

再審査報告書

平成 29 年 2 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	コディオ配合錠 MD コディオ配合錠 EX
有効成分名	バルサルタン／ヒドロクロロチアジド
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
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（バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/ 6.25 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 1 月 21 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、コディオ配合錠 MD 及び同配合錠 EX（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確認し、問題点を把握することを目的として、観察期間を 1 年間、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 21 年 3 月から平成 24 年 3 月までの調査期間で中央登録方式にて実施され、国内 642 施設から 3,326 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 3,326 例から、投与開始後 30 日超過登録 365 例、初回投薬以降不来院 16 例、投薬開始契約期間外症例 11 例、有害事象の有無不明 8 例、未登録 6 例、調査票に担当医師の署名又は記名・捺印が無い 4 例、震災によるカルテ紛失 2 例、未投与 1 例の計 406 例（重複あり）を除外した 2,920 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 9.8%（285/2,920 例）であり、承認時までの臨床試験における 43.9%（288/656 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」3.8%（111/2,920 例）、「代謝および栄養障害」3.1%（91/2,920 例）、「腎および尿路障害」1.1%（32/2,920 例）であった。また、10 件以上発現した副作用は、高尿酸血症 72 件、血中尿酸増加 50 件、血圧低下 21 件、血中クレアチニン増加 17 件、血中尿素増加 15 件、低血圧 14 件、低カリウム血症 11 件、頻尿及び腎機能障害 各 10 件であったが、副作用の種類による発現時期の偏りはなかった。なお、安全性解析除外症例 406 例のうち、副作用等は 44 例 61 件認められ、主な副作用は高尿酸血症 9 件、血中尿酸増加 8 件及び腎機能障害 4 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¹⁾、罹病期間、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、脂質異常症、糖尿病、心疾患、脳血管障害、その他）の有無、初回の本剤投与剤型、本剤以外の高血圧治療薬併用投与の有無、その他の薬剤の併用投与の有無、本剤使用前の高血圧治療薬投与の有無について検討された。その結果、年齢、合併症の有無、合併症（腎

¹⁾ 15 歳未満、15 歳～40 歳未満、40 歳～50 歳（同様に 80 歳までは 10 歳区切り）、80 歳以上の集計と、65 歳未満（非高齢者）、65 歳～75 歳未満（前期高齢者）、75 歳以上（後期高齢者）の 3 区分での集計を実施した。

機能障害)の有無、合併症(肝機能障害)の有無、合併症(脳血管障害)の有無、合併症(その他)の有無、本剤以外の高血圧治療薬併用投与の有無及びその他の薬剤の併用投与の有無により、副作用発現率に有意差が認められた(Fisher 直接確率計算法、順序尺度の場合は Mann-Whitney 検定)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

副作用発現率に有意差が認められた背景因子について、それぞれ他の背景因子(不明又は未記載の症例の割合が 30%を超えていた罹病期間を除く)で調整解析(Mantel-Haenszel 検定)を行ったところ、年齢及びその他の薬剤の併用投与については、合併症を調整要因に用いた調整解析で有意差が認められず、合併症(肝機能障害)については、合併症(腎機能障害)を調整要因に用いた調整解析で有意差が認められなかったことから、副作用発現状況に対するそれぞれの要因の影響により有意差が認められた可能性が考えられた。

合併症「有」の患者における副作用発現率は 11.2% (254/2,258 例)であり、「無」の患者の 4.7% (31/662 例)に比べて高かった。合併症「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用は高尿酸血症及び血中尿酸増加であり、合併症「有」の患者で特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

合併症(腎機能障害)「有」における患者の副作用発現率は 18.7% (44/235 例)であり、「無」の患者の 9.0% (241/2,685 例)に比べて高かった。合併症(腎機能障害)「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用は、高尿酸血症、血中尿酸増加、腎不全、腎機能障害及び低血圧であった。

合併症(脳血管障害)「有」における患者の副作用発現率は 14.4% (43/299 例)であり、「無」の患者の 9.2% (242/2,621 例)に比べて高かった。合併症(脳血管障害)「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用は、高尿酸血症、血中尿酸増加及び低血圧であり、合併症(脳血管障害)「有」の患者で特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

合併症(その他)「有」の患者における副作用発現率は 12.9% (163/1,267 例)であり、「無」の患者の 7.4% (122/1,653 例)に比べて高かった。合併症(その他)「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用は高尿酸血症及び血中尿酸増加であり、合併症(その他)「有」の患者で特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

