

再審査報告書

平成 26 年 5 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	プレミネント配合錠LD
有効成分名	ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド
申請者名	MSD 株式会社
承認の 効能・効果	高血圧症
承認の 用法・用量**	成人には 1 日 1 回 1 錠（ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジドとして 50mg／12.5mg 又は 100mg／12.5mg）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。
承認年月日	平成18年10月20日
再審査期間	6年
備考	*本品目の販売名については、平成21年3月12日付けで、「プレミネント錠」から「プレミネント配合錠」に変更された。また、高用量製剤（プレミネント配合錠HD）の追加承認を受け、平成25年7月22日付けで、「プレミネント配合錠LD」に変更された。 **承認時及び再審査申請時の用法・用量 通常、成人にはロサルタンカリウムとして50mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mgを1日1回経口投与する。なお、本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、プレミネント配合錠 LD（以下、「本剤」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 3 ヶ月、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 19 年 1 月から平成 21 年 12 月までに連続調査方式にて実施され、国内 732 施設から 2,890 例が収集された¹。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 2,890 例から、初診のみで再診のない 18 例、有害事象欄が未記載であった 8 例及び登録期間外投与 1 例の計 27 例を除外した 2,863 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 9.0%（258/2,863 例）であり、承認時までの国内臨床試験（第 I 相反復投与試験、第 III 相二重盲検比較試験、長期投与試験及び腎機能障害患者での薬物動態試験）における副作用発現率 19.7%（137/696 例）と比較して高くなかった。

本調査において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 3.3%（95/2,863 例）、代謝および栄養障害 2.0%（58/2,863 例）、腎および尿路障害 1.1%（32/2,863 例）、神経系障害 0.9%（27/2,863 例）、皮膚および皮下組織障害 0.6%（18/2,863 例）、血管障害 0.6%（16/2,863 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.5%（14/2,863 例）であり、いずれも承認時までの試験の副作用

¹ 本調査は、高齢者 1,690 例以上及び糖尿病合併患者 530 例以上を収集することを目標とし、予定症例数 3,000 例とされた。予定症例数には達していなかったものの、高齢者（1,969 例）及び糖尿病合併患者（619 例）ともに、それぞれの目標症例数を収集できたことから調査が終了された。

発現率より高くなかった。なお、安全性解析除外症例に副作用は認められなかった。

本調査で発現した主な副作用は、血中クレアチニン増加 35 件、血中尿酸増加 28 件、高尿酸血症 27 件、血圧低下 19 件、腎機能障害及び血中尿素増加各 17 件、浮動性めまい及び低血圧各 12 件、低カリウム血症 10 件、光線過敏性反応 9 件、低ナトリウム血症、グリコヘモグロビン増加及び頻尿各 8 件、血中ブドウ糖増加及び血中カリウム減少各 7 件、貧血及び高カリウム血症各 6 件、脱水 5 件、糖尿病、低クロール血症、脳梗塞及び血中カリウム増加各 4 件、起立性低血圧、悪心、腎障害、倦怠感及び口渇各 3 件であった。

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、罹病期間、投与前重症度、前治療薬有効性、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無（腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、糖尿病の有無、高尿酸血症の有無、その他の合併症の有無）、1日平均投与量、使用期間、総投与量、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無について検討された。その結果、年齢、入院・外来、合併症の有無、使用期間、総投与量及び併用薬剤の有無により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 10.0%（196/1,969 例）であり、「15~64歳」の患者 6.9%（62/894 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」の項にて後述する。

入院・外来別の副作用発現率は、「入院」の患者 19.0%（8/42 例）であり、「外来」の患者 8.8%（249/2,815 例）に比べて高かった。入院患者では合併症「有」の患者の割合が 90.5%と外来患者の 74.2%に比べ高かった。本項で後述するとおり、合併症「有」の患者では合併症「無」の患者に比し、全身状態が悪い又は薬剤の負荷による忍容性が低い等の理由から副作用発現率が高くなったと考えられ、合併症「有」の患者の割合が高い入院患者において副作用発現率が高くなったのではないかと考えられた。また、入院患者と外来患者の症例数の差が大きく、入院患者の症例数の少なさが影響している可能性も考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 10.1%（215/2,129 例）であり、合併症「無」の患者 5.4%（38/704 例）に比べて高かった。また、合併症の種類別では、腎機能障害「有」の患者 14.5%（49/337 例）、肝機能障害「有」の患者 13.7%（36/262 例）、高尿酸血症「有」の患者 14.3%（62/433 例）及びその他合併症「有」の患者 10.4%（184/1,768 例）で、それぞれ腎機能障害「無」の患者 8.3%（206/2,496 例）、肝機能障害「無」の患者 8.5%（219/2,571 例）、高尿酸血症「無」の患者 8.1%（193/2,379 例）及びその他合併症「無」の患者 6.4%（68/1,064 例）に比べ高かった。合併症「有」の患者には高齢者が 73.0%と多く含まれ、また、併用薬剤「有」の患者が 93.6%と、「無」の患者の 62.5%に比べ他の薬剤の併用割合が非常に高かった。合併症「有」の患者では、全身状態の悪さや薬剤の負荷に対する忍容性の低下等が影響したと考えられた。

