

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミカトリオ配合錠
[一 般 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
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 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。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 4 月 12 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] ミカトリオ配合錠
[一 般 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
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ 80 mg、5 mg 及び 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 (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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、低血圧関連の有害事象、腎機能障害患者及び高齢者（特に 75 歳以上）における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

高血圧症

[用法及び用量]

成人には 1 日 1 回 1 錠(テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 2 月 10 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ミカトリオ配合錠
- [一般名] 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
- [申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 7 月 31 日
- [剤形・含量] 1 錠中にテルミサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドとして、それぞれ 80 mg、5 mg 及び 12.5 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能又は効果] 高血圧症
- [申請時の用法及び用量] 成人には 1 日 1 回 1 錠 (テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/5 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....12
8. 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.....25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....25

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACB-disamide	4-amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide	4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド
ACE	Angiotensin I -converting enzyme	アンジオテンシン I 変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Amlodipine	アムロジピン
AMLB	Amlodipine besilate	アムロジピンベシル酸塩

ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-tz}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable data point	投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{τ, ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state over the time dosing interval τ	定常状態における投与間隔 τ での血漿中濃度-時間曲線下面積
A5 mg カプセル	—	AML 2.5 mg 錠 2 錠を充填したカプセル剤
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCB	Calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CI	Confidence interval	信頼区間
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	C _{max} at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameters	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	—
FASEX	FAS in the extension period	—
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCTZ	Hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
H12.5 mg 錠	—	HCTZ 12.5 mg を含有する錠剤
JSH2014	—	高血圧治療ガイドライン 2014, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	—
MF	—	原薬等登録原簿
PTP	Press through package	—
PTP/AI 包装品	—	PTP 包装した製剤をアルミニウム袋に乾燥剤とともに充填し、加熱封着したもの
QbD	Quality by design	—
RA	Renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TEL	Telmisartan	テルミサルタン
T40/A5 mg 錠	—	TEL 40 mg 及び AML 5 mg を含有する錠剤
T40/H12.5 mg 錠	—	TEL 40 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する錠剤
T40/A5/H12.5 mg	—	TEL 40 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg の併用
T40/A5/H12.5 mg 錠	—	TEL 40 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する錠剤

T80/A5 mg	—	TEL 80 mg 及び AML 5 mg の併用
T80/A5 mg 錠	—	TEL 80 mg 及び AML 5 mg を含有する錠剤
T80/A5/H12.5 mg	—	TEL 80 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg の併用
T80/A5/H12.5 mg 錠	—	TEL 80 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する錠剤
T80/A5 mg 錠＋ H12.5 mg 錠	—	T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠の併用
T80/H12.5 mg	—	TEL 80 mg 及び HCTZ 12.5 mg の併用
T80/H12.5 mg 錠	—	TEL 80 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有する錠剤
T80/H12.5 mg 錠＋ A5 mg カプセル	—	T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセルの併用
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ミカトリオ配合錠

ンニトール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[] の [] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 及び [] の [] 工程、混合・造粒・乾燥工程、整粒工程、最終混合工程、打錠工程、フィルムコーティング工程、包装工程により製造される。

[] [] 工程、[] 及び [] の [] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程及び [] 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。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ CQA として、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[] を特定
- ・ 初期リスク評価に基づく CMA 及び CPP の特定
- ・ 製剤処方及び製造工程のリスク評価
- ・ 重要工程の特定及び重要工程が製剤の品質特性に及ぼす影響の検討
- ・ 管理戦略の設定と管理戦略適用後のリスク評価

2.2.3 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（HPLC、UV-VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 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	25℃	60%RH	PTP+Al ^a 、又は瓶 ^b	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン及びアルミニウム箔からなる多層フィルムを用いた PTP シートを 乾燥剤（[]）とともにアルミニウム袋に入れたもの

b：乾燥剤（[]）を添付したプラスチックキャップで施栓した褐色ガラス瓶

「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に従い、安定性試験成績を評価した結果、製剤の有効期間は、PTP 包装し乾燥剤（[]）とともにアルミニウム袋に入れて室温保存するとき 36 カ月、褐色ガラス瓶に充填し乾燥剤（[]）を添付したプラスチックキャップで施栓して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の安定性及び開封後の取扱いについて

申請者は、製剤の安定性について以下のように説明した。製剤の 24 カ月までの長期保存試験において、いずれの分解生成物の増加量も規格の範囲内であったが、PTP/AI 包装品に比較して瓶包装品では HCTZ の分解生成物である ACB-disamide の増加量により大きなばらつきが認められた。長期保存試験成績に基づき、各分解生成物の含量の経時推移に関する回帰分析を実施した結果、PTP/AI 包装品については良好な一次直線への回帰が認められ、36 カ月時点においても規格の範囲内であることが推定された。一方、瓶包装品については、ACB-disamide の含量推移について良好な一次直線への回帰が認められず、現時点までに得られた安定性試験結果から 36 カ月までの有効期間の外挿を行うことは困難であると判断した。ACB-disamide はヒトでの代謝物でもあり、規格値 (■%以下) レベルの含量での安全性には問題がないと考えられることも踏まえ、瓶包装品及び PTP/AI 包装品の有効期間は、室温保存するとき、それぞれ 24 カ月及び 36 カ月と設定した。なお、苛酷試験成績より ACB-disamide は湿度依存的に生成することが示されていること、アルミニウム袋による二次包装を施していない PTP 包装品と乾燥剤を添付していない瓶包装品の安定性を比較した結果では乾燥剤を添付していない瓶包装品の方が ACB-disamide の増加が抑えられたことを踏まえると、瓶包装品は PTP/AI 包装品に比べて外気の透過性が高く、二次包装のアルミニウム袋が PTP/AI 包装品の安定性に寄与している可能性があると考ええる。

機構は、安定性試験成績及び申請者の説明を踏まえ、開封後の製剤の取扱いについて注意喚起する必要があるか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。添付文書の「取扱い上の注意」の項にて、PTP/AI 包装品のアルミニウム袋開封後は多湿を避けて保存すること、瓶包装品は蓋を閉めた状態で保存すること、また分包後は吸湿して軟化・含量低下することがあるため、高温・多湿を避け遮光して保存することを注意喚起する。なお、開封後の製剤の安定性試験を現在実施中であり、当該試験結果に基づき必要な場合には、本剤の処方後患者が服用するまでの間、適切な品質が担保されるよう、取扱いについて医療機関等に個別に情報提供又は注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。ACB-disamide がヒトにおける HCTZ の代謝物であることも考慮すると、製剤における ACB-disamide の規格値は安全性に関しては懸念がないとの申請者の説明は妥当であり、安定性試験成績を踏まえると、申請者の設定した瓶包装品及び PTP/AI 包装品の有効期間は適切であると判断する。また、製剤の苛酷試験により湿度依存的に ACB-disamide の生成量が増加することが示唆されていることを考慮すると、開封後の製剤の取扱いについて注意喚起することは必要であり、瓶包装品又は PTP/AI 包装品のアルミニウム袋を開封した場合、及び分包した場合の取扱いについて、現在までに得られている試験結果に基づく、申請者の提案する注意喚起は妥当と判断でき、現在実施中の開封後安定性試験の結果をもとに、必要に応じて追加の情報提供や注意喚起を実施するとの申請者の方針も適切と判断する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の申請にあたり、効力を裏付ける試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。TEL と AML の配合剤である「ミカムロ配合錠 AP」及び TEL の単剤である「ミカルディスカプセル」の承認申請時に実施した薬理試験において、TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分の併用時に単独投与を上回る降圧効果を示すこと、及び少なくとも各薬物が他の薬物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、AML と同じジヒドロピリジン系 CCB であるニトレンジピンと HCTZ を併用した非臨床薬理試験において、各薬物の単独投与を上回る降圧作用がみられることが明らかとなっていること (Acta Pharmacol Sin 2006; 27: 1575-1579) 等も考慮すると、AML と HCTZ の併用投与でも単独投与を上回る降圧効果が認められるものと考えられる。なお、これまでに実施された薬物相互作用試験等の結果から、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分の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る (「6.4 国内薬物相互作用試験」の項参照)。JSH2014 では、2 剤の降圧薬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作用機序の異なる 3 剤を併用することが推奨されており、海外の臨床研究では、T40/A5/H12.5 mg 錠の投与により、T40/H12.5 mg 錠を投与したときに比べて大きな降圧効果が得られることが報告されている (Open J Intern Med 2012; 2: 67-71)。さらに、TEL と AML 及び HCTZ はいずれも異なる作用機序によって降圧作用を示すことも考慮すると、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分の併用投与時の降圧作用は、単独投与あるいは TEL、AML、HCTZ から 2 種類の組合せで併用投与した場合の降圧作用より大きいと考えられる。以上より、効力を裏付ける試験を新たに実施せずとも、本剤の薬理学的な観点での効力の評価は可能と判断した。

