

再審査報告書

平成 28 年 10 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミコンビ配合錠 AP ② ミコンビ配合錠 BP
有 効 成 分 名	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
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(テルミサルタン／ヒドロクロロチアジドとして 40 mg/ 12.5 mg 又は 80 mg/12.5 mg) 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 21 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ミコンビ配合錠 AP 及び同配合錠 BP（以下、「本剤」）の使用経験のない高血圧症患者を対象として、本剤を使用実態下で長期使用した際の安全性・有効性を確認することを目的に、中央登録方式により、調査予定症例数 1,000 例、観察期間を 1 年間として、平成 22 年 1 月から平成 23 年 12 月まで実施され、国内 313 施設から 1,443 例の症例が収集された。

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 1,443 例から、初診以降来院のない症例 18 例を除外した 1,425 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 14.0%（199/1,425 例）であった。本調査における副作用発現率は承認時までの試験（用量比検討試験、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験）における副作用発現率 11.2%（47/421 例）と比較して高かった。申請者は、承認時までの試験である用量比検討試験、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験における観察期間（副作用発現率）はそれぞれ 8 週間（9.4%（12/128 例））、8 週間（4.6%（5/109 例））及び 52 週間（16.3%（30/184 例））であり、本調査の観察期間が 1 年間と長いことが本調査において副作用発現率が高かった主な要因の一つと考えると説明した。

本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「代謝および栄養障害」7.4%（105/1,425 例）、「臨床検査」2.2%（31/1,425 例）、「血管障害」及び「腎および尿路障害」各 1.5%（各 21/1,425 例）、「神経系障害」1.2%（17/1,425 例）であり、発現した主な副作用は、高尿酸血症 64 件、高血圧 15 件、脂質異常症及び浮動性めまい各 12 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、BMI、罹病期間、妊娠の有無、受診区分、過敏性素因の有無、既往症の有無、合併症（全体、種類別）の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、本剤投与前の血圧値の分類（高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「JSH2009」）による分類）、メタボリックシンドロームの有無、本剤投与直前の降圧薬の有無及び種類、併用薬の有

無、投与期間及び最終投与剤形について検討された。その結果、既往症の有無、合併症（全体、腎機能障害、脂質異常症、高尿酸血症）の有無、本剤投与直前の降圧薬の種類、併用薬の有無及び投与期間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（腎機能障害）の有無については「2-3 特別な背景を有する患者」の「腎機能障害を有する患者」の項で後述）。

既往症「有」の症例における副作用発現率は 18.8% (51/271 例) であり、既往歴「無」の 12.8% (139/1,085 例) より高かった。主な既往症は、器官別大分類で「神経系障害」75 例、「良性、悪性および詳細不明の新生物」52 例、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」各 37 例であり、各既往症の有無別で副作用発現状況を検討したが、各既往症「有」の症例において発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

合併症「有」の症例における副作用発現率は 15.9% (171/1,077 例) であり、合併症「無」の 8.4% (28/334 例) より高かった。脂質異常症「有」の症例における副作用発現率は 16.3% (119/729 例) であり、脂質異常症「無」の 11.7% (80/682 例) より高かったが、本調査における副作用発現率 16.3%は、承認時までの試験における脂質異常症の合併患者の副作用発現率 17.6% (28/159 例) と比較して高くなく、新たな安全確保措置等は不要と考えた。高尿酸血症「有」の症例における副作用発現率は 18.2% (49/269 例) であり、高尿酸血症「無」の 13.1% (150/1,142 例) より高かった。高尿酸血症「無」の患者と比較して高尿酸血症「有」の症例では高尿酸血症、高血圧等の副作用発現率が高くなっていた。高尿酸血症については添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項等で、症状に応じて適切な処置を行う旨注意喚起を行っていること、高血圧については、「使用上の注意」に記載のない副作用ではあるが、血圧コントロールの不良による可能性も考えられ、本剤との因果関係が強く疑われる症例はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置等は不要と考えた。

