

再審査報告書

平成 28 年 8 月 23 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ユニシア配合錠 LD ユニシア配合錠 HD
有 効 成 分 名	カンデサルタン シレキセチル／アムロジピンベシル酸塩
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
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（カンデサルタン シレキセチル／アムロジピンとして8mg/2.5mg 又は8mg/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 22 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	4 年

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、ユニシア配合錠 LD、同配合錠 HD（以下、「本剤」）の使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的として、観察期間を12ヵ月、調査予定症例数を3,000例とし、平成22年6月から平成25年5月までに中央登録方式にて実施され、国内579施設から3,349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. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された3,349例から、計49例（初回処方以降来院がなかった症例30例、本剤の服薬がなかった症例4例、投与開始日から14日を超えてFAXを受信した症例6例、契約期間前に投与開始した症例3例、再調査結果入手不能のため有害事象の有無が不明の症例3例、医師署名入手不能の症例5例；除外理由の重複あり）を除外した3,300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2.6%（85/3,300例）であり、承認時までの臨床試験における11.6%（35/302例）と比較して高くなかった。また、主な副作用等の発現時期に一定の傾向はみられなかった。

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1.0%（32/3,300例）、神経系障害0.5%（18/3,300例）、胃腸障害0.3%（9/3,300例）、血管障害0.2%（8/3,300例）であり、いずれも承認時までの試験における副作用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2件以上発現した副作用は、血圧低下19件、浮動性めまい10件、低血圧5件、肝機能異常及び血中クレアチニン増加各4件、体位性めまい、頭痛、起立性低血圧及び血中尿素増加各3件、貧血、高カリウム血症、低カリウム血症、頻脈、腹部不快感、口の感覚鈍麻、薬疹、腎機能障害、異常感、末梢性浮腫及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2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、罹病期間、アレルギー歴の有無、合併症の有無及び種類（糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝疾患、腎疾患、心疾患、脳血管疾患）別、既往歴の有無及び種類（脳梗塞、脳出血、心筋梗塞）別、BMI、ウエスト周囲径、飲酒の習慣の有

無、喫煙の習慣の有無、本剤投与開始前の高血圧治療薬の有無、本剤初回投与量、本剤投与期間、併用薬（高血圧治療）使用の有無、併用薬（高血圧治療以外）使用の有無について検討された。その結果、合併症の有無及び腎疾患合併の有無、既往歴の有無、本剤投与期間（1 日以上 90 日以下、91 日以上 180 日以下、181 日以上 360 日以下、361 日以上）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。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 2.9% (73/2,509 例) であり、合併症「無」の患者 1.5% (12/791 例) に比べて高かった。合併症の種類（糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝疾患、腎疾患、心疾患、脳血管疾患）別では、腎疾患の有無別で有意差が認められ、腎疾患「有」の患者における副作用発現率 6.2% (14/227 例) は、腎疾患「無」の患者 2.3% (71/3,073 例) と比べて高かった。しかしながら、腎疾患「有」の患者で発現症例が 2 例以上の副作用は、血圧低下 1.8% (4/227 例)、貧血 0.9% (2/227 例) 及び腎機能障害 0.9% (2/227 例) であり、副作用の種類に腎疾患「無」の患者と大きな違いはなく、特徴的な副作用もなかった。

「既往歴」の有無別の副作用発現率は、既往歴「無」の患者 2.1% (55/2,567 例) に比べて既往歴「有」の患者 4.6% (29/630 例) で有意に高かったが、検討した個別の既往歴（脳梗塞、脳出血、心筋梗塞）の有無別で有意差はみられなかった。その他の既往歴に関しては、既往歴「有」の症例数が少なく、個別の既往歴と副作用に特段の傾向は見い出せなかった。

本剤投与期間別の副作用発現率は、「1 日以上 90 日以下」の患者 15.3% (31/203 例)、「91 日以上 180 日以下」の患者 8.6% (13/152 例)、「181 日以上 360 日以下」の患者 4.8% (20/419 例) 及び「361 日以上」の患者 0.8% (21/2,526 例) であり、投与期間が短いほど副作用等発現率が高かった。これは投与期間が短い集団ほど副作用等による本剤投与中止症例が多く含まれるためと推察される。

