

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アイミクス配合錠 LD ② アイミクス配合錠 HD
有効成分名	イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
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(イルベサルタン／アムロジピンとして100 mg/5 mg 又は100 mg/10 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 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	4 年

### 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、アイミクス配合錠 LD 及び同配合錠 HD（以下、「本剤」<sup>1)</sup>）の使用実態下における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 52 週間、調査予定症例数 3,000 例とし、共同販売会社である塩野義製薬株式会社と共同により平成 25 年 4 月から平成 27 年 9 月まで中央登録方式にて実施された。国内 639 施設から 3,771 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 3,771 例から、計 67 例（契約違反 6 例、登録違反 22 例、初回以降来院せず 48 例、有害事象不明又は判定不能 41 例（重複あり））を除外した 3,704 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 3.8%（141/3,704 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 11.8%（153/1,294 例）に比べて高くなかった。

本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」46例、「神経系障害」33例、「臨床検査」15例、「心臓障害」12例、「胃腸障害」及び「血管障害」各11例であった。主な副作用は末梢性浮腫29件、浮動性めまい24件、血圧低下12件、浮腫10件、低血圧9件で、その他の副作用は4件以下であった。なお、安全性解析除外症例67例のうち、3例に3件（浮動性めまい2件、血圧低下1件）の副作用が認められた。

患者背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。検討された項目は、性別、年齢、入院・外来別、本剤処方理由、罹病期間、はじめて降圧剤治療を開始された時の高血圧症の重症度、本剤投与開始時の高血圧症の重症度、喫煙習慣の有無、既往歴の有無、Body Mass Index (BMI)、投与前血清クレアチニン値（以下、「血清Cr値」）、投与前概算糸球体濾過量（以下、「GFR」）、

<sup>1)</sup> アイミクス配合錠 LD 及び同配合錠 HD を区別するときは、それぞれ「LD 錠」、「HD 錠」とする。

合併症及び各合併症（肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、脂質異常症、心疾患、心筋梗塞、高尿酸血症、脳血管障害）の有無、最大1日投与量、投与期間、52週又は中止時の本剤投与状況、本剤投与開始に伴って中止した降圧剤の有無、本剤投与開始に伴って中止した降圧剤の種類、本剤投与開始時の切替えパターン、併用薬の有無、併用降圧剤の有無及び剤数、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害剤又はレニン阻害剤の併用の有無、前治療降圧剤数、降圧剤による前治療での高血圧重症度の改善状況及び観察期間中の透析の有無であった。その結果、年齢、既往歴の有無、合併症及び各合併症（腎機能障害、糖尿病、脂質異常症）の有無、最大1日投与量、投与期間、52週又は中止時の本剤投与状況、本剤投与開始に伴って中止した降圧剤の種類、併用薬の有無、併用降圧剤の有無及び剤数により副作用発現率に有意差が認められた。これらの背景要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢及び合併症（腎機能障害）による影響については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。

既往歴「有」の患者の副作用発現率は6.3%（52/820例）であり、「無」の患者の2.9%（74/2,570例）に比べて高かった。既往歴の有無と合併症及び各合併症（糖尿病、腎機能障害、肝機能障害、脂質異常症、心疾患、高尿酸血症及び脳血管障害）の有無との関連性を検討した結果、いずれの合併症についても、既往歴「有」の患者の罹患率が既往歴「無」の患者より高かったことから、既往歴「有」の患者で副作用発現率が高くなったことには、合併症の罹患率の高さが関与していると考えた。

