第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.6.1 緒言
文書作成日：	15 December 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　緒　言 3

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 緒 言

テルミサルタンはアンジオテンシン II 受容体遮断薬で，アンジオテンシン II タイプ 1 受容体に選択的に結合し，同受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内へのカルシウムイオンの流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

ヒドロクロロチアジドはチアジド系の利尿剤であり，降圧及び利尿効果をあらわす。利尿作用は腎遠位曲尿細管からの Na^+-Cl^-共輸送の阻害に基づき，腎からの Na^+，Cl^-，水の排泄が増加することによる。降圧作用は初期には循環血液量の減少により，長期には末梢血管の拡張によりあらわれると考えられている。

これら 3 剤の薬理学的作用機序は異なっていることから，3 剤配合により降圧効果の増強及び高血圧患者における服薬コンプライアンスの向上と服薬遵守（アドヒアランス）の改善が期待される。

本配合剤の推奨臨床用法用量は，成人に 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 mg/12.5 mg）の経口投与である。

Boehringer Ingelheim

第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.6.2 薬理試験の概要文
文書作成日：	28 September 2016

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. まとめ 4
2. 効力を裏付ける試験 5
2.1 単剤の薬効薬理 5
2.1.1 テルミサルタン 5
2.1.2 アムロジピン 5
2.1.3 HCTZ 5
2.2 2 剤併用の薬効薬理 6
2.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用 6
2.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用 7
2.2.3 アムロジピンと HCTZ 併用 7
2.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の薬効薬理 8
3. 副次的薬理試験 9
4. 安全性薬理試験 10
4.1 単剤の安全性薬理 10
4.1.1 テルミサルタン 10
4.1.2 アムロジピン 10
4.1.3 HCTZ 10
4.2 2 剤併用の安全性薬理 10
4.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用 10
4.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用 10
4.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の安全性薬理 11
5. 薬力学的薬物相互作用 12
6. 考察及び結論 13
7. 図表 14

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体遮断薬
AT_1	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II 受容体タイプ 1
Ca^{++}	Calcium ion	カルシウムイオン
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
SHR	spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. まとめ

テルミサルタンは主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1（AT_1） 受容体において，生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II と特異的に拮抗し，その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内へ Ca^{++}の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。一方，ヒドロクロロチアジド（HCTZ）は腎遠位曲尿細管からの Na^+-Cl^-共輸送の阻害に基づき，腎からの Na^+，Cl^-及び水の排泄が増加することにより，降圧及び利尿効果をあらわす。このように 3 剤は異なる作用機序によって降圧作用を示し，また各薬剤の薬理学的標的部位も異なっている。

本配合剤は各成分のいずれも単剤で承認されている効能・効果，用法・用量の範囲内であり，それぞれ単剤の非臨床薬理試験成績並びに 2 剤併用時の非臨床薬理試験成績も報告されている。3 剤併用時の非臨床薬理試験は行っていないが，3 剤は異なる作用機序によって降圧効果を示しており，さらに 3 剤併用においても薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられることから，単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて 3 剤併用投与時の降圧作用は増強されることが示唆される。また，テルミサルタンと HCTZ 各単剤で実施された一般薬理・安全性薬理試験で共通の所見がなく，アムロジピンは既承認品目であり生命維持に関わる器官に対する安全性の懸念は認められていない。さらにはテルミサルタン，HCTZ，アムロジピン各単剤で実施された反復投与毒性試験で共通の毒性標的臓器がみられていないこと，テルミサルタンと HCTZ，あるいはテルミサルタンとアムロジピンの併用投与による反復投与毒性試験において，単剤投与した場合と比べて新たな毒性所見がみられていないことを考え合わせると，3 剤併用投与時の非臨床薬理試験を実施しなくてもヒトにおける安全性薬理学的な懸念はないものと考えられた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 効力を裏付ける試験

2.1 単剤の薬効薬理

2.1.1 テルミサルタン

テルミサルタンはアンジオテンシン II 受容体遮断薬（ARB） で，AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

