

再審査報告書

平成 27 年 12 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミカムロ配合錠 AP ② ミカムロ配合錠 BP
有 効 成 分 名	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
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/アムロジピンとして 40 mg/5 mg 又は 80 mg/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	① 平成 22 年 7 月 23 日 ② 平成 24 年 12 月 21 日
再 審 査 期 間	① 4 年 ② ①の残余期間（平成 26 年 7 月 22 日まで）
備 考	*ミカムロ配合錠 BP の承認時にミカムロ配合錠 AP の承認事項一部変更事項として下線部が追加された。「成人には 1 日 1 回 1 錠（テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg 又は 80 mg/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。」

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、ミカムロ配合錠（以下、「本剤」）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調査することを目的に、テルミサルタン/アムロジピンとして 40 mg/5 mg（以下、「本剤 AP」）の長期使用に関する調査が予定症例数を 1000 例、観察期間を 1 年間とし、平成 23 年 5 月から平成 25 年 8 月まで中央登録方式にて実施され、国内 246 施設から 1129 例の症例が収集された。なお、テルミサルタン/アムロジピンとして 80 mg/5 mg（以下、「本剤 BP」）承認審査時において、本剤 BP の安全性については本剤 AP の特定使用成績調査の結果から評価可能であるが、本剤 AP 再審査期間終了時まで使用実態下における本剤 BP の安全性に関する検討が必要とされた。そこで、本剤 BP についての製造販売後調査は実施されていないが、本剤 BP の使用実態下における安全性に関する情報が収集され、当該集積情報に基づき本剤 BP の安全性上の懸念の有無について 3 ヶ月毎に検討された。

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 1129 例から、初回以降来院なし 20 例を除外した 1109 例が安全性解析対象症例とされた。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 5.4%（60/1109 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 3.0%（26/869 例）と比較して高かった。その理由について、申請者は、本調査の観察期間（1 年間）が臨床試験の評価期間（8～56 週間）に比べて長いことが主な要因であり、本剤の長期使用に伴い副作用発現率が大きく上昇する傾向は認められなかったと説明した。また、本調査における副作用発現率 5.4%

(60/1109 例) は承認時までの長期投与試験における本剤 AP 投与群の副作用発現率 1.9% (4/211 例) と比較して高かったが、その理由について、申請者は、本調査における 65 歳以上の高齢者の割合は 57.9% (642/1109 例) であり、長期投与試験における割合 23.2% (49/211 例) と比べて高く、高齢者では非高齢者と比べて副作用発現率が高いことが主な要因であると説明した。添付文書において高齢者への注意喚起を記載済みであり、本調査において非高齢者で発現がなく、高齢者で 2 例以上発現した副作用は、低血圧及び湿疹各 2 例であり、いずれも使用上の注意から予測される事象であった。

本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、血管障害 1.3% (14 例)、臨床検査 1.3% (14 例)、神経系障害 0.6% (7 例)、心臓障害 0.5% (6 例) であった。本調査で発現した主な副作用の高血圧 11 件、血圧上昇 7 件、浮動性めまい 5 件、肝機能異常 4 件、血圧低下 3 件のうち、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）で認められなかった副作用は、高血圧、血圧上昇、肝機能異常であった。このうち使用上の注意から予測できない副作用は、高血圧及び血圧上昇であった。承認時までの臨床試験で発現した副作用のうち、本調査で発現率が 2 倍以上高かった副作用は、血圧低下（本調査 0.3% (3 件)、承認時 0.1% (1 件)）であった。高血圧及び血圧上昇は、原疾患に関する事象であり、血圧低下は本剤の薬効に関連し、「効能・効果に関連する使用上の注意」に注意喚起済みの事象である。承認時までの臨床試験では発現が認められず、本調査で新たに認められた器官別大分類別副作用とその発現率は、心臓障害 0.5% (6 例、内訳：心房細動 2 件等)、代謝および栄養障害 0.5% (5 例、内訳：糖尿病 2 件等)、肝胆道系障害 0.5% (5 例、内訳：肝機能異常 4 件等)、腎および尿路障害 0.4% (4 例、内訳：腎機能障害 2 件等)、精神障害 0.1% (1 例、内訳：うつ病 1 件) であった。このうち、使用上の注意に記載がない器官別大分類別副作用は、精神障害であった。