本剤以外の高血圧治療薬併用投与「有」の患者における副作用発現率は 11.3% (194/1,712 例)であり、「無」の患者の 7.5% (91/1,208 例)に比べて高かった。本剤以外の高血圧治療薬併用投与「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用は高尿酸血症及び血中尿酸増加であり、本剤以外の高血圧治療薬併用投与「有」の患者で特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。

以上のように、合併症、合併症(腎障害)、合併症(脳血管障害)、合併症(その他)及び本剤以外の高血圧治療薬併用投与については、いずれも「有」の症例における副作用発現率が「無」の症例に比べて高く、各要因「有」の患者において発現率が 1%以上の副作用の種類としては、高尿酸血症及び血中尿酸増加が共通していた。合併症(腎機能障害)「有」の患者では、腎不全、腎機能障害及び低血圧も 1%以上に認められた。高尿酸血症、血中尿酸増加及び低血圧については、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起されており、発現率は承認時までの臨床試験と比較して低い又は同程度であること、腎機能障害患者における腎不全及び腎機能障害の悪化についても、「重要な基本的注意」の項において注意喚起されていることから、現時点で新たな対策は必要ないと考えた。

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が、本調査において、本剤投与開始前の高血圧治療薬のない症例が 32 例認められた。申請者は、これらの患者の本剤開始時における収縮期血圧は 166.2 ± 23.5 mmHg (31 例、平均値±標準偏差、以下同様)、拡張期血圧は

95.5±16.7 mmHg であり、高血圧治療ガイドライン 2009 において「Ⅱ度以上 (160/100 mmHg 以上) の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の 2 剤併用から開始してよい」とされていることから、本剤を第一選択薬として選択した可能性が考えられると説明した。また、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項において「原則として、バルサルタン 80 mg で効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。」とされていることに関連して、申請者は、前治療薬について以下のように説明した。前治療薬としてバルサルタン (以下、「VAL」) が使用された 1,406 例のうち、VAL の用量が 80 mg であった症例は 1,130 例、80 mg を超える用量であった症例は 167 例であり、80 mg 未満であった症例は 109 例みられたが、多くの症例で 80 mg 以上の VAL が使用されていた。一方、前治療薬に VAL が含まれていなかった症例は 1,440 例であった (前治療薬不明 74 例を除く)。本調査において、本剤の添付文書に記載の用法及び用量に沿って本剤を使用されていない事例が存在することを確認したことから、今後、医療機関に対して、使用上の注意を含めた本剤の用法及び用量を改めて伝達し、適正使用を喚起する活動を実施する。

以上より、申請者は、本剤の安全性について現時点で対応が必要と考えられる問題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、医師による効果判定不能 244 例及び効果判定未記載 2 例の計 246 例を除いた 2,674 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象症例における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。収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与開始 1 カ月後にはそれぞれ 140 及び 80 mmHg 以下に低下し、その後も維持されていた。最終評価時の拡張期血圧が 90 mmHg 未満又は本剤投与開始時の拡張期血圧から 10 mmHg 以上低下した症例の割合は、93.5% (2,499/2,674 例) であった。承認時までの臨床試験 (検証的試験、1 日 1 回 8 週間投与) において、試験終了時の拡張期血圧が 90 mmHg 未満に低下又はベースラインと比較して 10 mmHg 以上低下した症例の割合は、VAL 80 mg/ヒドロクロロチアジド (以下、「HCTZ」) 6.25 mg 投与群で 70.3% (45/64 例)、VAL 80 mg/HCTZ 12.5 mg 投与群で 83.3% (55/66 例) であり、投与期間が異なる (承認時までの臨床試験では 8 週間、本調査では 1 年間) もの、本調査での該当症例の割合は臨床試験での結果と比べて低くなかった。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

評価時期	0 カ月 [#]	1 カ月	2 カ月	6 カ月	12 カ月
例数	2576	2248	2127	2170	1982
収縮期血圧 (mmHg)	154.2 ± 18.1	138.1 ± 15.5	136.2 ± 15.2	134.7 ± 14.8	132.8 ± 13.2
例数	2574	2248	2126	2168	1981
拡張期血圧 (mmHg)	84.5 ± 13.2	77.4 ± 11.3	76.3 ± 11.1	75.8 ± 10.7	74.7 ± 9.9