機構は、本剤の申請にあたり安全性薬理試験を実施しなかった理由について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤に含まれる TEL、AML 及び HCTZ の作用機序はそれぞれ異なっており、各成分の用量は各単剤における既承認用法・用量の範囲内である。TEL、AML 及び HCTZ の各成分で実施された一般薬理試験及び安全性薬理試験では共通の所見は認められておらず、臨床における安全性を懸念させるような所見も認められなかった (「ミカルディスカプセル」承認時資料、応用薬理 1973; 7: 231-244、基礎と臨床 1982; 16: 144-152、基礎と臨床 1982; 16: 284-300、基礎と臨床 1982; 16: 273-283、Toxicol Appl Pharmacol 1959; 1: 333-349)。また、各成分単独、及び TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分の併用で実施された反復投与毒性試験からは、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分を併用投与したときに新たな毒性が惹起される可能性はないと考える (「5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。さらに、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分間で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 (「6.4 国内薬物相互作用試験」の項参照) も考慮すると、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分の併用投与による安全性薬理試験を実施せずとも、本剤の薬理学的な観点での安全性の評価は可能と判断した。

機構は、以下のように考える。TEL、AML 及び HCTZ のそれぞれ単独又は 2 成分併用時の降圧効果と、3 成分併用時の降圧効果が比較できる非臨床薬理試験成績は示されていないが、各成分の作用機序が異なること、「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」並びに「ミカムロ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」

の承認申請にあたって実施された TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分併用での薬理試験、並びに TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分を併用投与した臨床研究の成績（Open J Intern Med 2012; 2: 67-71）から、各成分単独又は 2 成分併用時と比べて 3 成分併用時により大きな降圧効果が期待できる。また、各成分単独、及び TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分併用時の薬理試験及び毒性試験から、安全性上問題となるような薬理作用が 3 成分の併用により発現する懸念は示されておらず、臨床での 3 成分併用投与の経験においても、特に問題は生じていない。以上より、既存の情報から本剤の薬理学的特性は評価可能であり、薬理学的な観点からは、2 成分併用と比べて 3 成分の併用による降圧効果が大きくなることが期待でき、大きな安全性上の懸念も想定されないものと判断できる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の申請にあたり、新たな非臨床薬物動態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。TEL 及び AML 併用時の薬物動態については、血漿タンパク結合、代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の可能性に関する *in vitro* 試験での検討結果や、各成分の単独投与時と併用投与時の薬物動態を比較するための臨床試験が実施され、併用による薬物動態への影響は小さいことが示されている（「ミカムロ配合錠 AP」承認時資料）。TEL 及び HCTZ 併用時の薬物動態についても、*in vitro* での代謝試験の結果や各成分の単独投与時と併用投与時の薬物動態を比較するための臨床試験の結果から、併用による薬物動態への影響は小さいことが示されている（「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」承認時資料）。AML 及び HCTZ 併用時の薬物動態について、両成分の代謝及び排泄経路は異なっており、各成分の併用投与時の薬物動態を検討した臨床試験においても、併用による薬物動態への影響はほとんど認められなかったことが報告されている（J Clin Pharmacol. 2011; 51: 933-42）。以上を踏まえ、TEL と AML、TEL と HCTZ 及び AML と HCTZ を併用したときに薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低いと考え、新たに TEL、AML 及び HCTZ を併用する非臨床薬物動態試験を実施せずとも、3 成分併用投与時における各有効成分の薬物動態は評価可能と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、TEL、AML 及び HCTZ の 3 成分を併用投与したときと、それらの各成分を単独投与又は 2 成分を併用投与したときとで、TEL、AML 及び HCTZ の薬物動態は大きく異ならないと判断でき、新たな薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いと判断できる。以上を踏まえ、3 成分を併用投与する非臨床薬物動態試験を実施しなくとも、併用時の各有効成分の薬物動態は推定可能であり、いずれも単独投与時と大きく異ならないものと判断した。なお、3 成分併用投与時の薬物動態学的相互作用については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項において引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の申請にあたり新たな毒性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。各有効成分単独で実施された反復投与毒性試験では、多くの所見が各薬剤の薬理作用に起因するもの、又は CCB や利尿剤のクラス効果と考えられ、共通の毒性標的臓器も認められなかった（「ミカルディスカプセル」及び「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」承認時資料、Pharmacometrics 1991; 42: 177-187）。また、TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分併用投与による反復投与毒性試験では、単成分投与した場合と比べて新たな毒性所見は認められなかった（「ミカムロ配合錠 AP」及び「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」承認時資料）。なお、AML 又は HCTZ 各成分を用いたラットの毒性試験において、共通の所見として BUN の軽度増加が認められたが、クレアチニンの変動は認められず、また、腎障害を示す病理組織学的所見も観察されなかったことから、この BUN の変動は毒性を示唆するものではなく、利尿作用に起因する血液濃縮の結果と考えられ、さらに両成分の消失径路も異なることから、AML 及び HCTZ の併用により毒性学的な懸念が増強する可能性は低いと考えた。以上より、TEL、AML 及び HCTZ を併用投与したときに新たな毒性が惹起されることはないと考えた。さらに、TEL、AML 及び HCTZ 間には薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低いこと（「6.4 国内薬物相互作用試験」の項参照）も考慮すると、これら 3 成分を併用投与した場合でも各成分で認められている毒性所見が増強される可能性は低いと考える。また、非臨床試験に関する成績又は公表資料に基づく、TEL、AML 又は HCTZ のいずれにも遺伝毒性又は発がん性はみられていない。以上のことから、3 成分併用による毒性試験を実施せずとも本剤の毒性評価は可能であり、新たな毒性が認められる可能性は低いものと判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の承認申請にあたり、3 成分併用による毒性試験は実施されていないが、各有効成分の単剤及び TEL と AML 又は HCTZ の 2 成分の配合剤の承認申請にあたって実施された毒性試験成績からは、毒性標的器官の類似は示唆されていないこと、また AML 及び HCTZ の併用によって毒性学的な懸念が増悪する可能性も低いと考えられることから、3 成分併用による毒性試験を実施しなくても既存の試験成績を基に 3 成分併用時の毒性評価は可能であり、新たな毒性は認められないと判断できる。さらに、臨床での十分な各成分の併用投与経験があり、その成績を踏まえても、改めて非臨床試験を実施して 3 成分併用による毒性発現について検討する必要はないものと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第 I 相試験（1348.3 試験、1348.4 試験及び 1348.5 試験）では、申請製剤である T80/A5/H12.5 mg 錠が用いられた。第 III 相試験のうち、1348.1 試験では、T80/A5 mg 錠と H12.5 mg 錠が、1348.2 試験では、T80/H12.5 mg 錠と A5 mg カプセルが用いられ、用いられた錠剤は全て既承認製剤と同一である。なお、AML 2.5 mg 錠 2 錠と A5 mg カプセルについては、溶出挙動の評価により BE が示されている。各成分の血漿中濃度は、HPLC-タンデム質量分析法により測定され、定量下限は、TEL、AML 及び HCTZ でそれぞれ 0.500 ng/mL、0.0500 ng/mL 及び 1.00 ng/mL であった。

6.2 BE

6.2.1 T80/A5/H12.5 mg 錠と T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠の BE 試験（1348.3 試験、CTD 5.3.1.2-01）

日本人健康成人男性 72 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー法により T80/A5/H12.5 mg 錠又は T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠が空腹時に単回経口投与された（休薬期間：14 日間以上）。なお、2 例の被験者

について、試験途中で脱落又は治験実施計画書の規定により、一部又はすべての薬物動態パラメータが解析から除外された。T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠併用投与時に対する T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の各成分の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比 [90%CI] は、TEL で 1.038 [0.970, 1.110] 及び 1.020 [0.989, 1.051]、AML で 1.001 [0.985, 1.017] 及び 0.995 [0.981, 1.009]、HCTZ で 1.102 [1.069, 1.135] 及び 1.043 [1.025, 1.061] であった。