使用期間別の副作用発現率は、「6ヵ月未満」の患者 41.2%（162/393 例）、「6ヵ月以上12ヵ月未満」の患者 21.8%（43/197 例）、「12ヵ月以上18ヵ月未満」の患者 2.4%（47/1,986 例）及び「18ヵ月以上」の患者 1.4%（4/281 例）であり、使用期間が短いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。副作用発現率が高くなった理由としては、本剤に由来する副作用が発現した段階で投与が中止されることにより、本剤の忍容性が高いほど長期に服薬継続可能であったためと考えられた。

総投与量別の副作用発現率は、「180錠未満」の患者32.6%（110/337例）、「180錠以上360錠未満」の患者17.9%（35/195例）、「360錠以上540錠未満」の患者が4.9%（97/1,992例）、「540錠以上」の患者が4.5%（15/334例）であり、「180錠未満」の患者の副作用発現率が高かった。これは、使用期間と同様、本剤に由来する副作用が発現した段階で本剤の投与が中止されることにより、本剤の忍容性が高いほど長期に服薬継続可能であったためと考えられた。

併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者9.5%（233/2,448例）であり、併用薬「無」の患者5.8%（24/414例）に比べて高かった。併用薬剤「有」の患者の大部分が高齢者で合併症を有しており、生理機能の低下や全身状態の悪さ、薬剤の負荷に対する忍容性の低下等により副作用発現率が高くなったと考えられた。

以上の背景因子において、副作用の発現傾向や重篤性に特徴的なものは認められず、新たな対応は必要ないと考えられた。

なお、本剤の承認審査過程において製造販売後調査で検討が必要とされた、腎機能検査値、血清カリウム値及び尿酸値の変動、貧血関連の副作用、心血管系関連の副作用についても検討されたが、新たな対応が必要となる問題点は認められなかった。

以上より、申請者は現時点对応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、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

安全性解析対象症例から、効果判定不能の236例、有効性欄が未記載であった7例、対象効能・効果以外に使用された1例及び使用理由未記載の1例の計245例を除外した2,618例が有効性解析対象とされた。有効性集計対象症例2,618例の投与前及び投与後12ヵ月以上の血圧値が得られた症例の血圧値の推移は表1のとおりである。収縮期血圧は投与直前に比し、評価時（1年3ヵ月時）には23.9 mmHgの低下が認められ、拡張期血圧は11.0 mmHgの低下が認められた。高血圧治療ガイドライン2009（日本高血圧学会）で提唱されている若年者及び中年者の降圧目標値は130/85 mmHg未満、高齢者の降圧目標は140/90 mmHg未満である。評価時の収縮期血圧の平均値は若年者及び中年者の降圧目標を満たしていなかったが、収縮期血圧及び拡張期血圧とも、本剤投与前に比し評価時にはいずれも降圧目標値に近い値まで低下していた。

表1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

検査値		1ヵ月前	投与直前	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	評価時
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	1878	2203	2127	2112	2132	2087	2144	2107
	平均値	154.8	156.7	139.7	136.7	136.1	135.3	134.4	132.8
	標準偏差	17.8	17.5	15.5	14.3	13.9	13.8	13.5	13.2
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	1876	2200	2123	2109	2130	2084	2141	2103
	平均値	85.0	85.8	78.3	76.8	76.4	76.2	75.6	74.8
	標準偏差	12.6	12.3	10.6	10.5	10.2	10.2	10.1	9.7

有効性は、担当医師が本剤投与前後の症状等から総合的に判断し、「有効」「無効」「判定不能」の2段階3区分で判定した。「有効」と判断された症例を有効例、「無効」と判断された症例を無

効例とし、「判定不能」と診断された症例 236 例は前述のとおり、有効性集計症例から除外して集計を行った。有効症例率（以下、「有効率」という。）は 95.5% (2,501/2,618 例) であった。

