

## 再審査報告書

平成 26 年 8 月 7 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① <u>タナトリル錠 2.5</u> ② <u>タナトリル錠 5</u> ③ <u>タナトリル錠 10</u>
有効成分名*	イミダプリル塩酸塩
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. ①②③ 高血圧症、腎実質性高血圧症 2. ①② 1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 高血圧症、腎実質性高血圧症 通常、成人にはイミダプリル塩酸塩として 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症又は腎実質性高血圧症の患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。 2. <u>1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症</u> 通常、成人にはイミダプリル塩酸塩として 5mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、 <u>重篤な腎障害を伴う患者では 2.5mg から投与を開始することが望ましい。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 5 年 10 月 1 日 2. <u>平成 14 年 1 月 17 日</u>
再 審 査 期 間	1. 6 年 再審査結果通知：平成 14 年 3 月 18 日 2. <u>10 年</u>
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）（平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号）」に基づき、有効成分名は「塩酸イミダプリル」から「イミダプリル塩酸塩」に変更された。

下線部：再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特別調査（長期使用に関する調査）は、タナトリル錠 2.5 及びタナトリル錠 5（以下、「本剤」という。）の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的に、観察期間を 2 年以上（3 年を目標）、目標症例数を 100 例とし、平成 14 年 2 月から平成 21 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 66 施設から 228 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ていない。

## 2. 特別調査（長期使用に関する調査）の概要

## 2-1 安全性

安全性について、収集された 228 例から、有害事象の有無未記載例 2 例を除外した 226 例が解析対象とされた。安全性解析対象症例のうち、2 年（24 ヶ月）を超えて観察された症例は 145 例（64.2%）であった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 15.0%（34/226 例）であり、承認時までの試験（平均投与日数：586 日）における副作用発現率 7.7%（2/26 例）と比較して高かった。なお、高血圧症を対象とした長期使用に関する特別調査（標準的観察期間：1 年間）では 13.5%（54/400 例）であり、本調査とほぼ同様の結果であった。本調査において発現した

器官別大分類別の主な副作用発現率とその内訳は、呼吸器、胸郭および縦隔障害 8.9% (20 例、内訳：咳嗽 19 件、喘息 1 件)、代謝および栄養障害 2.7% (6 例、内訳：高カリウム血症 5 件、低血糖症 1 件)、神経系障害 2.2% (5 例、内訳：浮動性めまい 3 件、頭痛、低血糖性意識消失各 1 件)、臨床検査 1.3% (3 例、内訳：血中カリウム増加 3 件) であった。このうち、重篤な副作用は低血糖症及び低血糖性意識消失各 1 件であり、当該 2 件は同一症例に認められた。

承認時までの臨床試験と比較して副作用発現率が高かったことについて、申請者は、発現した副作用の種類やその発現率に、高血圧症を対象とした長期使用に関する特別調査との差は認められないこと、重篤な副作用は 1 例 2 件のみであったこと等から、新たな対応は不要と考えると説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分、病期分類、罹病期間（糖尿病）、平均投与量（1 日）、合併症の有無、併用薬の有無について検討された。その結果、病期分類、合併症の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

病期分類<sup>1</sup>別の副作用発現率は、「第 1 期」の患者 15.4% (8/52 例)、「第 2 期」の患者 10.2% (10/98 例)、「第 3 期 A」の患者 15.9% (7/44 例)、「第 3 期 B」の患者 33.3% (7/21 例)、「第 4 期」の患者 10.0% (1/10 例)、「第 5 期」の患者 100% (1/1 例) であった。「第 3 期 B」の患者の副作用発現率が他の患者層と比べ高かったが、発現した副作用を種類別に見ると、「第 3 期 B」の患者とそれ以外の患者層で特異な傾向は認められず、対応は不要と考える。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 17.0% (34/200 例) であり、合併症「無」の患者の 0% (0/26 例) と比べ高かったが、安全性解析対象症例全体の 88%が合併症「有」の患者であったことから合併症別に検討を行った。合併症のうち網膜症の有無別で副作用発現率に有意差が認められた。網膜症「有」で発現が多かった副作用は、咳嗽、高カリウム血症及び血中カリウム増加であった。罹病期間（糖尿病）の平均値±標準偏差は網膜症「有」で 19.1±7.6 年、網膜症「無」で 12.7±8.3 年と網膜症「有」で長かったことから、これらの副作用の発現が多く認められたと考えられた。発現したその他の副作用を種類別に見たところ、網膜症の合併の有無別で特異な傾向は認められなかった。また、網膜症以外の各合併症の種類別の副作用発現率に大きな違いは認められなかったことから、合併症の有無が副作用発現に影響を与えたものではないと考えられた。