血圧は平均値±標準偏差、[#]投与開始日又は開始直前

有効性評価は、医師の判定により血圧コントロール状況について良好又は不良の 2 段階の判定で行われ、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例 2,674 例のうち、血圧コントロールが良好と判定された症例は 2,351 例 (87.9%)、不良と判定された症例は 323 例 (12.1%) 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検討した結果、年齢、合併症の有無、合併症 (糖尿病) の有無、合併症 (その他) の有無及び本剤以外の高血圧治療薬併用投与の有無により、血圧コントロール状況に有意差が認められた (Fisher 直接確率計算法、順序

尺度の場合は Mann-Whitney 検定)。これらの要因について、それぞれ他の背景因子（不明又は未記載の症例の割合が 30%を超えていた罹病期間を除く）で調整解析（Mantel-Haenszel 検定）を行ったところ、年齢、合併症及び合併症（その他）については、合併症（糖尿病）を調整要因に用いた調整解析で有意差が認められなかったことから、血圧コントロール状況に対する合併症（糖尿病）の影響により有意差が認められた可能性が考えられた。

合併症（糖尿病）「有」の患者においてコントロール良好と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は 84.5%（507/600 例）であり、「無」の患者における有効率 88.9%（1,844/2,074 例）より低かった。合併症（糖尿病）「有」の患者においては、「無」の患者と比べて低い降圧目標値が設定されており、より厳格な血圧管理が求められる。収縮期血圧及び拡張期血圧の推移及び本剤投与前からの変化量においては、合併症（糖尿病）の有無により差が認められていないことから特段の対応は不要と考えるが、降圧目標の違いのため、合併症（糖尿病）「有」の患者では、降圧目標を達成してコントロール良好と判定された症例の割合が比較的低下した可能性が考えられる。

本剤以外の高血圧治療薬併用投与「有」の患者における有効率は 85.5%（1,343/1,571 例）であり、「無」の患者における有効率 91.4%（1,008/1,103 例）より低かった。本調査では患者の服薬している降圧薬の種類及び量も考慮して総合的に血圧コントロール状況が判定されていたと考えられ、そのために本剤以外の高血圧治療薬併用投与「有」の患者においてコントロール良好と判断された割合が低かった可能性が考えられるが、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移及び本剤投与前からの変化量においては、本剤以外の高血圧治療薬併用投与の有無により差は認められていないことから特段の対応は不要と考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で対応が必要と考えられる問題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）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、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、本調査において小児（15 歳未満）及び妊産婦は収集されなかった。申請者は、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、前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）及び後期高齢者（75 歳以上）はそれぞれ 815 例及び 1,139 例収集された。非高齢者、前期高齢者及び後期高齢者における副作用発現率はそれぞれ 9.3%（90/966 例）、7.4%（60/815 例）及び 11.9%（135/1,139 例）であり、有意差は認められなかった。前期及び後期高齢者において特異的に発現率が高い副作用はなく、発現した副作用の重篤性及び転帰に特徴的な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として、前期高齢者及び後期高齢者はそれぞれ 750 例及び 1,035 例収集された。血圧コントロール良好又は不良の症例率（以下同順）は、非高齢者でそれぞれ 85.8%（763/889 例）又は 14.2%（126/889 例）、前期高齢者で 89.1%（668/750 例）又は 10.9%（82/750 例）、後期高齢者で 88.9%（920/1,035 例）又は 11.1%（115/1,035 例）であった。血圧コントロールの評価による有効性は、非高齢者と比較して前期及び後期高齢者において低下する傾向は認められず、前期高齢者及び後期高齢者で同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 235 例収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は 18.7%（44/235 例）であり、腎機能障害「無」の患者の 9.0%（241/2,685

例)より高かった(「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「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212例収集された。腎機能障害「有」の患者において血圧コントロール良好は87.7%(186/212例)、コントロール不良は12.3%(26/212例)、腎機能障害「無」の患者において87.9%(2,165/2,462例)、12.1%(297/2,462例)であり、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374例収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は12.8%(48/374例)であり、肝機能障害「無」の患者の9.3%(237/2,546例)より高かった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、高尿酸血症5.3%(20/374例)、血中尿酸増加1.9%(7/374例)、頻尿1.1%(4/374例)であり、肝機能障害「有」の患者で特異的に発現率の高い副作用はなく、発現した副作用の重篤性及び転帰に特徴的な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として346例収集された。肝機能障害「有」の患者において血圧コントロール良好は88.4%(306/346例)、コントロール不良は11.6%(40/346例)、肝機能障害「無」の患者において87.8%(2,045/2,328例)、12.2%(283/2,328例)であり、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、現時点で新たな対応は不要と説明し、機構は、これを了承した。