承認時の国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（8 週時）と、本調査において投与 3 ヶ月後に血圧測定値が得られた症例の拡張期血圧の変化量を比較した結果、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験では、 $-12.7 \pm 8.2 \text{ mmHg}$ 、本調査では $-9.0 \pm 10.5 \text{ mmHg}$ であった。この差は、国内臨床試験では、患者背景が限定された 154 例であり、また、血圧測定方法、機器、時刻も統一していたのに対し、本調査では上市後の使用実態下において広く使用された 2,618 例であり、血圧測定方法等も統一されていなかったこと等、患者背景のばらつき及び症例数と血圧測定方法の違いによるものと考えられると申請者は説明した。承認時の臨床試験と厳密に比較することは困難であるものの、臨床試験と本調査における拡張期血圧の下降度は患者全体で大きな違いはなく、患者背景因子別の比較においても血圧下降度の傾向に大きな違いは認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子としてとして、安全性の項と同様の背景因子が検討された。その結果、使用期間、総投与量に有意差が認められた。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。

使用期間別の有効率は、「6 ヶ月未満」の患者 86.3% (202/234 例)、「6 ヶ月以上 12 ヶ月未満」の患者 88.9% (136/153 例)、「12 ヶ月以上 18 ヶ月未満」患者 96.7% (1,880/1,945 例)、「18 ヶ月以上」の患者 98.9% (281/284 例) であり、使用期間が長いほど有効率が高くなる傾向が認められた。これは、使用期間の短い患者では、副作用の発現等により十分な有効性が得られる前に投与中止されたために、使用期間が長い患者の有効率が高くなったと考えられた。

総投与量別の有効率は、「180 錠未満」の患者 87.0% (200/230 例)、「180 錠以上 360 錠未満」の患者 88.2% (142/161 例)、「360 錠以上 540 錠未満」の患者 96.7% (1,838/1,901 例)、「540 錠以上」の患者 98.5% (319/324 例) であり、総投与量が多いほど有効率が高くなる傾向が認められた。使用期間と同様、副作用の発現等により十分な有効性が得られる前に投与中止された症例が投与後早期に脱落したために、総投与量が多い患者の有効率が高くなったと考えられた。

なお、本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無別の症例数の割合は、高血圧治療薬「有」の患者 88.7% (2,321/2,618 例) に対し前治療薬なしの患者 11.3% (297/2,618 例) であり、大部分の症例が何らかの薬剤から切り替えて使用されていた。前治療薬の内訳は、アンジオテンシン受容体拮抗薬（以下、「ARB」という。）75.7% (1,757/2,321 例)、Ca 拮抗薬 57.6% (1,336/2,321 例)、利尿薬 8.5% (197/2,321 例)、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」という。）阻害剤 7.6% (176/2,321 例)、 β 遮断薬 6.5% (150/2,321 例)、 α 遮断薬 5.2% (120/2,321 例)、 $\alpha\beta$ 遮断薬 4.0% (92/2,321 例) であった。前治療薬別の本剤の有効率はいずれも 90%以上であり、前治療薬の種類にかかわらず本剤は高血圧症に対し有効であったと考える。

なお、本剤の用法及び用量に関連する使用上の注意では、原則としてロサルタンカリウム 50 mg で効果不十分の場合に本剤の使用を検討することを明記しており²、適正使用の徹底に努めていた。しかしながら、本調査の結果から、なお一層の本剤の適正使用の推進が必要と考えられたため、本剤を第一選択薬としない旨の注意喚起を医療機関へ周知徹底する活動をより徹底して行っている。

² 承認時及び再審査申請時

以上より、申請者は、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において15歳未満の小児及び妊産婦に対する使用例はなかった。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1,969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10.0%（196/1,969例）であり、65歳未満の患者における副作用発現率6.9%（62/894例）に比べ高かった。高齢者で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加30件、血中尿酸増加23件、高尿酸血症21件、血圧低下17件、腎機能障害16件、血中尿素増加14件、浮動性めまい10件、低カリウム血症8件、頻尿、低血圧、低ナトリウム血症及びグリコヘモグロビン増加各7件、貧血及び血中ブドウ糖増加各6件、光線過敏性反応5件であり、高齢者に特有な副作用は認められなかった。65歳以上の患者では65歳未満の患者に比べ、合併症を有している割合（65歳以上78.6%、64歳未満65.0%）、薬剤併用の割合（65歳以上88.1%、65歳未満80.3%）が共に高く、また生理機能が低下していることより副作用発現率が高くなったと考えられた。

なお、65歳以上75歳未満の患者と75歳以上の患者の副作用発現率を比較したところ、それぞれ10.3%（89/863例）、9.7%（107/1,106例）であり有意差は認められなかった。副作用の発現傾向を比較したところ、血中尿素増加の発現率が、それぞれ1.7%、7.6%と75歳以上の患者で高く有意差が認められたが、これは75歳以上で腎機能障害を有する患者の割合（65歳以上75歳未満29.6%、75歳以上70.4%）が高いためと考えられた。腎機能障害に関しては、「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行っていることから、新たな対応は必要ないものとする。なお、本調査結果を踏まえ、「使用上の注意」の「高齢者への投与」の項の「75歳以上の高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」を削除する。