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、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、これを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から、本剤投与前後の血圧値がない 54 例を除いた 3,246 例が有効性解析対象とされた。収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は表 1 のとおりであり、申請者は以下のように説明した。収縮期血圧は、本剤投与前と比較して観察終了時（2 週間から 12 ヶ月の間で最終の検査・観察日）には 14.6 ± 19.6 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）の低下がみられ、本剤投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定； $p < 0.001$ ）。拡張期血圧は、本剤投与前と比較して観察終了時には 7.2 ± 12.3 mmHg の低下がみられ、本剤投与前と比較して有意に低下した（対応のある t 検定； $p < 0.001$ ）。

承認時までの臨床試験（単剤併用の長期投与試験、投与期間は 52 週間）における観察終了時の血圧変化量は、収縮期血圧 22.3 ± 13.0 mmHg（165 例）、拡張期血圧 14.0 ± 8.9 mmHg（165 例）であり、本調査における変化量より大きかった。この差は、厳密なプロトコールに基づき実施された臨床試験と日常診療下で実施された調査における本剤の投与方法（投与開始用量や降圧目標値に到達しない場合の増量方法の規定の有無）の違い、患者背景の違い等の影響によるものと考えられ、本調査における有効性の結果は、日常診療下における長期投与時の有効性として、特段の問題はないと考える。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

検査値		投与前#1	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	観察終了時#2
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	3246	2667	2484	2364	2178	1883	3246
	平均値	148.0	136.5	135.3	133.6	132.7	132.8	133.3
	標準偏差	19.0	15.4	15.0	14.3	14.2	13.8	15.4
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	3246	2666	2484	2362	2178	1883	3246
	平均値	82.5	76.9	76.4	75.2	75.0	75.0	75.3
	標準偏差	13.2	11.0	10.7	10.4	10.5	10.2	11.0

#1 投与開始時に直近の検査・観察日（開始日含む）

#2 2週間から12ヵ月の間で最終の検査・観察日

有効性評価対象症例全体（3,246例）における降圧目標〔140/90 mmHg（収縮期血圧/拡張期血圧、以下同様）未満〕の達成率は、本剤投与開始時では 28.5%（924/3,246 例）、観察終了時では 66.9%（2,172/3,246 例）であった。高血圧治療ガイドライン 2009（日本高血圧学会）で提唱されている降圧目標値（若年者及び中年者：130/85 mmHg 未満、高齢者：140/90 mmHg 未満）を基準とし、この基準を達成した症例を「達成」、それ以外を「未達成」として患者集団別の降圧目標達成率を算出したところ、若年者及び中年者（65 歳未満：1,132 例）では、本剤投与開始時 11.8%（134/1,132 例）及び観察終了時 31.8%（360/1,132 例）、高齢者（65 歳以上：2,114 例）では、本剤投与開始時 29.9%（632/2,114 例）及び観察終了時 67.4%（1,425/2,114 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子別に収縮期血圧及び拡張期血圧の変化について検討した。その結果、いずれの背景因子別で検討した場合でも、観察終了時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は本剤投与前と比較して有意に低下した。

本剤投与開始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 94.3%（3,061/3,246 例）に対し高血圧治療薬「無」の患者 5.7%（185/3,246 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、ARB とカルシウム拮抗剤の併用が 37.0%（1,132/3,061 例）、ARB 単剤が 22.7%（694/3,061 例）、カルシウム拮抗剤単剤が 15.1%（462/3,061 例）等であり、いずれの前治療別で検討した場合でも、観察終了時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は本剤投与前と比較して有意に低下した。