2-4. 重点調査事項

本調査では、後期高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び糖尿病患者における副作用発現状況、腎機能検査値及び血糖値に関する臨床検査値の推移、後期高齢者の血圧コントロール状況が重点調査事項とされ、申請者は以下のように説明した。なお、後期高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の副作用発現状況及び、後期高齢者の血圧コントロール状況については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で先述した。

糖尿病患者の副作用発現状況：糖尿病患者は、安全性解析対象症例として657例収集された。糖尿病「有」の患者の副作用発現率は10.0%(66/657例)、糖尿病「無」の患者では9.7%(219/2,263例)であり、有意差は認められなかった。糖尿病「有」の患者で発現した主な副作用は、高尿酸血症3.5%(23/657例)、血中尿酸増加1.5%(10/657例)、腎機能障害及び血中クレアチニン増加がそれぞれ0.8%(5/657例)であり、糖尿病を合併する患者において特異的に発現率の高い副作用はなく、発現した副作用の重篤性及び転帰に特段の傾向は認められなかった。糖尿病を合併する患者については、本剤の添付文書の「慎重投与」の項において既に注意喚起しており、新たな対応は不要とする。

腎機能検査値及び血糖値に関する臨床検査値の推移：腎機能検査値(血中尿酸、血中クレアチニン、尿素窒素、血中カリウム)及び血糖値(空腹時血糖)について検討した。血中尿酸及び尿素窒素は投与1カ月後に上昇が認められたが、その後さらに上昇する傾向はなかった。血中クレアチニンは投与1カ月後に上昇したが、投与3カ月でやや低下し、その後は変化はなかった。血中カリウムについては変化はなかった。空腹時血糖は投与2カ月後まで上昇したが、投与3カ月で投与開始時の状態に回復し、その後は変化はなかった。本剤の添付文書の「副作用」の項において、血中尿酸、血中クレアチニン及び尿素窒素についての検査値異常、高カリウム血症及び低血糖を記載しており、本調査で認められた変化の程度はいずれも大きくはないことから、新たな対応は不要とする。

以上より、申請者は、糖尿病患者における副作用発現状況並びに腎機能検査値及び血糖値に関する臨床検査値の推移について新たな対応が必要な問題点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

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 248 例 360 件(特定使用成績調査 54 例 73 件、自発報告 194 例 287 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 212 例 282 件報告され、転帰の内訳は、回復 152 件、軽快 63 件、未回復 9 件、回復したが後遺症あり 3 件、不明 55 件であった。20 件以上報告されたのは、低血圧関連 48 件(血圧低下 21 件、低血圧 14 件、拡張期血圧低下 7 件、起立性低血圧 3 件、収縮期血圧低下 3 件)、低ナトリウム血症関連 46 件(低ナトリウム血症 45 件、血中ナトリウム減少 1 件)、腎機能障害関連 24 件(腎機能障害 6 件、腎障害 5 件、腎不全 5 件、慢性腎不全 2 件、急性腎不全 1 件)、血中クレアチニン増加 4 件、血中クレアチニン 1 件)、高尿酸血症関連 20 件(血中尿酸増加 11 件、高尿酸血症 9 件)であり、これらの副作用について申請者は以下のように説明した。低血圧については、添付文書の「重要な基本的注意」の項において「一過性の急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがある」こと、「重大な副作用」の項において「ショック」、血圧低下に伴った「失神」、「意識消失」、「高齢者への投与」の項において「脱水」、「低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等をおこすことがある」旨を記載し、注意喚起を行っている。低ナトリウム血症及び腎機能障害については、「重大な副作用」の項において「低ナトリウム血症」及び「腎不全」を記載し、注意喚起を行っている。高尿酸血症については、「重要な基本的注意」の項において、「定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと」と記載し、「その他の副作用」の項に「高尿酸血症」を記載している。高尿酸血症関連の副作用は 20 件集積されたが、いずれも臨床検査値異常を認めたのみで、併用薬等の他の要因の影響が考えられる症例も多かったこと等から、「重大な副作用」の項への記載は不要と考えた。

