

再審査報告書

平成 25 年 5 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミカルデイスカプセル 20mg* ② ミカルデイスカプセル 40mg* ③ <u>ミカルデイス錠 20mg</u> ④ <u>ミカルデイス錠 40mg</u> ⑤ <u>ミカルデイス錠 80mg</u>
有効成分名	テルミサルタン
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認の 効能・効果	高血圧症
承認の 用法・用量	<u>通常、成人にはテルミサルタンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 20mg から投与を開始し漸次増量する。</u> <u>なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 80mg までとする。</u>
承認年月日	①② 平成 14 年 10 月 8 日 ③④ <u>平成 16 年 8 月 27 日</u> ⑤ 平成 22 年 6 月 9 日
再審査期間	①② 6 年 ③④ <u>①②の残余期間（平成 16 年 8 月 27 日～平成 22 年 10 月 7 日）**</u> ⑤ <u>③④の残余期間（平成 22 年 6 月 9 日～平成 22 年 10 月 7 日）</u>
備 考	*ミカルデイスカプセル 20mg、同カプセル 40mg は平成 18 年 11 月 30 日付で承認整理された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査終了日は平成 22 年 10 月 7 日とされた。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用に関する特別調査）は、テルミサルタン（以下、「本薬」という。）の使用実態下において長期使用例での安全性を確認することを目的として、標準的な観察期間を 1 年間、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 15 年 9 月から平成 18 年 9 月までに中央登録方式にて実施され、国内 2,044 施設から 6,176 例が収集された。

また、特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）は、本薬の使用実態下における、脳・心血管イベントの発現頻度等を把握すること、調査期間中の血圧値、脳・心血管イベント等の発現に影響を与えられ考えられる要因を検討すること、及び長期使用時の副作用の発現状況を把握することを目的として、標準的な観察期間を 3 年間、調査予定症例数を 15,000 例とし、平成 18 年 4 月から平成 22 年 3 月までに中央登録方式にて実施され、国内 3,308 施設から 20,994 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する特別調査）の概要

2-1 安全性

収集された 6,176 例から、243 例（投与中止症例（来院なし又は中止理由が未記載で服薬の有無が確認できない）155 例、登録違反症例 86 例及び未投与症例 2 例）を除外した 5,933 例が安全性集計対象症例とされた。なお、投与中止症例のうち本薬の投与が確認できた症例は解析対象とした。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 6.4%（380/5,933 例）であり、承認時までの長期投与試験 2 試験（各試験の投与期間は 52 週及び 56 週）の計 123 例における副作用発

現率 35.8% (44/123 例) より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査 1.6% (93 例、内訳：血中クレアチンホスホキナーゼ増加 17 件、血中クレアチニン増加 16 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 12 件等)、神経系障害 1.1% (68 例、内訳：浮動性めまい 34 件、頭痛 13 件等)、代謝及び栄養障害 0.7% (42 例、内訳：高尿酸血症 22 件等) であった。その他、多く発現した副作用は、肝機能異常 25 件、貧血 21 件、動悸 14 件、腎機能障害 12 件であった。なお、安全性集計対象除外症例 243 例のうち、未投与症例を除いた 241 例において、副作用は 6 例 8 件 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加、不快気分、眼脂、視力障害、肝機能異常、低血圧、食欲減退及び異常感各 1 件) に認められ、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由 (本態性高血圧症 (軽症～中等症)、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症、その他)、罹病期間、重症度 (WHO/ISH 高血圧病期分類)、合併症の有無及び種類、過敏性素因の有無、既往歴の有無、併用薬の有無及び種類、本薬投与開始直前の高血圧治療薬の有無、1 日平均投与量、総投与量、使用期間、服薬時期 (食前、食後、食前・食後、就寝前)、併用降圧薬の種類が検討された。その結果、年齢、使用理由、合併症 (全体、糖尿病性腎症、腎機能障害、脂質異常症又は高脂血症、高尿酸血症) の有無、過敏性素因の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、本薬投与開始直前の高血圧治療薬の有無、1 日平均投与量、総投与量及び使用期間で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、65 歳以上の患者 7.2% (231/3,214 例) が 65 歳未満の患者 5.5% (149/2,715 例) に比べて高かった (詳細については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。

使用理由別の副作用発現率は、腎障害を伴う高血圧症の患者 13.6% (35/257 例) が本態性高血圧症 (軽症～中等症) の患者 5.9% (314/5,281 例) 及び重症高血圧症の患者 7.8% (30/384 例) に比べて高かった。腎障害を伴う高血圧症の患者において多く認められた副作用は、腎機能障害及び血中クレアチニン増加各 5 件であり、いずれも非重篤であった。腎機能障害患者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な腎障害のある患者」を記載し注意喚起を図っていることから、現時点で特に対応の必要はないと考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 7.3% (314/4,292 例) が合併症「無」の患者 4.1% (66/1,606 例) に比べて高かった。また、合併症の種類別では、糖尿病性腎症合併「有」の患者 13.2% (14/106 例) が糖尿病性腎症合併「無」の患者 6.3% (366/5,789 例) に比べて高かった。糖尿病性腎症合併「有」の患者で多く認められた副作用は、血中クレアチニン増加 5 件及び血中尿素増加 4 件であり、合併症である糖尿病性腎症の自然経過によって発現した可能性が考えられた。脂質異常症又は高脂血症合併「有」の患者 7.7% (163/2,113 例) が脂質異常症又は高脂血症合併「無」の患者 5.7% (217/3,783 例) に比べて高かった。脂質異常症又は高脂血症合併「有」の患者で多く認められた副作用は、神経系障害や臨床検査に分類される副作用であったが、特異的に発現した副作用はなく、臨床的に意義のある違いは認められないと考えられた。高尿酸血症合併「有」の患者 10.5% (65/621 例) が高尿酸血症合併「無」の患者 6.0% (315/5,274 例) に比べて高かった。高尿酸血症合併「有」の患者で多く認められた副作用は、腎機能障害 6 件、高尿酸血症 5 件及び肝機能異常 5 件 (うち 3 件が腎機能障害合併「有」) であり、合併症である高尿酸血症の自然経過によって発現した可能性が考えられた。なお、腎機能障害の有無別の結果等については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述する。