機構は、申請者の方針は妥当と考えこれを了承した。

有効性解析対象として1,786例が収集された。高齢者における有効率は95.4%（1,704/1,786例）であり、非高齢者の95.8%（797/832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：安全性解析対象として337例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は14.5%（49/337例）であり、腎機能障害「無」の患者の8.3%（206/2,496例）に比べ高かった。腎機能障害「有」の患者で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加11件、腎機能障害9件、高尿酸血症8件、血中尿酸増加6件、血中尿素増加4件、高カリウム血症、腎障害、脱水及び低血圧各3件であり、腎機能に関連する副作用が多い傾向が認められた。

有効性解析対象として293例が収集された。腎機能障害「有」の患者における有効率は93.9%（275/293例）であり、腎機能障害「無」の患者における有効率95.7%（2,202/2,301例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として262例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は13.7%（36/262例）であり、肝機能障害「無」の患者の8.5%（219/2,571例）に比べ高かった。肝機能障害「有」の患者で認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加8

件、高尿酸血症 5 件、血圧低下、血中カリウム減少、血中尿酸増加、血中尿素増加、低ナトリウム血症及び末梢性浮腫各 2 件であり、肝機能障害を有する患者に特有な副作用は認められなかった。

有効性解析対象として 236 例が収集された。肝機能障害「有」の患者における有効率は 95.8% (226/236 例) であり、肝機能障害「無」の患者における有効率 95.6% (2,254/2,358 例) との間に有意差は認められなかった。

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、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構は、これを了承した。

2-4 重点調査項目

本剤の承認審査過程において、本剤の配合成分であるヒドロクロチアジド（以下、「HCTZ」という。）が糖代謝に影響を及ぼすおそれがあることから、糖尿病患者における安全性を確認することが必要とされた。また、本剤が長期投与された際に過度の血圧低下が懸念されたこと、本剤の配合成分であるロサルタンカリウムが貧血を発現させる可能性があり、さらに副作用として低血糖症が知られていること、ACE 阻害剤より ARB で心筋梗塞のリスクが上昇する可能性が指摘されたことを踏まえ、過度の血圧低下関連副作用、貧血関連副作用、心筋梗塞を含む心血管系副作用及び低血糖症の発現が重点調査項目とされた。重点調査項目について、申請者は以下のように説明した。

糖尿病を有する患者：安全性解析対象として 619 例が収集された。糖尿病「有」の患者の副作用発現率は 9.7% (60/619 例) であり、糖尿病「無」の患者の 8.9% (196/2,211 例) との間に有意差は認められず、糖尿病「有」の患者に特有の副作用は認められなかった。

過度の血圧低下関連副作用：低血圧の副作用発現率は 0.4% (12/2,863 例) であった。そのうち 1 例が重篤と判断され、転帰は回復であった。「使用上の注意」において血圧低下について記載しており、現時点で新たな対応は必要ないとする。

貧血関連副作用：貧血の副作用発現率は 0.3% (8/2,863 例) であった。そのうち 1 例が重篤と判断され、転帰は回復であった。赤血球系臨床検査値（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）は、本剤投与前に比べ評価時にはいずれも低下していたが、急激な低下ではなく加齢等の要因が考えられた。「使用上の注意」の「その他の副作用」の項において貧血について記載しており、現時点で新たな対応は必要ないとする。

心血管系関連副作用：本剤による心血管系リスクに関する情報を収集するため、心筋梗塞に加え心臓障害、血管障害及び心血管系副作用と考えられる事象を心血管系関連副作用とした。心血管系副作用の発現率は 0.9% (26/2,863 例) であり、そのうち 9 例が重篤と判断され、転帰は回復 5 例、軽快 3 例、回復したが後遺症あり 1 例であった。このうち、未知重篤であった 3 例の詳細は以下のとおりであった。脳梗塞を発症した 1 例（68 歳、男性）は高血圧及び高脂血症を合併しており、これらの危険因子に関連して脳梗塞を発症した可能性が考えられた。臨床経過、検査所見に関する情報が不足しており、原因の特定は困難であった。ストレス心筋症を発症した 1 例（73 歳、女性）は、報告事象名であるたこつぼ心筋症が、ストレスが原因で発症することが知られていることから、ストレスの影響も考えられた。また、同時期に複数の薬剤を併用しており、本剤

との因果関係の特定は不可能であった。不安定狭心症を発症した1例（72歳、女性）は、本剤投与中に軽快しており、原因の特定は困難であった。心血管系副作用の発現率は0.9%であり、本剤投与により心筋梗塞を含む心血管系副作用の発現リスクが増加することはないと考える。