初発の副作用の発現時期別における副作用発現率は、投与 30 日以下 0.9% (10/1109 例)、投与 31 日以上 60 日以下 0.6% (7/1094 例)、投与 61 日以上 90 日以下 0.1% (1/1071 例)、投与 91 日以上 180 日以下 1.5% (16/1057 例)、投与 181 日以上 365 日以下 2.5% (25/999 例) であり、単位期間あたりに換算すると投与 30 日以下における副作用発現率が最も高く、本剤の長期使用に伴い副作用発現率が大きく上昇する傾向は認められなかった。また、本剤の投与開始 91 日以降に 2 例以上発現した副作用として、胃食道逆流性疾患、肝機能異常、腎機能障害及び低血圧が認められたが、いずれも添付文書において注意喚起されており、その他に本剤の長期使用に伴い発現率が上昇する副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景要因として、性別、年齢、Body Mass Index (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、糸球体濾過量推算値（以下、「eGFR」）区分、メタボリックシンドロームの有無、喫煙の有無、飲酒習慣の有無、高血圧治療ガイドライン 2009（以下、「JSH2009」）による血圧値の分類、本剤投与直前の降圧薬（全体、種類別）の有無、併用薬の有無、投与期間が検討された。その結果、合併症（全体、腎機能障害）の有無、併用薬の有無、投与期間の背景要因別の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）。

合併症（全体）の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 1.5%（4/268 例）に比べ「有」の患者では 7.0%（55/783 例）と高かった。「無」の患者に比べて「有」の患者で発現率が 2 倍以上、かつ 3 件以上発現した副作用はなかった。また、「無」の患者で発現はなく、「有」の患者で 3 件以上発現した副作用は、高血圧 11 件、血圧上昇 7 件、血圧低下 3 件であり、いずれも原疾患又は本剤の薬効に関連する事象であった。なお、血圧低下は、現行の添付文書において「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に記載済みの事象である。重篤な副作用は「有」の患者でのみ 6 件発現したが、いずれも該当する重篤な副作用に関連する合併症を有していたことから、合併症に起因していると考えられた。また、6 件中 4 件の転帰は回復であった（転帰が死亡の心不全 1 件及び転帰が後遺症ありの急性心筋梗塞 1 件の症例については「3. 副作用及び感染症」の項で後述）。その他に合併症を有する患者において認められた副作用について、特徴的な傾向は認められなかった。

併用薬の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 2.7%（11/401 例）に比べ「有」の患者では 7.0%（49/700 例）と高かった。「無」の患者に比べて「有」の患者で発現率が 2 倍以上、かつ 3 件以上発現した副作用は、浮動性めまい 0.6%（4 件）であった。また、「無」の患者で発現がなく、「有」の患者で 3 件以上発現した副作用は、高血圧 11 件、血圧上昇 7 件であった。浮動性めまいは使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」に記載済みの事象であり、高血圧及び血圧上昇はいずれも原疾患に関連する事象であった。重篤な副作用は「有」の患者でのみ 6 件に認められたが、いずれも該当する重篤な副作用に関連する合併症を有していたことから、合併症に起因していると考えられた。重篤な副作用が発現した 5 例において、併用薬の種類に特徴的な傾向は認められなかった。また、6 件中 4 件の転帰は回復であった（転帰が死亡の心不全 1 件及び転帰が後遺症ありの急性心筋梗塞 1 件の症例については「3. 副作用及び感染症」の項で後述）。

