

## 再審査報告書

平成 25 年 11 月 8 日  
医薬品医療機器総合機構

|                 |   |
|-----------------|---|
| 販 売 名           | ① オルメテック錠 5mg<br>② オルメテック錠 10mg<br>③ オルメテック錠 20mg<br>④ オルメテック錠 40mg                               |
| 有 効 成 分 名       | オルメサルタン メドキシミル  |
| 申 請 者 名         | 第一三共株式会社  |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 高血圧症  |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。 |
| 承 認 年 月 日       | ① 平成18年2月1日<br>②③ 平成16年1月29日<br>④ 平成21年10月27日   |
| 再 審 査 期 間       | ②③ 8年*<br>①④ ②③の残余期間（承認日から平成24年1月28日）   |
| 備 考             | *「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、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。          |

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（観察期間：12 週間）は、オルメテック錠（以下「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因を把握することを目的に、予定症例数を 6,000 例とし、平成 16 年 7 月から平成 17 年 9 月まで中央登録方式にて実施され、国内 1,348 施設から 6,477 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、高齢者に対する調査（実施期間：平成 16 年 7 月～平成 17 年 6 月、観察期間：24 週間）、長期使用に関する調査（実施期間：平成 16 年 11 月～平成 19 年 10 月、観察期間：24 ヶ月）、本剤を服用した患者における追跡期間中の血圧到達値と脳・心血管系疾患の発症頻度の関連を検討することを目的とした調査（実施期間：平成 17 年 7 月～平成 22 年 6 月、観察期間：36 ヶ月）及び本剤を服用した患者における追跡期間中の家庭血圧、診断室血圧と心血管系イベント発症の関連を検討することを目的とした調査（実施期間：平成 21 年 10 月～平成 24 年 9 月、観察期間：24 ヶ月）が実施された。

製造販売後臨床試験として、本剤投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者を対象とし、カルシウム拮抗剤又は利尿剤を併用投与した際の降圧効果及び安全性を探索的に比較検討することを目的とした試験（実施期間：平成 17 年 1 月～平成 17 年 8 月）並びに血漿レニン活性及び尿中ナトリウム排泄量と本剤又はカルブロック錠投与時の降圧効果の関連性を検討することを目的とした試験（実施期間：平成 17 年 6 月～平成 18 年 2 月）が実施された。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

収集された 6,477 例から、本剤投与開始日以降来院のない 149 例及び本剤未投与 1 例の計 150 例を除外した 6,327 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 3.9%（244/6,327 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現率（自覚症状・他覚所見 11.4%（65/569 例）、臨床検査値異常変動 15.5%（87/563 例））と比べ高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査 1.3%（81/6,327 例）、神経系障害 0.8%（52/6,327 例）、血管障害 0.3%（20/6,327 例）、肝胆道系障害 0.3%（20/6,327 例）であった。これらのうち、肝胆道系障害は承認時に副作用として認められなかったが、承認時までの臨床試験では、肝機能検査で異常を認めた際に、肝胆道系障害の「肝機能異常」等の事象名ではなく、臨床検査の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加」等の事象名で報告されたため、本調査において承認時と異なるリスクが示唆されているわけではないと考えられると申請者は説明した。

本調査で発現した主な副作用は、浮動性めまい 25 件、血圧低下 16 件、体位性めまい及び肝機能異常各 15 件、頭痛及び AST 増加各 14 件、低血圧、腎機能障害、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加及び血中尿酸増加各 11 件、血中クレアチニン増加 10 件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

承認時に、製造販売後調査において情報収集することとされていた高カリウム血症、尿素窒素（以下「BUN」という。）上昇、AST 上昇及び赤血球系臨床検査値の減少について、本剤投与前後に臨床検査値が測定された患者を対象とし、投与直前及び投与 12 週後の各臨床検査値が比較された。統計的に有意な変動を認めた検査値は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、血糖値（空腹時、食後）、総蛋白、AST、ALT、アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、カリウムであったが、各検査値とも平均の変化量は小さく、臨床的に問題となるものではなかったと申請者は説明した。

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、Body Mass Index（以下「BMI」という。）、診断名（本態性高血圧症、その他の高血圧症、その他）、重症度（1999 年 WHO/ISH 基準）、羅病期間、合併症の有無及び種類、過敏性素因（薬剤、その他）の有無、初回 1 日投与量、最大 1 日投与量、血圧降下剤の併用薬の有無及び種類、血圧降下剤以外の併用薬の有無及び種類が検討された。Fisher の直接確率法による検定で副作用発現率に有意な影響が認められた要因に関して、副作用発現の有無を目的変数、各要因を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を適用し、変数増減法を用いて副作用発現率に有意な関連を認める要因を探索した結果、入院・外来区分、合併症（腎疾患）の有無、過敏性素因（薬剤）の有無、最大 1 日投与量、併用薬（その他の利尿剤）の有無が副作用発現率に有意な関連を認める因子として検出された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。なお、腎疾患の有無の影響については「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

入院・外来区分別の副作用発現率は、「外来」の患者 3.7% (231/6,200 例) に比べて「入院」の患者 10.2% (13/127 例) で高かった。「入院」の患者において発現した副作用は体位性めまい及び白血球数減少各 2 件等であり、発現した副作用の種類及び発現率に特徴的なものは認めなかった。

過敏性素因 (薬剤) の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 3.8% (234/6,212 例) に比べて「有」の患者 8.0% (9/112 例) で高かった。「有」の患者の副作用は、浮動性めまい 2 件等であり、過敏性素因との関連が疑われるような特徴的な副作用を認めなかった。

利尿剤のうち、カリウム保持性利尿剤及びサイアザイド系利尿剤を除いた、その他の利尿剤併用「有」の患者の副作用発現率は 10.0% (29/291 例) であり、「無」の患者 3.6% (215/6,036 例) に比べて高かった。「有」の患者において、発現した副作用は、腎機能障害 6 件、高カリウム血症、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 3 件等であり、腎機能障害に関連する副作用が多く、これらの副作用の発現率は利尿剤併用「無」の患者に比べ高かった。その他の利尿剤の併用「有」の患者で副作用を発現した症例のうち、55.2% (16/29 例) は腎疾患を合併しており、その他の 13 例についても本剤投与開始時の血清クレアチニン (mg/dL) 及び BUN (mg/dL) を踏まえると腎機能が低下していると判断される症例が多かった。したがって、副作用を発現した 29 例は腎疾患合併や本剤投与開始時からの腎機能低下例が多く含まれていたと推察される。以上より、その他の利尿剤併用「有」の患者で副作用発現率が高かったのは、合併症の腎疾患や本剤投与開始時からの腎機能低下の自然経過も影響していると考えられた。

最大 1 日投与量別の副作用発現率は、5mg 10.0% (6/60 例)、10mg 4.9% (59/1,203 例)、20mg 3.5% (173/4,897 例)、20mg 超 3.6% (6/167 例) であり、5mg の患者で高かったが、投与量に依存して副作用発現率が高くなることはなかった。一般に降圧剤を低用量から投与開始した場合、更なる効果を期待し増量することが考えられるが、副作用が発現した症例について増量することは考え難く、低用量から投与を開始し、副作用が発現しなかった症例の多くが増量により高用量の群に移行したことにより、結果的に低用量側で副作用発現率が上昇したと考えられた。