なお、本剤の「用法及び用量」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」では、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないことを明記しており、適正使用の徹底に努めていた。しかしながら、有効性評価対象症例のうち本剤投与開始前の高血圧治療薬「無」が 185 例認められ、高血圧が軽症であるにも関わらず本剤が選択された可能性のある症例も含まれていた。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、本剤を第一選択としない旨の注意喚起を医療機関へ周知する活動をより徹底して行う予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、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、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において小児（15 歳未満）及び妊産婦に対する使用例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 2,151 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 2.7% (57/2,151 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 2.4% (28/1,149 例) との間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、血圧低下 16 件、浮動性めまい 10 件、低血圧 5 件であり、副作用の種類等に特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として、2,114 例が収集された。収縮期血圧及び拡張期血圧の観察終了時の変化量は、高齢者において -15.0 ± 19.9 mmHg 及び -6.7 ± 11.8 mmHg、非高齢者において -13.9 ± 19.0 mmHg 及び -8.2 ± 12.9 mmHg であり、高齢者においても非高齢者と同様、本剤投与前と比較して有意な低下がみられた。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 227 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 6.2% (14/227 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 2.3% (71/3,073 例) との間に有意差が認められた（「2-1 安全性」の項参照）。腎機能障害を有する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」の項にて注意喚起を行っており、新たな対応は必要ないものとする。

有効性解析対象として、223 例が収集された。収縮期血圧及び拡張期血圧の観察終了時の変化量は、腎機能障害「有」の患者において -13.9 ± 21.6 mmHg 及び -5.3 ± 12.4 mmHg、腎機能障害「無」の患者において -14.7 ± 19.4 mmHg 及び -7.4 ± 12.2 mmHg であり、腎機能障害「有」の患者においても腎機能障害「無」の患者と同様、本剤投与前と比較して有意な低下がみられた。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 378 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 3.4% (13/378 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 2.5% (72/2,922 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、血圧低下 4 件、肝機能異常 2 件、薬疹 2 件であり、副作用の種類等に特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として、371 例が収集された。収縮期血圧及び拡張期血圧の観察終了時の変化量は、肝機能障害「有」の患者において -13.1 ± 19.7 mmHg 及び -6.6 ± 11.7 mmHg であり、肝機能障害「無」の患者において -14.8 ± 19.6 mmHg 及び -7.3 ± 12.3 mmHg であり、肝機能障害「有」の患者においても肝機能障害「無」の患者と同様、本剤投与前と比較して有意な低下がみられた。

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重篤な副作用は 30 例 38 件（自発報告 22 例 28 件、特定使用成績調査 6 例 8 件、治験¹⁾ 2 例 2 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 23 例 27 件報告され、副作用の内訳は横紋筋融解症 5 件、間質性肺疾患、薬物性肝障害、多形紅斑及び血圧低下が各 2 件、高カリウム血症、低血糖症、脳梗塞、感覚鈍麻、意識消失、肝機能異常、黄疸、蕁麻疹、筋肉痛、腎機能障害、発熱、全身性浮腫、非心臓性胸痛、血中カリウム増加が各 1 件であった。転帰の内訳は、回復 7 件、軽快 6 件、未回復 2 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 5 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 10 例 11 件であり、その内訳は、乳癌、胆管癌、播種性血管内凝固（DIC）、アナフィラキシー反応、洞不全症候群、狭心症、心不

¹⁾ 他の化合物について実施された治験であり、本剤は併用被疑薬であった。

全、喘息、出血性十二指腸潰瘍、筋力低下、ネフローゼ症候群各 1 件であった。転帰が死亡の症例は、胆管癌 1 例、播種性血管内凝固（DIC）1 例であった。申請者はこれらについて以下のように説明した。

乳癌の 1 例（58 歳、女性）は、本剤投与開始約 11 ヶ月後に右乳癌を発現したものである。患者に乳癌の家族歴はなく、また飲酒、喫煙の嗜好はないが、患者のその他のリスクファクター、癌病態、臨床経過の詳細が不明で評価困難であった。

