

審査報告書

平成 25 年 8 月 5 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]	プレminent配合錠 HD
[一般名]	ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド
[申請者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、ロサルタンカリウム 100 mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5 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 (6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[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 8 月 5 日

[販 売 名] プレミメント配合錠 HD
[一 般 名] ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、プレミメント配合錠 HD 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。

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(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg 又は 100 mg/12.5 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。

(プレミメント配合錠 HD の追加に伴い、既承認のプレミメント配合錠から下線部を変更する)

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] プレミネント配合錠 HD
[一 般 名] ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 10 月 29 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、ロサルタンカリウム 100 mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5 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（ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg 又は 100 mg/12.5 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。

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、「臨床に関する資料」と「品質に関する資料」が提出されている。機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかったため、本報告書では新用量の審査に係る事項のみを記載する。また、「非臨床に関する資料」は 2006 年のプレミネント配合錠の承認時に既に提出済みであり、今回は提出されていない。

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

プレミネント配合錠は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンカリウムとチアジド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下、「HCTZ」）を有効成分とする配合剤であり、本邦では 2006 年 10 月にロサルタンカリウム 50 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する配合剤（以下、「L 50/H 12.5 mg」）が承認された。その後申請者は、より厳格な血圧コントロールが可能になると期待されることから、高用量ロサルタンカリウムとの配合剤の開発意義があると考え、ロサルタンカリウム 100 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する配合剤（以下、「L 100/H 12.5 mg」）の有効性を検討する国内臨床試験を実施し、それらの成績を基にプレミネント配合錠 HD の製造販売承認申請がなされた。

なお、ロサルタンカリウムと HCTZ の配合剤は、2012 年 8 月現在、欧米を含む 97 の国・地域で承認されており、米国、英国及びフランス等では L 50/H 12.5 mg、L 100/H 12.5mg 及び L 100/H 25 mg の含量が承認されている。L 100/H 12.5 mg の製剤は、2005 年に米国及びフランスで、2007 年に英国で承認され、欧米を含む 65 の国・地域で承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内外で実施された臨床薬理試験 2 試験が提出された。参考資料として、海外で実施された臨床薬理試験 1 試験が提出された。

血漿中のロサルタン、活性代謝物である E-3174 (ロサルタンのカルボン酸体) 及び HCTZ 濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により測定され、いずれも定量下限は 1.00 ng/mL であった。

第Ⅲ相試験 (351 試験及び 352 試験)、生物学的同等性試験 (306 試験) 及び食事の影響試験 (413 試験) では国内市販予定製剤が使用された。

(1) 食事の影響試験 (413 試験、添付資料 5.3.3.4-1)

日本人健康成人 12 例 (男性 8 例、女性 4 例) を対象に、L 100/H 12.5 mg を空腹時又は食後に単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 5 日間以上)。治験薬を投与された 12 例全例が治験を完了した。

L 100/H 12.5 mg を空腹時又は食後に単回投与し、投与 36 時間後まで血漿中ロサルタン及び E-3174 濃度並びに投与 30 時間後まで血漿中 HCTZ 濃度を測定したとき、ロ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 1.13 及び 3.50 時間 (空腹時及び食後、以下同順)、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は 1007 ± 529 及び 539 ± 239 ng/mL (算術平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 1203 ± 529 及び 909 ± 297 ng \cdot h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 3.29 ± 2.13 及び 3.16 ± 1.50 時間であった。空腹時投与に対する食後投与のロサルタンの C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.57 [0.44~0.74]、 $AUC_{0-\infty}$ は 0.78 [0.69~0.88] であった。E-3174 の t_{max} の中央値は 2.25 及び 5.00 時間、 C_{max} は 1316 ± 388 及び 908 ± 171 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 7002 ± 1335 及び 5345 ± 963 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.76 ± 0.976 及び 6.60 ± 0.963 時間であった。空腹時投与に対する食後投与の E-3174 の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.70 [0.63~0.79]、 $AUC_{0-\infty}$ は 0.77 [0.72~0.82] であった。HCTZ の t_{max} の中央値は 2.00 及び 4.00 時間、 C_{max} は 98.4 ± 19.4 及び 83.3 ± 22.3 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 587 ± 107 及び 526 ± 112 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.30 ± 1.20 及び 8.50 ± 1.13 時間であり、空腹時投与に対する食後投与の HCTZ の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.83 [0.71~0.98]、 $AUC_{0-\infty}$ は 0.89 [0.77~1.03] であった。

有害事象は認められず、バイタルサインに特筆すべき変動は認められなかった。

(2) 生物学的同等性試験 (306 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

外国人健康成人 77 例 (男性 31 例、女性 46 例) を対象に、L 100/H 12.5 mg の国内市販予定製剤投与時とロサルタンカリウム 100 mg 錠の海外旧市販製剤 (以下、「暗緑色海外 L 100 mg 錠」) 及び HCTZ 12.5 mg カプセルの併用 (以下、「L 100 mg+H 12.5 mg」) 投与時の生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討するため、L 100/H 12.5 mg 又は L 100 mg+H 12.5 mg を空腹時単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間以上)。74 例 (男性 31 例、女性 43 例) が治験を完了し、1 例が被験者の申し出、2 例が追跡不能により中止した。

L 100 mg+H 12.5 mg 投与時に対する、L 100/H 12.5 mg 投与時のロサルタンの 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-last} 」) の幾何平均比 [90%信頼区

間] は 0.835 [0.749~0.931] 及び 0.993 [0.949~1.039]、E-3174 の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.962 [0.912~1.014] 及び 0.996 [0.963~1.031]、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.931 [0.836~1.037] 及び 0.911 [0.811~1.024] であった。

有害事象は、L 100/H 12.5 mg 投与時に 11 例 (頭痛 6 例、めまい 3 例、頭痛・めまい 1 例、頭痛・めまい・嘔吐 1 例)、L 100 mg+H 12.5 mg 投与時に 10 例 (頭痛 6 例、めまい 3 例、吐き気・嘔吐 1 例) が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 相対的バイオアベイラビリティ試験 (250 試験、添付資料 5.3.1.2-2、参考資料)

外国人健康成人 20 例 (男性 10 例、女性 10 例) を対象に、ロサルタンカリウム 50 mg 錠の国内市販製剤 (以下、「国内 L 50 mg 錠」) 2 錠とロサルタンカリウム 100 mg 錠の海外現市販製剤 (以下、「白色海外 L 100 mg 錠」) の相対的バイオアベイラビリティを検討する、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)。治験薬はいずれも空腹時単回経口投与した。治験薬を投与された 20 例全例が治験を完了した。

国内 L 50 mg 錠 2 錠投与時に対する、白色海外 L 100 mg 錠投与時のロサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.989 [0.815~1.200] 及び 1.038 [0.970~1.110]、E-3174 の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.884 [0.812~0.962] 及び 0.988 [0.939~1.040] であった。なお、本試験で使用した国内 L 50 mg 錠 2 錠及び白色海外 L 100 mg 錠 1 錠投与時のロサルタン投与量はそれぞれ 99.8 mg 及び 99.1 mg であるため C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は各製剤中のロサルタン含量で補正した。