過敏性素因の有無別の副作用発現率は、過敏性素因「有」の患者 17.7% (25/141 例) が過敏性素因「無」の患者 6.2% (352/5,720 例) に比べて高かった。過敏性素因「有」の患者で多く認められた副作用は、皮膚及び皮下組織障害に分類される副作用であり、過敏性素因が関与していることが考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者 8.5% (125/1,465 例) が既往歴「無」の患者 5.7% (249/4,347 例) に比べて高かった。既往歴「有」の患者において多く発現した副作用は浮動性めまい 12 件であったが、既往歴との関連性は不明であった。浮動性めまいについては、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に「めまい」を記載し注意喚起を図っていることから、現時点で特に対応の必要はないと考えられた。

併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者 6.9% (318/4,619 例) が併用薬「無」の患者 4.7% (62/1,314 例) に比べて高かった。併用薬「有」の患者では、併用薬数が多いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められたため、治療に多剤併用が必要な患者の状態等が原因である可能性が考えられた。

本薬投与開始直前の高血圧治療薬の有無別の副作用発現率は、高血圧治療薬「有」の患者 7.3% (209/2,877 例) が高血圧治療薬「無」の患者 5.6% (168/2,978 例) に比べて高かった。高血圧治療薬「有」の患者において特徴的に発現した副作用はなく、臨床的に意義のある違いは認められないと考えられた。

1 日平均投与量別の副作用発現率は、1 日平均投与量の低い (20mg 以下) 患者 9.0% (96/1,068 例) が 1 日平均投与量の高い (60mg 超) 患者 4.0% (6/151 例) に比べて高かった。一般的に副作用の発現した症例においては、投与中止もしくは増量をしない場合が多いため低用量の副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。

総投与量別の副作用発現率は、総投与量の少ない (1,200mg 以下) 患者 26.1% (91/348 例) が総投与量の多い (14,600mg 超) 患者 3.5% (126/3,556 例) に比べて高かった。また、使用期間別の副作用発現率は、使用期間の短い (1 日以上 30 日以下) 患者 28.8% (83/288 例) が使用期間の長い (366 日以上) 患者 3.7% (163/4,365 例) に比べて高い傾向にあった。総投与量と使用期間別の副作用発現頻度に関連性が認められ、少ない総投与量、短い使用期間で副作用発現率が高くなる傾向が認められたことから、副作用発現による投与中止を反映している可能性が高いことが推察された。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性集計対象症例から、610 例 (適応外使用症例 6 例 (ストレス症状、IgA 腎症、膜性腎症、甲状腺機能亢進症、ミクログルブミン尿及び未記載各 1 例)、血圧のコントロール状況が判定不能又は未記載であった症例 452 例、服薬状況より服薬が不十分であった症例 253 例、データの信頼性に欠ける症例 3 例; 除外理由の重複あり) を除いた 5,323 例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、本薬投与中の血圧の推移及び本薬以外の降圧療法の変更も考慮し、担当医師により投与開始 12 ヶ月後の血圧コントロール状況が「良好」「ほぼ良好」「不良」「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。なお、12 ヶ月後の有効性評価がない症例のうち、投与期間が 60 日以上 3 ヶ

月未満の中止症例については、3ヵ月後の有効性評価を使用した。「良好」又は「ほぼ良好」と判定された症例を有効とした場合の有効症例率（以下、「有効率」という。）は 89.2%（4,749/5,323 例）であった。

承認時までの臨床試験における有効性評価は、「「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成元年3月31日付薬審1第8号）」に準拠し、表1の基準に基づき4段階5区分で有効性が評価された。承認時までの長期投与試験2試験（各試験の投与期間は52週及び56週）の計103例における「下降」であった割合は、88.3%（91/103例）であった。

表1：承認時までの臨床試験における有効性評価基準

	下降	下降傾向	不変	上昇
収縮期血圧 (mmHg)	-20 以上	-19~-10	±9	+10 以上
拡張期血圧 (mmHg)	-10 以上	-9~-5	±4	+5 以上
平均血圧 (mmHg)	-13 以上	-12~-7	±6	+7 以上

※収縮期血圧と拡張期血圧の判定が一致しない場合には平均血圧で評価し、降圧度が「下降傾向」であっても判定時血圧値が150/90mmHg未満に下降した場合には「下降」と判定した。「下降」とされた症例を有効症例とし、その他の症例を無効症例として算出した。

本調査での有効性評価方法は、承認時までの臨床試験での有効性評価方法とは異なるものの、本調査で有効と判定された症例の血圧変化の平均値は、承認時までの臨床試験における「下降」の評価基準である「収縮期血圧20mmHg以上下降、拡張期血圧10mmHg以上下降」を全て満たしていること（表2）から、本調査における有効性判定の結果は妥当であり、承認時までの臨床試験の有効率と比較しても、本薬の使用実態下において血圧が良好にコントロールされていると判断した旨、申請者は説明した。

表2：有効性評価毎の血圧値 (mmHg) の変化

有効性評価	外来血圧	症例数	投与開始時	投与終了・中止時	差
コントロール良好	収縮期	2,780	163.4±18.6	132.2±10.8	31.2±19.5*
	拡張期		91.3±12.2	76.4±8.7	14.8±11.9*
コントロール ほぼ良好	収縮期	1,525	164.8±18.2	142.9±12.5	21.9±18.4*
	拡張期		92.4±12.7	81.6±9.9	10.8±12.2*
コントロール不良	収縮期	497	167.6±21.0	158.2±19.3	9.4±23.0
	拡張期		92.4±14.0	87.3±12.8	5.1±13.0

平均値±標準偏差

*承認時までの臨床試験における有効性の評価基準における「下降」を満たしたものの

有効性集計対象症例の血圧の推移（外来で測定された坐位血圧）は表3のとおりであった。

表3：血圧値（mmHg）の推移

	外来血圧	症例数	投与開始時	評価時期	差	対応のある t 検定
投与開始～1ヵ月後	収縮期	4,496	164.5±18.83	145.2±16.16	19.3±18.87	P<0.0001
	拡張期	4,493	91.8±12.65	82.9±10.89	8.9±11.28	P<0.0001
投与開始～2ヵ月後	収縮期	4,139	164.1±18.93	142.3±15.41	21.7±19.67	P<0.0001
	拡張期	4,139	91.7±12.65	81.4±10.42	10.4±11.79	P<0.0001
投与開始～3ヵ月後	収縮期	3,912	164.3±18.63	141.4±15.56	22.9±19.81	P<0.0001
	拡張期	3,907	91.5±12.58	80.6±10.22	10.9±11.81	P<0.0001
投与開始～6ヵ月後	収縮期	3,134	164.2±18.71	139.1±14.51	25.1±20.27	P<0.0001
	拡張期	3,133	91.4±12.54	79.3±10.09	12.2±12.19	P<0.0001
投与開始～12ヵ月後	収縮期	3,075	163.9±18.76	138.2±13.67	25.6±20.42	P<0.0001
	拡張期	3,073	91.2±12.50	79.0±9.57	12.3±12.40	P<0.0001
投与開始～投与終了時	収縮期	4,805	164.3±18.78	138.3±15.02	26.0±20.76	P<0.0001
	拡張期	4,802	91.7±12.59	79.2±10.23	12.5±12.51	P<0.0001