本剤投与直前に降圧薬が投与されていた 1,395 例における、降圧薬の種類別の副作用発現率は、「テルミサルタン（以下、「TEL」）」で 13.6% (51/374 例)、「TEL 及びその他の薬剤」で 20.0% (66/330 例)、「その他の薬剤」で 11.7% (77/659 例) であった（降圧薬の種類が不明の症例 32 例を除く）。「TEL」並びに「TEL 及びその他の薬剤」の症例における副作用発現率が「その他の薬剤」の患者より高かった理由は不明であったが、各区分の患者背景の比較では、一定の傾向は認められなかった。なお、本剤は、原則として TEL に対する効果不十分例に対して使用することとされているが、安全性解析対象症例のうち、本剤投与直前の降圧薬が TEL 以外の薬剤であった症例の割合は 46.2% (659/1,425 例) であった。本件に関して、適正使用を推進するため、平成 23 年 4 月に安全性情報、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌等を掲載した製品情報概要を新たに作成し、医療関係者に配布した。新たに作成した製品情報概要の配布開始時点では本調査の全症例の登録が終了していたため、本調査において当該措置の影響は確認できなかったが、今後も適正使用のための情報提供に努める。

併用薬「有」の症例における副作用発現率は 16.3% (173/1,064 例) であり、併用薬「無」の 7.1% (25/353 例) より高かった。主な併用薬とその併用症例での副作用発現率は、薬効分類別で「血圧降下剤」20.8% (56/269 例)、「血管拡張剤」18.5% (83/449 例)、「糖尿病用剤」18.1% (34/188 例) 及び「高脂血症用剤」16.6% (59/355 例) であった。「血圧降下剤」併用「無」の症例と比べて「血圧降下剤」併用「有」の症例で特に発現率が高かった主な副作用は高尿酸血症及び高血圧であり、「血管拡張剤」併用「無」の症例と比べて「血管拡張剤」併用「有」の症例で特に発現

率が高かった主な副作用は高血圧及び脂質異常症であった。また、「糖尿病用剤」併用「無」の症例と比べて「糖尿病用剤」併用「有」の症例で特に発現率が高かった主な副作用は糖尿病及び高血圧であり、「高脂血症用剤」併用「無」の症例と比べて「高脂血症用剤」併用「有」の症例で特に発現率が高かった主な副作用は脂質異常症及び血中尿酸増加であった。これらの副作用のうち、高血圧、糖尿病は「使用上の注意」に記載のない副作用ではあるが、高血圧については血圧コントロールの不良による可能性、糖尿病については合併症の自然経過あるいは患者の自己管理不足に起因した可能性も考えられ、本剤との因果関係が強く疑われる症例はなかった。また、各薬剤群と本剤との相互作用を示唆する情報は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

本剤の投与期間別の副作用発現率は、「30 日以下」で 27.1% (13/48 例)、「31 日以上 60 日以下」で 13.6% (6/44 例)、「61 日以上 90 日以下」で 38.1% (16/42 例)、「91 日以上 180 日以下」で 26.9% (25/93 例)、「181 日以上 365 日以下」で 9.1% (50/547 例)、「366 日超」で 13.7% (89/651 例)であり、「61 日以上 90 日以下」で最も高く、本剤の投与期間が長くなることに伴って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。投与期間ごとの投与中止に至った副作用発現率は、投与期間「30 日以下」で 22.9% (11/48 例)、「31 日以上 60 日以下」で 13.6% (6/44 例)、「61 日以上 90 日以下」で 28.6% (12/42 例)、「91 日以上 180 日以下」で 14.0% (13/93 例)、「181 日以上 365 日以下」で 2.6% (14/547 例)、「366 日超」で 0.8% (5/651 例)であり、投与期間が 180 日以下の各区分において高いことが示された。また、本剤投与開始から初回副作用発現日までの投与期間別の副作用発現率は、投与期間「30 日以下」で 2.8% (40/1,425 例)、「31 日以上 60 日以下」で 2.1% (29/1,377 例)、「61 日以上 90 日以下」で 2.2% (29/1,333 例)、「91 日以上 180 日以下」で 3.8% (49/1,291 例)、「181 日以上 365 日以下」で 3.9% (47/1,198 例)、「366 日超」で 0.8% (5/651 例)であり、各投与期間で大きく異ならなかった。発現した副作用の種類についても検討したが、各投与期間において他の投与期間に比べて著しく発現割合が高い副作用はなく、本剤投与開始早期又は長期使用時に特徴的な発現傾向がみられた副作用はなかった。

安全性解析対象症例のうち、本剤の投与直前に高血圧治療薬が投薬されていなかった症例は 1.8% (26/1,425 例)で、このうち 2 例に副作用（脂質異常症及び高尿酸血症が各 1 例）が発現したが、いずれも非重篤（転帰は回復）で、本剤の投与は継続されていた。なお、第一選択薬として使用されたことが明らかとなった症例については、情報を入手後直ちに医薬情報担当者が医師を訪問し、本剤の「用法・用量に関する使用上の注意」について説明し、前治療のない患者に本剤を使用しないよう改めて適正使用を依頼した。