<審査の概略>

機構は、L 100/H 12.5 mg と L 100 mg+H 12.5 mg の BE 試験として実施された 306 試験では、ロサルタンカリウム 100 mg の国内市販製剤 (以下、「国内 L 100 mg 錠」) とは処方が異なる暗緑色海外 L 100 mg 錠が用いられていたことから、国内 L 100 mg 錠と暗緑色海外 L 100 mg 錠の BE について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。現在海外では暗緑色海外 L 100 mg 錠とは処方が異なる白色海外 L 100 mg 錠が市販されており、暗緑色海外 L 100 mg 錠は現在入手することができないため、国内 L 100 mg 錠と暗緑色海外 L 100 mg 錠の BE を厳密に示すことはできない。しかしながら、国内 L 100 mg 錠と現在海外で市販されている白色海外 L 100 mg 錠の BE を検討した結果があるので、国内 L 100 mg 錠と白色海外 L 100 mg 錠の BE について以下に説明する。「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、薬食審査発 0229 第 10 号) に準ずると、白色海外 L 100 mg 錠と国内 L 100 mg 錠の変更水準は \square 水準であった。溶出試験を実施したところ、ロサルタンは酸性領域で低溶解性を示し、0.1M 塩酸及び pH4.0 の 2 つの条件下で溶出挙動の同等性は示されなかったが、著しい差は認められなかった。国内 L 50 mg 錠 2 錠と白色海外 L 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した 250 試験では、 C_{max} 及び AUC_{0-last} を各製剤中のロサルタン含量で補正しなかった場合でも国内 L 50 mg 錠 2 錠投与時に対する、白色海外 L 100 mg 錠投与時のロサルタンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.982 [0.809~1.191] 及び 1.031 [0.963~1.102]、E-3174 の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.878 [0.807~0.955] 及び 0.981 [0.932~1.033] といずれも生物学的同等の基準内であり、国内 L 50 mg 錠と白色海外 L 100 mg 錠の BE が示されたと考える。国内 L 50 mg 錠と国内 L 100 mg

錠の BE は示されていることから、国内 L 100 mg 錠と白色海外 L 100 mg 錠の BE は示されていると考える。

機構は、306 試験では、L 100 mg+H 12.5 mg 投与時に対する、L 100/H 12.5 mg 投与時のロサルタンの C_{max} の 90%信頼区間の下限が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)で示されている BE 判定基準の範囲外であったことから、当該試験成績を利用して L 100/H 12.5 mg 投与時と国内 L 100 mg+H 12.5 mg 投与時のロサルタンの BE が説明可能であるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。306 試験で、L 100/H 12.5 mg 及び L 100 mg+H 12.5 mg 投与後の被験者毎のロサルタンの C_{max} を確認したところ、いずれの製剤でも個体差が大きく、一方の製剤で一貫して他方の製剤より高値あるいは低値を示すような傾向はなかった。なお、このようなロサルタンの C_{max} の個体差が大きい傾向は既承認の L 50/H 12.5 mg でも認められている。ロサルタンの溶解度は、pH の変動に伴って大きく変動し、腸管内の pH 付近では溶解度が低いといった物理化学的性質を有し、また、溶解したロサルタンは速やかに吸収され、吸収後速やかに E-3174 へ代謝されるという薬物動態学的特徴を有している。したがって、L 100 mg+H 12.5 mg 投与時に対する、L 100/H 12.5 mg 投与時のロサルタンの C_{max} の 90%信頼区間の下限が BE 判定基準の範囲外であったが、これは L 100/H 12.5 mg とロサルタンカリウム 100 mg 錠との製剤上の差異ではないと考えられ、L 100/H 12.5 mg と国内 L 100 mg+H 12.5 mg のロサルタンに関して生物学的に同等と考えて問題ないとする。

機構は、以下のように考える。306 試験で使用された暗緑色海外 L 100 mg 錠と国内 L 100 mg 錠の BE を直接説明できる試験成績はないものの、暗緑色海外 L 100 mg 錠が現在入手不可能であることから、現在海外で市販されている白色海外 L 100 mg 錠と国内 L 100 mg 錠の BE を検討した試験成績に基づき暗緑色海外 L 100 mg 錠と国内 L 100 mg 錠の BE を説明することは受け入れ可能である。また、現在海外で市販されている白色海外 L 100 mg 錠と国内 L 50 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験 (250 試験) の成績を利用して、国内 L 100 mg 錠と白色海外 L 100 mg 錠の BE が示されたと説明することは、当該試験のデザインや試験成績を踏まえると了承可能である。一方で、306 試験で L 100 mg+H 12.5 mg 投与時に対する L 100/H 12.5 mg 投与時のロサルタンの C_{max} の幾何平均値の 90%信頼区間の下限が BE の判定基準の範囲外であり、国内 L 100 mg 錠と L 100/H 12.5 mg が生物学的に同等であるとは判断できない。しかしながら、国内の第Ⅲ相試験 (351 試験及び 352 試験) では、市販予定製剤を用いており、国内 L 100 mg 錠及び L 50/12.5 mg と比較したときの L 100/H 12.5 mg の有効性及び安全性が評価されていること、306 試験では L 100/H 12.5 mg 及び L 100 mg+H 12.5 mg のいずれの投与時でもロサルタンの C_{max} の個体差が大きく、活性代謝物である E-3174 の C_{max} 及び AUC_{0-last} は L 100/H 12.5 mg 投与時と L 100 mg+H 12.5 mg 投与時で同様であったことを踏まえると、306 試験で認められた L 100/H 12.5 mg と国内 L 100 mg+H 12.5 mg のロサルタンの C_{max} の差異は臨床上大きな問題となるものではないと判断した。

また、食事の影響試験 (413 試験) において、L 100/H 12.5 mg の食後投与でロサルタン、E-3174 及び HCTZ のいずれの成分でも t_{max} の遅延及び C_{max} の低下がみられているが、L 50/H 12.5 mg の既承認時に実施された試験成績と比較して、食事の影響の程度は変わらないと考えられることから、食事による有効成分の薬物動態の変化は臨床上問題とはならないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

新たな資料は提出されていない。

(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、国内第Ⅲ相試験 1 試験、国内長期投与試験 1 試験及び臨床薬理試験 2 試験が提出された。なお、評価資料として提出された臨床薬理試験 2 試験の成績は、「2. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析方法の概要」に記載した。

(1) 国内第Ⅲ相試験

1) L 50/H 12.5 mg で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした検証試験 (351 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 年 月～年 月)

L50/H 12.5 mg 投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者において、L 100/H 12.5 mg の長期投与時の安全性を評価し、また、L 100/H 12.5 mg の 8 週服用時の降圧効果を L 50/H 12.5 mg の 8 週服用時の降圧効果と比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (8 週間の二重盲検期) と非盲検非対照試験 (44 週間の延長期) からなる臨床試験が国内 35 施設で実施された (目標症例数: 無作為化割付例として各群 134 例、計 268 例)。