低血糖症：低血糖症の発現は認められなかった。空腹時血糖の検査結果が得られた364例及び随時血糖の検査結果が得られた305例において検査値の推移を検討したところ特に問題は認められなかった。

以上より、申請者は、現時点で対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構は、これを了承した。

3. 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461例680件（自発報告414例615件、特定使用成績調査37例53件、医師主導臨床試験10例12件）であった。再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は384例509件報告され、主な副作用は低ナトリウム血症82件、光線過敏性反応59件、低カリウム血症35件、脳梗塞17件、腎機能障害15件、横紋筋融解症14件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び高カリウム血症13件、肝機能異常及び低血圧12件、急性腎不全11件であった。転帰の内訳は、回復285件、軽快138件、未回復24件、回復したが後遺症あり8件、不明54件であった。特に収集件数が多かった低ナトリウム血症、光線過敏症及び低カリウム血症について申請者は以下のように説明した。

低ナトリウム血症の報告のうち、93.9%（77/82件）は高齢者での発現であり、また、大半は回復又は軽快していた（75/82件）。低ナトリウム血症に関しては、倦怠感や食欲不振等の全身症状や、意識障害や痙攣等の中枢神経系症状を伴う症例や入院を伴う重篤な報告が多く収集されたことから、平成21年3月に「使用上の注意」の改訂を行い、「低ナトリウム血症」を「その他の副作用」の項から「重大な副作用」の項に移項した。また、高齢者で発現が多くみられたことから、「高齢者であらわれやすい」と記載し注意喚起している。

光線過敏性反応59件のうち、入院を要した症例は6例であり、その他は診断した医師により「その他の重要な医学的事象」のために重篤と判断されたものであった。光線過敏性反応については承認時より、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起をしており、多くの症例で本剤中止により後遺症なく速やかに回復していることから、現状の記載で注意喚起は十分であると判断した。ただし、発現症例は初春から初夏における報告が多く、季節性の傾向が認められたため、平成19年7月、平成20年6月及び平成21年1月に医療関係者に対し、光を避け、症状の発現時はただちに本剤を中止する等の対処法に関する情報提供を行ったところ、その後の報告件数は減少している。今後も情報を収集し、引き続きモニタリングを継続し、安全性の確保に努めることとした。

低カリウム血症については、国内において重篤な低カリウム血症が集積されたことから、平成23年1月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「低カリウム血症」を追記し、また血清カリウム値の異常変動に関連する症状を記載し、注意喚起することとした。グリチルリチン製剤併用例も多く報告されていたが、グリチルリチン製剤との併用については「相互作用」の項に本剤との併用により血清カリウム値が低下する可能性があることを記載しており、現時点では「使用上の注意」の改訂等は行わず、今後とも関連情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

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、543例 647件であった。このうち、重篤な副作用は138例 172件、非重篤な副作用は405例 475件であった。主な副作用は、異常感18件、糖尿病13件、血圧上昇、脱毛症各12件であった。申請者はこれらについて以下のように説明した。

異常感については、気分不良、ぼーっとした感じ等の訴えのみの症例が多く、詳細不明な症例がほとんどであり、重篤な症例はなかった。従って、「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

糖尿病については、13件中9件が糖尿病合併例でもととのコントロール状況が不明であり、糖尿病の原因を、本剤に特定することは困難であった。「使用上の注意」には高血糖症を記載し、注意を喚起しているが、今後とも関連情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

血圧上昇については、消費者や薬剤師からの情報が多く、臨床検査値や経過情報が不足し、詳細不明な症例がほとんどであり、本剤に原因を特定することは困難であった。今後とも関連情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

脱毛症については、重篤の1件は光線過敏性反応を伴う事象であった。非重篤の11件はカスタマーセンターへの問い合わせ情報がほとんどであり、詳細不明な症例が多く、本剤に原因を特定することは困難であった。今後とも関連情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

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172件の主な副作用は、抗利尿ホルモン不適合7件、痛風5件、筋力低下5件であった。転帰の内訳は、回復73件、軽快50件、未回復24件、回復したが後遺症あり5件、死亡17件、不明14件であった。死亡に至った8例(17件)について申請者は以下のように説明した。

転帰が死亡の症例の内訳は、間質性肺疾患3件、急性呼吸困窮症候群及び心不全各2件、意識変容状態、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、死亡、突然死、尿路奇形、肺低形成、播種性血管内凝固及び薬物相互作用各1件であった。