投与期間別の副作用発現率は、「30 日以下」33.3%（5/15 例）、「31～60 日」17.4%（4/23 例）、「61～90 日」7.1%（1/14 例）、「91～180 日」12.1%（7/58 例）、「181～365 日」4.8%（22/459 例）、「366 日以上」3.9%（21/540 例）であり、「30 日以下」の患者で高かったが、投与期間が長くなるにつれて副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。各投与期間のいずれかで 3 件以上発現した副作用は、「181～365 日」の患者で認められた高血圧 6 件及び血圧上昇 3 件、「366 日以上」の患者で認められた高血圧及び血圧上昇各 3 件であった。なお、高血圧及び血圧上昇は原疾患に関連した事象である。また、副作用の発現により本剤の投与が中止された割合は、「30 日以下」33.3%（5/15 例）、「31～60 日」17.4%（4/23 例）、「61～90 日」7.1%（1/14 例）、「91～180 日」8.6%（5/58 例）、「181～365 日」1.5%（7/459 例）、「366 日以上」0.2%（1/540 例）であり、「30 日以下」の患者で高かったが、副作用はいずれも各 1 例ずつの発現であり特定の傾向はみられなかった。また、投与期間別で重篤度及び転帰に問題となるような傾向もみられなかった。

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、有効性情報の記載が全くない 1 例を除外し、有効性情報が 1 時点以

上報告された症例 1108 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、血圧値、血圧正常率及び目標血圧達成率から評価された。

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。診察時の平均血圧値（収縮期血圧/拡張期血圧）は、投与開始時はそれぞれ 150.5/84.2 mmHg であったが、投与開始 1 ヶ月後から 135.4/76.5 mmHg と降圧効果を認め、投与開始 12 ヶ月後（又は中止時）には 131.4/74.5 mmHg へと下降した。承認時までの長期投与試験の投与 56 週における収縮期/拡張期血圧下降度の平均値は、本剤 AP 投与群で 34.0/21.4 mmHg であり、調査方法や指標は異なるが、本調査における平均血圧値の推移は承認時までの結果と同様の傾向を示した。

表 1 血圧値の推移

項目		観察時期					
		開始時	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	1093	889	1005	1056	1074	1100
	平均値±標準偏差※	150.5±18.6	135.4±15.9	134.2±14.8	133.9±15.0	132.9±14.6	131.4±14.0
拡張期血圧 (mmHg)	例数	1093	889	1005	1056	1074	1100
	平均値±標準偏差※	84.2±13.0	76.5±11.2	75.7±10.9	75.9±11.0	75.3±10.9	74.5±10.6

※平均値は Last Observation Carried Forward (LOCF) を用いて算出した。

血圧正常率：本剤投与開始 12 ヶ月後に血圧正常率（正常血圧（140/90 mmHg 未満）を達成した症例率）は、73.7%（811/1100 例）であり、承認時までの長期投与試験の投与 56 週における血圧正常率（本剤 AP 投与群で 87.0%（180/207 例））と比べて低かった。

目標血圧達成率：本剤投与開始 12 ヶ月後の目標血圧達成率（JSH2009 で定義された降圧目標（表 2）を達成した症例率）は 66.5%（731/1100 例）であり、調査方法や指標が異なるが、承認時までの長期投与試験の投与 56 週における目標血圧達成率（本剤 AP 投与群で 87.0%（180/207 例））と比べて低かった。

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

本調査における血圧正常率及び目標血圧達成率が承認時までの長期投与試験に比べて低かった理由として、申請者は、長期投与試験では、テルミサルタン 20 mg 及びアムロジピン 5 mg を 2 週間併用投与後、本剤 AP を 6 週間投与し、拡張期血圧がコントロールされ投与が継続された患者を対象として血圧正常化分類を集計していることが要因であると説明した。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、安全性の項と同様の背景要因が検討され、飲酒習慣の有無、血圧値の分類（JSH2009）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ついて申請者は以下のように説明した。

飲酒習慣の有無別の血圧正常率は、「無」の患者の 77.8%（451/580 例）に比べ「有」の患者では 68.6%（256/373 例）と低かった。飲酒習慣の有無によって血圧正常率に有意な差があった理由は