6.2.2 T80/A5/H12.5 mg 錠と T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセルの BE 試験 (1348.4 試験、CTD 5.3.1.2-02)

日本人健康成人男性 72 例を対象に、2 群 4 期クロスオーバー法により T80/A5/H12.5 mg 錠又は T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセルが空腹時に単回経口投与された (休薬期間: 14 日間以上)。

T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル併用投与時に対する T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の各成分の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比 [90%CI] は、TEL で 0.958 [0.889, 1.032] 及び 0.992 [0.961, 1.024]、AML で 1.014 [0.997, 1.031] 及び 1.014 [0.998, 1.030]、HCTZ で 1.018 [0.985, 1.052] 及び 1.003 [0.983, 1.024] であった。

6.3 食事の影響試験 (1348.4 試験、CTD 5.3.1.2-02)

日本人健康成人男性 36 例を対象に、T80/A5/H12.5 mg 錠が空腹時又は食後に単回経口投与され、各成分の薬物動態に対する食事の影響が検討された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比 [90%CI] は、TEL で 0.302 [0.250, 0.364] 及び 0.637 [0.590, 0.687]、AML で 0.982 [0.946, 1.020] 及び 0.997 [0.971, 1.025]、HCTZ で 0.797 [0.750, 0.847] 及び 0.897 [0.858, 0.937] であった。

6.4 国内薬物相互作用試験 (1348.5 試験、CTD 5.3.3.4-01)

日本人健康成人男性 36 例を対象に、6 群 3 期クロスオーバー試験により、T80/A5/H12.5 mg 錠、T80/A5 mg 錠又は T80/H12.5 mg 錠が 1 日 1 回 10 日間空腹時に反復投与された (休薬期間: 12 日間)。なお、2 例の被験者について、試験途中で脱落により、一部の薬物動態パラメータが解析から除外された。T80/A5 mg 錠投与時に対する T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の各成分の定常状態 (投与 10 日目) における $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、TEL で 1.149 [0.982, 1.343] 及び 1.020 [0.969, 1.074]、AML で 1.040 [1.010, 1.070] 及び 1.025 [1.002, 1.049] であった。T80/H12.5 mg 錠投与時に対する T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の各成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、TEL で 1.084 [0.931, 1.262] 及び 0.975 [0.904, 1.052]、HCTZ で 1.054 [0.992, 1.118] 及び 1.034 [0.987, 1.083] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 BE について

機構は、申請製剤と「ミカムロ配合錠 BP」及び H12.5 mg 錠の併用時、又は申請製剤と「ミコンビ配合錠 BP」及び A5 mg カプセル併用時の BE、並びに各有効成分それぞれの単剤を併用したときの BE について、以下のように考える。1348.3 試験及び 1348.4 試験において、申請製剤と各製剤併用時の BE は示されていると判断できる。また、「ミカムロ配合錠 BP」及び「ミコンビ配合錠 BP」について、各配合錠とその有効成分単剤の併用との BE は示されていることから (「ミカムロ配合錠 BP」並びに「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」承認時資料)、申請製剤と 3 成分それぞれの併用は生物学的に同等で

あると判断できる。

6.R.2 食事の影響について

機構は、申請製剤の薬物動態に対する食事の影響について、以下のように考える。申請製剤投与時の TEL の血漿中濃度は、空腹時投与に比べて食後投与で明らかに低かったが、その影響の程度は既承認の TEL を含有する製剤（「ミカルディスカプセル」、「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」並びに「ミカムロ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」）での食事の影響と大きく変わらず（各製剤の承認時資料）、本剤の添付文書（案）でも、これらの製剤と同様に、服用時期を一定にするよう注意喚起されている。既承認製剤において、食事の影響に起因する問題は生じていないと考えられることから、当該注意喚起に基づき適正に使用されれば、TEL の薬物動態に及ぼす食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断できる。また、HCTZ については、申請製剤を食後投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は空腹時投与時と比べてやや低いものの、その差は大きくなく、既承認の「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」と同程度であり、既承認製剤において、食事の影響に起因する問題は生じていないと考えられることから、食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。なお、AML については、薬物動態に対する食事の影響は認められないと判断する。

6.R.3 国内薬物相互作用試験について

1348.5 試験において、T80/A5/H12.5 mg 錠を反復投与したときの TEL の $C_{max, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、T80/A5 mg 錠投与時と比較して 1.149 [0.982, 1.343]、T80/H12.5 mg 錠投与時と比較して 1.084 [0.931, 1.262] であり、90%CI の上限が BE の基準の上限値を超えており、この理由について、申請者は、個体内変動が大きかったためと説明している。機構は、TEL 80 mg を含有する既承認の 2 成分配合剤を服用していた患者が申請製剤に切り替えた際に、血中 TEL 濃度が急激に上昇して、臨床上問題となる懸念がないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1348.5 試験における T80/A5 mg 錠投与時又は T80/H12.5 mg 錠投与時に対する T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の TEL の $C_{max, ss}$ について、幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでいること、 $C_{max, ss}$ の test/reference（申請製剤/2 成分配合剤）の比が非常に大きい被験者は、T80/A5 mg 錠又は T80/H12.5 mg 錠についてそれぞれ 1 例のみ（T80/A5 mg 錠に対して 4.00、T80/H12.5 mg 錠に対して 4.16、以下同順）であり、その他の被験者ではそれぞれ 0.46~2.71（33 例）、0.40~2.46（35 例）と TEL の $C_{max, ss}$ の変動幅は均等に分布していること、及び *in vitro* 試験及び臨床試験の結果からも各単剤間で薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられることから、2 成分配合剤を服用していた患者が申請製剤に切り替えた際に TEL の血中濃度が急激に上昇する可能性は低いと考える。また、1348.5 試験での T80/A5/H12.5 mg 錠投与時の安全性について、T80/A5 mg 錠又は T80/H12.5 mg 錠投与時と異ならず、臨床上問題となる所見は認められなかった。

第Ⅲ相試験（1348.1 試験及び 1348.2 試験）では、2 成分併用から 3 成分併用に切り替えた T80/A5/H12.5 mg 錠投与群において、投与後 4 週間以内に有害事象を発現した患者の割合は 18.4%（40/217 例）であり、2 成分併用を継続した T80/H12.5 mg 錠群及び T80/A5 mg 錠群での割合（それぞれ 15.6%（10/64 例）及び 13.1%（21/160 例））と同程度であった。また、T80/A5/H12.5 mg 錠群で認められた有害事象について、低血圧に関連する有害事象は全て軽度であり、治験薬の投与中止に至った低血圧関連の有害事象は低血圧 1 例が認められたが、投与中止後に回復し、意識消失を発現した症例については、投与前より起立性低血圧を有している症例であった。第Ⅲ相試験では、TEL を含有する製剤の添付文書に記載されて

いる重大な副作用（低血圧、血管浮腫、高カリウム血症、腎機能障害、ショック、肝機能障害、低血糖、アナフィラキシー、間質性肺炎及び横紋筋融解症）に該当する事象は T80/A5/H12.5 mg 錠群で認められておらず、T80/A5/H12.5 mg 錠に切り替えることによる TEL に関連する明らかなリスク上昇は認められていない。

以上を踏まえ、2成分の配合剤から本剤に切り替えた場合に血中の TEL 濃度が急激に上昇する可能性は低いと考えられること、及び高血圧患者を対象とした第Ⅲ相試験において、2成分併用から3成分の併用に切り替えたときに安全性上問題となる所見は認められなかったことから、当該切替えに際して安全性上の問題が発現する可能性は低いと判断する。

機構は、申請者の説明を考慮すると、2成分配合剤を服用していた患者に本剤を投与した際に TEL の血中濃度が上昇する患者が認められる頻度は高くなく、1348.5 試験において2成分投与時と比較して3成分投与時に TEL の血中濃度の上昇が認められた被験者において、治験薬との因果関係がある安全性上の問題は認められなかったこと、高血圧患者を対象とした臨床試験においても2成分から3成分への切替えにより TEL に関連する明らかなリスク上昇は認められていないことを考慮すると、TEL の血中濃度が上昇した場合であっても、その変動が原因となって安全性上問題となる可能性は低いと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験3試験、第Ⅲ相試験2試験の計5試験の成績が提出された（BE及び薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概要」参照）。

7.1 第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）

7.1.1 BE 試験（1348.3 試験、CTD 5.3.1.2-01、実施期間 年 月～ 月）

T80/A5/H12.5 mg 錠と T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠の BE を検証する目的で、日本人健康成人男性 72 例を対象に、T80/A5/H12.5 mg 錠、又は T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠を空腹時に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 4 期反復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：14 日間以上、目標症例数：72 例）。