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 61 例 78 件報告され、転帰の内訳は、回復 19 件、軽快 11 件、未回復 3 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 8 件、不明 36 件であった。転帰が死亡として報告された症例は 6 例であり、急性心筋梗塞、急性心不全、誤嚥性肺炎及び呼吸不全、急性膵炎及び肝機能検査異常、脳出血、死亡が各 1 例であった。申請者は、いずれも集積が少なく、本剤による死亡症例の死因に特定の傾向はみられないことから、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後も死亡症例の報告に留意すると説明した。

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の主なものは、心不全(急性心不全 1 件を含む)、脳出血(くも膜下出血 1 件、小脳出血 1 件を含む)各 4 例 4 件、心筋梗塞(急性心筋梗塞 2 件を含む)、難聴(突発性難聴 2 件を含む)各 3 例 3 件であった。申請者は、以下のように説明した。

心不全のうち 2 例は、本剤との関連は否定できないものの、他の要因(合併症:高脂血症、糖尿病、肥満)が影響した可能性も考えられる症例であり、もう 1 例は本剤中止 11 日後の発現であったことから、本剤との関連性は明確ではないと考える。急性心不全の 1 例は死亡した状態で発見され、警察による検死から急性心臓死(急性心不全)と診断された症例で、死亡に至るまでの経過は不明であり、本剤との因果関係の評価するのは困難と考える。

脳出血の 2 例及び小脳出血 1 例は、本剤との関連は否定できないものの、原疾患(高血圧)の影響も考えられ、そのうち 1 例では併用薬(アスピリン)が関与した可能性が考えられた。くも

膜下出血の1例は、情報不足のため本剤との因果関係を評価するのが困難であった。

急性心筋梗塞のうち1例は、本剤との関連は否定できないものの、他の要因（合併症：高脂血症、原疾患：高血圧）の影響も考えられた。当該症例は、症例経過から心筋梗塞の1例と同一症例である可能性が考えられたが特定には至らなかった。残りの1例は、倒れているところを発見され、緊急搬送先で死亡が確認された症例であり、頭蓋内出血がないことから、死因は心原性であることが推測されるとの報告であったが、詳細な死因等は不明であり、本剤との因果関係を評価するのは困難であった。

難聴及び突発性難聴の3例は、いずれも情報不足のため本剤との因果関係を評価するのが困難であった。

以上より、本剤との明確な因果関係が疑われる重篤な副作用は少なく、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

再審査期間中に集積された再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は、233例283件であった。主な副作用は、頻尿（夜間頻尿5件を含む）34件、血圧上昇（収縮期血圧上昇5件、高血圧2件、コントロール不良の血圧1件を含む）16件、異常感及び嚥下障害（嚥下不能1件を含む）各8件及び四肢痛5件であった。申請者は、以下のように説明した。

頻尿関連の副作用34件のうち10件は経過等の情報が不足していたため評価困難であり、本剤が利尿剤との配合剤であること、及び頻尿に起因して重症な転帰に至った症例がなかったことも踏まえ、現時点で特別な対応は不要と考えた。なお、本剤の添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項において利尿効果に伴う注意喚起を行っている。

血圧上昇関連の副作用16件のうち10件は経過等の情報が不足していることから評価困難であり、他の2件は本剤以外の要因が考えられる症例、その他2例はそれぞれ本剤投与中止後の発現及び本剤投与中に軽快していることから、本剤との関連性が低いと考えられる症例であった。異常感8件のうち4件は経過等の情報が不足していることから評価困難であり、他1件は本剤投与中に異常感が消失していた。嚥下障害関連の副作用8件のうち4件はそれぞれ合併症（認知症）、併発事象（肺炎）、術後の影響及び年齢によるものと考えられ、残りの4例は経過等の情報が不足していることから評価困難であった。四肢痛5件のうち2件は痛風の影響、1件は足指の水疱による影響である可能性があり、他1件は経過等の情報が不足していることから評価困難であった。以上より、いずれも本剤との因果関係が明確な症例の集積が少ないことから、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

また、再審査期間終了後、平成28年8月31日までに機構へ新たに報告された重篤な副作用（自発報告）は17例34件であり、申請者は以下のように説明した。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は11例12件であり、転帰の内訳は、回復2件、軽快1件、未回復1件、回復したが後遺症あり1件、不明7件であった。主な副作用は腎機能障害（腎不全及び腎障害各1件を含む）4件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用は11例22件であり、転帰の内訳は、回復7件、軽快3件、不明12件であった。主な副作用は早産関連事象（早産1件及び早産児2件）、胎児水腫、羊水過多、右室不全及び認知症各2件であった。いずれも本剤との因果関係が明確でないことから、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後、平成28年8月31日までに、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、4例4件の薬剤との相互作用の報告が収集された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