合併症「有」の患者の副作用発現率は4.6%（117/2,528例）であり、「無」の患者の2.0%（24/1,176例）に比べて高かった。要因特定のため、各合併症のうち、有無別で副作用発現率に有意差が認められた糖尿病、腎機能障害及び脂質異常症の有無を変数としてロジスティックモデル解析を行った結果、合併症（脂質異常症）の有無は独立した要因ではなかったことから、新たな注意喚起は不要と考える。合併症（糖尿病）「有」の患者の副作用発現率は5.8%（50/869例）であり、「無」の患者の3.2%（91/2,835例）に比べて高かった。合併症（糖尿病）「有」の患者で主に発現した副作用は、浮腫関連副作用2.1%（18/869例）、浮動性めまい0.8%（7/869例）、過降圧関連副作用0.7%（6/869例）であり、浮腫関連副作用が高発現したことが合併症（糖尿病）「有」の患者で副作用発現率が高くなった一因と考える。一般に糖尿病患者は腎機能障害を合併していることが多いとされており、本調査でも腎機能障害の合併割合が高く（合併症（糖尿病）「有」：13.7%（119/869例）、「無」：3.6%（103/2,835例））、これが浮腫関連副作用の発現率を高めたものと考えられることから、糖尿病患者に対する新たな注意喚起は不要と考える。なお、浮腫については、「重大な副作用」の項に血管浮腫、「その他の副作用」の項に浮腫を記載し、注意喚起をしている。

最大1日投与量が「LD錠」、「HD錠」及び「その他」の患者の副作用発現率はそれぞれ3.1%（60/1,954例）、4.6%（81/1,742例）及び0%（0/8例）であり、「HD錠」の患者で高かった。「HD錠」の患者で高発現していたのは浮腫関連の副作用であり、発現率は「LD錠」及び「HD錠」の患者でそれぞれ0.4%（8/1,954例）及び1.8%（32/1,742例）であった。「HD錠」の患者で副作用発現率が高くなったのは、浮腫関連の副作用が多く発現したことに起因していると考えるが、本剤の添付文書の「副作用」の項において、アムロジピンベシル酸塩（以下、「AML」）製剤を増量して10mgを投与した場合に、浮腫が高頻度で認められたとの報告がある旨を既に記載して注意喚起している。

投与期間が「2週以内」、「2週超4週以内」、「4週超12週以内」、「12週超24週以内」、「24週超36週以内」、「36週超52週以内」及び「52週超」の患者の副作用発現率はそれぞれ58.6%（17/29

例)、35.5% (11/31例)、18.8% (27/144例)、11.9% (17/143例)、4.5% (6/132例)、2.6% (32/1,218例)、1.5% (31/2,007例)であり、投与期間が長いほど副作用発現率が低かったが、これは、中止に至る副作用が本剤投与後の比較的早期に認められることを反映した結果であると考える。

52週又は中止時の本剤投与状況が「投与中止」の患者の副作用発現率は14.6% (96/656例)であり、「継続中」の患者の1.5% (45/3,048例)と比べて高かったが、これは副作用発現により本剤投与を中止した患者が多かったことによるものと考える。

本剤投与開始に伴って中止した降圧剤の種類に関しては、AMLとイルベサルタン(以下、「IRB」)の有無で検討した。本剤投与開始に伴って中止した降圧剤が「AML及びIRB」、「AMLのみ」、「IRBのみ」及び「AML及びIRBともになし」の患者の副作用発現率はそれぞれ2.1% (15/707例)、3.7% (45/1,225例)、5.8% (30/520例)及び4.1% (51/1,252例)であった。「IRBのみ」の患者で副作用発現率が高かった理由は明確ではないが、過降圧関連副作用の発現率が他の区分の患者集団と比べて「IRBのみ」の患者で高かったことから、AMLの使用開始による降圧効果の増強が一因であった可能性があると考える。

併用薬「有」の患者の副作用発現率は5.1% (115/2,265例)であり、「無」の患者の1.8% (26/1,439例)と比べて高かった。併用薬の使用は他の疾患の罹患を示しており、身体状態が良好でないこと、本剤投与期間中に新たに罹患した疾患に対する治療薬が含まれていたこと等により、併用薬「有」の患者で副作用発現率が高くなった可能性があると考える。