以上より、副作用発現率に有意差は認められたものの、発現した副作用の種類に特異な傾向は認められなかった。したがって、現時点では使用上の注意改訂等の新たな措置を講ずる必要はないと考える。

なお、1 年を超えて投与された症例について検討したところ、副作用発現率は 6.2% (11/178 例) であり、投与期間が 1 年以下の症例の副作用発現率 47.9% (23/48 例) と比べ高くなかった。投与開始後 1 年以下に発現した副作用は、高カリウム血症 4 件、血中カリウム増加 1 件、低血糖性意識消失 1 件であった。高カリウム血症及び血中カリウム増加については、1 年以内にも 3 件発現しており、長期使用特有の副作用ではないと考えられた。低血糖性意識消失については、本剤投与開始から 2 年 5 ヶ月後に発現しているが、インスリンによる過度の血糖低下が原因であったと考える。以上より、本剤の長期投与による遅発性の副作用発現に問題はなかったと考える。

<sup>1</sup>厚生省平成 3 年度糖尿病調査研究報告書 (p317-320) に基づいて分類された。

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た。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、有効性の集計・解析に適するデータが無い 3 例を除外した 223 例が解析対象とされた。有効性の評価として、血清クレアチニン値及び尿中アルブミン値を用いて本剤の長期投与時の有効性が検討された。また、参考として糸球体濾過量の推移が検討された。

### 2-2-1 血清クレアチニン値の逆数の推移

本剤が血清クレアチニン値の上昇をどの程度遅らせたのかを検討するために、本剤投与前後での血清クレアチニン値の逆数（以下、「1/Cr」という。）の推移（傾き）を検討した。1/Cr は糖尿病性腎症における顕性腎症の時期では直線的に低下することが知られていることから（*Lancet* ii:1326-1328,1976）、本剤投与開始前の血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上の症例を対象に、本剤投与前（投与開始前 1 年間）、投与後（投与開始の 1、6、12、18、24、30 及び 36 ヶ月後並びに中止・脱落時）にそれぞれ 3 ポイント以上の血清クレアチニン値が測定されている症例について、1/Cr の傾きを算出し、本剤投与後の 1/Cr の傾きが投与前に比べて増加した場合を「進行の抑制」とした。増加した症例の割合は表 1 のとおりであった。

表 1：投与期間別及び本剤投与前血清クレアチニン値別の 1/Cr の傾きの増加症例の割合

Cr (mg/dL)	1/Crの傾きの増加症例の割合			
	投与期間による区分なし	投与期間1年以下	投与期間1年超2年以下	投与期間2年超
1.0以上1.2未満	44.4% (4/9例)	0% (0/1例)	50.0% (1/2例)	50.0% (3/6例)
1.2以上	64.7% (11/17例)	33.3% (1/3例)	75.0% (3/4例)	70.0% (7/10例)
全体 (1.0以上)	57.7% (15/26例)	25.0% (1/4例)	66.7% (4/6例)	62.5% (10/16例)

申請者は、本調査における血清クレアチニン値の上昇について以下のように説明した。投与前後の 1/Cr の傾きが求められた 26 例における本剤投与前後で 1/Cr の傾きが増加した症例の割合は 57.7%であった。このうち、本剤投与前の血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上 1.2 mg/dL 未満の 9 例では 1/Cr の傾きの増加症例は 44.4%、本剤投与前の血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 以上の 17 例では 1/Cr の傾きの増加症例は 64.7%であり、腎機能低下の程度にかかわらず、本剤投与により血清クレアチニン値の上昇の程度が抑制されたと考える。また、投与期間別に検討した結果、投与 1 年以下では 1/Cr の傾きの増加率は 25.0%であったが、投与期間 1 年超 2 年以下、2 年超ではいずれにおいても増加率は 50%を超えており、本薬の長期投与により血清クレアチニン値の上昇の程度が抑制されたと考える。