高血圧治療ガイドライン2009（以下、「JSH2009」という。）に示された正常高値（140/90mmHg未満）以下となった患者の割合（以下、「血圧正常化率」という。）は、本薬投与開始時に5.2%（276/5,323例）、投与終了時に49.2%（2,621/5,323例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、安全性の項と同様の背景因子が検討され、使用理由、重症度（WHO/ISH 高血圧病期分類）、合併症の有無及び種類、併用薬の有無、本薬投与開始直前の高血圧治療の有無、1日平均投与量、総投与量、使用期間及び服薬時期で効果判定毎の症例の割合に有意差が認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

使用理由別の有効率は、重症高血圧症の患者82.5%（273/331例）及び腎障害を伴う高血圧症の患者83.3%（190/228例）が本態性高血圧（軽症～中等症）の患者90.0%（4,283/4,760例）に比べて低く、重症度別の有効率は、第Ⅱ期の患者88.5%（948/1,071例）及び第Ⅲ期の患者84.1%（296/352例）が第Ⅰ期の患者90.6%（2,945/3,250例）に比べて低かった。重症度が高くなるほど血圧コントロールが困難となることが原因と考えられた。

合併症の有無別の有効率は、合併症「有」の患者88.0%（3,424/3,891例）が合併症「無」の患者92.6%（1,305/1,409例）に比べて低かった。また、合併症の種類別では、糖尿病合併「有」の患者85.3%（787/923例）が糖尿病合併「無」の患者90.1%（3,940/4,375例）に比べて低かった。脂質異常症又は高脂血症合併「有」の患者87.4%（1,683/1,926例）が脂質異常症又は高脂血症合併「無」の患者90.3%（3,044/3,372例）に比べて高かった。合併症「有」のうち1,926例（49.5%）は脂質異常症又は高脂血症を、923例（23.7%）は糖尿病を合併しており、血管病変等が進んでいる可能性がある症例が含まれていた。血管病変の中でも特に動脈硬化は血管の拡張性を阻害し、血管腔を狭窄させることから、血圧が上昇するとともに治療に対し十分に反応しない可能性があると考えられた。

併用薬の有無別の有効率は、併用薬「有」の患者88.3%（3,707/4,197例）が併用薬「無」の患者92.5%（1,042/1,126例）に比べて低かった。併用薬を必要とする患者では、合併症を有するよ

うな治療抵抗性を示す患者が多くなり、その結果血圧がコントロールされた症例の割合が減少したと考えられた。

本薬投与開始直前の高血圧治療薬の有無別の有効率は、高血圧治療薬「有」の患者 87.9% (2,323/2,644 例) が高血圧治療薬「無」の患者 90.6% (2,367/2,612 例) に比べて低かった。高血圧治療薬「有」の患者は他の高血圧治療で効果不十分であった可能性があり、降圧薬に治療抵抗性を示す症例が多く含まれていたと考えられた。

1 日平均投与量別の有効率は、1 日平均投与量の高い (60mg 超) 患者 75.0% (105/140 例) が 1 日平均投与量の低い (20mg 以下) 患者 92.9% (862/928 例) に比べて低かった。投与量の増量別の有効率を見ると、20mg から増量された患者では 85.6% (470/549 例)、40mg から増量された患者では 72.4% (84/116 例) であり、20mg から投与量の増量がなかった患者 92.9% (860/926 例) 及び 40mg から投与量の増量がなかった患者 89.4% (3,221/3,602 例) に比べて低かった。これは、段階的に増量し、降圧効果不十分の症例に高用量まで増量された結果であると考えられた。

総投与量別の有効率は、総投与量の少ない (1,200mg 以下) 患者 68.4% (104/152 例) が総投与量の多い (14,600mg 超) 患者 91.8% (3,171/3,455 例) に比べて低かった。また、使用期間別の有効率は、使用期間の短い (1 日以上 30 日以下) 患者 67.2% (82/122 例) が使用期間の長い (366 日以上) 患者 92.5% (3,918/4,237 例) に比べて低かった。総投与量の少ない患者や使用期間の短い患者では、副作用の発現や効果不十分のために早期に中止されたことが考えられた。

服薬時期別の有効率は、食後服薬の患者 89.0% (4,502/5,057 例) が食前服薬の患者 93.5% (201/215 例) に比べて低かった。食前服薬の患者の症例が少ないため、臨床的に意義のある違いはないと考えられた。

以上より、申請者は、有効率に有意差が認められたいずれの要因においても、特に問題となる点は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) における安全性及び有効性について、特定使用成績調査 (長期使用に関する特別調査) として収集された症例より抽出され検討された。なお、本調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性集計対象症例として 3,214 例が収集された。65 歳以上の患者における副作用発現率は 7.2% (231/3,214 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 5.5% (149/2,715 例) と比べて高かった。65 歳以上の患者において 65 歳未満の患者より多く認められた主な副作用は、浮動性めまい 23 件、貧血及び肝機能異常各 14 件、血中クレアチンホスホキナーゼ及び血中クレアチニン増加各 10 件であり、65 歳未満の患者で認められず 65 歳以上の患者のみで認められた主な副作用は、傾眠及び下痢各 4 件、頭部不快感及び血小板数減少各 3 件であった。また、器官別大分類別の副作用発現率を比較したところ、65 歳未満の患者と比較し 65 歳以上の患者において有意に発現率が高かったのは臨床検査 1.9% (61/3,214 例) 並びに筋骨格系及び結合組織障害 0.2% (6/3,214 例) であった。臨床検査のうち発現件数が 5 件以上であり、65 歳未