2例はアリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）との併用による報告であり、うち1例は本剤の添付文書において注意喚起がなされていない皮疹が発現した症例であった。1例はビタミンDとの併用による報告であり、1例はワルファリンカリウムとの併用による報告であった。いずれも集積件数が少なく、相互作用についての十分な検討は困難であり、現時点では特別な対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

また、再審査期間中に報告された、相互作用に関する外国措置報告及び研究報告については「5. 重要な措置、海外からの情報」及び「6. 研究報告」の項で後述する。

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

平成28年12月現在、VAL/HCTZの含量別に、80/6.25 mg 製剤は本邦のみ、80/12.5 mg 製剤は140カ国で承認されている。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20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、本剤の Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）が改訂され、Interactionsの項に「カルバマゼピン（併用により低ナトリウム血症が起こるおそれがある）」、Adverse drug reactionsの項に「失神」が追記されたとの報告である。また、3報目で、米国添付文書において同様の改訂が行われ、Drug Interactionsの項にVALとチトクロームP450で代謝される薬剤との相互作用並びにVALに関する輸送体について追記されたこと、及びAdverse Reactionsの項に「皮膚：脱毛症」、「血管：血管炎」、「神経系：失神」が追記されたことが報告された。国内添付文書では、「相互作用」の項にカルバマゼピンとの併用による低ナトリウム血症の可能性を、「重大な副作用」の項に「ショック、失神、意識消失」及び「壊死性血管炎」を記載済みである。脱毛症については、平成27年1月22日時点で国内での報告は非重篤1件のみと収集件数が少なく、本剤のCCDSに記載がないことから、現時点で注意喚起は不要と考える。

2報目は、ドイツ連邦医薬品・医療機器研究所（BfArM）により、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（以下、「ARB」）、HCTZ及びその配合剤の妊娠及び授乳期の使用に関する勧告が発出されたとの報告である。また、5報目は、ベラルーシの規制当局が、禁忌の項へ授乳婦を追記することを承認したとの報告であり、11報目は、オーストラリア保健省医薬品・医薬品行政局（TGA）により、妊娠中のARB及びACE阻害薬の使用の禁忌について再度注意喚起されたとの報告であった。国内添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対する投与は禁忌であり、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において妊娠及び授乳期の使用に関する注意喚起を記載済みであるが、妊娠の判明以降にARB又はACE阻害薬の服用を継続している症例や、胎児への影響が疑われる症例の報告があることから、平成26年9月に「適正使用のお願いー妊婦・胎児への影響についてー」を配布し、再度注意喚起を行った。

4報目は、本剤のCCDSの改訂に関する報告であり、主な改訂内容として、Posology and method of administrationの項にHCTZによる腎機能障害及び肝機能障害患者に対する注意喚起、Special warnings and precautions for useの項に急性閉塞隅角緑内障に関する注意喚起、Interactions with other

medical products and other forms of interaction の項に選択的シクロオキシゲナーゼ（以下、「COX」）-2 阻害薬を含む非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）との相互作用等が記載された。6 報目は、米国添付文書の Warnings and Precautions の項に「急性近視及び二次性閉塞隅角緑内障」が追加されたという報告である。7 報目は、米国添付文書において、選択的 COX-2 阻害薬を含む NSAIDs との併用時の注意が追加されたとの報告である。国内添付文書では、腎機能障害患者及び肝機能障害患者についてはより厳重な注意喚起を行っており、対応不要と判断した。急性近視及び閉塞隅角緑内障については、平成 25 年 3 月 26 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、HCTZ 含有製剤のクラスラベル改訂として、「重大な副作用」の項に「急性近視、閉塞隅角緑内障」を追記した。また、NSAIDs との併用については、平成 25 年 3 月に「相互作用」の項に追記した。

8 報目は、CCDS の改訂に関する報告であり、Warnings and Precautions の項に血管浮腫発現時についての記載及び心不全又は心筋梗塞後の患者についての記載が追加され、Interactions の項にトランスポーターに関する注意喚起が記載されたとの報告である。国内添付文書においては、「重大な副作用」の項に血管浮腫は記載済みである。心不全又は心筋梗塞後の注意喚起は新たな知見ではないこと、トランスポーターの阻害薬（リファンピシン、シクロスポリン、リトナビル）との併用注意については、併用試験等の結果がないことから追記は不要と判断した。