### 2-2-2 尿中アルブミン値の推移

本剤投与前後の尿中アルブミン値の推移を検討した。結果は表 2 のとおりであった。なお、蛋白尿の診断には尿量の変動を考慮するため、随時尿の尿中アルブミン値を尿中クレアチニン値で補正したアルブミン指数（尿中アルブミン値/尿中クレアチニン値）を用いた。

表 2 : 投与期間及び投与後の評価時期別のアルブミン指数（対数変換値）の変化

投与前のアルブミン指数に対する投与後のアルブミン指数の比（例数）							
投与後の評価時期	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終判定時点*
投与期間による区分なし	0.75 (58)	0.81 (56)	1.24 (39)	0.93 (33)	1.05 (37)	0.51 (28)	0.71 (81)
投与期間 1年以下	0.81 (4)	1.10 (3)	-	-	-	-	0.45 (6)
投与期間 1年超2年以下	0.32 (7)	0.89 (6)	1.17 (5)	3.91 (1)	-	-	0.60 (9)
投与期間 2年超	0.85 (47)	0.79 (47)	1.25 (34)	0.89 (32)	1.05 (37)	0.51 (28)	0.76 (66)

\*投与開始以降、36ヵ月後までの期間において得られたデータのうち最終測定データによる

申請者は、尿中アルブミン値の推移について以下のように説明した。1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症は微量アルブミン尿の出現により発症し、年間10～20%尿アルブミンが増加し、通常10～15年後に顕性腎症期（慢性腎臓病（CKD）ステージ3に相当）に移行するとされている（エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009;日本腎臓学会）。本剤投与前後のアルブミン指数の変化率について検討した結果、いずれの評価時期においてもその変化率はマイナスもしくは上昇した場合でも10%を下回っていた（表3）。

表3 : 投与前後のアルブミン指数（対数変換値）の変化率

評価時期	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	最終判定時点*
症例数	58	56	39	33	37	28	81
投与前に対する変化率（%）	-4.84 ±22.30	-1.19 ±33.19	3.42 ±77.89	4.29 ±74.53	7.23 ±81.21	-5.44 ±77.70	-4.00 ±54.44

平均値±標準偏差

\*投与開始以降、36ヵ月後までの期間において得られたデータのうち最終測定データによる

また、投与前に微量アルブミン尿が確認された早期腎症期の症例（投与前アルブミン指数が30～300 mg/gCrの症例）34例を対象に検討した結果、最終判定時点においてアルブミン指数の対数変換値は投与前4.37から投与後4.03に低下しており、投与前に対する比は0.71であった。

以上より、本剤投与により糖尿病性腎症の進行を抑制したと考える。

### 2-2-3 推算糸球体濾過量

1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症は顕性期以降（「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009;日本腎臓学会」におけるステージ3～5に相当）では糸球体濾過量（以下、「GFR」という。）が年間2～20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>ずつ低下し、半数以上の症例で10年以内に末期腎不全に至るとされている（エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009）。有効性を評価するに当たり、上記の1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の顕性期以降のGFR低下に関する報告を比較対象とし、同ステージに該当する推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」という。）が60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者を選択した。本調査における本剤投与開始直前にステージ3以上（投与前のeGFRが60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

未満) の症例の eGFR の推移は表 4 のとおりである。

表 4 : eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の推移

	投与直前	1 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月	最終 評価時点*
症例数	50	36	46	31	27	25	20	19	50
eGFR	44.17 ±12.64	40.87 ±15.10	41.58 ±14.87	40.19 ±15.37	43.91 ±15.31	42.66 ±17.06	44.04 ±20.53	41.14 ±17.55	39.21 ±16.54
変化量		-1.01 ±6.19	-2.01 ±7.60	-3.72 ±9.93	-1.27 ±9.66	-1.58 ±10.47	-1.40 ±13.26	-4.45 ±10.00	-4.96 ±11.22