以上より、新たな対応の必要な問題点はないと考える。

なお、承認時に使用成績調査で検討が必要とされた本剤と利尿剤及び本剤とワルファリンとの併用時の安全性についても検討されたが、これらの薬剤併用時の安全性について問題点は認められなかった。

以上より、申請者は新たな調査・試験等の実施、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、これを了承した。

## 2-2 有効性

安全性解析対象 6,327 例のうち、登録期限外の登録 33 例、服薬状況が「ほとんど飲んでいない」33 例の計 66 例を除いた 6,261 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 6,261 例の投与直前及び投与 12 週後の血圧値は表 1 のとおりである。なお、投与前と投与 12 週後の血圧値の差 ( $\Delta$ ) 及びその  $P$  値は投与前後ともに血圧値の得られている症例のデータに基づき算出した。また、投与直前から投与 12 週後までの血圧値の推移を検討したところ、投与 2 週後から有意な低下を認め、その血圧低下は 12 週にわたって持続していた。

表1 血圧値の推移

| 項目           | 投与前      | 12 週後      | Δ          | P 値*       |         |
|--------------|----------|------------|------------|------------|---------|
| 収縮期血圧 (mmHg) | 評価例数     | 6,054      | 5,909      | 5,718      | <0.0001 |
|              | 平均値±標準偏差 | 163.4±18.5 | 140.1±15.8 | -23.3±20.2 |         |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 評価例数     | 6,050      | 5,907      | 5,715      | <0.0001 |
|              | 平均値±標準偏差 | 91.2±13.0  | 79.9±10.7  | -11.2±12.3 |         |

\*対応のある t 検定

有効性は、降圧効果及び服薬状況を考慮し、「有効、やや有効、無効、判定不能」の3段階4区分で担当医師により評価された。有効性解析対象 6,261 例のうち有効性判定が「判定不能」であった 297 例を除いた 5,964 例に占める「無効」の割合（以下「無効率」という。）は 4.1% (246/5,964 例) であった。

承認時までには実施された短期投与（12～16 週）の降圧効果の検討を行っている国内臨床試験（前期第Ⅱ相試験：プレパイロット試験及びパイロット試験、後期第Ⅱ相試験：用量設定試験、血圧日内変動試験及び血圧サーカディアンリズム検討試験、第Ⅲ相試験：二重盲検比較試験、併用投与試験、20mg 初期投与試験及び腎機能への影響検討試験）における有効性と比較するため、本調査の有効性解析対象 6,261 例のうち、投与直前の血圧値の情報があり、前治療降圧剤がない 3,066 例を対象として、承認時までの試験と同一の降圧度判定基準（表 2）による降圧率を算出した。その結果、本調査における降圧率 { 下降 / ( 下降 + 下降傾向 + 不変 + 上昇 ) } は 77.0% (2,216/2,879 例) であり、承認時までの試験における降圧率 84.7% (364/430 例) と比べ低かった。

申請者は、使用成績調査における降圧率が、承認時までの試験における降圧率を下回った理由について、以下のように説明した。承認時までの試験との比較に用いた本調査の有効性解析対象 3,066 例における本剤の最大 1 日投与量は、98.6% (3,024/3,066 例) が 20mg 以下であったが、承認時までの試験の判定時投与量は 40mg が 21.7% (99/456 例) を占めていた。そこで、承認時までの試験の判定時投与量 20mg での累積降圧率（累積下降例数/評価例数）を確認したところ、71.4% であり、降圧率の違いの理由として、本剤の投与量の違いが考えられた。

表2 降圧度判定基準

|       | 投与前に対する変化 (mmHg) |       |     |       |
|-------|------------------|-------|-----|-------|
|       | 下 降              | 下降傾向  | 不 変 | 上 昇   |
| 収縮期血圧 | 20 以上            | 19～10 | ±9  | 10 以上 |
| 拡張期血圧 | 10 以上            | 9～5   | ±4  | 5 以上  |
| 平均血圧  | 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ときには平均血圧による判定を行う。

※降圧度が「下降傾向」と判定されても、収縮期/拡張期血圧が 149/89mmHg 以下に低下した場合には降圧効果は「下降」と判断する。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の背景因子別解析と同様の解析を行った結果、重症度、合併症（肝疾患）の有無、合併症（腎疾患）の有無、最大 1 日投与量、併用薬（α 遮断剤）の有無、併用薬（β 遮断剤）の有無において無効率に有意な関連が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。なお、合併症（肝疾患）及び合併症（腎疾患）については「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

重症度別の無効率は、「正常域(何らかの治療で正常域にコントロールされた患者)」4.5%(14/310例)、「軽症」5.1%(88/1,739例)、「中等症」3.9%(97/2,512例)、「重症」3.0%(41/1,352例)であり、重症度の高い患者において無効率が低かった。重症度別の $\Delta$ 値が「正常域」1.4/-0.5 mmHg、「軽症」-13.3/-7.2 mmHg、「中等症」-25.2/-11.5 mmHg、「重症」-41.0/-19.4 mmHgと重症になる程大きくなっており、 $\Delta$ 値が担当医師の有効性評価に影響したと考えられた。

最大1日投与量別の無効率は、5mg 7.1%(4/56例)、10mg 2.1%(24/1,129例)、20mg 4.5%(210/4,621例)、20mg超 5.1%(8/158例)であった。無効率は、症例数が少なかった5mgの患者を除き用量依存的に高かった。本調査における有効性判定は、観察期間終了時に調査担当医師が総合的な有効性判定を行う計画であったことから、本剤を低用量から投与開始後、調査担当医師が効果不十分や無効と考えた場合は増量され、最終的に増量後も効果が得られず「無効」と評価されたnon-responderと思われる症例が高用量側に多く存在したことによると考えられた。

併用薬( $\alpha$ 遮断剤)「有」の患者の無効率は9.0%(16/177例)であり、「無」の患者の4.0%(230/5,787例)に比べ高かった。また、併用薬( $\beta$ 遮断剤)「有」の患者の無効率は7.5%(30/398例)であり、「無」の患者の3.9%(216/5,566例)に比べ高かった。一般に $\alpha$ 遮断剤及び $\beta$ 遮断剤は高血圧治療における第一選択薬、第二選択薬ではない。 $\alpha$ 遮断剤「有」の患者では「無」の患者と比べ、前治療降圧剤として $\alpha$ 遮断剤及び他の各降圧剤の投与割合が高く、 $\beta$ 遮断剤「有」の患者でも「無」の患者と比べ、前治療降圧剤として $\beta$ 遮断剤及び他の各降圧剤の投与割合が高かったことから、これらの患者では、すでに $\alpha$ 遮断剤又は $\beta$ 遮断剤と本剤以外の降圧剤が併用されていたと考えられ、難治療性の患者が多く含まれていた可能性が考えられた。

以上より、申請者は新たな調査・試験等の実施、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断したと説明し、機構は、これを了承した。

### 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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者)の安全性及び有効性が使用成績調査におい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(15歳未満)及び妊産婦への投与例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について以下のように説明した。