血漿中レニン濃度による分類からそれぞれ高レニン，正常レニン及び低レニン型高血圧とされる腎血管性高血圧ラット，高血圧自然発症ラット（SHR），トランスジェニックラットに対して，テルミサルタンは経口投与により顕著な降圧作用を示し，連続投与による作用の減弱及び投薬終了によるリバウンド現象を示さなかった。また，レニンーアンジオテンシン系を亢進させたナトリウム欠乏カニクイザルに対してもテルミサルタンは用量依存的な降圧作用を示し，血漿レニン濃度及び動物種に依存することなく降圧作用を発現した。SHR 及びトランスジェニックラットの血圧に対する作用において，テルミサルタンはエナラプリル及びロサルタンよりも低用量から降圧作用を示し，その作用は持続的であった。SHR を用いた作用の持続性に関する検討において，テルミサルタンの降圧作用の持続はカンデサルタンと同等であった。高用量のテルミサルタンは，正常血圧動物に対して一過性の降圧作用を示したが，高血圧動物に対する降圧作用に比べ弱かった。［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］

2.1.2 アムロジピン

アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内へのカルシウムイオン（Ca^{++}）の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

アムロジピンは各種実験的高血圧動物（SHR，デオキシコルチコステロンアセテート（Deoxycorticosterone Acetate：DOCA）高血圧ラット，腎性高血圧ラット及びイヌ）においてニフェジピンと同等又はそれ以上の降圧作用を示し，その作用発現は緩徐で作用持続が長かった。心拍数は降圧作用を示す用量（ラット 3 mg/kg，イヌ 0.3 mg/kg，経口）ではほとんど影響はみられず，高用量で増加を示したが，この心拍数増加作用はニフェジピンより明らかに弱かった［CTD 4.3-19_R14-5209］。アムロジピンを連続経口投与しても降圧作用に耐性の発現はみられなかった。また，脳卒中易発症高血圧ラットに 79 週間及び Dahl 食塩感受性（Dahl salt-sensitive：Dahl-S）ラットに 10 週間連続投与した試験で延命効果が認められた［CTD 4.3-17_R14-5205，CTD 4.3-18_R14-5206］。

SHR での試験では，アムロジピンの降圧効果の程度はニフェジピンの約 1.2 倍，ベラパミルの約 4 倍，ジルチアゼムの約 9 倍強力であり，ニカルジピンよりやや弱かった。また，いずれの薬物よりも作用発現は緩徐で，かつ持続的であった［CTD 4.3-19_R14-5209］。

2.1.3 HCTZ

HCTZ はチアジド系の利尿剤であり，降圧及び利尿効果をあらわす。利尿作用は腎遠位曲尿細管からの Na^+-Cl^-共輸送の阻害に基づき，腎からの Na^+，Cl^-，水の排泄が増加することによる。降

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

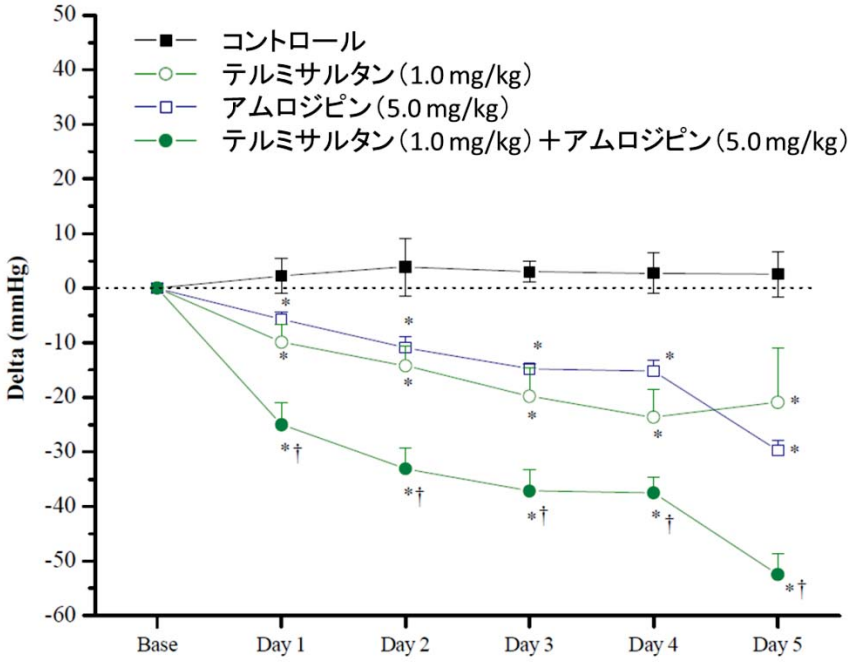
圧作用は初期には循環血液量の減少により，長期には末梢血管の拡張によりあらわれると考えられている。医療現場においても広く患者に使用され，その降圧効果は実証されている［CTD 4.3-20_R14-5324］