平均値±標準偏差

\*投与開始以降、36ヵ月後までの期間において得られたデータのうち最終測定データによる

申請者は、本調査における eGFR の推移について以下のように説明した。投与前後の eGFR の変化を検討した結果、36 ヶ月 (3 年) で 1.01~4.45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の範囲の低下であり、本剤投与により糖尿病性腎症の進行を抑制したと考える。

#### 2-2-4 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分、病期分類、罹病期間、平均投与量 (1 日)、合併症の有無、併用薬の有無及び投与期間を検討したが、本剤投与前後の 1/Cr の傾きの増加率に有意差が認められた患者背景はなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について問題は認められなかったと説明し、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として、小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性が、特別調査 (長期使用に関する調査) として収集された症例より抽出され、検討された。また、腎機能障害を有する患者として、重篤な腎機能障害を有する患者の安全性が検討された。

**小児 (15 歳未満) :** 安全性及び有効性解析対象として 1 例が収集された。本剤 5 mg が 1 日 1 回投与されたが、副作用の発現は認められなかった。本剤投与前の血清クレアチニン値は 1.0 mg/dL 未満の症例で、本剤投与後の 1/Cr の傾きは増加していた。

**高齢者 (65 歳以上) :** 安全性解析対象として 60 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 10.0% (6/60 例) であり、非高齢者における 16.9% (28/166 例) と比べ高くなかった。高齢者に発現した副作用は咳嗽 5 例、高カリウム血症 1 例であり、いずれも使用上の注意に記載し、注意を喚起している副作用であった。また、発現した 6 例の副作用はいずれも非重篤であり、いずれも軽快又は回復した (中止 5 例、継続 1 例)。

有効性解析対象として 32 例が収集され、うち 9 例は本剤投与前の血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上であった。高齢者における 1/Cr の傾きの増加率は 50.0% (16/32 例) であり、非高齢者における 1/Cr の傾きの増加率 43.6% (44/101 例) との間に有意差は認められなかった。また、本

剤投与前の血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上の症例における 1/Cr の傾きの増加率は、高齢者では 66.7% (6/9 例) であり、非高齢者における 52.9% (9/17 例) との間に有意差は認められなかった。

**妊産婦：**妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の投与は禁忌である。安全性解析対象として 2 例が収集された。1 例目については、正常に妊娠し、母親は分娩時及び産後 1 ヶ月において、異常は認められなかった。新生児は出生時及び出生後 1 ヶ月において、異常は認めなかった。2 例目については、計画妊娠のため本剤の投与を中止するとの情報により追跡調査を実施した結果、自然流産となったことが判明した。最終月経の 2~3 週以前に本剤の投与は中止されていることから、申請者は自然流産と本剤の因果関係は低いと考えている。以上より、妊産婦への投与に関して、措置を必要とする問題は認められなかった。なお、2 例目について、事象発現が観察期間外であることから、特別調査の副作用発現症例としては取り扱っていない。

**肝機能障害を有する患者：**安全性集計対象として 14 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 7.1% (1/14 例) であり、肝機能障害「無」の患者における副作用発現率 15.6% (33/212 例) と比べ高くなかった。肝機能障害「有」の患者で発現した副作用は高カリウム血症 1 件であり、非重篤で回復している。

有効性解析対象として 8 例が収集された。有効性について、肝機能障害「有」の患者における 1/Cr の傾きの増加率は 50.0% (4/8 例) であり、肝機能障害「無」の患者における 1/Cr の傾きの増加率 44.8% (56/125 例) との間に有意差は認められなかった。また、本剤投与前の血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上の症例における 1/Cr の傾きの増加率は、肝機能障害「有」では 50.0% (1/2 例) であり、肝機能障害「無」の患者における 1/Cr の傾きの増加率 58.3% (14/24 例) との間に有意差は認められなかった。

