

再審査報告書

平成 28 年 7 月 19 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レザルタス配合錠 LD ② レザルタス配合錠 HD
有効成分名	オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン
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 1 日 1 回 1 錠（オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして 10 mg/8 mg 又は 20 mg/16 mg）を朝食後経口投与する。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 22 年 1 月 20 日
再審査期間	4 年

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、レザルタス配合錠 LD、同配合錠 HD（以下、「本剤」）の使用実態下での副作用の発生状況、安全性・有効性に影響を与える要因について検討することを目的に、予定症例数を 3,000 例とし、平成 22 年 5 月から平成 24 年 4 月まで中央登録方式にて実施され、国内 905 施設から 3,732 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、使用実態下で長期に使用された症例での安全性及び有効性を検討することを目的に、使用成績調査の対象症例のうち 12 週以降も継続投与される症例を対象に、長期使用に関する調査（実施期間: 平成 22 年 5 月～平成 24 年 4 月、観察期間: 12 ヶ月）が実施された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,732 例から、本剤投与開始日以降来院のない 38 例、不適格症例（契約違反、信頼性確保の点で疑義が生じ得る施設の症例）7 例、及び本剤未投与 1 例の計 46 例を除外した 3,686 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」）は 1.7%（63/3,686 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 5.4%（54/998 例）、臨床検査値異常変動 4.6%（46/994 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、神経系障害 0.4%（15/3,686 例）、臨床検査 0.4%（14/3,686 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.2%（8/3,686 例）、代謝および栄養障害 0.2%（7/3,686 例）、心臓障害 0.2%（7/3,686 例）であった。これらのうち、代謝および栄養障害については、高カリウム血症 0.05%（2/3,686 例）、高尿酸血症 0.08%（3/3,686 例）、脂質代謝障害 0.05%（2/3,686 例）であり、承認時に認められていた副作用（高尿酸血症 0.1%（1/998 例））と比較して多く認められたが、承認時には臨床検査値異常変動として血中コレステロール増加 0.1%（1/994 例）及び血中カ

リウム増加 0.1 % (1/994 例) が報告されていた。また、本調査においては承認時には認められていなかった腎障害 0.05 % (2/3,686 例) が認められたが、承認時には臨床検査値異常変動として血中尿素増加 0.4 % (4/994 例) 及び尿中蛋白陽性 0.1 % (1/994 例) が報告されていた。以上より、承認時の臨床試験と本調査での副作用発現率に差異が生じた要因は報告事象名の違いが影響したものと考えられることを申請者は説明した。

本調査で発現した主な副作用は、浮動性めまい 9 件、悪心、倦怠感及び血圧低下各 4 件、高尿酸血症、頭痛、ほてり及び肝機能異常各 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。

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 (BMI)、診断名 (本態性高血圧症、その他の高血圧症、その他)、重症度 (日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009))、罹病期間、合併症の有無及び種類、薬剤アレルギー歴の有無、前治療降圧剤の有無及び種類、初回 1 日投与量、最大 1 日投与量、併用薬の有無及び種類が検討された。その結果、合併症 (糖尿病) の有無及び前治療薬 (オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピンの有無) 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。

合併症 (糖尿病) の有無別の副作用発現率は、糖尿病ありの患者で 0.8 % (7/887 例) であり、糖尿病なしの患者 2.0 % (56/2,799 例) と比較して高くなく、糖尿病を合併する患者において特に問題はないものと考えられる。

前治療薬 (オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン) の有無別の副作用発現率は、当該前治療薬なしの患者で 2.2 % (35/1,563 例) であり、前治療薬ありの患者 1.3 % (28/2,123 例) と比較して高かったが、これは当該前治療薬ありの患者では本剤の配合成分が既に投与されており、副作用発現等による中止症例があらかじめ除外されていたことが要因のひとつとして推定される。なお、当該前治療なしの患者で認められた主な副作用は、浮動性めまい 5 件、脂質代謝障害、頭痛、ほてり、悪心、肝機能異常、倦怠感及び血圧低下各 2 件で、脂質代謝障害以外については当該前治療ありの患者でも認められており、いずれも使用上の注意から予測できるものであった。

以上より申請者は、調査・試験等の追加実施、使用上の注意の改訂等の対応が必要となる問題点は認められないと判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、これを了承した。

なお、承認時に使用成績調査で検討が必要とされた 75 歳以上の高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

2-2 有効性

安全性解析対象 3,686 例全例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 3,686 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。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 週にわたって維持されていた。

表1 血圧値の推移（使用成績調査）

		投与前	12 週後	差	P 値*
収縮期血圧 (mmHg)	評価例数	3,616	3,556	3,497	<0.0001
	平均値 ± 標準偏差	151.0 ± 19.4	136.8 ± 16.0	-14.3 ± 20.2	
拡張期血圧 (mmHg)	評価例数	3,616	3,555	3,496	<0.0001
	平均値 ± 標準偏差	83.2 ± 13.4	75.8 ± 11.0	-7.4 ± 12.2	