8 週間の観察期に L 50/H 12.5 mg が 1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検期に L 50/H 12.5 mg 又は L 100/H 12.5 mg が 1 日 1 回経口投与された。また、二重盲検期終了後は、二重盲検期の投与群によらず L 100/H 12.5 mg が 1 日 1 回、44 週間経口投与された。なお、12 週目 (延長期開始後 4 週目) 以降は坐位収縮期血圧 (以下、「SBP」) が 140 mmHg 超又は坐位拡張期血圧 (以下、「DBP」) が 90 mmHg 超の場合、治験責任医師等の判断により血圧コントロールが不十分な患者に対しては、L 100/H 12.5 mg 以外の降圧薬を追加できることとされた。

主な選択基準は、以下に該当する本態性高血圧症患者とされた。

スクリーニング時

- 20 歳以上 80 歳以下
- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- 坐位 SBP が 140 mmHg 以上 200 mmHg 未満

観察期開始時

- 観察期開始時の 4 週間以上前から、1 剤の降圧薬又は通常用量以下の降圧薬 2 剤の併用による治療を同一薬剤及び同一用量で継続している
- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- 坐位 SBP が 140 mmHg 以上 200 mmHg 未満

二重盲検期開始時

- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- 坐位 SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 観察期 4 週時と二重盲検期開始時の坐位 DBP の差の絶対値が 10 mmHg 以内で、坐位 SBP の差の絶対値が 20 mmHg 以内

①二重盲検期

同意取得した 649 例のうち、278 例が無作為化（施設を因子とした層別割付）され、二重盲検期に移行し、治験薬を少なくとも 1 回服用したため 278 例（L 50/H 12.5 mg 群 144 例、L 100/H 12.5 mg 群 134 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。また、このうち全例が治験薬を 1 回以上服用した後の血圧測定値を有したため、最大の解析対象集団（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 20 例（13 例、7 例）であり、主な中止理由は血清カリウム値に関する中止基準（3.5 mEq/L 未満又は 5.5 mEq/L 超）に該当 9 例（6 例、3 例）、被験者の申し出 5 例（4 例、1 例）であった。

有効性の評価項目である二重盲検期における 8 週時のトラフ坐位 DBP のベースライン（二重盲検期開始時、以下同様）からの変化量及び二重盲検期における 8 週時のトラフ坐位 SBP のベースラインからの変化量は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1：二重盲検期 8 週時のトラフ坐位 DBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	L 50/H 12.5 mg (N=144)	L 100/H 12.5 mg (N=134)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	95.9 (5.4)	95.1 (4.5)
8 週時 [平均値（標準偏差）]	90.4 (9.5)	89.8 (10.1)
変化量 [調整済み平均値（標準誤差） ^a]	-5.3 (0.7)	-5.0 (0.7)
変化量の群間差 ^b [調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a]	0.2 [-1.7, 2.2]	

a：投与群、時点（二重盲検期の 0,2,4,8 週時）、及び投与群と時点の交互作用を因子とする constrained longitudinal data analysis（以下、「cLDA」）モデルにより求めた。

b：（L 100/H 12.5 mg 群）－（L 50/H 12.5 mg 群）

表 2：二重盲検期 8 週時のトラフ坐位 SBP のベースラインからの変化量（mmHg）（FAS）

	L 50/H 12.5 mg (N=144)	L 100/H 12.5 mg (N=134)
ベースライン [平均値（標準偏差）]	151.7 (9.5)	152.4 (11.2)
8 週時 [平均値（標準偏差）]	144.8 (14.6)	143.3 (15.6)
変化量 [調整済み平均値（標準誤差） ^a]	-6.2 (1.0)	-8.5 (1.0)
変化量の群間差 ^b [調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a]	-2.3 [-5.0, 0.5]	

a：投与群、時点（二重盲検期の 0,2,4,8 週時）、及び投与群と時点の交互作用を因子とする cLDA モデルにより求めた。

b：（L 100/H 12.5 mg 群）－（L 50/H 12.5 mg 群）

安全性について、二重盲検期中の有害事象発現割合は、L 50/H 12.5 mg 群 38.9%（56/144 例）、L 100/H 12.5mg 群 31.3%（42/134 例）であった。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は、表 3 のとおりであった。

表 3：いずれかの群で発現割合が 2.0%以上であった有害事象

	L 50/H 12.5 mg (N=144)	L 100/H 12.5 mg (N=134)
鼻咽頭炎	7.6 (11)	7.5 (10)
血中尿酸増加	4.9 (7)	6.0 (8)
高尿酸血症	4.2 (6)	1.5 (2)
気管支炎	3.5 (5)	0.7 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。二重盲検中に発現した重篤な有害事象は L 50/H 12.5 mg 群 1 例（四肢圧挫損傷）、L 100/H 12.5 mg 群 2 例（頸部膿瘍及び脊柱管狭窄症）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

二重盲検中に治験薬の投与中止に至った有害事象は L 50/H 12.5 mg 群で 1 例（低カリウム血症）認められ、治験薬との因果関係は否定されず、投与中止後に回復した。

②延長期

二重盲検期を完了した 258 例（L 50/H 12.5 mg 群 131 例、L 100/H 12.5 mg 群 127 例）が延長期に移行した。安全性解析対象集団は、二重盲検期から L 100/H 12.5 mg を投与された患者（以下、「100/12.5→100/12.5」）134 例（二重盲検期開始時から最終評価時まで）及び延長期から L 100/H 12.5 mg が投与された患者（以下、「50/12.5→100/12.5」）131 例（8 週時から最終評価時まで）を併せた 265 例とされた。また、有効性解析対象集団は FAS とされたが、二重盲検期における FAS のうち、他の降圧薬が追加で投与された症例の他の降圧薬追加時点以降のデータは除外することとされ、52 週時の FAS は 124 例（50/12.5→100/12.5 群 65 例、100/12.5→100/12.5 群 59 例、以下同順）であった。延長期における中止例は 23 例（11 例、12 例）であり、主な中止理由は血清カリウム値に関する中止基準（3.5 mEq/L 未満又は 5.5 mEq/L 超）に該当 13 例（6 例、7 例）であった。

有効性について、ベースライン（二重盲検期開始時、以下同様）における L 50/H 12.5 mg 群及び L 100/H 12.5 mg 群のトラフ坐位 DBP（平均値±標準偏差）は 95.94±5.37 mmHg (n=144) 及び 95.14±4.47 mmHg (n=134) であり、52 週時における 50/12.5→100/12.5 群及び 100/12.5→100/12.5 群のトラフ坐位 DBP のベースラインからの変化量は -10.37±8.03 mmHg (n=65) 及び -12.40±7.65 mmHg (n=59) であった。また、ベースラインにおける L 50/H 12.5 mg 群及び L 100/H 12.5 mg 群のトラフ坐位 SBP（平均値±標準偏差）は 151.70±9.48 mmHg (n=144) 及び 152.36±11.24 mmHg (n=134) であり、52 週時における 50/12.5→100/12.5 群及び 100/12.5→100/12.5 群のトラフ坐位 SBP のベースラインからの変化量は -15.79±11.01 mmHg (n=65) 及び -17.07±10.42 mmHg (n=59) であった。各群のトラフ坐位 DBP の経時的推移は図 1 のとおりであり、SBP も DBP と同様の推移を示した。