**重篤な腎機能障害を有する患者の安全性：**重篤な腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下、又は血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上）については、糖尿病性腎症病期分類第 4 期（腎不全；クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）及び第 5 期（透析療法期）の患者に相当する。両病期のいずれかに該当する 11 例（第 4 期 10 例、第 5 期 1 例）における 1 日投与量は、第 4 期では 2.5 mg が 1 例、5 mg が 9 例、第 5 期では 5 mg が 1 例であり、副作用発現率は、第 4 期で 10.0% (1/10 例)、第 5 期で 100.0% (1/1 例) であった。第 4 期の患者で発現した副作用は咳嗽 1 件、第 5 期の患者で発現した副作用は高カリウム血症 1 件であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、重篤な腎機能障害を有する患者）について、現時点では新たな問題は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、特別調査 2 例 3 件、副作用・感染症自発報告 85 例 131 件の計 87 例 134 件であった。「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」を使用理由とした報告は、特別調査の 2 例 3 件（「低血糖症、低血糖性意識消失」及び「自然流産」）であった。

再審査期間中の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 40 例 57 件であり、類似した事象を合計して 3 件以上発現した副作用は、血管浮腫関連 34 件、高カリウム血症 5 件、急性腎不全 5

件/腎機能障害 4 件/腎障害 1 件/腎不全 1 件/血中クレアチニン増加 1 件、剥奪性皮膚炎 1 件/掻痒症 1 件/天疱瘡 1 件/スティーブンス・ジョンソン症候群 1 件であった。転帰は、回復 34 件、軽快 16 件、回復したが後遺症あり 2 件、未回復 4 件、死亡 0 件、不明 1 件であった。

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は 49 例 68 件であった。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のうち、類似した事象を含め 3 件以上発現した副作用は、中毒性表皮壊死融解症 6 件、肝機能異常 3 件/肝障害 3 件/急性肝不全 1 件/肝不全 1 件/肝酵素上昇 1 件、横紋筋融解症 3 件/血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CPK」という。）増加 1 件、低血糖症 2 件/低血糖性意識消失 1 件、顔面腫脹 1 件/顔面浮腫 1 件/末梢性浮腫 1 件であった。申請者は、転帰死亡例について以下のように説明した。

転帰が死亡とされた副作用は 4 例 4 件であり、副作用の内訳は、中毒性表皮壊死融解症 2 件、肝不全及び死亡各 1 件であった。転帰が死亡で、副作用名が中毒性表皮壊死融解症とされた 2 例のうち 1 例は、本剤投与開始から約 1 年半後に全身に皮疹が発現し、内服薬を全て中止し、ステロイドの投与が開始された。表皮の状態の改善が見られるものの、びらん部からの感染により敗血症を発症し、中毒性表皮壊死融解症発現から約 15 日後には不整脈、高カリウム血症が発現し、その 9 日後に心室頻拍が発現し、死亡した。報告医は、中毒性表皮壊死融解症の原因として併用していたフロセミドの可能性が考えられるとしている。申請者としては、今回の事象が薬剤に起因するものか否か明確にすることは困難であるが、発現 1 ヶ月前から追加処方された薬剤が複数あることから、服用開始から 1 年半以上が経過している本剤よりそれら併用薬との関連がより疑わしいと考える。なお、死亡については、皮膚障害に伴う感染、血液・生化学的異常に起因していると考え。他の 1 例は、本剤投与開始 40 日後に体幹、四肢に紫斑が出現、その 14 日後に 39℃ を超える発熱、口のびらん、四肢の紅斑を認め、皮膚科よりスティーブンス・ジョンソン症候群と診断された。本剤を中止しステロイド治療を開始したが、発現から 14 日後、びらんが体表の 40% に達したため、中毒性表皮壊死症に移行したと判断された。ステロイド治療を継続するも、中毒性表皮壊死症診断から約 2 ヶ月後、MRSA 肺炎、敗血症性ショックを発現、その後誤嚥性肺炎も合併し、感染症のコントロールがつかず、多臓器不全で死亡した。報告医は、スティーブンス・ジョンソン症候群について、本剤との因果関係は不明とし、本剤投与開始後に開始したアロプリノール、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）注との関連性を疑っている。死亡については、申請者としては、副作用による全身状態悪化に加えて長期ステロイド投与による免疫力低下がさらに感染を増悪させて致命的となったことも否定できないと考える。肝不全の 1 例は、本剤投与開始約 4 ヶ月後に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。）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）等の上昇が見られ、その後、総ビリルビン 11.9 mg/dL、プロトロンビン時間 48%等のデータより肝不全と診断され、その約 3 ヶ月後に肝不全にて死亡した。担当医は、肝不全の原因について、各種肝炎ウイルスマーカーは陰性であり、自己免疫性疾患の可能性も低いと考えられることから、薬剤性肝障害の疑いが最も強いが、被疑薬については本剤の他に投与していた 3 剤いずれも可能性がある、としている。しかし、転院先医師は、本剤を含め 4 剤の内服歴があるが、急性肝障害の原因となっているかどうかは不明であり、薬剤性肝障害を積極的に示唆する所見はなく、原因不明のウイルス性肝障害の可能性もある、としている。申請者としては、肝障害の原因は不明と考えるが、薬剤性肝障害であったとしても、重篤な肝障害が既知であるチクロピジン、アトルバスタチンが併用されており、本剤と