不明であるが、2 群間の血圧正常率の差は極端に大きくはないこと、血圧正常率が低かった飲酒習慣「有」でも約 7 割の患者は血圧コントロールされていたことから、飲酒習慣の有無は本剤の有効性に対して臨床的に問題となる要因ではないと考えられた。

本剤投与前の血圧値の分類 (JSH2009) による血圧正常率は、「正常血圧¹⁾」86.3% (88/102 例)、「正常高値血圧」86.0% (123/143 例)、「Ⅰ度高血圧」77.1% (370/480 例)、「Ⅱ度高血圧」62.7% (165/263 例)、「Ⅲ度高血圧」59.6% (59/99 例) であり、血圧値の分類が重症であるほど血圧正常率が低かった。血圧正常率は、140/90 mmHg 未満に血圧コントロールされた患者の割合を示すため、重症な患者ほど 140/90 mmHg 未満を達成するために必要な血圧下降度は大きくなるためと考えられた。

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、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、特定使用成績調査で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 15 歳未満の小児に対する使用例はなかった。また、本調査において妊娠検査が陽性の患者はいなかった。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 642 例が収集された。このうち 75 歳以上の患者は 332 例であった。65 歳以上の患者の副作用発現率は 6.1% (39/642 例) であり、65 歳未満の患者の 4.5% (21/467 例) と比べ高かったが、有意差は認められなかった。また、75 歳以上の患者の副作用発現率は 6.6% (22/332 例) であり、65 歳未満の患者 (4.5% (21/467 例)) 及び 65 歳以上 75 歳未満の患者 (5.5% (17/310 例)) での発現率と比べ高かったが、有意差は認められなかった。75 歳以上の患者で 3 件以上発現した副作用は、浮動性めまい及び血圧上昇各 4 件、高血圧 3 件であった。65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満の患者に比べて 75 歳以上の患者で発現率が 2 倍以上、かつ 75 歳以上の患者で 2 件以上発現した副作用は、浮動性めまい 1.2% (4 件) であった。65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満の患者で発現はなかったが、75 歳以上の患者で 2 件以上発現した副作用は、低血圧 2 件であった。75 歳以上の患者で発現した重篤な副作用は一過性脳虚血発作 1 件であり、転帰は回復であった。

有効性解析対象として 641 例が収集された。このうち本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧値データを有する症例は 65 歳以上の患者で 634 例、75 歳以上の患者で 329 例であった。65 歳以上の患者における本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧正常率は 74.9% (475/634 例) であり、65 歳未満の患者の 72.1% (336/466 例) との間に有意差は認められなかった。また、75 歳以上の患者における本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧正常率は 76.6% (252/329 例) であり、65 歳未満の患者の 72.1% (336/466 例) 及び 65 歳以上 75 歳未満の患者の 73.1% (223/305 例) との間に有意差は認められなかった。