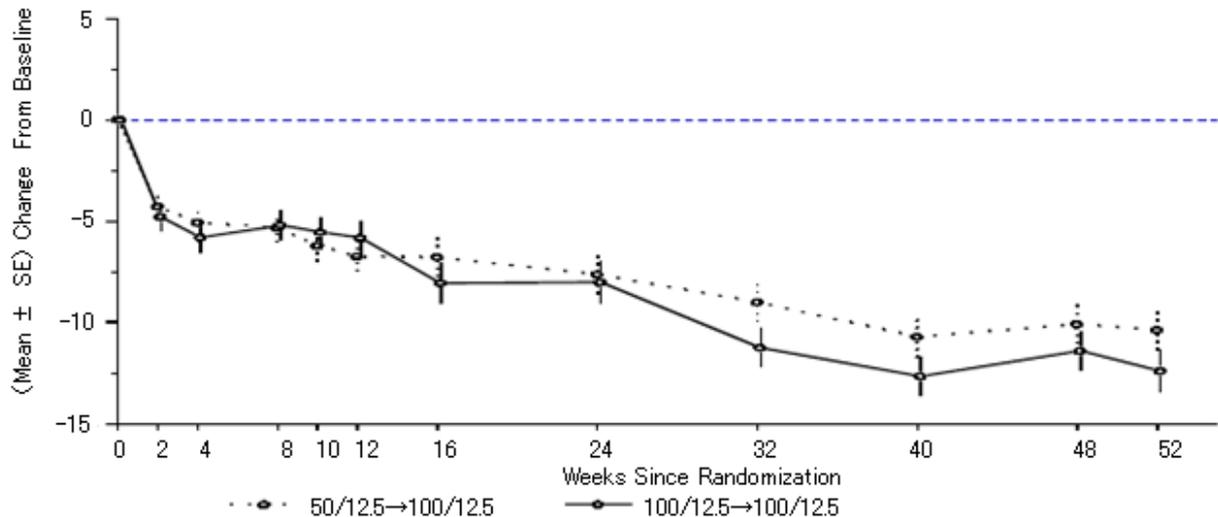


図1：52週時までのトラフ坐位DBPのベースラインからの変化量の経時的推移（mmHg）（FAS*）
（添付資料5.3.5.1.1 図11-3 一部改変）

*他の降圧薬を追加した症例は除く

安全性について、二重盲検期開始時から延長期終了時まで認められた有害事象の発現割合は、71.7%（190/265例）であり、5%以上に認められた有害事象の発現割合は、鼻咽頭炎20.8%（55/265例）、血中尿酸増加6.4%（17/265例）及び上気道感染6.4%（17/265例）であった。

延長期において死亡は1例（肺塞栓症）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を除く）は6例（下肢骨折、心房細動、回転性めまい・嘔吐、頸動脈狭窄・脳梗塞、イレウス、背部痛）認められ、このうち、脳梗塞は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は後遺症ありであった。

延長期において治験薬の投与中止に至った有害事象は、糖尿病及びうつ病が各1例認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、転帰は未回復であった。

2) ロサルタンカリウム 100 mg で降圧効果不十分な高血圧症患者を対象とした検証試験（352試験、添付資料5.3.5.1-2、実施期間 年 月～年 月）

ロサルタンカリウム 100 mg（以下、「L 100 mg」）投与により十分な降圧効果が得られない本態性高血圧症患者において、L 100/H 12.5 mg 投与による降圧効果が L 100 mg 投与と比較して優れていることを検証する目的で、本態性高血圧症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 29 施設で実施された（目標症例数：無作為化割付例として各群 163 例、計 326 例）。

スクリーニング時に降圧薬の治療を受けていない患者（以下、「無治療患者」）は、観察期の前期 4 週間に L 50 mg、後期 4 週間に L 100 mg が 1 日 1 回経口投与された。その後、8 週間の二重盲検期に L 100/H 12.5 mg 又は L 100 mg が 1 日 1 回経口投与された。スクリーニング時に降圧薬の治療を受けている患者（以下、「既治療患者」）は 8 週間の観察期に L 100 mg が 1 日 1 回経口投与され、その後、8 週間の二重盲検期に L 100/H 12.5 mg 又は L 100 mg が 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、以下に該当する本態性高血圧症患者とされた。

スクリーニング時

- 20歳以上80歳以下
- 坐位 DBP が 100 mmHg 以上 115 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 160 mmHg 以上 200 mmHg 未満の無治療患者
- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 140 mmHg 以上 200 mmHg 未満の既治療患者

観察期開始時

- 観察期開始時の4週間以上前から、降圧薬による治療を受けておらず、坐位 DBP が 100 mmHg 以上 115 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 160 mmHg 以上 200 mmHg 未満の無治療患者
- 観察期開始時の4週間以上前から、1剤の降圧薬による治療を同一薬剤及び同一用量で継続しており、坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 140 mmHg 以上 190 mmHg 未満の既治療患者
- 観察期開始時の4週間以上前から、通常用量以下の降圧薬2剤の併用による治療を同一薬剤及び同一用量で継続しており、坐位 DBP が 90 mmHg 以上 105 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満の既治療患者

観察期4週時（無治療患者のみ）

- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 140 mmHg 以上 200 mmHg 未満

二重盲検期開始時

- 坐位 DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ、坐位 SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満
- 観察期4週時と二重盲検開始時の坐位 DBP の差の絶対値が 10 mmHg 以内で、坐位 SBP の差の絶対値が 20 mmHg 以内

同意取得した 568 例のうち、336 例（重複登録された 2 例を除く）が無作為化（施設を因子とした層別割付）され、二重盲検期に移行し、治験薬を少なくとも 1 回服用した 336 例（L100 mg 群 170 例、L 100/H 12.5mg 群 166 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。また、このうち全例が治験薬を 1 回以上服用した後の血圧測定値を有したため、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 23 例（11 例、12 例）であり、主な中止理由は血清カリウム値に関する中止基準（3.5 mEq/L 未満又は 5.5 mEq/L 超）に該当 6 例（2 例、4 例）、有害事象 6 例（3 例、3 例）、血圧に関する中止基準に該当 5 例（3 例、2 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 8 週時のトラフ坐位 DBP のベースライン（二重盲検期開始時、以下同様）からの変化量及び副次評価項目である二重盲検期における 8 週時のトラフ坐位 SBP のベースラインからの変化量は表 4 及び表 5 のとおりであり、DBP 及び SBP 変化量のいずれにおいても、L 100 mg 群に対する L 100/H 12.5 mg 群の優越性が示され

た (いずれも $p < 0.001$)。

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

	L 100 mg (N=170)	L 100/H 12.5 mg (N=166)
ベースライン [平均値 (標準偏差)]	97.7 (5.7)	97.1 (5.3)
8 週時 [平均値 (標準偏差)]	93.7 (8.6)	88.2 (9.2)
変化量 [調整済み平均値 (標準誤差) ^a]	-3.6 (0.6)	-8.7 (0.6)
変化量の群間差 ^b [調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a]	-5.1 [-6.8, -3.4]	

a : 投与群、時点 (二重盲検期の 0,2,4,8 週時)、及び投与群と時点の交互作用を因子とする cLDA モデルにより求めた。

b : (L 100/H 12.5 mg 群) - (L 100 mg 群)