の因果関係は不明と考える。死亡の 1 例については、本剤を含む薬剤を内服していた患者が急死したというもので、詳細な情報は不明であり、申請者としては本剤との因果関係は不明と考える。

申請者は、使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、主な副作用について以下のよう

に説明した。

低血糖症/低血糖性意識消失の 3 件のうち、低血糖症の 1 件は、高血圧に対し本剤を投与開始し、約 50 日後、発汗と全身倦怠感の悪化が見られ本剤投与を中止した。自己インスリン分泌がやや過剰であり、低血糖と診断された。その後はコントロールが良好であり、本剤投与再開するも、低血糖の再発はなく、発現前後の血糖値や併用薬等の情報が得られず詳細不明であった。低血糖症の他の 1 件は、低血糖性意識消失 1 件と同じ症例であり、「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」の特別調査として登録された症例である。本剤投与開始から約 40 日後、低血糖を発現した。ブドウ糖投与により低血糖は回復し本剤投与を継続するも、その約 2 年後、意識消失発作がたびたび出現した。本剤投与は継続されたまま、インスリン投与量の調節により回復した。報告医は、本剤と関連ないともいえないとしている。申請者としては本症例の低血糖症の主要原因はインスリン投与による血糖値のコントロール不良であったと考える。低血糖については、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」という。）阻害剤共通の項目として、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行っている。市販後における重篤な低血糖の報告はこの 2 例のみであることから、現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わず、今後の発現状況をみて検討する。

急性肝不全/肝不全/肝機能異常/肝障害/肝酵素上昇の 9 件については、情報が得られず詳細不明の 1 件を除いた 8 件のうち、4 件は合併症の影響の可能性が考えられ、他の 4 件は重篤な肝障害が既知である薬剤が併用されており、本剤との因果関係は不明であった。現在、使用上の注意には「その他の副作用」の項に「AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇、黄疸」を記載して注意を喚起しているが、当該再審査申請における副作用集計の対象期間以前も含め、機構へ報告した肝臓系障害の副作用は計 17 例であり、2 例以上報告された副作用は、肝障害 8 例、肝機能異常 4 例であった。重篤な肝障害が既知である薬剤の併用症例、原疾患との関連性も否定できない症例、また、経時的に本剤との関連性が考え難い症例が多いことから、本剤との関連性は明確ではなく、現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わず、今後の発現状況をみて検討する。

中毒性表皮壊死融解症の 6 件については、4 件は併用薬の関連を否定することが出来ない症例であった。他の 1 件は本剤投与開始から発現までの内服期間が長期に渡っており、感染症等の他の要因も完全には否定出来ない症例であり、また、他の 1 件は調査不能のため本剤との因果関係は不明の症例であった。現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わず、今後の発現状況をみて検討する。

横紋筋融解症/血中 CPK 増加の 4 件のうち、1 件は横紋筋融解症が既知の副作用であるシンバスタチンが併用されていた症例であった。また、横紋筋融解症/血中 CPK 増加と報告された 1 例 2 件は、若干の AST、ALT、LDH 上昇を伴う CPK 上昇 (2890 IU/L) がみられ、横紋筋融解症の前兆であった疑いは否定できないが、筋痛、筋力低下、疲労感等の症状はみられておらず、また、横紋筋融解の所見であるミオグロビン尿、ミオグロビン血症に関する情報も得られていないことから、横紋筋融解症との確定診断はされていないと考えられる症例であった。また、1 件は本剤を含む 4 剤が投与されていたが、処方医は本剤との因果関係を不明とし、転院先の担当医は、併用薬