*対応のある t 検定

有効性は、担当医師が降圧効果及び服薬状況を考慮し、「有効」「無効」「判定不能」の2段階3区分で評価した。有効性解析対象 3,686 例のうち有効性判定が「判定不能」であった 226 例を除いた 3,460 例に占める「有効」の割合（以下、「有効率」）は 95.2%（3,295/3,460 例）であった。

申請者は、承認時まで実施された国内臨床試験（第Ⅲ相 Add-on 長期投与試験）での 12 週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 3,686 例のうち、投与前の血圧値の情報があり、前治療降圧剤がオルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン単独である 1,011 例を対象として、LD 相当（LD 錠 1 錠又は HD 錠 1/2 錠）及び HD 相当（LD 錠 2 錠又は HD 錠 1 錠）に分類して比較を行い、その結果について以下のように説明した。承認時までの試験及び使用成績調査における血圧値の推移は表 2 のとおりであり、承認時までの試験と比較して使用成績調査における本剤投与前後の血圧値の差は収縮期血圧値ではほぼ同程度であったが、拡張期血圧値でやや小さかった。

表2 血圧値の推移の比較

承認時						
	LD			HD		
	投与前	12 週後	差	投与前	12 週後	差
収縮期血圧 (mmHg)	151.6 ± 8.9 (101)	134.7 ± 9.8 (101)	-16.9 ± 8.8 (101)	155.3 ± 9.5 (107)	138.6 ± 11.5 (107)	-16.7 ± 10.1 (107)
拡張期血圧 (mmHg)	94.1 ± 4.2 (101)	83.8 ± 6.4 (101)	-10.3 ± 4.9 (101)	95.3 ± 5.0 (107)	83.8 ± 7.4 (107)	-11.4 ± 5.8 (107)
使用成績調査						
	LD 相当			HD 相当		
	投与前	12 週後	差	投与前	12 週後	差
収縮期血圧 (mmHg)	150.7 ± 19.1 (188)	134.6 ± 12.9 (185)	-16.4 ± 19.1 (185)	150.9 ± 17.7 (823)	134.5 ± 14.3 (799)	-16.4 ± 18.4 (799)
拡張期血圧 (mmHg)	85.0 ± 11.2 (188)	77.2 ± 8.4 (185)	-8.0 ± 11.5 (185)	84.3 ± 12.8 (823)	75.9 ± 10.5 (799)	-8.5 ± 12.1 (799)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

使用成績調査における拡張期血圧値の本剤投与前後の差が、承認時までの試験での値を下回った理由について、本調査における高齢者の割合は、LD 相当群 57.4%（108/188 例）、HD 相当群 61.2%（504/823 例）で、承認時までの試験での割合（LD 群 24.8%（25/101 例）、HD 群 29.9%（32/107 例））と比較して高く、投与前の拡張期血圧値が低かったため、過度の降圧に留意されたことが影響した可能性が考えられる。なお、本調査における 12 週時点の拡張期血圧の平均は、LD 相当、HD 相当いずれの患者においても 80 mmHg 未満に達しており、臨床的に問題のない降圧効果が得られているものとする。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢、入院・外来区分、BMI、診断名（本態性高血圧症、その他の高血圧症、その他）、重症度（日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009

(JSH2009))、罹病期間、合併症・既往歴の有無及び種類、前治療降圧剤の有無及び種類、初回1日投与量、最大1日投与量、併用薬の有無及び種類、喫煙の有無、飲酒の有無が検討された。その結果、重症度、罹病期間、合併症(全体、脂質異常症、糖尿病、呼吸器疾患)の有無、併用薬(カルシウム拮抗剤)の有無、飲酒の有無において有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。

重症度別の有効率は、「至適血圧」92.3% (96/104例)、「正常血圧」96.0% (237/247例)、「正常高値血圧」96.5% (474/491例)、「I度高血圧」94.2% (1,307/1,388例)、「II度高血圧」95.4% (818/857例)、「III度高血圧」98.0% (338/345例)であり、重症度の高い患者において有効率が高かった。重症度別の投与前後の血圧値の差は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに重症になる程大きくなっており、これが担当医師の有効性評価に影響したと考えられた。

罹病期間別の有効率は、「1年以内」97.8% (481/492例)、「1~5年以内」95.1% (876/921例)、「5~10年以内」95.5% (663/694例)、「10年以上前」94.3% (913/968例)であり、「1年以内」で最も有効率が高かったが、それ以外の区分ではほぼ同程度の有効率が得られていた。罹病期間が長くなるにしたがって有効率が低下する傾向は認められなかったことから、臨床上特に問題となるものではないと考えられる。また、「1年以内」の患者では、前治療降圧剤が投与されていない症例の割合が19.5% (101/518例)であり、その他の区分での割合(2.7~6.3%)と比較して高かった。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いないこととされていることから、これらの症例については、医薬情報担当者より調査担当医師に対して注意喚起を行った。