併用降圧剤「有」の患者の副作用発現率は6.4% (52/808例)であり、「無」の患者の3.1% (89/2,896例)より高かった。また、併用降圧剤数が「1剤」、「2剤」及び「3剤以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ5.6% (33/590例)、7.9% (11/140例)及び10.3% (8/78例)であった。併用降圧剤「有」の患者で多く発現していたのは浮腫関連の副作用であり、発現率は併用降圧剤「有」及び「無」の患者でそれぞれ2.5% (20/808例)及び0.7% (20/2,896例)であった。また、浮腫関連副作用の発現率は、併用降圧剤数が増えるとともに上昇する傾向が認められた。併用降圧剤「有」の患者及び併用薬剤数が多い患者で副作用発現率が高くなったのは、浮腫関連の副作用が多く発現したことに起因していると考えられる。併用降圧剤「有」の患者で浮腫関連副作用が発現した20例のうち、浮腫関連副作用に対する治療として、利尿薬が投与された症例が11例あったため、結果的に併用降圧剤「有」及び併用降圧剤数が多い患者で浮腫関連副作用の発現率が高くなったと考えられることから、新たな注意喚起は必要ないと考える。なお、浮腫については、「重大な副作用」の項に血管浮腫、「その他の副作用」の項に浮腫を記載し、注意喚起をしている。

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症治療薬の使用が確認できない症例が93例認められた。申請者は、以下のように説明した。本剤販売開始時より、製品情報概要や医療機関向け資材に本剤が第一選択薬ではないことを明記して周知を図ってきており、さらに、医師が調査票を送信する際に前治療降圧剤が認められない場合には、本剤は第一選択薬として用いないことについて電子データ収集システム(EDCシステム)から入力画面に警告を出すことにより前治療降圧剤の有無についての再確認を医師に促していた。今後も、再審査結果通知後にお知らせ文書を医療機関へ配布する際に「本剤は高血圧治療の第一選択薬として使用することはできない」ことを記載するとともに、引き続き製品情報概要等を用いて周知を図り、適正使用を推進する。

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3,704例のうち、計34例（血圧が未測定33例、投与日数不足10例（重複あり））を除く3,670例が有効性解析対象症例とされた。

有効性評価項目として、本剤投与後の血圧の推移、降圧目標達成率及び有効率が検討され、申請者は以下のように説明した。

本剤投与後の血圧の推移は、有効性解析対象症例のうち投与開始時及び各検査時期で血圧値の変化量が算出できる症例を対象として、各評価時点（2週後、4週後、12週後、24週後、36週後及び52週後）における本剤投与前後の血圧を比較した。降圧目標達成率として、高血圧治療ガイドライン2014年版（以下、「JSH2014」）を参考に本調査における降圧目標を設定し、有効性解析対象症例のうち降圧目標値が達成された例数の割合を算出した。有効率は、担当医の主観により「有効」又は「無効」と判定された症例を対象とし、「有効」と判定された症例数を「有効」又は「無効」と判定された症例（判定不能を含む）の合計数で除することにより算出した。

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、2週後に収縮期血圧/拡張期血圧（以下同様）は140/90 mmHgを下回った。血圧はその後も低下し、本剤投与52週後又は中止時（最終時）の血圧は132.4/75.1 mmHgであった。長期投与による降圧効果の減弱は認められなかった。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

評価時期	投与開始時	2 週後	4 週後	24 週後	52 週後	最終時
例数	3,586	1,455	3,105	3,118	2,951	3,586
収縮期血圧	150.7 ± 18.8	138.0 ± 15.2	134.7 ± 14.5	133.6 ± 13.9	132.0 ± 13.2	132.4 ± 14.5
例数	3,583	1,454	3,103	3,116	2,950	3,583
拡張期血圧	84.1 ± 13.4	77.5 ± 11.6	76.0 ± 10.9	75.9 ± 10.7	74.9 ± 10.5	75.1 ± 11.0