¹⁾ 本剤投与前の血圧値の分類 (JSH2009) では「正常血圧」に該当するが、担当医師により高血圧と診断されていた症例

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 107 例が収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 12.1% (13/107 例) であり、「無」の患者の 4.7% (45/960 例) と比べて高かった。「有」の患者で 2 件以上発現した副作用は、高血圧 2 件であり、いずれも原疾患に関連する事象であった。「無」の患者に比べて「有」の患者で発現率が 2 倍以上、又は「無」の患者で発現がなく「有」の患者で 2 件以上発現した副作用はなく、腎機能障害を有する症例に特徴的な傾向は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した重篤な副作用 3 例 4 件のうち 2 例に発現した腎機能障害、慢性腎不全及び高カリウム血症各 1 件は、腎機能障害関連の合併症が起因していると考えられたが、いずれも転帰が回復であった。残りの 1 例に発現した心不全 1 件の転帰は死亡であり、該当症例の合併症に起因していると考えられた（「3. 副作用及び感染症」の項で後述）。また、本調査の安全性解析対象症例 1109 例のうち、投与開始時の eGFR (mL/min/1.73m²) を算出できた症例は 798 例であり、副作用発現率は 5.6% (45/798 例) であった。eGFR 別の副作用発現率は、「90 以上」3.9% (4/103 例)、「60 以上 90 未満」5.7% (26/454 例)、「30 以上 60 未満」5.1% (11/215 例)、「30 未満」15.4% (4/26 例) であり、「30 未満」の患者で高かったが有意差は認められなかった。「30 未満」の患者で 2 件以上発現した副作用はなかった。「90 以上」又は「60 以上 90 未満」の患者に比べて「30 以上 60 未満」又は「30 未満」の患者で発現率が 2 倍以上、かつ「30 以上 60 未満」又は「30 未満」の患者で 2 件以上発現した副作用はなかった。また、「90 以上」又は「60 以上 90 未満」の患者で発現がなく、「30 以上 60 未満」又は「30 未満」の患者で 2 件以上に発現した副作用は、低血圧 0.9% (2 件) であった。「30 未満」での副作用発現率は高かったが、各事象が 1~2 例のため、事象ごとの原因の特定には至らず、特徴的な傾向は認められなかった。「30 以上 60 未満」の患者で発現した重篤な副作用は、一過性脳虚血発作 1 件であり、転帰は回復であった。「30 未満」の患者で発現した重篤な副作用 3 例 4 件のうち、2 例に発現した腎機能障害、慢性腎不全及び高カリウム血症各 1 件は、腎機能障害関連の合併症が起因していると考えられたが、いずれも転帰が回復であった。残りの 1 例に発現した心不全 1 件の転帰は死亡であり、該当症例の合併症に起因していると考えられた（「3. 副作用及び感染症」の項で後述）。なお、腎機能障害を有する患者への投与については使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」で注意喚起を行っている。

有効性解析対象として 107 例が収集された。本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧値データを有する腎機能障害「有」の患者における本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧正常率は 68.9% (73/106 例) であり、「無」の患者の 74.5% (709/952 例) と比べ低かったが、有意差は認められなかった。また、eGFR 区分別の本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧正常率は、「90 以上」67.6% (69/102 例)、「60 以上 90 未満」74.6% (338/453 例)、「30 以上 60 未満」77.0% (164/213 例)、「30 未満」66.7% (16/24 例) であり、eGFR 区分別による有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝障害又は胆道障害に該当する症例が肝機能障害を有する患者と定義された。安全性解析対象として 128 例が収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 5.5% (7/128 例) であり、「無」の患者の 5.4% (51/943 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者で発現した重篤な副作用は 1 例 2 件（慢性腎不全及び高カリウム血症各 1 件）であり、転帰はいずれも回復であった。

有効性解析対象として 128 例が収集された。肝機能障害「有」の患者における本剤投与開始 12 ヶ月後の血圧正常率は 68.0% (87/128 例) であり、「無」の患者の 74.6% (697/934 例) と比べ低かったが、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

以下、本剤 AP を AP、本剤 BP を BP、AP か BP のいずれかが不明の場合を規格不明という。

再審査期間中に機構に報告された副作用は 38 例 53 件（AP 投与例 33 例、BP 投与例 4 例、規格不明例 1 例）、内訳は自発報告が 32 例 46 件、特定使用成績調査が 6 例 7 件であり、全て重篤であった。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、21 例 25 件（AP 投与例 18 例、BP 投与例 3 例）であり、そのうち転帰死亡の副作用は 3 例 8 件（いずれも AP 投与例）であった。死亡に至った 3 例について申請者は以下のように説明した。

肺炎、無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少症、多臓器不全、敗血症の 1 例（女性・79 歳）は、本剤投与開始約 4 ヶ月後に顆粒球減少、薬疹、血小板減少、カンジダ血症、呼吸不全、貧血、無顆粒球症及び汎血球減少症を発現し、肺炎及び敗血症による発熱をきたし、その後 1 ヶ月後に播種性血管内凝固による多臓器不全により死亡した。薬疹発現時に本剤、アロプリノール、アレンドロン酸ナトリウム、リマプロスト アルファデクス及びロキソプロフェンナトリウムを内服しており、無顆粒球症及び汎血球減少症による感染に端を発した、肺炎、敗血症、播種性血管内凝固、多臓器不全の一連の症状について、報告医はアロプリノールによる治療と関連ありとしている。また、アロプリノール及びロキソプロフェンナトリウムにおいて無顆粒球症の発現が知られていること、両剤が無顆粒球症発現の直前で投与開始されており、報告医は本剤との因果関係について可能性は低いと報告していることから、申請者は肺炎、無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少症、多臓器不全及び敗血症については本剤以外の要因による可能性が高いと考える。