突然死を発症した1例(84歳、男性)はニコランジル及びロサルタンカリウム50mgを投与したが血圧低下しなかったため、ロサルタンカリウムを本剤に切替え、アスピリン及びテプレノンも投与開始した。本剤投与開始21日後に外来受診し、帰宅後に心肺停止状態となり死亡が確認された。10年前より心疾患を有し、息切れを認めていたこと等から、合併症の自然経過に伴う循環器障害により死亡したと考えられた。剖検、検死ともに実施されておらず、原因の特定は困難であった。

間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群が発現した1例(81歳、女性)はロサルタンカリウムから本剤に薬剤変更。本剤投与開始から52日後に咳を発現、56日後に肺炎と診断され、間質性肺炎が疑われた。翌日、急性呼吸窮迫症候群を発現し、本剤投与中止したが中止18日後に死亡が確認された。報告医師は本剤を被疑薬としたが、間質性肺炎の鑑別はされておらず、多数の併用薬があり、原因の特定は困難であった。

心不全、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加及び血中尿酸増加が発現した1例(82歳、女性)はトリクロルメチアジド、セリプロロール塩酸塩及びロサルタンカリウムから本剤に変更した。その5日後、胃炎治療のため、モサプリドクエン酸塩投与開始。投与開始44日目に低カリウム血症発現、53日目に甲状腺機能低下症を認め、レボチロキシナトリウム投与開始。投与開始71日目に血清クレアチニン値上昇、血清尿酸値上昇、変形脊椎症増悪にて入院。投与開始85

日目に心不全を発症し、全身状態悪化、翌日死亡が認められた。多くの合併症があり多数薬剤を服用していたこと、剖検は実施されていないこと等から原因の特定は困難と考える。

低ナトリウム血症、心不全及び意識変容状態が発現した1例（95歳、女性）は、本剤及びスピロラク톤を投与開始し、164日後低ナトリウム血症を発現したが、本剤投与を継続した。投与開始169日後に意識障害を発現し入院後心不全を発現し、投与開始172日後に死亡が認められた。大動脈弁閉鎖不全、動脈硬化、脳血管障害等の合併症を持つ高齢者であり、食塩摂取の減少、心不全による希釈性低ナトリウム血症の可能性もあり、原因の特定は困難であった。

間質性肺疾患が発現した1例（80歳、女性）は、肥大症心筋症及び心房細動のため、本剤0.5錠/日を投与開始し414日後、肺炎と診断され入院した。422日後に本剤投与を中止したがその18日後に呼吸状態が悪化し死亡した。本剤投与中に間質性肺疾患を発現したが、投与開始より約2年経過していること、多剤併用していることから、本剤との関連は不明確であった。

尿路奇形及び肺低形成が発現した1例（0歳、女性）は、母親に、原疾患として2型糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧等があり、腎症コントロール不良であった。母親への投与開始約7ヵ月後に妊娠29週2日と判明し、羊水過少、胎児の肺低形成、腎・膀胱低形成を認め、本剤投与中止した。母体の血圧上昇、腎機能悪化の増悪がみられたため、本剤投与中止2日後に緊急帝王切開が実施された。児は出生後、肺低形成による呼吸状態の悪化、尿路低形成によると思われる腎機能不全が認められ、生後10日目に死亡した。事象発現前後の臨床経過及び臨床所見等の情報が不足しており、原因の特定は困難であるものの、母親からの影響が想定された。妊婦及び妊娠の可能性のある婦人に対しては禁忌であり、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にも記載し、厳重に注意喚起している。

死亡と診断された1例（58歳、女性）は、大動脈弁閉鎖不全を発症し、硝酸イソソルビド、アスピリン・ダイアルミネート、ニルバジピンを併用したが、降圧療法開始50日後に血圧が上昇したため、本剤を追加投与した。本剤開始14日後、外来にて血圧の安定が確認された。その4日後、リビングで死亡が確認された。CTでは異常はなく死因は不明であったが、合併症の心筋梗塞や不整脈の影響も考えられた。

間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固及び薬物相互作用が発現した1例（73歳、男性）は、高血圧、2型糖尿病、肺結核のある患者で、平成15年にアムロジピンベシル酸塩による高血圧治療を開始し、平成20年4月に本剤の投与を始めた。平成23年9月、肺炎のため緊急入院、間質性肺炎が疑われた。その後治療を実施したものの、呼吸困難は悪化し、平成23年11月、薬剤誘発性間質性肺炎により死亡した。副作用が疑われたロサルタンカリウム・HCTZ、シタグリプチンリン酸塩水和物、アムロジピンベシル酸塩及びグリメピリドのリンパ球刺激試験（DLST）は全て陰性であったが本剤を含む併用薬との相互作用の可能性が考えられた。複数の併用薬の影響も大きく、間質性肺炎の原因についてはウイルス感染の可能性も除外されておらず、本剤との因果関係を特定することは困難であった。