による可能性が高いと思われるが、本剤の可能性も否定できないとしている。申請者としては、横紋筋融解症を引き起こす要因は見当たらないことから、薬剤との関連性を否定することは出来ないが、本剤との因果関係は明確ではないと考える。現在、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「CK (CPK) の上昇」を記載しており、現時点では「横紋筋融解症」について使用上の注意への反映等の対応は行わず、今後の発現状況をみて検討する。

顔面腫脹/顔面浮腫/末梢性浮腫の3件については、1件は紅斑、光線過敏症反応、顔面腫脹として報告された症例である。使用上の注意の「その他の副作用」の項に「発疹、光線過敏症、蕁麻疹」の記載があり、本症例をもって使用上の注意の改訂等の対応は必要ないとする。「顔面浮腫、末梢性浮腫」の2件は、「播種性血管内凝固、汎血球減少症、急性肝不全、急性腎不全、顔面浮腫、末梢性浮腫」として報告された1例2件であり、処方医は本剤との関連性を否定していないが、転院先の医師は本剤との関連性はないとしている。申請者としても本剤との関連性はないと考えるため、現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わない。以上より、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については、本剤との関連性が高い症例が集積していないこと、または使用上の注意の「その他の副作用」の項等に記載済みであることから、現時点では新たに使用上の注意への反映等の対応は行わない。

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、特別調査3例5件、自発報告84例110件の計87例115件であった。このうち、「1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」を使用理由とした報告は、特別調査の3例5件（「低血糖症、低血糖性意識消失」、「自然流産」及び「アトピー性皮膚炎、喘息」）及び自発報告の1例1件（「尿量減少」）であった。重篤な副作用は上述の49例68件であった。非重篤な副作用は37例46件であり、内訳は眼充血、歯肉腫脹、関節痛、頻尿、尿失禁及び尿量減少各2件、出血性素因、高尿酸血症、高アミラーゼ血症、悪夢、よだれ、眼の異常感、結膜炎、虹彩炎、潰瘍性角膜炎、難聴、不整脈、潮紅、高血圧、喘息、鼻出血、鼻漏、膝炎、口内炎、口の感覚鈍麻、アトピー性皮膚炎、多汗症、類天疱瘡、紫斑、筋肉痛、筋緊張、排尿困難、女性化乳房、腫脹、血圧上昇、顆粒球数減少、体重増加、白血球数増加、尿量増加及び骨亀裂各1件であった。転帰は、回復22件、軽快13件、不明11件であった。いずれの副作用についても本剤との関連性が明確ではなく、当該再審査申請における副作用集計の対象期間以前も含めた市販後の累積報告件数も少ないことから、現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わない。

なお、再審査期間中に、感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に報告された副作用のうち、相互作用によると思われる症例は、自発報告の5例であった。内訳は、LDLアフェレーシス、炭酸リチウム、アレンドロン酸ナトリウム、塩酸セビメリン水和物、メロキシカムあるいはセレコキシブの各1例であった。申請者はこれらの症例について以下のように説明した。

LDLアフェレーシス施行前日まで本剤を投与した患者においてLDLアフェレーシス時のショックが発現した症例は、LDLアフェレーシスにより体外循環血漿の減少から血圧低下を引き起こした可能性が高いと考えるが、本症例の腎機能は正常の約1/5以下であり、本剤の血中濃度消失が遅延していた可能性があり、本剤とLDLアフェレーシスとの相互作用によるショック症状の可