心不全の 1 例（男性・63 歳）は、本剤投与開始約 1 年後に心不全を発現し死亡した症例であった。患者は透析を必要とする慢性腎不全、うっ血性心不全、慢性心不全及び糖尿病を合併しており、これらの基礎疾患に起因して発現した可能性が考えられるが、詳細な情報は得られておらず、本剤との因果関係は不明である。

死亡の 1 例（男性・30 歳）は、報告医が直接状況を確認していないため詳細が不明で、死亡原因も特定されておらず、本剤との因果関係を評価する上での情報が不足しており、本剤との因果関係は不明である。

使用上の注意に記載がない重篤な副作用 21 例 25 件の内訳は、脳梗塞が 2 件、その他はすべて 1 件ずつの報告であった。これらのうち、骨髄炎、骨髄異形成症候群、咽頭癌、腎細胞癌、意識変容状態、意識消失、スティーブンス・ジョンソン症候群、腎尿細管性アシドーシス及び前立腺障害（以上、AP 投与例）、並びに洞不全症候群、心房粗動及び圧迫骨折（以上、BP 投与例）については、報告者から詳細な情報を入手することができず、いずれも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。また、前述した転帰死亡 3 例 8 件以外の脳梗塞、一過性脳虚血

発作、急性心筋梗塞、狭心症及び膿疱性乾癬（いずれも AP 投与例）について、申請者は以下のよう
に説明した。

脳梗塞 2 例 2 件は、いずれも自発報告にて報告された症例である。1 例目は詳細情報が得られておらず、不明であった。2 例目は、本剤投与開始 6 日後に心房細動及び脳梗塞を発現した症例であった。患者は 74 歳と高齢で、高血圧を罹患しており、血圧コントロールも不良であったことから、脳梗塞発現のリスクが高い患者であったと考える。

一過性脳虚血発作 1 例 1 件は、特定使用成績調査から報告された症例で、本剤の投与開始約 9 ヶ月後に一過性脳虚血発作を発現した。当該事象を発現する約 4 ヶ月前の頭部 MRI/MRA にて陳旧性ラクナ梗塞の散在、脳萎縮、脳動脈硬化の所見が認められており、これらは本剤投与開始前から認められた所見であることが報告医より報告されている。また、本剤投与中の急激な降圧の発現も報告されていないことから、一過性脳虚血発作は患者が有していた素因に起因している可能性が高いと考える。

急性心筋梗塞 1 例 1 件は、特定使用成績調査から報告された症例である。心房細動を合併しており、脳梗塞の既往もあることから患者基礎疾患が急性心筋梗塞発症の誘因となった可能性があると考ええる。

狭心症 1 例 1 件は、自発報告にて報告された症例である。本剤投与開始直後から胸部不快感が発現し、その後、狭心症と診断され入院治療が行われた。本剤投与直後から狭心症によると考えられる症状が認められているものの、高血圧、糖尿病を罹病しており、基礎疾患が狭心症の発現に関与した可能性があり、本剤以外の要因の可能性もあると考える。

膿疱性乾癬 1 例 1 件は、自発報告にて報告された症例であり、本剤投与開始約 1 ヶ月後に膿疱性乾癬を発現した。被疑薬としてアトルバスタチンカルシウム水和物及びカルベジロールも報告されており、本剤以外の要因の可能性もあると考える。