以上より、転帰が死亡の症例については剖検情報がなく、原疾患、合併症、併用薬剤の影響や臨床所見が乏しい等、本剤との関連が明確ではないと判断し、現時点では「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、5件以上収集された抗利尿ホルモン不適合、痛風及び筋力低下について申請者は以下のように説明した。

抗利尿ホルモン不適合分泌（以下、「SIADH」という。）については、脱水症状の有無、ADH 値、尿浸透圧等診断を特定する情報が不足しており、又他の被疑薬の服用もあり、SIADH の原因を本剤に特定することは困難であった。明確な根拠となる症例はなく、引き続き注意深くモニタリングを継続することとした。

痛風については、いずれの症例も高尿酸血症を合併しており、本剤以外の要因が考えられ、引き続きモニタリングを継続することとした。

筋力低下については、いずれの症例も低カリウム血症、低ナトリウム血症等の他の事象を発現したことによる症状であり、引き続きモニタリングを継続することとした。

以上の情報を総合的に判断した結果、合併症、併用薬剤の影響や臨床所見が乏しい等、本剤との関連が明確ではないと判断し、現時点では「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

以上より、集積された未知の副作用を総合的に検討した結果、現時点において新たな注意喚起は必要ないものとする。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に、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副作用が6例6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。

1例は、虚血性心疾患及び高コレステロール血症を有する高血圧症患者に対して、本剤及びアゼルニジピンにて治療中に、徐脈、期外収縮及び息切れが認められた。アゼルニジピンの投与中止後に、徐脈、期外収縮は軽快し、自覚症状は消失したことから、本剤との相互作用は否定できないが、詳細情報が不十分であり、本剤との関連性は不明である。

1例は、高血圧症に対して本剤及びアムロジピンベシル酸塩、糖尿病に対してシタグリブチンリン酸塩水和物及びグリメピリドにて治療中の患者において、薬剤誘発性間質性肺炎を発現した症例であった。本剤を含む併用薬との相互作用による可能性は否定できないが、複数の併用薬の影響も大きく、間質性肺炎の原因についてはウイルス感染の可能性が除外されておらず、相互作用を評価することは困難であった。

また、ニフェジピンと本剤の併用例で薬疹及び浮腫を発現した症例、本剤を長期間服用した後にフェブキソスタットが服用され咳が認められた症例、バナナを摂食後に本剤を服用し浮動性めまいを発現した症例、オレンジを摂食後に本剤を服用し血圧低下が認められた症例が各1例あったが、薬剤師によるカスタマーセンターへの問い合わせ情報であり、投与期間等の詳細情報が不足しているため、薬物相互作用を評価することは困難であった。

以上より、本薬の相互作用について総合的に検討した結果、現時点において相互作用による特有の副作用はないと判断し、「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとしたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 24 年 8 月時点で米国等 97 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかったが、再審査期間中に機構に報告された措置報告は 9 報であった。申請者はこれらの報告について以下のように説明した。

1 報目は英国の規制当局である Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が、Drug Safety Advice Vol.1, No.5, 2007 で「ACE 阻害剤及び ARB は妊娠期には投与すべきではない。」と報告したものであった（平成 18 年 12 月）。

2 報目は欧州医薬品審査庁（EMA）が、全ての ARB の製品情報に妊娠第 1 トリメスター（最初の 3 ヶ月）における使用は避けるべきであると記載することを勧告したものであった（平成 20 年 5 月）。

3 報目は EMA による ACE 阻害剤、ARB、HCTZ 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連邦医薬品審査期間（BfArM）の定例会議で発表されたというものであった（平成 21 年 8 月）。

本剤の「使用上の注意」の「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と既に記載されていたが、上記 3 報を受け、本邦では平成 20 年に「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。」を追加記載した。

4 報目は本剤の企業中核データシート（CCDS）が改訂され、optional section に記載があった本剤の有効成分であるロサルタンカリウムと HCTZ の副作用を、配合剤の副作用として mandatory section に移項したことであった（平成 22 年 6 月）。CCDS に記載され、添付文書に記載のない副作用として、無顆粒球症と中毒性表皮壊死症の添付文書への追記を検討した。本邦においては、本剤による無顆粒球症が 1 件報告されたが、本剤との関連が明確ではなく、中毒性表皮壊死症は報告されていないことから、現時点での添付文書改訂は不要と判断し、今後継続して情報を収集していくこととした。

5 報目は米国食品医薬品局（FDA）が Drug Safety Communication として ARB の服用により癌の発現は増加しないと発表したものであった（平成 22 年 7 月及び平成 23 年 6 月）。本剤投与中の癌発生の国内副作用については、2 例報告があったが、本剤を使用する主な患者層である高齢者では一定の癌の背景発生率があり、本剤と癌リスク増加との関連は明確ではなく、現時点での添付文書改訂は不要と判断した。