胆管癌の 1 例（82 歳、女性）は、本剤投与開始 4 ヶ月後に疼痛を契機として癌が認められており、時間的に癌発症と本剤との関連は考えにくい症例であった。

播種性血管内凝固（DIC）の 1 例（年齢不明、男性）は、詳細情報が不足している症例であることから評価困難であった。

アナフィラキシー反応の 1 例（62 歳、男性）は、本剤による治療が約 1 年半行われ、誤って他剤が処方された後に、本剤投与を再開した当日に全身に蕁麻疹様薬疹が出現した症例である。その後、点滴治療中に意識を失い、アナフィラキシー反応が疑われた。本剤の配合成分であるカンデサルタン シレキセチル及びアムロジピンは薬剤誘発性リンパ球刺激試験の結果が陰性であったため、本剤の内服を再開しているが、事象の再発は認められていない。アナフィラキシー反応疑いに関しては、点滴に使用された薬剤が関与している可能性も考えられた。

洞不全症候群の 1 例（79 歳、男性）は、本剤を 5 ヶ月半投与し、投与終了約 3 ヶ月後にめまい及び不整脈を訴え、洞不全症候群と判断され、ペースメーカー植込みが実施された症例である。本剤投与開始約 4 ヶ月後には、胸部圧迫感、気分不快及びめまいを訴えたが、心疾患は否定され、MRI にて、慢性虚血性変化を認め、合併症であるラクナ梗塞が確認されたのみであった。本剤に含有されるアムロジピンが伝導系に影響し、洞房ブロック、房室ブロック、期外収縮や徐脈を来したとの報告があることから関連は否定できないが、当該患者は動脈硬化を疑わせる内頸動脈血拴症、ラクナ梗塞、高血圧及び睡眠時無呼吸症候群を合併する 2 型糖尿病患者であり、洞不全症候群については、患者の基礎疾患及び合併症の関与が強く疑われた。

狭心症及び心不全が発現した 1 例（81 歳、女性）は、高血圧、脂質異常症及び閉塞性動脈硬化症を有する患者であった。動脈硬化の進展から狭心症を発現し心不全の増悪を来した可能性もあるが、事象発現時の詳細が不明のため、評価困難であった。

喘息の 1 例（年齢、性別不明）は、カンデサルタン シレキセチル及びアムロジピン併用から本剤に切り替えた患者であるが、喘息様発作と発熱を認め、入院した。患者背景、投与状況及び臨床検査値など詳細情報が不明のため、評価困難であった。

出血性十二指腸潰瘍の 1 例（50 歳、男性）は、本剤投与開始約 4 ヶ月後に痛風を認め、セレコキシブ及びアロプリノールにより加療、さらにその 8 ヶ月後に出血性十二指腸潰瘍を来した症例である。症状については、併用されているアスピリンやセレコキシブの影響も強く疑われた。また、*H. pylori* 感染も認められており、これが潰瘍発症に関与した可能性もあると考えた。

筋力低下の 1 例（76 歳、男性）は、クレアチンキナーゼの上昇が基準値上限の約 3.5 倍程度であり、横紋筋融解症が発現したとは考えにくい症例であった。また、高齢で高血圧症を合併しており、緊急搬送時にふらつき、両手のふるえの症状及び高度の血圧上昇を認めていることから、一連の経過は他の要因に起因して発現した可能性があると考えた。

ネフローゼ症候群の 1 例（83 歳、男性）は、左水腎症による片腎の患者であり、本剤投与開始 3 日後に下肢浮腫を認めネフローゼと診断され、入院に至った。本剤投与前より尿蛋白強陽性であり、事象が既に発現していた可能性もあると考えた。

再審査期間中に機構に報告した「使用上の注意」から予測できない副作用について、「使用上の注意」への追記等の対応を検討した結果、これら副作用は、原疾患、合併症等の本剤以外との関連性が考えられた症例、詳細情報が得られていないため評価困難な症例等であり、現時点で対応の必要はないと判断した。

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、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・薬剤以外の薬剤又は食物との相互作用によると思われる副作用が3例3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、本剤投与開始後に嘔気、気分不快を認め、医師よりワルファリンカリウムとの薬物相互作用と報告された症例である。相互作用が発現したことを示す血中濃度等の情報はないが、嘔気、気分不快は本剤投与後に発現し、中止後に回復していることから、時間的関連は否定できない。