以上より、申請者は、安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと考えることを説明し、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有効性に関する情報が未記載であった 13 例を除いた 1,412 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、血圧値、目標血圧達成率及び血圧正常率により評価され、申請者は以下のように説明した。

血圧値：本剤投与による血圧値の推移は表 1 のとおりであった。本剤投与開始時に比べ投与開始 2 週後から下降傾向を示し、12 ヶ月後にも持続して下降していた。承認時までの臨床試験（長期投与試験）でも、収縮期血圧及び拡張期血圧は 4 週間後の時点で低下しており、12 週後及び 52

週後も持続的に下降していたことから、本調査における結果は同様の傾向を示したと考える。長期投与試験での 52 週における平均血圧の下降度は、収縮期で 23.7 ± 16.6 mmHg (TEL 40mg 及びヒドロクロチアジド (以下、「HCTZ」) 12.5 mg 投与群) 及び 21.0 ± 15.0 mmHg (TEL 80mg 及び HCTZ 12.5 mg 投与群)、拡張期で 15.5 ± 9.0 mmHg (TEL 40mg 及び HCTZ 12.5 mg 投与群) 及び 13.5 ± 9.2 mmHg (TEL 80mg 及び HCTZ 12.5 mg 投与群) であり、本調査での 12 ヶ月後における収縮期及び拡張期の平均血圧の下降度 20.8 ± 19.1 mmHg (収縮期) 及び 9.7 ± 12.2 mmHg (拡張期) と比較すると、本調査における拡張期血圧の下降度がやや小さかったが、対象症例の年齢や本剤投与前の血圧値が異なっていたことによる影響と考える。

表 1：血圧値の推移

		開始時	2 週後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	12 ヶ月後
収縮期 血圧 (mmHg)	例数	1412	972	1233	1195	1254	1194	1122
	平均値± 標準偏差	153.5 ±18.4	139.5 ±16.4	136.8 ±16.3	135.1 ±15.2	134.3 ±14.8	133.7 ±15.5	132.6 ±14.2
拡張期 血圧 (mmHg)	例数	1412	972	1233	1194	1254	1194	1122
	平均値± 標準偏差	84.7 ±13.0	78.5 ±11.6	77.3 ±11.3	76.1 ±10.9	75.9 ±11.4	75.4 ±10.8	75.2 ±10.6

目標血圧達成率：本剤投与開始 12 ヶ月後 (又は最終評価時) の目標血圧達成率 (JSH2009 で定義された降圧目標 (表 2) を達成した症例の割合) は、50.5% (713/1,412 例) であった。承認時までの臨床試験 (長期投与試験) では同様の達成率を算出していないが、血圧が正常化した患者の割合¹⁾ は、TEL 40mg 及び HCTZ 12.5 mg 投与の 52 週時点で 76.7% (79/103 例)、TEL 80 mg 及び HCTZ 12.5 mg に増量した患者では増量後 52 週時点で 58.8% (47/80 例) であり、対象症例の患者背景や評価指標の違いを考慮すると、本調査における結果は承認時までの臨床試験における傾向と大きく異ならないと考える。

表 2 JSH2009 で定義された降圧目標

若年・中年者	130/85 mmHg 未満
高齢者、脳血管障害患者	140/90 mmHg 未満
糖尿病患者、腎障害患者、心筋梗塞後患者	130/80 mmHg 未満

血圧正常率：本剤投与開始 12 ヶ月後 (又は最終評価時) の血圧正常率 (正常血圧 (140/90 mmHg 未満) を達成した症例の割合) は 68.3% (964/1,412 例) であった。本調査の血圧正常率は、承認時までの臨床試験 (長期投与試験) における 52 週の血圧が正常化した患者の割合と同様の傾向を示したと考える。

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 (最終投与剤形を除く) が検討され、性別、BMI、罹病期間、合併症 (糖尿病) の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、血圧値の分類及び投与期間により血圧正常率に有意差が認められた。これらの要因の影響に

¹⁾ 血圧正常化を optimal (収縮期血圧が 120 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 80 mmHg 未満)、normal (収縮期血圧が 120 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上で、収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満)、high normal (収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上で、収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満) 及び not normal (収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上) で分類し、optimal、high normal、normal のいずれかに判定された場合を正常化とした。