以上より、いずれも本剤との関連が明確な症例の集積はなく、特段の対応は不要と考えるが、今後も引き続き情報収集に努めることとする。

また、BP の承認審査において、AP 再審査期間終了時までには検討が必要とされた BP の安全性に関する情報について、申請者は以下のように説明した。BP 承認取得後、AP とともに使用実態下における安全性に関する情報の収集を行い、当該集積情報に基づき AP とともに安全性上の懸念に関する有無について 3 ヶ月毎に検討を行った。その結果、AP 及び BP のいずれも現在までに使用実態下において特段の安全性上の懸念は認められなかった。

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。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に報告された副作用のうち、相互作用によると思われる症例は 6 例報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 例は、飲酒下で本剤を服用し、過度な降圧による気分不良（異常感）が発現したと推測された症例であったが、詳細は不明であった。

1 例は、ジゴキシンとの併用例で浮動性めまい及び動悸が報告された症例であった。本症例についてはジゴキシンの血中濃度測定は行われていないものの、本剤及びジゴキシン両剤とも当該有

害事象発現後も投与継続され、回復していることから、本剤と当該有害事象との因果関係はないと考えられた。なお、本剤の添付文書において、使用上の注意の「相互作用」の項で、ジゴキシンとの併用で「血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること」と記載し注意喚起を行っている。

1 例は、本剤を服用中の患者がヒアルロン酸含有の健康食品を摂取後に異常感及び悪心が発現したと報告された症例であったが、詳細は不明であった。

2 例は、いずれも本剤を服用中の患者が柑橘類を食した症例で、そのうち 1 例は低血圧、1 例は頭痛を発現したと報告された症例であった。いずれも「相互作用」の項で併用注意となっているグレープフルーツ以外の柑橘類を食した症例であるが詳細は不明であった。

1 例は、他院にて炭酸リチウムを処方中本剤が追加投与され、肝機能異常、腎機能障害及び洞不全症候群を認めたため入院となった症例であった。本症例は入院時、本剤の投与中止とともに血中リチウム濃度は正常範囲と報告され、血中リチウム濃度の上昇は認められていない。なお、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項で炭酸リチウムとの併用で「リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること」と記載し注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、ジゴキシンの併用による相互作用及び炭酸リチウムの併用によるリチウム中毒については、「相互作用」の項で既に注意喚起していること、その他の症例についてはいずれも相互作用と断定するには情報が不十分な症例であることから、使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと考えるが、今後も引き続き情報収集に努めると説明した。

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

本剤は、平成 26 年 5 月時点で、62 カ国で承認されている。再審査期間中に国内では、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、国外においてテルミサルタン又はアムロジピンとして 4 件の措置が報告された。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、平成 24 年 4 月にドイツにおいて企業中核データシート（以下、「CCDS」）の「警告」及び「注意」の項に「冠動脈疾患を有する糖尿病患者に対しアンジオテンシン受容体拮抗薬（以下、「ARB」）又はアンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害剤の使用により、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ので、本剤投与前に適切な検査を実施すべきであること」が追記されたものである。国内におけるテルミサルタン単剤による臨床試験及び製造販売後調査において本リスクは認められていない。本邦では、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又は予測できない心血管死発現リスクを追加する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不要と判断した。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、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又は予測できない心血管死発現リスクを本剤添付文書に追加する十分な根拠は再審査申請時点でもないと判断した。

2 報目は、平成 24 年 10 月に米国食品医薬品局により、ARB 又は ACE 阻害剤に対し、添付文書の「禁忌」及び「相互作用」の項に以下の内容が追記されたものである。

1) 糖尿病患者に本剤とアリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）を併用すると低血圧、

高カリウム血症及び腎機能障害のリスクを増加する可能性があるので、併用禁忌にすること。

2) 腎機能障害のある患者（GFR<60 mL/min）は本剤とアリスキレンの使用を避けること。

本邦では、平成 25 年 3 月 26 日付事務連絡に基づき、平成 25 年 3 月に国内添付文書に対して米国と同様の追記を行った。

3 報目は、平成 26 年 2 月にカナダ規制当局より、アリスキレンと ARB 又は ACE 阻害剤との併用は禁忌であり、これらの薬剤の安全な使用に関して、カナダにおける各製品の添付文書が改訂されたことが警告されたものである。本邦では、上述のとおり、平成 25 年 3 月に国内添付文書を改訂済みである。