合併症の有無別の有効率は、合併症なしの患者で96.8% (758/783例)、合併症ありの患者で94.8% (2,537/2,677例)で、合併症ありの患者で低かった。これは合併症(脂質異常症、糖尿病又は呼吸器疾患)の有無別の有効率が、各合併症ありの患者で低かった(合併症(脂質異常症)なし及びありでそれぞれ95.9% (1,890/1,971例)及び94.4% (1,405/1,489例)、合併症(糖尿病)なし及びありでそれぞれ95.7% (2,509/2,623例)及び93.9% (786/837例)、合併症(呼吸器疾患)なし及びありでそれぞれ95.4% (3,122/3,272例)及び92.0% (173/188例))ことに起因していると考えられるが、その差は小さいか、あるいは合併症の有無に係わらず十分な降圧効果が得られていることから、臨床上特に問題となるものではないと考える。

併用薬(カルシウム拮抗剤)の有無別の有効率については、併用なしの患者で95.5% (3,140/3,288例)、併用ありの患者で90.1% (155/172例)で、併用ありの患者で有効率が低かった。カルシウム拮抗剤の併用ありの患者においては、薬剤への反応性が低いような難治性の患者が多かったために、有効率がやや低かった可能性が考えられるが、当該患者においても投与前と比較して本剤投与により血圧値の低下が認められており、投与12週後の血圧値(収縮期及び拡張期)は 141.1 ± 19.4 mmHg 及び 75.6 ± 13.5 mmHg で十分な降圧効果が得られており、臨床上問題となるものではないと考える。

飲酒の有無別の有効率は、「飲酒なし」94.6% (1,665/1,760例)、「飲酒あり」96.2% (1,192/1,239例)であったが、飲酒ありの患者で飲酒なしの患者と比較して有効性が低くなることはなかったことから、臨床上問題となるものではないと考える。

以上より申請者は、追加の調査・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、腎疾患を有する患者、肝疾患を有する患者）は、使用成績調査において収集された症例より抽出された。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2,392例が収集された。副作用発現率は65歳以上75歳未満1.3%（13/968例）、75歳以上85歳未満2.0%（21/1,058例）、85歳以上1.1%（4/366例）で、非高齢者（65歳未満）での発現率1.9%（25/1,294例）と同程度であり、年齢別の副作用発現率に有意差は認められなかった。高齢者で認められた主な副作用は、浮動性めまい（65歳以上75歳未満1件、75歳以上85歳未満6件）、高尿酸血症（65歳以上75歳未満2件、85歳以上1件）、血圧低下（65歳以上75歳未満1件、75歳以上85歳未満2件）であったが、いずれも非重篤であり、使用上の注意から予測できる副作用であった。

有効性解析対象として2,392例が収集された。年齢別の有効率は、65歳以上75歳未満95.2%（878/922例）、75歳以上85歳未満95.5%（948/993例）、85歳以上93.7%（314/335例）であり、非高齢者（65歳未満）での有効率95.5%（1,155/1,210例）と同程度であり、年齢による有意差は認められなかった。

腎疾患を有する患者：安全性解析対象として296例が収集された。副作用発現率は1.7%（5/296例）であり、腎疾患なしの患者1.7%（58/3,390例）と比較して有意差は認められなかった。腎疾患ありの患者において発現した副作用は、高カリウム血症、浮動性めまい、ラクナ梗塞、肝機能異常、全身性浮腫各1件であり、このうちラクナ梗塞については重篤な副作用とされたが、基礎疾患（アミロイドーシス）に関連した偶発的なものとする。また高カリウム血症及び全身性浮腫について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が関連していることが考えられた。なお、本剤の使用上の注意の「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。

有効性解析対象として296例が収集された。腎疾患ありの患者での有効率は93.8%（258/275例）であり、腎疾患なしの患者95.4%（3,037/3,185例）と有意な差は認められなかった。

肝疾患を有する患者：安全性解析対象として290例が収集された。副作用発現率は2.1%（6/290例）であり、肝疾患なしの患者1.7%（57/3,396例）と比較して有意差は認められなかった。肝疾患ありの患者において発現した副作用は、浮動性めまい2件、高カリウム血症、動悸、悪心、冷汗、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血圧低下各1件であり、特定の副作用への偏りはみられなかった。なお、本剤は肝臓で代謝されることから、使用上の注意の「慎重投与」の項において「肝機能障害のある患者」を記載し、注意喚起を行っている。

有効性解析対象として290例が収集された。肝疾患ありの患者の有効率は95.2%（259/272例）であり、肝疾患なしの患者95.2%（3,036/3,188例）と有意な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、腎疾患を有する患者、肝疾患を有する患者）において、追加の調査・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. 特定使用成績調査の概要