**高齢者(65歳以上)**：安全性解析対象として3,554例が収集された。高齢者の副作用発現率は4.1%(147/3,554例)であり、非高齢者の3.5%(97/2,773例)との間に有意差は認められなかった。重篤な副作用は非高齢者で1例、高齢者で10例(うち75歳以上6例)に発現し、高齢者に多く認められた。これらについて、11例中10例は原疾患又は合併症の関与も疑われる等、本剤との関連性は明確ではなく、加齢そのものが関連している可能性が高いと考えられた。転帰別に副作用発現状況を検討したところ、死亡1例(75歳以上、「5.副作用及び感染症」の項にて後述)、回復したが後遺症あり1例(65歳以上75歳未満)であり、また、転帰が未回復の症例の割合は、非高齢者0.4%(12/2,773例)、65歳以上0.5%(19/3,554例)、75歳以上0.5%(8/1,570例)であり、高齢者において特別な傾向は認められなかった。以上より、調査終了時点では、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したが、引き続き、高齢者の重篤な副作用の報告に留意し、適宜、

必要な対処を行うこととした。

有効性解析対象として 3,339 例が収集された。高齢者の無効率は 4.2% (139/3,339 例) であり、非高齢者 4.1% (107/2,625 例) と比べ有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象として 361 例が収集された。副作用発現率は 8.6% (31/361 例) であり、腎疾患「無」の患者の 3.6% (213/5,965 例) と比べて高かった。腎疾患「有」の患者において発現した副作用は、腎機能障害 8 件、血中クレアチニン増加 4 件、高カリウム血症 3 件等であった。これらは腎機能障害に関連する副作用であり、投与開始時から合併していた腎疾患の病態の自然経過も影響していることが考えられる。使用上の注意の「慎重投与」の項においては「重篤な腎機能障害のある患者」を記載し、また、腎機能障害に関連する副作用については「重要な基本的注意」や「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。重篤な副作用は腎疾患「有」の患者で 1.7% (6/361 例) に発現し、6 例 7 件のうち、5 例 5 件が腎機能障害と腎疾患に関連する副作用であった。また、転帰が未回復の副作用が腎疾患「有」の患者で 6 例に発現した。原疾患（糖尿病性腎症）の悪化によると考えられる重篤な腎機能障害の 1 例を除き 5 例は非重篤な副作用（腎機能障害、腎性貧血、ヘマトクリット減少、赤血球減少）で、そのうち 4 例は腎機能障害と腎疾患に関連するもので、他の特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 336 例が収集された。腎疾患「有」の患者の無効率は 8.3% (28/336 例) であり、「無」の患者の 3.9% (218/5,628 例) に比べて高かった。腎機能障害「有」の患者全体における $\Delta$ 値は、-22.8/-10.6 mmHg であり、「無」の患者-24.1/-11.6 mmHg と比べ、有意差を認めなかった。

高血圧治療ガイドライン 2004（日本高血圧学会）では、腎機能障害患者の降圧目標（収縮値血圧/拡張期血圧）を 130/80 mmHg 未満とし、非腎機能障害患者と比べて厳格となっていることが、「有」の患者においても、「無」の患者と同様な降圧を認めたにもかかわらず、担当医師の有効性評価に影響した可能性が考えられた。しかし、腎機能障害「有」の患者と「無」の患者で同様な降圧を認めたことから、臨床上大きな問題となるものではないと考えられた。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象として 665 例が収集された。副作用発現率は 4.2% (28/665 例) であり、肝疾患「無」の患者の 3.8% (216/5,661 例) と比べ高かったが、有意差は認められなかった。また、重篤度別、転帰別の副作用発現状況に、肝疾患の有無による特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 632 例が収集された。肝疾患「有」の患者の無効率は 6.0% (38/632 例) であり、「無」の患者の 3.9% (208/5,332 例) に比べ高かった。肝機能障害「有」の患者全体における $\Delta$ 値は、-22.7/-11.8 mmHg であり、「無」の患者の-24.2/-11.5 mmHg と比べ有意差を認めなかった。肝疾患と無効率との関連は不明であるが、特に高い無効率でないこと、肝機能障害「有」の患者と「無」の患者で同様な降圧を認めたことから、臨床上大きな問題となるものではないと考えられた。

以上より、申請者は、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）において、現時点で新たな注意喚起の必要はないと説明し、機構は、これを了承した。

### 3. 特定使用成績調査の概要

### 3-1 高齢者に対する特別調査

高齢者（特に75歳以上）における有効性及び安全性を検討するために、標準観察期間24週間の調査が実施された。収集された646例から、本剤投与開始日以降来院のない12例を除外した634例（65歳以上75歳未満326例、75歳以上308例）が安全性解析対象とされた。副作用発現率は5.7%（36/634例）であり、承認時までの臨床試験における高齢者の副作用発現率（自覚症状・他覚所見11.7%、臨床検査値異常変動20.9%）と比べ高くなかった。また、65歳以上75歳未満では5.2%（17/326例）、75歳以上では6.2%（19/308例）であり、両者の間に有意差は認められなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査2.7%（17/634例）、神経系障害1.6%（10/634例）、全身障害及び投与局所様態0.6%（4/634例）、胃腸障害0.5%（3/634例）であり、65歳以上75歳未満では神経系障害2.5%（8/326例）、75歳以上では臨床検査3.9%（12/308例）が最も多かった。発現した主な副作用は、浮動性めまい6件、頭痛及び血中カリウム増加各4件で、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、BMI、重症度（1999年WHO/ISH基準）、肝疾患の有無、腎疾患の有無、初回1日投与量、最大1日投与量について検討された。その結果、いずれの背景因子についても、背景因子の違いにより副作用発現率に有意差は認められなかった。

安全性解析対象634例のうち、登録期限外の登録2例、服薬状況が「ほとんど飲んでいない」2例、適応外使用（動脈硬化）1例の計5例を除いた629例（65歳以上75歳未満：323例、75歳以上：306例）を対象に有効性が検討された。血圧値の推移及びΔ値（投与24週間後-投与直前）は有意な低下を認めた。また、無効率は使用成績調査の非高齢者における無効率と比べ高くなかった。

以上より、申請者は、高齢者において、現時点で新たな注意喚起の必要はないと説明し、機構は、これを了承した。

### 3-2 長期使用に関する調査

#### 3-2-1 安全性

収集された657例から、調査対象基準違反3例、初回以降来院のない32例、登録期限外の登録1例の計36例を除外した621例が安全性解析対象とされた（標準観察期間：24ヵ月）。なお、安全性解析対象から除外された症例のうち1例で浮動性めまい（非重篤）が発現した。安全性解析対象における副作用発現率は6.1%（38/621例）であり、承認時までの国内長期投与試験（後期第Ⅱ相試験：用量設定試験、血圧日内変動試験及び長期投与試験、第Ⅲ相試験：20mg初期投与試験の4試験）における投与開始後1年の副作用発現率（自覚症状・他覚所見：13.0%、臨床検査値異常変動：21.5%）と比べ高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査2.4%

（15/621例）、神経系障害1.4%（9/621例）、胃腸障害1.0%（6/621例）であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい7件、血中クレアチニン増加5件、血中尿素増加4件、高カリウム血症、咳嗽、悪心、ALT増加各3件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