血圧は平均値±標準偏差（mmHg）

有効性解析対象症例全例における降圧目標値(140/90 mmHg)の達成率は71.0% (2,607/3,670 例)であり、承認時までの長期臨床試験での達成率72.8% (358/492 例)と同程度であった。JSH2014で降圧目標値が130/80 mmHgの糖尿病合併「有」、腎機能障害合併「有」、心筋梗塞合併/既往「有」の各集団の達成率は、それぞれ28.3% (245/865 例)、29.7% (65/219 例)、44.4% (12/27 例)であった。各集団での背景因子の分布を検討したところ、前治療降圧剤数が3剤以上の患者の割合は、糖尿病合併「有」25.3% (219/865 例)、腎機能障害合併「有」35.6% (78/219 例)及び心筋梗塞合併/既往「有」40.7% (11/27 例)であり、有効性解析対象全例での患者割合17.9% (656/3,670 例)と比べて高かった。また、併用降圧剤「有」の患者の割合も、糖尿病合併「有」29.5% (255/865 例)、腎機能障害合併「有」42.5% (93/219 例)及び心筋梗塞合併/既往「有」66.7% (18/27 例)であり、有効性解析対象全例での患者割合21.9% (805/3,670 例)と比べて高かった。これらのことから、糖尿病合併「有」、腎機能障害合併「有」、心筋梗塞合併/既往「有」の各集団には、降圧剤による治療に抵抗性を示す患者が多く含まれていたことが降圧目標達成率に影響したと考える。国内で降圧剤による治療を受けている患者を対象としたJ-GAP調査では、降圧目標(140/90mmHg)の到達率は全体で32.9%、糖尿病又は腎障害合併高血圧患者で15.3%と報告されている(Progress

in Medicine 2006; 26: 2297-2306)。糖尿病又は腎障害合併高血圧患者では患者全体と比較して達成率が半減する傾向は本調査結果と同様であり、当該集団において降圧目標達成率が相対的に低かったとはいえ、その結果が直ちに本剤の有効性の欠如を示すものではないと考える。

医師主観評価に基づく有効率は、90.5% (3,320/3,670 例) であった。医師主観評価に基づく有効率を用いて、安全性の項での検討と同様の患者背景因子が有効性に及ぼす影響について検討した。その結果、罹病期間、既往歴の有無、投与前血清 Cr 値、合併症及び各合併症（肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、脂質異常症、心疾患）の有無、投与期間、52 週又は中止時の本剤投与状況、本剤投与開始時の切替えパターン、併用薬の有無、併用降圧剤の有無及び剤数、ACE 阻害剤又はレニン阻害剤併用の有無により有効率に有意差が認められた。

既往歴、合併症、各合併症（肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、脂質異常症、心疾患）、併用薬、併用降圧剤については、「有」の患者集団での有効率が「無」の有効率よりも低かった。併用降圧剤数については、「併用降圧剤なし」、「1 剤」、「2 剤」及び「3 剤以上」の患者での有効率はそれぞれ 91.3% (2,615/2,865 例)、89.5% (527/589 例)、82.7% (115/139 例) 及び 81.8% (63/77 例) であった。

罹病期間が「1 年未満」、「1 年以上 5 年未満」、「5 年以上 10 年未満」及び「10 年以上」の患者の有効率はそれぞれ 87.7% (307/350 例)、92.4% (886/959 例)、92.2% (659/715 例) 及び 89.0% (871/979 例) であった。

本剤投与開始時の切替えパターンが「AML 10 mg と IRB 100 mg の併用から HD 錠に切替え」の患者の有効率は 84.7% (72/85 例) であり、「AML 5 mg と IRB 100 mg の併用から LD 錠に切替え」の患者及び「その他のパターン」の患者の有効率（それぞれ 93.2% (287/308 例) 及び 90.4% (2,961/3,277 例)）と比べて低かった。

ACE 阻害剤又はレニン阻害剤の併用「有」の患者の有効率は 77.5% (31/40 例) であり、「無」の患者の有効率 90.6% (3,289/3,630 例) と比べて低かった。本剤には ARB が含有されているにもかかわらず、同様の作用機序の薬剤を併用していた ACE 阻害剤又はレニン阻害剤の併用「有」の患者には治療抵抗性の患者が多く含まれていたと考えられた。