使用成績調査の対象症例のうち 12 週以降も継続投与された症例を対象に、12 カ月の観察期間で長期使用に関する調査が実施された。

3-1 安全性

使用成績調査と同様の 3,686 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象における副作用発現率は 2.9% (108/3,686 例) であり、承認時までに実施された第Ⅲ相 Add-on 長期投与試験 (52 週間) における副作用発現率 (自覚症状・他覚所見: 7.1% (15/210 例)、臨床検査値異常変動: 0.5% (1/210 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 0.8% (29/3,686 例)、神経系障害 0.7% (27/3,686 例)、血管障害 0.5% (18/3,686 例) であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい 18 件、血圧低下 14 件、低血圧 13 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 3 カ月未満 1.6% (60/3,685 例)、3 カ月以降 6 カ月未満 0.6% (20/3,288 例)、6 カ月以降 9 カ月未満 0.4% (13/3,105 例)、9 カ月以降 12 カ月未満 0.3% (8/2,960 例)、12 カ月以降 0.3% (6/2,236 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。

3-2 有効性

安全性解析対象 3,686 例のうち、観察期間が 12 週以下の 363 例を除いた 3,323 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 3,323 例の血圧値の推移は表 3 のとおりであり、血圧値はいずれも投与 3 カ月時点には投与前に対し有意な低下を認め、その低下は 12 カ月にわたり持続していた。

表 3 血圧値の推移

	投与前	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
収縮期血圧 (mmHg)	150.9 ± 19.2 (3,262)	136.4 ± 15.2 (3,284)	135.9 ± 14.5 (3,117)	135.3 ± 14.6 (2,992)	134.1 ± 14.0 (2,916)
拡張期血圧 (mmHg)	83.2 ± 13.2 (3,262)	75.7 ± 10.8 (3,283)	75.5 ± 10.4 (3,117)	75.1 ± 10.6 (2,992)	74.7 ± 10.5 (2,915)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

使用成績調査と同じ基準により有効率を算出したところ、有効性解析対象 3,323 例のうち有効性判定が「判定不能」であった 98 例を除いた 3,225 例の観察期間終了時 (中止・脱落症例は中止・脱落時) の有効率は 95.4% (3,078/3,225 例) であった。申請者は、承認時までの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 3,323 例のうち、投与直前の血圧値の情報があり、前治療降圧剤がオルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン単独である 922 例を対象として、LD 相当 (LD 錠 1 錠又は HD 錠 1/2 錠) 及び HD 相当 (LD 錠 2 錠又は HD 錠 1 錠) に分類して比較を行い、その結果について以下のように説明した。承認時までの試験及び特定使用成績調査における血圧値の推移は表 4 のとおりであり、特定使用成績調査における本剤投与前後の血圧値の差は HD 相当群の収縮期血圧値では承認時までの試験とほぼ同程度であったが、LD 相当群の拡張期及び収縮期血圧値並びに HD 相当群の拡張期血圧値では承認時までの試験と比較してやや小さかった。

表 4 血圧値の推移の比較

承認時						
	LD			HD		
	投与前	52 週後	差	投与前	52 週後	差
収縮期血圧 (mmHg)	151.5 ± 8.9 (88)	131.9 ± 8.2 (88)	-19.6 ± 8.1 (88)	155.4 ± 9.6 (97)	136.6 ± 10.7 (97)	-18.8 ± 10.7 (97)
拡張期血圧 (mmHg)	94.4 ± 4.1 (88)	81.4 ± 5.3 (88)	-13.0 ± 4.9 (88)	95.2 ± 5.0 (97)	82.4 ± 7.2 (97)	-12.9 ± 6.1 (97)
使用成績調査						
	LD 相当			HD 相当		
	投与前	最終観察時	差	投与前	最終観察時	差
収縮期血圧 (mmHg)	150.4 ± 18.2 (176)	134.4 ± 13.7 (176)	-15.9 ± 21.2 (176)	150.9 ± 17.7 (746)	133.0 ± 12.3 (744)	-17.9 ± 19.0 (744)
拡張期血圧 (mmHg)	84.9 ± 11.0 (176)	76.4 ± 10.5 (176)	-8.5 ± 12.9 (176)	84.3 ± 12.6 (746)	74.9 ± 9.8 (744)	-9.4 ± 12.2 (744)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

この理由について、使用成績調査と同様に、承認時までの試験と比較して高齢者が多く組み入れられたため、過度の降圧に留意されたことが影響した可能性がある。なお、LD 相当群、HD 相当群いずれの患者においても、本調査の 12 ヶ月時点の収縮期又は拡張期血圧の平均値はそれぞれ 135 又は 80 mmHg 未満に達しており、臨床的に問題ない降圧効果が得られているものとする。

3-3 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、腎疾患を有する患者、肝疾患を有する患者）は、本調査において収集された症例より抽出された。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、以下のよう説明した。