初発の副作用の発現時期別の副作用発現率は、投与6ヵ月未満3.4%（21/620例）、6ヵ月以降12ヵ月未満1.8%（9/510例）、12ヵ月以降18ヵ月未満0.4%（2/462例）、18ヵ月以降24ヵ月未満1.2%（5/427例）、24ヵ月以降0.3%（1/311例）であり、本剤の長期使用に伴い、副作用の発現頻度の増加傾向はなく、特徴的な副作用の発現も認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、年齢別の初回 1 日投与量、肝疾患の有無、腎疾患の有無について検討された。その結果、腎疾患の有無において、副作用発現率に有意差が認められたが、これについては「3-2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

### 3-2-2 有効性

安全性解析対象 621 例のうち、本剤投与開始前登録 1 例、有効性判定の記載が 1 度もない 1 例、本剤投与前後のいずれかで血圧値の記載がない 89 例、服薬状況が「ほとんど飲んでいない」4 例の計 95 例を除いた 526 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 526 例の血圧値の推移は表 3 のとおりである。血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）はいずれも投与 6 ヶ月時点には投与前に対し有意な低下を認め、その低下は 24 ヶ月にわたり持続していた。

表 3 血圧値の推移

| 項目           |          | 投与前        | 6 ヶ月後      | 12 ヶ月後     | 18 ヶ月後     | 24 ヶ月後     |
|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 収縮期血圧 (mmHg) | 評価例数     | 526        | 510        | 469        | 436        | 390        |
|              | 平均値±標準偏差 | 161.1±19.3 | 137.6±14.7 | 137.1±14.8 | 135.3±14.8 | 136.1±14.2 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 評価例数     | 526        | 510        | 469        | 436        | 390        |
|              | 平均値±標準偏差 | 90.1±12.9  | 78.5±10.9  | 77.7±11.0  | 76.3±11.1  | 77.0±10.1  |

使用成績調査と同じ基準により無効率を算出したところ、有効性解析対象 526 例のうち有効性判定が「判定不能」であった 21 例を除いた 505 例の観察期間終了時（中止例は中止時）の無効率は 2.8%（14/505 例）であった。承認時における有効性と比較するため、本調査の有効性解析対象 526 例のうち、投与直前と投与 6 ヶ月後以降の血圧値の情報があり、前治療降圧剤がない患者を対象として、承認時までの試験と同一の降圧度判定基準（表 2）による降圧率 { 下降 / ( 下降 + 下降傾向 + 不変 + 上昇 ) } を算出したところ、本調査の降圧率は、投与 6 ヶ月後の 83.4%、投与 12 ヶ月後 79.6%、観察終了時（投与開始 24 ヶ月後又は中止時）85.3%であり、承認時までの国内長期投与試験における投与 6 ヶ月後の降圧率 89.0%及び投与 12 ヶ月後の降圧率 93.1%より低かった。承認時までの試験における降圧率を下回った理由として、本調査の有効性解析対象における本剤の最大 1 日投与量は、93.5%（492/526 例）が 20mg 以下であったが、承認時までの試験の判定時投与量は 40mg 投与患者が投与 6 ヶ月後 29.5%（49/166 例）、投与 12 ヶ月後 36.1%（60/166 例）と投与量の違いが考えられたことから、承認時までの試験の判定時投与量 20mg での累積降圧率を確認したところ、投与 6 ヶ月後 69.7～87.0%、投与 12 ヶ月後 69.7～87.0%と本調査と同程度であった。

### 3-2-3 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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）の安全性及び有効性が本調査におい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（15 歳未満）及び妊産婦への投与例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安



全性及び有効性について以下のように説明した。

**高齢者 (65 歳以上) :**安全性解析対象として 323 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 5.3% (17/323 例) であり、非高齢者の 7.0% (21/298 例) と比べ高くなかった。重篤な副作用は、65 歳未満では 1 例 1 件 (肝機能検査異常)、65 歳以上では 2 例 2 件 (脳梗塞、頭位性回転性めまい) 認められたが、いずれも 1 件ずつの発現であり、原疾患もしくは合併症に起因する可能性も考えられた。75 歳以上では重篤な副作用は認められなかった。

有効性解析対象として 273 例が収集された。高齢者の無効率は 1.5% (4/273 例) であり、非高齢者の 4.3% (10/232 例) と比べて高くなかった。

**腎機能障害を有する患者 :**安全性解析対象として 52 例が収集された。副作用発現率は 19.2% (10/52 例) であり、腎疾患「無」の患者の 4.9% (28/569 例) と比べ高かった。発現した副作用は全て非重篤であった。発現した主な副作用は、血中クレアチニン増加 4 件、血中尿素増加 3 件、高カリウム血症、腎機能障害、血中カリウム増加が各 2 件と腎機能障害に関連した副作用であった。「有」の患者で発現した腎機能障害に関連する副作用の発現時期は、全て本剤投与開始 5 ヶ月以降であったことから、腎疾患の病態の自然経過も影響していると考えられた。なお、血中クレアチニン増加 3 例、高カリウム血症、血中尿酸増加各 2 例、腎機能障害、血中カリウム増加各 1 例は、転帰が未回復であった。腎機能関連の副作用発現に関しては、「2-3 特別な背景を有する患者」に記載したとおり、すでに注意喚起を行っている。

有効性解析対象としては 42 例が収集された。腎疾患「有」の患者の無効率は 9.5% (4/42 例) であり、「無」の患者の 2.2% (10/463 例) と比べ有意に高かった。「有」の患者及び「無」の患者における $\Delta$ 値 (観察終了時-投与直前) の平均は、-17.4/-8.0 及び -25.2/-12.4 mmHg であり、いずれの患者においても投与前と比べ有意な血圧低下を認めた。「有」の患者で無効率が高かった原因として、無効例 4 例中 2 例は、本剤投与開始前に 3 剤の降圧剤が投与されてもなお降圧目標 (130/80mmHg 未満) が達成されていない治療抵抗性高血圧症例、1 例は 2 剤の降圧剤が投与されてもなお降圧目標 (130/80mmHg 未満) が達成されていない治療抵抗性高血圧に準じる症例であったこと、無効例 4 例の投与開始時の血圧が比較的 low、 $\Delta$ 値が小さいため無効と判定されたこと、さらに、高血圧治療ガイドライン 2004 (日本高血圧学会) では、腎機能障害患者の降圧目標 (収縮期血圧/拡張期血圧) を 130/80 mmHg 未満とし、非腎機能障害患者と比べて厳格となっていることが医師の判断に影響し、無効率に差が認められた可能性もあると考えられた。また、腎疾患「有」の患者の $\Delta$ 値が「無」の患者より小さい結果であったが、これは投与開始時の血圧値の平均が「有」の患者では 150.5/84.9mmHg と「無」の患者の 161.6/90.1mmHg より低かったことに起因していると考えられた。観察終了時の血圧は「有」の患者 133.2/76.9mmHg、「無」の患者 136.3/77.7mmHg であったことから有効性については問題ないと考えられた。

