「イルトラン配合錠」から「イルトラ配合錠」に変更された。

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
9	10、15	判断された。	申請者は判断した。

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6年、製剤は劇薬又は毒薬に該当せず、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（イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして100 mg/1 mg又は200 mg/1 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。