満の患者と比較して、発現率が2倍以上であった副作用は、血圧低下及び血中尿酸増加各9件、並びに血中尿素増加8件であった。血中尿酸増加及び血中尿素増加については、年齢増加に伴う腎機能、代謝機能の低下が関与している可能性があること、血圧低下については、高齢者における生理反応の変化が関与している可能性があることと申請者は説明した。筋骨格系及び結合組織障害として報告された副作用は、筋痙攣2件、側腹部痛、筋力低下、横紋筋融解及び四肢不快感各1件であり、そのうち横紋筋融解が重篤であった。横紋筋融解の症例は追跡調査不能のため詳細は不明である。なお、高齢者への投与は「慎重投与」として注意喚起を行っており、新たな対応は必要ないと申請者は説明した。一方、有効性集計対象症例として2,912例が収集され、65歳以上の患者における有効率は89.6% (2,609/2,912例) であり、65歳未満の患者における有効率88.7% (2,136/2,407例) との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として282例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は11.7% (33/282例) であり、腎機能障害「無」の患者における副作用発現率6.2% (347/5,613例) と比べて有意に高かった。器官別大分類別の副作用発現率を比較したところ、腎機能障害「有」の患者で発現率が有意に高かったのは臨床検査3.9% (11/282例)、腎及び尿路障害2.1% (6/282例)、肝胆道系障害1.8% (5/282例)、並びに傷害、中毒及び処置合併症0.4% (1/282例) であった。臨床検査のうち、腎機能障害「有」の患者で発現率が高かった副作用は血中クレアチニン増加5件であり、いずれも非重篤であった。転帰が不明の2件を除いた3件のうち未回復は1件、本薬投与継続中に軽快した2件であった。肝胆道系障害のうち、腎機能障害「有」の患者に発現した副作用は5件で、いずれも非重篤な肝機能異常であった。腎及び尿路障害として報告された副作用は腎機能障害5件、腎障害1件であり、いずれも非重篤であった。転帰不明2件及び医師の協力が得られず情報がない1件を除いた3件のうち未回復は2件、本薬投与継続中に軽快した1件であった。申請者は、腎機能障害患者に認められた副作用48件には腎機能障害が重篤に悪化したものは認められておらず、腎機能障害患者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起を図っており、現時点で新たな対応は必要ないと説明した。一方、有効性集計対象症例として246例が収集され、腎機能障害「有」の患者における有効率は85.0% (209/246例) であり、腎機能障害「無」の患者における有効率89.4% (4,517/5,051例) と比べて有意に低かった。申請者は、血圧正常化率では、腎機能障害「有」の患者43.1% (106/246例) と腎機能障害「無」の患者49.6% (2,505/5,051例) の間で有意差は認められず、臨床的な問題点はないと説明した。

肝機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として766例が収集された。肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は7.2% (55/766例) であり、肝機能障害「無」の患者における副作用発現率6.3% (325/5,129例) との間に有意差は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率を比較したところ、肝機能障害「有」の患者で発現率が有意に高かったのは臨床検査2.5% (19/766例) 及び肝胆道系障害1.6% (12/766例) であった。臨床検査のうち、肝機能障害「有」の患者で発現率が高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加6件であり、いずれも非重篤、転帰は、軽快又は回復4件、未回復1件、本薬との時間的関連が不明の1件であった。肝胆道系障害のうち、肝機能障害「有」の患者に2件以上認められた副作用は肝機能異常7件及び肝障害3件であり、いずれも非重篤、転帰は、軽快又は回復6件、未回復2件、転帰又は本薬の投与状況が不明の2件であった。申請者は、肝機能障害患者に認められた副作用75件には肝機能障害が重篤

に悪化したものは認められておらず、肝機能障害患者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」の項で注意喚起を図っており、現時点で新たな対応は必要ないと説明した。一方、有効性集計対象症例として 693 例が収集され、肝機能障害「有」の患者における有効率は 87.7% (608/693 例) であり、肝機能障害「無」の患者における有効率 89.4% (4,118/4,604 例) との間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-4 重点調査項目

本薬の本邦における臨床試験において、本薬の薬物動態が食事及び性別の影響を受け、空腹時投与では食後投与より、女性では男性より、本薬の血中濃度が高かったこと、また、非臨床及び臨床試験の結果から本薬は主に胆汁中に排泄されると考えられたことを踏まえ、服薬時期（食前服用/食後服用）の違い、性別、胆汁排泄促進剤との併用及び肝機能障害の有無による本薬の安全性の異同が重点調査項目とされた。なお、肝機能障害の有無別の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において前述した。

服薬時期（食前服用/食後服用）の違い：本薬を食前に服薬した患者の副作用発現率は 4.6% (11/238 例)、食後に服薬した患者の副作用発現率は 6.5% (367/5,628 例) であり、服薬時期別で副作用発現率に有意差は認められなかった。服薬時期について、既に使用上の注意の「適用上の注意」の項で「本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること」と注意喚起を図っており、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は説明した。

性別：男性患者の副作用発現率は 6.3% (180/2,840 例)、女性患者の副作用発現率は 6.5% (200/3,093 例) であり、性別で副作用発現率に有意差は認められなかったため、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は説明した。

胆汁排泄促進剤との併用の有無：胆汁排泄促進剤を服用中の患者の副作用発現率は 6.7% (6/90 例)、併用なしの患者の副作用発現率は 6.4% (374/5,843 例) であり、併用の有無別で副作用発現率に有意差は認められなかったため、現時点で新たな対応は必要ないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 20,994 例から、551 例（初回処方以降来院しなかった症例 493 例、登録違反症例 38 例、契約違反症例 24 例及び服薬が確認できなかった症例 9 例；除外理由の重複あり）を除外した 20,443 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 5.4% (1,105/20,443 例) であり、承認時までの長期投与試験 2 試験（各試験の投与期間は 52 週及び 56 週）の計 123 例における副作用発現率 35.8% (44/123 例) 及び特定使用成績調査（長期使用に関する特別調査）での副作用発現率 6.4% (380/5,936 例) より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、代謝及び栄養障害 1.3% (262 例、内訳：高脂血症 93 件、糖尿病 78 件、高カリウム血症 34 件、高コ