投与前血清 Cr 値が「1.5 mg/dL 未満」、「1.5 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満」及び「3.0 mg/dL 以上」の患者の有効率は、それぞれ 90.7% (1,399/1,543 例)、80.4% (41/51 例) 及び 77.8% (14/18 例) であり、腎機能の低下に伴って有効率が低下した。

以上の背景因子に関しては、有効率が低い区分の患者集団においても 80% 程度の有効率が得られており、最終時の血圧値（平均値）は 137/77 mmHg 未満にコントロールされていたことから、臨床的に問題とはならないと考える。

投与期間「2 週以内」～「52 週超」までを 7 つの区分で分けたとき、投与期間が長い区分の患者集団ほど有効率が高く、2 週以内～36 週以内までの 5 つの区分の患者集団の有効率は 80% 未満（33.3%～78.8%）、「36 週超 52 週以内」及び「52 週超」の患者の有効率はそれぞれ 92.4% (1,124/1,214 例) 及び 94.4% (1,887/2,000 例) であった。また、52 週又は中止時の本剤投与状況が「投与中止」の患者の有効率は 71.7% (452/630 例) であり、「継続中」の患者の有効率（94.3% (2,868/3,040 例)）より低かった。「投与中止」の患者及び投与期間の短い区分の患者は、本剤投与を中止した患者であり、降圧効果の如何を問わず有効と判断されにくいことからこのような結果になったと考える。

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事項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）は、本調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、小児及び妊産婦への投与例はなかった。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。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例として2,246例収集された。高齢者の副作用発現率は4.4%（99/2,246例）であり、非高齢者（65歳未満）の2.9%（42/1,458例）より高く、後期高齢者（75歳以上）では5.1%（62/1,207例）と更に高かった。高齢者にみられた主な副作用は浮腫関連副作用及び過降圧関連副作用であった。一般的に高齢者は若年者に比べて動脈硬化が進展し、血管弾力性及び圧受容体反射が低下していることが多いため、過降圧関連副作用の発現頻度が高まったと考える。また、高齢者は腎機能が低下していることが多く、本調査においても、腎機能障害を合併した患者の割合は安全性解析対象症例全例で6.0%（222/3,704例）、高齢者で6.9%（154/2,246例）、後期高齢者で8.0%（97/1,207例）と年齢が上がるに伴って高くなった。腎機能障害を合併する患者では浮腫関連副作用が高頻度に発現していることから、高齢者で浮腫関連副作用の発現頻度が高くなったのは、腎機能障害を合併する患者が多く含まれていたことが一因と考える。後期高齢者では浮腫関連副作用、過降圧関連副作用及び浮動性めまいが多く発現していたものの、これらの副作用発現率は1.1～1.5%であり、それ以外の副作用が増加する傾向は認められなかったこと、非高齢者及び前期高齢者（65歳以上75歳未満）と比べて副作用の重篤性及び転帰に特段の問題は認められていないことから、現時点で高齢者、特に後期高齢者への新たな注意喚起は必要ないと考える。

有効性解析対象症例として2,226例収集された。高齢者及び非高齢者の有効率はそれぞれ91.0%（2,025/2,226例）及び89.7%（1,295/1,444例）であり、有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として222例収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は10.8%（24/222例）であり、「無」の患者の3.4%（117/3,482例）と比べて高かった。腎機能障害「有」の患者では浮腫関連副作用が3.6%（8/222例）と多く発現していたが、一般に腎機能が高度に障害されると、塩分、老廃物の排出が滞り、全身性に水分が貯留するとされていることから、浮腫発現には患者側の要因も関与していると考ええる。また、本剤には浮腫の懸念が知られているAML 10 mgを含有する規格（HD錠）もあることから、浮腫については本剤の添付文書の「副作用」の項にて注意喚起しており、その発現率はAML単剤を長期投与した臨床試験での発現率（10.4%（14/134例））を超えるものではないことから、新たな注意喚起は必要ないと考える。