2.2 2 剤併用の薬効薬理

2.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用

テルミサルタンは ARB で，AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。一方，アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内への Ca^{++} の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現することから，両薬剤の作用部位は異なっている。

SHR において，それぞれ単独で同程度の血圧低下作用（約 25 mmHg）を示すテルミサルタン（1 mg/kg）並びにアムロジピン（5 mg/kg）を併用投与したところ，それぞれの単独投与に比べて，強い血圧低下作用（約 50 mmHg）が得られた（図 2.2.1: 1）。このように，テルミサルタンとアムロジピンの併用では，単剤投与に比較して上乗せの降圧効果がみられた。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部］



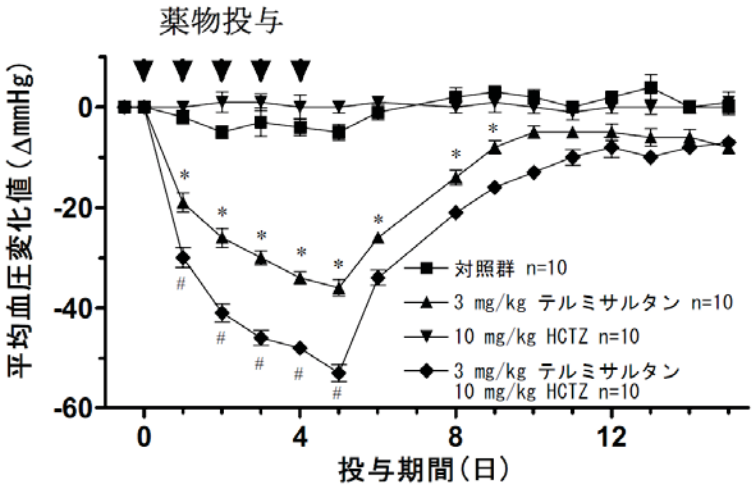
Delta：平均血圧変化量
N=5（平均 ± S.D.）
*p<0.05 vs コントロール； †p<0.05 vs テルミサルタン若しくはアムロジピン

図 2.2.1: 1 SHR の血圧に対するテルミサルタンとアムロジピンの単独並びに併用投与による作用

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用

覚醒下の雄性 SHR を用いて，3 mg/kg のテルミサルタン，10 mg/kg の HCTZ あるいはその両方を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果，3 mg/kg のテルミサルタン単独経口投与は投与 5 日目に 36 mmHg の最大降圧作用を示した。HCTZ の単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが，テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用は明らかに増強し，最大降圧作用は 53 mmHg であった（図 2.2.2: 1）。以上のように，テルミサルタンと HCTZ の併用により，単剤投与に比較して上乗せの降圧効果（相乗効果）がみられた。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］



平均値 ± S.E.，N=10
対照群に対して，＊：p<0.05（Dunnett の検定）
3 mg/kg テルミサルタン投与群に対して，＃：p<0.05（Tukey-Kramer の検定）