**肝機能障害を有する患者 :**安全性解析対象として 69 例が収集された。副作用発現率は 8.7% (6/69 例) であり、肝疾患「無」の患者 5.8% (32/552 例) と比べ有意差は認められなかった。「有」の患者において発現した主な副作用は浮動性めまい 2 件、高カリウム血症、脳梗塞、失神、歯肉炎、血管浮腫、肝機能検査異常、血小板数異常及び血中 ALP 増加各 1 件であり、特徴的な副作用は認められなかった。重篤な副作用の発現症例率が、「有」の患者で 2.9% (2/69 例) と「無」の患者の 0.2% (1/552 例) より高かったが、3 例の重篤な副作用は、脳梗塞、肝機能検査異常、頭位性回

転性めまい各 1 件であり、原疾患もしくは合併症に起因する可能性もあると考えられた。転帰が未回復の副作用発現率は「有」の患者 1.4% (1/69 例)、「無」の患者 1.4% (8/552 例)と同程度であった。なお、「有」の患者の未回復 1 例は非重篤な血中 ALP 増加で肝疾患に関連するものであった。

有効性解析対象として 58 例が収集された。肝疾患「有」の患者の無効率は 3.4% (2/58 例)であり、「無」の患者 2.7% (12/447 例)とは有意差がなかった。

以上より、申請者は長期使用に関する調査において、新たな調査・試験等の実施、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断したと説明し、機構は、これを了承した。

### 3-3 その他の特定使用成績調査

#### 3-3-1 本剤を服用した患者における追跡期間中の血圧到達値と脳・心血管系疾患の発症頻度の関連の検討

(*Hypertens Res* 31(11):2011-7, 2008、*臨床医薬* 26(2):107-15, 2010、*臨床医薬* 26(2):117-25, 2010、*Hypertens Res* 34(8):957-62, 2011、*Hypertens Res* 35(12):1136-44, 2012 及び *Clin Exp Hypertens Online* DOI:10.3109/10641963.2013.810226, 2013)

安全性解析対象として 14,721 例が収集された。副作用発現率は 4.4% (649/14,721 例)であり、承認時までの国内長期投与試験(投与期間:1 年、自覚症状・他覚所見:13.0%、臨床検査値異常変動:21.5%)、長期使用に関する特別調査(標準観察期間:24 ヶ月、副作用発現症例率 6.1% (38/621 例))と比べ高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査 1.1% (161/14,721 例)、神経系障害 1.1% (160/14,721 例)、代謝および栄養障害 0.6% (92/14,721 例)であり、発現した主な副作用は、浮動性めまい 82 件、高カリウム血症 67 件、血圧低下 32 件、低血圧 31 件、肝機能障害 29 件、頭痛 27 件、体位性めまい及び血中カリウム増加各 25 件、血中尿素増加 23 件、血中クレアチニン増加 20 件、腎機能障害 19 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18 件、血中尿酸増加 17 件であった。

#### 3-3-2 家庭血圧、診療室血圧と心血管系イベントとの関連の検討並びに家庭血圧を指標とした降圧効果の持続性の検討

(*Hypertens Res* 36(2):117-82, 2013、*J Clin Hypertens (Greenwich)*. 15(8): 555-61, 2013、*J Hum Hypertens Online* DOI:10.1038/jhh.2013.68, 2013 及び *臨床医薬* 29(7):665-79, 2013)

本調査は標準観察期間を 24 ヶ月として実施中である。投与 16 週後までの情報を記入する調査票が収集された症例(平均投与日数 270.0 日)のうち調査対象基準違反等を除いた 21,571 例について、安全性解析が実施された。副作用発現率は 1.5% (325/21,571 例)であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい 54 件、血圧低下 28 件、低血圧 23 件であった。

投与 6 ヶ月未満の副作用発現症例率は 3-3-1 の調査で 2.3% (334/14,721 例)、本調査で 1.4% (293/21,570 例)であり、本剤の長期使用に関する特別調査の 3.4% (21/620 例)と比べ高くなかった。副作用の多くは投与 6 ヶ月未満に発現し、長期使用に伴い、副作用の発現頻度は漸減し、増加傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、現時点で新たな対応が必要となる問題点は認められなかったと説明し、機構は、これを了承した。

#### 4. 製造販売後臨床試験

##### 4-1 カルシウム拮抗剤又は利尿剤との併用投与試験

本剤 20mg/日投与で血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者 105 例を対象として、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤又はサイアザイド系利尿剤を併用投与した際の安全性の比較検討を目的に無作為化並行群間比較試験が実施された。試験薬を投与された 105 例全例（カルシウム拮抗剤併用群 53 例、利尿剤併用群 52 例）が安全性解析対象とされた。有害事象のうち自覚症状・他覚所見は、カルシウム拮抗剤併用群で 28.3%（15/53 例）、利尿剤併用群で 38.5%（20/52 例）に発現した。臨床検査値異常変動はカルシウム拮抗剤併用群で 40.4%（21/52 例）、利尿剤併用群で 51.9%（27/52 例）に発現した。臨床検査値異常変動の内訳は、カルシウム拮抗剤併用群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9.6%（5/52 例）、C-反応性蛋白増加 7.7%（4/52 例）、ALT 増加及び血中トリグリセリド増加各 5.8%（3/52 例）等であり、利尿剤併用群では血中尿酸増加 43.1%（22/51 例）、血中トリグリセリド増加 15.7%（8/51 例）、血中尿素増加 9.8%（5/51 例）、血中クレアチニン増加 3.9%（2/51 例）、尿中白血球陽性 3.9%（2/51 例）及び好酸球百分率増加 2.0%（1/51 例）等であった。重篤度はカルシウム拮抗剤併用群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例及び利尿剤併用群の血中尿酸増加の 1 例で中等度と判定されたものを除いていずれも軽微であった。また、試験開始前から尿酸高値が認められていた利尿剤併用群の 2 例で血中尿酸増加の転帰が未回復であったのを除き、いずれの臨床検査値異常変動も回復又は軽快が確認された。死亡及び重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動）は認められなかった。カルシウム拮抗剤併用群の 1 例で有害事象の発現（中等度の高血圧性脳症）により試験を中止したが、担当医により試験薬及び併用降圧薬との関連性はないと判断された。

以上より、カルシウム拮抗剤併用群及び利尿剤併用群の自覚症状・他覚所見の発現割合に大きな違いはなかったが、利尿剤併用群では血中尿酸増加、血中尿素増加等、代謝異常にかかわる臨床検査値異常変動の発現が多く、本試験での安全性プロファイルは利尿剤併用群と比べカルシウム拮抗剤併用群で良好であった。

##### 4-2 血漿レニン活性及び尿中ナトリウム排泄量と本剤又はカルブブロック錠投与時の降圧効果の関連についての臨床薬理的検討

試験薬が投与された30例全例が安全性評価対象とされた。有害事象のうち自覚症状・他覚所見は、本剤投与時で70.0%（21/30例）、カルブブロック錠投与時で63.3%（19/30例）に発現した。臨床検査値異常変動は本剤投与時で33.3%（10/30例）、カルブブロック錠投与時で40.0%（12/30例）に発現した。有害事象は、担当医が追跡不要と判断した1例を除き、投薬又は無処置で全て回復又は軽快し、死亡例及び重篤な有害事象の発現はなく、投与中止に至った有害事象もなかった。