1例は、アルコールと本剤の併用により気分不良を発現した症例である。アルコール摂取が本剤の降圧作用を増強することにより気分不良が発現した可能性も否定できない。

1例は、朝昼晩にシークワージーを飲む習慣のある高血圧患者において、本剤服用後、脈拍数が減少し、血圧が上がると報告された症例である。本剤の投与状況と血圧及び脈拍の推移との時間的関係の詳細が不明であり、関連は不明であった。

以上より、いずれも評価材料が不足しているため、現時点では「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

平成26年4月末現在、本剤は日本以外に2カ国（フィリピン、台湾）で承認されている。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収・出荷停止等の重大な措置はとられていない。

再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告は4報であった。また、再審査期間終了後に1報が報告された。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報目は、豪州の規制当局である Therapeutic Goods Administration (TGA) が、医療従事者に対し、カンデサルタンやその他 ARB、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害剤は、胎児毒性の可能性があることから妊婦には禁忌であり、妊娠中もしくはその予定のある女性は、他の降圧薬に変更すべきであることを再警告したという報告であった。本邦では、「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への投与しない旨が、「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旨が既に記載されているため、新たな対応は不要と判断した。

2報目は、カンデサルタン シレキセチルの米国添付文書の改訂であり、糖尿病合併患者におけるアリスキレンとの併用が禁忌とされ、ARB、ACE 阻害剤、アリスキレンの併用療法（レニン-アンジオテンシン系の dual blockade）は単剤療法と比べて低血圧、高カリウム血症、急性腎不全等のリスクを上昇させること、腎障害（GFR<60 ml/min/1.73 m²）を合併する患者ではアリスキレンとの併用を避けることが追記された。また、3報目として、同様の内容がカナダ添付文書にも追記さ

れた。4 報目は、フランス国立医薬品・医療用品安全管理機構（ANSM）が ARB 及び ACE 阻害剤について、糖尿病合併患者及び腎障害（ $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）を合併する患者におけるアリスキレンとの併用を禁忌とすることを勧告したものである。再審査期間終了後に入手した 5 報目は、欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品委員会（CHMP）が、ARB、ACE 阻害剤及び直接的レニン阻害剤のいずれか二つのクラスの併用は制限されるべきであるという、ファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の勧告を支持したという報告である。本邦においては、平成 25 年 3 月に 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、腎障害患者における併用注意を含むアリスキレンとの併用に関する注意喚起を追記し、さらに平成 26 年 6 月に ACE 阻害剤と ARB の併用について「併用注意」の項に追記しており、注意喚起済みであることから、現時点においてさらなる安全確保措置を講じる必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告 6 報は、がん発症リスクに関する報告 4 報、術後急性腎不全及び死亡のリスクに関する報告 1 報及び高齢者における降圧薬服用と転倒による重篤な損傷に関する報告 1 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、平成 21 年 11 月までに公表された無作為化比較試験について系統的レビューを実施した結果、ARB が新規がん発症のリスクをわずかに上昇させることが示唆されたという報告であった。2 報目は、平成 22 年 8 月までに公表された無作為化比較試験について系統的レビューを実施した結果、ARB と ACE 阻害剤の併用投与において、がん発症のリスク上昇が示唆されたという報告であった。これらの報告は、がんイベントに関する情報が不均一なものを併合解析した結果であること、交絡因子となりうる性、年齢、喫煙習慣等が解析に考慮されていないことから、明確な結論を導き出すことは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

3 報目は、台湾レセプトデータベースを用いた症例対照研究の結果、カンデサルタンを投与されている糖尿病患者において、がん発症のリスクが上昇する傾向が認められたという報告であった。本論文では、交絡因子となりうる喫煙歴やがんの家族歴が解析に考慮されていないこと、個々の ARB の解析においては薬剤の曝露量や曝露期間に関する情報について調査されていない等の限界があり、明確な関連を導くことは困難であるため、新たな対応は不要と判断した。