9 報目は、米国添付文書の改訂（記載整備）に関する報告であり、新たな注意喚起はなかったことから、特別な対応は不要と考える。10 報目は、MedWatch に米国添付文書の改訂内容が掲載されたとの報告であり、既に注意喚起済みの内容であった。

12 報目は、VAL 錠及び本剤の米国添付文書の改訂に関する報告であった。Contraindications の項に「いずれかの成分に対し過敏症で知られる患者には使用しないこと」の追記、Warnings and Precautions の項では「高カリウム血症」に関する記載の追加及び「腎機能障害のある患者」に関する記載の変更、Use in Specific Populations の項では「腎機能障害、肝機能障害患者」に対する記載の追加、Adverse Reactions の Postmarketing Experience の項では「腎不全」の追加と「過敏症：血管浮腫」の記載変更が行われた。Contraindications の項の追記、Warnings and Precautions の項の高カリウム血症及び Adverse Reactions の Postmarketing Experience の項で追記された腎不全については、国内添付文書の「禁忌」又は「重大な副作用」の項に記載済みである。腎機能障害については、国内添付文書の「慎重投与」の項等において注意喚起している。なお、「過敏症」の記載変更については、VAL 特有の内容ではなく、対応不要と判断した。

13 報目は、米国添付文書の Contraindications の項に「糖尿病患者では本剤とともにアリスキレンを併用しないこと」、Drug Interactions の項に ARB 又は ACE 阻害薬とアリスキレンの併用によるレニン-アンジオテンシン系（以下、「RAS」）の二重阻害に関する注意喚起が追記されたとの報告である。14 報目は、本剤の CCDS において、13 報目の Contraindications の内容に加えて、Warnings and precautions の項に、RAS の二重阻害に関する注意喚起が記載されたとの報告である。15 報目は、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の欧州医薬品委員会（CHMP）が、糖尿病又は腎障害（GFR<60 mL/min/1.73 m²）患者において、VAL を含む ARB 又は ACE 阻害薬とアリスキレンを併用しないことを勧告したという報告である。17 報目は、近年の臨床試験又は臨床研究で、アリスキレン、ARB 又は ACE 阻害薬の 2 剤以上の併用により低血圧、高カリウム血症、腎障害のリスクが上昇することが示されたことを受け、カナダ当局から、RAS 阻害薬の併用リスクについて Warning が発出されたとの報告である。18 報目は、RAS 阻害薬の併用によるベネフィット/リスクの再評価に関して、フランス当局（ANSM）の勧告が出されたとの報告である。20 報目は、EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）より、RAS 作用薬の併用に関する勧告が発出された

との報告であり、本内容はEMAのレビュー結果(2012年2月に完了)を支持するものであった。また、この勧告に関してドイツ当局及びフランス当局からも通知が出されたが、いずれにも追加情報及び特記事項はなかった。以上の措置報告に関して、アリスクレンとの併用については、平成25年3月26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き、ACE阻害薬及びARBに共通の改訂が行われ、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の「併用注意」の項にアリスクレンとの併用に関する注意喚起を追記した。さらに、ACE阻害薬との併用については、平成26年6月3日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、「相互作用」の「併用注意」の項に追記して注意喚起済みであることから、現時点でさらなる安全確保措置を講じる必要はないと考える。

16報目は、本剤のCCDSのAdverse drug reactionsの項に「水疱性皮膚炎」が追加されたとの報告である。国内添付文書では、平成25年8月6日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、「重大な副作用」の項に「中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑」及び「天疱瘡、類天疱瘡」を記載しており、記載範囲内であると判断した。

19報目は、本剤の米国添付文書の改訂に関する報告である。主な改訂内容として、Drug Interactionsの項にリチウムとの併用時における血中リチウム濃度の上昇に関する注意、Adverse Reactionsの項に「水疱性皮膚炎」が追加となった。国内添付文書では、リチウムとの相互作用について「相互作用」の項に記載済みである。また、水疱性皮膚炎については16報目の措置報告に関連して先述したとおりである。