レステロール血症 31 件等)、神経系障害 1.0% (199 例、内訳：浮動性めまい 84 件、脳梗塞及び頭痛各 28 件等)、臨床検査 0.9% (189 例、内訳：血圧低下 90 件等)、血管障害 0.5% (93 例、内訳：低血圧 63 件等)、心臓障害 0.5% (92 例、内訳：心房細動 31 件等) であった。なお、安全性集計対象除外症例 551 例のうち、副作用は 7 例 7 件 (発疹、肝機能異常、低血圧、高カリウム血症、ネフローゼ症候群、食欲減退及び血圧低下各 1 件) に認められ、このうちネフローゼ症候群は未知、重篤な副作用であり、転帰は未回復であった。ネフローゼ症候群の症例は、重大な副作用としてネフローゼ症候群がある併用薬を投与した後に発現していることから、併用薬剤との因果関係が疑われた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、BMI、腹囲、投与開始時の受診区分 (入院・外来)、高血圧重症度 (WHO/ISH 高血圧病期分類)、合併症の有無及び種類、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、メタボリックシンドロームの有無、投与直前の高血圧治療薬の有無、高血圧治療薬併用の有無、糖尿病治療薬併用の有無、高脂血症治療薬併用の有無、抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無、使用期間、血圧値の分類 (JSH2009)、維持用量及び血清クレアチニン値と年齢から計算した推算糸球体濾過量 (以下、「e-GFR」という。) の開始時の値について検討された。その結果、年齢、投与開始時の受診区分 (入院・外来区分)、合併症の有無及び種類、投与直前の高血圧治療の有無、抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無、使用期間、維持用量及び血清クレアチニン値と年齢から計算した e-GFR の開始時の値で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、64 歳以下の患者 4.7% (455/9,698 例)、65 歳以上の患者 6.0% (648/10,729 例)、65 歳以上 74 歳以下の患者 5.7% (357/6,227 例)、75 歳以上の患者 6.5% (291/4,502 例) と、高齢者群に高かった。75 歳以上の患者において多く認められた副作用は、浮動性めまい 0.7% (31/4,502 例)、血圧低下 0.7% (30/4,502 例) 及び低血圧 0.5% (24/4,502 例) であった。副作用発現率がその他の年齢層より 75 歳以上の層で高かったことから、加齢による肝臓及び腎臓等の代謝機能の低下により、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられた。高齢者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項で注意喚起を図っていることから、現時点で特に対応の必要はないと考えられた。

投与開始時の受診区分 (入院・外来) 別の副作用発現率は、入院患者 7.7% (32/417 例) が外来患者 5.3% (1,071/20,026 例) に比べて高かったが、これは、入院治療を必要とする基礎疾患の関与等の可能性が考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 5.9% (890/15,050 例) が合併症「無」の患者 4.0% (212/5,346 例) に比べて高かった。また、合併症の種類別では、糖尿病合併「有」の患者 6.1% (339/5,602 例) が糖尿病合併「無」の患者 5.2% (763/14,794 例) に比べて、心筋梗塞合併「有」の患者 9.1% (36/396 例) が心筋梗塞合併「無」の患者 5.3% (1,066/20,000 例) に比べて、狭心症合併「有」の患者 7.0% (92/1,311 例) が狭心症合併「無」の患者 5.3% (1,010/19,085 例) に比べて、腎臓病合併「有」の患者 9.3% (126/1,353 例) が腎臓病合併「無」の患者 5.1% (976/19,043 例) に比べて、高尿酸血症合併「有」の患者 6.7% (109/1,621 例) が高尿酸血症合併「無」の患者 5.3% (993/18,775 例) に比べて、脳・心以外の大血管病合併「有」の患者 10.3% (28/273 例) が脳・心以外の大血管病合併「無」の患者 5.3% (1,074/20,123 例) に比べて、それぞれ高かった。以上の合併症の種類別の要因について層別に発現した事象を検討したが、合併症のある患者で発

現率が高かった事象は合併症の自然経過によっても発現しうる事象や各合併症から予測可能な事象であったことが考えられた。

投与直前の高血圧治療の有無別の副作用発現率は、高血圧治療薬「有」の患者 6.2% (649/10,401 例) が高血圧治療薬「無」の患者 4.6% (449/9,802 例) に比べて高く、また、投与開始時の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無別の副作用発現率は、抗血小板薬・抗凝固薬併用「有」の患者 6.8% (221/3,255 例) が抗血小板薬・抗凝固薬併用「無」の患者 5.1% (880/17,125 例) に比べて高かった。以上の併用薬剤の種類別の要因について層別に発現した事象を検討したが、併用薬のある患者で発現率が高かった事象は高血圧患者や血管病変の高リスク患者では予測可能な事象であったことが考えられた。

使用期間別の副作用発現率は、使用期間の短い (1 日以上 30 日以下) 患者 15.5% (116/746 例) が使用期間の長い (366 日以上) 患者 4.0% (622/15,458 例) に比べて高い傾向にあり、使用期間と副作用発現率の間に負の相関が認められた。短い使用期間で副作用発現率が高くなることは、投与開始早期に発現した副作用による投与中止を反映している可能性が高いことが考えられた。

維持用量別 (20mg 以下、20mg 超 40mg 以下、40mg 超 60mg 以下及び 60mg 超) の副作用発現率は、6.3% (320/5,053 例)、5.0% (707/14,236 例)、10.8% (13/120 例) 及び 6.1% (63/1,034 例) であり、40mg 超 60mg 以下の副作用発現率が他の用量群と比べて高かった。しかし、副作用発現率に用量相関性は認められず、臨床的に問題となることはないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

安全性集計対象症例から、1,964 例 (服薬状況より服薬が不十分であった症例 1,946 例、本薬投与後に血圧又は脈拍数が 1 回も測定されていない症例 1,409 例; 除外理由の重複あり) を除いた 18,479 例が有効性集計対象症例とされた。有効性集計対象症例の血圧の推移 (外来で測定された坐位血圧) は以下のとおりであった。

表 4: 血圧値 (mmHg) の推移

項目		投与開始時	6 ヶ月後	1 年後	2 年後	3 年後
収縮期血圧	症例数	18,479	17,940	16,043	13,899	12,176
	測定値	158.3±18.2	137.8±15.3	135.9±14.2	134.0±13.8	133.0±13.0
	変化量	—	-20.6±19.9	-22.2±19.9	-23.9±20.2	-25.0±19.9
	対応のある t 検定	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
拡張期血圧	症例数	18,479	17,937	16,043	13,899	12,173
	測定値	89.4±13.1	79.0±10.6	77.8±10.3	76.8±10.0	76.0±9.7
	変化量	—	-10.3±12.5	-11.3±12.8	-12.3±12.8	-13.1±13.0
	対応のある t 検定	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