有効性解析対象症例として219例収集された。腎機能障害「有」の患者の有効率は85.4%（187/219例）であり、「無」の患者の90.8%（3,133/3,451例）と比べて低かったが、「2-2 有効性」の項で先述したとおり、臨床的に問題となるものではないと考える。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として190例収集された。肝機能障害「有」及び「無」の患者の副作用発現率はそれぞれ5.8%（11/190例）及び3.7%（130/3,514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 188 例収集された。肝機能障害「有」の患者の有効率は 82.4% (155/188 例) であり、「無」の患者の 90.9% (3,165/3,482 例) と比べて低かったが、「2-2 有効性」の項で先述したとおり、臨床的に問題となるものではないと考える。

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。

### 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76例92件（特定使用成績調査4例4件、自発報告等72例88件）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は64例75件であり、転帰は回復29件、軽快16件、未回復11件、不明19件であった。主な器官別大分類別の副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」17件、「心臓障害」及び「臨床検査」各13件、「肝胆道系障害」10件及び「代謝および栄養障害」9件であった。承認時までの発現状況と比較して、発現傾向の変化は認められておらず、現時点で新たな対応をとる必要はないと考えた。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は17例17件であり、転帰は回復6件、軽快6件、未回復2件、死亡1件及び不明2件であった。主な未知・重篤副作用は、心不全4件及び低ナトリウム血症2件であった。また、再審査期間中に収集された未知・非重篤な副作用は61例65件であった。

心不全関連の重篤な副作用を発現した症例は、心不全4例及び急性心不全1例であり、非重篤な副作用として心不全3例が認められた。これらは詳細情報がなく本剤との関連性が評価困難な症例、合併症や併用薬が関与した可能性が考えられる症例等であり、いずれも本剤と心不全又は急性心不全との関連が明確でないことから、現時点で対応の必要はないと考えた。

低ナトリウム血症については、重篤2例、非重篤1例が収集された。重篤な低ナトリウム血症を発現した2例は、いずれも合併症や併用薬が関与した可能性が考えられる症例であり、非重篤な低ナトリウム血症を発現した1例は詳細情報がなく本剤との関連性が評価困難であることから、現時点で対応の必要はないと考えた。

その他の副作用については、報告症例の集積数も少なく、現時点では特に対応をとる必要はないと考えるが、今後とも情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

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、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 1 例であり、申請者は以下のように説明した。

クロナゼパムとの併用により、血中クロナゼパム濃度の低下が認められたとの報告であるが、クロナゼパム濃度低下によるてんかん発作等、特に症状は認められなかった。患者側要因（心房細動、症候性てんかん等の合併症及びその併用薬による影響）の可能性も考えられ、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

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

本剤と同一成分・同一規格の配合剤は、平成 29 年 12 月現在、本邦以外に承認、販売されていない。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。

再審査期間中に機構に報告された国外の措置は 12 件であり、申請者は以下のように説明した。

アリスキレンとの併用 (3 報) : 糖尿病患者及び腎障害のある患者でのアリスキレンとアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、「ARB」) との併用に関する EU、アメリカ、カナダでの措置情報であった。糖尿病、中等度から重度の腎障害患者に対してはアリスキレンと ARB との併用を避けることとの勧告又はラベル改訂の情報であり、本邦の添付文書においても平成 25 年 3 月 26 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課の事務連絡に基づき、「禁忌」の項にアリスキレンを投与中の糖尿病患者を追加し、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の「併用注意」の項に腎機能障害のある患者へアリスキレンを併用投与する場合の注意を追記した。

ACE 阻害剤との併用 (2 報) : ACE 阻害剤と ARB との併用に関する欧州医薬品庁 (以下、「EMA」) での措置及び企業中核データシート (以下、「CCDS」) の改訂情報であった。ACE 阻害剤と ARB との併用は推奨すべきではなく、糖尿病腎症患者では禁忌であるとの勧告又はラベル改訂の情報であり、本邦の添付文書においても平成 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 ACE 阻害剤を追記した。