以上より、製造販売後臨床試験において本剤投与による安全性上の問題点はなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

## 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 387 例 546 件であり、そのうち重篤な副作用は 363 例 514 件（自発報告 280 例 416 件、使用成績調査 11 例 14 件、特定使用成績調査 72 例 84 件）であった。主な重篤な副作用は、高カリウム血症 45 件、急性腎不全 27 件、腎機能障害 23 件、肝機能異常 22 件、低血糖症 17 件、肝障害 16 件、低血圧 14 件、血圧低下 13 件、横紋筋融解症 12 件、薬疹及び意識消失各 11 件、血小板数減少 10 件、脳梗塞及び徐脈各 9 件、低ナトリウム血症、間質性肺疾患及び腎障害各 8 件、血小板減少症、ショック及び腎不全各 7 件、浮動性めまい、心房細動、急性肝炎及び血中クレアチニン増加各 6 件、意識変容状態、失神及び黄疸各 5 件、ステーブンス・ジョンソン症候群（以下「SJS」という。）、中毒性表皮壊死融解症（以下「TEN」という。）及び顔面浮腫各 4 件、アナフィラキシーショック、くも膜下出血、狭心症、うっ血性心不全、洞不全症候群、洞停止、薬物相互作用、血中カリウム増加及び転倒各 3 件であった。重篤な副作用の転帰の内訳は、回復 250 件、軽快 159 件、未回復 32 件、回復したが後遺症あり 21 件、死亡 8 件、不明 44 件であった。このうち死亡に至った 8 例（8 件）について申請者は以下のように説明した。

低ナトリウム血症を発症した 1 例は、本剤（20mg/日 2 日間服用後 40mg/日に増量）投与開始 6 日目（服用は前日まで）に嘔吐等があり、低ナトリウム血症による意識レベル低下のため救急搬送された後ショック状態となり急性腎不全にて死亡した。低ナトリウム血症については本剤との関連性が疑われたが、死因の急性腎不全については、シャンプー 250mL の誤飲による重度の下痢から過度の脱水を来たしたことが原因と考えられ、本剤との関連性はないと考える。急性心筋梗塞を発症した 1 例は、他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下「ARB」という。）から本剤 20mg へ切り替え、約 3 ヶ月後に急性心筋梗塞を発症し同日に死亡した。既往に狭心症があり、高齢男性（93 歳）、喫煙、高血圧、低 HDL コレステロール、蛋白尿等の危険因子も認められ、既存の冠疾患の進展により、急性心筋梗塞を来たしたと推定され、本剤と急性心筋梗塞との関連性は低いと考える。心障害を発症した 1 例は、本剤 5mg を 2 週間、本剤 5mg 及びインダパミド（投与量不明）を 3 日間、本剤 10mg 及びインダパミド 2mg を 17 日間投与後死亡した。報告医療機関の協力が得られず本剤との関連性を評価することは困難であった。循環虚脱を発現した 1 例は、腎細胞癌、腎摘除、脾転移の既往がある患者で、本剤 10~40mg を 129 日間投与後一時投与中止し、2 日後に背部皮下腫瘍切除術が施行された。手術翌日、頸部絞扼感を訴え、救急搬送された。経過や検査所見から、死因は偶発的な心筋梗塞と考えられ、本剤との関連性はないと考える。間質性肺疾患を発症した 1 例は、心房細動のある患者で、本剤 20mg 投与開始から約 4 ヶ月後にペースメーカーの植込みを施行し、その後胸痛を認め、投与開始約 5 ヶ月後に間質性肺炎を発症した。その後血痰・呼吸困難を認め、発症 25 日目に間質性肺炎・呼吸不全により死亡した。本剤投与約 5 ヶ月が経過した時点で以前より有していた肺疾患の慢性経過が急性増悪したこと、血痰や胸痛等の非典型的な症状を伴っておりワルファリン使用下でのペースメーカー植込み術も影響した可能性が考えられることから、本剤と間質性肺炎との関連性は低いと考える。急性肝炎を発症した 1 例は、本剤 20mg、アスピリン及びアムロジピンベシル酸塩を同時に投与開始してから約 1 年 3 ヶ月後に肝機能異常を発症し、その 1 ヶ月半後急性肝炎にて死亡した患者で、詳細な情報が

不足しているため、本剤との関連性を評価することは困難である。腎不全を発症した 1 例は、腎機能低下のある患者で、血清クレアチニン値が 3mg/dL と高値であったが、他の降圧剤が無効であったため、本剤 20mg/日を投与開始し、効果不十分のため本剤 40mg/日へ増量した。血圧は低下したが、尿量減少により本剤の投与を中止した。その後再び血圧が上昇し、尿量、腎機能の改善が認められず腎不全にて死亡した。報告医療機関の協力が得られず、詳細な時間的経過は不明であるが、担当医師は、本剤 40mg 投与により腎臓に過度の負担がかかり、腎不全になったと考えるが本剤特有の副作用とは考えられず、患者背景も非常に悪く他剤でも同様な結果が出た可能性は否定できないとしている。直接の死因は腎不全悪化と考えられた。突然死の 1 例は、腎細胞癌、腎摘除の既往のある患者で、本剤 20mg の投与開始 15 日目に自宅で心肺停止となり搬送されたが、心拍は再開しなかった。この時の血清クレアチニン値は 1.7 mg/dL であり、血清カリウム値は 7.3 mEq/L と高値であったが、LDH も高値で溶血検体のためカリウムの正確な値は不明であった。時間的経過から本剤が片腎患者においてカリウム上昇を引き起こし、突然死に関与した可能性は否定できないが、血清カリウム高値は、心肺停止状態が続いた結果の可能性もあり、正確なカリウム値が不明であり、また、死因も特定されていないことから、本剤との関連性は不明である。以上より、死亡例に認められた副作用のうち、死亡と本剤との関連性が高いと考えられるものはなく、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。なお、腎不全については、重篤な腎機能障害のある患者において、本剤による降圧が影響した可能性が考えられるが、承認時より使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な腎機能障害のある患者」を、「重大な副作用」の項に「腎不全」を記載し、注意喚起を行っている。また、突然死で見られた高カリウム血症の可能性については、承認時より使用上の注意の「重大な副作用」の項に「高カリウム血症」を記載し、注意喚起を行っている。

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用のうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 168 例 209 件であり、皮膚障害関連 28 例 30 件、徐脈性不整脈関連 17 例 21 件、脳梗塞関連 14 例 14 件、間質性肺疾患関連 9 例 9 件、低ナトリウム血症 8 例 8 件、上室性頻脈性不整脈関連 8 例 8 件、うっ血性心不全関連 5 例 5 件、くも膜下出血関連 4 例 6 件、狭心症 3 例 3 件、薬物相互作用 3 例 3 件、死亡例を除いたその他 75 例 96 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