図 2.2.2: 1 SHR の血圧に対するテルミサルタンと HCTZ との単独並びに併用投与による作用

2.2.3 アムロジピンと HCTZ 併用

アムロジピンと HCTZ 併用時の薬理学的作用を検討した非臨床試験に関する成績又は公表論文はないが，カルシウム拮抗薬と HCTZ の併用療法は，有効性の観点から有用な組み合わせであると考えられており，「高血圧治療ガイドライン 2014」において，2 剤併用療法の 1 つとして推奨されている［CTD 4.3-21_R14-5395］。また HCTZ と，アムロジピンと同じジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であるニトレンジピンを併用した非臨床薬理試験においても，SHR において降圧作用の増強がみられることが明らかとなっている。これらのことから，アムロジピンと HCTZ の併用投与でも単剤投与に比較して，上乗せ効果がみられることが考えられる［CTD 4.3-16_R14-5194］。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の薬効薬理

3 剤併用時における非臨床薬理試験は行っていないが，上記に述べたように単剤投与に比較して 2 剤併用においては上乗せの効果を示すこと，また少なくとも 1 剤が他の薬剤の効果を減弱させるような薬力学的な相互作用はないことが明らかとなっている。ARB であるテルミサルタンは AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を惹起する。カルシウム拮抗剤であるアムロジピンは，血管の細胞膜の電位依存性カルシウムチャネルに選択的に結合し, 細胞内の Ca^{++} の流入を抑制することにより, 血管を弛緩させ, 降圧作用を発現する。HCTZ はチアジド系利尿剤で，初期には循環血液量の減少により，長期には末梢血管の拡張により降圧作用を示すことが知られている。以上のように，3 剤は異なる作用機序によって降圧作用を示しており，さらに，3 剤併用においても薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。以上のことから，3 剤併用投与時の降圧作用は，単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて降圧作用の増強が得られることが示唆される。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 副次的薬理試験

各単剤とも既承認資料のため省略

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 安全性薬理試験

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用による安全性薬理試験は実施していないが，既存のデータに基づき 3 剤併用時の安全性薬理について考察した。

4.1 単剤の安全性薬理

4.1.1 テルミサルタン

テルミサルタンは 1000 mg/kg（経口）の用量でマウスの一般症状に対して作用を示さなかった。中枢神経系の各種試験においても作用を示さなかった。呼吸及び心電図に対しては作用を示さなかったが，ウサギの血圧に対しては 0.1 mg/kg（静脈内）の用量から有意な降圧作用を示し，下腿動脈血流量に対しては 1 mg/kg（静脈内）から有意な増加作用を示した。テルミサルタンはマウスの小腸輸送能に対して作用を示さなかった。モルモット回腸においてアセチルコリン，ヒスタミン及び塩化バリウムによる用量反応曲線に対しては作用を示さなかったが，10 μM の濃度でセロトニンによる収縮を抑制した。イヌの腎機能に対して 1 mg/kg（経口）の用量からナトリウム利尿作用によると考えられる尿量及びナトリウム排泄量の増加が観察された。［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］

4.1.2 アムロジピン

生命維持に関わる器官系に対する安全性の懸念は認められていない。

4.1.3 HCTZ

HCTZ はイヌに 9 mg/kg で静脈内投与した際に動脈血圧を変化させず，ネコ心潅流モデルにおいて 10 μg/mL で心への直接作用を惹起しなかった。HCTZ はイヌとモルモットの血圧と心拍数に作用はなく，モルモットの摘出心房*及びウサギ摘出心臓に対してそれぞれ 3 mM，0.1 mg の高濃度で心収縮抑制作用を示した。300 又は 1000 mg/kg などの高用量の HCTZ を経口投与しても，呼吸と中枢神経系に対して問題となる影響がないことが示された。［CTD 4.3-23_R15-5284， CTD 4.3-24_R15-5274，CTD 4.3-25_R15-5291，CTD 4.3-26_R15-3024］