について、申請者は以下のように説明した。

性別について、「男性」及び「女性」における血圧正常率はそれぞれ 64.8% (429/662 例) 及び 71.3% (535/750 例) であった。性別が血圧の管理に影響する因子であることは疫学的にも知られており、本調査においても同様の傾向が示された。

BMI が「25 kg/m²未満」、「25 以上 30 kg/m²未満」及び「30 kg/m²以上」の症例における血圧正常率はそれぞれ 71.5% (409/572 例)、63.5% (217/342 例) 及び 58.8% (50/85 例) であった。BMI が血圧の管理に影響する因子であることは疫学的にも知られており、本調査においても同様の傾向が示された。

罹病期間が「1 年未満」の患者における血圧正常率は 73.9% (99/134 例)、「1 年以上 5 年未満」で 71.1% (150/211 例)、「5 年以上 10 年未満」で 61.9% (96/155 例)、「10 年以上 20 年未満」で 63.3% (93/147 例)、「20 年以上」で 62.5% (30/48 例) であった。罹病期間が降圧薬治療における血圧下降度に影響する因子であることは疫学的にも知られており、本調査においても罹病期間が「1 年未満」の区分が最も血圧正常率が高かった。

合併症（糖尿病）「有」の患者における血圧正常率は 61.8% (209/338 例) であり、合併症（糖尿病）「無」の 70.2% (744/1,060 例) と比較して低かった。糖尿病患者では治療抵抗性高血圧の割合が高いとする報告（Yokoyama H et al. *Diabetes Research and Clinical Practice* 110: 18-25, 2015）等があり、本調査においても同様の傾向であったと考える。

喫煙習慣「有」の患者における血圧正常率は 61.5% (115/187 例) であり、喫煙習慣「無」の 69.7% (762/1,094 例) と比較して低かった。喫煙習慣の有無により差が認められた原因は不明であるが、喫煙習慣「有」の患者における血圧正常率 61.5%は、高血圧治療に関する疫学調査や研究（NIPPON DATA 2010、J-HOME 研究等）で報告されている一般的な血圧正常化率と比較して高く、本剤の有効性に対して喫煙習慣の有無は大きな影響を及ぼさないものとする。

飲酒習慣「有」の症例における血圧正常率は 64.1% (255/398 例) であり、飲酒習慣「無」の 70.6% (609/863 例) と比較して低かった。飲酒習慣の有無により差が認められた理由は不明であるが、飲酒習慣「有」の患者における血圧正常率 64.1%は、高血圧治療に関する疫学調査や研究（NIPPON DATA 2010、J-HOME 研究等）で報告されている一般的な血圧正常化率と比較して高く、本剤の有効性に対して飲酒習慣の有無は大きな影響を及ぼさないものとする。

血圧値の分類別の血圧正常率は、「至適血圧」、「正常血圧」、「正常高値血圧」、「Ⅰ度高血圧」、「Ⅱ度高血圧」及び「Ⅲ度高血圧」でそれぞれ 93.5% (29/31 例)、90.0% (63/70 例)、77.7% (87/112 例)、73.2% (458/626 例)、62.3% (266/427 例) 及び 41.8% (61/146 例) であった。血圧正常率は血圧値の分類が至適血圧の症例で最も高く、高血圧の程度が重症になるにつれて低くなる傾向であった。