登録された 72 例に治験薬が投与され、全例が Treated set とされ、安全性の解析対象集団とされた。なお、1 例は T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠のみ 1 回服用し、2 例が同意撤回により中止した。

有害事象は、T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 4.2%（3/71 例）、T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠投与時 2.8%（2/72 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの投与時に複数例認められた有害事象は、ALT 増加（T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 BE 及び食事の影響試験（1348.4 試験、CTD 5.3.1.2-02、実施期間 年 月～ 月）

T80/A5/H12.5 mg 錠と T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセルの BE、T80/A5/H12.5 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 72 例を対象に、T80/A5/H12.5 mg 錠、又は T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセルを空腹時に単回経口投与し、投与順序群 1 では第 5 期に T80/A5/H12.5 mg 錠を食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 4 期反復クロスオーバー試験（BE 試験）及び 1 群 2 期

投与順序固定試験（食事の影響試験）が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上、目標症例数：72 例）。

登録された 72 例に治験薬が投与され、全例が Treated set であり、安全性の解析対象集団とされた。なお、1 例が同意撤回により第 1 期の治験薬（T80/H12.5 mg 及び A5 mg カプセル）投与後に試験を中止した。

有害事象は、T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 22.5%（16/71 例）、T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル投与時 13.9%（10/72 例）に認められ、いずれかの投与時に複数例に認められた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（Treated set）

	T80/A5/H12.5 mg 錠 (71 例)	T80/H12.5 mg 錠 + A5 mg カプセル (72 例)
頭痛	9.9 (7)	5.6 (4)
起立性低血圧	5.6 (4)	2.8 (2)
鼻咽頭炎	2.8 (2)	1.4 (1)
失神寸前の状態	1.4 (1)	2.8 (2)

%（例数）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 15.5%（11/71 例）、T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル投与時 8.3%（6/72 例）に認められ、いずれかの投与時に複数例認められた有害事象は、頭痛（T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 7 例、T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル投与時 3 例、以下同順）、起立性低血圧（4 例、2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.3 薬物相互作用試験（1348.5 試験、CTD 5.3.3.4-01、実施期間■■■年■月～■■月）

TEL、AML 及び HCTZ 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 36 例に T80/A5/H12.5 mg 錠、T80/H12.5 mg 錠及び T80/A5 mg 錠を空腹時経口投与する無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：36 例）。

登録された 36 例に治験薬が投与され、全例が Treated set であり、安全性の解析対象集団とされた。なお、2 例が第 1 期及び第 2 期を完了し、第 3 期の開始前に有害事象により治験を中止した。

有害事象は、T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 13.9%（5/36 例）、T80/H12.5 mg 錠投与時 8.3%（3/36 例）、T80/A5 mg 錠投与時 5.9%（2/34 例）に認められ、いずれかの投与時に複数例認められた有害事象は ALT 増加（T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 3 例、T80/H12.5 mg 錠投与時 2 例、T80/A5 mg 錠投与時 2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 5.6%（2/36 例）、T80/H12.5 mg 錠投与時 8.3%（3/36 例）、T80/A5 mg 錠投与時 2.9%（1/34 例）に認められ、いずれかの投与時に複数例認められた有害事象は ALT 増加（T80/A5/H12.5 mg 錠投与時 2 例、T80/H12.5 mg 錠投与時 2 例、T80/A5 mg 錠投与時 1 例）のみであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は T80/A5/H12.5 mg 錠投与時に 2 例（発熱、手骨折）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 1348.1 試験 (CTD 5.3.5.1-01、実施期間 年 月～年 月)

本態性高血圧症患者を対象に、T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠の降圧効果が T80/A5 mg 錠と比較して優れていることを検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 30 施設で実施された (目標症例数：各群 150 例、計 300 例)。

6 週間の観察期に T80/A5 mg 錠が 1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検期に、T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠、又は T80/A5 mg 錠が 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者、②同意取得時に 2 剤又は 3 剤 (配合剤は各成分を 1 剤とみなす) の降圧薬で治療している患者で、試験終了時まで治験薬以外のすべての降圧薬を中止可能と医師が判断した患者、③観察期及び二重盲検期間開始時の座位 SBP が 200 mmHg 以下かつ DBP が 90 mmHg 以上 114 mmHg 以下の患者とされた。

無作為化された 309 例 (T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群 149 例、T80/A5 mg 錠群 160 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が Treated set であり、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、解析可能な二重盲検期のデータ又はベースラインのデータがなかった 2 例を除く 307 例 (147 例、160 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 6 例 (4 例、2 例) であり、主な中止理由は有害事象 (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 週時におけるトラフ時座位 DBP のベースライン (二重盲検期開始直前、以下同様) からの変化量及び副次評価項目である 8 週時のトラフ時座位 SBP のベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、DBP、SBP の変化量はともに T80/A5 mg 錠群に比べ T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群で有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$ 、薬剤と施設を固定効果、ベースライン値 (DBP あるいは SBP) を共変量とした共分散分析)。

表 3：8 週時におけるトラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	DBP		SBP	
	T80/A5 mg 錠 +H12.5 mg 錠 (147 例)	T80/A5 mg 錠 (160 例)	T80/A5 mg 錠 +H12.5 mg 錠 (147 例)	T80/A5 mg 錠 (160 例)
ベースライン ^a	96.6±5.6	95.7±5.1	142.4±12.9	142.3±12.1
8 週時 ^{a, b}	88.0±8.0	91.3±7.6	130.0±13.7	135.4±13.5
ベースラインからの 変化量 ^{c, d}	-8.4±0.5	-4.5±0.5	-12.3±0.8	-6.9±0.8
群間差 ^{c, e} [95%CI]	-3.9 [-5.3, -2.4]		-5.3 [-7.6, -3.1]	

a：平均値±標準偏差

b：8 週時の値が欠測している場合、直前の値により補完された (LOCF) が、直前の値がベースラインの場合は補完されなかった。

c：薬剤及び施設を固定効果、ベースライン値 (DBP あるいは SBP) を共変量とした共分散分析

d：最小二乗平均値±標準誤差

e：最小二乗平均値

安全性について、有害事象は、T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群 41.6% (62/149 例)、T80/A5 mg 錠群 28.1% (45/160 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象 (Treated set)

	T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠 (149 例)	T80/A5 mg 錠 (160 例)
鼻咽頭炎	6.0 (9)	5.6 (9)
高尿酸血症	5.4 (8)	0.6 (1)
血中尿酸増加	13.4 (20)	3.1 (5)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群 23.5% (35/149 例)、T80/A5 mg 錠群 3.8% (6/160 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、高尿酸血症 (T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群 8 例、T80/A5 mg 錠群 1 例、以下同順)、血中尿酸増加 (20 例、3 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、T80/A5 mg 錠+H12.5 mg 錠群で 2 例 (心房細動・頻脈、低血圧)、T80/A5 mg 錠群で 1 例 (心室性期外収縮) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 1348.2 試験 (CTD 5.3.5.1-02、実施期間 年 月～年 月)

本態性高血圧症患者を対象に T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセルの T80/H12.5 mg 錠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 17 施設で実施された (目標症例数：各群 65 例、計 130 例)。

6 週間の観察期に T80/H12.5 mg 錠が 1 日 1 回経口投与され、その後 8 週間の二重盲検期に、T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル、又は T80/H12.5 mg 錠が 1 日 1 回経口投与された。二重盲検期終了後は長期継続期 (52 週間) とされ、H80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセルが 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、①同意取得時に年齢 20 歳以上の本態性高血圧症患者、②同意取得時に 2 剤又は 3 剤 (配合剤は各成分を 1 剤とみなす) の降圧薬で治療している患者で、試験終了まで治験薬以外のすべての降圧薬の投与を中止可能と医師が判断した患者、③観察期及び二重盲検期間開始時の座位 SBP が 200 mmHg 以下かつ DBP が 90 mmHg 以上 114 mmHg 以下の患者とされた。

①二重盲検期

無作為化された 132 例 (T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群 68 例、T80/H12.5 mg 錠群 64 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が Treated set であり、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、解析可能な二重盲検期のデータがなかった 1 例を除く 131 例 (67 例、64 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 6 例 (3 例、3 例) であり、主な中止理由は有害事象 (1 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 8 週時におけるトラフ時座位 DBP のベースライン (二重盲検期開始直前、以下同様) からの変化量及び副次評価項目である 8 週時のトラフ時座位 SBP のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであり、DBP、SBP の変化量はともに T80/H12.5 mg 錠群に比べ T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群で有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$ 、薬剤と施設を固定効果、ベースライン値 (DBP あるいは SBP) を共変量とした共分散分析)。