高齢者（65 歳以上）: 安全性解析対象として 2,392 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 65 歳以上 75 歳未満 2.4 %（23/968 例）、75 歳以上 85 歳未満 3.6 %（38/1,058 例）、85 歳以上 2.5 %（9/366 例）で、非高齢者（65 歳未満）での発現率 2.9 %（38/1,294 例）と比較して 75 歳以上 85 歳未満の患者でやや高かったものの、年齢別の副作用発現率に有意差は認められず、加齢に伴い副作用発現率が上昇する傾向はみられなかった。高齢者で認められた主な副作用は、浮動性めまい（65 歳以上 75 歳未満 2 件、75 歳以上 85 歳未満 10 件）、血圧低下（65 歳以上 75 歳未満 5 件、75 歳以上 85 歳未満 6 件、85 歳以上 1 件）、低血圧（65 歳以上 75 歳未満 3 件、75 歳以上 85 歳未満 2 件、85 歳以上 2 件）であり、過降圧に伴うと考えられる副作用が多く認められたが、いずれも非重篤であり、使用上の注意から予測できる副作用であった。

有効性解析対象として 2,113 例が収集された。高齢者の有効率は 65 歳以上 75 歳未満 97.1 %（850/875 例）、75 歳以上 85 歳未満 94.7 %（872/921 例）、85 歳以上 95.3 %（302/317 例）であり、非高齢者における有効率 94.8 %（1,054/1,112 例）と比較し、加齢に伴い有効率が低下する傾向は認められなかった。

腎疾患を有する患者: 安全性解析対象として 296 例が収集された。副作用発現率は 3.4 %（10/296 例）であり、腎疾患なしの患者 2.9 %（98/3,390 例）と比べ高かった。腎疾患ありの患者において発現した主な副作用は、浮動性めまい及び血圧低下各 2 件であり、いずれも過降圧に関連すると考えられる副作用であったが、非重篤であり、使用上の注意から予測できる副作用であった。

有効性解析対象として246例が収集された。腎疾患ありの患者での有効率は91.5% (225/246例) であり、腎疾患なしの患者95.8% (2,853/2,979例) と比較して有意差が認められた。腎疾患ありの患者では腎疾患なしの患者と比較して本態性高血圧以外の診断名の患者が多く (それぞれ15.0% (39/260例) 及び0.3% (10/3,063例))、罹病期間が10年以上の症例の割合も多い傾向 (それぞれ41.9% (109/260例) 及び27.6% (844/3,063例)) が認められた。腎疾患ありの患者では難治性の患者が多かったために、有効率がやや低かった可能性が考えられるが、当該患者においても投与前と比較して本剤投与により血圧値の低下が認められており、投与12ヵ後の血圧値 (収縮期及び拡張期) は 142.4 ± 22.4 mmHg 及び 74.6 ± 12.9 mmHg で十分な降圧効果が得られており、臨床で大きな問題となるものではないと考える。

肝疾患を有する患者 : 安全性解析対象として290例が収集された。副作用発現率は3.1% (9/290例) であり、肝疾患なしの患者2.9% (99/3,396例) と比較して有意差は認められなかった。肝疾患ありの患者において発現した主な副作用は、高カリウム血症及び浮動性めまい各2件、動悸、低血圧、悪心、肝機能異常、冷汗、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加及び血圧低下各1件であり、特定の副作用への偏りはみられなかった。

有効性解析対象として257例が収集された。肝疾患ありの患者の有効率は96.5% (248/257例) であり、肝疾患なしの患者95.4% (2,830/2,968例) と有意な差は認められなかった。

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、使用上の注意の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。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は40例58件 (自発報告33例47件、使用成績調査3例4件、特定使用成績調査4例7件) であった。主な副作用は、徐脈5件、高カリウム血症4件、肝機能異常4件、腎機能障害3件、脳梗塞、意識消失、失神、洞停止、急性腎不全及び倦怠感各2件であった。転帰の内訳は、回復39件、軽快11件、未回復3件、回復したが後遺症あり1件、死亡2件、不明2件であった。このうち死亡に至った2件 (同一症例で発現) について、申請者は以下のように説明した。

心不全及び浮腫を発症した1例 (85歳、女性) は、イルベサルタン及びエホニジピン塩酸塩から本剤HD錠に切り替え、約11ヵ月後に心不全及び浮腫が発現し、約1ヵ月後に入院、その1ヵ月後に死亡した。報告医師は、心不全の増悪を呈する可能性のある薬剤として本剤と併用薬であるカルベジロールが考えられるものの、カルベジロールは低用量 (1.25 mg) であり、本剤の影響が大きかったと考える旨を報告している。しかしながら、当該症例は本剤投与開始前より慢性心不全を合併しており、段階的に複数の利尿剤で治療されていたこと、死亡が認められたのは本剤投与開始約11ヵ月後であることから、慢性心不全の進行・悪化及びそれに伴う浮腫であったと考える。

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75例101件 (自発報告60例84件、使用成績調査11例12件、特定使用成績調査4例5件) であった。このうち、重篤な副作用は18