4 報目は、平成 26 年 6～7 月に欧州医薬品評価委員会によって以下の内容が可決されたものである。

1) アリスキレン、ARB 又は ACE 阻害剤等の 2 剤併用投与は勧められない。

2) 特に糖尿病性腎症患者に対して、

① ACE 阻害剤と ARB とを併用させてはならない。

② 2 剤併用投与が絶対的に不可欠と考えられる症例の場合には専門医の監視のもと腎機能や電解質、血圧等の検査を綿密に行いながら併用投与を実施すべきである。

③ アリスキレンと ACE 阻害剤又は ARB を糖尿病及び腎不全患者に併用投与することは今後とも禁忌とすべきである。

本邦では、アリスキレンとの併用については上述のとおり、平成 25 年 3 月に国内添付文書の改訂を行っており、ACE 阻害剤との併用については平成 26 年 6 月 3 日付安全対策課長通知に基づき、併用注意の項に追記済みである。

以上の 4 報について、申請者は、日本の添付文書に既に記載済み又はその後追記されたもの、又は添付文書の改訂は不要と判断したものであることから、再審査申請時点では、使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと考えるが、今後も引き続き情報収集に努めることとすると説明した。

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、テルミサルタン及びアムロジピンとして機構に報告された研究報告はなかったが、テルミサルタン単剤として機構に報告された研究報告は 2 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、ARB のランダム化比較試験のメタ解析により、ARB に割り付けられた患者群において、コントロール群に比べ新規の癌発症リスクが有意に増加したという報告であった。検討した特定臓器の固形癌のうち、新規の肺癌のみがコントロール群に比べて ARB 群で有意に高かったが、癌による死亡には有意差がなかった。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群データを集めており、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）も検討されておらず、また、癌の診断基準の判定は臨床試験間で統一されていないため、解析データに限界がある。一方で、独バーリンガーインゲルハイム社が実施した 3 つの臨床試験（ONTARGET、TRANSCEND 及び PROfESS）のうち、ONTARGET 試験（100000 患者・年以上）の患者データでは、テルミサルタン／ラミプリル併用群において若

干の癌発現のリスク上昇がみられたが、テルミサルタン単独投与群とラミプリル単独投与群との間に有意差はなかった。なお、ラミプリルは国内では未承認であり、本剤の添付文書では ACE 阻害剤との併用は腎機能障害を起こすおそれがあるため、併用注意として注意喚起している。また、TRANSCEND 試験と PROFESS 試験の患者データでは、テルミサルタン投与群とプラセボ群で新規の癌発現率に有意差はなかった。テルミサルタンの非臨床試験において変異原性やがん原性は示されていない。以上より、これらの相反する所見から、本報告がテルミサルタン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く、現時点では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。

2 報目は、Taiwan National Health Insurance claims database を用い、新たに降圧薬による治療を開始した糖尿病患者 21750 例を対象に症例対照研究を行った結果、カンデサルタン及びテルミサルタンで悪性腫瘍が発現するリスクが増加する可能性があるという報告であった。本報告におけるテルミサルタンの癌発現リスクに対するオッズ比は 1.54 ではあるが、95%信頼区間は 0.97~2.43 で統計学的に有意ではないと判断され、ARB のうち、解析対象となったカンデサルタンとテルミサルタンの投与症例数が比較的少なかったことからオッズ比の信頼区間が広がったと考えられる。また、本報告の対象は糖尿病患者に限定されているが、糖尿病と発癌との関係が不明である。ARB 投与の有無以外に様々な交絡因子が関与すると考えられるが、本報告においてその調整方法が不明であり、結果の評価においてバイアスが存在すると考えられる。以上より、本報告がテルミサルタンの使用と癌の発現や増悪との関連性を積極的に示唆するものではなく、現時点では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。

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