平均値±標準偏差

血圧正常化率は、本薬投与開始 6 ヶ月後、1、2 及び 3 年後に 57.8% (3,755/6,496 例)、64.9% (3,571/5,502 例)、70.1% (3,259/4,647 例) 及び 73.1% (3,001/4,108 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、BMI、腹囲、高血圧重症度 (WHO/ISH 高

血圧病期分類)、合併症の有無及び種類、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、メタボリックシンドロームの有無、投与直前の高血圧治療薬の有無及び高血圧治療薬併用の有無について検討された。その結果、収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値はいずれの患者層のいずれの時点(投与開始6ヵ月後、1、2及び3年後)でも、本薬投与前に対して有意に低下し、検討した背景因子の有無別の有効率に有意差は認められなかった。

以上より、有効性に影響を及ぼす要因において、特に問題となる点は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明より、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 脳・心血管系イベント等の発現状況

脳・心血管系イベントは、担当医師により報告された脳血管系イベント(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)及び心血管系イベント(心筋梗塞、狭心症の悪化による入院、心不全による入院)とされ、安全性集計対象症例20,443例が解析対象とされた。なお、各イベントは、イベント評価に詳しい各領域の専門家の医師により全てのイベントについて定義に合致するかが評価された。

脳・心血管系イベントは、本薬投与3年後までに、2.3%(479/20,443例)に発現した。各イベントの発現率とその内訳は、脳血管系イベント1.1%(220例、内訳:脳梗塞172件、脳出血36件、くも膜下出血13件)であり、心血管系イベント1.2%(239例、内訳:心筋梗塞70件、狭心症93件、心不全83件)であった。本薬による脳・心血管系イベントについて人年法を用いて発現率を集計したところ、投与6ヵ月後、1、2及び3年後の脳血管系イベントの1000人・年当たりの発現件数は、それぞれ6.7、5.8、5.2及び5.0件であり、心血管系イベントでは、それぞれ6.0、6.6、5.8及び5.5件であった。

申請者は、本調査において使用上の注意の改訂等の対応を要する新たな知見は得られなかったと説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、申請者より厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査192例237件、副作用・感染症自発報告310例461件、治験例1例1件の計503例699件であった。

このうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は312例404件報告され、類似した事象を合計して10件以上発現した副作用は、高カリウム血症40件、肝機能異常34件/肝障害31件/黄疸11件/肝炎7件/急性肝炎4件/胆汁うっ滞性肝炎1件/自己免疫性肝炎1件、間質性肺疾患及び低血糖症各22件、意識消失14件/失神5件、腎機能障害14件/急性腎不全13件/腎不全10件/血中クレアチニン増加5件/慢性腎不全(増悪)13件/腎障害2件、横紋筋融解12件/血中クレアチンホスホキナーゼ増加10件であった。なお、重篤な副作用の転帰は、回復291件、軽快208件、未回復65件、後遺症あり34件、死亡40件、不明55件、未記載6件であった。

未知・重篤な副作用は243例295件報告され、類似した事象を合計して3件以上発現した副作用は、脳梗塞33件/脳幹梗塞1件、心不全14件/うっ血性心不全4件/急性心不全1件/慢性心不全

1 件、急性心筋梗塞 8 件/心筋梗塞 7 件、肺炎 6 件/好酸球性肺炎 1 件/細菌性肺炎 1 件/大葉性肺炎 1 件/嚔下性肺炎 1 件/肺臓炎 1 件、狭心症 5 件/プリンツメタル狭心症 2 件/不安定狭心症 2 件、出血性潰瘍 5 件/胃潰瘍 1 件、脳出血 5 件/脳幹出血 1 件/視床出血 1 件/くも膜下出血 4 件、血圧上昇 4 件/高血圧 1 件、糖尿病性腎症 4 件、完全房室ブロック 3 件、多臓器不全 3 件、洞不全症候群 3 件、播種性血管内凝固 3 件/無顆粒球症 1 件/顆粒球数減少 1 件/顆粒球減少症 2 件/汎血球減少症 1 件/再生不良性貧血 2 件/骨髓異形性症候群 1 件/白血病 1 件/慢性骨髄性白血病 1 件/血栓性血小板減少性紫斑病 1 件、ステイブンス・ジョンソン症候群 4 件/剥脱性皮膚炎 2 件/中毒性表皮壊死融解症 1 件/多形紅斑 1 件、膀胱癌 3 件であった。未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

脳梗塞/脳幹梗塞の 34 件に加え、非重篤 5 件（脳梗塞 4 件、ラクナ梗塞 1 件）の計 39 件については、情報が得られず詳細不明の 3 件を除いた 36 件のうち、6 件は脳梗塞又はラクナ梗塞の既往歴があり、23 件は高血圧、脂質異常及び糖尿病等の動脈硬化の要因となる基礎疾患に罹患していることから、合併症の影響の可能性が考えられた。他の 7 件については、加齢による影響、本薬の服用期間が長く自然経過によって発症した可能性が考えられた。

心不全/うっ血性心不全/急性心不全/慢性心不全の計 20 件については、情報が得られず詳細不明の 2 件を除いた 18 件のうち、14 件は心疾患又は腎疾患に罹患しており、合併症の影響の可能性が考えられた。他の 4 件については、加齢による影響が考えられる症例又は情報不足の症例であった。

急性心筋梗塞/心筋梗塞の計 15 件については、情報が得られず詳細不明の 1 件を除いた 14 件のうち、5 件は狭心症又は心筋梗塞の既往歴があり、6 件は高血圧、脂質異常及び糖尿病等の動脈硬化の要因となる基礎疾患に罹患していることから、合併症の影響の可能性が考えられた。他の 3 件については、冠動脈病変による影響、本薬の服用期間が長く自然経過によって発症した可能性が考えられた。

その他の未知・重篤な副作用についても本薬との因果関係について個々に検討したが、患者からの主訴による報告、合併症の影響も考えられる症例、加齢に伴う等本薬以外の要因が考えられる症例、情報不足の症例等であり、現時点で新たな対応はとらず、今後も引き続き情報の収集に努めることとする。

転帰が死亡とされた副作用は 40 件 35 例であり、転帰が死亡とされた症例に発現した副作用は、死亡 15 件、播種性血管内凝固、肺炎、脳出血、自殺既遂及び間質性肺疾患各 2 件、急性心筋梗塞、心不全、心筋梗塞、心筋虚血、膀胱炎、全身性浮腫、多臓器不全、白血病、くも膜下出血、慢性腎不全、嚔下性肺炎、カプラン症候群、中毒性表皮壊死融解症、血栓症及び出血性ショック各 1 件であった。転帰死亡例について、申請者は以下のように説明した。