AML の CCDS 改訂情報 (1 報) : 相互作用「シクロスポリン」の項が「腎移植患者を除き、AML との薬物間相互作用試験はいかなる集団 (健常者を含む) に対しても行われていない。AML とシクロスポリンを併用した腎移植患者を対象としたさまざまな試験には、シクロスポリンのトラフ濃度が変化しないとの報告もあるが、平均 40% 上昇したとの報告もある。AML 投与中の腎移植患者に対し、シクロスポリン濃度のモニタリングを検討すべきである。」と変更されたとの情報であった。CCDS 改訂の根拠となった報告のみをもって本剤のシクロスポリンとの併用時の影響を結論することは困難であったことから、現時点での対応は不要と判断した。

AML 製剤の回収 (6 報) : 米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) 情報 4 件、Health Canada 情報 1 件、フランス国立薬品・保健製品安全庁 (ANSM) 情報 1 件を入手した。申請者が製造している AML 含有製剤は国内工場で製造、包装しており、関連はないことから対応は不要としたが、今後も同種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。

## 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 4 件であり、申請者は以下のように説明した。

カルシウム拮抗薬 (以下、「CCB」) による乳癌リスクの上昇 (1 報)<sup>2)</sup> : 降圧剤の長期使用と浸潤性乳管癌 (以下、「IDC」) 及び浸潤性小葉癌 (以下、「ILC」) のリスクの関係を評価したケ

---

<sup>2)</sup>Data collection: Population-based case-control study in the 3-county Seattle-Puget Sound metropolitan area



ースコントロール研究において、CCBを10年以上使用中の患者でIDC及びILCのリスクが高いことを示したとの報告であるが、観察研究であること、ホルモン補充療法や乳癌の家族歴等のリスク要因の調整がされていないこと等から、CCBと乳癌リスク増加との関連性は明確ではないと考える。また、国内では本剤によるIDC、ILC及び乳癌の副作用報告はなく、現時点で対応は不要と判断した。

ラット出血性モデルにおけるAMLの影響（1報）：AMLを内服させたラットに出血性ショックを与えた場合に、有意に死亡率が高くなり、心拍数及び血圧も低下したとの報告である。本剤における血圧や心拍数の低下は予測できる作用であり、国内では本剤による出血性ショックに伴う死亡、血圧低下、心拍数低下の副作用報告は入手していないことから、現時点で対応は不要と判断した。

高齢患者におけるARBとコトリモキサゾール（ST合剤）併用による突然死のリスク上昇（1報）<sup>3)</sup>：ACE阻害剤又はARBを服用している高齢患者で、コトリモキサゾールは突然死のリスク上昇に関連していたとの報告である。対照集団と比較して、該当患者集団には心不全患者やループ利尿薬の使用患者が多く、患者状態が悪かったと考えられること、調整されていない突然死のリスク因子の存在や、情報バイアスの影響も否定できないこと、突然死の原因はACE阻害剤又はARBとの相互作用による高カリウム血症によるものと推測しているが、その根拠となる血中カリウム濃度のデータはないこと等を踏まえると、当該報告を以って、本剤とコトリモキサゾールの併用による突然死のリスク上昇について結論することは困難と考え、現時点で対応は不要と判断した。

CCBの急性骨髄性白血病患者の予後に対する効果（1報）<sup>4)</sup>：AML又はジルチアゼムのいずれかの投与を受けた急性骨髄性白血病患者では、既知の予後因子とは無関係に生存期間の短縮が予測されるとの報告である。本研究では、CCB投与の患者集団のフォローアップ期間が短く、患者の選定においてバイアスが存在している可能性があること、骨髄移植が行われた患者に関する情報がないこと、急性骨髄性白血病的診断時期の偏りが評価されていないこと、CCBの曝露状況の説明が不十分であること等、解析が不十分な点が多いことから、AML使用と急性骨髄性白血病的予後との関連性について結論づけることは困難と考え、現時点で対応は不要と判断した。

いずれの情報についても、報告されたリスクの上昇と本剤の関連は明確ではなく、現時点で特に対応をとる必要はないと考えるが、今後も同種の情報収集に努める。

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

<sup>3)</sup> Data collection: the Ontario drug benefit database

<sup>4)</sup> Data collection :the MD Anderson Cancer Center database