投与期間別の血圧正常率は、投与期間が「30 日以下」、「31 日以上 60 日以下」、「61 日以上 90 日以下」、「91 日以上 180 日以下」、「181 日以上 365 日以下」及び「365 日超」でそれぞれ 48.8% (20/41 例)、54.5% (24/44 例)、65.9% (27/41 例)、65.6% (61/93 例)、69.1% (378/547 例) 及び 70.3% (454/646 例) であった。血圧正常率は投与期間 30 日以下の症例において最も低く、投与期間が長くなるにつれて高くなっていることから、血圧値が本剤投与開始 2 週間後から下降を示し、以降はその降圧効果が維持される傾向を裏付ける結果と考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと説明し、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）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、本調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として 950 例が収集された。「高齢者」及び「非高齢者（65歳未満）」における副作用発現率はそれぞれ 14.1%（134/950 例）及び 13.7%（65/475 例）であり、有意差は認められなかった。また、「非高齢者」、「65歳以上 75歳未満」及び「75歳以上」における副作用発現率はそれぞれ 13.7%（65/475 例）、15.8%（67/425 例）及び 12.8%（67/525 例）であり、有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例として 943 例が収集された。「高齢者」及び「非高齢者」における血圧正常率はそれぞれ 69.1%（652/943 例）及び 66.5%（312/469 例）あり、有意差は認められなかった。また、「非高齢者」、「65歳以上 75歳未満」及び「75歳以上」における血圧正常率はそれぞれ 66.5%（312/469 例）、70.6%（298/422 例）及び 67.9%（354/521 例）あり、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 126 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は 25.4%（32/126 例）であり、「無」の 13.0%（167/1,285 例）より高かった。腎機能障害「無」の患者と比較して「有」の患者で特に発現率が高かった主な副作用は腎機能障害、慢性腎不全、糖尿病性腎症、高カリウム血症、浮動性めまい、高血圧であった。合併症として有する腎機能障害に関連した副作用が多く発現した可能性が考えられたが、本剤の添付文書の「慎重投与」において「腎障害のある患者」を記載して注意喚起しており、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項等においても腎機能障害に関連する注意喚起を行っていることから、新たな安全確保措置等は不要と考えた。

有効性解析対象症例として 126 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における血圧正常率は 65.9%（83/126 例）であり、「無」の 68.4%（870/1,272 例）と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 151 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 19.2%（29/151 例）であり、「無」の 13.5%（170/1,260 例）と有意差は認められなかった。

有効性評価対象として 151 例が収集された。肝機能障害「有」の患者における血圧正常率は 63.6%（96/151 例）であり、「無」の 68.7%（857/1,247 例）と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、現時点では添付文書の使用上の注意の改訂等の対応を講ずる必要はないと説明し、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 86 例 124 件（特定使用成績調査 12 例 15 件、自発報告 74 例 109 件）であり、転帰は、回復 56 件、軽快 24 件、未回復 13 件、死亡 5 件、不明 26 件であった。このうち、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 63 例 75 件であり、3 件以上収集された副作用は、低ナトリウム血症 23 件、低カリウム血症 7 件、腎機能障害 4 件、高カリウム血症、低血圧、薬疹及び光線過敏性反応各 3 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 35 例 49 件であり、死亡、脱水及び転倒が各 3 件、意識消失、胎児発育遅延及び脳梗塞が各 2 件、その他の副作用は各 1 件であった。このうち、転倒が死亡であった症例は 5 例（死亡 3 例、腎機能障害及び肝炎各 1 例）であり、申請者は以下のように説明した。

死亡のうち 2 例は本剤投与中に、1 例は本剤投与中止後に、警察からの連絡により患者が死亡したことが判明したが、いずれも詳細不明であり、本剤との因果関係も不明である。他の 2 例は、本剤投与後にそれぞれ腎機能障害が発現あるいは肝炎と診断された後に死亡した症例で、報告医の協力が得られなかったために詳細が不明であり、本剤との因果関係も不明である。以上より、現時点では安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報の収集に努める。

その他の使用上の注意から予測できない重篤な副作用（転倒が死亡であったものを除く）について、申請者は、以下のように説明した。

脱水 3 例 3 件は、いずれも本剤以外の要因による可能性も考えられる症例であった。また、脱水については本剤の添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項で「本剤の利尿効果は急激に現れることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。」「高齢者への投与」の項で「高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。」と記載し、注意喚起している。

転倒 3 例 3 件は、いずれも既知の低ナトリウム血症に伴う意識障害により発現した症例であり、低ナトリウム血症については「重大な副作用」の項に「倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。」を記載し、注意喚起を行っている。

意識消失 2 例 2 件は、いずれも意識消失の原因が特定されず、本剤との因果関係も不明であった。なお、血圧低下を伴う失神、意識消失については「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。

脳梗塞 2 例 2 件については、いずれも詳細情報が入手できず、本剤との因果関係は不明であった。

本剤で禁忌としている妊娠中の患者への投与が 1 例あり、母体において早産、羊水過少及び胎児発育遅延、出生児において乏尿、腎尿細管性アシドーシス及び胎児発育遅延がそれぞれ報告された。当該症例は、患者及び処方医師の両者が妊娠に気付かず本剤が投与されたものであったが、本剤の妊婦・胎児への影響については、平成 26 年 9 月に適正使用を依頼する文書を医療機関に配布し、注意喚起を行っている。