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

	L 100 mg (N=170)	L 100/H 12.5 mg (N=166)
ベースライン [平均値 (標準誤差)]	155.0 (10.4)	155.4 (11.0)
8 週時 [平均値 (標準誤差)]	148.8 (13.8)	140.4 (14.8)
変化量 [調整済み平均値 (標準誤差) ^a]	-5.4 (1.0)	-14.5 (1.0)
変化量の群間差 ^b [調整済み平均値 [95%信頼区間] ^a]	-9.2 [-11.9, -6.5]	

a : 投与群、時点 (二重盲検期の 0,2,4,8 週時)、及び投与群と時点の交互作用を因子とする cLDA モデルにより求めた。

b : (L 100/H 12.5 mg 群) - (L 100 mg 群)

安全性について、二重盲検期中の有害事象発現割合は、L 100 mg 群 26.5% (45/170 例)、L 100/H 12.5 mg 群 31.3% (52/166 例) であった。いずれかの群で 2.0%以上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 2.0%以上であった有害事象

	L 100 mg (N=170)	L 100/H 12.5 mg (N=166)
鼻咽頭炎	5.3 (9)	5.4 (9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.2 (2)	3.0 (5)
血中クレアチニン増加	2.4 (4)	1.2 (2)
血中尿酸増加	1.2 (2)	3.6 (6)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

二重盲検期中に治験薬の投与中止に至った有害事象は L 100 mg 群 3 例 (感覚鈍麻、血中カリウム減少、蕁麻疹、各 1 例)、L 100/H 12.5 mg 群 3 例 (低血圧 2 例、血中カリウム減少 1

例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) L 100/H 12.5 mg の臨床的位置付け並びに用法・用量について

申請者は、既承認の L 50/H 12.5 mg に加え、プレミメント配合錠の用量として L 100/H 12.5 mg を追加する理由について、以下のように説明した。L 100/H 12.5 mg の 1 日 1 回 1 錠経口投与は、米国及び欧州において承認されている用法・用量であり、厳格な血圧のコントロールが可能になると期待されることから、本邦においても開発意義はあると考えた。高用量 ARB と低用量利尿薬の配合剤である L 100/H 12.5 mg は第一選択薬となる可能性は低く、L 100/H 12.5 mg に至る治療経路としては L 100 mg 又は L 50/H 12.5 mg で血圧コントロール不十分である場合からの変更が想定された。そこで、想定される前治療薬 (L 100 mg 又は L 50/H 12.5 mg) で血圧コントロール不十分な本態性高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を 2 試験実施した。L 100 mg で血圧コントロール不十分な高血圧症患者を対象とした 352 試験において、L 100/H 12.5 mg 群は、L 100 mg 群に比べて有意に大きい降圧効果を示した。また、L 100/H 12.5 mg の安全性及び忍容性は良好であった。L 50/H 12.5 mg で血圧コントロール不十分な高血圧症患者を対象とした 351 試験においては、有効性に関しては、二重盲検期の比較においてトラフ坐位 DBP で L 50/H 12.5 mg 群と L 100/H 12.5 mg 群は概ね同程度の降圧効果を示し、トラフ坐位 SBP では、変化量の調整済み平均値の比較において L 100/H 12.5 mg 群が L 50/H 12.5 mg 群に比べ 2.3 mmHg 上回る降圧効果を示した。さらに、351 試験において、他の降圧薬を追加した症例を除く集団及び当該症例を含む集団のいずれにおいても L 100/H 12.5 mg の長期投与の降圧効果は、52 週時においても持続し、長期投与における安全性にも問題はなかった。

以上の臨床試験成績、及び想定される L 100/H12.5 mg の対象患者を踏まえ、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。

<用法・用量>

成人には 1 日 1 回 1 錠 (ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg 又は 100 mg/12.5 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。

(下線部：プレミメント配合錠からの変更部分)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、ロサルタンカリウム 50 mg で効果不十分な場合に ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg の投与を、ロサルタンカリウム 100 mg 又はロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg で効果不十分な場合にロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 100 mg/12.5 mg の投与を検討すること。

(下線部：プレミメント配合錠からの変更部分)

機構は、351 試験において、ベースラインから 8 週時までのトラフ坐位 DBP の調整済み平均値の比較では、L 50/H 12.5 mg を上回る L 100/H 12.5 mg の降圧効果は示されていないが、その結果を踏まえても、L 100/H 12.5 mg により L 50/H 12.5 mg を上回る降圧効果が得られると判断できるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。351 試験は、L 100/H 12.5 mg の 52 週間投与の安全性及び忍容性の評価を主要目的として症例数を設定した試験であったことから、L 100/H 12.5mg 群の降圧効果が L 50/H 12.5mg 群の降圧効果を上回ることを確認する上で必ずしも十分な症例数が確保されていなかったと考える。なお、351 試験の DBP の変化量の経時推移によると、8 週時の降圧効果は両群で概ね同程度であったものの、2 週時及び 4 週時において L 100/H 12.5 mg 群の降圧効果は L 50/H 12.5 mg 群の降圧効果を数値的にわずかに上回っており、この結果から、L 100/H 12.5 mg の降圧効果は L 50/H 12.5 mg の降圧効果と比べて同程度以上と推察される。また、追加解析として、351 試験において、DBP の降圧有効率（トラフ坐位 DBP が 90 mmHg 未満又は、トラフ坐位 DBP が 90 mmHg 以上かつトラフ坐位 DBP の下降度が 10 mmHg 以上であった患者の割合）を算出したところ、表 7 のように 2 週時、4 週時及び 8 週時とも L 100/H 12.5 mg 群で L 50/H 12.5 mg 群に比べ高かった。さらに、351 試験のトラフ坐位 SBP のベースラインからの変化量に基づく降圧効果に関しては、2 週時、4 週時及び 8 週時のいずれの時点においても、L 100/H 12.5 mg 群は L 50/H 12.5 mg 群を上回っていた。SBP についても、追加解析として、351 試験における降圧有効率（トラフ坐位 SBP が 140 mmHg 未満又は、トラフ坐位 SBP が 140 mmHg 以上かつ平均トラフ坐位 SBP の降下度が 20 mmHg 以上であった患者の割合）を算出したところ、表 7 のように 2 週時、4 週時及び 8 週時ともに L 100/H12.5 mg 群で L 50/H12.5 mg 群に比べ高かった。これらの結果より、351 試験の二重盲検期の成績から、L 100/H 12.5 mg の降圧効果は、L 50/H 12.5 mg を上回ると推察する。さらに、351 試験における L 100/H 12.5 mg の安全性は L 50/H 12.5 mg と同程度であったところから、L 100/H 12.5 mg の臨床的意義はあると考える。

表 7：DBP 及び SBP における降圧有効率（351 試験）

投与群	2 週時		4 週時		8 週時	
	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP
L 100/H 12.5 mg	46.6 (62/133)	36.1 (48/133)	51.9 (68/131)	42.7 (56/131)	52.7 (68/129)	45.7 (59/129)
L 50/H 12.5 mg	42.6 (60/141)	27.7 (39/141)	48.2 (66/137)	40.1 (55/137)	51.9 (69/133)	39.1 (52/133)