皮膚障害関連の重篤な副作用（全身性そう痒症を除く）は、28 例 30 件であり、薬疹 11 件、紅斑 1 件、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 1 件、天疱瘡 1 件、発疹 2 件、紅斑性皮疹 2 件、全身性皮疹 1 件、SJS4 件、TEN4 件、蕁麻疹 2 件、中毒性皮疹 1 件であった。そのうち本剤との関連性が高いと考えられるものは TEN 及び蕁麻疹各 1 件であったが、現時点で本剤との関連性が高いと考えられる症例は少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂等は不要と判断した。

徐脈性不整脈関連の重篤な副作用は、17 例 21 件であり、徐脈 9 件、房室ブロック 1 件、第二度房室ブロック 2 件、結節性調律 1 件、洞不全症候群 3 件、洞房ブロック 1 件、洞停止 3 件、徐脈性不整脈 1 件であったが本剤との関連性が強く疑われるものはなかった。

脳梗塞関連の重篤な副作用は、14 例 14 件であり、脳梗塞 9 件、一過性脳虚血発作 2 件、ラクナ梗塞、塞栓性脳梗塞及び血栓性脳梗塞各 1 件であったが、本剤との関連性が強く疑われるもの

はなかった。

間質性肺疾患関連の重篤な副作用は、9例9件であり、間質性肺疾患8件、特発性肺線維症1件であった。本剤との関連性が高いと考えられる1件は、本剤投与後2～3週間でかぜ様症状が発現し、DLST（薬剤によるリンパ球刺激試験）陽性で、経気管支肺生検で線維化があり、リンパ球浸潤も認められていることから、本剤による薬剤性間質性肺炎と診断されたが、その他は、本剤との関連性が強く疑われるものはなかった。現時点では国内外において間質性肺疾患関連の報告は少ないことから、今後も副作用情報の収集に努め、類似症例による発現状況をみて対応する。

低ナトリウム血症の重篤な副作用のうち、本剤との関連性が高いと考えられるものが2件あった。うち1件は死亡例において述べた急性腎不全による死亡症例であり、1件は本剤投与開始後に検査値異常を認め、中止にて回復したことから本剤との関連性が疑われる症例であった。現時点では本剤との関連性が高いと考えられるものは少ないことから、今後も副作用情報の収集に努め、類似症例による発現状況をみて対応する。

上室性頻脈性不整脈関連の重篤な副作用は、8例8件であり、心房細動6件、心房粗動及び上室性頻脈各1件であった。上室性不整脈の1件は、本剤投与中止とベラパミル塩酸塩の投与で回復していることから本剤投与本剤との関連性が高いと考えられたが、それ以外は本剤との直接的な関連性が高いと考えられるものはなかった。現時点では本剤との関連性が高いと考えられるものは少ないことから今後も副作用情報の収集に努め、類似症例による発現状況をみて対応する。なお、心房細動については、使用上の注意の「その他の副作用」の項にて注意喚起を行っている。

うっ血性心不全関連の重篤な副作用は、5例5件であり、うっ血性心不全3件、心不全2件であった。本剤との直接的な関連性が高いと考えられるものはなかった。

皮膚障害関連、間質性肺疾患関連、低ナトリウム血症及び上室性不整脈関連の副作用に、本剤投与との関連性が高いと考えられる副作用が1～2件あったが、多くは時間的経過から本剤の関与が否定的なもの、併用薬や疾病の関与が疑われるもの、情報不足のため評価困難なもの等であった。また、全体としての発生傾向に一貫性は認められず、文献情報、海外副作用情報からも本剤との因果関係を支持する情報はなかった。以上より、これらの事象と本剤との因果関係の確実性を判断することは困難であるため、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。また、これらの事象以外についても事象毎に新たな対応の必要性について検討したが、本剤との因果関係が不明確であること、現時点での使用上の注意の記載状況、重篤性、集積件数等を踏まえ、新たな対応は不要と判断した。

再審査期間中に収集された再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は866例1,027件であり、重篤な副作用は169例210件、非重篤な副作用は707例817件であった（重複例含む）。発現した主な副作用は、異常感42件、血圧上昇32件、味覚異常27件、便秘、口内炎各19件、腹部不快感18件、胸部不快感16件、脱毛症、筋骨格硬直、胸痛、血中コレステロール増加各14件、頻尿13件、耳鳴、末梢冷感、食欲減退及び白血球数減少各11件、背部痛及び血中ブドウ糖増加各10件であった。これらの副作用について、申請者は、重篤例を含めた関連副作用とともに検討し、使用上の注意に新たに追記し、注意喚起する必要があると判断した副作用について以下のように説明した。

味覚異常、口内炎関連（口内炎 19 件、頬粘膜のあれ 1 件）、便秘、頻尿関連（頻尿 13 件、夜間頻尿 6 件）及び胸部不快感の副作用について、他の要因がなく本剤との関連性が疑われたものが多数集積していることから、それぞれ「味覚異常」、「口内炎」、「便秘」、「頻尿」及び「胸部不快感」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

異常感の副作用（気分不良 25 件、浮遊感 10 件、ぼーっとした 5 件、もやもや感及び頸部違和感各 1 件）について、本剤との関連性が疑われる気分不良、浮遊感、ぼーっとしたについては、発現状況や報告者の見解を踏まえると、本剤の降圧効果に関連していると考えられるが、症例の集積状況を踏まえ、「異常感（浮遊感、気分不良等）」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

腹部不快感の副作用 18 件について、本剤との関連性が高いと考えられるものが 11 件集積しており、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。なお、報告事象名と本剤の有効成分であるオルメサルタン メドキシミルを含有するレザルタス配合錠の使用上の注意の記載用語を踏まえ、「胃部不快感」と記載するのが好ましいと判断した。

脱毛症関連の副作用（脱毛症 14 件、円形脱毛症 1 件）について、他の要因がなく、本剤との関連性が疑われるものが 7 件集積しており、また、最新の PSUR において、注視する事象であることも踏まえて、「脱毛」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

胸痛の副作用 14 件について、他の要因がなく、本剤との関連性が疑われるものが 6 件集積しており、関連事象である胸部不快感の集積状況も踏まえて、「胸痛」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

以上より、「異常感（浮遊感、気分不良等）」「味覚異常」、「口内炎」、「便秘」、「頻尿」、「胸部不快感」、「胃部不快感」、「脱毛」、「胸痛」について、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。

その他の事象については、本剤との関連性、重篤性を踏まえた集積状況、現在の使用上の注意の記載状況を踏まえて、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

## 6. 相互作用

再審査期間中に収集した自発報告において、現時点で使用上の注意の「相互作用」の項に記載済みの薬効群・薬剤以外の薬剤との相互作用によると思われると報告のあった副作用が13例15件収集された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用は3例4件であり、栄養ドリンクとの併用による失神、カルバマゼピンとの併用による中毒疹を発症した症例及び本剤投与後ジクロフェナクナトリウムが追加投与され、直後にショック及び急性心不全が発現した症例であったが、本剤との関連性は不明であり、これらの症例のみで相互作用を明確に判断することができないことから、現時点で使用上の注意の改訂等は不要と判断した。なお、平成 25 年 3 月に、アンジオテンシン変換酵素（以下「ACE」という。）