報告が 1 件の副作用のうち、てんかん、構語障害、筋力低下、汎血球減少症、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、男性外性器蜂巣炎、肺炎、イレウス、末梢腫脹、肝性脳症、血中ブドウ糖増加及び腎盂腎炎については、いずれも情報不足又は偶発症と判断されており、本剤との因果関係を積極的に示唆する情報は得られていない。胸水については、合併症（急性骨髄性白血病）治療中における偶発的な感染を機に発現した可能性が考えられ、本剤との因果関係は不明であった。その他の副作用（低クロール血症、心不全、失神、洞不全症候群、腎尿細管障害、橈骨骨折、硬膜下血腫、挫傷、狭心症、うつ血性心不全、抗利尿ホルモン不適合分泌、スティーブンス・ジョンソン症候群、意識変容状態、腎障害及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長）については、いずれも患者の基礎疾患あるいは併用薬等の本剤以外の要因も考えられた。以上より、現時点では新

たな安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報の収集に努める。

使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 216 件集積され、主な副作用（5 件以上）は、高血圧 17 件、糖尿病及び脱毛（脱毛症 8 件及び円形脱毛症 1 件）各 9 件、血圧上昇 8 件、脱水 5 件であった。申請者はこれらの副作用について以下のように説明した。高血圧及び血圧上昇のうち、特定使用成績調査で収集された 20 件については、原疾患の自然経過あるいは血圧コントロールの不良による影響が考えられたが、自発報告の 5 件についてはいずれも詳細な情報が得られず、血圧の推移も不明であった。脱水 5 件については、いずれの症例も本剤の利尿作用との関連性が考えられた。なお、脱水については、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項で「本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。」及び「高齢者への投与」の項で「高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。」と記載し、注意喚起を行っている。脱毛については、いずれの症例も詳細な情報は得られておらず、本剤との因果関係は特定できなかった。糖尿病 9 件はすべて特定使用成績調査で収集された。そのうち 6 例は糖尿病を合併しており、合併症の自然経過あるいは患者の自己管理不足に起因した可能性が考えられ、それ以外の症例についても本剤との因果関係を積極的に示唆する症例はなかった。以上より、現時点で「使用上の注意」の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

特定使用成績調査及び副作用・感染症自発報告等から収集された情報のうち、本剤との相互作用による可能性があるとして報告された症例は 2 例あり、申請者は以下のように説明した。

1 例は、メチルジゴキシンとの併用でジゴキシン中毒が報告された症例であった。ジゴキシンの血中濃度の推移は不明であるが、メチルジゴキシン投与中止後に回復しており、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」の項で、ジゴキシンとの併用については注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と判断し、今後も類似の情報の収集に努める。

1 例は、芍薬甘草湯との併用でカリウム値の低下が報告された症例であった。芍薬甘草湯に含まれるグリチルリチン酸と本剤の有効成分である HCTZ の併用については、添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」の項で、注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と判断し、今後も類似の情報の収集に努める。

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 27 年 4 月現在、米国、欧州を含め 105 ヶ国で発売又は承認されている。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実施されていない。

再審査期間中に TEL 又は HCTZ として機構に報告された国外の措置情報は 7 件であった。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、欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（以下、「CHMP」）の医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）にて、ACE 阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、HCTZ らの医薬品群について、妊娠及び授乳中に使用する場合のリスクに関する評価が行われ、これらの医薬品の添付文書に記載する補足事項及び共通事項が採択されたとの報告である（平成 21 年 8 月）。本邦では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌とされており、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項でも注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。なお、その後、妊婦及び妊娠している可能性がある女性への投与については、平成 26 年 9 月に適正使用を依頼する文書を医療機関に配布し、注意喚起を行った。

2 報目は、本剤の米国添付文書において、サルファ剤との併用により急性近視や閉塞隅角緑内障が発現する可能性があること、及び高齢者や腎血流量の低下又は腎機能に障害がある患者では選択的 COX-2 阻害剤を含む非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）との併用により急性腎障害を含む腎機能の低下を発現する可能性があることについて追記されたとの報告である（平成 23 年 6 月）。サルファ剤との併用については、本邦で同事例は報告されておらず、国内添付文書では「本剤の成分及びチアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルフォンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌の項に記載して注意喚起していること、NSAIDs との併用については「併用注意」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。なお、その後、急性近視及び閉塞隅角緑内障については、「使用上の注意」の改訂について」（平成 25 年 3 月 26 日付、薬食安発 0326 第 1 号）に基づき、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。