6 報目は FDA が HCTZ 含有製剤において、急性近視及び閉塞隅角緑内障のリスクに対して米国添付文書のクラスラベリング改訂を行ったものであった（平成 23 年 9 月）。本邦においては、再審査期間終了後、海外医学文献において因果関係の否定できない重篤症例が報告されていること、HCTZ を含むスルホンアミド系薬剤による毛様体浮腫に起因する事象と考えられること、また、処方医、眼科医ともに「急性近視」、「閉塞隅角緑内障」が、HCTZ による副作用と認識できていない、あるいは見過ごされてきた可能性が考えられるため、処方医及び眼科医に「急性近視」、「閉塞隅角緑内障」の原因の一つとして HCTZ があることを情報提供する必要があるとの結論に至ったことから、平成 25 年 3 月 26 日に、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に、「急性近視、閉塞隅角緑内障」を追記するとともに、日本眼科学会ホームページにも HCTZ による同副作用に対する注意喚起文書を掲載した。

7 報目は ACE 阻害剤又は ARB とアリスキレンとの併用投与において、欧州医薬品庁 (EMA) 及び FDA の措置情報を入手したことによるものであった (平成 24 年 1~7 月)。米国本社は CCDS 改訂を行うことを決断した。本邦においては、再審査期間終了後、「アンジオテンシン変換酵素剤及びアンジオテンシン II 受容体拮抗剤におけるアリスキレンフマル酸塩との併用について」(平成 25 年 3 月 26 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡) に基づき、ACE 阻害剤及び ARB クラス共通で、糖尿病患者における併用禁忌を含むアリスキレンとの併用に関する注意喚起の添付文書改訂を行った。

8 報目は BfArM 及び EMA による、全ての HCTZ 含有製剤に対し、HCTZ の授乳婦への投与に関し、クラスレベル改訂の指示を行ったものであった (平成 24 年 2 月)。本剤の「禁忌」及び「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に既に注意喚起がされており、添付文書改訂は不要と判断した。

9 報目はオーストラリア規制当局 (TGA) がカンデサルタン及びその他の ARB は ACE 阻害剤と同様に妊娠時は禁忌であること等について再度注意喚起を行ったものであった。本剤の「禁忌」及び「使用上の注意」で既に十分な注意喚起をしており、添付文書改訂は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 4 報であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

1 報目は、カナダ・アルバータ州の地域住民を対象としたコホート研究の結果、ACE 阻害剤と ARB の併用投与で、腎機能障害リスクが増大することが示唆されたという報告であった。本論文では患者背景において併用投与の患者は単剤療法の患者に比べ、より重症な患者である可能性が高いこと、処方箋データベースを使用した研究のため、真の投薬情報が不十分であること、腎機能障害に影響すると考えられる喫煙、飲酒等の情報がないこと等の限界があり、添付文書改訂は不要と判断した。

2 報目は、喫煙歴を有するサブグループ集団において、ACE 阻害剤と ARB の併用投与で呼吸器及び胸腔内腫瘍のリスクが増大することが示唆されたという報告であった。本論文では呼吸器及び胸腔内腫瘍のリスクファクターである喫煙情報が不十分であること、ACE 阻害剤と ARB の投薬情報が不明確であること等の限界があり、添付文書改訂は不要と判断した。

3 報目は、ACE 阻害剤と ARB の併用投与が、特に糖尿病及び慢性腎疾患を合併する患者において静注免疫グロブリン誘因の急性腎不全 (IVIG-RF) の主要な独立危険因子であることが示唆されたという報告であった。本論文では選択バイアスの影響、統計的なパワー不足等の限界があり、添付文書改訂は不要と判断した。

4 報目は、非ヒスパニック系白人において、光感受性降圧剤 HCTZ 及びニフェジピンは口唇癌発症リスクを増大することが示唆されたという報告であった。本論文では口唇癌の最大のリスクファクターである光線曝露について調整されていないこと、口唇癌で最も多いとされる扁平上皮癌についての検討が行われていないこと等の限界があり、添付文書改訂は不要と判断した。

機構は、再審査期間終了後に、高血圧症患者に ACE 阻害剤と ARB を併用投与した際の有効性及び安全性の検討を目的としたメタ解析結果において、単剤投与群と比較して、腎機能障害、高

カリウム血症及び低血圧のリスクが有意に増加した旨の研究報告が機構に報告されたことを踏まえて、ACE 阻害剤と ARB の併用時の注意喚起を行う予定である。その他については、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