例 22 件¹⁾、非重篤な副作用は 60 例 79 件であった。重篤な副作用の内訳は、脳血管障害（脳梗塞 2 件、脳出血、くも膜下出血及びラクナ梗塞各 1 件）、心臓障害（心房細動、心不全及び心室性頻脈各 1 件）、胃腸障害（小腸炎及び十二指腸潰瘍各 1 件）、皮膚障害（薬疹、発疹及び中毒性皮膚疹各 1 件）、その他（浮動性めまい、舌変色、大腸ポリープ、倦怠感、倦怠感・発熱、浮腫及び転倒各 1 件）であり、それぞれについて申請者は以下のように説明した。

脳血管障害及び心臓障害については、本剤以外の要因（基礎疾患等）がある等、詳細情報が不足しており本剤との関連性を評価不能なものであり、本剤との関連性が高いと考えられるものはなかった。

胃腸障害については、本剤中止後に改善したため、本剤との関連性は否定できないが、再投与後に再発していないことから、関連性は低いと考える。

皮膚障害については、時間的経過から本剤との関連性が疑われるものが 1 件あったが、他 2 件は、本剤以外に疑われる要因として併用薬剤が考えられ（そのうち 1 件は倦怠感・発熱も発症）、またいずれもステーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症等の重症薬疹でないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と考える。

浮動性めまいについては、時間的経過から本剤との関連性が疑われると判断した。当該症例については血圧推移が不明であるため、「使用上の注意」から予測できないと評価したが、経過から降圧作用の影響が考えられ、その点については、「重要な基本的注意」の項において「降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがある」旨を記載し、注意喚起を行っている。

舌変色については、本剤開始後に発現し、中止後に速やかに改善したことから、本剤との関連性は否定できないと考える。

大腸ポリープについては、報告医師により、同時期に服用していた全ての薬剤を被疑薬とされたが、企業としては 70 歳の男性に偶発的に発現したものであり、本剤との関連性はないと考える。

倦怠感については、時間的経過より本剤との関連性は否定できないが、他の併用薬や感染症の影響も考えられ、本剤との関連性は低いと考える。

浮腫については、上述した死亡例にて発現したものであり、本剤との関連性はないと考える。

転倒については、併用薬（ドキサゾシンメシル酸塩）による起立性低血圧によって意識消失し、転倒した可能性が疑われるが、本剤の降圧作用が意識消失による転倒の発現を助長した可能性は否定できないと考える。

以上より、その他の副作用（浮動性めまい、舌変色、大腸ポリープ、倦怠感、倦怠感・発熱、浮腫及び転倒）について、死亡例における浮腫以外はいずれも不可逆的な事象ではないこと、またそれぞれ累積件数が少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂等は不要と考える。

また、非重篤かつ「使用上の注意」から予測できない副作用のうち主なものは、食欲減退 8 件、光線過敏性反応、筋痙縮及び着色尿各 3 件であり、それぞれについて申請者は、以下のように説明した。

食欲減退について、3 件は時間的経過より本剤との関連性が疑われる。1 件については本剤との関連性は否定できないものの、併用薬の影響も考えられる。1 件については本剤への切替え直後に血圧が上昇し、同時に倦怠感、悪心とともに食欲減退が認められたことから、本剤との直接的

¹⁾ 過量投与（医療目的外使用）の症例における心電図 QT 延長 1 件を含む。

な関連性はないと判断する。3件については、一般使用者からの問合せであり、詳細不明のため、本剤との関連性を評価することは困難である。以上より、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断するが、本剤との関連性が疑われるものもあることから、今後も同様の副作用情報の収集に努め、その集積を踏まえて適切に対応する。

光線過敏性反応について、1件は時間的経過より本剤との関連性は否定できないが、日光曝露に伴う皮膚の感覚異常であった可能性も考えられる。1件については本剤投与開始約1ヵ月半後に発疹が発現していることから本剤との関連性は否定できないが、本剤投与中止後の転帰が不明であり、本剤との関連性は評価困難である。1件については時間的経過より本剤との関連性は否定できないが、本剤継続中に軽快していること、本剤投与前にも同様の症状を認めていることから、本剤との関連性はほとんどないと考える。以上より、本剤との関連性が高いと考えられるものはないと考え、現時点では使用上の注意の改訂等は不要と判断した。

筋痙縮について、2件は時間的経過より本剤との関連性が疑われるが、1件については本剤投与のまま軽快していることから、本剤との関連性は低いと考える。以上より、同様の事象の累積件数が少ないことを勘案し、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。

着色尿について、2件は一般使用者からの問い合わせであり、詳細不明のため、本剤との関連性を評価することは困難である。1件については、本剤開始から約4ヵ月後の発現であり、本剤との関連性は低いと考える。以上より本剤との関連性が高いと考えられるものはないと考え、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。

以上より申請者は、再審査期間中に収集した重篤な副作用及び未知の副作用について、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ことを説明し、機構はこれを了承した。