3 報目は、本剤の有効成分の TEL の類薬であるオルメサルタンで実施された国際共同臨床試験 2 試験の結果について、冠動脈疾患を有する糖尿病患者ではオルメサルタン投与群がプラセボ群に比べ心血管死の発生が有意に高かったことが報告されたことにより、本剤の企業中核データシートの警告及び注意の項に、致死的心筋梗塞及び予測できない心血管死のリスクが増加する可能性がある旨の注意喚起を追記したとの報告である（平成 24 年 3 月）。国内添付文書については、冠動脈疾患を有する糖尿病患者における致死的心筋梗塞あるいは予測できない心血管死発現リスクについて注意喚起を行う十分な根拠はないことから、本措置に対する新たな対応は行わず、それ以降も本剤との因果関係を示唆する国内症例は集積されていないことから、現時点で対応は不要と判断した。

4 報目から 7 報目はアリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）と、ARB 又は ACE 阻害剤との併用に関する報告である。4 報目は、米国食品医薬品局（FDA）より、ARB 及び ACE 阻害剤に対し、アリスキレンとの併用について「禁忌」及び「相互作用」の項に追記する指示が発出されたとの報告である（平成 24 年 10 月）。5 報目は、カナダ規制当局より、ARB 又は ACE 阻害剤とアリスキレンとの併用は禁忌であることが医療専門家及び患者に向けて周知され、カナダにおけるこれら製品の添付文書が改訂されたとの報告である（平成 26 年 2 月）。6 報目は、CHMP により、ファーマコビジランスリスクアセスメント委員会（PRAC）のアリスキレン、ARB あるいは ACE 阻害剤との併用に関するリスク評価結果及び勧告が可決され、ドイツ当局（以下、「BfArM」）が当該結果を通知したとの報告である（平成 26 年 5 月）。7 報目は、本剤とアリスキレン、ARB あるいは ACE 阻害薬の併用に関して、本剤の米国添付文書が改訂されたとの報告である（平成 27 年 1 月）。国内では、アリスキレンとの併用については、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添付文書の改訂を行っており、ACE 阻害薬との併用についても、

「[使用上の注意]の改訂について」(平成 26 年 6 月 3 日付、薬食安発 0603 第 1 号)に基づき「併用注意」の項に追記済みである。

以上より、申請者は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に TEL 及び HCTZ として機構に報告された研究報告はなかったが、TEL 単剤として報告された安全性に関する研究報告は 2 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、ARB のランダム化比較試験のメタ解析により、癌の発現への影響を評価した結果、ARB 投与群はコントロール群に比べ新規の癌発症リスクが有意に高かったとの報告である。本メタ解析は、癌関連アウトカムが主要評価項目に設定されていない臨床試験データを集めていること、患者データへのアクセスがないため、潜在的交絡因子の影響(性別、年齢、喫煙歴等)も検討されていないこと、癌の診断基準の判定は臨床試験間で統一されていないこと等から、解析データに限界がある。また、解析の対象となった試験間でも癌の発現について相反する傾向が認められること等から、本報告が TEL の使用と癌の発現や増悪との関連性を示唆するものではないと考え、新たな安全確保措置は不要と判断した。

2 報目は、Taiwan National Health Insurance claims database を用いて、新規に高血圧に対する薬物治療が開始された糖尿病患者を対象に、癌を発現した症例と年齢、性別、糖尿病罹病期間及び降圧剤投与期間の 4 因子が合致するコントロール症例を抽出し、癌が発現するリスクを評価したものである。ARB 使用例と癌発現例を ARB 以外の降圧剤、インスリン、経口糖尿病剤、スタチン製剤及び背景疾患により調整して解析した結果、ARB のクラスエフェクトとしては有意なリスク上昇は認められなかったが、各 ARB についての解析では、カンデサルタンと TEL では癌が発現するリスクが増加する可能性があることが報告された。解析対象となったカンデサルタンと TEL の投与症例数は比較的少なかったこと、糖尿病と癌の発生に関する仮説が不明であること、ケースコントロール研究のため、ARB 投与の有無以外の様々な交絡因子の調整方法が不明であり、結果の評価にバイアスが存在すると考えられること等から、本報告が TEL の使用と癌の発現及び増悪との関係性を示唆するものではないと考え、新たな安全確保措置は不要と判断した。

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