%（例数）

機構は、以下のように考える。351試験において、トラフ坐位DBPの8週時の変化量ではL 100/H 12.5 mgがL 50/H 12.5 mgを上回るほどの成績は示されなかったものの、L 50/H 12.5 mgとL 100/H 12.5 mgは二重盲検下で並行群間比較されており、DBPの変化量の経時的推移及びSBPの変化量や降圧効果の経時推移等の成績も含めて検討すると、L 100/H 12.5 mgの降圧効果がL 50/H 12.5 mgの降圧効果を上回ることが期待できる試験成績は得られていると判断する。また、352試験において、L 100 mgの降圧効果に対するL 100/H 12.5 mgの降圧効果の優越性は示されている。したがって、351試験及び352試験の成績に基づき、既にL 50/H 12.5 mg及びL 100 mgが使用されている臨床現場に、L 100/H 12.5 mgを提供することは妥当と判断する。また、後述するL 100/H 12.5 mgの安全性について、L 50/H 12.5 mgと比較して新たな懸念を認めないことから、申請者が提示した上記の「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は妥当であると判断する。

(2) 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、治験実施計画書で事前に規定した低血圧に関連した安全性パラメータの変動又は有害事象^{*}の発現状況について、以下のように説明した。351 試験の二重盲検期において、血圧低下は L 50/H 12.5 mg 群で 10.4% (15/144 例)、L 100/H 12.5 mg 群で 17.2% (23/134 例)、浮動性めまいはそれぞれ、0.0% (0/144 例) 及び 0.7% (1/134 例) に認められ、低血圧、起立性低血圧及び失神は認められなかった。352 試験では、低血圧は、L 100 mg 群で 0.0% (0/170 例)、L 100/H 12.5 mg 群で 1.2% (2/166 例)、血圧低下はそれぞれ、10.6% (18/170 例) 及び 20.5% (34/166 例)、浮動性めまいは 0.0% (0/170 例) 及び 1.8% (3/166 例) に認められ、起立性低血圧及び失神は認められなかった。また、延長期を含めた 351 試験において、低血圧は 50/12.5→100/12.5 群で 0.8% (1/131 例)、100/12.5→100/12.5 群で 0% (0/134 例)、血圧低下はそれぞれ 29.0% (38/131 例) 及び 33.6% (45/134 例)、浮動性めまいはそれぞれ 1.5% (2/131 例) 及び 1.5% (2/134 例) に認められ、起立性低血圧及び失神は認められなかった。

機構は、以下のように考える。上記 (1) 「L 100/H 12.5 mg の臨床的位置付け並びに用法・用量について」で示した L 100/H 12.5 mg と L 50/H 12.5 mg 及び L 100 mg の降圧効果の位置関係を踏まえると、L 100/H 12.5 mg の低血圧関連の有害事象発現リスクは、L 50/H 12.5 mg 又は L 100 mg 投与時より高まる可能性がある。臨床試験において認められた低血圧に関連した安全性パラメータの変動又は有害事象の発現頻度は「血圧低下」を除き L 100/H 12.5 mg が L 50/H 12.5 mg を大きく上回るものではなかったこと、及び重篤な有害事象と判断された事象は認められなかったこと等を踏まえると、本剤を第一選択薬としない旨規定した申請時用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」等に基づき L 100/H 12.5 mg が使用される場合においては、低血圧関連の有害事象は臨床的に許容されるリスクであると判断する。

2) 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、L 100/H 12.5 mg 投与時の血清ナトリウム値の低下リスクについて、以下のように説明した。L 50/H 12.5 mg の国内製造販売後において、倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う重篤な低ナトリウム血症の副作用が集積されたことから、2009年3月にプレミメント配合錠の添付文書の「その他の副作用」に記載されていた「低ナトリウム血症」を「重大な副作用」に移項し、さらに注意喚起することとした。また、351 試験及び352 試験では、上記の添付文書情報に基づき患者の安全性を考慮して、スクリーニング時の血清ナトリウム値が 125 mEq/L 未満の患者は除外した。両試験の 431 例で、L 100/H 12.5 mg 投与時に、有害事象として低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少を呈した症例は認められなかった。351 試験の二重盲検期において、血清ナトリウム 136 mEq/L (351 試験及び352 試験で使用した血清ナトリウムの基準値の下限) 未満となった症例の割合は、L 100/H 12.5 mg 群で 0.7% (1/134 例)、L 50/H 12.5 mg 群で 0.7% (1/144 例)、352 試験では、L 100/H 12.5 mg 群で 1.2% (2/166

^{*}低血圧、血圧低下（臨床症状がなく低血圧と判定されなかったが、前回来院時より、坐位 DBP が 15mmHg、坐位 SBP が 30 mmHg を超えて低下）、起立性低血圧（坐位と立位の差が DBP で 10 mmHg、SBP で 20 mmHg を超え、かつ症状を伴う事象）、浮動性めまい、失神。

例)、L 100 mg群で0.0% (0/170例) であった。これらの結果から、L 100/H 12.5 mg投与時の血清ナトリウム値の低下リスクは、L 100 mg投与時及びL 50/H 12.5 mg投与時と比較して上回るものではないと考える。

機構は、L 100/H 12.5 mg投与時には血清ナトリウム値の低下に注意する必要があるものの、臨床試験ではL 50/H 12.5 mgを上回るリスクは示唆されておらず、現時点では、L 50/H 12.5 mgと同様の注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と考える。

②血清カリウム値変動について

申請者は、351 試験及び352 試験において「特に関心のある安全性パラメータ又は有害事象」として血清カリウム値を挙げ、事前に規定した血清カリウム値の上昇及び低下の基準に該当した症例の発現割合を検討した。「血清カリウムが 5.5 mEq/L を超え、かつ二重盲検期開始時からの変化量が 0.5 mEq/L を超える上昇」に該当した症例は、351 試験の二重盲検期では認められず、352 試験では、L 100/H 12.5 mg 群で 0.6% (1/166 例) 認められた。「血清カリウムが 3.5 mEq/L 未満、かつ治療開始時からの変化量が 0.5 mEq/L を超える減少」に該当した症例は、351 試験の二重盲検期では、L 50/H 12.5 mg 群で 0.7% (1/144 例)、L 100/H 12.5 mg 群で 0.7% (1/134 例) で認められ、352 試験では認められなかった。血清カリウム値に関連する有害事象については、351 試験の二重盲検期では、L 50/H 12.5 mg 群で 0.7% (1/144 例) で低カリウム血症が認められた。352 試験では L 100 mg 群で 0.6% (1/170 例)、L 100/H 12.5 mg 群で 1.2% (2/166 例) の血中カリウム減少が認められた。また、延長期を含めた 351 試験では、血中カリウム減少が 1.9% (5/265 例)、血中カリウム増加が 0.4% (1/265 例)、高カリウム血症が 0.4% (1/265 例) 認められた。