副作用名が「死亡」とされた 15 例は、併用薬の副作用による死亡の可能性が考えられた症例、合併症による死亡の可能性が高いと考えられた症例、情報不足の症例等、いずれも本薬との関連性を強く示唆する症例ではなかった。播種性血管内凝固の 2 例のうち 1 例は、本薬投与開始 1 年 1 ヶ月後に中毒性表皮壊死融解症に伴う一連の事象として発現したと考えられたが、中毒性表皮壊死融解症発現の約 10 日前に重大な副作用として中毒性表皮壊死融解症がある併用薬を投与されていたことから、併用薬剤との因果関係が疑われた。他の 1 例は本薬投与中にアスペルギルス症が発現し、重症肺炎、血栓症及び播種性血管内凝固のため死亡した。因果関係等の調査を試み

たが、詳細は不明であった。間質性肺疾患の2例のうち1例は、本薬投与開始20日後に胸部CTで間質性肺炎が認められ、その後間質性肺炎による呼吸不全により死亡した症例であった。CT画像より本薬投与前から間質性肺炎に罹患していた可能性も考えられたが、本薬投与後に乾性咳嗽及び呼吸苦が発現していることから、本薬との因果関係を否定できないと考える。他の1例については、本薬投与開始2.5年後に大葉性肺炎を発現して入院し、その3日後に間質性肺炎の増悪を発現し、死亡した症例であった。基礎疾患として肺線維症及び間質性肺炎に罹患しており、投与開始から2.5年後の増悪であることから本薬が関与した可能性は低いと考えられた。なお、間質性肺炎については、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を記載し注意喚起を図っている。その他の転帰死亡例についても本薬との因果関係について個々に検討したが、合併症の影響も考えられる症例、情報不足の症例等であり、現時点で新たな対応はとらず、今後も引き続き情報の収集に努める。

再審査期間中に収集され、申請者より厚生労働省又は機構に報告された使用上の注意から予測できない副作用は1,771例2,030件であり、類似した事象を合計して30件以上報告された副作用は、高脂血症98件/高コレステロール血症39件/血中コレステロール増加16件/脂質異常症15件、糖尿病79件/コントロール不良の糖尿病1件/高血糖4件/血中ブドウ糖増加13件、味覚異常69件、感覚鈍麻49件/顔面感覚鈍麻3件/口のカンザシ感23件、異常感41件、体位性めまい37件、脱毛症38件/円形脱毛症3件、尿中蛋白陽性14件/蛋白尿16件/尿蛋白5件であった。使用上の注意から予測できない副作用について、申請者は以下のように説明した。

高脂血症/高コレステロール血症/血中コレステロール増加/脂質異常症の計168件については、本薬の投与状況が不明の28件を除いた140件のうち、134件で本薬の投与が継続され、6件で本薬の投与が中止された。継続された134件のうち、101件は本薬の投与継続にもかかわらず当該事象が回復あるいは軽快、33件は本薬の投与継続にて未回復であった。本薬の投与が中止された6件のうち、2件は未回復、4件は回復あるいは軽快であったが、回復あるいは軽快のうち1件は高脂血症あるいは脂質異常症の合併症の影響の可能性が考えられた。

糖尿病/コントロール不良の糖尿病/高血糖/血中ブドウ糖増加の計97件については、重篤症例が3件あるが、いずれも糖尿病を合併しているか、本薬投与開始時から高血糖であった可能性が考えられる症例であった。その他の94件のうち、本薬の投与状況が不明の16件を除いた78件について、68件は本薬の投与が継続され、10件は本薬の投与が中止された。継続された68件のうち、42件は本薬の投与継続にもかかわらず当該事象が回復あるいは軽快、27件は本薬の投与継続にて未回復であった。本薬の投与が中止された10件のうち、2件は未回復、8件は回復あるいは軽快であったが、回復あるいは軽快のうち4件は糖尿病の合併症の影響が考えられた。

味覚異常69件については、転帰が不明の40件あるいは本薬の投与状況が不明の2件を除いた27件のうち、本薬の投与中止により回復あるいは軽快した症例が14件あることから、平成23年6月、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「味覚異常」を追記した。

感覚鈍麻/顔面感覚鈍麻/口のカンザシ感の計75件については、重篤症例が1件あり、併用薬や原疾患等の影響もないこと、本薬増量後に発現し、本薬継続にて未回復であることから本薬との関連性は否定できないとされた。その他の74件のうち主な報告内容は、手足のしびれ32件、舌のしびれ15件、口唇のしびれ8件であった。転帰が不明の20件あるいは本薬の投与状況が不明の2件を除いた52件のうち、本薬の投与中止により回復あるいは軽快した症例が34件あることか

ら、平成 23 年 6 月、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「しびれ」を追記した。その他の使用上の注意から予測できない副作用についても本薬との因果関係について個々に検討したが、患者からの主訴による報告、加齢に伴う等本薬以外の要因が考えられる症例、情報不足の症例等であり、現時点で新たな対応はとらず、今後も引き続き情報の収集に努めることとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用発現症例が申請者より厚生労働省又は機構に 4 例報告された。併用薬剤は、アトルバスタチン・トリパミド、ジゴキシン、トブラマイシン、ラミプリル（国内未承認）の各 1 例であった。アトルバスタチン及びトリパミドと本薬との併用時に、高血糖及び高クレアチンホスホキナーゼ血症が発現した症例が報告された。本症例は、本薬投与開始 1 ヶ月後の発症時の時点で HbA1c (JDS) 値が 12.2%であったことから本薬投与開始前から糖尿病を発症していた可能性があること、また、高クレアチンホスホキナーゼ血症については 3 剤ともに代謝経路が異なることから薬剤間の相乗的な相互作用で発現した可能性は低いと考えられた。また、ジゴキシンと本薬との併用時に、カリウム上昇が発現した症例が報告された。本症例は、基礎疾患として心不全に罹患しており、腎機能障害が併存していた可能性があることが考えられ、腎機能障害が影響しカリウム上昇を起こした可能性が考えられた。高カリウム血症の患者への投与及びジゴキシンの併用については、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「相互作用・併用注意」の項で注意喚起を図っている。また、高カリウム血症については、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「高カリウム血症」を記載し注意喚起を図っている。トブラマイシンの併用時に、カリウム上昇が発現した症例が報告された。本症例では心筋梗塞にて入院中にカリウム値が上昇しており、本薬との相互作用については評価が困難な症例であると考えられた。なお、ラミプリルとの併用時に、低血圧症状、失神及び腎機能障害の副作用発現率が増加したとする文献が報告されたが、ラミプリルは国内未承認であり併用される可能性は低いと考えられたこと、本薬との併用群で発現率が高かったいずれの事象も国内添付文書において注意喚起済みであることから、新たな対応は不要であると考えられた。