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。

5. 相互作用

再審査期間中に収集した相互作用によると思われる副作用発現症例は1例であった。当該症例について、申請者は以下のように説明した。

当該症例は、オルメサルタン メドキシミル及びアテノロールから本剤に切り替えた症例であり、切替え当日から動悸が発現していたが、切替え28日目の朝食時にグレープフルーツジュースを飲用したところ、動悸が最も強く発現した。グレープフルーツジュースとの併用により、本剤の有効成分であるアゼルニジピンの血中濃度が上昇し、副作用としての動悸が強く発現した可能性が考えられるが、本剤とグレープフルーツジュースとの相互作用については、既に使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項において注意喚起を図っている。

以上より申請者は、本剤の相互作用につい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ことを説明し、機構はこれを了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成26年1月時点で本邦のみで承認及び販売されている。再審査期間中に、本剤について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、本剤の有効成分であるオルメサルタン メドキシミルについて、機構に報告された措置報告は15報であった。申請者は

措置報告から得られた情報に対する新たな対応の必要性について以下のように説明した。

1 報は、米国食品医薬品局 (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非ステロイド性消炎鎮痛剤 (以下、「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。」と添付文書に追記するよう勧告があったというものであった (平成 23 年 3 月)。国内において、本剤と NSAIDs との相互作用による腎機能障害を明確に示唆する症例はなかったためこの時点での対応は特に行わなかったが、平成 25 年 3 月にアンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」) 阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (以下、「ARB」) と NSAIDs との相互作用に関する外国文献に基づき、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。

3 報はアリスキレンフマル酸塩 (以下、「アリスキレン」) との併用に関する報告であり、①欧州医薬品庁 (EMA) ・欧州医薬品委員会 (CHMP) が、ARB 又は ACE 阻害剤投与中の糖尿病患者又は中等症から重症腎機能患者においてアリスキレン含有製剤の併用を禁忌とすること、それ以外の患者についても ARB 又は ACE 阻害剤とアリスキレン含有製剤の併用について添付文書上での注意喚起を行うよう指示し、その後ドイツ連邦医薬品・医療機器庁 (BfArM)、英国医薬品庁 (MHRA) 及び FDA においても同様の指示があったとの報告 (平成 24 年 1 月)、②FDA がレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の二重阻害リスクについて、ARB の添付文書に記載するよう要請したとの報告 (平成 24 年 6 月)、③フランス医薬品安全庁 (ANSM) が RAS に作用する降圧剤の使用上の注意及び適正使用に関する注意喚起を実施したとの報告 (平成 25 年 3 月) であった。本邦においては、「アンジオテンシン変換酵素阻害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。

2 報は妊婦への投与に関する報告であり、①FDA が、RAS 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 に引き上げたとの報告 (平成 23 年 11 月)、②オーストラリア規制当局 (TGA) が ACE 阻害剤及び ARB について、妊婦への投与が禁忌であることを注意喚起したとの報告 (平成 24 年 6 月) であった。本邦の添付文書においては、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、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において妊娠期間を問わず投与しない旨の注意喚起を既に記載済みであることから、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、韓国食品医薬品安全庁 (KFDA) が、国内外での製造販売後調査の結果をオルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書に追記することを指示したというものであった。また、妊婦への投与に関する記載、乳糖不耐症患者への投与に関する記載、体液量及び塩分喪失患者への投与に関する記載、腎障害又は腎移植患者への投与に関する記載、高所作業や自動車運転に関する記載、アナフィラキシー反応及び高カリウム血症の副作用の追記について、添付文書改訂の指示がなされたというものであった (平成 24 年 5 月)。国内での副作用収集状況、「重要な基本的

注意」、「副作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項における記載を勘案し、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、FDA がオルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書に、コレセベラム塩酸塩との相互作用について追記するよう指示がなされたとの報告であった（平成 24 年 9 月）。コレセベラム塩酸塩は国内では販売されておらず、胆汁酸陰イオン交換樹脂剤との相互作用の報告もないことから、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。

4 報は、台湾食品薬物管理局（TFDA）が米国及び欧州添付文書に基づき、オルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書の改訂（平成 24 年 11 月：小児への投与に関する注意喚起の追記、平成 25 年 2 月：妊婦への投与に関する記載、運転や機械操作に関する注意喚起及び小児への投与に関する記載の変更、平成 25 年 3 月：妊婦への投与に関する記載の変更、小児への投与に関する記載、糖尿病患者におけるアリスキレンとの併用禁忌の記載、RAS の二重阻害のリスクに関する記載の追記、平成 25 年 10 月：糖尿病患者及び腎機能障害患者におけるアリスキレンとの併用に関する記載、RAS の二重阻害のリスクに関する記載、スプルー様腸疾患に関する記載及びコレセベラム塩酸塩との相互作用に関する記載の追記）を承認したとの報告であった。いずれも国内では添付文書上で必要な注意喚起が行われており、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、FDA がオルメサルタン メドキシミル含有製剤について、スプルー様腸疾患に関する注意喚起を添付文書に追記するよう要請、変更を承認するとともに、ウェブサイト内の Drug Safety Communication においてスプルー様腸疾患に関する安全性情報を掲載したというものであった。これを受けて ANSM は、医療専門家から患者に対して情報提供を行うべきと勧告した。その後中国国家食品薬品监督管理局（SFDA）及び TFDA は、米国添付文書に基づき、オルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書へのスプルー様腸疾患の追記について承認した（平成 25 年 6 月～12 月）。スプルー様腸疾患については、国内においてもオルメテック錠で同様の報告があったことから、平成 25 年 10 月に「重大な副作用」の項に「重度の下痢」を追記した。