表 5 : 8 週時におけるトラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量 (mmHg) (FAS)

	DBP		SBP	
	T80/H12.5 mg 錠 + A5 mg カプセル (67 例)	T80/H12.5 mg 錠 (64 例)	T80/H12.5 mg 錠 + A5 mg カプセル (67 例)	T80/H12.5 mg 錠 (64 例)
ベースライン ^a	97.5±6.3	96.7±5.6	145.4±13.8	141.5±10.3
8 週時 ^{a, b}	88.7±7.4	95.4±8.9	134.3±14.3	139.9±14.9
ベースラインからの 変化量 ^{c, d}	-8.8±0.8	-1.3±0.8	-10.6±1.4	-2.1±1.5
群間差 ^{c, e} [95%CI]	-7.5 [-9.7, -5.3]		-8.6 [-12.7, -4.5]	

a : 平均値±標準偏差

b : 8 週時の値が欠測の場合、直前の値により補完された (LOCF) が、直前の値がベースラインの場合は補完されなかった。

c : 薬剤及び施設を固定効果、ベースライン値 (DBP あるいは SBP) を共変量とした共分散分析

d : 最小二乗平均値±標準誤差

e : 最小二乗平均値

安全性について、有害事象は、T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群 25.0% (17/68 例)、T80/H12.5 mg 錠群 29.7% (19/64 例) に認められ、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は、鼻咽喉炎 (T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群 6 例、T80/H12.5 mg 錠群 6 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群 1.5% (1/68 例)、T80/H12.5 mg 錠群 1.6% (1/64 例) に認められ、意識消失 (T80/H12.5 mg 錠+A5 mg カプセル群 1 例)、血中尿酸増加 (T80/H12.5 mg 錠群 1 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、T80/H12.5 mg 錠群で 2 例 (高血圧、頸動脈狭窄・網膜動脈閉塞・ラクナ梗塞) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

②長期継続期

二重盲検期を完了した 126 例全例が長期継続期に移行し、FASEX とされ、長期有効性の主要な解析対象集団とされた。また、長期継続期の安全性に関する集計も同一集団が用いられた。中止例は 7 例であり、主な中止理由は有害事象 3 例であった。

有効性について、長期継続期におけるトラフ時座位 DBP 及び SBP のベースラインからの変化量の推移は、表 6 のとおりであった。

表 6 : 長期継続期におけるトラフ時座位 DBP 及び SBP の
ベースラインからの変化量の推移 (mmHg) (FASEX、LOCF)

二重盲検期の群	DBP		SBP	
	T80/H12.5 mg 錠 + A5 mg カプセル (65 例)	T80/H12.5 mg 錠 (61 例)	T80/H12.5 mg 錠 + A5 mg カプセル (65 例)	T80/H12.5 mg 錠 (61 例)
ベースライン	97.7±6.3	96.8±5.6	145.5±14.0	141.3±10.5
8 週時 (二重盲検期終了時)	-8.9±6.3	-1.3±6.3	-11.2±11.4	-1.7±12.0
32 週時	-13.7±8.7	-13.8±8.2	-17.5±13.3	-17.1±10.1
60 週時	-11.1±8.3	-10.4±7.6	-14.2±15.1	-14.6±12.0

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 69.0% (87/126 例) に認められ、5% 以上に認められた有害事象は、鼻咽

頭炎（39例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3.2%（4/126例）に認められ、高尿酸血症が1.6%（2/126例）、浮動性めまい、低血圧・起立性低血圧が0.8%（1/126例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は4例（深部静脈血栓症・肺塞栓症、血胸・肋骨骨折・脊椎骨折、ラクナ梗塞、大腸ポリープ）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3例（血圧上昇、肺塞栓症、血胸・肋骨骨折・脊椎骨折）認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。本剤はARBであるTEL、CCBであるAML及びサイアザイド系利尿薬であるHCTZを有効成分として含有する配合剤であり、各成分単独あるいは2成分併用投与に比べて降圧作用を増強する。JSH2014では、異なるクラスの降圧薬の併用は降圧効果が大きく、降圧目標を達成するためには、多くの場合2又は3成分の併用が必要になるとされ、2成分で十分な効果が得られない場合、ARBあるいはACE阻害薬、CCB及び利尿薬の3種類の薬剤の併用を推奨している。処方箋データベース（XXXXXXXXXX年XXXX月）では、ARB、CCB及び利尿薬を含む治療を受けている高血圧症患者のうち、これら3種類の薬剤を併用している患者は9.3%であり、TEL、CCB及び利尿薬の3成分併用療法を受けている高血圧症患者のうち、TELとAMLを併用している患者が52%、TELとHCTZを併用している患者が47%であった。このように、TEL、HCTZ及びAMLを併用される割合は高血圧症治療薬の中で高かったことから、「ミカムロ配合錠BP」で効果不十分な患者におけるHCTZ、あるいは「ミコンビ配合錠BP」で効果不十分な患者におけるAMLの併用療法の医療上の必要性は高いと考えた。利尿薬とARBとの併用には、相加的な降圧効果の増強が得られることだけでなく、利尿薬のデメリットであるRA系の亢進、低カリウム血症、インスリン抵抗性の悪化等を抑えることが期待できる。CCBについても、ARBとの併用により、相加的な降圧効果の増強、RA系の賦活化の抑制、CCBの副作用である浮腫の軽減が期待できることから（高血圧診療のすべて、日本医師会編；2013.S262-264）、薬理的な面から適切な組合せと考えられる。さらに、配合剤とすることにより処方単純化することは、患者のアドヒアランスを向上し、血圧コントロールの改善につながると考える。

機構は、以下のように考える。サイアザイド系利尿薬、CCB及びARBの併用は、JSH2014、8th Joint National Committee（JNC8）のガイドライン（JAMA 2014; 311;507-520）、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 2013（Eur Heart J. 2013; 34:2159-219）において推奨される降圧薬併用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これらの薬剤を併用するという考え方は合理的である。申請者が主張するアドヒアランス改善への期待に関しては配合意義として十分でないが、TEL、HCTZ及びAMLは既に本邦の臨床現場で使用されており、実施された本剤の臨床試験のデザイン及び試験成績も踏まえると、2成分併用において効果が不十分な患者における3成分同時投与での効果に臨床的意義があると判断できることから、これら3成分を配合剤とすることの科学的合理性が示されている。したがって、TEL、HCTZ及びAMLの併用療法における選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はあると判断する。

7.R.2 有効性及び用法・用量について

申請者は、本剤の配合量を TEL 80 mg、HCTZ 12.5 mg 及び AML 5 mg のみとした理由について、以下のように説明した。TEL の通常用量については、承認用法・用量において「通常、成人には TEL として 40 mg を 1 日 1 回」とされており、本邦の医療環境における TEL の通常用量は 40 mg である。しかしながら、処方箋データベース（XXXXXXXXXX 年 XX 月 XX 月）によると、T40/H12.5/A5 mg よりも T80/H12.5/A5 mg の処方枚数が多かったこと、JSH2014 では慢性腎臓病や糖尿病合併高血圧症患者等で積極的な降圧を推奨していること等から、TEL、HCTZ 及び AML の配合剤の臨床的位置付けを考慮すると、TEL 80 mg を含む配合剤の汎用性が TEL 40 mg を含む配合剤よりも高いと考えた。以上の経緯より、配合用量を TEL 80 mg、HCTZ 12.5 mg 及び AML 5 mg とした上で、1348.1 試験及び 1348.2 試験を実施し、主要評価項目である投与 8 週後のトラフ時座位 DBP の降圧効果について、T80/A5 mg 錠及び H12.5 mg 錠投与の T80/A5 mg 投与に対する優越性、T80/H12.5 mg 錠及び A5 mg カプセル投与の T80/H12.5 mg 投与に対する優越性がそれぞれ示されたことから、配合量を TEL 80 mg、HCTZ 12.5 mg 及び AML 5 mg としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。T80/A5 mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした 1348.1 試験及び T80/H12.5 mg で効果不十分な高血圧症患者を対象とした 1348.2 試験では、T80/H12.5/A5 mg 群において、それぞれ 2 成分併用を継続した群を有意に上回る降圧効果が示されており、1348.2 試験の長期継続期の試験成績より、本剤の長期投与時にも降圧効果は維持され、安全性は許容可能と判断できる成績が得られている。以上の臨床試験成績を考慮し、T80/H12.5/A5 mg 錠である本剤を医療現場に提供することは可能と判断する。また、T80/H12.5/A5 mg 錠のみを申請製剤とし、他の用量の組合せを開発しなかったことについては、既承認の配合剤における配合比は、「ミカムロ配合錠」で TEL 40mg 及び AML 5 mg 又は TEL 80mg 及び AML 5 mg、「ミコンビ配合錠」で TEL 40mg 及び HCTZ 12.5 mg 又は TEL 80 mg 及び HCTZ 12.5 mg であり、TEL を高用量まで増量して必要量が安定した時点で配合剤に切り替えるのであれば合理的と考えられることから、臨床上大きな問題となる可能性は低い。高血圧症の治療においては、基本的には段階的な増量が行われるべきであり、本剤は、配合する 3 成分を配合用量で服薬して安定している患者での切替えに用いることができ、配合する 3 成分のうち 2 成分を配合用量で服薬して効果不十分な患者での切替えに用いることができる場合もあると想定されるが、本剤の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 低血圧関連の有害事象について