4 報目は、ワシントン州在住の女性を対象とした症例対照研究において、カルシウム拮抗剤の 10 年以上の服用により、浸潤性の乳がん発症のリスク上昇が示唆されたという報告であった。本論文はインタビューによる情報収集を実施しているため、recall bias の影響が否定できないこと、カルシウム拮抗剤を 10 年以上服用した群における解析において、コントロールが 12 例と少なかったこと等の限界があり、新たな対応は不要と判断した。

5 報目は、観察研究のメタアナリシスを実施した結果、心臓血管外科手術施行前に ARB 又は ACE 阻害剤を服用していた患者において、術後の急性腎不全及び死亡のリスクが高いことが示唆されたという報告であった。本論文の対象となった観察研究の多くは後ろ向き研究であり、無作為化試験が含まれていないこと、急性腎不全の診断基準及び死亡の確認時期が解析対象の研究により異なること、個々の薬剤について解析されておらず、薬剤の曝露量や曝露期間が調査されていないこと等から、本報告のみで結論づけるのは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

6 報目は、米国メディケア受給者を対象とした調査データを用いた検討の結果、高齢者において降圧薬の服用による重篤な損傷のリスク上昇が認められ、特に転倒による損傷の既往がある高齢

者ではリスク上昇が大きいことが示唆されたという報告であった。本論文では、傾向スコアにて調整したサブコホートでの解析の結果から、患者の背景因子が結果に影響を与えている可能性が考えられること、転倒による損傷リスクと1日投与量換算での用量依存性が認められていないこと、高血圧症の罹病期間、降圧薬の投与期間が考慮されていないこと等から、本報告から降圧薬服用と転倒による損傷リスクとの関連性を判断することは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

また、アムロジピンベシル酸塩単剤を対象とした情報が網羅的に収集されていなかったことから、再審査申請後に、本剤の再審査期間を検索対象期間として文献・学会情報の遡及的検索を実施し、新たに3報を機構へ報告した。

追加1報目は、6歳未満の小児におけるアムロジピンの毒性について、American Association of Poison Control CentersのNational Poison Data Systemのデータ1,251例を用いた用量反応分析が行われ、臨床的に重要な有害事象（徐脈、低血圧、不整脈、伝導障害、高血糖）が27例（4.0%）に発現し、発現率に用量反応がみられた（最低用量：0%～最高用量：11.1%）という報告であった。本剤は小児適応を有していないが、本研究で検討された臨床的に重要な有害事象（徐脈、低血圧、不整脈、伝導障害、高血糖）に関連する事象は、本剤の「使用上の注意」に記載しており、新たな対応は不要と判断した。

追加2報目は、CROSS-VERIFY コホート（経皮的冠動脈インターベンション（以下、「PCI」）後にクロピドグレルで治療中の患者において、血小板反応性を評価した前向きコホート）に登録され、CYP3A5の遺伝子型判定が可能であった1,258例をCYP3A5機能欠損者（749例）と機能保持者（509例）に分類したとき、CYP3A5機能欠損者では、アムロジピン併用患者は非併用患者に比べてクロピドグレルの治療時血小板反応性は高値を示し、血栓イベントの発生率も高かったという報告であった。本報告ではアムロジピン投与群の割付けは無作為ではなく、高血圧及び脂質異常症等の背景因子の不均衡が存在していたこと等から、本報告を以って新たな対応は不要と判断した。

追加3報目は、待機的PCIを実施し、クロピドグレルとアスピリンで治療中の患者において、P-糖タンパク（以下、「P-gp」）阻害作用を有していないカルシウム拮抗剤（以下、「非P-gp阻害カルシウム拮抗剤」）であるアムロジピンの併用は、P-gp阻害作用を有するカルシウム拮抗剤（以下、「P-gp阻害カルシウム拮抗剤」）（ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム、バルニジピン）の併用と比較して、クロピドグレルの血小板凝集反応を抑制するという報告であった。クロピドグレルの国内外添付文書では、アムロジピンとの併用に関する注意喚起はなされていないが、本報告でみられたアムロジピンによるクロピドグレルの血小板凝集反応の抑制作用は、P-gp阻害カルシウム拮抗剤と比較して相対的に強いとはいえ、臨床的な意義は明らかではないことから、新たな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。

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