1 報は、SFDA が米国添付文書に基づき、オルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書の改訂（報告された副作用の追記、糖尿病患者でのアリスキレンとの併用禁忌について追記、妊婦、小児、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び黒人に対する投与に関する記載の追記）を承認したという報告であった（平成 25 年 7 月）。いずれも国内では添付文書上で必要な注意喚起が行われており、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、カナダ保健省が、オルメサルタン メドキシミル含有製剤の添付文書にスプルー様腸疾患の記載を行うこと及び心血管系イベントに対するオルメサルタン メドキシミルの効果を検討した製造販売後臨床試験（Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention; ROADMAP study）の結果を記載することについて承認したというものであった（平成 25 年 11 月）。スプルー様腸疾患については国内においても同様の注意喚起が行われた。また ROADMAP study においては、プラセボと比較してオルメサルタン投与群で心血管系イベントによる死亡率増加が認められたが、偶発的なものと考えられるため、添付文書の改訂を行うことの妥当性を示すものではないと考える（ROADMAP study の詳細については、「7. 研究報告」の項参照）。

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。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 6 報であった。いずれもオルメサルタン メドキシミルに関するものであり、本剤及びアゼルニジピンに関する研究報告はなかった。それぞれの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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）を有する正常アルブミン尿のⅡ型糖尿病患者を対象に実施された 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（ $P=0.01$ 、投与群を固定効果とした Cox 比例ハザード回帰モデル）という報告であった。ま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傾向が認められた。しかしながら、両試験ともに心血管系アウトカムを調べるためのものではなかったため適切な規模ではなく、全体として両試験における心血管系死亡率は低かった。また両試験における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かった。さらに、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。また、ROADMAP study で認められたオルメサルタン群における心血管系死亡リスクの増加を背景として、Medicare データを用いた疫学研究の結果、オルメサルタン高用量を長期間服用する高齢の糖尿病患者において、他の ARB と比較して死亡リスクが増加したとの報告が 1 報あったが、死亡アウトカムや薬剤服用継続等の設定内容を勘案すると、その結果は妥当ではなく、ROADMAP study でみられた心血管系死亡リスクの増加の知見を支持するものではないと考える。以上より、両試験で認められたオルメサルタン群における心血管系死亡率の増加は、おそらく偶発的なものであり、これらの結果は添付文書改訂の妥当性を示すものではないと考え、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 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。

2 報は、RAS 抑制剤との併用に関する報告であり、①無作為化比較試験のメタ解析の結果、アリスキレン単独投与群あるいは RAS 抑制剤（ACE 阻害剤又は ARB）単独投与群と比較して、アリスキレンと RAS 抑制剤併用群で高カリウム血症の発現リスクが高かったとの報告、②無作為化比較試験の系統的レビュー及びメタ解析の結果、RAS 抑制剤（ACE 阻害剤、ARB 及び直接的レニン阻害剤）の 2 剤併用療法は、単剤療法と比較して有害事象（高カリウム血症、低血圧、腎不全）のリスクを増加させたとの報告であった。本剤とアリスキレンとの併用については、「6. 重大な措置、海外からの情報」の項において記載したとおり、注意喚起を行っている。また本剤と ACE 阻害剤との併用については、再審査期間終了後（平成 26 年 6 月）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 の併用時の注意について「併用注意」の項で注意喚起を行った。

2 報は NSAIDs との併用に関する報告であり、データベースを用いたコホート研究の結果、① ACE 阻害剤又は ARB による高血圧治療患者において、NSAIDs の使用は降圧効果を減弱させたとの報告、② NSAIDs、利尿剤及び RAS 抑制剤の 3 剤併用により、急性腎障害のリスク増大が認め

られたとの報告であった。NSAIDs との併用については、平成 25 年 3 月に ACE 阻害剤及び ARB クラス共通で「相互作用（併用注意）」の項において注意喚起を行った。また、NSAIDs、利尿剤及び RAS 抑制剤の 3 剤併用については、国内副作用症例の集積状況から、急性腎障害の発現リスクが高まったとの知見は得られておらず、現時点では使用上の注意の改訂等の早急な対応は不要と判断した。

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（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