「血清カリウム値に関する中止基準 (3.5 mEq/L未満又は5.5 mEq/L超)」に抵触して治験を中止した症例の割合は、351試験の二重盲検期では、L 50/H 12.5 mg群で4.2% (6/144例) (いずれも低値)、L 100/H 12.5 mg群で2.2% (3/134例) (いずれも低値)、352試験では、L 100 mg群で1.2% (2/170例) (いずれも低値)、L 100/H 12.5 mg群で2.4% (4/166例) (低値3例、高値1例) であった。これらの結果から、L 100/H 12.5 mg投与時の血清カリウム値の増加あるいは低下のリスクがL 50/H 12.5 mg投与時と比較して上回る傾向は認められていない。

機構は、L 100/H 12.5 mg 投与時には、ロサルタンに関連した血清カリウム値の増加及びHCTZに関連した血清カリウム値の低下、それぞれに注意が必要と考える。しかしながら、そのリスクについては、L 50/H 12.5 mg あるいは L 100 mg を明らかに上回る試験成績は示されておらず、L 50/H 12.5 mg 及びロサルタンカリウム単剤の添付文書における注意喚起を引き続き継続する添付文書 (案) は、妥当と考える。

3) 血清尿酸値上昇について

申請者は、L 100/H 12.5 mg投与時の尿酸値上昇について、以下のように説明した。351試験及び352試験において「特に関心のある安全性パラメータ又は有害事象」として事前に規定した血清尿酸値上昇に関連する基準「血清尿酸が8.4 mg/dLを超え、かつ治療開始時からの変化率が20%を超える上昇」に該当した患者は、351試験の二重盲検期では認められず、352試験で

は、L 100/H 12.5 mg群で4.2% (7/166例)、L 100 mg群で0.0% (0/170例) で認められた。また、351試験の二重盲検期及び352試験を併合した結果において、尿酸値上昇に関連する有害事象^{*}の発現割合は、L 50/H 12.5 mg群で9.0% (13/144例)、L 100/H 12.5 mg群で6.3% (19/300例)、L 100 mg群で2.4% (4/170例) であった。さらに尿酸値上昇に関する有害事象が認められ、かつ尿酸降下薬を併用した症例の割合はL 50/H 12.5 mg群で1.4% (2/144例)、L 100/H 12.5 mg群で1.3% (4/300例)、L 100 mg群で0.0% (0/170例) であった。これらの結果から、L 100/H 12.5 mg投与による血清尿酸値上昇のリスクは、L 50/H 12.5 mg投与時に比べて増加することはないと考える。

機構は、以下のように考える。二重盲検期 8 週時における、ベースライン時からの尿酸値の変化量 (mg/dL、平均値±標準偏差) で評価した場合、352 試験では、L 100 mg 群で -0.04 ± 0.64 、L 100/H 12.5 mg 群で 0.46 ± 0.71 であり、L 100 mg 群と比較して L 100/H 12.5 mg 群で尿酸値の増加が認められた。しかしながら、351 試験では L 50/H 12.5 mg 群で -0.21 ± 0.82 、L 100/H 12.5 mg 群で -0.25 ± 0.96 であり、L 100/H 12.5 mg 群で L 50/H 12.5 mg 群を上回る尿酸値の上昇は認められなかった。これらの試験成績に加え、申請者が説明した尿酸値上昇に関連する有害事象の発現状況も踏まえた上で、L 100/H 12.5 mg 投与時に尿酸値上昇に対する注意は必要であるものの、尿酸値上昇リスクは、L 50/H 12.5 mg と比較して特に増大することを示唆する試験成績は得られていないことから、L 50/H 12.5 mg と同様の注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と判断する。

4) 腎機能障害患者における投与について

機構は、腎機能障害患者に L 100/H 12.5 mg を投与した際の安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。351 試験及び 352 試験に組み入れられた患者のベースライン時の推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」) の範囲は、351 試験では 33.2~116.8 mL/分/1.73m²、352 試験では 32.9~140.3 mL/分/1.73m² であった。なお、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える患者は除外した。eGFR 値 60 mL/分/1.73m² 以上を腎機能正常者、eGFR 値 60 mL/分/1.73m² 未満を腎機能障害者として、351 試験及び 352 試験の各投与群における部分集団での有害事象発現割合を算出した。351 試験の二重盲検期において、有害事象の発現割合は、腎機能正常者では、L 100/H 12.5 mg 群で 33.0% (37/112 例)、L 50/H 12.5 群で 34.5% (40/116 例)、腎機能障害者では、L 100/H 12.5 mg 群で 22.7% (5/22 例)、L 50/H 12.5 mg 群で 57.1% (16/28 例) であった。352 試験では、腎機能正常者では、L 100/H 12.5 mg 群で 32.4% (46/142 例)、L 100 mg 群で 25.0% (35/140 例) であり、腎機能障害者では、L 100/H 12.5 mg 群で 25.0% (6/24 例)、L 100 mg 群で 33.3% (10/30 例) であった。いずれかの腎機能カテゴリで 5%以上に認められた事象は表 8 及び表 9 のとおりであった。L 100/H 12.5 mg 投与時に、腎機能障害者では腎機能正常者と比較して血中クレアチニン増加等の腎機能障害に関連した有害事象の発現割合が高くなる可能性があるものの、L 100/H 12.5 mg 群の腎機能障害者での有害事象の発現割合は、L 50/H 12.5 mg 群及び L 100 mg 群と同程度であることから、腎機能障害患者に L 100/H 12.5 mg

^{*} 血中尿酸増加及び高尿酸血症

を投与する際に、L 50/H 12.5 mg 及び L 100 mg を上回るリスクはないと考える。

表 8 : 351 試験のいずれかの腎機能カテゴリで 5%以上に認められた有害事象

351試験 (二重盲検期)	L 50/H 12.5 mg		L 100/H 12.5 mg	
	腎機能正常者 (N=116)	腎機能障害者 (N=28)	腎機能正常者 (N=112)	腎機能障害者 (N=22)
鼻咽頭炎	6.9 (8)	10.7 (3)	8.0 (9)	4.5 (1)
血中尿酸増加	3.4 (4)	10.7 (3)	7.1 (8)	0.0 (0)
高尿酸血症	2.6 (3)	10.7 (3)	1.8 (2)	0.0 (0)
気管支炎	2.6 (3)	7.1 (2)	0.9 (1)	0.0 (0)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	7.1 (2)	0.9 (1)	0.0 (0)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	0.0 (0)	7.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

表 9 : 352 試験のいずれかの腎機能カテゴリで 5%以上に認められた有害事象

352 試験	L 100 mg		L 100/H 12.5 mg	
	腎機能正常者 (N=140)	腎機能障害者 (N=30)	腎機能正常者 (N=142)	腎機能障害者 (N=24)
血中クレアチニン増加	0.7 (1)	10.0 (3)	0.0 (0)	8.3 (2)
鼻咽頭炎	5.7 (8)	3.3 (1)	6.3 (9)	0.0 (0)

% (例数)

機構は、今回提出された臨床試験成績からは、腎機能障害患者において、L 100/H 12.5 mg 投与時に、L 50/H 12.5 mg 又は L 100 mg 投与時と比較し、新たな安全性の問題が生じる懸念は示されていないことから、L 50/H 12.5 mg の添付文書における注意喚起と同様の注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当と考える。