機構は、本剤による低血圧のリスクについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期における低血圧関連有害事象（体位性めまい、浮動性めまい、意識消失、低血圧、起立性低血圧及び回転性めまい）の発現割合は、T80/H12.5/A5 mg 群で 1.8%（4/217 例、体位性めまい、意識消失、低血圧及び起立性低血圧各 1 例）、T80/A5 mg 群で 0.6%（1/160 例、浮動性めまい）、T80/H12.5 mg 群 0.0%（0/64 例）であり、T80/H12.5/A5 mg 群では T80/A5 mg 群又は T80/H12.5 mg 群と比較して発現割合が高かったが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、意識消失を発現した 1 例（68 歳男性）は、前治療薬として「レザルタス配合錠 HD」（オルメサルタン メドキシミル 20 mg 及びアゼルニジピン 16 mg の配合剤）

を服薬しており、合併症として起立性低血圧を有していた。本剤投与開始3日後に自宅で意識消失が認められ、低血圧による可能性が高いと判断されたことから試験を中止した。転帰は回復であり、重症度は軽度で非重篤と判断された。低血圧関連の有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は当該症例のみであった。また、1348.2 試験の長期継続期に認められた低血圧関連有害事象は、浮動性めまい3例、回転性めまい、低血圧及び起立性低血圧各1例であり、いずれも軽度で治療を要することなく回復し、治験中止に至った事象は認められなかった。以上より、国内臨床試験の T80/H12.5/A5 mg 群で認められた低血圧関連の有害事象の発現割合は、通常の血圧治療における併用治療薬追加時の頻度を超えるものではないと考えられ、低血圧関連の有害事象は本剤開始時の適切な経過観察により対処可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期において、低血圧関連の有害事象の発現割合は、T80/A5 mg 群及び T80/H12.5 mg 群に比べて T80/H12.5/A5 mg 群でやや高かったが、重篤な有害事象は認められていない。また、1348.2 試験の長期継続期にみられた低血圧関連の有害事象も軽度であり、特に長期使用で低血圧関連リスクが高まることも示唆されていない。したがって、「ミカムロ配合錠 BP」及び「ミコンビ配合錠 BP」投与時と同様に、本剤投与時にも急激な血圧低下が生じる可能性があることについての注意喚起や低血圧に関連する副作用についての情報提供を参考に適正に使用されれば、本剤の臨床使用にあたって過度な降圧が臨床上の大きな問題となる可能性は低いと判断する。なお、市販後は本申請にあたって実施された臨床試験の対象よりも多様な患者における使用が想定されることから、低血圧関連の有害事象に関しては、製造販売後調査において情報収集を行うことが重要である。

7.R.3.2 各有効成分の単剤において懸念される低血圧以外の有害事象について

機構は、本剤に配合されている各有効成分で懸念される低血圧以外の有害事象について、3 成分併用時に、各成分単独使用時よりリスクが高まる可能性がないか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ARB、CCB 及び利尿薬である各有効成分の特徴的な副作用を考慮して、尿酸増加関連事象、肝機能障害及び電解質異常について検討した。臨床試験におけるこれらの有害事象の発現頻度は表 7 のとおりであった。

表 7：各有効成分で懸念される有害事象の発現頻度

	1348.1 試験、1348.2 試験 (二重盲検期)			1348.2 試験 (長期継続期)
	T80/H12.5/A5 mg (217 例)	T80/H12.5 mg (64 例)	T80/A5 mg (160 例)	T80/H12.5/A5 mg (126 例)
尿酸増加関連事象	12.9 (28)	1.6 (1)	3.8 (6)	3.2 (4)
高尿酸血症	3.7 (8)	0 (0)	0.6 (1)	1.6 (2)
痛風	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)
血中尿酸増加	9.2 (20)	1.6 (1)	3.1 (5)	0 (0)
肝機能障害	0.9 (2)	1.6 (1)	1.9 (3)	0 (0)
γ-GTP 増加	0.5 (1)	1.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)
肝機能異常	0.5 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
電解質異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

尿酸増加関連事象（高尿酸血症、痛風及び血中尿酸増加）のうち、1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重

盲検期に認められた高尿酸血症は、いずれも軽度であった。血中尿酸増加の発現割合が、T80/H12.5/A5 mg 群でT80/H12.5 mg 群又はT80/A5 mg 群よりも高かったが、その差は、1348.1 試験で認められた差(T80/H12.5/A5 mg 群 13.4%、T80/A5 mg 群 1.9%) に起因するものであった。1348.2 試験では両群とも観察期にT80/H12.5 mg 錠が投与されていたが、1348.1 試験の二重盲検期前にはHCTZが投与されていないことから、二重盲検期の開始時にHCTZの投与が開始された集団は1348.1 試験のT80/H12.5/A5 mg 群のみであり、このHCTZ投与歴の差が影響した可能性等が考えられる。なお、1348.2 試験の二重盲検期における尿酸値の変動の程度は表8のとおりであり、T80/H12.5/A5 mg 群及びT80/H12.5 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、1348.2 試験の長期継続期において、尿酸値増加関連事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

表8：1348.2 試験の二重盲検期に認められた血中尿酸値の変動

	T80/H12.5/A5 mg (65 例)	T80/H12.5 mg (64 例)
ベースラインの値 (mg/dL)	7.21±1.54	6.96±1.73
8 週時の値 (mg/dL)	6.58±1.38	6.76±1.61
変化量 (mg/dL)	-0.64±1.10	-0.20±1.24
8 mg/dL を超えた症例の割合	18.5% (12/65 例)	20.3% (13/64 例)
投与前値の 10% を超えて上昇した症例の割合	4.6% (3/65 例)	20.3% (13/64 例)
投与前値の 20% を超えて上昇した症例の割合	1.5% (1/65 例)	3.1% (2/64 例)

平均値±標準偏差

肝機能障害に関連する有害事象 (SMQ) で、肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、非感染性肝炎、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害に該当する事象) は、T80/H12.5 mg 群の 1 例に発現した中等度の γ -GTP 増加以外はいずれも軽度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。長期継続期には肝機能障害に関連する有害事象の発現は認められなかった。

電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム又はクロールの異常に関する有害事象) は、1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期及び長期継続期のいずれにおいても認められなかった。

以上より、T80/H12.5/A5 mg により T80/H12.5 mg 又は T80/A5 mg と比較して尿酸増加関連事象、肝機能障害及び電解質異常の重症度や発現頻度が上昇することはなく、各成分の単剤及び 2 成分配合剤投与時と比較して顕著に発現リスクが高まる有害事象は T80/H12.5/A5 mg 群で認められなかった。以上より、本剤についても、各成分の単剤及び「ミカムロ配合錠 BP」又は「ミコンビ配合錠 BP」の添付文書における注意喚起と同様の注意喚起を行うことで問題ないとする。