阻害剤又は ARB と非ステロイド性抗炎症剤（以下「NSAIDs」という。）との併用により、降圧作用の減弱や、腎機能の悪化がみられたとの外国文献に基づき、ARB 及び ACE 阻害剤のクラスラベルとして使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項に、「非ステロイド性消炎鎮痛剤」を追記した。

非重篤な副作用は 10 例 11 件であった。2 例は、糖尿病患者において低血糖症が認められた症例で、うち 1 例は、併用薬のレボフロキサシン水和物の関与が疑われる症例、1 例はボグリボースにて治療中の患者で時間的経過から、本剤による相互作用（薬物動態学的）による副作用とは考え難い症例であった。低血糖症については、2009 年 4 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「低血糖」を記載し、注意喚起を行っている。

2 例は、全身麻酔導入時に低血圧が認められた症例であり、全身麻酔導入時の血圧低下に対する代償機転（レニン-アンジオテンシン系の賦活作用等）を抑制した可能性が考えられた。なお、承認時より使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。」を記載し、注意喚起を行っている。

1 例は、統合失調症・躁うつ病に対して炭酸リチウム・バルプロ酸ナトリウム・他 3 剤にて治療中の患者において、本剤投与開始 47 日目に血中リチウム濃度増加・血中バルプロ酸ナトリウム濃度増加が認められた症例で、本剤投与中止後に回復していることから、本剤との相互作用による血中濃度増加であったことは否定できないが、本剤開始 2 日後よりバルプロ酸ナトリウムの 1 日投与量を 800mg から 900mg へ増量した影響とも考えられ、原因を特定することは困難であった。1 例は、躁うつ病に対して炭酸リチウムにて治療中の患者において、本剤投与開始 31 日目に血中リチウム濃度増加が認められた症例で、本剤投与中止後に回復していることから、相互作用による血中濃度増加であったことは否定できない。以上の 2 例については、他の要因はなく本剤との相互作用が疑われるものであること、他の ARB においても炭酸リチウムとの相互作用の論文が報告されていること及び機序的にも考えられることから、使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項に、「リチウム製剤：炭酸リチウム」を追記し、注意喚起する必要があると判断した。

その他、グレープフルーツジュースを飲用した患者での血圧低下、アムロジピンベシル酸塩及びワルファリンカリウムを併用した患者での浮動性めまい、プロベネシドを併用した患者での血圧低下、飲酒後に本剤を服用した患者での血圧低下と思われる意識消失が報告されたが、併用との因果関係等を踏まえて検討した結果、現時点での対応は不要と判断した。

以上より、本剤との相互作用が疑われる炭酸リチウムについて、使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項に、「リチウム製剤：炭酸リチウム」を追記し、注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 10 月時点で、83 カ国で承認、78 カ国で販売されている。再審査期間中に国内では、緊急安全性情報の配布等の安全性に関する措置はとられなかったが、国外において 5 件の措置が報告された。

2 件は、欧州医薬品庁（EMA）／ヒト用医薬品委員会（CHMP）／欧州医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）による ARB の妊婦及び授乳婦におけるリスク評価と添付文書改訂勧告と、これ



らについて、ドイツ医薬品庁（BfArM）の定例会議で発表されたというものであった。

1 件は、米国食品医薬品局（FDA）が、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤群の妊娠中の使用について、全ての ARB の添付文書に共通の記載を盛り込むことにし、また妊娠初期の ARB 使用に伴うリスクについて、Pregnancy Category C を妊娠中期及び後期と同レベルの D に引き上げたものである。本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であり、本剤を妊娠中に投与した場合、胎児の発達に重大な有害事象を及ぼすリスクがあることは、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に既に記載済みである。

1 件は、韓国食品医薬品安全庁（KFDA）が、添加物として乳糖を含有する品目について、乳糖不耐症患者等への投与に関する添付文書への追記指示をしたものであった。本剤は添付文書の「組成・性状」の項に添加物として乳糖水和物を含有する旨既に記載している。

1 件は、FDA より、オルメサルタン メドキシミル含有製剤とシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2) 選択的阻害剤を含む NSAIDs との併用に関して、「高齢の患者、体液量が減少した患者（利尿剤治療中の患者を含む）及び腎機能障害患者は、併用により急性腎不全の可能性を含む腎機能の低下に至る場合がある。これらの事象は通常可逆的であり、腎機能の定期的な監視を実施すること。また、併用により降圧作用が減弱することがある。」と追記するよう勧告があったというものであった。国内において、本剤の NSAIDs との相互作用による腎機能障害、薬効欠如を明確に示唆する症例はなかった。なお、「6.相互作用」の項にて述べたように、平成 25 年 3 月に使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項に、「非ステロイド性消炎鎮痛剤」を追記した。

以上より、これらの措置報告に関し、申請者は現時点では使用上の注意の更なる改訂等の対応は不要と判断したと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 3 報であった。

1 報は、妊娠中の ARB 及び ACE 阻害剤使用は、胎児の発達に重大な有害作用を及ぼし、このリスクが妊娠中に生じることが示唆されたという報告であった。1 報は、妊娠中のカルシウム拮抗剤を除く降圧剤使用は、心血管奇形のリスクの増大が確認されたという報告であった。本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であり、胎児へのリスクは、使用上の注意に記載済みである。なお、国内外において、ARB 及び ACE 阻害剤の妊婦への投与による胎児への影響が疑われる症例が報告されており、海外において ARB 及び ACE 阻害剤が妊婦に使用されるケースの増加が報告されていたため、2008 年 8～9 月に、妊婦への投与禁忌について、ARB 及び ACE 阻害剤共通の適正使用のお願いとして医療機関へ情報提供を行った。

1 報は、少なくとも一つの心血管系リスク（高コレステロール血症、低 HDL（high density lipoprotein）血症、高トリグリセリド血症、高血圧症、肥満、大きな胴囲、喫煙）を有する II 型糖尿病患者を対象に実施された The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention（ROADMAP）study において、心血管系死亡が、本剤群で 0.7%（15/2,232 例）であり、プラセボ群の 0.1%（3/2,215 例）と比較して有意に多かった（ $P=0.01$ ）という報告であった。顕性蛋白尿を伴う II 型糖尿病患者を対象に実施された Olmesartan Reducing Incidence of Endstage renal disease in diabetic Nephropathy Trial（ORIENT study）においても、本剤群で心血管系死亡率の増加が認めら

れているが、全体として両試験における心血管系死亡率は低かった。非致死的心血管イベントの発現率はプラセボ群と比較して本剤群で同等又は低く、心血管系死亡率は本剤群で高いという結果は、虚血性心疾患の自然経過と矛盾する。また他のオルメサルタンの試験において、高い心血管系死亡率は認められていない。心血管系疾患により死亡した ROADMAP study の個々の患者の血圧値情報に基づくと、低血圧がオルメサルタン群の患者に共通した因子になるという証拠はない。なお、FDA は、両試験の結果を精査後、高血圧患者において、本剤のベネフィットが潜在的リスクを上回るとしている。申請者は、様々な臨床条件における本剤の心血管系リスク又はベネフィットに関するより完全な情報を得るため、FDA からの要求に基づき追加試験を行うほか、完了した臨床試験の追加解析を実施中であると説明した。

以上より、再審査期間中に収集した研究報告を検討した結果、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し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