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は8報であったが、HCTZ単剤の情報が網羅的に収集されていなかったことから、遡及的に情報収集が行われ、再審査期間終了後に1報が追加報告された。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報目は、米国食品医薬品局(以下、「FDA」)のホームページにpotential safety riskとしてVALの溶血性貧血が掲載されたという報告であった。非臨床、臨床及び市販後データを含めた安全性に関する総合的評価に加えて、文献検索も実施した結果、VALが溶血性貧血を誘発する可能性を示すエビデンスはほとんど認められなかったことから、VALの添付文書の変更は必要ないと判断した。なお、本剤の添付文書については、「重大な副作用」の項に溶血性貧血を記載している。

2報目は、7種類のARBのいずれかの投与が行われた臨床試験についてメタアナリシスを実施した結果、ARBによる治療が発がん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。3報目は、2報目より規模の大きい2回目のメタアナリシスに関する報告であり、ACE阻害薬とARBの併用で発がんリスクの上昇が認められた以外は、2報目のメタアナリシスから得られた知見を概ね否定するものであった。2回目のより大規模なメタアナリシスにおいてARBが発がんリスクを上昇させるというエビデンスは得られなかったこと、スイスノバルティスファーマ社が行ったVALの試験の解析では、ACE阻害薬との併用も含めて、VALとがんとの関連性を示唆する結果は得られなかったことから、対応は不要と考える。

4報目は、ARB治療におけるがんの潜在的リスクについて、FDAが自ら行った審査及び解析に基づき、ARB治療によって患者の発がんリスクが上昇することはないと結論づけたとの報告であった。

5報目は、ACE阻害薬との比較による、ARB投与患者におけるがんのリスクに関するコホート

研究が行われ、ARB の使用により全般的ながんのリスクが上昇することはなかったが、乳癌と前立腺癌ではリスク上昇が認められたという報告である。当該報告で示された ARB の使用による乳癌及び前立腺癌のリスク上昇率は非常に低いものであり、FDA 及び EMA の CHMP は、ARB の使用によって患者の発がんリスクが上昇することはないと結論づけていることから、現時点で対応は不要と考える。

6 報目は、RAS に影響を与える医薬品の長期使用と、がんのリスクに関するケース・コントロール研究が行われ、降圧薬の長期使用によりがんのリスク上昇が認められたという報告である。当該報告の解析対象から喫煙等の発がんリスクである交絡因子の除外が不十分であったこと、各薬剤の全処方対象疾患が判明しておらず患者背景が不明確であったこと等から、結論に至るには十分でないと考え、現時点での対応は不要とした。

7 報目は、英国のデータベースを用いたネステッド・ケース・コントロール研究の結果、NSAIDs、利尿薬及び ACE 阻害薬又は ARB の 3 剤併用治療は、併用開始初期段階の急性腎障害のリスク上昇に関連しており、降圧薬と NSAIDs との併用時には注意する必要があるという報告であった。本解析での急性腎不全の分類・定義が厳密でないことや、本研究が観察研究であるため、急性腎不全に影響を及ぼす他の要因となり得る患者背景の特定に制限があったことから、本研究の結果から結論に至るには不十分と考えた。その後、平成 25 年 3 月に本剤の CCDS との整合性を図り、添付文書の「相互作用」の項に NSAIDs の併用により腎機能を悪化させるおそれがある旨追記した。

8 報目は、カナダの薬剤データベースを用いたケース・コントロール研究の結果、ACE 阻害薬又は ARB を投与中の高齢患者において、コトリモキサゾール（スルファメトキサゾールとトリメトプリムを含む複合抗生物質、以下「ST 合剤」）による治療が、尿路感染症に対して使用されたその他の抗生物質より突然死のリスク上昇に関連しており、この所見は未確認の重度の高カリウム血症による可能性があるという報告であった。本研究では、相対比較で ST 合剤が他の抗菌薬より突然死のリスクが高いことが示されたとしているが、適応症が異なる抗菌薬で比較している研究デザインであること、対照も ARB 又は ACE 阻害薬を使用した患者から選択されていることから、コトリモキサゾールと ARB 又は ACE 阻害薬との併用による効果は評価できないと考える。

9 報目は、Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA) で降圧治療を受けた高血圧（妊娠高血圧を含む）を有する妊婦において、出生児の低体重、切迫流産、早産、胎盤異常のリスク上昇が認められたとの報告である。国内添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対する投与は禁忌であり、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において妊娠及び授乳期の使用に関する注意喚起を記載済みであることから、新たな対応は不要と考える。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