機構は、以下のように考える。尿酸値上昇に関して、1348.1 試験及び 1348.2 試験の T80/H12.5/A5 mg 群で他の群よりも尿酸値上昇に関連した有害事象の発現頻度が高かったが、ベースライン時まで HCTZ の使用がなかった集団に対して新たに HCTZ が投与されたことに起因したものと申請者の考察は理解でき、カットオフ値を用いた尿酸値の変動に関する検討からも、T80/H12.5/A5 mg 群で特にリスクが高くなることは示唆されていないと判断する。また、肝機能障害及び電解質異常に関して、臨床試験成績からは、T80/H12.5/A5 mg で T80/H12.5 mg 又は T80/A5 mg を明らかに上回るリスク及び T80/H12.5/A5 mg に特有のリスクは示唆されておらず、「ミカムロ配合錠 BP」又は「ミコンビ配合錠 BP」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の申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.3.3 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者における本剤の安全性について、臨床試験成績も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。1348.1 試験及び 1348.2 試験では、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の被験者は組み入れられなかった。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期並びに 1348.2 試験の長期継続期における腎機能別の有害事象の発現割合は、表 9 のとおりであった。

表 9：1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期並びに 1348.2 試験の長期継続期における腎機能別の有害事象発現率

	1348.1 試験、1348.2 試験（二重盲検期）			1348.2 試験 （長期継続期）
	T80/H12.5/A5 mg (217 例)	T80/H12.5 mg (64 例)	T80/A5 mg (160 例)	T80/H12.5/A5 mg (126 例)
eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 60 mL/min/1.73 m ² 未満	38.7% (12/31 例)	25.0% (3/12 例)	29.2% (7/24 例)	61.5% (16/26 例)
eGFR 60 mL/min/1.73 m ² 以上 90 mL/min/1.73 m ² 未満	36.1% (56/155 例)	31.3% (15/48 例)	28.8% (30/104 例)	70.8% (63/89 例)
eGFR 90 mL/min/1.73 m ² 以上	35.5% (11/31 例)	25.0% (1/4 例)	25.0% (8/32 例)	72.7% (8/11 例)

eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者では、T80/H12.5/A5 mg 群が T80/H12.5 mg 群、T80/A5 mg 群と比べ有害事象の発現割合が高い傾向にあったが、各群の例数にばらつきがあり、有害事象の発現割合に基づいた考察には限界がある。また、発現した有害事象はいずれも軽度であり、中等度又は高度な有害事象及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。T80/H12.5/A5 mg 群でみられた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、脂質異常症、高尿酸血症、血中尿酸増加各 2 例、意識消失 1 例であったが、これらの事象は、「ミカムロ配合錠」及び「ミコンビ配合錠」の添付文書において既に注意喚起されているものである。以上より、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満例で T80/H12.5 mg 群、T80/A5 mg 群と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇する傾向は示されていないと考える。また、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満の被験者及び eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上の被験者においては、投与群間で有害事象の発現割合に大きな違いはなく、有害事象の内訳についても「ミカムロ配合錠」及び「ミコンビ配合錠」の添付文書において既に注意喚起されている事象であった。さらに、腎機能障害の有無によらず、1348.2 試験の長期継続期においても、特に留意すべき新たな有害事象は認められなかった。

以上の成績も踏まえ、腎機能障害を有する患者において、T80/H12.5 mg 群、T80/A5 mg 群と比較して本剤投与群で明らかにリスクが上昇することはなく、腎機能障害の有無によって本剤の安全性のリスクが大きく異なることはないとする。

機構は、臨床試験において本剤の投与経験のない eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者では本剤の投与経験はないが、TEL、HCTZ 及び AML の間で薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられることから（「6.4 国内薬物相互作用試験」の項参照）、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者での本剤の薬物動態は各成分単独投与時と同様であるとする。各成分の単剤及び 2 成分配合剤の添付文書のうち、「ミコンビ配合錠」の添付文書では、無尿、血液透析中及び急性腎不全の患者を禁忌とし、程度によらず腎障害のある患者を慎重投与としており、その他の添付文書の注意喚起の内容を包含あるいは上

回っていることから、本剤の添付文書では「ミコンビ配合錠」と同様の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期の eGFR に基づく腎機能別の部分集団解析の結果、各集団の有害事象の発現割合及び内容、並びに重篤度等を考慮すると、TEL、HCTZ 及び AML を併用投与することにより、腎機能障害患者において T80/H12.5 mg 又は T80/A5 mg と比較して T80/H12.5/A5 mg で明らかにリスクが上昇することを示唆する成績や、腎機能の程度別に比較して本剤の安全性リスクが大きく異なることを示唆する成績は得られていないと判断する。ただし、いずれの配合成分についても腎機能障害のある患者は慎重投与とされており、両臨床試験でも重度の腎機能障害を有する患者は対象とされていないことから、本剤についても適切に注意喚起する必要がある。現時点では、腎機能障害患者を慎重投与とする申請者の対応は妥当と考えるが、臨床試験において得られている腎機能障害患者における情報は限定的であるため、腎機能障害患者における本剤の安全性は、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について、臨床試験成績も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期に組み入れられた被験者について、ベースライン時点における肝機能障害（定義については「7.R.3.2 各有効成分の単剤において懸念される低血圧以外の有害事象について」の項参照）の有無別の T80/H12.5/A5 mg 群における有害事象の発現割合は、肝機能障害ありで 37.0%（17/46 例）、肝機能障害なしで 36.3%（62/171 例）と同様であり、肝機能障害なしの被験者と比較して肝機能障害ありの被験者で明らかに発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。また、二重盲検期にいずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、ベースライン時点の肝機能障害の有無別患者でそれぞれ表 10 のとおりであった。肝機能障害ありの患者集団での発現割合が、T80/H12.5 mg 群及び T80/A5 mg 群と比較して T80/H12.5/A5 mg 群で明らかに高かったのは血中尿酸増加のみであったが、試験の全体成績でも同様の傾向であり、理由も同様と考えられた（「7.R.3.2 各有効成分の単剤において懸念される低血圧以外の有害事象について」の項参照）。高度の有害事象及び重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。肝機能障害の有無によらず、1348.2 試験の長期継続期において、特に留意すべき新たな有害事象は認められなかった。

表 10：ベースライン時点における肝機能障害の有無別の有害事象
(二重盲検期にいずれかの投与群で 5%以上)

	1348.1 試験、1348.2 試験 (二重盲検期)			1348.2 試験 (長期継続期)
	T80/H12.5/A5 mg	T80/H12.5 mg	T80/A5 mg	T80/H12.5/A5 mg
肝機能障害あり				
例数	46	16	29	31
全有害事象	37.0 (17)	25.0 (4)	27.6 (8)	64.5 (20)
鼻咽頭炎	13.0 (6)	0.0 (0)	13.8 (4)	29.0 (9)
慢性副鼻腔炎	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
高血圧	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)
脊柱管狭窄症	0.0 (0)	6.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中尿酸増加	15.2 (7)	0.0 (0)	3.4 (1)	0.0 (0)
肝機能障害なし				
例数	171	48	131	95
全有害事象	36.3 (62)	31.3 (15)	28.2 (37)	70.5 (67)
鼻咽頭炎	5.3 (9)	12.5 (6)	3.8 (5)	31.6 (30)
血中尿酸増加	7.6 (13)	2.1 (1)	3.1 (4)	0.0 (0)

% (例数)

これらの成績より、肝機能障害を有する患者において、T80/H12.5mg 群、T80/A5 mg 群と比較して T80/H12.5/A5 mg 群で明らかにリスクが上昇することはないと考える。本剤に含有される TEL は 80 mg であり、TEL 単剤で規定されている肝機能障害のある患者での最大投与量 (40 mg) を超えているが、上述の臨床試験成績等を踏まえて、禁忌としては TEL 単剤の添付文書と同様に「胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者」とすることとした。

機構は、以下のように考える。1348.1 試験及び 1348.2 試験では、T80/H12.5 mg 又は T80/A5 mg と比較して T80/H12.5/A5 mg で有害事象の発現率が高かったが、肝機能障害の有無別での検討結果を考慮しても、2 成分投与時と比較して本剤投与で明らかに上昇するリスクは認められていないことから、T80/H12.5/A5 mg について既承認の TEL を含む 2 成分配合剤と同様の注意喚起を行うことが妥当である。TEL の単剤及び 2 成分配合剤において、既に「肝障害のある患者」では TEL の上限用量が 40 mg とされていること、本剤における TEL の含有量は 80 mg の 1 用量のみであることから、肝機能障害を有する患者は本剤の適用対象としないことが適切と考えるが、TEL の単剤及び 2 成分配合剤での注意喚起の記載理由も踏まえた適切な注意喚起の内容については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.5 高齢者への投与について

機構は、本剤を高齢者に投与した際の安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期における年齢別の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、表 11 のとおりであった。75 歳以上の症例数が少なく考察に限界があるが、高齢者で明らかに発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