以上より、本薬の相互作用について現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断したと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本薬は、平成 25 年 3 月時点で、アメリカ、ドイツ、イギリス、フランス、ロシア等 103 ヶ国で承認されている。

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。

再審査期間中に、海外における措置に関する報告が申請者より厚生労働省又は機構に 5 件報告された。1 報目は、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（以下、「ARB」という。）の妊娠第二期及び第三期の妊婦に対する投与の危険性に関するドクターレターがフランス規制当局より平成 15 年 6 月 25 日に発行された件についての報告（平成 15 年 8 月 1 日付）であった。本邦において、

本薬は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については承認時から既に「禁忌」とされ、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項においても禁忌である旨記載済みである。2 報目は、米国における本薬の添付文書の Adverse Reaction の Post-Marketing Experience の項の記載が改訂され、うっ血性心不全、心筋梗塞、横紋筋融解症等が追記された旨の報告（平成 16 年 4 月 30 日付）であった。追加された副作用のうち無力症、過敏症、うっ血性心不全、心筋梗塞、血圧上昇、高血圧の悪化、起立性低血圧、疼痛、勃起不全、横紋筋融解症は当時の本邦の添付文書では未知であったが、起立性低血圧については企業中核安全性情報（以下、「CCDS」という。）の改訂に伴い平成 18 年 4 月に、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「起立性低血圧」が追記された。横紋筋融解症については、国内において本薬との関連性が否定できない症例が集積したため、平成 22 年 7 月に、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」が追記された。3 報目は、欧州医薬品庁が ARB の妊婦への投与は禁忌である旨の記載を全 ARB で統一するように勧告した件についての報告（平成 20 年 5 月 7 日付）であった。4 報目は、カナダ規制当局が ARB の妊婦への投与の危険性に関して勧告された件についての報告（平成 20 年 9 月 30 日付）であった。3 報目及び 4 報目については、すでに本邦では対応済みであった。5 報目は、南アフリカ規制当局が ARB 及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤の「禁忌」の項について、記載内容（本剤の成分に過敏症がある患者、血管性浮腫発現の既往のある患者、遺伝性又は特発性の血管性浮腫がある患者等）を統一するよう勧告した件についての報告（平成 20 年 11 月 26 日付）であった。本邦においては必要な項目を既に使用上の注意に記載済みであった。

これらの措置報告に関し、現時点でさらなる対応は必要ないと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に、申請者より厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する報告 4 件であった。これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

1 件目は、ARB（カンデサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン）投与時の咳の発現頻度に関する国内調査（平成 15 年 2 月実施、有効回答数 97,936 枚）において、本薬での咳の発現頻度は 12.2%（862/7,063 枚）であり、インタビューフォームや企業ホームページで情報提供している咳の発現頻度（0.1-1.9%）と開きがあったとの報告であった。本調査では、咳の発現について患者が肯定的な回答をするバイアスがかかりやすい聞き取り方法がとられていたこと、薬剤との因果関係は特定されておらず、医学的な評価を受けたものでないと考えられたことから、インタビューフォームに記載した副作用としての咳の発現頻度とは異なるものであると判断した。2 件目は、国際共同試験として実施された ONTARGET 試験（無作為化二重盲検比較試験）の主要評価項目（心血管に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中又は心不全による入院の複合エンドポイント）において、ラミプリルと本薬の併用群のラミプリル単独群に対する相対リスクが 1.01（95% 信頼区間：0.94-1.09）と本薬との併用の有益性が認められず、ラミプリル単独群に比べ本薬併用群において低血圧症状、失神、腎機能障害の発現率が高かったとの報告であった。ラミプリルは国内未承認であり併用される可能性は低いと考えられたこと、本薬との併用群で発現率が高かったいづれの事象も国内添付文書において注意喚起済みであることから、新たな対応は不要と判断した。3 件目は、心血管事象の高リスク患者における 2 つの二重盲検比較試験（TRANSCEND 試

験及び PROfESS 試験)において、プラセボ群に比べ本薬群で敗血症の発現率が高かったとの報告であった。当該試験の成績を踏まえ、平成 21 年 3 月、「その他の副作用」の項に「敗血症」を追記した。4 件目は、ARB の無作為化比較試験のメタ解析により、発癌等への影響の解析結果に関する報告であった。1 年間以上のフォローアップ期間があり 100 人以上の患者が登録された試験より、新規の癌、一般的な固形癌及び癌による死亡について、それぞれ 5 試験 (61,590 例)、5 試験 (68,402 例) 及び 8 試験 (93,515 例) が解析対象とされ、これらのうち本薬の投与を受けた患者は全体の 85.7%を占めた。解析の結果、ARB 群において対照群に比べて新規癌発症の増加が認められ (本薬群 7.2%、対照群 6.0%、リスク比 1.08 (95%信頼区間 : 1.01-1.15))、検討された特定臓器の癌のうち、新規の肺癌におけるリスク比のみが対照群に比べて ARB 群で高かった (本薬群 0.9%、対照群 0.7%、リスク比 1.25 (1.05-1.49))。癌による死亡のリスク比については有意な差は認められなかった。本報告では、潜在的交絡因子の影響 (性別、年齢、喫煙歴等) の検討がされておらず、また、癌の診断基準の判定が臨床試験間で統一されていないため解析結果の解釈に限界がある。また、本項で上述した ONTARGET 試験及び PROfESS 試験においては、ともに新規癌の発症率について対照群との間に有意差は認められなかったものの、対照群に比べて多く発症が多い傾向にあった。一方、TRANSCEND 試験においては対照群であるプラセボ群で高い傾向であった。なお、本薬の非臨床試験において遺伝毒性や癌原性は示されていない。これらの相反する所見から、現時点では本報告をもって特別な対策は必要ないと考えるが、今後とも類似の報告に留意し、慎重に対処していきたい。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上