能性も否定できないと評価した。使用上の注意の「禁忌」及び「相互作用」の項に併用禁忌として記載し、注意喚起を行っており、今後とも同様の報告には十分に留意する。また、炭酸リチウムの併用例においてリチウム中毒が発現した症例は、リチウム中毒が知られているロサルタンカリウムを併用しており、また、高齢のため腎機能が低下していた可能性もあることから、リチウム中毒の原因が薬剤の相互作用であるのか腎機能の低下によるものかは不明である。使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として「リチウム製剤（炭酸リチウム）」を記載しリチウム中毒に関する注意喚起を行っており、今後とも同様の報告には十分に留意する。また、アレンドロン酸ナトリウム水和物との相互作用、塩酸セビメリン水和物との相互作用により高血圧増悪を来した症例がそれぞれ1例ずつ報告されているが、2例ともに本剤との関連性は低いと考えている。本剤とこれらの薬剤との相互作用に関する文献や副作用報告はこれまでに無いことも踏まえ、使用上の注意への反映等の対応は行わない。また、メロキシカムあるいはセレコキシブとの併用により本剤の効果が減弱したとの非重篤の症例が1例報告されているが、使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として「非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）」を記載し、降圧作用が減弱することがある旨の注意喚起を行っており、現時点では新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成23年1月時点で、71カ国で承認されており、英国他47カ国で販売されている。また、「1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」の効能・効果では、韓国、パキスタン、タイの3カ国で承認、販売されている。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機構に2件報告された。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件目は、平成21年5月に英国の規制当局である英国医薬品庁が、「分娩後数週間以内の授乳婦においては、ACE阻害剤あるいはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の投与は顕著な新生児低血圧（特に早産児において）を発現させる可能性があるため、投与しないことが望ましい。」との勧告をDrug Safety Updateに掲載したというものであった。本剤の授乳婦への投与については、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕」を記載し注意喚起を行っており、現時点では新たな対応は必要ないとする。

2件目は、平成21年10月に韓国食品医薬品安全庁が、乳糖を含有している医薬品について、「ガラクトース不耐症、Lappラクターゼ欠乏症あるいはグルコース・ガラクトース吸収不良症などの遺伝的な問題がある患者」を禁忌とするよう添付文書の改訂を指示したものであった。乳糖を含有する国内の医薬品において、上記禁忌に関する記載はされておらず、また、本剤において上記患者への投与に関する副作用報告はないことから、現時点では新たな対応は必要ないとする。

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、申請者より機構に報告された研究報告は、安全性に関する報告 2 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、平成 18 年の Cooper らの報告で、メディケイドのデータベースに基づくレトロスペクティブなコホート研究であり、妊娠第 1 三半期にのみ ACE 阻害剤に曝露した場合と先天奇形リスクとの関連を評価することを目的とした。糖尿病のない母親から生まれた児 29,507 例から、妊娠第 1 三半期にのみ ACE 阻害剤に曝露した児 209 例、妊娠第 1 三半期にのみその他の降圧薬に曝露した児 202 例、及び全妊娠期間を通して降圧薬に曝露しなかった児 29,096 例を特定し検討した結果、妊娠第 1 三半期にのみ ACE 阻害剤に曝露した児では、降圧薬に曝露していない児に比べて重大な先天奇形のリスクが増加し（リスク比 2.71、95%信頼区間 1.72-4.27）、妊娠第 1 三半期にのみその他の降圧薬に曝露した児ではリスクは増加していなかった（リスク比 0.66、95%信頼区間 0.25-1.75）。当該研究報告では妊娠第 1 三半期の ACE 阻害剤の曝露は避けるべきと結論づけている。本報告については、平成 18 年 7 月 7 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づいて ACE 阻害剤の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にこれまでの記載に加え、「また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。」を追記し、注意喚起している。

2 件目は、平成 21 年の Roland Lennestal らの報告で、妊娠初期の降圧剤使用と児の先天性奇形との関連について、Swedish Medical Birth Register のデータを用いたレトロスペクティブなコホート研究である。降圧剤を服用していた妊婦では児の心血管系障害のオッズ比が高く、死産率も高かったとの報告であった。本剤では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌としており、本報告をもって ACE 阻害剤である本剤についての新たな対応は必要ないと考えるが、今後とも同様の研究報告には十分注意し、本剤の適正な使用と安全性の確保に努力する。なお、平成 20 年 8 月 8 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づいて、ACE 阻害剤の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「また、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。」を追記し、同月に ACE 阻害剤及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与禁忌について、これらの薬剤の販売会社共同で「適正使用のお願い」を配布し、医療機関関係者に注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 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