表 11：1348.1 試験及び 1348.2 試験の二重盲検期における年齢別の有害事象発現率

	T80/H12.5/A5 mg			T80/H12.5 mg			T80/A5 mg		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
例数	183	30	4	56	8	0	134	21	5
有害事象	35.5 (65)	36.7 (11)	75.0 (3)	26.8 (15)	50.0 (4)	0 (0)	28.4 (38)	33.3 (7)	0 (0)
投与中止に 至った有害事象	0.5 (1)	3.3 (1)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、高齢者において、T80/H12.5 mg 及び T80/A5 mg 投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇することは示唆されておらず、非高齢者と同様に、2 成分配合剤投与時と比較して本剤投与時の安全性が大きく異なることはないと考えられる。ただし、高齢者では一般的に過度の降圧は好ましくないとされていることから、各成分の単剤と同様に慎重投与と設定し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績からは、65 歳以上 75 歳未満の高齢者において、65 歳未満の非高齢者に比べて、本剤により、T80/H12.5 mg 又は T80/A5 mg と比較して明らかにリスクが増大する傾向は示唆されていない。本剤の添付文書（案）においては、「ミコンビ配合錠」及び「ミカムロ配合錠」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妥当である。なお、高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）に対する本剤の投与経験は少ないことから、高齢者における本剤の安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下での長期使用に関する安全性及び有効性に関する情報の収集、並びに適正使用情報の把握を主な目的として、観察期間を 52 週間とした目標症例数 1000 例の特定使用成績調査を実施する。なお、「ミカルディス錠」、「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」及び「ミカムロ配合錠 AP」の製造販売後調査でみられた「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」の副作用発現率は 0.3% 以上であり、1000 例を収集することでこれらの副作用について検出が可能である。また、「ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP」及び「ミカムロ配合錠 AP」の特定使用成績調査では、腎機能障害を有する患者についてそれぞれ 8.8% (126 例)、9.6% (107 例)、75 歳以上の高齢者についてそれぞれ 36.8% (525 例)、29.9% (332 例) の症例が収集されたことから、本剤の特定使用成績調査において 1000 例を収集することで、腎機能障害患者を少なくとも 72 例、75 歳以上の高齢者を少なくとも 271 例収集できると予測しており、これらの患者での安全性情報を適切に評価できると考える。

機構は、以下のように考える。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、腎機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上）の成績は限られていることから、これらの患者集団を含め、本剤長期投与時の安全性について製造販売後調査で情報収集する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の高血圧症に対する有効性は、本剤の有効成分のうち2成分を有効成分とする既承認の配合剤を上回り、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、TEL 80 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。本剤は、高血圧症治療薬の選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

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 28 年 4 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	ミカトリオ配合錠
[一 般 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
[申 請 者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 31 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の配合意義について

サイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド（以下、「HCTZ」）、カルシウムチャネル拮抗薬（以下、「CCB」）であるアムロジピン（以下、「AML」）及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）であるテルミサルタン（以下、「TEL」）の 3 成分を配合剤とすることに科学的合理性が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。

1.2 本剤の対象患者について

1348.1 試験及び 1348.2 試験の成績を考慮すると、TEL 80 mg、AML 5 mg 及び HCTZ 12.5 mg を含有するミカトリオ配合錠（以下、「本剤」）を医療現場に提供することは可能とした機構の判断、及び、本剤は、配合する 3 成分を本剤の配合用量で併用し安定している患者での切替え、あるいは TEL 80 mg を含む 2 成分を本剤の配合用量で併用して効果不十分な患者での切替えに用いることができるとした機構の判断について議論がなされた。専門委員より、これらの臨床試験では座位拡張期血圧（以下、「DBP」）については下限が選択基準として設定されているが、座位収縮期血圧（以下、「SBP」）の下限は設定されていなかったことから、実臨床で本剤の投与が必要となる患者層における本剤の降圧効果が適切に評価されていない可能性があるとの意見、及び本剤の配合用量は既承認製剤の配合用量の組合せであり、本剤の開発段階で他の用量を組み合わせた場合の降圧効果等について臨床試験で検討がなされていないことを考慮すると、配合する 2 成分を配合用量で服薬して効果不十分な患者での本剤への切替えについては慎重に判断するべきとの意見が出された。一方で、専門委員より、本剤の配合成分は高血圧治療ガイドライン 2014 でも推奨されている組合せであり、医療現場では 2 成分で十分な降圧効果が得られない場合、3 成分目の薬剤を併用することについて検討されるため、本剤も選択肢の一つになり得ると考えられること等から、機構の判断は妥当であるとの意見が出された。

これらの意見について、機構は、以下のように説明した。両臨床試験における座位 SBP のカットオフ値を用いた検討から、本剤はベースライン時の DBP 及び SBP が高値の患者において降圧効果を示すと判断できる。また、2 成分が配合された既承認の降圧薬（ミカムロ配合錠、ミコンビ配合錠等）では、添

付文書において、配合する 1 成分を配合用量で服薬していても効果不十分な患者についても 2 成分配合剤への切替えが検討可能とされ、医療現場においてもそのような切替えがなされているが、臨床上大きな問題は特段生じていないことから、本剤についても同様に、配合されている成分及び用量での 3 成分併用からの切替えのみならず、2 成分を併用していても効果不十分な患者において本剤への切替えが検討されることが想定される。1348.1 試験及び 1348.2 試験における対象患者及びその試験成績を考慮すると、TEL 80 mg を含む 2 成分を配合用量で併用していても効果不十分な患者については、添付文書の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意等にしたがって適正に使用されれば、本剤への切替えが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。なお、医療現場において本剤が適切な患者に適正に使用されるように情報提供を行うことが重要であり、製造販売後調査では血圧値、前治療薬、低血圧関連の有害事象等に関する情報収集を行い、その結果に応じて適切な対応を行うことが必要と判断した。以上の機構の説明を踏まえ、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、専門協議での議論を考慮し、医療従事者向け資材を作成して本剤の投与対象となる患者について適切に情報提供すること、製造販売後調査において血圧値、前治療薬、低血圧関連の有害事象等に関する情報を収集することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.3 安全性について

臨床試験において、本剤投与時に各有効成分の単剤及び 2 成分配合剤投与時と比較して特にリスクが高くなることは示唆されていないことを考慮すると、本剤では、低血圧関連の有害事象、各成分の単剤において懸念される低血圧以外の有害事象、腎機能障害患者への投与等について、各有効成分の単剤及び 2 成分配合剤で行われているのと同様の注意喚起を行うことが適切であるとした機構の判断について、専門委員に支持された。また、TEL の単剤及び TEL を含む 2 成分配合剤において、肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A 及び B) を対象とした薬物動態の試験成績に基づき「肝障害のある患者」では TEL の上限用量が 40 mg とされていることを踏まえると、本剤における TEL の含有量は 80 mg のみの固定用量であることから、本剤では「肝障害のある患者」は禁忌に相当するとした機構の判断についても、専門委員に支持された。さらに、臨床試験における検討及び得られている情報は限定的であることから、低血圧関連の有害事象、腎機能障害患者及び 75 歳以上の高齢者における本剤の安全性は製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があるとした機構の判断についても、専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、本剤の「肝障害のある患者」への投与は禁忌とすること、製造販売後調査において、特に低血圧関連の有害事象、腎機能障害患者及び 75 歳以上の高齢者における本剤の安全性に関する情報を収集することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 製造販売後調査等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 14 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 12：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・血管浮腫 ・高カリウム血症 ・低ナトリウム血症 ・腎機能障害 ・ショック、失神、意識消失 ・劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 ・妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 ・低血糖 ・アナフィラキシー ・再生不良性貧血、溶血性貧血 ・間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症 ・無顆粒球症、血小板減少、白血球減少 ・房室ブロック ・横紋筋融解症 ・急性近視、閉塞隅角緑内障 ・壊死性血管炎 ・全身性エリテマトーデスの悪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者 ・高齢者（75歳以上）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期投与時の有効性 		

表 13：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査に基づく情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

表 14：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	高血圧症患者
観察期間	本剤投与開始後 52 週間
予定症例数	安全性評価対象として 1000 例
主な調査項目	低血圧、腎機能障害、肝機能障害に関連する有害事象、服薬状況等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.1-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）

治験依頼者

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であるが、明らかに新規性が高いとまではいえないことから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。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。

[効能又は効果]

高血圧症

[用法及び用量]

成人には1日1回1錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドとして80 mg/5 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上