5) 高齢者への投与について

申請者は、65歳未満及び65歳以上の年齢層別に有害事象発現状況の検討を行った。351試験の二重盲検期及び352試験を併合した結果において、いずれかの年齢層のいずれかの群において5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 [L 50/H 12.5 mg群 : 65歳未満8.1% (9/111例) 及び65歳以上6.1% (2/33例) (以下同順)、L 100 mg群 : 6.3% (9/144例) 及び0.0% (0/26例)、L 100/H 12.5 mg群 : 5.9% (14/237例) 及び7.9% (5/63例)]、高尿酸血症 [L 50/H 12.5 mg群 : 2.7% (3/111例) 及び9.1% (3/33例)、L 100 mg群 : 1.4% (2/144例) 及び0.0% (0/26例)、L 100/H 12.5 mg群 : 2.1% (5/237例) 及び0.0% (0/63例)]、気管支炎 [L 50/H 12.5 mg群 : 1.8% (2/111例) 及び9.1% (3/33例)、L 100 mg群 : 0.0% (0/144例) 及び0.0% (0/26例)、L 100/H 12.5 mg群 : 0.4% (1/237例) 及び0.0% (0/63例)]、血中尿酸増加 [L 50/H 12.5 mg群 : 4.5% (5/111例) 及び6.1% (2/33例)、L 100 mg群 : 1.4% (2/144例) 及び0.0% (0/26例)、L 100/H 12.5 mg群 : 4.6% (11/237例) 及び4.8% (3/63例)] であった。また、延長期を含めた351試験と352試験の併合のL 100/H 12.5 mg群で10.0%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 [65歳未満19.8% (40/202例)、65歳以上23.8% (15/63例)] であった。以上より、65歳未満と65歳以上の年齢層間で有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

351試験の二重盲検期及び352試験のL 100/H 12.5 mg群における75歳以上の被験者は14例であり、このうち7例に有害事象が認められ、その内訳は鼻咽頭炎2例、回転性めまい、背部痛、筋骨格系胸痛、浮動性めまい、喀血が各1例であった。また、延長期を含む351試験で75歳以上の被験者は16例であり、そのうち13例に有害事象が認められ、2例以上で認められた有害事象は鼻咽頭炎5例、背部痛3例、関節痛及び変形関節症各2例であった。以上より、有害事象の発現状況に75歳未満と75歳以上の年齢層間で大きな違いは認められなかった。

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、L 100/H 12.5 mgのリスクが明らかに増大する傾向は示されていない。75歳以上の高齢者については、臨床試験で得られた情報は限られているものの、その範囲では、新たな安全性上の問題は示唆されていない。添付文書（案）において、L 50/H 12.5 mgと同様に高齢者を慎重投与に設定しており、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、高齢者に対する注意喚起は妥当なものと判断する。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、以下のように考える。①ロサルタンカリウム及び HCTZ の各単剤は降圧剤としての投与経験が国内外で蓄積され、併用薬や長期投与に関する情報も含め、安全性プロファイルが広く知られている薬剤であること、②提出された試験成績から、L 50/H 12.5mg と比較して、L 100/H 12.5 mg で新たに生じる安全性の懸念は見出されていないこと、③各単剤成分を、併用としてではなく配合剤として投与した際の安全性情報は、プレミネント配合錠の特定使用成績調査で収集されており、当該調査は既に終了していることを考慮すると、プレミネント配合錠の現行の添付文書の注意喚起を引き続き行い、当該注意喚起のもとで使用されれば、安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、現時点ではL 100/H 12.5 mg の安全性に関する情報を収集するための使用成績調査を改めて行う必要性はないと判断した。L 100/H 12.5 mg の製造販売後の使用実態下における情報については、自発報告等により情報収集し、必要に応じて対応することが妥当と判断する。

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）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、L 100/H 12.5 mg の有効性は示され、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。L 100/H 12.5 mg は、L 100 mg 又はL 50/H 12.5 mg で効果不十分な場合の選

択肢を提供できるという点で、臨床的意義があると考ええる。

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、L 100/H 12.5 mg を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] プレミメント配合錠 HD
[一 般 名] ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 29 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. 臨床的位置付け並びに用法・用量について

ロサルタンカリウム 100 mg（以下、「L 100 mg」）で血圧コントロール不十分な高血圧症患者を対象とした 352 試験の成績から、L 100 mg の降圧効果に対する L 100/H 12.5 mg（ロサルタンカリウム 100 mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有する配合剤、以下同様）の降圧効果の優越性は示されているとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、L 50/H 12.5 mg と L 100/H 12.5 mg との比較については、専門委員より、拡張期血圧（以下、「DBP」）及び収縮期血圧（以下、「SBP」）の変化量による評価では、L 50/H 12.5 mg と L 100/H 12.5 mg との間に有意差は認められていないものの、副次評価項目である SBP の降圧有効率等も加味すると、L 100/H 12.5 mg に L 50/H 12.5 mg を上回る降圧効果は期待できるとの意見が出された。

以上の専門委員の意見に加え、機構は、351 試験において、8 週時の SBP 変化量では L 100/H 12.5 mg が L 50/H 12.5 mg を上回っていたこと、DBP の降圧有効率は 2～8 週時のいずれにおいても L 100/H 12.5 mg が L 50/H 12.5 mg を上回っていたこと（表 7 参照）、並びに非盲検ではあるものの L 50/H 12.5 mg から L 100/H 12.5 mg に切替えられた 8 週以降に DBP 及び SBP いずれも更なる低下が認められたことから、既に L 50/H 12.5 mg 及び L 100 mg が使用されている本邦の臨床現場に、L 100/H 12.5 mg を提供することは妥当であり、申請者が示した「用法・用量」及び「用量・用量に関連する使用上の注意」も妥当であると判断した。

2. 安全性について

低血圧関連の有害事象、電解質異常、血清尿酸値上昇、腎機能障害患者における投与、及び高齢者における投与について、臨床試験成績において、L 50/H 12.5 mg との比較では L 100/H 12.5 mg によるリスクの増大は示唆されておらず、いずれの事象や患者層に関しても既承認の L 50/H 12.5 mg の添付文書で既に十分に注意喚起されていることから、L 100/H 12.5 mg の追加承認に際し、現時点で新たな注意喚起の必要はないものとした機構の判断は、専門委員に支持された。

3. その他

本剤の承認にあわせ、既承認のプレミネット配合錠（L 50/H 12.5 mg）の販売名を「プレミネット配合錠 LD」と変更し、用法・用量も L 50/H 12.5 mg と L 100/ H 12.5 mg をあわせた記載に変更する予定である。

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
10	13	転帰は後遺症ありであった。	転帰は「後遺症ありで回復」であった。
18	39-40	351 試験と 352 試験の併合の L 100/H 12.5 mg 群で	351 試験の 100/12.5→100/12.5 群と 50/12.5→100/12.5 群を併合した群で

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。

[効能・効果] 高血圧症

[用法・用量] 成人には 1 日 1 回 1 錠（ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして 50 mg/12.5 mg 又は 100 mg/12.5 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。

（プレミネット配合錠 HD の追加に伴い、既承認のプレミネット配合錠から下線部を変更する）