*：新薬承認情報提供時に誤記修正した。（修正前：モルモット，修正後：モルモットの摘出心房）

4.2 2 剤併用の安全性薬理

4.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用

試験を実施しなかった。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部］

4.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用

テルミサルタンと HCTZ 併用時の心筋活動電位に対する作用を，摘出イヌプルキンエ線維を用いて検討した。テルミサルタンは 1 μM 及び 3 μM の濃度ではいずれの活動電位パラメータに対しても，正常（60 ppm）及び低（12 ppm）頻度刺激下で有意な変動を示さなかった。テルミサルタンは 10 μM 以上の濃度では活動電位持続時間を延長したが，この作用は HCTZ（1 μM 及び 3 μM）との併用により増強されることはなかった。この濃度はテルミサルタン/HCTZ 配合剤の最高治療

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

用量の有効薬物濃度のそれぞれ約 700 倍/約 70 倍の濃度であった。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］

4.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の安全性薬理

本配合剤はいずれも既に単剤として承認されている効能・効果，用法・用量の範囲内での組み合わせであることに加えて，本配合剤に含まれるテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の薬理作用機序がそれぞれの薬剤で異なっていること，テルミサルタンと HCTZ 各単剤で実施された一般薬理・安全性薬理試験で共通の所見がないこと，アムロジピンは生命維持に関わる器官に対する安全性の懸念は認められていないこと，テルミサルタンと HCTZ の併用投与による安全性薬理試験で臨床における安全性を懸念させる所見はみられないことが明らかになっている。また，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の各単剤で実施された反復投与毒性試験で共通の毒性標的臓器がみられていないこと，テルミサルタンと HCTZ，あるいはテルミサルタンとアムロジピンの併用投与による反復投与毒性試験において，単剤投与した場合と比べて新たな毒性所見がみられていないこと，さらにこれら 3 剤間には薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性が極めて低いことを考え合わせると，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用投与時の安全性薬理試験を実施しなくてもその評価は可能と考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 薬力学的薬物相互作用

試験を実施しなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 考察及び結論

テルミサルタン，アムロジピン並びに HCTZ の 3 剤を併用投与した場合の非臨床薬理試験は行っていないが，単剤投与と比較して 2 剤併用においては上乗せの効果を示すこと，また 1 剤が他の薬剤の効果を減弱させるような薬力学的な相互作用はないことが明らかとなっている。また，3 剤は異なる薬理作用機序によって降圧作用を示しており，さらに，3 剤併用において薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また「高血圧治療ガイドライン 2014」では 2 剤の併用で降圧目標に達しない場合は，さらなる降圧効果を期待して 3 剤を併用することが推奨されており［CTD 4.3-21_R14-5395］，さらに M. Maladkar らの臨床研究でも，テルミサルタン 40 mg/アムロジピン 5 mg/HCTZ12.5 mg 配合剤投与は，テルミサルタン 40 mg/HCTZ12.5 mg 配合剤に比べて降圧効果が大きいことが示されている［CTD 4.3-22_P12-12403］。以上のことから，3 剤併用投与時の降圧作用は，単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて増強することが示唆される。

本配合剤はいずれも既に承認されている効能・効果，用法・用量の範囲内での組み合わせであることに加えて，テルミサルタンと HCTZ 各単剤で実施された一般薬理・安全性薬理試験で共通の所見変化がないこと，アムロジピンは生命維持に関わる器官に対する安全性の懸念は認められていないこと，テルミサルタンと HCTZ の併用投与による安全性薬理試験で臨床における安全性を懸念させる所見はみられないこと，さらに 3 剤併用において薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆されている。これらのことから 3 剤併用投与時の安全性薬理試験を実施しなくても，ヒトに 3 剤を併用したときの安全性薬理学的な懸念はないものと結論付けられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 図表

本文中に記載。

第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.6.3 薬理試験概要表
文書作成日：	16 December 2015

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1. 薬理試験：一覧表 3
2. 効力を裏付ける試験 4
3. 副次的薬理試験 5
4. 安全性薬理試験 6
5. 薬力学的薬物相互作用試験 7

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 薬理試験：一覧表

該当資料なし。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 効力を裏付ける試験

該当資料なし。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 副次的薬理試験

該当資料なし。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 安全性薬理試験

該当資料なし。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。